

平成19年度 厚生労働科学研究

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

抄 録 集

平成20年2月7日（木）

平成20年2月8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・糖尿病戦略等研究
研究成果発表会（研究者向け）プログラム

〔厚生労働科学研究費研究成果等普及啓発事業〕

会 期	平成20年2月7日（木） 9：30～18：12 平成20年2月8日（金） 9：30～18：25
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20年2月7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）帝京平成大学現代ライフ学部 教授

小林 國男

1. 9：40～9：53

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

（演者）国立循環器病センター心臓血管内科 生理機能検査部長

後藤 葉 — 12

2. 9：53～10：06

「長期遠隔成績からみた糖尿病患者に対する至適冠血行再建法に関する研究」

（演者）国立循環器病センター心臓血管外科 部長

小林 順二郎 — 16

3. 10：06～10：19

「動脈硬化性疾患の発症予知・進展予防に関する研究」

（演者）国立循環器病センター研究所脈管生理部 部長

沢村 達也 — 22

4. 10：19～10：32

「日本人における動脈硬化性大動脈弁膜疾患の発症・進展予防に関する研究」

（演者）大阪大学臨床医工学融合研究教育センター 特任教授

山本 一博 — 26

10：32～10：37 《シート回収》

(座長) 財団法人歯科医療研修振興財団 専務理事

宮 武 光 吉

5. 10:37~10:50

「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 教授

中 原 俊 隆— 32

6. 10:50~11:03

「特定保健指導のアウトソーシング先に関するクオリティ評価ガイドの開発」

(演者) 産業医科大学副学長・産業医実務研修センター所長・教授

森 晃 爾— 36

7. 11:03~11:16

「わが国の女性における生活習慣病の実態把握と発症要因の探索及び介入に関する研究」

(演者) 東京女子医科大学産婦人科学教室 主任教授

太 田 博 明— 40

8. 11:16~11:29

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

(演者) あいち健康の森健康科学総合センター 副センター長兼健康開発部長

津 下 一 代— 44

9. 11:29~11:42

「メタボリックシンドロームの保健指導に歯科的な観点を導入することの効果に関する研究」

(演者) 大分大学医学部 教授

柳 澤 繁 孝— 48

11:42~12:45 《昼食》

(座長) 福岡県済生会二日市病院 顧問

竹 下 彰

10. 12:45~12:58

「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) 財団法人結核予防会第一健康相談所 所長

岡 山 明— 52

11. 12:58~13:11

「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— 58

12. 13:11~13:24

「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循環病態内科学 教授

筒 井 裕 之— 62

13. 13:24~13:37

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

(演者) 国立循環器病センター臨床研究開発部 部長

北風政史—66

13:37~13:42 《シート回収》

(座長) 杏林大学医学部 教授

山田 明

14. 13:42~13:55

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

(主任研究者) 国立循環器病センター動脈硬化代謝内科 部長

吉政康直—70

(一部代理演者) 国立循環器病センター予防検診部 医長

小久保喜弘

15. 13:55~14:08

「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 小児科部長

吉永正夫—76

16. 14:08~14:21

「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—80

17. 14:21~14:34

「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」

(演者) 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学 教授

下川宏明—84

18. 14:34~14:47

「多施設共同研究：小児・思春期(若年)発症2型糖尿病の合併症発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

内湯安子—90

14:47~15:00 《コーヒーブレイク》

(座長) 独立行政法人国立病院機構 理事長

矢崎義雄

19. 15:00~15:13

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

(演者) 国立国際医療センター糖尿病・代謝症候群診療部長

野田光彦—96

20. 15:13~15:26

「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— 100

21. 15:26~15:39

「2型糖尿病患者のQOL、血管合併症及び長期予後改善のための前向き研究」

(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— 104

22. 15:39~15:52

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

(主任研究者) 東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科 教授

門 脇 孝— 108

15:52~15:57 《シート回収》

(座長) 独立行政法人国立病院機構 理事長

矢 崎 義 雄

23. 15:57~16:10

「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— 114

24. 16:10~16:23

「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」

(演者) 京都大学大学院医学研究科 教授

北 徹— 120

25. 16:23~16:36

「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) 兵庫医科大学内科学循環器内科 教授

増 山 理— 126

26. 16:36~16:49

「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— 130

16:49~16:54 《シート回収》

糖尿病戦略等研究

- (座長) 関西電力病院 院長 清野 裕
27. 16:54~17:07
「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 昌一 136
28. 17:07~17:20
「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 — 142
(代理演者) 国立国際医療センター糖尿病・代謝症候群診療部長 野田 光彦
29. 17:20~17:33
「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長 小林 正一 148
30. 17:33~17:46
「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 栄一 — 152
31. 17:46~17:59
「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 — 156
32. 17:59~18:12
「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 — 160
(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 室長 泉 和生

平成20年2月8日(金)

- (座長) 昭和大学 名誉教授 杉崎 徹三
33. 9:30~9:43
「疾病予防サービスの制度に関する研究」
(演者) 東京大学大学院医学系研究科循環器内科 教授 永井 良三 — 166
34. 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学 教授 上島 弘嗣 — 170
35. 9:56~10:09
「健康診査の精度管理に関する研究」
(演者) 国際医療福祉大学三田病院検査部 教授 渡邊 清明 — 174
36. 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 — 180
37. 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 — 184
- 10:35~10:40 《シート回収》
- (座長) 足利赤十字病院 院長 福内 靖男
38. 10:40~10:53
「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 — 190
39. 10:53~11:06
「超急性期脳梗塞患者の救急搬送及び急性期病院受け入れ体制に関する実態調査研究」
(演者) 川崎医科大学脳卒中医学 教授 木村 和美 — 196
40. 11:06~11:19
「急性心筋梗塞症と脳卒中に対する超急性期診療体制の構築に関する研究」
(演者) 国立循環器病センター 心臓血管内科緊急部長 野々木 宏 — 202

41. 11:19~11:32

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

(演者) 帝京大学医学部救命救急センター 教授

坂本 哲也 — 206

42. 11:32~11:45

「自動体外式除細動器 (AED) を用いた心疾患の救命率向上のための体制の構築に関する研究」

(演者) 兵庫医科大学救急・災害医学 教授

丸川 征四郎 — 212

11:45~12:45 《昼食》

(座長) 神奈川県立保健福祉大学保健福祉学 部長

中村 丁次

43. 12:45~12:58

「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」

(演者) 女子栄養大学食生態学研究室 教授

武見 ゆかり — 218

44. 12:58~13:11

「保健・医療サービス等における栄養ケアの基盤的研究」

(演者) 聖徳大学人文学部人間栄養学科 准教授

須永 美幸 — 222

45. 13:11~13:24

「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」

(演者) 女子栄養大学給食・栄養管理研究室 教授

石田 裕美 — 226

46. 13:24~13:37

「食育を通じた健康づくり及び生活習慣病予防戦略に関する研究」

(演者) 独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム 研究員

荒井 裕介 — 230

47. 13:37~13:50

「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創成科学研究院国際栄養学 教授

山本 茂 — 234

13:50~13:55 《シート回収》

(座長) 茨城キリスト教大学生生活科学部 教授

板倉 弘重

48. 13:55~14:08

「『日本人の食事摂取基準』策定のための文献学的研究」

(演者) 東京大学大学院医学研究科 教授

佐々木 敏 — 240

49. 14:08~14:21
「日本人の食事摂取基準の活用方法に関する検討」
(演者) 独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム
国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー 由田克士—244

50. 14:21~14:34
「日本人の食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築に関する研究—微量栄養素と多量
栄養素摂取量のバランスの解明—」
(演者) 滋賀県立大学人間文化学部 教授 柴田克己—248

51. 14:34~14:47
「エネルギー必要量推定法に関する基盤的研究」
(演者) 独立行政法人国立健康・栄養研究所健康増進プログラム
エネルギー代謝プロジェクトリーダー 田中茂穂—252

14:47~15:00 《コーヒーブレイク》

(座長) 愛知県がんセンター 名誉総長 富永祐民

52. 15:00~15:13
「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研究室 教授 大和 浩—258

53. 15:13~15:26
「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—262

54. 15:26~15:39
「未成年の喫煙・飲酒状況に関する実態調査研究」
(主任研究者) 日本大学医学部公衆衛生学部門 教授 大井田 隆—266
(代理演者) 鳥取大学医学部環境予防医学分野 准教授 尾崎 米厚

55. 15:39~15:52
「各種禁煙対策の経済影響に関する研究」
(演者) 奈良女子大学保健管理センター 教授 高橋 裕子—272

56. 15:52~16:05
「わが国における飲酒の実態ならびに飲酒に関連する生活習慣病、公衆衛生上の諸問題とその対
策に関する総合的研究」
(演者) 慶應義塾大学 名誉教授 石井 裕正—276

16:05~16:10 《シート回収》

(座長) 山口大学 名誉教授

河合伸也

57. 16:10~16:23

「健康づくりのための運動基準・エクササイズガイド改定に関する研究」

(演者) 独立行政法人国立健康・栄養研究所 健康増進プログラムリーダー 田畑 泉—282

58. 16:23~16:36

「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」

(演者) 東京医科大学公衆衛生学 主任教授 下光輝 —286

59. 16:36~16:49

「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 研究員 田辺 解—290

60. 16:49~17:02

「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—294

(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

17:02~17:07 《シート回収》

(座長) NTT東日本関東病院耳鼻咽喉科 部長

深谷 卓

61. 17:07~17:20

「健康寿命の地域指標算定の標準化に関する研究」

(演者) 藤田保健衛生大学医学部衛生学講座 教授 橋本修二—300

62. 17:20~17:33

「都道府県等の生活習慣病リスクの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—304

63. 17:33~17:46

「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系 教授

内山 真—308

64. 17:46～17:59

「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教養分野 准教授

上岡 洋 晴 — 312

65. 17:59～18:12

「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 — 316

66. 18:12～18:25

「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 — 322

平成20年2月7日(木)

(9:40~10:32)

座長
小林 國男 / 帝京平成大学現代ライフ学部 教授

研究課題 虚血性心疾患に対する外来型心臓リハビリテーションの有効性のエビ
デンスの確立と普及方策の検討に関する多施設研究
課題番号 H19 - 循環器(生習) - 一般 - 011
主任研究者 国立循環器病センター・生理機能検査部長
後藤葉一

1. 本年度の研究成果

【本研究の背景と目的】虚血性心疾患に対する運動療法と二次予防患者教育を柱とする包括的心臓リハビリテーション(心臓リハ)は、運動耐容能、冠危険因子、QOL、および長期生命予後を改善することが欧米データで示されている(Am J Med 2004;116:682-697)。ところが循環器病研究委託費(15 指-2)研究班の全国実態調査によると、日本循環器学会循環器専門医研修病院 526 病院のうち、急性心筋梗塞患者に対して退院後の外来通院型心臓リハを実施していたのはわずか 9%にすぎず(心臓リハビリテーション 2006;11:36-40)、入院治療を受けた急性心筋梗塞患者のうち退院後に外来通院型心臓リハに参加する患者は 4~8%にすぎないと推測され(Circulation J 2007;71:173-179)、欧米に比べ心臓リハ、特に外来通院型心臓リハの普及の遅れが著しいことが明らかにされた。

したがって本研究の目的は、わが国において「退院後の外来通院型心臓リハを全国津々浦々に広く普及させる」ことをめざして、有効性のエビデンスの確立および普及方策の検討を多施設研究として実施することである。

【当初計画】虚血性心疾患患者に対する外来通院型心臓リハの有効性を前向き登録研究および後ろ向き多施設調査により検討し、わが国におけるエビデンスの構築を行う。一部の疾患については、前向き無作為割り付け試験を実施する。また海外において成功的に第Ⅱ相心臓リハを実施している施設の実情を調査することにより、わが国における普及の遅れの構造的な理由を明らかにする。これらの成果を統合的に分析することにより、全国的な普及促進のための具体的方策を提言するとの計画を立てた。

【前向き登録研究】本年度の成果として、虚血性心疾患に対する外来通院型心臓リハの有効性を検討するための前向き登録研究プロトコルを策定した。これまでの循環器病研究委託費研究班(11 公-7、15 指-2)の経験によると、心臓リハ(運動療法)試験研究への症例組み込みは薬物投与試験研究と異なり、対象症例の就労状況・居住地の遠近・運動への嗜好に大きく影響され、特に通院型監視下運動療法への「無作為割り付け試験」は参加承諾例が少なく、多数例の組み込みが困難であると考えられた。従って分担研究者の施設を中心的な研究施設としつつ、他の心臓リハ実施施設にも参加を促し、全国規模の多施設前向きレジストリー研究とした。対象疾患は、急性心筋梗塞、狭心症、冠動脈バイパス術後、慢性心不全症例である。

症例登録のための web 登録システムの作成を NTT データ(株)に依頼し、あらかじめ事務局に登録された医師が各施設から匿名化されたデータ入力できるシステムが平成 19 年 11 月から運用可能となった。また本前向き登録の研究計画が平成 19 年 9 月 27 日に国立循環器病センター倫理委員会で承認され、引き続き各施設の倫理委員会で審査され、

現在のところ約半数の施設で承認されている。症例登録を12月から開始したところである。

なお海外からの報告では心臓リハの長期予後効果の検証には3～5年が必要とされている(Circulation 2005;111:369-376)ことから、本厚生労働科学研究費の研究期間内に追跡が完了しない可能性もあるので、3年終了後も何らかの方法で予後調査を継続できる方法を検討することとした。

【前向き無作為割り付け試験】

前述のとおり、心臓リハ運動療法の領域では、前向き無作為割り付け試験に多数例を組み込むことは困難と予想されるので、特定の病態を有する少数(50～100例程度)の症例を対象としてプロトコルを計画することとした。班会議において決定された対象は、植え込み型除細動器・心室再同期療法を受けた患者および薬物溶出ステント埋め込み治療後の患者である。現在プロトコルを作成中である。

【後ろ向き調査】急性心筋梗塞後患者を対象とした心臓リハの有効性に関する後ろ向き調査は循環器病研究委託費(15指-2)研究班において実施されたので、それ以外の虚血性心疾患(狭心症、冠動脈バイパス術後、慢性心不全)に対する心臓リハの実施状況および有効性について後ろ向きに全国調査を実施することが班会議にて決定された。現在、調査票の作成作業が進行中である。今後、倫理委員会での承認後、直ちに後ろ向き調査を開始する予定である。

【海外施設調査】米国では10年以上前からほとんどすべてが外来通院型心臓リハであり、伝統的に入院型心臓リハが実施されていたドイツでも、近年外来通院型心臓リハが普及しつつある。したがって海外、特に欧米において成功的に外来通院型心臓リハを実施している主要施設の実情を主として郵送法により調査し、収集されたデータをわが国の実状と比較することにより、わが国における普及の遅れの構造的理由を明らかにし、普及促進方策検討の基礎資料とすることが班会議にて決定された。

調査項目は、施設設備規模、医療スタッフおよび事務スタッフの配置、急性期治療から回復期心臓リハへの移行システム、緊急心事故への対応体制、患者の通院手段、患者の費用負担、健康保険の適応などとする。現在、調査対象施設を推薦していただくようヨーロッパ心臓学会および米国心肺リハビリテーション学会の担当医師に依頼中である。

2. 前年度までの研究成果

該当なし

3. 研究成果の意義および今後の発展

すでに述べたとおり、わが国では、欧米に比較して心臓リハの普及が大幅に遅れており、特に外来通院型心臓リハの普及の遅れが著しい。したがってわが国における今後の方向性として、入院型の心臓リハビリ施設を増加させることよりも、「退院後の外来通院型心臓リハを全国津々浦々に広く普及させる」ことこそが重要である。本研究において期待される成果として、わが国における虚血性心疾患に対する外来通院型心臓リハのエビデンスが構築されること、海外施設における成功事例を参考としてわが国で普及が遅

れている構造的原因を解明できること、が挙げられ、これらの成果を踏まえて、わが国に心臓リハを広く普及させるための具体的方策を提言できると考えている。

心臓リハの広範な普及が実現できれば、運動耐容能や QOL が改善することにより、虚血性心疾患患者の退院後の生活がより快適になり、高齢患者においては、「心臓病による寝たきり化」を防止でき、より活動的な社会生活を継続できることが期待される。また冠危険因子の改善および運動の抗動脈硬化作用により、死亡や再入院防止による長期予後の改善が得られ、「健康寿命の延伸」が期待できる。さらに再発や再入院の減少の結果、医療費を抑制できる可能性がある。

4. 倫理面への配慮

虚血性心疾患に対する心臓リハにおいて、欧米では約 6 万人・時間に 1 件の心停止が生じるとされ、わが国の委託研究班(15 指-2)の成績では回復期心臓リハ正規プログラム中の致死的事故は約 40 万人・時間で 0 件であった。心臓リハ自体はすでに健康保険適応が認められた通常の医療行為であり、本研究においては、保険診療の範囲を超えた特別な介入を実施する計画はない。したがって対象患者に対して、通常的心臓リハ診療において予測される以上の身体的危険性や不利益が生じることはない。

本研究は、疫学研究倫理指針および臨床研究倫理指針に従って実施される。調査結果は個人名が特定できない形で集計し、本研究の目的のみに使用する。この研究への参加によって患者の個人情報外部へ漏れたりプライバシーが侵害されたりすることが無いように留意する。

前向き研究においては、文書による同意を取得する。後ろ向き調査において予後調査など新たな情報を取得する場合は、文書による本人または代諾者の同意を取得する。後ろ向き調査において既存資料のみを用いる場合は、疫学研究倫理指針の規定に従う。

本研究への協力の同意は強制ではなく研究対象者の自由意思によるものであり、同意しなくても研究対象者の不利益になることはない。

この研究は、国立循環器病センターおよび各分担研究者施設の倫理委員会で研究計画書の内容及び実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面が審議される。

5. 発表論文集

- 1) Yasuda S, Miyazaki S, Kinoshita H, Nagaya N, Kanda M, Goto Y, Nonogi H. Enhanced cardiac production of matrix metalloproteinase-2 and -9 and its attenuation associated with pravastatin treatment in patients with acute myocardial infarction. Clin Science 112: 43-49, 2007
- 2) Goto Y, Saito M, Iwasaka T, Daida H, Kohzuki M, Ueshima K, Makita S, Adachi H, Yokoi H, Omiya K, Mikouchi H, Yokoyama H. Poor Implementation of Cardiac Rehabilitation despite Broad Dissemination of Coronary Interventions for Acute Myocardial Infarction in Japan: A Nationwide Survey. Circulation J 71: 173-179, 2007
- 3) Takashima N, Shioji K, Kokubo Y, Okayama A, Goto Y, Nonogi H, Iwai N.

Validation of the association between the gene encoding proteasome subunit alpha type 6 and myocardial infarction in a Japanese population. Circulation J 71: 495-498, 2007

- 4) Nishi I, Noguchi T, Furuichi S, Iwanaga Y, Kim J, Ohya H, Aihara N, Takaki H, Goto Y. Are cardiac events during exercise therapy for heart failure predictable from the baseline variables? Circulation J 71: 1035-1039, 2007

6. 研究組織

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

研究課題 長期遠隔成績からみた糖尿病患者に対する至適冠血行再建法に関する研究
課題番号 H19-循環器(生習)一般-013
主任研究者 (所属施設・職名) 国立循環器病センター 心臓血管外科 部長
(氏 名) 小林順二郎

1. 本年度の研究成果

本研究は、糖尿病を有する虚血性心疾患患者に対する冠動脈バイパス手術(CABG)もしくはカテーテルによる血管形成治療(PCI)を行った症例を登録し、この予後を調査し、糖尿病の重症度、合併症の有無、冠動脈病変の特徴などとの関連を調べる、多施設レトロスペクティブコホート研究である。結果としてより適した治療方針選択できることで今後の診療に還元することが出来る。計画の初年度である本年度は、まず施設ごとの冠動脈病変や糖尿病治療、外来加療の現況を把握しデータとして入力する項目を決定、データベースの作成を行った。各施設での倫理委員会承認後、登録開始予定で、当センターでは本年中に開始できる見通しである。登録に際しては、治療後5年以上経過した症例から開始することとして、より長期の予後調査とする。

2. 前年度までの研究成果

該当なし

3. 研究成果の意義及び今後の発展

現在、臨床において適用されている虚血性心疾患治療のガイドラインは、これまでに報告されている主に欧米で行われた大規模研究の結果に基いている。このなかで、多枝病変例に対するPCIとCABGを比較した **prospective randomized study**、および冠動脈多枝病変例に対してPCIもしくはCABGを施行した症例の登録研究の結果によると、CABGもしくはPCI後の心事故発生、再治療率についてはPCIが多く、また、生存率についても複数の大規模研究からCABGが優位との報告がなされている。医療費に関しても短期的にはCABGが高いが、PCIを繰り返して入院すると、逆にPCIの費用が高くなると報告されている。

これらの研究は対象数が多く信頼性の高いものであるが、これらの結果を本邦の現在の診療に対してそのまま適用することには多くの議論の余地があるといわざるを得ない。問題点としては、まず、CABGについては、上記の研究時には、人工心肺使用の手術が基本となり、10年後には半数が閉塞するとされる静脈グラフトの使用頻度が高かった。これに対して、現在はより長期のグラフト開存が期待できる内胸動脈、橈骨動脈などの動脈グラフトが複数使用されることが標準的となっている。また、特に本邦では、心拍動下冠動脈バイパス手術が標準となっており手術リスクの軽減に大きな役割を果たしている。また、人工心肺装置を使用しない点で材料費や人件費などコストの面でも従来の手術方法と比較してメリットが大きいなど、治療の状況には大きな変化がある。また、PCIについても、血管拡張に加え、薬剤溶出性ステントの出現や血管内視鏡の多用など使用されるカテーテルやステント、映像機器・使用する材料の進歩には目覚ましいものがある。

本研究では、これらの問題点や本邦独特の実情を踏まえ、CABGとPCIとの長期予後と比較する。さらに、糖尿病のなかでも予後と関連する可能性がある合併症の有無や、網膜症や検査結果等によりより詳細に分類しこれらと心事故の発生や、再治療率などとの関連を調査する。これより得られる成果は、本邦の実情に合致し今後の診療により反映しやすいものとなり、結果として糖尿病患者の予後の改善という結果につながることを期待できる。

4. 倫理面への配慮

疫学研究に関する倫理指針に基づき以下のように行う。

- ・ 本研究は、介入試験ではなく、また、人体から採取された試料を用いる研究ではなく、レトロスペクティブに既存資料等を用いる観察研究である。
- ・ 疫学研究に関する倫理指針の「7. 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等」の項目の細則に定められたインフォームド・コンセントの手続の免除に以下のように合致すると考えられ、研究対象者から個別にインフォームド・コンセントを取得することを予定していない。
 - ① 本研究は、すでに存在する情報について過去にさかのぼって調査する方法であるため、研究対象者に対して最小限の危険を超える危険を含まない。
 - ② 個人情報には厳重に保護し、取扱いには十分留意する。集計・解析にあたっては、匿名化することで、研究対象者の不利益が生じないよう配慮する。
 - ③ 本研究では、CABG および PCI 後の死亡率および合併症発症率に影響を与える術前 (PCI 前) 因子を調査する。参加施設では術後外来フォローは他院で行なわれることが通常であり、これら患者または代諾者からインフォームド・コンセントを取得することはほぼ不可能である。
 - ④ 各施設において、資料の内容収集・利用の内容を、その方法も含めて提示し、研究対象者に対して広報し不参加の意思表示の機会を作る。

5. 発表論文集 (業績多数の為 2007 年のみ記載)

1. Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O, Niwaya K, Funatsu T, Brik A, Yagihara T, Kitamura S. Graft design strategies with optimum antegrade bypass flow in total arterial off-pump coronary artery bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:276-82.
2. Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H, Shimomura H, Kimura K, Ogata Y, Sakaino N, Kitagawa A; MUSASHI-AMI Investigators. Usefulness of hydrophilic vs lipophilic statins after acute myocardial infarction: subanalysis of MUSASHI-AMI. *Circ J* 2007;71:1348-1353.
3. Makino H, Doi K, Hiuge A, Nagumo A, Okada S, Miyamoto Y, Suzuki M, Yoshimasa Y. Impaired flow-mediated vasodilatation and insulin resistance in type 2 diabetic patients with albuminuria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Sep 26
4. Nakayama M, Kudoh T, Kaikita K, Yoshimura M, Oshima S, Miyamoto Y, Takeya M, Ogawa H. Class A macrophage scavenger receptor gene expression levels in peripheral blood mononuclear cells specifically increase in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis.* 2007 Oct 16
5. Okada S, Makino H, Nagumo A, Sugisawa T, Fujimoto M, Kishimoto I, Miyamoto Y, Kikuchi-Taura A, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y. Circulating CD34-positive cell number is associated with brain natriuretic peptide level in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care.* 2007 Oct 24
6. 岡村吉隆: オープニングリマークス 冠疾患における MDCT の有用性. *日本冠疾患誌* 13: 50; 2007

7. A Hatada, T Yoshimasu, M Kaneko, M Kawago, M Yuzaki, K Honda, M Iwahashi, H Hayashi, S Yamamoto, Y Nishimura, T Hiramatsu, Y Okamura Relation of waveform of transit-time flow measurement and graft patency in coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 134: 789-91. 2007
8. 坂口 尚、川筋道雄.虚血性心疾患-術式の変遷.心臓血管外科学テキスト.龍野勝彦編.中外医学社.p216-220,2007.
9. 萩原正一郎、川筋道雄.冠動脈バイパス術 (on-pump CABNG) . Clinical Engineering 18:293-297,2007.
10. 片山幸広、川筋道雄.塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) による冠血管新生療法.脈管学 47:235-239,2007.
11. Reverse remodeling after coronary artery bypass grafting in ischemic cardiomyopathy: assessment of myocardial viability by delayed enhanced magnetic resonance imaging can help cardiac surgeons. Ogawa M, Doi K, Fukumoto A, Yaku H. Interact Cardiovasc Thorac Surg 6: 673-5, 2007
12. Surgical ventricular restoration based on evaluation of myocardial viability with delayed-enhanced magnetic resonance imaging. Ogawa M, Yaku H, Doi K, Kambara T, Koushi K, Okawa K. Gen Thorac Cardiovasc Surg 55(4): 149-57, 2007

6. 研究組織

①研究者名	② 分 担 す る 研 究 項 目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属機関及び 現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機関に おける職名
小林順二郎	集積データの 分析・総括	大阪大学医学部 昭和 55 年卒 医学博士 心臓血管外科学	国立循環器病センター 心臓外科学	心臓血管 外科部長
田林暁一	データ集積	東北大学医学部 昭和 47 年卒 医学博士 心臓血管外科学 (後天性心疾患)	東北大学大学院医学系 研究科・心臓血管外科学	教授
山本文雄	データ集積	鳥取大学医学部 昭和 50 年卒 医学博士 心臓血管外科学	秋田大学医学部 心臓血管外科学 (心保存)	教授
落 雅美	データ集積	日本医科大学 昭和 50 年卒 医学博士 一般外科学	日本医科大学附属病院 心臓血管外科学	教授
田鎖 治	データ集積	昭和医科大学 昭和 61 年卒 医学博士 循環器外科学	NTT 東日本関東病院 心臓血管外科学	心臓血管 外科部長

夜久 均	データ集積	京都府立医科大学 昭和 57 年卒 医学博士 心臓血管外科学	京都府立医科大学 心臓血管外科学 (虚血性心疾患の外科 治療)	教授
田代 忠	データ集積	鹿児島大学医学部 昭和 51 年卒 医学博士 心臓外科学	福岡大学医学部 心臓血管外科学	教授
岡林 均	データ集積	京都大学医学部 昭和 51 年卒 医学博士 心臓血管外科学	岩手医科大学 後天性心疾患外科学	教授
川筋道雄	データ集積	金沢大学医学部 昭和 49 年卒 医学博士 心臓血管外科学	熊本大学大学院医学薬学 研究部 心臓血管外科学	教授
坂田隆造	データ集積	京都大学医学部 昭和 50 年卒 医学博士 心臓血管外科学	鹿児島大学大学院医歯学 総合研究科 心臓血管外科学 (動脈グラフトの薬理学 的特性・体外循環中の 脳保護)	教授
山寄健二	データ集積	北海道大学医学部 昭和 61 年卒 医学博士 心臓外科学	東京女子医科大学 心臓外科学 (心不全に対する補助人 工心臓)	講師
佐藤敏彦	データ集積	慶応義塾大学大学院 平成 2 年卒 医学博士 公衆衛生学	北里大学 公衆衛生学	助教授
川村 淳	データ集積	京都大学医学部 昭和 57 年卒 医学博士 循環器内科学	国立循環器病センター 内科学 (虚血性心疾患)	医長
大塚頼隆	データ集積	久留米大学医学部 平成 5 年卒 学位なし 心臓血管内科学	国立循環器病センター 内科学 (虚血性心疾患)	医師
宮本恵宏	データ集積	京都大学大学院 平成 9 年卒 医学博士 一般内科学	国立循環器病センター 内科 (糖尿病)	医長
中嶋博之	データ集積	千葉大学医学部 平成 7 年卒 学位なし 心臓外科学	国立循環器病センター 心臓血管外科学	医師
船津俊宏	データ集積	大阪大学 平成 4 年卒 医学博士 一般外科学	国立循環器病センター 心臓外科学	医師

木村一雄	データ集積	横浜市立大学医学部 昭和 54 年卒 医学博士 循環器内科学	横浜市立総合医療センター・循環器内科 虚血性心疾患	教授
岡村吉隆	データ集積	和歌山医科大学 昭和 42 年卒 医学博士 循環器内科学	和歌山医科大学 心臓血管外科学	教授
宮崎俊一	データ集積	京都大学医学部 昭和 54 年卒 医学博士 循環器内科学	近畿大学 循環器内科学	教授
住吉徹哉	データ集積	岐阜大学医学部 昭和 48 年卒 医学博士 循環器内科学	榊原記念クリニック 循環器内科学 (虚血性心疾患)	副院長
高梨秀一郎	データ集積	愛媛大学医学部 昭和 59 年卒 学位なし 心臓血管外科学	榊原記念病院 心臓血管外科学	心臓血管 外科部長
伊藤 彰	データ集積	徳島大学医学部 昭和 59 年卒 医学博士 循環器内科学	大阪市立総合医療センター・循環器内科学 虚血性心疾患	心臓血管外科 部長

MEMO

Blank lined area for writing the memo content.

研究課題 動脈硬化性疾患の発症予知・進展予防に関する研究

課題番号 H19—循環器—014

主任研究者 国立循環器病センター研究所脈管生理部 部長
沢村 達也

1. 本年度の研究成果

①酸化LDL受容体LOX-1の病態における意義の解明、②LOX-1を利用した血中酸化LDL(LOX-1リガンド)およびLOX-1測定法の確立と有用性の検証、③動脈硬化危険因子が作用する血管壁の新しい重要分子の同定、の3つを本研究の中心課題として研究を行った。

①酸化LDL受容体LOX-1の病態における意義の解明

動脈硬化は、内皮機能異常からはじまる炎症性疾患として捉えることができる。不安定化した動脈硬化巣の破綻により生じた急性冠症候群・急性心筋梗塞は、心筋の虚血性傷害をきたす。この一連の過程におけるLOX-1の重要性を明らかにするために、A:動脈硬化初期病変としての血管壁脂質沈着、B:血栓形成過程、及びC:動脈硬化形成・虚血心筋傷害に関する検討を行った。

①-A 初期動脈硬化病変としての血管壁脂質沈着に対するLOX-1の意義

動脈硬化巣形成機転において、動脈壁脂肪沈着は初期病変として重要である。我々は、血管壁脂質沈着におけるLOX-1の重要性を、食塩・高脂質食負荷の脳卒中易発症高血圧自然発症ラット(SHR-SP)を用いて検討した。SHR-SPラットに食塩・高脂肪食負荷飼育をすると、1-2週間の期間で腸管膜動脈に、動脈硬化初期病変に類似した脂質沈着が生じることが報告されている。本研究ではこの系を利用し、LOX-1の意義を解析した。食塩・高脂質食負荷により、SHR-SPラットにおいては、経時的に血管を取り囲むリング状の脂肪沈着が誘導されたが、WKYラットでは認めなかった。SHR-SP腸管膜動脈におけるLOX-1の発現、及び活性酸素産生は、WKYラットに比べて著明に亢進しており、食塩・高脂質食負荷にて誘導された血管壁脂肪沈着部位は、LOX-1の発現及び、活性酸素産生部位と相関していた。さらに抗LOX-1中和抗体(10mg/kg)による前処置により、SHR-SPラットで認められた血管壁の脂肪沈着は著明に抑制された。またSHR-SPラットより摘出した腸管膜動脈は、酸化LDLの取込みが亢進しており、これは抗LOX-1抗体によって抑制された。さらに、血圧低下を認めない容量(0.1mg/kg/d)のアングiotenシンII受容体拮抗剤テルミサルタン及び、ビタミンEは血管壁脂肪沈着を抑制した。このように、高脂血症、高血圧下における血管壁の脂肪沈着に、LOX-1を介する酸化ストレスの増大が関与していることが示された。

①-B 血栓形成過程におけるLOX-1の意義

ラットにおいて抗LOX-1ブロッキング抗体は、出血時間を延長させ、血小板凝集を抑制した。また抗LOX-1抗体前処置により、ラット大腿動脈血栓モデルにおいて血栓形成は有意に抑制された。さらにLOX-1欠損マウスでは、野生型マウスに比べて、出血時間の延長、血小板凝集の抑制を認め、また塩化鉄誘導頸動脈血栓モデルでは血栓形成が抑制されていた。内皮LOX-1、血小板LOX-1の血栓形成への関与を標識血小板交差投与実験にて検討したところ、内皮及び血小板に発現するLOX-1の両者が、血栓形成には関与していることを見出した。ヒト血小板を用いた検討においても、抗LOX-1抗体の血小板凝集抑制作用が認められた。

①-C 動脈硬化形成、虚血心筋傷害におけるLOX-1の意義

LOX-1の動脈硬化巣形成機転におけるin vivoでの意義、及び、虚血心筋におけるLOX-1の病態生理的意義をLOX-1KOマウスを用いて検証した。動脈硬化における意義の検討には、LDLRKOマウスと交配し、LDLR/LOX-1ダブルノックアウト(LDLR/LOX-1 KO)マウスを作成した。心筋虚血における検討では、左冠動脈を結紮後に再灌流させる虚血再灌流モデルを用いた。内皮機能に関する検討では、野生型マウスでは、酸化LDLにより内皮依存性拡張反応が抑制されたが、LOX-1欠損マウスでは抑制されなかった。脂肪食負荷によりLDLRKOマウスの大動脈壁に著明な脂質沈着を認めたが、LDLR/LOX-1 KOマウスでは、脂質沈着が有意に抑制されていた。また大動脈の内膜肥厚も、LDLRKOマウスに比べてLDLR/LOX-1 KOマウスでは抑制されていた。心筋虚血再灌流傷害に関する検討では、野生型マウスでは、虚血再灌流後に、左室収縮能の低下を認めたが、LOXKOマウスでは、虚血再灌流後心機能は保

たれ、同時に心筋壊死巣は有意に減少していた。

②LOX-1を利用した血中酸化LDL(LOX-1リガンド)およびLOX-1測定法の確立と有用性の検証

高脂血症、糖尿病、高血圧、メタボリック症候群など冠動脈危険因子が、心血管病の発症に深く関連している。しかし、狭心症や心筋梗塞などの動脈硬化性心血管病の発症や再発を的確に予知する臨床的評価法は確立されていない。このような観点から、心血管病の病態を的確に判断し得る新たなバイオマーカーの確立が求められている。LOX-1は、細胞外ドメインの細胞膜直上の部分で、プロテアーゼによる切断を受けて可溶型LOX-1が細胞から血液中に放出される。血中可溶型LOX-1濃度は膜結合型LOX-1の発現量を反映すると考えられ、LOX-1の多彩な心血管病への関連を考慮すると、血中のLOX-1リガンド及び可溶型LOX-1濃度と、心血管病の病態との相関が予想される。

一方、動脈硬化の病態の理解には、遺伝子改変マウスやラットなどの小動物を用いた詳細な解析は不可欠でありこれまで多くの研究がなされてきた。しかし、これらの動物モデルにおいて血中の酸化(V)LDL濃度を直接測定する方法は未だ開発されていなかった。

このような観点から、我々は血中可溶型LOX-1、LOX-1リガンドの測定系の確立とその基礎研究および臨床への応用のために以下の検討を行った。

②-A ニワトリ抗ApoBモノクローナル抗体の作製と血中LOX-1リガンド測定系の確立

ニワトリ抗ApoBモノクローナル抗体を作製し、ヒトに加えて、これまで難しかったマウス、ラットのApoB含有(V)LDLの検出に成功した。この抗体とLOX-1リガンド結合ドメイン蛋白によるサンドイッチELISA法による血中酸化LDL(LOX-1リガンド)測定系を確立した。この系により、ApoEKOマウスにおいてLOX-1リガンド濃度が上昇していることを確認した。また、抗酸化剤(Vitamin E)を与えたラットでは、脂質の血管壁への沈着が抑えられるとともに、血中LOX-1リガンド濃度が低下することも観察している。

②-B 血中LOX-1リガンド、可溶型LOX-1測定系を用いた臨床研究

上記測定系を用いて、国立循環器病センターに入院、あるいは外来通院中の症例を対象にし、酸化ストレスの観点からの新しい臨床指標の確立を目指し、倫理委員会の承認のもと臨床研究をスタートさせた。血中の可溶型LOX-1及び酸化LDLの濃度と、臨床像、血中脂質プロファイル、炎症マーカー、血液凝固能、虚血性心疾患重症度、耐糖能異常、インスリン抵抗性などとの関連を検討し、酸化ストレスの観点からの新しい臨床指標の可能性を検証している。

また、吹田市のコホートの約10年を経過した健常人約4500名分(動脈硬化性疾患発症者約150名)の検体測定による発症予知能に関する研究についても倫理委員会承認申請中である。さらに吹田市のコホートの現在収集中の健常人検体、約4000名分の測定による動脈硬化進行度診断能についての研究についても、承認申請準備中である。

③動脈硬化危険因子が作用する血管壁の新しい重要分子の同定

これまでの疫学的検討にて、高脂血症、糖尿病、メタボリック症候群、高ホモシステイン血症など動脈硬化に対する様々の危険因子が提唱されているが、その疾患に至る分子機構は必ずしも解明されていない。本研究では、動脈硬化や、それを基盤として発症する虚血性心疾患の危険因子に焦点をあて、分子間相互作用のネットワークの全貌を解明することにより、疾患発症の本質的分子機構の解明と、それに基づく治療法の開発を目指すものである。本年度は、危険因子のうち、C反応性蛋白(CRP)、ホモシステイン化蛋白、熱ショック蛋白(HSP)に関する検討を行った。

③-A C反応性蛋白(CRP)

炎症と動脈硬化性心血管病との関連が明らかにされるなか、炎症マーカーとして古くから使用されてきたCRPは単なるマーカーではなく機能分子として働くことが報告されている。in vivoではCRPの外來性の投与により心筋梗塞を悪化させることが報告されているが、生理活性物質としての作用機序は必ずしも明らかでない。本研究では、CRPの新たな血管壁結合蛋白を同定した。同定された蛋白は内皮細胞に発現し、血漿中にあるCRPと細胞外で結合し、動脈硬化の発症や悪化に関わっていることが予想された。実際、ラットを用いたin vivoの実験では、CRPにより惹起される血管透過性の亢進、局所への白血球の浸潤、補体の活性化が同定した受容体の中和抗体により抑制された。

③-B ホモシステイン化蛋白

高ホモシステイン血症は、動脈硬化及び血栓症の強力な独立した危険因子であるが、その心血管病

と関連した分子機構は不明である。最近報告された大規模臨床研究では、葉酸やビタミンB群補充によるホモシステイン血中濃度低下の心血管病予防効果は認められていない。このことは、ホモシステインそのものの血中濃度とは別の要因が高ホモシステイン血症下では重要である可能性を示唆する。一方、血中には様々の蛋白がホモシステイン化されて存在している。このホモシステイン化された蛋白が、高ホモシステイン血症下での病態促進因子ではないかと考え、本研究では、ホモシステイン化蛋白の生理活性についてまず検討を行った。その結果、ホモシステイン化蛋白が、1)血小板凝集を促進すること、2)マウスを用いた検討で、血栓形成、血管炎症を誘導することを見出した。さらに、血管内皮細胞からホモシステイン化蛋白受容体を同定した。この同定された受容体は、内皮細胞だけではなく、血小板、白血球など種々の細胞に発現していた。現在、この受容体の機能解析と病態生理学的意義についての検討を行っている。

③-C 熱ショック蛋白(HSP)

Hsp70は、疫学的な臨床研究において、心血管病に保護的に働く因子であると言われている。HSP70は細胞内分子シャペロンとして、細胞内の蛋白質品質管理に重要な働きを担うことは古くから知られているが、分泌蛋白として細胞外でも機能し、いわゆるシャペロカインとして働く可能性が示されている。このような観点から、シャペロンとしての機能の他に、HSP70が分泌蛋白として血管壁に作用することにより、心血管予後を改善している可能性を考え、HSP70の新しい受容体を血管内皮細胞から同定した。現在この受容体の機能解析を行っている。

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

①酸化LDL受容体LOX-1の病態における意義の解明

今回の検討により、LOX-1は、血管内皮機能障害から、血管壁脂質沈着、動脈硬化形成、血栓形成過程、さらには虚血性心筋傷害などの病態に深く関わっていることが明らかになった。また我々は、血管傷害後の内膜肥厚にLOX-1が重要な役割を果たしていることを見出している。これらの結果から、LOX-1は、酸化LDLの受容体として内皮機能の障害に働くだけでなく、動脈硬化の進展から、血栓・心筋梗塞の発症・進展、カテーテル治療後の血管再狭窄に至る動脈硬化性心血管病のすべての段階において、病態を悪化させる方向にはたらくことが明らかとなった。このような観点から、LOX-1を標的とした治療は心血管病に対して包括的な治療戦略となることが期待される。

②LOX-1を利用した血中酸化LDL(LOX-1リガンド)およびLOX-1測定法の確立と有用性の検証

ラットやマウスで使用できる血中LOX-1リガンド測定系の確立により、ApoEKOマウスのような動脈硬化モデルマウスを用いた解析が可能となった。動物モデルにおける動脈硬化進展とその抑制は、血中のLOX-1リガンドレベルの高低と一定の条件化では相関し得ることが本年度までの検討により明らかとなった。LOX-1リガンド測定法については、酸化LDLの測定という形では、抗酸化LDL抗体を用いた方法があるが、大切なことは酸化LDLが及ぼす生物学的な活性を測ることであり、LOX-1への結合活性を指標にして測定することは理にかなっている。このような工夫によりLOX-1リガンド測定が、循環器疾患において、より診断能が高い測定系となるかどうかを今後検討していく。

現状では、これまで臨床応用されているバイオマーカーにより心血管病の病態を正確に把握しその発症を予知することは十分にできていない。そのため心血管病との関連性のある新しい臨床指標の確立が求められているが、ヒトの血液検体を用い測定を行うことにより、内皮機能変化→動脈硬化進行→虚血性心疾患および脳梗塞発症→心不全という過程で、病態とLOX-1リガンドおよびLOX-1のレベルとがよい相関を示すようであれば、不足しているバイオマーカーのひとつとして、診断薬への臨床応用の可能性が考えられる。

③動脈硬化危険因子が作用する血管壁の新しい重要分子の同定

新しい側面からの診断・治療法を開発するために、動脈硬化、虚血性心疾患の危険因子のうちCRP、ホモシステイン化蛋白、HSP70について、新しい受容体を同定した。これらの同定された受容体との分子の特性解析、機能解析により、虚血性心疾患危険因子の働きを分子レベルでさらに明らかにし、より進んだ診断・治療法の新しい手がかりを得るため、次年度以降さらに研究を進めていく。

4. 倫理面への配慮

今後の臨床研究にあたっては、研究施設における倫理委員会の承認のもと、倫理指針を遵守し施行している。また被験者に対しては、研究の目的、想定される危険性、それに対する排除等を説明し、インフォームドコンセントを充分に得て施行している。動物実験に関しては、研究施設の動物実験施行指針に基づき行い、動物愛護の観点から苦痛の排除には最大限の配慮を行っている。

5. 発表論文集

1. Mehta, J.L., Sanada, N., Hu, C.P., Chen, J., Dandapat, A., Sugawara, F., Satoh, H., Inoue, K., Kawase, Y., Jishage, K., Suzuki, H., Takeya, M., Schnackenberg, L., Beger, R., Hermonat, P.L., Thomas, M. and Sawamura, T.: Deletion of LOX-1 reduces atherogenesis in LDLR knockout mice fed high cholesterol diet. *Circ Res*, 100:1634-1642, 2007.
2. Marwali, M.R., Hu, C.P., Mohandas, B., Dandapat, A., Deonikar, P., Chen, J., Cawich, I., Sawamura, T., Kavdia, M. and Mehta, J.L.: Modulation of ADP-induced platelet activation by aspirin and pravastatin: role of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, nitric oxide, oxidative stress, and inside-out integrin signaling. *J Pharmacol Exp Ther*, 322:1324-1332, 2007.
3. Inoue, N. and Sawamura, T.: Lectin-like oxidized LDL receptor-1 as extracellular chaperone receptor: Its versatile functions and human diseases. *Methods*, 43:218-222, 2007.
4. Hu, C., Dandapat, A., Chen, J., Fujita, Y., Inoue, N., Kawase, Y., Jishage, K., Suzuki, H., Sawamura, T. and Mehta, J.L.: LOX-1 deletion alters signals of myocardial remodeling immediately after ischemia-reperfusion. *Cardiovasc Res*, 76:292-302, 2007.
5. Tang, D., Lu, J., Walterscheid, J.P., Chen, H.H., Engler, D.A., Sawamura, T., Chang, P.Y., Safi, H.J., Yang, C.Y. and Chen, C.H.: Electronegative LDL circulating in smokers impairs endothelial progenitor cell differentiation by inhibiting Akt phosphorylation via LOX-1. *J Lipid Res*, in press.
6. Hu, C., Chen, J., Dandapat, A., Fujita, Y., Inoue, N., Kawase, Y., Jishage, K.I., Suzuki, H., Li, D., Hermonat, P.L., Sawamura, T. and Mehta, J.L.: LOX-1 abrogation reduces myocardial ischemia-reperfusion injury in mice. *J Mol Cell Cardiol*, in press.
7. Shibata Y, Kume N, Arai H, Hayashida K, Inui-Hayashida A, Minami M, Mukai E, Toyohara M, Harauma A, Murayama T, Kita T, Hara S, Kamei K, Yokode M. Mulberry leaf aqueous fractions inhibit TNF-alpha-induced nuclear factor kappaB (NF-kappaB) activation and lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis*, 193(1):20-7, 2007.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
沢村達也	研究統括 分子生物学的検討	筑波大学大学院 平成4年卒 博士(医学)	国立循環器病センター研究所 脈管生理部	部長
井上信孝	動物・臨床実験	山口大学医学部 昭和61年卒 博士(医学)	国立循環器病センター研究所 脈管生理部	室長
藤田佳子	新規危険因子 関連蛋白の同定	徳島大学大学院 平成18年卒 博士(医学)	国立循環器病センター研究所 脈管生理部	室員
北 徹	動脈硬化危険因子の 臨床的意義の検討	京都大学医学部 昭和46年卒 医学博士	京都大学大学院医学研究科	教授

研究課題 日本人における動脈硬化性大動脈弁膜疾患の発症・進展予防に関する研究
課題番号 H19—循環器等（生習）—一般—015
主任研究者 大阪大学臨床医工学融合研究教育センター・特任教授（常勤）
山本 一博

1、本年度の研究成果

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

本研究は、心臓超音波検査にて大動脈弁硬化症を指摘された高齢患者を対象とした多施設共同調査研究で、後向き調査研究と前向き調査研究より構成し、日本人高齢者における大動脈弁硬化の発症進展予知に結びつく指標と進展促進要因を探索し一次予防法を確立すると同時に、有効な治療介入指針を確立することを目的とする。前向き調査研究では、後向き調査研究のデータ欠損を補い、かつ後向き調査研究では評価し得なかった指標も追跡する。初年度は、参加施設の倫理委員会でのプロトコール承認、データ登録システム確立など試験体制構築を終え、後向き調査研究の登録症例数は平成19年11月27日現在で638例と、目標症例数の500例をすでに到達した。前向き調査研究の症例登録は、平成19年11月27日現在で92例であり、初年度の目標症例数の100例を達成する見込みである。

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

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

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

なお、本研究では前向き調査研究の症例登録期間に3年間を予定しているが、これまでの進捗状況を考えると、予定通りの症例登録は可能と見込まれる。

4、倫理面への配慮

ヘルシンキ宣言に基づき、被験者の人権、安全性および福祉に関する配慮を行い、「疫学研究に関する倫理指針」にのっとり行う。後向き調査研究は、倫理委員会の承認のもとにデータ収集を行う。前向き調査研究では、倫理委員会承認のもとに、患者には本試験への参加前に説明文書を用い以下について説明し、患者本人の自由意思による同意を文書で得る。1) 試験の参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと、2) 試験の参加に同意した場合でも、随時これを撤回できること、3) 試験の目的および方法、4) 予期される成果、5) 人権の保護に関し必要な事項。なお、後向き調査研究、前向き調査研究のいずれにおいても、患者プライバシー保護を図るため、識別コードの活用等により患者の特定化を避け、発表の際にも患者プライバシー保持に努めるものとする。なお、すでに大阪大学をはじめ参加施設では、倫理委員会の承認を得ている。

実験的検討については、「動物実験等の実施に関する基本指針」を遵守して行う。

5、発表論文集

原著論文

Ohtani T, Ohta M, Yamamoto K, Mano T, Sakata Y, Nishio M, Takeda Y, Yoshida J, Miwa T, Okamoto M, Masuyama T, Nonaka Y, Hori H. Elevated cardiac tissue level of aldosterone and mineralocorticoid receptor in diastolic heart failure: beneficial effects of mineralocorticoid receptor blocker. *Am J Physiol* 2007;292:R946-R954

Nishio M, Sakata Y, Mano T, Yoshida J, Ohtani T, Takeda Y, Miwa T, Masuyama T, Yamamoto K, Hori H. Therapeutic effects of angiotensin II type1 receptor blocker at advanced stage of hypertensive diastolic heart failure. *J Hypertens* 2007;25:455-461

Orita Y, Yamamoto H, Kohno N, Sugihara M, Honda H, Kawamata S, Mito S, Soe NN, Yoshizumi M. Role of Osteoprotegerin in Arterial Calcification. Development of New Animal Model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 27:2058-64.

Kitagawa T, Yamamoto H, Ohhashi N, Horiguchi J, Hirai N, Okimoto T, Ito K, Kohno N, Comprehensive evaluation of noncalcified coronary plaque characteristics detected using 64-slice computed tomography in patients with proven or suspected coronary artery disease. *Am Heart J* 2007;154:1191-1198

Horiguchi J, Fujioka C, Kiguchi M, Shen Y, Althoff CE, Yamamoto H, Ito K. Soft and

intermediate plaques in coronary arteries: how accurately can we measure CT attenuation using 64-MDCT? Am J Roentgenol. 2007;189:981-8.

Ohte N, Saeki T, Miyabe H, Sakata S, Mukai S, Hayano J, Niki K, Sugawara M, Kimura G. Relationship between blood pressure at the upper arm obtained by a cuff-type sphygmomanometer and central blood pressure by a catheter-tipped micromanometer. Heart Vessels (in press)

Fukuta H, Ohte N, Brucks S, Carr JJ, Little WC. Contribution of right sided heart enlargement to cardiomegaly on chest roentgenogram in diastolic and systolic heart failure. Am J Cardiol 2007;99:62-67

Kume T, Okura H, Kawamoto T, Akasaka T, Toyama E, Neishi Y, Watanabe N, Sukmawan R, Yamada R, Sadahira Y, Yoshida K : Assessment of the Histological Characteristics of Coronary Arterial Plaque With Severe Calcification. Circ J 2007;71:643-647

Kamezaki F, Tasaki H, Yamashita K, Shibata K, Hirakawa N, Tsutsui M, Kouzuma R, Nagatomo T, Adachi T, Otsuji Y. Angiotensin receptor blocker improves coronary flow velocity reserve in hypertensive patients: comparison with calcium channel blocker. Hypertens Res. 2007;30:699-706

Koide S, Okazaki M, Tamura M, Ozumi K, Takatsu H, Kamezaki F, Tanimoto A, Tasaki H, Sasaguri Y, Nakashima Y, Otsuji Y. PTEN reduces cuff-induced neointima formation and proinflammatory cytokines. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007;292:H2824-31

Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Masho T, Kitabata H, Tsuda K, Tomobuchi Y, Akasaka T : Assessment of Culprit Lesion Morphology in Acute Myocardial Infarction, Ability of Optical Coherence Tomography Compared With Intravascular Ultrasound and Coronary Angioscopy. J Am Coll Cardiol 2007;50:933-939

著書

山本一博、別府慎太郎 編、新心臓病診療プラクティス9 弁膜症を解く (全375ページ) 東京 文光堂、2007

中谷 敏 大動脈二尖弁症と大動脈拡張 (P. 253-259) Annual Review循環器2007 山口徹、高本眞一、中澤誠、小室一成 編 東京、中外医学社、2007

教育的講演、啓発活動など

中谷 敏 ラジオ NIKKEI 心臓財団 (虚血性心疾患セミナー) 「無症候性を含む大動脈弁狭窄症の診断と手術適応」 (2007年8月14日)

増山 理 増加する大動脈弁硬化・狭窄の現状と薬物療法. 第55回日本心臓病学会学術集会 (ファイアーサイドシンポジウム), (2007年9月10日), 千葉

山本一博 拡張障害心のみかた 日本心エコー図学会 第12回冬期講習会 (2008年1月19日 (予定)), 大阪

6、研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
山本一博	データ解析・研究結果の解析	大阪大学医学部・昭和61年卒・医学博士・循環器内科	大阪大学臨床医学融合研究教育センター	特任教授(常勤)
増山 理	データ解析・研究結果の解析	大阪大学医学部・昭和55年卒・医学博士・循環器内科	兵庫医科大学医学部内科学循環器内科	教授
中谷 敏	データ解析・研究結果の解析	大阪大学医学部・昭和58年卒・医学博士・循環器内科	国立循環器病センター心臓血管内科	医長
吉田 清	データ解析・研究結果の解析	岡山大学医学部・昭和49年卒・医学博士・循環器内科	川崎医科大学医学部循環器内科	教授
木佐貫 彰	データ解析・研究結果の解析	鳥取大学医学部・昭和54年卒・医学博士・循環器内科	鹿児島大学医学部保健学科臨床看護学講座	教授
尾辻 豊	データ解析・研究結果の解析	九州大学医学部・昭和56年卒・医学博士・循環器内科	産業医科大学医学部第2内科	教授
赤阪隆史	データ解析・研究結果の解析	和歌山県立医科大学医学部・昭和57年卒・医学博士・循環器内科	和歌山県立医科大学医学部循環器内科	教授
大手信之	データ解析・研究結果の解析	名古屋市立大学医学部・昭和56年卒・医学博士・循環器内科	名古屋市立大学大学院心臓・腎高血圧内科学	准教授
平野 豊	データ解析・研究結果の解析	近畿大学医学部・昭和60年卒・医学博士・循環器内科	近畿大学医学部附属病院臨床検査部	准教授
山本秀也	データ解析・研究結果の解析	広島大学医学部・昭和63年卒・医学博士・循環器内科	広島大学病院循環器内科	講師
寒水孝司	データ解析・研究結果の解析	東京理科大学工学部・平成10年卒・博士(工学)・医学統計学	大阪大学臨床医学融合研究教育センター	特任准教授(常勤)

平成20年2月7日(木)

(10:37~11:42)

座長 宮武 光吉 / 財団法人歯科医療研修振興財団 専務理事

研究課題 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 (所属施設・職名) 京都大学医学部公衆衛生学 教授
(氏 名) 中原 俊隆

1. 本年度の研究成果

前年度に集まった行動変容の成功事例を、介入を始めた時の対象者の状況(①無関心期②前準備期③準備期④前期実行期⑤後期実行期⑥維持期)別に分類し、介入方法を④全般的指導⑤食事指導⑥運動指導、と分け事例集を作成した。詳細についてはFAX等で追加調査を行った。

健康診断から健康教育へ、そして行動変容が起こる流れを、対象者の状況別に指導の具体例とともに整理した。また、現場の保健師や栄養士からの感想や指導のポイントも寄せられた。準備期に対する食事指導方法の一例を挙げる。

【70代 女性 家族と同居】

<きっかけ>膝痛があり医師に減量を勧められたことをきっかけに、3ヶ月コースの肥満解消の健康教室に参加した。

<経過>内容は、医師による講話、保健師による生活習慣の見直し、栄養士による講話・栄養相談と調理実習、運動指導員による実技指導、であった。基本的には集団と個別での対応を組み合わせ実施した。集団ではグループワークを取り入れ、仲間作り及び仲間の意見を聴き合うことで学ぶことを、目的とした。個別では、個人の生活習慣・体調・考え方などを聴いて、自分を見つめ直すことを目的として行った。

また、講話のなかにも実際に体験して学べるプログラムを取り入れ、数字が苦手な人には実際の量を見てもらったりした。例えば、チョコレートやあんパンなど普段よく食べるおやつを用意し、“茶碗1杯のご飯のカロリー”に相当するグラム数を各々提示し、実際に量を計量してもらうことを行った。

スタッフの心構えとしては、肥満解消がストレスに変わらないように、本人の目標が高すぎるときには見直しを促したり、ストイックになりすぎないように声掛けをして、楽しめる雰囲気作りに心がけて行った。「食べるな」ではなく、「食べるタイミングを伝える」よう心がけた。

膝痛のためにあまり動いていない割に食事量が多く、肉の摂取も多かった。参加当初は「〇〇カロリーとか〇gなど、数字はわからん」と発言していたが、教室終了時には

摂取したご飯の量などを正確にグラムで言うようになり、適量をよく噛んで食べるようになった。3kgの減量に成功した。

特にフォローアップはしていないが、偶然再会したときに、「1年後には8kg減量できた。膝痛が軽くなり、動く時間が徐々に増え、体力もついた。以前より運動量も増え、元気になって楽しい」と話していた。

また、新しく医療現場における行動変容成功事例も収集し同様の分類を開始している。

2. 前年度までの研究成果

平成18年11月に、全国の市区町村と保健所に対し郵送により行動変容成功事例の収集及び調査を行った。保健所・市町村の健康教育・保健指導体制の状況とその中での成功事例が約1100例集まった。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

収集した成功事例を整理し、保健指導の効果的な方法をマニュアル化し、平成20年度から始まる特定健診・特定保健指導の現場においても活用し行動変容が可能な保健指導ができるようにする。現在、現場では行動変容を促すにはどうしたらよいかとその方法を模索中であり、本マニュアルが完成すればその一助となると考えられる。

平成20年度は本年度に作成した成功事例の冊子を送付し、使用のしやすさ等を検討するとともに、同様の事例で失敗した事例を収集し、成功と失敗の分岐点を明らかにしマニュアルに盛り込み使いやすく有用なマニュアルにする予定である。

4. 倫理面への配慮

本研究は京都大学 医の倫理委員会に申請し、その承認を受けた。

5. 発表論文集

無し

(内容の一部は日本公衆衛生学会で発表)

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
<p>中原俊隆</p> <p>里村一成</p> <p>岩永資隆</p>	<p>総括、調査、解析</p> <p>調査、解析</p> <p>調査、解析</p>	<p>京都大学医学部、昭和49年卒、医学博士、公衆衛生学</p> <p>京都大学医学部、昭和55年卒、医学博士、公衆衛生学</p> <p>福岡大学医学部、昭和63年卒、学位なし、公衆衛生学</p>	<p>京都大学医学部公衆衛生学教室</p> <p>京都大学医学部公衆衛生学教室</p> <p>京都大学医学部公衆衛生学教室</p>	<p>教授</p> <p>准教授</p> <p>助教</p>

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 特定保健指導のアウトソーシング先に関するクオリティ評価ガイドの開発
研究番号 H19-循環器等(生習)一般-010
主任研究者 産業医科大学副学長・産業医実務研修センター所長・教授 森 晃爾

1. 本年度の研究成果

(1) 目的

特定健診・保健指導の取組みが成果を上げるためには保健指導による介入によって対象者の動機付けと行動変容が促されることが必要である。そのためには、エビデンスに基づく保健指導プログラムと一定以上の技術を持つ保健指導実践者の存在が不可欠である。特定保健指導では多くの医療保険者が保健指導をアウトソーシングすることになるが、健康診断と異なり保健指導の質の評価はその方法が明確でないため、医療保険者がアウトソーシング先を選定する際に、保健指導サービス業者の保健指導の質を委託に先立ち評価することは容易ではない。そのため「標準的な健診・保健指導プログラム(確定版)」の委託基準においても、人員に関する基準で「保健指導者は、国、地方公共団体、医療保険者、日本医師会、日本看護協会、日本栄養士会等が実施する一定の研修を修了していることが望ましい」および運営に関する基準で「保健指導実施者に必要な研修を定期的に行うこと等により、当該保健指導実施者の資質の向上に努めていること」が記述されている。

そこで、まず保健指導の質そのものの評価ではなく保健指導サービス業者の組織としての質(品質)の管理状況に焦点を当てた上で、医療保険者等の委託元が保健指導サービス業者を選定する際に保健指導の質の管理状況の評価し一定水準の質の管理を行う業者を選定することを支援することが有効と考え、質の管理状況の評価するためのガイドを開発することとした。

(2) 研究の方法

開発に当たって、保健指導の質の向上を積極的に行っている企業、健康保険組合を含む保健指導サービス提供者にインタビュー調査を行った。その結果、マニュアル化のレベル、研修機会、保健指導実践者ごとの質の評価とフィードバックの方法、質の向上の取り組みの実態などを把握した。

それらの結果をもとに、保健指導の質の管理のために必要な事項(要求事項)を、労働安全衛生マネジメントシステム規格と米国の Employee Assistance Program(EAP)の機関・機能評価である Council on Accreditation(COA)を参考に、文書化した。

その上で、それらの要求事項の実施状態を調査する質問(自由形式の回答を求める)を研究者間で協議の上作成した。さらに、質問内容の評価するための委託元用の評価ガイドとして、「ねらい」、「基本的な考え方」、「評価に関する具体的な項目」を作成した。また、同時に委託基準の項目についても同様にガイドを作成し、委託基準の遵守状況の確認と質の管理状況の評価の二部構成から成る「保健指導の質の評価ガイド(案)」とした。

次に、「保健指導の質の評価ガイド(案)」について、学識経験者(地域・職域)、医療保険

者(健康保険組合、市町村)、保健指導サービス事業者(労働衛生機関)等から妥当性に関する評価を受け、そのアドバイス結果に基づき修正を加えて、「保健指導の質の評価ガイド」とした。

米国の EAP に関しては、Employee Assistance Professional Association (EAPA)の年次総会に出席するとともに、COA でのインタビューを行い、その運用の実態についても調査を行った。

(3) 成果物

医療保険者が保健指導を委託する際の委託先の「保健指導の質の評価ガイド」第 I 部「委託基準の遵守状況の確認」と第 II 部「質の管理状況の評価」を作成した。第 I 部については、質問形式を、妥当性に関する評価における意見に基づき、回答を択一形式で問う様式と自由記載様式で問う様式の2種類とした。

「保健指導の質の評価ガイド」の目次

第 I 部 委託基準の遵守状況の確認

第 I 章 委託基準の遵守状況に関する質問項目

第 II 章 委託基準の遵守状況の評価ガイド

- ① 人員に関する基準
- ② 施設又は設備等に関する基準
- ③ 保健指導の内容に関する基準
- ④ 保健指導記録等の情報の取扱いに関する基準
- ⑤ 運営等に関する基準

付録 委託基準(具体的な基準)

第 II 部 質の管理状況の評価

第 III 章 質の管理状況に関する質問項目

第 IV 章 質の管理状況の評価ガイド

- ① 保健指導サービスの質の管理に関する基本方針
- ② プログラム・マニュアルの質の管理
- ③ 保健指導実践者の質の向上
- ④ 情報公開
- ⑥ 再委託先による保健指導サービスの質の管理
- ⑦ 内部監査

付録 「保健指導の質の管理」の基本的考え方

2. 前年までの研究成果

該当なし

3. 研究成果の意義及び今後の発展

(1) 研究成果の意義

本ガイドは、委託基準の遵守を最低限の基準と考え、さらに委託基準の遵守では十分に捉えることができない保健指導サービス業者の保健指導の質の管理状況について評価するためのツールとして開発したものである。このようなガイドの存在によって、医療保険者が委託元の保健指導の質に関心を持ち、実施プログラムや価格以外のスタッフのレベルも含む質の管理状況を確認した上で、良質な保健指導サービス業者の選定を行うことが可能となる。また、医療保険者がそのような関心と手続きを踏めば、保健指導サービス業者の保健指導の質の管理に対する意欲の向上が期待される。そのことは、特定健診・保健指導の成果への貢献に繋がることになる。

(2) 今後の発展

本ガイドが実際に活用され、医療保険者および保健指導サービス業者双方にとって有効であるためには、①本ガイドを用いた保健指導の質の管理促進の方策の検討と②実際の選定場面等での活用結果に基づく「保健指導の質の評価ガイド」の改善、さらに③保健指導サービス業者が保健指導の質の管理を行うための研修計画ガイドの作成等が必要となる。

そのため平成 20 年度から特定健診・保健指導が展開された段階で、自治体(国保)と健康保険組合の質の管理に関する実態調査および本ガイドを用いた医療保険者および保健指導サービス業者におけるモデル事業を行うとともに、具体的な研修計画ガイド作成のために特定保健指導実践者に必要なコア・コンピテンシーに基づく行動目標を検討することを計画している。

4. 倫理面への配慮

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

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
森 晃爾	研究企画・精度管理事業等の調査・通信調査企画・ガイドの作成	産業医科大学大学院医学研究科 平成元年・博士（医学）	産業医科大学、産業保健	副学長・教授
石原逸子	通信調査の実施、インタビュー調査の企画・実施	筑波大学大学院医科学研究科 平成元年・博士（医学）	産業医科大学、産業看護学	教授
亀田高志	EAPにおけるCOAの運用状況の調査・ガイドの作成	産業医科大学・平成3年・医学士・医学	産業医科大学、産業保健	講師

研究課題 わが国の女性における生活習慣病の実態把握と発症要因の探索及び介入に関する研究

課題番号 (H19-循環器等(生習)一般-018)

主任研究者 東京女子医科大学産婦人科学教室 主任教授 太田博明

1. 本年度の研究成果

研究1 更年期外来受診者を対象とした研究

わが国の女性における生活習慣病の実態把握をすべく、当科更年期外来受診者を対象に以下の3研究を行った。

①インピーダンス(BIA)法による体成分分析の有用性について：98例(平均年齢56.1±8.6歳)のウエスト周囲径(WC)を実測し、中性脂肪(TG)、HDLコレステロール(HDL-C)、空腹時血糖(FBS)を測定した。高血圧、脂質異常症、糖尿病の合併症については問診にて調査した。さらにBIAにて体脂肪率(PBF)、内臓脂肪面積(VFA)を計測した。

98例中メタボリックシンドローム(Met-s)は診断基準から7例(7%)に認められ、WCとVFAとは強い正相関($r=0.825, p<0.01$)が認められた。VFA:100cm²以上は18例でそのうちMet-sと診断されたものは5例であった。VFAは合併症数が多いほど有意に増加した。隠れ肥満(BMI<25kg/m²かつPBF≥28%)群をVFAの多寡にて2分し比較すると、VFAが高い隠れ肥満群において有意に合併症数が多いことが示された。

②脂質異常症者における脈波伝播速度(PWV)による動脈硬化への傾きの把握：脂質異常症と診断された62例(平均年齢55.0±0.7歳)を対象とし、絶食時のTC、TG、LDL-C、HDL-Cを各々で測定し、同時期にPWV測定を施行し、両者の比較検討を行った。TCおよびLDL-CはPWVとの相関を認めなかったが、TGとは有意な正相関($r=0.316, p=0.014$)、HDL-Cとは有意な負相関($r=-0.553, p=0.00038$)を認めた。

③腰椎骨密度(BMD)とPWVによる血管硬化度との関係：閉経後女性143例(平均年齢57.9±8.3歳)を対象とした。DXA法によるL₂₋₄BMD測定とPWVを測定し、血中Ca、P、骨型ALP(BAP)、intact PTHおよび尿中Ca/Cr、尿中NTX/Crを測定した。PWVとBMDは $r=-0.211, p=0.0135$ と有意な負の相関を示し、骨代謝マーカーのBAPとも $r=0.248, p=0.032$ の正相関を示した。年齢を一致させて骨密度で正常、骨量減少、骨粗鬆症と3群に層別化した比較では、正常BMD群は骨粗鬆症群および骨量減少群と比較してPWV値は有意に($p<0.05$)低値を示した。さらに多変量解析によるPWVへの影響因子を探索したところ血圧および体格に加えて、BAPも有意($p=0.037$)に影響したが、BMDの有意性は消失した。

研究2 大規模成人女性を対象とした研究

本研究では大規模女性コホート研究のデータを利用してMet-sの有病状況・死亡や生活習慣について下記の点などを解明することを目的としている。

- (1) Met-sを含めた生活習慣病の有病状況およびそれに関連した死亡の把握及びその妥当性の検討
 - (2) サブサンプルを対象とした、食事調査票および身体活動調査項目の妥当性検討
- (1)に関してMet-sの有病状況の横断的検討のために大規模女性看護職コホート研究の自

記式ベースライン調査票（2001-2004年）のデータを用いた。本コホートの対象者は30歳以上の女性看護職42560名であり、そのうち、身長、体重、ウエスト周囲長、血圧値（収縮期、拡張期）、血中脂質値（血清総コレステロール、血清HDLコレステロール）、空腹時血糖値の情報があり、人工閉経者以外の40～59歳の9,647名を解析対象とした。なお、Met-sの診断基準は、本対象者においてはウエスト周囲長が90cm以上の者は2%にしかすぎないことなどから、International Diabetes Federation (IDF)の定義を用いた。さらにここでは、中性脂肪の測定がないことから、高脂血症の判定を総コレステロール（220mg/dl）とHDLコレステロールの組合せで行った。

その結果、ウエスト周囲長が80cm以上の者の割合は10.2%であり、国民健康・栄養調査結果よりは低かった。高血圧者（収縮期血圧130mmHg以上または拡張期血圧85mmHg以上）の割合は22.6%であった。空腹時血糖値が100mg/dl以上の者の割合は16.0%であった。高コレステロール・低HDLコレステロールを示す者の割合は34.7%であった。Met-sを示す者の割合は3.4%と低かった。いずれの項目についても、高齢になるにしたがい、その割合が高くなっていた。

(2)に関して食事摂取状況および身体活動の妥当性検討のために大規模女性看護職コホート研究のサブサンプル42名を対象として、食事調査の標準法として、連続1週間の食事日誌（記録法）および食品摂取頻度調査票による調査を実施した。身体活動量に関しては、加速時計を用いて、連続1週間の日常身体活動量を測定した。また、採血により生体マーカーの測定も実施した。

11月15日に調査を終了し、現在データを入力中である。なお、食事調査に関しては、季節変動を検討するため、冬季および春季にも同一対象者に対して、同様の調査を実施する予定である。

2. 前年度までの研究成果 該当なし

3. 研究成果の意義および今後の展開

研究1

本年度の研究成果から先ず①より、BIA法によるPBFおよびVFAの測定はBMIを超える体格評価が可能で、かつWCとは異なる可能性があった。内臓脂肪蓄積による各種病態の集積状況は合併症数に反映されるが、VFAはWCよりもこれをよく反映した。しかもBMIが標準域にあっても、PBFの多い隠れ肥満では、VAFと合併症数も多く、Met-sもしくはその予備群を示唆するものであった。②から動脈硬化の機能的変化を把握するPWVとTGおよびHDL-Cとの相関性を見出したことは、2005年のわが国のMet-s診断基準の妥当性を示すものである。すなわち、腹腔内脂肪蓄積の指標であるWCに加えて、脂質代謝指標として、TCやLDL-Cでなく、TGとHDL-Cが取り上げられているが、動脈硬化の指標の1つであるPWVとはこれらの2指標のみが相関を有していた。このことは、PWVの動脈硬化指標としての有用性を示唆するものである。また③からは血管の石灰化と骨の粗鬆化との関連について、血管の構成細胞である血管平滑筋が様々な因子によって骨組織に類似した機構により能動的に石灰化促進方向へ作動する病態であることが想定されている。本研究のPWVの上昇に伴うBAPの上昇および多変量解析での有意性は、そ

れを支持するもので、PWVの上昇に伴い石灰化を来した中膜の平滑筋細胞では骨関連蛋白の発現を伴う形質転換により、BAPが高値を示したと考える。PWVとBMDとの相関性は多変量解析にて消失し、BAPの相関性が残存したことは、PWVとBMDとの介在因子の1つにBAPが存在することを示唆するものである。

以上のごとく、BIA法によるPBFおよびVFAとPWV法による動脈硬化判定の妥当性が判明したので、次年度以降はこの両方法を駆使し、Met-sと骨粗鬆症の疾患関連性について、BAPのみならず、Adiponectin, Homocysteine, Pentosidineなどによる実証研究を展開する予定である。

研究2

喫煙・飲酒・栄養・運動などの日常生活習慣において、疾患予防の観点からのエビデンスが、大規模疫学研究によって提供されてきた。しかし、その多くは男女共通の要因探索が主であった。生活習慣は男女で大きく異なり、女性における生活習慣の健康影響についてのエビデンスは現在大きく不足している。そこで、全国の成人女性を対象とした大規模研究の実施は、女性特有の健康問題を解明し、女性の生涯ステージに応じた健康ケアの疫学的エビデンスを蓄積する上で重要である。

本研究では調査票による自己申告により、生活習慣の調査を行っている。しかし、質の高い研究であるためには、曝露情報としての生活習慣についての正確な情報の把握が前提となる。そのため、自己申告による生活習慣情報が正確であるかどうかを確認する妥当性検討を行っており、それらの結果を踏まえて、今後生活習慣と疾病発生状況の関連を横断的及び縦断的に検討することとしている。

4. 倫理面への配慮

研究1

本研究は東京女子医大倫理委員会の承認を平成19年5月9日（受付番号：1103）に取得し、同委員会の倫理規定に則り、十分な配慮のもと実施している。

研究2

本研究は文部科学省・厚生労働省通知の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守している。この研究課題にかかわる倫理およびプライバシーの保護は、次のとおりである。

- ①調査脱落者および死亡者についての調査は、書面にて同意した調査参加者について実施している。
- ②個人識別情報へのアクセスは、分担研究者（研究②本体の主任研究者である林）が指名した研究者に限定され、対象者番号を付与した上で、厳重に保管管理されている。
- ③データ解析に際しては、対象者番号を用いて匿名化された調査票情報のみを取り扱う。
- ④本体の大規模研究計画については、独立研究評価委員会の審査・承認（平成14年10月9日）、群馬大学医学部のIRB（施設内審査委員会）の承認（平成13年7月30日）および国立保健医療科学院の研究倫理審査委員会の承認（平成15年2月3日）を既に得ている。また、本研究そのものに関しては、独立行政法人国立健康・栄養研究所の研究倫理審査委員会（疫学研究部会）の承認（平成19年5月17日）を得ている。

5. 発表論文集

研究 1

1. 太田博明. 更年期から取り組むトータルヘルスケア—その重要性と実践のために— . 更年期と加齢のヘルスケア .2007;6(6) : 32-39

2. 太田博明. 女性のライフイベントとメタボリックシンドローム . 共立薬科大学公開講座 . 2007 ; 1-28

3. Miyabara Y, Onoe Y, Harada A, Kuroda T, Sasaki S, Ohta H. Effect of physical activity and nutrition on bone mineral density in young Japanese Women. J Bone Miner Metab. 2007;25(6):414-418

研究 2 該当なし

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
太田博明 (主任研究者)	更年期外来受診者を対象とした研究(研究①)の構築および管理と研究班全体の総括	慶應義塾大学・昭和45年3月卒・医学博士・産婦人科学(ウィメンズヘルス)	東京女子医科大学(産婦人科)	主任教授
松村 康弘	大規模成人女性を対象とした研究(研究②)の総括, 妥当性検討	東京大学大学院医学系研究科・昭和60年・保健学博士・疫学	独立行政法人国立健康・栄養研究所 情報センター 栄養疫学	プロジェクトリーダー
岡野 浩哉	研究①における調査フィールド・結果フィールドバック方法の構築	群馬大学医学部・平成元年・医学博士・産婦人科学(更年期医学)	東京女子医科大学(産婦人科)	講師
石谷 健	研究①におけるデータ収集計画の作成・解析	慶應義塾大学医学部・平成6年・医学博士・産婦人科学(更年期医学)	東京女子医科大学(産婦人科)	助教
林 邦彦	研究②における調査の実施, データの管理, 妥当性の検討	東京大学医学部保健学科・昭和55年・保健学博士・疫学	群馬大学医学部保健学科・疫学	教授
藤田 利治	研究②における統計解析, 疾病・死亡の妥当性検討	東京大学大学院医学系研究科・昭和55年・保健学博士・精神保健	統計数理研究所 疫学	教授

