

厚生労働科学研究

**循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究
平成26年度 研究成果発表会(研究者向け)**

抄 録 集

平成27年1月20日(火)
平成27年1月21日(水)

WTCコンファレンスセンター Room A

公益財団法人 循環器病研究振興財団

厚生労働科学研究 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究

平成26年度 研究成果発表会（研究者向け）プログラム

会 期	平成27年1月20日（火）9：30～18：09 平成27年1月21日（水）9：30～15：16
会 場	WTCコンファレンスセンター Room A 東京都港区浜松町2丁目4番1号 世界貿易センタービル3階
主 催	公益財団法人 循環器病研究振興財団 TEL：06-6872-0007

平成27年1月20日（火）

開会のあいさつ 9：30～9：40

・厚生労働省代表

・公益財団法人 循環器病研究振興財団 理事長

山 口 武 典

（座長） 日本赤十字北海道看護大学 学長

河 口 てる子

神奈川県立保健福祉大学 学長

中 村 丁 次

1. 9：40～9：52

健康日本21（第二次）の推進に関する研究

（演者）東北大学大学院医学系研究科 教授

辻 一 郎 … 10

2. 9：52～10：04

災害時及び災害に備えた慢性閉塞性肺疾患等の生活習慣病患者の災害脆弱性に関する研究

（演者）日本医科大学医学部 教授

木 田 厚 瑞 … 14

3. 10：04～10：16

未成年者の健康課題および生活習慣に関する実態調査研究

（演者）日本大学医学部社会医学系公衆衛生学分野 教授

大 井 田 隆 … 17

4. 10：16～10：28

研究マインドを持つ臨床医に対する疫学教育プログラムの開発と基盤整備

（演者）聖ルカ・ライフサイエンス研究所臨床疫学センター センター長

高 橋 理 … 21

5. 10：28～10：40

日本人の健康・栄養状態のモニタリングを目的とした国民健康・栄養調査のあり方に関する研究

（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 センター長 西 信 雄 … 24

6. 10:40～10:52

日本人の食生活の内容を規定する社会経済的要因に関する実証的研究

(演者) 新潟県立大学人間生活学部 教授

村 山 伸 子 … 28

7. 10:52～11:04

栄養管理サービスの将来予測評価に基づく管理栄養士の人材育成システム構築に関する研究

(演者) 京都府立大学大学院生命環境科学研究科 教授

木 戸 康 博 … 32

11:04～11:15 休憩

(座長) 日本赤十字北海道看護大学 学長

河 口 てる子

神奈川県立保健福祉大学 学長

中 村 丁 次

8. 11:15～11:27

健康日本21(第2次)に即した睡眠指針への改訂に資するための疫学研究

(演者) 大分大学医学部公衆衛生・疫学講座 教授

兼 板 佳 孝 … 36

9. 11:27～11:39

受動喫煙の防止を進めるための効果的な行政施策のあり方に関する研究

(演者) 産業医科大学 産業生態科学研究所 健康開発科学研究室 教授

大 和 浩 … 40

10. 11:39～11:51

たばこ規制枠組み条約を踏まえたたばこ対策に係る総合的研究

(演者) 大阪がん循環器病予防センター予防推進部 部長

中 村 正 和 … 44

11. 11:51～12:03

特定健診・保健指導における健診項目等の見直しに関する研究

(演者) 自治医科大学 学長

永 井 良 三 … 48

12. 12:03～12:15

non-HDL等血中脂質評価指針及び脂質標準化システムの構築と基盤整備に関する研究

(演者) 帝京大学臨床研究センター センター長

寺 本 民 生 … 52

13. 12:15～12:27

健診・医療・介護等データベースの活用による地区診断と保健事業の立案を含む生活習慣病対策

事業を担う地域保健人材の育成に関する研究

(演者) 国立保健医療科学院生涯健康研究部 部長

横 山 徹 爾 … 56

12:27～13:30 昼食休憩

(座長) 慶應義塾大学 名誉教授

相 川 直 樹

北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任教授

岸 玲 子

14. 13:30～13:42

循環器疾患等の救命率向上に資する効果的な救急蘇生法の普及啓発に関する研究

(演者) 帝京大学医学部救急医学講座 主任教授

坂 本 哲 也 … 59

15. 13:42～13:54

追跡終了後コホート研究を用いた共通化データベース基盤整備とその活用に関する研究

(演者) 北海道大学大学院医学研究科 教授

玉 腰 暁 子 … 63

16. 13:54～14:06

社会的要因を含む生活習慣病リスク要因の解明を目指した国民代表集団の大規模コホート研究
: NIPPON DATA80/90/2010

(演者) 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門 教授

三 浦 克 之 … 67

17. 14:06～14:18

人口構成、社会経済状況、生活習慣の変化を考慮した疾病構造と経済的負担の将来予測

(演者) 東京大学大学院医学系研究科 特任教授

井 上 真奈美 … 71

18. 14:18～14:26

ウェアラブルICT技術と隣保制度を利用した健康増進プログラムの開発

(演者) 京都大学医学部附属病院 教授

黒 田 知 宏 … 75

19. 14:26～14:34

電子たばこにおける成分分析の手法の開発に関する研究

(演者) 国立保健医療科学院生活環境研究部 部長

樺 田 尚 樹 … 79

20. 14:34～14:42

生活習慣病の発症予防に資するための歯科関連プログラムの開発とその基盤整備に関する研究

(演者) 国立保健医療科学院生涯健康研究部 上席主任研究官

安 藤 雄 一 … 83

21. 14:42～14:50

慢性心不全患者における心不全再入院予測モデルの構築と治療法の標準化に関する研究

(研究代表者) 独立行政法人国立循環器病研究センター臨床研究部 部長

北 風 政 史 … 87

(代理演者) 独立行政法人国立循環器病研究センター臨床研究部

臨床研究開発室 室長 中 野 敦

22. 14:50～14:58

重症循環不全・呼吸不全に提供される体外式膜型人工肺(ECMO)療法の研修や
レジストリネットワーク体制の構築に関する研究

(演者) 東邦大学医学部麻酔科学講座 教授

落 合 亮 一 … 90

14:58~15:10 休憩

(座長) 札幌医科大学 名誉教授
杏林大学医学部 客員教授

浅井 康 文
山 田 明

23. 15:10~15:18

インスリン抵抗性を改善する新規薬剤の開発

(演者) 京都大学大学院生命科学研究科 教授

垣 塚 彰 … 93

24. 15:18~15:26

我が国の疾病負担を踏まえた新たな生活習慣病対策としての医薬品、医療機器及び医療技術の開発等に関する研究

(演者) 東京大学大学院医学系研究科国際保健政策学 教授

渋谷 健 司 … 96

25. 15:26~15:38

若年就労者に向けた健康日本21普及啓発のためのエンターテイメント・エデュケーション
トランスメディアプログラムの開発と評価

(演者) 熊本大学政策創造研究教育センター 准教授

河 村 洋 子 … 98

26. 15:38~15:50

大規模災害における循環器病診療の体制と手法の確立に関する多施設共同研究

(演者) 独立行政法人国立循環器病研究センター 病院長

内 藤 博 昭 … 102

27. 15:50~16:02

日本人2型糖尿病患者における生活習慣介入の長期予後効果並びに死亡率とその危険因子に関する
前向き研究(JDCS)

(演者) 新潟大学医歯学系 教授

曾 根 博 仁 … 105

28. 16:02~16:14

離島・農村地域の効率的、効果的な生活習慣病対策の推進に関する研究

(演者) 大阪大学大学院医学系研究科 教授

磯 博 康 … 109

29. 16:14~16:26

笑い等のポジティブな心理介入が生活習慣病発症・重症化予防に及ぼす影響についての疫学研究

(演者) 福島県立医科大学医学部 教授

大 平 哲 也 … 111

30. 16:26~16:38

特定健診・保健指導における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に関する
横断・縦断研究

(演者) 東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科 教授

門 脇 孝 … 115

16:38~16:45 休憩

(座長) 慶應義塾大学医学部整形外科 教授
愛知学院大学 名誉教授

戸 山 芳 昭
中 垣 晴 男

31. 16:45～16:57

生活習慣病予防のための運動を阻害する要因とその対策に関する研究

(演者) 東北大学大学院医学系研究科 教授

下 川 宏 明 … 119

32. 16:57～17:09

身体活動・不活動量、運動量の実態とその変化が生活習慣病発症に及ぼす影響と運動介入支援の
基盤構築に関する研究

(演者) 九州大学基幹教育院 教授

熊 谷 秋 三 … 123

33. 17:09～17:21

WHO世界戦略を踏まえたアルコールの有害使用対策に関する総合的研究

(演者) 独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター 院長

樋 口 進 … 127

34. 17:21～17:33

住民のソーシャル・キャピタルの涵養を通じた効果的・効率的な歯と口の健康づくりプログラムの
開発と効果の検証

(演者) 神奈川歯科大学大学院歯学研究科 准教授

山 本 龍 生 … 131

35. 17:33～17:45

歯科介入型の新たな口腔管理法の開発及び介入効果の検証等に関する研究

(演者) 日本歯科大学大学院生命歯学研究科臨床口腔機能学 教授

菊 谷 武 … 135

36. 17:45～17:57

口腔ケアと栄養管理による誤嚥性肺炎の予防に関する研究

(演者) 藤田保健衛生大学外科・緩和医療学講座 教授

東 口 高 志 … 139

37. 17:57～18:09

歯周疾患と糖尿病等との関係に着目した歯科保健指導方法の開発等に関する研究

(演者) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科予防歯科学分野 教授

森 田 学 … 143

平成27年1月21日(水)

(座長) 独立行政法人国立病院機構 理事長

桐野高明

京都大学大学院医学研究科心臓血管外科学 教授

坂田隆造

38. 9:30~9:42

生活習慣病予防や身体機能維持のためのエネルギー・たんぱく質必要量の推定法に関する基盤的研究

(演者) 独立行政法人国立健康・栄養研究所基礎栄養研究部 部長

田中茂穂 … 148

39. 9:42~9:54

高齢者の健診のあり方に関する科学的エビデンスを構築するための研究

(演者) 名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科 教授

下方浩史 … 151

40. 9:54~10:06

未成年者、特に幼児、小・中学生の糖尿病等の生活習慣病予防のための総合検診のあり方に関する研究

(演者) 独立行政法人国立病院機構鹿児島医療センター小児科 部長

吉永正夫 … 155

41. 10:06~10:18

小児期からの生活習慣病対策及び生涯の健診等データの蓄積・伝達の在り方等に関する研究

(演者) 独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養疫学研究部 部長

瀧本秀美 … 159

42. 10:18~10:30

標準的な健診・保健指導プログラム(改訂版)及び健康づくりのための身体活動基準2013に基づく保健事業の研修手法と評価に関する研究

(演者) あいち健康の森健康科学総合センター センター長

津下一代 … 163

43. 10:30~10:42

脳卒中高リスク群の診断及び治療による循環器疾患制圧に関する研究

(演者) 独立行政法人国立循環器病研究センター 副院長

峰松一夫 … 167

44. 10:42~10:54

簡便な新規心血管イベント予知マーカーによる効率的なハイリスク患者抽出方法の確立

(演者) 独立行政法人国立病院機構京都医療センター展開医療研究部

先端医療技術開発研究室長 和田啓道 … 171

45. 10:54~11:06

血中自己抗体検出と新規炎症マーカーを用いた急性冠症候群予知因子および治療標的の探索

(演者) 京都大学大学院医学研究科循環器内科学 特定准教授

西英一郎 … 175

11:06~11:15 休憩

(座長) 独立行政法人国立病院機構 理事長

桐 野 高 明

京都大学大学院医学研究科心臓血管外科学 教授

坂 田 隆 造

46. 11:15~11:27

慢性炎症を基盤とする心血管病態モニタリングマーカーの開発と臨床導入の実現
—慢性炎症の制御に着目した創薬のための新たなバイオマーカー開発—

(演者) 東京大学大学院医学系研究科ユビキタス予防医学講座 特任准教授

鈴 木 亨 … 178

47. 11:27~11:39

慢性心不全の薬物・非薬物治療を統合した地域包括型治療の確立に関する研究

(演者) 東京女子医科大学医学部循環器内科学講座 准教授

志 賀 剛 … 181

48. 11:39~11:51

大規模コホートを用いた急性心筋梗塞における早期再灌流療法に向けた医療連携システム構築と
効果的な患者教育のためのエビデンス構築に関する研究

(演者) 京都大学大学院医学研究科循環器内科学 教授

木 村 剛 … 185

49. 11:51~12:03

重症循環器疾患等に関する医療内容の評価に資するデータレジストリシステムの構築

(演者) 大阪大学大学院医学系研究科 教授

嶋 津 岳 士 … 188

50. 12:03~12:15

成人先天性心疾患の診療体系の確立に関する研究

(演者) 独立行政法人国立循環器病研究センター小児循環器部 部長

白 石 公 … 191

51. 12:15~12:27

脳卒中や心筋梗塞に関する医療連携構築に関する研究

(演者) 日本医科大学大学院医学研究科救急医学分野 教授

横 田 裕 行 … 195

52. 12:27~12:39

患者データベースに基づく糖尿病の新規合併症マーカーの探索と均てん化に関する研究
—合併症予防と受診中断抑止の視点から

(演者) 独立行政法人国立国際医療研究センター糖尿病研究部 部長

野 田 光 彦 … 199

12:39~13:40 昼食休憩

(座長) 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任教授

岸 玲 子

兵庫県立大学環境人間学部 教授

伊 達 ちぐさ

53. 13:40~13:52

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

(演者) 公益財団法人日本糖尿病財団 理事長

岩 本 安 彦 … 203

54. 13:52～14:04
ハイリスク糖尿病患者における糖尿病薬、血糖管理と大血管障害発症に関する
Comparative Effectiveness Research
(演者) 琉球大学大学院医学研究科臨床薬理学 教授 植 田 真一郎 … 206
55. 14:04～14:16
生活習慣病の治療・予防における統合医療の包括的な有用性評価
(演者) 群馬大学大学院保健学研究科 教授 林 邦彦 … 210
56. 14:16～14:28
温泉利用が健康づくりにもたらす総合的効果についてのエビデンスに関する研究
(演者) 九州大学病院別府病院内科 准教授 前 田 豊 樹 … 214
57. 14:28～14:40
COPDに関する啓発と早期発見のための方策に関する研究
(演者) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学分野 教授 井 上 博 雅 … 216
58. 14:40～14:52
生活習慣病予防のための運動を阻害する要因としてのロコモティブシンドロームの評価と
対策に関する研究
(演者) 国立障害者リハビリテーションセンター 総長 中 村 耕 三 … 220
59. 14:52～15:04
妊娠を起点とした将来の女性および次世代の糖尿病・メタボリック症候群発症予防のための研究
(演者) 独立行政法人国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター
母性内科 医長 荒 田 尚 子 … 222
60. 15:04～15:16
脳卒中急性期医療の地域格差の可視化と縮小に関する研究
(演者) 九州大学大学院医学研究院脳神経外科 教授 飯 原 弘 二 … 226

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究
平成26年度 研究成果発表会（研究者向け）

第一日目

平成27年1月20日（火）

9：40～18：09

座 長

9：40～12：27 河口てる子 日本赤十字北海道看護大学 学長
中村 丁次 神奈川県立保健福祉大学 学長
(P10～58)

13：30～14：58 相川 直樹 慶応義塾大学 名誉教授
岸 玲子 北海道大学環境健康科学
研究教育センター 特任教授
(P59～92)

15：10～16：38 浅井 康文 札幌医科大学 名誉教授
山田 明 杏林大学医学部 客員教授
(P93～118)

16：45～18：09 戸山 芳昭 慶応義塾大学医学部整形外科 教授
中垣 晴男 愛知学院大学 名誉教授
(P119～146)

研究課題名 健康日本21（第二次）の推進に関する研究
課題番号 H25－循環器等（生習）－一般－001
研究代表者 東北大学大学院医学系研究科 教授
辻 一郎

1. 本年度の研究成果

（1）健康寿命の地域格差に関する研究

厚生労働省「平成22年国民生活基礎調査」データを用いて、健康日本21（第二次）で行われたものと同じ方法により、20大都市の健康寿命（日常生活に制限ない期間の平均）を算定した。その結果、健康寿命は、男女とも浜松市が最長（男性72.98年、女性75.94年）であった。最短の都市は、男性・大阪市（68.15年）、女性・堺市（71.86年）であった。健康寿命の最長と最短との差は、男性で4.83年、女性で4.08年であり、都道府県の格差（男性2.79年、女性2.95年）より大きかった（図1）。今後、健康寿命の地域格差と関連する要因について、検討を深めるものである。

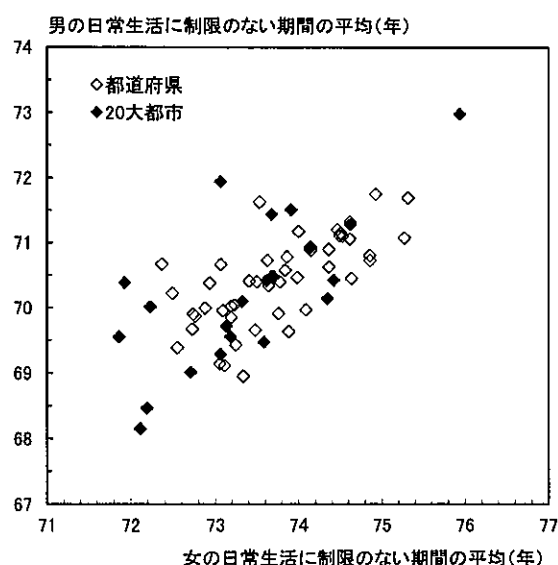


図1 「日常生活に制限のない期間の平均」の都道府県と20大都市の分布：2010年

（2）健康格差に関する研究

厚生労働省「平成22年国民生活基礎調査」と同「平成23年患者調査」データを用いて、こころの健康（K6得点＝10点以上は「こころの状態が良好でない」とされる）、気分障害・ストレス性障害・神経症での外来受療率などについて、都道府県別に比較した。その結果、K6得点が10点以上の者の割合は、全国で8.4%であった。一方、その割合が最も低い県（6.0%）と最も高い県（9.1%）との間で、1.52倍の格差があった。気分障害・ストレス性障害・神経症での外来受療率は、全国で1.8%であった。したがって、K6得点が10点以上の者のうち、約4分の1しか受診していない。また、都道府県でこころの状態と外来受療率との間には有意な相関が見られず、こころの状態が悪いにも関わらず外来受療率が低い都道府県グループが明らかとなった（図2）。

厚生労働省「平成22年国民生活基礎調査」と同「平成22年国民健康・栄養調査」とのリンケージにより、学歴と受動喫煙との関連を調査した。その結果、職場か家庭のいずれかでほぼ毎日、受動喫煙に曝露されている者の割合は、高卒未満では男性26.6%・女性

25.4%、高卒では各 25.1%・女性 22.9%、大学卒では各 16.3%・女性 16.2%であった。受動喫煙の曝露状況には、学歴による格差が存在することが分かった。

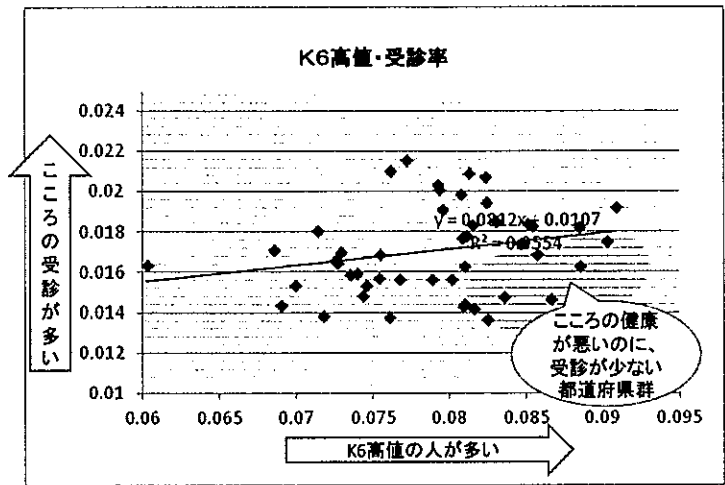


図 2. こころの状態と、精神医療の受診率の都道府県分布

(3)「健康日本 2 1」などに関する認知度調査

健康日本 2 1（第二次）と関連する施策・用語に関する国民の認知度をモニタリングするため、平成 25 年 10 月と平成 26 年 10 月の 2 回にわたって、電話調査を実施した。Random Digit Dialing (RDD)法による無作為抽出を行い、20 歳代～70 歳以上の 10 歳階級別（6 階級別）に男女 150 名ずつ、合計 1,800 名から回答を得た。調査内容は、表 1 に示す各項目の認知度に加えて、健診受診の有無、喫煙の有無などである。

その結果、健康日本 2 1 について「意味を含めて知っている」または「聞いたことはあるがよく知らない」と回答した者の割合は、平成 25 年 14.5%、同 26 年 13.6%で、やや減少した。一方、健康寿命の認知度は大幅に上がった（34.2%→49.3%）。他には、ロコモティブシンドローム（30.2%→35.8%）とアクティブガイド（6.1%→9.1%）で認知度の増加傾向が見られた。

最近 1 年間に健診を受けたと回答した者は、平成 25 年 70.8%から平成 26 年 73.8%に増えた。現在喫煙者の割合は、20.2%から 17.8%に減った。また、「1 日の望ましい野菜の量は」という質問に「350g 程度」と正解した者の割合は、41.6%から 50.1%へ増えた。

表 1 認知度調査の結果

	健康日本 2 1		健康寿命		メタボリック シンドローム		慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	
	H25年	H26年	H25年	H26年	H25年	H26年	H25年	H26年
意味を含めて知っている(%)	3.6	3.3	12.3	25.6	77.7	79.1	21.1	20.6
聞いたことはあるがよく知らない(%)	10.9	10.3	21.9	23.7	18.5	17.2	30.0	28.0
合計(%)	14.5	13.6	34.2	49.3	96.2	96.3	51.1	48.6

	ロコモティブ シンドローム		アクティブガイド		WHOたばこ 規制枠組み条約		スマートライフ プロジェクト	
	H25年	H26年	H25年	H26年	H25年	H26年	H25年	H26年
意味を含めて知っている(%)	10.5	13.1	1.4	1.8	8.7	7.0	1.9	2.1
聞いたことはあるがよく知らない(%)	19.7	22.7	4.7	7.3	19.3	18.6	8.0	9.1
合計(%)	30.2	35.8	6.1	9.1	28.0	25.6	9.9	11.2

(4) 健康日本21（第二次）実践マニュアルの作成と研修会の開催

研究班の全体研究として「健康日本21（第二次）実践マニュアル」を作成した。各分担研究者が担当する健康づくり領域について、目標設定のねらいと根拠、PDCAサイクルの回し方、さらに全国各地における優良事例の紹介という内容で、マニュアルを分担執筆した。このマニュアルをテキストとして、「実践マニュアル研修会」を12月8日に東京で開催する。10月1日にウェブで参加申し込みを始めたところ、わずか10日で定員に達するなど、地域・職域や医療保険の健康づくり職種における関心の高さが分かった。

分担研究者の樋口らは、アルコール関連健康障害の発生を予防するために、飲酒量低減に向けた短時間カウンセリング（簡易介入）のツールを開発し、それを活用できる人材を増やすための研修会を開催し、参加者からのフィードバックをもとにツールの改善に努めている。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究により、以下のことが分かった。(1) 20大都市における健康寿命の格差は都道府県間のそれよりも大きかった。(2) こころの健康状態、うつや神経症での受診率には都道府県格差が見られた。学歴・世帯年収は喫煙率・受動喫煙率と有意に相関した。(3) この1年間で「健康寿命」の認知度は大幅に上がり、アクティブガイドとスマートライフプロジェクト、さらに望ましい野菜摂取量でも認知度の増加傾向が見られた。

上記の第1項と第2項については、格差の要因をさらに分析し、格差解消に向けた提言を来年度に行うものである。また、健康日本21関連の施策・用語の認知度を毎年同じ方法で調査することは、施策の進捗度をモニタリングするうえで有用である。健康寿命の認知度が上がったことの背景として、「国民の健康寿命が延伸する社会に向けた予防・健康管理に関する取組の推進」などの政府施策の進展に加えて、本研究班が行った「健康寿命の20大都市間比較」の結果がメディアで広く報道されたこともあると思われる。

また、本研究班では、班全体としての研修会の開催、分担研究者による個別の研修会や地域・職域における健康づくりへの支援など、健康日本21（第二次）の推進を直接サポートする取組も活発に行っている。

3. 倫理面への配慮

全ての研究は、厚生労働省・文部科学省「疫学研究に関する倫理指針」に基づいて行われており、所属施設の倫理委員会の承認を受けている。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：12編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Zheng W, Yamagata Z, et al: Adolescent growth in overweight and non-overweight children in Japan: a multilevel analysis. Paediatric and Perinatal Epidemiology, 2014;28(3):263-269.
- 2) Muramoto A, Tsushita K, et al: Three percent weight reduction is the minimum requirement to improve health hazards in obese and overweight people in Japan. Obes Res Clin Pract 2014;8:e466-475.
- 3) Higuchi S, Maesato H, et al: Acceptance of controlled drinking among treatment specialists of alcohol dependence in Japan, a traditionally abstinence-oriented

country. Alcohol Alcohol, 2014;49(4):447-452.

- 4) 遠又靖丈, 辻 一郎, 杉山賢明, 橋本修二, 他: 健康日本 21 (第二次) の健康寿命の目標を達成した場合における介護費・医療費の節減額に関する研究. 日本公衆衛生雑誌, 2014;61(in press).
- 5) 田淵貴大, 中村正和. 日本における年齢階級・学歴・医療保険別の受動喫煙格差. JACR Monograph 2014 (in press) .

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
辻 一郎	健康日本 21 (第二次) の推進に関する研究	東北大学大学院医学系研究科 公衆衛生学 (公衆衛生学分野)	教授
橋本 修二	健康寿命の指標化に関する研究	藤田保健衛生大学医学部 医学統計学 (衛生学講座)	教授
横山 徹爾	中間評価に向けたモニタリング手法の開発に関する研究	国立保健医療科学院 生物統計学 (生涯健康研究部)	部長
伊藤 弘人	こころの健康・休養に関する研究	国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 医療政策 (社会精神保健研究部)	部長
山縣然太朗	次世代の健康に関する目標項目の評価法の開発に関する研究	山梨大学大学院医学工学総合研究部 公衆衛生学 (社会医学講座)	教授
津下 一代	肥満・メタボリックシンドローム対策に関する研究	あいち健康の森健康科学総合センター 健康科学 (健康科学総合センター)	センター長
武見ゆかり	栄養・食生活の目標のモニタリング及び食環境整備に関する研究	女子栄養大学 公衆栄養学 (栄養学部)	教授
宮地 元彦	身体活動分野の推進に関する研究	独立行政法人国立健康・栄養研究所 運動生理学 (健康増進研究部)	部長
樋口 進	アルコール関連健康障害の保健指導と介入に関する研究	独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター 精神医学 (久里浜医療センター)	院長
中村 正和	自治体におけるたばこ対策の推進に関する研究	大阪がん循環器病予防センター 予防医学 (予防推進部)	部長

研究課題名 災害時及び災害に備えた慢性閉塞性肺疾患等の生活習慣病患者の災害脆弱性に関する研究

課題番号 H24-循環器等(生習)-一般-016

研究代表者 日本医科大学 医学部 教授

木田 厚瑞

1. 本年度の研究成果

- 1)呼吸器患者の災害に対するアンケート調査：HOT患者に対して災害の経験の有無，災害時の避難手段，防災情報の入手手段についてのアンケートを実施した。
- 2)岩手県沿岸地区におけるHOT患者の災害時の情報伝達に関する調査：岩手県内の班員施設におけるHOT患者について，被災当時の状況やHOTに関しての情報入手手段に関して調査を実施。震災時の連絡・情報入手手段として約20%がラジオ，25%が電話，55%は直接訪問であった。内容は酸素残量，酸素配達の予定，供給場所，安否確認など。今後望ましい情報伝達手段としては56%がラジオと回答し，実際の経験からはラジオを挙げる患者が多かった。
- 3)酸素業者の震災対応に関する調査：平時の酸素供給者側の体制不備が疑問視されていることから，酸素業者についても災害対策，平時の対応についての全国調査を行った。日本産業・医療ガス協会に属する在宅酸素部会70社を対象に調査を実施した。医療機関との事前協議を行っていたのは57%だけであった。また発災時の患者の所在不明が最も課題であると指摘された。
- 4)市民講座の開催：これまでの成果を基に一般，患者・家族を対象とした公開講座を実施した。東日本大震災にて実際に起きた事象を基にして，社会全体で取り組む対策の必要性を訴えた。
- 5)災害時の患者・医療者マニュアルの作成：研究成果を基に患者・医療者向けのマニュアルを作成中

2. 研究成果の意義及び今後の発展

発災時の課題は患者自身の自助による対応力，支援する医療者・業者・自治体の連携，情報伝達の整備と維持にあることがこれまでの調査研究で明らかとなった。患者自身が自助を高め急場を凌げる対応力を身につけるためには，平時からの教育が重要である。これをサポートするためマニュアルを当班で整備していく。昨年度までの調査で自治体，医師会などでの支援体制はまだ不十分であることが判明した。今回さらに酸素業者の体制についても調査したが，自治体，医療機関との連携体制の構築がまだ追いついていない状況であることが明らかとなった。酸素業者の役割についても社会的な認知を増やす必要があり，例えば防災訓練時の酸素業者との情報伝達訓練などは繰り返し実施しておくべきである。情報伝達については，患者の所在確認，業者の状況把握，自治体での要援護者リストの共有，実際に酸素を供給する際の交通問題など様々な面で重要な要因となる。災害時にどのように情報網を整備・維持するかは国を挙げて整理すべき課題である。

3. 倫理面への配慮

本研究では実際の被災患者への聞き取り調査を進めているが，すでに蓄積されている患者情報の取り扱いについてそれぞれの施設の倫理委員会での検討のうえ，慎重に実施

した。被災地における患者調査では心理的負担にならない範囲での聞き取り・書面調査を心がけた。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：0

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Nakamura Y, Suzuki N, Nakajima Y, Utsumia Y, Murata O, Nagashima H, Saito H, Sasaki N, Fujimura I, Ogino Y, Kato K, Terayama Y, Miyamoto S, Yarita K, Kamei K, Nakadate T, Endo S, Shibuya K, Yamauchi K. *Scedosporium aurantiacum* brain abscess after near-drowning in a survivor of a tsunami in Japan. *Respiratory Investigation* 2013; 51:207-211
- 2) Kobayashi S, Yanai M, et al. The impact of a large-scale natural disaster on patients with chronic obstructive pulmonary disease: The aftermath of the 2011 Great East Japan Earthquake. *Respiratory Investigation* 2013; 51:17-23
- 3) Yamada S, Yanai M et al. The impact of the 2011 Great East Japan Earthquake on hospitalisation for respiratory disease in a rapidly aging society: a retrospective descriptive and cross-sectional study at the disaster base hospital in Ishinomaki. *BMJ open* 2013; 3:e000865
- 4) Daito H, Hagiwara K, et al. Impact of the Tohoku earthquake and tsunami on pneumonia hospitalisations and mortality among adults in northern Miyagi, Japan: a multicenter observational study. *Thorax* 2013; 68:544-550
- 5) Kobayashi S, Hanagama M, Yamada S, Yanai M. Home oxygen therapy during natural disasters: lessons from the Great East Japan Earthquake. *Eur Respir J* 2012; 39:1047-1048

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
木田 厚瑞	COPD 患者の災害時対策に 関する研究の統括	日本医科大学内科学（呼吸器内科学） (日本医科大学呼吸器クリニック)	教授
黒澤 一	東北地区における調査研究 の統括	東北大学環境・安全推進センター，東 北大学産業医学分野	教授
萩原 弘一	患者聞き取り調査	埼玉医科大学医学部呼吸器内科	教授
土橋 邦生	患者教育システムの確立，HOT 患者の登録研究	群馬大学医学部保健学科	教授
堀江 健夫	患者教育システムの確立，HOT 患者の登録研究	前橋赤十字病院呼吸器内科	副部長
桂 秀樹	患者教育システムの確立，HOT 患者の登録研究	東京女子医科大学八千代医療センタ ー呼吸器内科	教授・診療科長
若林 律子	患者教育システムの確立，HOT 患者の登録研究	東海大学健康科学部看護学科	講師

茂木 孝	患者教育システムの確立，HOT 患者の登録研究	日本医科大学内科学（呼吸器内科学） （日本医科大学呼吸ケアクリニック）	助教
酒井 志野	HOT 患者の登録研究	帝人ファーマ隣在宅医療営業企画部	課員
矢内 勝	患者教育システムの確立，患者 聞き取り調査	石巻赤十字病院呼吸器内科	部長
藤本 圭作	患者教育システムの確立，HOT 患者の登録研究	信州大学医学部保健学科検査技術科 学専攻生体情報検査学講座	教授
山本 寛	患者教育システムの確立，HOT 患者の登録研究	東京都健康長寿医療センター呼吸器 科	部長
蝶名林 直彦	患者教育システムの確立，HOT 患者の登録研究	聖路加国際病院呼吸器内科	部長
山内 広平	患者教育システムの確立，患者 聞き取り調査	岩手医科大学内科学講座 呼吸器・ア レルギー・膠原病内科分野	教授

研究課題名 未成年者の健康課題および生活習慣に関する実態調査研究
課題番号 H25-循環器等(生習)-指定-020
研究代表者 日本大学医学部社会医学系公衆衛生学分野 教授
大井田 隆

1. 本年度の研究成果

本研究の目的は、健康日本 21（第 2 次）および健やか親子 21 の中間・最終評価のための情報を得るためのものであり、また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、中高生の喫煙及び飲酒対策の改善をはじめとする健康問題の解決への方策を提言することである。

(1) 2014 年調査

全国学校総覧を用いて全国の中学校(約 1 万校)より 140 校、高等学校(約 5 千校)より 124 校を無作為抽出し、対象校に調査票を送付した。調査回答校の在校生徒全員を対象とした調査で、学校の在籍人数に比例して抽出確率を決める抽出方法であるため、この抽出方法は、1 段クラスター確率比例抽出である。

調査実施場所は教室内で、調査方法は、調査票による自記式無記名調査である。各学校の担任教師より調査票を配布して記入後、各生徒が糊付封筒に調査票を入れて、教師が学校分をまとめて、返送してもらった。調査内容は、喫煙・飲酒行動、ニコチン依存度、喫煙・飲酒行動の要因、睡眠習慣、朝食の摂取などの生活習慣に関する質問であった。2014 年調査は 9 月に対象校の抽出し、10 月初旬、調査の依頼、調査票送付をした。対象校には 12 月末までに回答するように依頼してあるが、2015 年 1 月に調査終了していない学校に対しては再度電話による依頼を実施する。2015 年 6 月に最終的に集計できる予定で報告書において報告する。

(2) 1996-2012 年調査の解析

本研究班では 1996 年より厚生労働省の科研費で中高生に対象としたアンケート調査を喫煙や飲酒状況の項目を中心に実施してきた。図 1,2 に示すように、経年的に観察して見ると(1996 年、2000 年、2004 年、2008 年、2010 年、2012 年)喫煙率及び飲酒率は概ね減少していると考えられる。これは厚生労働省はじめ多くの自治体でたばこ対策を推進した結果と推察される。また、2012 年調査では近年中高生で問題になっていると指摘されているインターネット依存についても調査を実施した。調査項目は Young Diagnostic Questionnaire for Internet Addiction の 8 項目を日本語に英訳したもので、病的使用(0-8 点で評価)と定義された 5 点以上の中高生の割合は図 3 に示すように男性 6.4%、女性 9.9%であった。インターネット使用状況と睡眠習慣(入眠困難、夜間覚醒、早朝覚醒、悪い睡眠の質、6 時間未満睡眠)について図 4 に示すように分析するとインターネット使用は睡眠に悪い影響を与えることが示唆された。また、表に示すようにインターネット依存と喫煙習慣との関連性を分析したが、喫煙習慣とインターネット病的使用と関連性が示唆された。喫煙習慣がインターネット依存を増幅させるかどうかは今回の研究からは不明であるが、今後の研究に期待される。

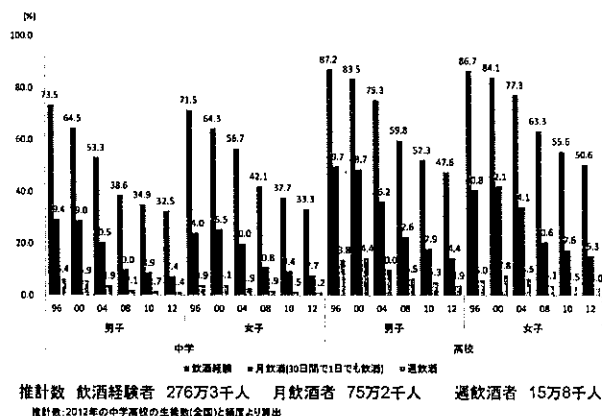


図1 中学生、高校生の飲酒頻度の推移

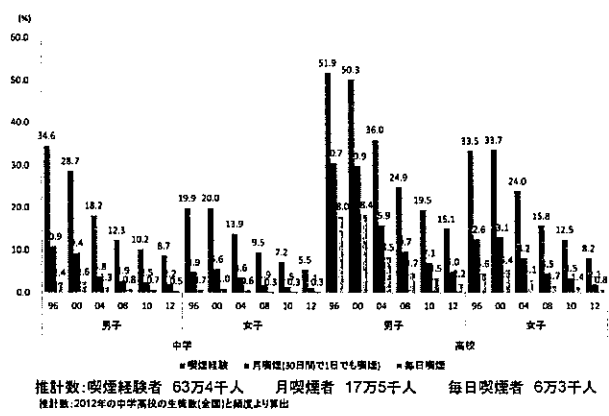


図2 中学生、高校生の喫煙頻度の推移

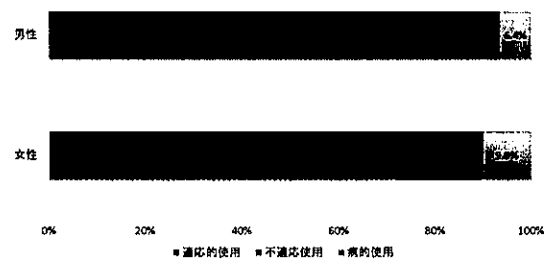


図3 インターネット依存

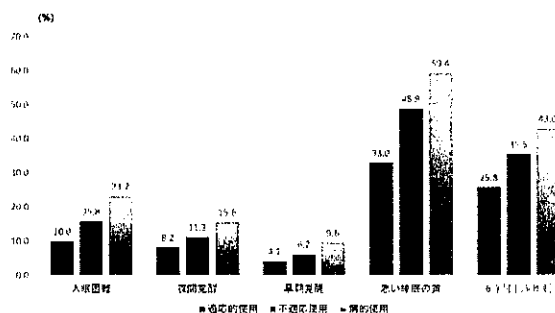


図4 インターネットの使用と睡眠習慣

表 現在の喫煙習慣、1日平均喫煙本数(過去30日間)またはたばこの身体への害に関する考え方と
インターネットの病的利用またはインターネット長時間使用(5時間以上)に関する多変ロジスティック回帰分析

	インターネット病的利用				インターネット長時間使用(5時間以上)			
	N	AOR	95%CI	P Value	N	AOR	95%CI	P Value
現在の喫煙習慣				<0.01				<0.01
今までに喫煙したことがない	87,358	1.00			88,933	1.00		
喫煙したことはあるが、現在喫煙していない	5,149	1.30	1.19 - 1.43		5,252	1.63	1.52 - 1.75	
ときどき喫煙している	995	1.59	1.33 - 1.90		1,016	1.57	1.35 - 1.81	
習慣的に喫煙している	1,357	1.21	1.03 - 1.43		1,397	1.79	1.59 - 2.03	
1日平均喫煙本数(過去30日間)				<0.01				<0.01
吸わない	91,702	1.00			92,671	1.00		
10本以下	2,016	1.28	1.12 - 1.47		2,063	1.46	1.32 - 1.62	
11-20本以下	353	1.25	0.93 - 1.69		365	1.23	0.98 - 1.55	
21本以上	246	1.78	1.29 - 2.44		252	2.53	1.93 - 3.31	
たばこの身体への害に関する考え方				<0.01				<0.01
害があると思う	87,313	1.00			88,880	1.00		
多少はあるがたいしたことないと思う	1,444	1.66	1.42 - 1.95		1,471	1.57	1.38 - 1.78	
害があるとは思わない	2,454	1.50	1.29 - 1.74		2,503	1.07	0.95 - 1.21	
わからない	3,250	1.06	0.92 - 1.21		3,328	1.30	1.18 - 1.44	

略語: AOR, 調整オッズ比; CI, 信頼区間

性別、学年、朝食の摂取、就寝時刻、飲酒、大学進学希望、クラブ活動への参加、メンタルヘルスの状況を共変量として用いた
回答が不明な者は解析から除外した

2. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究の目的は、わが国の未成年(中高生)の健康課題および生活習慣とその動向を明らかにし、その傾向に影響を及ぼす要因の関連を検討し、わが国の未成年の健康問題を

検討することである。本研究において、2014年度に全国中高生を対象に調査票による生活習慣等の調査を実施する予定であり、わが国の未成年の重要な健康課題をモニタリングし、対策を改善するため新たな問題を検討することは健康日本 21（第2次）の最終評価や中間評価のための情報を提供するためでもあり、この調査研究を実施することは重要と考える。

3. 倫理面への配慮

調査対象が、広告などヒトでない公表情報の場合は倫理の配慮の必要がない。無記名の調査である場合、倫理審査の必要はないが、調査対象者が未成年者であるため研究代表者の施設において倫理審査を申請し、承認された。倫理面への配慮では、調査対象者が質問票に記入するときは担任の教師がのぞき込まないようにしたこと、誰がどの質問票を書いたのか不明であるようにしたことにより倫理上の問題はないと判断した。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：1編

② 主要な発表論文（5編まで）

- 1) Itani O, Kaneita Y, Ikeda M, Kondo S, Yamamoto R, Osaki Y, Kanda H, Suzuki K, Higuchi S, Ohida T. Disorders of arousal and sleep related bruxism among Japanese adolescents: A nationwide representative survey. Sleep Medicine 2013; 14; 532-541:2013.
- 2) Kanda H, Osaki Y, Kaneita Y, Itani O, Ikeda M, Ohida T, Higuchi S. Alcohol drinking rates of male between 7th and 11th graders in Japan decreased gradually based on nationwide repeated cross-sectional surveys from 1996 to 2008. Health 2013; 5;12-17.
- 3) Morioka H, Itani O, Kaneita Y, Ikeda M, Kondo S, Yamamoto R, Osaki Y, Kanda H, Higuchi S, Ohida T. Association between sleep disturbance and alcohol-drinking: A large-scale epidemiological study of adolescents in Japan. Alcohol 2013; 47;619-628.
- 4) Kanda H, Osaki Y, Kaneita Y, Itani O, Ikeda M, Ohida T. Smoking rate trends of male 7th and 11th graders in Japan based on repeated, nationwide, cross-sectional surveys every 4 years from 1996 to 2008. Health 2013; 8;1241-1246.
- 5) Morioka H, Itani O, Kaneita Y, Iwasa H, Ikeda M, Yamamoto R, Osaki Y, Kanda H, Nakagome S, Ohida T. Factors affecting unhappiness at school among Japanese adolescents. PLOS ONE 2014; (掲載予定)

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
大井田 隆	調査方法検討、調査結果解釈 (総括)	日本大学医学部・公衆衛生学分野、衛生行政学、公衆衛生学(同上)	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	鳥取大学医学部・環境予防医学分野、疫学、公衆衛生学(鳥取大学医学部)	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	大分大学医学部、公衆衛生・疫学講座、疫学、公衆衛生学（大分大学医学部）	教授
神田秀幸	データ集計解析、データのまとめ、データ還元	横浜市立大学・医学部・社会予防医学教室、公衆衛生学（横浜市立大学医学部）	講師
鈴木健二	飲酒調査内容の検討、結果の解釈	鈴木メンタルクリニック、精神医学（鈴木メンタルヘルス）	院長
樋口進	健康調査の内容・方法検討、集計結果の解釈	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（久里浜アルコール症センター）	院長
井谷修	データ集計解析、データのまとめ、データ還元	日本大学医学部・社会医学系・公衆衛生学分野（同上）	助教
池田真紀	調査の実施、データの解析、データのまとめ	日本大学・医学部・社会医学系公衆衛生学分野、公衆衛生学（同上）	助教
市川宏伸	健康調査の内容・方向性の検討	東京都小児総合医療センター、小児科学（東京都小児総合医療センター）	顧問
中込祥	調査の実施、データの解析、データのまとめ	日本大学・医学部・社会医学系公衆衛生学分野、公衆衛生学（同上）	助手

研究課題名 研究マインドを持つ臨床医に対する疫学教育プログラムの開発と
基盤整備

課題番号 H25-循環器等(生習) 一般-004

研究代表者 聖ルカ・ライフサイエンス研究所 臨床疫学センター センター長
高橋 理

1. 本年度の研究成果

EBM を支えているのは医療現場の疑問から発する臨床研究からの質の高いエビデンスであり、実際に診療を行っている医師がリサーチマインドを持ち臨床研究に関与することが重要である。本研究の目的は、忙しい臨床医が臨床を中断することなく、臨床研究の過程を理解し臨床研究を自ら行うリサーチマインドを持った臨床医の育成を行うことである。

1) e-learning 教育プログラムと支援ネットワーク構築：臨床研究に必要な基礎知識を習得することを目的に RFP(要件定義書)を作成しプロジェクトのグランドデザインを明文化し e-learning による双方向性教育プログラムを構築した。前半が臨床疫学、後半は生物統計学からなり、1本10分の講義を週に2本提供し期間は2か月とした。知識の定着と研究推進のため並行して2週間に1度 Homework を2か月で合計4回提出する。その内容は、研究計画書の簡易版作成である。その後、1年をかけてメンターと共同研究者をインターネットを通して研究発表まで支援することを目指している。1人の臨床研究メンターに3人の臨床医メンティーを1グループとし、10グループを登録した。また、臨床疫学・生物統計学の専門家のリストを作成し、e-learning 受講者がその後研究を行う上で自由に質問・ディスカッションができる環境を整備した。現在、参加者30人中20人がプロトコル作成し15人が研究審査委員提出承認となり、現在データ収集・分析中である。最終的には約5人が学会発表論文掲載を目指している。

2) 臨床研究メンター手法の標準化：臨床研究メンターが身に着けるべき能力について、カルフォルニア大学らのグループが作成した原案(Clin Transl Sci. 2012)を参考にし、日本における臨床研究メンター能力のリストを作成した。また、カリフォルニア大で臨床研究を指導する医師を対象にメンタリングワークショップを行っているカリフォルニア大学 Feldman 医師を迎えて、メンター会議を2日間行い(参加者15名)、米国と日本での臨床研究メンターの役割の違い、問題点の共通部分につき討議を行い、作成した日本における臨床研究メンター能力の修正加筆を行った。また、研究者がカリフォルニア大学のメンタリングワークショップに参加し、臨床研究のための IDP(Individual Develop Plan) 作成、それを利用して臨床研究におけるメンタリングワークショップを開催した。

3) 女性医師の復職支援と就労継続：女性医師の復職支援と就労継続に関する質的調査(対象10名)を施行し、医学教育学会にて発表した。研究の目的は、女性医師のキャリア継続の観点から、妊娠・出産時期の疫学教育や臨床研究が、女性医師の復職に有用であるための要因を抽出した。所属する臨床科の臨床・疫学研究に対する理解や、メンターの存在といった支援環境の整備の重要性が示唆された。また、女性医師復職・継続就労支援と臨床疫学研究のシンポジウムを開催し(参加者40名)どのような疫学教育体制・研究支援体制があれば、実施可能かどうかを討議した。アンケート回答者の95%がかなり価値ありと報告し、継続を希望する声が多かった。これらの内容を基に全国調査を行い、女性医師の復職支援において臨床研究の知識経験の有用性を検討する予定である。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

1) 実績が認められている米国カルフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) のレジデント向け臨床研究カリキュラムと共同研究・開発し、世界レベルを確保した臨床研究 e-learning 教育プログラム作成・提供が期待される。インターネットを利用して国内外の貴重な人的・物的資源を共有することが可能となる。

2) メンターの手法を標準化することでメンターの質の確保が可能となり、カリキュラム作成により臨床研究に必要なメンター育成促進の成果が期待できる。これらにより、臨床を継続しながら臨床マインドをもつ医師を育成サポートできる体制を今まで以上に開拓・整備することが期待される。

3) このプログラムを終了し臨床研究の過程を理解することで、その後に臨床研究を自ら行うまたはサポートする知識・能力の習得が可能になり、臨床研究を中心とした研究臨床医としての医師の新しいキャリア形成の一つとなる成果が期待できる。また、資源を共有することで比較的リソースの少ない地域医療を担う人材の確保、育児との両立により女性医師の復職にも成果が期待できる。

3. 倫理面への配慮

本研究で行われる調査で収集されたデータは、すべて匿名化された後に収集され、個人情報特定されることはない。さらに匿名化されたデータについては、厳重に鍵のかかる書庫にて保管され、研究班に属する者以外がアクセスすることはできないようにする。データは研究目的のみに分析・解析され、その他の目的で第三者に開示されることはない。本研究で調査に協力していただける医療施設を募集するが、参加は各病院の任意であり、研究に参加しないことで不利益を及ぼすことはない。また、研究に参加協力を表明した施設も、調査開始に際しては、各施設の研究審査委員会または倫理委員会で承認を得たのちに正式な研究協力参加とし、調査を開始する。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：1編（投稿中）

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Haruka S, Takahashi O, et al. Qualitative research of the effectiveness of clinical epidemiology in order to support female physician to return their clinical work(submission)

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
高橋 理	研究の統括と進行に対する 責任を担う	聖ルカ・ライフサイエンス研究所臨床 疫学センター 一般内科・臨床疫学 (同上)	センター長
福井 次矢	研究全般について専門的な 助言・指導を行う。	聖路加国際病院 内科学、臨床疫学 (同上)	院長

新保 卓郎	主に臨床研究メンター手法 標準化	太田総合病院 (同上)	常務理事
松井 邦彦	主に臨床研究メンター手法 標準化	山口大学大学院医学系研究科総合診 療医学分野 一般内科、臨床疫学 (同上)	教授
石田 也寸志	主にe-learning教育 プログラム構築	愛媛県立中央病院 小児総合医療センター小児科 (同上)	センター長
尾藤 誠司	主に支援ネットワーク構築	国立病院機構東京 医療センター臨床疫学研究室 臨床疫学 (同上)	室長
大出 幸子	主にe-learning教育プログ ラム構築	聖ルカ・ライフサイエンス研究所 臨床疫学、生物統計、教育工学 (同上)	上級研究員
野村 恭子	主に女性医師支援ネットワ ーク	帝京大学医学部衛生学公衆衛生学教室・ 男女共同参画 医師不足 医学教育 (同上)	准教授
吉田 穂波	主に女性医師支援ネットワ ーク	国立保健医療科学院生涯健康研究部、母 子保健・疫学、災害医療、コミュニティ ヘルス(同上)	主任研究官
坂元 晴香	主に女性医師支援ネットワ ーク	聖ルカ・ライフサイエンス研究所 一般内科・医療政策、国際保健 (同上)	研究員

研究課題名 日本人の健康・栄養状態のモニタリングを目的とした国民健康・栄養調査のあり方に関する研究

課題番号 H24-循環器等（生習）一般-005

研究代表者 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 センター長 西 信雄

1. 本年度の研究成果

国民健康・栄養調査の身体状況調査（血液検査含む）、栄養摂取状況調査、生活習慣調査の精度について、実証的な分析をもとに課題の整理を行うことを目的として研究を実施した。各分担研究の結果は以下の通りである。

1) 身体状況調査会場への来場とエネルギー摂取量の関連

1997～2011 年国民栄養調査、国民健康・栄養調査における身体状況調査会場への来場とエネルギー摂取量の関連を検討した。分析対象を 20～89 歳とし、エネルギー摂取量を被説明変数、年齢と血液検査実施の有無（身体状況調査会場への来場の有無の代理変数）を説明変数とする線形重回帰分析を性・年齢階級別に行った。男性において身体状況調査会場への非来場とエネルギー摂取量の間に統計的に有意な負の相関があり（図 1）、国民健康・栄養調査においてエネルギー摂取量は過小評価されている可能性が示唆された。

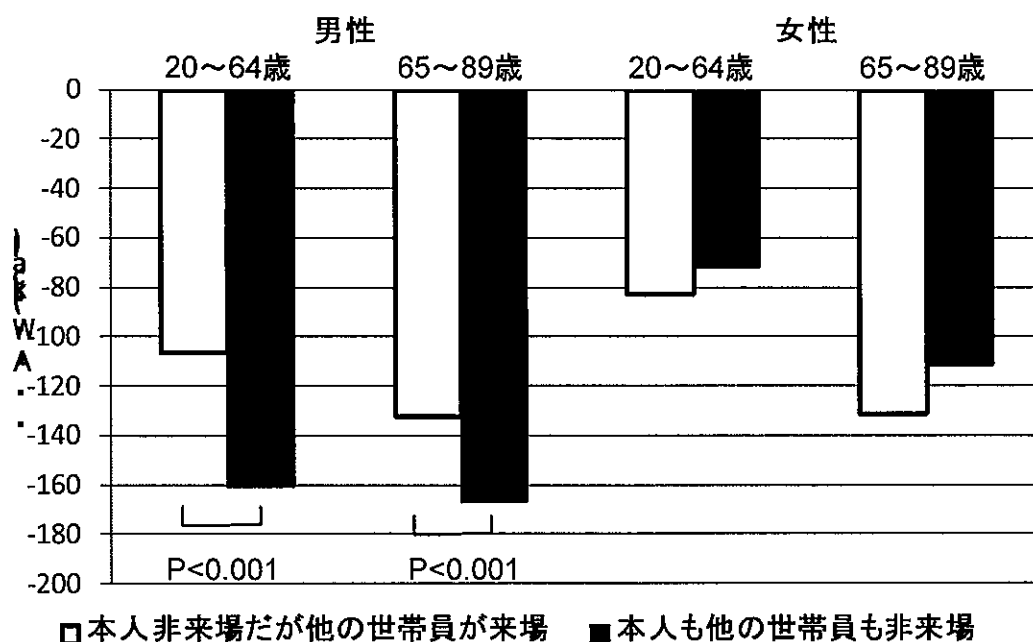


図 1 身体状況調査会場への来場の状況別にみたエネルギー摂取量の平均値の差（来場者を基準）

2) 地域ブロック別にみた肥満者の割合の変化

1995～1997 年と 2009～2011 年の各 3 年分の 20 歳以上のデータをもとに、男女別に各地域ブロックにおける肥満者（BMI $\geq$ 25）の割合を求め、2 時点間および地域ブロック間の比較を行った。2010 年の日本人の人口構成をもとに直接法による年齢調整を行った。その結果、肥満者の割合は、1995～1997 年と 2009～2011 年のいずれにおいても男女ともに北海道や南九州で高く、南関東や東海、近畿で低い傾向が見られた（図 2）。一方で、地域間のばらつきを測定した変動係数は、1995～1997 年で男性 17.1、女性 13.6、2009～2011 年で男性 11.9、女性 13.6 であった。1995～1997 年から 2009～2011 年にかけて特に男性の肥満者の割合が全ての地域で増加したが、地域間のばらつきには大きな変化がなく、肥

満者の割合の増加は全ての地域において大体、同程度で進行していることが示唆された。

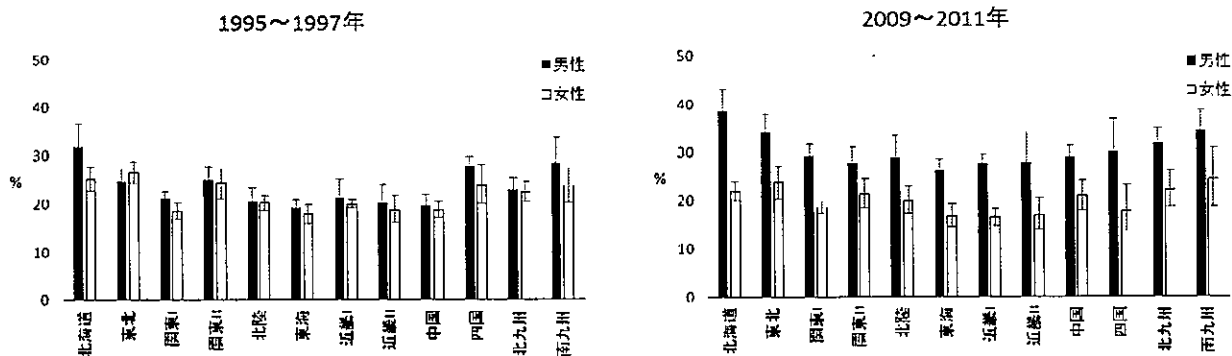


図2 地域ブロック別にみた肥満者 (BMI ≥ 25) の割合 (2010年人口で年齢調整)

3) 国民健康・栄養調査の血液検査への協力に関連する要因

国民健康・栄養調査の血液検査は対象世帯の 20 歳以上の世帯員について身体状況調査会場で実施しており、調査会場への来場を必須とする。そのため、世帯単位で回答可能な栄養摂取状況調査に比べて血液検査の協力率は低い。国民健康・栄養調査の血液検査への協力に関連する要因を明らかにすることを目的として研究を行った。平成 22 年国民健康・栄養調査の 20 歳以上の全協力者 8,015 人(男性 3,740 人、女性 4,275 人)を対象とした。血液検査への協力に関連する要因を大きく社会人口学的要因(居住市町村の人口規模、職業)、生活習慣(喫煙習慣、飲酒習慣、身体活動)、循環器疾患危険因子の指摘(メタボリックシンドローム、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症)の 3 つに分けて、ロジスティック回帰モデルにより分析した。なお、男女とも若年者で血液検査に協力する者の割合が低いため、年齢で調整した。血液検査への協力と関連していたのは、社会人口学的要因では、男女とも居住市町村が大規模であることと比較して中規模(オッズ比(95%信頼区間): 男性 1.43(1.22-1.68)、女性 1.38(1.19-1.60))あるいは小規模であること(男性 1.53(1.29-1.82)、女性 1.33(1.13-1.55))、職業では事務サービス業と比較して男女の農林水産業(男性 2.19(1.58-3.01)、女性 2.65(1.61-4.36))と男性の家事・無職(1.58(1.28-1.96))であった。生活習慣では、女性の非喫煙(1.46(1.16-1.83))と男女の身体的に活動的であること(男性 1.68(1.41-2.00)、女性 2.03(1.69-2.44))であった。循環器疾患危険因子の指摘では、男性のメタボリックシンドロームなし(0.76(0.64-0.90))と男女の高コレステロール血症なし(男性 0.71(0.61-0.83)、女性 0.73(0.64-0.85))でオッズ比が 1 より小さく、これらを指摘されたことがある者の方が血液検査に協力する可能性が高いという結果であった。結論として、男女とも人口規模が小さい市町村に居住していることや農林水産業に従事していること、身体的に活動的であることが血液検査への協力に関連していることが明らかとなった。

4) 血圧測定の精度管理

国民健康・栄養調査の血圧測定精度について、血液検査の実施の有無を身体状況調査会場への来場の有無の代理変数として検討を行った。1995～2011 年国民栄養調査、国民健康・栄養調査における収縮期血圧、拡張期血圧の分布をみたところ、男女とも血液検査非実施群のみならず、血液検査実施群においても末端数字が「0」に偏る terminal digit preference を認めた。また、血液検査実施群では、収縮期、拡張期とも血圧値の平均値が血液検査非実施群より約 5mmHg 高かった。血液検査非実施群では、切りの良い低めの血圧値を自己申告している可能性が示唆された。

5) 水銀血圧計の代替となる血圧計の検討

世界保健機関(WHO)の勧告により 2020 年に水銀血圧計の製造等が中止となることから、代替の血圧計について比較検討を行った。オシロメトリック法による自動血圧計は測定手技が簡便で、測定者による測定誤差が少なくなるが、機種による系統誤差が入る可能性があり、従来の方法による測定値との比較可能性の担保が困難と考えられた。一方、水銀血圧計の場合と同様に聴診器を用いたコロトコフ法で測定可能な圧力センサー式の電子血圧計(水銀レス血圧計)は、原理が単純で機種による系統誤差が入りにくく、測定結果の継続性という観点から推奨できると考えられた。

6) 歩数の測定方法に関する検討

国民健康・栄養調査における歩数測定は任意の 1 日における測定であるため、系統的に歩数を過大あるいは過小に評価する可能性がある。そこで某職域において数日間にわたって測定した 2,015 人の歩数データを用い、1 日目の測定結果と数日間の測定結果の平均値を比較し、測定バイアスが存在するかどうかを検討した。その結果、1 日目の測定結果の平均値と数日間の測定結果の平均値はほぼ同じ値を示した。また、測定期間の長さとして 1 日の歩数に明確な関係は認められなかった。さらに、先行研究により 1 日の平均歩数を推定するには最低 3 日間の測定が必要であるとの結果が示されているため、上記と同じ対象者において、複数日(4 日間以上)からランダムに抽出した 1 日の歩数と複数日の歩数の平均値を比較したところ、ランダムに抽出した 1 日の歩数と 4 日間以上の歩数の平均はほぼ同じ値を示した。

7) 血液検査項目の長期精度管理

国民健康・栄養調査の血液検査の対象項目について、長期精度管理をもとにした研究を実施した。HDL コレステロールと LDL コレステロールについては、CDC による標準化の成果を論文化した。また、ヘモグロビン A1c については、米国の NGSP プログラム(National Glycohemoglobin Standardization Program)に参加し、G8 分析装置(東ソー)を用いて Level I 分析室を目指した標準化を開始した。さらに、中性脂肪の正確性を把握するための質量分析計による測定系を確立し、CDC による標準化を継続した。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

国民健康・栄養調査の課題をふまえ、年齢を調整して地域ブロック別の結果を比較すること等により、国民の健康・栄養状態のモニタリングを適時、的確に行うことが可能となる。これらにより、健康日本 21(第 2 次)の中間評価時、最終評価時に国民健康・栄養調査の結果が適切に適用され、健康増進施策の評価が妥当性をもって行えるようになる。また、食事摂取基準や身体活動基準のエビデンスとして国民健康・栄養調査のデータがますます有用となると考えられる。さらに、国際的な情報発信力を高めることにより、日本人の健康・栄養状態に関連する研究が重要であることが再認識され、アジア・太平洋地域における健康・栄養状態のモニタリング・システムの構築と食事摂取基準や身体活動基準の策定のサポートをすることが可能となる。

3. 倫理面への配慮

国民健康・栄養調査は厚生労働省が健康増進法に基づき実施する調査であり、データは統計法に基づき厚生労働大臣宛てに調査票情報の提供の申出を行い、承認を得て利用している。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：3編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Tokudome S, Nishi N, Tanaka H: Towards a better National Health and Nutrition Survey in Japan. Lancet. 2012; 379(9821): e44.
- 2) 吉澤剛士, 奥田奈賀子, 西 信雄: 国民健康・栄養調査の身体状況調査における自己申告値の検討. 日循予防誌 2013; 48: 173-181.
- 3) Nakamura M, Kayamori Y, Iso H, Kitamura A, Kiyama M, Koyama I, Nishimura K, Nakai M, Noda H, Dasti M, Vesper HW, Miyamoto Y: LDL cholesterol performance of beta quantification reference measurement procedure. Clin Chim Acta 2014; 431: 288-293.
- 4) Nakamura M, Yokoyama S, Kayamori Y, Iso H, Kitamura A, Okamura T, Kiyama M, Noda H, Nishimura K, Nakai M, Koyama I, Dasti M, Vesper HW, Teramoto T, Miyamoto Y: HDL cholesterol performance using an ultracentrifugation reference measurement procedure and the designated comparison method. Clin Chim Acta 2015; 439: 185-190.
- 5) 松下宗洋, 澤田 亨, 中潟 崇, 西 信雄, 奥田奈賀子, 宮地元彦: 国民健康・栄養調査の歩数データの特性. 日本公衛誌（印刷中）

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
西 信雄	研究の総括・国際的な情報発信の体制構築	国立健康・栄養研究所国際産学連携センター・疫学（同上）	センター長
奥田奈賀子	実証的調査の企画・解析	人間総合科学大学 健康栄養学科・循環器疾患の栄養疫学（同上）	准教授
佐々木敏	食事調査法評価の研究デザイン検討	東京大学大学院 医学系研究科 公共健康医学専攻・栄養疫学（同上）	教授
横山徹爾	標本抽出法の統計学的検討	国立保健医療科学院生涯健康研究部・疫学・生物統計学（同上）	部長
三浦克之	循環器疾患の危険因子評価の精度管理・標準化	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門・公衆衛生学（同上）	教授
中村雅一	血液検査項目の精度管理・標準化	国立循環器病研究センター予防健診部脂質基準分析室・臨床検査医学（同上）	室長

研究課題名 日本人の食生活の内容を規定する社会経済的要因に関する実証的研究
 課題番号 H24-循環器等(生習)-一般-006
 研究代表者 新潟県立大学 人間生活学部 教授
 村山 伸子

1. 本年度の研究成果

健康日本 21 (第 2 次) の最終目標に「健康寿命の延伸」「健康格差の縮小」が位置付けられ、今後 10 年間で施策の推進が求められている。本研究では、健康に関連する基本的な生活習慣の中でも「食生活」について、社会経済的要因の影響の有無と程度を明らかにし、日本人におけるフードセキュリティ(健康で活動的な生活のための安全で栄養価の高い食物へのアクセス)の把握を可能とする指標の開発をおこなうことを目的とする。

成人、小児、高齢者を対象に 3 つの研究を実施した。

研究 1: 既存のデータベースを用いた社会経済的要因と成人の食生活との関連の検証

平成 22 年、23 年の国民健康・栄養調査データを利用し、20~79 歳男女について世帯の年間収入間で食品群別摂取量、栄養素等摂取量を比較した。年間収入が 200 万円未満の世帯は 600 万円以上の世帯に比べて、次の特徴がみられた。穀類の摂取量が多く、いも類、豆類、野菜類、果実類、きのこ類、魚介類、肉類、乳類等の摂取量が少なく主食中心の食事であることが示唆された(表 1)。炭水化物摂取量が多く、たんぱく質、脂質、カリウム、ビタミン C 摂取量が少なく(表 2)、検査データでは収縮期血圧、血糖値、中性脂肪値が高値、総コレステロール値が低値であった(表省略)。

表 1 世帯年収と成人の食品群別摂取量

食品群大分類における各摂取量が中央値以上であった者の割合の比較¹(平成22年・23年国民健康・栄養調査、20-79歳、5475世帯、11015人)

食品群大分類	世帯の年間収入(600万円以上を基準)	
	200~600万円未満 オッズ比(95%信頼区間)	200万円未満 オッズ比(95%信頼区間) ²
穀類	1.33(1.19-1.49)*	1.54(1.32-1.80)*
いも類	0.89(0.81-0.99)*	0.83(0.72-0.95)*
砂糖・甘味料類	1.02(0.93-1.12)	1.10(0.96-1.27)
豆類	0.91(0.83-1.00)*	0.82(0.72-0.94)*
野菜類	0.78(0.70-0.86)*	0.81(0.70-0.93)*
果実類	0.88(0.79-0.97)*	0.72(0.62-0.83)*
きのこ類	0.81(0.73-0.89)*	0.75(0.66-0.86)*
藻類	0.90(0.82-0.99)*	0.95(0.83-1.09)
魚介類	0.85(0.77-0.94)*	0.84(0.73-0.97)*
肉類	1.00(0.90-1.10)	0.75(0.65-0.87)*
卵類	1.05(0.96-1.16)	1.11(0.96-1.27)
乳類	0.85(0.77-0.93)*	0.71(0.62-0.81)*
油脂類	0.99(0.89-1.09)	0.86(0.75-0.99)*
嗜好飲料類	1.00(0.91-1.11)	0.85(0.74-0.98)*
調味料・香辛料類	0.83(0.75-0.91)*	0.76(0.66-0.87)*

¹対象者(世帯員)をレベル1、世帯をレベル2、調査区をレベル3とするランダム切片モデルによるマルチレベルロジスティック回帰分析(性別、年齢、世帯員数、市町村の人口規模で調整)。中央値が0であった食品群を除く。
²P<0.05(Wald検定)

表 2 世帯年収と成人の栄養素等摂取量

(平成 22 年・23 年国民健康・栄養調査、20-79 歳)

	200万円未満 (N=1084)		200万円以上600万円未満 (N=3351)		600万円以上(N=1353)		p value (vs. 200万 円/年未満)	p value (vs. 200万 円/年未満)
	平均	SD	平均	SD	平均	SD		
エネルギー (kcal)	2025	25	1992	14	1959	23	.737	.184
総たんぱく質 (%Energy)	14.4	0.1	14.9	0.1	15.1	0.1	<0.001	<0.001
総たんぱく質 (g)	72.4	1.1	73.6	1	73.5	1.0	.99	.99
動物性たんぱく質 (g)	36.7	0.8	38.9	0.4	39.7	0.7	.035	.012
脂質 (%Energy)	24.1	0.2	25.1	0.1	26.1	0.2	<0.001	<0.001
総脂質 (g)	53.8	0.9	55.8	0.5	57.2	0.8	.126	<0.001
動物性脂質 (g)	25.9	0.6	27.5	0.3	28.7	0.5	.045	.001
炭水化物 (%Energy)	57.9	0.3	56.2	0.1	55.0	0.2	<0.001	<0.001
炭水化物 (g)	293.9	4.0	278.3	2	267.4	3.5	.002	<0.001
穀類エネルギー (kcal)	911	14	824	7	757	12	<0.001	<0.001
ナトリウム (mg)	4239	51	4302	28	4274	46	.83	.99
カリウム (mg)	2340	30	2458	16	2535	26	.001	<0.001
カルシウム (mg)	561	12	564	6	580	10	.99	.70
鉄 (mg)	8.7	0.2	8.9	0.1	8.7	0.2	.99	.99
亜鉛 (mg)	8.5	0.1	8.4	0.1	8.5	0.1	.99	.99
VA(レチノール当量) (mg)	581	24	581	13	622	22	.99	.65
葉酸 (mg)	337	7	331	4	339	6	.99	.99
ビタミンC (mg)	123	6	138	3	149	5	.10	.006
総食物繊維 (mg)	16.2	0.3	16	0	16.3	0.3	.99	.99

p valueは世帯員数・性別・年齢・BMIで調整を行ったうえで算出を行った。(共分散分析)
 SD:標準偏差

研究 2: 家庭の社会経済的要因と児童の食生活との関連の実証研究

東日本 4 県 6 市町村の小学校 19 校の 5 年生全数 1,447 人を対象とし、2013 年 10 月~12 月に児童、保護者への質問紙調査、児童による食事記録(連続した 4 日間: 平日 2 日、休日 2 日)、児童の身長と体重の測定結果(2013 年 9 月測定)の入手をおこなった。同意が得られ、調査票がそろっていたのは 1,196 人(回収率 82.7%)であった。家庭の経済状態の判定には、平成 24 年国民生活基礎調査で推計されている世帯員数別の貧困基準を用いた。年収の回答があった 924 人について解析した。

世帯の年収が貧困基準以下の世帯(158 世帯)は、基準を上回る世帯(766 世帯)に比べて、ロジスティック回帰分析の結果、以下の特徴がみられた。子どもの朝食の摂取頻度

が毎日でない者が多い（平日、休日共）、家庭での食物摂取頻度では、野菜、外食の摂取頻度が少なく、肉魚の加工品、インスタント麺の摂取頻度が多かった（表3）。食品群別摂取量では、砂糖・油脂類、魚介類が少なく、緑黄色野菜、きのこ類、海藻類は少ない傾向がみられた。栄養素等摂取量では、たんぱく質、亜鉛が少なく、たんぱく質エネルギー比が低く炭水化物エネルギー比が高かった（表4；2地域の暫定値）。体格について、BMIのSDスコアでは、4分位の下から第1分位と第3分位に多かった（表省略）。

表3 世帯収入と児童の朝食および食品の摂取頻度に関するロジスティック回帰分析

	朝食(学校がある日) [†]			朝食(学校が休みの日) [†]			野菜 [‡]			魚、肉の加工品 [‡]		
	週に4～5日以下			週に4～5日以下			週3日以下			週3日以下		
	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p
貧困基準以上	1.0 (ref)			1.0 (ref)			1.0 (ref)			1.0 (ref)		
貧困基準以下	1.9	1.1 - 3.4	0.029	1.6	1.1 - 2.5	0.029	2.0	1.2 - 3.2	0.008	1.1	0.7 - 1.7	0.627

	外食 [‡]			インスタント麺 [‡]		
	週1回以上			週1回以上		
	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p
貧困基準以上	1.0 (ref)			1.0 (ref)		
貧困基準以下	0.5	0.3 - 0.8	0.010	0.6	0.4 - 1.0	0.036

性別、居住地域、家族構成を調整変数として、全ての解析に投入した。

† 参照グループ：毎日

‡ 参照グループ：月1回未満

表4 世帯収入と児童の食品群別摂取量・栄養素等摂取量

（暫定値：調査対象4地域中、2地域414人の平日2日、休日2日合計4日間の食事調査結果の平均値）

		貧困基準以上 (n=350)					貧困基準以下 (n=64)					群間差†
栄養素等 食品群		単位	平均値	標準誤差	95%信頼区間		平均値	標準誤差	95%信頼区間		P値	
					下限	上限			下限	上限		
食品群別摂取量	米類	g	283	4	285	301	309	10	290	328	0.135	
	小麦類	g	109	3	103	114	105	6	93	117	0.617	
	その他の穀類	g	5	0	4	6	6	1	4	8	0.458	
	砂糖類	g	7	0	7	8	6	1	5	7	0.035	
	油脂類	g	18	0	17	18	15	1	14	17	0.021	
	果実類	g	101	4	93	110	85	10	65	104	0.114	
	緑黄色野菜	g	70	2	66	73	60	5	51	69	0.064	
	その他の野菜	g	134	2	129	139	127	6	116	139	0.292	
	きのこ類	g	12	1	11	13	9	1	7	11	0.063	
	海藻類	g	3	0	3	4	2	1	1	3	0.079	
	魚介類	g	55	2	52	58	46	4	38	53	0.021	
	肉類	g	102	2	98	105	99	4	91	108	0.610	
	卵類	g	41	1	39	43	39	3	34	45	0.594	
	乳類	g	233	6	220	245	211	15	183	240	0.175	
栄養素等摂取量	エネルギー	kcal	1950	17	1916	1984	1920	41	1840	2001	0.502	
	たんぱく質	g	72.6	0.7	71.3	74.0	68.6	1.6	65.4	71.8	0.022	
	脂質	g	85.2	0.8	83.7	86.8	63.1	1.9	59.4	66.8	0.305	
	炭水化物	g	261.3	2.4	256.7	266.0	262.0	5.6	251.0	273.0	0.909	
	カリウム	mg	2398	27	2345	2451	2266	64	2141	2391	0.057	
	亜鉛	mg	8.7	0.1	8.6	8.9	8.3	0.2	7.9	8.7	0.041	
	レチノール当量	μgRE	528	12	505	552	471	28	415	527	0.068	
	葉酸	μg	267	4	259	274	249	9	232	267	0.082	
	食物繊維	g	13	0	12	13	12	0	11	13	0.171	
	食塩相当量	g	10	0	10	10	10	0	9	10	0.191	
	F比	%	15	0	15	15	14	0	14	15	0.001	
	F比	%	30	0	29	30	29	0	28	30	0.331	
	C比	%	55	0	55	56	56	1	55	57	0.037	
	穀類エネルギー比	%	41	0	41	42	43	1	41	44	0.106	
	動物性たんぱく質比	%	57	0	56	58	56	1	54	57	0.071	

† 共分散分析 調整変数：都道府県、性、体重、アレルギー有無、授業以外での運動頻度

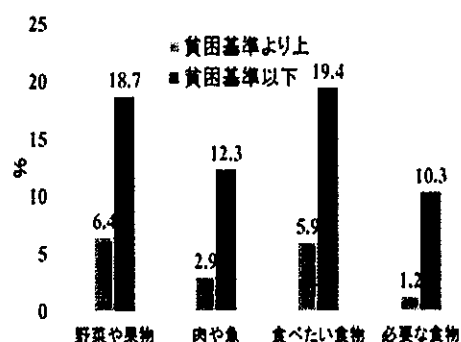


図1 児童がいる世帯のフードセキュリティ指標の検討：「過去1年間に経済的な理由で上記の食物が入手できないことが「よくあった」の回答率。児童の性別を調整し、貧困状態を説明変数としたロジスティック回帰分析の結果、すべてp<0.001で有意。

保護者への調査より、貧困基準以下の世帯の保護者は、「子どもの健康維持に適した食事の量とバランスについての知識」が無い、「経済的ゆとり」「時間的ゆとり」が無い、「地域や地域の人を

信頼できる」と思わない人が多かった（表省略）。

児童をもつ世帯のフードセキュリティ指標の項目について、図1の4項目は世帯の経済状態を反映していることが確認されたため、今後食物摂取状況との関連を検討して妥当性の検証をおこなう。

研究3：食料品店へのアクセス等と独居高齢者の食生活との関連の実証研究

青森県、新潟県、埼玉県、山口県の5市町に在住する65歳以上の独居高齢者全数8,142人を対象とし、2013年8月～10月に質問紙調査を郵送にて依頼及び回収し5,387人から

回答を得た（回答率 66.2%）（一次調査）。GIS を用いてスーパー、コンビニ等の食料品店の分布と対象者の自宅をマッピングして（図 2）、アクセスの良好、中程度、不良な地区を決定し、層化無作為抽出した約 600 人を対象に、2013 年 9 月～12 月に食事記録（連続しない平日 2 日）、過去 1 年以内の健康診査結果の転記、体重測定等を行った（二次調査）。

食料品店舗からの距離という環境側からみたアクセス指標については、自動車を保有しない者では最寄りスーパーまでの距離が遠いほど食品多様性スコアが低下する傾向がみられた（図 3）。人間側からみた食物アクセス指標として「買い物が容易である」ことは、女性で食品摂取の多様性スコアが高いこと、男女共に食事の満足度に関連していた（表省略）。

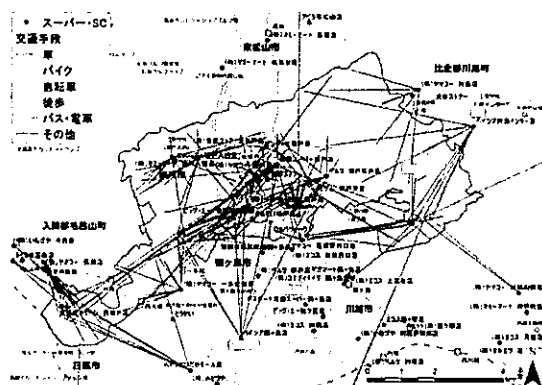


図 2 食料品店と対象者宅のマッピングと距離測定

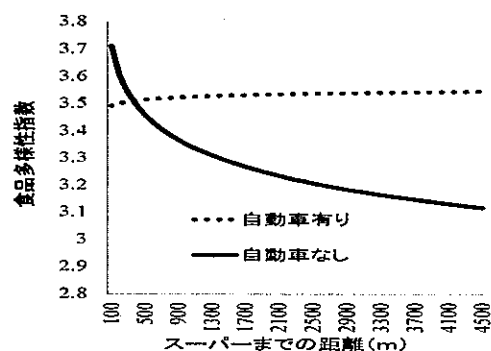


図 3 最寄りのスーパーまでの距離と高齢者の食品摂取の多様性スコアとの関連

表 5 独居高齢者の買い物の大変さおよび食品摂取の多様性に関するロジスティック回帰分析の結果（坂戸市、十和田市、美祿市合計）

		買い物の大変さ		食品摂取の多様性（なし、≤3）	
		OR	(95%CI)	OR	(95%CI)
年収（/200万～）	～100万	1.60	(1.06 - 2.41)	2.10	(1.52 - 2.91)
	～150万	1.16	(0.76 - 1.76)	1.81	(1.32 - 2.47)
	～200万	0.97	(0.63 - 1.50)	1.51	(1.11 - 2.06)
身体的脆弱度（0～8点）		1.50	(1.38 - 1.63)	1.17	(1.08 - 1.26)
車・バイクの保持（なし/あり）		2.54	(1.76 - 3.66)	0.97	(0.75 - 1.25)
食べ物のサポート（0～6点）		0.84	(0.76 - 0.93)	0.81	(0.75 - 0.88)
自家生産（0～6点）		1.06	(0.98 - 1.13)	1.07	(1.02 - 1.13)

ORは年齢調整および他の変数を調整。下線は5%有意水準にて有意

年収は、買い物の大変さおよび食品摂取の多様性に有意に関連していたが、身体的脆弱さ、車やバイクの保持、食べ物のサポート等が媒介または交絡要因となっていた。（表 5）。

表 6 食品摂取の多様性スコア群別フードセキュリティ指標の因子得点の差

	男性			女性		
	食品多様性スコア		p値*	食品多様性スコア		p値*
	3点以下 (n=641)	4点以上 (n=209)		3点以下 (n=954)	4点以上 (n=710)	
経済的な理由	0.0 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-0.5)	0.004	0.0 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-0.5)	<0.001
買い物の不便さ	0.4 (0.2-0.8)	0.2 (0.0-0.4)	<0.001	0.4 (0.2-1.0)	0.4 (0.0-0.8)	<0.001
自給と周囲のサポート	2.3 (1.8-2.8)	2.0 (1.5-2.8)	0.018	1.8 (1.3-2.3)	1.5 (1.0-2.0)	0.011

数値は、中央値(25、75パーセントイル値)、* : Mann-WhitneyのU検定

高齢者のフードセキュリティ指標として、17項目から3因子「経済的理由」「買い物の不便さ」「自給と周囲のサポート」が抽出され、食品摂取の多様性得点との関連が確認

された（表 6）。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究により初めて、社会経済的要因が日本人の食生活に関連することが実証された。経済的要因では、成人、小児、高齢者に共通して、収入が低い群で食品摂取のバランスが悪いことが示された。そのメカニズムとして、経済的理由で食物が買えないことがあげられる。また、食料品店へのアクセスについて、移動手段を持たない独居高齢者では、

店からの距離が食品摂取の多様性に影響する他、多様な要因が関連していることが示された。以上より、日本人の健康的な食事の機会を保障するための栄養政策では、社会経済的な要因を考慮する必要があることが示された。本研究で検証したフードセキュリティ指標は、店の分布や対象者の住所等の地理情報や世帯収入の情報等対象者の個人情報把握、食事調査といった被調査者、調査者の負担が大きい調査をしなくても、リスクがある世帯のスクリーニングや集団のモニタリングに活用できる。平成 26 年度国民健康・栄養調査に本研究班で使用したフードセキュリティ項目が使用された。

3. 倫理面への配慮

「疫学研究に関する倫理指針」を遵守し、対象者等から書面でインフォームドコンセントを得る。研究者が所属する機関の倫理審査委員会による審査・承認を受けている。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：1編

②主要な発表論文

- 1) 石川みどり、横山徹爾、村山伸子：地理的要因における食物入手可能性と食物摂取状況との関連についての系統的レビュー、栄養学雑誌 2013; 71: 290-297.
- 2) 村山伸子：健康格差とフードシステム、フードシステム研究 2014; 60: 77-86.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属研究機関における職
村山伸子	全体計画と総括、「子どもの貧困」と食生活実態調査(実態調査・分析)	新潟県立大学・人間生活学部・公衆栄養学(同上)	教授
福田吉治	高齢者の「買い物弱者」の食生活実態調査(実態調査・分析)	山口大学医学部・地域医療学(同上)	教授
中谷友樹	高齢者の「買い物弱者」の食生活実態調査(GISを用いた食料品アクセス分析)	立命館大学文学部・立命館大学歴史都市防災研究センター・地理情報科学・健康地理学(同上)	教授
石川みどり	高齢者の「買い物弱者」の食生活実態調査(実態調査・分析)	国立保健医療科学院・生涯健康研究部・地域栄養学(同上)	上席主任研究官
山本妙子	「子どもの貧困」と食生活実態調査(実態調査・分析)	神奈川県立保健福祉大学・保健福祉学部・実践栄養学(同上)	教授
西 信雄	国民の経済状態と食事内容との関連分析	国立健康・栄養研究所国際産学連携センター・社会疫学(同上)	センター長
林 英美	成人の社会的要因と食生活との関連分析	千葉県立保健医療大学・健康科学部・栄養教育・公衆栄養学(同上)	講師
武見ゆかり	高齢者の「買い物弱者」の食生活実態調査(実態調査・フードセキュリティ分析)	女子栄養大学・栄養学部・食生態学・栄養教育(同上)	教授
横山徹爾	研究デザイン・データの質管理	国立保健医療科学院・生涯健康研究部・疫学・生物統計学(同上)	部長
阿部 彩	「子どもの貧困」と食生活実態調査(フードセキュリティ分析)	国立社会保障・人口問題研究所・社会保障応用分析研究部・貧困・社会的排除(同上)	部長
石田裕美	「子どもの貧困」と食生活実態調査(実態調査・分析)	女子栄養大学・栄養学部・給食栄養管理(同上)	教授
草間かおる	高齢者の「買い物弱者」の食生活実態調査(実態調査・分析)	青森県立保健大学・健康科学部・公衆栄養学(同上)	准教授

研究協力者：秋山祐樹（東京大学）、中西明美（女子栄養大学）、野末みほ・三好美紀（国立健康・栄養研究所）、畚野佐也香（松本大学）、堀川千嘉（新潟県立大学）、吉池信男（青森県立保健大学）他

研究課題名 栄養管理サービスの将来予測評価に基づく管理栄養士の人材育成システム構築に関する研究

課題番号 H24-循環器等（生習）-指定-020

研究代表者 京都府立大学大学院生命環境科学研究科 教授
木戸 康博

1. 本年度の研究成果

本研究では、管理栄養士数の需給の予測に関する研究及び高度専門知識を有した管理栄養士の育成を目的とした研究を計画した（図1）。

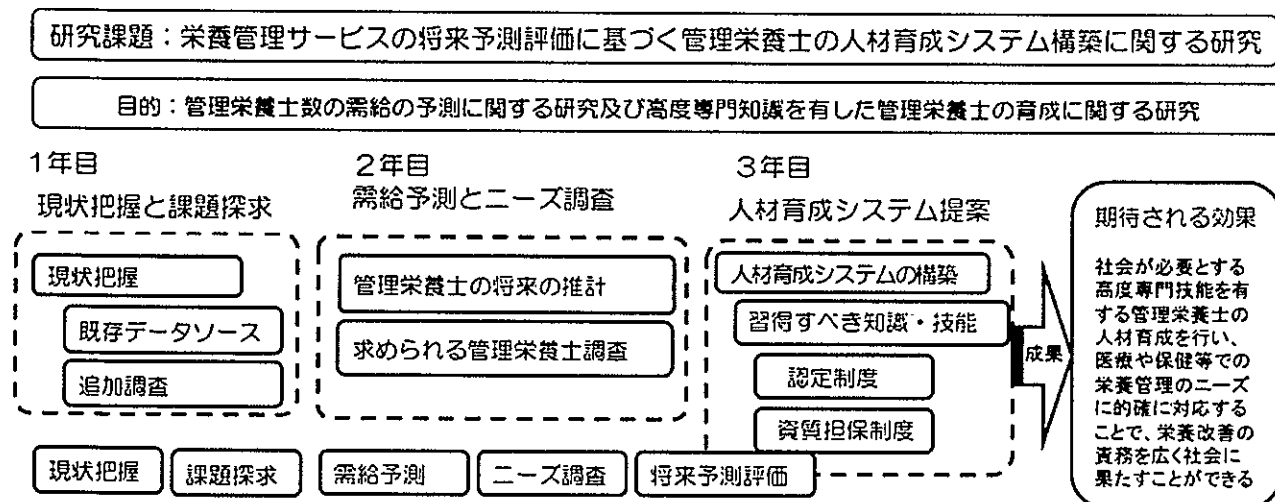


図1 本研究の概要

最終年度に当たる本年度は、管理栄養士数の需給予測及びニーズ調査の結果ならびに、社会が必要とする管理栄養士の知識や技能を調査・研究・推定結果を踏まえ、医療・福祉・行政・教育等における栄養管理サービスの評価に基づく専門知識を有する管理栄養士の人材育成システム構築について検討している。

1) 医療分野：平成25年度のインタビュー調査において、管理栄養士を病棟に配置させることにより、臨床上的効果、医療安全上の効果、患者満足度上の効果、業務改善上の効果、経営管理上の効果が得られることを明らかにした。しかし、その効果の程度は病棟に配置する管理栄養士の数と時間に比例し、すべての項目で十分な効果をあげるためには各病棟に1名以上を常駐配置する必要があることが明らかとなった。今年度は病棟に常駐している施設での栄養管理・栄養食事指導業務について詳細に解析し、その資質担保のための管理栄養士の人材育成システム構築について検討した。

インタビュー調査した施設を、①管理栄養士の病棟配置の形態別に3群に分類し、②各施設のインタビュー調査、録音、資料を基に入院時、入院中、退院時の業務内容を抽出した。さらに、③②で抽出した業務を①の群別に分類し、病棟常駐に必要な業務を整理した。それらの結果を基に、病棟常駐管理栄養士が実際に行っている業務のコンピテンシー（スキル、実践能力）を明らかにした。その結果をふまえ、特に病棟常駐施設で求められる業務に焦点をあて、コンピテンシーの概念を導入して、外科領域、内科領域別に必要なコンピテンシーモデルと人材育成システム案を作成中である。コンピテンシーモデルと人材育成システムの評価はインタビュー調査を行った施設で行う予定である。

2) 福祉分野：福祉分野においては、超高齢社会に対応できる介護サービスの効率化・重点化と機能強化が求められている。介護老人福祉施設では積極的な医療を伴わないため、管理栄養士が多職種との連携を図り、栄養管理(栄養ケア・マネジメント)を積極的に実施していくことが、労働生産性の向上や医学的・社会的効果につながると考えられた。介護老人福祉施設の施設長及び栄養管理部門長(または管理栄養士)に対してインタビュー調査を行い、「給食管理」だけでなく「栄養管理」も適切に実施するための促進因子を明らかとし、管理栄養士の将来需給予測のための基礎資料を収集している。

3) 保育分野：地域において、管理栄養士が勤務する保育園の施設長・保育士・管理栄養士を対象に、KJ法を用い、3歳未満児に対する栄養管理業務のニーズをリストアップし、それぞれの業務実施状況について現状把握を行った。ニーズのある管理栄養士業務として、成長に合わせた給食提供(調乳、離乳食対応含む)、食物アレルギー対応、子どもの育ちの評価(栄養評価)、衛生管理、食育、保護者支援、他職種協働が主にリストアップされ、年齢特性に応じて特に必要とされる業務が明確になった。0歳児においては、母乳栄養の継続への支援や、アレルギー児対応を含むミルクの種類や哺乳瓶の形への対応などの個別的哺乳支援がニーズとして挙げられた。併せて、離乳食支援として、保育士と連携した離乳食進行の評価や家庭環境に合わせた離乳食支援へのニーズも示された。1～2歳児に対しては食物アレルギーに対するニーズとして、情報管理、給食対応、代替食に関する情報開示、対象児の栄養評価が示された。また、3歳未満児に対する給食経営管理面へのニーズとして、食事提供基準値の設定と定期的な評価、給食喫食量の把握と評価、栄養管理面へのニーズとして身体的アセスメントが挙げられた。これら業務において、実施を妨げる要因は時間不足、人材不足、スキル不足等と整理された。

3歳未満児への食事の提供において、提供される食事等への栄養管理に非常にニーズが高いことを明らかにした。この実施を妨げる要因への対応として、給食業務従事者の専門性に則した業務の整理と役割の明確化を進めることが必須であると考えられた。

4) 行政分野：平成26年度は日本栄養士会と共同し、人材育成システムに関して検討を行った。まず、グループ演習のためのワークシートを作成した。ワークシートの内容は、①職位別(管理期・中堅期・新任期)の行政栄養士のコンピテンシー(実践能力、組織的役割・遂行能力、教育・研究能力)のできること、すること、②栄養施策の企画・立案にむけ、できていること、これからすること、体制整備について、優先すべき社会・健康課題、健康課題の優先順位についてである。行政栄養士約100名を対象とした研修会においてグループワークを行い、データ収集を行った。その質的分析を通じて、食生活の特徴の明確化の視点から地域のニーズに合致した栄養施策推進に向けて、自治体における管理栄養士の業務の現状と課題や今後の人材育成システムに関して考察している。

本研究において、国と自治体、日本栄養士会、公衆衛生協会研究事業、等が、健康日本21第二次の栄養・食生活分野の施策推進のために、それぞれの役割を検討しつつ、課題を共有するための方法論を検討することができたことの意義は大きい。特に、新たな人材育成システムの開始の機会をとらえ、課題別キャリア別のコンピテンシーを検討することができた。本研究の成果を踏まえて、必要な体制整備を実践できるための人材育成システムを各地域・組織の特徴をふまえて具現化する方法を検討する必要がある。

5) 教育・研究分野：栄養士・管理栄養士養成施設に勤務している栄養士・管理栄養士の資

格を有する教職員についてアンケート調査を実施した。それらの結果を基に、社会が必要とする高度専門技能を有する管理栄養士の人材育成のために、教員の資質向上を目指した施策や栄養学教育など、今後の人材育成システムに関して検討した。高度な専門性をもつ質の高い管理栄養士を養成するためには大学院を卒業した管理栄養士が教育機関に就職し、後継者の育成にあたるサイクルが確立される事が望ましい。とりわけ、管理栄養士の専門分野における研究の深化が図られるためには、管理栄養士である研究者が教員として後継者の育成にあたるサイクルの確立が必須である。今後大学院における研究者養成に向けた研究教育の充実を目指す事で後継者の養成を推し進めるべきである。各養成機関における研究の高度化と緻密な教育に向けて、教員自身の改善の余地は十分にある。管理栄養士課程を経て大学院に於いて研鑽を積んだ卒業生が管理栄養士養成校に教員として回帰することで、管理栄養士専門教育の深化がはかれることを期待する。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究の成果として、医療・福祉・行政・教育等で働く管理栄養士の現状が初めて明らかとなり、それに基づき課題の整理を行った。これらの成果に基づき、効果的・効率的な医療や介護サービスの実施という観点からニーズの高まりが予想される医療機関（特に DPC 病院）や介護保険施設を中心に、管理栄養士の積極的な活用（例：各病棟への固定的配置）等による効果について分析等を行った。新たなニーズとそれに応えるために必要な管理栄養士の能力を整理し、管理栄養士の人材育成システム構築について提案する。本研究の最終成果として、以下のことが期待できる。

- ① 管理栄養士数の需給見通し及び社会が必要とする管理栄養士の知識や技能を調査研究し、これらのニーズに基づく管理栄養士の人材育成システム構築に関して提言でき、社会の要求に対応できるような養成カリキュラムの改訂にも有用な提言が行える。
- ② 医療・福祉・行政・教育等における栄養管理サービスの評価に基づく専門知識を有する管理栄養士の人材育成システム構築に関して提言できる。
- ③ 社会が必要とする高度専門技能を有する管理栄養士の人材育成を行い、医療や保健等での栄養管理のニーズに的確に応え、栄養改善の責務を社会に果たすことができる。
- ④ 厚生労働省や各自治体が推進する食育、生活習慣病の予防対策、特定検診・特定保健指導の効率的な推進及び疾病の重症化予防並びにチーム医療に携わる管理栄養士の人材育成につながり、国民の QOL 向上や適正化にも望ましい波及効果が期待できる。

3. 倫理面への配慮

対象施設や管理栄養士等に対する質問紙調査及びインタビュー調査の実施に当たっては、疫学研究に関する倫理指針に準拠し、研究者が属する機関の研究倫理委員会に研究計画を提出し、審査・承認を得た。対象者（施設）には十分な説明の後に同意を得て、個人（個別施設）を特定できる情報を含まないデータのみを解析対象とした。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：1編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) 酒井徹、中本真理子、中本晶子、首藤恵和泉、小林ゆき子、土居幸雄、木戸康博：管理栄養士・栄養士養成施設における教員の学位取得状況および教員に求められる知識や技能等に関する調査. 栄養学雑誌 2014; 72: 262-271.

- 2) 森本麻美、北岡かおり、小林ゆき子、清水英都子、水野孝子、今村美登里、中野貴美子、和田小依里、木戸康博、東あかね：京都府下の病院における栄養サポートチームの実態と今後の展望－病院管理者を対象としたアンケート調査結果より－. 日本栄養士会雑誌 2013; 56: 29-36.
- 3) 木戸康博：国際標準化のための栄養ケアプロセス用語マニュアル. 東京：第一出版株式会社；2012. 40-65
- 4) 石川みどり：管理栄養士・栄養士として健康づくりに寄与するために-健康日本 21(第2次)を理解する.臨床栄養 2013; 122: 314-318
- 5) 石川みどり，横山徹爾：健康日本 21（第二次）地方計画における都道府県等健康・栄養調査の役割と今後の課題.保健医療科学 2013; 161: 409-414

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関における職名
木戸 康博	研究の総括/現状把握と課題探求・需給の予測とニーズ調査・人材育成システムの提案	京都府立大学大学院生命環境科学研究科・栄養科学 (同上)	教授
吉池 信男	現状把握と課題探求・需給の予測とニーズ調査・人材育成システム提案	青森県立保健大学健康科学部栄養学科・公衆衛生学 (同上)	教授
今中 雄一	現状把握と課題探求・需給の予測とニーズ調査・人材育成システム提案	京都大学医学研究科・医療経済・医療経営・医療政策(医療経済学分野) (同上)	教授
坂井堅太郎	福祉分野の現状把握と課題探求・需給の予測とニーズ調査・人材育成システム提案	広島女学院大学人間生活学部・生化学栄養学 (同上)	教授
下岡 里英	学校・食育分野の現状把握と課題探求・需給の予測とニーズ調査・人材育成システム提案	広島女学院大学人間生活学部・栄養教育 (同上)	教授
石川みどり	行政分野の管理栄養士の現状把握と課題・人材育成システムの提案	国立保健医療科学院・公衆栄養学・栄養教育 (同上)	上席主任研究官
幣 憲一郎	病院分野の管理栄養士の現状把握と課題・人材育成システムの提案	京都大学医学部附属病院疾患栄養治療部 (同上)	副部長
菅野 丈夫	病院分野の管理栄養士の現状把握と課題・人材育成システムの提案	昭和大学病院栄養科 (同上)	栄養科長
中川 幸恵	病院分野の管理栄養士の現状把握と課題・人材育成システムの提案	札幌社会保険総合病院栄養部 (同上)	栄養部科長
土居 幸雄	研究・教育分野の管理栄養士の現状把握と課題・人材育成システムの提案	龍谷大学経済学部(農学研究所併任)・食品学 (同上)	教授
河原 和枝	現状把握と課題探求・需給の予測とニーズ調査・人材育成システムの提案	川崎医療福祉大学医療技術学部臨床栄養学科・臨床栄養学 (同上)	教授
田中 弥生	現状把握と課題探求・需給の予測とニーズ調査・人材育成システムの提案	駒沢女子大学人間健康学部健康栄養学科 (同上)	教授
小林ゆき子	現状把握と課題探求・需給の予測とニーズ調査・人材育成システムの提案	京都府立大学大学院生命環境科学研究科・栄養科学 (同上)	助教

研究課題名 健康日本 21（第 2 次）に即した睡眠指針への改訂に資するための
疫学研究

課題番号 H25－循環器等（生習）－一般－007

研究代表者 大分大学医学部公衆衛生・疫学講座 教授
兼板 佳孝

1. 本年度の研究成果

「睡眠習慣に関する介入研究」では、①母子保健領域の介入研究においては、平成 25 年 10 月～11 月に 3 歳児～5 歳児を対象に睡眠習慣の実態調査を行った。回収数は 1,285 例であった。また、平成 26 年 9 月～10 月に幼稚園児、小学生を対象に質問票調査を実施した。回収数は幼稚園児 572 例、小学生 1,630 例であった。今年度はこれらのデータの統計解析を行っている。

②運動に着目した介入研究においては、睡眠に不満を持つ地域高齢者を対象に、日常生活で 10 分間の身体活動の増加が睡眠に及ぼす影響について無作為化比較試験を行って検討した。睡眠に不満を持つ地域高齢者を募集した後に、介入群（座学での不眠改善学習＋身体活動増加：15 名）と対照群（座学での不眠改善学習のみ：15 名）とに無作為割付を行い、現在、1 か月間の介入を実施中である。12 月 3 日に後値の調査測定を実施することとしている。

③不眠のための認知行動療法による介入研究においては、神奈川県在住の高齢者 45 名を対象に集団睡眠衛生教育と認知行動療法を組み合わせた介入を行った。現在統計解析を行っている。

④職域における介入研究においては、ホワイトカラー労働者 100 名を対象に、集団睡眠衛生教育と認知行動療法を用いた睡眠保健指導の介入を行った。介入群では、コントロール群に比べて有意に主観的なパフォーマンスが改善した。

⑤夜勤者に対する介入研究においては、工場従業員（約 800 人）を対象に睡眠衛生教育を実施した。平成 25 年 12 月にベースライン調査を実施（職員全員を対象）し、その後平成 26 年 1 月に睡眠習慣改善のための教育講演およびリーフレット配布による睡眠教育を一部職員に実施した。その効果判定のため平成 26 年 3 月にフォローアップ調査を対象職員全員に実施した。得られたデータをもとに睡眠教育を受けた群と受けなかった群での睡眠障害や睡眠習慣の改善に違いがあったかどうかについて解析を行い、現在、睡眠教育の効果について分析しているところである。

⑥高校生に対する睡眠指針の普及と衛生教育においては、高校生向け睡眠啓発ツールを作成する準備として、現在行われている睡眠教育の実態を知る必要があると考え、中学生、高校生向けの保健体育の教科書 7 冊（中学校 4 冊、高校 3 冊）の睡眠教育の内容について比較した。睡眠が肉体的、精神的疲労を回復させる役割をすることについてはすべての教科書に記載されていた。しかしながら、健康づくりのための睡眠指針や休養指針については取り上げられ方に違いが認められた。

「睡眠呼吸障害のスクリーニングに関する研究」では、勤務中の眠気を自覚する労働者 117 名を対象に簡易 PSG を用いて睡眠呼吸障害のスクリーニングを行い、睡眠呼吸障害と業務パフォーマンスとの関連を調べた。その結果、睡眠呼吸障害は軽度であっても業務パフォーマンスは低下しており、生産性や安全性の観点からはより軽症の睡眠呼吸障害に対する介入の必要性が示唆された。

「睡眠時無呼吸症候群のリスク、増悪因子、予後因子に関する疫学研究」では、大学付

属病院睡眠センターで睡眠時無呼吸症候群の診断を受け、nasal CPAP 治療が導入されて 1 年以上経過した 1,068 例を対象に質問票調査を行って長期の治療アドヒアランスを検討した。最終的に 729 例から回答があり、78.9%が治療を継続していた。7 年以上経過した 307 例についても 75.2%が治療を継続しており長期においても良好なアドヒアランスが認められた。

「睡眠時間、夜勤とその他の生活習慣病リスクとの相乗効果に関する研究」では、約 4 万人の 7 年間の職域縦断データを用いて睡眠時間、夜勤、休養状況と他の生活習慣との組み合わせで肥満・高血圧・耐糖能障害・脂質異常・メタボリックシンドローム発症の相対危険度を算出した。Cox 比例ハザード法を用いてそれぞれの疾患の新規発症のリスクを検討したところ、短い睡眠時間、夜勤、休養が少ないことといった要因が、それぞれ疾患のリスク要因となっており、リスク要因の数が増えるほど疾患の発症リスクがより高まる傾向が認められた。

「睡眠指針の普及と啓発に関する研究」では、平成 26 年 3 月に策定された厚生労働省健康局「健康づくりのための睡眠指針 2014」の内容に基づいた啓発ツールを作成しているところである。睡眠に関する保健活動に先駆的に取り組んでいる自治体や企業、看護職能団体の保健師を交えて、啓発ツールの目的、対象、使用方法、内容等について検討を行った。この啓発ツールの構成については、①保健師等の専門職が保健指導を行うものとして「健康づくりのための睡眠指針 2014 に基づいた保健指導の手引き（仮称）」と②国民に配布して自身の健康づくりに役立ててもらおうパンフレットの 2 種類とした。

「睡眠習慣の啓発に関する研究」では、平成 25 年度では、問診で評価したイビキと、睡眠呼吸障害の臨床検査指標との関連を分析し、イビキが高頻度であること、またイビキが大きいほど睡眠呼吸障害の可能性が高いことが示された。本年度は、疫学研究を実施中である東温市住民を対象に、同じ問診で評価したイビキの頻度、ならびに、大きさと高血圧との関連性について調べ、高血圧対策において有用なイビキの問診項目を検討した。30-79 歳の男女 2,022 人を対象に、イビキの頻度と血圧値の関連を横断的に分析した結果、イビキをかかない者に対して、週 3 回以上イビキをかく者は、最大血圧値が 4.40mmHg、最小血圧値が 2.52mmHg 高かった ($p < 0.001$)。この関係は肥満度や喫煙、飲酒習慣で層別化分析を行っても変わらなかった。さらに、本年度末には同集団に対してイビキならびに健康づくりのための睡眠指針 2014 に関する情報を発信して啓発活動を行い、次年度はその評価を行う予定である。

「睡眠に関する先行疫学研究のレビュー」では、平成 25 年度に睡眠に関する先行研究論文を詳読し、健康づくりのための睡眠指針 2014（厚生労働省健康局平成 26 年 3 月）の策定に貢献した。本年度は睡眠時間が死亡や生活習慣病（肥満・高血圧・糖尿病・脂質異常症・心血管疾患）発症や、うつ病発症に与える影響についてメタ解析を行った。まず、複数の代表的な医学データベースを用いて検索を行い約 2,100 編の論文を抽出した。次にすべての論文について要約を参照し 240 編まで絞りこみ、最後に全文を閲覧した上で最終的に研究テーマの内容に合致した縦断研究の結果を合計 97 本抽出した。それぞれの研究結果について一覧にした上で研究の質的評価を行い、量的な結合が可能な研究についてメタ解析の手法を用いてデータ結合を行った。その結果、短い睡眠時間は、死亡リスクや生活習慣病の発症リスクを高めているというエビデンスを得た。

「日本人の睡眠障害に関する疫学研究」では、成人 2,559 人を対象に過去 1 ヶ月間の睡眠について収集したデータベースを用いて、不眠の症状亜型と性別との関連性を多変量ロジスティック回帰分析にて検討した。多変量ロジスティック回帰分析では、入眠困難につ

いて、男性に比べて女性の方が有意に高いオッズ比を示した。不眠の性差においては入眠困難が重要な役割を持つことが、日本の大規模一般人口データで明らかとなった。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

近年、睡眠習慣に関する疫学研究が実施され、睡眠についてより多くのエビデンスが集積されつつある。本研究課題でも、複数の疫学調査や介入研究を実施している。個々の研究において進捗度に違いがみられるが、結果が判明した研究については、睡眠に関する公衆衛生活動を行う際の科学的根拠を提供するものとなる。例えば、システマティックレビューやメタ解析によって、短い睡眠時間は死亡リスクや生活習慣病の発症リスクを高めているという結果が判明し、より強固なエビデンスを提供することが可能となった。また、介入研究からは、集団睡眠衛生教育と認知行動療法を用いた睡眠保健指導が有効であることが示唆され、今後、睡眠習慣に関連した保健活動を実施する際に活用されることが期待される。

睡眠指針の普及と啓発に関する研究では、厚生労働省健康局が平成 26 年 3 月に公表した「健康づくりのための睡眠指針 2014」に基づいた啓発ツールを作成中である。こうした啓発ツールが睡眠についての保健指導の現場において実質的なマニュアルとして利用されれば、新しい睡眠指針の普及と啓発に寄与することが期待され、国民の健康づくり運動に貢献することが可能となる。

3. 倫理面への配慮

本研究に含まれるすべての研究は、疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）に基づいて、プライバシー保護に最大限の配慮を行いつつ研究を遂行するとともに資料の管理を厳重に行った。新規の調査においては、研究対象者に対して研究の内容について十分な説明を事前に行った。また、研究対象者を個人的に特定できるような情報を決して明らかにしないことについても十分説明した。さらに、研究参加中に、いかなる時期においても、研究対象者の意志で参加を取りやめることができることについて保証した。既存の調査データを利用した場合は、個人情報に含まれないデータベースを使用した。学会発表に際しては、個人や関連する地域、学校、企業などが特定されないように配慮した。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：6 編

②主要な発表論文（5 編まで）

- 1) 兼板佳孝：健康づくりのための睡眠指針 2014～睡眠 12 箇条～を読み解く．安全と健康 2014；7：17-22.
- 2) 内山真：健康づくりのための睡眠指針 2014．公衆衛生情報 2014；44：4-5.
- 3) 降旗隆二，今野千聖，鈴木正泰，金野倫子，高橋栄，兼板佳孝，大井田隆，内山真：一般成人における不眠症状と性差について．女性心身医学 2014；19：103-109.
- 4) 尾崎章子：睡眠における保健指導．月刊公衆衛生情報 2014；44：6-7.
- 5) Furihata R, Uchiyama M, Suzuki M, Konno C, Konno M, Takahashi S, Kaneita Y, Ohida T, Akahoshi T, Hashimoto S, Akashiba T: Association of short sleep duration and short time in bed with depression: A Japanese general population survey. Sleep and Biological Rhythm 2014 (in press).

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
兼板佳孝	研究総括、他	大分大学医学部・公衆衛生学 (同上)	教授
内山真	日本人の睡眠障害に関する 疫学研究	日本大学医学部・精神医学 (同上)	教授
赤柴恒人	睡眠時無呼吸症候群に関する 研究	日本大学医学部・睡眠医学 (同上)	教授
金城やす子	母子保健領域の介入研究	名城大学人間健康学部・看護学 (同上)	教授
田中克俊	職域における介入研究	北里大学大学院医療系研究科・ 産業保健学(同上)	教授
北畠義典	運動に着目した介入研究	埼玉県立大学保健医療福祉学部・ 健康開発学(同上)	准教授
谷川武	睡眠習慣の啓発に関する研究	順天堂大学医学部・公衆衛生学 (同上)	教授
渡辺範雄	睡眠に関する先行疫学研究 のレビュー	国立精神神経医療研究センター・ 臨床疫学(同上)	室長
井谷修	睡眠時間、夜勤とその他の生活 習慣病リスクとの相乗効果 に関する研究	日本大学医学部・公衆衛生学 (同上)	助教
池田真紀	高校生に対する睡眠指針の 普及と衛生教育	日本大学医学部・公衆衛生学 (同上)	助教
尾崎章子	睡眠指針の普及と 啓発に関する研究	東邦大学看護学部・ 看護学(同上)	教授
巽あさみ	睡眠指針の普及と 啓発に関する研究	浜松医科大学医学部看護学科・ 地域看護学(同上)	教授

研究課題名 受動喫煙の防止を進めるための効果的な行政施策のあり方に関する研究
 課題番号 H25-循環器等(生習)-一般-015
 研究代表者 産業医科大学 産業生態科学研究所 健康開発科学研究室 教授
 大和 浩

1. 本年度の研究成果

1) 自治体の建物・敷地内禁煙化の推進に関する観察、介入、喫煙率低減効果の検証

1-1) 121自治体(47都道府県庁、46県庁所在市、5政令市、23特別区)の禁煙化

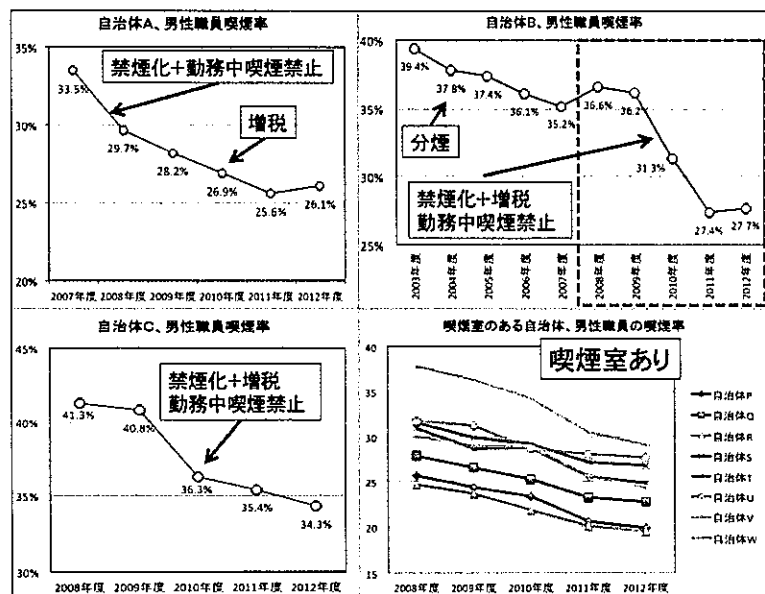
	一般庁舎の禁煙化状況						
	2007年度	2008年度	2010年度	2011年度	2012年度	2013年度	2014年度
北海道	禁煙化決定	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙
青森県	検討中	検討中	喫煙室	喫煙室	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙
岩手県	未検討	未検討	検討中	検討中	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙
宮城県	未検討	未検討	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙
秋田県	検討中	未検討	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙
山形県	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙
福島県	検討中	検討中	検討中	検討中	検討中	検討中	検討中
茨城県	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙
栃木県	禁煙化決定	禁煙化決定	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙
群馬県	検討中	検討中	検討中	喫煙室	喫煙室	喫煙室	喫煙室
埼玉県	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙
千葉県	検討中	検討中	検討中	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙
東京都	喫煙室	喫煙室	検討中	喫煙室	喫煙室	喫煙室	喫煙室
神奈川県	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙	建物内禁煙

本抄録では47都道府県庁の全面禁煙化について記載する。上表に示すように。2010年2月の健康局長通知「受動喫煙防止対策について」以降、屋内の禁煙化が進んでおり、33道府県がすでに建物内・敷地内禁煙であった。一方、議会部分まで禁煙化されているのは7府県、勤務中の喫煙を禁止しているのは長野県のみであった(6県で自粛)。

1-2) タバコ代の値上げと職場の禁煙化による喫煙率低減効果の分析

昨年度の研究で、右図のように2010年10月の大幅値上げ(1箱110円)と職場の禁煙化(建物・敷地内禁煙、勤務中の喫煙禁止)の前後で自治体の男性職員の喫煙率は大きく減少したが、建物内に喫煙室を残している自治体では国民男性の平均的な減少状況とほぼ同じであることが分かった(右図)。

今年度、①2008年度までに禁煙化していた自治体、②増税後に禁煙化した自治体、③増税と禁煙化が同時であった自治体、④増税後に禁煙化した自治体、



職場の禁煙化、勤務中喫煙禁止、増税と男性喫煙率

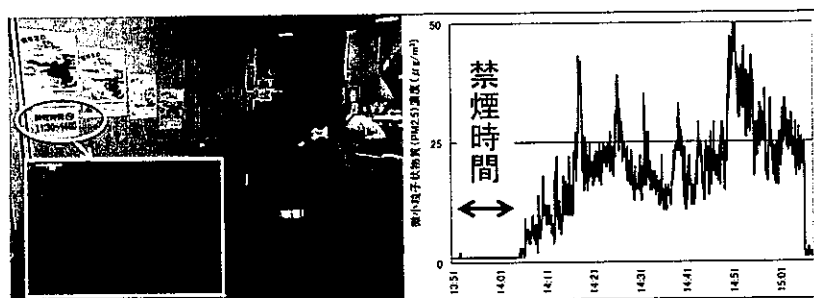
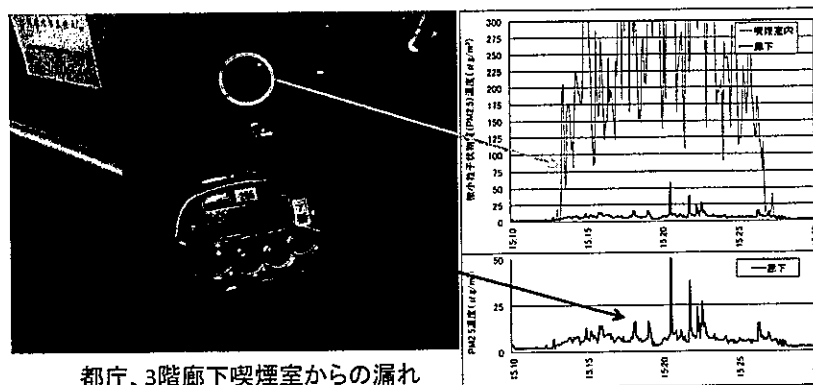
⑤国民全体の男性喫煙率を分析した。禁煙化は増税の前でも後でも喫煙率の低減に効果があったこと(①と④)、禁煙化と増税が同時に実施された場合は喫煙率低減が顕著であったこと(③)、禁煙化が早期に行われた自治体が最も喫煙率が低いこと(①)が認められた。なお、⑤国民全体の男性喫煙率は増税時に減少し、その後の再上昇が認められたが、地方自治体職員では再上昇は認められなかった。勤務中の喫煙離席を禁止・自粛している自治体が増え始めていることから、勤務中に喫煙離席をしにくい雰囲気が発生していると推測された。本分析結果をフィードバックし、建物内・敷地内のさらなる禁煙化と勤務中の喫煙禁止の拡大を図っていきたい。

①2008年度までに禁煙化 (7自治体)	前 30.7%	禁煙化 →	後 29.2%	→	増税 (7自治体)	2009 28.1%	増税 →	2011 25.1%	→	2011 25.1%	自然経過 →	2013 23.9%
	マイナス1.5%(変化率4.9%)					マイナス3.0%(変化率10.7%)*				マイナス1.2%(変化率4.8%)*		
②2010年10月に増税 (20自治体)						2009 32.0%	増税 →	2011 27.6%	→	2011 27.6%	自然経過 →	2013 26.0%
						マイナス4.4%(変化率13.8%)*				マイナス1.6%(変化率5.8%)*		
③禁煙化と増税が同時 (6自治体)						前 2008 2009	禁煙化 と増税 →	後 2010 2011	→	2011 26.7%	自然経過 →	2013 26.0%
						32.4% → 27.1%				マイナス0.7%(変化率2.6%)		
						マイナス5.3%(変化率16.4%)*						
④2011年度以後に禁煙化 (8自治体)										前 2010 2011	禁煙化 →	後 2012 2013
										28.9% → 27.8%		
										マイナス1.1%(変化率3.8%)*		
⑤日本男性喫煙率 (厚生労働省の報告より)	2008 36.8%	→			2009 38.2%	→		2011 32.4%	→		2012 34.1%	
	プラス1.4% (変化率3.8%)				マイナス5.8% (変化率15.2%)			プラス1.7% (変化率5.2%)				

*P<0.05、**P<0.01、***P<0.0001

1-3) 東京都庁の建物内禁煙化への情報提供

都庁には 2014 年時点で喫煙室 31 箇所、常時喫煙出来る喫茶店、喫煙・禁煙タイムのある喫茶店が存在する。タバコの燃焼により発生する微小粒子状物質(PM2.5)のリアルタイムモニタリングによって、3 階廊下の喫煙室からの漏れ、および、喫茶店の受動喫煙を測定した。このデータは某都議員に提供し、2014 年 11 月 20 日の都議会の質問に使用された。右図以外に 4 箇所の測定データも提供しており、今後の都庁の建物内禁煙化の資料として活用されることが期待出来る。



1-4) 自治体における受動喫煙防止条例成立にむけての情報提供

「たばこの規制に関する世界保健機関枠組条約」第 8 条では非喫煙者を受動喫煙から、飲食店等のサービス産業を含め屋内を全面禁煙とすることが求められている。神奈川県(2010 年)、兵庫県(2012 年)では受動喫煙防止条例が成立したが、100m²以下の小規模事業場は努力義務とすること、分煙を容認することなどの妥協が発生した。その後、京都府では条例ではなく憲章にとどまり、大阪府の条例案は取り下げとなった。昨年度の分担研究(中村班員)で分析しているように、首長・議員への働きかけが不十分であったこと、「禁煙化で営業収入が減少する」という通説を信じている飲食店等のサービス産業からの強い反発が原因であった。故に、これから条例化を検討する自治体においては、首長・議員への働きかけとサービス産業への科学的な根拠の提供に配慮する必要がある。

山形県では、2014 年 2 月、知事が県議会定例会本会議で罰則規定を含む条例制定するかどうか年度中に判断する考えを明らかにしたところ、多数の陳情と意見があり、2014 年 11 月時点でも結論が出ていない。そこで、本研究班は山形県自民党議員の勉強会(11 月)で本研究成果、つまり、①喫煙室を設置する分煙ではタバコ煙の漏れが防止できないこと、②サービス産業の分煙を容認すると従業員の職業的な受動喫煙が防止できないこと、③法律で全面禁煙化した国では心疾患・呼吸器疾患の入院数が減少したこと、かつ、④サービス産業の営業収入は変化しなかった・増加したこと、について科学的な根拠に基づく情報提供を行った。山形県議会は 44 名で構成されており、与党である自由民主党議員 24 名のうち 17 名が参加した研究会で、「条例化は必要である」「反対はしない」という同意を形成できたことで地方自治体のサービス産業を含む条例化に貢献できたと考えられる。

1-5) 東京オリンピック・パラリンピック大会にむけての情報提供

国際オリンピック委員会(IOC)は 1988 年のカルガリー大会以降、オリンピックの禁煙方針を採択した。2010 年 7 月、IOC と WHO は健康的なライフスタイルとタバコのないオリンピックを目指す合意文書に調印し、北京大会、ロンドン大会、ソチ大会は屋内を全面禁煙とする法律・条例が施行されている国・都市で開催されてきた。2016 年に予定されているブラジルはすでに屋内が禁煙化されていることから、「たばこ規制枠組条約」の HP には「Head of the Convention Secretariat strongly supports 100% smoke-free Tokyo(条約事務局は東京が完全禁煙となることを強く支持する)」とのコメントを掲載するなど、今後の東京都と日本の受動喫煙防止に関する条例化・立法化が注目されている。

2014 年 7 月 29 日、日本循環器学会や日本呼吸器学会、日本内科学会など 22 の医科歯科の学会で構成される禁煙推進学術ネットワーク(筆者は受動喫煙防止分野を担当)から都知事に対して、先進国で屋内が全面禁煙でないのは日本だけであることの一覧表(昨年度の本研究成果)、サービス産業のタバコ煙(PM2.5)濃度は 400 μ g/m³に達する測定結果を添付し、東京大会の準備としてサービス産業を含めて屋内を禁煙化する条例が必要であることの要望書を提出した。併行して日本医師会、都医師会を各種団体からも同様の意見書が提出されたこともあり、8 月 22 日の報道番組において「(飲食店等での喫煙禁止について)都議会の皆さんの協力も得て、議会できちんと条例を通せばできるから、やりたいと思う」と述べており、今後も本研究で得られた客観的な情報を提供していきたい。

なお、以上の情報提供は、都議会みんなの党(9 月)、同公明党(10 月)の勉強会、および、11 月 10 日に発足した超党派の国会議員連盟「東京オリンピック・パラリンピックに向けて受動喫煙防止法を実現する議員連盟」の事務局にも行われており、今後、条例化・立法化にむけて他の会派・党にも同様の情報の提供を行う予定である。

1-6) 医学部・大学病院の禁煙化

自治体設立を含むすべての医学系大学病院が 2014 年 1 月までに敷地内禁煙となった。先行研究で作成した一覧表が禁煙化の促進に貢献したことを前年度に報告した。将来の医師の喫煙率をゼロにすることを目的として、2014 年 2 月、日本禁煙推進医師歯科医師連盟総会で福岡県内の 4 医学部により「医学部入学生は非喫煙を条件化」とするシンポジウムを開催した。福岡大学は 2015 年度の入試パンフレットに「医学部生は非喫煙！」と印刷された（右図）。今後、この動きに賛同する医学部が増えることが期待出来る。



2. 研究成果の意義及び今後の発展

121 の主要な自治体の喫煙対策のモニタリングとフィードバックを行うことで自主的な改善を促すこと、さらには、社会全体の喫煙対策の推進に寄与することが期待できる。

3. 倫理面への配慮

自治体の受動喫煙防止対策に関するアンケート、優良事例についての聞き取り調査、および、室内環境の調査であり、本研究の遂行に関して倫理的な問題は発生しなかった。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：7 編

②主要な発表論文（5 編まで）

- 1) 大和 浩：職場における喫煙対策.産業医の職務 Q&A 公益財団法人産業医学振興財団 2014 ; 110 - 112
- 2) 大和 浩, 太田 雅規, 中村 正和：某ファミリーレストラングループにおける客席禁煙化前後の営業収入の相対変化 未改装店,分煙店の相対変化との比較. 日本公衆衛生雑誌 2014 ; 61(3):130 - 135
- 3) 大和 浩：タバコ煙という微小粒子状物質 (PM2.5) への曝露の実態. 日本小児禁煙研究会雑誌 2014 ; 4(2):35 - 47
- 4) 大和 浩：受動喫煙防止対策の現状と未来. 呼吸器内科 2014 ; 25(6):562 - 570
- 5) 大和 浩, 姜英, 太田雅規：「タバコの規制に関する世界保健機関枠組条例」第 8 条「たばこの煙にさらされることからの保護」について. 日本衛生学雑誌 2014 ; 1 月号 印刷中

5. 研究組織

① 研究者名	② 分担する研究項目	③ 所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④ 所属機関に おける職名
大和 浩	研究のデザインと総括および受動喫煙曝露の実地調査	産業医科大学 産業生態科学研究所 健康開発科学	教授
太田 雅規	各種調査票の作成	同上	准教授
中村 正和	自治体における受動喫煙防止対策の効果的な推進方策の検討と普及	大阪がん循環器病予防センター予防推進部	部長
樺田 尚樹	タバコに由来するガス状物質の分析	国立保健医療科学院 生活環境研究部、衛生・公衆衛生学	部長
河井 一明	受動喫煙に由来する生体影響の測定	産業医科大学 産業生態科学研究所 職業性腫瘍学	教授

研究課題名 たばこ規制枠組み条約を踏まえたたばこ対策に係る総合的研究
課題番号 H25-循環器等（生習）—一般—010
研究代表者 大阪がん循環器病予防センター 予防推進部 部長
中村 正和

1. 本年度の研究成果

本研究の目的は、国民の健康を守る観点からわが国が批准している WHO のたばこ規制枠組条約（FCTC）の履行状況の検証、喫煙の健康被害の法的・倫理的側面からの検討、たばこ規制の行動経済・医療経済学的評価、健康格差是正の観点からのたばこ規制の効果の実証的検証を行い、今後のたばこ規制を行う上での政策課題と対策を総合的に検討し、政策提言を行うことにある。

（1）FCTC の履行状況の検証

FCTC の履行状況の検証については、締約国会議において議定書や指針が採択された第 5.3 条、第 6 条、第 8～11 条、第 13～14 条について、わが国の現状と今後の対策にむけた課題について、昨年度に引き続き検討を行った。

その結果、第 5.3 条（公衆衛生政策）については、たばこ産業の CSR（企業の社会的責任）活動のモニタリングと可視化を可能にする手段の検討、第 6 条（たばこ税・価格の引き上げ）については、今後の継続した価格・税の引き上げと、値上げ後消費が増加した旧 3 級品（低課税たばこ）の優遇措置の段階的な廃止、第 8 条（受動喫煙防止）については、サービス産業を含むすべての屋内を完全禁煙とする強制力のある法律の施行が条約で求められ、すでに 44 か国で実施されていることから、わが国においても屋内施設を全面禁煙とする法規制の強化、第 9、10 条（たばこ成分の規制と情報開示）については、諸外国では条約に沿ってたばこ製品の有害化学物質の規制や含有量を含めた情報開示が実施されているが、取り組みが遅れているわが国ではまず WHO の新しい測定標準手順書に則った方法で有害化学物質量を測定し、その情報開示を行うこと、第 11 条（たばこの警告表示）については、画像入りの警告表示はたばこの有害性に対する認識を高め、喫煙防止や禁煙促進の効果が報告されていることから、わが国でもプレーンパッケージや警告画像の導入などの警告表示の強化、第 13 条（たばこの広告と宣伝の禁止）については、未成年者の喫煙防止の観点に立った規制強化の具体的な検討、第 14 条（禁煙支援・治療）については、エビデンスに基づいて、当該学会の診療ガイドラインに禁煙推奨の記載の充実を働きかけ、条約で求められている医療従事者による禁煙アドバイスの普及や治療の充実を図ること、第 15 条（たばこ製品の不法取引廃絶）については、文献・情報検索等を通じた調査の結果、密輸による無許可販売や偽造製品の密輸、インターネット上での並行輸入の実態が明らかになったが、今後その実態をより詳細に把握するとともに、規制の可能性の検討を行うこと、が必要と考えられた。

（2）全国の喫煙者を対象としたたばこ規制等に関するインターネット調査

わが国は FCTC を批准したものの、FCTC の各条項の履行状況は他の締約国に比べて遅れている。そこで、全国の喫煙者 2,000 人（平成 25 年国民生活基礎調査の喫煙率に基づいて性・年齢階級別の調査対象者数を設定）を対象として、たばこの健康影響に関する認識、たばこ規制（受動喫煙防止、たばこ価格、たばこの警告表示）に対する意識や規制から受けているインパクト、電子たばこを含むたばこ製品の使用実態についてインターネット調査を行い、諸外国（欧米先進国など 20 ヶ国）での同様の調査結果と比較し、今後取り組むべきたばこ規制の課題を検討した。その結果、わが国の喫煙者は、たばこ規制が進

んでいる国々の喫煙者と比べて、たばこの健康影響に関する認識や喫煙したことの後悔の念を抱く割合が低く、上記の3つのたばこ規制の取り組みから受けているインパクトについても小さかった。このことは、WHOによる各国のたばこ規制の評価(MPOWER 2013)と一致しており、日本におけるたばこ規制の取り組みが遅れていることが浮き彫りとなった。なお、最近国際的にその流行が話題となっている電子たばこの使用実態については、喫煙者の3%（約5割がニコチン入り電子たばこ）が使用し、その9割は紙巻きたばこ等との併用であり、性年齢別にみると20-30歳代で使用割合が高い傾向がみられた。

（3）喫煙の健康被害の法的・倫理的評価と国内法上の課題の抽出

喫煙の健康被害の法的評価として、まずわが国での受動喫煙に関する民事裁判の判例等の検討を行った。その結果、最近判決内容に大きな変化がみられ、平成24年の受動喫煙被害を訴えた労働者に対する不当解雇事件では、受動喫煙による慢性疾患への影響を明確に肯定する認定がなされるようになったことや、受動喫煙による急性影響を受忍限度とするのではなく、急性影響の損害賠償を肯定していること、職場の受動喫煙を巡る訴訟において、使用者の安全配慮義務責任の定着や受動喫煙の不法行為を構成することも認められつつあることが明らかになった。次に、刑法上の観点から受動喫煙を捉えなおすことを目的として、暴行罪（刑法第208条）及び傷害罪（刑法第204条）等の刑法条文を中心に、判例・学説上の「暴行」「傷害」の意義を検討した。また、刑法学の専門家の意見も聴取した。判例・通説的な理解を前提とすれば、刑法学における理論上、受動喫煙について暴行罪が成立し得ること、また、受動喫煙による急性影響について傷害罪が成立し得ることを明らかにすることができた。さらに、具体的にどのような場面において、受動喫煙が、刑事上立件されるべきか提言する予定である。

たばこ規制をめぐる法システムの問題点の検討については、関連法として未成年者喫煙禁止法、たばこ事業法、たばこ税法、労働安全衛生法、健康増進法のほか、路上喫煙禁止条例、受動喫煙防止条例について、たばこ規制の推進にあたっての法制上の問題点を具体的に検討し、わが国においてはたばこに対する「行政的規制」の強化が必要不可欠であることを確認した。

研究代表者がFCTC 19条（責任・訴訟）に関するWHOの専門家会議のメンバーとして参加し、わが国の受動喫煙に関する民事訴訟のレビューを検討資料として提出するとともに、日本でまだ実施されていない医療費回収訴訟の可能性について検討を開始した。医療費回収の法的構成については、たばこ会社の不法行為に基づく損害賠償が当てはまるとの判断で検討を進めている。

（4）たばこ規制の行動経済・医療経済学的評価

行動経済学の観点から、たばこ増税に関して負担者の喫煙者と受益者の非喫煙者両者の選好を考慮した社会的なたばこ価格の検討を行った。その結果、価格弾力性が-0.3の場合、理想のたばこ価格は1,010円であり、喫煙者集団に限ると540円であった。本データは平成27年度の厚生労働省からの税制改正要望作成にあたり、基礎資料として活用された。

医療費回収訴訟における医療費推定のあり方や課題の検討を開始した。保険者が自ら支払った喫煙関連の超過医療費の回収訴訟を起こすという仮定で検討したが、集団の超過医療費であっても、喫煙との因果関係は個別に立証する必要があるという点で困難が予想される。加えて、日本の医療保険制度は転職・退職や年齢により制度を移行する。そのため、喫煙関連の医療費が高額になる高齢者の超過医療費の回収のために国保等の保険者が提訴した場合、被告であるたばこ会社が、若年期に加入していた保険者や事業者のたばこ対策の不作为責任について主張する可能性がある。一方、保険者による禁煙治療への給付は、

ニコチン依存症である喫煙に対する治療という意味で、喫煙との因果が明確であり、喫煙関連医療費に比べて金額がはるかに少ないものの、医療費回収訴訟としての実行可能性はより高いと考えられた。今後、引き続き検討を行う。

(5) 健康格差是正の観点からのたばこ規制の効果の実証的検証

健康格差是正の観点から、平成 22 年に実施されたたばこ税・価格の引き上げ（約 110 円）が禁煙の実行に与えた影響を年齢や社会階層別に分析を行った。その結果、本施策は男女ともに喫煙者における禁煙を増加させたものの、社会経済状況による違いは明らかではなかった。諸外国での先行研究によると、たばこの値上げは若年層および貧困層の禁煙を推進し、喫煙格差の軽減に有効だと報告されている。わが国でたばこの値上げが喫煙率格差の縮小に結びついていなかった理由として、たばこ価格が諸外国に比べて安いことが考えられる。喫煙率格差の是正の観点から、たばこ税・価格のさらなる引き上げが必要である。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究の特徴は、国際法である FCTC と国内法の関係について検討・整理し、法的な側面からたばこ規制の推進の障壁や新たな解決策を検討し、その成果をもとに政策提言を行うことにある。まず、FCTC の履行状況の検証と喫煙者を対象としたたばこ規制等に関する調査については、議定書やガイドラインが締約国会議において採択された条項を対象に検討や調査を行っており、その成果は今後の条約の履行推進のあり方を検討する上で有用な基礎資料となる。喫煙の健康被害の法的・倫理的評価と国内法上の課題の検討においては、受動喫煙の他者危害性について民法・刑法両面から訴訟・判例をもとに検討するほか、医療費回収訴訟の可能性の検討やたばこ規制をめぐる法システムの問題点の検討を行っている。これらの研究成果は、わが国のたばこ規制の最大の課題である法規制の強化にむけた政策提言を行う上で、具体的かつ実行可能性のある政策オプションを提供する。たばこ規制の行動経済・医療経済学的評価に関する研究については、たばこ規制が喫煙行動や経済面に及ぼす影響の検討のほか、医療費回収訴訟における医療費推定のあり方や課題の検討を行っており、これらの成果は国や自治体、保険者等に対して経済面からたばこ規制の必要性や期待される効果を示す上で有用である。健康格差是正の観点からのたばこ規制の効果の実証的検証については、たばこ規制の喫煙率格差への影響を分析し、健康格差の是正の観点から望ましいたばこ政策を検討する上で有用な情報となる。

今後、上述の研究成果をもとに、研究者、たばこ政策担当者、関連学会の代表者などと幅広く意見交換をして、実行性のある政策提言をとりまとめ、政策化の実現を目指す。

3. 倫理面への配慮

本研究では、文献等の資料や個人識別指標のない既存データを用いて行う研究が主体であるが、本研究の一部で用いる国民生活基礎調査と国民健康栄養調査等の既存データを用いた解析にあたっては、統計法に基づき申請する個票データを使用する。また、たばこ規制等に関するインターネット調査については、平成 19 年 8 月 16 日に改正された「疫学研究に関する倫理指針」を遵守するとともに、研究者の所属する倫理審査委員会の承認を得た上で、匿名化したデータを用いて研究を行った。よって倫理的な問題はないものと考えられる。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：18編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) 伊藤ゆり, 中村正和: たばこ税・価格の引き上げによるたばこ販売実績への影響. 日本公衆衛生雑誌 2013; 60: 613-618
- 2) Tabuchi T, Hoshino T, Hama H et al: Complete Workplace Indoor Smoking Ban and Smoking Behavior among Male Workers and Female Nonsmoking Workers' Husbands: A Pseudo Cohort Study of Japanese Public Workers. BioMed Research International 2014; Article ID 303917
- 3) 田中謙(著): タバコ規制をめぐる法と政策. 東京: 日本評論社; 2014
- 4) 大和浩, 姜英, 太田雅規: 「たばこの規制に関する世界保健機関枠組条約」第8条「たばこの煙にさらされることからの保護」について. 日本衛生学雑誌 2015; 70(印刷中)
- 5) 戸次加奈江, 稲葉洋平, 樺田尚樹: FCTC 第11条「たばこ製品の包装及びラベル」. 日本衛生学雑誌 2015; 70 (印刷中)

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
中村 正和	研究総括、わが国の現状と課題の抽出・課題解決の方策の検討(総括)	大阪がん循環器病予防センター予防推進部、予防医学 (大阪がん循環器病予防センター予防推進部)	部長
長谷川 浩二	わが国の現状と課題の抽出・課題解決の方策の検討(禁煙治療、未成年者へのたばこ販売禁止)	国立病院機構京都医療センター、展開医療研究部、循環器内科 (国立病院機構京都医療センター、展開医療研究部)	部長
大和 浩	わが国の現状と課題の抽出・課題解決の方策の検討(受動喫煙防止、たばこの害の教育)	産業医科大学産業生態科学研究所、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研究室)	教授
森 淳一郎	わが国の現状と課題の抽出・課題解決の方策の検討(公衆衛生政策、たばこ税・価格の引き上げ)	信州大学医学部、医学教育・内分泌学 (信州大学医学部)	講師
樺田 尚樹	わが国の現状と課題の抽出・課題解決の方策の検討(たばこ成分の規制、警告表示)	国立保健医療科学院、生活環境研究部、衛生・公衆衛生学 (国立保健医療科学院生活環境研究部)	部長
曾根 智史	わが国の現状と課題の抽出・課題解決の方策の検討(たばこの広告と宣伝の禁止、たばこ製品の不法取引廃絶)	国立保健医療科学院、公衆衛生政策・公衆衛生従事者教育 (国立保健医療科学院)	主幹
田中 謙	たばこによる健康被害の法的・倫理的評価と国内法の課題の検討(総括)	関西大学法学部、行政法、環境法 (関西大学)	教授
岡本 光樹	たばこによる健康被害の法的・倫理的評価と国内法の課題の検討	岡本総合法律事務所、たばこ規制の法的整備(岡本総合法律事務所)	所長
片山 律	たばこによる健康被害の法的・倫理的評価と国内法の課題の検討	萱場健一郎法律事務所、たばこ規制の法的整備(萱場健一郎法律事務所)	弁護士
谷 直樹	たばこによる健康被害の法的・倫理的評価と国内法の課題の検討	谷直樹法律事務所、たばこ規制の法的整備(谷直樹法律事務所)	所長
後藤 励	たばこ規制の行動経済学的評価	京都大学白眉センター、医療経済学、行動経済学(京都大学経済学研究科)	准教授
五十嵐 中	たばこ規制の医療経済学的評価	東京大学大学院、薬学系研究科、薬剤経済学 (東京大学大学院、薬学系研究科)	特任助教
田淵 貴大	健康格差是正の観点からみたたばこ規制の効果の実証的検証	大阪府立成人病センターがん予防情報センター、疫学・公衆衛生学 (大阪府立成人病センターがん予防情報センター)	課長補佐

研究課題名 特定健診・保健指導における健診項目等の見直しに関する研究
課題番号 H25-循環器等（生習）-一般-013
研究代表者 自治医科大学 学長
永井 良三

1. 本年度の研究成果

(1)疫学的検討

特定健診の検査項目はがん検診のような無作為化比較対照試験での有効性評価になじまない。血圧測定、身体計測、コレステロールなどの血液検査は、潜在疾患の発見ではなく対象者の将来のリスク評価という目的で行われている。また一つの検査項目が一つの疾患に対応しているわけでもない。そのため健診項目の有効性を評価する際には、①その検査で将来の発症・死亡リスクを予測できるのか、②その検査項目で示される病態に介入することでリスクの軽減が期待できるかどうかが重要となる。グローバルな観点では基本検査項目として、①高血圧（血圧測定）、②糖尿病、③血中コレステロール、④喫煙の評価が重要であり、これらは米国、欧州などの診療ガイドラインにリスク評価項目として含まれている。本研究班ではこれらを除く、肝機能検査（ γ -GTP、AST、ALT）、貧血、心電図、眼底検査、腎機能（血清クレアチニン・蛋白尿）、上下肢血圧比の有用性について、国内の前向き研究の文献レビューで検証した。また一部の検査項目については複数のコホート研究のデータを解析し、特定保健指導の対象者となり得るかという観点から、有所見者の割合とメタボリックシンドローム（各コンポーネント含む）との関連について検討した。現時点（11月24日現在）で以下のような成果が得られている。

①文献レビューは3項目が完了した。腎機能では8本の論文が選定され、蛋白尿と透析の関連（2本）、腎機能の低下と循環器疾患の関連（6本）が示唆された。また γ -GTPでは12本が選定され、糖尿病との関連（9本）、循環器疾患との関連（3本）が示されている。心電図は20本が選定され循環器疾患と関連する所見は多岐にわたった（Af、ST-T、LHR、CWR、LBBB、APC、VPC、QT、HR、J点上昇、ブルガダ型）。なおほとんどの研究で基本検査項目は多変量調整されており、上記の検査項目はハイリスク者の選定に有用と考えられた。②腎機能低下者については、合併する高血圧や糖尿病への保健指導等が有効な介入手段となる。JMSコホート（4638人、健診受診者）の慢性腎臓病群の血圧高値有病率（40～74歳）は男性で72.6%、女性で62.4%であり、正常群の54.1%、45.2%より高かった。これらの層は高血圧への介入で慢性腎臓病の改善が期待される。しかし糖尿病・耐糖能異常の有病率は慢性腎臓病の有無で差を認めなかった。③主要疾患の既往歴がなく、高血圧、脂質異常、糖尿病の服薬者を含まない神戸研究（1114名）において、肝機能とメタボリックシンドローム、飲酒習慣との関連を検討した（40～74歳、男女比1:2、平均年齢59歳）。AST高値かつALT高値、AST単独高値、ALT単独高値の有病率は4.2%、3.1%、4.3%であり、それぞれのメタボリックシンドロームの有病率は12.8%、0%、6.3%であった（正常群では1.9%）。また飲酒習慣は男女とも γ -GTPとの関連は明確だが、AST、ALTとの関連は明確ではなかった。④京都の人間ドック受診者（40～74歳）男性1470人を対象にX社のインピーダンス法による内臓脂肪面積測定を実施し腹囲基準と組み合わせたところ、腹囲のみ異常28%、内臓脂肪面積のみ異常1.4%、両方異常21%であった。両方正常を1とした時の危険因子2個以上を有するオッズ比は、それぞれ2.8、3.3、6.8であった（すべて有意）。⑤薬事認可されている2社（X社：仰臥位、Y社：立位）の内臓脂肪測定機器で計測した内臓脂肪面積を同一個人で比較した（神戸研究の一部、男性15

名、女性 16 名)。計測値は、男性で有意かつ強い相関 ($r=0.889$, $p<0.001$) を認めたが、女性では有意な相関を認めず ($r=0.480$, $p=0.060$)、Y 社の測定値は X 社より大きくなる傾向を示した。

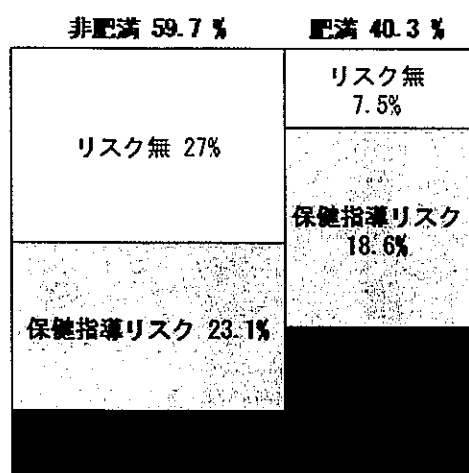
現在、文献レビューは、①ALT/AST、②貧血検査、③眼底、④上下肢血圧比 (ABI) が進行中である。またコホートデータの解析については、関西 3、関東 1、東北 1 の計 5 コホートでの解析が進行中である。また現在の特定健診の間診がメタボリックシンドローム等の発症を予測するかどうかについても検証中である。

(2) 施策実効性の検討

集団の健診受診率の向上には、経年で継続して健診を受診する被保険者を増やすことが大きく寄与することが初年度の研究結果が示されたことから、受診率向上施策に関しては、継続受診を促す方策検討に重点を置くこととした。また、健診受診後の生活習慣改善や次年度の健診受診といった行動変容を促すための健診データに基づき意識づけを行う事業スキームの検討を進めた。

はじめに、健診受診者の生活習慣病の発症状況を把握し、予防介入のあり方検討の基礎資料とする目的で、健診データおよびレセプトデータを活用して集計を行った。生活習慣病に関しては、重症化する経緯の中で介入のポイントを探る観点から、虚血性心疾患や脳梗塞などを対象とした。なお、今回は大規模データを扱うため、確定診断によるものではなく、レセプトに記載された疾病コードを用いたことを留意しておく必要がある。協力が得られた 38 保険者のうち、健診データおよびレセプトデータの突合が可能であった 23 保険者において重症疾患の発症状況を確認した。(n=885,389) 集団全体の 2013 年度一年間の発症割合は 0.6% であり、これを健康状況別に示した (図)。図では、特定健診データに基づき、当該集団を構成する健診受診者の健康状況を肥満・非肥満 (BMI、腹囲のどちらかひとつ、あるいは双方が基準値以上は肥満) に分け、肥満・非肥満それぞれの中で動脈硬化のリスク (高血圧、高血糖、脂質代謝異常) の有無とリスクがある場合には検査値に基づき低リスク (特定保健指リスク)、高リスク (受診勧奨リスク) に分けた。肥満ではリスク無で 0.4%、特定保健指導リスクは 0.7%、受診勧奨リスクは 1.2%、非肥満ではリスク無で 0.3%、特定保健指導リスクは 0.5%、受診勧奨リスクは 0.8% となっており、肥満・非肥満ともに、リスクが大きくなるほど発症割合は高い状況である。また、同じリスク層の比較では、非肥満に比べて肥満のほうが 1.5 倍高く、それぞれ受診勧奨リスクが相対的に高くなっている。これより、循環器疾患の発症リスクを軽減させる予防としては、リスクが小さい段階からの介入が重要であることがうかがえ、今後リスク状況ごとの介入効果の検証を行っていくこととする。

次に、受診後の行動変容を促すための、健診データを活用する事業スキームに関しては、保険者団体、健診機関ごとに設計を検討した。保険者団体に関しては、A 国民健康保険団体連合会の協力のもと、市町村国保の保健事業を支援するスキームを検討した。具体的には、特定健診データの流通の流れの確認、健診データに基づく意識啓発コンテンツの作成、意識づけを保健事業として実施する際に核となる市町村の保健師、住民 (被保険者) のリーダーを育成する目的での研修の実施などである。意識啓発コンテンツでの効果検証、スキームの実地は 3 年度に実施する。健診機関に関しては、B 健診機関の協力のもと、健診・ドック受診者への結果説明、継続した健康情報・健康プログラムの提供、翌年度の受診勧奨といった年間を通じた事業運営の流れを設計した。なお、前述した継続受診を促す要素を検討する目的で、インセンティブの付与も検討した。3 年度は、2 年度後半から千名規模で試行する結果を検証することとする。



n=885, 389人

項目名	低リスク (特定保健指導域)	高リスク (受診勧奨値以上)	単位
血圧(収縮期)	130 ~ 139	140 以上	mm Hg
血圧(拡張期)	85 ~ 89	90 以上	mm Hg
中性脂肪	150 ~ 299	300 以上	mg /dl
HDLコレステロール	35 ~ 39	34 以下	mg /dl
空腹時血糖	100 ~ 125	126 以上	mg /dl
HbA1c(JDS)	5.2 ~ 6.0	6.1 以上	%

厚生労働省「標準的な健診・保健指導プログラム(改定版)」に基づき作成

	A 非肥満	B 肥満	
A1	0.3%	0.4%	B1 リスク無
A2	0.5%	0.7%	B2 特定保健指導リスク
A3	0.8%	1.2%	B3 受診勧奨リスク

発症割合:0.6%(全体)

図 健康状況別の発症割合

肥満・非肥満ともに、リスクが大きくなるほど発症割合は高い状況です。同じリスク層の比較では非肥満に比べて肥満のほうが1.5倍発症割合は高く、それぞれ受診勧奨リスク(A3・B3)が相対的に高くなっています。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究では、将来のハイリスク者をスクリーニングできるかどうかという観点で健診項目の選定を行った。その際、重要となるのは基本検査項目との重複であり、各検査項目の発症リスクが基本検査項目と独立して認められるかどうかが重要である。一方、矛盾しているようだが、基本検査項目以外の異常所見には直接的な介入手段がないことが多く、実際の予防は併存する基本検査項目への介入となることも多い。すなわち追加検査項目の異常と基本検査項目の異常が合併していた場合、後者の管理を通常よりも厳重に行うことによってリスクの低減を図ることができる。例えば慢性腎臓病の場合、血圧高値や耐糖能異常が併存していればこれらに対する保健指導によってリスクの軽減が可能であるが、併存するものがなければ保健指導では対処できない。要するに予測因子としては基本検査項目から独立しているほうが望ましいが、予防面からはある程度の合併がないと対処法が提示できない。現在、本研究班で検証中の検査項目はこのような意図で抽出され、それに検査手技の複雑さや必要とされるマンパワー等を勘案して選定されている。これにより科学的かつ現実的な健診項目の設定が可能になると考えている。

予防施策(保健事業等)の実効性を高める観点では、健診データおよびレセプトデータの集計結果より、健診データを活用した意識づけを早期から、かつ検査値の変化時といった有効なタイミングで行うことなど、予防介入のあり方が示唆された。また、健診データを活用することで、前患者段階での介入が可能となることから、データヘルス計画の保健事業の基盤に位置づけられた意識づけ事業を徹底すれば、保健事業の参加率や効果の向上が見込まれる。事業運営に関しては、個々の保険者での実施や検証は容易ではないことから、地域保険に関しては都道府県国保連合会、被用者保険(特に保険者からのコンタクトが難しい被扶養者)に関しては健診機関を活用するスキームの構築・検証を進めていく。今後の検証結果を含め、保険者による計画作成、保健事業の設計に資するよう情報提供を行っていく。

3. 倫理面への配慮

本研究班に関わるすべてのコホート研究は、厚生労働省・文部科学省の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して行われている。各コホート研究の解析については、研究開始時の被検者や市町村、事業所、健診機関との取り決めや同意を遵守するとともに、倫理委員会で承認された範囲内で、各コホートを運営している研究組織内で解析が実施されている。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数；20編

②主な論文発表（5編まで）

- 1) 岡村智教. わが国の非感染性疾患（生活習慣病）対策の歩みと今後の課題. 公衆衛生; 78(5): 312-316, 2014.
- 2) Okamura T, Sugiyama D, Tanaka T, Dohi S. Worksite wellness for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease in Japan: the current delivery system and future directions. Prog Cardiovasc Dis; 56(5): 515-21, 2014.
- 3) 尾形裕也;古井祐司;津野陽子. 健康経営の推進を通じた「全体最適」の実現. 週刊社会保障; 68(2760): 56-59, 2014.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
永井 良三	研究全体統括	自治医科大学・循環器内科学 (同上)	学長
尾形 裕也	施策実効性の検討 統括	東京大学政策ビジョン研究センター・医療経営学(同上)	特任教授
磯 博康	健診のあり方検討 (糖尿病)	大阪大学大学院医学系研究科・公衆衛生学、 地域医療学、疫学(同上)	教授
津下 一代	健診のあり方検討 (予防介入施策)	公益財団法人愛知県健康づくり振興事業団あ いち健康の森健康科学総合センター・健康科 学、予防医学、肥満・糖尿病 (同上)	センター長
菊尾 七臣	研究体制の整備、健診のあり 方検討(循環器)	自治医科大学内科学講座循環器内科学・循環 器内科、高血圧、血栓・凝固、老年医学(同 上)	主任教授
三浦 克之	健診のあり方検討 (高血圧)	滋賀医科大学医学部・公衆衛生学、疫学、予 防医学(同上)	教授
宮本 恵宏	健診のあり方検討 (肥満症)	国立循環器病研究センター予防健診部/研究 開発基盤センター予防医学・疫学情報部、予 防医学・疫学(同上)	予防健診部長
岡村 智教	健診のあり方検討統括 (脂質異常症)	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学・疫学、 公衆衛生学(同上)	教授
古井 祐司	研究体制の整備、施策 実効性の検討	東京大学政策ビジョン研究センター、社会医学 (同上)	特任助教

研究課題名 non HDL 等血中脂質評価指針及び脂質標準化システムの構築と基盤整備に関する研究

課題番号 H25-循環器等(生習)一般-015

研究代表者 帝京大学臨床研究センター センター長
寺本 民生

1. 本年度の研究成果

1) 疫学調査グループ: non HDL-C が LDL-C に代わる脂質管理指標になり得るかどうか検討するため、過去の疫学調査についてのメタ解析の文献検索を行った。昨年度は 1990 年 1 月 1 日から 2013 年 8 月 31 日までの文献、本年度は 2013 年 9 月 1 日～2014 年 7 月 31 日までの文献を検索した。文献は、①原著またはメタアナリシス、②前向きコホート研究、nested case-control 研究、無作為化比較対照試験のいずれか、③対象集団は地域住民、職域、患者集団(脂質異常症、糖尿病など)を問わない、④研究が実施された国・地域は問わない、という条件で non HDL-C と LDL-C のイベント予測の比較という観点で検索した。まず以下の検索式で広く文献を集め、抄録等を見て該当する論文かどうかを確認し、該当すると判断されたものはフルテキストを読んで内容をエビデンステーブルとして要約した。

<検索式>

((non HDL-C cholesterol OR non HDL-Cc) AND ("1990/01/01"[PDat]:"2014/07/31"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND English[lang])

文献の漏れ等を防ぐために上記の検索条件から"Human"の条件(MESH)を外した検索式で再度文献検索した。そして両年度の検索で抽出された論文について特定健診の条件に近い集団で実施されたものについて内容を吟味し、non HDL-C と LDL-C のエンドポイント予測能を比較した。昨年度は 1085 件の論文が選定され、この中に『動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012(日本動脈硬化学会編)]で non HDL-C 関連で引用した文献が全て含まれていることを確認した。また本年度は①の条件で 121 件、②の条件で 191 件の論文が新たに選定された。これらの論文について抄録の確認、抄録の確認後に必要なものについてはフルテキストを読んで内容を確認した。その結果、2013 年分で 100 件、2014 年分で 18 件がエビデンステーブル作成の対象論文となった。