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

課題番号 H-19 循環器等（生習）—一般—019

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

1. 本年度の研究成果

- 1) 全体計画を遂行するため、主研究ならびに分担研究のミッションと位置づけの明確化
- 2) 保健事業評価のための共通フォーマットの作成
- 3) 特定保健指導試行事業の実施と評価（津下、石川、村本、西垣、沼田、玉腰、川淵）

- ① 大企業・健保（7万人規模）：保健指導プログラム作成、保健指導者の研修等を行い、1/100の規模（764名）で健診から積極的支援までを試行（積極的支援124名、動機づけ支援61名、介入・対照群で比較）。4ヵ月後の中間評価では、積極的支援群でリスク3個以上重複者が有意に減少（65%⇒9.3%）。本格実施に向けて、対象者の優先順位づけ、運用方法を検討中である。特定保健指導を導入するとともに、ポピュレーションアプローチを組み合わせた総合的な生活習慣病対策の計画に進展しており、これらの対策が健診データや医療費に及ぼす影響を検証する予定である。
- ② 愛知県3市町村国保：動脈硬化リスク重複順に積極的支援225名抽出。本人の希望により、教室型支援と健康増進施設型支援、IT型支援を行った。男性では健康増進施設型の参加が多かった。改善効果は教室型のほうが大きいため、健康増進施設での支援で効果が上がる方法を検討中である（3か月中間評価におけるメタボリックシンドローム減少率 教室型：61%、施設型：18%）。
- ③ 長野JA健保：20～60歳までの特定保健指導対象者に対して、6ヶ月間に4回の保健指導と1年後の評価というプログラムを作成し、介入を開始した。該当者247名中参加者98名（参加率39.7%）。年齢や職業特性を考慮し、分析する予定である。
- ④ 岡山県某職域（5000名規模）：月1回の運動実践を組み込んだ積極的支援を開始。積極的支援該当者177名のうち参加者25名（14%）。平均5.8kgの減量効果。

4) 医療費分析方法の検討（川淵、津下、村本）

- ・医療費分析のための環境整備：保険者との協議、倫理審査を行なった。
- ・T健保、愛知県3市町村国保を対象に、分析方法を決定するための詳細なデータマイニングを実施中である。

医療費分析については、レセプト病名による分析では精度には限界があると考えられるため、薬剤や治療内容の分析を含む医療費分析が必要であると考えている。

保健指導のアウトカムとして、長期的かつエンドポイントのアウトカム（死亡、腎不全、急性心筋梗塞、脳卒中（脳梗塞、脳出血）、糖尿病性増殖性網膜症等）と中間的アウトカム（糖尿病薬、降圧剤、高脂血症剤の処方、または処方されていないが健診で

ータからは明らかな疾病保有状態)の妥当性について検討中である。

5) 効果的かつ効率的な保健指導プログラムの作成 (小池、津下、石川)

- ①多理論統合モデル(TTM)を取り入れた保健指導プログラムおよびテキストを開発中。行動変容ステージ別に、集団・個別指導および継続支援を行えるような内容を作成している。今年度試行をおこない熟考期、準備期から実行期への移行が観察されている。
- ②食事バランスガイドとエクササイズガイドを生活習慣アセスメントに活用し、結果表に表示するシステムを作成、T企業での試行で検証中である。

6) 高齢者、若年者に対する保健指導の有効性の検証 (玉腰、西垣)

- ・65歳時健診データと70歳時死亡率や要介護状態、心血管疾患等の発症等の関連を検討。中間評価では、高齢者において肥満と死亡率等との関係は低いと見られる。
- ・40歳以下のメタボリックシンドロームに対する介入計画の作成

7) 運動に関する保健指導の安全確保に関する研究 (宮地、織田、加田、津下)

- ・文献的考察をもとに、メタボリックシンドロームに関する運動指針案の作成
- ・3次救急における活動中の重症心血管事故に関する調査を開始
- ・運動指導者ならびに運動施設管理者に対する調査を実施

8) 保健指導提供体制に関するストラクチャー評価 (県、医師会等) (近藤、中川、水上)

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

本年度は、保健指導プログラム作成、人材養成、特定保健指導試行事業の実施と評価を行い、中間評価ではあるがメタボリックシンドローム該当者の減少効果を確認した。これは来年度からの**特定保健指導に向けたモデル**となりうるものである。2年目は試行事業参加者について**追跡調査**を行うとともに、新たにはじまる**特定保健指導事業**を検証していく。アウトカム評価として、健診データの変化や糖尿病・心血管疾患疾病発症、医療費の追跡をおこなうが、この**追跡は数年(5年程度)にわたり継続**していく必要がある。

医療費分析については大企業健保、国保データの探索をおこない、過去の健診データ・保健指導実施と医療費の関係を検証するためのデータベースを作成中であり、今後**保健事業を評価しうる経済分析モデル**を開発していく予定である。

保健指導の安全性を確保し継続率を高めるためにも、**運動指導中の事故防止対策**が重要で、現在実態調査をおこなっている。救急医学、循環器の立場から事故事例調査と、スポーツ医学の立場からの調査をおこない、保健指導マニュアルづくりに寄与したい。

このような知見をまとめ、運用方法やプログラム等を公開し、保健指導の質の向上や実施者の拡大につなげる。また、「標準的な健診・保健指導プログラム」の改善すべき点を明らかにし、具体的な提案につなげたい。

4. 倫理面への配慮

データの取り扱いについては個人情報保護法、疫学研究に関する倫理指針に基づき、匿名化したデータセットを用いて分析する。また、主任研究者、分担研究者の倫理委員会の審査を受け、承認された形態で研究を実施するなど、法律や倫理面の配慮は十分に行うこととする。生活習慣介入研究において研究者が直接個人情報を取り扱う場合には、個人に対し研究の目的、方法、データの取り扱い等に関する説明を十分に行い、文書にて個人の同意を取ることとしている。

5. 発表論文集

津下一代. メタボリックシンドロームの概念に基づく新しい健診・保健指導. *BIO Clinica*. 2007. 22 : 1293-1298

津下一代. 特定健診の目的：早期介入と行動変容. 2007. 成人病と生活習慣病. 37. 1171-1178

村本あき子、津下一代：ウェスト周囲径 90 cm以上の女性に対する生活習慣介入研究 -ウェスト周囲径 3cm 縮小の効果-「肥満研究」2007、Vol.13 No.1 60-67

沼田健之、西河英隆、宮武伸行：岡山県南部健康づくりセンター～メタボリックシンドローム予防、改善のとりくみ～ *臨床スポーツ医学* 24: 466-470, 2007

Nakamura H., Ito H., Egami Y., Kaji Y., Maruyama T., Koike G., Jingu S., Harada M. Waist circumference is the main determinant of elevated C-reactive protein in metabolic syndrome. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 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
津下 一代	研究総括、プログラム開発、人材養成、評価	名古屋大医学部1983年卒、医学博士、内科学(内分泌代謝)	あいち健康の森健康科学総合センター	副センター長兼健康開発部長
武隈 清	健診データ管理	自治医科大学医学部、1989年卒、医学博士、公衆衛生学	あいち健康の森健康科学総合センター	健康開発部次長
村本あき子	地域におけるメタボリックシンドローム保健指導体制	名古屋大学医学部1997年卒、内科学(内分泌代謝)	あいち健康の森健康科学総合センター	生活習慣病予防班長
石川 貴之	大企業健保における疾病予防管理と医療費適正化効果	名古屋市立大学医学部1996卒、医学博士、内科学(呼吸器科学)	トヨタ自動車メディカルサポート部産業医学グループ	トヨタ自動車・産業医
玉腰 暁子	高齢者の生活習慣	名古屋大学大学院医学	愛知医科大学公衆	准教授

沼田 健之	病健診のあり方 運動実践を組み込んだ保健指導プログラム	研究科・1991年・医学博士・疫学(予防医学) 東京医科大学、1979卒、医学博士公衆衛生学	衛生学 岡山県南部健康づくりセンター	センター長
小池 城司	効果的・効率的な保健指導手法の開発	九州大学大学院医学系研究科1991年卒・医学博士・循環器内科学・遺伝疫学	福岡市健康づくりセンター	健康推進課課長(医療・研究担当)
中川 正美	医師会における特定保健指導実施体制の整備	名古屋大学医学部、1966年・医学博士、整形外科	中川整形外科・内科	院長
水上 哲秀	保健指導医研修方法等の検討	金沢大学医学部大学院1979年 医学博士、消化器病学	水上クリニック	院長
川淵 孝一 (研究協力者)	生活習慣病予防事業による医療費におよぼす効果	一橋大学商学部商学科卒、医療経済学、医療政策、医業経営	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 医療経済学分野	教授
西垣 良夫	健診データの集約による疾病管理方策の検証	横浜市立大学医学部、1978年、医学博士、公衆衛生学	佐久総合病院	副院長
近藤 良伸	都道府県健康増進計画と特定健診・保健指導	東京大学医学部 1995年、公衆衛生学	愛知県健康福祉部健康対策課	課長補佐
加田 賢治	運動中に発症した循環器疾患の解析	名古屋大学大学院医学研究科、医学博士、生理学	社会保険中京病院循環器科、	循環器科部長
織田 順	突然死等重傷搬送事例の特性と状況に関する調査	大阪大学医学部、1993年卒、医学博士、救急医学	東京医科大学 救急医学講座	講師
宮地 元彦	運動時のリスク管理に関する研究	鹿屋体育大学大学院1990卒、体育科学博士	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

研究課題 メタボリックシンドロームの保健指導に歯科的な観点を導入することの効果に関する研究

課題番号 H19-循環器等(生習) 一般-020

主任研究者 大分大学 教授
柳澤繁孝

1. 本年度の研究成果

12月5日現在 82名が被検者として登録され、咀嚼法に基づく食生活をしている。しかし、未だ所定の期間を経過したものが無く、現時点ではデータを示すことができない。研究の概要は以下の通り

研究方法：

- 1・対象は80名を対象者として以下の検査を行う。
- 2・咀嚼指導前後のメタボリックシンドロームのパラメーターを解析する。
- 3・採血は空腹時に行う。咀嚼法指導の1週間後、1ヶ月後、3ヶ月後におこなう。
- 4・咀嚼指導は一口30回咀嚼とする。
- 5・口腔環境の評価：齲歯の指標としてDMF、歯周病の指標としてCPI、欠損歯の状態は補綴状況、唾液分泌量はマクソン法を用いて評価する。
- 6・咀嚼能率は発色ガムを5分間咀嚼させ、色素の混合状態を比色計で測定し、評価する。
- 7・メタボリックシンドローム患者にて咀嚼法の効果を検討する。

調査内容

- ・アンケート(食事、生活習慣に対する意識と現状)
- ・口腔内診査(DMF, CPI, 補綴状況, 唾液分泌量, 咀嚼能率)
- ・血液検査(血糖値, HbA1c, 中性脂肪, コレステロール値, インスリン値)
- ・身長, 体重, ウエスト周囲長計測, BMIの算出, 血圧測定
- ・摂食の評価①(食事の所要時間, 咀嚼回数, 摂取量を被検者が記録する)

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

咀嚼が重要な脳機能の一つで、咀嚼により賦活化されたヒスタミン・ニューロン系は、食欲抑制、末梢での脂肪分解、エネルギー消費亢進により、体脂肪の蓄積を減らす作用がある。現在の食生活では粗咀嚼(荒噛み、早食い)が常態化している。肥満者は粗咀嚼(荒噛み、早食い)である。粗咀嚼(荒噛み、早食い)では神経ヒスタミンの作用が発揮されないので過食することは避けられず、肥満につながる。そこで咀嚼法(1口30回の咀嚼を指導し、食行動の改善をはかる治療方法)を有効に利用すれば、満腹感を感じながら食欲を抑えことができ、しかも内臓脂肪分解を亢進させると共に、末梢でのエネルギー消費を促進させる。そのため咀嚼法は他の減量法とは違い、一時的に減量するだけでなく、減量した体重の長期維持にも効果的であると考えられる。

期待される成果：得られた成果は厚生労働省が現在推進しているメタボリックシンドロームの概念を取り入れた生活習慣病対策に導入するための科学的根拠として活用する。また咀嚼法のガイドラインを作成することによって国民の健康増進と生活習慣病の治療の一助として貢献するものと考えられる。

4. 倫理面への配慮

本研究では被検者に健康上の不利益は生じないが、本研究で計画しているすべての研究はヒトを対象とする医学研究の倫理的原則を述べたヘルシンキ宣言に基づいて行う。研究計画に立案にあたっては平成14年6月17日に文部科学省と厚生労働省が共同で発表した「疫学研究に関する倫理指針」に厳密に基づいて行った。本研究計画の実施にあたっては各大学の研究倫理審査委員会に許可申請し、その指示に従う。なお、個人情報の厳重な管理を行うために、すべての試料（検体試料、診療情報等）は、個人識別情報を除去して符号化（連結可能匿名化）する。研究者は、この符号化された試料を用いて研究を進めるので、その試料の個人識別情報は研究者自身の目にも触れることはない。匿名化符号と個人識別情報との対応表は研究管理者が厳重に管理し、パスワードで管理されたコンピュータのみに保存する。必要な場合の対応表の閲覧は、研究管理者の臨席の場でのみ可能とする。以上のように個人情報を厳重に管理し、それらが外部に漏洩することのないようにその保護に万全を期す。

本研究は、対象者の研究内容の理解とその実践を抜きには不可能であり、説明には努力を惜しまない。そこで本研究の内容を、別添の説明文書を用いて書面と口頭で説明する。各々の被験者からの参加の同意は、同意文書に被験者本人に直接記入してもらうことで完了とする

5. 発表論文集

該当無し

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
柳澤繁孝	研究の統括 健常人の咀嚼とメタ ボリックシンドロー ムの関連性	東京医科歯科大学・1970・ 歯学博士・口腔外科学	大分大学・口腔外科学	教授
吉松博信	肥満糖尿病やメタボ リックシンドローム 患者の咀嚼法による 内臓脂肪と糖・脂質 代謝異常の改善	九州大学医学部 ・昭和 52 年卒，九州大学大学 院・昭和 58 年・医学博士・ 内科学	大分大学 内科学	教授
田川俊郎	健常人の咀嚼とメタ ボリックシンドロー ムの関連性	九州歯科大学歯学部・昭和 48 年卒・医学博士・口腔 外科学	三重大学 口腔外科学	教授
草間幹夫	健常人の咀嚼とメタ ボリックシンドロー ムの関連性	東京医科歯科大学大学 院・昭和 53 年・歯学博士・ 口腔外科学	自治医科大学 口腔外科学	教授
花田信弘	データの解析	九州歯科大学大学院・昭和 60 年・歯学博士・公衆衛 生学	国立保健医療科学院 口腔衛生学	部長

平成20年2月7日(木)

(12:45~13:37)

座長
竹下 彰／福岡県済生会二日市病院 顧問

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 財団法人結核予防会 第一健康相談所長
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。本年度は最終年度として2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) 要介護情報をエンドポイントに用いた長期予後追跡システムの運用と評価。

1) 斎藤・赤坂ら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月から平成19年3月まで実施した。粗発症率は脳卒中は粗発症率が男性で192人/10万人、女性で125人であった。急性心筋梗塞は男性で43.7人/10万人であり、女性で20.2人であった。平成16-17年の2年間の平均脳卒中発症率146,87.0人および急性心筋梗塞31.6,23.6人と比較すると脳卒中、急性心筋梗塞ともにやや多く登録されていた。

中村・小川・坂田は平成14年から19年度までのさかのぼり登録および前向き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。粗発症率は男性で57人/10万人、女性で50人であった。一方慢性心不全の発症率は悉皆的に実施した二戸で検討したところ男性で96人、女性で175人でむしろ女性の方が多かった。小川・寺山・坂田らは二戸医療圏と久慈医療圏の脳卒中を平成14年から19年までで比較した。二戸地区では脳梗塞が男性で286人/10万人、女性で236人であるのに対して、久慈地区では267人、170人と男女差がやや多かった。脳出血では男性142人、女性158人、久慈で97人、74人と地区により差がみられた。くも膜下出血では二戸男性で34人、女性で56人であり、久慈地区では21人、48人であり、両地区とも女性の方が多かった。脳卒中全体では二戸地区で男性462人、女性455人、久慈地区で464人、295人であった。

喜多らは高島市での発症登録データから平成17-19年度の発症状況について分析した。脳卒中粗発症率は男性で164人/10万、女性で103人であった。急性心筋梗塞では男性で53.3人/10万人女性で34.3人となった。

岡村らは基幹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19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。

2) 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、市民課、介護課および市民病院を主管する市民課から、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覚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・久慈都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急性心筋梗塞・脳卒中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4月まで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た。

帯広地区では同意取得可能と回答した医療機関での同意実績は脳梗塞で31/51件、脳出血6/25件、くも膜下出血4/16件、7/22件であった。岩手では二戸地区で脳卒中全体で153/424件、循環器疾患で113/198件、久慈地区では脳卒中で174件/291件、循環器疾患で80/116件であった。滋賀高島地区では脳卒中・急性心筋梗塞を合計して男性23/58件、女性14/39件であった。吹田地区では同意率は269/823件であった。現在同意者の介護申請状況に関する集計を実施しており、追跡状況について報告する予定である。本研究では疫学研究の指針に基づき長期追跡については本人または代理人の同意を得たものを対象としたが、脳卒中・急性心筋梗塞が急性疾患であること、高齢者に多いことから同意率は最も高い地区で60%であり、脳出血やくも膜下出血では更に同意率は低く、同意に基づく調査では急性であるほど、重症であるほど予後追跡が

困難となることが明らかとなった。循環器疾患の予後追跡可能な発症登録を実施するには、行政として同意が不要な枠組みを設定することが必要と考えられた。

2. 前年度までの研究成果

初年度および第2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。齊藤は帯広市の発症登録成績から新規発症の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。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。

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と考え行なった。しかし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、悉皆的な長期追跡体制の整備がどうしても必要となる。そのためには同意取得を前提としない方策を考える必要がある。こうした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とともに、行政主導の登録を実施して、行政レベルでの情報の照合を行うことが重要と考えられた。

倫理面への配慮

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. Cric 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 Pschiatry 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	財団法人結核予防会 第一健康相談所 循環器疾患予防	所長
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、循環器内科学	独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター 心臓血管内科学	院長
花井 荘太郎 2020142185	広域発症登録に適した情報基盤の開発と実証	名古屋大学理学部・昭和49年卒・医学博士・医療情報学	国立循環器病センター 運営局	高度情報専門官
野々木 宏 2000443507	急性心筋梗塞の成因	京都大学医学研究科・昭和55年卒・医学博士・循環器内科学	国立循環器病センター 心臓血管内科 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 ・循環器内科学	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	脳卒中の成因解	九州大学医学部・昭和52年卒・医	国立循環器病センター	部長

2060200094	明	学博士・内科学(脳内科)	リハビリテーション部 脳血管内科学 国立循環器病センター	
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	臨床心理部 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2講座 循環器内科学	講師
赤坂 憲	北海道帯広地区 の発症登録実務	札幌医科大学大学院医学研究 科・17年卒・医学博士・循環・腎 機能病態学	札幌医科大学医学部内 科学第2講座 循環器内科学 心血管疾患の予防医学	助教
坂田 清美 2050225794	岩手県北地域の 発症登録運営管 理	自治医科大学・昭和56年卒・医学 博士・ 公衆衛生学	岩手医科大学医学部衛 生学公衆衛生学講座 公衆衛生学	教授
小川 彰 2010204067	岩手県北地域の 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 脳神経外科学講座 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 第2内科学講座 心不全疫学	
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・神経内科学	岩手医科大学医学部 神経内科 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	教授 助教

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

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

本年は全体計画のうち、前年度に部分的に把握した環境要因・生活要因についての調査を継続し、生活習慣病、特に高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム等の有病状況との関連を分析する。また、前年度開始した学術専門職と保健医療行政専門職との交流をさらに促進する。

以下に平成19年度の研究成果を以下に示す。

- 1) 生活環境・生活習慣に関する調査：離島・農村地域の生活環境・習慣の特徴を明らかにするために、統一した環境・生活習慣アンケート調査を実施した。
- 2) 生活習慣病有病率の比較：高血圧、糖尿病及びメタボリックシンドロームの有病率の調査を進めた。その際、健診受診状況、未治療有所見率、服薬によるコントロール率をあわせて調査した。
- 3) 国保医療費の推移：対象地域における国民健康保険医療費のデータを収集し、集計した。
- 4) 脳血管疾患、虚血性心疾患及び全死亡率の比較：人口動態統計の磁気テープの使用を申請中である。
- 5) 脳血管疾患、虚血性心疾患の発症率の比較：脳血管疾患及び虚血性心疾患の性別年齢調整発症率を各地域別に算出し、比較した。
- 6) 予防対策の経済分析：予防対策開始より現在までの費用の算出のため、基礎データの収集を開始した。

2. 前年度までの研究成果

- 1) 環境要因・生活習慣の調査として、対象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・策定した。
- 2) 脳血管疾患、虚血性心疾患及び全死亡の比較については、人口動態統計の目的外利用申請を行うための準備を進めた。
- 3) 生活習慣病有病率の比較として、一部の対象地域（茨城、秋田）において、高血圧、糖尿病およびメタボリックシンドロームの有病率を検討した。

- 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。

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生活基盤整備の方法を検証し、モデル地域において医療経済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・予防のために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、地域保健医療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。

これまでの研究成果から、離島・農村地域住民の生活環境・習慣の特徴が概ね明らかになった。来年度は、特定健診の開始に伴う腹囲測定の結果を合わせてメタボリックシンドロームの有病状況を分析する。さらに、生活習慣病（脳血管疾患、虚血性心疾患）の発症・死亡状況を明らかにする。また、予防対策が離島・農村での社会負担の軽減に及ぼす影響を定量的に分析するため、予防対策の費用・効果分析を行う。

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

- 1) Iso H, Sato S, Kitamura A, Imano H, Kiyama M, Yamagishi K, Cui R, Tanigawa T, et al. Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke* 2007;38:1744-1751.
- 2) 磯博康, 他. メタボリックシンドロームの保健予防対策の課題. *公衆衛生* 2007;71:190-194.
- 3) Cui R, Iso H, Pi J, Kumagai Y, Yamagishi K, Tanigawa T, et al. Metabolic syndrome and urinary cGMP excretion in general population. *Atherosclerosis*

- 2007;190:423-428.
- 4) Ma E, Takahashi H, Mizuno A, Okada M, Yamagishi K, Iso H. Stratified Age-Period-Cohort Analysis of Stroke Mortality in Japan, 1960 to 2000 *J Stroke and Cerebrovas Dis* 2007;16: 91-102.
 - 5) 磯博康. ～メタボリックシンドロームの予防・管理の課題～肥満のない危険因子集積者での心血管疾患発症にも注意. *Medical Tribune* 2007.
 - 6) Cui R, Iso H, et al. Serum total cholesterol levels and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: the JACC Study. *Atherosclerosis*. 2007;194:415-420.
 - 7) Kokubo Y, Iso H, et al. Association of dietary intake of soy, beans, and isoflavones with risk of cerebral and myocardial infarctions in Japanese populations: the Japan Public Health Center-based (JPHC) study cohort I. *Circulation*. 2007 27;116:2553-2562.
 - 8) Chei CL, Iso H, et al. Body mass index and weight change since 20 years of age and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based Study. *Int J Obes*. 2007;17 July (on line).
 - 9) Cui R, Tanigawa T, Sakurai S, Yamagishi K, Imano H, Ohira T, Kitamura A, Sato S, Shimamoto T, Iso H. Associations of sleep-disordered breathing with excessive daytime sleepiness and blood pressure in Japanese women. *Hypertens Res* 2007 (in press).
 - 10) Muraki I, Yamagishi K, Ito Y, Fujieda T, Ishikawa Y, Miyagawa Y, Okada K, Sato S, Kitamura A, Shimamoto T, Tanigawa T, Iso H. Caregiver burden for impaired elderly Japanese with prevalent stroke and dementia under long-term care insurance system. *Cerebrovasc Dis* 2007 (in press).
 - 11) Sakurai S, Cui R, Tanigawa T, Yamagishi K, Iso H. Alcohol consumption before sleep associates the severity of sleep-disordered breathing among professional Japanese truck drivers. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:2053-2058.
 - 12) 佐藤眞一, 他. 国民病と呼ばれた脳卒中を克服するために始められた井川町コホート: 低コレステロール血症が脳出血のリスクファクターであることを初めて示したフィールド研究. *Cardiac Practice* 2007;18:31-35.
 - 13) 磯博康, 今野弘規, 大平哲也, 小澤秀樹, 北村明彦, 木山昌彦, 小池和子, 小西正光, 佐藤眞一, 他. 地域における循環器疾患の疫学研究と予防対策の発展: 秋田・大阪における40年の歩み. 東京: 財団法人日本公衆衛生協会 2007.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する 研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属期間及び現在の専門 (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
緒方 剛	茨城県農村 での対策の 実施	東京大学医学部医学科 S56・医学士・公衆衛生学	茨城県筑西保健所 公衆衛生学	所長
谷川 武	茨城県農村 での対策の 評価	東京大学大学院 H2・博士(医学)・社会健康 医学	筑波大学大学院 社会健康医学	准教授
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・医学士・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 公衆衛生学	准教授

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19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2675例を対象に、予後（死亡および心不全増悪による再入院）調査を行った。平成19年12月7日現在で回収率は68%で、平均観察期間は2.1年であった。収縮不全と拡張不全の全死亡率は18%と23%で、心臓死亡率は13%と15%で、いずれも粗死亡率には有意差をみとめなかった。さらに、心不全増悪による再入院は、収縮不全35%と拡張不全38%と高値であった。

さらに、慢性心不全患者を対象として疾患管理の有効性を明らかにする臨床試験に着手した。心不全患者を、通常治療群と通常治療＋疾患管理群の2群に無作為に割り付け、通常治療＋疾患管理群では、通常治療に加えて、1-2週間ごとに、疾患管理プログラムに基づいて看護師による患者および家族教育・病状モニタリング・服薬管理を行い、観察期、3、6、12ヵ月後に1) 自覚症状、2) 運動能力、3) 健康関連QOL、4) うつ (BDI) および不安 (STAI) 指数、5) 死亡 (全死亡、心血管死)、6) 心不全の増悪による入院、7) 投薬内容など評価した。

本研究の成果は「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・日本心不全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17～18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を構築した。患者の男女比は6:4であった。平均年齢は71歳で、75歳以上の後期高齢者が46%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32%、弁膜症28%、高血圧25%、拡張型心筋症18%であった。左室駆出率40%以下の収縮不全が51%を占めるのに対し、50%以上と比較的保たれた患者も22%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3.8%、拡張不全6.5%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。

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。

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った。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ことが可能となった。今回構築した全国レベルでの患者登録データベースを今後とも活用し、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予定である。

4. 倫理面への配慮

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」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・実施した

5. 発表論文集

〈原著〉

1. **Tsutsui H**, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A, for 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* 71:449-454, 2007
2. **Tsutsui H**, Matsushima S, Kinugawa S, Ide T, Inoue N, Ohta Y, Yokota T, Hamaguchi S, Sunagawa K: Angiotensin II type 1 receptor blocker attenuates myocardial remodeling and preserves diastolic function in diabetic heart. *Hypertens Res* 30:439-449, 2007
3. Naya M, Tsukamoto T, Morita K, Katoh C, Furumoto T, Fujii S, Tamaki N, **Tsutsui H**: Plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor- α can predict coronary endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Hypertens Res* 30:541-548, 2007
4. Naya M, Tsukamoto T, Morita K, Katoh C, Furumoto T, Fujii S, Tamaki N, **Tsutsui H**: Olmesartan, but not amlodipine, improves endothelium-dependent coronary dilation in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 50:1144-1149, 2007

〈総説〉

1. 絹川真太郎, 筒井裕之: 高血圧性心疾患と心不全, *Medicina* 44:130-135, 2007
2. 眞茅みゆき, 筒井裕之: 心不全の疫学を探る—日本発の日本人のための心不全エビデンス JCARE 研究, *内科* 99:405-409, 2007
3. 和泉 徹, 児玉和紀, 筒井裕之, 眞茅みゆき: 心不全—いかに予防するか, *内科* 99:505-515, 2007
4. 岡本 洋, 筒井裕之: 日本における心不全の疫学的事項の概要, *日本臨床* 65:49-54, 2007
5. 眞茅みゆき, 筒井裕之, 砂川賢二, 竹下 彰: JCARE 研究, *日本臨床* 65:69-73, 2007
6. 後藤大祐, 筒井裕之: ESC のガイドライン, *日本臨床* 65:480-483, 2007
7. 眞茅みゆき, 筒井裕之: 急性および慢性心不全の疫学, *Medical Practice* 24:770-774, 2007
8. 筒井裕之: わが国における慢性心不全の現状 ~臨床疫学研究によるエビデンスから~, *臨床薬理 Jpan J Clin Pharmacol Ther* 38(5):49S-50S, 2007
9. 眞茅みゆき, 筒井裕之: 高齢心不全患者の臨床的特徴と管理, *循環器科* 62:141-145, 2007

〈著書〉

1. 絹川真太郎, 筒井裕之: 高血圧性心不全, 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.4 循環器症候群 (第2版) I , p164-167, 日本臨牀社, 大阪, 2007
2. 筒井裕之: 心不全, 内科学 第九版, p405-413, 杉本恒明, 矢崎義雄編, 朝倉書店, 東京, 2007

〈学会発表〉

1. **Tsutsui H**, Tsuchihashi-Makaya M: Disease Management of Heart Failure in the Elderly. 第71回日本循環器学会総会学術集会 (Controversy), 2007年3月15日, 神戸
2. 筒井裕之: 高齢者心不全の実態からみた治療のあり方 第25回日本老年学会総会 (シンポジウム), 2007年6月21日, 札幌
3. **Tsutsui H**, Kinugawa S: Impact of Impaired Glucose Tolerance and Diabetes Mellitus on Heart Failure. 第11回日本心不全学会学術集会 (シンポジウム), 2007年9月10日, 千葉
4. **Tsutsui H**, Makaya M, Kinugawa S, Takeshita A: Clinical Characteristics of Hospitalized Patients with Dilated Cardiomyopathy: Results from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology(JCARE-CARD). 第11回日本心不全学会学術集会 (シンポジウム), 2007年9月10日, 千葉

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 (兵庫県立尼崎病院・院長)

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 (淡路県立病院・病院長)

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 (健康保険直方中央病院循環器内科)

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)

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)

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

後藤大祐（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学）

後藤数智（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学）

小松博史（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）

藤井美和子（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学）

三浦志保（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学）

二宮依里奈（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学）

菅 唯志（北翔大学健康プランニング学科）

高田真吾（北翔大学健康プランニング学科）

高橋智宏（北翔大学健康プランニング学科）

面川雅司（北翔大学健康プランニング学科）

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

課題番号 H19—循環器等（生習）—一般—012

主任研究者 国立循環器病センター 臨床研究開発部 部長

北風 政史

1. 本年度の研究成果

本研究では「ヒスタミンH₂レセプター遮断薬」の心不全症例に対する作用機序と実効性を4つの段階（マウス心不全モデル、成犬ペースング心不全モデル、糖尿病マウスモデル、多施設共同臨床試験）に分けて検討することを目的とした。

本年度は、基礎研究の「成犬ペースング心不全モデルにおけるヒスタミンH₂レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討」において、イヌ心不全がヒスタミンH₂レセプターブロッカーの投与により軽減することを確認すると同時に、かかる効果発現のメカニズムとして想定されていた心筋細胞内cAMPレベルがヒスタミンH₂レセプターブロッカーの投与により実際に減少することが確認された。（2007年度アメリカ心臓病学会発表）また、臨床研究の「多施設共同臨床試験によるH₂ブロッカーの心不全に対する効果およびそのメカニズムの検討」においては、プロペンシティー解析を用いた検討を多施設共同で行うプロトコルを作成し、参加各施設の倫理委員会にて審議を行い、症例登録を開始した。集積された症例に対して中間解析したところ、心不全症例においてかかる薬剤が、再入院の回数を減少させる可能性が示唆された。

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展開

本研究ではヒスタミン刺激と心筋代謝障害・心不全とのかかわりを明確にし、さらに基礎的にそのメカニズムを解析し、さらに臨床的に多施設薬剤の効果確認試験を施行することにより心不全の病態に対するヒスタミンの関わりを明らかとすることを目的とする。本研究は、心筋機能不全における新しい神経体液因子に関して大規模臨床試験や基礎研究から検討するものでありきわめて新規性が高いものと期待される。

4. 倫理面への配慮

動物実験は施設の倫理規定に基づき審査に通過した実験のみを行い、マウス等動物の生命を最大限尊重し、効率的に実験を進める。臨床研究に関する倫理指針を遵守の上個人情報とは特段の必要がない限り、匿名化を行い取り扱う。遵守すべき研究に関する指針として「疫学研究に関する倫理指針」「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」が挙げられる。

5. 発表論文集

Kim J, Ogai A, Nakatani S, Hashimura K, Kanzaki H, Komamura K, Asakura M, sanuma H, Kitamura S, Tomoike H, Kitakaze M. Impact of blockade of histamine H2 receptors on chronic heart failure revealed by trospective and prospective randomized studies. Am Coll Cardiol. 2006 Oct 3;48(7):1378-84. Epub 2006 Sep 14.

Asanuma H, Minamino T, Ogai A, Kim J, Asakura M, Komamura K, Sanada S, Fujita M, Hirata A, Wakeno M, Tsukamoto O, Shinozaki Y, Myoishi M, Takashima S, Tomoike H, Kitakaze M.

Blockade of histamine H2 receptors protects the heart against ischemia and reperfusion injury in dogs. J Mol Cell Cardiol. 2006 May;40(5):666-74. Epub 2006 Apr 17.

Kitakaze M, Asakura M, Kim J, Shintani Y, Asanuma H, Hamasaki T, Seguchi O, yoishi M, Minamino T, Ohara T, Nagai Y, Nanto S, Watanabe K, Fukuzawa S, irayama A, Nakamura N, Kimura K, Fujii K, Ishihara M, Saito Y, Tomoike H, itamura S: J-WIND investigators.

Hman atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. Lancet. 2007 Oct 27;370(9597):1483-93

Asakura M, Asanuma H, Kim J, Liao Y, Nakamaru K, Fujita M, Komamura K, Isomura T, Furukawa H, Tomoike H, Kitakaze M.

Impact of adenosine receptor signaling and metabolism on pathophysiology in patients with chronic heart failure. Hypertens Res. 2007 Sep;30(9):781-7.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
北風 政史	研究の企画及び成績の検討など	大阪大学大学院医学系研究科 昭和60年卒 医学博士 循環器内科学	国立循環器病センター 臨床研究開発部 循環器内科	部長
筒井 裕之	研究の遂行	九州大学医学部 昭和57年卒 医学博士 循環器内科学	北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学	教授

和泉 徹	研究の遂行	新潟大学医学部 昭和46年卒 医学博士 循環器内科学	北里大学医学部 内科学Ⅱ	教授
安村 良男	研究の遂行	大阪大学医学部 昭和57年卒 医学博士 循環器内科学	独立行政法人国立病 院機構大阪医療セン ター 循環器内科	科長
佐々木達哉	研究の遂行	大阪大学大学院 医学系研究科 平成4年卒 医学博士 循環器内科学	独立行政法人国立病 院機構大阪南医療セ ンター 循環器内科	部長
松原 広己	研究の遂行	岡山大学医学部 昭和63年卒 医学博士 循環器内科学	独立行政法人国立病 院機構岡山医療セン ター 循環器内科	医長
白木 照夫	研究の遂行	鳥取大学医学部 昭和58年卒 医学博士 循環器内科学	独立行政法人国立病 院機構岩国医療セン ター 生活習慣病診療部 循環器内科	部長
海北 幸一	研究の遂行	熊本大学医学部 平成4年卒 医学博士 循環器病態学	熊本大学医学部 付属病院 循環器内科	講師
宮尾 雄治	研究の遂行	熊本大学医学部 昭和63年卒 医学博士 循環器内科	独立行政法人国立病 院機構熊本医療セン ター 循環器内科学	医長

平成20年2月7日(木)

(13:42~14:47)

座長
山田 明 / 杏林大学医学部 教授

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

課題番号: (H19-循環器等(生習)-一般-017)

主任研究者: (所属施設) 国立循環器病センター 動脈硬化代謝内科 部長

(氏 名) 吉政 康直

研究の概要: 我が国では糖尿病とメタボリックシンドロームの増加が指摘されている。しかし、同一集団において糖尿病とメタボリックシンドロームの有病率を長期にわたって比較した研究はほとんどみられない。我が国で腹囲や経口糖負荷試験を既に実施しているコホートはきわめて少数であり、無作為抽出住民を対象としたコホートを統合して詳細な解析を可能にし、糖尿病、境界型、メタボリックシンドロームと循環器疾患死亡との関連を生活習慣も含めて解析し、有用な情報をまとめる。本研究は同一集団に対して、糖負荷検査を実施することにより、

- ①1990年代との有病率を比較して、糖尿病、耐糖能障害の推移を縦断的に把握する、
 - ②糖尿病および耐糖能障害、メタボリックシンドロームの罹患要因を明らかにする、
 - ③経口糖負荷試験をベースラインに脳卒中、心筋梗塞の循環器疾患発症との関係を追跡研究する
 - ④3施設のデータを統合し、脳卒中、心筋梗塞の発症・死亡をエンドポイントとして、腹囲や経口糖負荷試験との関係について生活習慣を入れて明らかにする
- ものである。

1. 本年度の研究成果

A. 班全体の研究成果: 3施設プールドデータによる研究

高度先駆的医療研究専門委員会(平成19年9月14日)、国立循環器病センター倫理委員会(平成19年9月27日、承認番号:M19-30)において承認を受け、厚生労働省大臣官房統計情報部に目的外利用申請を行った。死亡票データの目的外利用の内容については、

請求資料名称: 人口動態調査死亡票(磁気テープ転写分)

請求資料年次: 1988年1月1日～2006年12月31日

請求資料の地域: 大阪府吹田市、福岡県糟屋郡久山町、北海道北見市端野町・有珠郡壮瞥町

属性的範囲: 日本人(当該3地区の対象年次全対象者)

というものである。死亡票データ(磁気テープ転写分)は、国立循環器病センター予防検診部内LANで作業を行い、①3地域の循環器疾患モデル人口調整死亡率を解析、②3地域の平成18年末死亡及び健診データを連結不可能匿名化で解析が行えるよう整備した。

B. 各地域の研究成果:

(1) 吹田研究

今年度の研究実績は、高度先駆的医療研究専門委員会(平成19年7月3日)、循環器病センター倫理委員会(平成19年7月26日)での承認を得て、研究整備を行い10月より糖負荷検査を開始した。前回糖負荷検査を受けた30歳～59歳の住民で、今回糖負荷検査に同意された方を対象としている。現在50名の同意を取得しており、本研究計画に2,100の糖負荷検査のデータが収集される予定である。糖負荷検査に合わせて、基本健診、腹囲、腰囲、体組成、四肢血圧、頸部血管エコー、服薬調査、栄養調査、身体活動度調査を行っている。

(i) 糖尿病と循環器疾患との追跡研究

平均追跡期間 6 年間で、糖尿病は循環器疾患、全脳卒中、脳梗塞でリスクであった。男女別では、男性の糖尿病が循環器疾患、全脳卒中、脳梗塞でリスクになっていた。高血圧合併、または慢性腎臓病合併の糖尿病例においては、循環器疾患のリスクをさらに上げる結果が得られた。

(ii) メタボリックシンドロームと循環器疾患との追跡研究

平均追跡期間 12 年間により、ウェストは 60 歳未満の男性と 60 歳以上の女性で循環器疾患との関係がみられたが、生活習慣も合せて調整するとすべての関連がなくなった。BMI は循環器疾患との関連性が見られなかった。メタボリックシンドローム(日本診断基準)は、60 歳未満の男性と全年齢対象の女性で循環器疾患との関係がみられた。

(2) 久山研究

昭和 36 年からの久山町の 4 つの集団を時代的に観察すると、代謝性疾患の頻度は劇的に増加していた。特に糖尿病有病率は、平成 14 年の調査では昭和 63 年と比べ男女ともに顕著な増加が認められた。一方メタボリックシンドロームの有病率は、用いる基準によって大きな違いがあった。平成 14 年度の集団をベースラインとした前向きに調査を行うために、平成 19 年度に新たに健診を行い全住民の 75.0% の受診率を得て、約 3000 名の糖負荷検査のデータを得た。

(3) 端野壮瞥町研究:

本年度は地域疫学研究である、端野・壮瞥町研究で実施した 75gOGTT の結果からインスリン抵抗性と冠危険因子の関連を検討した。解析対象は悉皆性に実施した 75gOGTT 施行者のうち、糖尿病治療、高血圧治療、脂質異常症治療がない 1399 人である。75gOGTT の結果から正常耐糖能、IFG または IGT を分類、インスリン作用や分泌能を評価し、血圧値や空腹時採血による脂質値を測定した。2003 年 ADA 基準に従い、NFG/NGT(N), IFG(F), IGT(G), IFG/IGT(FG) に分類、インスリン作用は HOMA-R および Matsuda index (MI) より、 β 細胞機能は $\Delta AUC \text{ insulin} / \Delta AUC \text{ glucose}$ より算出した。肝臓のインスリン抵抗性の指標 HOMA-R は N に比し F および FG にて高値。全身(主に骨格筋)のインスリン感受性の指標である MI は N に比し F, G, FG の順に低値であった。 $\Delta AUC \text{ insulin} / \Delta AUC \text{ glucose}$ は F や N に比し G や FG で低値であり、血圧値や中性脂肪値は N に比し G にて高値であった。以上の結果より全身(主に骨格筋)のインスリン感受性障害や β 細胞機能低下に基づく食後の血糖高値が観察され、血圧値や脂質異常との関連が明らかにされた。Matsuda index によるインスリン抵抗性評価は動脈硬化やそれに基づく心血管疾患危険因子と密接に関連する可能性が考えられた。

2. 前年度までの研究成果

平成 19 年度が初年度に当たり該当なし

3. 研究成果の意義及び今後の発展

糖尿病、メタボリックシンドロームと脳卒中、心筋梗塞発症および死亡との関係についての前向き研究の報告がほとんどない。その理由として、一地域では求める危険度の信頼区間が大きく、生活習慣を群分けする解析にはさらに大きなサンプル数を要すること、また、メタボリックシンドロームは最近提唱された概念であるため、それを診断するためのデータの蓄積が不十分であるからである。しかし、3 地域でおこなわれている循環器病コホート研究では、ベースライン時に糖負荷検査が実施され、またウェスト周囲径が測定さ

れているとともに、動脈硬化に関する検査が精密に実施されている。さらに、対象者数は8千人程になるため、本研究に最も適した循環器病コホートと考えられる。3施設とも再度糖負荷検査を実施し、ベースライン時からの循環器病発症及び死亡を検討することにより、糖尿病及びメタボリックシンドロームと循環器病発症及び死亡との関係を明らかにする。次年度に、糖尿病及びメタボリックシンドロームの頻度・発生率、動脈硬化性疾患との関係、糖尿病及びメタボリックシンドロームと脳卒中・心筋梗塞の発症および死亡との関係を明らかにし、最終年度に、糖尿病やメタボリックシンドロームを予防するための生活習慣は何かを明らかにする。今回、再度の糖負荷検査を実施するので、糖尿病、境界型の割合と、正常や境界型から、境界型や糖尿病に推移する危険因子を解析することが初めて可能になる。さらに、頸部エコー検査や脈派伝播速度検査などを用いて動脈硬化を定量的に把握することにより、メタボリックシンドロームとその構成要因が動脈硬化症の危険因子であるかを検討する。これらのことを大人数の一般住民を対象に明らかにすることは、他に類を見ない本研究の特徴といえる。その成果から、メタボリックシンドロームの早期診断は何かを確立でき、メタボリックシンドロームの有効な予防方法を提示することが可能となり、脳卒中や心筋梗塞の発症を減らす具体的方法が提示することができ、国民の保健・医療・福祉に十分貢献することができる。

4.倫理面への配慮

本研究計画は、厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」(平成16年12月28日改正)、「臨床研究に関する倫理指針」(平成16年12月28日改正)、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」(平成17年4月1日施行)に従って作成されている。事前に本研究の趣旨および安全性などについて十分に説明し、本研究への参加のインフォームドコンセントを取得したうえで実施する。また、得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。また、専用のコンピューターを用いて厳重に管理するので、個人情報の漏洩は起こり得ないものと考えられる。万が一起きたとしても、迅速に対応する。

5.発表論文集 (発表論文多数のため2007年分のみ記載)

1. Ito A, Suganami T, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Takeya M, Kamei Y, Ogawa Y: Role of MAPK phosphatase-1 in the induction of monocyte chemoattractant protein-1 during the course of adipocyte hypertrophy. *J Biol Chem*, 35: 25445-25452, 2007.
2. Kawamura M, Itoh H, Yura S, Mogami H, Suga S, Makino H, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Sagawa N, Fujii S. Undernutrition in utero augments systolic blood pressure and cardiac remodeling in adult mouse offspring: possible involvement of local cardiac angiotensin system in developmental origins of cardiovascular disease. *Endocrinology*, 148(3): 1218-1225, 2007.
3. Suzuki M, Takamisawa I, Yoshimasa Y, Harano Y. Association between insulin resistance and endothelial dysfunction in type 2 diabetes and the effects of pioglitazone. *Diabetes Res Clin Pract*. 76: 12-17, 2007.
4. Takaoka M, Uemura S, Kawata H, Imagawa K, Takeda Y, Nakatani K, Naya N, Horii M, Yamano S, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Saito Y. Inflammatory Response to a cute myocardial infarction augments neointimal hyperplasia after vascular injury in a remote artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26:2083-2089, 2007.
5. Kawano Y, Ando K, Matsuura H, Tsuchihashi T, Fujita T, Ueshima H: Report of the Working Group of the Japanese Society of Hypertension: (1) Rationale for dietary salt reduction and salt-restriction target level for the management of hypertension. *Hypertens Res*, 30: 879-886, 2007.
6. Kawano Y, Tsuchihashi T, Matsuura H, Ando K, Fujita T, Ueshima H: Report of the Working Group of the Japanese Society of Hypertension: (2) Assessment of salt intake in the management of hypertension. *Hypertens Res*, 30: 887-893, 2007.
7. Tomiyama M, Horio T, Kamide K, Nakamura S, Yoshihara F, Nakata H, Nakahama H, Kawano Y: Reverse white-coat effect as an independent risk for left ventricular concentric hypertrophy in patients with treated essential hypertension. *J Hum Hypertens*, 21: 212-219, 2007.

8. Doi Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Iwase M, Tanizaki Y, Shikata K, Iida M, Kiyohara Y. Liver enzymes as a predictor for incident diabetes in a Japanese population: the Hisayama study. *Obesity*, 15:1841-50, 2007.
9. Hata J, Matsuda K, Ninomiya T, Yonemoto K, Matsushita T, Ohnishi Y, Saito S, Kitazono T, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y, Nakamura Y, Kubo M: Functional SNP in an Sp1-binding site of AGTRL1 gene is associated with susceptibility to brain infarction. *Hum Mol Genet*, 16: 630-639, 2007.
10. Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y: Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. *J Dent Res*, 86: 271-275, 2007.
11. Kubo M, Hata J, Ninomiya T, Matsuda K, Yonemoto K, Nakano T, Matsushita T, Yamazaki K, Ohnishi Y, Saito S, Kitazono T, Ibayashi S, Sueishi K, Iida M, Nakamura Y, Kiyohara Y: A nonsynonymous SNP in PRKCH (protein kinase C eta) increases the risk of cerebral infarction. *Nat Genet*, 39: 212-217, 2007.
12. Fujimi K, Noda K, Sasaki K, Wakisaka Y, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y, Kanba S, Iwaki T: Altered expression of COX-2 in subdivisions of the hippocampus during aging and in Alzheimer's disease: the Hisayama Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 23: 423-431, 2007.
13. Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Tsuruya K, Sueishi K, Tsuneyoshi M, Iida M, Kiyohara Y: Prehypertension increases the risk for renal arteriosclerosis in autopsies: the Hisayama Study. *J Am Soc Nephrol*, 18: 2135-2142, 2007.
14. Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Rahman M, Arima H, Tsuruya K, Iida M, Kiyohara Y: Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke*, 38: 2063-2069, 2007.
15. Doi Y, Kubo M, Ninomiya T, Yonemoto K, Iwase M, Arima H, Hata J, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y: Impact of Kir6.2 E23K polymorphism on the development of type 2 diabetes in a general Japanese population. *Diabetes*, 56: 2829-2833, 2007.
16. Kuroda J, Kitazono T, Ago T, Ninomiya T, Ooboshi H, Kamouch M, Kumai Y, Hagiwara N, Yoshimura S, Tamaki K, Kusuda K, Fujii K, Nagao T, Okada Y, Toyoda K, Nakane H, Sugimori H, Yamashita Y, Wakugawa Y, Asano K, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Ibayashi S, Iida M: NAD(P)H oxidase p22^{phox} C242T polymorphism and ischemic stroke in Japan: the Fukuoka stroke registry and the Hisayama Study. *Eur J Neurol*, 14: 1091-1097, 2007.
17. Asano K, Kubo M, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Arima H, Shirota T, Matsumoto T, Iida M, Kiyohara Y: Impact of serum total cholesterol on the incidence of gastric cancer in a population-based prospective study: the Hisayama Study. *Int J Cancer* 120: 2007 (in press).
18. Nakamura Y, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Chiba Y, Kato N, Akasaka H, Miura T, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Impact of abnormal glucose tolerance, hypertension and other risk factors on coronary artery disease. *Circ J*, 71: 20-25, 2007.
19. Chiba Y, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Kato N, Ohohata J, Nakagawa M, Shimamoto K. Relationship between visceral fat and cardiovascular disease risk factors: The Tanno-Sobetsu study. *Hypertens. Research*, 30: 229-236, 2007.
20. Eguchi M, Tsutihashi K, Saitoh S, Odawara Y, Hirano T, Nakata T, Miura T, Ura N, Kareyama M, Shimamoto K. Visceral obesity in Japanese patients with metabolic syndrome: Reappraisal of diagnostic criteria by CT scan. *Hypertens. Research*, 30: 315-324, 2007.
21. Kadowaki A, Hozawa T, Okamura T, Ueshima H: NIPPON DATA research group. Relationship between metabolic risk factor clustering and cardiovascular mortality stratified by high glucose and obesity: NIPPON DATA90, 1990-2000. *Diabetes Care*, 30: 1533-1538, 2007.
22. Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Hozawa T, Kadowaki T, Murakami Y, Kita Y, Ueshima H: NIPPON DATA research group. The population of individual with alcohol induced hyperetension among total hypertensives in a general Japanese population: NIPPON DATA90. *Hypertens. Research*, 30: 663-668, 2007.
23. Obara F, Saitoh S, Takagi S, Shimamoto K. Influence of Hypertension on the Incidence of Cardiovascular Disease in Two Rural Communities in Japan: Tanno-Sobetsu Study. *Hypertens. Research*, 30: 677-682, 2007.

24. Shimasaki Y, Saito Y, Yoshimura M, Kamitani S, Miyamoto Y, Masuda I, Nakayama M, Mizuno Y, Ogawa H, Yasue H, Nakao K. The Effects of Long-term Smoking on Endothelial Nitric Oxide Synthase mRNA Expression in Human Platelets as Detected With Real-time Quantitative RT-PCR. *Clin Appl Thromb Hemost*, 13(1):43-51, 2007.
25. Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA, Towbin JA, Zareba W, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Ackerman MJ, Kaufman ES, Hofman N, Seth R, Kamakura S, Miyamoto Y, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt S. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation*. 2007 May 15;115(19):2481-9.
26. Nakayama M, Kudoh T, Kaikita K, Yoshimura M, Oshima S, Miyamoto Y, Takeya M, Ogawa H. Class A macrophage scavenger receptor gene expression levels in peripheral blood mononuclear cells specifically increase in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2007 Oct 16
27. Kokubo Y, Iso H, Ishihara J, Okada K, Inoue M, Tsugane S. The Association of Dietary Intake of Soy, Beans and Isoflavones with Risk of Cerebral and Myocardial Infarctions in the Japanese Population: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation*, 116:2553-2562, 2007.
28. Takashima N, Shioji K, Kokubo Y, Okayama A, Goto Y, Nonogi H, Iwai N. Validation of the association between the gene encoding proteasome subunit alpha type 6 and myocardial infarction in a Japanese population. *Circ J*, 71(4):495-498, 2007.
29. Sugiyama S, Hirota H, Kimura R, Kokubo Y, Kawasaki T, Suehisa E, Okayama A, Tomoike H, Hayashi T, Nishigami K, Kawase I, Miyata T. Haplotype of thrombomodulin gene associated with plasma thrombomodulin level and deep vein thrombosis in the Japanese population. *Thromb Res*, 119(1):35-43, 2007.
30. Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, Nagaya N, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Inamoto N, Akahoshi M, Tomoike H. Sex hormone and gender difference-role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 18(4):415-421, 2007.
31. Sakata T, Okamoto A, Morita T, Kokubo Y, Sato K, Okayama A, Tomoike H, Miyata T. Age- and gender-related differences of plasma prothrombin activity levels. *Thromb Haemost*, 97(6):1052-1053, 2007.
32. Miyake Y, Kimura R, Kokubo Y, Okayama A, Tomoike H, Yamamura T, Miyata T. Genetic variants in PCSK9 in the Japanese population: Rare genetic variants in PCSK9 might collectively contribute to plasma LDL cholesterol levels in the general population. *Atherosclerosis*. 2007.
33. Kimura R, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Tomoike H, Miyata T. Genotypes of vitamin K epoxide reductase, gamma-glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients. *Thromb Res*, 120(2):181-186, 2007.
34. Kamide K, Kokubo Y, Yang J, Matayoshi T, Inamoto N, Takiuchi S, Horio T, Miwa Y, Yoshii M, Tomoike H, Tanaka C, Banno M, Okuda T, Kawano Y, Miyata T. Association of genetic polymorphisms of ACADSB and COMT with human hypertension. *J Hypertens*, 25(1):103-110, 2007.
35. Banno M, Hanada H, Kamide K, Kokubo Y, Kada A, Yang J, Tanaka C, Takiuchi S, Horio T, Matayoshi T, Yasuda H, Nagura J, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T. Association of genetic polymorphisms of endothelin-converting enzyme-1 gene with hypertension in a Japanese population and rare missense mutation in preproendothelin-1 in Japanese hypertensives. *Hypertens Res*, 30(6):513-520, 2007.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
吉政 康直	研究の総括 研究企画立案	京都大学大学院医学研究科 昭和 60 年卒 医学博士 内科学	国立循環器病センター内分 泌代謝学 (動脈硬化代謝内科部門)	部長
岡山 明	吹田研究における糖 尿病と循環器コホー ト研究	大阪大学医学部 昭和 57 年卒 医学博士 循環器疾患の疫学	結核予防会 第 1 健診部	所長
河野 雄平	高血圧合併糖尿病と 循環器コホート研究	九州大学医学部 昭和 49 年卒 医学博士 内科学	国立循環器病センター高血 圧、腎臓病学 (内科高血圧・腎臓病部門)	部長
清原 裕	久山研究における糖 尿病と循環器コホー ト研究	ソビエト連邦ロストフ国立 医科大学 昭和 52 年卒 医学博士 内科学・老年医学	九州大学医学研究院環境医 学 内科学・老年医学	教授
斎藤 重幸	端野壮瞥町における 糖尿病と循環器コホ ート研究	札幌医科大学 昭和 60 年卒 医学博士 内科学・循環器病学	札幌医科大学内科学第 2 講 座	講師
宮本 恵宏	糖尿病およびメタボリ ックシンドロームの循 環器疾患の病態に関 する解析	京都大学大学院医学研究科平成 9 年卒 医学博士 内分泌代謝学	国立循環器病センター 内分泌代謝学・臨床試験(臨 床研究開発部・動脈硬化代 謝内科部門)	医長
小久保喜弘	多施設プールデータ における糖尿病と循 環器コホート研究	東京医科歯科大学大学院 平成 12 年卒 医学博士 疫学一般	国立循環器病センター 循環器疫学(予防検診部)	医長

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・小児科部長
吉永 正夫

1. 本年度の研究成果

1) 高校生ボランティアからのデータ収集

鹿児島県と千葉県において 389 名の高校生ボランティアから下記データを収集した。平成 19 年度内にさらに 240 名のデータ収集の予定である。

- (1) 現在の体格（身長、体重）、腹囲、血圧
- (2) 体格値の縦断的データ（出生時、1 歳 6 か月、3 歳、6 歳、9 歳、12 歳、15 歳）
- (3) 生化学データ; HDL-, LDL-, 総コレステロール、空腹時血糖、インスリン、ALT、尿酸
- (4) アディポサイトカイン; アディポネクチン、レプチン、グレリン、高感度 CRP、レジスチン
- (5) 本人の食習慣、本人と保護者の生活習慣アンケート
- (6) 頸動脈超音波法による血管硬化度（鹿児島）、腹部超音波法による内臓脂肪量（千葉）

前年度（151 名）と本年度のデータから高校生の生活習慣病の基準値（暫定案）が作成可能になり、生活習慣病の概念、自然史、病態の解明を開始できた。ボランティア高校生であっても生活習慣病の集積や内臓脂肪量の増加があり、男女ともアディポサイトカイン、特にレプチンの関与が強かった。頸動脈の血管硬化には収縮期高血圧、BMI 高値、レジスチンが関与していた。また、高校生の現在の BMI 値は出生時および 1 歳 6 か月時の BMI 値とは相関を示さず、3 歳時以降の BMI 値と強い相関を認めた。

2) 幼児・家族ボランティアからのデータ収集

横浜市と鹿児島市において 80 名の幼児ボランティアからデータを得た（本年度までで計 120 名）。うち 66 家族では幼児と母親のペアでデータを得た。検診内容は高校生と同じ(1)~(5)と血液凝固線溶系（トロンボモジュリン、フィブリノーゲン、凝固因子 VII、VIII、X 因子、フォン・ウィルブラント因子、プロテイン C、プロテイン S、PAI-1）とした。66 家族ではあるが母子間のデータから興味ある結果を得た。腹囲、BMI、血圧、空腹時血糖、空腹時インスリン値では母子間に有意の相関を認めなかったのに対し、血清脂質（HDL-C、LDL-C、中性脂肪）と ALT では強い相関を認めた。また、アディポサイトカイン値も母子間で有意の相関を認めなかったのに対し、凝固線溶系指標では有意の相関を認めた。

3) 幼児とその保護者(両親)の生活習慣アンケート収集

本年度において、全国各地から計 23,953 名（北海道 4,358 名、新潟県 9,707 名、千葉県 965 名、兵庫県 5,621 名、岡山県 382 名、鳥取県 1,956 名、愛媛県 964 名）のアンケートを収集した。内容は幼児が 19 項目（体格の縦断的調査、乳児期栄養法、睡眠時間、運動習慣など）、保護者が 11 項目（体格値、睡眠時間、運動習慣、喫煙歴など）である。青森県、九州地区も今後追加し、全体での検討及び地域差の検討を行う。

2. 前年度までの研究成果

1) 日本人小児期・思春期の肥満頻度の横断的・縦断的調査を行った。

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、①バブル期での男子の全年齢における肥満頻度、②バブル期に乳幼児期を過ごした高校生男子の肥満頻度、③小学校入学前後の肥満頻度、が急増することがわかった。

2) 鹿児島市で 151 名の高校生ボランティアでの生活習慣病検診を行った。

3) 横浜市で 40 人の幼稚園児の生活習慣病検診を行った。

4) 幼児期の生活習慣、生活リズムの調査を米子市で開始した。

5) 各研究者がそれぞれの分担する研究項目の研究を開始した。

上記の 2)から 5)の項目は本年度も引き続き行われ、成果をあげている。

3. 研究成果の意義および今後の発展

〔研究成果の意義〕

1) 高校生における成果の意義

個々の生活習慣病の基準値（暫定案）が作成でき、小児科及び生活習慣病関連学会で発表していく。思春期における包括的なデータからの基準値作成は世界で始めてであり、日本で有用であるだけでなく世界での基準値作成に参考になる。また、アディポサイトカイン、超音波データ、食・生活習慣データも揃っており、生活習慣病の概念、自然史、病態の解明が可能である。

2) 幼児期における成果の意義

幼児と母親のデータがペアで収集できることから、幼児期の生活習慣病の形成に及ぼす遺伝要因と環境要因との関係が検討可能になると考えられる。全国の数万家族のアンケート結果は個々の生活習慣病予防ガイドライン作成に重要な情報を与えると考えられる。

〔今後の発展〕

1) 思春期の基準値（最終案）作成と個々の生活習慣病の概念、自然史、病態の解明

来年度、北海道、富山県高岡市、千葉、兵庫、鹿児島（いずれも 200 名程度）の検診予定であり、最終的な基準値作成と生活習慣病の概念、自然史、病態の解明を行う。

2) 介入試験の推進と効果的介入方法の検討

全国的な生活習慣病に関する意識の高まりから、鹿児島市内の一高校において学校内でのジュース類の販売中止が開始されている。他の高校でも検討中である。倫理委員会の許可を得た後、実現前後の比較を行う。千葉県では本年度検診を行った一高校において、同じ生徒に対し来年度（1 年後）同じ内容で検診を行い、運動量の多い高校生集団での運動介入前後の比較を行う。アンケート結果に基づいた家庭での介入方法も決定する。

3) 幼児期からの生活習慣病予防の推進

来年度 250 名程度は予定されているが、幼児期の生活習慣病の基準値（暫定案）作成や生活習慣病の概念、自然史、病態の解明のためのデータ収集はさらに続ける必要がある。高校生の縦断的体格値データからも 3 歳以降の幼児期後半からの一次予防が重要なことがわかる。本研究の親子ペアからのデータは幼児期の生活習慣病予防ガイドライン作成に大きく貢献すると考えられる。

4) 食育促進

本研究の朝食抜き検診後の軽食には「おにぎり」と「緑茶」を提供している。食育推進には適

切な情報提示と国民の食品選択の実践力の向上が不可欠である。生活習慣病に関して安心して購入できる食品の基準作成と、基準達成食品への安全商標賦与への基礎的研究を続ける。

4. 倫理面への配慮

本研究で行われる個々の研究は、全て書面をもって説明を行い、同意を得た場合のみ行われている。また、各研究施設の倫理委員会で許可を得た場合のみ行っている。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) Yoshinaga M, Ichiki T, Horigome H, et al. Association between economic growth and the prevalence of obesity in Japanese children and adolescents. (in submission).
- 2) Yoshinaga M, Sameshima K, Tanaka Y, et al. A cluster of risk factors is associated with the worsening of individual risk factor level in children less than 10 years. (in submission)
- 3) Ito Y, Fujieda K, Tanaka T, Takano K, Chihara K, Seino Y, Irie M: Low-dose Growth Hormone Treatment (0.175 mg/kg/week) for Short Stature in Patients with Turner Syndrome: Data from KIGS Japan, **Endo J**. 2006;53(5):699-703
- 4) Baba R, Koketsu M, Nagashima M, Inasaka H, Yoshinaga M, Yokota M. Adolescent obesity adversely affects blood pressure and resting heart rate. **Circ J**, 2007;71:722-726.
- 5) Kinoshita T, Baba R, Nagata S, et al. Cold-water face immersion per se elicits cardiac parasympathetic activity. **Circ J**, 2006;70:773-776.
- 6) Fujisawa Y, Nakagawa Y, Li RS, Liu YJ, Ohzeki T. Diabetic pregnancy in rats leads to impaired glucose metabolism in offspring involving tissue-specific dysregulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression. **Life Sci**. 2007;81(9):724-31.
- 7) Sakakura Y, Nakagawa Y, Ohzeki T. Differential effect of DHEA on mitogen-induced proliferation of T and B lymphocytes. **J Steroid Biochem Mol Biol**. 2006;99(2-3):115-20.
- 8) Okada T, Sato N, Kuromori Y, Miyashita M, Taniguchi K, Iwata F, Hara M, et al. Characteristics of obese children with low content of arachidonic acid in plasma lipids. **Pediatr Int**. 2007;49:437-42.
- 9) Kuromori Y, Okada T, Harada K. Switchover mechanism for very-low-density lipoprotein modulation of triglyceride handling. **Clin Chim Acta**. 2007; 378:219-21.
- 10) Inami I, Okada T, Fujita H, et al. Impact of serum adiponectin concentration on birth size and early postnatal growth. **Pediatr Res**. 2007; 61:604-6.
- 11) Abe Y, Kikuchi T, Nagasaki K, Hiura M, Tanaka Y, Ogawa Y, Uchiyama M. Lower birth weight associated with current overweight status is related with the metabolic syndrome in obese Japanese children. **Hypertens Res**. 2007 Jul;30(7):627-34.
- 12) 田所直子、松岡かおり、栗林伸一、篠宮正樹、宮下 洋、吉永正夫. 高校生の健診における内臓脂肪の蓄積—高校生の内臓脂肪の蓄積および動脈硬化危険因子と性差—. 肥満研究 (投稿中)
- 13) 栗林伸一、篠宮正樹、田所直子、松岡かおり、宮下洋、吉永正夫. 15歳健常児における脂肪蓄積とアディポサイトカインとの関係およびその代謝・炎症に及ぼす影響. 肥満研究 (投稿中)
- 14) 徳田正邦、他. 乳児期から学童期の肥満について. 兵庫県医師会生活習慣病対策プロジェクト会議編集、「生活習慣病ガイドブック(2008)」(投稿中)

- 15) Murakami T, Horigome H, Tanaka K, et al. Effects of diet with or without exercise on leptin and anticoagulation proteins levels in obesity. **Blood Coagul Fibrinolysis**. 2007;18:389-94.
- 16) Murakami T, Horigome H, Tanaka K, et al. Impact of weight reduction on production of platelet-derived microparticles and fibrinolytic parameters in obesity. **Thromb Res**. 2007;119:45-53.
- 17) Kinoshita T, Hanaki K, Nagaishi J, et al. Variation analysis of beta3-adrenergic receptor and melanocortin-4 Receptor genes in childhood obesity. **Pediatr Int** 49, 133-137, 2007.
- 18) Ichiki T, Jougasaki M, Setoguchi M, et al. Plasma levels of soluble glycoprotein 130 in acute myocardial infarction. **J Cardiol**. 2007 Aug;50(2):101-9.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
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	小児科部長
伊藤 善也	アンケート実施・解析	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	准教授
大関 武彦	インスリン抵抗性解明、他基準との整合性検討	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 健康食品選択指標開発	日本大学医学部・昭和51年・医学博士・小児科学	日本大学医学部・小児科	准教授
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・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、アンケート実施・解析	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	准教授
原 光彦	内臓脂肪、血管硬化度に関する研究	日本大学大学院・平成21年・医学博士・小児科学	東京都立広尾病院小児科	専門参事(部長)
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・疫学	国立病院機構鹿児島医療センター	臨床研究部長

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

①一般住民における内臓肥満に関わる要因の縦断的抽出

「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次調査から第4次調査までに参加した40-82歳の無作為抽出された中高年地域住民男性1,379名、女性1,355名(延べ測定回数、男性3,374回、女性3,279回)を対象とした。臥位臍レベル腹部CTによる腹腔内脂肪面積(内臓脂肪面積)を求め、内臓脂肪面積が100cm²以上を内臓肥満とした。内臓脂肪面積および内臓肥満との関連因子を混合効果モデル(Mixed Effect Model)及び一般化推定方程式(Generalized estimation equation, GEE)により年齢を調整し縦断的検討を行った。男性では禁煙者で内臓脂肪が多かったが、BMIを調整すると喫煙者で内臓脂肪が多くなった。飲酒と内臓肥満の関連は縦断的にははっきりしなかった。また内臓脂肪と食品摂取との関連は男女それほど大きくはなかった。しかし歩数や余暇活動量など少ないほど男女とも内臓脂肪面積および内臓肥満の割合が大きくなっていった。

②内臓肥満感受性遺伝子多型の網羅的縦断的検討

NILS-LSA第2次調査から第4次調査までに参加した40-82歳の無作為抽出された中高年地域住民男性を対象として解析を行った。タイピングの終了した202種の候補遺伝子多型の中で解析が可能な分布を示した183種の遺伝子多型について内臓肥満との関係をGEEにて年齢を調整して網羅的に検討した。その結果、20種の遺伝子多型について内臓肥満との有意な関係が認められた。このうち変異群の人数が少なかった2遺伝子多型を除く18遺伝子多型について、年齢を調整したGEEで変数漸減法を用いて、腹部肥満リスクが有意に上昇する遺伝子多型の組み合わせを求めた。この結果7種の遺伝子多型が内臓肥満と有意に関連した。

③飲酒と内臓肥満の関連に影響を与える遺伝子多型の探索

飲酒は内臓肥満のリスクであると想定されるが、実際には個人差が大きく、一定した結果が得られにくい。個人差の要因として遺伝子多型が重要であり、飲酒と内臓肥満の関連に影響を与える遺伝子多型の探索を試みた。解析の可能であった候補遺伝子多型の網羅的解析から飲酒と相互作用を持つ15種類多型を見出した。特定の遺伝子多型をもつ者では飲酒により内臓肥満になるリスクが大きく増加していることがわかった。

2) 基礎研究

①前年度のUCP1-KOマウスを用いた検討にて、内臓肥満の病態進行と関連する分子とし

て見出された FABP3 について、遺伝性肥満 ob/ob マウスと糖尿病 db/db マウスでの発現量を検討した。骨格筋における FABP3 蛋白レベルはコントロールマウスに比べて ob/ob マウスでは 2.5 倍に上昇していた。FABP3 血清レベルは ob/ob マウスで 212 倍に上昇していた。

②内臓肥満と動脈硬化の病態生理における FABP3 の分子機能を検討するために、アデノウイルスベクターを用いるヒト FABP3 遺伝子発現系と shRNA による抑制系を構築した。

③動脈硬化を発症する apoE-KO マウスを導入して繁殖コロニーを形成し、UCP1-KO マウスとのダブルノックアウトマウスの作製を行なった。

2. 前年度までの研究成果

昨年度は NILS-LSA 第 2 次調査に参加した 40-82 歳の 2,259 名を対象に横断的検討を行った。腹部 CT での内臓脂肪面積が 100cm² 以上の内臓肥満は男性の 36.1%、女性の 16.0% にあり、男女とも年齢によって有意に増えていた(p<0.0001)。内臓脂肪が多い男女で、体重当たりの安静時代謝量が減っていた。男女とも食品摂取や栄養との関連はほとんど認められなかったが、歩数や余暇活動量などの身体活動は内臓脂肪面積と逆相関していた。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の横断的検討では 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、さらに解析を加えた。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。

基礎研究では、高脂肪食の摂取により加齢と共に内臓肥満を呈するマウスのモデル (UCP1-KO マウス) を開発し 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を見出した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

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。平成 20 年度は、内臓肥満の発症を予測する遺伝子多型および背景要因の式を作成し、内臓脂肪のリスク診断への活用を目指すとともに、平成 9 年度から蓄積されている頸動脈 IMT 肥厚、眼底所見、心虚血性変化、頭部 MRI 所見などのデータを用いて、内臓肥満からの動脈硬化進展への関連を明らかにする。

基礎的研究では、動物実験での成績ではあるが、FABP3 が心筋梗塞や急性冠症候群などの予後の診断だけではなく、内臓肥満から動脈硬化へ移行するリスクをより早期に評価するバイオマーカーとなり得ることが示唆された。今後、骨格筋 FABP3 レベルと内臓肥満や動脈硬化の発症との関連について、apoE/UCP1 ダブルノックアウトマウスを用いてさらに詳細に検討し、その分子基盤を明らかにしていきたい。

4. 倫理面での配慮

本研究は、「疫学研究における倫理指針」ならびに「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、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、対象者全員からインフォームドコンセントを得ている。動物実験に関しては、中部大学実験動物教育研究センターに設置される実験動物委員会の承認を得、動物使用の倫理規定に従って実験を行った。

5. 発表論文集

- 1) Wang T, Wang Y, Kontani Y, Kobayashi Y, Sato Y, Mori N, Yamashita H: Evodiamine improves diet-induced obesity in a UCP1-independent manner: Involvement of anti-adipogenic mechanism and ERK/MAPK signaling. *Endocrinol.* (in press).
- 2) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: No association between rs7566605 variant and obesity in Japanese. *Obes Res* (in press).
- 3) Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of gene polymorphisms with blood pressure and the prevalence of hypertension in community-dwelling Japanese individuals. *Int J Mol Med* 19(4); 675-683, 2007.
- 4) 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—。日本未病システム学会雑誌 13(1); 136-138, 2007.
- 5) 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。日本未病システム学会雑誌 13(1); 144-147, 2007.
- 6) 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* 130(11); 1609-1614, 2006.
- 7) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Age-specific change of prevalence of metabolic syndrome: Longitudinal observation of large Japanese cohort. *Atherosclerosis* 191; 305-312, 2007.
- 8) Wang Y, Kimura K, Inokuma K, Saito M, Kontani Y, Kobayashi Y, Mori M, Yamashita H. Potential contribution of vasoconstriction to suppression of heat loss and homeothermic regulation in UCP1-deficient mice. *Pflugers Arch.-Eur. J. Physiol.*, 452: 363-369, 2006.
- 9) Inokuma K, Okamatsu-Ogura, Y, Omachi A, Matsushita Y, Kimura K, Yamashita H, Saito M. Indispensable role of mitochondrial uncoupling protein 1 (UCP1) for anti-obesity effect of β 3-adrenergic stimulation. *Am. J. Physiol.*, 290: E1014-E1021, 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
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た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

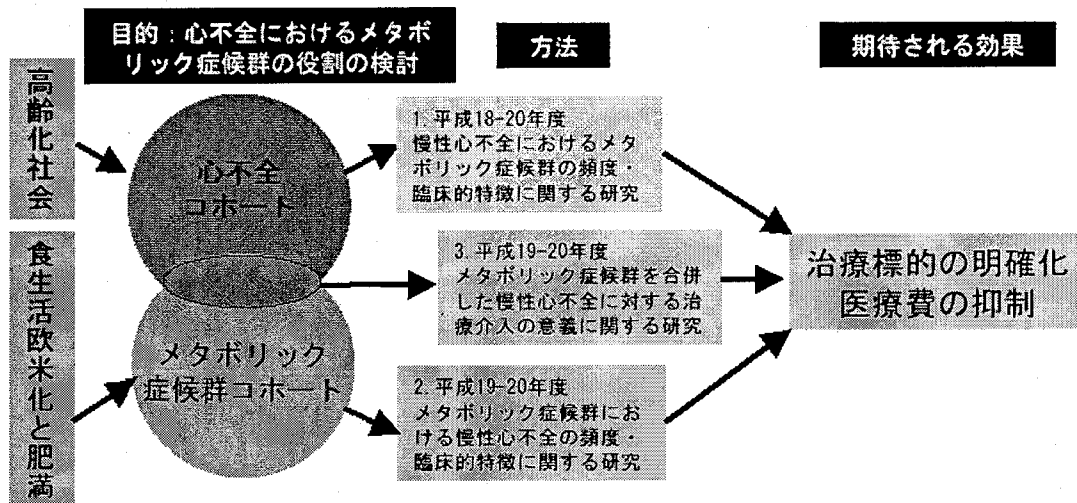
主任研究者 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学・教授

下川宏明

1. 本年度の研究成果

メタボリック症候群は、内臓肥満を基盤とし、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。



研究1. 慢性心不全におけるメタボリック症候群の頻度・臨床的特徴に関する研究

(平成18～20年度)

20歳以上の慢性心不全患者を対象とし、メタボリック症候群の合併の有無と、基礎心疾患・症状の重症度・心機能・身体活動能力・心血管イベント・予後などとの相関を比較検討する。本研究用に既に多額の費用をかけて全国共同研究のためのweb-siteを立ち上げ登録を開始し、現在の登録数は2400例を越えている。

研究2. メタボリック症候群患者における慢性心不全の発症に関する研究

(平成19～20年度)

20歳以上のメタボリック症候群患者を対象とし、心不全発症の有無と、心機能・身体活動能力・心血管イベント・予後などとの相関を検討する。研究1と同様に、本研究用に既に多額の費用をかけて全国共同研究のためのweb-siteを立ち上げ、登録を開始し、現在の登録数は3000例を越えている。

研究3. メタボリック症候群を合併した慢性心不全に対する治療介入の意義に関する研究(平成19～20年度)

メタボリック症候群を合併した慢性心不全患者を2群に分け、1群には積極的な食事療法、運動療法を行い、肥満・高血圧・高脂血症・糖尿病の改善を図る。もう1群には通常の栄養指導および運動療法を行う。その2群間において、症状の重症度・心機能・身体活動能力・心血管イベント・予後などの相関を比較検討する。研究3に用いる全国共同研究のためのweb-siteを平成19年2月に立ち上げ、現在の登録数は50名を越えた段階である。また本介入試験を行うため、独自の「メタボリックシンドロームコントロール手帳」を作成し、また万歩計と腹囲測定用のメジャーを患者に配布し、治療介入に活用している。

2. 前年度までの研究成果

前年度(平成18年度)までの研究成果として、まず平成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、研究の立ち上げを行った。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、東北大学で最初に研究1-2の登録を開始した。他施設でも東北大学に続き登録を開始し、順調に登録数を増やした。平成18年度には5月と2月の計2回、平成19年度は6月、9月、12月の計3回の班会議を開催して、研究遂行における問題点などを議論した。

3. 研究成果の意義および今後の発展

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. Shimokawa H, Rashid M. Development of Rho-kinase inhibitors for cardiovascular medicine. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28:296-302. (Review)
2. Asaumi 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*. 2007;115:2022-32.
3. 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*. 2007;100:662-9.
4. Yasuda S, Ikuta K, Uwatoku T, Oi K, Abe K, Hyodo F, Yoshimitsu K, Sugimura K, Utsumi H, Katayama Y, Shimokawa H. In vivo magnetic resonance imaging of atherosclerotic lesions with a newly developed Evans blue-DTPA-gadolinium contrast medium in apolipoprotein-E-deficient mice. *J Vasc Res*. 2007;45:123-128.
5. Tawara S, Fukumoto Y, Shimokawa H. Effects of combined therapy with a Rho-kinase inhibitor and prostacyclin on monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50:195-200.
6. Shiotani S, Shimada M, Taketomi A, Soejima Y, Yoshizumi T, Hashimoto K, Shimokawa H, Maehara Y. Rho-kinase as a novel gene therapeutic target in treatment of cold ischemia/reperfusion-induced acute lethal liver injury: effect on hepatocellular NADPH oxidase system. *Gene Ther*. 2007;14:1425-33.
7. Tada T, Shiba N, Watanabe J, Matsuki M, Kagaya Y, Shinozaki T, Shirato K, Shimokawa H. Prognostic value of anemia in predicting sudden death of patients with diastolic heart failure. *Int J Cardiol*. 2007 Jul 20.
8. Uwatoku T, Ito K, Abe K, Oi K, Hizume T, Sunagawa K, Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy improves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs. *Coron Artery Dis*. 2007 Aug;18:397-404.
9. Kokusho Y, Komaru T, Takeda S, Takahashi K, Koshida R, Shirato K, Shimokawa H. Hydrogen peroxide derived from beating heart mediates coronary microvascular dilation during tachycardia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1057-63.
10. 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*. 2007;49:85-9.
11. 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.
12. 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.