この 118 件の論文について、a)特定健診対象者とセッティングが近い(地域、職域、健診受診者の集団、脳・心血管疾患の既往歴や合併症のない高血圧や脂質異常症の集団でかつ年齢構成が高齢者や若年者だけでない)、b)エンドポイントが脳・心血管疾患、冠動脈疾患(心筋梗塞)、心不全、冠動脈石灰化、頸動脈 IMT、糖尿病のいずれか、c)non HDL-C または LDL-C のいずれかがこれらのエンドポイントと有意な関連を示している論文、を選定すると 35 件が該当した。このうち両者の予測能の直接比較を行っている論文以外は、各エンドポイントに対するそれぞれの相対危険度等が、一方が有意なリスク上昇でもう一方が有意でない場合については有意なほうの予測能が高いと判断した。また著者のコメントも参照して可能な限り優劣について判断を行った。その結果、non HDL-C の予測能が LDL-C を凌駕するという論文が 21 件(うち日本人対象の論文は 1 件)、両者の予測能に差はないという論文が 14 件(うち日本人対象の論文は 3 件)となった。また LDL-C の予測能が non HDL-C を凌駕するという論文は見られなかった。また、non HDL-C と LDL-C のエンドポイントの発症予測能について、尤度比検定等を使って直接比較した文献が 11 件あったが、そのうち 8 件は non HDL-C の方が LDL-C よりも予測能が高く、2 件は両者

がほぼ同等、1件のみがLDL-Cの方が勝っているという結果であった。non HDL-Cがテーマの論文の場合、エンドポイントとの関連がLDL-Cを凌駕した場合により論文公表されやすいというPublication Biasの可能性もある。また日本人対象の4研究では両者の予測能が同等であるという論文のほうが多かった(3研究で予測能が同等)。したがって文献レビューの結果については慎重な解釈が必要になるが、少なくともnon HDL-Cの循環器系・代謝系疾患の予測能はLDL-Cと同等以上と考えられた。

次に、我が国の疫学調査において、non HDL-CとLDL-Cの疾病予測能のメタアナリシスを試みた。参加コホートは、岩手県北コホート・NIPPON DATA90・吹田コホート・CIRCSの4コホートである。エンドポイントの定義は心筋梗塞の発症もしくは死亡とした。non HDL-C、LDL-Cについては、①39mg/dl(≒1mmol/L)増加に対するエンドポイント増加の相対リスク ②日本動脈硬化学会(JAS)のカットオフ基準(スクリーニング基準)に基づくエンドポイント増加の相対リスク(non HDL-C:170mg/dl未満に対する170mg/dl以上のエンドポイント増加の相対リスク/LDL-C:140mg/dl未満に対する140mg/dl以上の相対リスク) ③ATP-IIIのカットオフ基準に基づくエンドポイント増加の相対リスク(non HDL-C:190mg/dl未満に対する190mg/dl以上のエンドポイント増加の相対リスク/LDL-C:160mg/dl未満に対する160mg/dl以上の相対リスク)の3パターンについて検討した。個々のコホート研究での相対リスク(ハザード比)は男女計及び男女別にCox比例ハザードモデルを用いて推定し、性別(男女計のみ)、年齢、HDL-C、高血圧の有無、糖尿病の有無、現在喫煙の有無、現在飲酒の有無、BMIを調整変数として用いた。個々のコホートから得られた多変量調整ハザード比はDerSimonian-Liard法を用いて結果の統合を行い、異質性の検討はCochrane Q検定及びI²値にて行い、Cochrane Q検定の結果がp<0.05もしくはI²値が40%を超える場合、異質性を無視できないと考えた。解析対象者数は41662名(男性15372名/女性26290名)、追跡期間は6年(岩手)~18年(NIPPON DATA90)の間に203名(男性138名/女性65名)のエンドポイント発生が確認された。

表1に結果の要約を示す。男女別で見た場合、男性においては39mg/dl増加に対するリスク、JAS基準に基づくリスク、ATP III基準に基づくリスク、いずれの場合もnon HDL-C、LDL-Cともにエンドポイント発生と有意な関連を示し、顕著な異質性も確認されなかった。一方、女性においては一部を除きエンドポイントとの有意な関連がみられなかった。男女計で解析した場合、おおむね男性の結果と同様となったが、男女差によるものとみられる顕著な異質性が39mg/dl増加に対するリスクを検討した場合に確認された。心筋梗塞の発症もしくは死亡に対するnon HDL-CとLDL-Cの予測能は、特に男性においてほぼ同等と考えられる。また異質性が高いものの男女計でも同様であった。しかしこれは女性のイベント数が少ないため男性の結果の影響を受けている。日本人女性についてはこのレベルの脂質上昇が心筋梗塞のリスクとなるかどうかについても検証が必要である。これらの結果は国内の先行研究の結果とほぼ合致していた。

2) LDL-C測定研究グループ：本年度は、2施設において、最終目標検体数(n = 200)の69%に相当する138名から検体を採取した。そのうち、解析除外基準となるトリグリセライド(TG)が1,000mg/dL以上の検体が1つ、HDL-Cが100mg/dL以上または20mg/dL未満の検体がそれぞれ6つおよび2つ(HDL-Cの解析においてのみ除外対象)あった。また、食後採血は40検体(29%)で行われた。先行研究で集めた検体と合わせると、解析に最も影響を与える高TG血症の検体数が400~599 mg/dLで11、600~999 mg/dLで10に達した。LDL-CとHDL-Cの直接法による測定は京都府立医大で、 β -quantification(BQ)法による測定は循環器病研究センターですべて問題なく行われた。

表1:心筋梗塞の統合結果(LDLとNon-HDLのイベント予測能の比較)

性別	評価内容	評価指標	研究数	対象人数 (#a)	イベント 発生数 (#b)	ハザード比	95% 信頼区間		p値	異質性の評価	
							下限	上限		p値 (Cochrane Q検定)	I-squared (%)
男性	per 89mg/dl	LDL	4	15372	138	1.58	1.80	1.92	<0.01	0.48	0.0
		NHDL	4			1.49	1.24	1.79	<0.01	0.53	0.0
	JAS: LDL $\geq$ 140mg/dl vs <140mg/dl	LDL	4	3510 / 11862	58 / 80	2.01	1.42	2.85	<0.01	0.94	0.0
	JAS: NHDL $\geq$ 170mg/dl vs <170mg/dl	NHDL	4	3197 / 12193	54 / 84	1.87	1.31	2.68	<0.01	0.98	0.0
	ATP III: LDL $\geq$ 160mg/dl vs <160mg/dl	LDL	4	1332 / 14040	28 / 110	2.11	1.38	3.24	<0.01	0.64	0.0
	ATP III: NHDL $\geq$ 190mg/dl vs <190mg/dl	NHDL	4	1331 / 14041	26 / 112	1.80	1.15	2.82	0.01	0.76	0.0
女性	per 89mg/dl	LDL	4	26290	65	1.05	0.60	1.85	0.85	0.01	71.9
		NHDL	4			1.07	0.59	1.93	0.82	<0.01	77.7
	JAS: LDL $\geq$ 140mg/dl vs <140mg/dl	LDL	4	8620 / 17670	33 / 32	1.44	0.74	2.79	0.28	0.24	29.1
	JAS: NHDL $\geq$ 170mg/dl vs <170mg/dl	NHDL	4	6827 / 19418	30 / 35	1.13	0.71	2.42	0.39	0.31	17.2
	ATP III: LDL $\geq$ 160mg/dl vs <160mg/dl	LDL	3 (*b)	2497 / 15871	19 / 46	1.82	1.01	3.30	0.05	0.73	0.0
	ATP III: NHDL $\geq$ 190mg/dl vs <190mg/dl	NHDL	3 (*b)	2035 / 16833	19 / 46	1.76	0.95	3.27	0.07	0.55	0.0
男女計	per 89mg/dl	LDL	4	41662	203	1.43	1.12	1.82	<0.01	0.08	55.2
		NHDL	4			1.39	1.10	1.75	0.01	0.08	55.9
	JAS: LDL $\geq$ 140mg/dl vs <140mg/dl	LDL	4	12130 / 29532	91 / 112	1.82	1.37	2.49	<0.01	0.34	10.6
	JAS: NHDL $\geq$ 170mg/dl vs <170mg/dl	NHDL	4	10051 / 31611	84 / 119	1.70	1.27	2.29	<0.01	0.64	0.0
	ATP III: LDL $\geq$ 160mg/dl vs <160mg/dl	LDL	4	5190 / 36472	47 / 156	1.90	1.50	2.67	<0.01	0.41	0.0
	ATP III: NHDL $\geq$ 190mg/dl vs <190mg/dl	NHDL	4	4526 / 37136	45 / 158	1.70	1.07	2.70	0.03	0.22	32.6

*a JAS, ATP IIIにおける対象人数及びイベント発生数は以下の通り表記

LDL $\geq$ 140mg/dlに含まれる人数 / LDL <140mg/dlに含まれる人数 (LDL、JAS基準の場合の凡例)*b CIRC研究の女性において、ATP III基準 (LDL $\geq$ 160mg/dlもしくはNHDL 190mg/dl) の層でイベントが発生しなかったため、ハザード比を推定できず統合解析の対象外とした。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究では、(1) わが国における non HDL-C の CAD リスクとしての意義を LDL-C との比較という観点から疫学手法で検証、(2) どのような条件 (患者背景・脂質レベル・採血時間など) で測定した場合に LDL-C 直接法が信頼できるのか、(3) 脂質異常症のタイプや採血条件により直接法で測定した LDL-C と non HDL-C の関係が異なるのか、という3点を明らかにすることを目的とした。疫学研究グループでは、国内外で既に報告されている疫学研究の中から non HDL-C と、比較できる LDL-C のあるものを選定し、メタアナリシスなどの手法を用いて、CAD 発症の予測因子としていずれが優れるのか検討したところ、non HDL-C は LDL-C に勝るとも劣らぬ指標であることが判明した。さらに、我が国における4つのコホート研究のメタ解析を行い、結果として、non HDL-C は LDL-C とほぼ同等の CAD の予測因子であることが確認された。

また、LDL-C 測定グループでは、昨年度は non HDL-C の値を求める際に必須の TC と HDL-C の測定精度管理について検討し、ほぼ満足できる精度であることが判明し、論文発表した。従って、non HDL-C を TC・HDL-C で推定することに支障のないことが確認された。特定健診で LDL-C の代わりに non HDL-C を用いることの有用性について基礎的検討が終了したので、今年度は、どのような集団の場合 (特に TG の高い症例など) に、LDL-C (直接法) と non HDL-C のどちらが有用なのかという検証を確認した上で、特定健診において non HDL-C を用いることを提案したいと考えている。なお、今年度の様々な状況における LDL-C (直接法) の精度については、検討過程にあり、本年度中には終了する予定である。

最終的に、今回の検討によって non HDL-C の正確性は確認され、疫学的意義も確認されたので、LDL-C 直接法がどのような状態であれば正確性が担保されるのか評価できれば、これら両測定値の使用目的を提示することができ、健診や疫学研究の信頼性が増すと考えられる。

3. 倫理面への配慮

疫学研究のメタ解析については、倫理面の問題はないと思われるが、検体検査については、本研究では、ボランティアと入院・外来患者から採血した新鮮な人検体を用いた。そこで、採血前に、同意説明文書に基づいて本研究の目的や方法を説明し、インフォームド

コンセンストを得た者のみを対象とした。なお、研究計画は、事前に参加協力施設の倫理委員会で審議され、すでに承認を得ている。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：62編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, et al Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -2012 version. J Atheroscler Thromb 2013; 20:517-523
- 2) Tsukinoki R, Okamura T, Watanabe M, et al Blood Pressure, Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Incidences of Coronary Artery Disease and Ischemic Stroke in Japanese: The Suita Study. Am J Hypertens 2014; 27: 1362-1369
- 3) Miida T, Nishimura K, Okamura T, et al Validation of homogeneous assays for HDL-cholesterol using fresh samples from healthy and diseased subjects. Atherosclerosis 2014; 233: 253-259.
- 4) Nakamura M, Kayamori Y, Iso H, et al LDL cholesterol performance of beta quantification reference measurement procedure. Clin Chim Acta 2014 431:288-293
- 5) Kiyama M, Kitamura A, Iso H. et al. C-reactive protein levels and risk of disabling dementia with and without stroke in Japanese: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). Atherosclerosis. 2014;236:438-443.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
寺本 民生	研究の統括、測定法に関する臨床的意義の検証	帝京大学医学部、内科学（臨床研究医学講座）	特任教授
三井田 孝	LDL-C 直接測定法・計算値の正確性と non HDL-C との関係の検証	順天堂大学医学部、臨床検査医学（順天堂大学）	教授
岡村 智教	疫学研究総括、特定健診への応用	慶應義塾大学医学部、衛生学、公衆衛生学（慶應義塾大学）	教授
西村 邦宏	LDL-C 直接測定法・計算値の正確性と non HDL-C との関係の検証	独立行政法人国立循環器病研究センター、医療統計学、循環器病疫学（研究開発基盤センター予防医学・疫学情報部）	室長
山下 静也	LDL-C 直接測定法・計算値の正確性と non HDL-C との関係の検証	大阪大学大学院医学系研究科、総合地域医療学（大阪大学大学院）	寄附講座教授
木山 昌彦	疫学データの解析と検証、特定健診データ活用	財団法人大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター、公衆衛生学、疫学（予防推進部・循環器病予防健診部・健康開発部）	副所長兼循環器病予防健診部長
宮本 恵宏	疫学解析・文献レビュー	独立行政法人国立循環器病研究センター、予防医学、疫学（病院・予防健診部）	部長
中村 雅一	BQ法の測定・脂質測定の標準化	独立行政法人国立循環器病研究センター、臨床化学検査、特に脂質分析における制度管理・標準化（病院・予防健診部・脂質基準分析室）	室長
藤吉 朗	疫学解析・文献レビュー・階層化基準の作成	滋賀医科大学社会医学講座、公衆衛生学（滋賀医科大学）	准教授

研究課題名 健診・医療・介護等データベースの活用による地区診断と保健事業の立案を含む生活習慣病対策事業を担う地域保健人材の育成に関する研究
課題番号 H25－循環器等（生習）－一般－014
研究代表者 国立保健医療科学院 生涯健康研究部 部長
横山 徹爾

1. 本年度の研究成果

本年度の当初計画（１）～（５）とその研究成果は以下の通りである。

（１）データを活用した既存の取り組みに関する情報収集。

昨年度行った先駆的な取り組みの自治体へのインタビュー調査を踏まえて、全国の市区町村から無作為抽出した一般的な自治体におけるデータ活用に関する取り組みの現状とニーズを把握するためにアンケート調査を準備しており、年度内に実施予定である。調査項目は、各種既存データおよび健診・医療・介護等データベースの活用状況とその目的、国保データベース（KDB）活用方法に関する希望と活用に当たっての問題点、KDB 活用のためのマニュアルと研修会に関する要望のほか、データ活用が必要な具体的な保健活動の場面（例：“糖尿病で治療中だがコントロール不良の者について医療との連携を行いたい”）を列举してもらう。特に、列举された各場面を効率的に進めるために KDB 等のデータベースのどの集計表を、どの順番で使用していけばよいかを、今後モデル自治体等とも議論しながら“手順書”の形で整理して、活用場面集として公開する。

（２）データ活用方法の枠組み整理とマニュアル・教材案作成。

平均寿命・健康寿命、死因別死亡、医療、介護、健診・保健指導、リスク因子、生活習慣の各段階で、都道府県・市区町村で利用可能な既存資料を整理した。厚生労働省から数値として公表している全国市区町村別の死因別標準化死亡比（SMR）と観測死亡数に基づいて、統計学的検定を行ったうえで死因別死亡の状況を地図上に示し、死因からみた市区町村の課題を視覚的に確認できるようにした。健診データに関しては、KDB の帳票のうちリスク因子（厚労省様式 6－2～7）と生活習慣等（質問票調査の状況）に関するものを、男女別に年齢調整して県や国と比較できるエクセルツールを作成し、一部の国保連合会に提供して研修会等で活用した。また、KDB のような分析システムを持たない全国健康保険協会（協会けんぽ＝主に中小企業が対象）のデータも合わせて利用できれば国民の約 6 割をカバーして市区町村の保健活動の推進に資すると考えられることから、協会けんぽの 2012 年度特定健診・特定保健指導データ約 520 万人分を用いて、47 都道府県別および約 1900 市区町村別（政令市は行政区別）のリスク因子の年齢調整平均・該当割合（都道府県別 28 指標）または標準化該当比（市区町村別 18 指標）を計算して地図上に示し、さらに、統計処理技術が十分になくても、国保と協会けんぽのデータを併合して市区町村別標準化該当比の計算と地図作成が容易にできるように、47 都道府県別にエクセルツールを作成し、協会けんぽの支部を通じて各都道府県保険者協議会等に提供している。これらの集計データは膨大なものとなるため、簡単に読み解いていく手順を「読み方入門」として作成した。

また、医療費分析に関する KDB 帳票について、個別の帳票の見方および意義をまとめ、さらに見る際の注意点等について整理し、各保険者で利用しやすくするための解説文書を作成すると共に、体系的に帳票を分析していく方法を示した。

（３）一部モデル市でのデータ分析と活用を試行する。その結果の評価と問題点の整理。

K 県国保連合会の協力のもと、K 市の国保部門・衛生部門および連合会のスタッフと 4

回の検討会を行い、KDB 帳票等を活用して、死因別 SMR や介護データ、健診データによるリスク因子の特徴を分析し、優先すべき健康課題を高血圧と同定し、その背景要因としての飲酒、肥満等の影響を性・年齢階級別に寄与危険割合で明らかにし、対策の優先順位を検討した。その他の地方の 3 市で死因別 SMR や KDB 帳票読み取りの基礎練習を実施した。また、首都圏 2 県の 3 市でも K 市と同様の取り組みを行うための調整を進めている。

首都圏 Y 市における地域保健医療福祉に関連したデータを収集し、市、区、町丁目等「地域」セグメントごとの状況に関するデータとして整理し、地理情報システム（GIS）を活用した地域・地区診断によって見える化する手順を検討した。

（４）市町村担当者に対する人材育成プログラム開発と試行。

昨年度整理した人材育成プログラムの枠組みを踏まえて、上記（１）～（３）で開発した教材を、９県の国保連合会や保険者協議会等主催（市町村等担当者対象）の研修会において使用し、改善すべき点について検討した。

（５）市町村向け人材育成マニュアル・教材案作成。

これまでに作成した教材案については上記の通りであるが、（１）のアンケートに基づく活用場面ごとの“手順書”が重要な教材の一つとなるため、調査を急ぐ必要がある。人材育成マニュアルは、（３）（４）のノウハウを踏まえて次年度に完成させる。

２．研究成果の意義及び今後の発展

（１）KDB の「操作方法」に関する研修会はすでに行われているが、まだ「活用方法」に関するノウハウが十分でない。本研究で保健活動場面ごとの“手順書”が提供されれば、市区町村におけるデータ活用が推進すると期待される。

（２）死因別 SMR や健診データの市区町村地図は、地域の健康課題の把握に役立つ。国保と協会けんぽを合わせた健診データの市区町村地図はこれまで、静岡県や愛知県など一部の県でしか作成されていなかったが、研究班から提供するエクセルツールによって、多くの都道府県での地図作成とそれに基づく地区診断が進むと期待される。

医療費関連の KDB 帳票については、分析と活用がより有意義に行えるようになることが期待できる。今後は、他の保険者や県全体等との比較をできるように、被保険者特性の簡易的な補正の方法を検討し、提案する予定である。

（３）実際に自治体で保健活動を行っている保健師等担当者と議論しながらデータ活用方法を検討しているので、より保健活動の現場に則した教材と活用マニュアルとなることが期待される。また、KDB データ以外に入手可能な地域保健医療福祉に関するデータベースを構築し、GIS を利用して地図上に可視化することを通して、地域の現状把握、保健事業の評価を可能となり、さらに KDB データを有効に組み合わせることによって詳細な検討が可能となる。

（４）（５）作成した教材等は保険者協議会等主催の研修会で活用しながら使用方法を検討しており、最終的には国立保健医療科学院において行われている中央研修によって全国に普及させることが可能になると考えられる。

３．倫理面への配慮

協会けんぽのデータ分析については、国立保健医療科学院研究倫理審査委員会にて非該当の認定を受けている。これから予定している市区町村へのアンケート調査は同委員会の審査を受けたうえで行う。モデル自治体でのデータ活用方法に関する検討は、個人情報が見えない集計データに基づいて行っている。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：3編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) 横山徹爾、藤井仁. 特定健診・特定保健指導の評価とPDCA. 保健医療科学. 2014;63(5) (印刷中)
- 2) Yokoyama T, Rokuro K, Yamazaki I. Regional disparities in metabolic risk factors in Japan・health examination data of 5.2 million SME workers. 第25回日本疫学会学術総会抄録集. 2015.
- 3) 水野智子、杉田由加里、横山徹爾. 市区町村の生活習慣病予防対策に関する保健事業におけるデータ分析・活用の事例調査. 第73回日本公衆衛生学会総会抄録集. 2014, p.376
- 4) 杉田由加里、山下留理子、横山徹爾: 特定保健指導の展開過程における課題と対応方法. 第72回日本公衆衛生学会総会抄録集. 2013, p.320.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
横山徹爾	総括、実施調整、生活習慣病 対策事業の立案	国立保健医療科学院生涯健康研究部、 疫学・生物統計学（国立保健医療科学 院）	部長
川崎千恵	教材の開発	国立保健医療科学院生涯健康研究部、 公衆衛生看護学（国立保健医療科学 院）	主任研究官
杉田由加里	人材育成プログラム開発	千葉大学大学院看護学研究科看護シ ステム管理学専攻地域看護システム 管理学領域、地域看護学（千葉大学）	准教授
水嶋春朔	健診・医療・介護データの活 用法と地域診断マニュアル の作成	横浜市立大学大学院医学研究科 疫 学・公衆衛生学部門、疫学・公衆衛生 学（横浜市立大学）	教授
福田 敬	保健指導の評価ツールの開 発	国立保健医療科学院研究情報支援研 究センター、医療経済学（国立保健医 療科学院）	統括研究官
米澤純子	事業評価ツールの開発	国立保健医療科学院生涯健康研究部、 公衆衛生看護学（国立保健医療科学 院）	主任研究官

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

課題番号 H24-心筋-一般-001

研究代表者 帝京大学医学部救急医学講座 主任教授
坂本 哲也

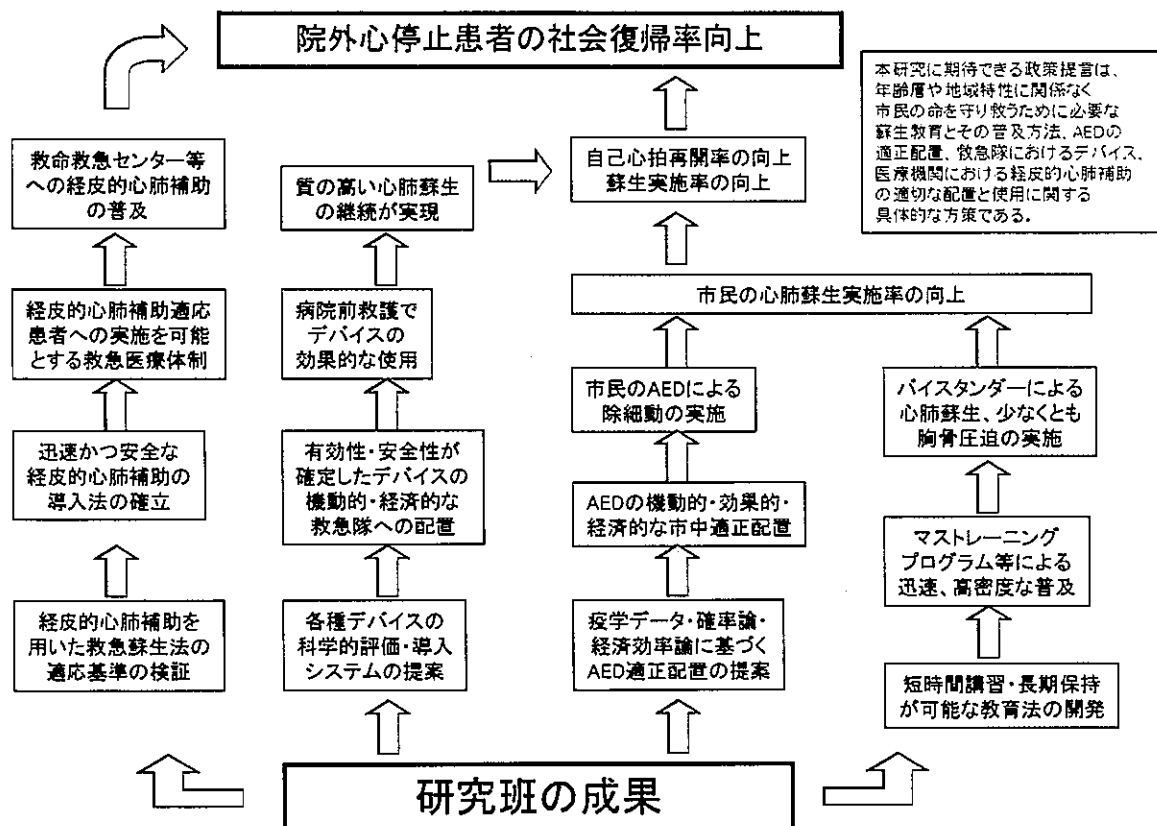
1. 本年度の研究成果

循環器疾患の救命率を向上するためには、死亡例の多くを占める突然の心停止患者の予後改善が不可欠である。救命の連鎖を強化するためには、市民、救急隊員、医師が救急蘇生法を一貫して効果的に行う戦略を構築しなければならない。市民における普及啓発の研究では、短時間で胸骨圧迫と自動体外式除細動器（AED; automated external defibrillator）の操作法を指導する教育プログラムのモデル地域である豊中市では、予定通りの住民に心肺蘇生講習を提供し、平成 25 年 12 月末までに対象人口の 15.1% に達した。市民によって現場で CPR が行われた時の良質な CPR の実施割合は平成 22 年の 42.9% から 25 年には 63.4% まで有意に増加した。また、わが国における AED の累積販売数（約 53 万台、うち PAD として約 42 万台）を都道府県ごとに集計するとともに、その適正配置を医療経済から明らかにするため、モンテカルロ法を用いて増分費用対効果比を 879 万円（95%信頼区間 797 万円-971 万円）と算出した。更にこの結果および名古屋市及び福岡市の施設種別毎の利用者数、心停止数、除細動適応数等から施設利用者数に応じた施設別の AED の必要台数について算出した。救急救命士による救急救命処置については、特定行為の実施が社会復帰率の向上をもたらすかが国際的な議論となっている。救急蘇生統計からは病院前のアドレナリン投与は心拍再開率を増やすが社会復帰には不十分であることが示され、声門上気道デバイスの病院前における使用の問題改善に取り組んだ。医師による心肺蘇生補助装置を用いた高度救命処置（ECPR; extracorporeal cardiopulmonary resuscitation）は、先行研究である SAVE-J 登録症例（平成 20 年 9 月～平成 23 年 9 月）を用いて費用対効果を検証した結果、SAVE-J の適格規準を満たす症例は社会復帰率が向上するものの費用対効果に優れているとは言えず、費用対効果を考慮した適応規準を考慮すべきであると考えられた。ECPR の成功率と安全性の向上のために、SAVE-J に参加していた 26 施設の医師を対象に ECPR 時の血管カニューレーションに関するアンケート調査をもとにして、ECPR を行うために術者に必要とされる技術レベルを検討した。小児の蘇生については、児童生徒の心原性院外心停止の疫学像解明にむけ、前年度アンケート調査をふまえた登録事業データベースを完成させた。学校 AED・心臓検診有効活用への道を開くと考えられる。乳児院外心停止対策としては、市民啓発に加え口頭指導・病院前救護・死因検索体制が必要となる。また、わが国の小児院内心停止の病棟発生が多く転帰が悪いことが国際比較で示され、病院安全の観点からの今後の重要課題も示された。新生児の蘇生については、新生児医療関係者に新生児心肺蘇生法を習得させるための教育方法・再履修制度を提言した。平成 25 年度はインストラクターマニュアルの全面改定を行った。26 年度に実施した受講生の追跡調査では I コース受講後 6 か月のインストラクター活動回数は旧 I コース受講者 33.9%（20/59 人）であったのに対して新 I コース受講者 61.3%（157/256 人）と有意に増加（** $p<0.01$ ）しており、6 か月以内に 5 回以上活動のインストラクターも 10 名/256 人（旧コースでは 0 名）いて新教育制度の有用性が実証された。仮死後の低酸素性虚血性脳症に対する低体温療法の普及のための全国規模の講習会を平成 26 年度は 2 回実施した。新生児低体温療法の Web 登録システムへの参加施設は 153 に増

加し 347 症例が一次登録され、313 例で登録が完了した。「超早産児の臍帯血ミルキングに関する多施設共同ランダム比較試験」は 214 例で登録を終了し、主要評価項目である生後 28 日未満の赤血球輸血の頻度(34% vs. 55%; $p < 0.01$)、および輸血回数(1.1 ± 1.6 vs. 1.8 ± 2.1 ; $p = 0.02$)は有意にミルキング群で低下が見られた。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

成人および小児に対する心肺蘇生法の迅速で効果的な普及法の確立により市民による救命処置実施率が向上することにより、年齢層や地域特性に関係なく市民の命を守り救うことが期待される。AED の適正配置を明らかにすることにより経済的負担の少ない計画的配備が可能となり、院外心停止傷病者の社会復帰率の向上に貢献することが期待される。救急隊員による救急蘇生法の問題点を明らかにし、より効果的な救急救命処置が行われるための方策も重要である。病院到着後は ECPR により 1 か月後と 6 か月後の社会復帰率を含む転帰の改善が得られ、その費用対効果は社会的に容認できる範囲のものであった。地域の中で ECPR、冠動脈インターベンションや低体温療法などが常時可能な医師の教育を充実させることで、施設を計画的に配備することが可能となれば、国民の保健・医療の向上への大きな貢献が期待される。救命救急センターの施設基準や、ドクターヘリ等による救命救急センターへの患者搬送基準などにも直接反映させることが期待される。また、ECPR の適応限界を明らかにすれば、不適切な治療による医療費を抑制することも期待される。新生児蘇生法についての研究では、科学的根拠に基づく日本版新生児蘇生法ガイドラインの開発と普及、仮死後の低酸素性虚血性脳症に対する標準的な低体温療法の普及に加え、登録症例の解析結果から予後改善につながる対応策をフィードバックすることにより、受傷児がさらに理想に近い管理を受けられるようになり、更に死亡と後遺症を減少させることが期待できる。



3. 倫理面への配慮

症例登録などの疫学研究では、疫学研究に関する倫理指針における観察研究の記載に従い、ポスター等により研究実施の情報公開とデータ利用を拒否する機会を提供することを原則とするとともに、個人情報保護には最大限の配慮を行った。ECPR や低体温療法などのインフォームドコンセントは原則として家族に対して行ったが、心肺停止治療中という状況の厳しい時間的制約の中で、家族との接触が間に合わなければ患者の利益を最大限に考慮した上で医学的に導入を判断し、家族と接触でき次第、導入の必要性について丁寧に説明した。データ提供の同意については、登録医療機関の疫学研究に関する規則に従った。有害事象には状況に応じて最適の医療行為を行った。早産児の臍帯血ミルキングに関する多施設共同ランダム比較試験では、対象となる可能性のある胎児の両親に対し出生前に研究内容について十分な説明を行い、両親の理解が得られ研究への参画の意志を確認された場合にのみランダム化の対象とした。アンケート調査、消防からデータ収集をする院外心停止例の調査では連結不可能匿名手法を用いて実施した。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：7編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) SAVE-J Study Group, Sakamoto T, Morimura N, Nagao K, Asai Y, Yokota H, Nara S, Hase M, Tahara Y, Atsumi T. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with out-of-hospital cardiac arrest: A prospective observational study. *Resuscitation*. 2014 Jun;85(6):762-8.
- 2) Kaneko H,, Hatanaka T, Nagase A, Marukawa S Sakamoto T: A Sensitivity Analysis of Incremental Cost-Effectiveness Ratio of the Nationwide Public Access Defibrillation Program in Japan. American Heart Association Scientific Sessions 2013, Chicago, Nov 15-16 2014.
- 3) Iwami T, Kitamura T, Nishiyama C, Shimamoto T, Kawamura T, Marukawa S, Sakamoto T. Wider Dissemination of CPR training with Chest Compression-only CPR and Changes in Bystander CPR in a Community. at the 2014 American Heart Association Scientific Session, Chicago, Illinois, Nov 17, 2014
- 4) Nakahara S, Tomio J, Takahashi H, Ichikawa M, Nishida M, Morimura N, Sakamoto T. Evaluation of pre-hospital administration of adrenaline (epinephrine) by emergency medical services for patients with out of hospital cardiac arrest in Japan: controlled propensity matched retrospective cohort study. *BMJ*. 2013 Dec 10;347:f6829.
- 5) Iwata O, Takenouchi T, Iwata S, Nabetani M, Mukai T, Shibasaki J, Tsuda K, Sobajima H, Tamura M. The Baby Cooling Project of Japan to Implement Evidence-Based Neonatal Cooling? I need that to go forward with production. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2014 Sep 26.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
坂本 哲也	研究の計画・統計学的評価・総括 全般的評価	帝京大学医学部・救急医学・蘇生学(帝 京大学医学部)	教授
丸川征四郎	医療経済から見た AED の適正配 置に関する研究	医誠会病院 近畿大学・救急・災害医学	病院長 客員教授
長尾 建	PCPS と低体温療法・冠動脈イン ターベンションの併用に関する 研究	日本大学医学部駿河台日本大学病院 循環器科・救急医学(日本大学医学 部)	教授
森村 尚登	院外心停止患者に対する PCPS 登録と費用対効果に関する研究	横浜市立大学大学院・救急医学・集中 治療医学(横浜市立大学大学院)	教授
長谷 守	必要時に迅速かつ安全に PCPS を開始できるようにするための 研究	札幌医科大学医学部・救急医学講座・ 循環器・腎臓・代謝内分泌内科兼任	講師
畑中 哲生	AED 適正配置の実態把握と理論 的評価法に関する研究	救急救命九州研修所・麻酔科学	教授
石見 拓	救急蘇生法の迅速で効果的な普 及法に関する研究	京都大学環境安全保健機構 附属健 康科学センター・救急医学、臨床疫学、 循環器内科学	准教授
清水 直樹	小児・乳児の救急蘇生法の効果的 普及に関する研究	東京都立小児総合医療センター 救 命・集中治療部・小児救命集中治療	部長
横田 裕行	心肺蘇生法の普及における関連 デバイスに関する研究	日本医科大学大学院医学研究科外科 系救急医学分野・救急医学(日本医科 大学)	教授
田村 正徳	国際標準に基づく日本版新生児 蘇生法ガイドラインの確立・普及 とその効果の評価に関する研究	埼玉医科大学総合医療センター・小児 科学	教授

**研究課題名 追跡終了後コホート研究を用いた共通化データベース基盤整備と
その活用に関する研究**

課題番号 H25-循環器等（生習）一般-003

**研究代表者 北海道大学大学院 医学研究科 教授
玉腰 暁子**

1. 本年度の研究成果

1.資料・データベースの二次利用の現状と課題の整理

1-1. 米国における二次データ利用の現状

米国では、電子カルテデータ、レセプトデータのみならず、コホート研究データについても公開が始まっている。公開データを用いることで、コホート研究を1から始めるのに比べ少ない労力で研究を行うことが可能である。また、NHLBI から研究費を受けて行われた RCT とコホート研究を含めた全てのデータを最大利用することを意図して、Biologic Specimen and Data Repository Information Coordinating Center を事務局としたデータデポジトリが行われている。データ提供にあたっては、インフォームド・コンセントに沿った形にすること、個人同定情報は削除すること、地域情報は外すことなどがガイドラインで規定され、National Death Index などにより同定された死因情報も提供されている。このデポジトリでは、試料・情報二次利用希望者は倫理審査を受けた上で、HP 上で各研究の詳細を確認し、自身の用いたい研究に対しリクエストをすることができる。このシステムにより、すでに他国からの申請も含め多くの研究が実施されている。

1-2. 日本における公的統計の利用

公的統計は、その体系的かつ効率的な整備及びその有用性の確保を図ることを目的とする統計法で規定されている。2007 年の全部改正にあたっては、社会の情報基盤としての統計というコンセプト、そしてそれを実践するための統計データの利用促進、特に二次利用に積極的に取り組むことが盛り込まれた。そのため現在では、秘匿しない調査票情報の提供のみならず、オーダーメイド集計や匿名データの利用が推奨されている。一方、現在国内のほぼ全てのコホート研究で、死因情報は人口動態統計調査の利用手続きを経て入手されていることから、利用にあたっては統計法のしほりを受ける。統計法では、入手したデータを更に別の二次利用（提供）に供することを禁じているため、現行の統計法の下では、追跡が終了したコホート研究に追跡結果（死因情報）をつけたデータセットを公開利用することは不可能である。また、共同研究として行う場合には、利用者の届け出、公的研究費の裏づけが求められる。

1-3. バイオサイエンスデータベースセンター（NBDC）によるヒトデータ収集と公開

国内のライフサイエンス分野のデータベースとりまとめとして JST の中に 2011 年、NBDC が設立され、その業務の一環として、2013 年 10 月からヒトデータベースの収集・公開も行われている。文部科研、厚労科研等で実施された研究に対し登録が推奨されていることもあり、東北メディカル・メガバンク、バイオバンク・ジャパン等で得られたデータの登録が進められている。取り扱われるデータは公開を前提としたヒトに関するあらゆるデータであるが、オープンデータと制限公開データに分類され、いずれも匿名化されていることが条件となる。また、データ提供/利用者が先に所属機関の倫理審査を受けていることを前提として、データ提供/利用に関する審査そのものは NBDC が行う。データベースへの提供には原則として対象者からの同意を必要とするが、既に進んでいる研究に考慮し、当面の間は所属機関の倫理審査委員会での承認でよいとされている。

1-4. 社会学分野のデータアーカイブ整備と活用状況

社会科学研究の中では、オリジナルデータを収集・解析すること以上に、公開されているデータアーカイブを用いた二次分析が一般的になりつつある。その背景には、調査研究の際に収集したすべての変数を利用することは困難であり、そこに着目したオリジナルな二次分析の意義への理解が研究者間で広く共有されてきたことがある。国内外には社会科学系データアーカイブを収集、整理保管、提供する機関が複数存在し、それぞれ異なる特徴を持っている。例えば東京大学社会科学研究所では、実証的社会科学研究の発展を意図し、調査データの寄託依頼、提供のためのデータクリーニングや変数加工(秘匿処理含む)、メタデータと公開用データセットの作成といった一連の作業のみならず、公開データリストと検索システムの構築、利用状況の整理公開、データ利用普及活動、二次分析のための教育や国際連携も含めた体制が整えられている。この運営費用には、研究拠点として文部科学省からの研究費ならびに東京大学社会科学研究所の運営費が当てられ、SSJ (Social Science Japan) データアーカイブ作業に従事する人員は、寄託 1 人、データ加工 4 人と学術支援専門職員 3 人となっている。所属教員は、研究とアーカイブに関わる業務をおおよそ半々でこなしている。データアーカイブには現在約 1600 件のデータセットが寄託されており、二次利用希望者への提供数は 2013 年度 1 年間で 2700 件にのぼっている。

1-5. 試料・情報の二次利用に関する説明と同意

新しく開始される研究では、二次利用まで見越した同意を取得することが望ましい。研究開始時点では詳細は決まっていないことも多いが、広範同意で二次利用に関する同意も得、実際に二次利用を進める際には倫理審査委員会など第三者の意見も聞いたうえでオプト・アウト方式(研究に関する情報を公開し、拒否権を保障する)を採用することが推奨される。一方、既に進んでいるコホート研究では、そのような二次利用を想定していないことが多く、一次同意の範囲では二次利用をカバーできていない。そのような試料・情報であっても有効に研究に活用するためには、対象地域や対象者に対する情報公開を多面的かつ十分に行ったうえで拒否権を保障することが重要と考えられる。また、二次利用者も研究にあたって情報公開を行うとともに、試料・情報提供者に対し、研究成果に関する報告や有用な個別結果の返却等、できるだけ利益を還元するよう務めることも必要であろう。

1-6. 試料・情報二次利用に必要な研究倫理教育

二次利用に供される試料・情報の特徴を考えると、データアーカイブを用いて研究を行う二次利用者に対しては、一次収集者の苦勞を知ること、試料・情報の背後には一人ひとりの生身の人間がいることを知ること、ヒト試料研究一般に求められる倫理性を理解すること、各ステークホルダーに課せられる倫理的責務を知ること、知財・オーナーシップ等についての適切な知識を持つこと、データ不正等の罪深さを知ること、情報倫理について理解することを目指した研究倫理教育が必要と考えられた。

1-7. 試料・情報二次利用に関連する知財

ヒト由来生体試料は、細胞や血液といった形でそのヒトの中にあるときは、当然そのヒトに帰属する。しかし、研究利用に関する説明が行われ、同意を得た上で採取された試料は、インフォームド・コンセントで示された条件で使用するという約束の下でドナーが譲渡したものと考えられる。また、その試料・情報を用いて研究が行われた場合、研究によって試料・情報に付加価値がつく。したがって、いったん研究に提供された試料・情報を用いて行われた研究の成果として知的財産権が発生した場合、その権利は試料・情報提供者ではなく、研究者(研究機関)に帰属すると考えるのが適切であり、対象者への説明時点で述べておくべき内容である。バンクや共同研究の形で提供される試料・情報を用いた二次

利用で開発された研究成果に関する特許権の分配方法については、事前に取り決めに交わしておくのが望ましい。一次情報収集者の努力、バンク運用者の作業を考えると、そこにどう報いるかを二次利用者は常に意識することも重要である。このことは特許権の配分のみならず、論文の共著者に加えるかどうか、謝辞に述べるかどうかも含めて求められる。

2.一意性の検討

三府県コホート対象者 10 万人強について 204 変数を分析対象として検討したところ、変数を 1 つずつ個別に見た場合の一意性は小さかったが、全変数を組み合わせた場合、一意であるレコード数は対象者の約 99.98%であった。一変数で見た場合、一意性には、10 年観察終了日のように、分類数が大きいことでそれぞれに振り分けられる個体数が少なくなるため生じる一意と、出産人数が 20 人というように、疫学的にまれな属性の個体が存在したために生じる一意の大きく 2 パターンが存在した。

複数のコホートが共同で実施している JALS のデータを用いて、死亡者約 5000 人の性、ベースライン時年齢、死亡時年齢、地域、死亡年データによる個人特定可能性につき検討した。性、ベースライン時年齢単独での特定性は低かったが、死亡時年齢が 40 歳代もしくは 90 歳代後半と数が少ない場合や小規模コホートの対象者で特定可能性が高くなった。また死亡年月日を月までで丸めた場合でも個人が一意に特定される場合が観察されたことから、死亡者の集計にあたっても市町村規模、年齢階級等の考慮が求められる。

これらの検討結果から、一意性は容易に避けられるものではなく、利用の際には一意性があるものと考えて対応することが必要と考えられた。

3.追跡が終了したコホート研究データをアーカイブ化する意義

国民の税金を投入し、多くの人手と長期の追跡を経て構築されたコホート研究データをアーカイブ化、広く利用可能にすることにより、研究の透明性確保、第三者による研究結果の検証、若手の育成に寄与するのみならず、研究の無駄・重複を減らし、必要な公費・労力を新しい有意義な研究に向けるという意義もある。一方で、そのために必要な対象者からの同意のあり方、社会への説明、寄託先の体制整備、二次利用者の教育と普及に向けての広報・啓発活動、提供データの標準化などが課題といえる。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

統計法の規定から、人口動態統計資料から得られた死因情報をコホート研究のアウトカムとして公開利用することはできないことが明らかとなった。そのため、コホート研究データをアーカイブ化し二次利用を進めるためには、死因情報のソースとなる人口動態統計調査の統計法内における位置づけを変更することが必要である。例えば米国では、既に死因情報付きのデータセットがアーカイブ化、利用可能となっていることから、今のままでは日本の疫学研究は後塵を拝することとなる。公的研究費により実施されたバイオサイエンス分野の研究では、現在二次利用のために終了後に公開用データベースに登録することが求められていることから、現状を学会あるいは関係省庁に伝え続け、改革を促すことが重要と考えられる。なお、平成 25 年 12 月に成立した「がん登録等の推進に関する法律」では、死因情報を「死亡者情報票」として、「人口動態統計調査票」とは別の情報と定義することで、届出を行った医療機関に死因情報を還元することを可能にしている。

一方で、このような情報を含まない疫学研究データの二次利用を促進するために、日本疫学会統計利用促進委員会と共同で、アーカイブデータを外部に委託して管理・運営する際に定めておくべき内容を整理し、試験運用を開始した。ここでの運用経験も参照しつつ、ルール設定、研修教育、人材育成、データベースの構築と管理・運用システムの構築等が

必要と考えられる。

3. 倫理面への配慮

本研究は、追跡が終了したコホート研究を扱うものであるが、現在までのところ、個別データを統合する作業には入っておらず、個人情報を取り扱っていない。各コホート内での一意性の検討等は、それぞれの担当者がその研究の範囲内で実施している。今後、データアーカイブ化が進む場合には、各コホート研究担当者により個人が特定できない形（連結不可能匿名化）に加工した上で、取り扱う。いずれの研究も開始から数十年が経過しており、この共通化データ作成に際し、対象者に再度同意を求める措置は現実的ではない。そこで、それぞれの研究の置かれた状況（説明同意手順など。ただし、ほとんどの研究は開始時点で現在のような対象者への説明同意を得ることを条件とはされていなかった）を勘案し、生じる問題点とその対応策を検討しながら、共通化するために満たすべき条件を策定する。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：7編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Fukao A, Tsubono Y, Komatsu S, Tsuji I, Minami Y, Hisamichi S, et al. A cohort study on the relation of lifestyle, personality and biologic markers to cancer in Miyagi, Japan: Study design, response rate and profiles of the cohort subjects. J Epidemiol 1995;5:153-7.
- 2) 大橋靖雄, 上島弘嗣, 原田亜紀子, 日本動脈硬化縦断研究グループ. メタアナリシスによる大規模コホート統合研究. 医学のあゆみ. 2003;207:477-481.
- 3) Marugame T, Sobue T, Satoh H, Komatsu S, Nishino Y, Nakatsuka H, Nakayama T, Suzuki T, Takezaki T, Tajima K, Tominaga S. Lung cancer death rates by smoking status: Comparison of the Three-Prefecture Cohort study in Japan to Cancer Prevention Study II in the USA. Cancer Sci 2005;96:120-126.
- 4) Tamakoshi A, Ozasa K, Fujino Y, Suzuki K, Sakata K, Mori M, Kikuchi S, Iso H, for the JACC Study Group: Cohort profile of the Japan Collaborative Cohort Study at the final follow-up. J Epidemiol 2013;23:227-232.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
玉腰 暁子	研究統括 JACC Studyの整理	北海道大学大学院医学研究科 疫学・公衆衛生学（北海道大学）	教授
辻 一郎	宮城コホートの整理	東北大学大学院医学系研究科 公衆衛生学（東北大学）	教授
磯 博康	JACC Studyの整理	大阪大学大学院医学系研究科 公衆衛生学（大阪大学）	教授
祖父江友孝	三府県コホートの整理	大阪大学大学院医学系研究科 がん疫学（大阪大学）	教授
大橋靖雄	JALS研究の整理	中央大学理工学部人間総合理工学科 (中央大学)	教授

研究課題名 社会的要因を含む生活習慣病リスク要因の解明を目指した国民代表
 集団の大規模コホート研究：NIPPON DATA80/90/2010
課題番号 H25-循環器等（生習）-指定-022
研究代表者 国立大学法人滋賀医科大学 社会医学講座公衆衛生学部門 教授
 三浦 克之

1. 本年度の研究成果

本研究は以下の3つを主目的として平成25年度より5年計画にて実施するものであり、本年度が2年目にあたる。すなわち、①2010年国民健康・栄養調査約3,000人のコホート研究であるNIPPON DATA2010において、脳卒中、心筋梗塞、糖尿病等の長期発症追跡および2010年国民生活基礎調査データとの突合を進め、社会的要因、生活習慣、危険因子と生活習慣病発症リスクとの関連を明らかにする。②1980, 1990年の循環器疾患基礎調査、国民栄養調査約18,000人のコホート研究であるNIPPON DATA80/90を継続し、国民生活基礎調査データも活用して、社会的要因を含むリスク要因と長期の循環器疾患死亡リスク、健康寿命との関連を明らかにする。③1980年以後、過去30年間にわたる国民の生活習慣病リスク要因および生活習慣の推移を明らかにする。5年計画1-2年目の平成25-26年度においてそれぞれの目的において以下の成果をあげた。

①-1. NIPPON DATA2010対象者の3年目追跡調査（回収数2536件、98%）、4年目追跡調査（11/17時点で回収数1984件、78%）を実施した。発症報告例における医療機関二次問い合わせを実施し、累計で脳卒中41件、心疾患115件、糖尿病104件の発症情報を得た。脳卒中、心疾患、糖尿病の発症についてイベント判定小委員会において判定作業を実施し、合議により最終判定を進めた。

①-2. NIPPON DATA2010ベースラインデータにおける社会的要因と生活習慣、危険因子との関連分析を進めた。学歴、婚姻状況と喫煙習慣、あるいは尿中ナトリウム、カリウム排泄量との関連が明らかとなった。また、高血圧有病リスク、高血圧未治療リスク、高血圧コントロール不良リスクと職業、婚姻、学歴、世帯収入との関連を明らかにした（図1）。さらに、家庭血圧測定の実況、行動記録に基づく身体活動量の現状を明らかにした。

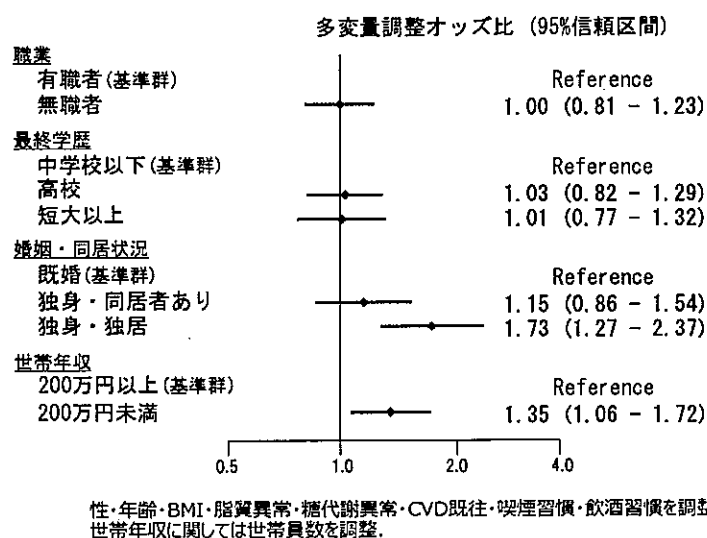


図1. 社会的要因と高血圧有病リスク(NIPPON DATA2010横断解析)
 佐藤教、ほか、日本高血圧学会総会 2014

①-3. NIPPON DATA2010対象者において同年に実施された国民生活基礎調査データの使用申請を行い、両データを突合し、社会的要因を中心とする解析を進めた。

②-1. NIPPON DATA80の24年追跡データにて、魚介類由来のn-3系脂肪酸（EPAおよびDHA）摂取量が高いほど、長期の循環器疾患死亡リスクが低いことを明らかにした（Miyagawa, et al. *Atherosclerosis* 2014）（図2）。本研究結果はNHKニュースウォッチ9および新聞各紙にて全国報道された。また、同じく24年追跡データの分析において、血清総コレステロールと長期の冠動脈疾患死亡リスクとの有意な正の関連を確認し、高コ

レステロール血症(220mg/dl 以上)による冠動脈疾患死亡の集団寄与危険割合が 10.6%であることを明らかにした (Sugiyama, et al. *J Atheroscler Thromb* 2014)。このほか、メタボリックシンドロームの循環器疾患死亡リスクへの影響の米国 NHANES コホートとの比較 (Liu, et al. *Am J Cardiol* 2014)、ヘモグロビン A1c と長期循環器疾患死亡リスクとの関連 (Sakurai, et al. *Diabetes Care* 2013)、各種心電図所見の循環器疾患死亡リスクとの関連などを、NIPPON DATA80/90 のデータを用いて明らかにした。

②-2. NIPPON DATA90 の 22 年後の ADL・QOL 追跡調査データを整理し、データベースを完成した。

③ 1980 年から 2010 年までの 30 年間、あるいは 1961 年から 2010 年までの 50 年間の循環器疾患基礎調査における各種危険因子の推移解析を進めた。国民の血圧の最長 50 年間の推移の解析結果 (Miura, et al. *Circ J* 2013) は、平成 26 年 4 月に発表された日本高血圧学会による「高血圧治療ガイドライン 2014」に掲載されて活用された (図 3)。国民の平均血圧値は特に収縮期血圧の大きな低下

が過去 50 年間で認められたが、近年中年以上の男性の高血圧有病率に低下が見られないこと、治療率、コントロール率は上昇傾向だが未だ不十分であることなどが明らかになった。一方、国民の血清コレステロール値の長期推移についても解析し、男性では血清総コレステロール値の上昇傾向が過去 30 年間で続いていること、男女とも HDL コレステロール値が過去 20 年間で上昇傾向であることなどを明らかにした。これらの結果は、日本循環器病予防学会による「循環器病予防ハンドブック」に掲載されて活用された。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

NIPPON DATA 2010 における発症追跡は本年度 4 年目となり、本研究期間中に 7 年目に達する。今後、最新の国民集団における脳卒中、心筋梗塞、糖尿病の発症要因を明らかにできる。また、NIPPON DATA2010 における社会的要因と生活習慣、リスク要因との横断解析が進んでおり、さらに 2010 年国民生活基礎調査データとの突合も進めた。今後、社会的要因と生活習慣病リスクとの関連が明らかにできれば、健康日本 21 (第 2 次) における健康格差縮小のための施策立案に役立てることができる。

一方、NIPPON DATA80 の追跡期間はすでに 29 年、NIPPON DATA90 は来年度 25 年

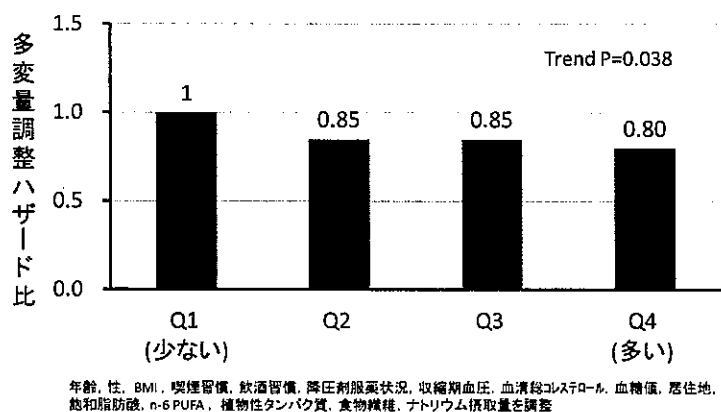


図2. 魚介類由来の脂肪酸(EPA+DHA)摂取量と循環器疾患死亡リスク (NIPPON DATA80、24年追跡、男女計)

Miyagawa N, et al. *Atherosclerosis* 2014

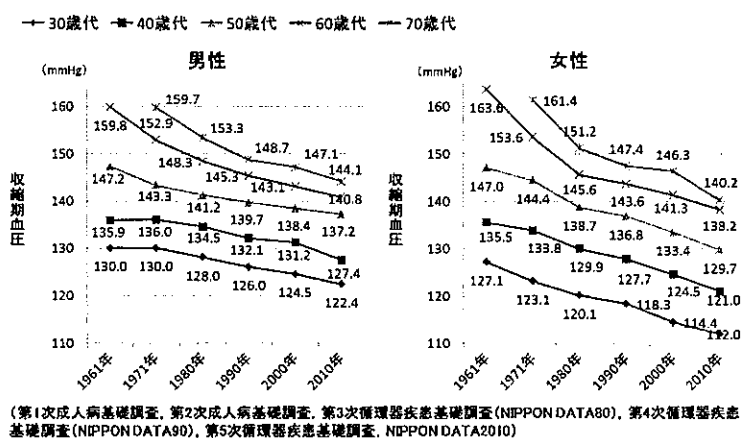


図3. 性・年齢階級別の収縮期血圧平均値の年次推移(1961-2010年)

Miura K, et al. *Circ J* 2013

目追跡を予定しており、国内最長のコホート研究の一つとなるため、若年時の生活習慣や危険因子の長期の影響を明らかにできる。特に各種栄養素、食品群、食事パターンの影響の解析を推進し、健康寿命延伸に有効な健康的日本食確立のためのエビデンスを創出してゆく。さらに、NIPPON DATA90の22年後のADL追跡結果の解析を進め、介護予防のためのエビデンスも明らかにする。

血圧、血清コレステロール値など循環器疾患リスク要因の1980年から2010年まで30年間の推移はわが国の厚生労働行政における貴重な資料となるものであり、高血圧診療ガイドラインにも活用されたが、さらに関連要因の解析を進める。

また、本研究からの知見をマスコミ等を通じて国民に分かりやすい形で発信し、生活習慣修正やリスク要因管理の必要性を国民に示してゆく。

3. 倫理面への配慮

NIPPON DATA 2010は参加者個人から書面による同意を得て実施しており、研究計画は滋賀医科大学倫理審査委員会の承認を得ている。NIPPON DATA80/90は1994年から継続されており、関係省庁の承認と滋賀医科大学倫理審査委員会の承認を経て実施されている。両研究とも個人情報には滋賀医科大学にて厳重に管理され、電子データは外部と断絶されたサーバに厳重に保管されている。本研究は文部科学省・厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して実施している。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：8編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Sugiyama D, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Okuda N, Nakamura Y, Hozawa A, Kita Y, Kadota A, Murakami Y, Miyamatsu N, Ohkubo T, Hayakawa T, Miyamoto Y, Miura K, Okayama A, Ueshima H; NIPPON DATA80/90 Research Group. Risk of Hypercholesterolemia in Patients with Cardiovascular Disease and the Population Attributable Fraction in a 24-year Japanese Cohort Study. *J Atheroscler Thromb*. 2014 (in press)
- 2) Miyagawa N, Miura K, Okuda N, Kadowaki T, Takashima N, Nagasawa SY, Nakamura Y, Matsumura Y, Hozawa A, Fujiyoshi A, Hisamatsu T, Yoshita K, Sekikawa A, Ohkubo T, Abbott RD, Okamura T, Okayama A, Ueshima H; NIPPON DATA80 Research Group. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids intake and cardiovascular disease mortality risk in Japanese: a 24-year follow-up of NIPPON DATA80. *Atherosclerosis*. 2014; 232(2): 384-9.
- 3) Liu L, Miura K, Fujiyoshi A, Kadota A, Miyagawa N, Nakamura Y, Ohkubo T, Okayama A, Okamura T, Ueshima H. Impact of metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease mortality in the United States and in Japan. *Am J Cardiol*. 2014; 113(1): 84-9.
- 4) Sakurai M, Saitoh S, Miura K, Nakagawa H, Ohnishi H, Akasaka H, Kadota A, Kita Y, Hayakawa T, Ohkubo T, Okayama A, Okamura T, Ueshima H; NIPPON DATA90 Research Group. HbA1c and the risks for all-cause and cardiovascular mortality in the general Japanese population: NIPPON DATA90. *Diabetes Care*. 2013; 36(11): 3759-65.

- 5) Miura K, Nagai M, Ohkubo T. Epidemiology of hypertension in Japan: where are we now? *Circ J*. 2013; 77(9): 2226-31.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
三浦 克之	研究の総括、研究全体の計画と遂行・NIPPON DATA2010 分析及び追跡事務局管理	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門・公衆衛生学（滋賀医科大学）	教授
上島 弘嗣	研究の共同総括、研究全体の計画と遂行・NIPPON DATA80/90 分析及び追跡事務局管理	滋賀医科大学アジア疫学研究センター・循環器疾患の疫学（滋賀医科大学）	特任教授
岡山 明	研究の共同総括、2010 年調査の分析	生活習慣病予防研究センター・生活習慣病の予防（生活習慣病予防研究センター）	代表
岡村 智教	研究の共同総括、国民生活基礎調査突合検討	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学・疫学・公衆衛生学（慶應義塾大学）	教授
大久保孝義	NIPPON DATA2010 調査の発症データ整備と分析・国民生活基礎調査突合検討	帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・公衆衛生学・疫学（帝京大学）	教授
奥田奈賀子	NIPPON DATA2010 の栄養データ管理・栄養疫学解析	人間総合科学大学健康栄養学科・栄養疫学（人間総合科学大学）	准教授
尾島 俊之	NIPPON DATA2010 の社会的要因分析	浜松医科大学医学部健康社会医学講座・公衆衛生学・疫学（浜松医科大学）	教授
門田 文	2010 年調査の追跡業務遂行	滋賀医科大学アジア疫学研究センター・糖尿病・循環器疫学（滋賀医科大学）	特任准教授
喜多 義邦	NIPPON DATA80/90 の長期追跡データ管理	敦賀市立看護大学看護学部看護学科・循環器疾患の疫学（敦賀市立看護大学）	准教授
清原 裕	NIPPON DATA80/90 の循環器リスク解析	九州大学大学院医学研究院環境医学分野・生活習慣病の疫学（九州大学）	教授
斎藤 重幸	NIPPON DATA80/90 の循環器リスク解析	札幌医科大学保健医療学部看護学科基礎臨床医学講座・内科学・予防循環器病学（札幌医科大学）	教授
坂田 清美	NIPPON DATA80/90 の栄養疫学解析	岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座・疫学・公衆衛生学（岩手医科大学）	教授
中川 秀昭	NIPPON DATA80/90 の栄養疫学解析	金沢医科大学医学部公衆衛生学講座・公衆衛生学・疫学（金沢医科大学）	嘱託教授
中村 保幸	NIPPON DATA2010 の栄養疫学解析	京都女子大学家政学部生活福祉学科・循環器内科学・循環器疫学（京都女子大学）	教授
西 信雄	NIPPON DATA2010 の栄養疫学解析・社会的要因分析	国立健康・栄養研究所国際産学連携センター・社会疫学（国立健康・栄養研究所）	センター長
早川 岳人	NIPPON DATA80/90 の長期追跡データ管理・健康寿命分析	福島県立医科大学衛生学・予防医学講座高齢者 ADL・QOL（福島県立医科大学）	准教授
藤吉 朗	調査全般の中央事務局業務遂行	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門・公衆衛生学・疫学（滋賀医科大学）	准教授
資澤 篤	NIPPON DATA2010 の循環器リスク解析	東北大学東北メディカル・メガバンク機構予防医学疫学部門・疫学・公衆衛生学（東北大学）	教授
宮松 直美	NIPPON DATA2010 のリスク要因データ分析	滋賀医科大学看護学科臨床看護学講座・成人保健学（滋賀医科大学）	教授
宮本 恵宏	NIPPON DATA80/90 の循環器リスク解析	国立循環器病研究センター予防健診部循環器病疫学（国立循環器病研究センター）	部長
村上 義孝	NIPPON DATA2010 データ管理に関する指導・助言および解析	東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野・生物統計学・保健統計学（東邦大学）	教授
由田 克士	2010 年国民健康・栄養調査データ結合管理	大阪市立大学大学院生活科学研究科食・健康科学講座公衆栄養学・公衆栄養学（大阪市立大学）	教授

研究課題名 人口構成、社会経済状況、生活習慣の変化を考慮した疾病構造と
経済的負担の将来予測

課題番号 H25-循環器等(生習)―一般―002

研究代表者 東京大学大学院 医学系研究科 特任教授
井上 真奈美

1. 本年度の研究成果

本研究の目的は、今後予想される人口構成、社会経済状況、生活習慣の変化を同時に考慮して、2050年頃までの死亡及び主要生活習慣病の罹患に基づいて、疾病構造の動向を予測することである。特に、死因構成と主要生活習慣病である循環器疾患・がんの罹患に焦点を当て、健康日本21(第2次)に関連する危険因子の変容シナリオによる死因や疾病構造の変化とその経済的負担を示すことにより、今後わが国に求められる健康増進施策のあり方に資すると同時に、自治体の健康増進施策への活用をめざすものである。

本年度までに、本研究の根幹となる予測に必要な各種情報を入手し、生活習慣・行動、検査値等の各項目の変容シナリオを決定した。具体的には、政府統計資料(国民健康・栄養調査、人口動態統計)について、承認手続きを経た上で個票データとして入手し、また、集計値として公開されている特定健診結果や国勢調査情報や2050年までの性年齢階級別人口構成(実測値及び将来推計値)、がん罹患全国推計値(地域がん登録全国推計値)を順次ウェブサイトや報告書より入手した。全国値の存在しない循環器疾患発症統計については、地域コホート研究を統合することによる循環器疾患発症率推計の妥当性を検討した。予測方法の候補として回帰モデル及びシステム・ダイナミックスモデルの2法を想定しており、まず、方法の確立している回帰モデルでの予測を試みている。

本年度は、まず、収集した資料を基に、実際に予測推計の段階で必要となる情報、すなわち、1)変容シナリオに関連する各危険因子(高血圧、脂質異常症、糖尿病、飲酒、喫煙、運動不足、肥満、食塩高摂取、飽和脂肪酸摂取、野菜・果物摂取不足、睡眠不足、歯・口腔の健康、うち、エビデンス不十分な睡眠不足、歯・口腔の健康を除く)の健康日本21(第2次)の目標設定の起点となっている2010年時点の日本人における、性・年代別の保有率や平均値等の分布、及び、2)各危険因子の日本人の脳血管疾患、虚血性心疾患及びがんに対する相対危険度の代表値を集計・要約した。さらに3)アウトカムについては、人口動態統計による性年齢階級別死因別死亡をもとに、2050年までの性年齢階級別人口構成から、2050年までの死因別死亡を推計した。

これらをもとに、回帰モデルにより、人口構成の変化と健康日本21(第2次)に関連する変容シナリオに基づく死因構成の変化の将来予測を進捗した。

まず、健康日本21(第2次)における3大死因に関する目標が達成された場合に期待される平均寿命の伸びを予測した。2010年から2022年までの年齢調整死亡率の減少目標により、脳血管疾患(男・16%・女・8%)、虚血性心疾患(男・14%・女・10%)、がん(男・12%・女・12%)の平均余命の伸びを予測した結果、がんで男0.26歳・女0.16歳、脳血管疾患で男0.14歳・女0.07歳、虚血性心疾患では男0.09歳・女0.05歳と、がん及び脳血管疾患減少による寄与が相対的に大きかった。また、3疾患すべてについて減少目標を達成した場合、平均余命の伸びは男0.50歳・女0.28歳であった。3大死因に関する目標について現状維持の場合と、3目標すべて達成した場合を比較してみると、高齢化に伴い、80歳以上の死亡数が大幅に増加するが、3目標達成により脳血管疾患及び虚血性心疾患の死亡数がやや減少した。悪性新生物については、大きな変化が見られなかったが、これは、目標

設定を現在のがん対策推進基本計画に合わせ、2015年までの改善幅が小さめに設定されており、より長期になれば改善幅が大きくなると考えられた。

次に、健康日本21（第2次）に関連する各危険因子の改善が将来の死因別死亡率、死亡数、平均寿命、人口構成に及ぼす影響について検討した。

健康日本21（第2次）における循環器疾患の目標設定では、循環器疾患（脳血管疾患及び虚血性心疾患）の予防には、「生活習慣の改善」、「危険因子の低減」、という2段階の関連因子の寄与が想定されている。本予測推計では、いわゆる危険要因の低減による他の危険要因の低減リスクについては考慮せず、直接疾患予防に關与する「危険因子の低減」項目である、高血圧（収縮期血圧 4mmHg 低下）、脂質異常症（高コレステロール血症者 25%減少：集団全体の平均値で 6mg/dl に相当すると仮定）、喫煙（40 歳以上の禁煙希望者の禁煙）、糖尿病（有病率増加抑制）の変容による平均寿命の伸びを予測した。この結果、危険因子単一の変容では、高血圧（収縮期血圧 4mmHg 低下）では脳血管疾患で男 0.91、女 0.95、虚血性心疾患で男 0.93、女 0.96 のリスク低減、脂質異常症（高コレステロール血症者 25%減少）では、脳血管疾患で中立、虚血性心疾患で男 0.96、女 0.95 のリスク低減、喫煙（40 歳以上の禁煙希望者の禁煙）では、脳血管疾患で男 0.97、女 0.98、虚血性心疾患で男 0.91、女 0.95、悪性新生物で男 0.92、女 0.98 のリスク低減、糖尿病（有病率増加抑制）では中立と予測された。これらの危険因子の低減目標をすべて達成した場合、2050 年頃における平均寿命の伸びは、男 0.50 歳、女 0.16 歳となり、特に男性での伸びが大きかった。

がんの危険因子項目としては、前述の喫煙の他、肥満、食塩高摂取、野菜・果物摂取不足、飲酒などがあるが、これらの項目は複数段階による寄与ではなく、それぞれががん発生に独立して寄与すると想定している。がんの場合、リスクの大きさが部位によって異なるため、がん全体としてみた場合、各因子のリスクとしての貢献が低く予測に反映できないという問題が生じた。従って、必要な危険因子のがん死亡への影響については、部位別予測の積み上げが必要と考えられ、その方法について検討中である。

さらに、予測のもう一つの方法として、わが国では活用例の少ないシステム・ダイナミックスを用いたシミュレーションモデルについて検証を進めている。システム・ダイナミックスでは、ストックとフローを用いてフィードバックループを含んだモデルを作成するため、非線形な変化を扱えるという特長がある。今後の構造変化をシナリオとしてモデルに取り込むこともできるため、上記とは異なる観点での将来動向予測が可能となることが期待される。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

予想される人口構成、社会経済状況、生活習慣の変化を同時に考慮して、2050 年頃までの疾病構造の動向を予測することで、健康日本21（第二次）の効果を、疾病構造の変化とその経済的負担を複数のシナリオに基づいて提示することができ、我が国において、今後 2050 年までの 40 年間に求められる健康増進施策のあり方について評価し、政策オプションを提示する上で大きく貢献できる。さらに、提示したシナリオによる効果を自治体の実態に合わせて適用できるツールを開発することにより、健康日本21（第二次）施策の自治体レベルでの評価に直接役立てることが可能となる。

副次的には、本研究の中で、全国値としては死亡のみ存在していた循環器疾患統計について、発症率についても推計を実施することで、主要な生活習慣病である循環器疾患及びがんについては、その発症・罹患による負担を評価することができる。本研究では、本年

度に予測した死亡を、来年度には循環器疾患発症及びがん罹患にも応用させ、その疾病構造の変化について予測を実施する予定である。

3. 倫理面への配慮

本研究は、主として既に論文として公表された数値、またはその元となるデータベースを利用して実施する二次的研究である。政府統計の利用には、所管省庁より承認を得た上でデータを入手している。また、本研究に関係する各研究集団のデータの取り扱いについては、関連する倫理指針を遵守し、個人情報の保護・管理に万全を期している。本研究に先立ち、解析ファイル等からは個人同定可能な情報は削除し、匿名化した状態でデータ解析を実施している。結果の公表は集計値によるものとする。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：25編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Hoshi SL, Kondo M, Okubo I: Economic evaluation of vaccination programme of mumps vaccine to the birth cohort in Japan. *Vaccine*. 2014;32:4189-97.
- 2) Yamagishi K, Iso H, Kokubo Y, Saito I, Yatsuya H, Ishihara J, Inoue M, Tsugane S: Dietary intake of saturated fatty acids and incident stroke and coronary heart disease in Japanese communities: The JPHC Study. *Eur Heart J* 2013; 34:1225-1232.
- 3) Charvat H, Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Tsugane S: Impact of five modifiable lifestyle habits on the probability of cancer occurrence in a Japanese population-based cohort: results from the JPHC study. *Prev Med*. 2013;57:685-9.
- 4) Sasazuki S, Charvat H, Hara A, Wakai K, Nagata C, Nakamura K, Tsuji I, Sugawara Y, Tamakoshi A, Matsuo K, Oze I, Mizoue T, Tanaka K, Inoue M, Tsugane S: Diabetes mellitus and cancer risk: pooled analysis of eight cohort studies in Japan. *Cancer Sci*. 2013;104:1499-507.
- 5) 西 信雄：システム・ダイナミクス of 理論と実際．日本循環器病予防学会誌．2013;48:23-32.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
井上 真奈美	研究総括 がん要因と発生動向予測	東京大学大学院医学系研究科 がんの疫学・予防医学 (同上)	特任教授
大久保 一郎	経済的負担の予測	筑波大学医学医療系 医療経済学 (同上)	教授
斉藤 功	循環器疾患の要因と動向予測	愛媛大学大学院医学系研究科 循環器疾患の疫学 (同上)	教授
横山 徹爾	疾病構造の将来予測とツール 開発	国立保健医療科学院 疫学・医学統計学 (同上)	部長

西 信雄	システム・ダイナミックスを用いた疾病構造の将来動向予測	国立健康・栄養研究所国際産学連携センター 社会疫学 (同上)	センター長
山岸 良匡	循環器疾患の要因と動向予測	筑波大学医学医療系 循環器疾患の疫学 (同上)	講師
野田 愛 (池田愛)	社会経済状況の変化に対応した政策オプションの検討	順天堂大学医学部 社会心理疫学 (同上)	准教授

研究課題名 ウェアラブル ICT 技術と隣保制度を利用した健康増進プログラムの開発
 課題番号 H26-循環器等実用化-一般-019
 研究代表者 京都大学 医学部附属病院 教授
 黒田 知宏

1. 本年度の研究成果

運動習慣の定着は困難であることが知られており、運動習慣の動機付けと定着のためのインセンティブ付与の必要性が検討されている。しかし、運動習慣の定着については、先行する実証事業¹⁾において、計測負荷の減少と情報の「見える化」を実現することで有意に運動・健康習慣の定着が可能であることが示されており（図1左）、特別なインセンティブの提供が必要であるとは考えがたい。一方、動機付けについては、先行研究等から、習慣行動を喚起するのに、グループ化とゲーム化が効果的であることが示されている。Oliveira ら²⁾は SNS とゲーミフィケーションの手法を用いて複数人で競わせる環境を与えることで、服薬の習慣付けが可能になることを示した（図1右）。また、新潟県では、5人が100日間無事故無違反であれば、抽選参加権を獲得出来るイベント³⁾を開催し、交通事故・飲酒運転件数の減少に効果があったと報告している。これらの先行研究成果から、グループが共同責任体制の下で、互いの状況を見える化しながら、特定のインセンティブを得る、所謂「隣保制度」を導入することで、動機付けに重要であると言われる一度目の成功体験の提供に効果がある可能性が示唆されていると考えられる。しかし、運動履歴を対象とするには、詐称が不可能な情報環境を整える必要があり、これまで実施が困難であった。

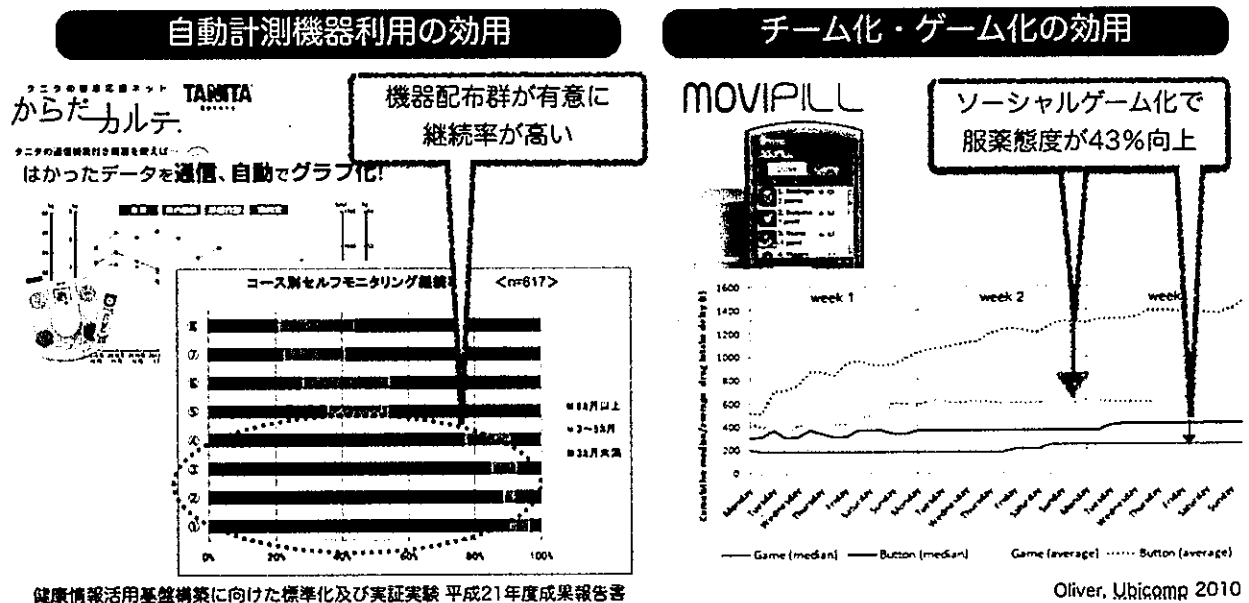


図1 先行研究に見る行動継続インセンティブ提供の状況

申請者らは、携帯端末等のウェアラブル ICT 機器で得られる行動履歴情報から実際に歩いた歩数を計測する情報環境を構築し、その情報を「見える化」する情報環境を構築した。具体的には、Moves (<https://www.moves-app.com/>) 環境を用いて、スマートフォン (iOS 7.0 以上、AndroidOS 4.0 以上) 上で行動履歴を歩行、走行、自転車、交通機関利用にわけて計測し、「歩行距離」のみを蓄積して見える化する「てくペコ」システムである。なお、「てくペコ」とは「てくてく歩いて、お腹もペコリ」と日常の運動習慣によって、減量・健康維持を可能にすることを表現した名称である。申請者らは、

本システムを立命館大学に導入し、各個人が歩行にチャレンジする「てくペコチャレンジ」と証する運動勧奨イベントを学生に対して実施した（図2）。導入の結果、ゲーム開始に伴って、有意に参加行動が促進されることが確認出来た。

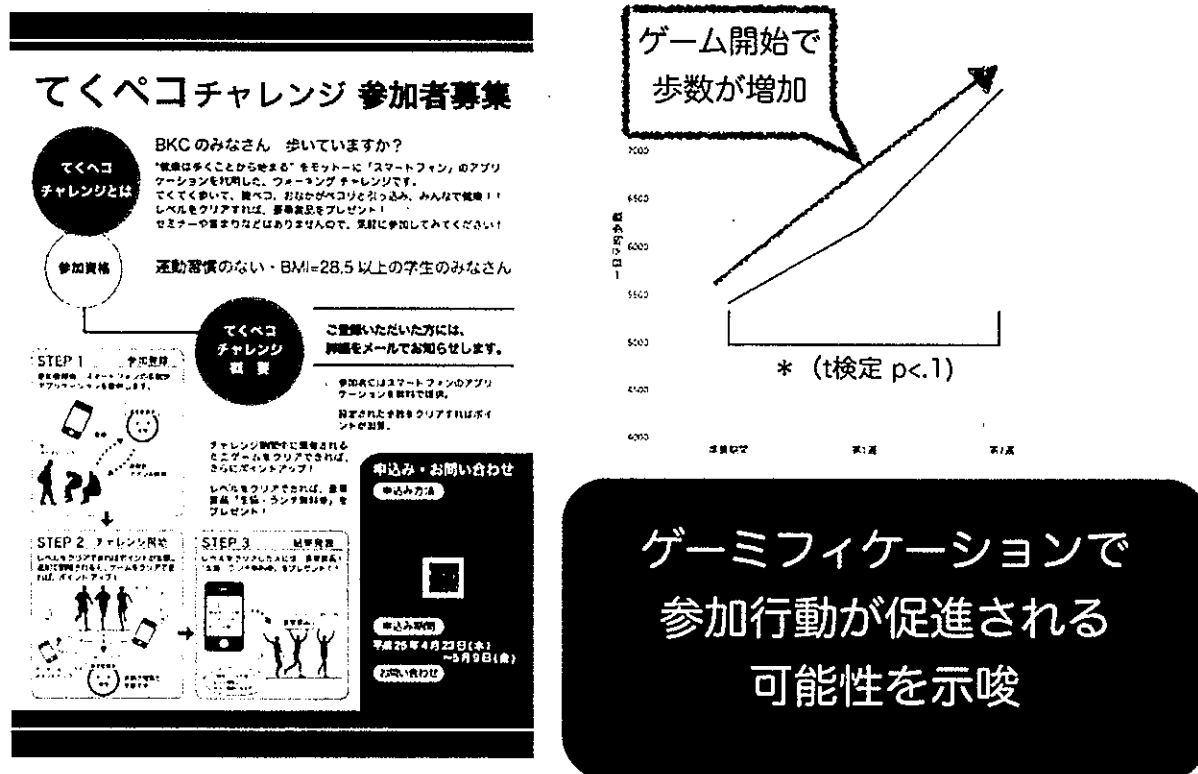


図2 てくペコチャレンジのフライヤーと導入結果

申請者らは、このシステムを用いて、「隣保制度」を導入したイベント、「ながはま健康ウォーク」を企画した（図3）。本企画では、予め少額の参加費を支払って参加したチーム全員が（グループ化）、一定期間内に目標歩数を達成した場合に賞品が当たるなどの報酬を与えるイベント（ゲーム化）を企画した。具体的には10月中に募集を開始し、予め定めた10日間に5人で200km（1日1人4km）を完歩すれば、予め支払った600円の参加費と協賛団体からの協賛金で賄われる賞品の提供を行う。なお、本年度は初回開催で有りイベント定着度が低いこと、および、募集期間が短いことを考慮して、3人グループ、あるいは、個人で参加も可能とした。なお、歩行条件や参加費は同等のままである。

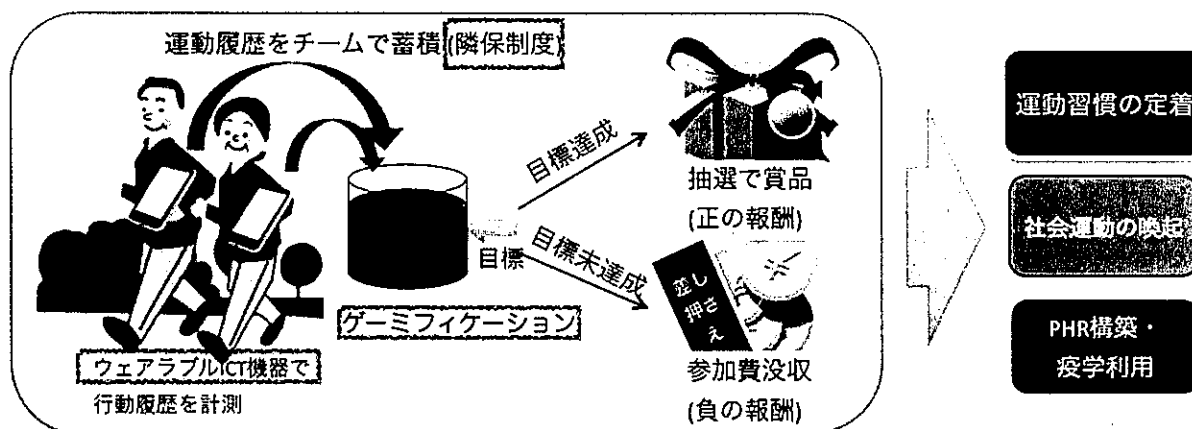


図3 「ながはま健康ウォーク」イベント設計の概要

なお、評価については、イベント開始前、終了後、終了一ヶ月後、三ヶ月後等にアンケートを採り、参加者の意識の変容を計測すると共に、長浜市国民健康保加入者を対象に、イベント前後の特定健診の健診結果、及び、アンケート結果を比較して、運動習慣の定着度、および、健康増進効果を計測することとした。加えて、長浜市国民健康保険加入者のうち特定健康指導対象者については、特に参加勧奨を行うと共に、参加されない方々についても同様のアンケート・調査を行うこととした。なお、長浜市の特定健康指導対象者の行動の基礎情報を図4に示す。

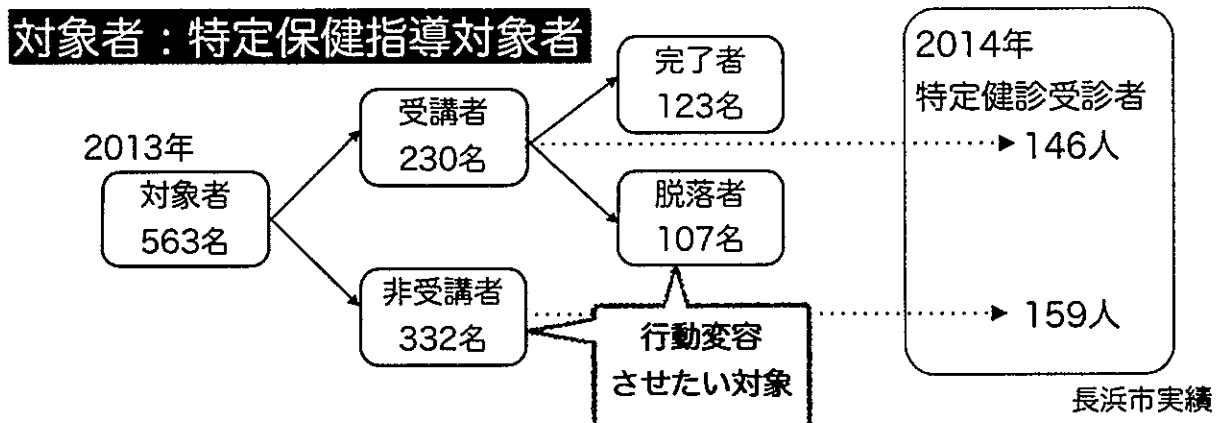


図4 長浜市国民健康保険の特定保健指導対象者の動向

本年度のイベント参加者は459名（5人参加3チーム、3人参加5チーム、個人参加85人）であった。なお、参加者のうち、2013年度の特定保健指導対象者は23人であった。

- 1) ホームヘルスケア想像コンソーシアム、個人の健康情報活用基盤「PHR-DB」構築とその活用による健康社会への取り組み、健康情報活用基盤構築に向けた標準化及び実証事業平成21年度成果報告、2010.
- 2) Oliveira et al: MoviPill: Improving Medical Compliance for Elders using Mobile Persuasive Social Game. Ubicomp 2010: 241-50.
- 3) 新潟県：安全運転・チャレンジ100.
<http://www.pref.niigata.lg.jp/kenminseikatsu/>

2. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究ではこれまでに、隣保制度に基づく健康・運動習慣定着イベントを企画し、モバイルICTを用いた機器を用いて実現し、立命館大学で基礎研究を、長浜市で実証実験を実施することが出来た。本事業では、実施に当たって、長浜市長を実行委員長とする実行委員会を整え、手弁当ながら全市的に実施することが出来た。このようなイベントは一定の定着を見なければ、安定した参加者を集め、インセンティブの高い報酬を与え、継続的な行動変容を見出すことが困難であることから、今後継続的に実施することを企図している。

本年度は、積極的な広報活動を通して6件の報道掲載を得て、多くの参加者を得ることが出来た。参加者は長浜市民に留まらず、多くの地域からの参加者を得ることが出来た。本研究では、世界中どこでも使えるシステムを用いていることから、世界のどこからでも参加出来、市民のみならず多くの方々の健康増進に寄与するものと考えられる。一方で、長浜市に「来る」ことによるインセンティブを加えることで、より協賛企業や市にとっての利益を創出し、健康増進のみならず、町の活性化などへ繋げることも今後

考えていく必要があると考えられる。

なお、アンケート・特定健診結果の分析・評価は今後の課題であるが、今後継続的に実施していくことを予定している。

健康増進活動は、一回のみのイベントで実現されるものではない。先行研究においても積極的な保健指導の介入との組み合わせによって良い効果を得てきている実態がある。本研究でも得られた情報をどのように保健指導に還元していくのかなど、様々な観点から「情報が集まってくる時代」の保健指導のあり方、健康増進勸奨活動のあり方等について、広く検討を継続していく予定である。

3. 倫理面への配慮

本研究は、参加者の行動履歴情報の収集を伴う。運動評価に必要な情報以外を収集しない仕組みを導入すると共に、その管理は長浜市の個人情報関連条例などに基づいて実施した。なお、本研究は、京都大学 医の倫理委員会（E2314）の承認の下で実施した。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：0

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Kuroda et al. Evaluating the Workload Reduction of Automatic Vital Data Transmission. Advanc Biomed Eng 2014; 2: 124-9.
- 2) Kayama et al. Effect of a Kinect-based Exercise Game on Improving Executive Cognitive Performance in Community dwelling Elderly: Case Control Study. J Med Internet Res 2014; 16(2): e61.
- 3) Kuroda et al. Prototyping Sensor Network System for Automatic Vital Signs Collection. Method Inform Med 2013; 52(3): 239-49.
- 4) Kuroda et al. Embedded Ubiquitous Services on Hospital Information Systems. IEEE Trans Inform Technol Biomed 2012; 16(6): 1216-23.
- 5) Naya et al: Wireless Sensor Network System for Supporting Nursing Context-Awareness. Int J Auto Adapt Comm Sys 2011;4(4);361-382.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
黒田知宏	統括	京都大学・医療情報学（長浜市）	教授
野間春生	システム導入	立命館大学・メディア工学（長浜市）	教授
多田昌裕	計測・評価	近畿大学・行動計測・解析（長浜市）	講師
松村耕平	システム構築	立命館大学・メディア工学（長浜市）	助教

研究課題名 電子たばこにおける成分分析の手法の開発に関する研究

課題番号 H26-循環器等実用化-一般-023

研究代表者 国立保健医療科学院 生活環境研究部 部長

樺田 尚樹

1. 本年度の研究成果

近年の受動喫煙対策の進展、成人喫煙率の低下の中にあつて、電子たばこの普及が国内外で急速に進み社会問題化してきている。本研究では、健康影響評価のもとになる、電子たばこの成分分析を進めるとともに、国内外の規制の状況について整理した。

国内では、ニコチンを含有する電子たばこについては、ニコチンを含むカートリッジが薬事法上の医薬品に、カートリッジ中のニコチンを霧化させる装置が薬事法上の医療機器に該当するとして、薬事法で規制されている。一方、ニコチンを含まない電子たばこは、たばこ事業法のたばことして分類されない。そのため、未成年を含む若年者も購入できる。現状では国内では、以上のようにニコチンの有無が薬事法との関連で問題視され、平成22年に国民生活センター、厚労省、消費者庁でも対応が取られたことがある。

ところで、電子たばこ(Electronic cigarette; E-cig)という名称はたばこ産業が意図して命名したものであり、後述する WHO FCTC COP6 は Electronic nicotine delivery systems (ENDS) and electronic non-nicotine delivery systems (ENNDS)(WHO 2014)とすることを決めた。省略した表記は ENDS/ENNDS としている。

1) 電子たばこにおける成分分析

我々は、WHO たばこ研究室ネットワーク(TobLabNet)の一員として、たばこ製品および主流煙中に含まれる有害化学成分の分析のラウンドロビン研究に参加してきた。特にその中でも、ガス状成分の分析法確立のリーダーラボを務めている。本研究では、電子たばこの成分分析のために、電子たばこ蒸気の捕集法を確立するとともに、市販電子たばこを購入し、カルボニル類を中心とした有害化学物質の分析を実施した。

電子たばこ蒸気の捕集：自動機械喫煙装置を用いて、TobLabNet が人の喫煙行動に近いとして推奨する H C I (Health Canada Intensive) 法に準拠して捕集した。捕集には、カーボンモレキュラーシーブス Carboxen572(CX-572)を吸着剤とした固体捕集法により揮発性有機化合物(VOCs)とカルボニル化合物の同時分析法を使用した。これをまず二硫化炭素で無極性の VOCs を溶出後、ついでメタノールを加え極性の高い VOCs やカルボニル類を溶出した。溶出液中の VOCs は GC/MS で、カルボニル類はさらに DNPH で誘導体化後 HPLC を用いて分析した(4. 主要な発表論文 2), 4) 参照)。

分析の結果、電子たばこ蒸気には、IARC 発がん性分類 Group1 に分類されるホルムアルデヒドが最大で 97mg/m³、そのほか Group2B のアセトアルデヒド、刺激性を有するアクロレインを含む種々のカルボニル類の発生が確認された。これらの現象は、第2世代の電子たばこといわれる、最近販売された機種においても同様に観察された。

発生メカニズムを探るためにニクロム線と乾電池からなる模擬的な電子たばこを作成し、電子たばこリキッドの主成分であるグリコール類を塗布し荷電したところ、3Vを超えて印加するとカルボニル類の発生が電圧依存的に増加し、炭素数が2のエチレングリコールからはホルムアルデヒド、グリオキサールが多く発生したが、炭素数が3以上のアクロレイン、メチルグリオキサールの発生はほとんど無かった。一方、炭素数3のプロピレングリコールからはホルムアルデヒド、アセトアルデヒドのほかに、メチルグリオキサールが多く発生した。これに対し、同じ炭素数3のグリセロールからはホルムアルデヒド、グリ

オキサール、アクロレインが多く発生したが、アセトアルデヒド、メチルグリオキサールの発生は少なかった。以上より、リキッドのグリコール類が過熱酸化され各種カルボニル類が生成されていることが推測された。

2) 国内外の電子たばこ規制の動向について文献的考察

規制の在り方の根拠となる電子たばこの特性が未解明である。即ち(a)喫煙者・禁煙者への健康影響、(b)喫煙者の禁煙とニコチン依存からの離脱の効用、(c)たばこ規制や WHO FCTC 施行への影響、が明らかでない。

そのような中で、2014 年 10 月に開催されたたばこ規制枠組条約(FCTC)第 6 回締約国会議(COP6)において、高いレベルの健康保護の観点から、たばこ製品、医療品、日用品その他のカテゴリーであれ、ENDS/ENNDS の禁止または規制が要請された(FCTC/COP6(9) Decision 18 Oct.2014)。

I) FCTC-COP6 に提示された 2014 WHO survey の結果

WHO survey によると、電子たばこの規制は表 1 のように国際的にも統一されていない。

表 1. ENDS の規制方式による国数

ENDSのタイプ	ENDSの規制国数とこれらの国に住む人が世界人口に占める割合(%)					無規制または不明
	日用品	治療用品	たばこ	その他	計	
ニコチン含有	14 (27%)	12 (6%)	22 (10%)	11 (6%)	59 (49%)	135 (51%)
ニコチン非含有	23 (35%)	0 (0%)	18 (7%)	12 (2%)	53 (44%)	141 (56%)

ニコチン含有 ENDS は 59 か国中 13 か国で禁止されている。その多くの国で、実際には不法な取引やインターネットでの輸入により入手可能であった。

また、次のような規制も明らかになった。(a)ENDS の広告や支援は全面的に禁止されている (39 か国)、(b) 公共の閉鎖環境での ENDS の使用禁止 (30 か国)、(c)販売前調査の義務(19 か国)、(d)販売店の免許制 (9 か国)、(e)未成年への ENDS 販売政策 (29 か国)。販売可能最年少齢は 18 歳から 21 歳までと幅があった。

なお、FCTC 第 5.2(b)条から、ニコチンの医療上の使用は公衆衛生上の選択肢であるが、その嗜好品としての使用は認められない。

II) EU 加盟国の規制

EU 加盟国でも表 2 のように規制のない国から禁止国まで、全幅に広がっている。

表 2. EU加盟国の規制

加盟国	規制
ブルガリア、キプロス、チェコ共和国、アイルランド、イタリア、ラトビア、スロベニア、スペイン、英国	特別の規制はない。既存の日用品安全法令による
ベルギー、ルクセンブルグ	たばこ抽出物含有品はたばこ製品、ニコチンを含有したたばこ抽出物非含有製品は医療品として規制
オーストリア、デンマーク、エストニア、フィンランド、ドイツ、ハンガリー、オランダ、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スウェーデン	医療品として規制、さらにフィンランドは広告禁止
フランス	ニコチン含有量が限度値を超える場合は医療品 (10mg または 20mg/ml)
ギリシア	保健省により特別に許可されない限り、禁止
リトアニア	ニコチン含量に関わらず、たばこ模造製品として禁止
マルタ	たばこ法で規制
ポーランド	広告禁止

(Gregor Erbach, Electronic cigarettes, Library of European Parliament 27/03/2013, 130494REV2)

ベルギー、マルタ、スロバキアは公共の閉鎖空間、バー、レストランその他職場での電子たばこ吸煙を禁止している。

III) 米国、カナダの動向

米国では現在、電子たばこはたばこ製品とされておらず、たばこ規制法の対象ではない。治療目的の電子たばこのみ、FDA 医薬品評価研究センター（CDER）により規制されている。FDA はたばこ製品の法的定義に合致する製品は電子たばこなどもたばこ規制の対象とする提案をしている。カナダでは電子たばこの規制はない。

IV) FCTC COP6 (モスクワ, 2014 年 10 月 13-18 日)における電子たばこに関する決定

i) 各国はその法令に従い、ENDS/ENNDs に対し少なくとも次の事項を達成するよう要請する。(a) 非喫煙者や若者特に弱者による ENDS/ENNDs 開始を予防する, (b) ENDS/ENNDs 使用者の健康リスク、及び受動喫煙による非喫煙者の健康リスクを最小にする, (c) ENDS/ENNDs の未証明の健康上の主張をさせない, (d) ENDS/ENNDs の商業的利益から、たばこ規制活動を保護する。

ii) 高いレベルの健康保護の観点から、たばこ製品、医療品、日用品その他のカテゴリーであれ、ENDS/ENNDs の禁止または規制を要請する。

iii) ENDS の広告、普及、支援活動の禁止や制限を検討するよう求める。

3) 国内における流通状況及び市民の意識調査

国内での電子たばこの使用実態、市民の電子たばこに対する認識、使用者の意識等について、WEB アンケート調査を計画し、現在倫理審査申請中である。(1 月に調査予定)

2. 研究成果の意義及び今後の発展

平成 26 年 6 月の労働安全衛生法の改正議論の際に、柚木衆議院議員より「電子タバコの規制並びに分類に関する質問主意書」が提出され、さらに、松沢成文参議院議員より「電子たばこに関する質問主意書」が提出された。これらの中で、嗜好目的の電子たばこはたばこ事業法上のたばことして、禁煙を目的とするものは薬事法上の医薬品として規制することが必要ではないかという声もあがった。これらを受けた平成 26 年 6 月 24 日および 27 日の答弁書において「未成年の使用等が問題として指摘されており、厚生労働省において、その健康影響について有識者による調査及び検証を行うとともに、関係省庁で連携して今後の規制の在り方について検討してまいりたい。」と答弁されている。本研究成果は、「第 5 回たばこの健康影響評価専門委員会」にも報告したが、懸念される電子たばこによる健康影響を評価する基礎資料を提示するものとなり、行政施策への活用が考えられる。

ニコチン含有電子たばこは、燃焼系の紙巻きたばこに比し害が少ない harm reduction としての利点があるとの意見もある。一方で不適切な使用からニコチン溶液の誤飲や皮膚からの吸収といったインシデントの急増が報告されてきている。また電子たばこが禁煙に有効であるとの報告もあるが、十分なエビデンスが揃っていないのが現状である。またある程度喫煙率が低下した環境において、禁煙のために新たなデバイスを導入するより、適切な禁煙支援を実施することが求められる。むしろ、電子たばこの導入は、受動喫煙対策が進む中で、紙巻きたばこと電子たばこの dual use を誘発し、禁煙意志のあるものの禁煙機会を減じる効果が懸念される。

ニコチン非含有電子たばこにおいても、構造的にリキッドより発がん性物質を含む種々の有害化学物質の発生が確認され、販売の規制が求められるべきである。

今後、日本において ENDS/ENNDs をどのように規制していくべきかに関して、本研究における一連の成果をもとにして、電子たばこの法規制に関して、諸外国の実情も鑑み、たばこ事業法、薬事法、未成年者喫煙禁止法等との規制体系を整理し、エビデンスベースで検討・企画立案していくことができる。

3. 倫理面への配慮

研究の多くは、実験室内での化学分析、および文献等からの情報収集であるが、本研究・調査における WEB アンケート調査に関しては、厚生労働省・文部科学省の「疫学研究の倫理指針」にもとづき、倫理委員会に申請・承認を得た上で実施することとし、現在審査申請中である。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：9編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Bekki K, Uchiyama S, Ohta K, Inaba Y, Nakagome H, Kunugita N: Carbonyl Compounds Generated from Electronic Cigarettes. Int J Environ Res Public Health. 2014;11(11):11192-11200.
- 2) 伊豆里奈, 内山茂久, 戸次加奈江, 稲葉洋平, 中込秀樹, 樺田尚樹: 固体捕集管を用いた国産タバコ主流煙中の揮発性有機化合物, カルボニル化合物の同時捕集と GC/MS, HPLC 分析. 分析化学 2014;63(11):885-893
- 3) Uchiyama S, Ohta K, Inaba Y, Kunugita N: Determination of carbonyl compounds generated from the E-cigarette using coupled silica cartridges impregnated with hydroquinone and 2,4-dinitrophenylhydrazine, followed by high-performance liquid chromatography. Anal Sci. 2013;29(12):1219-22.
- 4) Uchiyama S, Tomizawa T, Inaba Y, Kunugita N: Simultaneous determination of volatile organic compounds and carbonyls in mainstream cigarette smoke using a sorbent cartridge followed by two-step elution. J Chromatogr A. 2013;1314:31-7.
- 5) 太田和司, 内山茂久, 稲葉洋平, 中込秀樹, 樺田尚樹: ハイドロキノンと 2,4-ジニトロフェニルヒドラジンを含浸させた二連シリカカートリッジを用いる電子タバコから発生するカルボニル化合物の分析. 分析化学 2011;60(10):791-797.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
樺田 尚樹	調査のデザイン、研究の統括、実態把握に関するアンケート	国立保健医療科学院・生活環境研究部・衛生公衆衛生学(保健医療科学院)	生活環境研究部長
稲葉 洋平	分析法開発、化学分析、マニュアル作成	国立保健医療科学院・生活環境研究部・分析化学/衛生学(保健医療科学院)	主任研究官
戸次 加奈江	化学分析、マニュアル作成	国立保健医療科学院・生活環境研究部・環境科学(国立保健医療科学院)	研究員
緒方 裕光	統計解析	国立保健医療科学院・研究情報支援研究センター・リスク科学(保健医療科学院)	研究情報支援研究センター長
内山 茂久	電子たばこに含まれる有害化学物質分析	千葉大学・大学院工学研究科・分析化学(国立保健医療科学院)	特任研究員
木村 和子	薬事法からの検討	金沢大学医薬保健研究域薬学系 国際保健薬学(金沢大学)	教授
田淵 貴大	国内外の電子たばこ規制の動向について文献的考察、実態把握に関するアンケート調査	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター がん予防情報センター 疫学予防課/疫学/(同施設)	課長補佐

研究課題名 生活習慣病の発症予防に資するための歯科関連プログラムの開発と
その基盤整備に関する研究

課題番号 H26-循環器等実用化-一般-022

研究代表者 国立保健医療科学院 生涯健康研究部 上席主任研究官
安藤 雄一

1. 本年度の研究成果

本研究が採択通知を受けたのが10月末で、研究班発足から1ヶ月も経過していないため、以下、研究目的と研究計画について述べる。

歯科の2大疾患である齲蝕と歯周病のリスク要因は他の生活習慣病と共通するものが多く、WHOは共通リスクアプローチ（Common Risk Approach）が有効であることを指摘し、その具体例として間食習慣が肥満と齲蝕の共通リスクファクターである点に着目したガイドラインの公表を予定している。

現在、国の生活習慣病対策の柱として推進されている特定健診・特定保健指導では歯科関連プログラムが組み込まれていない。そのため歯科疾患は生活習慣病でありながら、国策として展開されている生活習慣病対策には入っていないという説明し難い状況にある。

特定健診・特定保健指導に歯科関連プログラムを導入するメリットとして、以下の4点が考えられる。

- (1) 歯科保健指導として重要な位置を占める食事に関する保健指導（早食い習慣、不適切な間食習慣の改善）が加わることによりメタボリックシンドローム（以下、メタボ）改善に向けた保健指導が強化される
- (2) 歯科疾患（歯の欠損、齲蝕、歯周病）により咀嚼に支障を来すことはメタボ改善に向けた食事指導の阻害要因といえるが、歯科治療が行われることにより改善を図ることができる。
- (3) 歯科保健行動は、行動変容が比較的容易で、生活習慣改善に向けた自己効力感の育成ツールとなり得る。
- (4) 歯周疾患改善による炎症性物質の消退によるメタボ改善効果が期待できる

これらの点を踏まえ、本研究では、特定健診・特定保健指導の成果向上につながる歯科保健プログラムのメニューを整理し、現場関係者が利用しやすいマニュアル等を作成し、政策提言することを目的とし、下記に示す内容（①～⑥）を行う。

① 特定健診・特定保健指導に導入可能な歯科関連プログラムの検討

a. 導入可能なプログラムの検討

既存プログラムとして、(1) 咀嚼支援マニュアル（申請者が研究代表者を務めたH21～23厚生労働科学研究班が開発）、(2) 生活歯援プログラム（日本歯科医師会が開発）の2つを柱にプログラムの検討を行う。このうち、(1)では咀嚼に支障がある人に歯科治療を勧めることを優先しているが、その後の特定保健指導を歯科医院にて実施するプログラムも含めて検討する。(1)(2)以外にも活用可能なプログラム事例について情報収集に努める。

b. マニュアル「試作版」の作成

研究班会議を数回実施し、マニュアル「特定健診・特定保健指導で導入可能な歯科関連プログラムと展開方法（仮題）」の試作版を作成する。内容的には、特定健診・特定保健指導の実施主体（保険者）が実施可能なメニューを選ぶことを想定した内容とする。

c. 地域の関係者による検討会の開催

本研究班の検討課題に関心が高いと思われる地域関係者有志による検討会を開催し、マニュアル試作版に記されている施策展開の可能性等についてワークショップ形式で検討し、新たなアイデアがあれば、マニュアルへ反映させるようにする。

検討会は2回開催する。

(1) 行政の歯科専門職：全国行政歯科技術職連絡会を通じて開催

(2) 歯科医師会員、行政関係者等：日本歯科医師会を通じて開催

検討会終了後、マニュアルのブラッシュアップを行い、「改訂版」とする。生活習慣病とくにメタボリックシンドロームと歯科疾患との関連等についての文献情報等をもとに、特定健診・特定保健指導に歯科関連プログラム導入が必要な理論的根拠を示す。

d. 都道府県等での展開に向けた準備

マニュアル「改訂版」の内容についてのフィードバックを図ることを目的に、幾つかの都道府県等において、マニュアルに記されている内容の受容度等を評価する。

② ITを用いた歯科保健教育ツールの開発

a. ニーズおよび現状の把握

現場で歯科保健指導を行うに際して必要とされるITツールのニーズ把握を行うとともに、現状で利用可能な歯科保健指導のITツールを調査する。

b. ツールの作成

現場での歯科保健指導およびその後の実践において、スマホやタブレット端末等で手軽に活用できるITツールを作成する。

・歯科保健指導に用いることが可能な動画サイト

口腔清掃方法（歯間ブラシ、フロス、ブラッシング方法、歯磨剤の使い方）

食事指導（早食いの是正、不適切な間食習慣の是正）

歯や口の自覚症状に関する説明

・生活歯援プログラムのセルフチェック版

歯科保健指導の必要度等をスマホやタブレット端末をもちいてセルフチェックできるもの

③ 人材育成に関する検討

a. 必要マンパワー量の見積もり

特定健診・特定保健指導に歯科関連プログラムが導入されたと想定して、どのくらいの人数の歯科専門職（とくに歯科衛生士）の人材育成が必要であるかを試算する。

b. 先進地視察

歯科衛生士に対する人材育成の先進事例（北海道、香川県など）を視察する。

c. マニュアル、研修プログラムの検討

特定保健指導に資する歯科保健指導の実践が可能な人材の育成を図るためのマニュアルと研修プログラムを作成する。

④ 生活習慣病と歯科疾患の関連についての検討

a. 既存データによる検討

JAGES（日本老年学的評価研究）等の既存データ等を用いて特定健診受診者で

咀嚼に支障を来している人の割合を推計する。

b. 文献情報等による検討

生活習慣病とくにメタボリックシンドロームと歯科疾患との関連等についての文献情報等をもとに、特定健診・特定保健指導に歯科関連プログラム導入が必要な理論的根拠を示す。

⑤ Web サイトの作成

研究班の成果物全般を発信できる Web サイトを作成する。

⑥ その他

a. 歯科健(検)診実施と歯科医療費の動向

行政が実施する歯科健(検)診が受診行動に及ぼす影響を分析する。

b. 市町村における歯科健康教育、歯科健康相談、歯科保健指導の実態調査

地域保健・健康増進事業報告の公表データより全国の概況を把握した後幾つかの県を選んで調査する（前述した「都道府県等での展開に向けた準備」につなげる）。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

今年度より、特定健診・特定保健指導に歯科関連プログラムが組み込む有効性を検討する研究事業（歯科保健サービスの効果実証事業）が3カ年計画で実施され、本研究班で作成したマニュアルや IT ツールが、この研究事業において活用される予定である。この研究事業の成果と併せて、特定健診・特定保健指導の次期改定において歯科関連プログラムが導入され、特定保健指導全体の効果向上に寄与することが期待される。

また、本研究で開発する人材育成プログラムのうち、歯科衛生士に関する内容については、2014年6月の歯科衛生士法改正を踏まえた施策のひとつと位置づけることができ、今後求められる歯科衛生士のあり方の例示となり得る。また、歯科専門職以外の保健担当職種については、本研究班で開発する各種 IT ツールが有用と考えられ、特定保健指導の場を含めた歯科口腔保健に関する様々な場面で幅広く活用されることが期待され、2013年7月に定められた「歯科口腔保健の推進に関する基本的事項」における第五の三「歯科口腔保健を担う者の連携及び協力に関する事項」で謳われている内容の例示となり得る。

3. 倫理面への配慮

本研究の主たる部分は、既存資料をもとに行うマニュアル作成等の作業、既存データによる分析結果の利用、啓発資料の作成等であるが、必要が生じた場合は当該研究を担当する研究機関の倫理委員会での審査と承認を受けるようにする。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：0

②主要な発表論文（5編まで）

なし

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
安藤雄一	究の統括、既存データ検討、 文献情報、プログラムの検 討、IT ツール開発、Web サ イト作成、歯科医療費デー タ、市町村実態調査	国立保健医療科学院生涯健康研究 部・予防歯科学(国立保健医療科学院 生涯健康研究部)	上席主任研究官
佐藤真一	プログラムの検討、市町村実 態調査	千葉県衛生研究所・公衆衛生学(千葉 県衛生研究所)	技監
深井穂博	文献情報、プログラムの検 討、市町村実態調査	深井保健科学研究所・口腔衛生学(深 井保健科学研究所)	所長
腹原明弘	人材育成、プログラムの検討	新潟大学歯学部 口腔生命福祉学科・ 予防歯科学(新潟大学歯学部)	教授
相田 潤	既存データ検討	東北大学大学院歯学研究科・社会疫学 (東北大学大学院歯学研究科)	准教授
山下喜久	IT ツール開発	九州大学大学院歯学研究院・口腔予防 医学・(九州大学大学院歯学研究院)	教授
青山 旬	プログラムの検討、市町村実 態調査	神奈川歯科大学歯学部・社会歯科学 (栃木県立衛生福祉大学校)	非常勤講師

研究課題名 慢性心不全患者における心不全再入院予測モデルの構築と治療法の
標準化に関する研究

課題番号 H26-循環器等実用化-一般-013

研究代表者 国立循環器病研究センター 臨床研究部 部長
北風 政史

1. 本年度の研究成果

研究代表者らは、これまで後ろ向きに収集した心不全症例データを用いて慢性心不全の種々の病態 (X_i) と治療効果 (Y_i) との関係を数式で表すことができる ($Y_i=f(X_i)$) ことを示してきた。これにより、慢性心不全症例の予後を推定する普遍的な数式を策定し、その数式のパラメーターを解析することにより、いかなる心不全に関する心機能やバイマーカー指標の改善や投与薬剤が心不全による再入院や死亡の回避につながるかを解析し、非常に高精度に心不全再入院を予測することに成功した。そこで本研究では、その数式の有用性を前向き研究にて検証するとともに、本数式で臨床的に重要であると判断されたパラメーターを意識して心不全治療することで、再入院回避・予後改善が可能となるかを検証するための前向き介入研究を行い関数式の有用性を検証することを目的としている。

本年度はまず、試験の体制整備を行った。具体的には、試験計画書の作成を行い、各施設におけるデータ登録の為に EDC システムの開発と臨床データ収集保管の為にインフラの整備を行ってきた。また、効果安全性評価委員会やエンドポイント評価委員会を立ち上げ中立的立場にてデータの評価を行う準備も行い、試験責任者と独立した統計専門家に統計解析を依頼した。

さらに本年度は、我々が策定した数式の正確性を検証するために、本計画の研究分担者が所属する大学病院において心不全症例の登録を行い、数式によって算出した心不全再入院日と実際の再入院日と関係性を検証する前向き疫学観察研究を進めているとことである。既に約 150 例の心不全症例の登録を完了しており、これらの患者の予後観察を行っているところであり、実際心不全で再入院した症例は 60 例を超えている。今後は更に登録症例数を増やし、数式の正確性、妥当性を検証する計画である。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

我が国では急速に進行する少子高齢化社会を迎え、今後は限られた社会保障財源を有効に活用することが強く求められている。その対策として疾患の治療から予防へのシフトと、プライマリーケアの充実が重要な課題と考えられる。

慢性心不全のテーラーメイド医療を数学的に求める本研究が完遂され有用なエビデンスが得られれば、単に心不全の予後規定因子が明らかになるだけでなく、数理的シミュレーションにより心不全入院を予測することで心不全軽症段階での早期介入が可能となり、入院回数の減少や重症化入院の回避につながり、医療費削減効果や在院日数の短縮をもたらすと考える。また、プライマリーケア医を含む非循環器専門医による精度の高い治療・生活指導などを促すことにつながり、外来や在宅医療中心の医療への転換が期待される。

さらに、慢性心不全の増悪・改善につながる新たな因子が定量的に明らかになるため、新しい診療体系を策定することも可能となるものと期待される。一方、本数式的シミュレーションは慢性心不全の病態のみならず、他の非遺伝的な外的多因子によってその病態が修飾される疾患にも応用が可能であると考えられ、数学、工学を含めた産学連携をも進めることにつながると考えられる。慢性心不全という限られた分野だけでなく、医学・医療

をも大きく変革するポテンシャルを有するものと期待される。

3. 倫理面への配慮

本試験の全ての担当者は、”ヘルシンキ宣言”及び”疫学研究に関する倫理指針” ”臨床研究に関する倫理指針”を遵守して実施する。また、試験担当（分担）医師は、実施計画書を遵守して試験を実行する。

試験責任（分担）医師は、患者が試験に参加する前に各施設の倫理委員会で承認された同意・説明文書を用いて十分に説明し、患者が内容を十分理解したことを確認した後、参加の同意を文書により取得する。

患者個人を特定することができる施設患者番号から、特定できない被験者番号への匿名化は試験実施施設でのみ行い（連結可能匿名化）、その管理は試験代表者から指名された担当者が実施する。患者情報の登録やデータの登録は被験者識別番号で行うとともに、試験の実施に関する原データ類および患者の同意書等の直接閲覧、並びに試験成果の公表においては、患者が特定されないよう個人情報の保護に十分配慮する。また、本試験で得られた各患者の個人情報は、第三者へ漏洩してはならない。また、個人情報の流出により個人のプライバシーを侵害した可能性が生じた場合は速やかに被験者と各施設の倫理委員会に報告する。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：4編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Takahashi A, Asakura M, Ito S, Min KD, Shindo K, Yan Y, Liao Y, Yamazaki S, Sanada S, Asano Y, Ishibashi-Ueda H, Takashima S, Minamino T, Asanuma H, Mochizuki N, Kitakaze M: Dipeptidyl-peptidase IV inhibition improves pathophysiology of heart failure and increases survival rate in pressure-overloaded mice. *Am. J. Physiol* 2013; 304(10):H1361-1369
- 2) Yoshida A, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Kanzaki H, Hasegawa T, Takahama H, Amaki M, Asakura M, Kitakaze M: Direct comparison of the diagnostic capability of cardiovascular magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2013; 15:166-175
- 3) Yoshida A, Asakura M, Asanuma H, Ishii A, Hasegawa T, Minamino T, Takashima S, Kanzaki H, Washio T, Kitakaze M: Derivation of a mathematical expression for predicting the time to cardiac events in patients with heart failure. A retrospective clinical study. *Hypertension Res* 2013; 36:450-456
- 4) Kitakaze M, Sarai N, Ando H, Sakamoto T, Nakajima H: Safety and tolerability of once-daily controlled-release carvedilol 10 to 80 mg in Japanese patients with chronic heart failure. *Circ J* 2012; 76(3): 668-674
- 5) Nakano A, Kato H, Watanabe T, Min KD, Yamazaki S, Asano Y, Seguchi O, Higo S, Shintani Y, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Kaibuchi K, Mochizuki N, Kitakaze M, Takashima S: AMPK controls the speed of microtubule polymerization and directional cell migration through CLIP-170 phosphorylation. *Nat Cell Biol.* 2011; 12: 583-90

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
北風 政史	①試験体制の整備 a. 試験事務局と試験グループの 立ち上げと運営 c. 各種委員会の設立 d. EDC システムの構築 ②試験の実施	独立行政法人 国立循環器病研究センター 循環器内科学, 臨床研究	臨床研究部 部長
筒井 裕之	①試験体制の整備 b. 試験計画書の作成と倫理委員会承認 ②試験の実施	北海道大学大学院 循環器内科学	医学研究科 教授
室原 豊明	①試験体制の整備 b. 試験計画書の作成と倫理委員会承認 ②試験の実施	名古屋大学大学院 循環器内科学	医学研究科 教授
斎藤 能彦	①試験体制の整備 b. 試験計画書の作成と倫理委員会承認 ②試験の実施	奈良県立医科大学 循環器内科学	医学研究科 教授
砂川 賢二	①試験体制の整備 b. 試験計画書の作成と倫理委員会承認 ②試験の実施	九州大学大学院 循環器内科学	医学研究科 教授
井手 友美	①試験体制の整備 b. 試験計画書の作成と倫理委員会承認 ②試験の実施	九州大学大学院 循環器内科学	医学研究科 講 師
鷺尾 隆	①試験体制の整備 b. 試験計画書の作成と倫理委員会承認	大阪大学 数理工学解析	産業科学研究所 教授
神崎 秀明	②試験の実施	独立行政法人 国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門 循環器内科学	心不全科 医長
朝倉 正紀	②試験の実施	独立行政法人 国立循環器病研究センター 循環器内科学	臨床研究開発室 室長
中野 敦	①試験体制の整備 a. 試験事務局と試験グループの 立ち上げと運営 b. 試験計画書の作成と倫理委員会承認 c. 各種委員会の設立 d. EDC システムの構築 e. 割り付けプログラムの設計と 開発 ②試験の実施	独立行政法人 国立循環器病研究センター 循環器内科学, 臨床研究	臨床研究開発室 室長

研究課題名 重症循環不全・呼吸不全に提供される体外式膜型人工肺（ECMO）療法の研修やレジストリネットワーク体制の構築に関する研究

課題番号 H26-循環器等実用化-一般-016

研究代表者 東邦大学医学部麻酔科学講座 教授
落合 亮一

1. 本年度の研究成果

①ECMO 治療に関する標準的な教材の提供

a. 教材出版事業（翻訳事業）

ECMO 治療に関する国際的な組織である ELSO (Extra-Corporeal Life Support Organization) は、ECMO 治療の標準化を進めるにあたり、教科書を出版している (ECMO Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care. 4th Edition. Edited by Annich GM, Lynch WR, MacLaren G, Wilson JM, Bartlett RH. ©2012 Extracorporeal Life Support Organization, Ann Arbor, Michigan ISBN 978-0-9656756-4-2). 通称、Red Book と呼ばれる本書について、一次翻訳は竹田班が終了しているため、本研究では編集、校正、出版。これは、関連する複数の医療者が言葉の壁を意識せずに診療・学習が可能になることが目的である。本研究グループのメンバーが翻訳内容について検証し、編集作業が終了し、11月中旬に印刷・製本に進む予定であり、2014年内に発行の予定である。

b. 重症呼吸不全に対する ECMO 治療のトレーニング

ECMO 治療中には、機器、病態、治療法など様々な理由で全身状態が急変する可能性があり、こういった緊急事態に対応するためには、ECMO チームを構成する医師・看護師・臨床工学技士の実地訓練が必要である。ただし、診療中のトレーニング、つまり on the job training には、物理的、倫理的制限があり、シミュレータを用いたトレーニングが不可欠である。こうした不慮の事態に、適切に対応するためには、定期的なトレーニングが必須であり、前述した ECMO プロジェクトメンバーによる定期的トレーニング・コースを開発することは急務である。

シミュレーション・コースの開講については、講師、シミュレーション機材・資材、ECMO 機材・資材等、多くのリソースを必要とするため現在、2015年2月28日、藤田保健衛生大学シミュレーション・センターにて開講すべく鋭意、準備中である。

②患者登録：レジストリー開発

ECMO を用いることで、重症 ARDS 症例を救命することが本研究のゴールである。より具体的には、教育環境を整備した成果を、治療予後を含めた臨床指標を用いて検証する必要がある。

今年度は、患者登録のシステム開発を行う。国際的な患者データベースである ELSO のレジストリーと連動可能なシステムを開発中であり、2014年内に完成予定である。

③調査事業

本プロジェクトの最終的な到達目標は、ECMO 治療の普及と啓蒙活動を続けつつ、診療のセンター化を行うことにある。つまり、診療をセンター化することで患者密度を高めることで、治療成績を向上させることが証明されているが、そのレファレンスは、ロンドン市内の St. Thomas 病院とストックホルムにあるカロリンスカ大学病院の ECMO セ

ンターである。教育環境を整備し、その成果を患者登録で評価する方法は、このもっとも治療成績の良い施設での経緯を模倣したものである。今後の展開を考えるに当り、当該施設における将来展望を詳細に調査することが必要である。教育環境の整備ならびに患者登録が可能となった時点で、どちらかの施設を訪問し、今回の研究で構築する教育・診療環境について検討を行う予定である。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

① ECMO 治療に関する標準的な教材の提供

a. 教材出版事業（翻訳事業）

ECMO 治療に関する教科書として、国際的に唯一認められている教材が日本語で入手できることは、医師も含めて英語での教育に馴染まない診療スタッフにとって極めて意義が大きいと考える。特に、国際的標準となる教科書の日本語での出版は ECMO 治療の整備に有用であると考ええる。

b. 重症呼吸不全に対する ECMO 治療のトレーニング

ECMO 治療中には、生じる可能性のある機器、病態、治療法などの変動に伴う全身状態の急変に適切に対応する必要がある。こういった緊急事態に対応するためには、ECMO チームを構成する医師・看護師・臨床工学技士の実地訓練が必要である。ただし、シミュレーション・コースの開講については、講師、シミュレーション機材・資材、ECMO 機材・資材等、多くのリソースを必要とするのが問題である。2015 年 2 月 28 日、藤田保健衛生大学シミュレーション・センターにて開講予定のトレーニングが将来の ECMO センターのスタッフ教育に有用であると考ええる。

② 患者登録：レジストリー開発

ECMO を用いた診療環境を整備することが本研究のゴールであるが、現在、進めている教育環境の整備が、診療の質に及ぼす影響を検証するためには、患者予後を精確に検証する必要がある。そこで、本研究に関係する ECMO プロジェクト参加施設は、患者登録を義務付けることで、教育効果の客観的な評価が可能になる。その意味で、極めて重要な事業と考える。

③ 調査事業

2014 年内に、ECMO 診療についての教育環境の整備が整えば、本事業のモデルとした St. Thomas 病院あるいはカロリンスカ大学 ECMO センターにおける検証システムと比較検討する必要がある。既に長年にわたって ECMO 治療を高い診療実績で提供している施設との比較検討は必須のことであり、この調査事業は毎年、継続的に行うべき事業と考える。本年は、教育環境の整備の進行に応じて、調査のタイミングを調整することが必要である。

3. 倫理面への配慮

本研究は、ECMO 診療に特化した教育環境の整備とその成果評価システムの開発がゴールである。基本的に診療上の倫理的問題、研究に関する倫理的問題、ならびに教育上の問題についても検討したが、特段の倫理的配慮は不要と考える。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：0

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Takeda S1, Kotani T, Nakagawa S, Ichiba S, Aokage T, Ochiai R, Taenaka N, Kawamae K, Nishimura M, Ujike Y, Tajimi K; Committee of Crisis Control, the Japanese Society of Respiratory Care Medicine and Committee of Pandemic H1N1 Surveillance, the Japanese Society of Intensive Care Medicine. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) severe respiratory failure in Japan. J Anesth. 2012 Oct;26(5):650-7.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
落合 亮一	全体の総括・教育環境の整備, 患者登録の整備, 調査	東邦大学・麻酔科学・集中治療医学(東邦大学医療センター大森病院)	教授
氏家 良人	患者登録の整備	岡山大学・救急医学(岡山大学病院)	教授
行岡 哲男	患者登録の整備	東京医科大学・救急医学(東京医科大学病院)	教授
森島 恒雄	患者登録の整備	岡山大学・小児医科学(岡山大学医歯薬学総合研究科)	教授
大石 和徳	患者登録の整備	国立感染症研究所感染症疫学センター、呼吸器内科学・感染症内科学(国立感染症研究所)	センター長
竹田 晋浩	教育環境の整備, 患者登録の整備, 調査	日本医科大学・外科系集中治療科(日本医科大学付属病院)	教授
清水 直樹	教育環境の整備	東京都立小児総合医療センター・救命集中治療部(東京都立小児総合医療センター)	部長
市場 晋吾	教育環境の整備	岡山大学大学・地域医療学講座(岡山大学病院高度救命救急センター)	教授
橋本 悟	教育環境の整備, 患者登録の整備	京都府立医科大学付属病院集中治療部	部長
中川 聡	教育環境の整備	独立行政法人国立成育医療研究センター病院・教育研修部	教育研修室長
田坂 定智	患者登録の整備	慶應義塾大学医学部・内科学(呼吸器)(慶應義塾大学病院)	講師
佐藤 暢一	患者登録の整備	東邦大学・麻酔科学・集中治療医学(東邦大学医療センター大森病院)	講師
増野 智彦	教育環境の整備	日本医科大学付属病院高度救命救急センター	講師

研究課題名 インスリン抵抗性を改善する新規薬剤の開発

課題番号 H26-循環器等実用化一般-007

研究代表者 京都大学 大学院生命科学研究科 教授

垣塚 彰

1. 本年度の研究成果

肥満時にインスリン抵抗性が起こり、それが糖尿病の大部分を占める2型糖尿病の原因となっていることは周知の事実である。しかしながら、肥満時にインスリン抵抗性が引き起こされることの生物学的意義やメカニズムはよく解っておらず、その事が決定的な治療法が見つからない要因となっている。我々は、インスリン抵抗性の根幹は、「レプチン抵抗性」にあると考えている。レプチンは、脂肪から分泌されるペプチドホルモンで、視床下部のレプチン受容体に作用し、食欲の抑制および交感神経の活性化によるエネルギーの消費の亢進を引き起こし、抗肥満ホルモンとしての作用を持つ。しかしながら、高脂肪食下では、たとえ高い血中濃度のレプチンが存在してもその視床下部での受容体を介するシグナル伝達が抑制され、レプチンの本来の作用が引き起こされない。この状態を「レプチン抵抗性」と呼ぶ。この「レプチン抵抗性」は、脂肪が豊富に摂取出来る時（秋）には、糖に優先して脂肪をできる限り利用するために、生物が飢餓に対抗する手段として獲得した形質の1つであると考えることができる。従って、「レプチン抵抗性」を改善することができれば、肥満状態が改善することのみならず、今度は糖が使われるようになり、糖尿病状態（インスリン抵抗性）も改善できるであろうと考えた。

我々は、神経変性疾患の分子解析を行う課程で、VCPと呼ばれる細胞内に多量に存在するATPaseの活性を阻害することが、神経細胞にとって極めて有益であることを示す結果を得たため、VCPのATPase活性を阻害する薬剤の開発を行い、約200種類の新規化合物(KUS:Kyoto University Substance)を合成してきた。その内の幾つかは細胞毒性を示さず、培養細胞での低グルコース、血清除去、ツニカマイシン処理などによるERストレスを抑制し、さらに、*in vivo*において、マウスの脳、網膜でのERストレスを緩和する作用を認めた。近年、高脂肪食下の「レプチン抵抗性」に視床下部でのERストレスが関与することが示されるようになった。従って、我々は、KUSによって「レプチン抵抗性」が改善され、その結果インスリン抵抗性が改善できるとの可能性を考え、マウスを用いてこの可能性の検証を行い、以下の結果を得た。

1) レプチンとKUSの併用投与による高脂肪食下での摂餌量の抑制：

高脂肪食で飼育した野生型マウスに対し、100 μ gのレプチンを腹腔内投与した群と非投与群で、摂餌量に有意な差は認められなかった（両群とも約11kcal/4時間）。一方、100 μ gのレプチンとKUS94もしくはKUS121（それぞれ50mg/kg）を同時に投与した群では、KUS投与群で摂餌量の有意な減少が認められた（KUS94同時投与群：約4kcal/4時間、 $p<0.01$ ；KUS121同時投与群：約5kcal/4時間、 $p<0.01$ ）。本結果により、KUSをマウスに投与することによって、高脂肪食下で誘導される「レプチン抵抗性」が解除されることが強く示唆された。

2) KUS投与による高脂肪食誘導性の肥満、糖代謝異常、脂質代謝異常の抑制：

野生型マウスを高脂肪食での飼育開始と同時にKUS94もしくはKUS121（それぞれ50mg/kg）を一日一回腹腔内投与を行い、4週間飼育した。結果、両KUS投与群では、体重増加が抑制され、空腹時の血糖値、血中インスリン値、脂肪酸値、総コレステロール値、中性脂肪値が非KUS投与群と比して有意に低く、正常値を維持した。本結果により、マウ

スに対して KUS を投与することによって、高脂肪食による体重の増加を完全に抑制することのみならず、高脂肪食によって誘導される耐糖能の異常および脂質代謝異常も完全に抑制できることが示された。

3) KUS 投与による高脂肪食誘導性の肥満、耐糖能異常、脂質代謝異常からの回復：

野生型マウスを高脂肪食下で 4 週間飼育後、非治療群、KUS94 投与群 (50mg/kg/day)、KUS121 (50mg/kg/day) の 3 群に分け、さらに高脂肪食下で 4 週間飼育を行った。結果、両 KUS 投与群では、非治療群と比して有意な体重減少 ($p<0.05$)、空腹時の血糖値の低下 ($p<0.05$)、血中インスリン値の低下 ($p<0.05$)、脂肪酸値の低下 ($p<0.05$)、総コレステロール値の低下 ($p<0.05$)、中性脂肪値の低下 ($p<0.05$) が観察された。本結果により、高脂肪食によって誘導された肥満マウスに対して KUS を投与することによって、高脂肪食を与え続けたままでも、体重の減少を誘導できること、さらに、高脂肪食によって誘導された耐糖能の異常および脂質代謝異常を改善できることが示された。

4) ob/ob マウスに対する KUS 投与による体重、摂餌量、耐糖能異常、脂質代謝異常への効果：

上記で認められた KUS の効果が、実際にレプチンに依存しているかどうかを検討するために、レプチンが欠失した ob/ob マウスに KUS121 (50mg/kg) を 4 週間に渡り、一日一回腹腔内投与し、その効果を検証した。結果、KUS121 の投与によって、体重の有意な減少 (約 50g)、摂餌量の有意な減少 (18~20kcal/day) は観察されなかった。さらに、KUS121 の投与によって、空腹時血糖値 (約 300mg/dl)、空腹時血中インスリン値 (約 20ng/dl)、脂肪酸値 (0.6mg/dl)、総コレステロール値 (220mg/dl)、中性脂肪値 (約 210mg/dl) も非投与群に比して、有意な減少は観察されなかった。本結果により、KUS によって改善される肥満、摂餌量、耐糖能異常、脂質代謝異常は、レプチンに依存していることが強く示唆された。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

我が国の厚生労働行政において、肥満・糖尿病に代表されるメタボリックシンドロームを抑制する方策を作り出すことは、国民の健康を守る上で、極めて重要な施策課題である。現在、スタチンに代表される高コレステロール血症を改善する薬剤は存在するが、体重、血糖値、血中インスリン値、血中レプチン値に関しては、個々にさえ有効に制御できる薬剤は無いといえる。特に、国民医療費を圧迫している 2 型糖尿病の原因となるインスリン抵抗性に対する治療法の開発は急務であるが、どのようにすればこのインスリン抵抗性を改善できるかに関しては、基本的な概念すらないというのが現状である。本研究では、インスリン抵抗性の根幹は、動物が飢餓から逃れるために獲得した「レプチン抵抗性」にあるという我々独自の考えを検証した。結果、我々が開発した VCP の ATPase 活性を特異的に阻害する KUS を高脂肪食下で飼育したマウスに投与することで、たとえ高脂肪食下であっても摂餌量が減少すること、すなわち、「レプチン抵抗性」を改善できることを見いだした。この時、高脂肪食を与え続けても、肥満したマウスの体重のみならず、血糖値、血中インスリン値、コレステロール値、中性脂肪値等を軽減・正常化させるという驚くべき効果が観察された。このことは、我々が当初予測した「レプチン抵抗性」を改善させることがインスリン抵抗性を改善させるであろうとの予測を超え、メタボリックシンドロームのほぼ全ての主要パラメーターを正常化させるという驚くべき有効性を示している。今後、さらに薬効を増強させた KUS を開発し、マウスのみならずラットやさらに大型の哺乳動物での抗メタボリックシンドローム効果を検証していくこと、さらにそれらの KUS の安全性の確認を経て、ヒトに対する画期的

な抗メタボリックシンドローム薬の開発に繋がっていくことを期待している。また、本研究により、KUSがメタボリックシンドロームに対する根本的な治療薬になる可能性が示されたことで、今後、多くの製薬会社が、KUSと同様の効果を示す新しいVCPのATPase活性を阻害する薬剤の開発に乗り出すことが想定され、結果としてメタボリックシンドロームの撲滅に繋がることが期待される。

3. 倫理面への配慮

本研究での動物実験は、京都大学における動物実験の実施に関する基本指針に従い実施した。その他の実験に関しては、倫理的な問題に関わる実験は含まれていない。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：3編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Ikeda H, Sasaoka N, Koike M, Nakano N, Muraoka Y, Toda Y, Fuchigami T, Shudo T, Iwata A, Hori S, Yoshimura N, & Kakizuka A. : Novel VCP modulators mitigate major pathologies of rd10, a mouse model of retinitis pigmentosa. *Scientific Reports* 2014; 4:5970. 2014年 8月 7日 NHK 朝のニュース、日経新聞朝刊、産経新聞朝刊、京都新聞朝刊、9月 8日読売新聞朝刊科学欄に関連記事。
- 2) Sasaoka N, Sakamoto M, Kanemori S, Kan M, Tsukano C, Takemoto Y, & Kakizuka A. : Long-term oral administration of hop flower extracts mitigates Alzheimer phenotypes in mice. *PLoS One* 2014; 9:e87185. 2014年 1月 30日読売新聞夕刊、朝日新聞夕刊、毎日新聞夕刊、日経新聞夕刊等に関連記事。
- 3) Tanaka T, Nagashima K, Inagaki N, Kioka H, Takashima S, Fukuoka H, Noji H, Kakizuka A, & Imamura H. : Glucose-stimulated Single Pancreatic Islets Sustain Increased Cytosolic ATP Levels during Initial Ca²⁺ Influx and Subsequent Ca²⁺ Oscillations. *J Biol Chem.* 2014; 289:2205-2216.
- 4) Manno A, Noguchi M, Fukushi J, Motohashi Y, & Kakizuka A. : Enhanced ATPase activities as a primary defect of mutant valosin-containing proteins (VCPs) that cause inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia (IBMPFD). *Genes Cells* 2010; 15:911-922.
- 5) Kimura Y, Yashiroda H, Kudo T, Koitabashi S, Murata S, Kakizuka A, Tanaka K. An inhibitor of a deubiquitinating enzyme regulates ubiquitin homeostasis. *Cell* 2009; 137:549-559.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
垣塚 彰	研究の全体	京都大学大学院生命科学研究科・分子 医学（京都大学先端科学研究棟 3 階・ 高次生体統御学分野）	教授

研究課題名 我が国の疾病負担を踏まえた新たな生活習慣病対策としての医薬品、医療機器及び医療技術の開発等に関する研究

課題番号 H26-循環器等実用化-一般-024

研究代表者 東京大学大学院医学系研究科 国際保健政策学 教授
渋谷 健司

1. 本年度の研究成果

少子高齢化社会では、死亡のみならず障害をも考慮した「健康寿命の延伸及びその格差の縮小」が、医療政策の大きな柱となっている。健康寿命と疾病負担(disease burden)は表裏一体の関係であり、特に、後者は、死亡と障害を包括的に示す健康指標である。国際的に、疾病負担は医療政策や研究開発分野の優先順位決定や各種保健介入の評価に活用されている。本研究では、我が国の病負担及び主な危険因子に起因する疾病負担の最新の分析を実施し、それらと我が国の疾病別研究開発費との関係を推計し、我が国の研究戦略が実際の疾病負担を反映しているかどうかの分析を行った。さらに、世界の最新の疾病負担の動向も検討し、我が国の国際的な研究戦略についても考察を加えた。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究の成果は、2015年4月に誕生する研究開発の司令塔としての役割を担う独立行政法人日本医療研究開発機構が、研究開発重点分野を検討するためのエビデンスとして活用することが期待される。また、我が国の官民における戦略的研究開発のためのエビデンスを創出することで、我が国の成長戦略への貢献も行う。また、今後、生活習慣病による疾病負担が増大すると考えられている発展途上国に対する研究開発を我が国から促進することで、国際保健政策への重要な貢献を行う。さらに、健康医療政策、特に、健康寿命の延伸に向けた施策に資するエビデンス形成のための基盤の確立が期待される。

3. 倫理面への配慮

本研究は、二次データを主に使用する研究ではあるが、匿名性の厳守・秘密保持・プライバシーの保持・研究成果の公表の了解・研究参加を途中で棄権するときの権利や手順、研究への参加・不参加に関わらず、不利益を被らないよう配慮する倫理的原則に沿って行った。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：5 編

②主要な発表論文（5 編まで）

- 1) Murray CJL, Ezzati M, Flaxman AD, Lim S, Lozano R, Michaud C, Naghavi M, Salomon JA, Shibuya K, Vos T, Wikler D, Lopez AD. GBD 2010: a multi-investigator collaboration for global comparative descriptive epidemiology. *The Lancet*. 2012;380:2055-58. doi:10.1016/S0140-6736(12)62134-5.
- 2) Murray CJL, Ezzati M, Flaxman AD, Lim S, Lozano R, Michaud C, Naghavi M, Salomon JA, Shibuya K, Vos T, Wikler D, Lopez AD. GBD 2010: design, definitions, and metrics. *Lancet*. 2012;380:2063-66. doi:10.1016/S0140-6736(12)61899-6.
- 3) Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and

injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012; 380: 2224–60. doi:10.1016/S0140-6736(12)61766-8.

- 4) Ikeda N, Saito E, Kondo N, Inoue M, Ikeda S, Satoh T, Wada K, Stickley A, Katanoda K, Mizoue T, Noda M, Iso H, Fujino Y, Sobue T, Tsugane S, Naghavi M, Ezzati M, Shibuya K. What has made the population of Japan healthy? *Lancet*. 2011; 378(9796): 1094-1105.
- 5) Shibuya K, Hashimoto H, Ikegami N, Nishi A, Tanimoto T, Miyata H, Takemi K, Reich MR. Future of Japan's system of good health at low cost with equity: beyond universal coverage. *Lancet*. 2011; 378(9798): 1265-1273.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
渋谷 健司	研究総括	東京大学大学院、国際保健政策学	教授
井上 真奈美	分析統括、社会疫学、計 量経済学的分析	東京大学大学院、国際保健政策学	特任教授
スチュアート・ギルモア	個票分析、将来推計、健 康指標の開発	東京大学大学院、国際保健政策学	助教
中岡 慎治	メタ回帰分析、シミュレ ーション分析	東京大学大学院、国際保健政策学	助教
ミジャーヌール・ラーマン	研究開発費系統的レビュ ー、メタ分析	東京大学大学院、国際保健政策学	研究員
阿部 サラ	研究開発費系統的レビュ ー、メタ分析	東京大学大学院、国際保健政策学	研究員

研究課題名 若年就労者に向けた健康日本21普及啓発のためのエンターテイメント・エデュケーショントランスメディアプログラムの開発と評価

課題番号 H25-循環器等(生習)-若手-024

研究代表者 熊本大学 政策創造研究教育センター 准教授
河村 洋子

1. 本年度の研究成果

一年目は、形成的評価として全国健康保険協会（以下、協会けんぽ）熊本支部の協力のもと、熊本県内の中小企業に勤務する20-30歳代の男女を対象に、ライフスタイルや健康に関する意識と行動を明らかにするための質問紙調査を実施した。この結果から、30歳代男性に潜在的あるいは顕在化している健康課題が大きいことが浮き彫りになった。質問紙調査の他、質的な非構造化集団インタビューを行うなどして、若年ビジネスマンの健康に対する考え方や健康行動を促進するためのアプローチを検討する材料を得た。そして、開発するプログラムの全体コンセプトを「ちょっとだけ」「ゆるく」として決定した。食事、睡眠・休養、喫煙、身体活動、口の健康、飲酒という健康日本21の指標となっている6つの健康行動の中から身体活動に焦点を当て、試作的にプロトタイププログラムとしてコンピュータグラフィック（以下、CG）により、職場や家庭環境で実践できる身体活動を紹介する動画を開発した。その中で、30歳代男性に特に訴求する趣向という観点から「ロボット」を取り入れ、サラリーマンと掛け合わせ、「ロボリーマン」というキャラクターを活用することとした（図-1）。さらに、職場を中心としたサークルの中で、行動変容を促進するための社会的サポートを交流させるためにコミュニケーションプログラムとして、ウェブアプリケーションを開発した。



図-1：ロボリーマン体操 CG 動画抜粋

二年目である今年度は、上述の2つの試作的なプロトタイププログラムからトランスメディアプログラム全体を形成するツールの開発と、プロトタイププログラムを試行的に活用し、その効果を検証するという2つの柱で計画を構成している。平成26年11月下旬現在、展開的なツールの開発においては、「ロボリーマン」というキャラクターを活用し漫画を取り入れた健康手帳である「ロボリーマン手帳」（図-2）、CG動画でも取り上げたエビデンスに基づく身体活動を紹介する「チョビササイズ」動画、「ロボリーマン」の物語を伝える楽曲とそのプロモーションビデオ（以下、PV）を製作完了または途中である。（動画2本については、12月中旬をめどに完成にむけて、撮影、編集を進めている。）

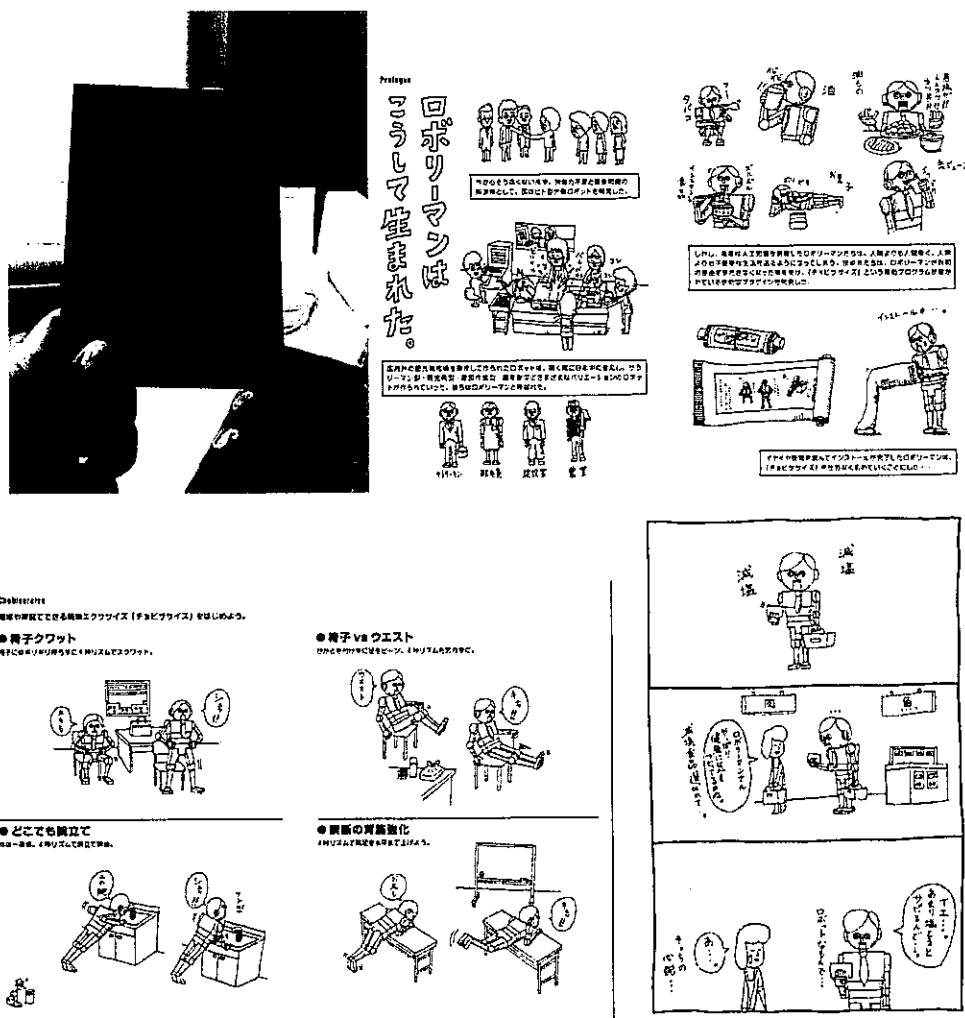


図-2 : 「ロボリーマン手帳」一部抜粋

二つ目の職域における試作的な活用に基づく検証研究については、協会けんぽ熊本支部からの紹介による加入事業所のうち若年層が厚く、また健康づくりに比較的前向きで研究協力を得ることができそうな50企業・事業所、または熊本県健康づくり推進課からの紹介によるがん予防対策企業等連携企業20社および5つのスマートライフプロジェクト応援団体に対して、協力を要請した。そのうち、紹介11企業または団体から平成27年1月中の開始で、協力の承諾を得ている。さらに7企業または団体が前向きに検討中である。

各企業または団体で活用を予定しているプログラムは1) 昨年度開発したウェブアプリケーションとその導入のためのオリエンテーションと、2) 今年度展開的かつ試作的に開発した「ロボリーマン手帳」と「チョビササイズ」動画の紹介のセットのいずれかまたは両方で構成され、企業または団体の状況に応じて異なる(表-1参照)。

協力企業または団体において、勤務する者の中から試作的に開発したツールを1ヶ月間使ってプログラムに参加する希望者を募る。したがって、企業または団体の構成員全員がプログラムに参加することにはならないが、それ以外の社員・職員も取り込み職場全体のミニキャンペーン的な展開を意図して、「ロボリーマン」のポスターを掲示する予定である。

効果の検証については、包括的な健康度の個人的な変化を検証するために、「健康堂・生活習慣診断検査(中学生～成人用)(Diagnostic Inventory of Health and Life Habit、以下、DIHAL2)を利用し、プログラムに参加する前と後でその変化を検証する。また、「ロボリーマン手帳」およびウェブアプリケーション上でのコミュニケーションの内容もツ

ルの評価のためのデータとして活用する。

表-1：協力企業の状況（平成26年11月21日現在）

	規模	業種	活用予定プログラム	備考
承諾	1 中小	IT	「ロボリーマン手帳」のみ	
承諾	2 中小	IT	「ロボリーマン手帳」のみ	
承諾	3 大	製造	「ロボリーマン手帳」およびアプリ	一部の課のみ
承諾	4 中小	保険	「ロボリーマン手帳」のみ	
承諾	5 中小	ホテル	「ロボリーマン手帳」のみ	
承諾	6 中小	建設	未定	
承諾	7 中小	サービス	「ロボリーマン手帳」およびアプリ	関連企業も含む
承諾	8 大	教育	「ロボリーマン手帳」およびアプリ	
承諾	9 大	保険	「ロボリーマン手帳」およびアプリ	
承諾	10 小	行政	アプリのみ	任意の職員に対して
承諾	11 小	行政	アプリのみ	対住民プログラムの一部として
検討中	1 中小	IT	未定	
検討中	2 中小	サービス	未定	
検討中	3 中小	サービス	未定	
検討中	4 中小	飲食	未定	
検討中	5 中小	建設	未定	
検討中	6 中小	サービス	未定	
検討中	7 大	金融	未定	
検討中	8	対住民の健康づくりサービス提供	未定	

2. 研究成果の意義及び今後の発展

現段階で、開発を進めているプログラムを構成するツールの評価のためのデータを収集するまで至っていないが、これまで企業または団体を訪問し協力を要請する過程で、職域の健康づくりプログラムのあるべきかたちについて、重要な示唆を得てきた。例えば、支店をもつ中小企業や職種が異なる社員や職員で構成される中小企業においては、社員・職員を一堂に会すように場を設定することは難しい。本研究班で開発を進めてきたツールの中で、特にウェブアプリケーションはチームビルディングのために1～2回と回数は少ないが、場を設定することを想定していた。しかし、このようなかたちでは職域での活用は難しいことが明らかになった。さらに、どんなに効果的なものであったとしても、活用に伴う負担感が大きいと広がっていかないことが十分に予測できる。

一方、これまでとは全く異なった「健康づくり」のためのツールに各企業または団体の担当者の反応は極めて好意的である。特に、特定健康診断対象の40歳前からの健康状態悪化に気づき、なんとか対策を講じたいと考えている総務や人事などの担当者は少なくない。やり取りの中で、本研究班が開発しているツールのもつ若い社員・職員に対する訴求力に対して、そのような担当者から大きな期待感を感じている。

今年度は、1月から着実の効果を検証するためのデータを収集し、現場で活用が広がり定着する職域の健康づくりのツール開発に向けて改善が必要な箇所などを明らかにする。最終年度となる来年度は、職域の現場と地元マスメディア企業の協力を得て、市内における若年サラリーマンの健康づくりキャンペーンを展開することを予定している。その中で、対象者である若い世代がソーシャルネットワークサービスなどにより情報を拡散する仕掛けを組み込み、その動機を含むメカニズムを検証する予定である。このような本研究は、2年目と3年目で試作的なツールを開発し、実験的に活用しながらデータを集め現場で実装可能であり、効果を発揮するように改善を検討するというデザインで進めていく予定である。このようなアプローチにより、ツールを信頼性と妥当性の双方を備えたものにしていくことが可能である。さらに、協会けんぽ支部や行政、産業保健分野の関係者など従来職域の健康づくりに参画してきた主体以外の団体などと本研究

の活動の過程で接点をもち、本研究が地域全体で職域の健康づくりに向けて取り組む連携体制を構築するモデルとして果たす役割も重要であると考ええる。

3. 倫理面への配慮

協力企業・団体において、試作的なツールを活用しプログラムに参加するか否かの判断は任意のものとして、組織内での展開を依頼している。職場内で研究に関連するプログラムへの参加が強制的にならないように、今後具体的に進めていく中でも、十分に留意する。

プログラムの効果の検証のために収集するデータに含まれる個人情報是最小限にとどめ、収集したものの管理についてアクセスを制限し厳重に行う。参加協力する企業または団体の社員・職員に対して、研究プログラムの趣旨と過程を説明した上で、承諾を得ることとする。なお、インフォームドコンセントは可能な限り書面で得ることとする。

研究過程について熊本大学生命科学研究部の倫理委員会の審査を受けた上で、研究活動を推進する。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：0

②主要な発表論文（5編まで）

特になし

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
河村 洋子	研究総括	熊本大学政策創造研究教育センター ヘルスコミュニケーション/健康教育 学 (熊本大学)	准教授
秋山 美紀	形成的評価調査・全体プログラム効果検証調査	慶応義塾大学情報環境学部 ヘルスコミュニケーション/メディア 政策 (慶応義塾大学)	准教授
助友 裕子	形成的評価調査・全体プログラム効果検証調査	日本女子体育大学 健康社会学/ヘルスプロモーション (日本女子体育大学)	准教授
松隈 浩之	個別メディアプログラム開発・評価(シリアスゲーム)	九州大学大学院 芸術工学研究院 情報デジタルデザイン (九州大学)	講師
都竹 茂樹	個別メディアプログラム開発・評価(対人プログラム及びSNS)	熊本大学政策創造研究教育センター ヘルスプロモーション/生涯学習 (熊本大学)	教授
Malcolm H. Field	個別メディアプログラム開発・評価(コミック/漫画、アニメーション及びSNS)	杏林大学総合政策学部 Learning and Technology (杏林大学)	教授

研究課題名 大規模災害における循環器病診療の体制と手法の確立に関する
多施設共同研究
課題番号 H24-循環器等(生習)一般-009
研究代表者 独立行政法人国立循環器病研究センター 病院 病院長
内藤 博昭

1. 本年度の研究成果

大規模地震と循環器疾患～東日本大震災と阪神・淡路大震災の比較；地震と循環器疾患の関連は、日本をはじめ多くの国から報告がなされているが、地震のタイプの違いにより循環器疾患への影響が異なるかどうかは不明である。そこで、沈み込むプレート内部で発生した地震（海溝型地震）である東日本大震災と陸地の浅い地震（直下型地震）である阪神・淡路大震災について、地震による循環器疾患による死亡への影響を比較した。東日本大震災については2008年から2012年の岩手県、宮城県、福島県の131の市町村、阪神・淡路大震災については1992年から1996年の兵庫県、大阪府、京都府の220の市町村における人口動態調査死亡票のデータを用いた。震災日時を起点として、1ヶ月ごとの心筋梗塞、脳卒中による死亡率を算出し、震災年と同月の死亡率を比較した。その際、Poissonモデルを用いた。また、心筋梗塞・脳卒中による死亡と震度との関連を検討するために、市町村レベルの解析を行った。震災以前の過去3年の各市町村の人口を基準人口とし、震災後2週間における標準化死亡比（SMR）を算出し、結果変数をSMRが2以上で分けた2群（市町村）、説明変数を震度としたMantel-Haenszel検定を実施した。東日本大震災の分析には320,347例、阪神・淡路大震災の分析には592,670例の死亡票のデータを用いた。東日本大震災、阪神・淡路大震災いずれにおいても、震災月は過去3年間の同月に比較して、心筋梗塞による死亡（IRR=1.4, $p=0.001$, IRR=1.9, $p<0.001$ ）、脳卒中による死亡（IRR=1.4, $p<0.001$, IRR=1.5, $p<0.001$ ）が有意に増えていた。東日本大震災、阪神淡路大震災とも震度とその後2週間の心筋梗塞による死亡に関連が見られた（ p for trend=0.005, p for trend=0.091）。