13. 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.* 2006;48:280-5.
14. 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.
15. Shimokawa H, Takeshita A. Rho-kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1767-1775. (Review)
16. 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)
17. 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.
18. Kishi T, Hirooka Y, Masumoto A, Ito K, Kimura Y, Inokuchi K, Tagawa T, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K. Rho-kinase inhibitor improves increased vascular resistance and impaired vasodilation of the forearm in patients with heart failure. *Circulation.* 2005;111:2741-2747.
19. Fujiki T, Shimokawa H, Morikawa K, Kubota H, Hatanaka M, Talukder MAH, Matoba T, Takeshita A, Sunagawa K. Endothelium-derived hydrogen peroxide accounts for the enhancing effect of an angiotensin converting enzyme inhibitor on EDHF-mediated responses in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:766-771.
20. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Kajiya T, Shigeto F, Tanaka E, Shinozaki Y, Mori H, Kiyooka T, Katsura M, Ohkuma S, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Beneficial effects of hydroxyfasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, on ischemia-reperfusion injury in canine coronary microcirculation in vivo. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:599-607.

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30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	助教
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

研究課題 多施設共同研究:小児・思春期(若年)発症2型糖尿病の合併症発症率の経年的
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
内湯 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を目的に若年発症2型糖尿病の全国レベルのコホートを設立開始した。

対象者は20歳未満発症でかつ2006年末で30歳未満である2型糖尿病患者とした。選択基準は主治医の診断による2型糖尿病とし、明らかなMODYや初診後1ヶ月以内にインスリン治療開始し永続的にインスリン治療中のGAD抗体陽性患者は除外した。日本糖尿病学会会員の医師あてに調査への協力を要請した。返答のあった会員に同意書と登録用紙を送付、書面で患者同意を得た。調査内容は、診断時年齢、学校検尿による発見の有無、家族歴、登録時の臨床所見と登録時治療内容、HbA1c、尿中ACR、血清クレアチニン値、光凝固療法、透析・移植の有無、大血管症の有無などを調査した。

2007年2月までに700名の医師から協力できると返事をいただいた。

第1例が登録されてから2007年10月3日までに、31名の日本糖尿病学会会員である小児科医から163名(S群)の、また282名の日本糖尿病学会会員である内科医から500名(N群)の対象患者の登録ができた。

S群/N群の登録時平均年齢は17歳/22歳($p<0.0001$)、平均発症年齢は13歳/15歳($p<0.0001$)、2006年末までの罹病期間は5年/7年($p<0.0001$)だった。最大体重、登録時体重、登録時腹囲、登録時HbA1c、コレステロール、中性脂肪、収縮期および拡張期血圧はN群が有意に高値であったが、IRI値には有意差が見られなかった。S群/N群の光凝固既往者は1名/31名だった。大血管症合併者はいずれの群にも認めなかった。

昨年と本年において、小児科医と内科医の協力により若年発症2型糖尿病のコホートを設立することができた。これまでのところ、N群がよりインスリン抵抗性の特徴を強く表していた。

2008年に入り2回目の調査用紙を送付して、治療とともに合併症の状況を把握することを計画している。

2. 前年度までの研究成果

前年度である初年度は、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)。

全国の日本糖尿病学会員(医師のみ)に、20歳未満発症で2006年末で30歳未満の2型糖尿病患者のデータベース作成の協力を要請したのは2006年10月であった。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た。

第1例の登録がおこなわれたのが、2006年12月1日であった。

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事実を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1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。

2007年10月までに20歳未満の現在30歳までの2型糖尿病患者663名を登録できた。小児科医から登録された患者群と内科医から登録された患者群には、発症推定年齢、現在年齢、罹病期間には当然有意差があり、内科群のほうが平均2歳高齢で発症しており、登録時年齢は5歳高齢で、罹病期間は2年長かった。当然のごとく、内科群のほうが体重、身長、腹囲が大きく、血圧も高く、糖代謝、脂質代謝の悪化があった。内科群のほうが、メタボリックシンドローム的特長を兼ね備えていることがわかる。血中IRIは随時も空腹時も、両群間に有意差が見られなかった。そのために、内科群のほうが血糖コントロールが悪化していると推測される。つまり、小児期にはそれなりに血中IRIの分泌亢進させて糖代謝を保持しようとしているのであるが、それにも増して体重、身長が成長してくると、IRI分泌が追いつけなくて血糖コントロールが悪化、脂質代謝が悪化してくると考えられる。今後、コホートの継続によって、この差異が合併症などにどのように影響してくるか、興味のあるところである。

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。

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く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。

なお、マスコミに掲載された小児・思春期糖尿病関連の記事は以下の通りである。

- ・毎日新聞 2007年8月から「第6部子どもの糖尿病はいま」
5回シリーズの企画構成担当
- ・教育医事新聞 2007年8月25日号
「研究報告2型糖尿病の20歳未満発症患者のデータベース作成へ」
- ・国際糖尿病連合の「青少年糖尿病憲章」完成
→11月14日の「世界糖尿病デー」でプレスリリースした。
- ・毎日新聞 2007年10月12日 14頁「子どもを守る」世界で協力

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

- Anstoot H-J, Andersoon B, Daneman D, Danne T, Donaghe K, Kaufman F, Uchigata Y. The Global Burden of Youth Diabetes: Perspective and Potential. A charter Pediatric Diabetes 8(Supple 8):1-44, 2007
- Ogawa Y, Uchigata Y., Otani T, Iwamoto Y. The proportion of Diabetes type in Japanese early-onset diabetes. Diabetes Care 30(5):e30, 2007
- 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 77:371-376. 2007
- Morimoto A, Nishimura R., Sano K, Tajima N. For the Diabetes Epidemiology Research Group. Is pubertal onset a risk factor for blindness and renal replacement therapy in childhood-onset type 1 diabetes in Japan? Diabetes Care 30(9):2338-2340, 2007
- Beaufort CE, ,,,,,,,Urakami T., on Behalf of the Hvidore Study Group on childhood diabetes 2005. Continuing stability of center differences in pediatric diabetes care: Do advances in diabetes treatment improve outcome? Diabetes Care 30(9):2245-2250, 2007
- 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
- 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 of education 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、内潟安子、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
- 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 and 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. 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、内潟安子、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
- 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, Miura 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
<u>主任研究者</u> 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
<u>分担研究者</u> 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20年2月7日(木)

(15:00~15:52)

座長 矢崎 義雄 / 独立行政法人国立病院機構 理事長

研究課題 「多目的コホート (JPHC コホート)」における糖尿病・メタボリックシンドロームの発症要因と実態分析に関する研究
課題番号 H19-循環器等 (生習) 一般-016
主任研究者 国立国際医療センター 糖尿病・代謝症候群診療部長
野田光彦

1. 本年度の研究成果

本研究は、厚生労働省がん研究助成金「多目的コホートに基づくがん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスの構築に関する研究」班 (班長 津金昌一郎) が維持してきているコホート (以下「多目的コホート」研究班と略) において糖尿病・メタボリックシンドロームに関する調査、研究を行うもので、研究全体の計画は三つのスキームから成る。

スキーム1: 糖尿病をエンドポイントとし、採血データと質問票に基づき有病率推移・発症率と発症要因 (生活習慣等との関係) を検討する。

対象: コホート対象者のうちの健診受診者 (沖縄県宮古、高知県中央東、茨城県水戸、長崎県上五島、新潟県柏崎、岩手県二戸、長野県佐久、秋田県横手、沖縄県中部の9コホート)。

平成19年度においては有病率と発症率の解析を実施し、結果をまとめた。一部を投稿準備中である。これによれば、各地域 (各サブコホート) の年齢調整有病率は、1998~2000年 (基準年) には男性で8.5~14.4%、女性では4.5~8.3% (全体では男女で各々11.8%、6.3%) の間に分布していたが、2003~2005年には男性で10.7~18%、女性では3.5~12%の間に分布し (同、14.3%、9.2%)、この5年間で全体の有病率は約2.5~3%上昇していた。全サブコホートのベースラインおよび5年後に共通な**56~70歳**に限ると (6年後の調査を行った上五島地域も5年後調査であるとして算出)、その有病率は、**ベースラインでは男性13.2%、女性7.7%、5年後調査では男性16.1%、女性10.7%**で、この年代に限っても約3%の有病率の上昇がみられている。

次に、ともに健診を受診し、かつ採血が朝食前空腹時であった2,137人のデータを用いて空腹血糖値と糖尿病発症 [糖尿病は、糖尿病の自己申告、空腹時血糖値126mg/dl以上、HbA1c (日本糖尿病学会標準検体較正值)6.1%以上のいずれか1項目以上を有することで定義] との関係解析すると、糖尿病の発症率は、空腹時血糖値100mg/dl未満では男女とも1000人年あたり10以下であったが、100~104mg/dlでは男性15、女性22、105~109mg/dlでは男性45、女性33と明らかに上昇しており、正常型の空腹時血糖値とである110mg/dl未満においても、**100~109mg/dlは、この領域にある者について糖尿病発症に関して何らかのワーニングを発するべき血糖域**であることが確認された。

また、興味深いことに、この空腹時血糖値と糖尿病発症との関係に、男女間、年齢層間で相違がみられず、わが国において女性の有病率が低いことの背景に、女性の空腹時血糖値が総じて低いという現象が存在する可能性が示唆された。

スキーム2: HbA1c値、糖尿病、メタボリックシンドロームをexposureとし、冠動脈疾患、脳卒中等の血管疾患を主要エンドポイントとする。

対象: 上記の総対象者に同じ。エンドポイントの把握: 「多目的コホート」研究班の疾患登録システムによる罹患データを用いて行い、前向きコホート研究のデザインで解析する。

本スキームに関して、研究計画書のロードマップに、平成19年度は、次年度以降の調査の準備

としてデータを完備すること、およびこのうちの主要データを公表することを記載している。今年度、本スキームに関し予定通りデータベースを完成させた(上述の解析にも用いた)。後者(公表)に関しては今年度の報告書に含める予定である。

なお、本スキームの基礎データとして**メタボリックシンドロームの有病率**を算出したところ、コホートⅡの5地域における5年後調査時点で、**男性 18.3%、女性 10.8%**であった。

スキーム3:自己申告糖尿病に関する解析

対象:コホート対象者のうちの調査票回答者。

「多目的コホート」研究班の調査による自己申告糖尿病の解析(Waki K, et al: Diabetic Med, 2005)によって、糖尿病の家族歴、BMI、加齢とともに、喫煙、飲酒(とくに BMI 22 以下の男性)、高血圧の既往が2型糖尿病発症のリスクとなりうることを明らかにしている。本年度は食物繊維についての解析を行った。

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

糖尿病腎症による人工透析(年間約 15,000 人の新規導入)、糖尿病網膜症による中途失明(年間約 600 人の中途失明)は患者のQOLを大きく損ない、また、糖尿病、メタボリックシンドロームは冠動脈疾患や脳卒中の危険性を増大し、生命予後や生活に多大な影響を与える。のみならず、国民全体の健康レベル、医療経済への影響も大きい。したがって、これらの発症を未然に抑止し、それによってこれら合併症を抑えうる方策を提示することには、保健指導上も医療政策上も重要な意義と必要性がある。

本研究で

(1)糖尿病有病率の推移・発症率

(2)糖尿病の虚血性心疾患や脳卒中、癌に対する発症因子としての関与

(3)糖尿病発症への生活習慣、家族歴、肥満の関与とこれらに基づく保健指導指針

等を知ることができる。我々はすでに、糖尿病の予防を中心に多くのエビデンスを創出してきており[自己申告糖尿病に基づく糖尿病の発症率データ、喫煙、痩せ型男性での飲酒が危険である(いずれも Waki K, et al: Diabetic Med, 2005)、コーヒー摂取が糖尿病発症を抑制する可能性がある(Isogawa A, et al, 2003)、など]、今後の研究の成果も踏まえ、本研究による成果が保健指導の具体的、かつエビデンスに基づいた基本的指針となることが期待できる。

糖尿病・メタボリックシンドロームの実態、生活習慣からみた発症要因や、血管合併症との関連の把握は、情報発信・一次予防の観点から必須であり、医療の適正化の見地からも意義がある。これらに基づく生活習慣改善への国民的啓発と情報の共有化・均てん化は、生活習慣病としての糖尿病、メタボリックシンドローム、及び、これによる血管合併症の予防に貢献し、国民保健・医療経済に寄与するところも大と考える。

4. 倫理面の配慮

健診データの使用に関して、本調査の主旨、秘密保持の厳守等を説明の上、研究目的での健診データの使用とHbA_{1c}測定値、質問票の結果使用に関し、書面により本人自署の同意を得ている。個人情報管理を厳重に行い、個人同定可能な情報(名前、生年月日、住所等)は解析ファイル等では除外する。研究は疫学研究に関する倫理指針に基づいて行う。もし遺伝情報に関する解析を行う場合は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づいて行う。

5. 発表論文集

1. 野田光彦: 体質からみた肥満とやせ. 日本体質医学会雑誌 69:99-102, 2007.
2. Kato M, Noda M, Inoue M, Kadowaki T, Tsugane S, for the JPHC Study Group: Role of perceived mental stress and coffee consumption in the etiology of diagnosed diabetes among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study. (submitted for *J Affective Disorders*)
3. Noda M, Kato M, Takahashi Y, et al: A proposal for the definition of impaired fasting glucose in Japanese on the basis of 5-year incidence of diabetes. Evidence from the JPHC Diabetes Study. (submitted for *Endocrine J*)
4. Matsushita Y, Takahashi Y, Mizoue T, et al: Trends of overweight and obesity in Japanese adults: 10-year follow-up in JPHC Study. (manuscript in preparation)

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
野田光彦	研究総括、糖尿病・メタボリックシンドロームに関する解析	東京大学医学部昭和59年卒 医学士・工学修士 代謝内分泌学	国立国際医療センター 糖尿病・代謝症候群診療部	部長
井上真奈美	「多目的コホート研究」班データとの包括的分析・コホート地域との調整	筑波大学医学部平成2年卒 医学博士 疫学	国立がんセンター がん予防・検診研究センター 予防研究部	室長
磯 博康	循環器疾患・メタボリックシンドロームに関する解析	筑波大学大学院昭和61年卒 医学博士 公衆衛生学	大阪大学大学院 医学系研究科 社会環境医学講座 公衆衛生学	教授
門脇 孝	糖尿病・メタボリックシンドロームに関する解析	東京大学医学部昭和53年卒 医学博士 糖尿病学	東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科	教授
溝上哲也	自己申告に基づく疾患についての解析	産業医科大学大学院平成4年卒 医学博士 産業疫学	国立国際医療センター研究所 国際保健医療研究部	部長
高橋義彦	総括補佐	東京大学医学部昭和63年卒 医学博士 代謝内分泌学	国立国際医療センター 糖尿病・代謝症候群診療部	医長
小久保喜弘	国立循環器病センターのデータに関する解析	東京医科歯科大学大学院平成12年卒 医学博士 公衆衛生学・循環器疫学	国立循環器病センター 予防検診部	医長

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 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 H18-循環器(生習)-032
 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19年度は本研究事業の中心的課題の一つである小児期メタボリックシンドロームの診断基準案について、その基準となっているエビデンスの比較検討、その有効性の検証および関係各学会とのコンセンサスの確認を行い最終案の提示をした。この成果の公開と各種の方策を用いた情報の提供を積極的に行い、広く国民の適切な理解を深めることに役立ったと考えられる。小児期においてはメタボリックシンドロームによる動脈硬化性病変が存在しても症状がないため、超音波検査などによる評価が必要であり、初期病変と考えられる変化を認めた。これと平行して小児期の動脈硬化のハイリスクであるとされる川崎病罹患児、低出生体重児についての検討をおこなった。本年度は研究事業最終年度として、これらの診断および病態についての研究成果をもとに、効果的な介入を行うための食事および運動を中心とした望ましい生活習慣の確立についての基礎的検討を行った。本研究事業の成果は小児メタボリックシンドロームの診断基準に基づく評価や、代謝系・循環系の動態を明らかにすることに有用であるばかりでなく、今後の治療方策や予防法の確立に極めて大きな役割を果たすと考えられる。

(1) 小児期メタボリックシンドローム診断基準案の最終案

3年間の研究事業で検討された小児期メタボリックシンドロームの診断基準の最終案を提示した。基本的には昨年度の成果発表会にて報告された基準と同一のコンセプトであるが、表現方法を一部変更し、より適切な基準とした。その診断基準は以下のごとくである。

(1) があり、(2)～(4)のうち2項目を有する場合に メタボリック症候群と診断する

(1) 腹囲	80 cm 以上 (注)
(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

(注)

- 腹囲/身長が0.5以上であれば項目(1)に該当するとする
- 小学生では腹囲75 cm以上で項目(1)に該当するとする

腹囲の基準は各年齢での分布をもとにパーセンタイル値ないしSD値を用いて設定することが原則である。我々の基準は基本的なエビデンスとして各年齢別の分布に基づいているが、そのままでは一般的な運用においては煩雑で、広く応用され国民の健康増進の手段の一つとするのは必ずしも容易ではない。我々の基準はこれらと整合性を保ちつつ、家庭から医療施設に至るまで多くに使用可能な形で提示したものである。

腹囲は身長とともに変動することから、特に小学生においては年齢的変動に影響をうける傾向がある。しかしながら中学生においては最終身長に近づき比較的安定してくる。この群の腹囲の平均値+2SDは82.7 cm (男子)、82.3 cm (女子)であった。代謝異常の出現する率は腹囲82.5

cm を境界値とすることで最も的確に判別された。これらのエビデンスから中学生では 80 cm を基準とすることでメタボリックシンドロームが適切に診断されると考えられた。我々の研究対象である 6-15 歳において、小学生に比し中学生においてメタボリックシンドロームが 2-3 倍程度多いとの結果があり、この基準はこの点からも中心的な基準である。

小学生においてはメタボリックシンドロームは比較的少数である。しかしながら確かに本症候群と考えられる症例が確認され、これらは早発性、重症型である可能性があり、小学生に対する診断も重要な意義がある。この年齢では身長の変動があるため腹囲/身長を用いることにより適切に診断される。小学生においても中学生 80 cm に相当する数値の必要性も指摘され、小学生症例の解析から 75 cm が基準として追加された。

メタボリックシンドロームの意義として特に小児では予防の視点が重要である。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、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、空腹時血糖は耐糖能障害、空腹時血糖障害などの前糖尿病の診断とかわる基準である。現在 100 mg/dl および 110 mg/dl の基準が使用されている。これを各研究者により検証し、予防の視点から 100 mg/dl がより望ましいと考えられた。

(2) 小児期における血管病変

FMD (flow-mediated dilation) を小児期にどのように適用するかについて、計測方法の標準化について検討を行っている。頸部の超音波による検討では Stiffness β と腹囲や血圧の相関が小児期でも認められるとの結果がより集積されつつある。

(3) 社会的な公表と支援活動

小児期のメタボリックシンドロームに対し、一般の適切な理解を深めることも本研究事業と関連する重要な役割である。平成 19 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 30 件であった。新聞、雑誌および TV においても多方面においてより多くの機会に本研究事業についての記事が記載された。

(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、低出生体重児のリスクについての結果が得られ、今後の予防策の確立の視点から重要であると考えられた。

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。これについての検証を各方向から行った。

(2) 小児期の血管病変の評価

血管の状態を検討すると Stiffness β について異常を認める例があり、すでに小児期においても血管の弾性に影響が存在することが考えられた。

(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との関連が注目された。

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最終案を策定した。この基準はエビデンス・ベーストであるとともに各家庭から医療機関にわたって広く適用可能なものであり、我が国におけるメタボリックシンドロームの介入においても大きな役割を果たすことが期待さ

れる。小児期においても腹囲と血管弾性が相関を有するとの結果が集積されつつあり、動脈硬化の初期病変が存在することが示唆される。低出生体重児がリスク群である可能性があり、予防や病態からも重要である。今年度は介入方策の基礎的検討を行ったが、これらは将来的な介入のガイドライン作成などへつながることが期待される。

4. 倫理面への配慮

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

5. 発表論文集

- 1) 大関武彦：小児のメタボリックシンドロームの診断。日医会誌 136（特別号1）：262-265, 2007
- 2) Fujisawa Y, Nakagawa Y, Li RS, Liu YJ, Ohzeki T. Diabetic pregnancy in rats leads to impaired glucose metabolism in offspring involving tissue-specific dysregulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression. *Life Sci.* 2007 Aug 9;81:724-31. Epub 2007 Jul 18.
- 3) Iwashima S, Seguchi M, Matubayashi T, Ohzeki T. Ulinastatin therapy in Kawasaki disease. *Clin Drug Investig.* 2007;27:691-6.
- 4) Iwashima S, Ishikawa T, Ohzeki T. Ultrasound-guided versus landmark-guided femoral vein access in pediatric cardiac catheterization. *Pediatr Cardiol.* 2007 Sep 13; [Epub]
- 5) Iijima S, Ohishi A, Mochida Y, Ohzeki T. Trisomy 13 and meckel diverticulum: Challenges in management of infants with trisomy 13. *Am J Med Genet A.* 2007 Aug 1;143:1749-51.
- 6) Okada S, Hongo T, Sakaguchi K, Suzuki K, Nishizawa S, Ohzeki T. Pilot study of ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) for peripheral blood stem cell mobilization in patients with high-risk or relapsed medulloblastoma. *Childs Nerv Syst.* 2007 Apr;23:407-13.
- 7) Ohzeki T: Criteria for the metabolic syndrome in Japanese children (in preparation)
- 8) IKUHIRO INAMI, TOMOO OKADA, HIDETOSHI FUJITA, MASAMI MAKIMOTO, SHIGEHARU HOSONO, MICHIOYOSHI MINATO, SHIGERU TAKAHASHI, KENSUKE HARADA, TATSUO YAMAMOTO: Impact of Serum Adiponectin Concentration on Birth Size and Early Postnatal Growth *Pediatr Res.* 2007 May;61(5 Pt 1):604-6.
- 9) Abe Y, Kikuchi T, Nagasaki K, Hiura M, Tanaka Y, Ogawa Y, Uchiyama M. Lower birth weight associated with current overweight status is related with the metabolic syndrome in obese Japanese children. *Hypertens Res.* 2007 Jul;30(7):627-34.
- 10) Kinoshita T, Hanaki K, Nagaishi J, Kawashima Y, Adachi K, Nanba E, Kanzaki S. Variation analysis of beta3-adrenergic receptor and melanocortin-4 receptor genes in childhood obesity. *Pediatr Int*, 49, 2, 133, 137, 2007
- 11) 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.* 2007 (in press)
- 12) Kono Y, Mishina J, Takamura M, et al. Impact of being small-for-gestational age on survival and long-term outcome of extremely premature infants born at 23-27 weeks' gestation. *J Perinatal Med* 35: 447-454, 2007

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 ^レ プロットの動態、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	アディポサイトカインの動態	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	新潟大学大学院医学歯学総合研究科・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：2型糖尿病患者のQOL、血管合併症及び長期予後改善のための前向き研究

課題番号：H19 - 循環器等(生習)一般-022

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

「2型糖尿病患者のQOL、血管合併症及び長期予後改善のための前向き研究」は、欧米以外の2型糖尿病患者を対象にした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約2200名を追跡し10年を超えた。本研究は、わが国の2型糖尿病患者の現状、特に細小血管合併症(網膜症、腎症、神経障害)ならびに大血管合併症(虚血性心疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症)の発症率およびリスクファクターを明らかにすると共に、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て行われてきた。現在、8年次でいったん固定したデータベースにおいて、各種合併症別に中間総括がなされており、近いうちに多くの有用なエビデンスが報告できる準備が整った。本年度は、登録者の四分位解析の結果などが報告され、断面的解析ながら、登録者が高齢になり糖尿病罹病期間が長引くにつれて、内因性インスリン分泌能が低下し、インスリン療法者の割合が増加することなど、日本人糖尿病患者の病態の特徴が示された。また喫煙の影響などに関するパイロットスタディーなども行われた。

2. 前年度までの研究成果

- 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

コントロールの重要性が改めて浮き彫りになった。

- 1 1) 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。
- 1 2) 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

本研究のこれまでの解析により、日本人2型糖尿病患者と欧米人患者との多くの違いが明らかになり、日本人のための大規模臨床データ蓄積の必要性が改めて示された。病態的特徴、合併症の発症率やリスクファクターなどが異なる以上、日本人患者の治療ガイドラインは、日本人患者のデータに基づいて造られる必要があり、JDCSはそのモデルとなりつつある。上述の開始8年後の中間報告により、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に大きな影響を及ぼす重要なエビデンスを、さらに多数提言することができると考えている。

4. 倫理面への配慮

本研究のプロトコールは、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。もとより本研究の介入内容は、生活習慣介入が主体であり、倫理的問題が生じる余地は少ないが、実際にこれまで特に問題を生じたことはない。

5. 発表論文集

- 1) Sone H, Yoshimura Y, Tanaka S, Iimuro S, Ohashi Y, Ito H, Seino H, Ishibashi S, Akanuma Y, Yamada N; for the Japan Diabetes Complications Study (JDCS) Group. Cross-sectional association between BMI, glycemic control and energy intake in Japanese patients with type 2 diabetes Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. **Diabetes Res Clin Pract** 77 Suppl1: S23-29, 2007.
- 2) Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone S, Onitake F, Suzuki E, Shimano H, Yamamoto S, Kondo K, Ohashi Y, Sone H. Meta-analysis: Effect of Aerobic Exercise Training on Serum Levels of High Density Lipoprotein Cholesterol. **Arch Intern Med** 167: 999-1008, 2007
- 3) Saito K, Sone H, Kawai K, Tanaka S, Kodama S, Shu M, Suzuki Emiko, Kondo K, Yamamoto S, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N. Risk imparted by various parameters of smoking in Japanese men with type 2 diabetes on their development of microalbuminuria: Analysis from the Tsukuba Kawai Diabetes Registry. **Diabetes Care** 30: 1286-1288, 2007.
- 4) Saito K, Yamada N, Sone H. Cigarette Smoking Is Associated With Low Glomerular Filtration Rate in Male Patients With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care** 30: e2, 2007.
- 5) Kodama S, Shu M, Saito K, Shu M, Murakami H, Tanaka K, Kuno S, Ajisaka R, Sone Y, Onitake F, Takahashi A, Shimano H, Kondo K, Yamada N, Sone H. Even low-intensity and low-volume exercise training may improve insulin resistance in the elderly. **Intern Med** 46: 1071-7, 2007.
- 6) Sone H, Tanaka S, Ohashi Y, Yamada N. Cut Points of Waist Circumference. **Diabetes Care** 29: 1189, 2006.
- 7) Sone H, Kawai K, Takagi H, Yamada N, Kobayashi M. Outcome of one-year of specialist care of patients with type 2 diabetes: a multi-center prospective survey (JDDM 2). **Intern Med**. 2006;45:589-97.
- 8) Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y,

- Yamada N, Japan Diabetes Complications Study (JDCCS) 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
- 9) Sone H, Mizuno S, Yoshimura Y, Yamazaki Y, Katayama S, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study (JDCCS) 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.
 - 10) Sone H, Mizuno S, Yamada N. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. **N Engl J Med**. 352:1925-7, 2005.
 - 11) 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
 - 12) 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.
 - 13) Sone H, Mizuno S, Aida R, Ohashi Y, Yamada N. Alcohol Use and Diabetes Mellitus. **Ann Intern Med** 141:408-9, 2004.
 - 14) 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
 - 15) Sone H, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study Group. Still a Chance for Diabetes Education. (Reply to Clement, et al.) **Horm Metab Res** 35: 334-335, 2003.
 - 16) 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
 - 17) Sone H, Yamada N et al. Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDCCS) study design, baseline analysis and three year-interim report. **Horm Metab Res** 34:509-515,2002

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
山田 信博	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究の総括	東京大学 昭和51年卒 医学博士 内科学	筑波大学大学院 人間総合科学研究科 内分泌代謝・糖尿病内科	教授
森 保道	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東京大学大学院 平成11年卒 医学博士 内科学	虎の門病院 内分泌代謝科	部長
松久 栄英	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	岡山大学 昭和62年卒 医学博士 内科学	大阪大学大学院 医学系研究科	助手

沖田 考平	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	大阪大学 平成2年卒医博士 内分泌代謝	大阪大学大学院 医学系研究科	助手
鈴木 進	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東北大学 昭和51年卒 医学博士 糖尿病学	大田西ノ内病院	糖尿病センター長
横手幸太郎	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	ウプサラ大学大学院 平成8年卒医学博士 内科学・代謝病学・老年医学	千葉大学医学部 附属病院	助手
佐藤 麻子	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東京女子医科大学 昭和58年卒医学博士 糖尿病・循環器	東京女子医科大学 糖尿病センター	講師
曾根 博仁	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	筑波大学 平成2年卒 医学博士 内科学	お茶の水女子大学 大学院人間文化研究科 食環境科学	講師
渥美 義仁	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	慶應大学 昭和55年卒 医学博士 内科学	東京都済生会中央病院 内科	医長
井藤 英喜	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	京都大学 昭和45年卒 医学博士 糖尿病学	多摩北部医療センター	院長
水流添 覚	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	熊本大学 平成4年卒医学博士 内科学・糖尿病・学内分泌学	熊本大学大学院 医学薬学研究部	助教
大橋 靖雄	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東京大学大学院 昭和51年卒 工学博士 疫学	東京大学大学院 医学系研究科	教授
山下 英俊	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東京大学 昭和56年卒 医学博士 眼科学	山形大学医学部	教授
石橋 俊	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東京大学 昭和57年卒 医学博士 内科学	自治医科大学 医学部	教授
及川 眞一	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東北大学 昭和48年卒 医学博士 内科学	日本医科大学 内科学第三	教授
片山 茂裕	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東京大学 昭和48年卒 医学博士 内科学	埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科	教授

研究課題 保健指導への活用を前提としたメタボリックシンドロームの診断・管理の
エビデンス創出のための横断・縦断研究
課題番号 H19-循環器(生習)一般-021
主任研究者 東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科 教授
門脇 孝

1. 本年度の研究成果

2007年7月22日(日)に開催した第1回の班会議、10月14日(日)に開催した第2回の班会議を中心とした本年度の本研究活動により、以下の成果を得た。

(1)

メタボリックシンドロームの我が国の診断基準が平成17年に策定されたこと自体は、肥満にとともなう健康障害に関する国民への啓発活動としては極めて有意義であったと考えられた。しかしながら、腹囲・BMIによりまず内臓脂肪蓄積のリスクを判定し、次に高血糖・脂質代謝異常・高血圧・喫煙歴の有無により追加リスクをカウントして保健指導対象者を選定し階層化するというこれからのメタボリックシンドロームに着目した健診・保健指導に対し、その科学的な根拠を与える新しいエビデンスを創出することが必要であることが確認された。

(2)

我が国の現行のメタボリックシンドローム診断における腹囲の基準は、比較的nが少なく(総数1193例)、男女混合した集団(男性775例、女性418例)において、肥満にとともなう健康障害の平均合併数が1となる内臓脂肪面積を一旦 100cm^2 と算出し、それに相当する腹囲を男女別に算出したものであった。心血管疾患のイベントを感度・特異度良く捉えることが可能な日本人にとって最適な腹囲のカットオフ値を決定するにあたって、日本も含めた世界中の誰もが納得するような形で科学的な根拠を与えるエビデンス創出のためには、オールジャパンの地域健診者集団を対象として、前向きに心血管疾患のイベントを追跡し、腹囲のカットオフ値を、ROC曲線を描出することによって男女別にして検討することが必要であると結論した。

(3)

(2)の目的を達成するためには、まず、地域などに偏りが無いオールジャパンのデータを基に、日本人のエビデンスを創出するために、我が国で腹囲と心血管疾患イベントを前向き研究として調査しているコホート研究チームに出来る限り多く参加してもらうということで一致し、当初から解析を予定していた北海道端野・壮瞥町、山形県舟形町、福岡県久山町(第3集団)の3つに加えて、茨城県筑西市協和地区、大阪府八尾市南高安地区、大阪府吹田市、沖縄県豊見城市検診集団も解析する方針を決定し、それぞれの研究グループから同意を得、計7コホート・全国2万4000人を対象とした大規模調査を行うこととなった。

(4)

(3)の実際の調査の推進にあたって、本研究を可及的速やかに進めなければならない重要な背景のひとつに、平成20年度から「メタボリックシンドロームに着目した健診・保健指導」が実施されることが決定していることに対し、ウエスト周囲径の基準値などに関して、国際糖尿病連合(IDF)の提言に象徴されるように、日本の現在の基準がエビデンスに基づいた十分に妥当性を持ったものであるかどうか、議論になっているという現状が存在する。これらを考慮し、具体的には①「わが国で腹囲と心血管疾患イベントを前向き研究として調査している上記7コホートを対象として、これまでに既に発生した心血管イベントと腹囲とのROC曲線から、日本人に最適なウエスト周囲径を後ろ向き研究として可及的速やかに決定する」、②「平成20年度以降はウエスト周囲径の測定法と心血管イベントの定義を共通化したプロトコールに基づいて前向きにフォローし解析を行う」、という2つの手法により本研究を推進していくこととした。

(5)

(4)を実施するにあたっては、前向きに心血管疾患のイベントを追跡しているオールジャパンの地域健診者集団を対象として、ウエスト周囲径のみならず現行のメタボリックシンドロームの診断基準を構成する項目である高血糖・脂質代謝異常・高血圧をどのように組み合わせ、各項目についてどのようなカットオフ値が最も感度・特異度良くイベントを予測可能か、男女に分けて検討することとした。

(6)

さらに、本質的な問題として肥満・内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性を基盤病態として一個人に心血管疾患のリスクファクターが重積するメタボリックシンドロームの成因・病態をさらに明らかにしてその情報に立脚した診断基準を策定することも重要であることが議論された。近年、内臓脂肪の蓄積によるインスリン抵抗性の惹起にアディポネクチン不足が重要な役割を担っていることが明らかになってきた。そこで、広島健診受診者集団及びMONKS、さらに地域健診者集団においても可能な限り、腹部CTによる内臓脂肪面積と血中総

アディポネクチン、高分子量アディポネクチン値などを追加項目として測定することとした。現行のメタボリックシンドロームの診断基準項目にHOMA-IRあるいは血中アディポネクチン値などを加えたほうが心血管イベントと相関が高いかどうかROC曲線下面積を比較することによって男女別検討する。その際に、HOMA-IRあるいは血中アディポネクチン値などのカットオフ値についても男女別に検討する。

(7)

さらに、心血管疾患のイベントの予防の観点からは、肥満・内蔵脂肪蓄積やインスリン抵抗性を基盤病態として一個人に心血管疾患のリスクファクターが重積するメタボリックシンドロームの疾患概念とは独立に、LDLコレステロールや喫煙歴などを含めたロジスティック回帰分析によるイベント発生のモデル構築を行い、将来の心血管疾患のイベント発生の正確な日本人の予測式を本研究班で構築し、予防に役立てることで一致した。

(8)

心血管疾患のイベントの定義とエンドポイントの設定に関しても「WHO MONICA project」や久山町研究を例に議論を重ねた。討議の結果、脳卒中に関しては、コホート間での差異は少ないものと推定されたが、心筋梗塞・狭心症・急性死に関しては、無症候性心筋梗塞・労作性狭心症・PCI症例等の取り扱いに各コホート間で差異が存在する可能性が高く、本研究のMETA解析においては一定のクライテリアを策定する必要性が確認された。例えば、後向き研究では有症状のイベントに限定して解析し、前向き研究では無症状のイベントも拾い上げる形で解析することが提案された。

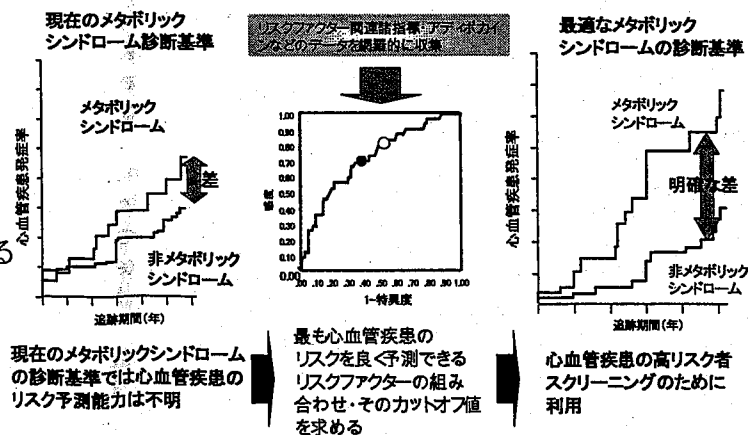
2. 前年度までの研究成果

「該当なし」

3. 研究成果の意義及び今後の展望

我が国におけるメタボリックシンドローム対象者は約940万人と極めて多く、心筋梗塞・脳卒中などの心血管疾患のリスクを増大させることから、日本人の健康寿命を短縮させる最大の原因となっていると考えられる。我が国におけるメタボリックシンドロームの診断基準は平成17年4月に策定・発表された国民の啓発活動に多大に貢献したが、本診断基準が日本人において心血管疾患の高リスク者をスクリーニングする上で最適であるかについてはデータが不足している。そこで本研究ではオールジャパンの地域コホート、健診受診集団を対象として、新たなデータを取得して前向きに解析するとともに、前向き研究として既に蓄積されたデータを心血管疾患の高リスク者スクリーニングとしてのメタボリックシンドロームという観点から横断・縦断的に後ろ向きに再解析することによって、心血管疾患の有無を最も感度・特異度良く予測することができるリスクファクターの組み合わせとそれらのカットオフ値を求め、心血管疾患の高リスク者スクリーニングという観点から日本人における最適なメタボリックシンドロームの診断基準の根拠となるエビデンス

を創出することで一致し、その基盤の構築に取り掛かった。本研究の成果によって、標準的な健診・保険指導において実際の保健指導を行う者が自信をもって指導することが可能となり、患者自身も納得して指導を受けることができると期待される。このことにより、日本人における効果的な心血管疾患発症率の抑制を通じて日本人の健康増進に大きく寄与することが出来る。



今後に関しては各コホートでの追跡率やイベントの把握方法・捕捉率とその診断基準、エンドポイントの設定、保存血清の状況(本数・残量・心血管イベント情報との対応付け)などに関して、アンケート調査を行うことが確認された。アンケート調査の結果を中央でとりまとめた上で、本研究の推進に必要な倫理審査に関わる文書を含めた各種文書雛型の作成とMETA解析に必要な事項に関して研究プロトコルの改訂作業を行い、一定の進捗を得

られた時期に第3回の班会議を開催する。

4. 倫理面への配慮

これまで前向き試験を行ってきた7つのコホートは独自に各施設で倫理審査をクリアし、インフォームド・コンセントを取得してきた。保存血清を本研究の後向き研究で使用するに際しては、各コホートで当時の同意(インフォームド・コンセント)の方法・内容を把握した上で、改めて各施設で倫理審査をクリアする必要があることを確認した。同様に、各コホートが今後採取する血清を、本研究の前向き研究に使用可能とするためには、各施設で倫理審査をクリアする必要があることも確認した。特に、国立循環器病センターにおいては個人情報保護法の取り扱いが行政機関に準じたものとなり、クリアすべきハードルがさらに高くなる可能性もある点が確認された。これら討議の結果、④当時の血清採取時の同意(書)の方法・内容、保存血清・データを本研究の後向き研究に使用可能とするために必要な条件や書類、⑤今後採取する血清・データを本研究の前向き研究に使用可能とするために必要な条件や書類等に関して、アンケート調査を行うことが確認された。アンケート調査の結果を中央でとりまとめた上で、本研究の推進に必要な各種文書雛型の作成を行う。

5. 発表論文集

1. Horikoshi, M., Hara, K., Ito, C., Nagai, R., Froguel, P., and Kadowaki, T. 2007. A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia* 50:747-751.
2. Hara, K., Yamauchi, T., Imai, Y., Manabe, I., Nagai, R., and Kadowaki, T. 2007. Reduced adiponectin level is associated with severity of coronary artery disease. *Int Heart J* 48:149-153.
3. Horikoshi, M., Hara, K., Ito, C., Shojima, N., Nagai, R., Ueki, K., Froguel, P., and Kadowaki, T. 2007. Variations in the HHEX gene are associated with increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia* 50:2461-2466.
4. Chiba, Y., Saitoh, S., Takagi, S., Ohnishi, H., Katoh, N., Ohata, J., Nakagawa, M., and Shimamoto, K. 2007. Relationship between visceral fat and cardiovascular disease risk factors: the Tanno and Sobetsu study. *Hypertens Res* 30:229-236.
5. Eguchi, M., Tsuchihashi, K., Saitoh, S., Odawara, Y., Hirano, T., Nakata, T., Miura, T., Ura, N., Hareyama, M., and Shimamoto, K. 2007. Visceral obesity in Japanese patients with metabolic syndrome: reappraisal of diagnostic criteria by CT scan. *Hypertens Res* 30:315-323.
6. Ninomiya, T., Kubo, M., Doi, Y., Yonemoto, K., Tanizaki, Y., Rahman, M., Arima, H., Tsuruyama, K., Iida, M., and Kiyohara, Y. 2007. Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 38:2063-2069.
7. Imai, E., Horio, M., Iseki, K., Yamagata, K., Watanabe, T., Hara, S., Ura, N., Kiyohara, Y., Hirakata, H., Moriyama, T., et al. 2007. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient. *Clin Exp Nephrol* 11:156-163.
8. Ninomiya, T., Kubo, M., Doi, Y., Yonemoto, K., Tanizaki, Y., Tsuruyama, K., Sueishi, K., Tsuneyoshi, M., Iida, M., and Kiyohara, Y. 2007. Prehypertension increases the risk for renal arteriosclerosis in autopsies: the Hisayama Study. *J Am Soc Nephrol* 18:2135-2142.
9. Nishimura, R., Nakagami, T., Tominaga, M., Yoshiike, N., and Tajima, N. 2007. Prevalence of metabolic syndrome and optimal waist circumference cut-off values in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 78:77-84.
10. Iwakura, H., Akamizu, T., Ariyasu, H., Irako, T., Hosoda, K., Nakao, K., and Kangawa, K. 2007. Effects of ghrelin administration on decreased growth hormone status in obese animals. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293:E819-825.
11. Cui, R., Iso, H., Toyoshima, H., Date, C., Yamamoto, A., Kikuchi, S., Kondo, T., Watanabe, Y., Koizumi, A., Inaba, Y., et al. 2007. Serum total cholesterol levels and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: the JACC study. *Atherosclerosis* 194:415-420.
12. Iso, H., Sato, S., Kitamura, A., Imano, H., Kiyama, M., Yamagishi, K., Cui, R., Tanigawa, T., and Shimamoto, T. 2007. Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke* 38:1744-1751.
13. Nakamura, Y., Kita, Y., Iso, H., Ueshima, H., Okada, K., Konishi, M., Inoue, M., and Tsugane, S. 2007. Alcohol consumption, alcohol-induced flushing and incidence of acute myocardial infarction a

mong middle-aged men in Japan--Japan Public Health Center-based prospective study. *Atherosclerosis* 194:512-516.

14. Makino, H., Haneda, M., Babazono, T., Moriya, T., Ito, S., Iwamoto, Y., Kawamori, R., Takeuchi, M., and Katayama, S. 2007. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30:1577-1578.
15. Naritomi, H., Fujita, T., Ito, S., Ogihara, T., Shimada, K., Shimamoto, K., Tanaka, H., and Yoshiike, N. 2007. Design and baseline characteristics of an observational study in Japanese patients with hypertension: Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J-H EALTH). *Hypertens Res* 30:807-814.
16. Yamazaki, T., Goto, S., Shigematsu, H., Shimada, K., Uchiyama, S., Nagai, R., Yamada, N., Matsumoto, M., Origasa, H., Bhatt, D.L., et al. 2007. Prevalence, awareness and treatment of cardiovascular risk factors in patients at high risk of atherothrombosis in Japan. *Circ J* 71:995-1003.
17. Yokoyama, M., Origasa, H., Matsuzaki, M., Matsuzawa, Y., Saito, Y., Ishikawa, Y., Oikawa, S., Sasaki, J., Hishida, H., Itakura, H., et al. 2007. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 369:1090-1098.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
門脇 孝	研究統括	東京大学医学部・昭和53年卒業・医学博士・内科学	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科(同施設)	教授
島本 和明	コホート解析(端野・杜野町研究)	札幌医科大学医学部・昭和46年卒業・医学博士・内科学	札幌医科大学附属病院 内科学(同施設)	教授
清原 裕	コホート解析(久山町研究)	ソビエト連邦ロストフ国立医科大学・昭和51年卒業 医学博士・内科学	九州大学大学院医学研究院環境 医学分野(同施設)	教授
富永 真琴	コホート解析(舟形町研究)	新潟大学医学部・昭和48年卒業・医学博士・内科学	山形大学医学部器官病態統御学 講座(同施設)	教授
中尾 一和	コホート解析(MONK Study)と肥満に関する診断のエビデンス	京都大学医学部・昭和48年卒業 医学博士・内科学	京都大学大学院医学系研究科臨床 病態医学(同施設)	教授
伊藤 千賀子	健診受診者のデータ取得・解析	広島大学医学部・昭和39年卒業 医学博士・内科学	グランドタワーメディカルコー トライフケアクリニック	所長
磯 博康	統合データの疫学的・統計学的解析	筑波大学医学部・昭和57年卒業 医学博士・内科学	大阪大学大学院医学系研究科社会 環境医学講座(同施設)	教授
岡村 智教	大阪府吹田市地域コホート研究	筑波大学医学部・昭和63年卒業 医学博士・公衆衛生学	国立循環器病センター予防検診 部(同施設)	部長
北村 明彦	茨城県筑西市協和地区地域コホート研究	筑波大学大学院・平成元年卒業 医学博士・社会医学・公衆衛生学	大阪府立健康科学センター健康 開発部(同施設)	部長
島袋 充生	沖縄県豊見城市地域コホート研究	琉球大学医学部・昭和62年卒業 医学博士・内科学	琉球大学医学部附属病院第二内 科(同施設)	講師
伊藤 貞嘉	血圧に関する診断のエビデンス	東北大学医学部・昭和54年卒業 医学博士・内科学	東北大学大学院医学系研究科内 科病態学講座(同施設)	教授
山田 信博	脂質に関する診断のエビデンス(JDC Studyの解析を含む)	東京大学医学部・昭和51年卒業 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(同 施設)	教授
齋藤 康	動脈硬化に関する診断のエビデンス	新潟大学医学部・昭和43年卒業 医学博士・内科学	千葉大学大学院医学研究院細胞 治療学(同施設)	教授
野田 光彦	データ分析・文献資料に基づく診断根拠の検討	東京大学医学部・昭和59年卒業 医学士・工学修士・内科学	国立国際医療センター糖尿病・ 代謝症候群診療部(同施設)	部長
山内 敏正	病院受診者のデータ取得・解析	東京大学医学部・平成4年卒業 医学博士・内科学	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科(同施設)	客員准教授
原 一雄	病院受診者のデータ取得・解析	東京大学医学部・平成5年卒業 医学博士・内科学	東京大学医学部附属病院医療評 価・安全・研修部(同施設)	講師

平成20年2月7日(木)

(15:57~16:49)

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 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、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、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になっている薬剤である。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100 mg一錠）で治療がなされることが多いので、適切な評価系を用いて効果を判定し、患者個人に適した投薬を行うことで、さらに治療効果が増加する可能性が指摘されている。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、アスピリンレジスタンスを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）。

我々は、これまでに報告のあった評価方法や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。登録後2年間、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、データベース化している。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。

プロトコール作成時では、アスピリンレジスタンスの頻度を20%、アスピリンレジスタンス群でのイベント発症割合を20%、通常群では10%と仮定し、1000症例の登録を設定した。しかし、前年度の状況から、本研究登録者の二次イベント発症が予想より高いのではないかと考えられたこと、また、昨年の自治医科大学からのアスピリンレジスタンスに関する報告(J Thromb Haemost 2006; 4: 1271-1278)では、二次イベントに関するハザード比が8と報告されたことを鑑み、症例数の再検討を行った。すなわち、アスピリンレジスタンス頻度を20%、ハザード比を2, 3, 4とし、登録数600例を想定すると、検出力は68%、95%、99%と計算された。そこで、平成19年7月20日の班会議で症例登録数に関して協議し、ProGEAR研究の最終症例登録目標を600例に変更した。また、目標症例数を収集するため、新たに3施設が研究に参加した。こうした体制の整備もあり、平成19年11月末までの登録数は495例となった。ProGEAR研究はアスピリン単独服薬例を登録しており、アスピリンの効果だけに絞って検討できる大きな利点がある。

現時点で収集しえた結果は、以下の通りである。アラキドン酸惹起血小板凝集能は、0.3と0.5 mg/mlの2種の濃度で測定した。266名の測定を終えた時点での結果では、本研究でアスピリンレジスタンスの定義として用いるアラキドン酸凝集20%以上の血小板凝集能が残存している患者数は4名(1.5%)および14名(5.3%)であった。コラーゲン惹起血小板凝集能は1.0と4.0 μ g/mlの2濃度で測定した。266名の測定を終えた時点での結果では、アスピリンレジスタンスの定義として用いるコラーゲン凝集50%以上の血小板凝集能が残存している患者数は27名(10.2%)および188名(70.7%)であった。血清トロンボキサンB₂量は、261名の測定を終えた時点で、多くの患者は10,000 pg/ml以下の血清トロンボキサンB₂量であったが、7名(2.7%)は10,000 pg/ml以上の値を示し、トロンボキサン産生抑制が弱い患者の存在が示された。尿中11-デヒドロトロンボキサンB₂量は尿中クレアチニン量で補正した値を用いた。197名の測定を終了した時点で、補正11-デヒドロトロンボキサンB₂値は中央値289.4 pg/mg、最小値2 pg/mg、最大値1650 pg/mgと広く分布していた。ずり応力依存性のコラーゲン表面上での血小板血栓形成能は、国立循環器病センターだけで測定している。これは、ずり応力下血小板血栓形成能を10分間測定し、血小板血栓形成能を1(血栓能:弱)から5(血栓能:強)で評価した。270名の測定を終えた時点での結果であるが、アスピリン服用者の多くは2-3の評価になるが、30名(11%)が4以上という評価となり、アスピリン服薬にもかかわらず血小板血栓形成能の抑制が非常に弱い患者の存在が示された。

以上のように、アスピリンの直接のターゲットであるCOX-1機能を反映するアラキドン酸

惹起血小板凝集や血清トロンボキサンB₂が、明らかに抑制されていない患者群が存在することが分かった。コラーゲン惹起血小板凝集、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、リスク因子としての検討もあわせて解析を行う予定である。

2. 前年度までの研究成果

日本人におけるアスピリンレジスタンスの実態、およびアスピリンレジスタンスを反映するマーカーやリスク因子の解明を目指し、多施設共同前向き研究の体制を整備した。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。参加医療機関の集まる班会議にて研究プロトコルを十分に検討し決定した。本研究を、clinicaltrials.govに登録し公開した。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た。血小板凝集能、COX-1機能測定などの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。平成18年度末の時点で、295症例の登録を完了した。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、この時点では追跡2年間心血管イベント再発率は約18%（1年で9%）と推定された。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、我々の研究では、メタ解析の結果と同等もしくはそれを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た。こういったことから、上述したように登録予定数は予想より少なくとも、十分な検出力を確保できる可能性が考えられた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

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、末梢動脈疾患などの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、アスピリン服薬にもかかわらず、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）

- Kimura R, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Tomoike H, Miyata T. Genotypes of vitamin K epoxide reductase, γ -glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients. *Thromb Res.* 2007; 120(2): 181-186.
- Yin T, Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of *CYP2C9* and *VKORC1* - rationale and perspectives. *Thromb Res.* 2007; 120(1): 1-10.
- Taguchi A, Matsuyama T, Nakagomi T, Shimizu Y, Fukunaga R, Tatsumi Y, Yoshikawa H, Kikuchi-Taura A, Soma T, Moriwaki H, Nagatsuka K, Stern DM, Naritomi H. Circulating cd34-positive cells provide a marker of vascular risk associated with cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007; [Epub ahead of print]
- Uchiyama S, Ozaki Y, Satoh K, Kondo K, Nishimaru K. Effects of sarpogregrate, a 5-HT_{2A} antagonist, on platelet aggregation in patients with ischemic stroke: clinical-pharmacological dose-response study. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24: 264-276.

- Hosomi N, Hosomi N, Ohyama H, Ichihara S, Takahashi T, Naya T, Kohno M. Relation of postischemic delayed hypoperfusion and cerebral edema after transient forebrain ischemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2007; 16(3): 103-108.
- Todo K, Kitagawa K, Sasaki T, Omura-Matsuoka E, terasaki Y, Oyama N, Yagita Y, Hori M. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances leptomeningeal collateral growth induced by common carotid artery occlusion. *Stroke*, in press
- Kario K. Vascular damage in exaggerated morning surge in blood pressure. *Hypertension* 2007; 49(4): 771-772.

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
川村 淳	同上	京都大学医学部 S57 医学博士 虚血性心疾患	国立循環器病センター心臓内科部門 CCU (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)	助教
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

齊藤こずえ	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)	助教
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 一長
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)	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)	准教授
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)	准教授
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
海北 幸一	同 上	熊本大学医学部 H3 医学博士 循環器病態学	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)	講師
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)	教授
西川 政勝	同 上	三重大学大学院 S56 医学博士 血栓止血学	三重大学医学部附属病院 臨床研究開発センター 血栓止血学 (三重大学)	セン ター 長
鏡谷 武雄	同 上	旭川医科大学 S59 医学博士 脳神経外科学	北海道脳神経外科記念病院 脳神経外科学 (北海道脳神経外科記念病院)	医長
滝内 伸	同 上	大阪医科大学 H5 医学博士 循環器内科学	東宝塚さとう病院 循環器内科 虚血性心疾患 (東宝塚さとう病院)	部長

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：H19-循環器（生習）-006

主任研究者 京都大学大学院医学研究科・教授 北 徹

1. 本年度の研究成果

【背景・目的】メタボリックシンドローム (MetS) は今後我が国において増加することが懸念されている心血管疾患のハイリスクな病態として注目されている。診断基準が作成された現在いかに早期に MetS の予備軍を見だし、適切な指導を行うことにより今後の心血管イベント発症の増加を抑制できるのかということが重要になっている。また、診断基準のなかでウエスト周囲径に関する問題点が提起されているため、その検証を目的としてインピーダンス法の有用性を検討し、臨床応用を目指す。さらには MetS の治療法として運動療法及び食事療法の基準を作成し、その効果を検証するとともに、体重・ウエスト周囲径の変化量、脂質データ、血糖値、血圧の改善、さらには高感度 CRP、アディポネクチン、可溶性 LOX-1、small dense LDL の変化を検討する。この調査研究により日本人におけるエビデンスを集積し、全国レベルで行うべき啓蒙活動の基礎資料とする。

【方法】

(1) 健診受信者のデータ解析をもとに MetS および高血圧、脂質異常症、糖尿病の発症リスクに関するコンピュータプログラムを作成する。

(2) MetS に対する治療法を確立するため運動（1日1万歩）・食事療法（理想体重×25kcal）による介入を行い、どの程度体重・ウエスト周囲径を減らせば、脂質データ、血糖値、血圧が改善し、どの程度合併症の進行が抑制できるかを検討する。この介入は運動教室、地域、病院など多施設で行い、成人のみならず、高齢者においても行う。

(3) 現在 MetS の診断基準のなかで必須項目となっているウエスト周囲径に将来代わりうる内臓肥満の診断項目としてインピーダンス法による内臓肥満の評価を行うことにより、インピーダンス法が内臓肥満の指標として使用しうるかどうかにつき検討を行うとともに危険因子との関連に関する検討も加える。

【結果と考察】

(1) 生活習慣病リスクシミュレーションの開発

分担研究者 和田は生活習慣病リスクシミュレーションを開発したが、本システムの特徴として疾病別の発症リスク表示、推奨改善項目の表示、推奨改善項目適用時の再計算リスク表示、健康者と比較した場合のリスク表示があげられる。本リスクシミュレーションは、心血管疾患のハイリスク患者である MetS の予防及び生活指導のため役立てることが可能である。

(2) MetS に対する標準的治療法の確立

本研究班におけるもっとも大きな課題として MetS に対する治療指針の作成がある。本研究班では MetS 患者に対し、運動療法として1日1万歩の歩行、食事療法として理想体重×25kcal のカロリー制限を3から6ヶ月行うことが MetS におけるリスク因子の改善にどの程度有効であるかを明らかにし、それとともにアディポネクチンなど血中バイオマーカーがどのように変化するかを明らかにすることである。分担研究者田中、大藏らの肥満教室における検討において減量前にメタボリックシンドロームを有していた参加者は、食事・運動療法群では減量前46名中10名(21%)がであったが、減量後は1名(2%)へと大幅に減少した。small dense LDL の出現頻度は食事・運動療法群において13%であったが、減量介入によって出現頻度は0%となった。高感度 CRP は-58.9%有意に減少、アディポネクチンは+11.3%、可溶性 LOX-1 は+7.1%と有意に増加した。これらの変化は食事療法単独よりいずれも大きく、食事・運動療法の併用がもっとも効果的であることを示した。具体的なデータの一部を表1に示す。高感度 CRP の対数変換値は介入前において、アディポネクチン、LOX-1、体重、BMI、腹囲、内臓脂肪、HDL-C と、変化量では可溶性 LOX-1 と、アディポネクチンは介入前において、内臓脂肪、TG、HDL-C と、変化量では HDL-C とそれぞれ有意な相関を示した。介入前の LOX-1 は内臓脂肪と有意な相関を示した。現在、地域及び病院における介入がほぼ終了し、解析中である。

表1 食事改善(DO)群と食事改善+運動実践(DE)群との比較及び介入前後の変化

	食事(DO)群 (n=53)		食事+運動(DE)群 (n=46)		交互作用 (P)
	介入前	変化量	介入前	変化量	
年齢 (yr)	51.4 ± 7.9		53.1 ± 9.5		
体重 (kg)	65.7 ± 9.1	-6.5 ± 2.7 *	65.5 ± 8.0	-7.9 ± 2.2 *	0.008
BMI (kg/m ²)	27.0 ± 3.4	-2.6 ± 1.1 *	26.9 ± 2.5	-3.2 ± 0.9 *	0.006
体脂肪量 (kg)	24.0 ± 6.9	-4.9 ± 3.2 *	24.0 ± 6.1	-6.8 ± 2.6 *	0.002
腹囲 (cm)	91.2 ± 9.1	-5.8 ± 4.7 *	89.9 ± 13.2	-7.3 ± 4.7 *	0.006
SBP (mmHg)	131.9 ± 25.6	-12.4 ± 16.4 *	133.5 ± 18.8	-18.2 ± 10.7 *	0.048
DBP (mmHg)	81.4 ± 12.2	-5.2 ± 9.8 *	84.0 ± 10.3	-9.1 ± 9.1 *	0.042
VO ₂ max (ml/kg/min)	23.5 ± 5.0	3.8 ± 4.0 *	22.8 ± 3.4	5.8 ± 3.6 *	0.010
TFA (cm ²)	351.7 ± 104.3	-86.5 ± 45.8 *	354.0 ± 79.0	-109.5 ± 46.0 *	0.015
VFA (cm ²)	109.4 ± 53.0	-30.8 ± 21.8 *	115.3 ± 40.2	-35.6 ± 25.1 *	0.307
SFA (cm ²)	242.3 ± 71.9	-55.7 ± 32.4 *	238.7 ± 58.1	-73.9 ± 33.3 *	0.008
TC (mg/dl)	225.7 ± 41.8	-12.8 ± 25.5 *	231.0 ± 40.4	-21.8 ± 28.4 *	0.104
TG (mg/dl)	108.2 ± 70.4	-31.0 ± 52.9 *	113.8 ± 67.7	-47.5 ± 53.1 *	0.131
HDL-C (mg/dl)	60.3 ± 14.8	2.0 ± 7.3 *	64.9 ± 12.0	4.2 ± 9.9 *	0.212
LDL-C (mg/dl)	144.1 ± 39.4	-8.9 ± 26.0 *	143.8 ± 34.7	-16.9 ± 22.9 *	0.114
FFA (mEq/l)	0.60 ± 0.2	0.10 ± 0.2 *	0.60 ± 0.2	0.10 ± 0.2 *	0.632
ApoB (mg/dl)	107.0 ± 27.2	-11.5 ± 16.2 *	105.1 ± 22.2	-16.0 ± 14.9 *	0.157
hsCRP (ng/ml)	1229.5 ± 1834.5	-440.9 ± 1343.0 *	983.5 ± 1424.9	-579.0 ± 1313.7 *	0.612
LOX-1 (fg/ml)	268.4 ± 175.9	-127.1 ± 207.3 *	269.7 ± 175.5	19.2 ± 175.7 *	0.007
adiponectin (µg/ml)	9.9 ± 4.2	0.7 ± 2.0 *	10.6 ± 5.3	1.2 ± 2.3 *	0.235

BMI: body mass index, TG: triglyceride, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol
 SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure
 LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, FFA: free fatty acid
 TFA: total fat area, VFA: visceral fat area, SFA: subcutaneous fat area
 hsCRP: high sensitivity C-reactive protein, LOX-1: lectin like oxidized LDL receptor 1

(平均±標準偏差)
 *P ≤ 0.05

長野県塩尻市中山地区在住の高齢者(平均年齢 70.0 ± 7.0 歳; 53~84 歳)に対して、3 か月間運動教室を実施した。運動前、3 カ月後、1 年後に体重、ウエスト周囲径、血圧、血清脂質、血糖、握力、3m 往復時間、最大 1 歩幅、伸展性(最大手伸ばし距離)、皮下脂肪面積、内臓脂肪面積(CT による)、認知機能(HDS-R)、うつ傾向(GD15)の各項目を測定したところ、体重は 54.7 ± 8.6(運動前) → 54.2 ± 8.6(3 カ月後) → 52.7 ± 9.0 kg(1 年後)と運動前から 1 年後に有意に低下した(p=0.01)。ウエスト周囲径は 80.1 ± 7.1 → 78.4 ± 7.8 → 81.5 ± 9.4 cm と 3 カ月後にのみ有意に減少した(p=0.04)。また、1 年後の体重の減少とウエスト径の減少との間に有意な相関が認められた(r=0.65)。CT で測定した内臓脂肪面積と皮下脂肪面積には運動前 → 3 カ月後に有意な減少は認められなかったが、体重の減少と皮下脂肪の減少との間には有意な相関が認められた(r=0.39)。認知機能に対する影響として HDS-R(30 点満点)の変化は 26.8 ± 3.4 → 27.3 ± 2.9 → 28.5 ± 1.4 (p<0.01 前 vs 1 年後)と 1 年後に有意な改善が認められた。うつの指標である GDS15(15 点満点)は 3.8 ± 2.6 → 2.6 ± 2.2 (p<0.01 前 vs 3 カ月後) → 2.1 ± 1.8 (p=0.01 前 vs 1 年後)と有意なうつ傾向の改善が認められ、高齢者における運動療法の有効性が示された。

(3) 内臓脂肪評価のためのインピーダンス法の有用性の検証

分担研究者船橋はインピーダンス法の内臓肥満、リスク因子との関係について解析し、BMI に関わらずインピーダンス法による内臓脂肪面積と CT による内臓脂肪面積と非常によく相関関係を持つことを明らかにした。この相関関係はウエスト周囲径と CT による内臓脂肪面積との相関関係よりよく、ウエスト周囲径に代わる内臓肥満の評価法としての有用性が明らかになった。インピーダンス法による非肥満群(内臓脂肪面積<100 cm²)と比較して、肥満群(内臓脂肪面積≥100 cm²)では MetS の心血管疾患危険因子数が有意に高かった。BMI<25 kg/m² の非肥満であるにもかかわらず内臓脂肪面積≥100 cm² 群は、BMI ≥25 kg/m² の肥満でありながら内臓脂肪面積<100 cm² の群に比しても、危険因子数が有意に高かった(p<0.0001)。今回の解析において多数の集団において、内臓脂肪蓄積者は危険因子合併が多いことが確認されるとともに、インピーダンス法の臨床応用への道が開かれた。また 1 年間の経過で、内臓脂肪面積の変化(ΔVFA)と代謝異常の危険因子数(Δn)の変化との相関を検討したところ、ΔVFA は有意に Δn と相関を示した(p<0.001)。内臓脂肪面積 ≥100 cm² 群の中で、1 年後に内臓脂肪面積が減少した症例では、危険因子数が有意に低下していた(p<0.05)。本研究において、1) 肥満の有無とかかわらず内臓脂肪蓄積者にメタボリックシンドロームの心血管疾患危険因子が集積すること、2) 内臓脂肪面積が減少すると危険因子数が有意に減少すること、が明らかとなった。

2. 前年度までの研究成果

前年度までの研究成果として MetS の一般住民における頻度を明らかにした。それらの調査によれば MetS 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-C

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MetS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MetSに対する運動療法、食事療法による3ヶ月間の治療による介入を行い、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、脂質異常症、耐糖能異常などの改善を認めた。

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、MetSの心血管イベントに関するハイリスク病態としての地位が確定的なものとなっている。すなわちMetS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、糖尿病の発症率も約5倍といわれている。我が国においても、MetS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MetSの心血管イベント発症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。

本研究班においては日本人におけるMetSの頻度を明らかにするとともに、その発症予測が可能なプログラムを作成することができた。今後はこのプログラムを2008年度から始まる特定健診に応用し、ハイリスク患者を早期に発見し、適切な指導を行うことが可能になると考えられる。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有用性を世界に先駆けて証明したことは、極めて意義が大きく、今後のMetS診療に大きく貢献すると考えられる。さらにはMetSに対する治療法としては食事療法(理想体重 $\times 25\text{kcal}$)、運動療法(1日1万歩)を3ヶ月から6ヶ月継続することにより、内臓肥満、脂質異常症、耐糖能異常、高血圧などに対して十分な効果が得られることが実証された。MetS患者に対する生活習慣指導のスタンダードとして今後診療に多いに役立つと考えられる。

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、各個人が同定できるような形での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2007年分のみ掲載)

1. Funahashi T, Matsuzawa Y. Metabolic syndrome: clinical concept and molecular basis. *Ann Med*. 2007;39:482-94.
2. Okauchi Y, Nishizawa H, Funahashi T, Ogawa T, Noguchi M, Ryo M, Kihara S, Iwahashi H, Yamagata K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y. Reduction of visceral fat is associated with decrease in the number of metabolic risk factors in Japanese men. *Diabetes Care*. 2007 Sep;30:2392-4
3. Ohashi K, Iwatani H, Kihara S, Nakagawa Y, Komura N, Fujita K, Maeda N, Nishida M, Katsube F, Shimomura I, Ito T, Funahashi T. Exacerbation of albuminuria and renal fibrosis in subtotal renal ablation model of adiponectin-knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1910-7.
4. Nishida M, Funahashi T, Shimomura I. Pathophysiological significance of adiponectin. *Med*

Mol Morphol. 2007;40:55-67.

5. Tamura T, Furukawa Y, Taniguchi R, Sato Y, Ono K, Horiuchi H, Nakagawa Y, Kita T, Kimura T. Serum adiponectin level as an independent predictor of mortality in patients with congestive heart failure. *Circ J*. 2007;71:623-30.
6. Hosseinkhani M, Hasegawa K, Ono K, Kawamura T, Takaya T, Morimoto T, Wada H, Shimatsu A, Prat SG, Suemori H, Nakatsuji N, Kita T. Trichostatin A induces myocardial differentiation of monkey ES cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;356:386-91.
7. Yoshida Y, Togi K, Matsumae H, Nakashima Y, Kojima Y, Yamamoto Y, Ono K, Nakamura T, Kita T, Tanaka M. GCN1 protects cardiac myocytes from oxidative stress via $\beta 1$ integrin-Akt pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;355:611-8.
8. Abe Y, Ono K, Kawamura T, Wada H, Kita T, Shimatsu A, Hasegawa K. Leptin induces elongation of cardiac myocyte and causes eccentric left ventricular dilatation with compensation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292:H2387-96.
9. Okura T, Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Katayama Y, Matsuo T, Tanaka K. Effects of aerobic exercise on metabolic syndrome improvement in response to weight reduction. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15:2478-84.
10. Ohwaki K, Bujo H, Jiang M, Yamazaki H, Schneider WJ, Saito Y. A secreted soluble form of LR11, specifically expressed in intimal smooth muscle cells, accelerates formation of lipid-laden macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1050-6.
11. Murakami K, Bujo H, Unoki H, Saito Y. Effect of PPARalpha activation of macrophages on the secretion of inflammatory cytokines in cultured adipocytes. *Eur J Pharmacol*. 2007;561:206-13.
12. Murakami K, Bujo H, Unoki H, Saito Y. High fat intake induces a population of adipocytes to co-express TLR2 and TNFalpha in mice with insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;354:727-34.
13. Unoki H, Bujo H, Yamagishi S, Takeuchi M, Imaizumi T, Saito Y. Advanced glycation end products attenuate cellular insulin sensitivity by increasing the generation of intracellular reactive oxygen species in adipocytes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76:236-44.
14. Sato T, Ohkusa T, Honjo H, Suzuki S, Yashida MA, Ishiguro YS, Nakagawa H, Yamazaki M, Yano M, Kodama I, Matsuzaki M. Altered expression of connexin43 contributes to the arrhythmogenic substrate during the development of heart failure in cardiomyopathic hamster. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 in press
15. Takumi T, Lee S, Hamasaka S, Toyonaga K, Kanda D, Kusumoto K, Toda H, Takenaka T, Miyata M, Anan R, Otsuji Y, Tei C. Limitation of angiography to identify the culprit plaque in acute myocardial infarction with coronary total occlusion utility of coronary plaque temperature measurement to identify the culprit plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2197-203.
16. Choo J, Ueshima H, Jang Y, Sutton-Tyrrell K, El-Saed A, Kadowaki T, Takamiya T, Okamura T, Ueno Y, Nakamura Y, Sekikawa A, Curb JD, Kuller LH, Shin C. Difference in Carotid Intima-Media Thickness Between Korean and Japanese Men. *Ann Epidemiol*. 2007 in press
17. Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Hozawa A, Kadowaki T, Murakami Y, Kita Y, Okayama A, Ueshima H; NIPPON DATA90 Research Group. The proportion of individuals with alcohol-induced hypertension among total hypertensives in a general Japanese population: NIPPON DATA90. *Hypertens Res*. 2007;30:663-8.
18. Hozawa A, Okamura T, Kadowaki T, Murakami Y, Nakamura K, Hayakawa T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A; Ueshima H for NIPPON DATA80 Research group. Is weak association between cigarette smoking and cardiovascular disease mortality observed in Japan explained by low total cholesterol? NIPPON DATA80. *Int J Epidemiol*. 2007;36:1060-7.
19. Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Hozawa A, Kadowaki T, Murakami Y, Kita Y, Okayama A, Ueshima H; for the NIPPON DATA80, 90 Research Group. The proportion of individuals with obesity-induced hypertension among total hypertensives in a general Japanese population: NIPPON DATA80, 90. *Eur J Epidemiol*. 2007;22:691-8.

20. Okamura T, Nakamura K, Kanda H, Hayakawa T, Hozawa A, Murakami Y, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H: Health Promotion Research Committee, Shiga National Health Insurance Organizations. Effect of combined cardiovascular risk factors on individual and population medical expenditures: a 10-year cohort study of national health insurance in a Japanese population. *Circ J*. 2007;71:807-13.
21. Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, Mabuchi H, Teramoto T, Sasaki J, Nakaya N, Itakura H, Ishikawa Y, Ouchi Y, Horibe H, Egashira T, Hattori H, Shirahahi N, and Kita T. Polymorphisms of apolipoprotein E and methylenetetrahydrofolate reductase in the Japanese population. *J Arterioscl Thromb*, 14: 167-171, 2007
22. Sumi E, Iehara N, Akiyama H, Matsubara T, Mima A, Kanamori H, Fukatsu A, Salant DJ, Kita T, Arai H and Doi T. SOX9 regulates the expression of Col4a2 through transactivating its enhancer element in mesangial cells. *Am J Pathol*, 170: 1854-64, 2007.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門（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 一臓内科、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
上田之彦	統計解析	京都大学医学部・昭和59年卒・医博・老年医学	京阪奈病院内科	部長
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 兵庫医科大学内科学循環器内科・教授
増山 理

1. 本年度の研究成果

日本における慢性心不全症例は200-250万人と推測される。わが国では海外で行われた大規模臨床試験の結果をもとに、心不全診療に関するガイドラインが作成され、心不全診療の最適化が図られている。しかし、いまだに慢性心不全症例の10年生存率は30%程度に過ぎない。日米欧のいずれの心不全治療ガイドラインにおいても、利尿薬は心不全患者に対して積極的に投与すべき基本治療薬のひとつである。実際、わが国において利尿薬は慢性心不全患者の約70%の患者に投与されている。しかし、利尿薬の生命予後改善効果に関するエビデンスは無い。むしろ、最近の心不全モデル動物を用いた実験で、短時間作用型利尿薬は生命予後を悪化させる可能性が示された。また、我々は心不全モデル動物実験により生存率改善効果は短時間作用型利尿薬に比し長時間作用型利尿薬で優れていることを示した。そこで我々は本臨床研究において、慢性心不全症例を対象とし、長時間作用型利尿薬と短時間作用型利尿薬の効果を、前向き無作為オープン比較試験により検討することにした。前年度にスタートしたが、以下に本年度における成果を述べる。

(1) 登録患者増加への努力

前年度に研究代表者および分担研究者の施設を中心とする8施設（秋田大学医学部附属病院、大阪大学医学部附属病院、近畿大学医学部附属病院、国立循環器病センター、宝塚市立病院、名古屋市立大学病院、兵庫医科大学病院、和歌山県立医科大学附属病院）により多施設共同研究組織を結成し、平成18年6月から患者登録を開始し、平成18年末までに99例エントリーしていた。目標症例数は300例であり、それを達成するためには心不全診療を積極的に行っているさらに多くの施設の協力を得ることが必要と考え、秋田組合総合病院、秋田県立脳血管研究センター、尼崎中央病院、医誠会病院、茨木医誠会病院、医療法人堀尾会熊本託麻台病院、大阪労災病院、大阪南医療センター、川崎病院、関西労災病院、湖東総合病院、町立津南病院、寺元記念病院、東宝塚さとう病院、平鹿総合病院、藤原記念病院、本荘第一病院の17施設において、各施設もしくは研究代表者の倫理委員会の承認を得た後に参加してもらった。その結果登録のペースが上がり、平成19年11月30日現在229例に達した。予定の平成19年度末までに目標症例の登録を終えるべく努力している。

(2) 登録患者の特徴

平成19年11月30日現在登録されている患者の特徴について解析してみたところ、男性58%、女性42%、平均70.6歳（男性68.9歳、女性72.9歳）、であった。基礎疾患としては陳旧性心筋梗塞が最も多く、次いで拡張型心筋症、高血圧性心不全であった。左室駆出率が50%以上と正常範囲であるいわゆる拡張障害の心不全患者が45%を占めていた。処方されている内服薬としてはACE阻害薬19%、アンジオテンシン受容体拮抗薬59%、アルドステロン受容体拮抗薬41%、β遮断薬52%、ジギタリス22%であった。これらの特徴はこれまで報告されている日本人の心不全患者の特徴とほぼ一致するものであり、J-MELODIC試験で得られる結果は日本人の心不全患者に幅広く適応されうるものになることが期待される。特に拡張不全患者については、これまで欧米における大規模試験がほとんど収縮不全患者対象に行われてきたために非常にデータが少ないので、J-MELODIC

で得られるデータは貴重なエビデンスになることが期待される。

(3) ニュースレターの発行

参加医師に J-MELODIC の意義を常に再確認させ症例登録への意識を高めるため、J-MELODIC ニュースレターの発行を平成 18 年 12 月から行っているが、平成 19 年 4 月 (第 3 号)、5 月 (第 4 号)、6 月 (第 5 号)、7 月 (第 6 号)、8 月 (第 7 号)、10 月 (第 8 号)、11 月 (第 9 号) の計 7 回発行した。

(4) メーリングリストの発足：参加医師同士のコミュニケーションを良好にし、モチベーションを高めるため、AHIT(株)に業務委託しメーリングリストを立ち上げた。

(5) 全体会議の催行：J-MELODIC 試験における問題点を話しあうため、定期的に参加医師による全体会議を行っている。今年度は平成 19 年 9 月 10 日 (月) 19:00～より第 55 回日本心臓病学会会場内シェラトングランデ・トーキョーベイにおいて第 4 回 J-MELODIC 全体会議を行い、登録症例増加のための方策や、中間解析の予定などについて話し合った。

(6) 推進協議会の催行：J-MELODIC 試験を潤滑に進行させるため中核施設である兵庫医科大学では参加医師、CRC、事務担当者による推進協議会を定期的に行っている。今年度は平成 19 年平成 19 年 6 月 4 日、8 月 27 日、11 月 26 日の計 3 回、ヒルトン大阪ホテル 26F 客室階会議室において行い、兵庫医科大学における協力医師への働きかけ方や症例登録のペースの遅い協力施設への働きかけ方など登録症例増加のための方策や、イベント発生時の対応、データ登録上の問題点などについて話し合った。

(7) プロトコル論文の発表：プロトコル論文を Circulation Journal に掲載した (発表論文集参照)。

2. 前年度までの研究成果

(1) 本臨床試験名を日本語で「利尿薬のクラス効果に基づいた慢性心不全に対する効果的薬物療法の確立に関する多施設共同臨床研究」、英語では Japanese Multicenter Evaluation of Long- versus short-acting Diuretics In Congestive heart failure、略称を J-MELODIC とした。

(2) 試験プロトコルを以下のように作成した。すなわち、慢性心不全症例 [①過去 6 ヶ月以内に Framingham の心不全基準を満たす心不全が確認された ②NYHA II-III の症例で 1 ヶ月以上安定している ③ループ利尿薬が投与されている ④20 歳以上 ⑤文書による同意] を長時間作用型利尿薬アゾセמיד群 (アゾセמיד錠を一日一回朝食後 30mg～60mg 経口投与する) と短時間作用型利尿薬フロセמיד群 (フロセמיד錠を一日一回朝食後 20mg～40mg 経口投与する) にランダム化し、前向き無作為オープン比較試験により予後を検討する。一次エンドポイントは心不全症状の悪化による入院または心血管死である。二次エンドポイントは ①全死亡 ②QOL の変化 (3 ヶ月以上にわたる SAS 1Mets 以上の低下ないし NYHA I 度以上の悪化) ③BNP (割付前より 30% 以上の上昇) ④心不全症状の悪化により、以下のいずれかの処置が必要となった場合 [i 入院 ii すでに用いている、試験薬あるいは併用薬の中止・減量・増量 iii 心不全治療目的での薬剤の新規追加 (追加後 1 ヶ月以上経過した場合)、静注投与用抗心不全薬の 4 時間以上の投与] とする。また、神経体液性因子や生理学的検査指標の推移を比較検討し、両者の間に有効性において差異が存在する場合には、その機序を明らかにすることにした。

(3) 研究組織の結成

研究代表者および分担研究者の施設を中心とする 8 施設 (前述のとおり) の研究協力施設により多施設共同研究組織を結成した。順次各施設での倫理委員会の審査を受け、平成 19 年 1 月までに 8 施設総てで承認を受けた。また試験薬割付のための専用 WEB サイトを AHIT(株)に業務委託し立ち上げた。

(4) 症例の登録

平成 18 年 6 月 2 日に最初の患者を登録した。平成 19 年 3 月 31 日現在で 99 例登録した。

(5) 登録患者増加への努力

全参加施設の代表者が会しての J-MELODIC 全体会議を平成 18 年 3 月 25 日、平成 18 年 9 月 26 日、平成 19 年 3 月 16 日に行いプロトコルの問題点の検討、症例登録推進のための方略の協議などを行った。

(6) プロトコルの公的 WEB サイトへの登録

J-MELODIC の概要をアメリカの公的 WEB サイトである ClinicalTrials.gov と日本の公的 WEB サイトである UMIN に登録した。

(7) ニュースレターの発行

参加医師に J-MELODIC の意義を常に再確認させ症例登録への意識を高めるため、J-MELODIC ニュースレターの発行を計 3 回発行した。

(8) ポスター、パンフレットの作成

患者さんに J-MELODIC が厚生労働科学研究補助金で行われている公的に認められた臨床試験であることを周知させるためのポスターを作製した。またどのような試験かを理解してもらうためのパンフレットを作成した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

日本における慢性心不全症例は現在 200-250 万人と推測され、今後急速な社会の高齢化とともに患者数は急増する恐れがある。慢性心不全はあらゆる心疾患の終末像であるが故に完治することはなく、入退院を繰り返すことが多い。また重症者は入院期間が長引き、心室再同期療法・人工心臓・心臓移植など高価な治療が必要になり、医療費増大に及ぼす影響は多大なものがある。これまで欧米を中心に ACE 阻害薬や β 遮断薬のエビデンスが蓄積されてきたが、実は慢性心不全患者がもっとも多く服用しているのは利尿薬であり、約 70% の患者に投与されている。そのほとんどの症例において短時間作用型が使用されているが、これを長時間作用型へ変更することにより慢性心不全の入院する率が減少すれば、長時間作用型も短時間作用型も共に比較的安価な薬剤であり、切り替えることによるわずかなコストの上昇をはるかに上回る医療費削減の効果が得られると考えられる。

これまでわが国では海外、特に欧米のエビデンスをもとに治療指針を作成してきたが、治療に対する反応性は人種によって異なる可能性があり、日本人と欧米人で同じ治療でいかにどうかは常に議論されてきた。しかし欧米人でよいと明らかになっている治療法の是非を確認するために日本人で同じ臨床試験を繰り返すことには倫理的に問題が生じる可能性もある。この J-MELODIC 試験において、全く新しいエビデンスを創出し海外に向けて発信することができれば、学問的にも社会的にも意義は大きい。

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」にのっとり行う。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十分に説明し、患者本人の自由意思による同意を必ず文書で得ることを徹底して行っている。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

(1) 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- vs Short-Acting Diuretics in Congestive Heart Failure (J-MELODIC). Circ J.

2007 Jul; 71(7):1137-40.

(2) Masuyama T, Tsujino T, Lee K. Values and possible hazards of diuretics in treatment of chronic heart failure. J Card Fail 2007; 13(6, Suppl 1): S11.

(3) 増山 理. 慢性心不全薬物治療の現状と今後の展望 循環器科 2007;62:401-404

(4) 辻野 健、増山 理. 利尿薬－ループ利尿薬は慢性心不全の予後を改善するか？－ 循環器科 2007; 62: 426-432.

(5) 吉田千佳子, 合田亜希子, 増山 理. 心不全上－最新の基礎・臨床研究の進歩－, 心エコー法・ドプラ法. 日本臨牀 2007;65 (増刊 4) : 387-391.

(6) 辻野 健、増山 理. V 拡張型心筋症. 1. 病態生理と血行動態. 新・心臓病プラクティス 10. 心筋症を識る・診る・治す. pp162-167

(7) 合田亜希子, 増山 理. Annual Review 循環器 2007(拡張不全のメカニズム)、101-10、中外医学社、2007

6. 研究組織

① 研究者名	② 分担する研究項目	③ 最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④ 所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤ 所属研究機関における職名
増山 理	研究の統括・計画・立案	大阪大学医学部・昭和55年卒・医学博士・循環器内科	兵庫医科大学医学部内科学循環器内科	教授
伊藤 宏	研究の遂行・データの解析	東京医科歯科大学医学部・昭和55年卒・医学博士・循環器内科	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	研究の遂行・データの解析	和歌山県立医科大学医学部・昭和57年卒・医学博士・循環器内科	和歌山県立和歌山医科大学医学部循環器内科	教授
山本一博	研究の遂行・データの解析	大阪大学医学部・昭和61年卒・医学博士・循環器内科	大阪大学臨床医工学融合研究教育センター	特任教授 (常勤)
大手信之	研究の遂行・データの解析	名古屋市立大学医学部・昭和56年卒・医学博士・循環器内科	名古屋市立大学大学院共同教育センター	准教授
中谷 敏	研究の遂行・データの解析	大阪大学医学部・昭和58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	医長
平野 豊	研究の遂行・データの解析	近畿大学医学部・昭和60年卒・医学博士・循環器内科	近畿大学医学部循環器内科学	准教授
折笠秀樹	研究の遂行・データの解析	米国ノースカロライナ大学・昭和63年卒・Ph.D. 生物統計学	富山大学医学部統計・情報科学	教授
角間辰之	研究の遂行・データの解析	米国エール大学・平成2年卒・Ph.D. 生物統計学	久留米大学バイオ統計センター	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

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

本年度は最終的な目的である臨床研究として、前年度の多施設共同前向き調査研究のJSTAR-Iとは異なり、症例のバラツキをなくすため術前併存疾患のない弓部大動脈全置換単独症例を対象とし、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に分け、ランダム化比較試験(JSTAR-II)を行った。最近の症例中には80歳以上の症例や冠動脈バイパス併施症例が多く含まれており、症例登録は遅れているが、平成19年11月末までで計8施設(術者の移動に伴い1施設を除外し、新たに4施設を加えた)より計28例の症例が登録されている。最終データは2月末までに入手でき、3月からデータ解析に入る予定である。

2. 前年度までの研究成果

本年度の研究の前段階として、中等度低体温弓部全置換と超低体温弓部全置換の二群間において多施設共同前向き調査研究(JSTAR-I)を行い、それぞれの弓部全置換術の特徴を明らかにした。5施設より54例の症例登録があった。ランダム化されていないためバイアスが存在するものの、中等度低体温群で、①死亡、合併症を含めた有害事象の発生頻度が低く、②出血、輸血量も少なく、③人工呼吸管理も短い(早期抜管)傾向にあった。半年～一年後の高次機能の検査結果が出そろい、現在統計解析中であり、研究会にて報告予定である。

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かつ安全性を確認し、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。中等度低体温下弓部全置換術は日本を始め欧米でも施行されているが、未だに安全性に対するエビデンスが無いことが問題視されており、厳密な比較としての二群間でランダム化比較試験での結果が提示されることは極めて大きな意義がある。

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) Sasaki H, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Ando M, Kitamura S: Integrated total arch replacement using selective cerebral perfusion: a 6-year experience. *Ann Thorac Surg* 2007; 82(2): S805-10.
- 2) Watanuki H, Ogino H, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Ando M, Kitamura S: Is emergency total arch replacement with a modified elephant trunk technique justified for acute type A aortic dissection? *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 12(5): 360-2..
- 3) Suzuki T, Kazui T, Yamamoto S, Washiyama N, Ohkura K, Ohishi K, Bashar AH, Yamashita K, Terada H, Suzuki K, Akuzawa S, Fujie M. Effect of prophylactically administered edaravone during antegrade cerebral perfusion in a canine model of old cerebral infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133(3):710-6.
- 4) Kazui T, Yamashita K, Washiyama N, Terada H, Bashar AH, Suzuki K, Suzuki T. Aortic arch replacement using selective cerebral perfusion. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83(2):S796-8.
- 5) Kawatsu S, Oda K, Saiki Y, Tabata Y, Tabayashi K. External application of rapamycin-eluting film at anastomotic sites inhibits neointimal hyperplasia in a canine model. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84(2):560-7.
- 6) Asano M, Okada K, Nakagiri K, Tanaka H, Kawanishi Y, Matsumori M, Munakata H, Okita Y: Total arch replacement for aneurysm of the aortic arch: factors influencing the distal anastomosis. *Interact. Cardiovasc Thorac Surg.* 2007; 6(3):283-7.

- 7) 宮田茂樹:輸血における Information Technology. 臨床検査 in press 2007.

国際学会発表

- 1) Ogino H, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Watanuki H, Kitamura S: Is emergency total arch replacement with a modified elephant trunk technique justified for acute type A aortic dissection? The Society of Thoracic Surgery Annual Meeting 2007.
- 2) Ogino H, Sasaki H, Minatoya K, Matsuda H, Watanuki H, Kitamura S: Evolving arch surgery using integrated antegrade selective cerebral perfusion; impact of axillary artery perfusion. The American Association for Thoracic Surgery. Annual Meeting 2007.
- 3) Minatoya K, Ogino H, Matsuda H, Sasaki H, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S: Mitral valve operations in patients with Marfan's syndrome. The Society for Heart Valve Disease Fourth Biennial Meeting 2007.
- 4) Minatoya K, Ogino H, Matsuda H, Sasaki H, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S: Rapid and safe establishment of cardiopulmonary bypass in repair of acute aortic dissection : improved results with double cannulation. The European Association for Cardio-Thoracic Surgery Annual Meeting 2007.

国内学会発表

- 1) 湊谷謙司、荻野 均、松田 均、佐々木啓明、綿貫博隆、北村惣一郎:80 歳以上の高齢者に対する弓部大動脈手術. 第 35 回日本血管外科学会総会 2007.
- 2) 佐々木啓明、荻野 均、松田 均、湊谷謙司、綿貫博隆、北村惣一郎:大動脈弓分枝動脈異常を伴った症例に対する弓部大動脈手術時戦略. 第 37 回日本心臓血管外科学会学術総会 2007.
- 3) 綿貫博隆、荻野 均、松田 均、湊谷 謙司、佐々木啓明、北村惣一郎:急性 A 型大動脈解離における Total arch replacement 及び Hemiarch replacement 術後の遺残解離腔径の推移. 第 35 回日本血管外科学会総会 2007.
- 4) 松村 祐、荻野 均、松田 均、湊谷謙司、佐々木啓明、綿貫博隆、北村惣一郎:急性 A 型大動脈解離における全弓部置換術の妥当性. 第 35 回日本血管外科学会 2007.
- 5) 中桐啓太郎、山中勝弘、田中亜紀子、高橋英樹、宗像 宏、高橋宏明、森本直人、松森正術、浅野 満、田中裕史、川西雄二郎、北川敦士、岡田健次、大北 裕:高齢者に対する大動脈弓部全置換術の現状と問題点. 第 35 回日本血管外科学会総会 2007.
- 6) 中桐啓太郎、山中勝弘、泉 聡、高橋英樹、宗像 宏、松森正術、浅野 満、田中裕史、川西雄二郎、北川敦士、岡田健次、大北 裕:大動脈弓部手術における脳障害の現状と対策—脳内酸素飽和度による脳灌流量の調節—. 第 37 回日本心臓血管外科学会学術総会 2007.
- 7) 宮田茂樹、亀井政孝、山本賢、角谷勇実、阪田敏幸、佐野隆宏、半田誠、八木原俊克:心臓血管外科手術における血小板製剤使用状況と有効期限延長の与える影響. 第 55 回日本輸血・細胞治療学会総会 2007.
- 8) 宮田茂樹、佐々木啓明、亀井政孝、山本 賢、角谷勇実、阪田敏幸、佐野隆宏、荻野均:医療機関における分画製剤の使用状況と対応策. 第 55 回日本輸血・細胞治療学会総会 2007.
- 9) 宮田茂樹、阪田敏幸、山本 賢、角谷勇実、佐野隆宏、佐藤 清、亀井政孝、佐々木

啓明、荻野 均:大量出血の副作用対策・異型輸血. 日本輸血学会近畿支部総会
2007.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(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
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	岩手医科大学心臓血管外科	教授
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
山中一朗	分担	愛媛大学医学部・昭和59年卒・医学博士・心臓血管外科	天理よろづ相談所病院心臓血管外科	部長
鷺山直己	分担	浜松医科大学・平成4年卒・医学博士・心臓血管外科	浜松医科大学第一外科	医師
山崎文郎	分担	京都大学医学部・昭和56年卒・医学博士・心臓血管外科	静岡市立静岡病院心臓血管外科	科長
小宮達彦	分担	京都大学医学部・昭和59年卒・学位なし心臓血管外科	倉敷中央病院心臓血管外科	部長
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	医長
湊谷謙司	分担	京都大学医学部・昭和62年卒・医学博	国立循環器病センター心臓血管外科	医長

佐々木啓明	分担	士・心臓血管外科 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
田中裕史	分担	神戸大学医学部・平 成8年卒・医学博 士・心臓血管外科	国立循環器病セン ター心臓血管外科	医師
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20年2月7日(木)

(16:54~18:12)

座長
清野 裕 / 関西電力病院 院長

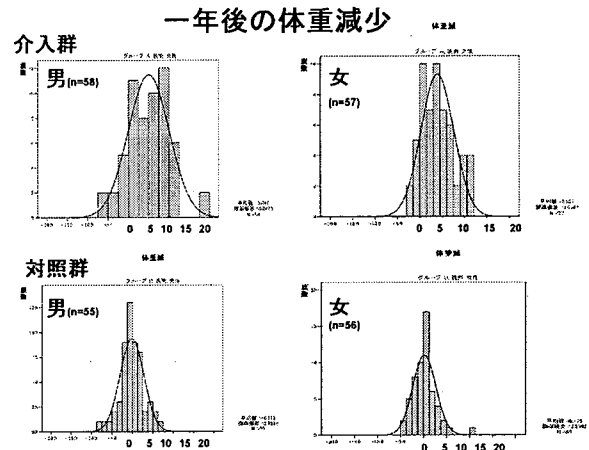
研究課題 健診受診者のコホート化と運動、栄養介入による生活習慣病予防
 課題番号 H18-糖尿病等-一般-001
 主任研究者 国立健康・栄養研究所 理事長
 渡邊 昌

1. 本年度の研究成果

昨年開始した運動と栄養指導による肥満克服プログラム介入をA群は一年の介入を終えた。体重減少は約半分が5%、約4分の1が10%体重減であった。体重減のないものでも運動習慣のついたものは血圧の低下が見られた。体重減のあったものはHbA1cや脂質異常症の改善もみられた。B群の体重減少はなかった。

介入前後の身体指標の変化

		Male		Female	
		mean	sd	mean	sd
Body weight	base	84.1	8.4	74.4	8.5
	1 yr	79.1	8.7	70.4	9.2
Waist	base	100.0	6.4	103.4	7.9
	1y	95.9	7.5	99.2	9.4
Body fat rate	base	28.4	3.6	39.5	5.4
	1y	26.7	4.5	37.5	5.9
BMI	base	29.8	2.3	30.9	3.0
	1y	28.1	2.5	29.2	3.4
SBP	base	131.9	15.2	132.6	16.3
	1y	125.9	14.5	125.9	17.6
DBP	base	80.8	14.0	80.8	11.9
	1y	79.2	11.1	79.0	11.8



体重減少による血圧の低下は10kg以上減少したものは20mmHgの低下が見られた。数kgの減少でも改善がみられた。また体重減のなかったものでも運動習慣の定着により10mmHg程度の減少がみられた。対照群で体重減のないものは血圧の改善はみられなかったので運動の効果は明らかになった。

体重減少程度による血圧の変化

体重減少	n	介入群		対照群		
		Baseline	1 yr	Baseline	1 yr	
		Mean ± sd Med	Mean ± sd Med	Mean ± sd Med	Mean ± sd Med	
<0kg	20	137 ± 18 140	127 ± 18 128**	60	141 ± 20 139	142 ± 20 143
1-5kg	46	137 ± 17 136	133 ± 20 132*	44	139 ± 19 136	135 ± 21 134
5-10kg	37	133 ± 17 131	122 ± 14 122**	4	135 ± 32 126	124 ± 18 125*
10kg<	11	143 ± 20 138	126 ± 16 128**	1	148	130

		Male n=58		Female n=58	
		Intervention	Control	Intervention	Control
leptin	base	75± 4.5	82± 5.1	20.7± 11.8	20.4± 9.4
	ng/ml 1yr	69± 4.4	94± 5.4***	17± 9.1***	23.9± 12.2***
adiponectin	base	28± 1.7	28± 1.8	6.3± 3.2	4.6± 2.8
	ug/ml 1yr	43± 2.7***	34± 2.2***	8± 4.3***	6.2± 3.5***
TNFα	base	13± 0.5	19± 4.2	1.3± 0.5	1.1± 0.3
	pg/ml 1yr	13± 0.2	15± 0.8	1.5± 0.5***	1.2± 0.4
FFA	base	0.5± 0.2	0.5± 0.2	0.6± 0.2	0.6± 0.2
	mEq/L 1yr	0.4± 0.2***	0.4± 0.2***	0.5± 0.2***	0.5± 0.2***

18年度にドック受診者から肥満者を240名選出し、行動変容理論に基づいた介入研究を継続して行った。19年度7月からB群にA群と同様の介入を開始した。身体計測に加え、食事歴、生活歴、性格などを調査し、耐糖能試験をおこなった。

ベースライン調査と一年後の状態について生活習慣、食事調査、運動量調査、基礎代謝量解析（ダグラスバックと2重標識水法）、身体指標・生化学指標・腹部CT、NEO-FFIによる性格調査、肥満に関連した遺伝子多型解析などバイオマーカーをとりいれた調査を終了した。1ヶ月目の強化には腹部CTの効果が大きかった。3ヶ月目ごとに年4回の健診をおこないその都度栄養・運動指導をおこなっているが体重減少は予想ほどの成果がえられていない点は問題である。

肥満者240名のSNPs解析は終了し、アディポネクチンとの関連なども示唆される新所見を得た。リポカインの変化については上の表のように対照群でレプチンの増加があり、介入群では低下がみられた。アディポネクチンについては介入群で有意な増加がみられた。しかし、対照群でも増加がみられ、代償的に一定程度まで反応することが示唆された。

またA群はリバウンドをみるため追跡調査中である。

2. 前年度までの研究成果

佐久総合病院検診ドックセンターの受診者約5万人からBMI 30以上の者約900人から約400人を抽出、240名の参加を得た。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。健診で高血圧は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ものもいた。

同意をえて参加者をAB2群にわけ、A群は18年度から行動変容理論による食事と運動の

継続介入を行い、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、ということをも面的に解析した。ベースライン調査として生活習慣、食事調査、運動量調査、基礎代謝量解析(ダグラスバックと 2 重標識水法)、身体指標・生化学指標・遺伝子多型解析などバイオマーカーをとりいれた調査を終了し論文発表した(2-9)。

3. 研究成果の意義および今後の発展

本研究は平成 20 年度からの特別健診の個別指導に相当し、指導方法と達成目標の参考となる。メタボリックシンドローム (MS)、糖尿病の増加にともない、将来の合併症治療まで含めると膨大な医療費が必要となる。一次予防の方法と効果を確認することは緊急の課題である (1)。日本に急増している 2 型糖尿病の背景にMSの増加がある。内臓肥満減少が効果的予防と思われるが、糖尿病域にはいった高血糖症患者にも食事と運動による介入がどれだけ効果的かエビデンスがない。本研究により食事と運動によるMSおよびそれに続く糖尿病、高脂血症、高血圧を予防する要因についてエビデンスがだせる。

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、海外のもののみで数も少ない。本研究は疫学デザインをしっかりと検討し、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あるいは高血糖症の改善効果を数量化しようという点に特色があり、今後の発展が見込める。

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。遺伝子解析も併用して生活習慣の改善にテイラーメイド栄養指導の可能性を検討できる。

ランダム化後 7 月から介入をはじめ、12 ヶ月後に平均 5 kg 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。しかし、目標の 10%減は 4 分の 1、5%減でも半数しか達成できなかった。平成 20 年度から始まる特別健診における個別指導によって MS を解消するのはよほど栄養・運動指導を工夫せねば達成は難しいことを示唆する。特に薬剤使用者はよい成果がえられない傾向があり、検討を要する。体重減の得られない要因を分析し、どのように指導すれば目標に近づけるのか明らかにすることで MS およびそれにつづく生活習慣病の一次予防の方法が提唱できる。20 年度は心理的アプローチも検討する予定である。

4. 倫理面への配慮

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。

臨床介入試験として UMIN に登録済み。

5. 発表論文集

1. Watanabe S, et al. Strategy and design of the Saku Control Obesity Program. J Anti-Aging Med (in press)
2. Morita A, Watanabe S, et al. Anthropometric and Clinical Findings in Obese People: The Saku Control Obesity Program (SCOP). J Anti-Aging Med (in press)
3. Ohmori, Association of Personality (NEO-FFI) with Eating Behaviors and Physical Activity Levels in Obese Subjects in the Saku Control Obesity Program (SCOP). J Anti-Aging Med (in press)
4. Sasaki S, et al. Baseline dietary intake in the Saku Control Obesity Program (SCOP) . J Anti-Aging Med (in press)
5. Miyachi M, Watanabe S, et al. The use of a uniaxial accelerometer to assess physical-activity-related energy expenditure in obese men and women: Saku Control Obesity Program (SCOP). J Anti-Aging Med (in press)
6. Tanaka S, Miyachi M, Watanabe S, et al. Basal metabolic rate of obese people. J Anti-Aging Med (in press)
7. Aiba N, Watanabe S, et al. Nutritional education and exercise treatment based on cognitive behavioral treatment in the Saku Control Obesity Program (SCOP). J Anti-Aging Med (in press)
8. Yamada K, Watanabe S, et al. DNA polymorphism of obese people in Saku Control Obesity Program. J Anti-Aging Med (in press)
9. Watanabe S, Morioka M. Necessity of Obesity Control Program. J Anti-Aging Med (in press)
10. Melby M, Watanab S, et al. Overview of Nutrition Reference and Dietary Recommendations in Asian Countries: From Nutrition Science to Policy. Asia Pac J Clin Nutr (in press)

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
渡邊 昌	研究総括	慶応義塾大学院 1970・医博・疫学	国立健康・栄養研究所 所栄養疫学	理事長
盛岡正博	コホート調査	京都大学1965・医博・内科	佐久総合病院 予防医学	副院長・人間ドックセンター
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
佐々木敏	食事調査と食事の介入	1988・医博・公衆衛生	東京大学大学院 栄養疫学	教授
宮地元彦	運動指導	ルーベン大学院1994 ・医博・疫学	国立健康・栄養研究所 所運動生理学	プロジェクトリーダー
		鹿屋体育大院 1990・博士		

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

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》

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、以下WMと云う)の有効性、実用性を評価検証することを目的に行なう。

具体的には、WM参加企業の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年間の歩数を決められた基準でポイント換算し、ポイントに応じて参加企業が社会貢献(寄付等)を行うスキームである。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・改善により分析、WMの有効性、実用性等を評価する。初年度(昨年度)から今年度にかけては、これらの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エーザイの協力により実施している。(平成18年11月1日開始、詳細については第二項の「前年度までの研究成果」も参照のこと)

《本年度の実施項目》

平成18年11月1日よりスタートした上記のパイロットスタディ(エーザイWM)を今年度も平成19年10月31日まで引き続き継続し、その後も第二期として実施中である(第二期は平成19年11月1日から)。これらの成果をもとに以下の分析を行い、また、新たに比較介入試験(日本通運健康保険組合、宇部興産)・地域での実証試験(神戸市)を開始するなど、研究を進捗させた。

(1) エーザイWM(第一期:1ヵ年)の有効性、実用性に関する評価

平成18年11月1日より1255名でスタートし、本年10月末日で第一期が終了した。WM継続者は1124名で、その間の平均歩数及び平均マイレージポイントは下記の通り。

平均歩数

	20代	30代	40代	50代	合計
男性	6,912	7,386	7,898	8,717	8,090
女性	5,850	7,089	7,657	9,144	7,773

平均マイレージポイント数

	20代	30代	40代	50代	合計
男性	1,560	1,961	2,292	2,764	2,391
女性	1,305	2,007	2,274	3,026	2,331

① ウォーキングによる歩数確保が健康診断データに与える影響分析

WM継続者は1124名の内、健康診断データ前後2回分受診者で、かつ平成18年11月1日～平成19年7月31日に関連する疾患で医療機関を受診していない者769名を抽

出した。さらに、各個人の同期間の歩数の平均値から中央値（7686歩）を求め、性別2群（男性、女性）、年齢2群（45歳以上、未満）、歩数2群（中央値以上、未満）に分け対応ある t 検定を行なった。その結果、男性45歳以上のウォーキング中央値以上群における体重、血圧など、健康診断の幾つかの項目に有意な改善が認められた。なお、評価分析については下記のデータを用いた。

- ・歩数データ（平成18年11月1日～平成19年7月31日）
- ・健康診断データ（平成18年度[WM実施前]と19年度実施分[WM実施中]）
- ・レセプトデータ（平成18年度11月分より19年度7月分まで）
- ・生活習慣アンケート（開始前、4ヵ月後の2回分）

②ウォーキングによる歩数確保が健康行動に与える影響分析

生活習慣アンケートの開始前、4ヶ月後のアンケートの両方に回答のあった710名を対象に、平成18年11月1日～平成19年2月28日の間の歩数の平均値から中央値（7922歩）を求め、性別2群（男性、女性）、年齢2群（45歳以上、未満）、歩数2群（中央値以上、未満）に分け前後に共通する設問についてカイ二乗検定を行なった。結果、WMの継続に対する自信など、幾つかの項目について有意な変化が認められた。なお、評価分析については下記のデータを用いた。

- ・歩数データ（平成18年11月1日～平成19年2月28日）
- ・生活習慣アンケート（開始前、4ヵ月後の2回分）

(2) 新たな実証試験モデルのための試験実施体制の整備

①日本通運健康保険組合、宇部興産におけるランダム割付比較介入試験

本年11月1日より1ヵ年計画で下記の目的、デザイン、評価項目、期間等で試験を開始した。

研究の目的：

「社会貢献」という動機付けを行うことにより、歩数の増加を促進し、健康状況の改善、疾病予防に寄与できるかを検討する。

研究デザイン：

本研究は、「社会貢献」を実施する群（以下、社会貢献群）と実施しない群（以下、対照群）の2群を比較するランダム割付比較介入試験である。日本通運健康保険組合、宇部興産に属する従業員をそれぞれ2群に分け、1群につき合計約500名ずつ計約1000名（日本通運健康保険組合の場合）、1群につき合計150名ずつ計約300名（宇部興産の場合）とする。

第Ⅰ期と第Ⅱ期をそれぞれ6ヶ月毎とし、第Ⅰ期が終了後、群を入れ替えて第Ⅱ期を行う（クロスオーバーデザイン）。対照群には、メールによるニュースレター等を配信し、歩数計の付け忘れや、転送し忘れ等についての注意喚起を行う。社会貢献群には上記に加えて、社会貢献の具体的な内容を記したものと及び1歩（又は1000歩）から換算されるマイレージがどの位の価値をもち、社会貢献に結びつくかの説明等のメールを月1回程度を目安に配信する。試験期間は1年間とする。

評価項目：

主要評価項目は主として歩数及び脱落率とし、副次評価項目は、体重、BMI、腹囲（2007年度は評価項目としない）、血糖値、HbA1c、血圧、血中脂質、メタボリックシンドロ

ーム有所見率、生活活動量・運動習慣の変化、食生活の変化、睡眠時間の変化等とする。

研究実施期間：

2007年11月1日～2008年10月末日

参加者：

日本通運健康保険組合

(%)

	20代	30代	40代	50代	60代	合計
男性	59(7)	217(26)	265(31)	274(33)	27(3)	842(100)
女性	49(29)	57(34)	25(15)	31(19)	5(3)	167(100)
合計	108(11)	274(27)	290(29)	305(30)	32(3)	1009(100)

宇部興産

	20代	30代	40代	50代	60代	合計
男性	34(11)	58(19)	85(28)	98(33)	24(8)	299(100)
女性	5(16)	12(38)	9(28)	6(19)	0(0)	32(100)
合計	39(12)	70(21)	94(28)	104(31)	24(7)	331(100)

※上記参加者の社会貢献群、対照群の2群分けについては、年代、性別共に偏りがな
いよう無作為抽出した。

②神戸市におけるWMの有効性評価試験

本年12月1日より平成20年11月末日の1ヵ年計画で下記の通りの要領で研究を開始した。

研究目的：主にウォーキングの継続性や、それによる健康行動への影響等について分析する。なお、収集集するデータは歩数データ、生活習慣アンケート等である。

参加者(募集期間)：

約1600名(平成19年9月中旬～10月中旬)

(3)「一步の健康効果」の医療費シミュレーションモデルの策定

糖尿病を対象疾患とする「一步の健康効果」算定のための医療費シミュレーションモデルを作成する。本年度は前年度にまとめた基本モデルを、下記のように発展させた。

- ① 前年度に作成した原型モデルの0次予防群(正常耐糖能群)、1次予防群(境界型耐糖能異常群)、2次、3次予防群(糖尿病群)の各群において虚血性心疾患、脳血管障害の発症率、慢性人工透析への移行率を算定しモデルに組み入れる。
- ② 過去の国内外の発表論文から、各群における各遷移確率の報告データを収集する。
- 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(遷移確率に関する原論文がエネルギー単位(カロリー)で報告されている場合は、既知のデータを利用して歩数に変換する)。
- ④ ②、③で収集したデータを①で示した原型モデルに当てはめ、わが国の人口動態等を基に、現在と将来についての現時点での予測シミュレーションモデルを作成する。
- 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。今後は、当班研究で実施する幾つかの実証研究で得られるデータも、検証のうえ、現モデルの各種数値の補正をこれによっても行い、モデルを完成することを計画している。

《研究結果のまとめ》

- (1) エーザイの協力により行なわれたパイロットスタディは平成 18 年 11 月 1 日より 1255 名でスタートし、平成 19 年 10 月末日で 1124 名の継続者(退会者 131 名、10.4%)を得て第一期が終了し、現在は第二期を実施中である。具体的な成果は下記の通り。
- ・脱落率(10.4%)でも明らかなようにWMはウォーキングの継続性に有効であることに関して一定の評価が得られた。
 - ・WM開始前後の比較で、健康診断データの幾つかの項目に有意差が認められた。
 - ・健康行動に対しては、WMの継続について男性 45 歳以上・中央値以上群と男性 45 歳未満・中央値未満群において継続の可能性に向けての意識変化が認められた。運動習慣の有無については性別、年齢、及び歩数に関係なく有意差が認められたが、運動習慣がなくなる方向への意識変化と云う結果であった。設問内容の解釈によりウォーキングが運動習慣の定義に当てはまらないと判断したとも考えられよう。
- (2) 上記のパイロットスタディの成果を基盤に、WMの有効性、実用性等を評価するため、日本通運健康保険組合(約 1000 名)と宇部興産(約 300 名)においてランダム割付比較介入試験を本年 11 月 1 日より開始した。これは実験群(社会貢献群)と単に健康づくりのための歩行群(対照群)との二群比較によりWMの有効性を科学的に評価するものである。また、併せて市町村での本格的な実証試験に向けて、神戸市において、パイロットスタディを本年 12 月 1 日より約 1600 名規模で開始している。
- (3) 糖尿病を対象疾患とする「一步の健康効果」算定の医療費シミュレーションの原型モデルに、正常耐糖能群⇒境界型耐糖能異常群⇒糖尿病群⇒死亡、等の各遷移確率に関する文献データや、わが国の人口動態調査、糖尿病実態調査、患者調査等に基づくデータを当てはめ、予測シミュレーションの暫定モデルの策定を開始した。今後はエーザイ等の実証研究で得られたデータを、検証のうへ、暫定モデルの各種数値の補正をこれによっても行ない、完成モデルを求めていく。具体的には、今より 1000 歩多く歩くことにより、3 年後、5 年後の糖尿病発症率や医療費がどの程度改善されるのか、等を、一定の条件の下で明らかにしていく。

2. 前年度までの研究成果

A. 前年度はパイロットスタディをエーザイの協力により下記の通り開始した。

- (1) 歩数データを取り込むための情報基盤を整備した。
- (2) 試験の参加募集を行い、1277 名(募集対象 4,434 名の内、28.3%)が応募し 1255 名でスタートした。平成 19 年 3 月末日までの退会者 46 名、(退会率 3.6%)。下表に性別、年代別の人数を示す(カッコ内は%)。

	20 代	30 代	40 代	50 代	合計
男性	74(08)	202(21)	363(37)	342(34)	981(100)
女性	63(23)	64(23)	77(28)	70(26)	274(100)
合計	137(11)	266(21)	440(35)	412(33)	1255(100)

- (3) ベースラインデータ(健康診断データ、レセプトデータ、生活習慣アンケート、歩数データ等)を収集可能な仕組みを整備した。
- (4) ウォーキングの継続性に向けた仕組み(ポイント換算ルール、介入プログラム)を構築した。

B. 糖尿病を対象疾病として、「一步の健康効果」算定のための医療費シミュレーションを行うモデルについての基本的な考え方（基本モデル；糖尿病性血管合併症を考慮しないモデル）について検討し、これをまとめた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

(1) 初年度(平成 18 年度)はWMの有効性を評価するに当たり、歩数計からデータを取り出しサーバへと送信し、また未送信の場合は確認メールが自動的に発信されるシステムの構築や、歩数をマイレージポイントに換算し社会貢献に活用することによりウォーキングの継続性を促す仕組みの構築に向けたパイロットスタディを、エーザイの協力により実施した。こうした経験をもとに本年度(平成 19 年度) 11 月 1 日より日本通運健康保険組合と宇部興産において本格的な研究を進めるためのランダム割付比較介入試験をスタートさせた。

したがって、平成 20 年度では上記 2 社の成果をもとにWMの有効性を科学的なエビデンスたりうるべく評価する。すなわちWMの実施が、歩数確保による運動習慣の形成や継続性へのインセンティブとして有効であるかを検証し、これにより、平成 21 年度から産業界への本格的な普及に期待したい。

(2) また、本年度は併せて市区町村(神戸市をモデルケースとする)においてエーザイと同様なパイロットスタディを 12 月 1 日よりスタートさせ、次年度(平成 20 年度)において、市区町村などの地域におけるWMの有効性を評価する。すなわち、次年度は、産業界及び地域でのWMの有効性を評価すると共に、平成 21 年度からの本格普及に向けての基盤構築を行う。

(3) なお、WMの本格的な普及に当たってはWMの費用対効果を示すことが重要である。WMを導入するためには歩数計、運用経費、社会貢献費等のコストが必要となる。この度の研究では「一步の健康効果」を定量的に評価することにより、暫定的に糖尿病を対象疾患とした医療費シミュレーションモデルを策定している。このモデルの作成に当たっては、実証研究で得られたデータを検証しつつ、これによっても各種数値の補正を行ない、完成モデルを策定する予定である。今後は糖尿病等の生活習慣病全般にもこれを拡大していくことが求められよう。

このシミュレーションモデルによって、WMの実施によって得られる生活習慣病の発症率の低減や医療費の適正化など、予測される一定の成果を、WM導入への原資としうるフレームワークを提供したい。

(4) 糖尿病患者を対象としたWMの有効性評価についても基盤整備を行い、次年度において実証試験を行う予定である。

4. 倫理面の配慮

(1) 調査参加者に対し、研究の趣旨、方法、参加の有無による不利益のないことをあらかじめ説明し、参加者の自由意志によって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試験を実施した。今後も同様にこれらを行う。

(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における解析結果として発表する。

5. 発表論文集

- (1) 野田光彦：糖尿病の予防－叱咤激励からインセンティブの時代へ。「糖尿病診療実戦ロードマップ」（野田光彦 編集）南江堂，東京，161-167，2007.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門（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、健康科学	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、代謝内分泌学	国立国際医療センター 内科、糖尿病	糖尿病・代謝症候群 診療部長
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、経済学修士 経営学	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	総合計画、 分析・評価	大阪大学医学部 平成元年卒業 医学博士、社会予防疫学	東京大学大学院 医学系研究科 公共健康医学専攻 (財)日本予防医学協会 行動医学、公衆衛生	疫学保健学講座 社会予防疫学分野 教授 理事
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 医学博士、行動医学		
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、輸血医学	松崎内科クリニック 血液内科、輸血医学	院長
石田 浩之	データ作成・ 収集・評価、 動機付け	慶應義塾大学医学部 昭和62年卒業 医学博士、スポーツ医学	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 商学士、経営システム	エーザイ株式会社 総務、環境安全、 情報システム	執行役
本田 律子	データ作成・ 収集・評価	東京大学医学部 昭和58年卒業 医学博士、代謝内分泌学	朝日生命成人病研究所 内科、糖尿病	主任研究員、医長
北里 博仁	データ作成・ 収集・評価	秋田大学医学部 平成8年卒業 医学士、理学士、代謝内分泌学	朝日生命成人病研究所 内科、糖尿病	主任研究員、医長
奥田 昌之	データ作成・ 収集・評価	山口大学医学部 昭和63年卒業 医学博士、環境医学	山口大学 産業医学、環境医学 公衆衛生	大学院理工学 研究科・教授
福島 光夫	データ作成・ 収集・評価	京都大学大学院 医学研究科博士課程 平成6年卒業 医学博士、糖尿病学	先端医療振興財団 糖尿病学、内科学	主任研究員

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 H19-糖尿病等-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

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う。

1) プロトコルの完成と平成 19 年 5 月に倫理委員会の審議の後、一部訂正の後正式なプロトコルとして以下のような内容で研究を開始することになった。

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 75 歳未満の糖尿病患者とし、登録する糖尿病患者数は 10,000 例を目標とする。

② 大血管合併症を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)を有する患者も除外対象とせずに組み入れ、一次予防と二次予防についての検討を行う。すなわち、end-point (+) および end-point (-) 群を各々前向きに再発予防群あるいは発症予防群としてフォローアップする。end-point については次項に規定する。

③ 除外基準は(1)糖尿病外来への定期的な受診が不可能な患者(2)糖尿病増殖網膜症に進展している患者(3)透析療法施行中の患者(腎症 5 期)(4)最近 5 年間で悪性腫瘍と診断された患者(5)その他、試験担当医師が対象として不相当と判断した患者とする。

2) 患者登録に関して、種々検討の結果、これまでの糖尿病学会および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×40 症例=12,000 症例)が想定されている。また、両学会の指導医などに平成 19 年 5 月に見本として本プロトコルを送付し、アンケート調査を行った結果、合計 12,303 症例の登録が可能と判明した。

3) 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。

4)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した。

5)平成19年6月から、全国の主な施設にプロトコルを送付し、施設の倫理委員会を通過し、当研究に参加を表明した施設は現在384施設であり、平成19年12月初旬の仮登録で3290症例であった。種々の疫学研究が行われており、全体に登録が遅れ気味であるので、締め切りを10月から、平成20年1月末ごろに延期することを予定している。登録促進には、ニューズレターの発行を行い、本研究の意義を強調し、現在の登録状況などを知らせ、また糖尿病学会理事会でも糖尿病学会の教育認定施設は本研究に積極的に参加する必要があることを承認しているので、その旨の通知を送ることになった。

2. 前年度までの研究成果;

1)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)プロトコルの完成を目指し、エンドポイントの設定、対象患者、サンプルサイズ、追跡項目の検討などを行い、ほぼプロトコルの基礎が完成した。

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)、久山町研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:

1. ○Kobayashi M et al, The status of diabetes control and antidiabetic drug therapy in Japan - A cross sectional survey of 17,000 patients with diabetes mellitus (JDDM1). Diabetes Res Clin Practce, 2006, 73:198-204.
2. Yokoyama H, ○Kobayashi M et al. Microalbuminuria is common in Japanese Type 2 diabetes: a nationwide survey from Japan Diabetes Clinical Data Management (JDDM10) Study Group. Diabetes Care 2007,30(4):989-991

6.研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
小林 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,内科学	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ール	名古屋大学医学部,昭和39年卒,医学博士,内科学	労働福祉事業団中部労災病院,糖尿病学	院長
田嶋 尚子	プロトコール策定,データ解析	慈恵医大,昭和 54 年卒,医学博士,内科学	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,プロトコール策定,倫理審査	東京大学医学部,昭和 46 年卒,医学博士,内科学	東京女子医科大学糖尿病センター,糖尿病学	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、プロトコール策定	東京大学医学部,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・糖尿病内科学	教授
門脇 孝	プロトコール策定,データ解析	東京大学医学部,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・代謝内科	教授
槇野 博史	糖尿病腎症エンドポイント判定,プロトコール策定	岡山大学医学部,昭和 50 年卒,医学博士,内科学	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科,腎・免疫・内分泌代謝内科学	教授
北野 滋彦	糖尿病網膜症エンドポイント判定,プロトコール策定	日本大学医学部,昭和 57 年卒,医学博士,眼科学	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ール策定、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,歯周病学	愛知学院大学歯学部附属病院,歯周病学	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

研究課題 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。

(E)平成18年5月、分担研究者とのミーティングを開催し、前年度の研究成果及び研究の進捗状況の確認等を行った。

(F)現在までの進捗状況及び研究成果

平成19年10月の時点での本登録者数は26名(男性21名、女性5名)仮登録者数12名、計38名であり、治療目標の点から無作為に分けた4群の内訳としては、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)8名、B群(HbA_{1c} 5.8%未満かつ血圧130/80 mmHgを治療目標とする)2名、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)9名、D群(HbA_{1c} 6.5%未満かつ血圧130/80 mmHgを治療目標とする)7名であった。登録時の全体の平均年齢は61.2 ± 5.8歳、平均空腹時血糖値は128.5 ± 23.9 mg/dl、平均HbA_{1c}は6.4 ± 0.5%。平均収縮時血圧135.1 ± 16.8 mmHg、平均拡張期血圧79.8 ± 13.1 mmHgであった。また眼底所見に関しては、初回観察が行えた28例56眼において、網膜症を有する症例8眼、網膜症以外の血管変化として、静脈異常がビーズ状変化11眼、動脈異常が白鞘化1眼、動静脈交叉部異常12眼、反射亢進14眼、びまん性狭窄6眼、視神経乳頭異常10眼であった。

登録時の各群における主なデータは以下の表の如くであった(mean ± SD)。また、A、C、

D 群間において、BUN, Cr を除き有意差を認めなかった。

	A 群 (8 名)	B 群 (2 名)	C 群 (9 名)	D 群 (7 名)
空腹時血糖値 (mg/dl)	138.3 ± 26.4	137.5 ± 60.1	125.7 ± 20.2	118.4 ± 11.8
SBP(mmHg)	143.8 ± 19.2	134.0 ± 17.0	135.2 ± 16.2	125.3 ± 11.8
DBP(mmHg)	78.1 ± 18.2	83.5 ± 14.8	80.8 ± 12.2	79.4 ± 9.3
HbA1c(%)	6.3 ± 0.7	6.4 ± 0.8	6.5 ± 0.4	6.2 ± 0.4
LDL-C (mg/dl)	115.0 ± 13.2	142.0 ± 1.4	100.1 ± 39.5	127.9 ± 37.1
HDL-C (mg/dl)	63.4 ± 18.3	58.0 ± 8.5	51.2 ± 12.3	64.1 ± 21.1
TG (mg/dl)	97.3 ± 45.1	81.5 ± 26.2	138.1 ± 68.2	113.1 ± 78.7
Max IMT (mm)	1.00 ± 0.50	0.90 ± 0.10	1.00 ± 0.40	1.40 ± 0.40
安静時 R-R CV (%)	4.3 ± 1.9	2.6 ± 0.2	3.1 ± 1.3	2.9 ± 0.9
ABI-Rt	1.1 ± 0.0	1.2 ± 0.0	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1
ABI-Lt	1.1 ± 0.0	1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1
PWV-Rt (cm/分)	1018.9 ± 832.3	992.3 ± 1379.9	1262.2 ± 722.4	1362.5 ± 670.0
PWV-Lt (cm/分)	1015.2 ± 834.5	965.8 ± 1342.4	1266.7 ± 724.3	1362.4 ± 671.9
Ccr	114.6 ± 56.9	120.9	91.3 ± 17.9	124.6 ± 45.8
尿中 MA (mg/gCr)	50.1 ± 79.5	15.8 ± 11.6	54.5 ± 62.4	14.0 ± 6.5

SBP: 収縮期血圧, DBP: 拡張期血圧, TG: 中性脂肪, Max IMT: 頸動脈中内膜最大肥厚部, Ccr: クレアチニンクリアランス, 尿中 MA: 尿中アルブミン排泄量

2. 前年度までの研究成果

(目)平成19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。

(月)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 (SBP130mmHg 以上または DBP80mmHg 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, 治療目標の点から上述の 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。

脂質に関しては, いずれの群も TG150mg/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)試験実施施設における倫理委員会に対し, 倫理審査申請を行い, 各施設において承認を

得た。

(水)平成 18 年 11 月より, 被験者の仮登録, 登録を開始。

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考えられる。

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. 発表論文集

Sagara N, Kawaji T, Takano A, Inomata Y, Inatani M, Fukushima M, Tanihara H. Effect of pitavastatin on experimental choroidal neovascularization in rats. Experimental Eye Research. 84: 1074-1080, 2007

中野早紀子、山本禎子、山下英俊:増殖糖尿病網膜症手術後の良好な視力予後に関連する因子の検討. 臨床眼科 61: 1747-1753, 2007

6. 研究組織

(甲)研究者名	(イ)分担する研究項目	(ロ)最終卒業学校・卒業年次・学位・専攻科目	(ハ)所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	(ニ)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
豊永哲至	介入試験, データ収集	熊本大学医学部・昭和44年・医学博士・環境保健医学(衛生学)	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・平成10年・医学博士・内科学	熊本大学大学院医学薬学研究部・環境保健医学分野	教授
下田誠也	介入試験, データ収集		熊本大学大学院医学薬学研究部・代謝内科学分野	助教

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

本邦におけるインスリン療法者は約 70 万人と推定されている。糖尿病は自己管理の病気とされるが、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、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。本年度は低血糖予防に関する全国調査を実施し、インスリン療法者の自己管理能力を向上させるプログラムの開発を行った。

1) 多施設共同の臨床疫学研究：低血糖の実態調査

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、19 施設で約 1,000 名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低血糖予防に関するアンケート調査を実施した。375 名（平均年齢 56 ± 16 歳、男性 182 名・女性 193 名、平均 HbA_{1c} $7.4 \pm 1.2\%$ 、1 型 156 名・2 型 211 名・その他 8 名、病歴 15.2 ± 9.4 年、インスリン歴 9.2 年 ± 8.0 年）について検討（11 月 26 日時点）したところ、他人の助けを必要とする「重症低血糖」を全体で 14% が経験しており、平均 0.5 ± 2.3 回/人年であった。2 型糖尿病に比べ、1 型糖尿病でその頻度は多かった（ 0.3 ± 1.5 vs. 0.8 ± 3.6 回/人年）。また、通常の高血糖は全体で 63% が経験しており、平均 3.5 ± 5.8 回/月であった。2 型糖尿病に比べ、1 型糖尿病でその頻度が有意に多かった（ 1.3 ± 1.9 vs. 6.5 ± 7.7 回/月）。夜間低血糖は全体で 30% の人が経験しており、平均 1.4 ± 2.5 回/月であった。2 型糖尿病に比べ、1 型糖尿病でその頻度が有意に多かった（ 0.8 ± 1.8 vs. 1.8 ± 2.8 回/月）。低血糖予防に関する知識クイズ（10 点満点）は、平均 5.8 ± 1.8 点であった。正解率が低かった項目は、低血糖による死亡率、グルカゴンに関する理解、運転時の血糖値の目安、飲酒と血糖変動の関連、夜間低血糖予防策、運動と血糖変動の関連であり、低血糖予防に関する知識が十分でないことが伺えた。

2) 自己管理能力向上プログラムの開発

インスリン療法者に対する自己管理能力を向上させるために、「3 大栄養素が血糖に変換される速度と割合についての理解」「臨時に何か食する場合に炭水化物（カーボ）の量に合わせてインスリンを追加する（追加インスリン）」、「就寝前の高血糖に対する修正インスリン」「就寝前に血糖が低い場合には乳製品などを補食する」など患者にわ

かりやすいツールの開発を行った。次に、医師や管理栄養士が食事指導を行いやすいように、血糖自己測定に合わせた食事記録表の開発を行った。また、血糖自己測定データをパソコンに取り込み、過去1ヶ月間の患者教育用に低血糖、高血糖の頻度を印刷するツールを活用した。

3) パイロット研究

1型糖尿病患者の自己管理能力を向上させるために、医師が診察を行うまでに管理栄養士が15分～20分、患者と療養指導について面談し、その後に医師が診察するシステムに変えたところ低血糖回数が減り、血糖コントロールは有意に改善した。その結果から、サンプルサイズを算定すると205名となった。

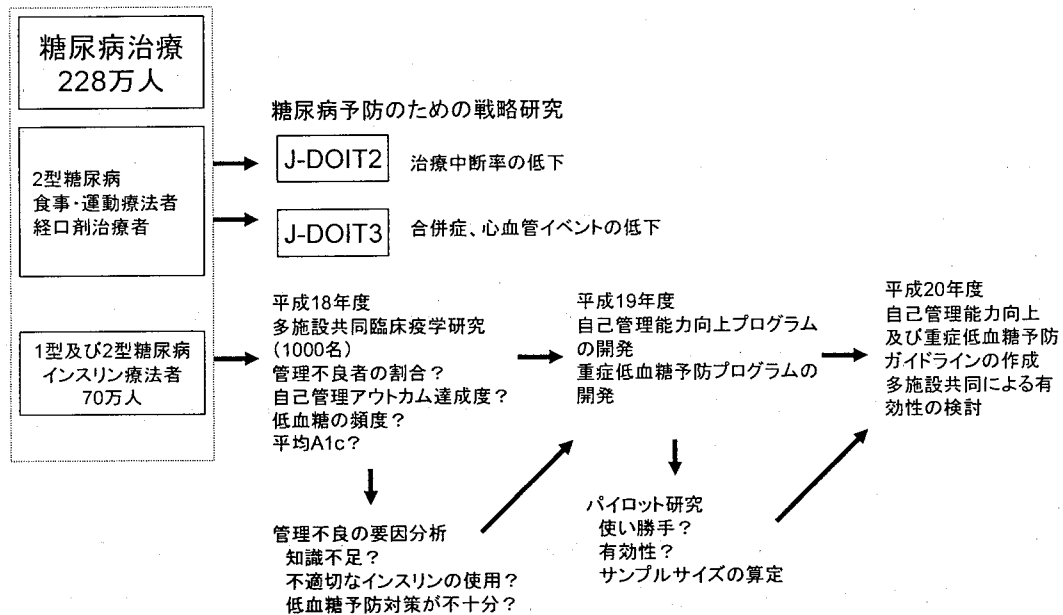
4) 重症低血糖予防プログラムの開発

重症低血糖で救急外来を受診する患者数の調査票の作成を行った。糖尿病ケトアシドーシスなど入院を繰り返す入院患者に対し、血糖認識トレーニングを取り入れた教育プログラムの開発を行った。現在、web上での運用を視野に入れ開発を行っている。

2. 昨年度までの研究成果

前年度は、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。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。

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



3. 研究成果の意義及び今後の発展

日本における全国規模での低血糖調査は今回が初めてであり、米国 DCCT 研究と比較して、他人の助けを必要とする「重症低血糖」の頻度は高かった。その理由として低血糖予防に関する知識が不足していることが考えられた。また、コメディカルが積極的に療養指導に関わることで血糖コントロールは有意に改善した。今後は全国の医療機関に広げることが可能になるようなテキスト、Web 版などの開発を進めていきたい。また、患者自身が学び、自己発見型・自己学習型の低コストなパッケージ開発を目指したい。本プログラムを用いることで、間違った知識が修正され、自己管理能力が向上し、重症低血糖で救急外来を受診する者が少なくなると考えられる。

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. 坂根直樹、佐野喜子監訳：糖尿病患者のためのカーボカウント完全ガイド、医歯薬出版、2007
2. 坂根直樹：糖尿病管理におけるコメディカルの役割、Diabetes Frontier 18: 120-122、2007

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(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

研究課題 糖尿病予防のための戦略研究
課題番号 ー
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3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、試験評価委員会、中央倫理委員会、安全性評価委員会、進捗管理委員会の5つの委員会を開催している。

1-2) 課題1の進捗状況

平成18年12月より、断続的に研究参加団体（健康保険組合等の健康診断実施団体）を募集していたが、最終的に17団体が参加して43個のクラスターで研究を実施している。被験者の登録は平成19年3月より開始し、平成19年11月までに約3千名の登録を行なった。

介入期間は登録後1年間で、介入は順次開始している。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

平成18年9月より開始していたパイロット研究が平成19年12月で終了した。平成20年1月よりパイロット研究の解析作業を開始している。

今後、パイロット研究の結果を踏まえて大規模研究の計画書を策定し、平成20年中に大規模研究を開始する予定である。

1-4) 課題3の進捗状況

平成18年6月より被験者の登録を開始していたが、登録期間を平成20年12月までとし、今年度も引き続き登録作業を継続した。また、イベントの発生状況を確認するための一斉調査を平成19年6月と平成19年12月に実施した。

2. 前年度までの研究成果

本研究は平成17年度から開始されており、昨年度までに以下の事業を行なった。

2-1) 各課題共通の事業

- ・各課題の研究リーダーの決定

各課題の研究リーダーを公募によって決定した。

・各種委員会の設置

運営委員会、中央倫理委員会、試験評価委員会、進捗管理委員会、安全性評価委員会の人選を行ない、委員会規定を作成し、委員会を開催した。

また、課題1運営小委員会、課題2運営小委員会、課題3運営小委員会についても、委員の人選を行ない、委員会規定を作成し、委員会を開催した。

・研究支援組織の選定

各課題において、データセンター運営業務等の研究業務の支援を実施する組織を公募によって決定した。

・研究計画書の確定、実施

平成16年度厚生労働科学特別研究での研究計画書に基づき、各研究リーダーとともに各課題の研究計画書の作成を行なった。

2-2) 課題1

平成18年12月、中央倫理委員会において研究計画書が承認された。平成18年12月より研究参加団体（健康保険組合等）の公募を行ない、平成19年3月から順次被験者の登録を開始した。

2-3) 課題2

平成18年3月、中央倫理委員会においてパイロット研究の研究計画書が承認された。

パイロット研究では、平成18年3月、研究に参加する地区医師会を公募し、平成18年9月より被験者の登録を開始、平成18年12月に登録期間を終了した。

2-4) 課題3

平成18年1月、中央倫理委員会において研究計画書が承認された。

平成18年2月、研究に参加する医療機関を公募し、平成18年6月より被験者の登録を開始した。

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ない、必要に応じて受診を促進する必要がある。わが国は世界の他の国に例を見ない優れた健診システ

ムを備えているが、現在のところそれを有効に活用しているとはいえない。健診から予防あるいは医師の受診への移行の段階で制度的な断絶があることに、その1つの原因があるものと考えられる。本研究の課題1は、健診から予防あるいは診療へのスムーズな移行を促進する制度の確立に寄与するものと考えられる。

2) 糖尿病診療体制の強化

わが国の医療機関を受診している糖尿病患者のうち、80%程度は糖尿病を専門としないかかりつけ医に通院していると推測されているが、糖尿病専門病院と比較して、一般のかかりつけ医が糖尿病患者を診察する体制の整備状況は不明確である。本研究の課題2では、受診中断率を半減させることを目指すと同時に、かかりつけ医が糖尿病患者を診察するのに適した体制を整備し、糖尿病診療体制の強化に寄与するものと考えられる。

3) 高額な医療費を必要とする心血管疾患の発症予防

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

4) 健診・かかりつけ医・専門病院の役割の明確化

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

5) 臨床研究の基盤整備

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

4. 倫理面への配慮

- 1) 中央倫理委員会を設置し、試験実施計画書、同意説明文書、同意書、CRF等の倫理審査を実施する。
- 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	地域保健医療研究部予防医学研究室長
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	名誉院長
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

平成20年2月8日(金)

(9:30~10:35)

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 東京大学大学院医学系研究科・循環器内科教授
 永井 良三

1 本年度の研究成果

(1) 健診のあり方研究

保険者の現状及び課題把握のアンケート調査を健康保険組合全1,541、国民健康保険全1,834に実施した(回答率;健保70.1%、国保41.6%)。健診の受診率は、健保の被保険者79.6%、被扶養者16.7%、国保の被保険者は15.5%であった。情報システム担当者がいるのは健保14.5%、国保19.3%であり、健診データの標準化に基づく流通・活用に障害となる可能性が示唆された。特定健診については、HL7 CDA Rel2. Level2 準拠の標準データ形式が採用されることとなり、健診機関、保険者を支援するフリーソフトウェアを本研究班で開発中であり、保険者のリソース及び技術上の課題解決の一助となるよう取り組みを進めている(<http://tokuteikenshin.jp/>)。2008年度以降、特定健診だけでなくドック・がん検診を併せて実施する保険者が健保の被保険者29.8%、被扶養者34.4%、国保27.2%であり、包括的な健診のニーズがうかがえた。

加入者(被保険者・被扶養者)へのアンケート調査をA~Hの8健保で実施した結果(n=15,317)、未受診理由は「忙しい」15.1%、「受診費用が高い」10.3%、「希望日時がとれない」7.4%などであるが、受診を「希望している」のは未受診者の78.5%を占めることから、啓発と体制整備による解決の可能性が示唆された。被扶養者の受診先は「健保の契約機関」45.7%、「市町村」26.1%であり、地域での受け皿整備が重要である。さらに、A健保の受診者への調査では(n=1,816)、「健保の契約機関」で受診した場合に85.7%が満足しており、次に「かかりつけ医」72.4%であり、特定健診へのかかりつけ医の対応は受診率向上に寄与する可能性がある。

1・2年度の研究で健診の有効性を検証するデータ蓄積・分析が必要であることが示され、本研究班ではデータ様式の標準化及び普及に関してフリーソフトの構築とともに上記ホームページや保険者・専門職向けセミナー(全国1回、都県3回、各種方面会等6回、栄養士会2回)で教育を実施し、保健指導・レセプトデータとの突合を前提とした蓄積・分析の仕組みを検討した。

健診データ及びレセプトの活用研究では、I健保の被保険者で腹囲を含めた健診データを取りレセプトと突合した結果(n=6,760)、積極的支援群のひとりあたり医療費25万円は動機づけ支援群・情報提供群に比較して2倍以上(図1)だが、情報提供群が占める医療費割合は71%(図2)であり、ハイリスク介入だけでなくポピュレーション介入の重要性がデータ上で示唆された。

図1.階層別のひとりあたり年間医療費

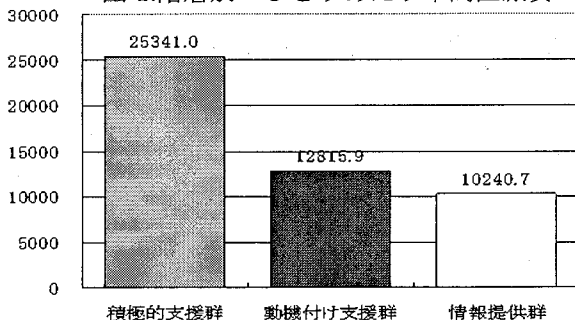
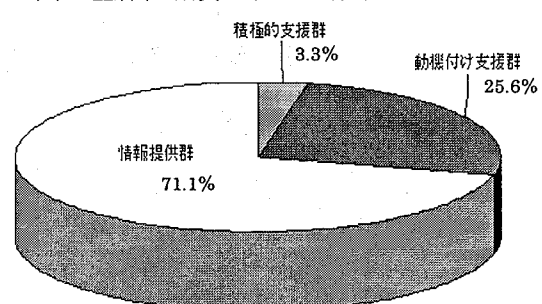


図2.全体医療費に占める階層別の割合



(2) 保健指導のあり方研究

2006 年度に決まった階層化やメタボ判定基準に基づき、特定保健指導の効果検証を行った。対象者は、健保組合より分析結果及び保健指導プログラムへの参加を促す通知を送り、参加に同意した 817 名とした。プログラムは個々の担当管理栄養士による 3 回の個別面接を含む 6 か月間の生活習慣改善支援により構成され、保健師・医師が監修などの支援を行っている。確定版の「積極的支援」の望ましいプログラムに該当する。効果は、プログラムの実施前後で健診結果の数値上どのように変化（改善）したかで捉えた。6 か月のプログラムの継続率は 94.7%であり、メタボ該当者及び予備群はプログラム実施後に 47.2%減少した。また、若年層（30 代）でメタボ減少率が高かった。特定健診制度の導入により、標準化された健診データの分析結果に基づき効果的な保健指導が可能になると考えられるが、上記のモデル実施での参加率（同意を得てプログラムを始めた者）は 2 割程度にすぎず、加入者への啓発の重要性が示唆された。また、特定保健指導の前に情報提供を行った場合、面接参加率は 5 割となったことから、情報提供と特定保健指導を組合せた保健指導が不可欠であると考えられる。また、2008 年度から保健指導を全国で円滑に実施するためには、事業運営（特に全対象者への情報提供及びリスク者への特定保健指導のナビゲーション）を効率的に行うための運営システムが不可欠であることも示唆された。

(3) 生活習慣病予防事業のあり方研究

予防事業を効果的かつ効率的に行うためには、当該保険者における健康状況の把握が不可欠となる。本研究では健康ポートフォリオ（図 3）を個別健保で作成したが、健保により属性や健康状況は大きく異なっており、当該健保の状況に応じた事業戦略が重要となる。

特定保健指導の実施率は、初回の面接参加率と継続率を乗じた率となるが（図 4）、モデル事業から初回参加率をあげるためには情報提供により感度を上げる必要性が示唆された。

図 3. 健診データに基づく健康ポートフォリオ

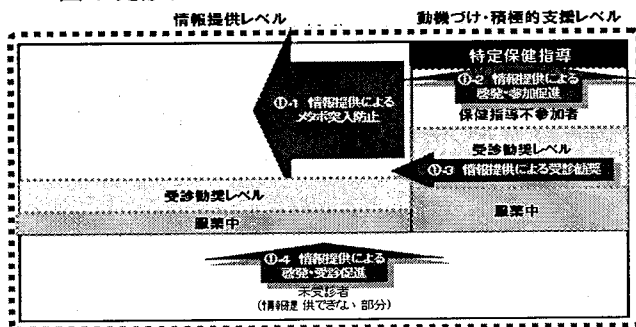


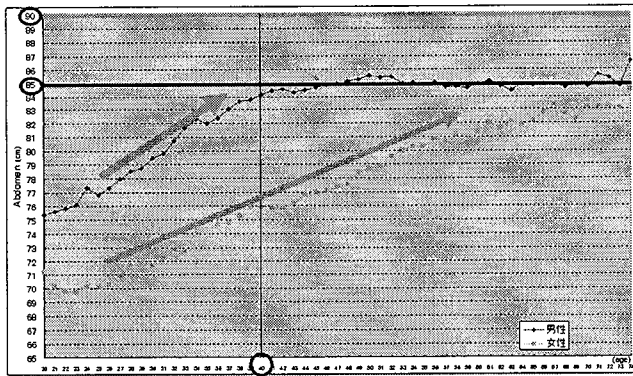
図 4. 目標設定の考え方（例）

	H20年度	H21年度	H22年度	H23年度	H24年度
1 メタボ減少率(%)	-	-8	-13	-9	10
2 メタボ予備群 該当者(%)	28	31	32	31	26
3 メタボ予備群 該当者(人)	1,903	2,151	2,312	2,370	2,045
4 メタボ予備群 該当者(人)	251	200	150	104	55
5 メタボ突入者(人) from情報提供群	5	4	3	2	1
6 メタボ突入率(%) from情報提供群	20	37	60	173	504
7 メタボ脱出者(人) from特定保健指導	30	30	30	35	45
8 特定保健指導継続者(人)	-	-	-	494	1,119
9 特定保健指導ポイント制継続者(人)	67	124	200	20	45
10 特定保健指導実施率(%)	4	6	9	45	67
11 継続率(%)	-	-	-	45	67
12 特定ポイント制継続率(%)	20	25	30	-	-
13 初回参加率(%)	20	25	30	45	67
14 情報提供対象者(人)	6,690	6,989	7,221	7,618	8,015
15 情報提供実施率(%)	100	100	100	100	100
16 メタボ予備群・該当者:特定保健指導対象者(人)	1,673	1,988	2,223	2,440	2,494
17 その他(人)	5,018	5,001	4,998	5,178	5,521
18 特定健診受診者(人)	6,690	6,989	7,221	7,618	8,015
19 特定健診実施率(%)	67	70	72	76	80
20 被保険者(人)	6,030	6,164	6,231	6,298	6,365
21 受診率(%)	90	92	93	94	95
22 被扶養者(人)	660	825	990	1,320	1,650
23 受診率(%)	20	25	30	40	50
24 被保険者(人)	6,700				
25 被扶養者(人)	3,300				
26 合計(人)	10,000				

*年度ごとの被保険者・被扶養者の流出は定率的なものとして

また、確定版で要件とされたポイント制で現在モデル実施中であるが、ポイント制がないモデル事業で 94.7%であった継続率は 2 割程度に下がる見込みであり、メタボを減少させる視点から要件の再検討が必要になる可能性がある。また、現在の階層化要件では受診勧奨者の割合が高くなることから、該当者に対する情報提供の内容や保健指導フローを検討中である。一方、J 健保の 5 年間の健診データの分析結果では (n=3,750)、情報提供群からメタボ該当者になる割合は年間 4.8%であり、特定保健指導対象者に比して母数が多いことから、メタボ減少の目標達成には情報提供によりこの割合を減じることが重要と考えられる（図 4）。事業の効果及び効率を高める視点からみると、

図 5.年齢別・男女別腹囲の推移



(男性 n=56,841,女性 n=12,609)

特定健診制度では対象者全員に対する情報提供（ポピュレーション介入）とメタボ予備群及び該当者に対する特定保健指導（ハイリスク介入）の戦略的な組合せが重要である。また、新制度は40歳以上が法定の対象だが、年齢別の腹囲の推移では30歳前に増加し、40代以降は伸びは鈍く（図5）、むしろ血圧、血糖値の増加に転じており、40歳未満からの介入は不可欠となる。

2 前年度までの研究成果

(1) 健診のあり方研究

健診の評価研究では、主に外来受診者のスクリーニング検査の可否や手法に関する米国のガイドライン USPSTF (U. S. Preventive Service Task Force) のシステマティックレビュー及びエビデンスの抽出法を整理した。その手法を用いて、わが国の基本健康診査の項目ごとに対象疾患と推奨レベルを検討した。全体を通じて、健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かった。研究班では USPSTF を統括する AHRQ から許可を得て、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>)。

健診データの標準化研究では、標準様式の導入にあたって、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 の設定とした。標準様式の候補として CSV 形式、専用 XML 形式、HL7 CDA (標準的 XML 形式) が挙げられ、仕様の安全性、バリデーション可能、信頼性、他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が望ましいとした。

健診データ及びレセプトの活用研究では、1万人の被保険者規模の K 健保の匿名化された健診・問診データ、レセプトを5年間突合分析することにより、罹患と相関ある項目が示され、罹患リスクの事前提示が予防の啓発に活用できる可能性が示された。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%、高脂血症該当者では59.2%、糖代謝異常該当者では73.3%と健診受診後に適切な受診勧奨がされてないことが示された。

(2) 保健指導のあり方研究

面接を含めた6か月間のプログラムに基づき、企画当時は階層化基準がなかったため、生活習慣病のリスクの高い被保険者として BMI25 以上などを抽出基準として保健指導を行った。介入群はリスク数が減少し、2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、介入効果が示された。介入効果のポイントとして、参加者自らによる目標設定が示された。

(3) 生活習慣病予防事業のあり方研究

疾病予防を効果的かつ効率的に実施する視点より、健診・保健指導が今後全国で展開された場合に必要となるデータ管理や事業運営上の標準化、保険者の現状・課題に基づく解決策検討、被扶養者の受診率向上、保健指導（情報提供・特定保健指導）の効果検証という視点で、モデル的に事業を実施しデータ分析などを行った。主な具体事項は(1)(2)のとおりだが、被扶養者への啓発事業は L~X の13健保組合（被扶養者2万7千人）を対象にモデル実施した。啓発誌及び問診票を送った結果、48%がプログラムに参加しデータ収集され、啓発効果の可能性が示された。

3 研究成果の意義及び今後の発展

本研究は健診に関する国内外の文献や考え方を系統的に研究しただけでなく、大規模フィールドにて啓発・健診・保健指導及びデータ分析をモデル的に実施し効果検証したことにより、全国で展開する特定健診事業を効果的かつ効率的に運営するための課題が整理された。今後はこれらの課題を解決しながら、標準化される健診・保健指導データとレセプトを用いることにより、個々の特性に応じた効果的な予防プログラムの構築と事業運営・評価が実施できる可能性が高まる。

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した。

5 発表論文集

[主な雑誌・学会発表]

- Hoshimoto, Nittami, Konishi, Ohbayashi, Murakami, Kubodera, Watanabe, Yamaguchi, Tanaka, Miyo, Yamamoto, Ohe : Nationwide Standard Electronic Health-Document-Exchange based on HL7CDA-Rel.2 in the New National Health-Checkup-Program for Preventing Metabolic Syndrome in Japan, 2007
 永井良三、林同文、古井祐司：生活習慣病の検査、指導、診療の新しい対策；最新医学 Vol. 62 No. 3 : 107-123, 2007
 森山美知子、古井祐司他：一般市民の生活習慣改善プログラムへの支払意思額に関する調査；広島大学保健ジャーナル, vol. 6(2), p126-134, 2007
 森山美知子、古井祐司他：医療機関における患者教育の実態及び疾病管理サービスの利用意向に関する調査；病院管理 第43巻第1号, 47-58頁, 2006
 満武巨裕、藤井良、奥真也、古井祐司他：PET 施設の医療経営全国価格調査および3施設費用調査データに基づく分析；核医学 Vol. 44, No. 2:125-129, 2007
 満武巨裕、奥真也、古井祐司他：健診データの電子的授受において付加的作業に要した原因の分析；産業衛生学雑誌, 第49巻臨時増刊号, 447頁 (K202)；第80回日本産業衛生学会, 2007
 古井祐司、奥真也：特定保健指導の効果に関するモデル研究；第66回日本公衆衛生学会総会, 2007
 満武巨裕、古井祐司、奥真也他：特定健診・特定保健指導に対する保険者の現状のニーズ及び課題-保険者に対するアンケート調査から；第66回日本公衆衛生学会総会, 2007
 奥真也、古井祐司、満武巨裕、藤井良、大江和彦；特定健診制度におけるリスク者階層化の最適化についての研究（第一報）第27回医療情報学連合大会, 2007
 大江和彦：健診・保健指導プログラムにおける健診データ流通の標準様式；第26回医療情報学連合大会, 2006
 奥真也、古井祐司、満武巨裕、藤井良、大江和彦：健診・問診データおよびレセプトデータによる医療費分析の可能性；第26回医療情報学連合大会, 2006