東日本大震災後の被災地心臓病患者における精神的ストレスの経年的増加：慢性心不全及びその高リスク患者1725名（62.8歳男性66%）を対象として郵送によるアンケート調査実施した。精神的ストレスは、世界標準として使用されているIES-R（Impact of Event Scale-Revised）スコアを用いて評価した。具体的には、①侵入（本人の意思とは無関係にその時の光景や恐怖の感情がよみがえる状態）、②回避（外界に対する活動性や反応が低下し感情のマヒが生じる状態）、③過覚醒（あらゆる物音や刺激に対して過敏に反応してしまい不安で落ち着かない、眠れない状態）という3つのストレスの側面から総合的に評価し、25点以上を「心的外傷後ストレス反応/障害（Posttraumatic stress reaction/disorder：PTSR/PTSD）」と定義した。2011年に有効回答を得た1180名の患者のうち、14.1%がPTSR/PTSDと判定された。大災害後の精神的ストレスに関する過去の海外の24の調査研究ではPTSR/PTSD陽性頻度は12.5%と報告されていることから、東日本大震災においても過去の大災害と同等かそれ以上に震災後に精神的ストレスを抱える方が存在することが明らかとなった。これら精神的ストレスは、地震に加えて津波の被害を受けた方で最も多く、また男性に比較して女性で多く認められた（12.6% vs. 17.2%）。年2012年の調査結果では、PTSR/PTSDの頻度が18.9%とさらに増加しており、その傾向は侵入・回避・過覚の3つのストレスの全ての側面において認められた。また、PTSR/PTSD関連因子として、患者自身の受傷や近親者の受傷・入院・死亡、自宅の損壊などは両年とも共通して

PTSR/PTSD に関与していたが、その他の要因では、2011 年の PTSR/PTSD には心不全の重症度（病気そのものの要因）、2012 年では失業・転職、経済的困窮（社会的要因）が関与していた。岩手県の調査においても心不全患者の発症は、津波地区において 2011 年以降 2013 年まで対照地区に比し依然として高率であることも示されている。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

阪神淡路大震災は平成 7 年 1 月 17 日 5 時 46 分に発生、マグニチュードは 7.3 の直下型で都市部（1 県；兵庫）を中心に被害をもたらした。数十 cm の津波の報告あったものの被害はなく、建物の倒壊（長田区を中心に大規模火災が発生）を特徴とした。死者 6434 名・行方不明者 3 名・住家被害（全壊）104906 件であった。一方東日本大震災は平成 23 年 3 月 11 日 14 時 46 分に発生、マグニチュードは 9.0 の海溝型で農林水産地域広範（8 県；宮城・福島・茨城・栃木・岩手・群馬・埼玉・千葉）に被害をもたらした。各地で大津波を観測し、沿岸部で甚大な被害が発生、多数の地区が壊滅した。死者 15270 名・行方不明者 8499 名・住家被害（全壊）102923 件であった。このように両震災はそのタイプや規模をとっても大きく異なる（内閣府平成 23 年版防災白書より引用）ものの、いずれにおいても、地震により発災初期 心筋梗塞、脳卒中が増加していたことが明らかになった。またどちらの震災においても、震度と心筋梗塞は関連が認められた。一方で阪神淡路大震災に比べて、東日本大震災のほうが地震による心筋梗塞への影響はより少なかった可能性が示唆された。これは地震の規模や範囲からすると相反する結果であるが、16 年間の循環器疾患に対する医療の進歩（診療体制・治療技術）がもたらした可能性が高いものと推察する。東日本大震災後 3 年半以上が経過するが、慢性的なストレスと循環器疾患発症（特に心不全発症）との関連が懸念される。震災後の精神的ストレスが長期にわたり持続してその頻度はむしろ経時的に増加していること、またその要因が経時的に変化していること、すなわち病気そのものの要因から社会的要因へ変容していることが明らかになった。震災後の長期にわたる観察・精神的ケアの必要性が示唆された。

さらに災害時循環器疾患の管理・予防に関するガイドライン（日本循環器学会・日本心臓病学会・日本高血圧学会合同作成）作成に、本研究班は「災害時の健康被害調査」を分担執筆した。さらにこのガイドラインを基に災害拠点病院向け「循環器疾患チェックリスト」（BCP(business continuity plan) の考え方に基づいた病院災害対応計画作成の手引き準拠）を作成した。ガイドラインやチェックリストの現場での活用が期待される。

3. 倫理面への配慮

本研究は、国立循環器病研究センターの倫理委員会の承認を受け実施された。また、心不全患者の調査については、東北大学の倫理委員会により承認された。東日本大震災と阪神淡路大震災の比較では、連結不可能匿名化された情報の二次利用であり、本研究には個人を特定する情報は含まれない。心不全患者を対象とした研究は、解析前の段階で匿名化され、結果の公表時に患者個人が特定されることのないように集計された結果のみを公表する。本研究で得られた個人情報情報は厳重に保護し、患者個人が特定されるような情報は開示しないなど取り扱いには十分留意する。また今回収集するデータは本研究のみに使用する。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：12編

② 主要な発表論文（5編まで）

- 1) Hao K, Takahashi J, Aoki T, Miyata S, Ito K, Sakata Y, Shimokawa H. Factors influencing the occurrence of cardiopulmonary arrest in the Great East Japan Earthquake disaster. Int J Cardiol. 2014 Aug 27. pii: S0167-5273(14)01674-X. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.127. [Epub ahead of print]
- 2) Hao K, Takahashi J, Ito K, Miyata S, Sakata Y, Nihei T, Tsuburaya R, Shiroto T, Ito Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Yasuda S, Shimokawa H; Miyagi AMI Registry Study Investigators. Emergency care of acute myocardial infarction and the great East Japan earthquake disaster. Circ J. 2014;78:634-43.
- 3) Niiyama M, Tanaka F, Nakajima S, Nakamura M, et al. Population-based incidence of sudden cardiac and unexpected death before and after the 2011 earthquake and tsunami in Iwate, northeast Japan. J Am Heart Assoc. 2014 May 8;3(3):e000798.
- 4) Itoh T, Nakajima S, et al. Impact of the Japan earthquake disaster with massive Tsunami on emergency coronary intervention and in-hospital mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care 2014 Sep;3(3):195-203
- 5) Yamaki T, Nakazato K, Kijima M, Maruyama Y, Takeishi Y: Impact of the Great East Japan Earthquake on acute myocardial infarction in Fukushima prefecture. Disaster Med Public Health Prep 2014; 8: 212-219

5. 研究組織

① 研究者名	② 分担する研究項目	③ 所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④ 所属機関に おける職名
内藤 博昭	各県調査の取りまとめと大規模災害における循環器病診療体制の提言	国立循環器病研究センター病院・放射線医学・循環器画像診断学（国立循環器病研究センター）	病院長
下川 宏明	宮城県の心疾患発症調査	東北大学大学院医学系研究科・循環器内科学（東北大学）	教授
中村 元行	岩手県の心疾患発症調査	岩手医科大学内科学講座・心血管・腎・内分泌内科学分野（岩手医科大学）	教授
森野 禎浩	岩手県の心疾患発症調査	岩手医科大学内科学講座・循環器内科学分野（岩手医科大学）	教授
竹石 恭知	福島県の心疾患発症調査	福島県立医科大学医学部、循環器・血液内科学（福島県立医科大学）循環器内科学	教授
平田 健一	兵庫県の心疾患発症調査	神戸大学大学院医学系研究科・内科学講座・循環器内科学分野（神戸大学）	教授
宮本 恵宏	データ解析	国立循環器病研究センター・循環器病疫学（国立循環器病研究センター）	部長
安田 聡	データ解析	国立循環器病研究センター、心臓血管内科・循環器病（国立循環器病研究センター）	部門長
小川 久雄	データ解析とまとめ	熊本大学大学院生命科学研究部・循環器病態学（熊本大学） 国立循環器病研究センター心臓血管内科（国立循環器病研究センター）	教授 副院長

研究課題名 日本人2型糖尿病患者における生活習慣介入の長期予後効果並びに
死亡率とその危険因子に関する前向き研究 (JDGS)
課題番号 H22-循環器等(生習)ー一般ー011
研究代表者 新潟大学医歯学系 教授
曾根 博仁

1. 本年度の研究成果

本研究では、全国の糖尿病専門施設 59ヶ所が協力して登録患者約二千人を追跡し、その詳細な臨床経過と予後に関するデータベースを整備し、さらに世界の研究のメタアナリシスや、健診の非糖尿病患者データなどと合わせて統合的に解析し、東アジア人糖尿病の標準的エビデンス創出を進めてきた。本研究の最終目標は、内外のガイドラインや現場診療の改善を通じて、わが国はもとより東アジア全体の糖尿病の予防・治療や医療費節減に貢献することであるが、特に、一流国際誌に掲載される質の高い臨床エビデンスを生み出すことによりそれを達成することを目指し、そして実現してきた。

スペースの関係ですべてを列挙出来ないが、本年度もすでに英文論文だけで今年度すでに、21本に達しており、米国内分泌学会誌3編、米国糖尿病学会誌1編、米国肥満学会誌1編、英国糖尿病学会誌2編などを含み、基礎研究と比較して世界的順位が低下中のわが国の臨床研究の存在感を示す一助になっている。

スペースの関係でそれらの一部のみ要約すると、たとえば食事との関係では、食塩摂取については、4分位解析で最も摂取量が多かった群（一日平均 15g）の心血管合併症のリスクは、最も低い群（同 7.1g）の 2.17 (1.21-3.90) 倍であった。また、食物繊維摂取量が多いと脳卒中発症率が低いという明らかな関係がみられた。

そしてたとえ軽症でも糖尿病網膜が存在すると、微量アルブミン尿の存在と相乗的に、将来の顕性腎症や腎機能低下のリスクが非常に高まることを示し、十分に注意して管理する必要があることを示した。すなわち、登録患者を、①微量アルブミン尿陰性 (ACR <30 mg/g Cre) かつ網膜症なし、②微量アルブミン尿陰性かつ網膜症あり、③微量アルブミン尿陽性 (ACR 30-150 mg/g Cre) かつ網膜症なし、④微量アルブミン尿陽性かつ網膜症ありの4群に分け8年間観察したところ、顕性腎症 (ACR $\geq$ 300 mg/g CRE) 発症の多変量調整相対リスクは、①の患者を1とした場合、それぞれ②2.48 (95%信頼区間 0.94-6.50), ③10.40 (4.91-22.03), ④11.55 (5.24-25.45)倍となっていた。

眼底所見は大血管合併症のリスク予測にも有用で、開始時に軽症～中等症の網膜症を有していた場合、冠動脈疾患と脳卒中のリスクはいずれも 1.69 倍に上昇していた。さらに興味深いことに、網膜出血/毛細血管瘤等のごく初期の病変が脳卒中和冠動脈性心疾患双方の、綿花様白斑の存在は脳卒中の、それぞれ有意なリスク上昇と結びついており、眼底所見から他の合併症のリスクを予測することが可能であることも示した。

また本研究のこれまでの成果を結集して作成された、個別患者の背景やコントロール状態を入力すると今後 5-10 年以内の各種合併症の発症確率を簡単に予測できる糖尿病合併症リスク計算器)もウェブサイトにおいて公開され、メディアなども含めて多方面からの注目を集めると共に、現場でも広く使われている。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

2型糖尿病合併症は、失明、透析導入、動脈硬化疾患などにより健康寿命と医療費に深刻な悪影響を及ぼし続けているため、その予防は国民福祉と医療費抑制の双方から多大な

効果が期待できる。さらに本研究の大きな特徴として、薬物効果でなく、食事、運動、禁煙など生活習慣（療法）の有効性を示したものが中心で、医療費や副作用抑制の観点からも評価されている。

本研究は、現在進行中の内外の多くの前向き臨床研究のモデルとなってきた。さらに世界の糖尿病人口の4割を占めるにも関わらず十分検討されてこなかった東アジア人2型糖尿病患者の病態的特徴に関する世界的関心を呼び起こすと共に、日本人患者の診療は日本人のエビデンスに基づいて行う必要があることも示した。

本研究の成果はすでに、ガイドラインや総説、メディア、講演などを通じ、現場の保健指導、療養指導などに広く活用されている。今後とも東アジア人糖尿病を世界的に認知させると共に、実診療と厚労行政に貢献できる成果を出し続けていきたいと考えている。

3. 倫理面への配慮

本研究は倫理委員会の許可の下にインフォームドコンセントがなされている。もともと専門医実診療の観察研究なので問題を生じる可能性は少ないが、実際に、開始後現在までの間、倫理的問題を生じた事例はない。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：（国際誌に発表された英文原著のみで）21編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Akanuma Y, Ohashi Y, Yamada N, Araki A, Ito H, Sone H; for the Japan Diabetes Complications Study Group the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Group. Body mass index and mortality among Japanese patients with type 2 diabetes: Pooled analysis of the Japan Diabetes Complications Study and the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. J Clin Endocrinol Metab.
- 2) Horikawa C, Yoshimura Y, Kamada C, Tanaka S, Tanaka S, Hanyu O, Araki A, Ito H, Tanaka A, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H; Japan Diabetes Complications Study Group. Dietary sodium intake and incidence of diabetes complications in Japanese patients with type 2 diabetes: analysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). J Clin Endocrinol Metab. 2014 ;99:3635-43
- 3) Heianza Y, Sone H. Response to comment on Heianza et al. Effect of postmenopausal status and age at menopause on type 2 diabetes and prediabetes in Japanese individuals: Toranomon Hospital Health Management Center Study 17(TOPICS 17). Diabetes Care 2013;36:4007-4014.
- 4) Heianza Y, Kato K, Kodama S, Suzuki A, Tanaka S, Hanyu O, Sato K, Sone H. Stability and changes in metabolically healthy overweight or obesity and risk of future diabetes: Niigata wellness study. Obesity (Silver Spring). 2014;22:2420-5.
- 5) Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Yoshizawa S, Yachi Y, Tanaka S, Ohara N, Matsunaga S, Yamada T, Hanyu O, Sone H. Meta-analysis of the quantitative relation between pulse pressure and mean arterial pressure and cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2014;113:1058-65.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
曾根 博仁	本研究の総括	新潟大学医歯学系血液・内分泌・代謝内科学 (同上)	教授
大橋 靖雄	データベースの維持管理、統計解析	中央大学理工学系人間総合理工学 (同上)	教授
山下 英俊	網膜症データ解析と評価	山形大学医学部医学部眼科・眼科学 (同上)	教授
石橋 俊	脂質データ解析と評価	自治医科大学医学部医学部内科・代謝内分泌学 (同上)	教授
片山 茂裕	腎症データ解析と評価	埼玉医科大学医学部内科・代謝内分泌学 (同上)	教授
及川 眞一	大血管障害、脂質データ解析と評価	日本医科大学糖尿病・内分泌代謝内科代謝内分泌学 (同上)	教授
吉村 幸雄	食事療法データ解析と評価	四国大学生生活科学部生活栄養学科・栄養学 (同上)	教授
荒木 厚	高齢者データ解析と評価	東京都健康長寿医療センター糖尿病・代謝・内分泌科・代謝内分泌学 (同上)	内科総括部長
森 保道	対象症例の維持と追跡、評価	虎の門病院内分泌代謝科 内分泌代謝学 (同上)	部長
小澤 純二	対象症例の維持と追跡、評価	大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学 (同上)	助教
横手 幸太郎	大血管障害、脂質データ解析と評価	千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学 (同上)	教授
佐藤 麻子	運動療法の解析と評価	東京女子医科大学医学部糖尿病センター内科学 (同上)	教授
河津 捷二	対象症例の維持と追跡、評価	朝日生命成人病研究所附属病院内分泌・糖尿病内科 内科学 (同上)	所長
田中 司朗	データベースの維持管理、統計解析	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻 薬剤疫学分野 (同上)	講師
林 登志雄	データベースの維持管理、統計解析	名古屋大学医学部大学院医学系研究科発育・加齢医学 (同上)	講師
羽田 勝計	対象症例の維持と追跡、評価	旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野 (同上)	教授
守屋 達美	腎症データ解析と評価	北里大学医学部健康管理センター 代謝学 (同上)	教授
山田 研太郎	対象症例の維持と追跡、評価	久留米大学医学部内分泌代謝内科内科学 (同上)	教授
田中 明	食事療法データ解析と評価	女子栄養大学栄養学部臨床栄養医学 (同上)	教授
門脇 孝	対象症例の維持と追跡、評価	東京大学医学系研究科内科学専攻代謝病態学 (同上)	教授
岡崎 啓明	対象症例の維持と追跡、評価	東京大学医学部付属病院糖尿病・代謝内科分子創薬・代謝制御科学 (同上)	助教
山田 哲也	対象症例の維持と追跡、評価	東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野 (同上)	准教授
米田 真康	対象症例の維持と追跡、評価	広島大学大学院内分泌・糖尿病内科 分子内科学 (同上)	助教

寺内 康夫	対象症例の維持と追跡、評価	横浜市立大学医学部内分泌・糖尿病内科学（同上）	教授
南野 徹	大血管障害、脂質データ解析と評価	新潟大学医歯学系循環器内科学（同上）	教授
齋藤 和美	データ統計解析、先行研究調査	茨城県立医療大学保健医療学部医学化センター 内科学（同上）	講師
西川 哲男	対象症例の維持と追跡、評価	横浜労災病院内科(同上)	院長
川崎 良	網膜症データ解析と評価	山形大学医学部公衆衛生学講座 眼科疫学(同上)	助教
羽入 修	データ統計解析、先行研究調査	新潟大学医歯学総合病院内分泌代謝内科 内分泌代謝学(同上)	講師
野田 光彦	データ統計解析、先行研究調査	国立国際医療研究センター糖尿病研究部 糖尿病学・代謝内分泌学(同上)	糖尿病研究部長
島野 仁	脂質データの解析と評価	筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科脂質異常症・動脈硬化（同上）	教授

研究課題名 離島・農村地域の効率的、効果的な生活習慣病対策の推進に関する研究
課題番号 H24-循環器等（生習）一般-018
研究代表者 国立大学法人大阪大学大学院 医学系研究科 教授
磯 博康

1. 本年度の研究成果

本研究の目的は、離島・農村地域において現存の社会環境や健康医療分野の人材・資源を活用し、特定健診・特定保健指導を含めた生活習慣病対策を効率・効果的に進めるために、特定健診・特定保健指導に加えて、非肥満者のハイリスクグループへの保健指導とポピュレーションアプローチを組み合わせた対策の方法論を検証・整理し、全国の離島・農村における対策実施のためのチェックリスト、実施の工夫リストを作成することである。本目的を達成するため、地域特性の異なる3離島・7農村、そして対照地域として1大都市近郊を対象とし、1)メディア・コミュニケーション技術向上のための研修会の総括とマニュアルの作成、2)特定健診・特定保健指導の受診・参加勧奨のためのデータベースの作成と活用、3)血清脂質測定の標準化の普及、4)生活習慣病対策の評価を行った。

本年度は平成24～25年度に特定健診担当者を対象に行ったメディア・コミュニケーション技術向上のための研修会の内容、および平成25年度に実施した「全国の離島・農村への予防対策の現状と特定健診・保健指導の実施状況等に関するアンケート」の回収（農村303市町村・離島54市町村、回収率61.0%）の結果を踏まえ、予防対策遂行のための工夫項目の提示とそのチェックリストを含むマニュアルを作成した。他にも、血清脂質測定標準化の普及においては、新たに鹿児島県厚生連健康管理センターにおいてWHO・CDC脂質標準化プログラムの基準を達成し認定書が発行された。また、脳卒中・虚血性心疾患等の発症率と死亡率の算出（筑西市・秋田県井川町・愛媛県大洲市・大阪府八尾市南高安地区での調査）について、人口動態統計の目的外利用申請を経て、集計・解析を行った。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究事業の成果物のひとつとして特定健診・特定保健指導の受診・参加勧奨や生活習慣病予防を効率的・効果的に進めていく上で役立つ情報を総括したマニュアルがあり、これをアンケート調査に参加した市町村に郵送、さらにホームページへの掲載を行うことで、生活習慣病対策の推進に貢献できるものと期待される。また、厚生労働行政への活用としては、わが国の離島・農村での生活習慣病予防を効率的・効果的に進めていくための施策に応用でき、政策目標であるメタボリックシンドロームの有病者・予備群の減少と新しい健康日本21推進のための実践的な指針作成に貢献するものと期待される。

3. 倫理面への配慮

本研究で行う各種調査により得られる個人情報や、人口動態統計情報の利用に際しては、法令や疫学研究倫理指針に則り適正に取り扱い、個人情報の保護には十分な配慮を行う。特定健診・特定保健指導、国民健康保険医療費、脳卒中・虚血性心疾患発症に関するデータについてはそれぞれの地域の行政担当者の協力のもと、個人情報を削除し、外部からは特定できないID番号によるデータファイルを作成する。連結可能匿名化したデータ、連結表は厳重な個人情報管理のもとで保管する。解析事務局（大阪大学・筑波大学）においては、匿名化した解析データファイルを用いて集計・解析を行う。脳血管疾患や虚血性心疾患等の発症率や死亡率に関しては人口動態統計の目的外使用申請を行って集計・解析を行う。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：42編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Fujihara K, Sugawara A, Heianza Y, Sairenchi T, Irie F, Iso H, Doi M, Shimano H, Watanabe H, Sone H, Ota H. Utility of the Triglyceride Level for Predicting Incident Diabetes Mellitus According to the Fasting Status and Body Mass Index Category: The Ibaraki Prefectural Health Study. J Atheroscler Thromb. 2014 (in press)
- 2) Eguchi E, Iso H, Tanabe N, Yatsuya H, Tamakoshi A; Japan Collaborative Cohort Study Group. Is the association between healthy lifestyle behaviors and cardiovascular mortality modified by overweight status? The Japan Collaborative Cohort Study. Prev Med. 2014; 142:7.
- 3) Nakamura M, Kayamori Y, Iso H, Kitamura A, Kiyama M, Koyama I, Nishimura K, Nakai M, Noda H, Dasti M, Vesper HW, Miyamoto Y. LDL cholesterol performance of beta quantification reference measurement procedure. Clin Chim Acta. 2014; 288-93.
- 4) Nakaya T, Honjo K, Hanibuchi T, Ikeda A, Iso H, Inoue M, Sawada N, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Associations of all-cause mortality with census-based neighbourhood deprivation and population density in Japan: a multilevel survival analysis. PLoS One. 2014; 9(6): e97802.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
磯 博康	研究の立案・調整・総括	大阪大学大学院医学系研究科・公衆衛生学、地域医療学、疫学（同上）	教授
木山昌彦	秋田県農村と大都市近郊での対策の調整および実施、評価	大阪がん循環器病予防センター・循環器病予防健診部・公衆衛生学（同上）	部長
佐藤真一	千葉県農村での対策の調整および実施、評価	千葉県衛生研究所・公衆衛生学（同上）	技監
山岸良匡	茨城県農村での対策の調整および実施、評価	筑波大学医学医療系・社会健康医学（同上）	講師
谷川 武	愛媛県農村での対策の調整および実施、評価	愛媛大学大学院医学系研究科・公衆衛生、健康医学（同上）	教授
井上高博	長崎県離島での対策の調整および実施、評価	活水女子大学看護学部・地域看護（同上）	講師
嶽崎俊郎	鹿児島県離島での対策の調整および実施、評価	鹿児島大学大学院医学総合研究科・国際島嶼医療学（同上）	教授
白井こころ	沖縄県離島での対策の調整および実施、評価	琉球大学法文学部・公衆衛生学（同上）	准教授

研究課題名 笑い等のポジティブな心理介入が生活習慣病発症・重症化予防に
及ぼす影響についての疫学研究
課題番号 H25-循環器等(生習)一般-008
研究代表者 福島県立医科大学 医学部 教授
大平 哲也

1. 本年度の研究成果

1) 地域・医療機関における笑い等のポジティブな感情と糖尿病等の生活習慣病との関連、および生活習慣病の重症化予防に関する横断・前向き研究

①秋田県I町及び大阪府Y市M地区住民の内、地域で実施されている健診を受診した4,780人(男性1,786人、女性2,994人、平均年齢59歳)を対象として、日常生活における笑いの頻度とその後のメタボリックシンドローム関連指標発症との関連を分析した。横断的分析では、笑いの頻度は特に糖尿病との関連を強くみられ、毎日声を出して笑っている人に比べて、週に1~5日程度笑っている人は1.26倍(95%信頼区間:0.97-1.65)、月に1~3日もしくはほとんど笑っていない人は1.51倍(同:1.08-2.11)糖尿病の有病率が高かった。また、笑いの頻度と糖尿病との関連は、性、年齢、肥満度に加えて、うつ症状、喫煙、多量飲酒等を調整後も同様にみられた。さらに、5年間の追跡調査を行った結果、女性において笑いの頻度と糖尿病発症との間に有意な関連がみられたが、笑いの頻度と高血圧、脂質異常発症との有意な関連はみられなかった。

②愛媛県東温市において健診に参加した2,031名を対象に、肥満、飲酒、喫煙、運動、睡眠、食事の各生活習慣の有無と笑いの頻度との関連を横断的に検討した。その結果、笑いの頻度が高いほど、年齢が若く、肥満度が高かった(傾向性: $p<0.05$)。生活習慣との関連について、男性では、野菜、魚介類、大豆製品を食べる、睡眠で休養が取れている、身体活動 >1 h/日、歩く速度が早い人ほど笑いの頻度が高く、女性では、大豆製品を食べる、睡眠で休養が取れている、歩く速度が早い人ほど笑いの頻度が高かった。さらに、笑いの頻度が少ないほど精神的QOLの得点が男女共に低かった(傾向性の $p<0.01$)。また、笑いの頻度がほぼ毎日の人に比べてほとんどない人では、精神的QOL低値群(SF8 <40)であるオッズ比が、男女ともに有意に高かった。

③沖縄県住民を対象として、笑い等のポジティブな心理介入を実施するため、地域におけるポジティブ心理状況についての実態調査を行った。40歳以上のN村住民に対して、質問票調査・栄養調査ならびに、健診時における採血調査を実施した。うつ等のネガティブな心理指標と併せて「笑い」、「SOC(Sense of Coherence)」、「主観的幸福感(10段階)」、「生活満足度」、「楽観性志向」等のポジティブな心理傾向についての評価を行い、地域状況の把握と健康状態ならびに保健行動との検討を実施した。また血液検査については、高感度CRP、コルチゾール、IL-6、NK活性等の測定、自律神経機能の測定も併せて実施した。笑い等の行動と客観的なストレス状況の把握と分析を実施する。なお今年度調査は、介入調査のベースラインとしても位置づけられ、地域の健康状態とポジティブ要因の検討とともに、次年度の小グループでの介入研究のための資料とする。

④京都医療センターの外来通院中で、肥満(BMI ≥ 25)及び糖尿病(HbA1c[NGSP] $> 6.5\%$ または糖尿病薬治療)患者を対象に、笑い等のポジティブ感情指標とメタボリックシンドロームとの関連についての横断研究・前向きコホート研究を実施した。現在、外来通院患者202例(男性93例、女性109例)の登録が完了しており、本年度末までを登録期間とする。また、本年度より登録後1年目のデータ回収も開始しており、現在58例の1年目

の追跡調査データを取得した。横断的分析において笑いの頻度等のポジティブ感情指標とバイオマーカー（アディポサイトカイン、炎症指標、脂肪酸分画[EPA, AA]）との関連性を解析した結果、笑いの頻度と各バイオマーカーの間に統計学的に有意な関連性は認められなかったが、アディポネクチンにおいて笑いの頻度が「ほぼ毎日」の集団が、「週 1-5」、「月 1-3 およびほとんど笑わない」という集団に比べ高い値を示す傾向が認められた。次に、1 年間の食前血糖値および HbA1c の変化量を、笑いの頻度別で比較検討をしたところ、統計学的有意差は認められなかったが、笑いの頻度が「月 1-3 およびほとんど笑わない」という群で血糖値および HbA1c 値の改善度が低い傾向にあることが認められた。

⑤大阪大学付属病院内分泌代謝内科で加療中の 40-79 歳の 2 型糖尿病患者を対象として、笑い等のポジティブ感情指標と糖尿病の合併症との関連についての横断・前向き観察研究（目標症例数：300 例）を計画した。ベースライン登録時に笑い、楽観的などのポジティブな心理因子に関する質問紙表検査、糖尿病治療満足度質問紙表（DTSQ：diabetes treatment satisfaction questionnaire）を実施。糖尿病合併症評価は主要評価項目を細小血管合併症（①糖尿病網膜症、②糖尿病性腎症、③神経障害（振動覚、アキレス腱反射））、副次項目を大血管合併症（①頸動脈エコー②ABI/baPWV）とする。これら以外に問診事項や体重、併存疾患の有無、投薬内容や血液検査項目（HbA1c、脂質関連など）の評価を行う。質問紙表調査はどちらも 2 年毎に実施。糖尿病合併症評価を含めその他の評価項目については登録後 1 年毎に実施し、これらのポジティブな心理因子と合併症発症・進展に関連があるか前向きに検証を行う。

2) 地域・医療機関における笑い等のポジティブな感情を用いた生活習慣病、および生活習慣病の重症化予防に関する介入研究

①大阪大学付属病院糖尿病外来通院者及び地域住民 72 人（男性 22 人、女性 50 人）を対象として、笑いを利用した健康教室の血圧、糖尿病に及ぼす影響を検討した。対象者は、性・年代を層別化した最小法により無作為化し、研究開始から介入スタートする「介入群」と 3 ヶ月後から介入スタートする「遅延介入群（対照群）」の 2 群に分けた上で介入プログラムを実施した。その後遅延介入群の最初の 3 ヶ月をコントロール時期として、介入群との間で効果を比較検討した。介入プログラムは笑いヨガならびに日常生活で笑いを増やすためのプログラムを 1 回につき 90 分、1~2 週に 1 回、計 8 回、3 か月間に渡って実施した。3 か月間の介入後に血圧、HbA1c の値を比較した結果、対照群においては有意に最大・最小血圧値が低下し、また有意ではないが HbA1c の低下傾向がみられた。一方対照群では、有意な変化はみられなかった。

②愛媛県地域住民を対象として、アロママッサージのポジティブな感情及び血圧等の身体指標への効果について検討することを目的に介入研究を実施した。愛媛県松山市周辺在住の 20~70 歳の男女 57 人を対象とし、週に 3 回 4 週間のアロママッサージの介入を無作為化クロスオーバー比較試験の手法を用いて実施した。その結果、アロママッサージにより収縮期/拡張期血圧の低下、唾液酸化還元電位によるストレス度の低下、状態不安の減少、活力の増加を含む精神的な健康関連 QOL の向上について有意な介入効果が認められ、また、自律神経機能の活動の向上傾向も認められた。以上より、アロママッサージはストレス軽減、ポジティブな感情を含む QOL の向上に伴い、血圧低下、自律神経に効果があると考えられた。

3) 笑いの測定方法に関する妥当性研究

①口腔咽喉音の長時間モニタリングと爆笑の認識、笑い行動記録の妥当性研究

笑い測定計等の客観的指標による笑いの行動記録の妥当性検討を行うことで、質の高い

調査を行うことができる。そこで、本研究では口腔咽喉音の長時間モニタリングにから笑いの回数、時間を測定してこれを客観的指標とし、これと同時に笑い行動記録を行い、笑い活動内容と笑い測定結果との比較を行う。被験者数は 20 名、1 人あたり 10 時間/日を予定している。この実験を実施するに当たり長時間記録のためのメモリ、SSD 導入により笑い測定システムの性能向上を行った。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究では、笑い等のポジティブな心理的因介入の生活習慣病の発症・重症化予防への影響を検討することを目的とし、横断・前向きを実施した結果、笑いの頻度が多いことは健康的な生活習慣と関連し、糖尿病の発症リスクを低くする可能性があり、また、笑いの頻度が多いほど糖尿病合併症のリスクが少ない可能性が示唆された。さらに、笑いを増やすことで、血圧及び糖尿病のコントロールがよくなる可能性が示唆された。

笑いは特別な手法を用いなくとも気軽に日常生活に取り入れやすく、特別な費用もかからない。次年度は前向き研究のデータを統合しメタ分析を行うこと、及び介入研究に関しては対象集団を増やして実施することにより、さらなるエビデンスの構築ができると考える。こうした研究の進展により、笑いが従来からの食事・運動療法を補完する治療の一つとなることが期待される。

3. 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等の利用に際しては、法令や疫学研究倫理指針に則り適正に取り扱い、個人情報の保護には十分な配慮を行う。糖尿病、高血圧、脂質異常、脳卒中・虚血性心疾患の発症に関するデータ、異動・死亡情報については、それぞれの地域を担当する研究者が、行政担当者の協力のもと、個人情報を削除し、外部からは特定できない ID 番号によるデータファイルを作成する。同様に、介入研究においては、臨床・疫学研究に関する倫理指針にしたがって研究を実施する。研究参加者に対しては、人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除を十分に考慮するとともに、参加者に説明と同意を得たうえで介入を実施する。得られたデータは、個人情報を削除し、外部からは特定できない ID 番号によるデータファイルを作成し、連結可能匿名化したデータ並びに連結表は厳重な個人情報管理のもとに保管する。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：5 編

②主要な発表論文（5 編まで）

- 1) Hirosaki M, Ohira T, Kajimura M, Kiyama M, Kitamura A, Sato S, Iso H : Effects of a laughter and exercise program on physiological and psychological health among community-dwelling elderly in Japan: randomized control trial. *Geriatr Gerontol Int* 2013;13:152-160.
- 2) 大平哲也 : 笑いとメタボリックシンドローム. *Medical View Point* 2013 ; 34 : 4-5.
- 3) Satoh-Asahara N, Shimatsu A, Sasaki Y, Nakaoka H, Himeno A, Tochiya M, Kono S, Takaya T, Ono K, Wada H, Suganami T, Hasegawa K, Ogawa Y : Highly Purified Eicosapentaenoic Acid Increases Interleukin-10 Levels of Peripheral Blood Monocytes in Obese Patients with Dyslipidemia. *Diabetes Care* 2012;35:2631-2639.
- 4) Shirai K, Saiki A, Oikawa S, Teramoto T, Yamada N, Ishibashi S, Tada N, Miyazaki

S, Inoue I, Murano S, Sakane N, Satoh-Asahara N, Bujo H, Miyashita Y, Saito Y :
The Effect of Partial Use of Formula Diet on Weight Reduction and Metabolic
Variables in Obese Type 2 Diabetic Patients-Multicenter Trial-. Obesity Research
& Clinical Practice 2013;7:e43-e54.

- 5) 辻村肇、道幸成久、石村、仁志、松村雅史：嚥下体操・カラオケ・笑いがもつ嚥下時間間隔の評価(第1報)一介護老人保健施設入所者を対象に一。作業療法ジャーナル 2013 ; 47 : 1496-1501.

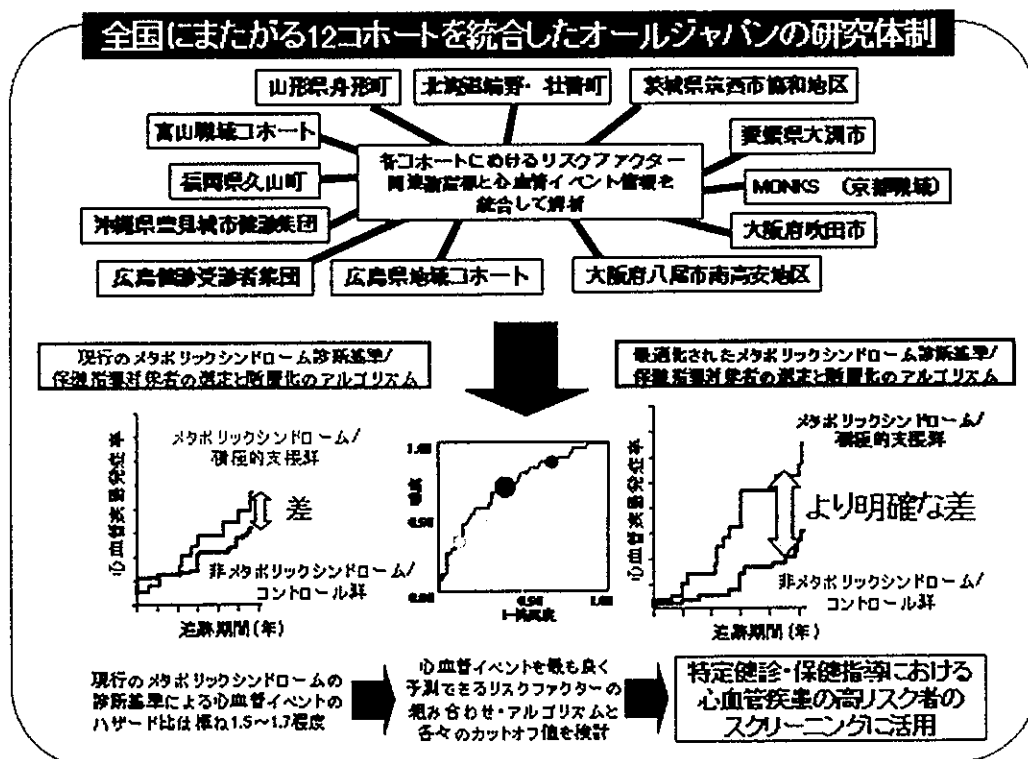
5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
大平 哲也	研究の立案・調整・総括	福島県立医科大学医学部疫学講座、心身医学、疫学(同上)	教授
磯 博康	地域前向き研究、介入研究の評価	大阪大学大学院医学系研究科・公衆衛生学、地域医療学、疫学(同上)	教授
下村 伊一郎	肥満、糖尿病患者を対象とした介入研究の実施・評価	大阪大学医学系研究科・内分泌代謝内科学(同上)	教授
谷川 武	愛媛における地域前向き研究、介入研究の実施・評価	順天堂大学・公衆衛生学、健康医学(同上)	教授
江口 依里	愛媛における地域前向き研究、介入研究の実施・評価	愛媛大学・公衆衛生学、健康医学(同上)	特任教授
松村 雅史	笑いの評価方法についての妥当性検討	大阪電気通信大学医療福祉工学研究科・生体医工学(同上)	教授
成木 弘子	東京における地域介入研究の実施・評価	国立保健医療科学院(地域ケアシステム研究分野)・公衆衛生看護、保健指導(同上)	統括研究官
浅原 哲子	肥満、糖尿病患者を対象とした前向き研究、介入研究の実施・評価	(独)国立病院機構 京都医療センター・内分泌代謝学、糖尿病学(臨床研究センター・糖尿病研究部)	臨床代謝栄養研究室長
白井 こころ	沖縄における前向き研究、妥当性研究の実施・評価	琉球大学法文学部・社会疫学、公衆衛生学(同上)	准教授
野田 愛 (池田愛)	茨城における前向き研究、妥当性研究の実施・評価	順天堂大学・公衆衛生学、社会心理学、疫学(同上)	准教授

研究課題名 特定健診・保健指導における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に関する横断・縦断研究
 課題番号 H22-循環器等(生習)一般-005
 研究代表者 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

本研究は先行研究である「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」(平成19年～21年度厚生労働科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)を基盤として、これをさらに発展させたものである。我が国でフォローアップ開始時にウエスト周囲長を測定しており、その後の心血管疾患を把握しているコホート研究チームとして北海道端野・壮瞥町、山形県舟形町、福岡県久山町、MONKS(京都職域)、広島健診受診者集団、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、富山職域、愛媛県大洲市、広島県地域コホートの計12コホートが参加し、全国規模の調査・解析を行った【図1】。



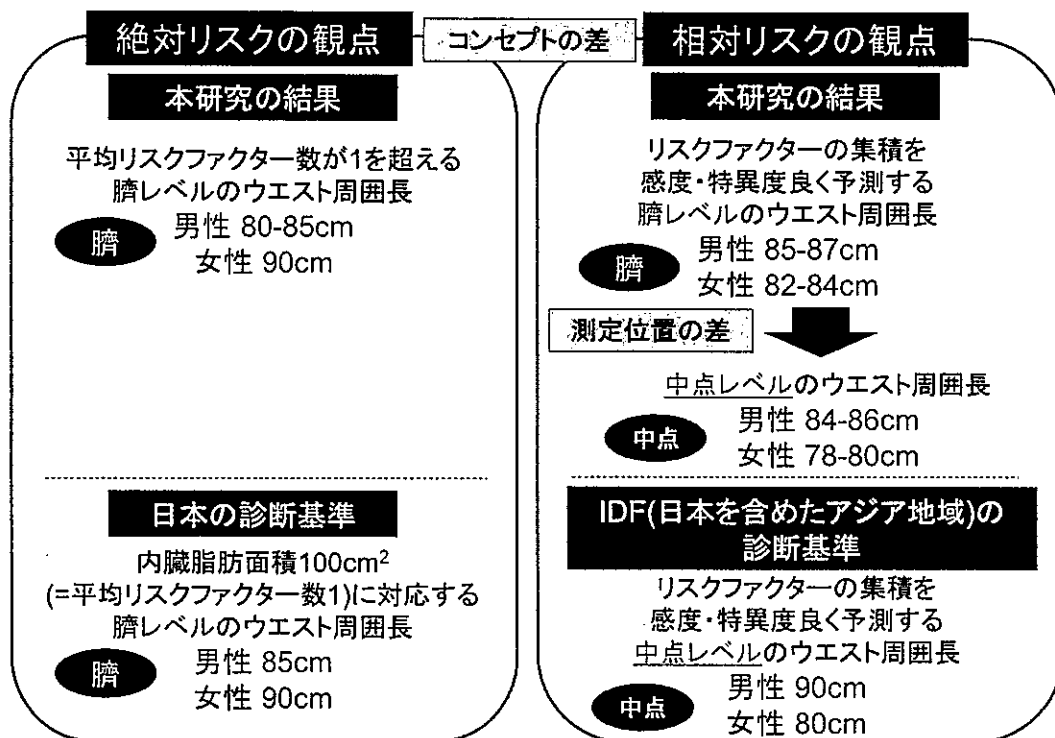
【図1】 本研究の概要

横断研究では、我が国の現在の社会的背景・標準的医療を反映させるべく、ベースラインを2010年前後に設定して新たにデータを収集した。特に、国際比較を可能とするべく、アジア諸国を含め海外で一般的とされている中点レベル(肋骨下縁と前上腸骨棘の中点)でもウエスト周囲長の測定を実施した。特定健診・保健指導の対象となる40～74歳の男性20,591人、女性17,901人のデータに関して解析を行った。ウエスト周囲長(中点レベル)と我が国で使用されているウエスト周囲長(臍レベル)の関連をみると、男性では両者の相関係数 r は0.97で、回帰式から算出された対応関係は中点レベル(cm)→臍レベル(cm)の順に、75→76.5、80→81.1、85→85.7、90→90.3であった。その一方、女性では両者の相関係数 r は0.89で、回帰式から算出された対応関係は中点レベル(cm)→臍レベル(cm)

の順に、75→79.6, 80→83.9, 85→88.3, 90→92.6であった。従って、特に女性では、海外のウエスト周囲長の基準値を我が国に置き換えて解釈する際には、無視できない差異が存在するものと考えられた。

次に、ウエスト周囲長とメタボリックシンドロームのリスクファクター（血糖高値・脂質異常・血圧高値）の関連をみると、ウエスト周囲長の増加に伴い、メタボリックシンドロームの平均リスクファクター数・リスクファクター集積者の割合は増加した。平均リスクファクター数が1を超えるウエスト周囲長（臍レベル）のカテゴリーは、男性では85-90cmから、女性では90-95cmからで、男女差が認められた。また、臍レベルならびに中点レベルで測定したウエスト周囲長が増加するに伴い、メタボリックシンドロームのリスクファクターの2つ以上が集積するオッズ比は単調に上昇していた。そこで、リスクファクター集積（2つ以上）を予測するウエスト周囲長に関して検討すると、ROC曲線解析で感度と特異度の和を最大にするウエスト周囲長は、臍レベルでは男性85～87cm、女性82～84cmであったが、中点レベルでは男性84～86cm、女性78～80cmと算出された。

メタボリックシンドロームにおけるウエスト周囲長の基準値に関しては、基準値をどのような観点から定めるのかというコンセプトに加えて、測定位置の差異を考慮する必要がある。現在、国際糖尿病連合(IDF)は日本を含むアジア地域におけるウエスト周囲長（中点レベル）の基準値として、男性90cm、女性80cmを提唱している。本研究の結果から、横断研究でウエスト周囲長とリスクファクターの集積に関するROC曲線解析を行うと、日本人の集団ではウエスト周囲長のカットオフ値は男性は85cm、女性は80cmとなり、女性では一致したものの男性ではおよそ5cm小さい値となることが明らかとなった【図2】。



【図2】横断研究からみたウエスト周囲長の基準値に関するまとめ

縦断研究では、先行研究での集団(男性14,068人、女性17,039人)について、引き続き心血管疾患発症をフォローし、現行の特定保健指導における保健指導対象者の選定と階層化の方法に準拠して、保健指導レベル別にみた心血管疾患発症のリスクを検討した。ウエスト周囲長(臍レベル)の基準値を男性85cm、女性90cmとする現行の特定保健指導の階層化基準で選定された群の心血管疾患発症のリスクは、対象群より高いことが示された。一

方で、BMI とウエスト周囲長の基準値をともに満たさない情報提供レベル群の場合でも、リスクファクターが 0 の者と比較すると、リスクファクターが存在あるいは集積している者では心血管疾患発症のリスクが上昇していた。また、新たに 2010 年前後にベースラインを設定した集団についても心血管疾患発症の追跡調査を継続しており、保健指導レベル別にみた心血管疾患発症のリスク等に関して検討を行う予定である。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

我が国では、40～74 歳でみると男性の 2 人に 1 人、女性の 5 人に 1 人がメタボリックシンドロームが強く疑われる者又は予備群に該当する状況にある。これまでの研究結果から、ウエスト周囲長で評価される内臓脂肪の蓄積がリスクファクターの集積と心血管疾患の発症リスクを増加させ、国民の健康寿命短縮と医療費増大の主要な原因となっていることが確認された。本研究の成果が日本人におけるメタボリックシンドロームの診断基準に科学的根拠を与え、特定健診・保健指導の在り方の最適化に貢献することを通じて、より一層効果的な特定健診・保健指導が可能となり、我が国の心血管疾患発症率が抑制されることが期待される。

3. 倫理面への配慮

「臨床研究に関する倫理指針」ならびに「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して研究を遂行する。その具体的な配慮として、本研究を実施するに当たり、被験者の個人情報の保護のために、本研究で提供される試料はすべて個人識別情報（カルテ番号、名前、住所など）を除き、連結可能匿名化した上で解析に利用される。連結可能のための対応表は他の一切のコンピューターと切り離された stand alone のコンピューターに専用の ID とパスワードによって厳重に保管される。また、当該コンピューターは不特定多数の者の出入りができない専用の部屋に設置される。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：38編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Shimizu Y, Imano H, Ohira T, Kitamura A, Kiyama M, Okada T, Ishikawa Y, Shimamoto T, Yamagishi K, Tanigawa T, Iso H: Adult height and body mass index in relation to risk of total stroke and its subtypes: the circulatory risk in communities study. J Stroke Cerebrovasc Dis 2014;23(4):667-674
- 2) Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, Nakai M, Takegami M, Higashiyama A, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y: Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population, and comparison with the Framingham risk score: the suita study. J Atheroscler Thromb 2014;21(8):784-798
- 3) Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Yoshida D, Hata J, Fukuhara M, Nakamura U, Kitazono T, Kiyohara Y: Trends in the prevalence of type 2 diabetes and prediabetes in community-dwelling Japanese subjects: The Hisayama Study. J Diabetes Investig 2014;5(2):162-169
- 4) Saito I, Yamagishi K, Chei CL, Cui R, Ohira T, Kitamura A, Kiyama M, Imano H, Okada T, Kato T, Hitsumoto S, Ishikawa Y, Tanigawa T, Iso H: Total and high molecular weight adiponectin levels and risk of cardiovascular disease in

individuals with high blood glucose levels. Atherosclerosis 2013;229(1):222-227

- 5) 高本偉碩,磯博康,門脇孝:わが国の common disease に対する大規模コホート研究の現状と課題 -わが国におけるメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンスについて-.日本整形外科学会雑誌 2013;87(1):3-9

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
門脇 孝	統合データベースの構築と 研究統括	東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝 内科, 代謝栄養病態学 (同施設)	教授
島本 和明	コホート研究(北海道端野・ 壮瞥町)	札幌医科大学附属病院, 内科学(同施 設)	学長
清原 裕	コホート研究(福岡県久山 町)	九州大学大学院医学研究院環境医学 分野, 生活習慣病の疫学(同施設)	教授
大門 真	コホート研究(山形県舟形 町)	弘前大学大学院医学研究科, 内分泌代 謝内科学(同施設及び山形大学医学部 第三内科)	教授
中尾 一和	コホート研究(MONKS 京 都職域)と肥満に関する診断 のエビデンス	京都大学大学院医学系研究科メディ カルイノベーションセンター, 肥満・ 内分泌代謝学・内科学 (同施設)	特任教授
伊藤 千賀子	コホート研究(広島健診受診 者集団)	医療法人グランドタワーメディカル コート, 糖尿病・代謝内科学(同施設)	理事長
磯 博康	コホート研究(茨城県筑西市 協和地区)と統合データの疫 学的・統計学的解析	大阪大学大学院医学系研究科, 社会環 境医学(同施設)	教授
伊藤 貞嘉	血圧に関する診断のエビデ ンス	東北大学大学院医学系研究科, 内科病 態学(同施設)	教授
横手 幸太郎	動脈硬化・脂質に関する診断 のエビデンス	千葉大学大学院医学研究院, 細胞治療 内科学 (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	独立行政法人国立国際医療研究セン ター 糖尿病研究部, 糖尿病・代謝・ 内分泌学(同施設)	部長
岡村 智教	データ分析・文献資料に基づ く診断根拠の検討	慶應義塾大学医学部, 衛生学公衆衛生 学(同施設)	教授
宮本 恵宏	都市部地域住民のメタボリ ックシンドロームに関する コホート研究:吹田研究	国立循環器病研究センター予防健診 部, 予防医学・疫学(同施設)	部長
木山 昌彦	コホート研究(大阪府八尾市 南高安地区)	大阪がん循環器病予防センター循環 器病予防健診部, 公衆衛生学(同施設)	部長
島袋 充生	コホート研究(沖縄県豊見城 市)	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエ ンス研究部, 心臓血管病態医学(同施 設および豊見城中央病院生活習慣病 センター)	特任教授
中川 秀昭	コホート研究(富山職域)	金沢医科大学医学部, 公衆衛生学(同 施設)	教授
斉藤 功	コホート研究(愛媛県大洲 市)	愛媛大学大学院医学系研究科看護学 専攻, 健康科学・基礎看護学(同施設)	教授
山田 美智子	コホート研究(広島県地域)	公益財団法人放射線影響研究所・臨床 研究部, 老年医学・疫学(同施設)	主任研究員
高本 偉碩	データ取得・解析	東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝 内科, 内科学(同施設)	特任助教

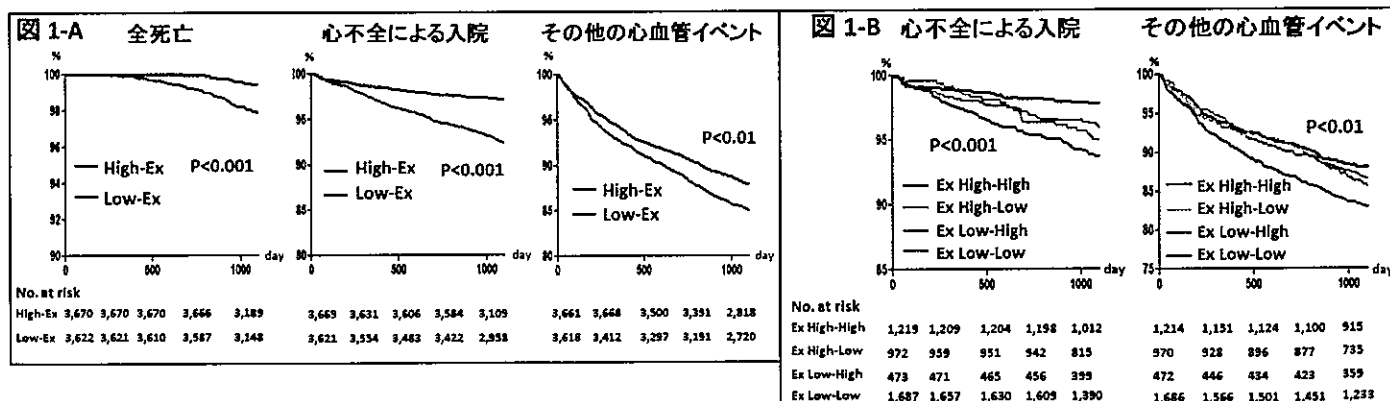
研究課題名 生活習慣病予防のための運動を阻害する要因とその対策に関する研究
 課題番号 H24-循環器等(生習)-一般-003
 研究代表者 東北大学 大学院医学系研究科 教授
 下川 宏明

1. 本年度の研究成果

我々は、過去6年間の厚生労働省科研費研究(平成18~23年度)により、全国規模の大規模かつ詳細な生活習慣病患者データベース(1万人登録)を確立し、心不全患者における生活習慣病の意義に関して検討を行ってきた。

本研究では、これまでに全国多施設の Stage C/D(AHA/ACC)の慢性心不全(CHF)患者(n=3,603)のうち、メタボリック症候群(MetS)を有する割合は37%にのぼり、これは、我が国の一般人口を対象としたコホート研究と比較し、約2倍であることを明らかにした。

また上記の成果を受けて、平成21~23年度における慢性心不全患者における身体活動量と心血管イベントの研究では、身体活動量のベースラインでの値及び年次変化が、CHF患者の主な心血管イベントの出現へ影響を及ぼすかを検討した。本多施設共同前向きコホート研究の対象のうち、アンケートによりベースラインで Ex のデータが得られた Stage A/B/C/D の CHF 患者(n=7,292)の中で更に3年間のフォローアップ期間に Ex の年次変化のデータが参照できた4,353人を対象とし、Stage A/B と Stage C/D における中央値を用いて高運動量(高 Ex)群と低運動量(低 Ex)群に2群に分けて予後との関連を検討した。その結果、ベースラインにおける身体活動量の高低は全死亡、心不全による入院、その他の心血管イベント(急性心筋梗塞、脳卒中、心不全入院を除く)の増加と強い関連を認めた(図1-A)。更に、身体活動量の年次変化に関する検討の結果、運動量が高いまま経過する群の予後が最も良好であり、逆に運動量が低いまま経過する群の予後が最も不良であることが明らかになった(図1-B)。



(図 1). (1-A) 高 Ex 群・低 Ex 群における各イベントの発生回避曲線

(1-B) 運動量の年次変化での4群における各イベントの発生回避曲線

すなわち、ベースラインでの低い身体活動量は全死亡や心血管イベントとの関連性が強く、同じく年次観察による運動量の低下はフォローアップ期間での同様のイベントと強い関連性を有することが明らかとなり、これらの結果により、身体活動量が CHF 患者の長期予後を改善する治療ターゲットになりうることを示唆された。

また、日常身体活動の要素を含めた我々の研究の結果から、実際には様々な理由により十分な運動療法が行えない症例を多く認めることが明らかとなった。そこで現行の研究では引き続き、日本人の生活習慣病予防に必要な運動を阻害する要因を明らかにし、その対

策を検討することを目的として研究を行っている。本研究では、同じ大規模コホート集団を対象として、運動障害要因に関するアンケート（図 2）を実施し、その結果を踏まえ、運動障害要因の影響を含めた解析を進めている。

【4】運動量・運動障害因子アンケート（平成 24 年度版）

記入日：平成 年 月 日

ID: ●●●●●●●● C#(性別): _____

このアンケートは通常の日常生活での「身体活動量」と「運動にも因子」を調べるものです。
「旧年度は別紙に記入するか、もしあればこの表に記入してください」

身体活動の種類	0	5	10	30	60分	その他(分)
普通のスピードでの歩行・散歩	0	5	10	30	60分	その他(分)
自転車にのる	0	5	10	30	60分	その他(分)
遊び	0	5	10	30	60分	その他(分)
農作業(畑仕事など)	0	5	10	30	60分	その他(分)
体操(ラジオ体操など)	0	5	10	30	60分	その他(分)
ゴルフ	0	5	10	30	60分	その他(分)
軽いジョギング、社交ダンス	0	5	10	30	60分	その他(分)
水泳、ランニング	0	5	10	30	60分	その他(分)
その他()	0	5	10	30	60分	その他(分)
()	0	5	10	30	60分	その他(分)

引続き、運動にも関係している要素(以下)の各項目について当てはまる番号(1-16)のうち2つを付けて下さい。

当てはまるものがない場合は「16その他」に具体的な内容をお答えください。

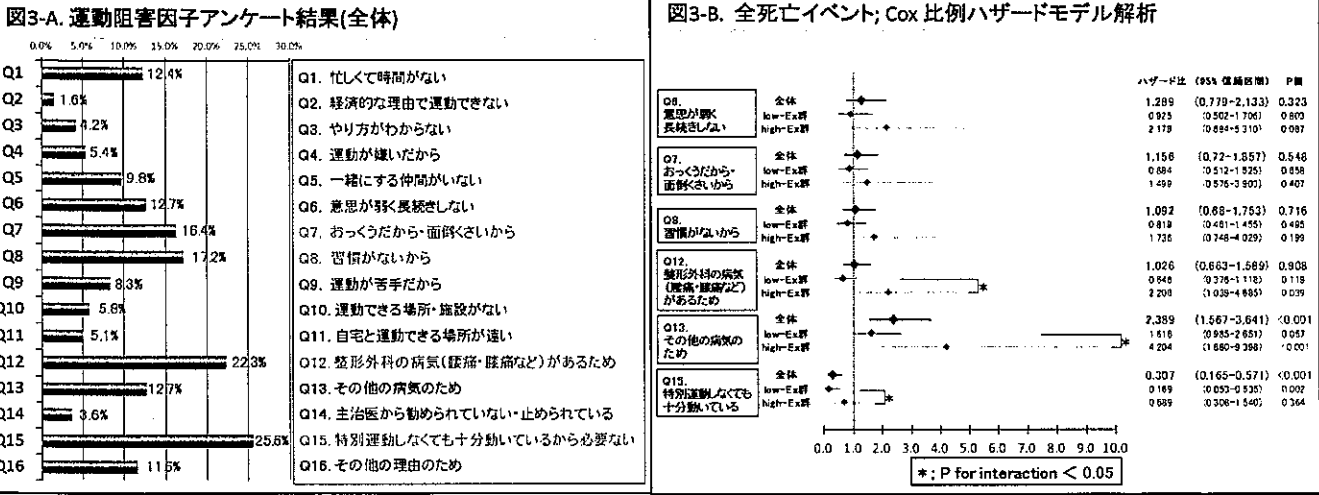
1. 忙しくて時間がない	9. 運動が苦手だから
2. 経済的な理由で運動できない	10. 運動できる場所・施設がない
3. やり方がわからない	11. 自宅と運動できる場所が遠い
4. 運動が嫌いだから	12. 整形外科の病気(腰痛・膝痛など)があるため
5. 一緒にする仲間がいない	13. その他の病気のため(病名:)
6. 意思が弱く長続きしない	14. 主治医から勧められていない・止められているから
7. おっくうだから・面倒くさいから	15. 特別運動しなくても、十分動いているから必要ない
8. 習慣がないから	16. その他(具体的に)

ご協力ありがとうございました

(図 2) アンケート例。左記項目で身体活動量、右記項目で運動障害因子に関する内容となっている。

平成 24-26 年度の各年度でデータ及びイベント発生を追跡と年次毎のアンケート収集を継続しており、現時点で平成 24、25 年度のアンケートデータ収集はほぼ終了し、平成 26 年度の収集も順調に経過している。その結果、整形外科的疾患の存在が運動障害要因として特に挙げられる頻度が高く、その他、ソーシャルキャピタル関連の項目も運動障害要因となりうることも示された(図 3-A)。また、高頻度であった運動障害要因に関して、全死亡イベントに及ぼす影響について解析を行い(図 3-B)、整形外科的疾患以外の疾患の保有(Q13)が予後不良に関連する一方で、運動障害要因として挙げられた普段十分に活動している(Q15)ことは良好な予後と関連すること等が示された。更に、同時にアンケート結果により求められた身体活動量を用いて、活動量を高・低の 2 群に分け、障害要因との関連性を検討したところ、「整形外科の病気があるため」「その他の病気のため」「特別運動をしなくても十分動いている」の項目該当者は、身体活動量の高低の 2 群間で予後に関して差が見られた。すなわち、同じ障害要因を有していても活動量により予後に及ぼす影響にも差が出ることを示唆された。

平成 26 年度は上記の成果に加えて、整形外科疾患の背景に骨粗鬆症がないか等、また青少年(学生)時代の運動経験の有無の影響等、より詳細な調査項目も追加し、引き続きアンケートの実施と集計を行っている。



(図 3). (3-A) アンケートの運動阻害要因に関する結果の一部

(3-B) 運動阻害要因の該当項目における全死亡イベントに関する予後解析

2. 研究成果の意義及び今後の発展

現在、わが国では、食生活の欧米化や運動不足に伴い、メタボリックシンドロームを始めとする生活習慣病の有病率が増加の一途をたどっている。さらに我が国は世界の先陣を切って超高齢社会を迎えており、生活習慣病を原因とする心血管病患者数の増加により医療費の高騰を引き起こしている。そのため大幅な医療費抑制に向けた、心血管病に対する効果的・効率的予防治療法の確立が急務である。すなわち、1万人の生活習慣病患者登録データに基づいた本研究により、生活習慣病の増悪因子である身体活動量の低下原因、及びその向上に対する阻害要因が明らかになれば、運動療法介入を始めとした心血管病予防法の確立に有用な情報が提供できるため、本研究の意義は非常に大きい。また更に、運動療法が生活習慣病の早期からその進行を効果的に予防出来ることが示されれば、生活習慣病の延長線上にある心血管病の発症予防に活用できるため、保健行政指導・臨床応用にむけて極めて有用なエビデンスが得られることが期待される。

従って本研究は、実際の医療を担当する医師ばかりでなく、厚生労働行政にも有用な情報を提供し、最終的には国民の保険、医療、福祉の向上に貢献することが期待される。

3. 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っている。

(1) 倫理委員会の審査：研究対象患者のプライバシー保護を確実にするために、倫理委員会において倫理面に対する配慮が十分に行われているか審査を受け承認を得た上で実施する。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)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や意義、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等を患者に説明し、文書で同意を得る。

(3) 匿名性：症例の登録は、各施設におけるIDで行い、データがどの症例のものかは診療を担当した主治医のみが把握している。研究担当者はIDがどの患者のものか特定できないため、患者のプライバシーは確実に保護される。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。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：1編

②主要な発表論文(5編まで)

- 1) Miura Y, Fukumoto Y, Shiba N, Miura T, Shimada K, Iwama Y, Takagi A, Matsusaka H, Tsutsumi T, Yamada A, Kinugawa S, Asakura M, Okamatsu S, Tsutsui H, Daida H, Matsuzaki M, Tomoiike H, Shimokawa H. Prevalence and clinical implication of metabolic syndrome in chronic heart failure. *Circ J*. 2010; 74: 2612-21.
- 2) Miura Y, Fukumoto Y, Miura T, Shimada K, Asakura M, Kadokami T, Ando SI, Miyata S, Sakata Y, Daida H, Matsuzaki M, Yasuda S, Kitakaze M,

Shimokawa H. Impact of physical activity on cardiovascular events in patients with chronic heart failure -A multi-center prospective cohort study-. Circ J. 2013; 77: 2963-72.

- 3) Nochioka K, Sakata Y, Takahashi J, Miyata S, Miura M, Takada T, Fukumoto Y, Shiba N, Shimokawa H. Prognostic impact of nutritional status in asymptomatic patients with cardiac diseases: a report from the CHART-2 Study. Circ J. 2013; 77:2318-2326.
- 4) Miura M, Sakata Y, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Takahashi J, Miyata S, Shiba N, Shimokawa H. Prevalence, predictors and prognosis of patients with heart failure requiring nursing care -Report from the CHART-2 Study-. Circ J. 2014; 78: 2276-2283.
- 5) Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Takahashi J, Shimokawa H. Prognostic Impact of Subclinical Microalbuminuria in Patients With Chronic Heart Failure. Circ J. 2014 Oct 30. [Epub ahead of print]

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④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	東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学 (東北大学)	教授
坂田 泰彦	研究の遂行・データ解析	東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学 (東北大学)	准教授
代田 浩之	研究の遂行・データ解析	順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科学 (順天堂大学)	教授
安田 聡	研究の遂行・データ解析	国立循環器病研究センター心臓内科 ・東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学 (国立循環器病研究センター)	部門長 非常勤講師 (併任)
三浦 敏郎	研究の遂行・データ解析	山口大学大学院器官制御医科学 (山口大学)	准教授
門上 敏明	研究の遂行・データ解析	済生会二日市病院循環器内科 (済生会二日市病院)	部長

研究課題名 身体活動・不活動量、運動量の実態とその変化が生活習慣病発症に及ぼす影響と運動介入支援の基盤構築に関する研究

課題番号 H25-循環器等(生習)-一般-005

研究代表者 九州大学 基幹教育院 教授
熊谷 秋三

1. 本年度の研究成果

本年度の身体活動疫学研究としては、まず①一般地域住民(久山町研究コホート)および勤労者を対象に客観的評価に基づいた身体活動・座位行動の実態調査、②その変化および各活動指標間の相関性の解析と共に、③座位時間と肥満度との関連に関する横断研究に加え、④65歳で区分された年齢階級別の運動習慣および握力と総・死因別死亡との関連に関する前向き研究に加え、2つの曝露指標の変化と総・死因別死亡との関連性に関する前向き研究の解析準備を行った。さらに、運動療法支援マニュアル作成に関する基礎資料を収集した。具体的には、①医療機関における運動療法の実態・ニーズ等に関するアンケート調査、②医療機関における慢性疾患患者や肥満者を対象とした対面型の運動療法の実施に伴う証拠の蓄積、さらには③健常者、動機付け支援対象者、糖尿病患者へのICT環境を用いた非対面生活習慣改善プログラムの支援環境の構築を通して運動療法支援マニュアル作成に関わる国内外の科学的根拠と種々の運動介入プログラムの実施に伴うノウハウ(現場経験)も蓄積した。

【身体活動疫学研究】

1) 客観的評価指標を用いた身体活動・座位行動の実態と変化およびアウトカム評価

①地域住民(久山コホート)における身体活動・座位行動の実態：横断研究(熊谷)

久山町住民(n=2215)を対象に、3軸加速度センサー内蔵活動量計 Active Style Pro(HJA-350IT, オムロンヘルスケア社)(以下、活動量計)による身体活動・座位行動の調査では、運動強度3Mets以上の活動量は男女ともに加齢に伴い有意に減少し、その身体活動パターンは男女で異なることを明らかにした。男性では歩行活動が多い一方で座位時間(1.5メッツ以下の活動の合計時間;分/日)も長く、女性では歩行以外の生活活動によって活動量を維持する傾向にあった。

②職域・地域における身体活動・座位行動の実態と変化および諸活動の相関性(米本)

職域研究において、情報システム企業(情報系:n=348)と健康関連企業(健康系:n=200)において、2009年と2013年に活動量計を用いた身体活動調査を受けた勤労者のデータを用いて座位時間、中高強度活動、歩数の3つの指標について解析を行った。座位時間は両年共に情報系が有意に長かった。4年間の変化には両社間に有意差はなかった。情報システム企業では長い座位時間が続き、中高強度身体活動が少なかった。2009年時点での座位時間は、中高強度活動($r=-0.36$)よりも軽強度活動($r=-0.76$)との関連性が強かった。既に、活動量計による繰り返し調査が終了している久山町研究コホート(一般地域住民)においても、職域で得られた成績が得られるかどうかに関して現在解析中である。

③座位行動と肥満度との関連性：横断研究(熊谷)

地域在住高齢者において、活動量計によって測定された座位時間と肥満度との関連性について横断的解析を行なった。対象者は福岡県糟屋郡篠栗町に居住する65歳以上の高齢者1,401名(女性849名)であった。座位時間の測定には、上述した活動量計を用い算出した。体重、体脂肪量の測定には、生体インピーダンス法(DC-320, タニタ社)を用いた。肥満(BMI ≥ 25 , OB)、および高体脂肪率(男性 $\geq 25\%$ 、女性 $\geq 35\%$, HBF)を判定した。年齢、教育年数、仕事の有無、現在の飲酒・喫煙状況、手段的日常生活動作、および中高強度身体活動量を調

整した回帰分析を行なった結果、男性では座位行動時間は体重、体脂肪量、および体脂肪率と関連した。さらに女性では、これらに加えて BMI、OB、および HBF とも正の関連を示した。地域在住高齢者において、座位行動時間と肥満指標との間に正の関連が存在することが本邦で初めて報告した。

2) 年齢階級別の運動習慣および握力と死亡率に関する前向き研究：久山町研究

①曝露指標：運動習慣（清原）

久山町研究の追跡調査より、余暇時の運動習慣が総死亡および死因別死亡に与える影響を、年齢階級別（65 歳未満と 65 歳以上）に検討した。久山町研究の運動疫学研究において、脳卒中、虚血性心疾患、および悪性腫瘍の既往歴のない久山町第 3 集団を 17 年間追跡した結果、運動習慣なし群に比べ、運動習慣あり群の総死亡のリスクは有意に低下した。これらの関連は他の危険因子を調整しても変わらなかった。一方、年齢階級別に解析した運動習慣と死因別死亡との間には、統計パワーの不足により明らかな関連は見出せなかった。

②曝露指標：握力（熊谷）

一般地域住民を対象とした過去の前向き研究より、高齢期の握力レベルが総死亡に影響することが報告されているが、中年期を対象とした報告は少ない。そこで、福岡県久山町の地域住民を対象とした前向き追跡調査の成績を用いて握力レベルと総・死因別死亡との関連を年齢階級別（65 歳未満と 65 歳以上）に検討した。全症例を対象に解析した場合、男女ともに、握力レベルの上昇に伴い総死亡、循環器死亡、呼吸器死亡、その他の死亡のリスクは有意に低下した。これらの関連は他の危険因子を調整しても変わらなかった。一方、握力レベルと悪性腫瘍死亡の間には明らかな関連はみられなかった。これらの関連は、中年者（40～64 歳）と高齢者（65 歳以上）に分けても変わらなかった。

3) 運動習慣および握力の長期変化と総・原因別死亡との関連性（清原、熊谷、内藤）

身体活動疫学研究において、曝露指標の多点観察（変化）に基づく前向き研究の展開に期待が寄せられている。既に、久山町研究では運動習慣と握力は複数回、および身体活動量に関しては活動量計を用い 2 回の調査が既に終了している。今年度は、約 5 年間の運動習慣および握力の長期変化と総・原因別死亡との関連性に関する解析を行う予定である。現在、データセット中であり今年度中には解析を終了できる。

【運動療法支援マニュアル作成に関する研究】

①医療機関での運動療法の実施に伴う評価（田中）

本年度は茨城県内の循環器疾患専門病院において、高血圧、糖尿病、脂質異常症、心筋梗塞、パーキンソン病を有する患者 20 名に対して有酸素性運動、筋力運動、レクリエーション運動を中心とした運動療法を週 1 回通年にわたり実施した。詳細な成果分析は現在進行中だが、概ね各種所見の維持・改善、主に全身持久性体力の加齢に伴う低下の抑制、QOL の保持・増進が確認されている。これらの患者の多くは、10 年以上の長期にわたり研究分担者らの運動教室に参加しており、長期的な視点での成果の解析も今後の課題である。今後は 2006 年に研究分担者らがまとめた「中高年者の疾病予防・改善のための運動プログラム」を土台に、これらの解析結果を踏まえ運動療法支援マニュアルの作成を試みる。

② ICT 環境を用いた非対面生活習慣プログラム（山津、眞崎）

特定健診後の保健指導へのインターネット経由で個人の運動行動への介入をサポートするシステムのプロトタイプ（健常者・動機付け支援者・患者用）を開発し、少数の対象者にて 2 つのフィールドで試行中である。本システムは、民間企業と共同開発した Health Ledger であり、専用ホームページより「食や運動の自己モニタリングツール」、行動変容プログラム「CPA スマートライフスタイル」、および「保健 SNS」を提供する。フィールドの 1 つ目は職域であり、健常および動機付け支援の勤労者 11 名に 3 ヶ月介入を提供している（12

月終了予定)。2つ目は医療機関において糖尿病患者のリクルートを10月より開始した。対象が治療中であるため、主治医に「研究参加可能かの判断」「介入中の助言の妥当性のチェック」を受けながら進めている。

③医療機関での運動療法実施に関するアンケート調査(丸山)

運動療法支援マニュアルの作成を目的として、医療機関に対するアンケートを作成し、福岡市医師会会員への運動療法の実施に関わるアンケート調査を行った。アンケートは福岡市の各医療機関での運動療法の実施の有無や運動療法のプログラム内容、実施上の課題や成果などを問う実態調査である。今年度10月末の段階でアンケート調査は、回収数100少々、回収率20%弱である。今後その詳細な解析を行い、運動療法支援マニュアルの作成に活かせる内容の抽出や、運動療法支援マニュアルの作成上の問題点となる阻害要因を明らかにする予定である。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

①研究成果の意義

本研究では、地域・職域における日本人の身体活動・座位時間の標準値の提示に加え、活動別の加齢・性差の影響を明らかにした。さらに、同一対象者の縦断研究の成績から、身体活動・座位行動の諸特徴が検討できる状態にある。横断研究ではあるが、座位行動は中高強度活動ではなく軽強度活動と関連することを明らかにした。この成績は、身体活動量の増加には座位時間の抑制と軽強度活動の促進が重要であることを示唆している。握力水準は、他の危険因子とは独立して悪性腫瘍死亡を除く全ての死亡原因と年齢階級に関係なく関連していたことから、中年期に握力測定の実用性が示唆された。同様に、運動習慣あり群の総死亡のリスクは運動習慣なし群に比べ有意に低下することを認めた。また、医療機関における運動療法の実施や職域・地域での効果的かつ効率的な運動を用いた対面指導、および非対面生活習慣改善プログラムの支援環境の構築を通して運動療法支援マニュアル作成を行う予定である。本研究から得られた研究情報は、日本人の生活習慣病に関する一次予防にとって我が国初の極めて質の高い情報であることから、厚生労働行政への貢献のみならず、国民健康の改善・疾病予防の向上等に貢献できる。

②今後の発展

従来のコホート集団への運動・身体活動疫学研究の成果に加え、活動量計を用いた身体活動・座位行動の客観的評価を行うことで、今後は身体活動量の加齢変化や男女の違いをさらに詳細に検証し、健康づくり現場に応用していくことが今後の課題となろう。疫学研究では、各曝露指標の変化の実態に加え、異なる年代での運動習慣の有無と体力の変化と生活習慣病発症との関連性を継続的に検討予定である。さらに、医療機関における監視型の運動療法の継続実施に加え、勤労者を対象にした特定健診・特定保健指導に基づき実施される動機付け支援対象者に加え、糖尿病患者へのICT環境を用いた非対面運動介入支援プログラムの支援環境の構築を行うことで、臨床現場での活用可能な運動療法支援マニュアルの作成を行うと共に、現場に普及させる仕組みも構築する予定である。

3. 倫理面への配慮

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学の倫理委員会の承認を得て実施された。本研究にかかるすべての調査は、調査協力者の安全・人権・プライバシーに十分配慮して行われている。対象者にはインフォームド・コンセントを十分に行い、何らかの不利益が生じた場合には協力中止を要請できる環境を整えている。本研究

で得られた情報から個人が特定できないよう ID 管理し漏えいを防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：34編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Kishimoto H, Hata J, Ninomiya T, et al.:Midlife and late-life handgrip strength and risk of cause-specific death in a general Japanese population: the Hisayama Study. J. Epidemiol. Commun. Health, 2014;68:663-668
- 2) 本田貴紀, 檜崎兼司, 陳涛他: 地域在住高齢者における3軸加速度計で測定した座位時間と肥満との関連. 運動疫学研究, 2014;16:24-33.
- 3) Matsuo T, Saotome K, Seino S, et al.:Effects of a low-volume aerobic-type interval exercise on VO2max and cardiac mass. Medicine Science in Sports Exercise (in press).
- 4) Oh S, Shida T, Yamagishi K, Tanaka K, et al.: Moderate to vigorous physical activity volume is an important factor for managing non-alcoholic fatty liver disease: A Retrospective Study, Hepatology (in press).
- 5) Nagata M, Ninomiya T, Kiyohara Y, Murakami Y, et al.:EPOCH-JAPAN Research Group. Prediction of cardiovascular disease mortality by proteinuria and reduced kidney function: pooled analysis of 39,000 individuals from 7 cohort studies in Japan. Am J Epidemiol.,2013;178:1-11

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
熊谷 秋三	研究の総括	九州大学基幹教育院・運動疫学 (九州大学基幹教育院)	教授
清原 裕	メタボリックシンドローム の臨床疫学	九州大学医学研究院・臨床疫学 (九州大学医学研究院)	教授
眞崎 義憲	非対面生活習慣プログラム の効果評価	九州大学基幹教育院・健康科学 (九州大学基幹教育院)	准教授
山津 幸司	運動介入プログラムの開発 と評価	佐賀大学文化教育学部・運動心理学(佐 賀大学文化教育学部)	准教授
内藤 義彦	身体活動量の評価	武庫川女子大学生生活環境学部・公衆衛 生学 (武庫川女子大学生生活環境学部)	教授
丸山 徹	運動療法支援マニュアル作 成	九州大学基幹教育院・心臓病学 (九州大学基幹教育院)	准教授
米本 孝二	統計解析	久留米大学バイオ統計センター・バイ オ統計学 (久留米大学バイオ統計センター)	講師
田中 喜代次	運動療法支援マニュアルの 作成	筑波大学人間総合科学研究科・健康支 援学、運動療法学 (筑波大学人間総合科学研究科)	教授