[主な書籍]

- 大江和彦、奥真也、古井祐司（共著）：これでわかる特定健診制度；じほう, 東京, 2007
 東京大学大学院医学系研究科循環器内科/健康医科学創造講座/健診情報学講座；疾病予防サービスに対する勧告(仮)；中央法規出版, 東京, 2007
 尾形裕也、西田在賢、古井祐司；医療制度改革と保険者機能、審査支払機関のあり方；月刊基金, 第48巻第1号:10-14, 2007
 古井祐司（共著）：ヘルスサポートの方法と実践；東京大学出版会, 東京, 2007
 古井祐司（共著）：リーダーたちが語る医療経営イニシアティブ予防事業こそ保健者機能の本領；かんき出版, 東京, 2007

6 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門（研究実施場所）	⑤所属機関における職名
永井良三	研究統括	東京大学医学部・昭和49年・医学博士・循環器内科	東京大学大学院医学系研究科・循環器内科	教授
大江和彦	健診データ整備に関する検討	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	健診事業の評価に関する検討	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	健診データ分析・活用に関する検討	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	寄附講座教員（客員准教授）
林同文	健診事業の臨床的意義及びあり方の検討	金沢大学医学部・平成4年卒業・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	寄附講座教員（客員准教授）
水嶋春潮	疾病予防事業の実施及び結果の検証	島根医科大学医学部・平成5年卒・博士(医学)	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	寄附講座教員（客員助教）
興相貴英	生活習慣病予防事業のあり方研究	東京大学医学部・平成7年卒・医学博士・循環器内科学	東京大学大学院医学系研究科・健康医科学創造講座	寄附講座教員（客員助教）

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

本年度の本班の研究成果は、1. 既存コホート統合データベースの解析、2. 現存コホートにおける継続研究、3. 滋賀県 26 市町における健診・医療費突合分析の 3 つに分かれる。以下に 3 つそれぞれについて、本年度の研究成果を概説する。

1. 既存コホート統合データベースの解析

本テーマの目的は、既に存在し健診検査項目をもつ個々のコホート研究のデータを、個人レベルデータとして統合し統合データベースを作成するとともに、その解析を実施することで個々のコホート研究では対応できなかった男女・年齢階級別の詳細な解析結果を提示し、わが国の公衆衛生施策推進に生かせる基本資料を提示することである。

本年度は既存 13 コホートの統合データを用い、本格的な解析(Pooled analysis)を実施した。統合データベースは総死亡をエンドポイントとした約 20 万人、平均追跡期間約 10 年の個人レベルの統合データである。本年度は、本統合データベースに対し、循環器疾患危険因子である血圧、肥満、喫煙と総死亡への影響の 3 つのテーマで解析を実施した。統計モデルとして性・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、肥満度、飲酒およびコホートの影響を調整した総死亡率・ハザード比を推定した。図 1 に年齢カテゴリ別にみた収縮期血圧と総死亡率の変化を示す。各年齢カテゴリでベースライン時の血圧が上昇するに従い、死亡率が増加する傾向が伺え、40、50 歳代の壮年期での血圧上昇の相対的影響が顕著であることが男女ともに示された。また、性別・年代別の同じ血圧レベルの総死亡率の絶対リスクの比較を詳細に示した学術研究結果は本邦になく、本成果が提示した科学的貢献は大きい。図 2 に肥満度(Body Mass Index (BMI))と総死亡の影響を示す。BMI のカテゴリを 18.5 未満から 30.0 以上の範囲で 10 に分割し、参照カテゴリを 24.0-24.9 に設定したもとのハザード比を推定した。その結果 18.5 未満の人々で死亡リスクが特に高いとともに、肥満群である 30.0 以上の人々でのリスク増加傾向があるという結果が得られた。本結果は中国、韓国の研究成果と同傾向であり、本邦からもアジア人における肥満と死亡に関する科学的根拠(エビデンス)の創出と発信ができた点での貢献は大である (*Am J Epidemiol* 2007; 165: S17)。他のリスク要因についても種々の解析を実施している。

図1 収縮期血圧と総死亡の関連

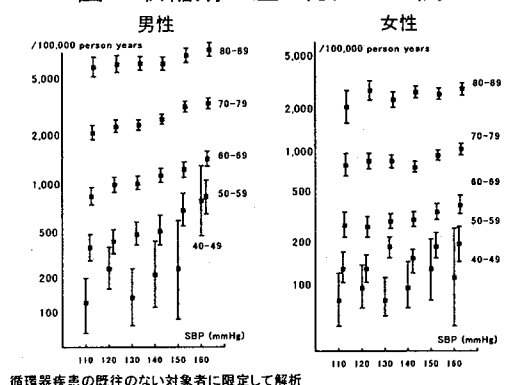
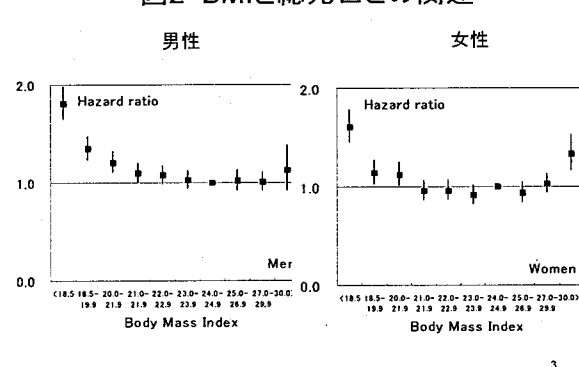


図2 BMIと総死亡との関連



2. 現存コホートの継続研究

現存コホートの継続研究として、各コホートでの追跡の継続と統合解析プロジェクトに参加した分担研究者の研究成果の創出が多数行われた。結果の一部は抄録末の 5. 発表論文集に記載しているが、欧文学術雑誌として公表済みのもので既に 50 編を超え、わが国の科学的根拠(エビデンス)として発信されている。現在、なお多数が執筆中である。

3. 滋賀県 26 市町における健診・医療費突合分析

滋賀県下 26 市町から提供を受けた住民健診データ(健診データ)を滋賀県国民健康保険団体連合会(以下、滋賀国保連合会)の医療費データ(国保データ)を突合しデータベースを生成するとともに、肥満・高血圧などの危険因子と医療費との関連を検討した。健診データは平成 12-15 年のいずれか 1 か年を、国保データは、平成 12 年 4 月-平成 18 年 3 月の 5 年間のものを使用した。2 つのデータは滋賀国保連合会で突合し、連結不可能匿名化して解析を実施した。健診データ・国保データの双方が確認された対象者のうち、40 歳から 75 歳未満の者を解析対象とした(2007 年 12 月現在: 17,796 人)。対象者の 1 年あたりの平均医療費(入院、入院外、入院外+保険調剤費、医療費総額)を、5 年間の医療費の総計を対象者の国保加入期間で除して求めた。健診・医療費突合分析として、1. 危険因子の有無による年間医療費の相違、2. 肥満および危険因子集積の医療費への影響、3. 保健指導による医療費適正化効果のシミュレーションの 3 つを実施した。対象とした危険因子は、肥満、コレステロール以外の血清脂質異常、高血圧、高血糖、コレステロール、喫煙の 6 つである。2. については、本邦のメタボリックシンドロームの基準に準じ「肥満: BMI25.0 以上」を必須項目とし総コレステロールを除く 4 項目のうち、危険因子ありの個数を 0、1、2 以上の 3 カテゴリに分類して医療費との関連を検討した。結果、肥満、高血圧、高血糖では危険因子ありの方がなしに比べ、医療費が高い傾向がある一方、コレステロール以外の血清脂質異常、高コレステロール、喫煙では、顕著な差が見られなかった。肥満および危険因子集積の医療費への影響については図 3、図 4 に示すように、肥満の有無にかかわらず危険因子の集積にともない医療費が増加する傾向が見られた。年齢構成の影響が未調整であり更なる検討が必要ではあるが、危険因子の医療費への影響を示した点で意義は大きい。

図3 危険因子の集積と平均年間医療費(総額): 肥満なし

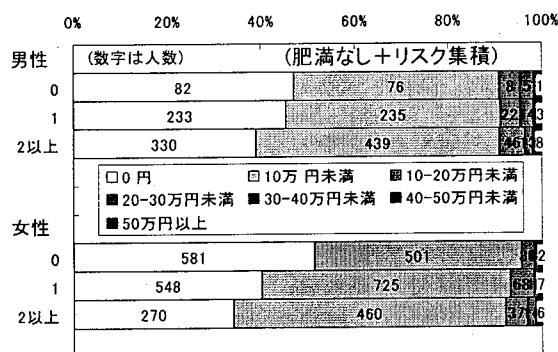
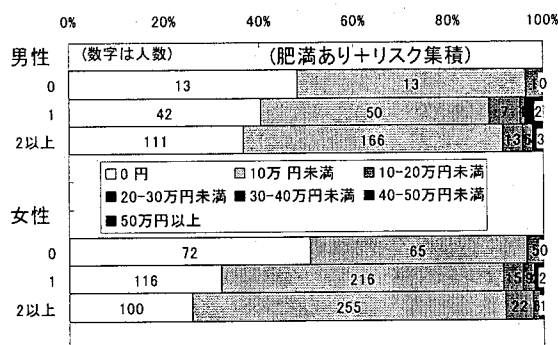


図4 危険因子の集積と平均年間医療費(総額): 肥満あり



2. 前年度までの研究成果

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を構築し、解析に伴う方法論の整理および予備的検討を行った。統合対象のコホート研究として十分な研究実績があり、血液検査等実測による検診項目の測定がなされており、観察期間が 10 年以上のコホートとして研究班を組織した。統合データベースとして、総死亡をエンドポイントとした対象人数: 約 20 万人、総観察人年: 200 万人年の大規模データベースが完成した。データ解析の方法論として、詳細な検討(性・年齢階級別)が可能であり、相対評価(ハザード比)、絶対評価(総死亡率)の両方が可能なことから、ポワソン回帰モデルを採用した。その結果、喫煙について 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 であり、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った。

現存コホートの継続研究では、追跡調査の継続とともにわが国の健康施策の基本情報となる各種疾患と危険因子との関連が精力的に検討された。その結果、英文学術雑誌に平成

17年：25編、平成18年：18編が掲載され、わが国からの継続的かつ精力的なエビデンスの創出と発信がなされた。

3. 研究成果の意義および今後の発展

本年度も含めた3年間で、わが国のコホート研究に基づく巨大な総死亡データベースを作成し、循環器疾患の危険因子との関連を詳細に検討した意義は大きい。20万人（追跡人年約200万）の本邦の実測データ（検査所見）を有するとともに10年の追跡期間を伴っており、総死亡をエンドポイントにもつ統合データベースとしては空前の規模となり、科学研究としての成果および公衆衛生施策の基盤としての価値は顕著である。統合データベースの構築に関する方法論および解析法の開発によって、臨床研究データなど他分野への応用（データベース化）の可能性の端緒を開いた点での科学的貢献は大きい。また、滋賀県26市町健診・医療費突合分析については、実際の医療費データを用い、特定健診実施後に予想される医療費への影響を実証的に検証した点で、仮定に基づいて算出された既存の推定値とは根本的に異なる、先駆的かつ公衆衛生行政的な価値を持つものである。平成20年度から実施される保険者による医療費分析の先鞭をつけるものであり、この先進性は他の追従を許さないものである。

今後の発展として、20万人規模の総死亡データベースの解析を更に進めるとともに、循環器疾患死亡・発症にエンドポイントを拡充した、生活習慣病発症予防データベース（仮称）の構築に向けて、データ収集、整理と統合、更には解析方法論の開発を含めた解析を進めていく必要がある。滋賀県26市町健診・医療費突合分析については基本的な集計を終了したが、医療費分析として科学的かつ実質的な面を両立するような統計学的方法論の構築と成果の創出に努め、保険者が実施する医療費分析のプロトタイプを提示したい。最後に今回取り扱った統合データベースを長期的に管理する原則と指針が今後必要になると思われる。公衆衛生施策の立案に不可欠な、将来的な追加解析が可能なように、厳格な保守管理が可能でかつ情報公開性を保てるデータベースの保管体制を整備していきたい。

4. 倫理面への配慮

本研究の実施については、データ統合や一般集団での医療費解析も含めて滋賀医科大学倫理委員会の承認を受けており、「疫学研究に関する倫理指針」を適用している。継続中のコホート研究については研究開始時の被検者等との取り決めを遵守し、新たな調査を実施する際は対象者から同意を得る。すべてのデータはID番号で処理し、データ統合を行う中央事務局（滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学）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。また、医療費データは連結不可能匿名化データのみ使用した。

5. 発表論文集（2007年分抜粋）

- 1) Nakamura K, Okamura T, Kanda H et al. Medical costs of individuals with proteinuria: A 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan. Public Health. 2007; 121(3):174-6.
- 2) Aono Y, Ohkubo T, Kikuya M et al. Plasma Fibrinogen, Ambulatory Blood Pressure, and Silent Cerebrovascular Lesions. The Ohasama Study. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2007; 27:963-8.
- 3) Iso H, Sato S, Kitamura A et al. Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. Stroke. 2007; 38(6):1744-51.
- 4) Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi A et al. Obesity, physical activity and the risk of pancreatic cancer in a large Japanese cohort. Int J Cancer 2007; 120:2665-71.
- 5) Ninomiya T, Kubo M, Doi Y et al. Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. Stroke. 2007; 7:2063-69.
- 6) Higashiyama A, Murakami Y, Hozawa A et al. Does self-reported history of hypertension predict cardiovascular death? Comparison with blood pressure measurement in a 19-year prospective study. J

Hypertens. 2007; 25(5):959-64.

- 7) Okamura T, Nakamura K, Kanda H et al. The Health Promotion Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organizations. Effect of combined cardiovascular risk factors on individual and population medical expenditures. Circ J. 2007;71(6):807-13.
- 8) Chiba Y, Saitoh S, Takagi S et al. Relationship between visceral fat and cardiovascular disease risk factors: The Tanno-Sobetsu study. Hypertens. Res. 2007; 30:229-36.
- 9) Ohmori-Matsuda K, Kuriyama S, Hozawa A et al. The joint impact of cardiovascular risk factors upon medical costs. Preventive Medicine. 2007; 44(4):349-55
- 10) Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K et al. Effect of shift work on body mass index and metabolic parameters. Scand J Work Environ Health 2007; 33:45-50.
- 11) Nakayama T. What are "clinical practice guidelines"? Journal of Neurology. (in press)
- 12) Murakami Y, Okamura T, Ueshima H et al. Relation between body mass index and total mortality in Japan. Pooling project of 190,000 Japanese participants from cohort studies (EPOCH-JAPAN). Am J Epidemiol. 2007; 165:S17

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)	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)	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)	教授
玉腰 暁子	JACCコホート(循環器以外)	名古屋大学大学院医学系研究科・平成3年・医学博士・予防医学	愛知医科大学医学部公衆衛生学講座・疫学、予防医学(愛知医科大学)	准教授
清原 裕	久山町コホート	ソビエト連邦ロストフ国立医科大学・昭和51年・医学博士	九州大学大学院医学研究院環境医学・内科学・老年医学(九州大学)	教授
岡山 明	NIPPON DATA80コホート、吹田コホート	大阪大学医学部・昭和57年・医学博士・疫学	(財)結核予防会 第一健康相談所総合健診センター・公衆衛生((財)結核予防会)	所長
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	国立循環器病センター予防検診部・循環器検診・疫学・公衆衛生学(国立循環器病センター)	部長
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)	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)	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)	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)放射線影響研究所事務局・疫学((財)放射線影響研究所)	主席研究員
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・健康情報学、疫学(京都大学)	教授
村上 義孝	データ統合と統計解析	東京大学大学院医学系研究科・平成10年卒・保健学博士・生物統計学・保健統計学	滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学・生物統計学、保健統計学(滋賀医科大学)	特任講師

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 三田病院検査部 教授
渡邊 清明

1. 本年度の研究成果(主たるもののみ)

1) 特定健診における血液・尿検査の検査手順の在り方に関する研究

・研究目的：特定健診において、血液・尿検査はメタボリックシンドロームの予知に非常に重要な項目となっている。したがって、各健診機関では検査の検査前や検査中の精度管理に十分留意する必要がある。しかし、特定健診血液・尿項目のこの方面の精度管理に関するエビデンスがない。そこで特定健診の検査項目に限って、検査前の食事、採血法、検体分離、保存、搬送の測定値への影響を検討し、具体的に特定健診の検査指針とする。

・研究方法：以下の検討を我が国の大学病院5施設の検査部で施行した。

1. 対象数 20名(男女各10名)

2. 項目 中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール、AST、ALT、 γ GT、グルコース、HbA1c、尿蛋白、尿糖

3. 検討内容

a. 食事の影響、b. 採血から遠心分離までの温度と時間の影響、c. 振動の影響、d. 分離から分析まで時間の影響、e. 血糖管におけるフッ化Naの溶解条件

・研究結果：

a. 食事の影響

i. 空腹時間の条件：夕食後9時間では中性脂肪がやや高値であり、10時間後と11時間後では相違がない。他の項目は9~11時間で有意の差はない。→夕食後10時間以降の採血であればよい。

ii. 朝食(和食と洋食、軽食)の影響：中性脂肪は朝食後3時間では高値傾向であり、6時間後には平均をとると朝食前に戻っている。グルコースは3時間後、6時間後とも食前よりやや低値傾向にあった。他の項目では有意差はなかった。食事の内容では軽食での6時間後の変化がもっとも少ない。→午後健診では朝食は軽食で食後6時間以降の採血であれば測定値に影響がない。

b. 採血から遠心分離までの温度と時間の影響

室温では、AST、HDL-Cで12時間以降上昇傾向が見られる。冷蔵保存では変化が48時間までは少ない。グルコースはNaF採血管でも6時間で約12%減少し、その後は変化に乏しい。→採血から遠心分離までは12時間以内とする。

c. 振動の影響：今回の検討条件ではいずれの項目も有意な差はなかった。

d. 分離から分析まで時間の影響：室温保存ではHDL-Cの上昇、中性脂肪の下降がみられた。

冷蔵保存ではいずれの項目も 72 時間までは有意な変化はない。→血清分離後は冷蔵保存し、72 時間以内に分析すればよい。

e. 血糖管におけるフッ化 Na の溶解条件:転倒混和しないと、グルコース低値。(慶應のデータでは 2 回混和で 1 件 48 時間で極端な低値あり)→5 回以上混和、またはローター使用して攪拌する。

f. 尿検査項目:室温で 12 時間まではあまり変化なし、4℃では 48 時間まで変化なく、容器に移しての保存条件としては上記でよいと考えられる。

結論:以上の結果を特定健診の血液・尿検査の精度管理指針に用いるよう厚生労働省に提案する。

2) 特定健診の精度管理の向上に関する研究

・研究目的:特定健診特定保健指導に向けて、健診全体の精度に関わる要因について、従来からの疫学的治験を踏まえて精度管理の向上を図ることを目的とする。

・研究方法:健診事業に関して、①健診事業で取り扱われる項目に関する共通コードの開発、②健診保健指導に必要とされる個人情報の保護に関するチェックリストの開発、③受診者側の条件を整えるための受診者向マニュアルの開発、④階層化対象者に対する優先順位の疫学的検討、⑤日本糖尿病学会による血圧管理基準を考慮した場合の現状の疫学的検討、⑥健診のアウトカムとして病休日数に与える健診成績の疫学的検討を行った。

・研究結果及び考察

i) 健診事業で取り扱われる項目に関する共通コードの開発

従来からの検体検査で使用されている JIAC10 コードを基盤として、特定健診特定保健事業で使用される項目、及び本年度は人間ドックなどで使用頻度が高い項目についてコード採番を日本臨床検査医学会と協力して行った。健診の現場では、聴力検査で条件、測定評価、結果解釈など多属性で定義すべき項目も多く、また通常の検体検査が標準物質による精度管理を受ける段階では特定健診に特化したコード体系の開発と従来の JIAC10 コードの換算表の開発が必要と考えられた。

ii) 健診保健指導に必要とされる個人情報の保護に関するチェックリストの開発

個人情報の取扱いにおいて、法規内か自主的検査か、結果返却先、問い合わせ体制、保管、電子的手続き、保険者との連携について確認項目をチェックリストとして作成した。

iii) 受診者側の条件を整えるための受診者向マニュアルの開発

受診者の前日、当日、受診後における準備、食事制限、調査表の記入状況、保健指導への参加に関する指導要件をまとめ、特に食後検査値の変動を元にした食事条件を整理した。

iv) 階層化対象者に対する優先順位の疫学的検討

フラミンガムリスクスコアを用いて、681 名についてリスク重度から判断した場合、階層化の判定に加え高スコア者(6 点以上)が現実的な保健指導対象者になることが判明した。

v) 日本糖尿病学会による血圧管理基準を考慮した場合の現状の疫学的検討

現状の階層化基準では、日本糖尿病学会ガイドラインの「糖尿病＋高血圧要治療者」のうち、男性で48.5%、女性で45.5%が高血圧治療対象外として取り扱われることが示唆された。

vi) 健診のアウトカムとして病休日数に与える健診成績の疫学的検討

4年間連続勤務者での年間8日以上 of 病休を取る者について、男性の高血圧、肝障害、不眠、男女とも疲労感有訴者が有意に多く、特定健診のアウトカム評価として勤労者の有給休暇についても検討することが示唆された。

・結論：特定健診特定保健指導の精度管理を向上させるため、コード化、受診者マニュアル、個人情報保護チェックリスト、階層化に加えた順位付け、日本糖尿病学会の血圧基準の現状、健診アウトカムとしての病休日数の観点から課題を整理した。

3) 健康診査の判定ならびに事後指導に関する研究

・研究目的：特定保健指導対象者、ことに「受診勧奨値」を超えた受診者の保健指導における判定区分および判定値の設定する事を目的とした。

・研究方法：日本高血圧学会、日本動脈硬化学会、日本糖尿病学会の各ガイドラインとともに、エビデンスレベルA(1)およびB(2)の大規模臨床研究、ことにプラセボ比較試験における試験開始6ヶ月までのイベント発生数(率)についての検討から、保健指導判定区分、判定値を設定した。

・研究結果：判定区分は、情報提供(現在は正常であるが、至適レベルよりは高値であることを情報提供する)、動機付け支援(正常高値であることを認識させ、生活習慣の修正を指導する)、積極的支援(1)(6ヶ月の生活習慣の修正によっても動機付け支援レベルにまで改善しない場合には、受診勧奨とする)、積極的支援(2)(3ヶ月の生活習慣の修正によっても動機付け支援レベルにまで改善しない場合には、受診勧奨とする)、ならびに受診勧奨(生活習慣の修正とともに薬物療法を開始する)とした。判定値については、血圧では140/90~159/99を積極的支援、160/100以上を受診勧奨、TGはそれぞれ200と400、HDL-Cはそれぞれ35と29、LDL-Cはそれぞれ140と180、血糖はそれぞれ110と140、HbA1cはそれぞれ5.5と6.5とした。

・考察：「標準的な健診・保健指導プログラム」に示された受診勧奨値を越えた受診者に対して、今回設定した保健指導判定区分・判定値に基づいた、充実した保健指導により、薬物療法への悪化予防が期待される。

4) 健診実施体制に関する研究

・研究目的：特定健診・特定保健指導施設の評価を行い、受診者および利用者に質の高い健診・保健指導を提供する。

・研究方法：高齢者の医療の確保に関する法律に基づく特定健診・特定保健指導を実施する施設を対象とし、人間ドック健診施設機能評価 ver. 2.0 案と厚生労働大臣告示案の特定健診・特定保健指導実施の委託基準を突合し、評価基準項目を選出した。

・研究結果：評価基準は4領域別に大項目・中項目・小項目の三段階構造とした。領域1：

基本的事項と組織体制は、大項目 8、中項目 13、小項目 30、領域 2：受診者の安心と満足は、それぞれ 4、7、14、領域 3：事業の質の確保は、それぞれ 6、11、20、領域 4：運営の合理性は、3、5、9 とした。評価は書面と訪問による評価と、それぞれの調査報告を基に評価結果の検討を行う組織と最終的な判断をする組織を設定し、認定することとした。

・考察：本評価により、受診者および利用者に均一的な、質の高い特定健診・特定保健指導が提供可能になるものと期待される。

2. 前年度までの研究成果

平成 17 年および 18 年度の本厚生労働科学研究の進捗状況は以下である。

1) 医療費効果：金融保険関連企業の従業員を対象とした研究では、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。

2) 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。

3) 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。

4) 健診項目の精度管理

血圧の複数測定の評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。

5) 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。

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している。

8) 層別化の妥当性

東京都予防医学協会の平成 17 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、メタボリックシンドローム健診の層別化システムでは受診者の約 68%（動機付け支援：27%、積極的支援：41%）が個別指導を要すると推計された。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本年度は平成 17 年度と 18 年度に得られた生活習慣病、特にメタボリックシンドロームを中心とした健康診査精度管理向上に関する研究成果に基づいて、厚生労働省の健康政策を

支援する研究を行った。主に健診機関・市町村健診・企業健診等のすべての健康診査における質を高めるための政策施行を円滑に行うために、保険者への健診の精度管理の基盤研究を行った。

具体的には以下の項目について、厚生労働省の生活習慣病予防のための精度管理基準を検討した：1)健診施行要領、2)臨床検査の全過程における精度管理の在り方、3)個人データの蓄積および共有化方法の確立、4)検査データの標準化と判定値の設定の妥当性、5)有所見者の総合判定の仕方、6)個人情報保護、7)指導方法の策定など。特に1)2)3)4)は重点的に研究を行い、特定健診の実施体制としての精度管理の在り方を検討した。本年度得られた研究成果は、本研究の最終ゴールである平成20年度開始予定のメタボリックシンドロームの予防に必要な特定健診施行の精度管理に資するものと思われた。具体的には、臨床検査の精度管理法は厚生労働省健康局発行の「特定健診・特定保健指導プログラム」の確定版に参考資料として掲載され、実用化された。

このように本研究はこの3年間生活習慣病予防の特定健診の施行方法や検査データの精度管理の実施基準について実用研究し一定の成果を得た。ただ、平成20年度より施行する特定健診における精度管理研究はさらに具体的な詳細部分の研究が要求される。また、今後は本特定健診のみならず関連健診の詳細な精度管理の在り方をも研究する必要がある。

4. 倫理面への配慮

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

5. 発表論文集

現在の所、特になし。

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・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 清明	総括・総合企画 検査の精度管理評価 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 (三田病院検査部)	教授 検査部長
奈良 昌治	健康診査結果の指導 の基準に関する研究	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	健康診査業務管理の 評価に関する研究	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

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

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

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た。

（1）健診受診率と受療率、医療費との関係の検討：

平成16年度地域保健事業・老人保健事業報告書より都道府県別健診受診率、平成17年度患者調査より都道府県別の総入院受療率、糖尿病入院・外来受療率、虚血性心疾患および脳血管疾患の入院受療率と関係を検討したところ、健診受診率とすべての入院受療率は有意な負の相関を示した。また健診受診率と1人あたり老人医療費は負の相関を示した。健診受診率と糖尿病外来受療率は正の相関の傾向にあった。山形県は、健診受診率は65%で最も高く、糖尿病外来受療率は徳島、大分について3番目に高いが、糖尿病入院受療率はもっとも低く、さらに老人1人あたり医療費は長野に次いで2番目に低かった。健診受診率をあげることにより、ハイリスク未治療者の早期発見、外来における早期治療およびコントロール良好につながり、入院受療率の低下により、一人当たり医療費の適正化につながることを示唆された。

（2）効果的な保健指導（情報提供、動機付け支援、積極的支援）のプロトコール、ツール開発：

- ・企業従業員の内階層化基準で特定保健指導の対象となる198人に対し、積極的支援コースに相当する6ヶ月間の介入を実施した。55.6%がメタボリックシンドローム・予備群から脱却した。体重5%以上の減量で75%、3%の減量で71.4%が脱却に成功している。ライフコーダの着用、歩行の指導、体スキャンで筋肉量の把握、商品券の授与などが動機付けのポイントとなった。

- ・病院におけるメタボリックシンドローム外来通院者84名の成績を検討した。コーチングの研修を受けた看護師が保健指導の担当者となってプログラムを実施した。体重5%の減量に成功したものは45%、6ヶ月終了者68名のうち62%であった。6ヶ月終了者68名は、体重4.5kg、腹囲5.7cmの改善がみられ、糖負荷2時間後血糖値が198mg/dlから170mg/dlに改善した。各指標の改善率は、体重5.7%、内臓脂肪19%、収縮期血圧6.4%、HDL-C18%、中性脂肪25%、2時間後血糖16%であった。に対する保健指導効果

（3）経年的な健診受診者の追跡による保健指導の効果の検証

健診後1ヶ月の継続支援と、健診時の事後面接のみのフォロー方法による効果の違いについて、3年間の調査で糖尿病悪化防止効果を認めた。肥満者かどうかは効果に影響なし。健診事後フォローのみ（小集団での健康プラン作成）は、高血圧では改善効果あり。健康プラン継続のための1ヶ月の通信フォローは、脂質異常、高血圧、糖尿病、メタボリックシンドロームにて改善効果あり。リスク改善効果の理由は、アルコールの見直し、節酒もしくは断酒によるものが多い。積極的支援として、IT（通信）のみによるフォローでもある程度の効果がある。

(4) 健診・保健指導の事業評価(効率性)に関する検討

減量によって得られた保健指導効果を薬を用いて治療した場合の薬価として比較すると、1日350円程度の効果は出ているが、年間を通すと検査費用などでほぼ同額の費用となった。内服開始済みの患者の場合、50人中15人が内服薬減量が可能となった。

(5) 健診データとレセプトデータを突合させたデータセットの解析

10健康保険組合に属する組合員(被保険者および被扶養者) 合計502,448名(男性271,314名 女性231,134)を対象として、健診データとレセプトデータを突合したデータセットを作成し、2型糖尿病をターゲットに、糖尿病コントロールと医療費の関係、合併症をさらにカテゴライズし、それぞれに伴って増加する医療費の月額を検討した。HbA1c値が上昇するにつれ、医療機関を受診する人数が増え、平均医療費は上昇するが、HbA1c値を低く抑えることにより合併症関連医療費を抑制できることが示唆された。

(6) 特定健診実施機関・特定保健指導機関の実態調査

特定健診実施機関・特定保健指導機関の登録データベースを構築し、国立保健医療科学院のHPにて公開した。

平成19年7月23日から平成19年9月14日24時までに特定健康診査機関・特定保健指導機関データベースに登録した事業者

有効回答数は特定健康診査機関1,597件。特定保健指導機関993件。

特定健康診査機関の経営主体別機関数は、病院638件(40.0%)、一般診療所756件(47.3%)、株式会社1件(0.1%)、その他202件(12.7%)であった。

単価は、～6,000円未満44.1%、6,000円～11,000円未満47.6%、11,000円～16,000円未満6.4%、16,000円～1.9%であった。

特定保健指導の実施の有無では、有80.0%、無20.0%であった。

特定保健指導機関の経営主体別機関数は、病院421件(42.4%)、一般診療所368件(37.1%)、株式会社36件(3.6%)、その他168件(16.9%)であった。

実施サービス別機関数は、動機付け支援のみ1.3%、積極的支援のみ2.7%、動機付け支援・積極的支援とも実施96.0%であった。

動機付け支援の価格別機関数は、～6,000円未満42.1%、6,000円～11,000円未満34.3%、11,000円～16,000円未満13.0%、16,000円～30,000円未満6.1%、30,000円～1.4%であった。

積極的支援の価格別機関数は、～6,000円未満5.1%、6,000円～11,000円未満4.9%、11,000円～16,000円未満2.0%、16,000円～30,000円未満44.5%、30,000円～50,000円未満32.0%、50,000円～8.6%であった。

2. 前年度までの研究成果

平成18年度に、医療保険者に必要とされる健診データとレセプトデータを突合した分析手法に関する学習教材「健診データ・レセプト分析から見る生活習慣病管理」を編集し、国立保健医療科学院のHPで研修資料として公開し、多くの関係者が活用している。

(1) 地域集団・職域集団における特定保健指導の対象者の推計

特定保健指導の対象者の推計：地域及び職域における地域および事業所(大阪府Y市M地区、秋田県I町、高知県N町、マスコミM社、商社K社、金融K社、運輸H社、)に、公務員ドックの受診者を加えた集団(男3,439人、女2,422人、計5,861人)の健診結果を用いて、特定健診を実施した場合の特定保健指導の対象者数の推計を行い、検討した。

(2) リスク評価に関する検討

20歳からの体重増加と生活習慣病多重リスク保有率および生活習慣の関連について検討した。

ま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検討を発症確率分布 (Health Risk Appraisal) の手法を用いて行った。メタボリック・シンドロームおよび関連危険因子が人口集団の中でどの程度のリスクを持った人々を同定しようとしているのかを視覚的に検討するために、人間ドック受診者を対象として一定期間中の脳卒中・冠動脈心疾患死亡確率を NIPPON DATA80 の予測式で推定し、その発症確率分布の中でメタボリック・シンドロームおよび関連危険因子がどの位置の人々を同定しているのかを図示して検討した。

(3) 効果的な保健指導プログラムに関する検討

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では、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行動科学の考え方や方法論を用いて開発し、その効果を検討した。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、K健康保険組合の従業員を対象に「集団健康処方」と1ヶ月間の通信制のフォローアッププログラムを行った。今年度は、昨年度の研究より1年間観察期間を延長し、平成15年度から17年度にかけて3年連続して健診を受診した388名を対象に、2年間連続して実施した健康処方と通信制のフォローアッププログラムの効果を検討した。虚血性心疾患の治療を主とする急性期病院で行ったメタボリックシンドローム (以下METS) 改善コースの有効性を検討した。

(4) 効果的なポピュレーション・アプローチに関する検討

た基本健康診査を受診した岩手県花巻市大迫町の35歳以上の一般住民1,378人 (平均年齢66歳、男性529人)、および東北大学オープンキャンパスに参加した高校生981人 (1年生42%, 2年生50%, 3年生8%、男性561人) を対象に、「メタボリックシンドローム」という言葉の認知度および認知度の関連要因について検討した。

(5) 健康診査・保健指導の効果・効率の評価に関する検討

特定健診・保健指導を念頭において、地域における評価方法および評価指標選定の考え方を明らかにするために、老人保健事業の評価方法や評価指標に関する先行研究等を参考にしつつ、検討を行った。また健診レセプト突合データの分析の活用について、検討した。地域や職域における保健事業策定、評価に健康診断データとレセプトデータは不可欠なものである。本研究では、レセプトデータを用いてどのような分析が可能であり、またどのような点に注意すべきかについて検討を行った。検討に用いたデータはいずれも (株) 日本医療データセンター (JMDC) より提供された複数の企業健保組合被保険者である。さらに、健診・保健指導の投入メニューとアウトカムの医療経済的評価モデルの検討コスト法との統一と費用効果分析について検討した。

(6) 生活習慣改善による介入効果に関するエビデンスの収集

生活習慣改善を目的とした介入研究に関するシステマティックレビューの検討を行った。

食事、運動、喫煙、アルコールなどの生活習慣の改善を目的とした介入研究に関する Cochrane Library のシステマティックレビューの文献検索を行い、未発症の一般住民等を対象にした糖尿病、高血圧、心血管疾患に対する一次予防の評価に関するシステマティックレビューを検索、収集した。そのうち糖尿病、高血圧、心血管疾患をエンドポイントに、客観的に評価している2つのトライアルレビューの内容を検討した。また生活習慣 (食事、運動、喫煙、アルコール) 改善とリスク軽減について我が国の研究報告、保健事業報告を系統的に文献検索・情報収集を行い、生活習慣改善についてリスク軽減できる裏づけになるものを選択し、検討した。また、生活習慣 (同上) 改善のための有効なアプローチの方向性についての報告についても、検索し考察した。

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ルに関して、健診受診率をあげることが入院受療率の低下、一人当たり医療費の軽減の観点からもっと重要性あることを既存資料の検討により明らかにした。効果的な保健指導（情報提供、動機付け支援、積極的支援）のプロトコル、ツール開発をすることができた。健診・保健指導の事業評価（効率性）についても薬剤費用の低下が見込めることを明らかにした。また健診データとレセプトデータを突合させたデータセットの検討により、健診データの推移と医療費の増減を観察することができた。今後は、さらにさまざまな医療保険者ごとに健診データとレセプトデータを突合させたデータセットの検討を行い、各被保険者の特性を踏まえた有効な包括的な生活習慣病対策のプログラムを検証していくことが必要である。

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にて審査を受け、承認の上で実施するものである。

5. 発表論文集

水嶋春朔：メタボリックシンドロームに重点をおいた健診・保健指導

－厚生労働省の生活習慣病対策. Heart View, 11(1)、51-55、2007.

水嶋春朔：食事療法の技法. 循環器科, 61(3)、209-216、2007.

水嶋春朔：医療制度改革にともなう生活習慣病対策－これからの健康診断と保健指導－. 健康管理, 第8号、6-31、2007.

水嶋春朔：内臓脂肪型肥満に着目した生活習慣病予防のための健診・保健指導. 成人病と生活習慣病, 37(10)、1083-1095、2007.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門（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・昭和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
中山健夫 (分担)	健康診査プロトコ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・昭和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）	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)	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）	准教授
杉森裕樹 (分担)	産業保健における健康診査プロトコ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）、予防医学	大東文化大学、産業保健・公衆衛生学（大東文化大学）	講師
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・2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) 「標準的な健診・保健指導プログラム(確定版)」の内容を踏まえて、標準的な保健指導を行うためのITシステムを作成した。
- (2) 上記プログラムの検証を、企業外労働衛生機関、地区医師会、病院において実際のデータを用いて行った。また、介入効果の検証を行った。
- (3) 上記事業の結果を踏まえて、プロトコールの評価及び必要に応じたシステムの修正を行っている。

2年目の研究では

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。
- (4) 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。
- (5) 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。
- (6) 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。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

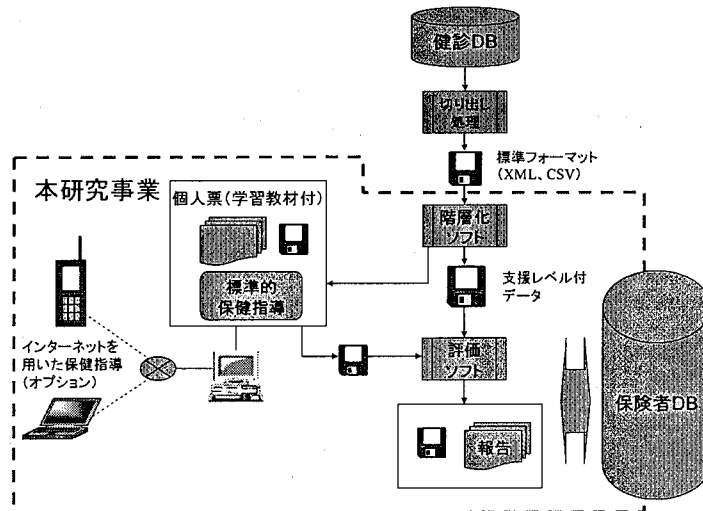
社会の少子高齢化に伴い保健医療サービス体系のあり方が問題となっている。特に生き生きとした長寿社会を実現するために、効果的な予防プログラムの開発が課題となっている。このためには予防が有効なターゲット集団を適切に把握し、またそれを評価するための枠組みとなる仕組みが必要となる。諸外国に見られない、わが国の保健医療制度のユニ

一クな特徴として、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うものである。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) 松田晋哉: 特定健診・特定保健指導ガイド(2007), 社会保険研究所.
- (4) 小林篤・田中滋・松田晋哉 編著: ヘルスサポートの現状と概要(2007), 東京大学出版会.
- (5) Matsuda S: Health promotion policy in Japan, APJDM, 1 (1):11-17, 2007.
- (6) Tanaka M and Matsuda S, The Feasibility analysis of Disease Management Programs in Japan-The Literature Review in the Occupational Health Setting-, APJDM, 1 (1): 18-28, 2007.
- (7) Ito, M. Health support program for coronary risk in the occupational setting, Asian Pacific Journal of Disease Management, Vol.1 (1): 34-39, 2007.
- (8) Tanaka M, Fujino Y, and Matsuda S. Analysis of chronological fluctuation of individual health check-up data, APJDM, 1 (3): 103-106, 2007.
- (9) Matsuda S. Tanaka M, Fujino Y, Fushimi K. and Fujimori K.: Effect of obesity on the development of life-style related diseases in an occupational setting of Japan, APJDM, 1 (4),(in press).
- (10) Matsuda S. Tanaka M, Fujino Y: Development of IT based management system for health support program in Japan, APJDM, 1 (3): 83-89, 2007.
- (11) 松田晋哉: 特定健診・特定保健指導事業の概要と課題, 社会保険旬報(掲載予定).
- (12) 松田晋哉: 特定健康診査・特定保健指導の実践事例ー北九州モデルについてー, 社会保険旬報(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 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
岡村 雅雄	データの収集・解析及びモデルプログラムの実施	神戸大学医学部・昭和56年医博・胸部外科学	愛仁会高槻病院	部長
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 非常勤助教）
 小林祐一（HOYA 産業医）
 中川 徹（日立健康管理センタ 産業医）

平成20年2月8日(金)

(10:40~11:45)

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) 脳卒中急性期インディケータの選定及びマニュアル作成

先行研究である「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」
(平成 16～17 年度厚生労働科学研究費補助金による長寿科学総合研究事業 主任研究者：
峰松一夫) の最終解析結果、海外のインディケータ、各分担研究者所属施設で実施した
pilot study の結果などを参考にして、わが国独自の脳卒中急性期インディケータ案を決
定した(表 1)。そして、各インディケータの選定根拠、エビデンス、及び実際の調査方
法をまとめたマニュアル案を作成した。今後、外部有識者によるレビューを経てマニユ
アルを完成させる予定である。

(2) わが国の脳卒中センターのあり方に関する全国調査

rt-PA 静注療法認可後のわが国における脳卒中救急医療体制の再構築を行う上での資料
とする目的で、日本脳卒中学会認定研修教育病院 740 施設を対象とした「わが国の脳卒中
センターのあり方に関するアンケート調査」を実施した。回答率 42.0%段階の中間解析の結
果、回答医師の所属診療科の約 7 割が脳神経外科であった。回答者の 75%以上が「絶対必要
である」と回答した診療要素は、一次脳卒中センター(定義；少なくとも rt-PA 静注療法
が 24 時間可能な施設)に関しては、①頭部 CT が 24 時間可能、②心電図、酸素飽和度、血
圧などのモニターがある、③気管内挿管・レスピレーターによる呼吸管理が可能、であっ
た。総合脳卒中センター(定義；一次脳卒中センターよりも高度な診療を行うことができる
脳卒中専門中核施設)に関しては、上記要素に加えて、④頭部 MRI・MRA が 24 時間可能、⑤
脳外科的治療(頸動脈手術、脳動脈瘤手術など)が可能、⑥ICU がある、⑦rt-PA 静注療法
のプロトコールがある、⑧理学療法士がいる、⑨外来でワルファリン治療が可能な計 9 項目
であった。

(3) 脳卒中回復期・維持期の地域医療連携に関する全国実態調査

回復期・維持期施設における脳卒中地域医療連携の実態を把握することを目的として、
人口密度分布を考慮して選択した 12 都道府県(北海道、秋田県、群馬県、東京都、神奈川
県、長野県、大阪府、和歌山県、広島県、徳島県、福岡県、鹿児島県)の回復期から維持
期までの施設を対象にアンケート調査を実施した。調査対象都道府県の総人口は約 5300 万

人であり、調査対象施設は計 8993 施設であった。一次中間解析の結果、①医療従事者は「二次医療圏」を、介護従事者は「市町村」を脳卒中地域医療圏と捉えている、②中心的役割を「急性期病院」と「回復期病棟」とに期待している、③脳卒中医療・介護従事施設の半数が脳卒中地域連携は良好と考えていない、④回復期から維持期施設事業所と自治体の連携は必ずしも良好とは言えないが、いずれも自治体と連携した脳卒中地域連携体制づくりを期待している、⑤介護保険に関する理解が十分とは言えない、⑥回答施設の 8 割が何らかの連携もしくは情報共有を脳卒中地域医療の評価尺度（インディケータ）の候補と考えていることなどが明らかとなった。

（４）海外視察

オーストラリアの脳卒中医療の headquarter である Austin hospital(メルボルン市)を視察した。責任者である Donnan 教授は世界脳卒中機構 (World Stroke Organization, WSO) の理事長であり、この分野の指導的立場にある。脳卒中の救急医療体制、rt-PA 静注療法の現状、Stroke care unit、脳卒中医療の質の評価システム、地域医療連携などについて、日本とオーストラリアの比較をしながら活発な意見交換を行った。これにより、わが国における脳卒中救急医療体制の抜本的再構築を行う上での重要な情報が得られた。1 月には、全ヨーロッパの中核的脳卒中センターである Heidelberg 大学(Hacke 教授)を視察する予定である。

（５）各モデル地域での脳卒中地域医療連携に関する取り組み

分担研究者の所属施設を中心とした各モデル地域（大阪北部地域、秋田医療圏、川崎市広域医療圏、福岡市・周辺地域医療圏）において、脳卒中地域医療連携に関する活動が行われ、地域医療連携体制を構築する上での問題点・重要なポイントを明らかにすることができた。その研究成果を発表し、各地域特有の問題を議論する場として、11 月 3 日に秋田で公開シンポジウムを開催した。2 月 9 日には、福岡で公開シンポジウムを開催する予定である。

2. 前年度までの研究成果

1 年目である前年度は、（１）先行研究である SU 研究の調査票収集とその最終解析、（２）米国視察（一次脳卒中センターの認証・監査をおこなっている Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO)本部および代表的な一次脳卒中センターである Northwestern Memorial Hospital を視察）、（３）分担研究者所属施設における pilot study を行い、これらの結果を参考にして脳卒中急性期インディケータ候補の選定を行った。また、急性期・回復期（特に急性期）診療の現状を把握するための全国アンケート調査を実施し、t-PA 静注療法承認を契機とした救急医療体制の急激な変化や、急性期

と回復期施設間の連携の問題点などを明らかにすることができた。さらに、各モデル地域においては、脳卒中地域医療連絡会を立ち上げて地域医療連携の取り組みの土台作りをした。2月に大阪で第1回公開シンポジウムを開催した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

脳卒中医療においては、急性期治療、回復期リハビリから在宅介護に至るまで、長いスパンにわたって継ぎ目のない質の高い治療を提供することが必要である。そのためには、脳卒中地域医療の質を全体的かつ客観的に評価する体制を構築することが重要である。

この度の医療法改正において、脳卒中が4疾病5事業の一つに指定された。脳卒中医療計画の中では、医療機能の分化・連携の推進を通じて継ぎ目のない地域医療の提供を実現することにより、良質かつ適切な医療を効率的に提供する体制を構築し、国民の医療に対する安心・信頼の確保を図ることを目的としている。「脳卒中の医療体制構築に係る指針」、「救急医療の体制構築に係る指針」で指摘されている内容は、本研究班が目指しているものと一致する。具体的には、本研究班の活動によって、わが国の脳卒中地域医療連携の現状・問題点が初めて明らかにされ、地域医療連携体制を構築するうえでの重要なポイントを提言することができる。そして最終的には、医療の質を全体的かつ客観的に評価するシステムを構築することによって、良質な継ぎ目なき脳卒中地域医療の提供に大きく貢献できると確信する。

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、個人の特特定が可能にならないように配慮した。

表1. わが国の脳卒中急性期インディケータ（本研究班案）

1. プロセス

1. 初診医が脳卒中診療担当医であった率
2. Stroke unit で治療された患者の率
3. 入院後 24 時間以内の頭部 CT / MRI 施行率
4. 入院中に頸動脈エコー、MRA もしくは CTA にて脳血管病変を評価した率
5. t-PA 静注療法施行率
6. 来院から t-PA 静注療法開始までが 1 時間以内であった率
7. 入院後 48 時間以内に抗血栓療法を施行した率
8. 心房細動合併例に対する退院時ワーファリン使用率
9. 入院後 24 時間以内に嚥下機能評価を施行した率

10. 入院後 3 日以内に理学療法の評価を行った率
11. 入院後 7 日以内に多職種でカンファレンス・ゴールの設定を行った率
12. 入院中に脂質・血糖検査を行った率
13. 入院中に深部静脈血栓症の予防を行った率

II. アウトカム

1. 発症後 3 日以内入院の脳卒中および TIA 患者数
2. 入院期間
3. 入院時 NIHSS
4. 退院時 modified Rankin Scale (mRS)
5. t-PA 静注療法施行患者の退院時 mRS

5. 発表論文集 (論文多数のため 2007 年度分の主要関連論文のみ記載)

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、豊田百合子、長谷川泰弘：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, 2007;29: 59-64.
2. 峰松一夫、上原敏志、長谷川泰弘：海外視察報告：米国 Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations(JCAHO)による一次脳卒中センター(Primary Stroke Center)の認証システムについて. 脳卒中, 2007;29: 532-537.
3. 峰松一夫：Stroke care unit(SCU)と stroke unit(SU)のあり方と現状. Annual Review 神経 2007、柳澤信夫、篠原幸人、岩田誠、清水輝夫、寺本明編、中外医学社、東京、2007;114-120.
4. 豊田章宏、山根冠児、安井信之、畑隆志、岡田靖、長谷川泰弘、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, 2007;29:38-43.
5. 上原敏志、峰松一夫：Stroke unit, Stroke care unit は脳卒中患者の予後を改善するか. EBM 神経疾患の治療. 岡本幸市、棚橋紀夫、水澤英洋編、中外医学社、東京、2007;157-160.
6. 大内崇裕、小野元、佐々木直、児玉貴光、干川芳弘、野田聖一、山田明生、長谷川泰弘、平康彦、箕輪良行、明石勝也：川崎市立多摩病院における脳卒中救急医療実態調査と脳卒中ネットワーク, 日本救急医学雑誌 2007;vol. 18(8):582.
7. Nakajima M, Kimura K, Shimode A, Miyashita F, Uchino M, Naritomi H, Minematsu K: Microembolic signals within 24 hours of stroke onset and diffusion-weighted MRI abnormalities. Cerebrovasc Dis 2007; 23: 282-288.
8. Toyoda K, Okada Y, Ibayashi S, Inoue T, Yasumori K, Fukui D, Uwatoko T, Makihara N, Minematsu

- K: Antithrombotic therapy and predilection for cerebellar hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*, 2007; 23: 109-116
9. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T; for MELT Japan Study Group: Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke. The Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Trial. *Stroke*, 2007; 38: 2633-2639.
 10. Sato S, Yokota C, Toyoda K, Naganuma M, Minematsu K:Hyperammonemic encephalopathy caused by urinary tract infection with urinary retention. *Eur J Int Med* (in press)
 11. Sato S, Toyoda K, Kawase K, Kasuya J, Minematsu K:A caudal mesencephalic infarct presenting only with tetraataxia and tremor. *Cerebrovasc Dis* (in press)
 12. Sato S, Toyoda K, Uehara T, Toratani N, Yokota C, Moriwaki H, Naritomi H, Minematsu K:Baseline NIH Stroke Scale score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. *Neurology* (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
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・神経内科学（脳卒中学）	国立循環器病センター（内科脳血管部門）	臨床心理部長
安井 信之	秋田県北医療圏における脳卒中地域医療の検討	関西医科大学大学病院・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・循環器（脳循環）学	国立病院機構九州医療センター脳血管センター脳血管内科（臨床研究部）	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・神経内科学（脳卒中学）	聖マリアンナ医科大学 内科学（神経内科）	教授
上原 敏志	研究企画、立案、事務局	神戸大学医学部・平成2年卒・医学博士・神経内科学（脳卒中学）	国立循環器病センター（内科脳血管部門）	医師

研究課題 超急性期脳梗塞患者の救急搬送及び急性期病院受け入れ体制に関する実態調査研究
課題番号 H19-心筋-一般-002

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

1. 本年度の研究成果

本研究は、わが国における脳卒中に対する市民啓発効果、脳卒中救急搬送システム、救急隊と病院との連携、病院の脳卒中受け入れ体制の実態について全国的調査を実施し、効果的な市民啓発方法および市民から求められる急性期脳卒中診療体制について提言することを目的としている。本研究は a) 一般市民への啓発効果に関する調査・研究 (担当: 宮松・岡村) b) 救急隊の脳梗塞疑い患者への対応方法についての調査・研究 (担当: 宮松・岡村・有賀) c) 病院における超急性期脳梗塞疑い患者受け入れ体制に関する調査・研究 (担当: 木村、鈴木、井上、井口) 以上3部門から構成されている。各部門における本年度の研究成果を下記に示す。

- a) 一般市民への啓発効果に関する調査・研究 (担当: 宮松・岡村): 【研究目的・方法】本研究は、モデル地域に対して行われる脳卒中に関する市民啓発活動の前後で、一般市民の脳卒中に関する知識調査を行い、その効果を評価するものである。啓発活動は、1) 新聞広告は秋田、呉、静岡において平成18年7月から通算、各々、5回、3回、15回掲載された。2) ちらし/小冊子の全戸配布を、秋田市においては平成19年4月から毎月(平成20年3月まで継続)、呉市においては、平成19年5月、平成20年1月(予定)に実施、さらに3) 秋田市、呉市において、医療機関等にポスターを掲示してもらい、市民講座も開催した。今年度の解析は、啓発活動前(平成18年5-6月)にモデル地域(秋田市、呉市、静岡市)の一般市民を対象に日本脳卒中協会が実施した知識調査の結果より以下の点について分析を行った。1) 脳卒中危険因子および症状の理解に関する年代別検討、2) 発作時症状の理解への情報源の影響力、3) 一般市民の飲酒習慣と「多量飲酒」の脳卒中危険因子としての認識の関係について解析した。【研究成果】知識調査結果の分析については、1) 脳卒中の危険因子に対する理解は若年層に比して高齢層でより低く、発作時症状についての理解も、若年層に比して高齢層で低く、さらに独居老人でより低いことが示された。2) 症状(5項目)完答に対する情報源の有無の影響を多変量ロジスティック回帰分析により検討し、各情報源の人口寄与割合を算出したところ、新聞(19%)とTV(15%)の寄与が大きく、他は2~6%であった。3) 一般市民の習慣飲酒者の割合は、男性では秋田が全ての年齢階級で最も多く、女性では逆に、40代を除いて秋田が最も少なかった。「多量飲酒」の脳卒中の危険因子としての認識は男女ともに秋田で高かった。
- b) 救急隊の脳梗塞疑い患者への対応方法についての調査・研究 (担当: 宮松・岡村・有賀): 【研究目的・方法】平成19年度には、大阪府、秋田県、呉市の実働救急救命士約1400名を対象に「救急救命士の脳卒中搬送およびt-PAに関するアンケート調査」を実施中である。調査内容は、①脳卒中病院前スケールの使用状況、②脳卒中が疑われた場合の搬送ルール、③t-PA療法に関する知識(対象疾患・診療可能な医師・搬送対象医療機関・必要な設備など)、④所轄内のt-PA療法実施基準を満たす施設の認知度、⑤t-PA療法の普及のために必要と思われること、である。調査の実施に際しては、大阪府庁、秋田県庁等の関係部局と折衝しその協力を得た。現在までに調査が完了した大阪府8医療圏(対象実働救急救命士1154名)からは、475の回答が得られている(回答率41.2%)。以下に大阪府での救急救命士調査の結果を示す。【研究成果】①脳卒中病院前スケールの使用状況: 125名(28.9%)が実施していると回答し、その4割強がシンシナティ脳卒中前病院スケールを使用していた。医療圏別のスクリーニング実施状況は、12.5~44.0%と医療圏によるばらつきが認められた。②脳卒中が疑われた場合の搬送ルール: 360名(75.9%)が、「脳

卒中が疑われた場合、特別な搬送ルールがある」と回答した。内容については、「くも膜下出血の場合脳外科手術可能な病院へ搬送する」が最も多く（65.3%）、次いで「発症3時間以内の脳梗塞・脳出血の場合は t-PA 可能な病院へ搬送する」（51.7%）であった。

③t-PAに関する知識:「t-PA療法を知っていますか」という質問に対しては344名(72.4%)が「知っている」と回答した。t-PA療法実施の必要条件についての細項目では、「発症時間の確認の必要性」(81.3%)、「t-PA療法実施可能時間」(81.9%)、「対象疾患」(88.2%)について多くの回答者が実施条件を正しく選択していた。「診察医師」は半数以上が「脳卒中専門医」を選択し、8割以上が「対象医療機関」として「専門医によるt-PA療法可能病院」を選択した(いずれも複数回答可能)。「必要設備」として24時間のCTあるいはMRIが必要と回答したものは、それぞれ69.5%、51.4%であった。

④脳卒中研修会:197名(41.5%)が「脳卒中に関する研修会に参加したことがある」と回答したが、その中で「スクリーニングに関する項目があった」(75名、38.0%)、「コースガイドが使用された」(14名、7.1%)とするものは、いずれも少数であった。研修会参加の有無とt-PAの認識との関連を検討したところ、参加者は非参加者と比較して「t-PA療法を知っている」と回答したものが有意に多かった($p < 0.05$)。

⑤t-PAの普及:308名(85.6%)の救急救命士が、「t-PA療法実施可能病院の公開」を適切なt-PA療法実施の普及のために必要な項目としてあげていた。次いで、救急救命士による「適切な病院選択」(76.7%)、「スクリーニング」(60.8%)であった。

- c) 病院における超急性期脳梗塞疑い患者受け入れ体制に関する調査・研究(担当:木村、鈴木、井上、井口):【研究目的・方法】全国の8569病院に対して超急性期脳卒中患者の受け入れ体制に関するアンケート調査を実施した。アンケート調査期間は平成19年8月29日から平成19年10月10日とし、アンケート用紙を全国病院に送付した。質問内容は、①急性期(発症1週間以内)脳卒中診療を実施しているか否かを質問した。さらに急性期脳卒中診療を実施している施設に対して、②病院の概要、③脳卒中診療担当部門の概要、さらに④急性期脳卒中患者の受け入れ体制について質問した。【研究成果】有効回答は4691施設(55%)、うち急性期脳卒中診療を実施している施設は1384施設(30%)であった。①24時間365日t-PA療法が可能な病院は1384施設中486施設(35%)、24時間365日急性期脳卒中診療が不可能な病院は887施設(64%)であった。t-PA療法の適応となりうる発症3時間以内超急性期脳梗塞を50例以上診療している病院は、383施設(28%)であった。②急性期脳卒中診療を実施している病院の概要は、703施設(51%)は200床以下の小・中規模病院で、さらに724施設(52%)は勤務医師総数が20名以下であった。1183施設(85%)は救急告知医療機関であった。③脳卒中診療担当部門については、629施設(45%)は3名以下、一方で6名以上の専門医を有する病院は、239施設(18%)であった。脳卒中患者専門病棟(Stroke Unit, Stroke Care UnitもしくはNeuro ICU)を有する病院は323施設(23%)であった。市民に対する啓発活動は、427施設(31%)で実施していた。④急性期脳卒中患者の受け入れ体制については、脳卒中患者受け入れのための専用電話回線(Hot line)を有する病院は377施設(27%)、当直勤務帯における脳卒中専門医呼び出し体制(on call体制)を有する病院は808(58%)であった。日中勤務帯(平日昼間)は、760施設(55%)で脳卒中専門医による受け入れ体制が整備されていたが、当直勤務帯(夜間および休日)は738施設(53%)の病院で複数もしくは脳卒中専門医以外の医師により初期対応を行っていた。脳卒中患者受け入れ対応医数は、日中勤務帯は909施設(66%)で2名以上の医師が対応していたが、当直勤務帯は1020施設(74%)の施設が1名でおこなっていた。頭部MRIを24時間365日実施可能な施設は707施設(51%)であった。次に、24時間365日脳卒中診療が可能である施設の特徴について解析すると、これらの施設は急性期脳卒中診

療を6名以上で実施し (OR 4.4, 95% CI 2.6-7.4, $p=0.001$)、On call 体制 (OR 3.3, 95% CI 1.9-6.1, $p=0.004$) および脳卒中専門病棟 (OR 2.1, 95% CI 1.4-3.1, $p=0.001$) が整備されており、さらに24時間MRIが実施可能であった (OR 1.7, 95% CI 1.1-2.5, $p=0.018$)。今回の研究では、「脳卒中専門医数」は、超急性期脳卒中患者の受け入れ体制整備を進める上で重要な因子であることが明らかとなった。さらに人口5万人以下の地域において、急性期脳卒中診療を実施している361施設でt-PA療法が可能な病院は70施設 (19%)、一方で20万人以上の地域619施設では276施設 (45%) においてt-PA療法が可能であった。以上より急性期脳卒中患者を受け入れる体制に地域格差がある可能性が示された。

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展開

研究成果の意義は、わが国における急性期脳卒中診療を取り巻く環境と問題点を a) 市民への啓発 b) 救急搬送体制 c) 病院における受け入れ体制から多面的に評価し、さらにその問題点を明らかにする点である。本研究の成果によって、国民の福利厚生と医療の向上を目指し、脳卒中診療をとりまく環境を改善することが期待される。各部門別に、研究成果の意義と今後の展開を述べる。

- a) 一般市民への啓発効果に関する調査・研究 (担当：宮松・岡村)：脳卒中の危険因子・症状に対する理解は若年層に比して高齢層でより低いことが明らかになり、好発年齢であるこれらの集団に対する積極的な啓発が必要であると考えられた。一般市民への脳卒中に関する知識の普及には新聞・TV等のマスメディアを通じた啓発活動が効果的であり、他の方法は比較的効果が小さいことが示唆された。高齢者により重点を置いた啓発活動が必要であり、新聞・TV等のマスメディアを通じた啓発活動が効果的であると思われる。
- b) 救急隊の脳梗塞疑い患者への対応方法についての調査・研究 (担当：宮松・岡村・有賀)：平成18年度、先行的に実施した滋賀県の救急救命士対照調査の結果と平成19年度の結果を比較したところ、本年度の結果では脳卒中が疑われた場合に、「くも膜下出血」または「発症3時間以内の脳卒中」であるかどうかを救急救命士が判断することが搬送ルールとして決められている傾向が強く、スクリーニングの実施率も滋賀よりやや高いことが示された。脳卒中スクリーニングを実施している医療圏・研修会への参加率の高い医療圏で、「t-PA療法を知っている」と回答した者の割合が高い傾向があった。また、t-PA療法実施のために「発症時間の確認」や「3時間以内の搬送」が必要であることは、多くの救急救命士に理解されていたが、t-PA実施基準を満たす所轄内の医療機関の認識割合は、医療圏によって大きく異なっていた。研修会への参加は、t-PA療法に関する知識を向上させると考えられた。この結果を踏まえて、平成20年度には全国の救急本部を対象に、①脳卒中搬送件数等、②t-PA療法実施可能病院の公開の有無、③脳卒中スクリーニングの実施状況、④脳卒中に関する研修会の実施状況および内容 (スクリーニングに関する研修、コースガイドの使用) 等に関する調査を行う予定である。
- c) 病院における超急性期脳梗塞疑い患者受け入れ体制に関する調査・研究 (担当：木村、鈴木、井上、井口)：当部門の研究成果の意義は、我が国において、どの地方、地域においても、市民が脳卒中発症後速やかに、特にt-PA療法が受療可能となる医療体制を構築することである。今回のデータより、t-PA療法の実施に地域格差が見られ、都市部と比較し地方においてt-PA療法の医療体制が整備されていないことが明確となった。この問題を解決するには、地方において脳卒中専門医を増員させることが急務であるが、現実この医師不足の状況では困難である。可能な手段として、脳卒中中核病院が地方の病院と連携し、地方病院から中核病院への迅速な脳卒中患者搬送が考えられる。しかしt-PA療法は発症3

時間以内の治療であるため、搬送に時間を要する場合には t-PA 療法実施が困難となる。次の手段として、患者情報をリアルタイムに地方病院から中核病院へ転送し、診療の指示を仰ぐ遠隔医療システムの構築が考えられる。これが可能となれば、t-PA 療法を受療できる患者は増加するものと予想される。当部門の今後の展開は、汎用されている携帯電話端末を用いて、脳卒中中核病院の専門医が受け入れ体制が地方の病院に搬送された患者の診療情報をリアルタイムに視認し、「いつでも、どこからでも」診療方針を指示することが可能な遠隔医療システム、「mobile stroke telemedicine system」の臨床応用の実現を目指したい。

4. 倫理面への配慮

本研究のうち、市民啓発効果と救急隊を対象とした調査については既に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」が適用した。研究で用いるすべてのデータは ID 番号で処理され、匿名化されたのち、磁気媒体として厳重に管理した。中央事務局には住所・氏名などの個人情報は一切収集していない。

5. 発表論文集

研究代表者 木村和美

1. Kimura K, Iguchi Y, Inoue T, Shibasaki K, Matsumoto N, Kobayashi K, Yamashita S. Hyperglycemia independently increases the risk of early death in acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci.* 2007 15;255(1-2):90-4.
2. Ueno Y, Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Inoue T, Hattori N, Urabe T. Mobile aortic plaques are a cause of multiple brain infarcts seen on diffusion-weighted imaging. *Stroke.* 2007, 38:2470-6.
3. Iwanaga T, Iguchi Y, Shibasaki K, Inoue T, Kimura K. An evidential case of paradoxical brain embolism. *Journal of the neurological sciences. J Neurol Sci.* 2007 Mar 15;254(1-2):102-4.
4. Hayashi K, Iguchi Y, Kimura K, Shibasaki K, Kobayashi K, Inoue T. Paradoxical brain embolism as a cause of central retinal arterial occlusion. A case report. *J Neuroimaging.* 2007 Jul;17(3):255-257.
5. Ueno Y, Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Inoue T, Urabe T. Right-to-left shunt and lacunar stroke in patients without hypertension and diabetes. *Neurology.* 2007, 68(7):528-31,.

研究分担者 井口保之

1. Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Ueno Y, Shibasaki K, Iwanaga T, Inoue T. In-hospital onset ischemic stroke may be associated with atrial fibrillation and right-to-left shunt. *J Neurol Sci.* 2007 15;254(1-2):39-43
2. Iguchi Y, Kimura K. A case of brain embolism during catheter embolization of head arteriovenous malformation. What is the mechanism of stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007, 78(1), 81.
3. Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Ueno Y, Inoue T: Ischemic stroke with malignancy may be frequently caused by paradoxical embolism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Dec;77(12):1336-1339.

研究分担者 岡村 智教

1. Okamura T, Hayakawa T, Hozawa A, Kadowaki T, Murakami Y, Abbott RD, Okayama A, Ueshima Y; for the NIPPON DATA80 Research Group. Lower levels of serum albumin and total cholesterol were associated with decline in activities of daily living and excess mortality in a 12-Year cohort study of elderly Japanese. *J Am Geriatr Soc*, in press.
2. Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H, for the NIPPON DATA80 Research group: The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 190(1): 216-223, 2007.
3. Okamura T, Nakamura K, Kanda H, Hayakawa T, Hozawa A, Murakami Y, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H; The Health Promotion Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organizations. Effect of combined cardiovascular risk factors on individual and population medical expenditures. *Circ J* 2007; 71(6): 807-13

研究分担者 宮松直美

1. Nakamura Y, Ueno Y, Tamaki S, Kadowaki T, Okamura T, Kita Y, Miyamatsu N, Sekikawa A, Takamiya T, El-Saed A, Sutton-Tyrrell K, Ueshima H. Fish consumption and early atherosclerosis in middle-aged men. *Metabolism* 2007, 56(8):1060-4.
2. Miyamatsu N, Kadowaki T, Okamura T, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Nakamura Y, Oki I, and Ueshima H. Different Effects of Blood Pressure on Mortality from Stroke Subtypes Depending on BMI Levels: a 19-year Cohort Study in the Japanese General Population -NIPPON DATA80-. *Journal of Human Hypertension* 2005, 19(4): 285-291.
3. 宮松直美, 岡村智教. アルコールの循環器疾患への影響. *日本薬剤師会雑誌*, 2007, 59(4): 451-454.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
木村和美	研究全体の総括急性期病院調査	熊本大学医学部・昭和61年卒・平成9年・博士(医学)・脳卒中学	川崎医科大学 脳卒中医学 脳卒中学	教授
宮松直美	救急隊調査及び分析、市民啓発手法の開発	大阪大学大学院医学系研究科・平成16年修了・平成17年・博士(保健学)・臨床看護学	滋賀医科大学医学部臨床看護学講座・成人看護学	教授
岡村智教	救急隊調査及び分析、市民啓発手法の評価、統計解析	筑波大学医学専門学群・昭和63年卒・平成8年・博士(医学)・疫学、公衆衛生学	国立循環器病センター 予防検診部	部長
有賀 徹	救急隊調査及び分析	東京大学医学部・昭和51年卒・平成5年・博士(医学)・救急医学・脳神経外科学	昭和大学 救急医学講座・救急医学	教授
鈴木幸一郎	急性期病院調査事務担当	和歌山県立医科大学 昭和49年卒・昭和62年・博士(医学)・救急	川崎医科大学 救急医学 救急	教授
井上 剛	急性期病院調査事務担当	琉球大学医学部・平成5年卒・平成18年・博士(医学)・脳卒中学	川崎医科大学 脳卒中医学 脳卒中学	講師
井口保之	急性期病院調査事務担当	東京慈恵会大学医学部・平成5年卒・平成11年・博士(医学)・脳卒中学	川崎医科大学 脳卒中医学 脳卒中学	准教授

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

主任研究者 国立循環器病センター 心臓血管内科緊急部長
野々木 宏

1. 本年度の研究成果：

本研究の目的は、地域医療圏における急性心筋梗塞症と脳卒中発症時に高度医療を時間の遅延なく効果的に提供できる救急医療システムの構築である。そのため、すでに確立された登録データを用いて解析を加え、機能予後の改善に必要な許容時間や高度医療施設の適性配置数、GISを利用した搬送距離と時間解析を行い、必要なシステムの条件を検討することを目的とした。また、その実現に必要なハード面とソフト面の検討として、ITを利用したモバイルテレメディシンを導入し、救急システムと3次救急医療施設間での共有システムにより、適切な搬送システムやオンラインメディカルコントロールシステムを構築し、DPC等による重症度を加味した予後解析や院外心停止ウツタイン登録により、適切なシステムの検証を行うことである。その結果、システム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、救命率向上対策としての診療体制の確立を目指すものである。

本年度の計画と成果：

- 1) 国立循環器病センターを中心とした基幹施設における登録データを解析した。国立病院機構等の27病院の急性心筋梗塞症発症登録1896例の解析から、Killip分類による重症度分類と発症から入院までの時間解析により、入院までの遅れにより院内死亡率が高率となることが明らかとなった。その結果を基盤に、高度救急医療提供施設の適正配置数やあるべき体制を検討するため、厚生労働省人口統計死亡データの2次利用を行い、高次救急医療施設の地域でGISから算出した搬送時間と循環器系死亡率解析を企画した
- 2) 搬送の遅れの解析から、遅延には、患者の決断の遅れ、搬送の遅れ(医師決断の遅れ、搬送方法による遅れ)があり、その実態を調査することで、治療開始までの遅れを短縮する方法を検討する必要がある。そこで市民の意識調査、医療従事者の意識調査、実際の罹患症例における発症から入院までの時間の遅れの解析を、無作為抽出等を使用し、アンケート及びインタビューにより調査した。この結果により、市民啓発で必要な項目を抽出し、循環器アラートシステムとして啓発方法を確立する。
- 3) 集約重点化に必要なハード面・ソフト面の検討として、これまでに確立したデジタル・ワイヤレス通信、携帯情報端末、位置情報システムを取り入れたモバイル・テレメディシン・システムの導入を検討した。救急車と3次救急施設を結ぶモデル地域を選定し、急性心筋梗塞や脳卒中を早期診断して適切な病院に搬送する体制と、救急救命士による病院前救護を支援するシステムとして次世代メディカル・コントロール(動画・音声及び心電図・血圧・血液酸素飽和度などの生体情報のリアルタイム伝送による医師による常時指示)体制の可能性を検討した。今後、モデル地域で導入することで診断・治療までの時間を短縮し、高度医療圏の拡大が可能か検討する。
- 4) 重症例への対応：超急性期予後の改善には、搬入後の再灌流療法、必要な臓器保護(低体温、補助循環)などの標準化と地域における必要施設数の提言が必要であり、多施設登録のためのプロトコル作成を行った。
- 5) 院外心停止症例の救命率改善に向けた介入のため、観察研究で得られた心臓マッサージのみに単純化した蘇生法の有効性をもとに、独自の講習方法を作成しモデル地域における教育効果の検証を継続して実施している。今後、ウツタイン登録により検証する予定である。

2. 前年までの研究成果：初年度のため該当無し

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究では、循環器救急医療についての経験と知識を生かし、モバイルテレメディシンを地域医療体制に導入し、医療の質の向上と効率化を目指したユビキタス・メディカル・ネットワークへの発展を促すことで、循環器救急、特に対策が急務である急性心筋梗塞症と脳卒中への高度医療体制の構築につながるものである。また、院外心停止登録システムは、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。その結果、プレホスピタルから回復期医療までを含めた診療体制の構築が可能となり、国民の健康と安全を守る保健・医療・福祉における向上が期待される。

本研究により、急性心筋梗塞症や脳卒中に対する根拠に基づく医療の普及・定着を図ることにより、地域で必要とされる医療資源やシステムに対して質の高いエビデンスを提供することが期待される。その結果、我が国において必要とされる地域循環器救急医療のシステム構築に当たり、効果的かつ効率的な循環器救命・治療対策の確立と国際的な標準化に資することが期待される。

4. 倫理面への配慮

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

5. 発表論文集

1. 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 2007;112:43-9.

2. Tsuda E, Matsuo M, Naito H, Noguchi T, Nonogi H, Echigo S. : Clinical features in adults with coronary arterial lesions caused by presumed Kawasaki disease. Cardiol Young. 2007;23:1-6

3. Iwami T, Kawamura T, Hiraide A, Berg RA, Hayashi Y, Nishiuchi T, Kajino K, Yonemoto N, Yukioka H, Sugimoto H, Kakuchi H, Sase K, Yokoyama H, Nonogi H: Effectiveness of bystander-initiated cardiac-only resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest. Circulation 2007;(in press)

4. Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, Uchiyama S, Gotoh J, Nagao T, Yamamoto M, Takahashi J, Minematsu K. The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective multicenter observational study. Stroke, (in press)

5. Toyoda K, Okada Y, Kobayashi S, for the Japan Standard Stroke Registry. Early

recurrence of ischemic stroke in Japanese patients: the Japan Standard Stroke Registry Study. Cerebrovasc Dis 2007;24:289-295

6. Sato S, Toyoda K, Uehara T, Toratani N, Yokota C, Moriwaki H, Naritomi H, Minematsu K. Baseline NIH Stroke Scale score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. Neurology, (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
野々木宏	研究統括	京都大学大学院医学研究科、昭和59年卒、医学博士、循環器内科学	国立循環器病センター 緊急部 心臓血管内科	部長
山本 保博	高度救急医療の提供体制に関する研究	日本医科大学 昭和43年卒、医学博士 救急医学、災害医学	日本医科大学救急医学 高度救命救急センター 救急医学、災害医学	主任教授・高度救命救急センター部長
向仲 真蔵	急性心筋梗塞搬送システムに関する研究	京都医科大学、昭和54年卒、救急医学	大阪府済生会千里病院 総合診療部	総合主任部長
筈井 寛	急性心筋梗塞搬送システムに関する研究	大阪医科大学、平成5年卒、医学博士、循環器科	大阪府三島救命救急センター 診療第1部	副部長
豊田 一則	脳卒中救急医療への応用	九州大学医学部、昭和62年、医学博士、脳血管内科学	国立循環器病センター 脳血管内科	医長
川村 孝	循環器救急における予後指標に関する研究	名古屋大学、昭和55年卒、循環器内科学	京都大学 大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 予防医療学	教授
菊地 研	エビデンスに基づいた心肺蘇生法の普及、啓発について	岩手医科大学、平成4年卒、医学博士、救急医学	獨協医科大学 内科学(心・肺血管)、循環器内科学	講師
長尾 建	高度救急医療システムに関する研究	日本大学医学部、昭和49年卒	駿河台日本大学 救急医学、循環器救急	准教授
角地祐幸	ITを利用した循環器救急搬送システムに関する研究	旭川医科大学、平成3年、医学博士、循環器内科学	東海大学八王子病院 循環器内科	講師
佐瀬 一洋	循環器高度医療施設の効率的な配置に関する研究	京都大学大学院医学研究科、平成5年、医学博士、循環器内科学	順天堂大学大学院医学研究科 臨床薬理学 循環器内科学	教授

石見 拓	循環器救急疾患に関する市民への普及啓発に関する研究	大阪大学大学院医学系研究科、平成17年卒、医学博士、生体統合医学	京都大学 大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 予防医療学	助教
安田 聡	心臓突然死に対する対策に関する研究	東北大学、昭和62年卒、医学博士、循環器内科学	東北大学大学院医学系研究科循環器先端医療開発学	准教授
横山 広行	循環器救急システムに関する研究	日本医科大学、昭和62年卒、医学博士、循環器科	国立循環器病センター 緊急部	医長
嘉田 晃子	統計解析プロトコール立案	京都大学大学院医学研究科・平成14年卒・修士 社会健康医学	国立循環器病センター 一研究所病因部 医療統計学	室員

研究課題 心肺停止患者に対する心肺補助装置等を用いた
高度救命処置の効果と費用に関する多施設共同研究
課題番号 H19—心筋—一般—001
主任研究者 (所属施設・職名) 帝京大学医学部・教授
(氏名) 坂本哲也

1. 本年度の研究成果

1) これまでの心肺停止患者に対する経皮的な心肺補助法 (Percutaneous Cardiopulmonary Support: PCPS) 報告についての検討

- a) 英文報告 (2005 年ガイドライン以降に報告されたもので、かつヒト研究、低体温に続発した心肺停止は除く、また Case series と Case report は除く) を検討した。検索は MEDLINE、Cochrane、Embase により行った。
- b) 和文報告については本邦の医学中央雑誌報告の論文、症例集積報告、学会抄録、刊行雑誌から渉猟した (ヒト研究、低体温に続発した心肺停止も含む、ただし PCPS 症例と non-PCPS 症例の比較をしていた 2 報告については本検討から除き c) の検討に含めた)。全部で 97 の報告があり、症例数は 1000 例であった。年齢は、 44.1 ± 19.5 歳 (4~83 歳)。男性 692 例、女性 110 例、不明または記載なし 298 例。心原性が 355 例、非心原性が 250 例、記載なしが 395 例。心原性は、記載なしを除いた母集団の中の 57.9% であった。診断の内訳は、急性心筋梗塞が 188 例 (記載のあるものを分母とした場合 18.8%)、不整脈 29 例、急性大動脈解離 18 例、心筋炎 20 例、心筋症 11 例、肺塞栓 12 例、急性薬物中毒または自然毒 11 例、偶発性低体温 42 例などであった。自己心拍再開 (ROSC) の頻度は記載あるものを全体とすると 51.6% であった。Glasgow Outcome Scale (GOS) からみた予後良好例 (GR) は 25.6% であった。また生存率は 27.8% であった。
- c) エビデンステーブルの対象は英文および和文のうち PCPS 症例と non-PCPS 症例の比較による有効性の検討しているものとし、2005 年ガイドラインの際と同様の方法を取り、対象患者、デザイン、手法、結果、の有無から作成した。エビデンステーブルを作成し評価した。2005 年以降の論文は Level 4 (Historic, non-randomized, cohort or case-control studies) が 1 報告で、が Level 5 (Case series: patients compiled in serial fashion, lacking a control group) が 11、Systematic review が 1、Review が 1 で

あり、Level 3 以上の研究報告はみとめなかった。また各々の研究の質評価では、Unsatisfactory が 5、Poor が 2、Fair が 6、Good/Fair が 1、Good が 1 であった。すべて historical なものに対して有益であると結論しているが、比較対照がばらばらなのでいまだに確固たる結論は導き出せない状況であった。

2) 症例登録項目の決定と症例登録様式の作成

症例登録用入力項目（前向きおよび後ろ向きの双方に利用）を検討した。また項目ごとに PCPS 導入の有用性に関する予測項目候補と、PCPS 施行後の解析項目候補とに分けた。予測項目候補の選択にあたっては、各協力施設の既報告を含む 1) で検討した結果を参考にした。項目としては、患者および病院前因子（年齢、性別、身長、体重、心停止の原因、診断、虚脱目撃の有無、バイスタンダー CPR の有無、実施者など）、心電図調律（救急隊患者接触時、病院到着時、PCPS 開始時）、ACLS の内容、時間因子（虚脱から PCPS 装着まで、病院到着から PCPS 開始までなど）、PCPS に関する項目（装着時間、流量、合併症、離脱理由など）、他の蘇生後治療に関する項目（CAG、PCI、CHD、低体温療法などの有無など）、予後・転帰に関する項目（ICU 滞在日数、入院期間、ピッツバーグ転帰分類（前向き用）、GOS（後ろ向き用）、死因、診療保険点数（出来高、DPC）ほか）、またそれに基づき前向き調査用の症例登録様式も合わせて作成した。

3) 院外心肺停止症例に対する現行の PCPS 適応基準・管理基準の調査

本邦でも 1980 年代後半から札幌医科大学、横浜市立大学、日本大学などが PCPS による蘇生法の検討を報告しているが、各施設での適応が異なり、諸外国データとの比較に耐える症例数を有していない。そこで、まず各協力施設（6 施設）における心肺停止症例に対する現行の PCPS 適応基準を調査して項目ごとに比較検討した。次にその結果に基づき、以下のように PCPS 適応基準と管理目標の指針案を試作した。

① 院外心停止症例に対する蘇生処置における PCPS の適応基準案

- 目撃者あり
- バイスタンダー CPR の有無は問わない
- 心停止時の心電図所見が VF
- 心肺停止から二次救命処置開始まで 15 分以内
- 二次救命処置実施 10-20 分あるいは標準的 CPR に反応しない場合
- CPR 開始から PCPS 導入まで 60 分以内

- 適応除外について

- 年齢 20 歳未満または 70 歳を超える場合

- 発症前 ADL が不良の場合

- 原疾患（外傷、一次性頭蓋内疾患、深部体温 30℃未満）

② PCPS の管理基準

- 目標血圧： 90 mmHg 以上（IABP 使用時の最大圧）
- その他のモニターの使用：肺動脈カテーテル、ETCO₂
- 体温管理：ガイドラインに従い、32-34℃を 24 時間以上。
- IABP：原則として全例
- 抗凝固剤
- 使用機種
- 人工肺の交換頻度（人工肺の評価をする基準）
- 下肢虚血の評価法、下肢送血の方法、タイミング
- PCPS 離脱の基準
- PCPS 中断の基準

4) 後ろ向き診療録調査

前向き調査用の症例登録様式に基づいて、2006 年 1 年間における各協力施設における心肺停止症例に対する PCPS 施行症例数、施行症例の年齢、性別、転帰、心肺停止の原因、コスト等を調査した。またその結果を Utstein template に基づいて分類し、既に発表されている非導入症例との比較検討を行った。本研究は Level 4 の historic, non-randomized, cohort or case-control study である。

5) 心肺停止に対する PCPS に関するアンケート調査

PCPS の施設実態調査および現行施設への導入基準や管理目標、中止基準に関するアンケート調査を行う。

6) 臨床工学技士の役割

協力施設の臨床工学技士の代表によって会議が実施され、下記の点について検討した。

- PCPS 実施施設調査
- マニュアル策定（教育、経過記録）
- 使用機器（回路、遠心ポンプ、人工肺、カニューレ）
- 管理体制（モニタリング、安全性）

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

PCPS による心肺蘇生法の有用性に関して世界的合意を検討するだけの十分な報告がなく、本邦でも多施設による集積研究がない。本研究の多施設検討により、心肺停止患者に対する PCPS を用いた高度救命処置の効果と費用についての結果から人工心肺装置等による心肺蘇生法の有用性が明らかになれば、その意義は極めて大きい。結果は、本邦で適用されるのみでなく、国際蘇生連絡委員会 (International Liaison Committee on Resuscitation: ILCOR) に報告し、次回の国際ガイドライン改定における世界的合意のための根拠として寄与する。

今後は、平成 20 年度に前向き比較研究を予定し準備を進めている。前向き比較研究は randomized control study として実施し、予後、コスト等を比較検討する。Non-randomized control study を基本とするが、control 群 (inclusion criteria に対して PCPS を適用しないで従来の ACLS を実施する症例) として PCPS 実施施設と同等の蘇生環境を有する PCPS 非実施施設を設定して比較する。PCPS 実施施設については従来の適応を基本として診療を行い、後に作成した試案による適応基準に合致した症例のみを研究対象とし、同じ適応基準に合致する control 群と予後とコストを比較検討する。調査時期は 2008 年 4 月～2009 年 3 月を予定している。目標症例数は PCPS 群 100 例, control 群 200 例であり、仮説はそれぞれの社会復帰率を 10% と 1% としている。本研究は Level 3 の prospective, controlled, non-randomized, cohort study となる予定である。

その他に下記の検討を予定している。

- a) 神経学的予後の判定方法に関する検討
- b) PCI との併用効果に関する検討
- c) Hypothermia など他の蘇生後集中治療との併用効果
- d) PCPS バイパスを行う場合の医療体制の検討

4. 倫理面への配慮

症例登録に当たり、個人情報保護には最大限の配慮を行う。PCPS の適応決定に当たっては、患者家族の意志を最大限尊重し、保険診療の範疇で行う。

5. 発表論文集

本年度については未定である。研究結果については英文誌に投稿し、ILCOR に報告する予定である。

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
坂本 哲也	研究の計画・総括 全般的評価	東京大学・昭和 58 年 医学博士・救急医学	帝京大学医学部 蘇生学・救急医学	教授
浅井 康文	心肺停止に対する効 果の地域における疫 学的検討	札幌医科大学・昭和 47 年 医学博士・救急集中治療	札幌医科大学 集中治療・救急医学	教授
長尾 健	冠動脈インターベン ション等との併用効 果の検討	日本大学・昭和 49 年 医学博士・循環器救急	駿河台日本大学病院 循環器内科・救急医学	部長
田原 良雄	心肺補助装置等を用 いた救命処置適応基 準の検討	山口大学・平成 5 年 循環器救急	横浜市立大学 循環器内科・救急医学	助教
渥美 生弘	心肺補助装置等を用 いた救命処置の費用 の検討	日本医大大学院平成 19 年 医学博士・救急医学	日本医科大学 救急医学	助教
森村 尚登	心肺補助装置等を用 いた救命処置登録の 検討	横浜市立大学・昭和 61 年 医学博士・救急医学	帝京大学医学部 救急医学	准教授

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 自動体外式除細動器(AED)を用いた心疾患の救命率向上のための体制の構築に関する研究
課題番号 H18-心筋-一般-O1
主任研究者 兵庫医科大学救急・災害医学 教授
丸川征四郎

1. 本年度の研究成果

1) AED教育の効果的な普及法にかかわる研究

①教師・学童・父兄による学童対象用の自作アニメーションDVDの教育効果の検証、②生徒への自作学習DVD・簡易型個人用蘇生人形を用いた90分講習法の開発・検証、③DVD・簡易型個人用蘇生人形による90分市民講習法の開発・検証、④小児心肺停止症例登録・心停止心電図の収集、⑤医学部でのAED教育の現状調査・医系大学生が主催するACLS課外学習の現状調査と課題分析、⑥公共施設に設置されたAEDの目立ち調査(AEDを探せ)、⑦市民が使用したAED内部情報取り出しシステムの開発と検証。

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

①市民の理解困難なAEDを含む救急蘇生の概念・用語等の解説教材試作、②NHK神戸支局との共同企画でTV放送(5週間)による普及啓発の試み(プロジェクトAED in ひょうご)と効果評価のためのアンケート調査(1万件超)

3) AEDの普及実態の把握、適正配置にかかわる研究

①AED配置状況を把握するために購入時登録システムを稼動(大阪レジストリ)、②全国のAED設置数、設置場所(都道府県別)を把握するために販売業者の出荷状況を4半期毎に調査

4) AEDの家庭内設置とその効果評価にかかわる研究

①AED家庭内設置の阻害要因のアンケート調査を継続しデータ集積と解析

5) AEDの使用実績の把握と医学的評価法にかかわる研究

①AED使用事例の販売会社を介した自動的な収集システムを試験運用

6) AEDの使用者、被使用者の心のケアにかかわる研究

①AED使用者における心的外傷事例の収集、心のケアプロトコルの試作と心のケア体制提案

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

①我が国のAED関連の研究現状を把握するため関連6学会の研究成果を過去5年にわたって収集分析

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

①AMI症例の発症から二次救急施設までの時間要素を含む症例登録を実施

2. 前年度までの研究成果

1) AED教育の効果的な普及法にかかわる研究

①学童を対象としたAED啓発アニメーションの製作、②生徒への自作学習DVD・簡易型個人用蘇生人形を用いた講習法の試案作成、③DVD・簡易型個人用蘇生人形による市民講習法の試案作成、④小児心肺停止症例登録システムの構築・心停止心電図の収集組織構築、⑤医系大学生が主催するACLS課外学習の現状調査と課題分析、⑥公共施設に設置されたAEDの取り寄せ調査企画(AEDを探せ)、⑦市民が使用したAED内部情報の活用にかかわる課題分析と組織構築、⑧AED使用を含む救急業務活動の整合性検証(厚労省に政策提言を行った)。

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: ①市民へのAEDを含む救急蘇生教材の問題点を分析、②広域な普及啓発法、その評価法と有効性について調査分析

3) AEDの普及実態の把握、適正配置にかかわる研究

①AED配置状況を把握するために購入時登録システムを構築(大阪レジストリ)、②全国のAED設置数、設置場所(都道府県別)を把握するために販売業者の出荷状況を4半期毎に調査

4) AED の家庭内設置とその効果評価にかかわる研究

①AED 家庭内設置の阻害要因のアンケート調査体制を構築し、データ集積開始

5) AED の使用実績の把握と医学的評価法にかかわる研究

①AED 使用事例の販売会社を介した自動的な収集システムを提案

6) AED の使用者、被使用者の心のケアにかかわる研究

①AED 使用者に生じた心的外傷の 1 事例を分析。把握できた 24 例を分析

7) AED の普及啓発等にかかわる大規模な科学的研究を促進する方策の研究

①我が国の AED 関連の研究課題を救急蘇生ガイドライン策定過程で明らかになった課題から抽出

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

①AMI 症例の発症から二次救急施設までの時間要素を含む症例登録システムの構築

3. 研究成果の意義及び今後の発展

1) AED 教育の効果的な普及法にかかわる研究

①学童、生徒および市民に対する AED を含む心肺蘇生講習に、新しい教材を用いた短時間で効果的かつ魅力的な教育法が提言できる。②医学生への AED を含む課外教育を含め救急医学教育の標準的カリキュラムが提言できる。③小児心停止のウツタイン様式に準じた実態が解明できる。心停止心電図ライブラリが構築され広く公開できる。④公共施設での AED 設置法に具体的な統一基準が提言できる。⑤使用された AED 内部情報の治療への活用体制、MC 事後検証への提供、情報登録システムが実現可能な形で提言できる。

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

①市民の理解困難な AED を含む救急蘇生の概念・用語等の映像教材が提供できる、②TV 放送 (5 週間) による普及啓発の評価に基づいて、そのあり方を提言できる。

3) AED の普及実態の把握、適正配置にかかわる研究

①AED 配置状況を把握するための購入時登録システムを提言できる。②全国の AED 設置数、設置場所 (都道府県別) を把握するための恒久的調査法を提言し継続調査の有用性を明らかにできる。

4) AED の家庭内設置とその効果評価にかかわる研究

①AED 家庭内設置の促進法と設置基準を提言できる。

5) AED の使用実績の把握と医学的評価法にかかわる研究

①AED 使用事例の販売会社を介した自動的な収集システムを提言する。

6) AED の使用者、被使用者の心のケアにかかわる研究

①AED 使用者で心的外傷事例への支援体制、心のケアプロトコルを提言できる。

7) AED の普及啓発等にかかわる大規模な科学的研究を促進する方策の研究

①我が国の AED 関連の研究課題と研究の方向について集大成し公開できる。

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

①AMI 症例の発症から二次救急施設までの時間要素をもとに救急医療の対応のあり方について改善策を提言できる。

4. 倫理面への配慮

個人データを扱う研究が含まれている。これらでは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

発表: 1. 十倉満、渡辺翼、兼平沙矢ほか: 医科系大学生が主催する ALS ワークショップの目的と意義についての検討。日本集中治療医学会 第 35 回学術集会 東京 2008 年 2 月 14 日 (予定)

長谷敦子

発表: 1. 長谷敦子、山下和範、今 明秀、田中 清、島崎修次、野口 宏、丸川征四郎: AED 市民使用事例の収集とメディア情報の課題 第 26 回日本蘇生学会, 2007, 岡山

ほか 2 題

田中秀治

論文: 1. 毛呂花子 田中秀治 高橋宏幸 ほか 小中高校生における胸骨圧迫についての検討。日本臨床救急医学会雑誌 (投稿中)

発表: 1. 毛呂花子 田中秀治 安田康晴ほか: 小中学生における心肺蘇生法の意義と習熟度の検討。第 58 回日本救急医学会関東地方会、横浜、2007 年 2 月 4 日

ほか 5 題

坂本 哲也

発表: 1. Tetsuya Sakamoto, et. al.: The Effectiveness of a Short Course in CPR and AED Usage for Lay Persons. Resuscitation Science Symposium 2007, American Heart Association, 2007. 11. 4, Orlando, Florida, USA

ほか 2 題

清水直樹

発表: 1. The effectiveness of a short course in CPR and AED usage for lay persons CPR anytime. AHA Scientific Sessions, Resuscitation Science Symposium. Orland, USA, November 2007 (Sakamoto T)

ほか 7 題

畑中 哲生

発表: 1. Hiroshi Kaneko, Tetsuo Hatanaka, Aki Nagase, Hiroko Noguchi, Atsuko Nagatani, Seishiro Marukawa. How Rapidly Can People Find an AED? Circulation. 116(16), Supplement II-940, 2007. (American Heart Association, Scientific Session 2007, Resuscitation Science Symposium, November 3, 2007, Orlando, USA)

ほか 1 題

久保山一敏

発表: 1. 橋本篤徳、久保山一敏、丸川征四郎、他: 放送メディアを活用した、地域市民に対する AED 普及・啓発の試み: 実施可能性の検討。第 96 回近畿救急医学研究会 (日本救急医学会近畿地方会) (2007 年 7 月 21 日、大阪) ほか 2 題

太田祥一

発表: 1. 関根和弘、岡野谷純、川原千香子、竹内保男、太田祥一、喘ぎ呼吸はどのように捉えられているか、日本蘇生学会雑誌、2007、26・211

近藤 久禎

発表: 近藤久禎ら AED の普及啓発について、第 34 回日本集中治療医学会学術集会パネルディスカッション「AED の現状と問題点」

6. 研究組織

①研究者名	②分担する 研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機関に おける職名
丸川征四郎	研究の総括 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 救急・災害医学	教授 部長
長谷敦子	AED 教育の効果的な普及 法にかかわる研究	長崎大学医学部 昭和 60 年卒 医学博士 救急医学	長崎大学医学部 歯学部附属病院 救急部 救急医学	准教授
坂本哲也	AED を含む心 肺蘇生講習 の効率化に かかわる研 究	東京大学医学部 昭和 58 年卒 医学博士 救急医学	帝京大学医学部 救命救急センター 救急医学	教授
清水直樹	小児心肺停 止例への AED 普及にかか わる研究	千葉大学医学部 平成 2 年卒 医学博士 小児科学	国立成育医療 センター 手術集中治療部 小児救急集中治療	医長
浅利 靖	AED 使用情報 の活用・管理 にかかわる 研究	北里大学医学部 昭和 61 年卒 医学博士 救急・災害医学	弘前大学医学部 救急・災害医学	教授
畑中哲生	市中での AED 設置のあり 方にかかわ る研究	京都府立医科大 学医学部 昭和 62 年卒 医学博士 麻酔科学	救急救命九州研修所 麻酔科学	教授
久保山一敏	TV を活用し た市民への AED 普及法に かかわる研 究	神戸大学医学部 昭和 55 年卒 医学博士 救急・災害医学	兵庫医科大学 救命救急センター 蘇生学、神経救急	講師

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
太田祥一	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 八王子医療センター 救命救急センター 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	順天堂大学医学部附属 順天堂浦安病院 救急・災害医学	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	准教授
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	教授
島崎修次	AED の使用者、被使用者の心のケアにかかわる研究	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 心臓病学	副院長
近藤久禎	AED を含む心肺蘇生の効果的継続手段としての LDB にかかわる研究	日本医科大学 平成 16 年卒 医学博士 救急・災害医学	日本医科大学 救急医学	助教
笠貫 宏	AED 適応疾患に対する救急医療連携のあり方にかかわる研究	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 心臓病学	教授

平成20年2月8日(金)

(12:45~13:50)

座長 中村 丁次 / 神奈川県立保健福祉大学保健福祉学 部長

研究課題：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

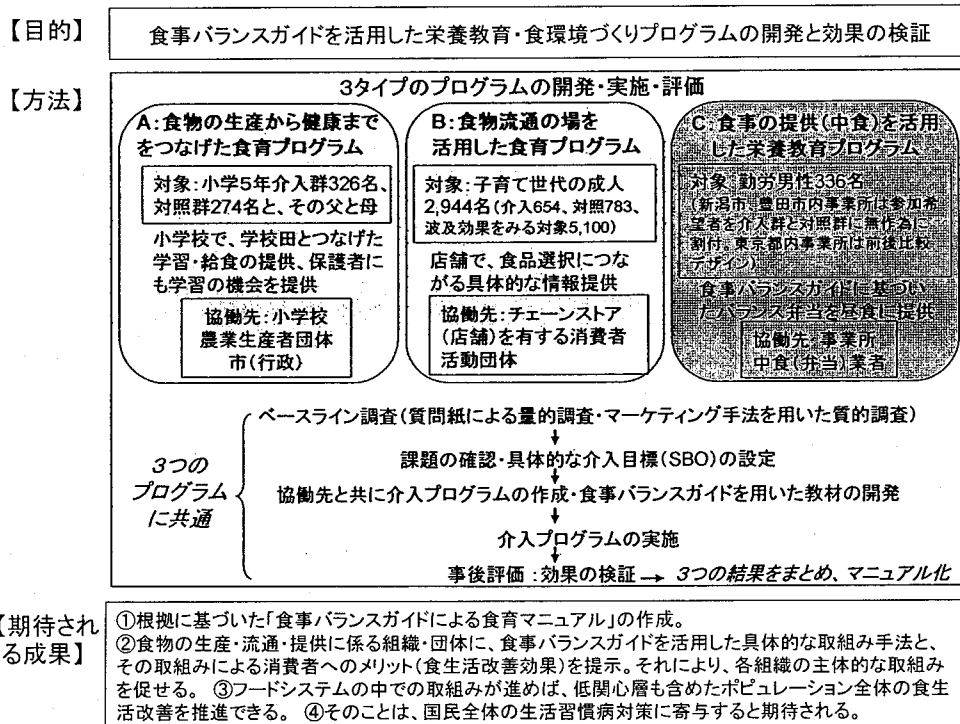
課題番号：H18-循環器等（生習）- 一般 - 039

主任研究者 女子栄養大学 教授 武見ゆかり

1. 本年度の研究成果

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、食事バランスガイドは、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作成された。本研究の目的は、食事バランスガイド活用の重点対象層とされる子育て世代と勤労男性を対象とした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。

初年度である18年度は、食物の生産から健康までをつなげた小学生と保護者への食育（プログラムA）、及び、一般住民の食物入手の場であるコープ店舗を活用した食育（プログラムB）を中心に実施した。19年度は、A、Bプログラムのフォローアップ介入及び1年後調査に加え、プログラムCとして、職域の肥満男性を対象に、食事バランスガイドに基づいた「バランス弁当」を昼食として提供する栄養教育プログラムを開発・実施し、その効果検証を試みた。3年間の研究計画の全体像は、下記の図のとおり。



3つのプログラムの効果測定方法は原則統一しており、具体的には以下のとおりである。

- ・ 食知識、食スキル、食態度、食行動の変化：研究班で開発した質問紙調査
- ・ 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（BDHQ）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。

本年度の研究成果は、Cプログラムを中心に述べる。

対象は、新潟市役所職員、豊田市内生協職員、東京都内民間企業の3事業所の肥満勤労男性である。新潟市役所、豊田市内生協の20-50歳の男性職員のうち、BMI25以上または腹囲85cm以上に該当する者のうち、本プログラムに参加を希望した者を介入群（新潟市70名、豊田市66名）と対照群（新潟市70名、豊田市67名）に無作為に割付けた。東京都内の事業所では、同条件を満たす従業員63名の前後比較デザインとした。介入群には、9月から11月末までの3ヶ月間（12週間）「バランス弁当」を週3回と、栄養・健康情報のメッセージカードを毎回弁当に添えて提供した（合計36回）。

「バランス弁当」は、食事バランスガイドに基づき、エネルギー量700kcal、主食2つ（SV）、副菜2つ（SV）、主菜2つ（SV）を基本とし、中食業者の協力を得て作成・提供した。メッセージカードは、体重減少を目的とした食事バランスガイドの活用方法（各料理区分からの料理選択の注意点、アルコールや菓子など「ヒモ」のとり方、など）に加え、メタボリックシンドロームの概念、エクササイズガイドの活用方法などを、最近の科学的根拠に基づき36種類のカードを研究班で作成した。

12月に介入直後の質問紙調査ならびに身体計測を実施した（現在進行中）。豊田市内生協職員では、調査協力の得られた介入群（55名）において有意な体重減少が見られ（ -0.87 ± 2.38 kg、 $P < 0.001$ ）、対照群（51名）よりも有意に減少していた（ $P = 0.04$ ）。なお、腹囲には有意な変化および群間差は認められなかった。さらに、この3か月間に体重コントロールのために立てた目標の有無別にも同様の解析を行ったところ、「介入群+目標あり」群で有意な体重減少（ -1.23 ± 2.75 kg、 $P = 0.02$ ）がみられた。その他の群では統計学的に有意な変化は見られなかったものの「対照群+目標あり」、「介入群+目標なし」、「対照群+目標なし」の順に変化量が小さくなる傾向が認められ、本人の減量の意志だけでなく適切な支援との組み合わせが重要であることが明らかとなった。

2. 前年度までの研究成果

初年度である18年度に実施したA、Bプログラムの研究成果の概要は以下のとおりである。

Aプログラムでは、新潟市内の小学校7校を、学校単位で無作為に、健康学習群（4校）と環境学習群（3校）に割付けた。各小学校の5年生とその保護者を対象とし、ベースライン調査、介入プログラムの作成と実施、事後調査を実施した。事前事後の両調査に協力が得られた者は、小学生は健康学習群218人、環境学習群159人、保護者は、健康学習群415名、環境学習群278人であった。評価の結果、健康学習プログラムは、環境学習プログラムに比べ、児童の副菜（野菜）と菓子に関する知識、および保護者のうち母親の主食、副菜（野菜）、脂肪摂取に関する食知識、食態度、食行動に良好な変化をもたらした。

Bプログラムでは、生協のスーパーマーケット型店舗の中から、介入店舗1店及び対照店舗2店を抽出し、各店舗の利用者から子育て世代のモニター、介入店舗群654名、対照店舗群783名を確保した。介入半年後のプロセス評価及び影響・結果評価より、店舗での介入はポスターやPOPなどによる情報の一方的な提示よりも、人を介した働きかけの必要性が示唆された。介入の効果に関しては、男女で改善が見られた項目の数や内容は異なったものの、それぞれの集団において望ましいと考えられる方向へ食行動変容がみられた。栄養素・食品群では、男性でカロテン・葉酸摂取量で有意な群間差が認められ、介入群で増加がみられた。しかしながら、女性では食物摂取面までの有意な変化はみられなかった。

さらに19年度夏に実施した1年後の調査では、女性では、食事バランスガイドの活用ステージで介入店舗群のみに有意な望ましい変化がみられたが、その他の項目では、介入店舗群、対照店舗群で同じような変化がみられ、店舗での情報提供の効果を検証するに至らなかった。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

A、Bプログラムの実施と評価により、「食事バランスガイド」を活用する場と対象、目的に合わせた活用手法の具体的な方法論が得られた。すなわち、学校という教育現場における児童への食育、及び保護者への情報提供の中での活用手法と、一般の人々の日常的な食品購入の場であるスーパーマーケットにおける利用者への情報提供手法である。

また、A、Bプログラムの影響・結果評価から、直接的な教育的働きかけの中で「食事バランスガイド」を活用した場合には介入終了直後には児童と保護者女性には食行動変容までの効果がみられた。Bプログラムの食環境づくりでは、店舗利用者の知識や態度の変容は促せるが、行動や食物摂取面にまで継続的な効果を及ぼすことの難しさが確認された。以上から、ポピュレーションを対象とする「食事バランスガイド」の活用は、よりインパクトのある継続的な取り組みを続け、その効果検証を行うことの必要性が示唆された。

Cプログラムでは、まだ1事業所の結果しか出ていないが、男性肥満者の減量に、食事バランスガイドに基づいた1食量の体験学習とそれに対応した情報提供、とりわけ、栄養素や食品の選択でなく、食べるときの状態である料理の選択で理解できる情報提供の有効性が示唆された。この結果は、20年度より実施される特定健診・保健指導の情報提供、及び動機づけ支援における食事バランスガイドの具体的な活用方法の提示につながると考える。また、本プログラムで開発した「減量のための食事バランスガイドの活用」に焦点を当てたメッセージカードも、特定健診・保健指導の教材としての活用が期待できよう。

最終年度には、以上のすべてのプログラムを合わせて、評価結果（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った。対象者からは書面によるインフォームド・コンセントを得た。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っている。以上の手続きについて、主任研究者が所属する学校法人香川栄養学園に設置された実験研究に関する医学倫理委員会による審査を受け承認を得ている。

5. 発表論文集

- ・ 武見ゆかり：ソーシャルマーケティングの視点からみた食育-コープ店舗における子育て世代への「食育」における活用事例-、母子保健情報、2007、56：103-108
- ・ Yoshiike N, Hayashi F, Takemi Y, et al. A new food guide in Japan: the Japanese food guide Spinning Top. Nutr Rev 2007; 65: 149-54. Review.
- ・ 武見ゆかり、澤田樹美：食育とメタボリックシンドロームの予防、労働の科学、2007、62：221-225

6. 研究組織

①研究者名	②分担する 研究項目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属機関及び 現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機関 における 職名
武見ゆかり	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	女子栄養大学大学院栄養学 研究科修士課程・1988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	教授
佐々木 敏	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	大阪大学大学院医学研究科 博士課程, ルーベン大学大 学院医学研究科博士課程・ 1994・ 医学博士・医科学	東京大学大学院 医学系研究科 公共健康医学専攻 疫学保健学講座 社会予防疫学分野 栄養疫学	教授
村山 伸子	食物の生産から健康ま でをつなげた介入プロ グラムの開発・評価	東京大学大学院医学系研究 科博士課程・1998・ 博士(保健学) 国際保健学	新潟医療福祉大学 医療技術学部 公衆栄養学	教授
松月 弘恵	食事の提供(中食)を活 用した勤労者への介入 プログラムの開発・評価	日本女子大学大学院・1995 年 修士(家政学) 給食経営管理論	東京家政学院大学 家政学部 給食経営管理論	准教授
岡田加奈子	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)	東京大学大学院教育学研究 科修士課程・1989年 博士(保健学) 学校健康教育学	千葉大学 教育学部 学校健康教育学	准教授
福田 吉治	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	熊本大学大学院医学研究 科・1998 医学博士 公衆衛生学	国立保健医療科学院疫学部 健康推進医学・公衆衛生学	室長
中嶋 康博	フードシステムの視点 からのプログラム開 発・経済評価	東京大学大学院農学系研究 科博士課程・1989・ 農学博士 農業経済学	東京大学大学院 農学生命科学研究科 農業経済学	准教授
大久保公美	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	徳島大学大学院 栄養学研究科 栄養学修士 栄養学	女子栄養大学 栄養学部 公衆栄養学	助教

研究課題 保健・医療サービス等における栄養ケアの基盤的研究
課題番号 H19—循環器—005
主任研究者 (聖徳大学 准教授)
(須 永 美 幸)

1. 本年度の研究成果

近年の予防重視型の保健・医療・福祉において栄養指導や栄養ケアを担う人材である管理栄養士の質の確保を図ることが喫緊の課題となっている。そこで、本研究は、管理栄養士の教育養成及び生涯教育(指導者育成を含めて)の体制、望ましい栄養ケア体制について国内外の状況を把握するとともに具体的な課題や将来像を明らかにし、質の高い栄養ケア提供のためのマンパワー確保等の基盤整備を目的とする。3年継続研究の1年目は、諸外国において公表されている既存資料を得て、また米国及び豪州は関係者と討議し、実態調査を行った。その結果、米国、豪州、英国ではエビデンスに基づく栄養ケアの実践的能力の育成を高度専門教育に位置づけていること、欧州各国においては、「国際競争力のある欧州高度教育圏」を2010年までに実現させることを目標として、計画的に栄養専門職の教育プログラムの開発・促進及び研究の支援を推進していることが明らかにされた。

1) 米国における栄養専門職の養成・生涯教育及びその教育制度

米国栄養士会 American Dietetic Association, ADA は、独立した運営組織として栄養士教育公認委員会 Commission on Accreditation for Dietetics Education, CADE 及び栄養士登録委員会 Commission on Dietetic Registration, CDR を設置している。

① 登録栄養士 Registered Dietitian, RD における実践的能力 competency の標準

米国連邦教育局及び高等教育協会に認定された CADE は、RD 養成の質の標準化、養成プログラムの認定・審査、学生保護、公的保護を行っている。CADE は RD 資格取得の条件として最低 900 時間の専門実務研修を含めた教育・認定制度を管理運営し、大学等の養成プログラム管理者自身も教育レベルを定期的に評価・判定する役割を持っている。プログラム管理者は、CADE の指定標準(栄養学等 8 エリアの知識と 46 の実践的能力 core competency)に対する適応の根拠及びプログラムの適性・自己評価を文書 self-study により提示し、運用について訪問承認 site visit を受けなければならない。

② 専門資格認定及び生涯教育制度

ADA の信任機関である CDR は、RD の資格認定・登録を行っている。専門職としての資質向上のため、資格更新の認定条件として生涯教育を義務づけ、生涯教育手順の提示、資格更新のため必要な単位及び認定、上級資格となる専門資格の認定(老人栄養、小児栄養、腎臓病栄養、スポーツ栄養)を行っている。継続的職業教育 Continuing Professional Education, CPE は、5年単位のサイクルで RD には 75 単位を必要とする生涯教育である。CPE は、ポートフォリオ Professional Development Portfolio を用いて自己学習を計画・実施・評価し、学習実施記録の提出・審査により資格更新・認定を行い、さらに上級資格の取得を推進している。

③ 将来の実践業務と教育制度

ADA は、将来の実践業務と教育について特別調査委員会を設立し、2017 年以降の RD 及び将来の専門職、上級実践 RD の役割を明らかにし、そのために必要な広域の知識・技量な

らびに質の高い実践の実現を推奨し、新しい教育モデルやキャリアアップシステムの開発により多様な職業選択及び資格取得者の増加を目指している。現在、CADE 認定のマスターコースには他学部の大卒者や社会人を受入れ、資格取得に必要な教育・研修を組込んだプログラムが増加している。また、委員会は将来の複雑で多様な業務に対応するため、新卒 RD には5年間の幅広く、集中的な継続教育を必須とし、その後は上級資格の取得と教育プログラムの開発・発展ならびに栄養実践のための研究を推奨しており、これらを達成する目的でリソースを割り当て、制度改正が行われることになっている。

2) 豪州における栄養専門職の養成・生涯教育及びその教育制度

豪州では米国 ADA に追従する形をとり、栄養士の養成を栄養ケアの実務者として高度専門教育と位置づけている。栄養士の法的な登録制度はないが、業務において栄養士会 Dietitians Association of Australia, DAA の会員資格かつ DAA による Accredited Practicing Dietitian program, APD の認定が不可欠な要件とされている。APD は専門職として実務を担う栄養士の称号であり、Provisional APD / Full APD / Adv APD と格付けされ、その主要なプログラムは Continuous Professional Development, CPD である。CPD は、学会、セミナーなど、課外学習プログラム、自己学習活動、雇用者が提供する活動、教育研究活動、品質管理、メンタリング Mentoring で構成される生涯教育である。DAA は栄養士によるサービスの質の向上をねらいとした体制を構築するため、1993 年に栄養士が有すべき能力のエントリーレベル National Competency Standards for Entry-Level Dietitians を 8 ユニット 38 要素の構成で設定した。同内容が栄養士プログラムの認定および専門実務研修における学生評価、現職栄養士の評価に用いられている。

3) 欧州における栄養専門職の教育プログラムおよび業務実践の改革

欧州は、欧州委員会による教育交流の推進や欧州域内の高等教育に共通の学位システムと単位制度を導入する「欧州高等教育圏」の構築を推進している。これにより高等教育における欧州統合拡大が推進される。一方、欧州委員会に属する栄養士協会によって欧州連合栄養士協会 European Federation of the Associations of Dietitians, EFAD が設立され、現在 23 か国 28 協会が加盟し、国民の栄養状態の改善、栄養業務の向上、資格基準の統一を推進している。2005 年には、全欧州にわたる栄養専門職の教育と業務実践の一貫性を実現するため、欧州栄養専門職達成水準 European Academic and Practitioner Standards for Dietetics が発表され、採用されている。2006 年には、欧州全域に欧州単位相互認定制度 ECTS の運用・発展及び栄養専門職の研究を支援するための DIETS Thematic Network が設立され、栄養士の専門的役割や生涯学習のさらなる発展を促すために、欧州全域の学習内容や学生及び教員に関する現状調査を計画的に進め、ECTS を活かした実践学習の促進を最終目標としている。

欧州の教育および業務実践は、現時点において非常に多岐に渡っているが、国際競争力のある欧州高度教育圏を 2010 年までに実現させることを目標として、計画的に栄養専門職の教育プログラムの開発・促進および研究の支援を推進しており、これらシステムが欧州で円滑に機能することが期待されている。

4) 英国における栄養専門職の養成・生涯教育及びその教育制度

英国の登録栄養士 Registered Dietitian, RD は、医療職員審議会 Health Professions Council, HPC に登録することにより英国内での職業資格が得られる。資格は HPC に承

認められた栄養学 Nutrition または食事療法学 Dietetics のコースを修了後に優等学位 Bachelor of science Honours degree in Nutrition and/or Dietetics を取得するか、大学院で食事療法学の課程 Postgraduate Diploma, PgDip/or Master of Science, MSc を修了する必要がある。登録者の業務は法的に保護され、登録更新は2年毎、2年以上の離職者でも再教育後に登録可能とされている。2008年度の更新から、HPCの定める職能基準を満たすため、継続教育 Continuing Professional Development, CPD 証明書の添付が義務付けられることになっている。HPCは、養成校のコース査定、教育レベルの定期的な評価・判定を行い、養成校の質を担保するシステムを構築している。

5) フランスにおける栄養専門職の養成・生涯教育及びその教育制度

フランスの栄養士は、大学併設の技術短期大学部 IUT 及びリセ付設の中級技術者養成課程 STS においていずれも2年間で養成され、政府により職業継続教育支援が行われている。フランス栄養士会は、将来展望として、今までの教育課程及び研修、2年間養成などの検証を行い、2010年までに欧州諸国の高等教育に構築される共通の新教育方式の LMD システム、すなわち学士3年、修士2年、博士3年の3-5-8年制設置により、栄養士の資質向上を図り、多方面にわたる業務活動の拡充を期待している。

6) ドイツにおける栄養専門職の養成・生涯教育及びその教育制度

ドイツでは、就学年齢の低いうちから職業選択を意識した独特の学校教育制度があり、中等教育修了レベルから専門教育が開始される。大学進学率が約10%とされるドイツの栄養専門職は「非学士」であるが、医療専門職とみなされている。栄養士養成は、学問としての栄養学専攻・研究とは区別された専門的技能修得を目的とした、3年間の職業訓練教育である。継続研修および再教育は、ドイツ栄養士(協)会 VDD、栄養協会 VDOE、ドイツ栄養学会 DGE が共通基準を作成し、VDD 会員が3年間の継続研修により合計 90Punkte を修了すれば修了証明書が交付される。さらに、大学で Bachelor や応用栄養医学 Nutritive Medizin の Master を取得するコースもある。

7) 保健サービスにおける栄養ケアのための管理栄養士業務体制

厚生労働省が実施した行政栄養士調査を活用し、管理栄養士の業務内容とその役割、業務量配分について現在解析中である。その結果を基に保健サービスにおける栄養ケア業務の割合やその役割について再解析し、代表的パターンの市町村を抽出して再解析を行う。

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

米国、豪州、英国、欧州の各国等では、各国とも栄養ケアの実践的能力の育成を高度専門教育として計画的にプログラムを開発、推進している現状が明らかになった。このことは、今般の医療制度改革の確実な実施及び介護保険及び障害者施策など、保健・医療・福祉サービスの向上に寄与する管理栄養士の専門職としての人材育成、卒後教育、生涯教育を考えるうえで、国際的にも実践的能力の到達基準を設け学位取得を目的とした大学院教育(生涯教育を含む)の推進が求められることなど、今後栄養士法に基づく管理栄養士の教育体系を検討していくうえで本研究の成果は重要な基礎資料となる。今後は、諸外国における先進的な教育ならびに栄養ケア体制事例の実態調査を行い、課題を抽出し、栄養ケ

アの効率的・効果的なシステムを構築するための基礎資料を得るとともに、1年目に実施した諸外国との比較検証を行うことにより、今後の管理栄養士の業務及び教育に関する方向性を提示する。さらに保健サービスにおける栄養ケアの効率的・効果的な業務体制を構築するためには、行政管理栄養士の業務調査から業務内容や業務量割合の基礎資料を得る意義は大きいと考える。次年度以降は、基礎資料を基に業務内容項目を精査し、代表的パターンを有し協力の得られた管理栄養士を抽出し、業務量調査を実施する。その結果から保健サービスの業務コードを作成し、杉山らの開発したコンピュータ・プログラムを用いて3日間の業務量調査を再度実施し、管理栄養士の必要配置数を推算する。

4. 倫理面への配慮

本研究は諸外国の栄養専門職の養成・生涯教育とこれらの教育制度に関する実態調査であり、すべて諸外国の既存の文献を用いて行った。一方、保健サービスにおける栄養ケアのための管理栄養士の業務時間調査においても既存の調査を活用したものであり、いずれも倫理委員会を必要とする個人情報に関わるものではなかった。

5. 発表論文集

須永美幸：諸外国の栄養専門職の養成・生涯教育及びこれらの教育制度について
 森奥登志江：フランスにおける栄養専門職の養成・生涯教育及びこれらの教育制度
 市川陽子：ドイツにおける栄養専門職の養成・生涯教育及びこれらの教育制度
 堤ちはる、三橋扶佐子：イギリスにおける栄養専門職の養成・生涯教育及びこれらの教育制度
 榎裕美：ヨーロッパ諸国における栄養専門職の養成・生涯教育及びこれらの教育制度
 五味郁子：オーストラリアにおける栄養専門職の養成・生涯教育及びこれらの教育制度
 須永美幸、渡邊智子、多田由紀、杉山みち子：アメリカにおける栄養専門職の養成・生涯教育及びこれらの教育制度、平成20年1月5日に日本健康・栄養システム学会において口頭発表し、日本健康・栄養システム学会誌、報告論文として投稿（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
須永美幸	諸外国の教育システムに関する実態調査（米国）・総括	日本女子大学大学院・家政学修士・昭和57年・栄養教育、栄養士教育	聖徳大学人文学部人間栄養学科	准教授
杉山みち子	米国の実態調査	日本女子大学大学院・昭和55年・医学博士・栄養管理、栄養教育	神奈川県立保健福祉大学保健福祉学部栄養学科	教授
堤ちはる	英国の実態調査	東京大学大学院・昭和61年・保健学博士・保健栄養学	日本子ども家庭総合研究所母子保健研究部（栄養担当）	部長
市川陽子	ドイツの実態調査	徳島大学大学院・栄養学博士・平成17年・栄養学	静岡県公立大学法人食品栄養科学部栄養生命科学科	准教授
森奥登志江	フランスの実態調査	椋山女学園大学・昭和43年・医学博士・応用栄養学、臨床栄養学	椋山女学園大学生生活科学部食品栄養学科	准教授
田中久子	地域保健サービスに関する研究	国立衛生院・平成6年・PH・公衆栄養学	女子栄養大学栄養学部実践栄養学科	教授

上記分担研究者のほかに、下記の協力研究者による研究成果である。

名古屋大学大学院医学系研究科 榎裕美、神奈川県立保健福祉大学 五味郁子、国立保健医療科学院 多田由紀、千葉県立衛生短期大学 渡邊智子、浜松労災病院 原田雅子、日本歯科大学 三橋扶佐子

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

勤労者層の健康づくりを推進する上で職場での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2年目は、「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」について重点的に取り組んだ。

東京、神奈川、千葉、静岡、富山に所在する4企業6事業所(オフィス、工場、研究開発)を調査対象施設に設定し、昨年度のベースラインデータの収集結果に基づき、社員食堂の環境整備および社員食堂を活用した栄養教育介入を行った。

A企業では、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製し、非無作為割付デザインで介入研究を実施した。ベースライン調査となった2006年度の定期健康診断の結果と介入後の2007年度の定期健康診断結果の比較によりその効果を測定する。またこの施設では食堂での積極的な情報提供や野菜料理の提供など環境整備を通じて利用者全体に介入がかかるため、対照施設を設定し、食環境整備未介入の状態での利用者の栄養状態などの調査を行った。

B企業では、食堂の利用状況を継続的に観察しながら、食堂での食事選択方法について集団指導を実施し、昼食の摂取状況の変化と体重の変化を6ヶ月間観察した。集団指導でのプログラムでは、食事の選択方法を学習しながら、社員食堂で実践し、かつその内容をセルフモニタリングできる仕組みを導入した。また、社員食堂が設置されていない施設でも昼食の選び方について集団指導を行い、体重の変化を観察し、社員食堂の有無の影響を検討した。

C企業では、社員食堂のメニュー内容の検討を行い、昨年度から継続的に実施している卓上メモを活用した栄養情報提供の理解度を確認する。また、健康管理センターと健康保険組合を連動させ、メタボリックシンドロームハイリスク者への個別栄養教育を社員食堂での食事を教材として実施した。

D企業では、ポピュレーションアプローチとして社員食堂で提供する食事内容に介入

を行った。カフェテリア方式の提供のため、サンプルケースでの栄養情報の提供方法の改善、ハイリスク者向けの定食の提供を実施。2007年度と2008年度の定期健康診断の結果の比較でその効果を検証する。

いずれの施設も給食運営は全て委託であり、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（総務部門など）、給食受託事業者など）の連携の必要性があることから、複数の部署で課題を共有し、健康づくり対策のための連携体制を確認しながら実施を行った。

B事業所での取り組みではBMI24以上の人に参加を呼びかけ、同意が得られた36名を対象に食堂を利用しながら適正な食物選択の方法を集団指導した。6ヵ月後の体重測定終了者である男性23名についてこれらの結果を見ると、指導後有意な体重の減少が認められた。このうち6ヶ月間社員食堂を利用したものと利用しなかったものに分けて検討すると、社員食堂利用者は有意な体重減少が認められたが、社員食堂を利用していない者には有意な変化は認められなかった。社員食堂での選択状況では、たんぱく質摂取量が有意に減少し、たんぱく質源となる小鉢の取り方や主菜のサービングサイズの変化（レギュラーからスモールへの変化）が伺われた。食物選択の方法について社員食堂を用いて具体的な方法を学習する機会の提供が有効であると考えられた。しかし、会社内に食環境が整っていても、社員食堂を利用しなければその効果は期待できない。社員食堂にアクセスすることを促す対策も同時に必要である。2007年度と2008年度の定期健康診断の結果を比較し、かつ体重減少の状況を継続的に観察し次年度にその定着状況を確認する。

2. 前年度までの研究成果

社員食堂を有する企業を対象に調査を実施した結果、健康管理部門と給食運営管理部門が連携・協力し、組織的に健康づくりを行う体制作りが課題であること、また、健診の場における保健指導での動機付け、食生活改善のための具体的な知識・スキル教育と同時に、学習したことを給食の場で再確認、実行できるような教育プログラム、及び食環境整備の必要性が明確になった。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

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優先され、人的資源の面から見ても予防重視のポピュレーション対策に取り組みにくい状況がある。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、社員食堂を活用しての情報提供あるいは学習の場の提供は、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、給食運営業務が委託化されている場合に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。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く、これらの組織が共通の理解のもと、食環境整備に取り組まなければ効果的な改善は難しい状況である。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ハイリスク者を含むポピュレーション全体へのアプローチにつながる。従ってその有効性が確認できれば、健康づくり対策としての給食の活用方法を具体的に提示できる。また、社内の既存の組織間の連携体制を構築することができれば、経営的、人的資源に大きな負担がなく健康づくりに取り組む方法が提示できることになる。

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。調査対象者には調査の趣旨と個人情報の取り扱い方法、研究参加による利益・不利益を説明した上で同意を得て実施。

5. 発表論文集

澤田樹美、村山伸子、佐々木敏、石田裕美、武見ゆかり、食品製造企業従業員の食物摂取・食行動の課題、女子栄養大学紀要(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
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(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	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	食環境整備としての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、給食経営管理論(お茶の水女子大学)	准教授

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

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

1. 本年度の研究成果

今般の医療制度改革に伴い40歳～74歳に対する健診・保健指導の充実が図られたが、肥満が急増し、メタボリックシンドロームの「予備群」ともいえる20、30歳代への対応が課題として残されている。肥満増加の背景として、「食生活の乱れ」が挙げられるが、これら問題の解決に向けては、より多面的にアプローチを試みる戦略、「食育」が注目されている。本研究では、若年層における生活習慣病予防、特に肥満予防を目的とした効果的な「食育」プログラム開発に資するため、「食育」のエビデンス構築を行うことを目的とした。

初年度(19年度)は、若年層、特に20、30歳代の男性を中心とした健康づくり及び生活習慣病予防、特に肥満予防を目的とした「食育」の取り組みについて、国内外の事例(文献)を体系的に収集し、系統的レビューを行った。また「食育」の活動が広がるなかで、都道府県における「食育」推進体制及び健康増進計画との整合性の状況等について質問紙調査を行った。

(1) 「食育」に関する系統的レビュー

生活習慣病予防、特に肥満予防を目的とした効果的な「食育」の手法を検討するため、国内外の栄養・食生活に関する介入に関する文献を検索し、レビューを行った。しかし「食育」という考え方を取り入れた取組・研究はまだ少ないため、栄養・食に関する指導、教育等の介入を行った事例を収集した。また「食育」は日本独自の概念であり、世界の一般的な定義では「食教育」と「食環境整備」が合わさったものと考えることができ、海外の文献はこれらの分野を検索対象とした。具体的な検索方法は下記のとおりである。

検索対象年	1987～2007年10月までとした。	
検索方法	医学中央雑誌とPub Med 国内の「栄養改善学会誌」、「肥満研究」、「日本公衆衛生学雑誌」等主要な雑誌については、ハンドサーチを行った。	
対象文献	原著論文のみとした。	
研究対象年齢	19～64歳とし、ターゲットとする20、30歳代を含むものとした。	
介入内容	栄養・食に関する指導、教育等	
アウトカム	① 肥満 ② 糖尿病 ③ 高脂血症(脂質異常症) ④ 高血圧	対象世代の喫緊課題として肥満、メタボリックシンドロームが挙げられる。よって、左記の疾患をターゲットとした。前後比較、割付比較試験をし、左記に関連する指標を用いて効果判定を行っているものを選択した。

ハンドサーチ、データベースから検索された文献、邦文約100件、英文約400件については、公衆栄養を専門とする研究者によるスクリーニングを行い、対象、目的に合致する文献を精読し、エビデンステーブルを作成した。

(2) 都道府県における「食育」推進体制に関する調査

「食育」の推進体制の状況について、「都道府県食育推進計画」に着目し、健康づくりのための食育の推進の観点からの目標項目の設定の状況、健康増進計画（健康日本21地方計画）との整合性の状況、連携先に関する状況、市町村への支援状況について質問紙調査を行った。「食育」によって地域の健康づくり・生活習慣病予防対策への効果について検討した。

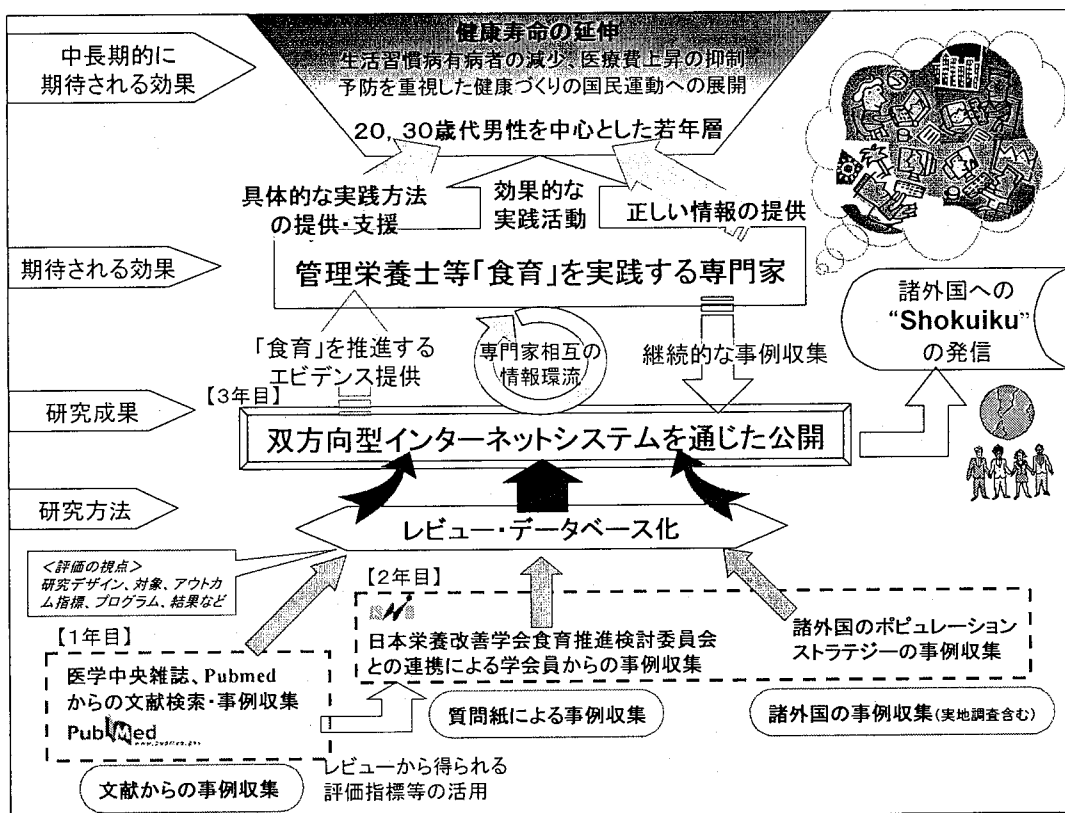
2. 前年度までの研究成果

1年目のため、該当なし。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

各都道府県において食育推進計画が策定され、今後市町村においても食育推進計画が策定され、地域において健康増進計画等と相乗的、補完的に教育、農業、民間企業等幅広い関係者を巻き込みながら「食育」活動が展開されていくと考えられる。肥満者の増加、メタボリックシンドロームが40～74歳の男性2人に1人が疑われる中で、「食育」という手段で、より多面的なアプローチを試みることで、自らが食生活、生活習慣の課題に気づき、より健康的な生活習慣の確立に向けた行動選択の支援が期待される。一方、多面的なアプローチにより、関係者の様々な方向性の相違により、「健全な食生活の実践」という本来の目的を見失ってしまう事も考えられる。さらにこれまで地域で行われてきた食生活改善に向けた取組の「効果」について、十分な検証、蓄積が行われてきたとは言えない。そのため、今までの取組を評価・整理し、「食育」という手段を用いた健康づくり・生活習慣病予防のための効果的なプログラム開発に資するため、食育のエビデンス構築を行うことを目的とした。

本研究により、国内外の事例を体系的、網羅的に収集、評価、整理することに



より、予防を重視した健康づくり・生活習慣病予防プログラムの企画、実施につながり、国民運動への展開に寄与することができると思う。さらに、食に関する情報が氾濫し、国民が食に関する正しい情報を適切に選別し、活用できない状況も見受けられる。そこで本研究成果を公開することにより、最新の科学的知見に基づく客観的な情報の提供を行うことができ、正しい知識の普及啓発に活用できると考える。

今後の展開としては、文献のみならず、市町村等での取組を含めた「食育」プログラム事例を日本栄養改善学会食育推進・企画検討会と連携し、体系的、網羅的に収集する。さらに諸外国におけるポピュレーションストラテジーの事例収集を行う。これにより得られた情報を整理してデータベース化し、管理栄養士等の「食育」を実践する専門家が随時活用でき、さらにその実践した事例を公開する、専門家相互の情報還流による継続的な事例蓄積ができる双方向型ネットワークシステムを構築することにより、地域の食育活動の推進に寄与するものとする。

4. 倫理面への配慮

都道府県庁担当者に対する無記名アンケート調査実施にあたっては、独立行政法人国立健康・栄養研究所研究倫理審査委員会の承認を得た。依頼文書に趣旨等を詳しく記載し、同意する者が回答するよう明記した。また日本栄養改善学会食育推進・企画検討会と連携し、新たなプログラム事例の収集を行う際には、関係者と十分な協議を行うとともに、必要に応じて研究機関及び学会の倫理委員会の承認を得る。

5. 発表論文集

- Okubo H, Sasaki S, Murakami K, et al. Three major dietary patterns are all independently related to the risk of obesity among 3760 Japanese women aged 18-20 y. *Int J Obes.* (in press).
- Okubo H, Sasaki S, Murakami K, et al. Dietary patterns associated with functional constipation among Japanese women aged 18 to 20 years: a cross-sectional study. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2007; 53: 232-9.
- 杉浦令子、坂本元子、村田光範：幼児期の生活習慣病リスクファクターに関する研究、*栄養学雑誌* 65(2)、67-73、2007
- 橋本令子、村田光範、加藤則子：Excel 関数を用いた小児肥満管理プログラムおよび小児期メタボリック症候群診断プログラムと症例報告を中心とした臨床応用について、*小児保健研究* 66(4)、568-575、2007
- Nozue M, Miyoshi M, Okumura J, Sanchez H, Andreu J, Kuroiwa C: Prevalence and determinants of obesity and dietary habits among adults in rural areas, Chile. *BioScience Trend*(in press)
- Udagawa K, Miyoshi M, Yoshiike N: Mid-term evaluation of "Health Japan 21" - Focus area for the Nutrition and Diet. *Asia Pac J Clin Nutr.* (in press)
- Melby M, Utsugi M, Miyoshi M, Watanabe S: Overview of Nutrition Reference and Dietary Recommendation in Asian Countries: From Nutrition Science to Policy. *Asia Pac J Clin Nutr.* (in press)
- 廣田晃一、古池直子、細井俊克、海老原美樹：ウェブ上の一般向け健康栄養情報の新たな判別法の検討、*医療情報学* 2007; 27(Suppl.)

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
荒井 裕介	総括、食育事例の調査	東京農業大学大学院・平成12年・博士(農芸化学)・公衆栄養学	独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム・公衆栄養学	研究員
大久保公美	系統的レビュープロセス、食環境整備に関する研究	徳島大学大学院・平成15年・修士(栄養学)・栄養学	女子栄養大学栄養学部実践栄養学科・公衆栄養学、栄養疫学	助教
橋本 令子	肥満プログラムの評価に関する研究	和洋女子大学大学院・平成16年・修士(家政学)・臨床栄養学	和洋女子大学家政学部健康栄養学科・臨床栄養学、栄養教育	講師
三好 美紀	諸外国のポピュレーションストラテジーの事例調査	ロンドン大学衛生熱帯医学院・平成11年・修士(栄養学)・国際栄養学	独立行政法人国立健康・栄養研究所国際産学連携センター・国際栄養学	特別研究員
坪倉 もえ	社会的環境を踏まえた食育プログラムの評価に関する研究	シドニー大学大学院・平成18年・修士(栄養学)・臨床栄養学、公衆栄養学	日本女子大学家政学部食物学科・公衆栄養学	助手
廣田 晃一	双方向型ネットワークシステム構築に関する研究	大阪大学大学院・昭和62年・博士(薬学)・薬品製造工学	独立行政法人国立健康・栄養研究所情報センター・栄養情報学	プロジェクトリーダー

研究課題 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 H19—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創成科学研究院国際栄養学 教授

（氏 名） 山 本 茂

1. 本年度の研究成果

本年度は、1) 地域栄養指導における効果的な栄養教育マニュアルの作成、2) 糖尿病予防のための食教育と運動教育の効果に関する研究、3) 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証、の3つの研究を実施した。

1) 地域栄養指導における効果的な栄養教育マニュアルの作成

平成20年度より“特定健診・特定保健指導”が始まる。それに伴い、保険者に対して健診の事後指導が義務付けられるが、それには方法論（マニュアル）が必要である。今回作成したマニュアルは、従来の、「対象者へ効果的な指導を行うための教育ツール」という観点と、効果的に指導を進めていくために、「管理栄養士自身の栄養指導を評価するための指導ツール」という両方の観点を持ったマニュアルとなっている。全国県下において、地域保健（栄養）事業に関わっている管理栄養士に、実際の軽度リスク者を対象とした指導の中で栄養カウンセリングシートを試用してもらい、その前後におけるアンケート結果から、マニュアル案の有効性を検証した。その結果、アセスメント→計画→実施→評価の流れを汲んだ本カウンセリングシートは、効果的な教育マニュアルとして有効であることが示された。

2) 糖尿病予防のための食教育と運動教育の効果に関する研究

減量（BMI 7%減少）を目的とした食教育及び運動教育の効果を明らかにすることを目的に、食事+運動教育、食教育、運動教育、の教育介入を行い、その効果を明らかにした。対象者は奈良県K市及び奈良県K郡K町にお

いて2006年度の基本健康診査を受診した者のうち、40歳以上69歳未満、BMI24以上28kg/m²未満の男女を性・年齢を層別化して無作為に4群（食事と運動教育群、食教育群、運動教育群、対照群）に分けた。1ヶ月の減少体重は約1～2kgとし、6ヶ月の介入期間中1～3カ月の間に毎月1回の合計7回の教育を行った結果、運動のみ群において、減量を目的とした運動教育のみの効果は明らかにされなかった。教育教材として使用するツールの“アウトソーシング編”として、「食事指導者用マニュアル」、「食事目標設定マニュアル」、「体重歩数ダイアリー」の冊子を作成した。

3) 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証

職域において実施した生活習慣病予防のための栄養教育〔アセスメント→結果説明と集団健康教育→1週間毎のモニタリング（体重・腹囲自己計測・目標達成率）と食事バランスガイドを活用した簡単な食事の記録・提出→個別指導→アセスメント→結果返し→モニタリング*記録・提出→必要に応じ個別指導→ア

セメント]の有効性を評価した。2006年4月の健康診断結果を用いてメタボリックシンドロームおよびその予備軍である社員を抽出、無作為に2群に分け、教育群(32名)と対照群(37名)とした。6月に初期アセスメント(体成分測定・腹囲測定・血液検査・食生活セルフチェック)を実施。以後、教育群のみ栄養教育を実施し、11月(中間評価)と翌年4月(最終評価)に同様のアセスメントを実施、食生活・体位・運動の意識と実行に関する評価アンケートも行なった。解析には、期間を通じて参加した者のみを用いた。対象者は最終評価時58名で、転勤等の理由で約15%減ったが、継続率は高かった。BMI、腹囲、血清脂質は、教育群で良好になった。

2. 前年度までの研究成果

1) 地域栄養指導における効果的な栄養教育マニュアルの作成

初年度には、先ずT県下8市町村の保健センターが糖尿病予防をどのように行っているのかの現状把握のためのアンケートをとった結果、業務は栄養相談で終わっており、その結果を評価したものはきわめて少なかった。このことは、地域での栄養指導はそれぞれの担当栄養士により、思い思いに「なんとなく」行われており、市町村内もしくは間の栄養教育手法のばらつきが大きいことを意味する。また、国内外の文献レビューを進めたが、報告値から調べた方法論も同様の問題を持っていた。そこで、栄養指導の中でPlan⇒Do⇒Seeを徹底することができる教育ツール“カウンセリングシート“をマニュアルとして作成することとした。

過去の我々の研究や文献的な報告から、マニュアルを作成した。T県K町の基本健康診査より、糖尿病ハイリスク者(判要指導及び要医療者)に集団、個別および両者併用の長期(1年)および短期(3ヶ月)介入栄養指導を行い、教育効果を比較した。栄養教育への参加者は102名、平均年齢 65.5 ± 8.0 歳であった。集団指導1は、1クールが月1回、計9回の「糖尿病教室」を実施し、継続的なサポートにより望ましい生活習慣への行動変容と良好な血糖コントロールを目的とした。集団指導2では集団指導1の「糖尿病教室」に代わり、1クールが2週間に1回、計3回の「健康づくり教室」を年間に3回の参加を募り3クール実施し、多くの対象者に対する自己管理の動機づけを目的とした。個別指導では集団指導の終了者を主な対象とし、月1回の相談日をもうけ、「個別相談」を実施し、個別の問題に対処することにより、望ましい生活習慣への行動変容と良好な血糖コントロールの維持を目的とした。その結果、「糖尿病教室」では、参加前に比較して参加後で、 HbA_{1c} が7以上の者は有意に低下し、7未満の者も維持できていたが、中には終了後、良好な血糖コントロールが維持できていない者もいた。「健康づくり教室」では、参加前後で、糖尿病の知識は上昇する傾向がみられたが、望ましい行動改善は不十分であった。「個別相談」では開始時に比べ、3ヶ月後には多くの対象者の血糖コントロールは改善する傾向がみられたが、継続的に参加しながらも、血糖コントロールが不良な者も見受けられた。実施した「集団指導」「個別指導」のそれぞれの単独の方法

では、望ましい行動変容とそれに伴う長期的な血糖コントロールは難しいと考えられた。それ故、栄養指導には多様な指導形態を取り入れる中で、対象者の積極的な継続を促すような指導マニュアルが必要であると考えられた。

第二年度には、ひきつづき同上の8市町村において、開発したマニュアルを利用し、栄養改善事業を行った結果、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、基本的には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分かった。しかし、市町村の管理栄養士数は少なすぎて、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ということが新たな問題点として浮上してきた。そこで、いくつかの市町村で、在宅栄養士を活用した結果、問題点の改善ができた。また、カウンセリングシートの活用により、実施者が入れ替わっても同様の効果が得られた。このことは、特定保健指導のように実施者が変わることが予想される状況下では特に有効であろう。

2) 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証

職員健診で、メタボリックシンドロームあるいはその予備軍と判定された従業員に対して、従来の保健指導だけでなく、食生活や栄養面でも健康管理できるような情報提供と支援を行うことが、どの程度生活習慣病予防に有効かを評価した。2006年4月の健康診断結果から、メタボリック予備軍(BMI \geq 23.0、腹囲 \geq 85cm、血糖値 \geq 110、T-Ch \geq 220、TG \geq 150、HDL-c $<$ 40、収縮期血圧 \geq 130、拡張期血圧 \geq 85のいずれかに該当)を抽出し、本調査への参加に同意した者を無作為に2群に分け、栄養教育群と対照群とした。全対象者に非連続2日の食事記録、食習慣・自覚疲労質問紙調査、体成分測定を行った。その後4ヶ月間、週単位で食事と目標達成、体位計測等をセルフモニタリングシートに記録、月1回個別指導を行った。11月中間評価で、全対象者に開始時と同様の調査・計測を行った。教育群には個別に過去4ヶ月間の体重・体脂肪の変化等をグラフで提示し、その結果や指導内容に関するアンケートを行った。その後最終評価まで教育群はセルフモニタリングシート記録を継続し、個別指導は希望者のみ行うこととした。【途中の結果】開始時、教育群は32名で38.1 \pm 7.7歳、BMI 25.0 \pm 3.5kg/m²、対照群は37名で40.3 \pm 7.9歳、BMI 25.6 \pm 3.1kg/m²であった。中間評価時、教育群30名、対照群34名と脱落率(7.2%)が少なく、アンケートで食生活を意識していると回答した者が教育群100%、対照群71.9%と有意差がみられた。また、教育群では「個別指導を受けながら継続したい」という者が7割以上を占めた。なお、最終評価については4月の健診結果に基づき発表の予定である。中間評価時、個人の体位変化グラフを用い指導したことにより、教育群のやる気が向上したと考えられる。栄養教育を行う際、効果的な指導媒体を用いることが行動変容への動機づけにつながることを示唆された。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

軽度リスク者を対象とした保健指導の効果に関する研究は、エビデンスとして蓄積されつつあるが、その有効性に関する“実践レベル”での検証は十分には行われていない。保健指導を実施する機関の創意工夫による有効な保健指導の提供を促進する観点から、地域や職域における管理栄養士等が実施すべき要件を汲んだ、活用できるマニュアル作成は、有効な保健サービス提供に加え、管理栄養士のレベルアップに

もつながる。今回開発した「生活習慣病予防のための効果的な栄養教育マニュアル」は、平成20年度より義務化される健診の事後指導にも役立つことが期待される。

4. 倫理面への配慮

調査への参加は自由意志によるものであり、同意をした後でも調査への参加を随時拒否、または撤回することができ、参加の拒否・撤回および、調査内容などによって、一般住民または指導実施者が不利益を受ける事は一切ないとした。個人情報保護：この研究に関する個人情報の取り扱いについては、細心の注意を払い、各市町村の情報管理の指導のもと進める事を約束し、徳島大学および、お茶の水女子大学の倫理委員会の許可を得た。

5. 発表論文集

- 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)
- Saito K, Sone H, Kawai K, Tanaka S, Kodama S, Miao S, Suzuki E, Kondo K, Yamamoto S, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N. Risk imparted by various parameters of smoking in Japanese men with type 2 diabetes on their development of microalbuminuria: Analysis from the Tsukuba Kawai Diabetes Registry. *Diabetes Care*. 2007 Mar 2
- Ishiwaki A, Yokoyama T, Fujii H, Saito K, Nozue M, Yoshita K, Yoshiike N. A statistical approach for estimating the distribution of usual dietary intake to assess nutritionally at-risk populations based on the new Japanese Dietary Reference Intakes (DRIs). *J Nutr Sci Vitaminol* (Tokyo). 2007 Aug;53(4):337-44.
- Hayashi F, Yoshiike N, Yoshita K, Kawahara K. Trends in the prevalence of anaemia in Japanese adult women, 1989-2003. *Public Health Nutr*. 2007 Jul 2;:1-6
- Inoue S, Ishii K, Ohya Y, Odagiri Y, Takamiya T, Yoshiike N, Shimomitsu T. Weekly Variations in Duration of Accelerometer Use as a Possible Cause of Measurement Bias: 625: May 30 3:45 PM-4:00 PM. *Med Sci Sports Exerc*. 2007 May;39(5 Suppl):S27.
- Kamada M, Inoue S, Yoshiike N, Komatsu T, Mutoh Y. The Relationship between Step Counts, Commuting Mode and Train Station Density -Japanese National Data Analysis-: 1371: Board #134 May 30 9:30 AM - 11:00 AM. *Med Sci Sports Exerc*. 2007 May;39(5 Suppl):S195.
- Yoshiike N, Hayashi F, Takemi Y, Mizoguchi K, Seino F. A new food guide in Japan: the Japanese food guide Spinning Top. *Nutr Rev*. 2007 Apr;65(4):149-54. Review.
- Nishimura R, Nakagami T, Tominaga M, Yoshiike N, Tajima N. Prevalence of metabolic syndrome and optimal waist circumference cut-off values in Japan. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Oct;78(1):77-84.
- 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*. 2007 May;76(2):251-6. Epub 2006 Oct 17.
- Hara K, Matsushita Y, Horikoshi M, Yoshiike N, Yokoyama T, Tanaka H, Kadowaki T. A proposal for the cutoff point of waist circumference for the diagnosis of metabolic syndrome in the Japanese population. *Diabetes Care*. 2006 May;29(5):1123-4.
- 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
- 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, 早瀬仁美, 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)
- 早瀬仁美, 松永泰子, 久野真奈美, 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)
- 早瀬仁美 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.

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
早瀬仁美	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

平成20年2月8日(金)

(13:55~14:47)

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 「日本人の食事摂取基準」策定のための文献学的研究

課題番号 H19-循環器等(生習) -一般-002

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

1. 本年度の研究成果

研究初年度のため、栄養素全体について、最近(過去5年間)に学術雑誌に掲載された関連論文を系統的に抽出する作業を行った。「必要量(requirement)」と「系統的レビュー、メタ・アナリシス(systematic review, meta-analysis)」を主たるキーワードとした。特に後者は、目標量を策定する上で参考にすべきエビデンスを抽出することを目的として行った。その結果、それぞれ873と1367の論文が得られた(下は作業用データベース画面の一部)。これらすべてについて、目視法を用いて、①タイトルから推定して除外する、②抄録から推定して除外する、③本文から推定して除外する作業を、ひとつの課題を複数の研究者が担当し、順次、行った。最終的に残った論文の全文を入手し、整理・保管するとともに、タイトルなど引用に必要な情報を記載したデータベースを作成した。

平行して、①前回の改定でじゅうぶんな記載ができていないと考えられる数種の栄養素、②健康維持・増進上、特に近年注目されている栄養素について、過去の文献にまで遡って、系統的に学術論文を収集し、整理する作業を行った。本年度は、食物繊維、炭水化物(糖)、鉄、葉酸に注目した。これらは次年度も継続して行うことを予定している。

NO	0128	栄養素分類	医数	定数	META-REV
RESOURCE	Public Health Nutr 2000; 3(2): 125-150				
TITLE	The role of vitamins in the prevention and control of anaemia				
AUTHORS	Fishman SM, Christian P, West KP				
ABSTRACT	<p>OBJECTIVE: While iron deficiency is regarded as the major cause of nutritional anaemia, changes in vitamins A, B12, C and E, folic acid and riboflavin status have also been linked to its development and control. This paper provides a systematic review of vitamin supplementation trials relating to the control of nutritional anaemia. METHODS: A MEDLINE search was used to find reports of vitamin supplementation trials that reported changes in anaemia or iron status. RESULTS: Vitamin A can improve haematological indices and enhance the efficacy of iron supplementation. Both folate and vitamin B12 can cure and prevent megaloblastic anaemia. Riboflavin enhances the haematological response to iron, and its deficiency may account for a significant proportion of anaemia in many populations. Vitamin C enhances the absorption of dietary iron, although population-based data showing its efficacy in reducing anaemia or iron deficiency are lacking. Vitamin E supplementation given to preterm infants has not reduced the severity of the anaemia of prematurity. Vitamin B6 effectively treats sideroblastic anaemia. Multivitamin supplementation may raise haemoglobin (Hb) concentration, but few studies have isolated the effect of multivitamins from iron on haematological status. CONCLUSIONS: In general, the public health impact of vitamin supplementation in controlling anaemia is not clear. Neither are the complex interactions involving multiple vitamins in haematopoiesis sufficiently understood to explain the observed variability in haematological responses to</p> <p>vitamins by age, population, vitamin mixture and dosages. Further research is needed to understand the roles of individual and combined vitamin deficiencies in anaemia to design appropriate micronutrient interventions to prevent anaemia.</p>				
PMID	10948281				

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

前々回の改定では、系統的レビューの重要性が示唆されながらも実際にはあまり実行されなかった。前回の改定では系統的レビューが取り入れられ、行われたが、その作業過程で参考にされた文献に関する情報はあまり保存されていない。

今回は、作業過程における文献情報も可能な限り保存することで、改定作業の科学的根拠がより明確になるとともに、改定内容の更なる向上が期待できる。

特に、生活習慣病の一次予防を目的とした「目標量」の改定に資する情報の量的・質的向上が期待される。

4. 倫理面への配慮

文献研究のため、該当しない。

5. 発表論文集

1. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, et al. Dietary energy density is associated with body mass index and waist circumference, but not with other metabolic risk factors, in free-living young Japanese women. *Nutrition* 2007; 23: 798-806.
2. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, et al. Nutrient and food intake in relation to serum leptin concentration among young Japanese women. *Nutrition* 2007; 23: 461-8.
3. Okubo H, Sasaki S, Murakami K, et al. Dietary patterns associated with functional constipation among Japanese women aged 18 to 20 years: a cross-sectional study. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2007; 53: 232-8.
4. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, et al. Hardness (difficulty of chewing) of the habitual diet in relation to body mass index and waist circumference in free-living Japanese women aged 18-22 y. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 206-13.
5. 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* 2007; 10: 1430-9.
6. Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Takahashi Y, Hosoi Y, Itabashi M, the Freshmen in Dietetic Courses Study II Group. 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* 2007; 61: 986-95.