研究課題名 WHO 世界戦略を踏まえたアルコールの有害使用対策に関する総合的研究
課題番号 H25-循環器等(生習)-一般-011
研究代表者 独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター 院長
樋口 進

1. 本年度の研究成果

今年度は 2003 年に作成された「アルコール保健指導マニュアル」を約 10 年ぶりに改訂作業を行い、多数の分担研究者、研究協力者の執筆のもと「改訂版アルコール保健指導マニュアル」を作成中である。アルコールに関する様々な知識がわかりやすくまとめられているだけでなく、実地指導での答えにくい質問への対応や、実際の指導場面の介入シナリオの DVD 映像などの新たな取り組みを盛り込んでいる。また本邦におけるアルコール消費量や疾患等についてのアルコール関連の基礎データを集計中である(樋口)。

2013 年に行った成人の飲酒行動に関する全国調査を分析し、わが国の問題飲酒者の頻度、推計数を計算し、社会的問題の大きさを示し、また治療に結びついていない者の割合の高さを明らかにした。多くの者が医療機関、健康診断の場を訪れており、これらの場を通じた簡易介入が期待される。2013 年調査の結果を同年の人口を用いて頻度と推計数を計算したところ、わが国のアルコール依存症の生涯経験者推計数は 109 万人(1.0%)、現在アルコール依存症者数 58 万人(0.5%)、AUDIT15 点以上者 292 万人(2.6%)、高リスク飲酒者(男性週 280g 以上、女性週 168g 以上飲酒) 974 万人(9.0%)、生活習慣病のリスクを高める飲酒をしている者(男性 40g/日以上、女性 20g/日以上飲酒) 1036 万人(9.6%)であった。アルコール依存症の生涯経験者のうち、これまでアルコール依存症の治療経験のある者は、13.6%にすぎなかった。過去 1 年で医療機関受診した者は 84.1%にのぼったが、飲酒状況を問診されたものは 68.2%であり、医師から節酒を指導されたのは 50%、医師以外から指導されたのは 2.3%にすぎなかった。過去 1 年に健康診断を受診した者も 65.9%あり、健診時に節酒を指導されたのは 36.4%にすぎなかった。これらの場面を活用した指導の推進が課題である(尾崎)。

アルコール使用障害または問題飲酒のスクリーニングテストについて文献レビューを行った。主なスクリーニングテストとして、AUDIT とその簡略化バージョン(AUDIT-C、AUDIT-PC)、ミシガンアルコールスクリーニングテスト(MAST)とその変法(SMAST、bMAST、SMAST-G、SAAST)、CAGE 等の数問からなるスクリーニングテスト(T-ACE、TWEAK、NET、5-shot)、久里浜式アルコール依存症スクリーニングテスト(KAST)が挙げられた。このうち最も報告が多く、感度・特異度の点で優れているのは AUDIT であった。飲酒量に関する 3 問のみによるテスト(AUDIT-C)や「6 単位以上の飲酒の頻度」の質問の 1 問のみによるテストも比較的高い感度、特異度を有しており、特にプライマリ・ケアの場面で有用と思われた。高齢者の問題飲酒に対して AUDIT は特異度が低くなるが、それでも MAST の高齢者バージョンである SMAST-G や CAGE よりも優れていた。MAST は最も古く作られたものであるが、AUDIT と比較して積極的に使用する意義は乏しいものと思われた。CAGE 等の 3-5 問程度で行えるスクリーニングテストは施行の簡便さに利点はあるが、感度・特異度は AUDIT と比較して低かった。CAGE よりも飲酒量を問う項目を採用した T-ACE の方が、問題飲酒を検出する感度が高いことが報告されており、問題飲酒のスクリーニングには、飲酒量(特に大量飲酒の頻度)の検出が重要と考えられた。KAST は報告の数が少なかった(木村)。

飲酒状況と健康問題に関連する国内外の学術文献をレビューし、多量飲酒が健康や社会

にどれだけのインパクトをもつのかを明らかにすることを目的に、国民におけるアルコール使用の悪影響の程度を評価した。わが国のアルコール関連医療費はおおよそ 1 兆円であることが推計された。飲酒と総医療費の関連を検討したところ、非飲酒群・中間飲酒群・多量飲酒群に分けると、総医療費は中間飲酒群を底とした U 字型の分布であるという報告が多数みられた。しかし因果の逆転を生じやすいため総医療費単独からの推計は難しい。そこで循環器疾患にターゲットを絞り、循環器疾患関連医療費に対する多量飲酒の影響を推計した論文を検証した。わが国のコホート研究から飲酒の循環器病に対する人口寄与危険割合を算出し、国民医療費に占める割合から多量飲酒によって引き起こされた過剰医療費を計算した。男性の脳血管疾患に対する多量飲酒による過剰医療費は、男性の全脳血管疾患医療費から 14.7% 過剰に費やされ、金額として 612 億円に相当すると報告されていた。この金額は喫煙＋メタボリックシンドロームの 4 割程度と見込まれた。今後は、単に飲酒量だけでなく他の危険因子も組み合わせることで真のハイリスク群の健康影響や医療費を検証すべきと考えられ、そのためには大規模なコホート研究が必要となると思われる（神田）。

飲酒問題の評価（フィードバック）と目標設定、それに情報提供・助言の 3 つを基本要素とする簡易介入すなわちブリーフ・インターベンションのアルコール使用障害者に対する飲酒量低減効果はすでに確立されている。我々は AUDIT を用いたフィードバックと情報提供を主体とする飲酒の行動変容プログラムを開発し、これをパソコンやタブレット端末、スマートフォンなどの電子媒体で実施可能な SNAPPY-CAT プログラム (SENSIBLE AND NATURAL ALCOHOLISM PREVENTION PROGRAM FOR YOU, COMPUTER ADVICE TECHNIQUE) を作成した。 https://www.udb.jp/snappy_test/ (枉)。

平成 24 年度に入院した肝硬変患者の成因についての全国アンケート調査を実施し、平成 10 年ならびに 19～20 年度の全国調査のデータと比較した。アルコール単独によるものは 24.6 % (男:34.3%、女:8.7%) で、肝炎ウイルスマーカー陽性例、自己免疫性例をあわせると 30.6 % (男:42.4%、女:11.5%) であった。飲酒量や肥満、糖尿病の有無の調査しえたウイルス性の合併していない 1478 例のアルコール性肝硬変 (ALC) について検討すると、入院時の平均年齢は、男性 63.9 歳、女性 56.4 歳と女性が有意に若かった。積算飲酒量は男性が 1520 kg に対し、女性が 1050 kg であった。66 歳以上で積算飲酒量が多く、Child-Pugh A の割合が多かった。肝細胞癌 (HCC) 群 68.7 歳、非 HCC 群 60.7 歳と HCC 群で年齢が高かった。HCC の合併率は、男性が 34.0%、女性では 14.0% と男性で高く、糖尿病合併率は HCC 群 43.8%、非 HCC 群 27.5% と HCC 群 (特に男性) で高かった。全肝硬変患者のうちアルコール単独によるものは 24.6% と急速にその割合が上昇していた。ALC では性差 (女性)、年齢、糖尿病が危険因子であり、また年齢、性差 (男性)、糖尿病が ALC からの肝発癌に関与していることが示唆された (堀江)。

日本での binge drinking の実情はあまり明らかにされておらず、プライマリ・ケアの現場で有益な情報を患者に提供できず、有効な介入が出来ていない。2013 年に本厚労省研究班にて実施された調査、および同じく 2013 年に実施された 3 大学の大学生の調査を元に、binge drinking の実態について研究を行った (吉本)。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

「改訂版アルコール保健指導マニュアル」は簡易介入だけでなく、予防教育にも使用することができ、より実践に即した構成となっている。今後のアルコールに関する保健指導の進展に多いに寄与することが期待される。またアルコール関連の基礎データはアルコール対策を立てる際に有用となると考えられる (樋口)。

プライマリ・ケアや健康診断の現場で、問題飲酒者を簡易スクリーニングして、簡易介入することの意義と対象者の多さを示唆することができた。今後は、諸外国の研究による簡易介入の効果サイズを考慮し、簡易介入を普及させた場合の疾病負荷、社会経済負荷の低減予測をすることにより、簡易介入の普及の重要性を示すことが可能である（尾崎）。

本研究成果を通して、多量飲酒が健康や社会へのインパクトを明確に示す一助となった。多量飲酒のリスクを国民に分かりやすく表現し、広く多量飲酒防止の啓発に活用できる可能性が考えられた。今後は悪性新生物など他の疾患への影響や、飲酒運転・アルコールハラスメントなど間接被害への影響を社会医学的に検討し、多量飲酒の影響を総合的に検証する（神田）。

web上のツールの開発により AUDIT を時間や場所を選ばずに施行可能となり、アルコール使用障害の評価と feedback、簡単な情報提供をより簡便に行うことが出来る（杠）。

これらの結果は、今後の研究や予防、プライマリ・ケアなどの場面でどのようなスクリーニングテストを使用するかについての指針を与えるものと考えられた。今後は、各研究の質も加味した評価を行い、臨床的な使用ガイドラインの作成を行っていききたい（木村）。

女性は少ない飲酒量で ALC に至ることが確認された。糖尿病患者や高齢者が増えて、60-110g/日の比較的少量の習慣飲酒者で肝硬変に至り、Child-Pugh スコアが低いままさらに長期に飲酒していたことが示唆される。高齢者の肝発癌が増えており、ALC では肝機能が比較的保たれていても、生活習慣病の予防と合わせた禁酒指導を行う必要性があり、画像診断による HCC のスクリーニングが重要である。今後は非 HCC 群をフォローし、発癌のメカニズムを前向きな調査で検討していくことで、肝硬変から肝癌への進展に対する効率的な介入や治療法を検討し、治療指針となる有効な治療法の確立に貢献できる（堀江）。

binge drinking の実態が明らかになり、プライマリ・ケアの現場で有益な情報を患者に提供でき、有効な介入が可能となる。特に fact sheet のような形で患者にわかりやすい資料提供の作成が可能になる（吉本）。

3. 倫理面への配慮

公表論文、既存データのレビューのため倫理的配慮を必要としない（樋口）。研究代表者の施設で倫理審査を受けた研究である。訪問面接調査では、プライバシーマークを取得した企業に委託して訪問面接調査を実施し、研究者は連結可能匿名化されたデータのみを入手、解析した（尾崎）。公表論文のレビューのため、倫理的配慮を必要としない（神田）。作成した WEB 上のツールの使用にあたっては、年代と性別以外の個人情報への記入はなく、希望者のみ AUDIT などの結果とその点数に応じた指導を個人のメールアドレスに送信している（杠）。文献レビューの形式のため、倫理上の問題は発生しないと考えられる（木村）。慶應義塾大学医学部ならびに国際医療福祉大学の倫理委員会に、研究の妥当性について承認を得て行った（堀江）。独立行政法人国立病院機構久里浜医療センターおよび三重大学医学部の倫理委員会での承認を得て実施された（吉本）。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：25編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Higuchi S, Maesato H, Yoshimura A, Matsushita S: Acceptance of controlled drinking among treatment specialists of alcohol dependence in Japan, a traditionally abstinence-oriented country. *Alcohol Alcohol* 49(4): 447-452, 2014.
- 2) Osaki Y, Ino A, Matsushita S, Higuchi S, Kondo Y, Kinjo A. Reliability and validity

of the alcohol use disorders identification test - consumption in screening for adults with alcohol use disorders and risky drinking in Japan. Asian Pac J Cancer Prev. 2014; 15(16):6571-4.

- 3) H Kanda, T Okamura. Inadequate use of alcohol drinking increased the medical costs and economic burden among Japanese. Alcohol and Alcoholism 49(Suppl 1): i54. (Proceeding)
- 4) 堀江義則、山岸由幸、海老沼浩利、日比紀文 アルコール性肝炎重症度スコア(Japan Alcoholic Hepatitis Score)の有用性の検証と治療方針の考察 アルコールと医学生物学 (響文社、札幌市) 32; 24-29, 2014.
- 5) 川口香, 清水裕紀子, 泉知子, 落合広子, 吉本尚, 猪野亜朗, 落合正浩. 一企業において行った, アルコール不適切飲酒者に対する, Eメールを活用したSBIRT(Screening, brief intervention, referral to treatment)の報告. 日本アルコール・薬物医学会雑誌, 2014; 49(6). (in press)

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
樋口 進	研究統括、成人の飲酒実態調査、アルコールの生産・消費等のデータ収集解析	独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター	院長
尾崎 米厚	成人の飲酒実態調査、特定健診での簡易介入の効果・影響評価およびアルコールの社会的費用推計	鳥取大学医学部環境予防医学分野、疫学・公衆衛生学	教授
松本 博志	外傷・死亡と飲酒との関係に関するデータ収集と解析	大阪大学大学院医学系研究科、法医学教室、	教授
杠 岳文	コンピューターを用いた簡易介入ツールの開発と有効性検証	独立行政法人国立病院機構肥前精神医療センター	院長
堀江 義則	アルコール性肝障害の実態調査	国際医療福祉大学臨床医学研究センター山王病院、消化器内科学	教授
木村 充	アルコールの社会的問題・スクリーニングテスト・生物学的マーカーのレビューとマニュアル作成	独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター	精神科部長
神田 秀幸	成人の飲酒実態調査、アルコールの健康問題のレビューおよびリスク評価チャート作成	島根大学医学部環境保健医学講座	教授
吉本 尚	プライマリケアにおけるアルコール使用障害のスクリーニング・介入に関する研究	筑波大学医学医療系 地域医療教育学 筑波大学附属病院 総合診療科	講師

研究課題名 住民のソーシャル・キャピタルの涵養を通じた効果的・効率的な歯と口の健康づくりプログラムの開発と効果の検証
課題番号 H24－循環器等（生習）－一般－007
研究代表者 神奈川歯科大学 大学院歯学研究科 准教授
山本 龍生

1. 本年度の研究成果

国民の口腔の健康状態が改善している一方で、口腔の健康度に地域差が存在し、経年的に拡大傾向にある。地域差の一因としてソーシャル・キャピタル（地域の絆）の豊かさが関与している可能性が、厚生労働白書などで指摘されている。

地域差を縮小するには、住民への歯科保健サービスの提供者である自治体の取り組みが重要である。しかし、自治体には必ずしも歯科専門職が配置されているとは限らず、また自治体の歯科保健事業の実態が把握されていない。法的基盤の整備された母子や学齢期を対象とした事業に比較して、成人に対する事業の実施が遅れていることが予想される。

本研究の目的は、ソーシャル・キャピタルが関係者の協調行動を促すことなどを通じて健康水準向上に寄与するという、ソーシャル・キャピタルから健康への影響経路の存在を検証することである。今年度の研究成果は以下のとおりである。

1) 成人歯科保健事業事例集の全自治体への配付

平成 24 年度に収集した、自治体の担当者が効果を認めた、成人対象の歯科保健事業の事例集を全自治体に配付した。いくつかの自治体からは事業の詳細や実施自治体の連絡先等について問合せがあった。

2) ヒアリングによる事例研究およびソーシャル・キャピタルの構造の抽出

平成 24 年度に収集した、成人対象の歯科保健事業の事例のなかで、住民や関連機関と連携した事業の種類が多い自治体や専門家からの意見により連携が進んでいると思われる自治体を選び、対象自治体（神奈川県藤沢市、兵庫県西播磨圏域、千葉県市原市）に対してヒアリングを行った。ヒアリングで得られた情報をもとに、歯科保健事業がどのように発展してきたのか、そのプロセスを記述した。

2-1) 神奈川県藤沢市

神奈川県藤沢市で行っている、市民「健康づくりサポーター」との協働による歯科・口腔保健の推進をモデルとして歯科保健事業の発展プロセスを検討した。詳細は文献 5（金樹ほか、2014）にまとめた。

同市では以前から市民の健康づくり推進のために、ヘルスプロモーションの理念に基づき、市民とともに健康政策を考え実践する仕組み作りが必要であると考えていた。そして市の健康増進計画策定に向けて市民を巻き込んだシンポジウムおよびワークショップを開催した。健康増進計画の策定委員会には市民からの公募による委員も含め、検討を行った。その結果、地域での支え合い、人と人との関わり合いのなかで、健康づくりを推進するためには「健康づくりに関するボランティアの育成、支援」と「市民活動やサークル等との協働による健康づくり」が必要であるという結論に至った。

この基本目標のもと、健康増進計画を策定し、健康づくり推進の新規事業として、「健康づくり応援団事業」を NPO 法人との協働事業で実施することとなった。健康づくり応援団事業は、「サポーター」、「協力店」および「協力隊」の 3 つの事業からなっている。

この「健康づくり応援団事業」における市民ボランティアを「健康づくりサポーター」と称し、「お口の健康サポーター」、「禁煙サポーター」、「女性の健康づくりサポーター」、「運動サポーター」および「食のサポーター」の養成が始まった。これらのサポーターは、その活動として、各種イベントにおける普及啓発やステップアップ講座への参加を行っている。「お口の健康サポーター」は介護予防教室やイベント等で健口体操の普及や啓発を行ったり、お口の健康度測定を行ったりしている。

この自治体の取り組みの特徴は、①健康増進計画作成前から住民の意見を取り入れていること、②飲食店、市民および団体を巻き込んだ健康づくり応援団事業の一環として健康づくりサポーターが養成されていること、③サポーターの種類が「お口の健康」だけでなく多様であること、④サポーター養成を２段階として基礎講座には広く参加してもらい、一部の人が専門講座まで受講してサポーター養成を行っていること、⑤サポーターの活躍の場を提供していること、などが挙げられる。

２－２）兵庫県西播磨圏域

兵庫県西播磨圏域では、口腔ケアの地域定着と体制の整備に取り組んでおり、在宅における口腔ケアや施設での職員指導など、歯科衛生士の働く場が拡大し、歯科衛生士のマンパワーが不足していた。その一方で、歯科衛生士の資格を有するものの出産などを機に就業をせず、歯科衛生士会にも所属していない者が存在することがわかった。そこで、地域在住の有資格者の中から地域活動に関心のある者を掘り起し、地域で活動する歯科衛生士（地域活動歯科衛生士）の育成を行うこととなった。この地域活動歯科衛生士は、本人にとっては家庭と仕事の両立が可能で、定期的に新しい知識を学べ、専門性のスキルアップができ、行政にとってはマンパワーの確保によって手厚い歯科保健活動が展開でき、歯科診療所にとっては訪問や口腔ケア専属の在宅歯科衛生士として雇い上げることができるなど、それぞれにとってメリットがあることも特徴である。

２－３）千葉県市原市

千葉県市原市では、市の保健センターが開催する講座を受講した市民の有志で構成され、健口体操の普及を通じて住民の歯科・口腔保健の向上を支援するボランティア「いちほら歯っぴい 8020 応援隊」を支援している。この事業は市の歯科衛生士が保健師から様々な事例を聞き、従来の教室を行うだけでなく、卒業生をボランティアにという構想から始まった。つまり自治体内部でのソーシャル・キャピタルから始まっている。事業の立ち上げにあたっては、住民のグループワークを円滑に行うために職員に対してファシリテーション研修等を行って準備を行った。また、ボランティアに対して市長から「いちほら健康大使」を任命されることもモチベーションの向上につながっているという。このボランティアが継続している要因として、行政と住民の間の信頼関係やボランティアメンバーが町のことを思っている等のソーシャル・キャピタルの豊かさが挙げられた。

今後は、他の自治体におけるグッドプラクティスをさらに収集する。また、他の自治体などが参考にできるように、連携がどのような経過をたどって発展してきたのか、共通項を抽出し、連携の発展過程の法則をまとめる。さらに、連携の発展過程において、どのような点でどのようなソーシャル・キャピタルが機能しているのかを考察する。

３）口腔の健康度の地域差における背景要因分析

自治体の介護予防事業のうち口腔機能向上プログラムへの参加が少ないことが多くの自治体で問題となっている。そこで口腔機能向上プログラムへの参加者増加を目指し、口腔機能向上プログラムへの参加者と不参加者の地域および個人の特性を検討した。

平成 25 年度収集の本研究データ（1 自治体、11,990 名）と同時期に他地域で収集されたデータ（29 自治体、125,746 名）とを結合し、そのなかで介護予防についての質問を含んだ調査票に回答した 22,144 名（要介護認定を受けていない 65 歳以上：男性 10,555 名、女性 11,589 名）のデータを分析に用いた。質問紙調査によって収集された、介護予防のための事業や健康教室への参加のうち、「口や歯の健康」（口腔機能向上事業）への参加を目的変数、地域のソーシャル・キャピタル関連要因や個人の社会経済要因等を説明変数とし、分析を行った。

口腔機能向上事業に参加した者は 914 名（4.1%）、口腔以外の介護予防事業に参加した者は 3,557 名（16.1%）、事業自体に参加したことがない者は 17,673 名（79.8%）であった。30 の各自治体における口腔機能向上事業参加者割合は、1.7%から 18.6%と 10 倍以上の違いがあった。

自治体を単位として口腔機能向上事業参加者割合と自治体におけるソーシャル・キャピタル関連要因（一般的信頼感、互酬性の規範、地域への愛着、情緒的または手段的サポート受領または提供の質問に対して、肯定的な回答またはどちらでもないと回答した者の割合）との間には有意な相関関係（Spearman の順位相関）はみられなかった。すなわち、自治体を単位とした場合にはソーシャル・キャピタルが豊かな地域ほど口腔機能向上事業への参加者の割合が高いという結果は得られなかった。

個人要因との関連としては、口腔機能向上事業参加者は、高齢の者、女性、教育歴の長い者、所得の高い者、一人暮らしの者の割合が高い傾向にあった。また、口腔の状態としては、歯の多い者、何でも噛めると答えた者、歯数が少なくても義歯を使用していると答えた者が多い一方で、むせや口渇を自覚している者の割合が多いという結果であった。

今後、学校区を単位としたり多変量解析等を行ったりして、地域差の背景要因をさらに分析する予定である。また、目的変数も、歯数や咀嚼能力などを用いて分析する予定である。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

成人歯科保健事業事例集を全市区町村に対して配付し、いくつかの自治体からは問い合わせがあったことより、自治体において歯科保健事業を立案するヒントを提供できたと思われる。特に歯科専門職の配置されていない自治体ほど、担当者にとって効果があったと判断する歯科保健事業が少ないことが、昨年度の本研究で明らかになっており、事例集の配付がこのような自治体における事業実施に貢献できれば幸いである。

今後、今年度行っている事例研究をさらに進めて、住民や専門職種間のソーシャル・キャピタルの涵養を通じた歯科保健事業の実施に関する共通項を抽出し、他の自治体が参考になるようにまとめることで、効果的・効率的で継続性のある歯科保健事業の推進に貢献できると考える。

本研究は当初、モデル事業を実施してソーシャル・キャピタルの豊かな地域ほど歯科保健が向上するか否かまで検証するところまで計画されていた。しかし、研究の過程で、住民だけでなく自治体や関係機関との連携、すなわち関係機関とのソーシャル・キャピタルも事業実施に重要であることが明らかになり、予定を変更してそれらも踏まえた事例研究を行うこととなった。今後、本研究の成果が広く公開され、多くの自治体で事例を参考にソーシャル・キャピタルに着目した事業が推進されることを期待する。

住民への調査データに関しては、本研究の対象自治体が平成 22～23 年度に行われた日本老年学的評価研究（JAGES）プロジェクトの対象自治体でもあるために、今後、パネル

データが完成した場合には口腔の指標や、ソーシャル・キャピタル等の地域の変数の変化を用いての分析も行い、ソーシャル・キャピタルから口腔の健康状態や歯科保健行動への影響経路の検討も行う予定である。

3. 倫理面への配慮

住民に対する質問紙調査に際しては、日本福祉大学研究倫理審査委員会の承認を得たのちに行った。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：4編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) 近藤克則：特集 住民の底力（ソーシャル・キャピタル）を支援する 公衆衛生における地域の力（ソーシャル・キャピタル）の醸成支援．保健師ジャーナル 2013；69：252-259.
- 2) 近藤克則：解説 健康日本 21（第二次）社会環境の整備 第3回 地域のつながり（ソーシャルキャピタル）の強化．健康づくり 2014；6：11.
- 3) Yamamoto T, Kondo K, Aida J, Suzuki K, Misawa J, Nakade M, Fuchida S, Hirata Y, for the JAGES group: Social determinants of denture/bridge use: Japan Gerontological Evaluation Study project cross-sectional study in older Japanese. BMC Oral Health 2014; 14: 63.
- 4) Yamamoto T, Kondo K, Aida J, Fuchida S, Hirata Y, for the JAGES group: Association between the longest job and oral health: Japan Gerontological Evaluation Study project cross-sectional study. BMC Oral Health 2014; 14: 130.
- 5) 金枘太郎，三澤洋子，添田静香，中野香央子，岸下つかさ，山本龍生：事例集 新しい健康日本 21 へのヒント② 市民「健康づくりサポーター」との協働で進めるお口の健康づくり．保健師ジャーナル 2014；70：1092-1097.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関における職名
山本 龍生	研究の総括、事例研究およびソーシャル・キャピタルの構造の抽出、口腔の健康度の地域差における背景要因分析	神奈川歯科大学大学院歯学研究科 社会歯科学（神奈川歯科大学）	准教授
平田 幸夫	事例研究およびソーシャル・キャピタルの構造の抽出	神奈川歯科大学大学院歯学研究科 社会歯科学（神奈川歯科大学）	教授
近藤 克則	口腔の健康度の地域差における背景要因分析	日本福祉大学社会福祉学部 社会疫学（日本福祉大学）	教授
相田 潤	事例研究およびソーシャル・キャピタルの構造の抽出、口腔の健康度の地域差における背景要因分析	東北大学大学院歯学研究科 社会疫学（東北大学）	准教授

研究課題名 歯科介入型の新たな口腔管理法の開発及び介入効果の検証等に関する研究
課題番号 H24-循環器等(歯)一般-001
研究代表者 日本歯科大学 大学院生命歯学研究科 臨床口腔機能学 教授
菊谷 武

1. 本年度の研究成果

維持期における口腔管理モデルの立案と開発に関しては、介護老人福祉施設における肺炎発症リスクを検討し、低栄養者、嚥下障害を有する者が高リスクであることを示し、中でも、低栄養単独リスク群、嚥下障害単独リスク群、低栄養嚥下障害合併群の順でリスクが高まることを示した。さらに、就寝前に口腔ケアを行うことで、就寝中の口腔内細菌の誤嚥を防ぐことを目的に、介入調査を行った。就寝前口腔ケアによって口腔内環境が改善することを示した。

急性期・周術期モデルについての研究は4機関にて実施した。1つ目の研究機関では、ビスホスホネート製剤（ゾメタ）及び抗 RANKL 抗体である分子標的薬デノスマブ（ランマーク）投与（予定）患者の周術期口腔管理を当科に紹介された 29 名を対象として、歯科治療（う蝕処置、歯周病治療、根管治療、義歯治療等）の必要性及び口腔衛生状態について調査した。その結果、29 例全例において専門的口腔衛生管理、歯科処置の必要性が認められたことを明らかにした。

2つ目の研究機関における研究であるが、白血病などに対する造血幹細胞移植では、移植前処置による口内炎が多発することが知られている。これを予防・軽減することは、治療効果および患者の QOL を向上させるために極めて重要である。前処置開始までの限られた期間に口腔管理を徹底し、無菌室での管理中には当科で作成した口腔アセスメント COACH を使用して担当看護師が評価することで、口腔粘膜炎の発症をわずか 3 %（35 件中 1 件）に抑えることができたことを報告した。3つ目の研究機関では、要介護高齢者におけるインプラント治療・管理についての総説を発表した。周術期の集中治療におけるマウスプロテクタを使用した舌咬傷防止対策を症例報告としてまとめ、国際誌に発表した。造血細胞移植患者の口腔管理について、メチシリン耐性を規定する *mecA* 遺伝子の口腔内保有状況を明らかにし、感染管理上の重要性を示した。さらに、国際学会と連携して、造血細胞移植患者の口腔管理法に関するポジションペーパーを発表した。4つ目の研究機関では、食道がん手術の周術期口腔機能管理のために共通のプロトコルで口腔ケアを施行した昭和大学病院歯科・昭和大学藤が丘病院歯科患者 37 名に関する集計を行った。結果、平均年齢は 68 ± 8 歳（男性：22 名、女性：5 名）、現在歯数は 19.3 ± 8.5 本、健全歯数は 10.8 ± 7.1 本、DMFT は 15.5 ± 7.9 本であった。平成 23 年度歯科疾患実態調査から年齢階級 40-85 歳の者の平均値と比較すると、各階層の現在歯数・健全歯数ともに食道がん患者の方が多く、DMFT・処置歯数・未処置歯数・喪失歯数の項目においては食道がん患者の方が少なく、口腔ケアの必要度は高かった。

回復期モデルについては、糖尿病性足病変による下肢切断患者の口腔内状態について研究を行った。広島市立リハビリテーション病院に 2008 年の開設から今日までに入院した下肢切断患者の口腔内状態を調べることにした。糖尿病により下肢切断された者が 14 名（男性 10 名、女性 4 名、平均年齢 62.1 ± 9.8 歳）、閉塞性動脈硬化症による者が 9 名（男性 6 名、女性 3 名、平均年齢 70.0 ± 13.7 歳）、事故による者が 9 名（男性 6 名、女性 3 名、平均年齢 54.1 ± 26.9 歳）であり、その残存歯数はそれぞれ 16.6 ± 7.7 本、 9.3 ± 10.1 本、 18.9 ± 12.3 本であり、ばらつきが多く 3 群間に有意な差は認められなかった。

緩和ケアモデルについては、過去 2 年の研究成果を元に、学会や講演会での発表、論文執筆を実施し、緩和医療における歯科介入の重要性についてアピールを実施した。また、今年度より院内の緩和ケアチームカンファレンスに歯科が参加することで、他職種の歯科への理解を深めてもらった。さらには緩和ケアチーム介入患者において、歯科介入が必要な患者の率やその患者の属性について検討を実施した。

フッ化物応用プログラムの検証では、伊豆の国市の事業として集団フッ化物洗口プログラムを実施している保育園・幼稚園児、小・中学生 1,875 名を対象に、歯科保健の状況把握と安全性確認を目的に質問紙調査を実施した。その結果、フッ化物洗口によって、歯みがきなどの歯科保健習慣がおろそかになる、歯のフッ素症が生じる、口内炎などの粘膜への副作用が生じるという有害性は認められず、う蝕減少傾向が認められたことを明らかにした。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

本年度の研究を総括すると、維持期においては、宿主側、感染経路としてのリスクは明らかになったことで、口腔内環境を細菌叢構成を分析することにより、感染源リスクを新たに検討する予定である。

急性期・周術期モデルについて検討すると、平成 24 年度診療報酬改定により、これまでの口腔ケア・口腔管理に対する取り組みが評価され 2012 年 4 月から周術期口腔管理が導入された。しかしながら、保険導入された周術期口腔管理は「がん等」の患者に限定されている。1 つ目の研究機関における研究成果より、抜歯後に顎骨壊死へと移行する可能性がある薬剤投与（予定）患者の専門的口腔衛生管理、歯科処置の必要性が示唆され、周術期口腔管理の対象拡大の必要性が示された。2 つ目の研究機関においては、移植手術は、HLA 半合致での先進的な治療法であるが、GVHD が高度に出現するため早期からステロイド薬の全身投与を行う。研究成果の口腔粘膜炎の予防は、抗がん化学療法へも応用が考えられ、非常に意義深い。口腔粘膜炎を予防できた理由の 1 つに、ステロイド薬の効果があり、一般には副作用としてカンジダ性口内炎や歯性感染症の急性化を生じやすいが、徹底的な口腔管理によってステロイド薬を安全に使用できた。また、インプラントを保有する要介護高齢者が増え、その管理の在り方を総説としてまとめたことに意義があると考えられる。3 つ目の研究機関においては、集中治療および造血細胞移植医療における歯科介入効果の一端を明らかにするとともに、国際学会と連携しその在り方を示したことに意義がある。得られた歯科介入型の新たな口腔管理法の開発及び介入効果の検証成果を、今後文科省プロジェクト等を利用して教育の現場に盛り込み、実際の医療現場で普及させるべく発展させる予定である。4 つ目の研究機関においては、平成 23 年度歯科疾患実態調査と比較すると、各階層の現在歯数・健全歯数ともに多く、DMFT・処置歯数・未処置歯数・喪失歯数の項目においては食道がん患者の方が少なかった。以上より食道がん患者の口腔内は都市部の平均値に近く、今後は細菌学的検索を行う予定である。

回復期モデルについては、コントロール不良な糖尿病患者にみられる下肢切断患者の口腔内状態について検討したところ、糖尿病患者で著明に口腔内状態が劣悪である結果を見出すことはできず、糖尿病が口腔内状態に及ぼす影響については明らかでなかった。

緩和ケアモデルでは、過去 2 年の研修成果より、緩和医療における歯科の必要性が明らかになった。緩和医療において、歯科が専門性を発揮するためには、実際に緩和ケアチームで活動することも重要と考えられる。そのため今年度は、歯科が緩和ケアチームにさらに積極的に参加することで、どのような変化が生じるかを検討している。今後の歯科の緩

和医療への関与手段として、有効かどうかを示すことができると考えられた。

フッ化物応用プログラムについてであるが、我が国では集団フッ化物洗口の普及が進展している。この3年間の研究で、集団フッ化物洗口を実施している異なる3地域を対象に同様な調査を実施した。いずれも歯科保健習慣がおろそかになったり副作用が現れたりということはなく、安全に実施され、う蝕減少という有効性が認められた。この研究成果が今後の集団フッ化物洗口の普及拡大の一助になるものと考察した。

3. 倫理面への配慮

研究の実施にあたり、各研究分担者の施設において倫理委員会の許可を得て、ヘルシンキ宣言を遵守して実施した。最終的には主任研究者の所属する日本歯科大学生命歯学部倫理委員会の許可を得て実施した。対象者に対し、研究の具体的内容について口頭と文書で説明し、承諾の上同意書を作製した。対象者本人が研究の主旨が理解困難な場合には、倫理委員会の許可を得た上で家族または近親者を代諾者とした。この同意書には拘束権はなく、対象者はいつでも研究への協力を拒否することができるものとした。研究への協力を申し出ない者に対しても、日常の口腔ケアをはじめとする介護全般についてなんら不利益を生じないことを配慮した。研究者内での意見の統一を図り、対象者の個人情報の流出防止にも十分留意した。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：13編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) 角 保徳、平識善大、藤田恵未：要介護高齢者の命を支える口腔ケア。耳鼻咽喉科・頭頸部外科。2014；86：444-449
- 2) 窪木 拓男，菊谷 武：65歳以上の患者へのインプラント治療・管理ガイド 要介護になっても対応できるために：日本歯科評論 別冊 2014.
- 3) Ooka T, Morita Y, Takagi D, Okamatsu Y, Ando Y, Hironaka S, Mukai Y: Activities and Actual Achievements of Respiratory Support Team at Showa University Hospital: Report of activities in the year 2012. Dent Med Res 2013, 33:252-257
- 4) 木崎 久美子，岸本 裕充，木村 政義，富加見 教男，西 信一：呼吸サポートチーム対象患者における口腔症状の年次推移。人工呼吸 2014；31（1）：60-64
- 5) Taeko Osawa, Wenqun Song, Kazuaki Kawamura, Hirohisa Arakawa: Effects of Low-volume Mouth Rinsing after Toothbrushing with Newly Developed Fluoride Dentifrice on Salivary Fluoride Concentrations. International Journal of Clinical Preventive Dentistry 2013；9：215-220.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
菊谷 武	総括 口腔管理モデルの立案と開発 データの分析	日本歯科大学大学院生命歯学研究科 臨床口腔機能学／日本歯科大学口腔 リハビリテーション多摩クリニック・老年歯科医学	教授 院長

		(日本歯科大学口腔リハビリテーション多摩クリニック)	
角 保徳	高齢者急性期病院における 周術期口腔管理紹介患者に おける歯科介入の必要性の 検証に関する研究	国立長寿医療研究センター 歯科口 腔先進医療開発センター・高齢者歯科 医学 (国立長寿医療研究センター)	センター長
窪木 拓男	急性期脳卒中, 周術期モデル 作成と効果検証	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 インプラント再生補綴学・歯科補綴学 (岡山大学大学院)	教授
弘中 祥司	病棟における口腔ケアに関 する研究	昭和大学歯学部スペシャルニーズ口 腔医学講座口腔衛生学部門・口腔衛生 学 (昭和大学歯学部口腔衛生学部門)	教授
岸本 裕充	急性期 ICU モデル作成と効 果検証	兵庫医科大学歯科 口腔外科・口腔感染症 (兵庫医科大学歯科)	教授
吉田 光由	回復期モデル作成と効果検 証	広島市総合リハビリテーションセン ター・老年歯科医学 (広島市総合リハビリテーションセ ンター)	医療科部長
大野 友久	緩和ケアモデル作成と効果 検証	聖隷三方原病院歯科 ・老年歯科医学 (聖隷三方原病院歯科)	部長
荒川 浩久	フッ化物応用プログラムの 検証	神奈川歯科大学・フッ化物応用 (神奈川歯科大学大学院口腔衛生学 講座)	教授

研究課題名 口腔ケアと栄養管理による誤嚥性肺炎の予防に関する研究

課題番号 H25－循環器等（生習）－一般－006

研究代表者 藤田保健衛生大学 外科・緩和医療学講座 教授

東口 高志

1. 本年度の研究成果

平成23年度のわが国の死因統計では、肺炎がこれまでの第4位から脳血管障害を越え肺炎が第3位となり、肺炎は高齢者を中心に罹患率・死亡率の極めて高い疾患となった。この肺炎の内、高齢者の誤嚥性肺炎がかなりの割合を占めており、高齢化とともに当然その頻度は増加の一途を辿るものと思われる。したがって、今こそ誤嚥性肺炎の予防対策を講じておかなければ、将来のわが国に、安全で安心な医療を育むことは決してできないと思われる。

そこで今回は、誤嚥性肺炎の発症や増悪に深く関わる口腔ケアと栄養管理に着目し、その両方からわが国の高齢者医療政策、特に肺炎予防策を検討することとした。

本研究では誤嚥性肺炎の発症予防ならびに重症化抑制を目的とし、①全く新しい方法として、口腔ケア実施後に口腔内用ウェットティッシュを用いて口腔内細菌除去を行う「ワイプ法」と、②これもまた全く新しい概念の栄養管理法で、一般の食事に加え付加的栄養補給を行って食力と免疫力の維持をはかる“Oral Nutritional Supplements: ONS”を同時に行う口腔ケア＋栄養管理のプロトコルを作成した。

本研究は3年計画で行い、1年目前半は誤嚥性肺炎発症に関する国内外の文献的検索と口腔環境と栄養状態がともに不良な高リスク群の実態調査をもとに、ケア・プロトコルを作成した。1年目後半からは、「ワイプ法」と「ONS」の同時介入による誤嚥性肺炎発症予防効果の前向き研究を開始している。

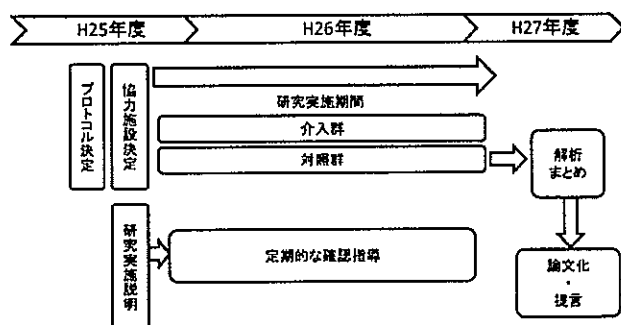


図1. 研究の概略

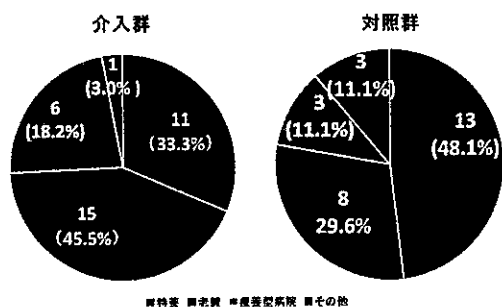


図2. 研究協力施設内訳

2年目にあたる本（H26）年度は、多施設ランダム化比較試験を実践する中心の年である。現在も研究協力施設を募り、症例登録数の増加に努力しているところである。

現在までに研究が終了し、得られたデータに加え、平成26年9月に行った、研究協力施設向けのアンケート調査（183例中163例（介入群：対照群＝117例：46例）回答率89.1%）の結果を根拠に、中間報告を行う。

1) 研究協力施設 登録施設は60施設（介入群33施設、対照群27施設）であり、各々内訳は以下の通りである。（図2）

2) 登録症例背景

登録症例の背景を平成26年9月までに登録された183例について示す（表1）。平均年齢は88.1±6.1歳、男：女＝48：135と女性が多くなっている。

表 1. 登録症例の背景

年齢	88.1±6.1歳
性別	男 : 女 = 48 : 135
体重	36.2±6.0kg(23.6-56.3)
血清Alb値	3.02±0.38g/dl (1.7-4.0)
指示エネルギー	1291±228.9 kcal/day(692-2200)

2) 主要評価項目：肺炎発症率について

アンケート調査に回答した163症例について施設背景調査票、およびアンケート調査による口腔ケアの実施状況を精査した。その結果、対照群施設の中に、歯科医師や歯科衛生士による専門的口腔ケアを必ず週1回以上、口腔ケアを3回／日以上実施する等、介入群同等の対応施設が含まれていることが明らかとなった。一方で、介入群において規定の栄養摂取が遂行できていない、または口腔ケアが不十分な施設も存在していた。これらを不適格症例（介入群15例、対照群15例）として除外した。さらに、発熱症例につき精査を施行した。肺炎の診断が確定していた症例を除く34例について、発熱の原因を追跡精査したところ、肺炎と診断される症例3例（1.8%）、むせ・経口摂取低下に伴う発熱症例 4例（2.4%）、気管支炎増悪 1例（0.6%）が含まれていた。再精査の結果、少なくともこれら8例（介入群3例、対照群5例）については誤嚥性肺炎発症例と考えられた。以上をまとめた誤嚥性肺炎発症率は、介入群102例中10例(9.8%)、対照群31例中7例（22.5%）と明らかに対照群で高率となっていた。（表2）

今後症例の適格性を再確認し、また全体の症例数、特に対照群の症例数を増やすことが急務と考えられる。

表 2. 肺炎発症率

	介入群(n=102)	対照群(n=31)	合計(n=133)
例数	10	7	17
(%)	(9.8%)	(22.5%)	(12.8%)

3) 副次評価項目について

現在研究の開始時、終了時および期間中2ヶ月毎に、身体計測（身長・体重・下腿周囲長）、血液生化学的検査（ヘモグロビン、総リンパ球数、総タンパク質、アルブミン、総コレステロール、中性脂肪、血中尿素窒素、クレアチニン、コリンエステラーゼ、トランスサイレチン）、可能な施設においては、口腔ケア前後での口腔内細菌数測定、唾液内分泌型IgAの測定を実施している。平成26年10月現在までに研究終了した35例（介入群20例、対照群15例）からの集計では、症例数も少なくいずれも有意な差は認められなかったが、「ONS」がきちんと実施出来ている症例については、研究前後で体重の増加、Alb値の維持・改善が得られる傾向があった。

4) その他

症例登録研究の中止理由については、転院等（病状悪化以外の理由）により管理下を離れる例が28例（介入群：24例、対照群：4例）と最も多く、食思低下5例、肺炎以外での転院4例、肺炎での転院3例、老衰による死亡3例、看取り介護への転換2例、退所2例などとなっている。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究において、誤嚥性肺炎のリスク軽減を目的とした①「ワイプ法」と②「ONS」という極めて簡単な管理法の普及によって、誤嚥性肺炎発症の予防を証明することで、以下の効果が期待でき、ひいては本邦の誤嚥性肺炎の発症と重症化の徹底的な予防、さらには肺炎による死亡率の低減が得られるものと考えられる。

1. 誤嚥性肺炎発症に対するそれぞれのリスク要因における関与の程度が明らかになること
2. 日常のケア、即ち、口腔ケア、摂食指導、栄養管理等の重要性に対する医療従事者の意識啓発につながる事
3. 予防効果を証明することで、誤嚥性肺炎予防に関する具体的、実践的なマニュアルをエビデンスに基づき作成できること
4. マニュアルを実施・普及させることで、長期療養型病床群・介護施設の入院患者の重要なテーマである医療・介護関連肺炎（NHCAP）を減少させ、最終的には在宅介護療養者の肺炎発症や死亡率の大幅な低下が期待できること
5. 今後ますます進む超高齢化社会において、誤嚥性肺炎発症を抑制することは、患者本人の QOL 向上のみならず介護者の QOL も向上せしめる可能性があること
6. 同時に、肺炎発症に伴う治療費を軽減できることで、医療経済学的にも大きな効果が得られこと

最終的に介入研究の結果に基づき、誤嚥性肺炎予防に関する実践的マニュアルを作成し、提言する予定である。

3. 倫理面への配慮

本研究は「臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第425号)」を順守し、実施している。研究協力施設は自施設の倫理委員会もしくは当該研究についての第三者審査機関の審査・承認を受け、さらに実際の研究被験者もしくは代諾者より書面にて研究同意を取得している。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：1編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Higashiguchi T et al.: Novel diet for patients with impaired mastication evaluated by consumption rate,nutrition intake,and questionnaire. Nutrition. 2013(29); 858-86
- 2) Kikutani T. et al.: Relationship between nutrition status and dental occlusion incommunity-dwelling frail elderly people. Geriatrics Gerontology. 2013(13); 50-54
- 3) Iizaka S, Sanada H et al: The impact of malnutrition and nutrition-related factors on the development and severity of pressure ulcers in older patients receiving home care. Clinical Nutrition. 2010(29); 47-53
- 4) Kikutani T. et al: A novel rapid oral bacteria detection apparatus for effective oral care to prevent pneumonia. Gerodontology. 2012(29); 560-565
- 5) Hirose T, Enoki H, Kuzuya M et al: Accumulation of geriatric conditions is associated with poor nutritional status independent older people living in the community and in nursing homes. Geriatrics Gerontology. 2014(14); 198-205

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
東口 高志	研究統括・実態調査 臨床データ採取	藤田保健衛生大学 外科・緩和医療学講座 (同上)	教授
菊谷 武	介入マニュアル監修 実態調査、研究データ採取	日本歯科大学大学院生命歯学研究科 口腔機能学(研究代表者に同じ)	教授
丸山 道生	実態調査、研究データ採取	医療法人 財団緑秀会 田無病院 消化器外科(研究代表者に同じ)	院長
葛谷 雅文	実態調査、研究データ採取	名古屋大学大学院医学系研究科 発育・加齢医学講座(研究代表者に同じ)	教授
松崎 政三	実態調査、研究データ採取	関東学院大学人間環境学部健康栄養学科 (研究代表者に同じ)	教授
真田 弘美	実態調査、研究データ採取	東京大学大学院医学研究科 老年看護学分野(研究代表者に同じ)	教授
鎌倉やよい	実態調査、研究データ採取	愛知県立大学看護学部 成人看護学 (研究代表者に同じ)	教授

研究課題名 歯周疾患と糖尿病等との関係に着目した歯科保健指導方法の開発等に関する研究

課題番号 H25-循環器等(生習)一般-019

研究代表者 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 予防歯科学分野 教授
森田 学

1. 本年度の研究成果

歯周病と糖尿病との間に関連性があることが明らかにされている。しかし、糖尿病患者に対する歯科保健指導や歯周治療の効果やその位置付けには、いまだ不明な点が多い。本研究では、糖尿病患者を対象に、歯科保健指導群(プラークコントロール指導のみの群)と歯周治療群(プラークコントロール指導に加えて歯周治療を行う群)の2群に分けて、歯周病の検査結果や医療費の変化に及ぼす影響を比較検討することを目的とする。

昨年度は文献検索を行い、歯周病と糖尿病等についての知見を集積した。近年の Meta-analysis や Systematic review、および臨床研究に関連する論文を考察した。その結果、糖尿病患者の病態の評価項目について、主要評価項目はグリコヘモグロビン(HbA1c)、そして副次的評価項目は歯周状態などとなることが決定した。本年度は、岡山大学病院に来院した2型糖尿病患者を対象に、歯科保健指導群(プラークコントロール指導のみの群)と歯周治療群(プラークコントロール指導に加えて歯周治療を実施する群)の2群に分けて、3、6および9ヶ月後に再評価を行い、臨床検査、血液生化学検査結果、生活の質(QOL)および医療費の変化に及ぼす影響を比較検討することを目的として、盲検ランダム化比較試験を開始した。

患者の採択要件は年齢30歳以上の2型糖尿病患者で、医療保険加入しており、9ヶ月間通院が可能な者とした。また、除外要件は歯科治療中の者、合併症等で主治医が不適切と判断した者とした。被験者の割付では、層化ブロックランダム割り付け法を用いて、ベースラインの血清HbA1c(8%以上と未満)・インスリン療法の有無・薬剤の種類(2種類以下と3種類以上)で調整した。評価項目としては歯周状態(現在歯数、歯周ポケットの深さ、クリニカルアタッチメントレベル、プロービング時出血の有無、歯垢付着指数)、唾液中の細菌量(歯周病原菌の定量)、血液学的指標(空腹時血糖、グリコアルブミン、クレアチニン)、血液生化学的指標(高感度C反応性蛋白、インターロイキン-1β、アルギニン、オルニチン、窒素酸化物、Reactive Oxygen Metabolites)、尿検査(蛋白尿)、および糖尿病関連QOLであった。

現時点(平成26年11月11日時点)で研究参加人数は20人(歯科保健指導群9人、歯科治療群11人)であった。そのうち12人(各群6人ずつ)が3か月後の再評価を終了した。初診時ではF歯数およびQOLアンケートのfactor4以外には2群間に有意な差がなかった。表に現時点での結果(3か月後の再評価)を示す。歯周治療群における歯周ポケットの深さ4mm以上を有する歯の割合が、歯科保健指導群に比べて有意に低い値を示した。メインアウトカムであるHbA1cには2群に有意な差は認められなかった。歯科保健指導群では、すべての指標について経時的な変化は認められなかった。一方、歯周治療群では3か月後に平均クリニカルアタッチメントレベルが有意に減少した。なお、HbA1cは、過去3ヶ月間の状態を反映するため、歯周治療の効果が判定できるのはそれ以降である。5か月を経過した歯周治療群の5症例のうち、2症例はHbA1cが0.4%減少した。引き続き、対象人数を増やしたり、未解析の指標を分析したりしながら研究を推し進める予定である。

表 3 か月後の再評価時の 2 群間での比較

		歯科保健指導群 (N = 6)	歯周治療群 (N = 6)	有意 確率*
性別	男性	4 (66.7%)	4 (66.7%)	
	女性	2 (33.3%)	2 (33.3%)	
年齢 (歳)		68.8±11.5	62.7±6.9	0.09
BMI		25.2±3.9	24.5±2.8	0.73
HbA1c		7.1±1.6	6.9±0.3	0.34
クレアチニン		1.2±0.7	0.9±0.4	0.40
尿タンパク		21.7±39.1	8.57±11.8	0.41
総細菌数 (個)		$1.6 \times 10^7 \pm 8.2 \times 10^6$	$1.1 \times 10^7 \pm 6.2 \times 10^6$	0.12
	P.g 菌率 (%)	$3.6 \times 10^{-2} \pm 5.0 \times 10^{-2}$	$0.2 \times 10^{-1} \pm 0.2 \times 10^{-1}$	0.67
	T.f 菌率 (%)	$9.0 \times 10^{-2} \pm 2.0 \times 10^{-2}$	$4.5 \times 10^{-2} \pm 2.5 \times 10^{-2}$	0.25
	T.d 菌率 (%)	$0.4 \times 10^{-3} \pm 5.5 \times 10^{-3}$	$7.5 \times 10^{-3} \pm 9.6 \times 10^{-3}$	0.21
現在歯数 (歯)		26.2±2.6	24.1±3.4	0.28
	動揺歯数 (歯)	0.3±0.8	0.0±0.0	0.34
	D 歯数 (歯)	0.2±0.4	0.5±1.2	0.54
	F 歯数 (歯)	3.5±5.0	15.4±3.5	0.002
平均 PPD (mm)		2.3±0.3	2.2±0.5	0.75
PPD ≥ 4mm (%)		24.4±12.9	12.8±14.8	0.02
平均 CAL (mm)		2.1±0.3	2.2±0.6	0.92
CAL ≥ 4mm (%)		14.5±19.7	13.3±18.4	0.91
CAL ≥ 7mm (%)		3.0±4.0	0.0±0.0	0.12
BOP (%)		36.1±31.6	18.0±13.7	0.23
PCR (%)		43.7±23.3	38.1±19.5	0.79
運動量 (h/w)		1.9±2.2	1.7±2.0	0.70
QOL	factor1 (社会的影響)	79.6±4.6	74.9±11.5	0.20
	factor2 (治療不満度)	41.4±7.8	41.0±6.4	0.35
	factor3 (低血糖症状)	24.1±4.4	25.1±2.4	0.20
	factor4 (治療満足度)	13.9±4.2	14±4.7	0.96

*t 検定

BMI, body mass index; HbA1c, hemoglobin A1c; P.g, Porphyromonas gingivalis; T.f, Tannerella forsythensis; T.d, Treponema denticola; PPD, probing pocket depth (歯周ポケットの深さ); CAL, clinical attachment level (クリニカルアタッチメントレベル); BOP, bleeding on probing (プロービング時出血); PCR, plaque control record (歯垢付着指数); QOL, quality of life

2. 研究成果の意義及び今後の発展

糖尿病患者における医科・歯科連携の現状は、協力医療機関と協力歯科医療機関とがお互いに紹介し合う程度であり、その臨床的意義は不明である。本研究の成果は、その連携内容に臨床的意義（糖尿病の病態が歯周治療によって改善することの裏付け）を持たせることにある。このことは、将来の厚生労働行政の施策において「糖尿病等の患者に対する歯科支援加算(仮)」等、保険診療への導入の根拠としての活用が期待される。また、本研究から得られる歯科保健指導や歯周病治療による糖尿病患者の医療費への影響に関する結果は、当該課題のもう一つの目標である「糖尿病等に歯周疾患が合併する場合の経済損失と当該指導方法が歯科医療費等に及ぼす影響」の直接的な評価に繋がる。さらに、地域保健への展開の道筋をつけることで、国内のより広いフィールドでの大規模研究をするための足掛かりができる。

3. 倫理面の配慮

本研究は、岡山大学病院の臨床研究審査委員会の審議にもとづく病院長の許可を得て実施した(d11004)。試験実施に係る生データ類および同意書等を取り扱う場合は、被験者の秘密保護、被験者の人権に配慮した。患者には研究の説明を行い、書面による同意を得た後に研究に参加してもらった。また、同意撤回書も手渡して、いつでも研究参加の取りやめができるようにし説明し同意を得た。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：7編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) 安藤雄一：高齢者の歯および咀嚼・嚥下機能と糖尿病との関連. 糖尿病診療マスター 2014; 12: 513-519.
- 2) 安藤雄一：歯の喪失の栄養摂取への影響. 月刊糖尿病 2014; 6: 72-77.
- 3) Ekuni D, Battino M, Tomofuji T, Putnins EE: Studies on periodontal disease. London: Humana Press; 2014.
- 4) Ono T, Shikata K, Obika M, Miyatake N, Koderia R, Hirota D, Wada J, Kataoka H, Ogawa D, Makino H. Factors associated with remission and/or regression of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. Acta Med Okayama 2014; 68: 235-241.
- 5) Machida T, Tomofuji T, Ekuni D, Yamane M, Yoneda T, Kawabata Y, Kataoka K, Tamaki N, Morita M. Longitudinal relationship between plasma reactive oxygen metabolites and periodontal condition in the maintenance phase of periodontal treatment. Dis Markers 2014; 2014: 489292.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
森田 学	研究総括 臨床試験 文献考察	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・予防歯科学	教授
荻野景規	データ分析 文献考察	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・公衆衛生学	教授
和田 淳	臨床試験 糖尿病専門医としての助言 文献的考察	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	准教授

友藤孝明	臨床試験 文献の考察	岡山大学病院・予防歯科	講師
江國大輔	臨床試験 文献の考察	岡山大学病院・予防歯科	講師
安藤雄一	データ分析 文献の考察	国立保健医療科学院生涯健康研究部・地域保健システム研究分野	上席主任研究官

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究
平成26年度 研究成果発表会（研究者向け）

第二目目

平成27年1月21日(水)

9 : 30 ~ 15 : 16

座 長

9 : 30~12 : 39 桐野 高明 国立病院機構 理事長
坂田 隆造 京都大学大学院医学研究科
心臓血管外科学 教授

(P148~202)

13:40~15:16 岸 玲子 北海道大学環境健康科学
研究教育センター 特任教授
伊達ちぐさ 兵庫県立大学環境人間学部 教授

(P203~229)

研究課題名 生活習慣病予防や身体機能維持のためのエネルギー・たんぱく質
必要量の推定法に関する基盤的研究

課題番号 H24-循環器等(生習)一般-004

研究代表者 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 基礎栄養研究部 部長
田中 茂穂

1. 本年度の研究成果

「日本人の食事摂取基準(2015年版)」において、日本人の高齢者、特に75歳以上、および子どもにおけるエネルギーやたんぱく質に関するデータはほとんどない。そこで、主に自宅で生活する自立した高齢者を対象として、エネルギーとたんぱく質の必要量を、それぞれ二重標識水(DLW)法や指標アミノ酸酸化(IAAO)法という、現時点で Gold standard とされる方法を用いて評価している(→1)~3))。また、中学生についても、分析を進めている(→4))。

1) 高齢者における測定実施の概略(本年度)

初年度から今年度までの3年間をかけて、東京都健康長寿医療センターで実施している高齢者健康調査「お達者健診」を受診した方を対象として、測定を実施してきた。本年度は、65~69歳、80~84歳の地域在住高齢者で、「お達者健診」を2013年に受診した方から対象者を募集した。

(1) 65-69歳の受診者は211名で、このうち脳卒中、虚血性心疾患、糖尿病、悪性新生物の既往者を除いた152名より、1/3を無作為抽出した51名(男女)を測定候補者とした。

(2) 80-84歳の受診者は154名で、このうち脳卒中、虚血性心疾患、糖尿病の既往者を除いた(悪性新生物は、調査なし)118名より、歩行速度が同年代の平均以下(1.2m/秒以下)の58名(女性)を測定候補者とした。これまでに測定を実施した高齢女性の対象者については、国民健康・栄養調査結果より平均歩数が多い傾向にあったためである。

これらの対象者に対して、日常活動量・たんぱく質必要量測定の参加を募り、4月2日に、参加希望者に対して説明会を実施した。そのうち、同意の得られた33名について、国民健康・栄養調査と同じ歩数計を用いて歩数調査(予備調査)を実施し、国民健康・栄養調査の平均歩数と同程度となるように本調査の対象者を選定することとした。その結果、DLW法は22名、IAAO法については13名を本調査の対象者としたが、測定を完了できた対象者数はそれぞれ19名と10名であった。3年間では、DLW法は74名、IAAO法については30名分の調査・測定を完了し、当初の目標人数(それぞれ80名と20名)にほぼ到達した。

2) 高齢者の身体活動レベル

現在、DLW法で得られた尿サンプルについて分析を進めているところである。現時点では、身体活動レベル(=総エネルギー消費量÷基礎代謝量)が、いずれの性・年齢階級(65~74歳と75~84歳)でも、「日本人の食事摂取基準(2015年版)」における70歳以上の「ふつう」(1.70)より高くなっていた。

3) 高齢者のたんぱく質必要量

健康な80歳以上の高齢者10名(男性3名、女性7名)を対象に、鶏卵たんぱく質をたんぱく質源とするIAAO法の測定(各対象者につき約12時間/日×6日)を実施した。その結果、80歳以上のたんぱく質代謝要求量は1.20 g/kg BW/dayであった。昨年度までの検討では、70~74歳で1.20 g/kg BW/day、75~79歳で1.28 g/kg BW/dayと算出されており、70歳以上の三つの年齢区分間でたんぱく質代謝要求量に顕著な違いは認められなかつ

たが、高齢者では若年成人と比較して、より多くのたんぱく質を摂取する必要があると考えられた。

4) 中学生の身体活動レベル

これまでの調査により、首都圏郊外に位置する中学校の生徒 39 名の身体活動レベル (1.77 ± 0.16) は、首都圏の中学校の身体活動レベル (1.85 ± 0.28) と比較して、やや低値を示したものの統計的な有意差は認められなかった。そこで、本年度は、各エリアのデータを統合し、中学生の PAL に影響を及ぼすと思われる活動要因（例：通学時間、休みの時間の過ごし方、部活動参加日数、部活動以外の放課後の過ごし方等）について検討を進めている。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

「日本人の食事摂取基準（2015 年版）」において、日本人の高齢者、特に 75 歳以上におけるエネルギーやたんぱく質に関するデータはほとんどない。身体活動量が少なくエネルギー摂取量が少ないと推測されるこれらの高齢者においては、骨格筋のたんぱく質代謝が低下し、たんぱく質の推定平均必要量は大きくなることも考えられる。そこで、主に自宅で生活する自立した高齢者を対象として、エネルギーとたんぱく質の必要量を、それぞれ DLW 法や IAAO 法という Gold standard とされる方法を用いて評価した。その結果、食事摂取基準における高齢者の値の再検討が可能となる。まだ途中経過ではあるが、高齢者におけるエネルギー必要量の推定に用いる身体活動レベルは、従来考えられていた値より高めとなっている。残ったサンプルの分析及び結果の解析は、今年度中に終了する。また、窒素出納法で得られているたんぱく質必要量と比べると、IAAO 法によって高い値が得られており、今後の「日本人の食事摂取基準」の改定に重大な影響を与える可能性がある。今後は、今回得られた結果を参照値としながら、エネルギー必要量の推定がより重要であると考えられる施設入居者についても、対象者の身体状況を考慮しながら検討していく必要があると考えられる。また、海外で得られた IAAO 法による最新の結果と比較してもたんぱく質必要量は高い値となっており、その原因の検討も望まれる。

子ども（中学生、小学生、幼児）についても、対象特性別にエネルギー必要量や身体活動レベルの値が提示できるよう、身体活動レベルの変動要因の検討に基づき、標準値の再検討や推定法の確定していく必要がある。ただし、作成した推定法を首都圏以外の中学生に適用した場合の判別精度や、精度の高い推定法を作成するための質問紙等の再検討については、今後の継続的な検討課題となる。

3. 倫理面への配慮

本研究は、「ヘルシンキ宣言」および「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省）に則り、各施設の倫理審査委員会（国立健康・栄養研究所の場合、国立健康・栄養研究所研究倫理審査委員会）の許可を得て実施した。DLW 法や IAAO 法で用いる安定同位体は、自然界に存在するものであり、今回の投与量による危険性はない。その他の測定を含め、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た。また、個人情報の保護等について、最大限の倫理的な配慮を払って実施した。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：5編

② 主要な発表論文（5編まで）

- 1) Hikiyara Y, Tanaka C, Oshima Y, Ohkawara K, Ishikawa-Takata K, Tanaka S: Prediction models discriminating between nonlocomotive and locomotive activities in children using a triaxial accelerometer with a gravity-removal physical activity classification algorithm. PLoS One 2014; 9: e94940
- 2) Park J, Ishikawa-Takata K, Tanaka S, Hikiyara Y, Ohkawara K, Watanabe S, Miyachi M, Morita A, Aiba N, Tabata I: The relationship of body composition to daily physical activity in free-living Japanese adult men. Br J Nutr 2014; 111: 182-188
- 3) Tanaka C, Fujiwara Y, Sakurai R, Fukaya T, Yasunaga M, Tanaka S: Locomotive and non-locomotive activities evaluated with a triaxial accelerometer in adults and elderly individuals. Aging Clin Exp Res 2013; 25: 637-643
- 4) Kaneko K, Ito C, Koizumi K, Watanabe S, Umeda Y, Ishikawa-Takata K: Resting energy expenditure (REE) in six- to seventeen-year-old Japanese children and adolescents. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2013; 59: 299-309
- 5) Ishikawa-Takata K, Kaneko K, Koizumi K, Ito C: Comparison of physical activity energy expenditure in Japanese adolescents assessed by EW4800P triaxial accelerometry and the doubly labelled water method. Br J Nutr 2013; 110: 1347-1355

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
田中 茂穂	研究の統括／身体活動レベルの評価法／基礎代謝量の測定	(独) 国立健康・栄養研究所 基礎 栄養研究部/応用健康科学 ((独) 国立健康・栄養研究所)	部長
高田 和子	二重標識水法によるエネルギー消費量の評価／食事調査の実施	(独) 国立健康・栄養研究所 栄養 教育研究部/栄養生理学・健康科学 ((独) 国立健康・栄養研究所)	室長
木戸 康博	指標アミノ酸酸化法(IAAO法)に基づくたんぱく質の推定平均必要量の検討	京都府立大学大学院 生命環境科学 研究科/栄養科学(京都府立大学大 学院)	教授
佐々木 敏	疫学研究のデザイン／食事調査の計画	東京大学大学院医学系研究科 公共 健康医学専攻/栄養疫学(東京大学 大学院)	教授
吉田 英世	高齢者における調査の実施	東京都健康長寿医療センター研究 所 老年医学/介護予防(東京都健康 長寿医療センター研究所)	研究部長
引原 有輝	学齢期における総エネルギー消費量／身体活動量	学校法人千葉工業大学 工学部/体 育測定評価(千葉工業大学	准教授

研究課題名 高齢者の健診のあり方に関する科学的エビデンスを構築するための研究
課題番号 H24-循環器等(生習)一般-008
研究代表者 名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科 教授
下方 浩史

1. 本年度の研究成果

わが国では高齢者の割合が急増する中で、高齢者の健康増進、疾病の予防、早期発見・早期治療を目指すことが求められている。しかし現在行われている健診は中年層をターゲットにして、がんや生活習慣病に対する検査項目が設定されてきた。高齢者では要介護となる原因疾患の早期発見・診断が重要である。疾患による高齢者の生活全般への負担を考慮すると、抑うつ、認知症、低栄養やADL低下を早期発見することの意味は大きく、介護予防につながっていくものと期待される。本研究では、①膨大な一般健診データを有するコホート、②高齢者に特有の疾患や病態に関しての詳細な検査データを有する一般住民コホートの、ふたつの長期にわたって追跡されている既存の大規模コホートを用いて、高齢者の健診のあり方を示すエビデンスを構築することを目的とした。

(1) 大規模人間ドック健診データ解析－疾患別有病率の時代変化

データベースの構築に関しては、前年度までのデータに加えて 2013 年の検査結果 23,276 人のデータを整理確認した。1989 年から 2013 年までの 24 年間の延べ 596,681 件の受診結果を用いて、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、肥満、痩せなどについて男女別年齢別に有病率の時代変化を検討した。高血圧症の有病率は中高年の男女ともに 2000 年～2004 年頃に少し高くなっていたが、1990 年代を通して、また 2004 年以降は有病率が低下していた。糖尿病については HbA1c の測定が 2000 年以降にしか行われていないため 13 年間の有病率の変動をみた。男性では 50 代以降の年代で有病率の上昇がみられたが、女性ではほとんど時代の影響はみられなかった。脂質異常症も年齢別の有病率には時代の影響は男女ともにほとんどなかった。しかしこれらの代謝性疾患は年齢が高くなるほど有病率は高くなり、人口の高齢化とともに高齢者の患者数は増加していく。70 歳以上の国内患者数は、高血圧症では 24 年間で 1.3 倍、脂質異常症では 2.7 倍、糖尿病はこの 13 年間で 2.1 倍となっていると推定された。

BMI が 25 以上の肥満の有病率は男性の 30 代から 60 代で高くなってきていたが、女性の 40 代以上では低下していた。一方 BMI が 18.5 未満の痩せは、

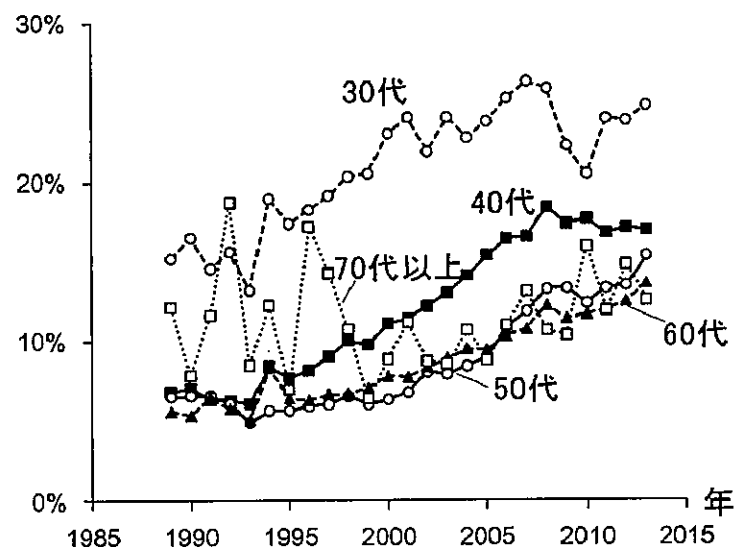


図 1. 女性の痩せの頻度の時代変化
(1989 年～2013 年の 24 年間)

若年、中年だけでなく 2000 年以降は 70 代以上の高齢者でも BMI18.5 未満の痩せの割合が増加してきている。

男性ではほぼすべての年代で低下していたが、女性は逆にすべての年代で高くなっていた（図 1）。男性の肥満と女性の痩せは若年層や中年層だけでなく、高齢者でも時代の経過とともに多くなっており、その対応が望まれる。

(2) 地域住民コホート研究－老年症候群・高齢者慢性疾患に特化した健診項目の選定
無作為抽出された地域住民

約 2300 人の 1997 年から 2012 年までの縦断データ、延べ 10,987 件を用い、高齢者に特有の老年症候群、高齢者に多く認められる慢性疾患を、(1)サルコペニア、転倒、尿失禁などの身体機能障害、(2)認知症軽度認知機能障害（MCI）、抑うつなどの心理機能障害、(3)糖尿病、脂質異常症などの代謝性疾患の 3 つの分野に分け、これらと関連する検査項目を、①従来の後期高齢者医療健康診査検査項目、②昨年度までの成果として老年症候群・高齢者の慢性疾患との関連が認められた検査項目、③文献的に老年症候群との関連が報告されている検査項目から抽出した。

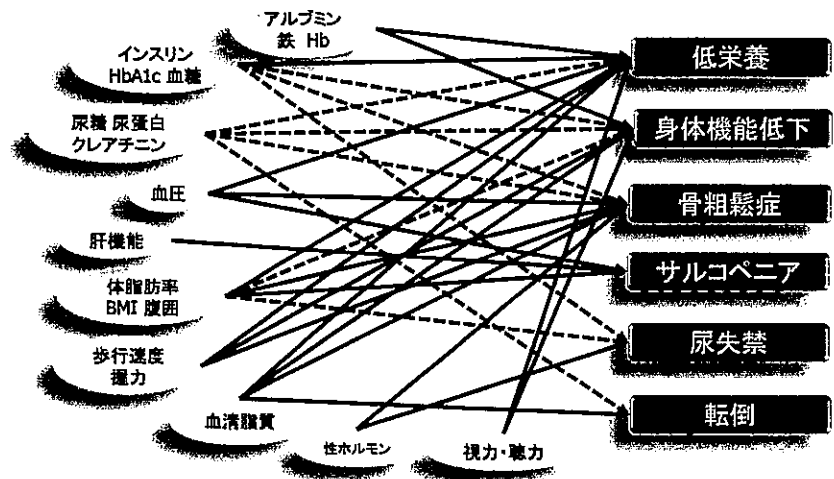


図 2. 検査項目による身体機能障害の予測・診断

65 歳以上男女の 15 年間の追跡で身体機能関連の疾患・病態の診断及び予測に有用であった検査項目。実線は疾患要因、破線は予防要因（一般化推定方程式でオッズ比が $p < 0.05$ ）。身体機能障害の予測・診断には数多くの項目が関与しており、特に栄養・体力の項目が重要であった。

これらの検査項目について 15 年間の縦断的データを用いて一般化推定方程式(GEE)により個人内変動を調整し、身体機能障害、心理機能障害、代謝性疾患の各分野の疾患・病態のリスクをオッズ比で求めた。オッズ比の p 値が 0.05 未満であったものを、疾患・病態の予測・診断に有用な検査項目として選定した。65 歳以上の男女では、図 2 に示すように、身体機能障害の予測・診断に数多くの項目が関与しており、特に栄養・体力の項目が重要であった。心理・精神障害の予測・診断については、栄養・体力に関連する検査項目に加えて視力・聴力の感覚機能が予防要因として重要であった。また、代謝性疾患の予測・診断には従来の検査項目に加えて予防要因としての体力が重要であることがわかった。

身長、体重、血圧、肝機能検査、血清脂質検査、空腹時血糖、HbA1c、尿検査などは代謝性疾患の評価だけでなく、痩せや転倒などと関連しており、BMI、血圧、脂質は中年の健診基準と異なり、むしろ「低値」を異常値としてピックアップすることが必要である。また、高齢者特有の疾患・病態の診断・予測には体格・栄養・運動・感覚器に関する項目が必要で、体脂肪率、腹囲、アルブミン、ヘモグロビン、クレアチニン、握力、歩行速度、視力、聴力などの項目が有用と考えられた。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

昨年度までの成果として、生活習慣病を中心とした既存の健診対象疾患及び高齢者特有の疾患の中から高齢者健診でターゲットにすべき疾患を選定した。大規模人間ドック健診の受診者を対象とし、65歳以上で有病率が高い疾患を求めた。その結果、高血圧症が65歳以上の38.8%、脂質異常症26.6%、糖尿病11.7%、痛風8.9%、不整脈8.5%、緑内障7.9%、白内障16.3%、前立腺疾患13.1%（男性のみ）を占めていた。高血圧症、脂質異常症、糖尿病、痛風などの代謝性疾患は65歳未満でも罹患者は多かったが、高齢者の方が有病率は高かった。

地域住民のコホートでは、無作為抽出された代表性のある集団である特性を生かして、全国での65歳以上の患者数推計や将来予測を行った。その結果、軽度認知機能障害は1,280万人、抑うつ518万人、骨粗鬆症962万人、痩せ212万人、ADL低下896万人が全国にいると推定された。さらに国立社会保障・人口問題研究所による日本の将来推計人口を用いてこれらの疾患の患者数将来推計を行ったところ、人口の高齢化の進行に伴って、将来、少なくとも2030年から2040年頃まではこれらの疾患の患者数が急増していくことが明らかとなった。

本年度の研究では、高齢者に多い疾患に加えて高齢者に特有の老年症候群のスクリーニングや予測を可能とする具体的な健診項目について明らかにした。疾患重視の今までの健診とは異なり、新たな検査項目を含んだ「高齢者健診」では、抑うつや認知機能障害などの「こころの健康」や骨折、転倒、難聴、痩せ、ADL低下など高齢者の健康維持やQOLに深く関わる問題を潜在的に有するハイリスク者の早期発見が可能となると期待される。新たな「高齢者健診」は介護予防健診の内容を含むものとなり、「高齢者健診」を実施することにより介護予防とともに高齢者に多い疾患・障害の予防に資する、総合的な健診の効率的な実施が可能となろう。

本研究からの成果から、①健診の目標を「要介護とならないための疾患・病態の早期発見」とすること、②高齢者に多い生活習慣病と高齢者特有の疾患の両方を健診の目的疾患とすること、③介護予防健診と合体して基本チェックリストなどを利用し効率的に検査を実施すること、④身長、体重、血圧、肝機能検査、脂質検査、糖尿病検査、尿検査など従来の後期高齢者医療健康診査の項目は高齢者に多い疾患の予測・診断に重要であること、⑤これらに加えて体脂肪率、腹囲、アルブミン、ヘモグロビン、握力、歩行テスト（歩行速度）、視力、聴力など体格・栄養・運動・感覚器に関する項目が高齢者の心身の評価に必要であること、⑥認知症スクリーニング検査（MMSE）、抑うつスクリーニング検査（CES-DまたはGDS）を必要に応じて実施することを「高齢者健診のあり方」への提言としたい。

本研究による介護予防を含めた高齢者健診に必要なミニマムの検査項目の組み合わせは費用対効果が高いと期待される。高齢者健診をより効率的に行うことが可能となり、さらには高齢者の健康維持、社会参画を促進し、医療費の削減につながっていくものと期待される。

3. 倫理面への配慮

本研究は「疫学研究における倫理指針」を遵守して行った。地域住民無作為抽出コホート（NILS-LSA）に関しては国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会での研究実施

の承認を受けた上で実施した。調査に参加する際には説明会を開催し、調査の目的や検査内容、個人情報の保護などについて半日をかけて十分に説明を行い、調査の対象者全員から検体の保存を含むインフォームドコンセントを得た。また同一の人に繰り返し検査を行っており、その都度インフォームドコンセントにて本人への確認を行った。参加者のデータをすべて集団的に解析し、個々のデータの提示は行わず、個人のプライバシーの保護に努めた。大規模人間ドック健診データに関しては、人間ドックにおける既存資料を個人の特定がまったくできない連結不可能匿名化された状態で提供を受けている。全体として集団的に集計解析を行い、個人情報の厳守に努めた。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：51編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Shimokata H, Ando F, Yuki A, Otsuka R: Age-related changes in skeletal muscle mass among community-dwelling Japanese - a 12-year longitudinal study. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14(Suppl. 1): 85-92.
- 2) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H: Effects of knee extensor muscle strength on the incidence of osteopenia and osteoporosis after 6 years. *J Bone Miner Metab* 2014; 32(5): 550-555.
- 3) Yuki A, Ando F, Otsuka R, Shimokata H: Low free testosterone is associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women. *Geriatr Gerontol Int* (in press).
- 4) Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H: Serum docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid and risk of cognitive decline over 10 years among elderly Japanese. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 503-509.
- 5) Kasai T, Ishiguro N, Matsui Y, Harada A, Takemura M, Yuki A, Otsuka R, Ando F, Shimokata H: Sex- and age-related differences in mid-thigh composition and muscle quality determined by computed tomography in middle-aged and elderly Japanese. *Geriatr Gerontol Int* (in press).