7. 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 2007; 61: 616-22.
8. Murakami K, Sasaki S, Okubo H, et al. Food intake and functional constipation: a cross-sectional study of 3,835 Japanese women aged 18-20 years. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2007; 53: 30-6.
9. 佐々木敏. 特集高血圧と認知症 高血圧患者における認知症予防のための栄養摂取 血圧 2007; 14 (5) : 24-28.
10. 江崎治, 窄野昌信, 三宅吉博, 井藤英喜. 飽和脂肪酸の摂取基準の考え方 日本栄養・食糧学会誌 2007; 60 (1) : 19-52.

6. 研究組織

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

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

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

1. 本年度の研究成果

研究1年目は、米国・カナダを中心とした最近の食事摂取基準の活用に関する考え方を関連の専門誌等から収集・整理し、論点を取りまとめること。また、諸外国における食事摂取基準等の活用に対する考え方や方針、職能団体としてのとらえ方、実際の現場等における栄養士の対応や問題点等について広く情報の収集と分析を行うとともに、関連する調査も実施し以下のような状況(概要)を明らかとした。

a. 米国の状況

現在用いられている日本人の食事摂取基準(2005年版)の策定や活用に関わる主要な情報源のひとつとして、米国 Institute of Medicine (IOM) がおよそ10年に渡り栄養素やテーマごとに発行してきた Dietary Reference Intakes (DRIs) の書籍シリーズがある。これらには米国におけるさまざまな学術的な考え方や方向性が示されていることから、米国やカナダにおいては関連する食事摂取の活用に関わる業務の大半が書籍に準じた対応となっているように思われてきた。しかし、実際に IOM で書籍シリーズを取りまとめている担当者、学校給食のプログラムを統括している United States Department of Agriculture (USDA) の担当者、米国健康栄養調査 (NHANES) の担当者、米国栄養士会の中核メンバー、臨床栄養士等から直接情報収集を実施した結果では、現状は未だ以前の Recommended dietary allowance (old RDA) に基づいた対応が中心で、DRIs を活用した栄養管理業務は一部の先進的な施設のみにとどまっていることが明らかとなった。この理由として、DRIs の基本的な考え方についてはこの10年程度で進展し、ほぼコンセンサスが得られる状況に達したものの、活用については未だ十分な議論は深まっておらず、今後10年程度もしくはそれ以上の研究や実証が必要であるとの認識が支配していること。また、中堅以上の栄養士の中で old RDA で栄養管理業務を継続していても、現状で特段大きな不都合はないとの考え方が根強いことが認められた。

b. 韓国の状況

韓国においては、2005年に韓国栄養学会が独自に韓国栄養摂取基準 Dietary Reference Intakes for Koreans (KDRIs) を策定している。報告書本編においては、巻末に活用に関する若干の記載と図示が行われているほか、韓国版のフードガイドも併記されている等の配慮が施されている。しかし、これらの策定には栄養士の資格を持つ研究者(米国への留学経験のある者が殆ど)が、米国・カナダの DRIs を概ね国内用に当てはめたため、実際の現場で韓国の栄養士が国民に活用するという配慮に欠けるとの指摘が職能団体である韓国栄養士会から出されている。実際、KDRIs の活用方法に関する検討は現在のところ行われていない。このため、栄養に関わるさまざまな分野で未だ KDRIs は十分に活用されておらず、個別の栄養素等ごとで参考程度に利用されている程度である。さらに KDRIs の策定や取り扱いに関しては、国や地方の行政機関は一切関わっておらず、法律や条令等に位置づけられていないことから普及(活用)が進まない要因となっているのではないかと考えられる。

c. 英国の状況

英国は1991年に Dietary Reference Values for Food Energy and Nutrients for the United Kingdom (DRVs) を公表している。この DRV は米国・カナダの DRIs に先だって確率論の考え方をいわゆる食事の摂取基準取り入れたものである。1991年当時エビデンスが不十分だった栄養素、近年問題となっている栄養素について集中的に検討をしており、随時改訂版を発行している。これまでに Salt and Health、Carbohydrate (incl. fibre)、Update on Vitamin

D、Folate and Disease Prevention、Dietary Advice on Vitamin A、Advice on Fish: benefits & risks 等が報告されている。DRVs の活用に関して集団における評価では Reference Nutrient Intake (RNI) わが国の推奨量に相当と Lower Reference Nutrient Intake (LRNI) 集団レベルで必要量を充たしている確率 2.5% の量に重点を置いた評価が行われている (The National Diet & Nutrition Survey での評価など)。また、食品ベースのデータを栄養素レベルに落とし込んで評価することも試みられている。計画においては、学校、ケアハウス、刑務所において、ガイドラインを作成し、メニューの形で反映させている他、より簡潔な手段として食品ベースの”Eat Well”モデルを作成、普及を行っている。一方、食品の栄養表示は最近改善されており、1日 2000kcal のエネルギー摂取が必要な場合の基準値にしたがって、加工食品 1 ポーション中に含まれる栄養素量が示されているほか、特定の栄養素が豊富に含まれている等の表示が行われている。わが国や米国の表示に比べ表示面積が大きく多色で示されている場合が多い。

d. フィンランドの状況

フィンランドを含む北欧諸国 (他にノルウェー、スウェーデン、アイスランド、デンマーク) では、食習慣や食事に関連した疾患の傾向が似ていることから、従前より協力して対策を協議してきた。1980 年に初めて Nordic Nutrition Recommendations (NNR) を策定し、それ以後 3 回の改定が行われている。最新の Nordic Nutrition Recommendations (2004)

(NNR2004) の特徴としては、示した基準を元に、母乳栄養、食品ベースのガイドライン、食べ方、活用方法の章を設けている。さらに北欧諸国で問題になっているアルコールの章を設け、健康への悪影響を考慮した推奨量を設定している。さらに各国では NNR2004 をもとに各国の状況に対応した基準値を策定している。具体的にフィンランドでは Finnish Nutrition Recommendations 2005 をフィンランド農務省所管の National Nutrition Council が策定しており、いくつかの栄養素についてフィンランド国内の食習慣、疾病状況の応じたアレンジが加えられているが、基本的には NNR2004 より推奨量、上限量のみを移行させている。活用及び普及啓発としては、研究者レベル、栄養士レベル、一般レベルの大きく 3 段階に分け求められる望ましい理解度に応じた指標の位置づけが行われている。このうち一般レベルは具体的な料理や食品量での示し方がなされており、栄養士レベルでは RI (Recommended Nutrient Intake)、UL (Upper Intake Level) が重要視され NNR の考え方を十分に理解した上で意図的に RI を old RDA 的に活用している。

e. その他

本年度は全国の管理栄養士等 1,000 名を対象に日本人の食事摂取基準 (2005 年版) に関する理解度、活用度、学習方法、業務上の変化等に関する自己記入式のアンケート調査 (無記名) を郵送法により実施している (本抄録作成時点で集計作業続行中である)。また、日本人の食事摂取基準 (2005 版) を活用した集団と個人の栄養調査データの評価方法についても検討した。

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

従来、食事摂取基準に関連する学術論文や書籍等から得られる知見の殆どは、学術的にかなり整理されたものであって、現状をそのまま正確に反映しているものではないと考えられる。今般の件においても、DRIs (DRVs) の活用方法に関する研究は各国内のさまざまな要因が大きく反映されており、何れにおいても未だ発展途上の段階であることは間違いない。これらのことから今年度得られた知見はわが国の食事摂取基準の望ましい活用法を検討する上で重要な資料となる。

今後の望ましい対応としては、米国・カナダにおける DRIs の考え方だけに重きを置かず、その他の国の動きも考慮しながら、わが国の制度や状況にも応じた科学的根拠に基づ

く食事摂取基準の活用方法について検討がなされる必要がある。今年度は本紙面に示した以外の情報や資料も多数収集していることから、これらを利用しやすいように整理し、次期食事摂取基準の改定やその活用方法の検討に備えることにしている。

4. 倫理面への配慮

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

5. 発表論文集

a. 関連論文

- 1) Yoneyama S , Miura K , Sasaki S , Yoshita K , Morikawa Y , Ishizaki M , Kido T , Naruse Y , Nakagawa H , Dietary intake of fatty acids and serum C-reactive protein in Japanese J Epidemiol . ; 17(3); 86 -92 (2007)
- 2) Yoneyama S , Miura K , Itai K , Yoshita K , Nakagawa H , Shimmura T , Okayama A , Sakata K , Saitoh S , Ueshima H , Elliott P , Stamler J , Dietary intake and urinary excretion of selenium in the Japanese adult population: the INTERMAP Study Japan.. Eur J Clin Nutr. ; 1 -7 , (2007)
- 3) Ishiwaki A , Yokoyama T , Fujii H , Saito K , Nozue M , Yoshita K , Yoshiike N , A statistical approach for estimating the distribution of usual dietary intake to assess nutritionally at-risk populations based on the Japanese new Dietary Reference Intakes (DRIs) J Nutr Sci Vitaminol ; 53; 337 -344, (2007)

b. 学会発表

- 1) 由田克士、荒井裕介、野末みほ、石井美子、大野尚子、猿倉薫子、食事摂取基準を考慮した栄養調査成績の評価に関する検討（第1報）－集団データにおける基本的な考え方－第54回日本栄養改善学会学術総会，2007.09.21，長崎市
- 2) 野末みほ、荒井裕介、石井美子、大野尚子、猿倉薫子、由田克士，食事摂取基準を考慮した栄養調査成績の評価に関する検討（第2報）－個人データにおける基本的な考え方－第54回日本栄養改善学会学術総会，2007.09.21，長崎市
- 3) 石井美子、荒井裕介、野末みほ、大野尚子、猿倉薫子、由田克士，食事摂取基準を考慮した栄養調査成績の評価に関する検討（第3報）－集団でのたんぱく質・脂質について－第54回日本栄養改善学会学術総会，2007.09.21，長崎市
- 4) 大野尚子、荒井裕介、野末みほ、石井美子、猿倉薫子、由田克士，食事摂取基準を考慮した栄養調査成績の評価に関する検討（第4報）－集団におけるミネラル・ビタミンについて－第54回日本栄養改善学会学術総会，2007.09.21，長崎市
- 5) 猿倉薫子、荒井裕介、野末みほ、石井美子、大野尚子、由田克士，食事摂取基準を考慮した栄養調査成績の評価に関する検討（第5報）－個人データにおける示し方－第54回日本栄養改善学会学術総会，2007.09.21，長崎市

6. 研究組織

①研究者名	②分担する 研究項目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属機関及び 現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機 関におけ る職名
由田 克士	研究の統括、情報収 集、情報の取りまと め	東京農業大学農学 部栄養学科 昭和 62年卒 博士(医学)博 士(栄養学)	独立行政法人 国立健康 ・栄養研究所 栄養疫学 プログラム 公衆栄養学	プロジェ クトリー ダー
山本 茂	栄養学全般の立場 からの評価・分析、 情報収集	徳島大学大学院 昭和50年修了 保健学博士	お茶の水女子大学生生活科 学部 公衆栄養学	教授
石田 裕美	栄養管理の立場か らの評価・分析、情報 収集	女子栄養大学大学院 平成4年修了博士(栄 養学)	女子栄養大学栄養学部 栄養管理学	教授
今枝奈保美	公衆栄養の立場か らの評価・分析、情 報収集	名古屋市立大学 大学院システム 自然科学研究科 平成15年修了 博士(医学)	名古屋女子大学 家政学 部食物栄養学科 公衆栄 養学	准教授
荒井 裕介	栄養行政の立場か らの評価・分析、情 報収集	東京農業大学大学 院 平成12年修了 博士(農芸化学)	独立行政法人 国立健康 ・栄養研究所 栄養疫学 プログラム 公衆栄養学	研究員
宇津木 恵	公衆栄養の立場か らの評価・分析、情 報収集	北海道大学大学院 医学系研究科 平 成17年修了 博士(医 学)	独立行政法人 国立健康 ・栄養研究所 栄養疫学 プログラム 公衆衛生学	研究員
吉池 信男	医学・疫学・公衆衛 生学視点からの評 価・分析、情報収集	東京医科歯科大学医 学部・昭和62年卒	独立行政法人 国立健康 ・栄養研究所 公衆衛生学	研究企画評 価主幹
三浦 克之	医学・疫学・公衆衛 生学視点からの評 価・分析、情報収集	金沢大学大学院医 学系研究科 平成 5年修了 博士(医学)	金沢医科大学 医学部 健康増進予防医学 公衆 衛生学	准教授
佐々木 敏	医学・疫学・公衆衛 生学視点からの評 価・分析、情報収集	ルーベン大学・院 平成6年修了 医学博士	東京大学大学院 医学系 研究科 公共健康医学専 攻 疫学保健学講座 疫学	教授
柴田 克己	日本人を対象とし た介入試験, 血液・尿 ・母乳の栄養素分析結 果等からのアドバイス	京都大学・院 昭和54年修了 農学博士	滋賀県立大学 人間文化学 部 生活文化学科 人間文化学	教授

研究課題	日本人の食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築に関する研究 －微量栄養素と多量栄養素摂取量のバランスの解明－
課題番号	H19-循環器等（生習）- 一般-004
主任 研究者	（所属施設・職名）滋賀県立大学・教授 （氏 名）柴田 克己
<p>1. 本年度の研究成果</p> <p>寿命の限界まで若年成人の体力と美貌を維持して生きたいという望みに近づけるために、食事摂取基準の精度を向上させることおよび食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築を目的とし、下記の10項目の課題を実験という手段で解決している。</p> <p>① 乳児の微量栄養素必要量の検討。成果：哺乳量の測定の普及を通じて、より精度の高い哺乳量のデータを獲得中。母乳中の栄養素（ビタミンとミネラルを対象）の分析施設の組織化を通じて、より精度の高いデータを得ている。この両者により、乳児栄養の評価と指導方法のレベルが上がる。また、授乳婦の食事摂取基準の精度を上げることもできる。</p> <p>② 微量栄養素の栄養評価の生体指標の創出。成果：ヒトの尿を採取し、本研究班で設定した尿中に排泄される栄養素（ビタミンとミネラルを対象）基準値と比較することで、国民の栄養状態をスクリーニング中。国民健康・栄養調査結果と、本研究班で得られた尿を用いる新しい生体指標を利用して、食事摂取基準の精度を上げることができる。</p> <p>③ 70歳以上の微量栄養素の必要量の検討。成果：若年成人と代謝が同等か否かを検討中。</p> <p>④ エビデンスのある成人（18歳～69歳）からエビデンスのない年齢区分（1～17歳）と高齢者（70歳以上）への微量栄養素の外挿法の検討。成果：2～5歳と10～11歳は食事調査と採尿を終了し解析中。70歳以上は12月12日と2月（調整中）に実施。</p> <p>⑤ 妊婦の微量栄養素必要量の算定方法の統一化。成果：胎児の成長に見合う栄養素量を付加するという算定方法の妥当性を検討中。</p> <p>⑥ 授乳婦の微量栄養素必要量の算定方法の統一化。成果：母乳中の栄養素含量と1日当たりの泌乳量に見合う栄養素量を付加するという算定方法の妥当性を検討中。</p> <p>⑦ 代表的な1日の食事で摂取される微量栄養素の生体利用率の検討。成果：食事中のビタミンと合成ビタミンとの比較で求めた相対生体利用率を求める実験方法を提案し、妥当性を検討中。</p> <p>⑧ 微量栄養素の必要量をエネルギーあるいは多量栄養素当たりで示す表示方法の検討。成果：大学生を対象とした食事調査から得られた栄養素摂取量と尿中の栄養素量から得られたデータを解析中。</p> <p>⑨ ぶどう糖と食物繊維の必要量を算定する根拠の創出。成果：脳、神経組織、赤血球、腎尿細管、精巣などはエネルギー源として、ぶどう糖を必須とする。その推定値では100g程度といわれている。その科学的根拠を探っている。食物繊維の必要量の新しい指標の創出の検討を開始。</p> <p>⑩ 微量栄養素の上限量に代わる指標の創出。成果：代謝変動を利用する飽和量の策定を検討中。</p> <p>【普及活動】</p> <p>①平成19年度：2回開催（1.10月28日滋賀県立大学交流センター、2.2月16日大阪科学技術センター）</p>	

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 食事摂取基準の精度が向上し、国民が望む、寿命の限界まで若年成人の体力と美貌を維持できるための栄養素摂取量を提言することができる。
- ② 食品の好ましくない作用を科学的な方法で正確に調べることにより、食品の安全性を向上させることができる。
- ③ 普及活動を通じて、国民が食品の好ましくない情報を理解し、危険度を判断できる能力を得ることができ、食品の安心に寄与することができる。

4. 倫理面への配慮

本研究は、各研究施設の倫理委員会規定に従って実施する。験者は、被験者に対して、あらかじめ実験の主旨、方法、実験に参加することの不利益、苦痛を説明し、被験者の自由意志でいつでも実験から離脱できることを文書で保証した後、文書による被験者の実験参加同意を得て研究を実施する。取得されたデータは、基本的には全被験者の傾向を求めるといった処理にかけられる。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

- Sawamura H, Fukuwatari T, and Shibata K. Effects of excess biotin administration on growth and urinary excretion of water-soluble vitamins in young rats. *Biosci Biotechnol Biochem* **71**, in press (2007).
- Fukuwatari T, and Shibata K. Effect of nicotinamide administration on the tryptophan-nicotinamide pathway in humans. *Int J Vitam Nutr Res* **77**, 255-262 (2007).
- Shibakusa T, Mizunoya W, Okabe Y, Matsumura S, Iwaki Y, Okuno A, Shibata K, Inoue K, and Fushiki T. Transforming growth factor-beta in the brain is activated by exercise and increases mobilization of fat-related energy substrates in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **292**, R1851-R1861 (2007).
- 杉森美幸, 伊藤康宏, 石川隆史, 山内章弘, 上江田章, 豊崎正人, 三澤健治, 榊原未和, 山本賢, 石田沙織, 日比谷信, 井平勝, 渡邊浩次, 山下満, 服部良信, 奥野海良人, 柴田克己. 人工心肺を用いた体外循環がトリプトファン代謝に及ぼす影響. *体外循環技術* **34**, 7-9 (2007).
- 吉田宗弘, 生田剛. 食品および飲料水中のバナジウム含量と日本人のバナジウム摂取量 (予報). *微量栄養素研究*, 24, 印刷中 (2007).
- Nakamura K, Tsugawa N, Saito T, Ishikawa M, Tsuchiya Y, Hyodo K, Maruyama K, Oshiki R, Kobayashi R, Nashimoto M, Yoshihara A, Ozaki R, Okano T, Yamamoto M. Vitamin D status, bone mass, and bone metabolism in home-dwelling postmenopausal Japanese women: Yokogoshi Study. *Bone*. Oct 10 [Epub ahead of print]. (2007).
- Tsugawa N, Okano T. Serum vitamin K concentration and nutrition. *Clin Calcium*. **17**, 1717-1726 (2007).
- Kamao M, Tsugawa N, Suhara Y, Wada A, Mori T, Murata K, Nishino R, Ukita T, Uenishi K, Tanaka K, Okano T. Quantification of fat-soluble vitamins in human breast milk by liquid

chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 859, 192-200 (2007).

- Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, Watanabe T, Kohri T, Yamasaki M, Watanabe R, Baba K, Shibata K, Takahashi T, Hayabuchi H, Ohki K, Suzuki J. Sensitivity and specificity of published strategies using urinary creatinine excretion to identify incomplete 24-h urine collection using the p-aminobenzoic acid check method as reference. *Nutrition* in press (2007).
- Ishiwaki A, Yokoyama T, Fujii H, Saito K, Nozue M, Yoshita K, Yoshiike N. A statistical approach for estimating the distribution of usual dietary intake to assess nutritionally at-risk populations based on the new Japanese Dietary Reference Intakes (DRIs). *J Nutr Sci Vitaminol* 53, 337-344 (2007).

6. 研究組織

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

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

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

本年度(19年度)は、昨年度からの継続により、以下のように、本研究の基礎的な成果が得られつつある。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、本年度を中心に実施している。

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) 18年度より、日常生活でよくみられる15種類の身体活動(「運動」以外の「生活活動」を含む)について、マスクを装着して約80名の成人男女を対象に呼気ガス分析を行い、加速度計による活動強度推定の妥当性の検討、および新たな推定式の作成も行った。その結果、従来の方法では、歩行以外の活動を十分に評価できないこと、歩行と歩行以外の活動を判別する方法によって、活動強度の推定精度が飛躍的に改善されることが明らかとなった。後者の方法は、運動基準の評価法の妥当基準にも使用可能である。

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っている。今後、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している。現時点で100名強の測定を終了し、最終的には約180人のデータを取得する予定である。

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、基礎代謝量の実測値を用いて、体重・年齢等からの簡便な推定式の妥当性を比較した。その結果、基礎代謝基準値や国際的に用いられている推定式では推定誤差が大きいこと、我々の開発した推定式(Ganpule et al., 2007)が最も推定精度が優れていることなどが明らかとなった。

2. 前年度までの研究成果

初年度は、上記の研究内容について測定を進めるとともに、予備的な分析結果が得られた。また、以下のように「身体活動による代謝亢進の影響」についても検討した。

・身体活動による代謝亢進の影響

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。また、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た。その結果、代謝亢進が総エネルギー消費量に占める影響は1%程度と小さく、総エネルギー消費量を考える上では無視できるレベルであった(Ohkawara, et al., AJCN, in press)。

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) 個人における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、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。今後、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。

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（メッツ・時＝エクササイズなど。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。先に述べた「加速度計による評価法の検討」は、総エネルギー消費量の簡便かつ正確な推定に用いることができると同時に、“エクササイズ”のような中強度以上の身体活動量の評価における妥当基準ともなる。エネルギー必要量推定においてはDLW法を、エクササイズについては最も優れた加速度計を妥当基準に、推定法を確立して予定である。

これらにより、様々な給食施設や研究機関等において、エネルギー必要量や日常の身体活動量を、従来より正確で、一定の精度に基づいて標準化された方法で評価できるようになることが期待される。

4. 倫理面への配慮

本研究は、疫学研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省）に則り、国立健康・栄養研究所研究倫理審査委員会疫学研究部会の許可を得て実施する。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 (主任研究者)

- Ohkawara K, Tanaka S, Ishikawa-Takata K, Tabata I. 24 hour analysis of elevated post-physical activity energy expenditure in a metabolic chamber: impact on models of daily total energy expenditure. Am J Clin Nutr. (in press).
- Midorikawa T, Tanaka S, Kaneko K, Koizumi K, Ishikawa-Takata K, Futami J, Tabata I. Evaluation of low-intensity physical activity by triaxial accelerometry. Obesity. 15: 2007 (in press).
- Tanaka S, Ohkawara K, Ishikawa-Takata K, Morita A, Watanabe S. Accuracy of predictive equations for basal metabolic rate and the contribution of abdominal fat distribution to basal metabolic rate in obese Japanese people. Anti-Aging Med. (in press).
- Ohkawara K, Tanaka S, Miyachi M, Ishikawa-Takata K, Tabata I. A dose-response relation between aerobic exercise and visceral fat reduction: systematic review of clinical trials. Int J Obes. 31: 1786-97, 2007.
- Ganpule AA, Tanaka S, Ishikawa-Takata K, Tabata I. Interindividual variability in sleeping metabolic rate in Japanese subjects. Eur J Clin Nutr. 61: 1256-1261, 2007.
- 田中千晶, 田中茂穂, 河原純子, 緑川泰史. 一軸加速度計を用いた幼児の身体活動量の評価精度. 体力科学 56: 489-500, 2007.
- 田中茂穂. 身体活動レベル (PAL) とエネルギー必要量. 臨床スポーツ医学 24: 847-853, 2007.
- Tanaka C, Tanaka S, Kawahara J, Midorikawa T. Triaxial accelerometry for assessment of physical activity in young children. Obesity. 15: 1233-1241, 2007

高田和子 (分担研究者)

- Ishikawa-Takata K, Tabata I, Sasaki S, Rafamantanantsoa HH, Okazaki H, Okubo H, Tanaka S, Yamamoto S, Shirota T, Uchida K, Murata M. Physical activity level in healthy free-living Japanese estimated by doubly labelled water method and International Physical Activity Questionnaire. Eur J Clin Nutr. 2007 [Epub ahead of print].

佐々木敏 (分担研究者)

- Okubo H, Sasaki S, Rafamantanantsoa HH, Ishikawa-Takata K, Okazaki H, Tabata I. Validation of self-reported energy intake by a self-administered diet history questionnaire using the doubly labeled water method in 140 Japanese adults. Eur J Clin Nutr. 2007 [Epub ahead of print]
- Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, Yamasaki M, Hayabuchi H, Goda T, Oka J, Baba K, Ohki K, Kohri T, Watanabe R, Sugiyama Y. Misreporting of dietary energy, protein, potassium and sodium in relation to body mass index in young Japanese women. Eur J Clin Nutr 2007: (Epub ahead of print).

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・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	東京大学大学院医学系研 究科/栄養疫学	教授
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
海老根直 之	二重標識水 法を用いた 日常生活の 測定	筑波大学体育科学系・2002年・ 博士(学術)・体育学	大分大学医学部人間環 境・社会医学講座/体育 学・公衆衛生学	助手

平成20年2月8日(金)

(15:00~16:05)

座長
富永 祐民 / 愛知県がんセンター 名誉総長

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 H19-循環器等(生習)一般-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

受動喫煙対策の推進により喫煙しにくい社会環境を作るために、以下の調査を行い、学会・ホームページで公開し、また、各方面に要望書を提出した。

1) JR 新幹線、在来線特急の受動喫煙対策(継続調査)

受動喫煙を受けない車両(喫煙車両に隣接せず、かつ、デッキに喫煙室・コーナーがない)を調査し、1日の運行車両総数に対する受動喫煙の無い車両の割合を禁煙化率と定義して、平成17年3月と平成18年3月のダイヤ改正の前後の変化を観察した。

表1. JR 在来線特急の禁煙化率

	平成17年3月以前	3月以降	平成18年3月以降
JR 東日本 (3372 両)	50.6%	50.4%	97.8%
JR 北海道 (746 両)	53.4%	92.1%	97.3%
JR 九州 (1990 両)	45.7%	45.7%	89.7%
JR 東海 (441 両)	23.7%	33.1%	63.3%
JR 西日本 (2054 両)	11.6%	11.6%	47.2%
JR 四国 (622 両)	17.9%	18.5%	19.8%

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

表2. JR 新幹線の禁煙化率

	平成17年3月以前	3月以降	平成18年3月以降
九州 (420 両)	100%	100%	100%
長野 (456 両)	100%	100%	100%
上越 (1036 両)	44%	44%	100%
東北・秋田・山形 (2181 両)	42%	42%	100%
東海道・山陽 (5562 両)	37%	42%	42%

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

JR 新幹線と在来線特急については、禁煙化が急速に進んでいることが認められた。しかし、平成19年7月から運行が開始された新型新幹線 N700 型は全席禁煙で、4カ所に6個の喫煙室が設置してあるが喫煙室からのタバコ煙が漏れていることが認められた。喫煙者の出入りに伴って喫煙室のドアが頻繁に開閉されること、および、喫煙者の呼気に含まれるタバコ煙が原因であった(平成19年10月、日本公衆衛生学会で発表)。

以上の調査結果をもとに、11の医学会で組織される禁煙推進学術ネットワーク(代表:日本循環器学会、藤原久義)から、JR各社の社長宛に全ての車両の全面禁煙化を求める4回目の要望書が提出された。

2) 医学部、歯学部および附属病院の敷地内禁煙の導入状況（継続調査）

医学部 80 校、歯学部 29 校について全数調査を行った。

表 3. 医学部(80 校)と附属病院の敷地内禁煙の導入状況

	医学部		医学部附属病院	
	平成 18 年	同 19 年	平成 18 年	同 19 年
敷地内禁煙	17	29	26	50
導入決定	7	3	10	4
検討中	25	23	36	19
未検討	31	25	8	7

表 3. 歯学部(29 校)と附属病院の敷地内禁煙の導入状況

	歯学部		歯学部附属病院	
	平成 18 年	同 19 年	平成 18 年	同 19 年
敷地内禁煙	4	6	9	15
導入決定	2	3	5	2
検討中	19	14	12	11
未検討	4	6	3	1

<http://www.tobacco-control.jp/medical-school-hosp-table.htm>

平成 18 年から 19 年にかけて、医・歯学部における敷地内禁煙は急速に拡大していることが認められた。

以上の調査結果は平成 20 年 2 月の日本禁煙推進医師歯科医師連盟総会にて発表し 5 月に開催される全国医学部長、病院長会議に禁煙推進学術ネットワークから、敷地内禁煙が未実施の施設に対してその早期導入を要望する意見書として提出される予定である。

3) 国際会議場の建物内禁煙の導入状況（新規調査）

インターネットで「国際会議場」と「国際コンベンションセンター」で検索された 19 施設について、建物内禁煙の導入状況について郵送法と立ち入り調査をおこなった。以下の 5 施設が建物内禁煙であった。

仙台国際センター、つくば国際会議場、名古屋国際会議場、
広島国際会議場、北九州国際会議場、

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

4) 都道府県庁と県庁所在市の建物内禁煙の導入状況（新規調査）

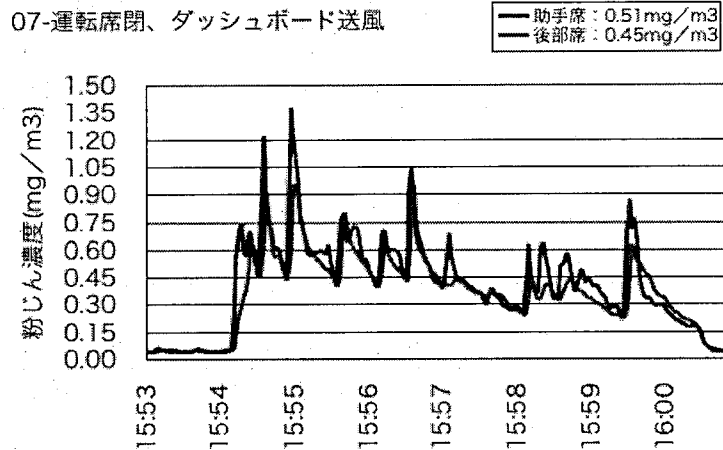
<http://www.tobacco-control.jp/prefecture/prefecture.htm>

5) タクシーの全面禁煙化裁判に提出した意見書（平成 17 年度実施）

乗務員が車内で曝露される高濃度の受動喫煙を防止するためにタクシーの全面禁煙化を求めた裁判に対して、乗客が喫煙した場合の車内の受動喫煙を再現

する実験結果から、乗務員への曝露濃度は喫煙室の基準の最大 9 倍、平均濃度でも 3 倍以上となり、タクシーの禁煙化が必要であることを意見書として提出した。裁判官に与えた影響

の度合いは不明であるが判決内容に「タクシーの全面禁煙化は時期尚早であるが、将来的には全面禁煙化が望ましい」というコメントが盛り込まれた。現在、17 都県でタクシーの全面禁煙化が導入され急速に拡大している。



2. 前年度までの研究成果

上記以外にプロ野球球場、4 都市（京都、福岡、北九州、福島）および秋田全県のホテルの公共空間とホテル内飲食店の受動喫煙対策の調査を行い、結果はホームページ (<http://www.tobacco-control.jp/>) に公開をおこなった。

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の曝露濃度の計測や特定の業種における全数調査をおこない、調査結果を学会やマスコミに発表し、また、各施設にフィードバックすることは受動喫煙対策の推進に寄与することが本研究で認められた。特に、JR の列車内の禁煙化率と医・歯学部の敷地内禁煙導入状況については、すでに数回にわたり新聞やインターネットで報道されるとともに、禁煙推進学術ネットワークから要望書も提出されており、受動喫煙対策の自主的な推進に効果があったと思われる。

社会全体の受動喫煙対策が推進されて喫煙しにくい社会環境となることは、非喫煙者の受動喫煙による健康障害を防止するとともに、喫煙する者の禁煙企図を促し、また、禁煙実行者の再喫煙を防止する効果が期待される。

今後も本研究の拡大を図り、さらなる受動喫煙対策の推進を継続したい。

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。

発表論文集
論文：なし

著書：

- 1) 江口将史, 大和 浩：全国の医療機関の禁煙化状況：医・歯学部および附属大学病院. 禁煙指導・支援者のための禁煙科学. 吉田治監修. 文光堂：316-317 (2007)
- 2) 大和 浩：医療機関における受動喫煙防止方法. 禁煙指導・支援者のための禁煙科学. 吉田治監修. 文光堂：316-321 (2007)
- 3) 大和 浩, 大神 明, 永渕 祥大, 中田 ゆり：受動喫煙の害から守る環境対策. 喫煙病学. 最新医学社. 294-306 (2007)
- 2) H Yamato, et al. Secondhand smoke in bullet trains and other public spaces in Japan. The 25th UOEH International Symposium. Comfort in the Workplace. 165-170 (2006)
- 3) 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. 171-182 (2006)
- 4) 大和 浩：職域での総合的喫煙対策：産業医の役割. 全臨床医必携 禁煙外来マニュアル, 中村正和, 田中善紹 編著, 日経メディカル開発：102-109 (2005)

本研究にかかわる学会発表

- 1) 大和 浩, 他. 医・歯学部、附属病院における敷地内禁煙の導入増加状況：2006年から2007年の変化(2008年2月、日本禁煙推進医師歯科医師連盟総会)
- 2) 大和 浩, 他. JR新幹線と在来線特急の受動喫煙対策の経時変化と今後の問題点. (2007年10月、日本公衆衛生学会)

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
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	准教授
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	講師
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	非常勤助教
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) 3 コホート研究併合データを用いた研究

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、がん死亡、循環器疾患死亡と喫煙に関する研究を行った。対象は、男性140,026人、女性156,810人である。

① 出生年代別肺がん死亡の人口寄与危険割合に関する研究

男性のみ対象とし、出生年に基づいて9つに層別化し、各層ごとに喫煙習慣別の人年法による肺がん粗死亡率と、比例ハザードモデルによる年齢調整後の非喫煙群に対する肺がん死亡リスク比（RR）、およびRRから算出した人口寄与危険割合（PAF）を算出した。粗死亡率は出生年が近年になるほど低下する傾向が、すべての喫煙習慣において明らかであった。各層別の解析結果では、RR、PAFとも、喫煙群、過去喫煙群とも1915-1919年出生コホートと1940-1944年コホートでRRが高くなるという二峰性の変動がみられた。

② 循環器疾患死亡に対する禁煙後経過年数、喫煙本数の影響に関する研究

喫煙および禁煙による循環器疾患死亡への影響を評価するため、喫煙者に対する過去喫煙者の循環器疾患死亡相対危険度を禁煙後経過年数別に、非喫煙者に対する喫煙者の循環器疾患死亡相対危険度を喫煙本数別に検討した。禁煙の影響に関する研究の対象は男性のみ、喫煙の影響に関する研究の対象は男女で行った。

過去喫煙者の現在喫煙者に対する全循環器疾患死亡における年齢、コホートを調整したハザード比は禁煙後経過年数別のハザード比によると、全循環器疾患死亡においては禁煙後約5年でリスクの低下がみられ、約10年で非喫煙者のリスクと同じレベルにまで達した。

喫煙本数別虚血性心疾患死亡における非喫煙者に対するハザード比は、男性では虚血性心疾患死亡において、女性では全循環器疾患死亡、虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡において喫煙本数との量反応関係が観察された。喫煙年数は男女とも明らかな量反応関係はみられなかった。

③ 喫煙習慣別、禁煙時年齢別の全がんおよび主要部位がんの累積死亡確率に関する研究

禁煙年齢が40歳未満の者、調査開始2年以内に死亡した者を除いた男女を対象とした。性・喫煙状況別の全がんおよび主要部位がん（胃、大腸、膵、肝、肺、前立腺、乳房、子

宮頸部)における89歳までの累積死亡確率を、死亡時年齢5歳階級ごとに算出した。

89歳までの全がんの累積死亡確率は男性で35%、女性で18%であった。喫煙習慣別(現在喫煙、過去喫煙、非喫煙)では、男女とも現在喫煙者および過去喫煙者の累積死亡率が非喫煙者より高く、男性において過去喫煙者の累積死亡確率が現在喫煙者より高かった。

④日本と米国(CPS-II)の肺がん死亡率の比較に関する研究

3コホート研究併合データ(3コホート)に加え、1965年に開始された6府県コホート研究(6府県)、より非喫煙者を選び、追跡期間中の肺がん死亡を人年法に基づいて、CPS-IIの結果と比較した。わが国の非喫煙者における肺がん死亡率は、CPS-IIの結果より大きく、男女ともCPS-IIに対するリスク比は6府県より3コホートで高かった。

(2)受動喫煙と肺がん死亡リスクの研究可能性について

非喫煙女性において受動喫煙が、肺がん死亡リスクに及ぼす影響を明らかにするため、3コホート(文部科学省の助成による大規模コホート研究、厚生労働省多目的コホート、3府県コホート)研究の併合解析の可能性、とくに調査票による受動喫煙曝露評価の比較可能性を検討した。その結果、A.受動喫煙曝露に関する調査票の質問項目はコホート研究によって異なるが、1)家庭以外の曝露(「月1回以上」対「なし」)、2)家庭での曝露(「あり」対「なし」)、3)幼少期の曝露(「あり」対「なし」)の3種類の曝露について比較・統合可能であること、B.併合解析の方法としては、コホートごとに受動喫煙に関する肺がん死亡のハザード比を算出した後に、3コホートでメタアナリシスを行うのが適当であること、C.肺がん死亡をエンドポイントとすれば、約200~300例の死亡例を解析に含められることが明らかになった。

(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

喫煙とMS(metabolic syndrome)の関係についてエビデンスの整理ならびに構築を行うことを目的として、系統的な文献レビューを実施している。

昨年度に作成したAnalytic Framework(AF1:喫煙がMS発症の危険因子であることを示す直接的証拠、AF2:喫煙の内臓脂肪蓄積への影響、AF3:喫煙のサイトカインへの作用、AF4:喫煙の脂質代謝への影響、AF5:喫煙の糖代謝への影響、AF6:喫煙の血圧への影響、AF7:喫煙とMSが合併した場合の動脈硬化のリスク、AF8:喫煙の動脈硬化への直接作用)のうち、本研究目的に関連性のより強いAF1~6についてMedlineでの文献検索、選択を行なった。その結果、検索された論文数はAF1:60件、AF2:168件、AF3:314件、AF4:536件、AF5:362件、AF6:603件、個別評価の対象となった論文数はAF1:34件、AF2:44件、AF3:47件、AF4:176件、AF5:62件、AF6:106件であった。AF1、2については、文献の個別評価、構造化抄録、要約と考察の作業に着手した。

2. 前年度までの研究成果

3 コホート研究併合データを用いて、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、がん、およびがん以外の疾患による死亡について求めた。同じ併合データを用いて、全死亡および疾患別の喫煙の健康影響を評価するために、喫煙習慣別平均余命、喫煙曝露量別呼吸器疾患死亡リスク、禁煙後経過年数別肺がんリスクを推定した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究の結果は、わが国における喫煙の健康負荷の量的評価として、保健医療政策上有用な資料となるだけでなく、わが国のたばこ対策、特に禁煙推進の基礎資料となる。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) R. Ide, T. Mizoue, Y. Fujino, Y. Hoshiyama, K. Sakata, A. Tamakoshi and T. Yoshimura. Cigarette smoking, alcohol drinking, and oral and pharyngeal cancer mortality in Japan. *Oral Diseases* 2007 (in press)
- 2) N. Kurahashi, M. Inoue, Y. Liu, M. Iwasaki, S. Sasazuki, T. Sobue and S. Tsugane. Passive smoking and lung cancer in Japanese non-smoking women: A prospective study. *Int J Cancer* 2007;122:653-657.
- 3) J. Luo, M. Iwasaki, M. Inoue, S. Sasazuki, T. Otani, W. Ye and S. Tsugane. Body mass index, physical activity and the risk of pancreatic cancer in relation to smoking status and history of diabetes: a large-scale population-based cohort study in Japan--the JPHC study. *Cancer Causes Control* 2007;18:603-12.
- 4) T. Suzuki, K. Matsuo, K. Wakai, A. Hiraki, K. Hirose, S. Sato, R. Ueda and K. Tajima. Effect of familial history and smoking on common cancer risks in Japan. *Cancer* 2007;109:2116-23.
- 5) R. Takachi, M. Inoue, J. Ishihara, N. Kurahashi, M. Iwasaki, S. Sasazuki, H. Iso, Y. Tsubono and S. Tsugane. Fruit and Vegetable Intake and Risk of Total Cancer and Cardiovascular Disease: Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Am J Epidemiol* 2007;.

6) K. Wakai, T. Marugame, S. Kuriyama, T. Sobue, A. Tamakoshi, H. Satoh, K. Tajima, T. Suzuki and S. Tsugane. Decrease in risk of lung cancer death in Japanese men after smoking cessation by age at quitting: pooled analysis of three large-scale cohort studies. Cancer Sci 2007;98:584-9.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属機関及び 現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機関 における 職名
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5 8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
片野田耕太	大規模コホートの併合解 析・たばこに関する総括報 告の内容の検討	東京大学大学院医学系 研究科・平成14年・医 学博士・脳神経医学	国立がんセンターがん対策情 報センターがん情報・統計 部・疫学	研究員

研究課題 未成年者の喫煙・飲酒状況に関する実態調査研究

研究番号 H19-循環器等(生習)一般-006

主任研究者 (所属施設・職名) 日本大学医学部・教授
(氏名) 大井田 隆

1. 本年度の研究成果

(1) タバコ価格に関する全国調査(2007年度): 中高生を対象にタバコ価格に関する全国調査を実施している。調査は未喫煙者が喫煙開始をしづらくなる価格、中高生の喫煙者が喫煙継続をあきらめるような価格を明らかにすることを目的として、またこの結果は未成年者の喫煙防止につながるタバコ税率を検討することに活用されることを期待するものである。現在、全国の中学校より130校、高等学校より110校を無作為抽出し、対象校に調査票を送付する。各学校の担任教師より生徒に調査票を配布して記入後、学校が調査票をまとめて日本大学に送付する予定である。調査内容は、喫煙行動、ニコチン依存度、未喫煙者が喫煙開始をしづらくなる価格(将来の喫煙行動の予測、どのくらい値段なら喫煙開始しないか)、中高生の喫煙者が喫煙継続をあきらめるような価格(いくらになれば喫煙を断念するか)を明らかにする。タバコ価格の影響を判断するために、中高生のこづかい、タバコ代、酒代、携帯電話代、等主な出費についても調査している。

(2) 未成年者の喫煙及び飲酒行動に影響を与える環境要因に関する調査: 青少年がよく読む雑誌のタバコや酒の製品広告の動向、電車の中吊り広告(酒)の動向、酒のテレビCMの動向、青少年がよく読む漫画雑誌、テレビドラマ、映画等の喫煙及び飲酒シーンの数量的把握を行い、青少年の喫煙及び飲酒行動との関連を検討し、規制方法等を検討する。

2. 前年度までの研究成果

該当なし

3. 研究成果の意義及び今後の発展

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

4. 倫理面への配慮

中高生の調査は、研究対象が人であるが、無記名の調査票による調査であるうえ、調査票は○をつけるだけのものであり、中高生の調査は一人一人に糊付き封筒を配布し、調査票を記入後即座に調査票を封筒に入れ封をするように対象校の教職員に指示するため個人を特定することはなく、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ような調査ではない。しかし、人を対象とした疫学的調査のため、主任研究者の施設の倫理審査委員会の審査を受けることとする。

5. 発表論文集

大井田隆

○大井田隆、尾崎米厚、兼板佳孝. わが国における妊婦の喫煙状況. 日本公衆衛生雑誌 2007; 54; 115-22.

○Ohida T, Kaneita Y, Osaki Y, Takemura S, Harano S, Kanda H, Hayashi K, Uchiyama M. Is passive smoking associated with sleep disturbance among pregnant women?, Sleep 2007, 30;1155-61.

Kaneita Y, Ohida T, Osaki Y, Tanihata T, Minowa M, Suzuki K, Wada K, Kanda H, Hayashi

- K.: Insomnia among Japanese Adolescents: A Nationwide Representative Survey, *Sleep* 2006, 29; 1543-60.
- Suzuki K, ○ Ohida T, Yokoyama E, Kaneita Y, Takemura S: Smoking among Japanese nursing students: nationwide survey, *JAN* 2005, 49; 268-275.
- 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.
- 尾崎米厚
- Osaki Y, Tanihata T, Ohida T, et al. Adolescent smoking behavior and related factors in Japan: Data from periodical nationwide surveys. *Adolescent Health: Focused on smoking. The 39th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health. Now 22-25, 2007, Sakado, Saitama.*
- Osaki Y, Higuchi S, Tanihata T, Ohida T, et al: Adolescent alcohol use in Japan, 1996, 2000 and 2004. S ymposium 65: Underage drinking: epidemiology and preventive intervention in South-East Asia, the USA and Europe. *The International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA) 2006 World Congress on Alcohol Research* ・ シンポジウム ・ 2006 ・ Sydney.
- Osaki Y, Higuchi S, Ohida T, et al .Decrease in drinking prevalence among Japanese adolescents and its related factors: data from nationwide surveys in 1996, 2000 and 2004. *The 1st International Alcohol Conference* ・ 国際会議の招待講演 ・ 2006 ・ Seoul.
- Osaki Y, Higuchi S, Tanihata T, Ohida T, et al. Alcohol and youth in Japan: Decrease in drinking prevalence among Japanese adolescents and its possible causes. *The 6th Korean Society of Alcohol Science Fall Meeting* ・ 韓国国内研究会の招待講演 ・ 2006 ・ Seoul.
- 原口由紀子、○ 尾崎米厚、岸本拓治、矢倉紀子、岡本幹三、嘉悦明彦. 地域高齢者における「閉じこもり」の頻度と指標間の一致度に関する研究. *日本衛生学雑誌* 2006;61(1):44-52.
- Kishimoto T, Kaetsu A, ○ Osaki Y, Okamoto M, Nagai M, Kurosawa Y, Yoshida S. Effects of Glu298Asp polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene on eNOS mRNA and protein expressions in cultured human vascular endothelial cells. *Yonago Acta Medica* 2006;49:59-62.
- 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.
- 原口由紀子、○ 尾崎米厚、岸本拓治、矢倉紀子、岡本幹三、嘉悦明彦. 地域高齢者における「閉じこもり」の指標別にみた身体・心理・社会的特徴. *米子医学雑誌* 2006;57(4):141-153.
- Higuchi S, Matsushita S, Osaki Y. Drinking practices, alcohol policy and prevention programmes in Japan. *International Journal of Drug Policy* 2006;17:358-366.
- 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.
- 神田秀幸、○ 尾崎米厚、谷畑健生. 未成年者を対象とした喫煙対策の世界的動向 — Cochrane Database of Systematic Reviews における文献考察 —. *保健医療科学*

2006;54(4):278-283.

○尾崎米厚. 青少年の喫煙行動、関連要因、および対策. 保健医療科学
2006;54(4):284-289.

○尾崎米厚. 2004年中高生の飲酒及び喫煙行動に関する全国調査結果の速報 なぜ、
中高生の飲酒率が下がったか?尾崎米厚. PREVENTION 2006;161:2-3.

○尾崎米厚. アルコール教育. クリニカルプラクティス 2006;25(3):211-214.

○尾崎米厚. 中高生の飲酒行動に関する最新の動向. 尾崎米厚. 中央調査社報
2006;580:1-4.

○尾崎米厚. 飲酒行動の性差. 性差と医療 2006;3(8):821-827.

○尾崎米厚. わが国でも国際比較のデータが必要. 世界の医学誌から 解説. MMJ
2006;2(8):695.

Kotani K, ○Osaki Y, Kurozawa Y, Kishimoto T. A survey of restaurant smoking restrictions
in a Japanese city. Tohoku J Exp Med 2005;207:73-79.

Kotani K, ○Osaki Y. A report on perception of smoking prevention for children among
schoolteachers in one Japanese rural community. Aust J Rural Health 2005;13(1):51-2.

○尾崎米厚、松下幸生、白坂知信、廣尚典、樋口進. わが国の成人飲酒行動およびア
ルコール症に関する全国調査. 日本アルコール・薬物医学会雑誌
2005;40(5):455-470.

○尾崎米厚. 特集脳力革命 月曜日に脳卒中が多いって本当?プレジデント 2005 ;
43(14) : 108-9

○尾崎米厚. タバコと世論.中央調査報 2005;573:1-5.

鈴木健二

○鈴木健二、尾崎米厚、簗輪眞澄、和田清、大井田隆、土井由利子、谷畑健生. 未成
年者飲酒問題全国調査結果:1996年と2000年調査の比較. 日本アルコール・薬物
医学会雑誌 2003;38(5):425-433.

○鈴木健二、尾崎米厚、簗輪眞澄、大井田隆、兼板佳孝. 3回の全国調査における中
高生の飲酒の減少傾向. 日本アルコール・薬物医学会雑誌 2007; 42: 129-51.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属施設および 現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属施設 における職名
大井田隆	調査方法検討、調査 結果解釈(総括)	弘前大学・医学部・昭 和53年卒・医学博 士、公衆衛生学	日本大学医学部・公衆 衛生部門、衛生行政 学、公衆衛生学	教授
尾崎米厚	調査の実施、データ 整理、データ解析、結 果集計、解釈、成果 発表	島根医科大学・医学 部・博士課程・平成2 年卒・医学博士、寄生 虫学	鳥取大学医学部・環境 予防医学分野、疫学、 公衆衛生学	准教授
兼板佳孝	調査内容の検討、デ ータの解析、データの まとめ	日本大学大学院医学 研究科・平成10終 了・医学博士、 公衆衛生学	日本大学・医学部、公 衆衛生部門、疫学、公 衆衛生学	講師

神田秀幸	データ集計解析、データのまとめ、データ還元	滋賀医科大学博課程・平成 16 年修了・医学博士・公衆衛生学	福島県立医科大学・衛生学・衛生学、公衆衛生学	講師
村田陽平	調査方法の検討、調査結果解釈	京都大学大学院文学研究科・平成 17 年卒・文学博士、行動文化学	武庫川女子大学関西文化研究センター、地理学、社会学	博士研究員
蓑輪眞澄	飲酒調査の内容・方法検討、集計結果の解釈	金沢大学・医学部・昭和 44 年卒・医学博士、疫学	聖徳大学・人文学部、疫学、公衆衛生学	教授
鈴木健二	飲酒調査内容の検討、結果の解釈	京都大学・医学部・医学科・昭和 45 年卒	鈴木メンタルクリニック	院長
樋口 進	飲酒調査の内容・方法検討、集計結果の解釈	東北大学医学部医学科・昭和 54 年卒・医学博士、精神医学	独立行政法人国立病院機構久里浜アルコール症センター、精神医学	副院長

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 各種禁煙対策の経済影響に関する研究

課題番号 H19-循環器等(生習)一般-040

主任研究者 奈良女子大学 保健管理センター 教授 高橋裕子

1 本年度の研究成果

「健康日本21」や健康増進法、FCTCの発効等、最近の喫煙や禁煙をめぐる状況が大きく変化しつつある事情を踏まえ、「平成18年度厚生科学研究費補助金(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)喫煙と禁煙の経済影響に関する研究」(主任研究者 高橋裕子)では喫煙によるコストやたばこ価格の値上げによる影響について確実性を高めた数値を出すことを目的として喫煙者と非喫煙者の医療費のレセプトベースによる比較算定をおこない、喫煙者は全年齢層で非喫煙者より医療費が高いことや国民総医療費に占める喫煙による超過医療費の割合を実測値として算定した。また「どのようにすれば喫煙率の引き下げの数値目標を達成できるか」「禁煙率引き下げの社会経済効果はどれだけか」の2つの命題に適切に回答しうるモデルとして精緻な喫煙禁煙行動経済学モデルを開発した。

平成18年度「喫煙と禁煙の経済影響に関する研究」は単年度研究であったが、今回の「各種禁煙対策の経済影響に関する研究」は18年度の研究成果を踏まえ、さらに広い範囲の禁煙対策の経済影響について確実性を高めた評価を目的とするものであり今年度はまず上記で開発したモデルを用いて、年齢・性別・タバコに関する医学知識、ニコチン依存度、学歴、収入をパラメーターとしてタバコ価格が喫煙行動に及ぼす影響をコンジャンクション分析によって算出した。

その結果、タバコ価格は喫煙者の禁煙決意の促進に重要な変数であったがその効果はニコチン依存度が高くなるほど小さく、高度ニコチン依存を有する喫煙者の50%が禁煙を決意するのはタバコ価格が700円まで値上がりしたときであることが判明した。また高度ニコチン依存者では価格以外の要因はほとんど禁煙促進効果をもたず、低・中度ニコチン依存者では価格以外の要因が効果的であった。こうした価格外の要因のひとつに公共交通機関の禁煙化が挙げられる。今回の調査によってタクシーの全車禁煙化は喫煙する乗客の25%に禁煙決意促進効果が見られることが判明した。

ついで25万人を対象とした追跡調査(前向き調査)を用いて禁煙が成功する確率に与える要因(時間やリスクに対する態度、禁煙に対する成功の見通し、ニコチン依存度など)を特定化し、禁煙の継続確率をシミュレーションするモデルを開発した。喫煙者のうち直近1ヶ月の禁煙開始者の出現率は0.4%であり、追跡調査5ヵ月時点での禁煙継続率は52.8%でFTNDが中程度の群において禁煙成功が多かった。医療機関受診者など禁煙プログラムの参加者の禁煙継続率に関しては既存データがあるが、今回の追跡調査はプログラムに参加しない自力禁煙も含めた禁煙継続率についての実測データであり、実社会での禁煙実態をより正確に反映したものといえる。なお禁煙成功者と禁煙失敗者は禁煙開始時点では時間選好率に関しては有意な差は観察されないが、危険回避度に関しては禁煙成功者の方が

危険回避的であったことが観察されている。本モデルの妥当性の検討のために後ろ向き調査も進行中である。

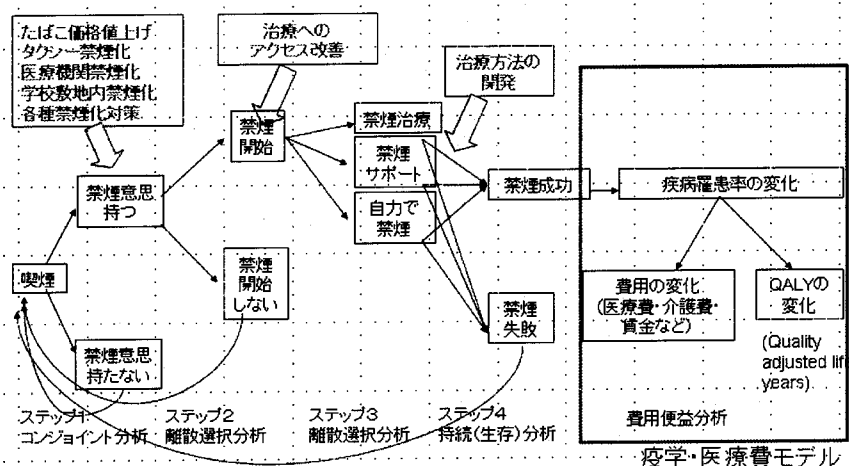
さらに各種禁煙対策のコスト・ベネフィットの算定を目指す研究に着手した。コスト・ベネフィットに関しては従来からいくつかの研究がなされてきたが、今回の研究では従来の研究に含まれない女性や未成年への禁煙対策も広く含み、さらに「国」「地域（自治体）」「個人」の3視点からの評価を実施するものとしている。今年度は文献調査を実施するとともに予備調査として各種禁煙対策についてのサーベイと調査対象選定と対象との調整を実施した。コスト・ベネフィットを算定すべき各種禁煙対策としては場の禁煙化・教育・禁煙支援を対象とし、タクシー全車禁煙化など一部の分野においては調査設計と予備調査に着手している。

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

2 前年度までの研究成果 該当なし（3年次研究の初年度）

3 研究成果の意義および今後の発展

本研究の第一の特徴は「確実性を上げた経済影響の推定」である。従来から喫煙や禁煙に関しての経済影響についての検討がなされ、それぞれに確実性を挙げる努力がなされてきたが、今回の研究においては緻密さを第一とし、従来にない精度での経済影響の検討をおこなっている。その一つの手法がレセプトベースからの超過医療費や生涯医療費の算定であり、18年度のすべての医療分野におけるレセプトベースの超過医療費の算定に続き、生涯医療費の算定と歯科分野でのレセプトベースでの超過医療費の算定に取り組む。



もう一つの手法が緻密な経済モデルの構築による経済影響の推計である。行動学的見地からの精緻なモデルを構築することでさまざまな禁煙対策についての経済影響を学問的基盤に基づいて算出しようこととなる（図参照）。

平成19年度には主としてステップ3、ステップ4の段階を精緻に構築したが、今後は経済モデルの完成と必要なデータの収集を実施入力し、横断的研究にとどまっている経済評価を縦断的研究として分析することを可能とするとともに、最終的にはもっとも喫煙率低下に適切なたばこ価格の提言も行う。

本研究の第二の特徴は「幅広い禁煙対策の経済評価」である。今回評価対象とする禁煙対策の中には健康教育や場の禁煙化や歯科や薬剤師による禁煙支援など、禁煙保険診療以外の広い範囲の禁煙対策が含まれ、タバコ価格値上げによる国内諸データや諸外国における実態もふくめて幅広い領域の禁煙対策の経済影響を評価する。

この二つの特徴により、本研究における各種禁煙対策による喫煙率低下効果と経済影響研究は日本の禁煙政策の学術的基礎付けを与えるものであり、意義深い。

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。今後進める予定の経済影響研究において個人情報の提供を受ける場合については、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守し、対象者への十分な説明と承諾を得た上で行うこととし、資料は厳重に保管・管理し、匿名化をおこなうなどプライバシーの保護に十分配慮する。さらに研究代表者の所属する倫理審査委員会の承認を得て研究を実施する。

5 発表論文集

- ・Goto, R., S. Nishimura, and T. Ida (2007) "Discrete Choice Experiment of Smoking Cessation Behaviour in Japan," Tobacco Control vol. 16, 5: 336-343.
- ・後藤励、西村周三、依田高典 (2007) 「禁煙意思に関するコンジョイント分析」厚生の指標 54. 10: 38-43. 2007
- ・後藤励 たばこ価格 禁煙指導・指導者のための禁煙科学 2007 59-61
- ・高橋裕子 大学禁煙化プロジェクトと国立大学禁煙化調査 禁煙指導・支援者のための禁煙科学 2007 246-278
- ・高橋裕子 禁煙支援におけるメリットの使い方 禁煙指導・指導者のための禁煙科学 2007 430-433
- ・高橋裕子 女性への禁煙支援 禁煙指導・支援者のための禁煙科学 2007 223-227
- ・高橋裕子 行動療法とソーシャルサポート 禁煙指導・支援者のための禁煙科学 2007 99-102
- ・三浦秀史 高橋裕子インターネットを用いた禁煙支援 禁煙指導・支援者のための禁煙科学 (日本禁煙科学会編) 2007 103-107
- ・清原康介・三浦秀史・高橋裕子 大分市におけるタクシー全車禁煙化～実施1年後のタクシー会社経営者への調査報告 禁煙科学 2007 1 (2) 16～19
- ・小島美樹、埴岡 隆、平田幸夫、井下英二、尾崎哲則：歯科禁煙治療の普及による医療費削減効果推定モデル構築のための基礎的検討, 日本禁煙科学会, 2007.
- ・辻一郎 栗山進一 喫煙が医療費に及ぼす影響 禁煙指導・指導者のための禁煙科学 2007 54-56

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
高橋裕子	研究統括 禁煙対策の経済影響に関する 研究	京都大学医学部・昭和53年 卒・医学博士・内科学	奈良女子大学保健管理 センター・予防医学	教授
池田俊也	禁煙支援の経済評価の研究	慶應義塾大学医学部昭和62 年卒 医学博士 医療経済学	国際医療福祉大学薬学 部	教授
依田高典	行動経済学モデルを用いての 各種禁煙対策の経済影響の研 究	京都大学経済学部・平成元 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	教授
川村 孝	各種禁煙対策の実態把握と成 果分析の疫学的妥当性の検討	名古屋大学医学部・昭和55 年卒・医学博士・内科学	京都大学大学院社会医 学研究科・社会医学 疫学	教授
中山健夫	禁煙評価方法の検討 禁煙対策の実態および成果調 査 経済評価に必要な喫煙リスク の評価	東京医科歯科大学・昭和62 年卒・医学博士社会医学	京都大学大学院医学研 究科社会健康医学系・ 健康情報学	教授
埴岡 隆	歯科受診喫煙者の実態把握と 歯科領域での禁煙対策による 喫煙率低下効果の推計	大阪大学歯学部・昭和56年 卒・歯学博士・予防歯科学	福岡歯科大学 口腔保健学	教授
平田幸夫	歯科禁煙対策の喫煙率低下・ 経済効果モデルの開発および 推計	神奈川歯科大学・昭和55年 卒業・歯学博士・歯科医療 社会学	神奈川歯科大学 歯科医療社会学	教授
三浦秀史	禁煙評価方法の検討 禁煙対策の実態および成果調 査と経済評価	静岡大学工学部・昭和55年 卒・情報工学	禁煙マラソン・禁煙健 康ネット予防医学	事務局長

研究協力者

辻 一郎 東北大学医学部 公衆衛生学 教授
 中原俊隆 京都大学大学院 医学研究科社会健康医学系 教授
 今中雄一 京都大学大学院 医学研究科社会健康医学系 教授

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

課題番号：H19-循環器等（生習）—一般—008

主任研究者 慶應義塾大学 名誉教授 石井 裕正

1、本年度の研究成果

1) 研究課題 A

今年度の研究課題は以下の3課題であり、具体的な内容は以下の通りである。

1. 多量飲酒者に対する介入手法開発と有効性評価に関する研究

今年度は研究プロトコルの作成、パイロット研究および介入実施者に対する教育を行なった。まず、プロトコルについては、対象者の同定方法、飲酒パターンおよび問題の評価方法、介入マニュアル、介入後の効果評価方法等について実際に使用する文書等を作成した。このプロトコルを使用してパイロット研究を実施し、プロトコルの改良を行なった。介入研究の開始は次年度からであるが、実際の介入に参加する者への講習会を2008年2月と3月に2回開催する。プロトコルおよび講習会に使用したマニュアル等の実際は報告書に添付する。

2. 成人の飲酒および関連問題の実態に関する調査

今年度は調査票の作成とパイロット研究を行う。調査票はA4版で20ページ以上からなるもので、前回2003年の調査結果と比較可能な部分を残しつつ、米国等で得られている結果と比較を可能とするために多くの部分を改変した。パイロット研究は2008年1月に実施する。標本数は50名を考慮しており、この結果をもとに調査票を改良し最終版を作成する。本調査は2008年6月（前回調査から丁度5年後）に実施し、標本数は7,000名以上とする。調査票およびパイロット研究の結果等については、報告書にまとめる。

3. アルコール関連問題の予防活動に関する調査

本研究はアルコール健康医学協会への委託事業である。内容は、酒類関連会社が取り組んでいる予防活動と教育現場での活動の実態を明らかにすることである。現在調査が進行中で、結果は今年度の報告書にまとめられる。

2) 研究課題 B

今年度の研究課題は以下の5課題であり、具体的な内容は以下の通りである。

1. 飲酒習慣と生活習慣病の関連についての疫学的検討とその対策に関する研究

(a) 日本人一般集団における飲酒習慣と冠動脈石灰化との関連を検証するために、無作為に抽出された一般住民男性のうち、虚血性心疾患の既往のない699名を対象とした調査を行った。冠動脈石灰化の検査は電子ビームCTスキャナーで行い、飲酒量については、自記式の質問票を用いて算出した一日あたりの摂取エタノール重量を用いた。対象者の1日あたり飲酒量によって5群に分けた。年齢（40歳代・60歳代）を層別化し、非飲酒群を対照群とし、冠動脈石灰化を有する各群のオッズ比を交絡要因について調整したロジスティック解析によって算出した。冠動脈石灰化危険度を表すオッズ比はいずれの年代でも飲酒量とJ型の関連を示した。オッズ比が最低になる1日当たり飲酒量は、40歳代で日本酒2合相当、60歳代で日本酒1合相当であった。この結果から、中等度飲酒が潜在性動脈硬化に対しても負に関連していること、また適切な飲酒量が年齢によって変化する可能性が示唆された。

(b) 勤務者の飲酒実態と肝機能障害ならびにこれらの項目が糖尿病発症に与える影響

職域における飲酒の実態（飲酒量）とγ-GTP (GGT) との関連を前向きに調査し、これら2つの要因の組み合わせによる糖尿病発症の予測能を検討した。飲酒量とGGT高値には正の関連が認められた。飲酒量は糖尿病発症とU字型の関連を示し、1日1合未満の群で最もリスクが低かった。一方GGTは糖尿病発症には正に関連した。過去飲酒者を除外し、飲酒量とGGT値の組み合わせと糖尿病発症の関連を検討した。GGT高値群では飲酒の有無に関わらず高リスクであった。GGT低値の場合、有意ではないものの1合以上群でリスクが高かった。この結果から、飲酒量に関わらずGGT高値は糖尿

病発症の危険因子であった。GGT 低値でも 1 合以上飲酒者は発症リスクが高く、1 合未満の飲酒が望ましいと考えられた。

2. 飲酒量と脂肪肝、メタボリックシンドロームの発症に関する研究

飲酒量と脂肪肝、メタボリックシンドロームの発症の関連を検討するために、従業員 32,000 人規模（某自動車産業）の職場健診受診者（25 歳、30 歳、35 歳）を対象に、5 年間の健診データ（BMI、腹囲、血圧、肝機能、脂質、血糖）を集積した。各群で 5 年間のデータを解析し、それぞれ観察開始時点で肥満、血圧、脂質、血糖値が正常な者を対象に、5 年後に異常となる割合をそれぞれ観察開始時点での肝機能障害の有無で比較した。25 歳時から 30 歳時にかけては肝機能障害の有無による検査成績の変動に有意差は無かったが、30 歳から 35 歳、35 歳から 40 歳にかけては、それぞれ観察開始時点で肝機能障害を有する者では 5 年後に高率にそれぞれの項目に異常がみられた（いずれも男性）。女性も同様な傾向が見られたが、例数が少なく有意差はなかった。この結果から、肝機能障害者は将来メタボリックシンドロームに発展しやすいことが示唆された。

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

飲酒とメタボリックシンドロームの関連を、脂肪性肝障害とインスリン抵抗性の面から検討した。予備的な基礎、臨床研究により、（1）脂肪性肝障害の進展・線維化機構にアディポカインのバランス偏奇、とりわけレプチンの作用が重要な役割を果たすこと、（2）肝の脂肪化の程度が C 型肝炎のインターフェロン治療成績を負に規定する因子であること、（3）C 型肝炎における酸化ストレス亢進状態が、肝の脂肪集積に加え、鉄過剰によりもたらされる可能性があり、鉄制限食により肝障害が軽減することが示唆された。また、三重県下におけるアルコール性臓器障害の症例が集積する「三重県こころの医療センター」と協力し、同センターの症例を基盤にさらに症例数をふやした臨床研究が進行中である。

4. わが国におけるアルコール性肝・膵障害の実態調査

飲酒量とアルコール性肝障害や膵障害発症の関連を検討するために、日本消化器病学会認定、関連施設の病院 1,234 施設に対して、肝硬変と急性、慢性膵炎の成因別のアンケート調査の依頼を発送しており、平成 20 年 1 月までに回収予定である。飲酒習慣と肝硬変や急性、慢性膵炎の発生との関連を検討するために、アルコール性の場合には個人調査票もあわせて記入いただく予定であり、アルコール性肝硬変、急性、慢性膵炎患者の飲酒量、飲酒開始時期、飲酒期間、飲酒の様態を調べ、飲酒習慣とアルコール性肝硬変、急性、慢性膵炎発生との関連も検討する。

5. 食道癌リスク評価法の有効性の検討

食道癌の高危険群を簡単に特定する方法の開発と、その検診への導入による有効性を検討するために、厚生労働省がん助成金研究(12-12)の多施設症例対照研究のデータから、1 枚の簡単な質問紙を用いた食道・頭頸部癌のリスク評価票を作成した。食道癌のリスク上位 10%群を特定する方法を開発するために、ALDH2 欠損を感度特異度とも 90%で特定するフラッシング質問紙法の内容と飲酒量、強い酒類をストレートで飲む頻度、喫煙量、くだものと緑黄色野菜の摂取頻度を前研究のオッズ比からスコア化し、さらに検診で使いやすいように整数化した。この方法で特定された上位 10%群に対して、内視鏡による食道・頭頸部癌の検診を行う研究計画書を作成した。添付の食道癌のリスク上位 10%群を特定する問診票を開発し、5 項目の整数の足し算で 11 点以上が、リスク上位 10%である。

2、前年度までの研究成果

該当なし

3、研究成果の意義および今後の発展

研究課題 A

「多量飲酒者に対する介入手法開発と有効性評価に関する研究」および「成人の飲酒および関連問題の実態に関する研究」とともに、今年度はプロトコルの作成とパイロット研究を実施した。これをもとに次年度から本格的な介入研究および本調査を実施する。前者については研究 3 年目に、後

者については次年度に結果が明らかになる。前者の研究から多量飲酒削減のための根拠に基づく手法が提供され、将来マニュアル化される。後者はアルコール消費および関連問題の実態把握と2003年からのモニタリングが可能になる。アルコールの社会的費用およびDALYs・QALYSの計算は研究3年目に実施する。

研究課題 B

1. 飲酒習慣と生活習慣病の関連についての疫学的検討とその対策に関する研究

軽度飲酒者は冠動脈の石灰化の程度が小さい上に、将来の糖尿病発症リスクも小さく、軽度飲酒は循環器疾患の発症に予防的にはたらくことが示唆された。一方で飲酒のマーカーとされるGGT高値者では飲酒量に関わらず糖尿病発症の高リスク群であり、GGTが低値であっても飲酒量が1合以上であれば糖尿病発症のリスクは高い傾向を示した。適量飲酒（1日平均1合未満）を勧告すること、GGT値の定期的なモニターが飲酒による健康被害を軽減させることが示唆された。今後は、飲酒習慣と食生活の関連もふまえて、さらに調査規模を大きくして検討していく。

2. 飲酒量と脂肪肝、メタボリックシンドロームの発症に関する研究

これまでの健診成績から、大多数は非アルコール性脂肪性肝疾患と考えられるが、現在飲酒量、肝炎ウイルスマーカーに関する成績を集積している。今後ALDH2遺伝子型を簡易問診票で行い、飲酒量、ALDH2遺伝子型との関連を明らかにする。この結果、個々の従業員に対するより細かい指導が可能となる。

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

本研究により、アルコール飲料消費に起因する脂肪性肝障害がメタボリックシンドロームの基盤病態であるという、きわめて衝撃的な結果がもたらされる可能性があり、飲酒とメタボリックシンドロームの関連を、脂肪性肝障害とインスリン抵抗性の面から明らかにすることで、生活習慣病の予防・制御につながる、より適切で戦略的な飲酒のあり方を示すことができると期待される。

さらに、C型慢性肝炎の病態におけるアルコール性肝脂肪化の役割を明らかにすることは、インターフェロン抵抗性の背景、特に詳細が明らかにされていない、高齢者や女性における抵抗性の機序に関して新たな情報をもたらすと考えられる。

4. わが国におけるアルコール性肝・膵障害の実態調査

本研究により、本邦での肝硬変、急性、慢性膵炎の成因が明らかとなる。飲酒習慣と肝硬変や急性、慢性膵炎の発生との関連も検討できる。今後は、さらに症例を増やすとともに、発生時期や重症度と飲酒量と飲酒開始時期、飲酒期間、飲酒の様態との関連を調べ、その予後や治療への反応性についても検討する。

5. 食道癌リスク評価法の有効性の検討

食道癌のリスク上位10%群を特定する問診票を開発した。この問診票の5項目の整数の足し算で11点以上であるリスク上位10%群を内視鏡検診する研究計画で、現在全国の10以上の内視鏡検診施設で倫理委員会において検討中である。

4. 倫理面への配慮

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

5. 発表論文集

Higuchi S, Matsushita S, Maesato H, Osaki Y: Japan: alcohol today. *Addiction*, in press.

樋口進: アルコール関連問題におけるわが国の状況と世界の動向. *医学のあゆみ* 222(9): 599-605, 2007.

樋口進: アルコール関連問題の疫学. *臨床精神医学* 36(10): 1231-1239.

真栄里仁, 久富暢子, 樋口進: プレアルコホリックと介入. 臨床精神医学 36(10): 1285-1290, 2007.

杠岳文, 吉森智香子: アルコール関連障害の予防と早期介入. 最新精神医学 12(5): 49-54, 2007.

杠岳文: アルコール関連問題への早期介入プログラム: HAPPY. 医学のあゆみ 222(9): 728-732, 2007.

石井裕正, 上島 弘嗣, 樋口進, 加藤眞三: 適正飲酒のあり方を考える 医学のあゆみ 222(9): 578-592, 2007.

渡辺哲: 日本における飲酒の現状—どのようにアルコールは飲まれているか 医学のあゆみ 222(9): 607-612, 2007.

堀江義則: 重症型アルコール性肝障害の最近の動向 医学のあゆみ 222(9): 618-623, 2007.

横山頭: 飲酒と発癌—アルコール代謝酵素との関連 医学のあゆみ 222(9): 643-647, 2007.

正宗淳, 下瀬川徹: アルコールと膵炎 医学のあゆみ 222(9): 661-666, 2007.

山岸由幸: アルコールの効用をめぐる議論 医学のあゆみ 222(9): 672-676, 2007.

Konishi M, Ishii H: Role of microsomal enzymes in development of alcoholic liver disease. J. Gastroenterol. Hepatol. 22(Supple 1), S7-S10, 2007

Ishii H, Horie Y, Yamagishi Y: Alcoholic liver disease with particular emphasis on alcoholic hepatitis: A clinical perspective. Gut and Liver 1(Suppl. 2), 37-41, 2007

Zheng DM, Kitamura T, Ikejima K, Enomoto N, Yamashina S, Suzuki S, Takei Y, Sato N. Sphingosine 1-phosphate protects rat liver sinusoidal endothelial cells from ethanol-induced apoptosis: role of intracellular calcium and nitric oxide. Hepatology, 2006; 44: 1278-87.

Abe W, Ikejima K, Lang T, Okumura K, Enomoto N, Kitamura T, Takei Y, Sato N. Low molecular weight heparin prevents hepatic fibrogenesis caused by carbon tetrachloride in the rat. J Hepatol, 2007; 46: 286-94.

Takei Y, Ikejima K, Enomoto N, Maruyama A and Sato N. Genetic Manipulation of Liver Sinusoidal Endothelial Cells. J Gastroenterol Hepatol, 2007; 22 Suppl 1: S68-72.

Ikejima K, Okumura K, Kon K, Takei Y, Sato N. Role of adipocytokines in hepatic fibrogenesis. J Gastroenterol Hepatol. 2007; 22 Suppl 1: S87-92.

Enomoto N, Takei Y, Yamashina S, Ikejima K, Kitamura T, Sato N. Anti-inflammatory strategies in alcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2007; Suppl 1: S59-61.

Fujita N, Kaito M and Takei Y. Clinical Impact and Molecular Mechanism of Iron overload in Patients with chronic hepatitis C. Curr Res in Hepatology 2007; 1: 19-38.

6、研究組織

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

平成20年2月8日(金)

(16:10~17:02)

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基準・エクササイズガイド改定に関する研究
課題番号 H19-循環器（生習）一般-001

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

1. 本年度の研究成果

一般成人男女（20歳から69歳）を対象に生活習慣病の発症と関係の深い体力であり持久力の指標である最大酸素摂取量を測定した。3年間で測定予定の1200名の内、400名程度の測定を完了した。

最大酸素摂取量と、健康づくりのための運動指針2006（エクササイズガイド2006）で示された簡易推定法により推定された持久力との関係を観察したところ、実際の最大酸素摂取量は推定値よりも低く持久力が推定されることが明らかとなり、次回の運動指針策定時は、新たな基準値を作成する必要があることが示唆された。

若年者（20才未満）の身体活動量、運動量、体力とガンの発症に関するシステマティックレビューを行ったところ、同時期の身体活動量、運動量、体力はガンの発症予防に寄与しないことが明らかとなった。若年者の身体活動量、運動量、体力と生活習慣病の発症とのシステマティックレビューを行い、その結果を報告する予定である。

国民の身体活動量を記録紙法及び加速度計法により正確に把握し、エクササイズガイド2006で示された、生活習慣病発症予防のために必要な身体活動（23メッツ・時/週）をどれほどの国民が達成しているかを明らかにするために、20歳代女性を対象に調査を行った。その結果、特別な運動習慣のない若年女性において加速時計法により測定された身体活動量（ $24.0 \pm 9.2Ex/週$ ）はエクササイズガイド2006で示された健康づくりのための身体活動量23EXとほぼ同程度であり、ほぼ半数の身体活動量が基準値よりも低いことが示唆された。

運動基準とエクササイズガイドを普及定着させるため、1) フォーマティブ・リサーチ法を用いて、地域および対象者の属性を徹底的に調査し、それに適合したヘルスコミュニケーション手法の開発及び、2) 国民の行動変容を促進することために、指導者に対する普及啓発方略教授マニュアルを開発するための研究を行った。

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

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

動量が明らかになる。また、④高齢者や子どもに必要な身体活動量, 運動量, 体力が明らかになる。

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

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

4. 倫理面への配慮

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

5. 本研究に関連した発表論文等

Ohkawa K, S Tanaka, IK Ishikawa-Takata, I.Tabata. 24 hour analysis of elevated post-physical activity energy expenditure in a metabolic chamber: Impact on models of daily total energy expenditure. *Am J Clin Nutri* (in press)

Kawano H, Tanimoto M, Yamamoto K, Sanada K, Gando Y, Tabata I, Higuchi M, Miyachi M. Resistance training is associated with increased arterial stiffness and blood pressure but does not adversely affect endothelial function as measured by arterial reactivity to the cold pressor test. *Exp Physiol*. (in press)

Ishikawa-Takata K, I Tabata, S Sasaki, H H Rafamantanantsoa, H Okazaki, H Okubo, S Tanaka, S Yamamoto, T Shirota, K Uchida and M Murata. Physical activity level in healthy free-living Japanese estimated by doubly-labelled water method and International Physical Activity Questionnaire. *Eur J Clin Nutri* (in press)

Okubo H. S Sasaki, H H Rafamantanantsoa, K Ishikawa- Takata, K Okazaki, I Tabata. Validation of self-reported energy intake by a self-administered diet history questionnaire using the doubly labeled water method in 140 Japanese adults. *Eur J Clin Nutri* (in press)

高橋恵理, 樋口満, 細川優, 田畑泉. 若年成人女性の基礎代謝量と身体組成. *栄養学雑誌* 65(5) : 241-247, 2007.

Ohkawara K, S Tanaka, M Miyachi, K Ishikawa-Takada, I Tabata. A dose-response relation

between aerobic exercise and visceral fat reduction: systematic review of clinical trials. *International Journal of Obesity* 31:1786-1797, 2007.

Fuku N, M Ochiai, S Terada, E Fujimoto, H Nakagama, and I Tabata .Effect of running training on DMH-induced aberrant crypt foci in rat colon. *Medicine and Sciences in Sports and Exercise* 39(1):70-74, 2007.

Ganpule AA, Tanaka S, Ishikawa- Takata K, Tabata I. Interindividual variability in metabolic rates in Japanese subjects. *Eur J Clin Nutri* 61(11):1256-1261, 2007.

Kubo K, Y Ishida, T Komuro, N Tshunoda, H Kanehisa, T Fukunaga. Age-related differences in the force generation capabilities and tendon extensibilities of knee extensors and plantar flexors in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 62(11):1252-8, 2007.

Tanaka NI, M Miyatani, Y Masuo, T Fukunaga T, H Kanehisa.Applicability of a segmental bioelectrical impedance analysis for predicting the whole body skeletal muscle volume.*J Appl Physiol.* 103(5):1688-95, 2007.

Kubo K, M Morimoto, T Komuro, N Tsunoda, H Kanehisa, T Fukunaga.Age-related differences in the properties of the plantar flexor muscles and tendons.*Med Sci Sports Exerc.* 39(3):541-7, 2007.

Sanada K, T Kuchiki, M Miyachi, K McGrath, M Higuchi, H Ebashi. Effects of age on ventilatory threshold and peak oxygen uptake normalised for regional skeletal muscle mass in Japanese men and women aged 20-80 years *Eur J Appl Physiol.* 99(5):475-83, 2007.

Miyatake N, J Wada², H Nishikawa, T Saito, S Takenami, M Miyachi, H Makino, T Numata¹, Comparison of muscle strength between Japanese men with and without metabolic syndrome, *Acta Medica Okayama* 66: 99-102, 2007.

Miyatake N, T Saito, J Wada, M Miyachi, I Tabata, S Matsumoto, H Nishikawa, H Makino, T Numata, Comparison of ventilatory threshold and exercise habits between Japanese men with and without metabolic syndrome, *Diabetes Research and Clinical Practice* 77: 314-319, 2007

Miyatake N, S Matsumoto, M Miyachi, M Fujii, T Numata¹, Relationship between changes in body weight and waist circumference in Japanese, *Environmental Health and Preventive Medicine*12: 220-223, 2007

Miyatake N, M Miyachi, H Nishikawa, T Saito, T Numata¹, Comparison of whole body reaction time between men with and without metabolic syndrome, *International Journal of Sport and Health Science* 5: 122-124, 2007

Miyatake¹ N, J Wada, H Nishikawa, T Saito, S Matsumoto, M Miyachi, H Makino, T Numata¹, The linkage between oxygen uptake at ventilatory threshold and muscle strength in metabolic syndrome, *Acta Medica Okayama* 61: 255-259, 2007

6.研究組織

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

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

【健康づくり支援環境評価尺度の開発】

これまでの研究成果を踏まえて、身体活動、栄養、喫煙、飲酒の4つの保健行動に関係した環境要因の評価尺度を開発した。開発にあたり、①4分野で共通の手法を用いること、②包括的な評価が行えることを、③地域において実際に活用できること、などを目標とした。重要な項目を精選し、住民の視点から環境を評価する質問紙「地域における健康づくり支援環境評価質問紙」を作成した（主要項目：23、オプション項目：20）。採用した評価項目を表に示す。

地域における健康づくり支援環境評価質問紙の項目

	身体活動・運動	栄養	飲酒	喫煙	その他(一般)
主要項目	屋内運動施設へのアクセス	家庭での食物アクセス	アルコール飲料へのアクセス	反喫煙に関するメッセージの普及	健康診断の機会
主要項目	屋外運動場所へのアクセス	家族等からの食情報入手	飲酒風土(正当性)	たばこ製品の入手環境	マスメディアからの適切な健康情報の入手
主要項目	交通の安全(歩行)	栄養成分表示の整備	飲酒風土(必然性)	公共交通機関における無煙環境	健康づくり教室
主要項目	商店等へのアクセス	バランスメニューの提供	飲酒に関する公的機関の活動	飲食店における無煙環境	
主要項目	交通の安全(自転車)	地域の食物アクセス	飲み放題の店	禁煙治療の普及	
オプション	公共交通機関へのアクセス	食の安全の認識	飲酒場所へのアクセス	喫煙防止教育の普及	
オプション	治安	人との共食	周囲の人の飲酒	医療機関における無煙環境	
オプション	車の必要性	家族の協力	寛容な飲酒文化	官公庁・公共施設における無煙環境	
オプション	歩道の整備	食学習の場の有無	飲酒をすすめられる頻度	家庭における無煙環境	
オプション	地域的美観	食学習の仲間	飲酒に関する情報	医療従事者からの禁煙のすすめの普及	

【作成した尺度の信頼性・妥当性の検討】

この質問紙の信頼性、妥当性の検討を進めている。対象はつくば市、小金井市、静岡市、鹿児島市に居住する20-69歳の成人2,000名（住民基本台帳より無作為抽出）であり、郵送による質問紙および加速度計調査を実施中である（抄録作成時の回収数556件）。再テスト法による信頼性の検討、環境と保健行動との関連などを検討する。また、4地域の比較、回答の分布、欠損データ等を分析して本質問紙の有用性を評価する。

【環境評価マニュアルの作成】

作成した質問紙をもとに環境評価マニュアルを作成している。各評価項目の意義、調査より算出した標準得点、それぞれに対応した環境整備の方策について解説する。

【その他の研究】

身体活動では地域住民、食環境では地域の商店主、学童、飲酒では健診受診者、喫煙では喫煙者集団を対象にした調査を実施し、環境要因と保健行動との関連を検討している。ま

た、市販地図ソフトを用いた地域の環境評価手法の検討、GISを用いた地域のwalkability（歩行環境）の評価指標作成を行った。

2. 前年度までの研究成果

初年度は文献検討、事例検討等によって環境評価指標案を作成した。また、生活習慣の地域差、GISを用いた評価のための予備調査を行った。

第2年度は初年度に作成した環境評価指標を用いて地域住民の調査を開始した。中間解析ではいくつかの重要な評価指標（例：運動施設へのアクセス、歩道の整備、禁煙支援サービスの認知、禁煙率等）が抽出された。また、環境の情報源としての市販地図ソフトの検討、GISによる環境評価の指標作成を行った。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

生活習慣病対策では特定健診・保健指導の導入などのハイリスク戦略による対策が強化されているが、ポピュレーション戦略では十分な対策が示されていない。特に、個人の行動変容を支援する環境の整備は重要だが、参考となる研究が極めて少なく、その対策は手探りの状態であった。本研究では文献検討、事例検討、地域住民の調査などにより、有用な健康づくり支援環境の指標を抽出した。さらに、地域での活用を考慮して簡便かつ包括的な「健康づくり支援環境評価質問紙」として整理した。採用された環境評価項目は環境整備の枠組みを提示するもので、今後の健康づくり支援環境に関する研究を促進するとともに、地域の環境評価や環境整備の政策目標の設定項目としての活用が期待できる（目標設定の例：「交通事故の危険が少なく安全に歩くことができる」と答える人の割合を増やす、「鉄道やタクシーなどの公共交通機関（ホーム・停留所を含む）で、たばこの煙を吸わされることがよくある」と答える人の割合を減らす、「毎年健康診断を受ける機会がある」と答える人の割合を増やす、など）。なお、本研究班では今後、この成果を発展させる形で、地域評価および環境介入による研究を計画している。これにより本研究の成果をさらに発展させ、環境整備の具体的な方策や適切な政策目標設定に寄与できると考えている。

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した。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）を遵守し、対象者からは文書によるインフォームドコンセントを得た。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た。

5. 発表論文集

【論文・著書等】

1. 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
2. 下光輝一、中村好男、岡浩一郎、(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
3. Lee JS, Kawakubo K, Kohri S, et al.: Association between residents' perception of neighborhood environments and walking time in objectively different regions. *Health Prev Med* 2007;12: 3-10
4. 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
5. 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
6. 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
7. Nakamura, M., Oshima, A., Fujimoto, Y. et al.: Efficacy and Tolerability of Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, in a 12-Week, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Response Study with 40-Week Follow-Up for Smoking Cessation in Japanese Smokers. *Clinical Therapeutics*, 29(6): 1040-1056, 2007
8. 萩本明子, 増居志津子, 中村正和: 禁煙支援者の技術レベルと禁煙支援効果の分析. *日本公衆衛生雑誌*, 54(8): 486-495, 2007
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
10. Tanaka, H., Yamato, H., Nakamura, M. et al.: Effectiveness of a Low-Intensity Intra-Worksite Intervention on Smoking Cessation in Japanese Employees: A Three-Year Intervention Trial. *Journal of Occupational Health*. 48: 175-182, 2006
11. Shimizu, Y., Maeda, A., Nakamura, M. et al.: Questionnaire Survey and Environmental Measurements that Led to Smooth Implementation of Smoking Control Measures in Workplaces. *Journal of Occupational Health*. 47: 466-470, 2005
12. 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 (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,
13. Miyoshi M, Hayashi F, Yoshiike N et al.: Regional characteristics of secular changes in obesity-related lifestyle behavior in Japan. *J Antiageing Med* (in press)
14. Yoshiike, N., Hayashi, F., Takemi, Y., et al.: A new food guide in Japan: The Japanese Food Guide Spinning Top. *Nutrition Reviews*, 65(4): 149-154, 2007
15. 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
16. 村山祐司 (編著): 地理情報システム, 朝倉書店, 2005
17. 井上茂: 身体活動と環境. *運動疫学研究*, 9:17-18, 2007

【主な学会発表】

1. Inoue, S., Odagiri, Y., Shimomitsu, T. et al.: 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
2. Inoue S., Odagiri Y., Shimomitsu T. et al.: 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
3. Inoue, S., Takamiya, T., Yoshiike, N., Shimomitsu, T., Physical Activity among the Japanese - Results of the National Health and Nutrition Survey, 2003, International Congress on Physical Activity and Public Health, 2006.4.17-20, Atlanta, USA

4. Inoue, S., Odagiri, Y., Shimomitsu T. et al.: Perceived Neighborhood Environment and Walking among Japanese Adults, 2006 Annual Conference of Active Living Research, 2006.2.16-18, San Diego, USA
5. Lee JS, Kawakubo K., Shimomitsu T., Inoue S et al.: Japanese Physical Activity and Neighborhood Environmental Evaluation Study (JAPANEES). International Congress on Physical Activity and Public Health. 17-20 April 2006 (Atlanta, USA)
6. Lee JS, Kawakubo K., Shimomitsu T., Inoue S et al.: Neighborhood environment and leisure-time physical activity in residents of the Tokyo Metropolitan area. 5th International Conference Movement and Health, Czech Republic, 2007.11.15-17
7. Kondo K, Lee JS, Kawakubo K., Shimomitsu T., Inoue S et al.: Relationship between physical activity and neighborhood environment in two different rural areas in Japan. 5th International Conference Movement and Health, Czech Republic, 2007.11.15-17
8. 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
9. 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
10. Nakamura, M., Morita, T., Masui S. et al, Policy Research for Establishing Nicotine Dependence Treatment Services in Japan., 2006 UK National Smoking Cessation Conference, 2006.6, Gateshead, UK
11. 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
12. 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
13. 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 Meeting of American College of Sports Medicine, 2007.5.30-6.2, New Orleans

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	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	助教

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
(氏 名) 田辺 解

1. 本年度の研究成果

本研究は、中年者を対象として筋力・筋量とメタボリックシンドローム (MS) の関係を明らかにし、MS 予防のための筋力・筋量の基準を作成すること、及び筋力トレーニングによる筋力・筋量の変化が、メタボリックシンドロームの予防に及ぼす影響を検討し、具体的なプログラムを開発することを目的とした。本年度は、2年目として以下の課題について研究を実施した。

1)メタボリックシンドローム予防のための筋力・筋量の基準の作成

前年度と同様のテーマについて、対象者を追加して再度検討を行った。約 350 名を対象としてインピーダンス法により測定された筋肉率は、MS 該当群と MS 予備群に比べて MS 非該当群で高い傾向にあった。これについては、性別に関わらず同様の結果が得られた。MRI により測定した筋横断面積 (大腿部筋群、大腰筋) と筋力 (膝・股関節の等速性筋力、上体起こし回数など) についても、MS 該当群、MS 予備群、及び MS 非該当群の三群で比較する予定であり、現在それらのデータ分析に取り組んでいる。

2)メタボリックシンドローム予防のための具体的な筋力トレーニングプログラムの開発

前年度は中年勤労者を対象として、ライフスタイルに合わせて複合的な運動トレーニング (自体重の筋力トレーニング+有酸素性トレーニング) を行わせる介入プログラムにより、MS 予防に関して一定の効果が得られた。本年度では、その介入効果のメカニズムを詳細に検討するとともに、よりコントロールされた状況下での介入実験をいくつか実施した。実施した介入実験は下記の通りである。

①マシンを用いた筋力トレーニングと有酸素性トレーニングの組み合わせによるメタボリックシンドローム予防効果の検討

新聞等で一般募集した中年女性 31 名を対象として、マシンを用いた筋力トレーニング、有酸素性トレーニング、及び食事コントロールの 3 つを組み合わせた介入を 12 週間実施した。運動トレーニングの強度は週 2 回とし、筋力トレーニングは 40~60%1RM、有酸素性トレーニングは 60%VO_{2max} の強度で実施した。介入の結果、筋肉率・筋力・筋横断面積の増加、及び MS 改善・予防効果が認められ、筋因子の変化と MS 関連因子との間に関係

性が認められた。一方、体重の減少が大きいほど、全身筋量の低下が著しく、筋力トレーニングにより筋肥大・筋力向上効果が小さくなる傾向にあった。

②介入方法の違いがメタボリックシンドローム予防効果に及ぼす影響

①の介入効果を詳細に検証するため、以下の4群を設定し、介入実験を行った。なお、運動トレーニングの強度、頻度、及び期間は①と同様とした。

A群：マシンを用いた筋力トレーニング＋食事コントロール

B群：持久性トレーニング＋食事コントロール

C群：食事コントロールのみ

D群：対照群

なお、この介入実験については、現在介入後の測定に取り組んでおり、データが得られた後にこれら4群の比較を行い、筋力トレーニングの効果がMS予防に及ぼす影響を検討する。

2. 前年度までの研究成果

前年度では、MS予防のための筋量及び筋力の基準を作成することを念頭において、中年者における筋因子とMS関連因子の関係性についての検討（課題Ⅰ）と、多人数の中年労働者を対象としたライフスタイル型の運動プログラム及びその管理運用システムが、MS予防に有用であるか、そして、プログラムに含まれる筋力トレーニングが、MSの改善にどの程度寄与しているかについての検討（課題Ⅱ）を実施した。

課題Ⅰでは、20歳代後半～60歳代前半の健康な中年者133名（男性99名、女性34名）を対象とし、最大等速性筋力（膝関節伸展/屈曲、股関節屈曲トルク）、筋横断面積（大腿部、大腰筋）、フィールドテストにより評価される筋力（上体起こし、椅子立ち上がり、握力）及びMS関連因子（臍位周囲径、血圧、血糖及び血中脂質等）を測定し、筋因子とMS因子の間関係性を検討した。結果として、男性99名の対象において、MS該当者及びMS予備群では筋力及び筋横断面積が低い傾向にあったことから、筋因子がMSに影響を及ぼす可能性が示唆された。一方、女性の対象（34名）においては、筋因子とMS因子の間に関連性が認められなかった。筋量や筋力の基準を設定するためには対象人数が少なく、明確な結論を得ることができなかった。

課題Ⅱでは、ライフスタイル型運動プログラムの介入3ヶ月後において、対象の筋横断面積及び筋力が介入前に比べて有意に増加するとともにMS該当者及び予備群の数が約32%減少した。また、トレーニングの結果生じた筋量及び筋力の改善がMS関連因子の減少に影響を及ぼす可能性が示された。

1つの企業における多人数の勤労者を一斉に運動参加させることが可能な本研究の介入システムは、3ヶ月の期間で顕著なMS改善・予防効果を認めた。このことは、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・啓発する上で貴重なエビデンスとなると思われ、より具体的な筋力トレーニングプログラムを開発するための重要な基礎資料となり得ると考えられた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

メタボリックシンドローム予防のための筋力・筋量の基準の作成については、約350名の対象者に関して、MSの症状を多く保有するほど筋肉率が低い傾向が認められた。MS症状の有無と筋因子の関係性が示され、MS予防のための筋力・筋量の基準が提示されれば、より具体的なMS予防・改善のためのアプローチが可能となる。また、本研究における対象者は、健常者（軽度異常者も含む）であることから、ポピュレーションアプローチとしての運動による生活習慣病予防の普及・啓発にあたり有意義な情報を提供できると考える。なお、データベースをより充実させるため、今後は対象者の総数500名（男性250名、女性250名）を目標として、さらに人数を増やした検討を行う予定である。

メタボリックシンドローム予防のための具体的な筋力トレーニングプログラムの開発については、筋力トレーニングに加えて有酸素性トレーニングと食事コントロールを組み合わせることによりMSの改善・予防に効果的であることが示唆された。一方、食事や運動による体重の減少は、全身筋肉量を減少させる傾向や筋力トレーニングによる筋力向上効果を低減する傾向が認められ、マシンを使用するような筋力トレーニングを実施しても同様の傾向がみられた。減量や運動によるMS改善・予防効果を長期間維持するためには、基礎代謝量の維持、つまり筋量の維持は大変重要である。本研究で得られた結果は、減量を伴うようなMS予防法を実施する中で、筋力トレーニングの重要性を示唆するものである。

また、より具体的な筋力トレーニングプログラムの開発という観点から、多人数の勤労者を対象としたライフスタイル型の運動介入システムにより3ヶ月間で顕著なMS改善・予防効果が認められたことについては、より広く・より多い対象にMS予防を普及・啓発するという面で貴重なエビデンスが得られたと考えられる。今後は、他の拠点において同様の介入を実施した場合に、同じような効果が認められるかについて検証していく。

4. 倫理面への配慮

本研究では以下の点に配慮して研究を遂行するものとする。

- ・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

1. 前田有美, 横山典子, 高橋康輝, 土居達也, 松元圭太郎, 上野裕文, 久野譜也: 肥満中年女性の身体組成に及ぼす複合トレーニングとタンパク質摂取の併用効果. 体力科学, 56: 269-278, 2007.
2. Kodama Satoru, Miao Shu, Haruka Murakami, Kiyoji Tanaka, Shinya Kuno, Rhuichi Ajisaka, Yasulo Sone, Fumiko Onitake, Akimitsu Takahashi, Hitoshi Shimano, Kazuo Kondo, Nobuhiro Yamada and Hirohito Sone: Even low-intensity and low-volume exercise training may improve insulin resistance in the elderly. Internal Medicine, 2007. (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
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	准教授
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科学研究科・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（19年度）は、大規模運動介入研究を進める上で必要な1）研究参加者のベースライン測定、2）運動ならびに食事の介入を行った。最終年度は引き続き被験者エントリーと割り付け・介入を実施し、介入成果を各指標で評価する予定である。

1) 運動介入プログラムの確立と効果確認

運動介入プログラムは、エクササイズガイド 2006 に示された身体活動の基準値である一日あたり 10,000 歩、3.3METs・時を達成するために、1）活動量計の貸与、2）5回の集団ならびに個別健康指導、3）活動日記の記入、による行動変容プログラムとした。116名の研究参加者を対象とした1年間の介入により、介入期間の歩数を平均 1,500 歩、1日あたりの中強度以上の身体活動量を平均 80kcal 増加させることができることを証明した。

2) 研究参加希望者のベースライン測定と登録

研究参加希望者に対する研究参加の同意の取り付けと、ベースライン測定ならびに被験者登録が 1065 名完了した。そのうち、276 名が割り付け・介入が始まっている（平成 19 年 11 月 30 日現在）。

3) ベースライン測定の分析結果

本研究の登録者の中で、糖尿病の診断基準のみを満たす者 2.0%、同脂質異常症 28.4%、同高血圧症 10.4%であった。上記のうち2つ以上の疾患を有する者は除外した。本研究の登録者で、活動量計で測定した 3METs 以上の強度の身体活動量が運動基準 2006 の身体活動量基準を満たす者は、43.3%、満たさない者は 56.7%であり、後者の半数は運動・食事介入群に、半数は食事介入群に割り付けられた（る）。

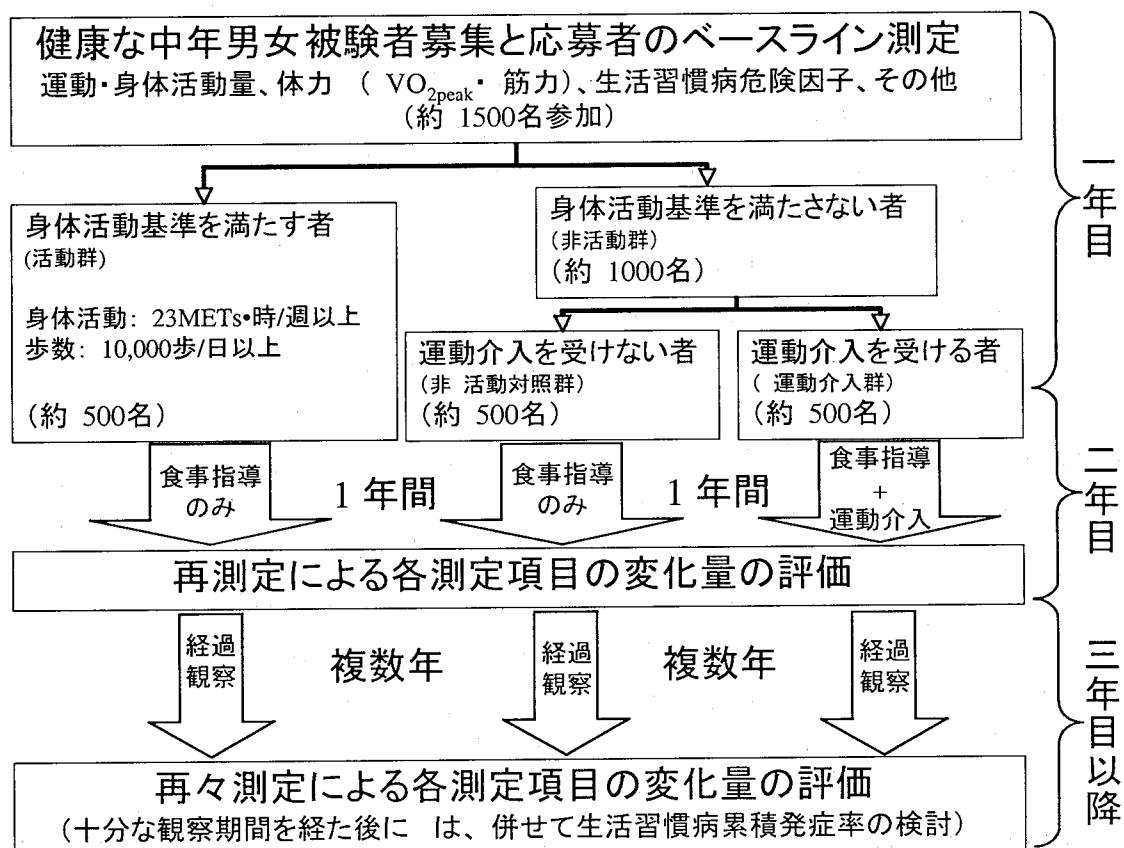
現在、ベースライン測定結果から、運動基準 2006 の身体活動量基準や体力基準を満たす者と満たさない者の罹患率の違い等を横断的に分析中である。

2. 前年度までの研究成果

前年度（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。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

ベースライン測定が終了した登録者数は、1115名で、目標とする1,200名の登録者を確保することが可能な見通しである。しかし、割り付け・介入への導入が遅れており、今後できる限り早い時期に全登録者の割り付け・介入開始が達成されるよう努力したい。来年度も引き続き、1年間の介入を実施し、研究期間終了時の平成20年度末までにはより多くの1年間介入完了者の測定を終了し、その成果をまとめられるよう努力する。



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) Okubo H, Sasaki S, Murakami K, Kim MK, Takahashi Y, Hosoi Y, Itabashi M. Three major dietary patterns are all independently related to the risk of obesity among 3760 Japanese women aged 18-20 years. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Sep 25; [Epub ahead of print]
- 2) Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C. Reproducibility and relative validity of dietary glycaemic index and load assessed with a self-administered diet-history questionnaire in Japanese adults. *Br J Nutr*. 2007 Sep 3;:1-10
- 3) Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Takahashi Y, Hosoi Y, Itabashi M. Dietary fiber intake, dietary glycaemic index and load, and body mass index: a cross-sectional study of 3931 Japanese women aged 18-20 years. *Eur J Clin Nutr*. 2007 Aug;61(8):986-95.
- 4) Takahashi Y, Sasaki S, Okubo S, Hayashi M, Tsugane S. Maintenance of a low-sodium, high-carotene and -vitamin C diet after a 1-year dietary intervention: the Hiraka dietary intervention follow-up study. *Prev Med*. 2006 Jul;43(1):14-9.
- 5) Takahashi Y, Sasaki S, Okubo S, Hayashi M, Tsugane S. Blood pressure change in a free-living population-based dietary modification study in Japan. *J Hypertens*. 2006 Mar;24(3):451-8.

<分担研究者>

- 1) Miyatake N, Saito T, Wada J, Nishikawa H, Matsumoto S, Miyachi M, Fujii M, Makino H, Numata T. Linkage between oxygen uptake at ventilatory threshold and muscle strength in subjects with and without metabolic syndrome. *Acta Med Okayama*. 2007 Oct;61(5):255-9.
- 2) Kawano H, Tanimoto M, Yamamoto K, Sanada K, Gando Y, Tabata I, Higuchi M, Miyachi M. Resistance training is associated with increased arterial stiffness and blood pressure but does not adversely affect endothelial function as measured by arterial reactivity to the cold pressor test. *Exp Physiol*. 2007 Oct 2; [Epub ahead of print]
- 3) Ohkawara K, Tanaka S, Miyachi M, Ishikawa-Takata K, Tabata I. A dose-response relation between aerobic exercise and visceral fat reduction: systematic review of clinical trials. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Dec;31(12):1786-97.
- 4) Miyatake N, Wada J, Saito T, Nishikawa H, Matsumoto S, Miyachi M, Makino H, Numata T. Comparison of muscle strength between Japanese men with and without metabolic syndrome. *Acta Med Okayama*. 2007 Apr;61(2):99-102.

- 5) Miyatake N, Saito T, Wada J, Miyachi M, Tabata I, Matsumoto S, Nishikawa H, Makino H, Numata T. Comparison of ventilatory threshold and exercise habits between Japanese men with and without metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Aug;77(2):314-9.
- 6) Sanada K, Kuchiki T, Miyachi M, McGrath K, Higuchi M, 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 years. *Eur J Appl Physiol.* 2007 Mar;99(5):475-83.

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	東京大学大学院医学研究 科・栄養疫学	教授
樋口満	体力の測定・評価	東京大学大学院・1977・教育学 博士・運動生化学	早稲田大学スポーツ科学 学術院・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20年2月8日(金)

(17:07~18:25)

座長
深谷 卓 / NTT東日本関東病院耳鼻咽喉科 部長

研究課題 健康寿命の地域指標算定の標準化に関する研究

課題番号 H19—循環器—009

主任研究者 (所属施設・職名) 藤田保健衛生大学医学部衛生学講座・教授
(氏 名) 橋本 修二

1. 本年度の研究成果

健康寿命の算定について、様々な議論がなされているものの、その標準化は達成されていない。本研究の目的は、地域保健医療福祉の取り組みの計画・評価への適用を想定して、①健康寿命の概念の整理、②基礎情報の検討、③算定方法の検討を行うとともに、これらの検討結果を総括して、④健康寿命の標準的な算定方法の提案を行うことにある。

本年度は、2年計画の初年度として、都道府県健康増進計画における要介護認定に基づく平均自立期間の適用に焦点を絞った。以下、主な研究成果を示す。

①健康寿命の概念の整理として、文献を収集し、それを踏まえて、平均自立期間を中心として、保健医療福祉の取り組みの計画・評価などの適用目的、基礎情報の利用性、指標値の理解の容易性などを検討した。都道府県健康増進計画では、糖尿病等の生活習慣病の発症予防・重症化予防の流れにおいて、様々な対策による最終段階の効果として「要介護」の減少が挙げられている。平均自立期間の適用目的は、その客観的評価指標の1つによる具体的な目標値の設定と位置づけられる。基礎情報は、要介護認定から都道府県で比較性の高い情報が利用できる。また、平均自立期間の意味は、保健医療福祉を専門としない一般の人にとっても比較的理解し易いとみなされた。

②健康寿命の基礎情報の検討として、データを収集・入力して、要介護認定に基づく要介護度に焦点を絞って検討した。要介護度の情報は介護給付費実態調査から得た。65歳以上の要介護認定者割合(=要介護認定者数/人口)の年次推移をみると、2001年度が11.0%、2002年度が12.4%、2003年度が13.9%、2004年度が15.1%、2005年度が15.7%であった。このように、介護保険制度の施行からしばらくは申請割合の急上昇に伴い、要介護認定者割合が急上昇したが、最近ではかなり安定していた。要介護者割合の年次推移として、要介護度別、性・年齢階級別、都道府県別の検討結果から、最近では、要介護2以上の認定者割合はかなり安定していると示唆された。

③健康寿命の算定方法の検討として、要介護認定に基づく平均自立期間を対象とした。算定方法としては、要介護2以上を要介護と定義し、性ごとに年齢階級の要介護者割合と生命表に基づいて Sullivan 法を用いることとした。2005年度の試算結果として、平均自立期間と平均要介護期間は、男ではそれぞれ65歳が16.7年と1.5年、75歳が9.6年と1.5年であった。女ではそれぞれ65歳が20.0年と3.2年、75歳が11.6年と3.3年であった。都道府県別の平均自立期間と平均要介護期間について同様に試算を行った。

④健康寿命の標準的な算定方法の提案としては、①～③の検討結果を総括して、平均自立期間の標準的な算定方法に関するマニュアルとプログラムを作成する予定である。現在、たたき台について意見交換中であり、年内に案の形に整え、1月の研究班会議での検討を経て、本年度末に第1版のマニュアルとプログラムを作成する。また、次年度実施予定の全国調査の準備として、調査票の作成などを行う。なお、全国調査では、都道府県・特別区・指定都市と保健所などを対象とし、平均自立期間の標準的な算定方法のマニュアルを送付して、それに対する意見聴取を行う。また、その調査結果に基づいて、マニュアルとプログラムに改訂を加えて第2版を作成する。

2. 前年度までの研究成果 該当なし。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本年度完成予定の平均自立期間の標準的な算定方法に関するマニュアルとプログラムは、都道府県健康増進計画など、地域保健医療福祉の取り組みの計画・評価における健康寿命の適用拡大に資することが期待される。

次年度は2年計画の最終年度研究として、全国調査を行い、第1版のマニュアルとプログラムに対する都道府県・特別区・指定都市と保健所などの意見が得る。その調査結果に基づいて、マニュアルとプログラムを改善・改訂する計画である。また、全国調査を通して、地域における平均自立期間の理解の普及にも寄与すると考えられる。

さらに、要介護認定に基づく平均自立期間以外の指標に拡大して、①健康寿命の概念の整理、②健康寿命の基礎情報の検討、③健康寿命の算定方法の検討を行う。要介護度認定以外としては、保健医療福祉統計（国民生活基礎調査、患者調査、介護サービス施設・事業所調査）に基づく平均自立期間が考えられる。この保健医療福祉統計に基づく指標について、介護保険制度の施行前の 1995 年から 2005 年までを算定し、長期の年次推移を検討するとともに、要介護認定に基づく平均自立期間の間で全国値と都道府県分布を比較する。

4. 倫理面への配慮

本研究では、連結不可能匿名化された既存の統計資料のみを用いるため、個人情報保護に関係する問題は生じない。「疫学研究に関する倫理指針」の適用範囲ではないが、資料の利用や管理など、その倫理指針の原則を遵守する。

5. 発表論文集

橋本修二，加藤昌弘．わが国の健康寿命の年次推移と地域分布．*Geriatric Medicine* 46, 2008. (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
橋本修二	健康寿命の算定方法の検討、総括	名古屋大学大学院理学研究科修士課程、昭和 56 年卒、医学博士、医学統計学	藤田保健衛生大学医学部衛生学講座	教授
辻 一郎	健康寿命の概念の整理	東北大学医学部、昭和 58 年卒、医学博士、公衆衛生学、疫学	東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野	教授
尾島俊之	健康寿命の基礎資料の検討	自治医科大学、昭和 62 年卒、医学博士、公衆衛生学、疫学	浜松医科大学健康社会医学講座	教授

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

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

○国及び都道府県の健康・栄養調査において、栄養摂取状況調査の精度向上と調査時間を短縮するためのツール(「標準的図版」)を試作し、平成19年11月実施の国民健康・栄養調査において有効性のトライアルを行った。また、前年の検討を踏まえ、24時間思い出し法、食物摂取頻度調査法、国民健康・栄養調査に準じた記録法の3種類の調査を、同一対象者(その一部に対してはさらに二重標識水法と質問紙法によるエネルギー消費量の推定を追加)に実施し、得られた摂取量データの比較検討を行っている。

○平成18年にわが国のHbA1cの標準物質は新たなCRM 004aに変更された。国民健康・栄養調査も含めて、測定されたHbA1cは真値に近いと信じられているが、その検証はなかった。HbA1c測定性能評価のための試料(QRM HbA1c 2007-1)が供給されるようになったことから、この試料を国民健康・栄養調査の検体を測定する施設に配布し測定値を分析することにより、日常測定において真値が得られるように正しく校正されているかを調査した。また、「特定健診・保健指導」の有効性をIGT・糖尿病発症予知の点から検証するために、1995~97年舟形研究への参加者(40~74歳)のうち非糖尿病779名を、健診後の保健指導区分に沿って要支援とそれ以外に区分される群に分類し、CVDリスクの特徴や5年間追跡時のIGT・糖尿病への進展発率を比較した。その結果、「特定健診・保健指導」はこれら進展者の4割を抑制することが示唆された。

○身体活動重点調査項目の検討として、身体活動重点調査項目と既存の質問紙(JALAPAQ)や加速度計による評価を比較するために地域住民を対象とした調査を行い、データ収集を進めている。また、前年度試作した身体活動調査マニュアルを評価するために、地域の保健センターの管理栄養士・保健師等を対象としたワークショップを行い、その結果を踏まえて改良を加える予定である。

○都道府県健康増進計画の支援を目標とした地域比較と経年変化手法の確立を図るために、都道府県で実施している健康栄養調査及び血液検査に関する調査を実施した。その結果、都道府県が独自に血液検査を依頼しているケースは47都道府県中の25例、

都道府県では依頼していないケースは 22 例であった。また、SRL 以外に委託している府県は 4 件であるが、いずれも日本医師会の臨床検査精度管理調査に参加していることから、経年変化の追跡は可能と考えられた。

○国民健康・栄養調査データ（2001～2005 年；予定）及び都道府県民健康・栄養調査をデータソースとして、都道府県指標データベースを作成している。対象とする指標としては、「健康日本 2.1」関連指標（特に「重要項目」）、特定健診・保健指導に関わる集団評価指標等である。国民健康・栄養調査データの予備的解析では、人口規模の小さな都道府県では 5 年分の調査データをプールしてもサンプルサイズは十分ではないことから、都道府県が国民健康・栄養調査に上乘せ実施した独自データを重視することとした。47 都道府県すべてから協力が得られ、数値指標のデータベース化、報告書の重要箇所の pdf 化、関連ホームページへのリンク等の作業を行っている。

2. 前年度までの研究成果

○長期間の栄養素摂取量の分布を推計するために複数日調査を行う際の方法として、①全地区の全世帯に複数日調査を行う、②全地区で複数日調査を行うが各地区では無作為抽出した一部の世帯だけで複数日調査を行う、③無作為抽出した一部の地区で全世帯に複数日調査を行う、の 3 パターンについて比較したところ、①が困難な場合には、③よりも②の方が、推定精度が高いことが示された。

○都道府県健康・栄養調査における身体活動・運動調査を支援することを目的に、調査者マニュアル、解析マニュアル、対象者への結果返却帳票を作成した。マニュアルで示した指標は、新しく策定された「健康づくりのための運動基準 2006」、世界的に広く活用されている「米国疾病予防センター（CDC）/米国スポーツ医学会（ACSM）の身体活動ガイドライン」を十分に考慮し、重要なものに絞り込んだ。

○平成 18 年 8 月に都道府県等行政栄養士を対象として、食事調査の基礎と精度管理についてのセミナー（2 日間）を開催した。また、24 時間思い出し法による国内外の学術的、技術的情報を収集し資料としてまとめるとともに、わが国で導入することを想定した時のメリット、デメリットを考察した。

○健診判定値としての HbA1c 5.5%の妥当性を検討するために、空腹時血糖値 110mg/dl 及び 100mg/dl に相当する HbA1c を分析したところ、それぞれ 5.5%及び 5.3%であった。糖尿病の発症に関連した閾値は、空腹時血糖および HbA1c のいずれにおいても認めなかった。メタボリックシンドローム構成因子を 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腹囲のカットオフ値は、男性 85cm、女性 80cm となった。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

医療制度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解析により、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に則り、研究機関における倫理委員会の承認を得る。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

- Ishiwaki A, Yokoyama T, Fujii H, Saito K, Nozue M, Yoshita K, Yoshiike N: A statistical approach for estimating the distribution of usual dietary intake to assess nutritionally at-risk populations based on the Japanese new Dietary Reference Intakes (DRIs). *J Nutr Sci Vitaminol* 2007; 53: 337-34
- Hayashi F, Yoshiike N Yoshita K, Kawahara K: Trends in the prevalence of anemia in Japanese adult women, 1989-2000. *Public Health Nutrition* 2007 Jul 2;:1-6 [Epub ahead of print]
- Nishimura R, Nakagami T, Tominaga M, Yoshiike N, Tajima N: Prevalence of metabolic syndrome and appropriate waist circumference cut-off values in Japan. *Diabetes Res Clin Prac* 2007;78(1):77-84

- 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*. 2007; 76: 251-256
- Udagawa K, Miyoshi M, Yoshiike N: Mid-term evaluation of “Health Japan 21” – Focus area for the Nutrition and Diet. *Asian Pacific J Clin Nutr* (in press)
- Nakagami T, Tominaga M, Nishimura R, Daimon M, Oizumi T, Yoshiike N, Tajima N: Combined use of fasting plasma glucose and glycated hemoglobin A1c in a stepwise fashion to detect undiagnosed diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med* 2007; 213(1): 25-32
- Nakamura M, Sato S, Shimamoto T: Establishment of external quality control program for hs-CRP and three-year follow-up of the performance for precision and accuracy. *J Atheroscler Thromb*, 2007; 14
- 中村雅一:地域における循環器疾患の疫学研究と予防対策の発展—秋田・大阪における 40年の歩み—、疫学研究の基盤となる精度管理と標準化、2007、pp 150-157、日本公衆衛生協会
- Morimoto A, Nishimura R, Tajima N: Waist circumference estimation from BMI in Japanese children. *Diabetes Res Clin Pract* 2007.75:96-8
- Morimoto A, Nishimura R, Tajima N: Gender differences in the relationship between percent body fat (%BF) and body mass index (BMI) in Japanese children. *Diabetes Res Clin Pract* 2007.78:123-5
- Nishimura R, Sano H, Matsudaira T, Miyashita Y, Morimoto A, Tajima N: Childhood obesity and its relation to serum adiponectin and leptin: a report from a population-based study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007.76:245-50
- Nishimura R, Sano H, Matsudaira T, Miyashita Y, Morimoto A, Tajima N: Ratio of high-, medium-, and low-molecular weight adiponectin to the total adiponectin value in children. Findings from a population-based cohort. *J Pediatrics* 2007.151:545-7,.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・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系・教授
内山 真

1. 本年度の研究成果

健康日本21 ころの健康づくりの目標値を達成のための休養プログラム・休養指針を開発することが研究の目標である。昨年度までに行ってきた一般人口およびハイリスク者に関して行った休養・睡眠に関する実態研究をもとに、今年度はころの健康づくりに役立つ休養・睡眠対策を抽出し、睡眠指導による介入研究を行った。

A. 一般国民における休養・睡眠ところの健康の関連説明

a) 休養対策としては、喫煙、食事、運動などに関する包括的な生活習慣指導が重要

健康日本21では、睡眠による休養を十分にとれていない人を減少させることが目標に掲げられているが、これに関連する要因は明らかにされていない。平成15年国民健康・栄養調査のデータを解析した。睡眠による休養の不足は、女性、喫煙、欠食が多い、外食が多い、肥満、心理的ストレスがあることと正の関連があり、50歳以上、運動は負の関連を示した。以上から、睡眠による休養を十分にとれていない人を減少させるためには、喫煙、食事、運動などに関する包括的な生活習慣指導が重要であることがわかった。

b) 勤労者の休養対策はストレス対策として重要

企業の勤労者663人に対して、ストレス、休養、睡眠に関する調査を行った。この結果、平日や終末のくつろぎの時間が確保されているほどストレスが少なく、睡眠が質的に良好であることが示された。ストレスの大きさと仕事上の地位との関連は見られなかったが、業務量が多いほどストレスは大きく、自己裁量権が大きいほどストレスは少なかった。これらは、休養対策と業務の量的側面に配慮したストレス対策が重要であることを示唆する。

B. ハイリスク者における休養・睡眠ところの健康の関連説明

a) 運動習慣が睡眠の改善および疲労感の軽減に有効な可能性

勤務医では睡眠不足などが常態化していることが昨年までの検討で分かっている。本年度は、旭川医科大学卒業の医師2,455名を対象として、運動習慣と睡眠、および疲労感との関連性について検討した。医師においては卒後一貫して定期的な運動をしていない者が69%と最も多く、この一年は中断している者を加えると約8割にのぼった。一方、定期的運動週間を持つ者は15%であった。運動習慣のある者では、有意に熟眠障害が少なく、目覚めの気分が良好であった。運動習慣を持つ者では日常の疲労感が少なかった。定期的な運動が睡眠の改善、および疲労感

の軽減につながる可能性が示唆された。

b) 不眠症治療で精神的健康度が改善する

不眠は日中の QOL 低下をもたらすことが分かっている。地域住民での QOL 特性と不眠-睡眠薬の影響について検討を試みた。T 県 O 町に居住する成人住民に対し調査を行い、有効回答が得られた 2822 名を解析した。その結果、精神健康度の低下関連要因として抑うつ、不眠、日中覚醒困難、治療中の疾病、睡眠薬の使用が抽出された。睡眠薬使用により不眠が治療されている場合には、治療されていない場合に比べ精神健康度が有意に高かったが、身体的健康では違いがなかった。睡眠薬治療により精神的健康度の向上が見られることが示唆された。

c) うつ病では随伴する不眠の治療が重要

うつ病の睡眠障害を正確に診断し適切に対処することは極めて重要である。うつ病では病相期のみならず寛解期においても高率に主観的不眠が残遺し、再発を繰り返すごとに睡眠薬は増量され、寛解期でも睡眠薬の十分な減量には至っていなかった。また、再発を繰り返している患者ほど初発時から睡眠薬の使用量が多かった。これにより、うつ病と不眠の相互関係が強く示唆されるとともに、うつ病の不眠に対する薬物治療の問題点が抽出された。

C. 睡眠に対する介入の効果の検証

a) 勤労者に対する睡眠衛生教育が睡眠の質的向上に役立つ

休養・睡眠についての間違った知識が睡眠障害を招いていることが多い。睡眠衛生教育による睡眠習慣改善の効果を検討するため、企業における研修会で勤務者に睡眠衛生教育を実施し、その効果について質問紙票を用いて検討した。睡眠の質的側面を表すピッツバーグ睡眠尺度の総得点は 4.60 ± 2.05 点であったのが受講後は 3.90 ± 1.78 点へと有意に改善し、日中の眠気尺度合いを示すエプワース眠気尺度得に関し受講後は 7.45 ± 3.68 から 6.40 ± 3.62 点へと有意に改善した。不眠に対し短期間の睡眠衛生教育が効果的であることが分かった。

b) 高校生への午睡指導は午後の眠気だけでなく睡眠習慣の改善にも有効

高校生において睡眠不足から生じる日中の眠気や心身の不調が深刻である。そこで、短時間午睡のプログラムを作成し、ある高校において、昼休みの 15 分間（13 時 15 分～13 時 30 分）に午睡時間帯を設けて 12 ヶ月間以上試み、前後でアンケート調査を行ってその効果を検討した。週 3 回以上昼寝を実施した生徒は、午後の眠気が改善し、日中の活動性が向上した。同時に睡眠習慣に対する好影響も見られ、起床時刻と就寝時刻が早くなり、規則正しく睡眠時間が確保できるようになり、また休日の起床時刻の遅れも少なくなった。

2. 前年度までの研究成果

前年度においては、国民における休養・睡眠とこころの健康の実態把握、ハイリスク者における休養・睡眠とうつ病との関連の実態把握、勤務形態による睡眠習慣およびこころの健康度の関連の 3 点について現状の把握を行った。この上で、休養対策はストレス対策と一体として考

えるべきであり、これによりこころの健康づくりに寄与することができると考えた。これをもとに、今年度はこころの健康づくりに役立つ休養・睡眠対策を抽出し、睡眠指導による介入研究を行うこととなった。

3. 研究成果の意義および今後の発展

昨年までの休養・睡眠とこころの健康に関する実態調査研究を踏まえ、今年度は要因分析を進め、こころの健康づくりに役立つ休養・睡眠対策を抽出した。一般成人への休養対策として喫煙、食事、運動などに関する包括的な生活習慣指導の重要性、勤労者の休養対策がストレス対策として実効性があること、医師においては運動指導が休養対策となりうること、不眠の治療が精神的健康度を高める可能性などの結果が得られた。さらに、これらの結果に基づく介入研究を行い、勤労者に対する睡眠衛生教育が睡眠の質的向上に役立つこと、高校生への午睡指導は午後の眠気改善に有効だけでなく夜間の睡眠習慣の改善にも効果があることを検証した。これらをもとに休養プログラム・休養指針を開発することが可能になった。この普及啓発は、今後健康日本 21 こころの健康づくりの目標値達成に資するものと考えられる。

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、個人情報保護にも最大限の配慮をした。以上、倫理面に最大限の配慮をしつつ慎重に研究を推進した。

5. 発表論文集

Okawa M, Uchiyama M. Circadian rhythm sleep disorders: Characteristics and entrainment pathology in delayed sleep phase and non-24 sleep-wake syndrome. *Sleep Med Rev.* 2007 Dec;11(6):485-96.

Ohida T, Kaneita Y, Osaki Y, Harano S, Tanihata T, Takemura S, Wada K, Kanda H, Hayashi K, Uchiyama M. Is passive smoking associated with sleep disturbance among pregnant women? *Sleep.* 2007 Sep 1;30(9):1155-61.

Kaneita Y, Uchiyama M, Takemura S, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Asai T, Tsutsui T, Kaneko A, Nakamura H, Ohida T. Use of alcohol and hypnotic medication as aids to sleep among the Japanese general population. *Sleep Med.* 2007 Nov;8(7-8):723-32.

Ito SU, Kanbayashi T, Takemura T, Kondo H, Inomata S, Szilagyi G, Shimizu T, Nishino S. Acute effects of zolpidem on daytime alertness, psychomotor and physical performance. *Neurosci Res.* 2007 Nov;59(3):309-13.

Echizenya M, Mishima K, Satoh K, Kusanagi H, Ohkubo T, Shimizu T. Dissociation between objective psychomotor impairment and subjective sleepiness after diazepam administration in the aged people. Hum Psychopharmacol. 2007 Aug;22(6):365-72.

Habukawa M, Uchimura N, Maeda M, Kotorii N, Maeda H. Sleep findings in young adult patients with posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry. 2007 Nov 15;62(10):1179-82.

Hayashida K, Inoue Y, Chiba S, Yagi T, Urashima M, Honda Y, Itoh H. Factors influencing subjective sleepiness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Psychiatry Clin Neurosci. 2007 Oct;61(5):558-63.

Enomoto M, Inoue Y, Namba K, Munezawa T, Matsuura M. Clinical characteristics of restless legs syndrome in end-stage renal failure and idiopathic RLS patients. Mov Disord. 2007 Dec 11; [Epub ahead of print]

Komada Y, Inoue Y, Hayashida K, Nakajima T, Honda M, Takahashi K. Clinical significance and correlates of behaviorally induced insufficient sleep syndrome. Sleep Med. 2007 Nov 2; [Epub ahead of print]

Tsuiki S, Ryan CF, Lowe AA, Inoue Y. Functional contribution of mandibular advancement to awake upper airway patency in obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2007 Dec;11(4):245-51.

Hayashida K, Inoue Y, Chiba S, Yagi T, Urashima M, Honda Y, Itoh H. Factors influencing subjective sleepiness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Psychiatry Clin Neurosci. 2007 Oct;61(5):558-63.

Nakajima H, Kaneita Y, Yokoyama E, Harano S, Tamaki T, Ibuka E, Kaneko A, Takahashi I, Umeda T, Nakaji S, Ohida T. Association between sleep duration and hemoglobin A(1c) level. Sleep Med. 2007 Oct 5; [Epub ahead of print]

Kaneita Y, Ohida T, Osaki Y, Tanihata T, Minowa M, Suzuki K, Wada K, Kanda H, Hayashi K. Association between mental health status and sleep status among adolescents in Japan: a nationwide cross-sectional survey. J Clin Psychiatry. 2007 Sep;68(9):1426-35.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
内山 真	休養指針案に必要な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 精神医学系	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	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	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	助教授
千葉 茂	医師の生活スタイルと休養のあり方に関する調査	旭川医科大学大学院 昭和 59 年・医学博士 生物学的精神医学	旭川医科大学医学部 精神医学教室	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	(財)神経研究所代々木 睡眠クリニック	研究部長 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	教授
兼板佳孝	不眠症患者におけるこころの健康に関する調査	日本大学大学院 平成 10 年・医学博士 公衆衛生学	日本大学医学部社会医 学系公衆衛生学分野	専任講師

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 准教授
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た。

<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）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」のいずれになるか分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）」の実践を促した。介入群には、介入終了後に3ヶ月に1回、A4版1枚のニュースレターを送付している。内容は、主に講義内容の復習となる事項を要約したものである。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た。

平成18年10月にベースライン、平成19年5月に介入後の評価を実施した。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、CD4/8等）、体力（体幹筋力：徒手筋力計、有酸素性作業能力：自転車エ

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。平成20年5月に観察1年後評価を実施する予定であり、この結果を踏まえて最終的な議論を行う。

<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、その後に約60分間のナトリウム・塩化物泉での半身浴を実施した。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ものであった。

平成18年11月-12月の期間にベースライン、平成19年6月に介入後の評価を実施した。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、CD4/8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) であった。今後、平成20年6月に、観察1年後評価を実施する予定である。

研究1,2ともに1年間の観察後評価の結果を踏まえ、「改訂版CONSORT声明」および「CLEAR NPT (Boutron I, et al.: A Checklist to evaluate a report of a nonpharmacological trial was developed using consensus, J Clin Epidemiol, 58:1233-40,2005.)」のチェックリストに準拠して報告する予定である。

2. 前年度までの研究成果

横断研究として、研究1、2のベースラインのデータを用いて温泉入浴の回数および自宅における入浴の回数と、各種変数との関連性を調べた結果、温泉入浴と有意な相関があった変数はなかったが、自宅での入浴回数と GOT、CD8+、精神的ストレスとは有意な負の相関があった (発表論文集 1)。本研究の質を高めるために、研究方法論の先行研究に関するナレイティブ・レビューを行った (発表論文集 2)。また、温泉入浴に組み合わせる現実

的なレジャー活動やレクリエーションについて、その介入効果についての RCT のシステマティック・レビュー(SR)を行った(発表論文集 3)。SR などで、選択的・網羅的に文献を収集するに際して、医学研究に熟練した司書の必要性を「QUOROM 声明」や「MOOSE チェックリスト」のチェック項目を挙げて議論した(発表論文集 4)。

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ーチの一方で、個人の勤務形態や家庭での生活様式を考慮したテー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、2つの研究はエビデンス・グレーディングの高い RCT デザインであり、介入効果を1年間の観察期間を含めてより正しく評価することができる。以上のことから、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。また、臨床試験登録(UMIN-CTR)を行った。

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た。

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、紙媒体の個人情報には研究室内の施錠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

- 1) Kamioka H, et al.: A cross-sectional study on the present state of spa bathing and health condition in male white- and blue-collar employees, J Jpn Assoc Phys Med Balneol Climatol, 70:143-154, 2007.
- 2) 上岡洋晴他: 温泉に関する研究の質を高めるためのチェックリストや声明の活用の意義: 疫学・臨床研究のエビデンス・グレーディングと研究デザイン, 日温気物医誌, 71:2008.(受理・印刷中)

3) 上岡洋晴他：「レジャー活動」と「レクリエーション」に関するランダム化比較試験のシステマティック・レビュー，レジャー・レクリエーション研究,59:2008. (受理・印刷中)

4) 上岡洋晴：疫学・臨床研究デザインと司書の役割，ほすびたる らいぶらりあん,33:2008. (受理・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	准教授
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

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 H19-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

1) 公衆浴場における健康づくりプログラムとその評価

(1) 「健康増進」コース

初年度の調査、次年度の試行を踏まえて、3年度目である今年度は、公衆浴場浴槽内での運動を核とする健康づくりプログラムを決定し、公衆浴場利用者を対象にその受容度と効果を検討した。運動としては、浴槽内における首・肩関節、肘、手首・指、膝、足首・足指の各部位の運動と上肢、体幹および下肢のストレッチングからなり、実施時間は10～15分で消費エネルギーはおおよそ50～80キロカロリーであった。これを週1回は健康入浴指導員のもとで、他の1回は各自で行う方法を採用した。1回の受講者は20人募集とし実際に参加し1ヶ月後のアンケートと運動能力テストに参加するのは10数名となった。効果としては、①手足が前よりも動くようになった。②健康づくりに関心が持てた。③楽しかった、などの回答が得られ、測定では握力、開眼片足立ち時間で変化がなかったが、長坐位体前屈距離が有意に伸びて、身体の柔軟性の改善が認められた。

(2) 「閉じこもり・介護予防」コース

初年度は、高齢者の公衆浴場の利用状況を調査し、公衆浴場における運動プログラムの導入が入浴の効能に加え、高齢者の引きこもり防止や身体的健康増進に効果的であることが推測された。2年目の追跡調査でもそれが確認され、介護予防事業の企画・実施に際しては、高齢者の身体や体力、精神的な特性等を考慮しつつ高齢者にとって外出先として受け入れられやすい公衆浴場を活用することによって一層その効果を上げうると考え、特に虚弱高齢者を対象とした運動器の機能向上教室を試行し、運動内容や評価項目・検査事項などを検討した。今年度は前年そして前々年度の研究結果にもとづき、公衆浴場でできる週1回の「閉じこもり・介護予防」の1ヶ月コースと3ヶ月コースについて検討した。コースでは運動と栄養に関する情報提供と膝関節、肩関節の疼痛軽減を考慮した軽度の筋力トレーニング、さらに浴槽の中での運動(水かき、足開きなど)を指導した。コースに要する時間は体調チェック(10分)、講話(15分)、ストレッチ(15分)、筋力トレーニング(10分)、休憩・給水・更衣(10分)、浴槽での運動(10分)、休憩・給水・入浴(30分)、体調チェック(10分)で合計105分であった。検査項目は問診、形態、血圧、体力、運動器の自覚的疼痛強度、日常身体活動量、健康関連 Quality of Life(QOL)、ストレス度であった。コース後では、形態、血圧に変化はなく、体力についても顕著な向上は認めなかった。しかし、歩行時における膝関節の自覚的疼痛強度が低下するとともに対象者の30～40%が運動習慣のランクで上昇がみられた。また、ストレス度も入浴により低下していた。

(3) 高齢者の「交流促進」への利用

前年度までに実施してきた公衆浴場組合と自治体の高齢者保健福祉担当部局ならびに地域の福祉施設の連携による公衆浴場における昼食会を継続して開催した。入浴とのセットによる公衆浴場の「ランチハウス」は、高齢者ならびに地域の保健福祉担当関係者から支持されており、この活動の継続により、公衆浴場は地域の健康づくりの拠点となる社会的資源となりうると考えられる。

2) 公衆浴場利用群と対照との健康状態、行動および社会的要因の比較に関する追跡調査

公衆浴場の利用が健康増進にどのように寄与しているかを明らかにすることを目的にして3年間の追跡調査を計画し実施してきている。富山県浴場組合と共同でこの調査を実施した。県内の25の公衆浴場の習慣的利用者とその公衆浴場の所在する町内の一般住民を対照として、一箇所につき20-39歳、40-59歳、60-80歳の男女12名ずつで一箇所当たり72名、計1800名で、対照の1800名と併せて調査を行ってきた。初年度に回収した公衆浴場の習慣的利用者1731名(回答率96.1%)と同じ地域の対照住民1667名(回答率92.6%)がベースラインとなっている。これまでの調査で、公衆浴場の利用者ではあっても、身体の清潔保持を中心に利用している群と自宅での入浴では満たされないニーズで利用している群では、健康状態、保健行動あるいは社会的側面で差異が見られ、後者の群では入浴が睡眠の質の向上につながっているなどの成績を得ている。そこで、この11月に回収が終了した3回目の追跡調査では、この観点から分析検討を行い、公衆浴場の利用方法や性別・年齢階級別にみた公衆浴場が果たしている役割やその効果・意義について報告する。

3) 検視からみた浴場における事故事例報告の検討

2004年から2006年までの間にA県で発生した入浴に関連したと考えられる死亡例の調査研究を行った。その結果、2004年度131例、2005年度182例、2006年度147例で、計460例の検視をレビューすることができた。このうち男性は210例、女性250例で、全例の平均年齢は76.1±12.0才(男性:74.5±11.3才、女性77.3±12.3才)であった。月別の死亡者数は1月が最も多く、以下12月、2月、11月と続き、最少月は8月であった。また入浴時刻は18-20時の間が最も多かった。460例中、425例(92%)が自宅で発生しており、28例(6%)が温泉、銭湯などで発生していた。また416例(90.4%)が浴槽内で発見され、333例(72.3%)において顔面が浴槽に完全に水没した状態で発見されていた。検視時に溺水吸引の痕跡が明らかであったのは152例(33%)で、熱傷を伴っていた例が28例(6%)、外傷を伴う例が23例(5%)あった。また48例(10%)が飲酒後の入浴であった。生前認知されていた疾患としては高血圧158例(34%)、心疾患52例(11.3%)、中枢神経疾患45例(10%)、末期悪性腫瘍12例(3%)などがあった。最終的に判断された死因は、溺水154例(33.4%)、心臓関連死198例(43%)、中枢神経関連死62例(13%)、熱傷2例(0.04%)、不詳その他が44例(10%)となっていた。

4) 公衆浴場における事故に関する浴場主の調査

F県内の浴場組構成員の全浴場(37軒)における事故例を調査した。平均営業年数は60.1年であり、最長年数は110年であった。事故を経験した浴場は37軒中29軒(全体の78%)

であった。このうち、死亡事故を経験したのは11軒(30%)で、他は、死亡には至らなかった事故で18軒(48%)であった。近年の事故発生頻度は1浴場あたり約0.2/年であった。

5) 公衆浴場における事故の統計的検討と安全管理に係わる事項の提示

平成12年から17年までの人口動態統計で、「不慮の溺死・溺水」の死因基本コードであるW65-W74の「浴槽内での(W65)」、「浴槽への転落(W66)」、「水泳プール(W67+W68)」、「自然の水域(W69+W70)」、その他(W73+W74)について性別、発生月別、発生場所別(家庭、商業サービス施設など)、年低階級別、高齢者(65歳以上)に検討した。データは最近6年間の平均値などとした。

全国の不慮の溺死・溺水:全年齢及び高齢者の「不慮の溺死・溺水(死因簡単分類20103)」の年平均数は5,840人であり、やや増加傾向にあった。高齢者の平均数は4,115人(構成割合は70.5%)であった。全年齢における「浴槽での溺死・溺水(W65+W66)」の年平均数は3,471人(溺死全体での割合は59.4%)であった。高齢者の「浴槽での溺死」は、2,953人(85.1%)であった。「浴槽での溺死」の発生場所は、「家庭で」が年平均数は3,082人(88.8%)、商業サービス施設(温泉施設、スーパー銭湯、銭湯など)は231人(6.7%)であった。高齢者の「家庭での」発生は2,429人(82.3)であった。事故の半数弱は12月から3月に起きていた。なお、これまでの安全に関する研究成果を踏まえて公衆浴場が健康づくりの拠点として備えるべき安全管理事項を環境面ならびに利用者の面から整理した。

2. 前年度までの研究成果

初年度の平成17年度は3年間の研究の基礎となる事項に関して調査研究あるいは追跡的検討のためのベースライン調査を行った。

- ・公衆浴場利用群と対照群の健康および社会面からの特性に関する追跡調査開始
 - ・公衆浴場における健康づくりとして実施できる事項に関する現状調査の実施
 - ・公衆浴場における健康づくりの効果と安全性に関する文献レビューの実施
- 安全性では、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、大量飲酒入浴が危険性を高めるとの報告が大半であった。

2年目の平成18年度は初年度の結果を踏まえ最終年度にむけて調査研究を実施した。

- ・公衆浴場利用群と対照群の健康と社会面からの特性に関する追跡調査2回目の実施
 - ・公衆浴場における健康づくりの試行とその評価
 - ・公衆浴場主からみた公衆浴場の健康づくりならびに安全性の課題の検討
 - ・公衆浴場における事故(溺水)に関する実験的研究
 - ・公衆浴場における事故(転倒や死亡)に関するアンケート調査
- これらの調査研究を有効性と安全性の2面から整理した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

家庭に風呂があっても公衆浴場を利用する人々が増えている。我々のこれまでの調査によっても、ストレス解消のために各自のニーズにあった浴場をいろいろ利用している人々の増加が明らかになっている。また、高齢社会の進展に伴い、公衆浴場での入浴と運動あるいは会食を組み合わせた「閉じこもり・介護予防」施策を展開するための地域の拠点としての利用も進んでいる。

本研究のアンケート調査でも、「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。身体的な健康に加えて心理精神的さらには社会的な面からの健康がいっそう重要になる今後にあつて、公衆浴場を拠点とした保健・医学・福祉の面からの安全な健康づくりの展開は、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。

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、検査時の万一に備えた危機管理を必須として実施した。

5. 発表論文

1. 鏡森定信、関根道和、立瀬剛志、他：飲用カプセル深部体温計からみた日常生活行動－運動、温浴および睡眠を中心に。日本温泉気候物理医学会誌、70, 227-237, 2007.
2. 松原勇、鏡森定信：公衆浴場が健康づくりに果たす役割の調査研究－公衆浴場の習慣的利用者と一般住民及び公衆浴場経営者に対する調査－、第72回日本民族衛生学会講演集、p.162-163, 2007.11
3. 鏡森定信、関根道和、松原 勇、他：深部体温と心拍数からみた日常生活行動の評価。日本公衆衛生学会誌、54, 243, 2007
4. 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.
5. 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.

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. li Nasermoaddeli, Sadanobu Kagamimori: Balneotherapy in Medicine: a review. Environmental Health and Preventive Medicine, 2005, 10, 171-179.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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)	准教授
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)	助教

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 H19-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

本年度は、3年度計画の2年度目として、1) 地域モデルの開発(地域の生活衛生施設の拠点の形成)、2) アドバイザー養成、3) 継続的な個別評価をする集団の形成、4) 保医連携ほか地域の関連する団体との連携、5) 調査・実験研究による特定の対象者に対する評価方法の検討、実施することを課題とした。

1. 本年度の研究成果

1) 地域での生活衛生施設の拠点の形成

a) 銭湯(公衆浴場)・・・東京都内H市の住宅街にある公衆浴場の脱衣場及び休憩スペースを活用し、“銭湯でメタボ対策”と称した研究者チームの専門家による“健康づくり講座”をほぼ毎月実施した。また、講座の後、市内を約1時間ウォーキングしながら話をし、銭湯で入浴した後、“居酒屋でメタボ対策”と称した食べ方・飲み方の実習を月例会として実施した。これらの一連の流れ野中で、日常の暮らしに関する姿勢を見直す機会は好評を博し、プログラムとして確立した。

b) 居酒屋・・・初年度作成した、メニューに記載された栄養素情報のデータベースをもとに栄養素とカロリーのバランスがわかりやすく示されるPC上のプログラムを、居酒屋で注文が届くまでの待ち時間を利用し、バランスチェックと軌道修正をゲーム感覚で実施し、また、初年度作成した個人にあった着の注文の際のガイドを割り箸の袋にして実用性を高めるなど、教材・教具としての使い方や効果を検討した。

c) 喫茶店・・・毎土日の早朝のウォーキング後、約1時間、駅前商店街の喫茶店で、健康づくりをめぐるアイデアや情報交換を実施し、仲間とともに、また個人が自分流に楽しみながら進める健康づくりへの動機づけを確保する機会となり、活動定着の要因とできた。

2) 継続的な個別評価をする集団の形成

a) H市に市民サークル(「生涯学習まちづくり研究会・健康増進部会」を形成・・・上記のプログラムへの継続的な参加者が、主体的に進めるためサークルを形成した。メンバーには、一ヶ月毎の体脂肪及び体重管理表を配布し、3次元活動量計を貸し出した。月例会では、プロットしたものの提示や工夫をめぐる意見を交換した成果として、ある境界型糖尿病患者は、8月からの約3ヶ月で体重が88→76kg、HbA1Cが6.1から5.5になり、服薬の必要がなくなり、また肥満傾向の過体重の者で減量した者(例えば77kg→70kg)、腹囲が5cm以上減少した者、3名の高中性脂肪の者が健診でいずれも良好となったなど、短期間で効果を実現、実感する者が多数、現れた。このように、仲間と楽しみながら顕著な実績を出している実態が、市内のみならず、全国紙の新聞や公衆衛生関係の雑誌等で紹介されるなどの注目を得た。

b) 青色申告会(確定申告と納税意識啓蒙団体。H市を含む周辺5市の会員約1万人)・・・女性部主催の“健康倶楽部”を作り、7月から隔月で3回、約70人に対して講座を実施し、現在、来年3月をゴールとした、体脂肪“量”減少プロジェクトのチャレンジコースを実施中。(教材や記録シートは、H市の銭湯等でのものと同様)。活動の動機づけの機会を得るべく、拠点として開発中の生活衛生施設を順次紹介する予定。

c) MOA健康生活ネットワーク・・・9月のH市周辺市で、食事の食べ方を中心に講演をほぼ隔月で実施し、現在は、5名ほどがH市の銭湯等での健康づくり講座とウォーキングの会に参加し、体脂肪管理シートと3次元活動量計を装着したモニタリング中である。

d) 東京都 S 区のウェストサイズ物語 (メタボリック症候群対策講座)・・・区事業として、区内の銭湯等に体組成計や血圧計が設置した拠点を多数設置している。今年度の区民向けの一連の講義の講師を研究班の班員と協力者が一括して行ったことから、昨年度と今年度の受講者らの終了後の自主的な活動を、本研究班の専門家と“被験者“でもある H 市の市民サークルのメンバーが支援し、H 市での活動モデルに倣ったサークルにより、拠点での活動が開始した。

3) アドバイザー養成

H 市での銭湯等での健康づくり講座の連続出席者に対して、学んだことの復習と拠点の利用者に対して同じ立場からアドバイスをする者を養成する目的で、研究班員及び H 市の栄養改善推進員 (栄養士) らで認定委員会を形成し、秋に試験を実施した。①学科試験は、食事、運動ガイドライン、ウォーキングの留置点、入浴、健康日本 21 地方計画、疫学等について、②実技試験は、自らの健康づくりの実践により改善したことを約 7 分で話し、実践性、説得力などの観点から評価したところ、7 人が受験し、6 人が合格した。現在、銭湯と喫茶店で、ローテーションにより、体組成計、血圧計を使った健康づくりの相談を行なっている。

4) 保医連携ほか、地域の関連する団体との連携

厚生科研・研究成果発表会 (一般向け) を H 市の医師会後援で開催し、研究成果の報告のみならず、ミニシンポジウムとして医師会、市の健康課の所管による市民ボランティア (健康づくり推進員)、市のまちづくりサポートセンター「10 年後のまちと健康を考える」というテーマ論じた。この開催を契機に関連団体との連携体制が深まった。

5) 調査・実験研究

a) まちとくらしに関するアンケート調査 (H 市)・・・近年、動脈硬化系疾患の予防的関連に関する論文が多い“Neighborhood effect”に関する尺度の日本語訳を作成し、H 市の市民 250 人から回答を得て、民近所の銭湯や飲食店、喫茶店等の生活衛生施設の利用頻度などと併せて、主観的健康感、メンタルヘルス尺度との関連を検討した。

b) 千葉県 M 市のカジュアルフランス料理店での介入実験・・・過食を予防するための教材として、味わって食べることを課題としたリーフレットを作成し、それを刺激媒体として、千葉県 M 市にある短期大学の学生を 3 群 (料理店での実食、学内・会議室での実食、対照群) に分け、その効果を実験計画法により評価した。評価は、介入前後の週で弁当を食した直後の、①味の良さ、②満足度、③満腹度を VAS 法で、定量的に記入し、2 週間の前後の値の変化を比較したところ、介入群の方が、またそれも実際の店舗での介入の方が、よく味わい、より少ない満腹感でも多く満足する傾向が見られた。

c) 同店での情報提供・・・上記の基礎的研究を受け、提供されているメニューの栄養学的な解説に加えて、食べ方にふれたリーフレットを開発し、カウンターに設置し、持ち帰り枚数をカウントした。現在、常連客に対して、リーフレットに関するインタビューをし、個別の満足度を調査する準備を進めている。

2. 前年度までの研究成果

○大賀英史、山下公平、由田克士ほか。ポピュレーションアプローチのあり方を考える (前編) 公衆衛生情報. (日本公衆衛生協会機関誌). 2 月号

○大賀英史、山下公平、由田克士ほか。ポピュレーションアプローチのあり方を考える (後編) 公衆衛生情報. (日本公衆衛生協会機関誌). 3 月号

3. 研究成果の意義及び今後の発展

1) 研究成果の意義

今年度の成果として、拠点づくり、すなわちまちづくり (ポピュレーションアプローチ) に魅力を感じ

じて参加した、メタがあるいはその予備群の者が、その活動を通して健康づくりに楽しみを見出し、本研究事業の実施以外の時間でも自ら取り組むことで、臨床データ上でも見ても大幅な改善を示した者が少なくなかった。いわば、ハイリスク者のリスク要因の除去に対して、個別ではなくグループの力を活用したポピュレーションアプローチが効果的であることを示唆する実践と考えられた。

本研究は、もともと平日9時—5時以外の公的機関等の保健サービスを補完する、民間施設を利用した自主的な健康づくりの仕組みづくりを狙って企画されたものである。平日夜間や休日の生活衛生施設の利用は、自分が住む地域のものが多くなるため、地域の暮らしで比較的頻度を高く利用される施設の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ことを示唆する。ま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を2分法で捉えた上で、平成20年度からの特定健診をハイリスクアプローチとして限定すると、自治体の国保部門は、健診や指導の場所も指導者だけではなく、財源も不足することが予想される。本研究事業を通して、健保だけではなく、国保の被保険者並びに地域で暮らす被扶養者に接近し、波及できる、従来にない効果的なアプローチが開発されることが考えられる。

2) 今後の発展

課題として、最終年度は次の3点を強化する予定である。

- 1) 市民アドバイザーの強化と増員(専門性と指導力の増強)
- 2) 拠点を活用したプログラムの利用者に対する個別のデータの蓄積(マイクロ)
- 3) 拠点を活用したプログラムに関する利便性、波及性などシステムとしての評価(マクロ)

4. 倫理面への配慮

データを評価するために記録する者には、プライバシーを守り、個人情報法に抵触せずとも、個人の自発的同意と随時離脱を尊重し、同意が得られた人のみを対象として行った。

5. 発表論文集

著書

○大賀英史. 健康づくりによるまちづくり. 福留強(編)『創年のすすめ』. ぎょうせい 平成19年12月刊行(予定)(印刷中)

論文

○大賀英史. 味わいを大切にした食事法により自然に3ヶ月で11キロ減量—“脳を満足させる”健康づくり序説— 臨床栄養. 平成20年2月号 医歯薬出版. (印刷中)

学会発表

○大賀英史、狩野照誉、稲葉陽二. ソーシャル・キャピタルと主観的な健康観及び精神的健康との関連—近郊都市における市民健康活動によるスノーボール調査より— 第78回日本衛生学会総会平成20年3月(熊本)

その他 (座談会座長)

○大賀英史、稲葉陽二、藤原佳典 「ソーシャル・キャピタル」の可能性—絆・信頼・ネットワークがニッポンを救う 公衆衛生情報(日本公衆衛生協会機関誌). 9月号

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	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(公衆衛生学)	客員研究員
廣田晃一	情報システムお よびコンテンツ に関する検討	阪大院・薬・S6 2・博士(薬学)・ 薬品製造工学	独立行政法人国立 健康・栄養研究所 情報センター (健康情報学)	IT支援プロ 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・S4 2・博士(農学)・ 農芸化学	聖徳大学生活文化 学科(栄養学)	教授
樋口 満	運動・身体活動 面のアドバイス 内容策定とマニ ュアル作成	東大院・教育・S 52・博士(教育 学)・スポーツ栄養 学	早稲田大学・スポ ーツ科学学術院 (スポーツ栄養 学)	教授
近藤高明	自治体の健康づ くりでの産官学 連携の検討	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)	准教授
山下公平	地域ニーズに応 じた健康教育の 新しい方法につ いて	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年度 厚生労働科学研究
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究・糖尿病戦略等研究 研究成果発表会(研究者向け)抄録集
発行 平成20年2月7日
発行所 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1 (国立循環器病センター内)
財団法人 循環器病研究振興財団
TEL.06-6872-0010 FAX.06-6872-0009