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
下方浩史	研究全体の統括・地域在住高齢者における検査値の判定に関する研究	名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科、疫学（名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科）	教授
安藤富士子	地域在住高齢者における健診項目の選定に関する研究	愛知淑徳大学健康医療科学部、疫学・健康科学（愛知淑徳大学健康医療科学部）	教授
葛谷雅文	大規模健診コホート解析による高齢者健診のあり方に関する研究	名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻、老年科学（名古屋大学大学院医学系研究科）	教授

研究課題名 未成年者、特に幼児、小・中学生の糖尿病等の生活習慣病予防のための総合検診のあり方に関する研究
課題番号 H24-循環器等（生習）-一般-014
研究代表者 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

過去2年間の成績を基に、最終年度は介入試験を実施中である。各施設での倫理審査委員会で承認を受けた後、2014年8月20日にUMINでの登録を行った（UMIN試験ID; UMIN000014896）。

(1) 介入試験概要

試験名：未成年者、特に幼児、小・中学生の糖尿病等の生活習慣病予防のための総合検診のあり方に関する研究（行動療法（生活習慣改善）による小学生の肥満予防と治療に関する研究）

試験簡略名：小学生の肥満解消プロジェクト

目的1：行動療法（生活習慣改善）による小学生の肥満予防と治療

目的2：行動療法による小児肥満治療の有効性の検討

主要アウトカム：介入開始から3～6か月後の肥満度の減少

副次アウトカム：介入開始から3～6か月後の心血管危険因子値の変化

試験デザイン：並行群間比較、ランダム化、オープン

介入の種類：行動・習慣への介入

介入1：休日に1万歩歩く

介入2：スクリーンタイムを制限する（平日90分、休日150分）^{注1）}

介入3：コントロール（歩数とスクリーンタイムの記録のみを行う）

選択基準：小学生で肥満度20%以上

除外基準：現在までに医療機関で肥満の治療や指導を受けたことがある

目標：300名

注1：過去2年間の研究参加者のうち心血管危険因子を1個も持たない小学生の平日、休日の平均値。心血管危険因子の基準値は参加者の90パーセンタイル値を用いた。

(2) 介入試験におけるデータ収集：

介入前・後で下記データの収集を行う

1) 参加者の計測（身長、体重、血圧、腹囲）、血液学的検査、内臓脂肪、血管硬化度

2) 保護者（両親）の計測（身長、体重）

3) 参加者及び保護者の生活習慣：運動時間、睡眠時間、スクリーンタイム、等
介入試験中、コントロール群を含め、全参加者は下記の記録を行う

1) 休日、夏（冬）休み中の1日歩数（歩数計での計測値）

2) 金、土、日のスクリーンタイムの記録（金曜日を平日の代表とする）

(3) 各地域の介入内容の統一性の確保

各地域の介入内容を統一するため Promotion Video を作成した。介入試験開始日に全参加者に視聴してもらい、質疑応答後、介入試験を開始した。Promotion Video では噛むことの重要性を全員に指導した。また、保護者（両親）の協力が必要なことも指導した。

(4) 実施状況

11月15日時点で北海道、富山、名古屋、兵庫、福岡、鹿児島地区で計189名（男子112

名、女子 77 名、名古屋地区は 11 月 30 日開始予定) が介入試験を参加した。筑波地区でも 12 月中に開始予定である。ランダム化は疫学・統計学担当者が行った。

(5) 診断基準・ガイドラインの作成と社会への普及

最終年度であり、介入試験結果を踏まえて、

- 1) 幼児、小・中学生の生活習慣病診断基準値の作成
 - 2) 目指すべき食習慣・生活習慣のガイドラインの作成、
 - 3) 未成年者の総合検診の介入年齢・効果的介入方法のガイドラインの作成、
- を行い、所属機関、関連学会の HP 等を通じて本研究成果の社会への普及を続けていく。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

(1) 本研究の意義

本介入試験の意義は

- 1) ある地域だけでなく、統一された内容で、全国 7 か所で行われた介入試験、
 - 2) ランダム化された、コントロール群を含む並行群間比較による、小児への介入試験、
- という点で、日本だけでなく、全世界でも初めての介入試験と思われる。

また、本介入試験において

- 1) 小児期肥満症は Hospital-based だけでなく、Home-based でも治療可能である
- 2) 小児への介入は保護者（成人）の生活習慣および心血管危険因子をも改善するという本研究班の仮説を証明できる。

(2) 今後の発展

今年度の介入では、肥満児童を対象に短期的介入を行った。今後は

- 1) 健常児に対する肥満症の一次予防効果があるか
- 2) 1 年以上の中・長期介入でも効果が証明されるか
- 3) 治療困難な基礎疾患を持つ小児に対しても有効かを証明する必要がある。

本研究により、未成年者、特に幼児、小・中学生の生活習慣病の正確な診断基準値が確定され、目指すべき食習慣/生活習慣のガイドラインの作成、未成年者の総合検診の介入年齢・方法の決定、および効果的介入ができれば、「健康日本 21（第 2 次）」の肥満傾向にある子どもの割合の減少だけでなく、メタボリックシンドロームの該当者および予備群の減少、適正体重を維持している者の増加に貢献できると考えられる。

3. 倫理面への配慮

本研究で行われる研究は、全て書面をもって説明を行い、同意を得た場合のみ、かつ各研究施設の倫理委員会ですべての許可を得た場合のみ行った。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：14 編（英文 3 編、和文 11 編）

②主要な発表論文（5 編まで）

- 1) Yoshinaga M, Miyazaki A, Shinomiya M, Aoki M, Hamajima T, Nagashima M.
Impact of gender and lifestyles of adolescents and their parents on obesity. In:
Nutrition in the prevention and treatment of abdominal obesity. London: Academic
Press, 2014; 207-215.
- 2) Lin L, Horigome H, Kato Y, Kikuchi T, Nakahara S, Sumazaki R. Significant

associations between hemostatic/fibrinolytic systems and accumulation of cardiovascular risk factors in Japanese elementary schoolchildren. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014 Sep 3. [Epub ahead of print]

- 3) Saito E, Okada T, Abe Y, Odaka M, Kuromori Y, Iwata F, Hara M, Mugishima H, Kitamura Y. Relationship between estimated fatty acid desaturase activities and abdominal adiposity in Japanese children. *Obes Res Clin Pract.* 2014;8:e201-98.
- 4) 崎向幸江, 吉永正夫. 日本人小児期・思春期の肥満頻度の横断的・縦断的研究. *肥満研究* 2013;19:101-110.
- 5) 有働舞衣, 吉永正夫, 崎向幸江, 橋本有吏, 渡邊和美. 生活習慣改善による小児肥満治療効果と効果の予測因子に関する研究. *肥満研究*, 2013;19:111-117.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
吉永正夫	研究全体の統括・ガイド ラインの作成	国立病院機構鹿児島医療センター、小児科 学(国立病院機構鹿児島医療センター)	小児科部長
堀米仁志	受け持ち地域の研究の統 括・ガイドラインの作成	筑波大学医学医療系・小児内科(筑波大学 附属病院・茨城県小児地域医療教育ステー ション)	教授
高橋秀人	本研究における疫学・生 物統計学的解析・ガイド ラインの作成	福島県立医科大学医学部放射線医学県民健 康管理センター情報管理統計室・医療統計 学(福島県立医科大学医学部)	教授
長嶋正實	受け持ち地域の研究の統 括・ガイドラインの作成	あいち小児保健医療総合センター・小児循 環器病学 愛知県済生会リハビリテーション病院(あ いち小児保健医療総合センター)	名誉センター 長 院長
篠宮正樹	受け持ち地域の研究の統 括・ガイドラインの作成	医療法人社団西船内科・内科学(糖尿病学) (医療法人社団西船内科)	院長
宮崎あゆみ	受け持ち地域の研究の統 括・ガイドラインの作成	独立行政法人地域医療機能推進機構 高岡ふしき病院(高岡ふしき病院)	小児科部長
青木真智子	受け持ち地域の研究の統 括・ガイドラインの作成	青木内科循環器科小児科クリニック・小児 科(青木内科循環器科小児科クリニック)	副院長
緒方裕光	本研究における疫学・生 物統計学的解析・ガイド ラインの作成	国立保健医療科学院、疫学・生物統計学・ 公衆衛生学(国立保健医療科学院)	センター長
伊藤善也	受け持ち地域の研究の統 括・ガイドラインの作成	日本赤十字北海道看護大学臨床医学領域、 小児科(日本赤十字北海道大学)	教授
徳田正邦	受け持ち地域の研究の統 括・ガイドラインの作成	徳田こどもクリニック、小児科学(徳田こど もクリニック)	院長
久保俊英	受け持ち地域の研究の統 括・ガイドラインの作成	国立病院機構岡山医療センター小児科成育 医療推進室小児科学(国立病院機構岡山医 療センター)	診療部長

立川 俱子	本研究における栄養学的検討・ガイドラインの作成	鹿児島県栄養士会、栄養学(鹿児島県栄養士会)	顧問
郡山 暢之	本研究における糖尿病学的観点からの検討	国立病院機構鹿児島医療センター糖尿病・内分泌内科(鹿児島医療センター)	医長
濱島 崇	受け持ち地域の研究の統括・ガイドラインの作成	あいち小児保健医療総合センター、内分泌代謝科(あいち小児保健医療総合センター)	医長
原 光彦	受け持ち地域の研究の統括・ガイドラインの作成	東京都立広尾病院、小児生活習慣病、小児循環器、小児スポーツ(東京都立広尾病院)	小児科部長
岩本 眞理	受け持ち地域の研究の統括・ガイドラインの作成	横浜市立大学附属病院、小児科学、小児循環器(横浜市立大学附属病院)	准教授

研究課題名 小児期からの生活習慣病対策及び生涯の健診等データの蓄積・伝達の
在り方等に関する研究

課題番号 H25-循環器等（生習）—一般—012

研究代表者 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 栄養疫学研究部 部長
瀧本 秀美

1. 本年度の研究成果

乳幼児期の縦断研究の実施

乳幼児期の健診等データの蓄積と活用について、A県においてシステムづくりを開始した。保育所は、家庭での保育を補完する福祉施設という役割から給食や食育が実施され、小児期からの生活習慣病対策の重要な拠点となりうる。一方、学校保健統計調査の対象となる幼稚園とは異なり、肥満小児の集団指標等となる身体計測データについて、地域ベースで系統的に蓄積・活用されていない。そこで、乳幼児期の肥満関連データ等の蓄積と活用に向けて、保育所を対象とした取組を開始した。すなわち、保育所において定期的に測定されている身長・体重データを活用するため、その精度管理とデータベース化に向けた作業を開始した。

まず、データ登録のためのツールを開発し（平成 25 年度）、現場での予備調査により改良を進めた（平成 26 年度）。現在、協力施設 30 保育所において、データ登録と活用事例の収集を進めている。平成 26 年 12 月に A 県内の約 440 保育所へのデータ登録の依頼を行う予定である。さらに、幼児期の肥満に関連する生活習慣に関してコアとなる質問項目を吟味し、歩行数の測定とともに、保育所及び乳幼児健診等におけるモニタリング（定点観測）指標を検討中である。また、A 県 S 地域の保健所や市町村母子保健担当課の協力を得て、乳幼児健診データとの連結等に向けてシステム構築を進めている。

学童期の縦断研究の実施

全県で生活習慣病の予防を目的とした、小学生 4 年生対象の学童検診事業が実施されている K 県の MK 地区で、一生を通じて利用可能な個人の健康記録を記載する「My カルテ」を作成し、臨床応用を目指す活動を開始した。胎児期から学童検診に至るまで、身体発育項目、予防接種の履歴、医療機関の受診の有無も記載可能となっている。医療関係者が検診結果等を記入するページと、本人及び家族が記入していくページを含む手帳の形態で、後から容易に用紙の追加が可能なものを考案した（平成 25 年度）。今年度から配布を開始し、今後は対象児童が高学年となる時期に、高学年、成人後の健康記録を記載する項目を追加していくことにしている。

身体計測値の評価と身体計測データ電子化システムの構築

学校などにおいてひとりひとりの子どもの体格を評価し、肥満ややせの体格区分を判定する作業を手作業で実施することは困難である。そこで標準体重を計算する式を組み込み、その標準体重から肥満度を計算して、体格区分を判定するエクセルファイルを制作した。入力を行えば瞬時に判定を行うのみならず、学年全体やクラス別など集計作業を同時に行うようにした。現在、本ファイルは国立健康・栄養研究所ホームページより、希望する自治体にダウンロード配布している。

さらに、各自治体で実施している乳幼児健診および学校健診における身体計測データを電子化するためのシステムを構築した。本年度は北海道津別町の協力のもとで、乳幼児健診票や学校健診票を、スキャナーを用いて画像データとして取り込み、そのデータから身体計測情報を抽出するソフトウェアを制作した。また、本ソフトウェアに適合したハード

ウェアの調整を行った。

「21世紀出生児縦断調査」データの再解析

厚生労働省が実施している「21世紀出生児縦断調査」の第1～11回（平成13年度～24年度）の縦断調査データから、継続的協力の得られた約47,000人の身長・体重・BMIの推移や分布状況を明らかにすることを目的に本研究を実施した。

第1回調査に参加した児は、男児24,425人（52.0%）、女児22,590人（48.0%）の合計47,015人であった（表1）。出生時体重（平均±標準偏差）は、男児 $3,072 \pm 440$ g、女児 $2,994 \pm 419$ g、出生時身長は、男児 49.2 ± 2.3 cm、女児 48.7 ± 2.3 cm及び出生時Body Mass Index（BMI）は、男児 12.7 ± 1.2 kg/m²、女児 12.6 ± 1.2 kg/m²であった。

今年度は、出生時体重、身長及びBMIに関連のある要因を線形回帰モデルで、低出生体重、早産と関連のある要因をロジスティック回帰モデルで検討した。要因として、出産1年前の母の就業状況、労働時間、在胎週数、母の育児休暇取得期間、出産歴、父母の年齢、最終学歴、喫煙状況、平成12年の世帯収入を検討した。

男児において、低出生体重のリスクを上昇させる要因は、母親の出産1年前の就業（ $p < 0.05$ ）、育児休暇の無取得（ $p < 0.05$ ）、喫煙習慣（ $p < 0.01$ ）、父親の年齢（ $p < 0.05$ ）、低下させる要因は、出産歴（ $p < 0.001$ ）、在胎週数（ $p < 0.001$ ）であった。一方、女児において、低出生体重のリスクを上昇させる要因は、母親の出産1年前の就業（ $p < 0.05$ ）、喫煙習慣（ $p < 0.05$ ）、低下させる要因は、出産歴（ $p < 0.001$ ）、在胎週数（ $p < 0.001$ ）であった。また、男児において、早産のリスクを上昇させる要因は、母親の年齢（ $p < 0.001$ ）、喫煙習慣（ $p < 0.01$ ）であった。一方、女児において、早産のリスクを上昇させる要因は、母親の年齢（ $p < 0.001$ ）、世帯収入の4分位の最も少ない群（ $p < 0.05$ ）であった。

以上より、父母の喫煙習慣、年齢とともに母親の出産1年前の就業状況、育児休暇の取得状況、世帯収入等の要因が児の発育に影響を及ぼすことが示唆された。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

乳幼児期の縦断研究の実施

これまで学校保健統計調査として、一部の選択バイアスのかかった集団（幼稚園児）のみしか分からなかった幼児期の身長・体重データについて、個人の縦断的な変化を含めて疫学的記述・分析を行うことができるようになる。さらに、そのデータをもとに、地域の健康課題（例：肥満小児の増加）に対する対策の樹立と介入後のモニタリングが可能となる。また、各施設（今回は保育所、今後は市町村母子保健担当課を含む）が、対象児の身長・体重の縦断的なデータを成長曲線に当てはめ、よりきめ細かな支援・指導へとつなげることができる。本取組はA県でモデル的に実施しているが、それが成功すれば、他の都道府県等にも拡大適用が期待できる。

学童期の縦断研究の実施

K全県で行われている学童検診事業にMK地区の検査情報及びライフスタイルアンケートを加えた分析を実施することで、検診結果の集積に基づいた予防事業が実施可能となる。また、父兄及び児童に対する市民公開講座・報告会や、学校医、教育委員会、学校関係教諭（学校長、養護教諭、栄養教諭等）関係者を対象とした詳細な分析結果や、明らかとなった問題点の抽出・提示などの報告講演会を展開中である。一生使用可能なこの「Myカルテ」の普及とともに、これを基にした電子カルテを作成する予定である。

身体計測値の評価と身体計測データ電子化システムの構築

現在は体格区分の判定が機能の中心であるが、来年度はそこに身長の評価やグラフ機

能などを実装させて、横断的および縦断的なデータ処理が可能となるようにする。そのような機能拡張や先述した母子管理台帳システムとの連携により、体格評価が質的にも量的にも飛躍的に展開するものと考ええる。すでに 50 か所の自治体や特定給食施設から利用申し込みがあった。

今年度は 1 自治体で試行的に運用し、問題点を抽出した後に今後は本システムの可塑性を高めて、読み取りシステムをカスタマイズできるようにシステムを発展させる。これらのシステムにより、子どもひとりひとりのデータが電子化され、さらに以下に述べるような体格を分析するソフトウェアで処理できるようになれば体格評価は行政・教育機関のみならず、本人や保護者の負担もなく実施できるようになり、我が国の保健レベルの向上に果たす役割は大きいと考える。

「21 世紀出生児縦断調査」データの再解析

本研究より、環境要因や加齢とともに社会経済要因が児の発育に影響を及ぼすことが明らかになった。今後、児の生後の発育、特に、成長軌跡、過体重・肥満との関連のある要因を明らかにする予定である。

3. 倫理面への配慮

乳幼児期の縦断研究の実施

A 県の母子保健担当課と保育連合会との共同事業として、地域母子保健のシステムづくりの一環としてデータ収集及びデータベース構築を行う。データの取り扱いについては行政及び関連団体と十分な協議を行い、研究へのデータ使用に際しては大学の研究倫理委員会の承認を得る。なお、個人を特定出来る情報は各施設内に留め、集約したデータベースでは ID 番号で縦断的なデータを取り扱う。研究データとしては、個人情報とは取り扱わない。

学童期の縦断研究の実施

K 県の健康増進課や MK 地区医師会との共同で実施しており、個人を特定出来る情報は各施設内に留め、研究データとしては、個人情報とは取り扱わない。

身体計測値の評価と身体計測データ電子化システムの構築

体格区分判定ソフトと身体計測データ電子化システムのいずれも、匿名化された ID で情報を管理しており、研究データとして個人情報とは取り扱わない。

「21 世紀出生児縦断調査」データの再解析

調査データの二次利用について、所管する厚生労働省から承認を得て解析を行っている。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：19 編

②主要な発表論文（5 編まで）

- 1) Sanae I, Uenishi K, Fukuoka H et al.: Relationships between Birth Weight and Serum Cholesterol Levels in Healthy Japanese Late Adolescents, J Nutr Sci Vitaminol. 2014; 60:108-113.
- 2) 吉池信男: 妊産婦及び小児における食生活の現状と課題. 日本食生活学会誌 2014; 24(4):211-215.
- 3) Amano N, Mukai T, Ito Y, Narumi S, Tanaka T, Yokoya S, Ogata T, Hasegawa T: Identification and Functional Characterization of Two Novel NPR2 Mutations in

Japanese Patients With Short Stature, J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: E713-E718.

- 4) Kato N, Takimoto H, Yokoyama T, Yokoya S, Tanaka T, Tada H: Updated Japanese growth references for infants and preschool children, based on historical, ethnic and environmental characteristics. Acta Paediatrica 2014;103(6):e251-e261.
- 5) 伊藤善也：成長ホルモン分泌不全性低身長症、すぐに役立つ小児慢性疾患支援マニュアル改訂版．東京：東京書籍；2014. pp82-85.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
瀧本 秀美	研究の統括 データベースの枠組みの検討	独立行政法人国立健康・栄養研究所， 母子保健・公衆衛生（同上）	栄養疫学研究部長
吉池 信男	乳幼児期の縦断研究の実施	青森県立保健大学，公衆衛生 （同上）	教授
福岡 秀興	学童期の縦断研究の実施	早稲田大学総合研究機構，産婦人科 （同上）	教授
佐田 文宏	研究計画の管理運営・評価 21世紀出生児縦断調査データの再解析	東京医科歯科大学，公衆衛生 （同上、独立行政法人国立健康・栄養研究所）	非常勤講師
伊藤 善也	身体計測値の評価と小児期の縦断研究の実施	日本赤十字北海道看護大学・小児科、 内分泌 （同上）	教授

研究課題名 標準的な健診・保健指導プログラム（改訂版）及び健康づくりのための
身体活動基準2013に基づく保健事業の研修手法と評価に関する研究

課題番号 H25-循環器等（生習）-一般-028

研究代表者 あいち健康の森健康科学総合センター センター長
津下 一代

1. 本年度の研究成果

特定保健指導ではその効果性を高めるため、質の高い保健指導者の養成が急務である。研修の実施状況や課題について企画者、講師、保健指導者に対して調査を行い、その解決に向けて実践方法や教材の提案を行った。さらに研究成果の迅速で積極的な普及を行った。

【1】 保健指導スキル評価：標準的な健診・保健指導プログラム（改訂版）研修ガイドラインをもとに、健診データの情報提供、禁煙、節酒、身体活動の各専門分野、行動変容に関する能力等、保健指導に必要な要素を抽出し、保健指導者の習得度に関する2種類の調査票（基礎編用、計画・評価編用）を作成した。

- 1) **都道府県・国保連等研修会参加者に対する調査**：基礎編 1,873名、計画・評価編 565名が回答した（各回、回収率8割以上）。職種や所属により習得度に相違があるが、節酒・禁煙の具体的支援や集団的支援、運動生理学に関する項目の習得度は全体に低かった。計画評価編は基礎編に比較して全般的に習得度が低い。保健指導に社会資源を活用する視点、集団や事業全体の分析・評価について習得度が低かった。
- 2) **管理栄養士・栄養士会調査**：専門外分野（運動・禁煙・節酒指導等）の知識・スキルの現状について把握することを目的とし、24都道府県栄養士会の栄養ケア・ステーション特定保健指導登録者を対象にて調査を実施し659名から回答を得た（回収率43%）。「保健指導におけるアルコール使用障害スクリーニング（AUDIT）」、「禁煙支援マニュアル（第二版）」を知らない者が7～8割で、「健康づくりのための身体活動指針」（35%）に比べて多かった。また、内容の説明は自己評価が高いが、支援スキルでは運動指導に比べて禁煙・節酒支援の評価が低かった。保健指導の弱点克服のため、食生活以外の分野に関する知識・スキルの修得が広く必要である。
- 3) **日本人間ドック学会での調査**：研修会参加者に対しインターネット調査を実施、特定保健指導者の職種別・経験年数別の課題抽出、施設での特定保健指導教育・教育訓練手法のあり方や問題点を明らかにした（640名）。指導・教育的立場にあることや指導経験年数、指導担当人数が自信度に関係した。勉強会の機会は施設の規模の大きさが関係していた。困難事例の対策は指導・教育的立場にあることが強く関係していた。施設のレベルアップには、指導者の人数、特に常勤の数、保健指導担当人数が関係していた。今後の研修会のあり方として、保健指導実践者としての演習（初回面接、継続支援を中心）希望が多かった。
- 4) **協会けんぽにおける支部別保健指導効果の検証**：特定保健指導の効果には都道府県支部格差が大きく、体重の平均値の変化は、-1.9 kgから-0.6 kgまでの差がみられた。この原因について支部を抽出しヒアリング調査中である。

【2】 研修会の課題分析と強化型研修プログラムの効果分析

- 1) **都道府県・国保連に対する調査**：都道府県・都道府県国保連会担当者計94名への自記式質問紙調査を実施した（有効回答数84件：89.4%）。食生活・運動等の

保健指導スキルの向上、制度に関する知識が多く、評価に関する研修は十分ではなかった。研修の課題として、市区町村格差、保健指導格差が大きくなり、現状に見合った研修内容を立案の難しさ、研修の評価が不十分である実態が把握できた。関係機関との連携や外部のアドバイザーの活用を必要とする声が多かった。

- 2) **協会けんぽにおける研修の実際**：支部保健師に必要な企画力、人材育成力(On the Job Training)に支部間差がある。管理期、リーダー期、中堅期、新任期、初任期に階層化、各ステージの目的を持った研修に改編した。
- 3) **市町村における減酒指導、断酒指導の実態調査**：全国 1,917 の自治体(市町村)に調査を行い、1,069 の回答を得た(回答率 55.8%)。83%で減酒指導、90%で断酒指導が行われていたが、指導内容については、AUDIT、飲酒日記を介入に使用していると回答したものは 2.7%、1.3%であるなどの不十分な現状が明らかになった。
- 4) **研修会講師に対するアンケート調査**：過去 3 年間にホームページ(Hp)上で公開されている全国で特定健診・保健指導の講師を担当した 175 名に対するアンケート調査を実施、100 名より回答を得た(57.1%)。研修依頼の経緯、事前打ち合わせの状況、指導媒体・教材、対象者の特性に合わせた改変、評価のフィードバックについて分析中である。企画者から十分な説明のないままの依頼がある、講師のためのスキルアップ研修が必要、研修会用コアスライドなどの要望があった。
- 5) **強化型研修プログラムの評価**：節酒支援、禁煙支援を強化した研修の効果を評価した。強化研修プログラム群では、該当項目の習得度が普通プログラム群に比較して有意に高かった。研修会講師としてエキスパートでなくとも、トレーニングを受けた保健師等が標準的な媒体を用いて実施すれば、良好な効果が得られた。研修会講師の育成プログラムと標準教材が必要であると考えられた。
- 6) **e ラーニングの効果分析**：禁煙支援の指導者養成を目的として、多数の参加者に効率的な個別学習を可能にする 3 種類の e ラーニングプログラムについて、使い勝手と効果を検討した。トレーニング後に知識、態度、自信、行動について有意な改善がみられたほか、受講者間の格差が縮小することを確認した。

【3】 研修ツールの開発、情報等の提供

- 1) **研修会講師用コアスライド**を 5 本作成(①アクティブガイドを活用した特定保健指導、②食生活支援についてのコアスライド、③飲酒のリスクと節酒支援のポイント、④健診結果のフィードバック・受診勧奨、⑤禁煙コアスライド「健診や保健事業の場で短時間でできる禁煙支援」)、Hp を活用して配布している。パワーポイントで公開しているため、講師は適宜改変して使用できる。上記 4) のアンケートでは 58% がすでに活用、39% が今後活用予定と回答した。
- 2) 行動変容指導スキルの向上を図る**支援者用ツール「食・生活支援ガイド」**について、特定保健指導の積極的支援における導入可能性をヒストリカルコントロールデザインにより検証した。その結果、6 か月間の特定保健指導により得られた減量効果が、介入群のみで翌年健診まで維持促進されていたことから、本ツールが特定保健指導者の支援スキル向上の一助となることが期待された。
- 3) **研修用ビデオならびに運用用パワーポイント作成**：①多量飲酒者への介入場面を想定した動画作成：減酒指導場面における、良い介入、悪い介入の例となる指導用動画を作成し、実際に各種講習会で使用したところ、理解度が非常に高まった。②人間ドック学会の協力を得て初回面接の教材ビデオを作成中であり、1 月には

研修会で実証する予定である。

【4】 **身体活動基準 2013・アクティブガイドの普及**：①日本健康運動指導士会、NSCA ジャパンと協力し、レジスタンス運動による＋10（今より 10 分多くからだを動かす）を推奨するアクティブガイドを作成した。②長野県と協力し、「精を出す」という意味の「ずくだす」という方言を用いて県民の体活動を増やすための「ずくだすガイド」を公表した。③アクティブガイドが今後の研究に活用され、エビデンスに基づく保健指導を一層推進するために、国際的な認知を高め学術誌に引用されるためのソースを確立する必要がある。そこで、我々はアクティブガイドの英語版、マレー語版などを作成し公表するとともに、米国心臓病学会の学術誌（JACC）にアクティブガイド策定の科学的根拠とその活用の方角性について紹介した。

【5】 **研修企画者・講師のためのワークショップ開催**：初年度は研修の課題、コアスライドの紹介を中心に 1 日のワークショップを実施、研修企画者からの意見を取り入れ修正を行った。本年度は 12 月 15 日に開催し、求められる保健指導力、効果的な研修技法についてグループワーク、ディスカッションの予定である。

【6】 **学会での「保健指導力を高める」シンポジウム等の実施**

- 1) 日本人間ドック学会学術大会（9 月 5 日、福岡）にて「厚労科研セッション」を設け、特定保健指導に関する好事例、新たな視点を発掘した。
- 2) 日本公衆衛生学会（11 月 6 日宇都宮）では班員を中心にシンポジウム「特定保健指導において、専門職の“保健指導力”をいかに高めるか」を実施、研究成果を発表するとともに会場と意見交換、保健指導の質を重視する方向を確認。
- 3) 日本肥満学会（10 月 24 日）パネルディスカッションでは、特定保健指導において各職種の強みと連携を話し合った。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

特定保健指導の効果分析により一定の成果が示されているが、保健指導力の向上は急務の課題とされている。調査結果を速やかに Hp (<http://tokutei-kensyu.tsushitahan.jp/>)、各学会、論文等で公表したが、研究の成果は中央研修や国保連合会、協会けんぽ等の研修に活用された。開発されたコアスライドやビデオ教材により研修の効果を得ることができたが、今後さらに評価を重ね、現場の意見を聞きつつ必要な改修を加えていく必要がある。

今後の展望として、保健指導に求められる能力を正しく評価できる指標の開発と検証、保健指導者の力量格差や市町村格差等に対応する階層的な研修の在り方の検討、保健指導研修の体系図の改善提案、研修会講師養成プログラムの開発、演習教材開発などを通じ、効果的な保健指導が全国で実施されることに寄与していきたい。

3. 倫理面への配慮

厚生労働省・文部科学省「疫学研究の倫理指針」を遵守、研究代表者ならびに分担研究者所属機関の倫理審査委員会の承認を得て研究を実施している。保健指導者のスキル評価、研修課題の分析調査、モデル的強化プログラムの効果分析については、研究の趣旨・方法、データの利活用、個人情報取り扱いについて、書面ならびに口頭にて説明し、同意を得て回答を得ている。データは取得機関で連結不可能匿名化し、分析に用いている。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：16編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Muramoto A, Matsushita M, Kato A, Yamamoto A, Koike G, Nakamura M, Numata T, Tamakoshi A, Tsushita K. : Three percent weight reduction is the minimum requirement to improve health hazards in obese and overweight people in Japan. Obes Res Clin Pract. 2014 ; 8 : e466-475.
- 2) Murakami H, Tripette J, Kawakami R, Miyachi M. "Add 10 min for your health": the new Japanese recommendation for physical activity based on dose-response analysis. J Am Coll Cardiol, In Press, 2014.
- 3) 和田高士, 山門實, 秋元順子, 奥田友子, 佐藤さとみ, 石本裕美, 山下真理子, 津下一代: 特定保健指導の指導者・施設の課題, 指導者教育訓練手法の分析. 人間ドック 2014 29 ; 509-514
- 4) 仲下祐美子, 中村正和, 木山昌彦, 北村明彦: 特定保健指導の積極的支援における 4% 以上減量成功と生活習慣改善との関連. 日本健康教育学会誌, 2013; 21(4): 317-325.
- 5) 津下一代編著、村本あき子、加藤綾子、他. 成果につなげる特定健診・特定保健指導ガイドブック. 東京:中央法規, 2014

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
津下 一代	統括、保健事業の研修手法開発 と評価に関する研究	あいち健康の森健康科学総合センタ ー、内科学、公衆衛生学（同上）	センター長
宮地 元彦	身体活動基準2013の普及と専 門家研修に関する研究	国立健康・栄養研究所健康増進研究部 運動生理学、健康・スポーツ科学	部長
中村 正和	禁煙支援に関する指導者教育 と評価	大阪がん循環器病予防センター、 予防医学、健康教育（同上）	予防推進部長
真栄里 仁	アルコールに関する指導者教 育と評価	国立病院機構 久里浜医療センター 精神医学（同上）	教育情報部長
横山 徹爾	研修効果の評価指標、PDCA サ イクルを回した研修の在り方	国立保健医療科学院生涯健康研究部 公衆衛生学（同上）	部長
杉田由加里	自治体における研修課題の分 析、県レベル研修の企画・評価	千葉大学大学院看護学研究科、地域看 護学（同上）	准教授
和田 高士	学会における保健指導者研修 の評価とプログラム改善	東京慈恵会医科大学総合健診・予防医 学センター 予防医学	教授
村本あき子	保健指導機関における保健指 導スキル評価と対策	あいち健康の森健康科学総合センタ ー、内科学（同上）	健康開発部長
林 英美	食生活に関する保健指導のス キル評価と弱点克服	千葉県立保健医療大学 栄養教育・公 衆栄養学（同上）	講師

研究課題名 脳卒中高リスク群の診断及び治療による循環器疾患制圧に関する研究
課題番号 H24-循環器等(生習)一般-011
研究代表者 独立行政法人国立循環器病研究センター 副院長
峰松 一夫

1. 本年度の研究成果

本研究班では、無症候性頸動脈狭窄、一過性脳虚血発作(TIA)、心房細動(AF)などの脳卒中発症高リスク疾患を対象とした複数の研究を行うことにより、これらの疾患群の我が国における診療実態とその問題点を明らかにし、解決策を提言する。そして、迅速かつ合理的に診断・治療を実施するためのシステム構築を行う。

(1) 都市部一般住民を対象とするサブクリニカルデータに基づく脳卒中予防に関する研究

わが国における唯一の都市部コホート研究である吹田研究の対象者において、AF罹病リスクを検討した。AFを有さない6868名を89,194人年追跡し、期間中に253名のAFが新たに認められた(男性4.2人/千人年、女性1.6人/千人年)。尿蛋白陽性は男性でAF罹病リスクとなり、尿蛋白陽性例は収縮期血圧120~139mmHg(正常血圧または正常高値血圧)であっても収縮期血圧<120mmHg(至適血圧)かつ尿蛋白陰性例に比しAF罹病リスクは2.0倍であった。また、睡眠時間とAF発症の関連についても調査し、6~7時間睡眠に比して、短時間睡眠(<6時間)では調整ハザード比1.58(95%信頼区間1.18-2.13)、不規則睡眠では同3.79(1.87-7.66)と、いずれも有意なAF罹病リスクであることが判明した。

(2) TIA例の脳心血管イベント発症に関する前向き登録研究(PROMISE TIA registry)

わが国のTIA例における短期・長期的な脳心血管イベント発症率とその予測因子を明らかにすることを目的とした多施設共同前向き登録研究を継続し(1414例が登録され2014年12月に研究終了予定)、中間解析を行った。最終診断がTIA以外、またはデータが充足していなかった症例を除外した、発症7日以内のTIA患者1353例において、TIA発症後7日以内に3.4%が、90日以内に5.6%が脳梗塞を発症した。脳梗塞病型としてはラクナ梗塞および頭蓋内動脈病変に起因するアテローム血栓性脳梗塞が多く、脳梗塞発症にABCD²スコアが関連していた。また、来院時血圧高値と片側運動障害は独立した有意な関連因子であった。

(3) 心房細動患者の虚血性脳血管障害発症と予防治療に関する研究

上記(2)に登録されたTIA患者1353例において、AFは166例(16%)に認められ、高齢・脂質異常症がない・皮質症状を有する・単回発作・拡散強調画像での急性期病巣の存在、が独立してAF保有に関連した。TIA発症後7日以内および90日以内の脳梗塞発症率はAFの有無で差を認めなかった。新規経口抗凝固薬(NOAC)は29%で初期治療として、50%で慢性期二次予防を目的に導入されていた。AFを有するTIA患者において、来院時収縮期血圧高値が7日以内の脳梗塞/TIA発症に有意に関連していた(調整ハザード比1.22, 95%信頼区間1.00-1.48)。

(4) 頸動脈造影超音波検査によるプラーク内新生血管評価を用いた動脈硬化進展評価に関する研究

造影超音波検査を用いて頸動脈プラーク内新生血管を評価し、血中の各種バイオマーカーとの相関を検討した。2014年6月までに40例が登録され、30例を対象に中間解析を行った。無症候性頸動脈狭窄病変に比し、症候性病変でプラーク内造影効果が有意に高く、バイオマーカーではsCD40Lが有意に高値であった。また、VEGF、IL-6も高値の傾向で

あった。

(5) 脳卒中高リスク群に対する外科治療に関する研究

頸動脈狭窄症において、頸動脈 MRI により算出した carotid remodeling index (CRI, 最狭窄部の血管外径/狭窄部遠位の非狭窄部血管外径) がプラーク脆弱性を反映するかどうかを、頸動脈内膜剥離術施行 41 例において病理所見と対比し検討した。その結果、CRI と、脆弱性の指標となる壊死性コア、プラーク内出血、炎症細胞浸潤は有意に関連しており、CRI によりプラーク脆弱性を予測できることが示された。

(6) 無症候性頸動脈狭窄の自然経過と予防治療に関する研究

これまでデータの無かった無症候性頸動脈狭窄症治療に関するわが国の現状を知るため、全例登録前向き観察研究を行い、全国 39 施設より 807 例の登録を得、最終データを現在解析中である。治療内訳は、観察群 11%、内科的治療群 66%、外科治療群 23%であった。現段階での全虚血イベント発生率は観察群で年 1.1%、内科的治療群で年 2.2%であった。外科治療群では周術期合併症は CEA 群で 1.3%、CAS 群で 2.2%、その後の虚血イベント発生率は年 0.8%である。

(7) 脳血管内治療の役割と安全性に関する研究

日本脳神経血管内治療学会専門医が関与した脳血管内治療症例の登録研究 (JR-NET) のうち、脳卒中高リスク群 (未破裂脳動脈瘤、頸動脈狭窄症、頭蓋内動脈狭窄) に対する血管内治療の実績、おもに治療の安全性に関する検討を行った。1) 未破裂脳動脈瘤: 計 4767 動脈瘤、4573 件の治療の登録があり、技術的成功 97.9%、手技関連合併症 9.1% (うち術中破裂 1.4%)、morbidity/mortality は 2.1/0.31%であった。2) 頸動脈ステント留置術: 計 7134 件が登録された。99.9%の技術的成功、3.2%の周術期合併症率であり、手技関連死亡は 0.3-0.7%、重度脳卒中は 1.7-1.6%、軽症脳卒中は 0.9-1.5%であった。多変量解析の結果、合併症に関連する因子は年齢 (オッズ比/1 歳 1.05, $p<0.0001$)、症候性病変 (オッズ比 2.05, $p<0.0001$) であった。3) 頭蓋内動脈血管形成術・ステント留置術: 1133 症例が登録された。技術的成功は 98.3%で得られ、30 日以内の虚血性合併症が 7.7%、出血性合併症が 2.5%で、ステント使用例に高い傾向であった。初回治療例やステント留置後の後拡張実施例等で虚血性合併症と有意な関連があり、緊急治療例や発症後 24 時間から 14 日までの間に実施した症例等では出血性合併症との有意な関連が認められた。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

(1) 都市部一般住民を対象とするサブクリニカルデータに基づく脳卒中予防に関する研究

最終的に AF の罹病リスクスコアを作成し、アジアで初めて提示する。これにより、スコアの比較的高得点者に対して、健診受診時に心電図を受けるようなシステムが可能となる。AF、脳卒中予防につながる極めて重要な研究となる。

(2) TIA 例の脳心血管イベント発症に関する前向き登録研究 (PROMISE TIA registry)

登録終了時点 (2013 年 12 月末) で 1414 例が登録され、2014 年 12 月末に観察期間が終了する。本研究は TIA 例のみを対象としたわが国独自の多施設共同前向き登録研究である。中間解析結果をみても、わが国の TIA の特徴が明らかになってきている。欧州で開発された TIA 例の脳梗塞発症リスクスコアである ABCD² スコアは、わが国の TIA 例においても脳梗塞発症リスクを層別化できたが、日本人あるいはアジア人により適した脳梗塞発症リスクスコアの作成を目指している。

(3) 心房細動患者の虚血性脳血管障害発症と予防治療に関する研究

本研究は AF を有する TIA 患者に関する国内外で最大規模の研究で、TIA 多数例におい

て AF に関連する因子、および AF を有する TIA 例における再発に関連する因子を同定したことは意義深い。さらに、2011 年以降に使用可能となった NOAC と TIA 治療に関するデータが得られており、今後、AF を有する TIA 患者の急性期治療戦略を確立する上で有意義な研究である。

(4) 頸動脈造影超音波検査によるプラーク内新生血管評価を用いた動脈硬化進展評価に関する研究

プラーク内新生血管を示す超音波における造影効果は、症候性頸動脈病変で高度であり、バイオマーカーとも関連していたことから、高リスク頸動脈狭窄病変の同定に本検査が有用であることが示唆された。今後、治療効果の評価における有用性も検討することで、将来的に同検査が頸動脈狭窄症の治療戦略の選択にあたり不可欠な検査となる可能性がある。

(5) 脳卒中高リスク群に対する外科治療に関する研究

本年度の研究では、実臨床で簡便に得られる CRI がプラーク脆弱性を反映していることが示された。昨年度までの研究で、頭部 MRI による大脳深部白質病変の左右差が脳循環予備能の低下を反映していることを見出しており、これらの研究成果を統合することにより、現在一般に行われている外科治療の適応判断を、より正確なものとできる可能性がある。今後、さらに症例を増やして検討するとともに、外科治療や血管内治療の安全性に与える影響についても検討したい。

(6) 無症候性頸動脈狭窄の自然経過と予防治療に関する研究

中間解析の段階で、わが国の無症候性頸動脈狭窄症患者の全虚血イベント発症率は欧米に近い値を示している。またわが国の無症候性狭窄患者の多くは超音波法でフォローアップされていること、糖尿病、高脂血症、冠動脈疾患、下肢閉塞性動脈硬化症などの合併率は欧米のデータに近いことも明らかになった。今年度、最終解析を行ない、わが国における無症候性頸動脈狭窄症に対する治療指針の確立を目指す。

(7) 脳血管内治療の役割と安全性に関する研究

全国規模で脳血管内治療の実態を登録した本研究の意義は大きい。脳血管内治療は「脳卒中高リスク群」に多数適用されており、治療実態を確認することはこれらの疾患の治療を検討する上で重要な資料となる。JR-NET は、2010 年以降も治療の登録を継続しており、蓄積された登録データのうち、本研究の対象となる疾患への治療実態をさらに詳細に検討し、治療指針の作成の参考となる知見を得ることが期待できる。

3. 倫理面への配慮

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

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：42 編

②主要な発表論文（5 編まで）

1) Uehara T, Kimura K, Okada Y, Hasegawa Y, Tanahashi N, Suzuki A, Takagi S,

Nakagawara J, Arii K, Nagahiro S, Ogasawara K, Nagao T, Uchiyama S, Matsumoto M, Iihara K, Minematsu K: Factors associated with onset-to-door time in TIA patients admitted to stroke centers. Stroke. 2014; 45: 611-613

- 2) Kokubo Y: Prevention of hypertension and cardiovascular diseases: a comparison of lifestyle factors in Westerners and East Asians. Hypertension. 2014; 63: 655-60
- 3) Saito K, Nagatsuka K, Ishibashi-Ueda H, Watanabe A, Kannki H, Iihara K: Contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of neovascularization in atherosclerotic carotid artery plaques. Stroke. 2014; 45: 3073-3075
- 4) Katano H, Yamada K: Upregulation of ANGPTL4 messenger RNA and protein in severely calcified carotid plaques. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014; 23: 933-947
- 5) Sakai N, Yoshimura S, Taki W, Hyodo A, Miyachi S, Nagai Y, Sakai C, Satow T, Terada T, Ezura M, Hyogo T, Matsubara S, Hayashi K, Fujinaka T, Ito Y, Kobayashi S, Komiyama M, Kuwayama N, Matsumaru Y, Matsumoto Y, Murayama Y, Nakahara I, Nemoto S, Satoh K, Sugiu K, Ishii A, Imamura H: Recent Trends in Neuroendovascular Therapy in Japan: Analysis of a Nationwide Survey-Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy (JR-NET) 1 and 2. Neurol Med Chir (Tokyo). 2014; 54: 1-8

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
峰松 一夫	研究全体の企画、立案、事務局及び統括	独立行政法人国立循環器病研究センター病院 内科学・脳卒中学（所属機関）	副院長
飯原 弘二	脳卒中高リスクに対する外科治療	九州大学大学院医学研究院 脳神経外科 脳血管外科学（所属機関）	教授
上原 敏志	TIA例の脳心血管イベント発症に関する前向き登録研究総括	独立行政法人国立循環器病研究センター 脳血管リハビリテーション科 脳血管障害・急性期脳卒中（所属機関）	医長
小久保 喜弘	都市部一般住民を対象とするサブクリニカルデータに基づく脳卒中予防に関する研究	独立行政法人国立循環器病研究センター 予防健診部 公衆衛生学一般、循環器疫学（所属機関）	医長
坂井 信幸	脳血管内治療の役割と安全性に関する研究	神戸市立医療センター中央市民病院、脳血管外科、脳血管内治療（所属機関）	部長
豊田 一則	心房細動患者の虚血性脳血管障害発症と予防治療に関する研究	独立行政法人国立循環器病研究センター 脳血管部門 神経内科・脳血管障害（所属機関）	部門長
長束 一行	頸動脈造影超音波検査によるプラーク内新生血管評価を用いた動脈硬化進展評価に関する研究	独立行政法人国立循環器病研究センター 脳神経内科 脳卒中学（所属機関）	部長
山田 和雄	無症候性頸動脈狭窄の自然経過と予防治療に関する研究総括	名古屋市立大学大学院医学研究科 脳神経外科 脳神経外科学（所属機関）	教授

研究課題名 簡便な新規心血管イベント予知マーカーによる効率的なハイリスク
患者抽出方法の確立
課題番号 H25-循環器等(生習)一般-017
研究代表者 独立行政法人 国立病院機構 京都医療センター 展開医療研究部
先端医療技術開発研究室長
和田 啓道

1. 本年度の研究成果

【背景】慢性腎臓病(CKD)は心血管疾患のハイリスク病態であり、本邦の約1,300万人、成人の8人に一人が罹患する21世紀の新たな国民病である。しかしながら、限りある医療資源を有効活用するためには膨大な数のCKD患者全体ではなく真のハイリスク群のみを抽出して先制医療を行う必要がある。最近、我々は血管新生の中心分子である血管内皮増殖因子(VEGF)の可溶性受容体のひとつ、sFlt-1の血中レベルがCKD患者における強力な心血管イベント予知マーカーである可能性を見出した。

【目的】本研究の目的は、sFlt-1(およびその他の有力なバイオマーカー)がCKD(あるいは、危険因子である高血圧、糖尿病、脂質異常、喫煙)を有する患者における心血管イベント予知マーカーになりうるかどうかを国立病院機構のネットワークを生かした多施設共同前向きコホート研究で確認し、これらの患者から真のハイリスク患者を最も効率よく抽出する方法を確立することである。

【進捗状況】国立病院機構循環器グループ16施設で患者登録が行われ、平成26年11月21日現在で登録数は1,008例となった。平成27年年3月末には登録数が1,350例に到達する見込みである。現在までにデータを収集しえた819例の内、CKD(推定糸球体濾過率(eGFR)60 mL/min/1.73 m²未満と定義)患者は320例(39.1%)であった。これは、サンプルサイズ計算の元になったCKD患者の目標登録数(629例)の51%にあたる。CKDの内訳は、stage 3a, 202例(63.1%); stage 3b, 85例(26.6%); stage 4, 20例(6.3%); stage 5, 13例(4.1%)であった。

【平成26年度の研究成果】現在までにデータを収集しえた819名のベースラインデータを横断的に解析した。CKDの有無で2群に分けた場合、非CKD群と比較してCKD群では、より年齢が高く(68±10(mean±SD) vs. 73±8 y, $P<0.0001$)、高血圧(73.3 vs. 87.5%, $P<0.0001$)、糖尿病(38.2 vs. 50.9%, $P<0.0001$)が多かったが、男性の比率(73.7 vs. 72.5%, $P=0.7$)、脂質異常(71.7 vs. 72.2%, $P=0.9$)、喫煙歴(60.8 vs. 55.9%, $P=0.2$)に有意差はなかった。現在喫煙は、CKD群の方が少なかった(24.3 vs. 14.1%, $P=0.0004$)。探索的バイオマーカーに関しては、cystatin C(0.83 [0.73-0.94] (median [IQR]) vs. 1.11 [0.95-1.37] mg/dL, $P<0.0001$)、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(NT-proBNP)(122 [55-352] vs. 234 [89-1190] pg/mL, $P<0.0001$)、高感度トロポニンI(10 [3-20] vs. 15 [7-32] pg/mL, $P<0.0001$)がCKD群において有意に高値であった。しかしながら、血管新生に関連した因子である、VEGF(299 [181-488] vs. 305 [208-467] pg/mL, $P=0.6$)、胎盤由来増殖因子(PlGF)(299 [15 [12-17] vs. 15 [12-18] pg/mL, $P=0.6$)、sFlt-1(100 [88-120] vs. 102 [87-119] pg/mL, $P=0.96$)は両群間で有意差がなかった。

次に、本研究の主要予測因子であるsFlt-1レベル(3分位)で819例を3群に分け、登録時データを比較検討した(表1)。年齢、男性、糖尿病、喫煙歴、現在喫煙、CKD、蛋白尿、血清クレアチニン、eGFR、cystatin Cは3群間で有意差がなかった。血圧値、尿中アルブミン・クレアチニン比(ACR)もsFlt-1レベルと直線的な関連は認められなかった。他方、

高血圧、脂質異常、経皮的冠動脈形成術(PCI)/冠動脈バイパス術(CABG)の既往は、sFlt-1 レベルが低いほど多く、スタチン、アスピリン、抗凝固薬の処方率も sFlt-1 レベルが低いほど高かった。LDL コレステロール、HDL コレステロール、空腹時血糖、ヘモグロビン A1c のコントロール状況は 3 群間でほぼ同等であった。CRP、ヘモグロビン、VEGF、PIGF も 3 群間で有意差はなかった。また、現在までに入手しえた 613 例の登録時冠動脈造影の結果についても検討した。その結果、冠動脈病変枝数は 3 群間で有意差がなかった。しかしながら、平均 NYHA クラス、NT-proBNP、高感度トロポニン I は、sFlt-1 レベルが高いほど高く、心不全入院の既往も、sFlt-1 レベルが高いほど多かった。Log(sFlt-1)は、NYHA クラス($r=0.087$, $P<0.0001$)、Log(NT-proBNP) ($r=0.04$, $P<0.0001$)、Log(高感度トロポニン I) ($r=0.05$, $P<0.0001$)と緩やかながら有意な正の相関を認めた。

以上、横断データ解析の結果をまとめると、sFlt-1 は NT-proBNP および高感度トロポニン I と有意な相関を持ちながらも、それらとは異なり、腎機能の指標と有意な相関を認めなかった。また、sFlt-1 レベルが低いほど、冠危険因子の保有率が高く、動脈硬化性疾患の既往が多く、スタチン、アスピリン等の処方率が高かったが、血圧値、LDL-C、血糖値のコントロール状況、および冠動脈疾患重症度は sFlt-1 レベルで分けた 3 群間で有意差はなかった。これに対して、sFlt-1 レベルが高いほど、心不全の既往が多く、心不全重症度も高いことが明らかとなった。

表 1. sFlt-1 レベル (3 分位) で 3 群に分けた場合の登録時データの比較

	低 sFlt-1 (<92)	中 sFlt-1 (≥ 92 , <112)	高 sFlt-1 (≥ 112 , pg/mL)	P 値
患者数, n	269	273	277	-
年齢, y	69 ± 10	71 ± 9	71 ± 9	0.07
男性, n (%)	196 (72.9)	202 (74.3)	203 (73.0)	0.7
収縮期血圧 mmHg	128 ± 18	130 ± 19	125 ± 20	0.007
拡張期血圧 mmHg	72 ± 13	71 ± 12	72 ± 14	0.97
高血圧, n (%)	227 (84.4)	216 (79.4)	203 (73.0)	0.005
糖尿病, n (%)	125 (46.5)	117 (43.0)	111 (39.9)	0.3
脂質異常, n (%)	221 (82.2)	196 (72.1)	172 (61.9)	<0.0001
喫煙歴, n (%)	169 (62.8)	159 (58.7)	154 (55.4)	0.2
現在喫煙, n (%)	54 (20.1)	53 (19.5)	59 (21.2)	0.9
CKD (eGFR <60), n (%)	110 (41.0)	96 (35.3)	114 (41.0)	0.3
人工透析, n (%)	5 (1.9)	3 (1.1)	3 (1.1)	0.7
蛋白尿, n (%)	24 (10.3)	35 (14.5)	36 (14.8)	0.3
尿中 ACR, mg/g・Cre	23 [8-93]	10 [4-39]	17 [5-76]	0.008
NYHA class (mean $\pm$ SD)	1.03 ± 0.77	1.25 ± 0.79	1.40 ± 0.83	<0.0001
心筋梗塞入院の既往, n (%)	46 (17.1)	47 (17.3)	38 (13.7)	0.4
PCI/CABG の既往, n (%)	96 (35.7)	85 (31.3)	70 (25.2)	0.03
心不全入院の既往, n (%)	12 (4.5)	24 (8.8)	37 (13.3)	0.001
脳卒中の既往, n (%)	36 (13.4)	32 (11.8)	33 (11.9)	0.8
降圧薬, n (%)	226 (84.0)	225 (83.3)	226 (81.6)	0.7
RAS 阻害薬, n (%)	162 (60.2)	159 (58.9)	157 (56.7)	0.7
ACE 阻害薬, n (%)	44 (16.4)	43 (15.9)	58 (20.9)	0.2

表 1. sFlt-1 レベル (3 分位) で 3 群に分けた場合の登録時データの比較 (続き)

	低 sFlt-1 (<92)	中 sFlt-1 (≥92, <112)	高 sFlt-1 (≥112, pg/mL)	P 値
ARB, n (%)	125 (46.5)	113 (41.9)	100 (36.1)	0.048
β 遮断薬, n (%)	99 (37.2)	113 (42.0)	109 (39.4)	0.5
高脂血症薬, n (%)	190 (70.6)	181 (67.0)	161 (58.3)	0.008
スタチン, n (%)	179 (66.8)	172 (63.7)	153 (55.2)	0.02
糖尿病薬, n (%)	102 (37.9)	96 (35.7)	86 (31.0)	0.2
経口血糖降下薬, n (%)	87 (32.5)	86 (32.0)	71 (25.6)	0.2
インスリン, n (%)	33 (12.3)	30 (11.2)	24 (8.7)	0.4
抗血小板薬, n (%)	192 (71.4)	197 (73.0)	163 (58.8)	0.0005
アスピリン, n (%)	170 (63.4)	184 (68.1)	139 (50.2)	<0.0001
抗凝固薬, n (%)	22 (8.2)	29 (10.7)	58 (21.0)	<0.0001
ワーファリン, n (%)	16 (6.0)	22 (8.1)	42 (15.2)	0.0007
新規抗凝固薬, n (%)	6 (2.2)	7 (2.6)	15 (5.4)	0.08
総コレステロール, mg/dL	182 ± 37	176 ± 40	178 ± 38	0.2
LDL-C (Friedewald 式), mg/dL	99 ± 32	96 ± 32	99 ± 31	0.4
HDL-C, mg/dL	53 ± 15	53 ± 15	53 ± 15	0.9
Non-HDL-C, mg/dL	128 ± 36	122 ± 35	125 ± 36	0.1
トリグリセライド, mg/dL	119 [83-185]	114 [81-162]	115 [80-171]	0.2
空腹時血糖, mg/dL	105 [94-132]	105 [92-128]	107 [94-131]	0.5
ヘモグロビン A1c, %	6.1 [5.6-6.8]	5.9 [5.5-6.7]	6.0 [5.5-6.7]	0.5
Cre, mg/dL	0.89 [0.73-1.04]	0.86 [0.71-1.00]	0.88 [0.72-1.08]	0.4
eGFR, mL/min/1.73 m ²	63 ± 21	64 ± 18	63 ± 21	0.7
CRP, mg/dL	0.10 [0.05-0.20]	0.10 [0.04-0.20]	0.10 [0.05-0.31]	0.3
ヘモグロビン, g/dL	13.3 [12.1-14.3]	13.6 [12.4-14.7]	13.7 [12.4-14.6]	0.07
sFlt-1, pg/mL	82 [77-87]	100 [96-105]	131 [119-161]	<0.0001
Cystatin C, mg/dL	0.89 [0.76-1.08]	0.89 [0.78-1.06]	0.94 [0.79-1.14]	0.2
NT-proBNP, pg/mL	125 [58-312]	133 [55-410]	270 [81-1150]	<0.0001
高感度トロポニン I, pg/mL	10 [4-22]	11 [5-22]	15 [7-38]	<0.0001
VEGF, pg/mL	312 [195-503]	303 [195-468]	283 [176-461]	0.5
PlGF, pg/mL	14 [12-17]	15 [13-18]	15 [12-17]	0.2
冠動脈病変枝数* (mean ± SD)	1.01 ± 1.00	1.18 ± 1.08	0.97 ± 1.08	0.1

CKD: 慢性腎臓病; eGFR: 推定糸球体濾過率; ACR: アルブミン/クレアチニン比; NYHA: New York Heart Association; PCI: 経皮的冠動脈形成術; CABG: 冠動脈バイパス術; RAS: レニン・アンジオテンシン系; ACE: アンジオテンシン変換酵素; ARB: アンジオテンシン受容体拮抗薬. P 値は、ANOVA, Kruskal-Wallis test, Pearson's chi-square test のいずれか適切な方法で計算した。*左主幹病変は 2 枝とカウントした。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

優れた心血管イベント予知マーカーである NT-proBNP は腎機能低下例では高値になりやすく、CKD 患者においては適正な使用法が確立されていない。本年度の研究成果から、NT-proBNP が、もうひとつの強力な心血管イベント予知指標である高感度トロポニン I とともに、CKD 患者で上昇していることが確認された。つまり、これらのバイオマーカーの問題点は、腎機能正常例と比較して腎機能低下例においては、心血管イベン

ト予知能が低下する（偽陽性が増える）ことである。これに対して本研究における sFlt-1 レベルは、NT-proBNP、高感度トロポニン I と緩やかに相関しながらも、腎機能指標と有意な関連を認めていないことが明らかとなった。さらに、sFlt-1 レベルはベースラインの冠動疾患重症度と有意な相関を認めなかった。したがって、もし来年度以降の研究により sFlt-1 レベルと心血管イベント発症の関連が明らかになれば、それはベースラインの腎機能や冠動脈疾患重症度とは独立したものである可能性が高い。すなわち、sFlt-1 は CKD における心血管イベント予知指標として極めて有望である。

3. 倫理面への配慮

本研究はヒトを対象とした臨床研究であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則や「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）を遵守して実施する。各施設において患者登録よりも前に同意説明文書を含む研究計画書について倫理委員会の承認を経て適正に進める。被験者の人権を尊重し、研究への参加同意を文書により被験者本人より得るものとする。また個人情報保護法に基づきデータ等は匿名化して保存され、対応表は個人情報管理者が管理し、個人情報保護について遵守する。

4. 発表論文

なし

5. 研究組織

① 研究者名	② 分担する研究項目	③ 所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④ 所属機関に おける職名
和田 啓道	研究の統括	国立病院機構京都医療センター 循環器内科学（同施設）	先端医療技術開発研究室長
長谷川 浩二	検体測定	国立病院機構京都医療センター 循環器内科学（同施設）	展開医療研究部長
浅原 哲子	データ解析	国立病院機構京都医療センター 内分泌代謝学・糖尿病学（同施設）	臨床代謝栄養研究室長
赤尾 昌治	患者登録、患者フォロー	国立病院機構京都医療センター 循環器内科学（同施設）	循環器内科部長
阿部 充	血清採取、患者フォロー	国立病院機構京都医療センター 循環器内科学（同施設）	循環器内科医長
金子 壮朗	患者登録、血清採取、患者フォロー	国立病院機構北海道医療センター 循環器内科学（同施設）	循環器内科医長
松田 守弘	患者登録、血清採取、患者フォロー	国立病院機構呉医療センター 循環器内科学（同施設）	予防医学研究室長
船田 淳一	患者登録、血清採取、患者フォロー	国立病院機構愛媛医療センター 循環器内科学（同施設）	循環器科医長
藤本 和輝	患者登録、血清採取、患者フォロー	国立病院機構熊本医療センター 循環器内科学（同施設）	循環器内科部長
鈴木 雅裕	患者登録、血清採取、患者フォロー	国立病院機構埼玉病院 循環器内科学（同施設）	臨床研究部長

研究課題名 血中自己抗体検出と新規炎症マーカーを用いた急性冠症候群予知因子
および治療標的の探索
課題番号 H25-循環器等(生習)一般-026
研究代表者 京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 特定准教授
西 英一郎

1. 本年度の研究成果

本研究の目的は、急性冠症候群発症(ACS)の予知を可能にするバイオマーカーを開発すること、そしてACSによる死亡の約半数を占める、突然死をふくむ院外死を抑制することにある。将来的に治療薬の開発につながるよう、病因論的にも重要で、病態の本質を反映するマーカーの同定を目指す。新規抗体産生には2週間以上かかることから、ACS発症後早期に上昇している自己抗体は発症前から出現していた可能性が高いこと、我々が見出した新規炎症マーカー：ナルディライジン(NRDc)が慢性炎症の病態をよく反映していることから、予知マーカーの探索に関して、血中自己抗体検出および血清NRDc濃度に注目した。本研究では、1) ACS患者血清の自己抗体発現パターンの解析、2) NRDc濃度の解析、を行いACS予知マーカーの同定を行う。さらに遺伝子改変マウスを用いて3) ACSおよび非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)などの炎症性疾患におけるNRDcの役割を解明する。

1) ACS患者血清の自己抗体発現パターンの解析

前年度にプロテインアレイ(9000種類以上の精製ヒトタンパク質に対する自己抗体検出が可能)を用いてスクリーニング(発症6時間以内のACS患者血清、コントロール血清それぞれ6例分)を行い、ACS症例で特異的上昇を認めた約40種類の抗原候補タンパク質を抽出した。これらの候補タンパク質のうち、GSTタグ付きのリコンビナントタンパク質が購入可能であったもの32種類、独自にHisタグ付きリコンビナントタンパク質を作製したもの12種類(NRDcを含む)について、血清自己抗体価の測定系(AlphaLISA)を構築し、健常者コントロール(Cont)(93例)、ACS症例のうち不安定狭心症症例(UAP)(34例)、急性心筋梗塞症例(AMI)(33例)の血清を用いて、自己抗体価測定(2次スクリーニング)を施行した。その結果、Tukey KramerのHSD(honestly significant difference)検定を用いて、Cont-UA間、Cont-AMI間両方で有意差を認めたものを6種類、Cont-UA間のみで有意差を認めたものを10種類、Cont-AMI間のみで有意差を認めたものを3種類同定することに成功した。

2) 血清NRDc濃度の解析

当院入院のACS症例を、UAP群、AMI群に分類してCont群と比較したところ、血清NRDc濃度はUAP群、AMI群で有意に上昇していた。興味深いことに、UAP群・AMI群間には差を認めず、血清NRDcの上昇が心筋壊死に依存しないことが明らかになった。また、UAPおよびAMI症例の時系列採血の結果は、血清NRDcがトロポニンTやCK-MBが陰性である発症後超早期より有意に上昇している可能性を示唆した。

3) ACSおよびNASHなど炎症性疾患におけるNRDcの役割の解明

マウスACSモデル(左冠動脈結紮)を用いて、冠動脈結紮後の血清NRDcおよび虚血心筋におけるNRDc発現を検討した。冠動脈結紮後30分から1時間(超急性期)の段階で血清NRDcは有意に上昇しており、虚血領域の心筋におけるNRDc発現は低下していることが明らかになった。これらの結果から、虚血にさらされた心筋が非常に早い段階でNRDcを細胞外に放出している可能性が示唆された。

一方マウス NASH モデル（コリン欠乏食、高脂肪食）において、NRDc 欠損マウスは野生型と同様脂肪肝を呈するが、野生型マウスで著明に認めた IL-6 や IL-1 β の発現亢進はほとんど認めず、肝機能障害と肝線維化の程度は軽度であることが明らかになった。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

経皮的冠動脈インターベンション（PCI）の進歩、普及により、ACS の治療成績は飛躍的に向上し、院内死亡率は 5 % 前後にまで低下した。一方、ACS による死亡の約半数を占める発症早期の院外死をいかに抑制するかは喫緊の課題だが、現在のところ ACS 発症を簡便に予知する方法はない。

現在 ACS 診断に用いられているバイオマーカーは心筋壊死の結果漏出するものであり、その血中での検出は発症後数時間経過して初めて可能になる。本研究で我々は、ACS 発症後早期に上昇している血中自己抗体を検出することで、ACS 発症前に vulnerable plaque から分泌されるタンパク質、あるいは心筋が虚血に反応して分泌するタンパク質を同定することができるのではないかと考えた。そのため発症後早期（1 時間から 6 時間）の ACS 症例血清を用いて、プロテインアレイによる自己抗体スクリーニングを行い、44 種類のマーカー候補タンパク質を抽出した。二次スクリーニングとして、UAP、AMI 症例血清（約 30 症例ずつ）を健常者血清と比較し、44 種類中 19 種類の候補タンパク質に対する自己抗体が虚血性心疾患群で上昇していることを確認した。非常に興味深いことは、このうち AMI 群のみで有意な上昇を認めた自己抗体は 3 種類のみで、他は UAP、AMI 群両群で（6 種類）、あるいは UAP 群のみ（10 種類）で有意に上昇していたことである。一次スクリーニング（プロテインアレイ）で超急性期の血清を用いたことで、心筋壊死が生じて初めて漏出するようなタンパク質群に対する自己抗体ではなく、前述のように発症前から分泌され自己抗原となっていたタンパク質群を効率よく検出できた可能性があると考えられる。

一方我々はメタロプロテアーゼ、ナルディライジン（NRDc）を、HB-EGF 結合タンパク質として同定し、1) NRDc が HB-EGF や TNF- α の細胞外ドメインシェディングを活性化すること、2) NRDc 欠損マウスが、メタボリックシンドロームや NASH モデルにおいて顕著な炎症抵抗性を呈すること、3) 心筋梗塞症例において血清 NRDc が上昇すること、を明らかにしてきた。さらに本研究において、4) 血清 NRDc が不安定狭心症群でも高値を呈すること、5) マウス ACS モデルにて、虚血心筋は壊死に至る前の非常に早い段階から NRDc を細胞外に放出していることが示唆され、血清 NRDc の上昇は心筋壊死を反映しているのではなく、虚血マーカー、ACS 予知マーカーとして有用である可能性が示された。また NRDc に対する自己抗体価は、前述した二次スクリーニングにおいて ACS 症例での上昇が確認されており、自己抗体によるスクリーニングの有用性も支持される結果となった。

今後は、さらに多くの ACS 症例血清を用いて自己抗体の三次スクリーニング（validation）を行って候補抗原タンパク質の絞り込みを行う。その上で保存血清を用いた後ろ向きコホート研究を行い、新規自己抗体マーカーおよび NRDc の ACS 予知能を検証する。本研究の遂行が、外来診療あるいは定期健康診断レベルで測定可能な ACS 予知マーカー開発を可能にすること、さらに病態の本質を反映するマーカーを同定することで、将来的には新規治療標的として薬剤開発につながることを期待される。

3. 倫理面への配慮

本研究は、京都大学医学部・医学研究科医の倫理委員会および千葉大学大学院医学研究科倫理委員会で審査を受け承認されたものである。本研究は、疫学研究に関する倫理指針に基づいて実施する。また、個人情報の保護に関する(平成15年法律第57号)の規定を遵守し、個人データの安全管理のための必要かつ適切な処置、個人情報の取り扱いに関する苦情の処理その他の個人情報の適正な取り扱いを確保するために必要な措置を講じ、かつ、当該措置の内容を公表するよう努める。動物実験計画は全て、京都大学動物実験委員会での審査を経て承認されたものである。京都大学の動物実験に関する指針に従い、動物に対する苦痛負荷は極力抑え、倫理的に問題のない状態で行う。本研究計画は、組み替えDNA実験を含む研究計画であり、京都大学において『組み替えDNA実験申請』の承認を受けている。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：37編（英文原著のみ）

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Ishizu-Higashi S, *Seno H, *Nishi E, Matsumoto Y, Ikuta K, Tsuda M, Kimura Y, Takada Y, Kimura Y, Nakanishi Y, Kanda K, Komekado H, Chiba T (*Co-corresponding author) Deletion of nardilysin prevents the development of steatohepatitis and liver fibrotic changes PLOS ONE 2014; 9(5): e98017.
- 2) Hiraoka Y, Matsuoka T, Ohno M, Nakamura K, Saijo S, Matsumura S, Nishi K, Sakamoto J, Chen Po-Min, Inoue K, Fushiki T, Kita T, Kimura T and *Nishi E Critical roles of nardilysin in the maintenance of body temperature homeostasis Nat. Commun. 2014; 5: 3224.
- 3) Ohno M, Hiraoka Y, Lichtenthaler S, Nishi K, Saijo S, Matsuoka T, Tomimoto H, Araki W, Takahashi R, Kita T, Kimura T and *Nishi E Nardilysin prevents amyloid plaque formation by enhancing α -secretase activity in an Alzheimer's disease mouse model Neurobiol Aging 2014; 35: 213-22.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
西 英一郎	研究計画の立案、遂行及び総括（血清NRDe測定、マウスACSモデルの解析）	京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 (同上)	特定准教授
木村 剛	研究計画立案及び遂行、疫学研究の総括	京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 (同上)	教授
日和佐隆樹	研究計画の立案及び遂行（血清自己抗体測定系の構築および測定）	千葉大学大学院医学研究院 遺伝子生化学 (同上)	准教授
尾野 亘	研究計画の立案及び遂行（マウスACSモデルの解析）	京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 (同上)	講師
妹尾 浩	研究計画の立案及び遂行（NASHなど消化器関連疾患モデルの解析）	京都大学大学院医学研究科 消化器内科学 (同上)	講師

研究課題名 慢性炎症を基盤とする心血管病態モニタリングマーカーの開発と臨床導入の実現—慢性炎症の制御に着目した創薬のための新たなバイオマーカー開発—

課題番号 H25—循環器等（生習）—一般—025

研究代表者 東京大学大学院医学系研究科ユビキタス予防医学講座 特任准教授
鈴木 亨

1. 本年度の研究成果

本研究では、慢性炎症を基盤とする心血管系の組織リモデリングを反映するバイオマーカーを開発し、臨床における病態モニタリングの実現、さらに新しい治療法を開発する。大動脈瘤・解離、心臓線維化・心不全、冠動脈疾患・動脈硬化の3つのパートに分け、各々のバイオマーカー開発を推進した。

大動脈瘤・解離については、発症機転での免疫細胞浸潤（樹状細胞・マクロファージ）の重要性および炎症性サイトカイン（顆粒球単球コロニー刺激因子 GM-CSF、インターロイキン 6: IL-6）を標的とした治療法の開発に至る知見を得た（論文投稿中）。具体的には、大動脈解離のマウスモデルを開発し、炎症性サイトカインによる発症メカニズムを解明し、それらへの介入（中和抗体）を通じた発症予防の可能性を示した。さらに、これら炎症性サイトカインがヒトにおける大動脈解離の病態にも関わり、新しい診断バイオマーカーとして有用であることも示した。これらの一連の解析を通して、大動脈解離の発症メカニズムの解明から新しい診断法、さらに治療法の開発の糸口までのトランスレーションを展開することができた。また東京大学医学部附属病院および川崎幸病院での倫理申請を終了し、各大動脈疾患（大動脈解離、腹部・胸部大動脈瘤、大動脈弁輪拡張症、コントロールとしての冠動脈疾患症例）臨床検体を使用した慢性炎症病態を標的とした各種大動脈リモデリングマーカー（GM-CSF、IL-6、トランスフォーミング増殖因子：TGFβ、マトリックスメタロプロテアーゼ：MMP9、MMP 組織阻止因子：TIMP について有用性の検討を開始し、ワークフローを確立した。今回得られた大動脈瘤・解離の炎症性発症機転に関する知見をもとに、引き続き臨床検体を用いて各種病態や段階における役割を明らかにしていく予定である。

心臓線維化・心不全については、心臓線維化・リモデリングの病態における役割が注目されているインターロイキン 33 の受容体 ST2 を中心にヒトの血液検体を用いて測定を行った。測定に際して、健常者と東京大学医学部附属病院冠動脈疾患集中治療室（以下 CCU）入室患者から採取した検体を使用し、健常者の血清 ST2 値よりも CCU 入室患者の入室時の血清 ST2 値は3倍高く、入院後7日目は半分程度まで低下することを明らかにした。疾患別評価において、急性心筋梗塞症例では、第7病日の方が入院時よりも ST2 値が高値となり（遷延）、心臓線維化・リモデリング反応との関連性が示唆された。

冠動脈疾患・動脈硬化について、我々はこれまでに保険収載されている酸化 LDL 測定系（マロンジアルデヒド化 LDL）他、インターロイキン 6 も開発に携わり、炎症マーカーによる冠動脈病態のバイオマーカー開発・臨床実用化を進めてきた。最近では生理活性物質（心臓利尿ペプチド BNP）のプロセッシング（断片化）により、末梢血中で BNP 5-32 および BNP3-32 を測定する系を開発し、この比 BNP 5-32/BNP3-32（BNP 断片比）を指標とする新しい手法による冠動脈疾患バイオマーカーを開発した（Clin Chem 2013）。当初は再狭窄の病態との関連性を中心に開発を進めてきたが、本研究において冠動脈病変全般の診断に有用であること、さらにそのメカニズムも明らかにした。このように、診断バイオ

マーカー開発や診断的有用性、さらに、病態指標として新しい機序を明らかにした。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

大動脈瘤・解離については、現在まで発症病態が不明であった大動脈解離について、病態モデルマウスの開発により世界に先駆け（慢性）炎症素因を基にした発症メカニズムを解明した。この開発・発見は病理学的な解明のみならず、発症各段階での病因因子を標的とした病態バイオマーカーや大動脈疾患治療法の開発（細胞等での基礎的検討・病態マウスモデルへの生物学的効果・薬理動態等）にとって、非常に大きな進歩と考えられる。また同マウスモデルでの検討から、臨床例を対象とした初期応用の可能性（抗 IL6 抗体）が示されており、慢性炎症を標的とした病態治療開発につながる知見と捉えている。東京大学医学部附属病院および川崎幸病院において確立された共同研究体制により、今後、年間 500 例を超える臨床例を対象とした病態バイオマーカーの検討・開発が促進可能であり、本年度の予備的検討また基礎的検討双方での知見を加味した効果的な戦略を進行できると予想される。

心臓線維化・心不全については、ヒトの血液検体を用いた ST2 の測定を行った。まず少数例で探索的に健常者の検体を使用し、血清 ST2 値の基準値を推測したところ、前述したように非常に狭い範囲かつ低い測定値を示していた。今後さらに検体数を増やし、基準値の決定に有用なデータにする必要がある。また、CCU 入室患者の血清 ST2 を測定したところ、前述のように CCU 入室患者では入院時の ST2 値が健常者よりも有意に高値であること、CCU 入室患者では治療経過とともに ST2 値が有意に低下傾向を認めること、急性心筋梗塞症例では ST2 が入院後むしろ増加することが示された。今後さらに測定数を増やすことが第一目標である。また入院時 ST2 値と予後の関係や、入院後 ST2 値が低下する症例、不変である症例、増加する症例において、予後に差が認められるかなど、ST2 値と予後に着目した評価も行う。

冠動脈疾患・動脈硬化については、引き続き、東大病院循環器内科にて入院者数を対象にバイオマーカーの有用性検討を進める。既存炎症マーカー（酸化 LDL、ミエロペロキシダーゼ MPO、IL6/PTX3/CRP 等）、また、開発を進めている新規酸化ストレスマーカーについて病勢と画像診断所見（心臓カテーテル、冠動脈 CT）の比較検討について症例数を増加し解析を進める。また健常者として東大病院心血管ドック症例との比較検討を通して、慢性炎症性動脈硬化疾患の進行との経時的変化の検討や生理検査との併用有効性の検討も行う。

3. 倫理面への配慮

本研究（東京大学医学部附属病院循環器内科に循環器疾患で入院した症例および同院検診部を受検した健常例に対するバイオマーカー解析による新規診断法の開発）はすでに当施設の倫理委員会の承認（平成 25 年 5 月 14 日承認、承認番号 0779(4)）を得ており、当院の倫理規定に従って遂行する予定である。また、共同研究施設においては、当該研究施設の倫理委規定に従い研究を実施する。

BNP 断片比による、冠動脈カテーテル治療後再狭窄診断については、東京大学医学部附属病院 IRB 申請し、自主臨床試験「冠動脈カテーテル治療後再狭窄の新規バイオマーカー（BNP 断片比）の探索的臨床試験」として実施承認（平成 26 年 2 月 5 日承認、整理番号 P2013048-11Y）されている。

大動脈疾患にて手術を受けた症例に関しても当施設の倫理委員会の承認（平成 26 年 3

月 14 日承認、承認番号 10408) を得ており、当院の倫理規定に従って遂行する。また、共同研究施設においては、当該研究施設の倫理委規定に従い研究を実施している。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数： 11 編

②主要な発表論文（5 編まで）

- 1) Bossone E, Corteville DC, Harris KM, Suzuki T, Fattori R, Hutchison S, Ehrlich MP, Pyeritz RE, Steg PG, Greason K, Evangelista A, Kline-Rogers E, Montgomery DG, Isselbacher EM, Nienaber CA, Eagle KA.: Stroke and outcomes in patients with acute type A aortic dissection. Circulation 2013;128:S175-9
- 2) Fujimoto H, Suzuki T, Aizawa K, Sawaki D, Ishida J, Ando J, Fujita H, Komuro I, Nagai R. Processed B-Type Natriuretic Peptide Is a Biomarker of Postinterventional Restenosis in Ischemic Heart Disease. Clin Chem. 2013;59:1330-1337
- 3) Sawaki D, Suzuki T.: Targeting Transforming Growth Factor- β Signaling in Aortopathies in Marfan Syndrome. Circ J 2013;77:898-899
- 4) Dean JH, Woznicki EM, O'Gara P, Montgomery DG, Trimarchi S, Myrmel T, Pyeritz RE, Harris KM, Suzuki T, Braverman AC, Hughes GC, Kline-Rogers E, Nienaber CA, Isselbacher EM, Eagle KA, Bossone E. Cocaine-related Aortic Dissection: Lessons from the International Registry of Acute Aortic Dissection. Am J Med. 2014;127:878-885
- 5) Suzuki T, Bossone E, Sawaki D, Jánosi RA, Erbel R, Eagle K, Nagai R.: Biomarkers of aortic diseases. Am Heart J 2013;165:15-25

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
鈴木 亨	研究全体の統括	東京大学大学院医学系研究科 ユビ キタス予防医学講座 (東京大学)	特任准教授
相澤 健一	冠動脈疾患症例 臨床情報等 集計・解析	東京大学医学部附属病院 循環器内 科 (東京大学)	特任助教
石田 純一	心不全症例 臨床情報等 集計・解析	東京大学医学部附属病院 循環器内 科 (東京大学)	助教
澤城 大悟	大動脈疾患症例 臨床情報等 集計・解析	東京大学大学院医学系研究科 ユビ キタス予防医学講座 (東京大学) 兼川崎幸病院心臓外科	特任助教
藤田 大司	大動脈疾患症例臨床情報等 集計・解析	東京大学保健・健康推進本部 (東京大 学) 兼川崎幸病院心臓外科	助教

研究課題名 慢性心不全の薬物・非薬物治療を統合した地域包括型治療の確立に関する研究

課題番号 H25-循環器等（生習）—一般—018

研究代表者 東京女子医科大学医学部循環器内科学講座 准教授
志賀 剛

1. 本年度の研究成果

1) 慢性心不全患者の薬物治療・非薬物治療の実態調査

DPC ファイルを用いた治療実態と心不全患者の予後に関する検討を開始した。東京女子医科大学病院循環器内科に 2014 年入院した全心不全患者の予後、再入院と入院中の治療状況を費用対効果の面からマルコフモデルを用いて検討するため、全データの構築を行っている。

また、都市部と地域を含めた心不全患者の実態調査を開始した。調査項目は背景因子、検査・治療内容、死亡（心不全死、突然死、非心臓死）、再入院（心不全入院を含む）であり、臨床転帰に関するリスク因子も検討する。全国 18 施設の医療機関で研究体制を構成している。

2) 慢性心不全患者における植込み型除細動器治療・心臓再同期治療の有用性に関するコホート研究

2000 年～2013 年に東京女子医科大学病院で心臓再同期治療(CRT)を導入した心不全患者（New York Heart Association: NYHA 心機能分類 II～IV 度）連続 401 例（年齢 60 ± 14 歳、男性 73%、非虚血性 81%）を対象とした。後ろ向きコホート研究で、臨床背景については診療情報を用い、臨床転帰は当院のカルテおよび紹介先、家族を介して確認した。CRT 患者の長期予後およびその予測因子について検討した。平均観察期間 35 ヶ月で 96 名 (24%) が死亡、23 例 (6%) が左室補助人工心臓(LVAD)を植込み、7 例 (2%) が心臓移植を受けた。生存率は CRT 導入後 5 年で 65%であり、死因としては心不全死が最も多かった。また、心不全入院からの回避率は 5 年で 50%であった。導入時の腎障害 ($eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 cm}^2$) が CRT のノンレスポonderととともに独立した予後予測因子であった。

3) 慢性心不全患者における薬物治療・非薬物治療の費用対効果の研究

マルコフモデルを最終的に本研究に使用する場合の手順について先行研究を参考にして確立することを試みた。その結果、Step1:model に含める健康状態を決定し、それぞれの健康状態間の移行を明らかにする。Step 2:マルコフモデルの 1 サイクルの長さを選択する。Step 3: 移行確率を推定する。Step 4:推定された移行確率から治療を行った場合と行わなかった場合の最終的な結果すなわち増分費用対効果比を求める。マルコフモデルで求める期待余命は、一般的に仮想コホートが利用される。マルコフモデルにより慢性心不全患者の薬物療法・非薬物療法の費用対効果について検討し得ることが示唆された。

4) 重症心不全患者における左室補助人工心臓植込みの管理およびケアに関する研究

東京女子医科大学で心臓移植適応の検討を行った重症心不全患者連続 60 例の生存率は 5 年で 61%、半数が LVAD を植え込んだ。このうち植込み型（連続流式）LVAD の植え込みを 26 例に施行し、8 例は心臓移植に到達し、14 名は循環補助継続中であり、補助期間は平均 730 日（最長 2266 日）、累積 18539 日であった。Kaplan-Meier 法による生存率は 1 年 92.3%、2、3、4、5 年各 86.5%であった。予後不良な重症心

不全患者の生存率の向上が実現されていた。循環状態の改善、在宅生活の実現に貢献しつつあった。合併症の抑制、在宅生活の安全向上が課題であった。

5) 慢性心不全患者における心臓リハビリテーション活用と再入院率低下・QOL 評価

安定した慢性心不全患者のうち NYHA 心機能分類 II m ないし III 度、EF<40%、BNP>80 pg/ml を満たす症例 7 例を対象とした。週 1 回の監視型リハビリテーション実施および在宅での低強度レジスタンストレーニングを施行し、前後での運動耐容能、実施の安全性を検討した。その結果、施行前後で peak VO₂ 11±4.5 →12.6±5.3 (p=0.70)、VE/VCO₂:39±7.6 →38.1±9 (p=0.47) と前後で有意な変化は見られなかったが、全例保険期間内のプログラム施行に合併症や監視型および自宅での非監視型リハビリテーションの中断はなかった。

6) 高齢者慢性心不全患者の在宅医療ネットワークの活用に関する研究

在宅医療を受けている 94 名の心不全患者の内訳は、平均年齢 85 歳、NYHA IV 度 22%、独居（日中のみも含む）35%、心房細動 49%、認知症 28% であった。平均観察期間 7.2 ヶ月において、心不全再入院 0%、非心不全再入院 16%、全死亡率 31%（在宅看取り 77%）であった。また 13 例の末期心不全患者に在宅遠隔モニタリングシステムを使用し、9 例が在宅での死亡時まで行った。

7) 重症心不全患者に対する精神的ケアに関する研究

東京女子医科大学病院において 1997 年から 2013 年までに LVAD を装着した末期重症心不全患者のうち、82% に何らかの精神障害を認めた。精神障害の内訳は適応障害が 47%、せん妄が 34%、大うつ病が 18%、睡眠障害が 16%、器質性気分障害が 5% であったが、近年植込み型 LVAD になり、周術期のせん妄が主となってきた。せん妄は原疾患の増悪、合併症の併発などが原因となって生じていた。適応障害やうつ病など、抑うつや不安を主徴とする障害は深刻なストレス状況（特に体外設置型における長期間さらされる拘禁状況、機械に繋がりが生かされているという違和感と不安、死の恐怖など）が関連していた。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究では日本における慢性心不全治療の実態を明らかにして、その問題解決へのモデル開発を行い、その成果は厚生労働省の施策および都道府県地域の医療計画策定に寄与する。実臨床における薬物の使用状況、植込み型除細動器や心臓再同期治療の利点と欠点、費用対効果を示すことは診療報酬改定等での参照となる。さらに今後増加する左室補助人工心臓植込み患者のケアにおける問題を明らかにする。これらの成果は慢性心不全患者に質の高い医療が受けられる環境・支援体制を整えるためにどの分野に重点配分すべきか政策形成過程における重要な基礎情報となる。

一方、高齢化社会で慢性心不全患者が増加するなか、病院完結型の治療は限界があり、心不全への専門性を持った地域での在宅医療ネットワークが必要となる。慢性心不全患者の在宅医療加算、強心薬静注薬やオピオイドを在宅医療で行える環境整備、在宅での運動リハビリテーション法の開発、精神的ケア支援（臨床心理士の介入）による治療アドヒアランスの向上、終末期医療の整備は、在宅医療を掲げる政策に沿った具体策となり、在宅医療水準の向上にもつながる。また、間接的波及効果として、日本循環器学会や日本心不全学会等関連学術団体でのガイドライン策定が前進する。これらから質の高い地域包括型慢性心不全治療法の確立が達成され、慢性心不全患者に最適な医療が提供され、予後および生活の質の改善が得られる。

3. 倫理面への配慮

研究は世界医師会による「ヘルシンキ宣言（2013年改訂版）」および厚生労働省により、平成21年4月1日に施行された「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日全部改正 厚生労働省告）」を遵守する。いずれも東京女子医科大学倫理委員会における審議・審査を経て承認を受けてから行う。被験者である患者本人に研究代表者あるいは研究協力者である医師より倫理委員会にて承認が得られた説明文書を渡し、記載された内容を口頭で詳しく説明する。また資料は人権擁護のため個人を特定できないように配慮する。仮に、この検査を拒否した場合でも、決して患者と医師の信頼関係が損なわれないように配慮する。また、同意したあとでの同意撤回の自由も保障している診療録、検査データ、被験者の同意に関する記録等は当施設において、研究期間終了後3年間、保存する。これらの記録等は監査の請求があれば開示されるが、その秘密は保持される。またこれらの記録等は必要に応じて検索できるように保存する義務がある。さらにこの臨床試験に参加することにより得られた結果は、学会で発表および医学雑誌の掲載を行うが、いずれの場合も、患者のプライバシーに関する個人情報の取扱には厳重に注意し個人を特定できる形での発表等は行わない。本研究に携わるすべての者には、データ取扱者としての守秘義務があるので、個人情報保護に努める。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：4編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Shiga T, Suzuki T, Nishimura K: Psychological distress in patients with an implanatable cardioverter-defibrillator. Journal of Arrhythmia 2013; 29: 310 - 313
- 2) 上塚芳郎、井上忠夫：臨床薬剤経済学。東京：篠原出版新社；2013。1 - 161
- 3) Kobayashi S, Nishimura K, Suzuki T, Shiga T, Ishigooka J: Post-traumatic stress disorder and its risk factors in Japanese patients living with implanatable cardioverter defibrillators: A preliminary examination. Journal of Arrhythmia 2014;30:105 - 110
- 4) Ogiso M, Suzuki A, Shiga T, Nakai K, Shoda M, Hagiwara N: Effect of intravenous amiodarone on QT and T paeak-T end dispersions in patients with nonischemic heart failure treated cardiac resynchronization-defibrillator therapy and electrical storm. Journal of Arrhythmia 2014 (in press)
- 5) Suzuki T, Shiga T, Kuwahara K, Kobayashi S, Suzuki S, Nishimura K, Suzuki A, Minami Y, Ishigooka J, Kasanuki H, Hagiwara N: Impact of clustered depression and anxiety on mortality and rehospitalization in patients with heart failure. Journal of Cardiology 2014 (in press)

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
志賀剛	慢性心不全患者の薬物治療・非薬物治療の実態調査 慢性心不全患者における植	東京女子医科大学 循環器内科	准教授

	込み型除細動器治療・心臓再同期治療の有用性に関するコホート研究		
上塚芳郎	慢性心不全患者における薬物治療・非薬物治療の費用対効果の研究	東京女子医科大学 病院管理学	教授
西中知博	重症心不全患者における左室補助人工心臓植込みの管理およびケアに関する研究	東京女子医科大学 心臓血管外科	助教
上野敦子	慢性心不全患者における心臓リハビリテーション活用と再入院率低下・QOL評価	東京女子医科大学 循環器内科	助教
弓野 大	高齢者慢性心不全患者の在宅医療ネットワークの活用に関する研究	東京女子医科大学 循環器内科 ゆみのハートクリニック	非常勤講師 院長
西村勝治	重症心不全患者に対する精神的ケアに関する研究	東京女子医科大学 神経精神科	講師

研究課題名 大規模コホートを用いた急性心筋梗塞における早期再灌流療法に向けた医療連携システム構築と効果的な患者教育のためのエビデンス構築に関する研究

課題番号 H24-心筋-一般-003

研究代表者 京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 教授
木村 剛

1. 本年度の研究成果

これまで急性心筋梗塞に対する primary PCI では病院到着後バルーン拡張による再灌流が得られるまでの時間 (door-to-balloon time) をいかに短縮するかということに重点が置かれてきた。しかしながら、door-to-balloon time を短縮する取り組みによって door-to-balloon time の短縮には成功したものの、そのことが死亡率の低下には結びつかなかったことが近年報告されている。この事実は、現在の急性心筋梗塞治療においては、病院到着後の虚血時間である door-to-balloon time を短縮するだけではなく、発症から病院到着前の虚血時間も含めた総虚血時間の短縮が重要であることを示唆しているものと考えられる。実際に、我々は本邦における急性心筋梗塞大規模コホート研究 (CREDO-Kyoto AMI Registry) で総虚血時間と長期予後の関係を初めて多施設大規模観察研究で明らかにしている (BMJ 344:e3257, 2012)。また同時に、ガイドラインで推奨されてきた door-to-balloon time 短縮の効果は発症 2 時間以内の早期来院例に限られることを示した。この事実を踏まえると、更なる予後改善のためには総虚血時間の短縮、なかでも虚血時間の大部分を占める発症から病院到着までの時間を短縮することが重要であると考えられる。

そこで本研究は、急性心筋梗塞における発症から来院までの経緯が長期予後に及ぼす影響を評価する目的で計画された。具体的には CREDO-Kyoto AMI Registry に登録されている患者を対象に発症から来院までに関する情報を調査することで、来院形態や施設間搬送における地理的関係の長期予後への影響を検討し、早期再灌流療法に向けた医療連携システムの形成に必要なエビデンスを構築するとともに、救急車による直接搬入を受けなかった症例の患者背景を調査し、救急車による発症早期来院を促す啓発活動の効果的な対象患者を明らかにする。本年度は発症から来院までに関するデータから、施設間搬送の距離を計測するとともに、来院形態による予後の違いを明らかにした。

来院形態による患者背景及び長期予後の違い

発症 24 時間以内に PCI による治療を受けた ST 上昇型急性心筋梗塞 (STEMI) 症例 3942 例を解析対象とした。来院形態は、救急車による直接搬送が 35%、独歩来院が 19%、他院からの搬送症例が 44%であった。

他院からの搬送症例と直接 PCI 可能な参加施設に入院した症例の患者背景を比較すると、他院からの搬送症例は、有意に高齢で、女性の割合が多く、腎機能障害合併例が多かった。その一方で心筋梗塞の既往については、直接 PCI 可能な参加施設に入院した症例で有意に多かった。

血行動態に関しては、心原性ショック症例や IABP、PCPS といった機械的補助を必要とする重症例が直接 PCI 可能な参加施設へ入院した症例に多く含まれていた。

発症から PCI 可能な参加施設に来院するまでの時間は、有意に他院から搬送された症例で遅延していたが (3.5 時間 vs. 1.5 時間, $P<0.001$)、PCI 可能な参加施設に来院してから PCI による再灌流までの時間 (door-to-balloon time) については、他院から搬送された症例のほうが有意に短かった (78 分 vs. 108 分, $P<0.001$)。発症から PCI による再灌流までの時間である総虚血時間については、他院からの搬送症例で有意に遅延していた (5.0 時

間 vs. 3.6 時間, $P<0.001$)。

長期予後に関しては、5 年の総死亡/心不全でみると他院からの搬送症例 26.9%に対して直接 PCI 可能な参加施設に入院した症例では 23.5%と有意に低かった(log-rank $P=0.01$)。

他院から搬送された症例 1725 例のうち、紹介元のデータが収集できなかった 24 例、ドクターヘリで搬送された 76 例を除外した 1625 例について、紹介元の医療機関と搬送された PCI 可能な参加施設の距離を計測したところ、搬送距離は中央値 8.0 (3.8-18.4) km であった。

このうち搬送距離が 10km 以内であった症例と 10km 以上であった症例を比較した。患者背景については、高血圧の既往が搬送距離 10km 以内の症例でやや多く認められた以外には大きな差は認めなかった。

発症から PCI 可能な参加施設に来院するまでの時間は、有意に搬送距離 10km 以内の症例で短い (3.3 時間 vs. 3.8 時間, $P=0.003$) のに対し、PCI 可能な参加施設に来院してから PCI による再灌流までの時間 (door-to-balloon time) については、搬送距離 10km 以上の症例のほうが有意に短かった (72 分 vs. 78 分, $P<0.001$)。発症から PCI による再灌流までの時間である総虚血時間については、搬送距離 10km 以内の症例で有意に短かった (4.9 時間 vs. 5.3 時間, $P=0.03$)。

しかしながら、長期予後に関しては、5 年の総死亡/心不全でみると搬送距離 10km 以内の症例 27.6%に対して搬送距離 10km 以上の症例では 26.8%と両群間に有意な差は認めなかった (log-rank $P=0.89$)。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究によって、本邦における急性心筋梗塞患者の 5 年に渡る長期成績とその特徴が示された。そのなかで梗塞前狭心症の頻度や独居であることの長期予後への影響などが明らかになった (平成 25 年度報告)。また、PCI 可能な医療機関が多いとされる本邦においても、約 4 割の STEMI 患者が直接 PCI 可能な搬送されず、他の医療機関を経由して PCI 可能な施設へ搬送されている実態が明らかとなった。また、こうした他院からの搬送症例では直接搬送された症例に比べて再灌流までの時間が遅延し、長期の臨床予後が不良であることも明らかとなった。しかしながら、他院からの搬送症例の詳細を検討すると、施設間搬送距離は中央値で 8 (3.8-18.4) km であり、本邦の実臨床のなかで STEMI 患者が施設間搬送を要する際には比較的近隣の PCI 施行施設に適切に搬送されている実態が明らかとなった。本研究では、施設間搬送距離が短い症例が多かったためか、搬送距離の違いによる臨床予後の差は明らかではなかったが、直接搬送された症例に比較して他院からの搬送症例では総虚血時間が長く、臨床予後も不良である点を踏まえると、急性心筋梗塞症例の救急車による PCI 可能な医療機関への直接搬送の割合を増やす試みや PCI 非施行医療機関における、来院から PCI 可能な医療機関への搬送までの時間 (door-in door-out time) を短縮する試みが更なる総虚血時間の短縮及び長期予後の改善のために重要であると考えられる。

3. 倫理面への配慮

本研究は、「ヘルシンキ宣言の最新版」、または「臨床研究に関する倫理指針 (平成 15 年厚生労働省告示第 255 号、平成 20 年 7 月 31 日全面改訂)」のうち、患者の保護が最大となるほうに準拠して実施する。参加各施設は研究の開始に先立ち各々の施設での倫理委員会の承認を得ることとする。

プライバシーの保護について、診療録、検査データ、被験者の同意に関する記録等は当該医療機関において、また、症例報告書およびそれに準ずる書類は京都大学内のデータセンターにおいて、それぞれ保存する。これらの記録等は監査の請求があれば開示されるが、その秘密は保持される。本研究に携わるすべての者には、データ取扱者としての守秘義務があるので、個人情報保護のために最大限の努力を払うことを原則とする。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：2編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Taniguchi T, Shiomi H, Toyota T, et al. Effect of preinfarction angina pectoris on long-term survival in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2014 Oct 15;114(8):1179-86.
- 2) Nakatsuma K, Shiomi H, Watanabe H, et al. Comparison of long-term mortality after acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention in patients living alone versus not living alone at the time of hospitalization. Am J Cardiol. 2014 Aug 15;114(4):522-7.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
木村 剛	研究計画作成及び実施等研究 の総括	京都大学大学院医学研究科 循環器内科学	教授
堀江 稔	研究計画の立案及び実施	滋賀医科大学呼吸循環器内科	教授
中川 義久	研究計画の立案及び実施	天理よろづ相談所病院 循環器内科	部長
古川 裕	研究計画の立案及び実施	神戸市立医療センター中央市民病院 循環器内科	部長

研究課題名 重症循環器疾患等に関する医療内容の評価に資するデータレジストリシステムの構築

課題番号 H25-循環器等(生習)-一般-027

研究代表者 国立大学法人大阪大学 大学院医学研究科 教授
嶋津 岳士

1. 本年度の研究成果

研究初年度である平成 25 年に構築した、各種重症循環器疾患に対する医療内容の評価するために必要な項目を網羅したコアレジストリ (CR) について、主たる研究機関である大阪大学にて倫理委員会の承認を受けた上で、モデル地域である大阪府泉州地域 (対象人口約 90 万人) にてパイロットスタディ (PS) を開始した。PS 開始に当たっては、対象地域の人口を網羅すべく、地域の主たる医療機関 8 施設に研究への参画を呼び掛けており、対象施設の参加が得られると、年間約 4 万件を超える地域の全救急搬送症例を網羅する大規模なレジストリとなる。しかし、多数症例の登録を求められる医療機関との調整は容易ではなく、平成 26 年 11 月の時点では、4 施設の参加で PS をスタートすることとなった。残りの医療機関についても、本研究の趣旨にご理解をいただいております、参画の方向ではあるが、入力担当者をどうするか、入力に必要な情報をどのように医療記録から抽出するかなど、現場の負担を軽減しつつ、医療内容の評価に資するデータを得るために、引き続き調整を続けている。PS への研究協力機関でのやり取りを通じ、データレジストリへの参画に当たっての現場の負担感が非常に大きいことが明らかとなった。データ入力に当たっての負担、障壁の軽減が地域を網羅した救急レジストリの構築には不可欠であるため、障壁、課題を抽出し、解決策を探るためのアンケート調査を実施することとした。アンケート調査については、PS 対象地域だけでなく、研究分担者らの協力を受けて全国的に実施し、幅広く課題を明らかにする。引き続き、PS の運営を通じて CR システムの改修を進め、全国展開可能な CR の標準化を図っていく予定である。集計されるパイロットデータについては、心筋梗塞、脳卒中、病院前心停止、小児救急医療、高齢者救急医療に関わるワーキンググループ毎に、医療内容の評価に資する内容か否か検討を加える予定である。また、モデル地域内の一部医療施設にて、DPC データとの連携を試みる予定である。

病院前心停止については、昨年度に引き続き、消防機関の救急蘇生統計をベースに、日本救急医学会と連携を図り、病院前後の蘇生記録を連結できるレジストリの構築、学会主導でのコアレジストリ枠組み作りを進め、平成26年6月より全国での登録を開始した。平成26年9月末時点で、全国の救命救急センターを中心に、60を超える医療機関から参加の申し出があり、48施設が倫理委員会の承認を受けて登録を開始した。年間1万件を超える大規模なレジストリに発展する見込みである。病院外心停止例の登録については、地域を網羅するPSの実施地域として、函館市では体制を構築し、症例登録を進めるとともに、前述の大阪府泉州地域でも準備を進めている。

PSおよび学会との連携を勧めるとともに、CR設計に当たって、視察を行った重症循環器疾患に対するレジストリを有する先行地域である米国アリゾナ州、ワシントン州の研究者らと情報を交換し、運用に当たっての課題解決を進めるとともに、今後の展望について意見交換を行った。また、アメリカ心臓協会学術集会 (AHA Scientific session2014) においても同種のレジストリ運用に関わる情報収集に努めた。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

地域の救急医療の質を評価するためには、地域全体を網羅したレジストリの存在が欠かせないが、現実には、地域を網羅し、全救急症例を登録するレジストリは、登録、データの整備、解析等に膨大な労力とコストを要し、その運営、維持は容易ではない。本研究で多方面にわたる専門家のコンセンサスを得て絞り込んだコア項目を含むレジストリを地域網羅的に収集することができれば、地域の救急医療の客観的評価に基づく質改善を実現することができる。このようなレジストリは、世界的にもほとんど実現しておらず、日本のみならず、世界的に価値の高いものになると期待される。

PS地域でのコアレジストリへの呼びかけ、日本救急医学会と連携した、心停止レジストリの全国展開を通じて、多くの課題が明らかとなっており、今後、コアレジストリを全国的に発展させるに当たっての課題の抽出、整理を行う。本研究で構築するレジストリを維持、発展させるためには現場負担の軽減、レジストリで得られる成果の現場レベルも含めた共有が不可欠であり、DPCデータとの連携、医療評価のための対象症例の効率的絞り込み、得られたデータを用いた登録参加施設へのベンチマーキングの提供などの検討・準備を進め、最終年度に報告をまとめる予定である。

3. 倫理面への配慮

- ・研究者は世界医師会ヘルシンキ宣言を遵守し、疫学研究に関する倫理指針に沿って研究対象者の個人の尊重と人権を守る。
- ・医療・介護関係事業者における個人情報 の適切な取扱いのためのガイドラインを遵守し、患者個人情報の取り扱いに細心の注意をはらって実施する。
- ・研究実施にあたっては、研究者の所属機関・施設の倫理委員会、および研究参加施設の倫理委員会より承認を得る。
- ・解析用データベースの作成に当たって個人同定情報を削除する。
- ・研究内容について、対象地域の大学、研究参加施設のホームページ等での情報公開を行う。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：2編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Kitamura T, Morita S, Kiyohara K, Nishiyama C, Kajino K, Sakai T, Nishiuchi T, Hayashi Y, Shimazu T, Iwami T, for the Utstein Osaka Project. Trends in survival among elderly patients with out-of-hospital cardiac arrest: a prospective, population-based observation from 1999 to 2011 in Osaka. *Resuscitation* 2014;85(11):1432-1438.
- 2) Sakai T, Kitamura T, Iwami T, Nishiyama C, Tanigawa-Sugihara K, Hayashida S, Nishiuchi T, Kajino K, Irisawa T, Shiozaki T, Ogura H, Tasaki O, Kuwagata Y, Hiraide A, Shimazu T. Effectiveness of prehospital Magill forceps use for out-of-hospital cardiac arrest due to foreign body airway obstruction in Osaka City. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2014;22(1):53

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
嶋津岳士	研究統括	大阪大学医学系研究科・救急医学(大阪大学)	教授
木村 剛	心筋梗塞レジストリの開発 と関連学会との連携	京都大学医学研究科・循環器内科(京都大学)	教授
坂本哲也	脳卒中レジストリの開発と 関連学会との連携	帝京大学医学部・救急医学・蘇生学(帝京大学)	教授
飯原弘二	脳卒中レジストリの開発と 関連学会との連携	九州大学大学院医学研究院・脳神経外科(九州大学)	教授
森村尚登	システムおよび分析エンジ ンの設計・開発	横浜市立大学大学院医学研究科救急 医学(横浜市立大学)	教授
清水直樹	コアレジストリの構築と小 児救急データとの結合	東京都立小児総合医療センター・救命 集中治療部(都立小児総合医療センタ ー)	部長
織田 順	コアレジストリの構築と病 院データとの結合	東京医科大学・救急・災害医学分野(東京医科大学)	准教授
石見 拓	心停止および心筋梗塞レジ ストリの開発とプレホスピ タルデータとの結合	京都大学環境安全保健機構附属健康 科学センター・予防医療学(京都大学)	准教授
大田祥子	システムおよび分析エンジ ンの設計・開発	一般社団法人 HIMAP(ハイマップ) (一般社団法人 HIMAP)	代表理事
丹野克俊	コアレジストリの構築とプ レホスピタルデータの統合	札幌医科大学救急医学講座・救急医学 (札幌医科大学)	講師
川内敦文	倫理・公衆衛生学的検討	高知県健康政策部医療政策課・医療行 政(高知県)	課長
北村哲久	統計学・疫学的検討	大阪大学大学院医学系研究科社会環 境医学講座・臨床疫学(大阪大学)	助教

研究課題名 成人先天性心疾患の診療体系の確立に関する研究

課題番号 H24-循環器等（生習）-一般-O10

研究代表者 独立行政法人国立循環器病研究センター 小児循環器部 部長
白石 公

1. 本年度の研究成果

近年の医療技術の進歩により、先天性心疾患患者の多くが成人期に達するようになった。現在日本には約40万人の成人先天性心疾患患者（ACHD）が存在し、毎年約1万人ずつ増加している。患者は年齢面から小児科施設で受け入れが困難な一方、複雑な血行動態から内科施設でも受け入れが敬遠され、行き場を失っている。また患者の多くは年齢を重ねるにつれて遺残病変や続発症から新たな問題を引き起こす。女性では、妊娠や出産に際して心臓へ大きな負担を伴う。本研究は成人先天性心疾患患者が安心して診療を受ける体制を1日も早く確立し、その生命予後と生活の質の向上させることを目的とする。

本年度の研究では、循環器内科および小児循環器に向けた成人先天性心疾患の臨床研修プログラム、専門スタッフ養成のためのトレーニングプログラムを推進した。また日本循環器学会に新たに設立された「成人先天性心疾患部会」と共同し、循環器内科医からみた診療体制の問題点、診療体制の構築に向けた対策、教育啓蒙活動を行った。また、患者の実態調査、とくに複雑先天性心疾患の現状調査（フォンタン術後患者、先天性心疾患合併妊娠出産）を押し進めた。最後に、成人先天性心疾患患者診療に対する保険医療制度の見直し、難病指定に向けた準備、社会保障制度の改善にも着手を開始している。

1) 循環器内科医の参加促進（ACHD ネットワークの構築）

循環器内科医が主体である欧米諸国と異なり、日本では成人先天性疾患診療に参加している循環器内科医の数は極めて少ない。小児科医から内科医への診療移行が効率よく行われていないことが理由である。一部の複雑先天性心疾患を除いて、血行動態の安定した患者では、循環器内科医が診療に当たることが適切である。それにはできるだけ多くの循環器内科医の診療参加が必要であると同時に、小児科医は患者を内科医に診療移行する必要がある。そこで研究班では、循環器内科医、とくに若手医師の参加を進めるために、自治医大永井良三学長に委員長を依頼して、循環器内科医による「ACHD ネットワーク」を立ち上げた。下図左に掲げた条件のもと、2014年7月現在で全国32施設（下図右）が参加し、診療体制を構築しつつある。本研究班およびACHD ネットワーク、日本循環器学会成人先天性心疾患部会などで、教育啓蒙活動と診療体制の確立に向けた努力を継続している。

基幹施設の基準案

1. 循環器内科が診療の意向がある。
2. 小児循環器内科医が1名（～2名）以上いる。
3. 小児心臓血管外科医が1名以上いる。
4. 現時点でACHD専門外来を有する、または設置の意向がある。
5. 心カテーテル検査・不整脈・断層心エコーを専門とする医師がいる。
6. 成人心疾患患者に対する十分な検査・治療経験がある。
7. MR、3DCTなど必要な設備がある。
8. 産科・精神科・脳外科・ICUがある。

以上の基準で全国の循環器内科施設に診療開設の可能性を調査
循環器内科による基幹施設「ACHDネットワーク」を設立準備中

国立循環器病研究センター「成人先天性心疾患の診療体系の確立に関する研究」

ACHD循環器内科診療ネットワーク 現在32 主要施設の参加（2014年7月）

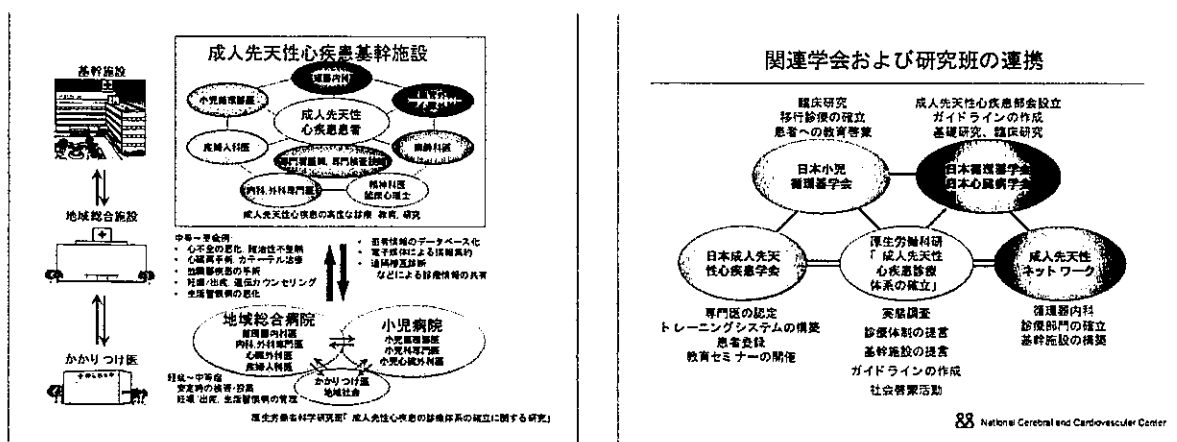
- ★ 2011年12月ACHD循環器内科ネットワーク参加施設
- ★ 2012年6月ACHD循環器内科ネットワーク参加依頼施設
- ★ 2013年6月ACHD循環器内科ネットワーク参加依頼施設
- ★ 2013年8月以降ACHD循環器内科ネットワーク参加依頼施設



国立循環器病研究センター「成人先天性心疾患の診療体系の確立に関する研究」

2) 集学的診療グループの形成

成人先天性心疾患の診療は、これまでに述べたような病態の複雑さと患者の特殊性から、循環器内科医と小児循環器医を中心とした複数科から構成された診療グループによって継続して実施することが望ましい。成人期に達した先天性心疾患患者の抱える問題は血行動態異常にとどまらず、生活習慣病の発症（肥満、高血圧、糖尿病、動脈硬化）、悪性疾患、脳血管/脳神経疾患、呼吸器疾患、消化器疾患、肝疾患、腎泌尿器疾患、内分泌疾患、精神心理的問題、社会経済的問題、女性での妊娠出産の問題など多岐にわたる。したがって、小児循環器医や循環器内科医、心臓血管外科医のみならず、各分野の内科専門医、外科専門医、産婦人科医、麻酔科医、精神科医、専門看護師、心理療法士、専門超音波技師、ソーシャルワーカー他による専門チームによる医療体制が必要となる（下図左）。しかしながら、医療従事者が大幅に不足している現在の日本の医療施設において、これだけの専門性の高い人員を最初から一同に集めてチームを形成することは極めて困難である。まずは特定の循環器内科医もしくは小児循環器医が専任リーダーとなり、成人先天性診療に熱意のある各分野の医師が併任する形でグループを形成して実際の患者の診療にあたり、ケースカンファレンスや勉強会を重ねて実体のあるグループに育て上げることが現実的である。研究班では、関連学会と連携して関連した多種多様の問題に取り組んでいる（下図右）。



3) 専門医制度の確立に向けた研究

このような診療体制の確立には、循環器内科医の参加を促すとともに、そのインセンティブを高めるために、成人先天性心疾患の認定医もしくは専門医の制度が必要になる。現在厚生労働省研究班および日本成人先天性心疾患学会において、そのあり方について議論がなされている。欧米のシステムを参照した案として、

Level 1: 成人先天性心疾患患者の初期対応ができ、専門施設に紹介できるレベル

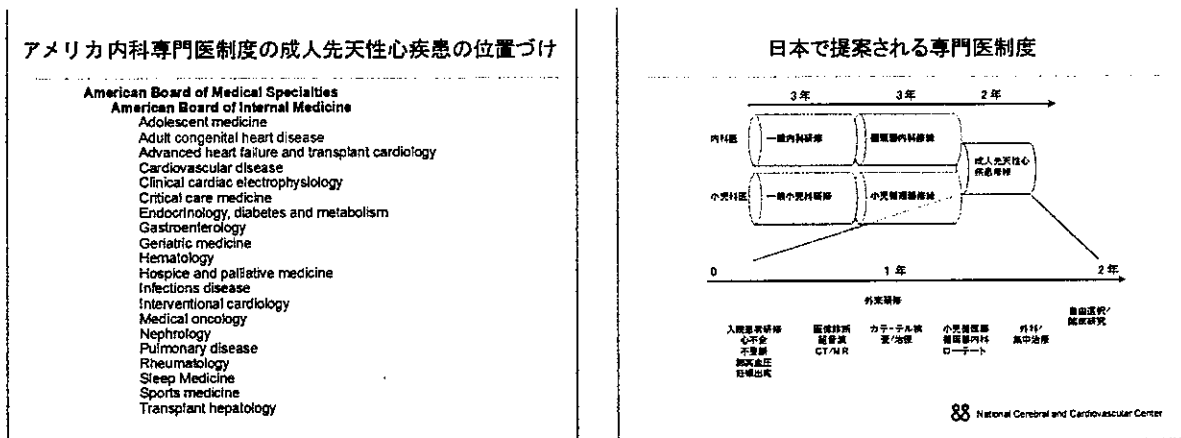
Level 2: 患者の日常診療ができるレベル（専門施設で数ヶ月程度の研修が必要）

Level 3: 患者を専門的に診断治療できるレベル（専門施設で2年程度の研修が必要）

などに分けて考える方向で議論を行っている。

アメリカ合衆国には既に100万人を超える成人先天性心疾患患者が存在し、早くからその診療体制や診療移行が議論されてきた。現在20数カ所の成人先天性心疾患の修練プログラムを有する施設が存在して専門診療が行われているが、将来全土で150の専門施設の開設を目指して、施設基準や専門医制度確立の準備が進んでいる。2012年には成人先天性心疾患がアメリカ医学専門医機構における「内科専門医」の1つとして認められた（下図左）。2015年より専門医試験が開始される。循環器内科医および小児循環器医専門医の資格を得た後、2年間の成人先天性心疾患専門コースを修練して専門医試験を受ける。専

門性が高い内容であり、これまで示されてきた Level 3 に相当する。日本でも、まず成人先天性心疾患診療の基礎を築いた上で、近い将来に専門施設の認定と専門医制度の確立が必要になるので、現在我々研究班と各学会の共同作業で、準備を進めている（下図右）。



4) 患者の社会保障の充実に向けた活動

中等症および重症の先天性心疾患患者では、成人期以降も新たに出現する心不全や不整脈に対する内服、経過観察のためのカテーテル検査、CT や MR などの画像検査、再手術などの高額医療の対象になる可能性が高い。しかしながら系統的な医療費補助制度はこれまでになく、難治性疾患の対象にも入っていなかった。これら患者の医療保障制度を改善するために、日本循環器学会、日本小児循環器学会、成人先天性心疾患学会、厚生労働省と連携し、広く活動を行っている。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

現在までに ACHD ネットワークの広がりとともに全国に成人先天性心疾患診療を行う基幹施設が開設しつつある。日本循環器学会や日本心臓病学会でも成人先天性心疾患のセッションが増え、全国の日循地方会でも教育講演も行われるようになり、学会レベルで盛り上がり感じられるようになった。最終的に欧米と同様に人口 250 万人に 1 施設、全国で約 50 施設の基幹施設を確立し、さらには指定された基幹施設において外来および入院加算などを取得することで施設のインセンティブも高めるようにして、患者の便宜を図る予定である。また若い内科医師、看護師、臨床検査技師への教育セミナーの開催や啓蒙活動をこれまで以上に押し進め、一人でも多く成人先天性心疾患診療分野への参加を促す予定である。さらには学会との共同作業で専門医制度をできるだけ早く準備確立し、参加した若い医師にインセンティブが与えられるよう制度の準備を進める予定である。

3. 倫理面への配慮

本研究における患者情報の収集や患者登録に関しては、各医療機関の倫理委員会の承認を得ることを原則とする。病名や病歴情報の収集は、対象患者の承諾が得られた場合のみ行うこととする。研究では患者の人権に十分に配慮し、病歴等のデータは匿名化した上で国立循環器病センターにおいて厳重に管理するものとする。守秘および盲検性を厳守するため、臨床データならびに組織保管者は検査実施者には番号で通知し、提供者のいかなる個人情報も漏出しないように細心の注意を払う。情報をパソコンで管理する際には、ネットワークから隔離された状態で管理する。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：4編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Ochiai R, Yao A, Kinugawa K, Nagai R, Shiraishi I, Niwa K. Status and future needs of regional adult congenital heart disease centers in Japan. Circ J. 2011;75:2220-7.
- 2) 白石公. 成人先天性心疾患の診療体系の確立をめざして. 京府医大誌 2014;123:711-722.
- 3) 丹羽公一郎. 成人先天性心疾患の現状と今後の方向性. Cardiovasc Anesthesia 2014;18:1-8.
- 4) 丹羽公一郎. 成人先天性心疾患の診療体制の構築. 循環器内科. 2014;75:135-141.
- 5) 落合亮太, 八尾厚史, 永井良三, 丹羽 公一郎, 白石 公. 成人先天性心疾患対策委員会参加施設における診療実態. 日本成人先天性心疾患学会雑誌. 2014 in press.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
白石 公	診療体制の構築	国立循環器病研究センター・小児循環器部(国立循環器病研究センター)	部長
市川 肇	先天性心疾患の心臓外科診療体制の構築	国立循環器病研究センター・小児心臓外科(国立循環器病研究センター)	部長
安田 聡	循環器内科診療体制の構築	国立循環器病研究センター・心臓血管内科(国立循環器病研究センター)	部門長
森崎 隆幸	遺伝カウンセリング診療体制の構築	国立循環器病研究センター・分子生物学部(国立循環器病研究センター)	部長
中西 宣文	循環器内科診療体制の構築	国立循環器病研究センター・肺高血圧先端医療学研究部長(国立循環器病研究センター)	部長
大内 秀雄	複雑先天性心疾患の遠隔期調査	国立循環器病研究センター・小児循環器部(国立循環器病研究センター)	医長
池田 智明	先天性心疾患合併妊娠出産の診療体制の構築	三重大学医学部・産婦人科(三重大学医学部)	教授
中西 敏雄	日本小児循環器学会との連携(学会理事長)	東京女子医科大学・循環器小児科(東京女子医科大学)	教授
丹羽 公一郎	日本成人先天性心疾患学会との連携(学会理事長)	聖路加国際病院・心血管センター・循環器内科(聖路加国際病院)	部長
賀藤 均	小児科および内科的診療体制の構築、患者調査研究	国立成育医療研究センター・器官病態系内科・循環器科(国立成育医療研究センター)	病院長
八尾 厚史	日本循環器学会との連携	東京大学医学部・保健健康推進本部(東京大学医学部)	特任講師
赤木 禎治	成人先天性心疾患カテーテル治療調査	岡山大学附属病院・循環器疾患治療部(岡山大学附属病院)	准教授
市田 藍子	成人先天性心疾患専門医教育制度の確立	富山大学医学部附属病院・小児循環器内科	病院教授
松井 三枝	臨床心理学的診療体制の構築	富山大学大学院医学薬学研究部(医学)・心理学	准教授

研究課題名 脳卒中や心筋梗塞に関する医療連携構築に関する研究

課題番号 H25-心筋-一般-001

研究代表者 日本医科大学大学院医学研究科救急医学分野 教授

横田 裕行

1. 本年度の研究成果

救急医療体制の課題である医療連携をより機能的に行うために、救急疾患の代表である脳卒中や心筋梗塞等を中心に病院前から急性期、回復期・維持期への連携のあり方を検討した。平成25年度の本研究で明らかとなった脳卒中や心筋梗塞等の医療連携の現状把握と課題の抽出を行い、病院前、急性期から維持期・回復期に至る連携体制を考察した。そのため、各研究者が①救急医療機関への医療連携分科会、②心筋梗塞連携分析分科会、③脳卒中連携分析分科会、④プレホスピタル連携分科会、⑤医療連携ICT分科会を組織し、課題を抽出した。その結果、それぞれの分科会で以下のような点が明らかになった。

①救急医療機関への医療連携分科会

・行岡班：

救急医療で注目されている奈良県のシステム（e-MATCH）、および佐賀県・救急医療情報システム（99さがネット）に関して検討した。これらが従来のシステムと異なる点は、救急隊員および病院の入力情報がリアルタイムに関係者に共有され、救急指令センターが把握していた情報が、現場の救急隊員だけでなく、救急医療機関にも即時的にそれらの情報が共有できることである。しかし、これらのシステムでも未だ病院内医療データと病院前のデータをリンクすることに関しては整備が進んでいない。このデータリンクは、将来的に救急医療施設間の連携の質向上に資するものと考えられた。

・横田班：

上記で指摘した病院前の情報と医療機関のデータの連携に関して横田班は現在最も進化していると言われる埼玉県北部で導入された「とねっと」に関しての調査、検討を行った。

「とねっと」は、病院前救護の情報と医療機関での情報共有、さらに地域医療連携、地域完結型医療の実現と救急・災害医療時の連携をスムーズにし、地域包括ケアを円滑にする可能性を有している。そのため、患者に対する医療サービスを医療施設の特徴に合わせた分担、中核病院の負担軽減、先端検査機器を地域での共有、検査・画像結果の共有に大きく寄与している。注目すべきはシステム自体が常に機能の拡充等を行っており、中核病院および診療所が利用している各検査会社の協力もあり、検査結果の供覧がシステム上でできるようになった。本システムは、総務省の地域ICTの成功事例として採用されている。

・織田班：

救命救急センターへの長期入院の要因、転院阻害要因に関して考察し、高度救急医療機関における地域連携の問題点に関して検討をした。方法としては研究分担者が開発したABCD-INR-FTアプローチで解析を行った。

②心筋梗塞連携分析分科会

平成23年5月より福岡市内の6基幹病院で試験運用が開始されている「福岡市医師会方式急性心筋梗塞地域連携パス」の運用状況をまとめ、同地域の脳卒中や大腿骨頸部骨折の地域連携パスと比較した。その結果、運用が当初の計画通り進んでいないことが明らか

になったが、その要因を検討している。

③脳卒中連携分析分科会

急性期脳卒中患者の転院阻害要因を検討するため、それらの患者看護・介護状況を検討するため、これらに関わる看護師 30 名（有効回答を 28 名）を対象に調査を行った。その結果、セルフケア関連の行為が 24 項目、それに関連した医療行為が 10 項目、家事に関連した行為が 11 項目、医療関連行為が 2 項目、日常生活行為等にかかわらない医療行為が 18 項目、全 65 項目の項目が選定された。医療処置項目は関連した医療行為を含めると 30 項目であった。項目（行為）毎の平均時間と平均頻度を表示しその合計の時間と最大の頻度を要介護者毎に示した。

④プレホスピタル連携分科会

病院前の消防機関情報、病院到着後の医療機関情報をそれぞれ入力し、連結することのできるシステムを運用し、情報の入力状況、質を検討した。その結果、1)病院前情報に関してはほぼ全例がシステム入力されており、消防機関による救急搬送傷病者のデータ登録の精度の高さが確認できた。2)病院搬送後のデータも、地域内の対象医療機関に搬送されたもののうち、8割を超える傷病者の情報が連結できた。3)救急搬送傷病者の約3割が入院に至っており、入院傷病者のデータ精度は高いことが示唆された。4)病院前情報と病院後情報の連結によって、救急医療の現状を把握し、救急対応の評価を行う際の一つの指標となり得ることが確認できた。

⑤医療連携ICT分科会

大阪大学医学部附属病院高度救命救急センター（以下、阪大病院救命センター）と外部の救急医療施設（大阪府下の二次・三次救急医療機関、計 9 施設（平成 24 年度））を高解像度（HD）ビデオ会議システムによって結び、遠隔医療支援を行った。平成 22 年～25 年度に二次・三次救急医療機関（機関数は 6～9 施設）からの相談件数は 119 例で、そのうち循環器疾患（心臓・大血管疾患）は 55 例、中枢神経疾患（脳卒中）14 例であった。これらの相談は手術適応の有無や阪大病院での特別な治療の可否（心臓血管外科手術や重症軟部組織感染症など）などの治療方針に関するものが大半で、HD カメラを用いた精細な動画所見が有用であった。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

①救急医療機関への医療連携分科会

救急隊が関与する救急現場では救急出場→現場での対応→搬送先選定→搬送という流れで業務を行う。この際、脳卒中や心筋梗塞等に代表される疾患では、各救急隊は情報を指令センターに報告し、そこで情報を集約的に管理し、搬送先の決定に指示・指導するという形式をとる。この際に、救急隊、指令センター、医療機関の間での情報共有（「見える化」）は、地域の救急医療状況の即時的な共有に他ならず、各ユニット（救急隊・指令センター・医療機関）のその時点での地域内の立ち位置を示すものである。そのような意味から、奈良県・佐賀県が先鞭をつけた救急医療の「見える化」、埼玉県北部に位置する加須市を中心に 9 市町で組織している埼玉利根保健医療圏地域医療ネットワークシステム「とねっと」は圏内の約 100 医療機関を一つの病院として考え、病院前、急性期を治療を担当する医療機関、維持期、慢性期を担当する機関を連携するシステムとして、将来的な

モデルとして注目されるべきである。

急性期医療機関の代表である救命救急センターから二次医療機関、療養型医療機関への転院の際の阻害要因を検討した。気道、呼吸、循環、意識レベルの安定化のほか、炎症感染、栄養管理、安静リハビリ、家族患者対応、退院転院転床調整の解決が重要であることが明らかとなった。

②心筋梗塞連携分析分科会

心筋梗塞医療連携パスが普及しない理由として脳卒中や大腿骨頸部骨折と異なり、診療報酬上の保険点数が算定されておらず、急性心筋梗塞の地域連携パスを使っても、インセンティブもないことがその要因ではないかと考えられた。また、地域連携パスが急性期病院の視点から作成され、それ回復期、維持期の医療機関では使いづらい点があった可能性があった。

③脳卒中連携分析分科会

家族が脳卒中後遺症を有する要介護者を受け入れることができるか否かの意思を決定する際に、家族が在宅療養を検討する際に、想定される介助項目を具体的に示し、介護に要する時間とその頻度の概数を表示することが重要である。それを具体的に表示することで、速やかな退院を支援、患者家族と医療施設の担当者がともに情報を共有することが容易となり、地域全体で在宅療養支援が可能となる。一方、地域の介護施設に対して施設入居者が救急医療機関に入院した施設入居者の療養支援について調査を行った結果、1)介護施設では判断・対処が難しい場合が多く、救急要請をしている実態、2)急変時の対応について施設ごとに様々で、マニュアルの有無、急変時の救急要請や先方病院への連絡、対処方法の標準化を図る必要があること、3)協力病院・提携病院の特に夜間休日の対応が難しいことが明らかとなった。超高齢化社会を迎え介護施設の増加が予測されるが、それに伴って施設入居者の救急要請も増加し、救急病院への負荷も大きくなると考え、救急医療機関との新たな連携の必要性が明らかとなった。

④プレホスピタル連携分科会

消防機関の救急活動記録と医療機関情報の有機的連携方法のデータ項目は診断分類を救急領域の評価に即し、緊急度が評価可能なものへ変更する必要がある、疾患別に転帰を確認し、入院後の転帰についての情報も収集する必要があると考えられた。

⑤医療連携 ICT 分科会

地域連携の一形態としての救急医療施設間での遠隔医療支援に関する系統的な検討はなされていない。大阪大学高度救命救急センターに相談のあった134件について検討すると、神経疾患（脳卒中）、および循環器の疾病だけでなく外傷に対応できる体制を整備することが望ましいと考えられた。ICTによる遠隔医療支援は三次救急医療施設に対しても、不必要な転送を回避すると同時に、偏在する専門医資源を補完する上で有効に機能した。また、ICTを使用した医療連携では画像所見が重要となる意味で、画像機器の進歩に応じた機器の導入も重要であることが明らかとなった。

3. 倫理面への配慮

個人情報扱う際には個人情報保護法や臨床研究、疫学研究に関する倫理指針に基づ

き、各施設での倫理委員会の審査と承諾を経て実施した。また、本研究にあたり各研究者は個人情報に関するデータについて医療機関や施設、医療圏の地域連携協議会等内で分析することを原則とするが、研究者がパス運用データやアンケートデータを扱う場合には、個人情報保護法、疫学研究に関する倫理指針に基づき匿名化したデータセットを用いて分析した。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：3編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) 横田裕行：高齢者救急集中治療と終末期医療．救急医学 2014；38(9):1058-1064
- 2) 横田裕行：救急医療の現状と課題：特に高齢者救急医療を中心として～．エマージェンシー・ケア別冊「救急医療の達人に学ぶ！vol.2」．MCメディカ出版；2014.3-29
- 3) 織田順：日本外傷データバンクデータを用いた医療リソース消費の解析．外傷登録，日本外傷データバンク－外傷診療の標準化と質向上のために．へるす出版；2013. 103-106
- 4) 行岡哲男：救急医療 最近の動向．今日の治療指針2012．医学書院；2012.7-8
- 5) 石見拓：学校における救急措置 - AED の設置・管理から自動・生徒に対する心肺蘇生教育まで．予防医学 2012;54:49-54

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
横田裕行	救急医療機関への医療連携の課題と研究総括	日本医科大学大学院医学研究科外科系救急医学分野・救急医学(日本医科大学)	教授
織田 順	救急医療における連携サイクルの問題分析	東京医科大学・救急・災害医学分野 (東京医科大学)	准教授
行岡哲男	連携における救命救急センターのあり方の提言	東京医科大学・救急・災害医学分野 (東京医科大学)	教授
高橋真冬	脳卒中症例の効果的な地域医療連携の普及方策と将来予測に関する研究	青梅市立総合病院・神経内科(東京医科歯科大学臨床教授) (青梅市立総合病院神経内科)	部長
小池城司	心筋梗塞症例に効果的に医療提供を行うための現状把握と将来予測に関する研究	福岡市医師会成人病センター(九州大学大学院医学研究院循環器内科学特任准教授) (福岡市医師会成人病センター)	部長
嶋津岳士	医療連携ITの効果的・経済的な運用と普及に関する研究	大阪大学大学院医学系研究科救急医学・救急医学(大阪大学大学院)	教授
石見 拓	プレホスピタルデータと病院情報の共有による連携促進と効果検証	京都大学環境安全保健機構附属健康科学センター・予防医療学 (京都大学環境安全保健機構附属健康科学センター)	准教授

研究課題名 患者データベースに基づく糖尿病の新規合併症マーカーの探索と
均てん化に関する研究—合併症予防と受診中断抑止の視点から
課題番号 H25-循環器等(生習)—一般-016
研究代表者 独立行政法人 国立国際医療研究センター 糖尿病研究部 部長
野田 光彦

1. 本年度の研究成果

(1) 未受診者・受診中断者抑制方策の検討

1-A. 受診中断抑制のための介入マニュアルの作成

昨年度(平成25年度)に施行した糖尿病予防のための戦略研究の課題の一つであるJ-DOIT2の受診中断者に対するアンケート調査の結果解析と文献レビューにより、「糖尿病受診中断対策包括ガイド」およびそれを要約した「糖尿病受診中断対策マニュアル」を作成し、本年度に公表した(http://ncgm-dm.jp/renkeibu/hashin_1.html)。また、これに基づく啓発活動も行っている。

さらに、J-DOIT2の追解析として、介入による診療の質の向上に関する論文を欧州糖尿病学会誌 *Diabetologia* に投稿中である。受診中断理由の主成分分析に関しても追加解析を行っている。

1-B. 未治療者減少のための介入マニュアルの作成

昨年度に施行した各地方自治体への聞き取り調査の結果をまとめ、それに基づき提言の作成に着手している。

1-C. 糖尿病標準診療マニュアルの拡充

本年度の4月1日、10月1日に、それぞれ改訂9版、10版の「糖尿病標準診療マニュアル(一般診療所・クリニック向け)」を改訂作成し、公開した。

1-D. 糖尿病標準診療マニュアルの検証

「糖尿病標準診療マニュアル」の検証研究(略称:SEAS-DM)については、全国5地区(千葉市医師会、足立区医師会、北九州市小倉医師会、松本・塩尻地区、徳山・宇部・小野田地区(本年度より徳山地区と宇部・小野田地区を合わせて1地区としてカウントしている))での1年間の追跡期間を昨年度終了し、今年度4月に入ってデータ収集を完結した。得られたデータのクリーニングを行い、疎解析の結果について5地域での報告会を行った。

(2) 合併症の新たなマーカー探索による受診中断予防策の検討

2-A. 合併症臨床マーカーの探索(患者コホートによる実態把握)

National Center Diabetes Databaseを拡充し、平成26年9月末までに8施設で合計9,015名の患者の診療情報を収集した。平成17年から平成21年までの登録者の心血管リスク因子(血圧、脂質、HbA1c値)および降圧薬、脂質異常症治療薬、血糖降下薬の使用状況についての集計を行い、その結果を平成25年5月の日本糖尿病学会年次学術集会にて発表した。現在平成25年までの情報を集計中である。

2-B. 合併症バイオマーカーの探索

定量プロテオミクス解析によりSERPINA3は2型糖尿病患者において血清濃度が健常対照群に比べ有意に上昇しており、*in vitro*の解析でも血管内皮細胞の透過性亢進作用を有することを見出した。また、1000名規模の糖尿病患者から横断的に臨床検体と臨床情報の収集を行って尿検体のプロテオーム解析で同定した数種の蛋白質について、糖尿病腎症

の発症・進展の予測因子として、その検出方法を特許出願中である。これら同定蛋白質に関して、糖尿病腎症の発症・進展との関連を900名規模のコホートにおいて解析中である。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

公表した「糖尿病受診中断対策マニュアル」および「糖尿病受診中断対策包括ガイド」は広く注目を集め、NHK総合テレビ「NHKニュース7」（平成26年5月24日）、読売新聞（同5月25日朝刊）、朝日新聞（同）、日本経済新聞（同6月27日夕刊）、毎日新聞（同9月4日朝刊；共同通信配信）、NHK総合テレビ「首都圏ネットワーク」（同11月13日）などに取り上げられ、広く糖尿病患者の受診中断の抑止とそれへの対策を呼びかける結果となった。

当班の成果物である糖尿病標準診療マニュアルは年に2回の改訂を継続して行っており、ダウンロード数も多くなっている。糖尿病診療のボトムアップに着実に資しているものとする。この検証を行うSEAS-DMについても、今後のわが国の糖尿病診療の均てん化に資するべく、その結果を論文等にて可及的速やかに公表する。

National Center Diabetes Databaseの拡充は、わが国の糖尿病診療動態を明らかにするものであり、これにより合併症予防のための臨床マーカーを明確化できる。

糖尿病腎症の発症・進展の予測因子を明らかにしたことは意義深く、今後の活用が大きく期待される。

3. 倫理面への配慮

個人情報扱う場合は個人情報の管理を厳重に行い、個人同定可能な情報(名前、生年月日、住所等)は解析ファイル等では除外する。臨床データは国立国際医療研究センターの糖尿病情報センター糖尿病データベースに格納する。合併症マーカーに関する研究は、既存検体を用いる観察研究であり、疫学研究に関する倫理指針に基づいて行う。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：4編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Yamamoto-Honda R, Takahashi Y, Yamashita S, Mori Y, Yanai H, Mishima S, Kajio H, Handa N, Shimokawa K, Yoshida A, Kitazato H, Shimbo T, Kawazu S, Noda M: Constructing the National Center Diabetes Database. *Diabetology Int* published online on 26 Feb. 2014.
- 2) Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M: Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013; 347: f4533.
- 3) Hidaka A, Sasazuki S, Goto A, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Noda M, Tajiri H, Tsugane S, for the JPHC Study Group: Plasma insulin, C-peptide, and blood glucose and the risk of gastric cancer: The Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer* in press.
- 4) Goto A, Goto M, Noda M#, Tsugane S: Incidence of type 2 diabetes in Japan: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2013; 8: e74699.
- 5) Kabeya Y, Kato M, Isogawa A, Takahashi Y, Matsushita Y, Goto A, Iso H, Inoue M, Mizoue T, Tsugane S, Kadowaki T, Noda M: Descriptive epidemiology of diabetes

prevalence and HbA1c distributions based on a self-reported questionnaire and a health checkup in the JPHC Diabetes study. *J Epidemiol* 2014; 24: 460-468.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
野田 光彦	研究総括	(独)国立国際医療研究センター 糖尿 病研究部 糖尿病・代謝・内分泌学 (同施設)	部長
谷澤 幸生	地域医療研究	山口大学大学院医学系研究科病態制 御内科学 糖尿病・代謝学 (同施設)	教授
相澤 徹	地域医療研究	社会医療法人財団 慈泉会 相澤病 院 糖尿病センター 糖尿病学 (同施設)	糖尿病センター 顧問
吉岡 成人	地域医療研究	北海道大学医学研究科免疫代謝内科 学講座 内分泌代謝学・糖尿病学 (同施設) NTT 東日本札幌病院 内分泌代謝学・糖尿病学 (同施設)	非常勤講師 内科診療部長
植木 浩二郎	糖尿病学会の立場から	東京大学大学院医学系研究科 分子 糖尿病科学講座 糖尿病代謝内科学 (同施設)	特任教授 (日本糖尿病学 会理事)
稲垣 暢也	糖尿病協会の立場から	京都大学大学院医学研究科 糖尿病・ 栄養内科学 糖尿病学・内科学 (同施設)	教授 (日本糖尿病協 会理事)
大江 和彦	データベース整備	東京大学医学部附属病院 企画情報 運営部 医療情報学 (同施設)	教授
津金 昌一郎	がんー糖尿病の新規合併症 として	(独)国立がん研究センター がん予 防・検診研究センター 疫学 (同施設)	センター長
岩坪 威	認知症ー糖尿病の新規合併 症として	東京大学大学院医学系研究科 神経病理学 (医学部・医学部附属病院)	教授
古川 壽亮	うつー糖尿病の新規合併症 として	京都大学大学院医学研究科 社会健 康医学系専攻 健康増進・行動学分野 精神医学・臨床疫学 (同施設)	教授
竹内 靖博	骨粗鬆症ー糖尿病の新規合 併症として	国家公務員共済組合連合会虎の門病 院 内分泌代謝科内分泌部門 内分泌学・骨代謝学 (同施設)	部長
小林 宏明	歯周病ー糖尿病の新規合併 症として	東京医科歯科大学大学院医歯学総合 研究科生体支持組織学講座歯周病学 分野 歯周病学 (同施設)	非常勤講師

山縣 邦弘	糖尿病細小血管症－臨床マーカー	筑波大学大学院医学医療系臨床医学域 腎臓内科学 腎臓内科学 (同施設)	教授
寺内 康夫	糖尿病細小血管症－バイオマーカー	横浜市立大学大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学 内科学(糖尿病・代謝学) (同施設)	教授
曾根 博仁	糖尿病大血管症－臨床マーカー	新潟大学大学院医歯学総合研究科 血液・内分泌・代謝内科学分野 内分泌代謝・糖尿病学 (同施設)	教授
横手 幸太郎	糖尿病大血管症－バイオマーカー	千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学講座 細胞治療内科学 (同施設)	教授
鈴木 康志	プロテオーム解析	(独)国立国際医療研究センター研究所 糖尿病研究センター 臓器障害研究部 代謝内分泌学・プロテオミクス研究 (同施設)	部長
能登 洋	研究統括補佐	聖路加国際病院内分泌代謝科 内分泌代謝学 (同施設)	医長

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

課題番号 H25-循環器等（生習）-指定-020

研究代表者 公益財団法人日本糖尿病財団 理事長
岩本 安彦

1. 本年度の研究成果

本研究の概略

本研究は厚生労働科学特別研究「戦略的アウトカム研究策定に関する研究」によって定められた「糖尿病予防のための戦略研究」の課題の 1 つであり、2 型糖尿病患者に対する強力な治療方法が従来の治療方法よりも糖尿病に伴う血管合併症の発症・進展予防に優れることを検証するものとして策定された。主要評価項目は「心筋梗塞、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、脳卒中、頸動脈内膜剥離術、経皮的脳血管形成術、頸動脈ステント留置術、死亡のいずれかの発生」である。

本研究は HbA1c が 6.9%以上の 2 型糖尿病患者で、高血圧または脂質代謝異常の一方あるいは双方を持つ患者 2542 名を日本糖尿病学会のガイドラインに沿った治療を行う従来治療群と、血糖・血圧・脂質に対してより強化した治療を総合的に行う強化療法群にランダムに割り付けて進められている。平成 18 年 6 月より平成 21 年 3 月までを登録期間とし、その後平成 28 年 3 月頃（主要評価項目のイベント数が 250 件に達する）までを観察期間としている。平成 21 年度で厚生労働科学特別研究は終了したが、平成 22 年度からは引き続き厚生労働省指定研究として継続させていただいている。

本年度の研究成果

本研究の結果を正しく解釈するためには、強化療法群・従来治療群の両群ともに血糖・血圧・脂質の各々の平均値が目標値に近似していること、かつ目標達成率が高値であることが重要である。2014 年 3 月時点で、強化療法群の HbA1c は 2 年前と比較し平均 HbA1c は 6.48%から 6.78%へ上昇、目標達成率は 24.2%から 18.5%へ低下しており、また HbA1c < 6.2%（目標値）を達成している症例は 19%のみであることが判明した（血圧・脂質のコントロールは比較的良好であった）。この結果を受け、強化療法群において平均 HbA1c と目標達成率の双方を改善させることが急務と考えた。そこで、我々は目標値を達成できていない症例を選別し、ステップ治療に則った適切な治療強化、入院治療の促進、各施設での症例検討会開催を各施設に依頼し、各症例の治療計画書を担当医に提出してもらった。この各施設への働きかけにより平均 HbA1c、および目標達成率がどの程度改善されたか現在解析中である。東京大学医学部附属病院で同様の治療強化を実施したところ、改善効果が認められた実績があるため、全参加施設において改善することが期待される。

また、試験の質を論じる際に重要な因子の 1 つとして試験脱落率が挙げられる。本研究は長期間に及んでいるため、転居による転院や深刻な疾患を発症した際にデータフォローの同意なく試験中止となる症例が多くなってきており、2012 年には 1 年あたりの脱落率は 1.43%であった。我々は脱落率を減少させるために試験中止症例を個別に精査し、可能な場合には試験再開の同意を取り直し、また試験は中止せざるを得ない症例に対してもデータだけは追跡させていただくように同意を取り直すように各施設に呼びかけ、2014 年 4 月には脱落率 0.95%にまで改善を認めている。脱落症例を最小限にとどめるため、引き続き精査・呼びかけを継続している。

2014 年 9 月までに発生した重篤な有害事象は強化療法群 932 件(465 例)、従来治療群

1043 件(458 症例)である。このうち試験治療と因果関係があるとされた有害事象は、強化療法群 192 件(15.1%)、従来治療群 220 件(17.3%)であった。また強化療法群の薬物療法による低血糖の頻度は従来治療群と比べると確かに多いが、重篤な低血糖発作は 2014 年 11 月時点において強化療法群で 5 例、従来治療群で 3 例のみであった。

また、本試験の治療薬であるピオグリタゾンと骨折の発生状況に関しては、2014 年 3 月末時点では、両群で骨折発生率の差は認められないが、60 歳以上の女性において、ピオグリタゾン内服群と非内服群の間で、骨折の発生率には有意差を認めた($p=0.007$)。本年度も 60 歳以上の女性や骨折リスクの高い患者に対するピオグリタゾン使用上の注意喚起を強化し、注意深く経過観察している。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

我が国における糖尿病の罹患者数は、予備群もふくめると 2012 年には 2050 万人と推定されており、糖尿病は我が国の国民病と考えられる。糖尿病の合併症には網膜症、腎症、神経障害に代表される細小血管合併症と、心筋梗塞や脳卒中を引き起こす大血管合併症とがあるが、いずれの発症頻度も高く、合併症が重症化すると患者の QOL は低下し、死に至ることもある。また糖尿病患者の増加により、合併症治療のために費やされる医療費も年々上昇してきている。こうした国内の現状を考えると、合併症の発症・進展予防のための糖尿病の適切な管理方法を確立することは必須である。

海外では糖尿病の治療戦略を評価した臨床研究が実施されており、UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) をはじめとするこれまでの大規模臨床試験の結果から、血糖値を改善することによって細小血管合併症が有意に抑制されることが証明されてきた。大血管合併症に関しては、2005 年に血糖降下薬の一種のチアゾリジン誘導体(TZD)を用いた大血管症発症予防研究 PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) にて、TZD 投与により大血管合併症を抑制できることが示された。また小規模な試験ではあるが Steno-2 Study にて、血糖値・血圧・脂質の複合的な強化療法が糖尿病の大血管合併症を抑制することが示唆されている。さらに 2008 年になり、厳格血糖コントロールにより大血管合併症が抑制できるかどうかを検討する ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)、ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation)、VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)等の試験結果が発表されたが、いずれも血糖コントロールによる大血管合併症の効果について有意な結果を出すことはできなかった。

我が国でも細小血管合併症の抑制を評価した臨床試験は実施されているものの、大血管合併症の抑制を評価する臨床試験は実施されておらず、強力な治療が実際にどの程度大血管合併症のリスクを減少させるかは明らかにされていない。このような背景から、本試験により大血管合併症の発症・進展予防方法に関するエビデンスが構築されれば、世界に対する大きなインパクトを我が国から発信できることになる。

3. 倫理面への配慮

倫理面への配慮に関しては、本試験はヘルシンキ宣言「臨床研究に関する倫理指針（平成 16 年厚生労働省告示第 459 号）」及びこれに関連する通知（平成 16 年 12 月 28 日医政発第 1228001 号）に従って実施されており、関係するすべての研究者は上記の倫理基準を遵守する責務を負うこととなっている。また本試験には中央倫理委員会、施設倫理審査委員会が設置されており、被験者本人からの文書による同意取得を行っている。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：0

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) 笹子敬洋、植木浩二郎、門脇孝：糖尿病入門 日本人の大規模臨床試験 DIABETES UPDATE 2013 2(1) 26-31
- 2) 門脇孝、Ferrannini Ele、荒木栄一：Round Table Discussion 血糖コントロールの最適化 患者さんへのアプローチ Diabetes Horizons -Practice and Progress- 2013 2(2) 67-74
- 3) 門脇孝、戸邊一之、綿田裕孝：糖尿病性大血管障害 Controversy 心血管イベント発症抑制を目的とした糖尿病治療薬の選択と使い方 Cardio-Renal Diabetes 2013 2(2) 69-74
- 4) 原口美貴子、植木浩二郎：糖尿病患者の高血圧治療計画と降圧目標 日本のエビデンス 2 J-DOIT3 研究 月刊糖尿病 2013 5(8) 41-50
- 5) 植木浩二郎、綿田裕孝、松久宗英：心血管イベントを目指した食後高血糖の治療 DIABETES UPDATE 2014 3(1) 4-12

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
岩本安彦	研究全般・総括	日本糖尿病財団 東京女子医科大学 (日本糖尿病財団)	理事長 常務理事
野田光彦	研究総括補佐	国立国際医療研究センター糖尿病内 分泌代謝科 専任診療部長・糖尿病研究部長 (国立国際医療研究センター)	部長
門脇 孝	研究の実施	東京大学大学院医学系研究科糖尿 病・代謝内科 東京大学医学部附属病院 (東京大学)	教授 病院長
新保卓郎	倫理審査・安全性評価の体制 整備と管理	国立国際医療研究センター 臨床研究 センター 医学情報解析研究部 NCBN中央データベース管理部門 (国立国際医療研究センター) 太田西ノ内病院	客員研究員 病院長
田中紀子	進捗管理・研究評価の体制整 備と管理	国立国際医療研究センター 臨床研究 センター 医学情報解析研究部 医学 統計研究室 (国立国際医療研究センター)	室長

研究課題名 ハイリスク糖尿病患者における糖尿病薬、血糖管理と大血管障害発症に関する Comparative Effectiveness Research

課題番号 H24-循環器等（生習）—一般—013

研究代表者 琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学 教授
植田 真一郎

1. 本年度の研究成果

研究の概要

目的 冠動脈疾患合併糖尿病患者においてさまざまな介入の比較を患者レジストリに基づいたコホート研究で実施し、大血管障害の予防に最善の危険因子管理を探索的に見いだす。

必要性 糖尿病患者の予後は悪く、今後細小血管障害と共に大血管障害の予防が重要である。しかし介入すべき危険因子や評価すべき薬剤も多いため、望ましい指標や薬剤の組み合わせに関して一定の見解は得られていない。欧米でのエビデンスは必ずしも日本人へ適用できない。速やかに有効な危険因子管理を確立するため、実現性の高く、結果の一般化が比較的容易な大規模コホート研究で探索的にいくつかの治療法の比較を行う必要がある。

特色と独創性 外的妥当性の高い大規模なコホート研究、薬剤の使用、非使用、血糖達成値と予後等重要な複数の解析を探索的ではあるが実施可能、訓練された CRC 派遣による患者登録とフォローアップ、ハイリスク糖尿病患者を対象とするため検出力が高く、エビデンスの創出が比較的短期間で可能

研究の方法 冠動脈疾患合併糖尿病患者を連続登録し、前向きコホート研究においてさまざまな糖尿病薬の使用、非使用や観察期間の危険因子達成値と心血管イベント（死亡、脳卒中、心筋梗塞）発生の関連を解析

平成 26 年度における研究の進捗

平成 25 年度までの課題として、患者登録数の不足、登録時の患者背景や観察期間中の危険因子状況に関する欠損値、心血管イベントに関する情報不足が挙げられた。従って今年度は最終的解析に備え、1) 施設の増加と新たな患者の登録 2) 前年度に判明した患者背景や危険因子管理状況、心血管イベントなどに関する欠損値の収集や診療録の調査 3) その結果を反映させた第一次解析を実施した。危険因子（血圧、血糖、脂質）とアウトカムの関連は前年度までに登録した患者でアウトカム情報と欠損値の収集を行った上で実施し、薬剤についての解析は本年度末まで登録を継続し、目標症例の 8000 例となったところで解析を行う予定である。登録患者のうち 4248 例について改めて収集されたデータを加え、生物統計家のもとデータクリーニングを実施し、ベースラインデータ、経過中のデータおよびアウトカムの固定を行った。その後危険因子、心血管イベント（死亡、心筋梗塞、脳卒中）についての情報収集を行い、データを固定、平成 25 年度末までに主たる解析を実施する予定である。引き続き患者の登録、今回のデータ以降の欠損値収集やイベントの確認は継続しており、今年度末には 8000 例の登録を固定する予定である。

薬剤疫学的情報 登糖尿病薬、降圧薬、高脂血症薬の使用状況を CRC が施設に訪問して病院データベースから収集した。本年度は引き続き情報の収集を行い、前年度までの欠損値も 2% 程度まで減少した。

危険因子 危険因子管理状況を半年おきに施設訪問した CRC あるいは分担研究者が収集した。本年度は引き続き情報の収集を行い、前年度までの欠損値も 2% 程度まで減少した。

心血管イベント情報 分担施設あるいは琉球大学の CRC、分担研究者が診療録から心血管イベントに関する情報を収集した。研究計画書に記載されている基準に則り診断、分類し

て登録した。記録したイベントは死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中である。本年度は引き続き情報の収集を行い、追跡不能例も5%程度まで減少した。

今後の予定 報告会までに危険因子の変化とアウトカムの関連解析を終え、年度末までに糖尿病薬、特にメトフォルミンやピオグリダゾン使用とアウトカムの関連に関する解析を終える予定である。また新規の施設や新たな患者の登録も継続しており、今年度末までに総計8000の登録を目標にしている。

平成26年度における解析結果

総登録患者数 6412 例 危険因子関連解析用データ固定 4248 例 (表1)

危険因子関連解析 解析方法

1. 患者背景, 危険因子管理状況, 使用薬剤に関する記述統計

全体と登録時の血圧別 (抄録に記載)、LDL コレステロール値別、血糖値 (HbA1c 別)

t-test, Wilcoxon Rank Sum test, Chi square test

2. 登録時血圧 (今回掲載), 血糖値、LDL コレステロールとアウトカムの関連

Kaplan-meier estimate, Log-rank test, Cox proportional hazard model

3. 観察期間中の血圧, 血糖値、LDL コレステロール平均値とアウトカムの関連

Kaplan-meier estimate, Log-rank test, Cox proportional hazard model

4. 血圧、血糖値、LDL コレステロールを時間依存性変数とした解析。

Cox proportional hazard model with time dependent variable

血圧とアウトカムの関連 (図1)

死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中のリスクは収縮期血圧 140mmHg 以上で有意に高く、130mmHg 未満と 130-140mmHg の間には差は認められなかった。経過中の収縮期血圧の平均と予後、血圧の変化と予後の関連も報告会では発表する。

血糖値、脂質とアウトカムの関連

登録時、経過中の平均値、経過中の変化とアウトカムの関連を発表予定である。

表1 登録時の登録された患者背景(a)と危険因子管理状況(b) (n=4248)

	All (n=4248)	SBP>140mmHg (n=1577)	130-140mmHg (n=795)	<130mmHg (n=1691)
年齢 平均(SD)	67(10)	68(10)	67(10)	67(10)
性別 (男性、%)	74%	69%	73%	78%
BMI 平均(SD)	24.9 (3.8)	25.3(4.0)	25.3 (3.9)	24.4 (3.4)
糖尿病罹患歴年、平均(SD)	12(10)	11(10)	11(10)	11(10)
喫煙者	23%	21%	22%	26%
高血圧	80%	87%	83%	74%
脳卒中既往	15%	17%	15%	14%
心筋梗塞既往	37%	32%	36%	45%
透析	10%	12%	8%	7%
PCI	45%	41%	44%	50%
CABG	10%	8%	12%	12%

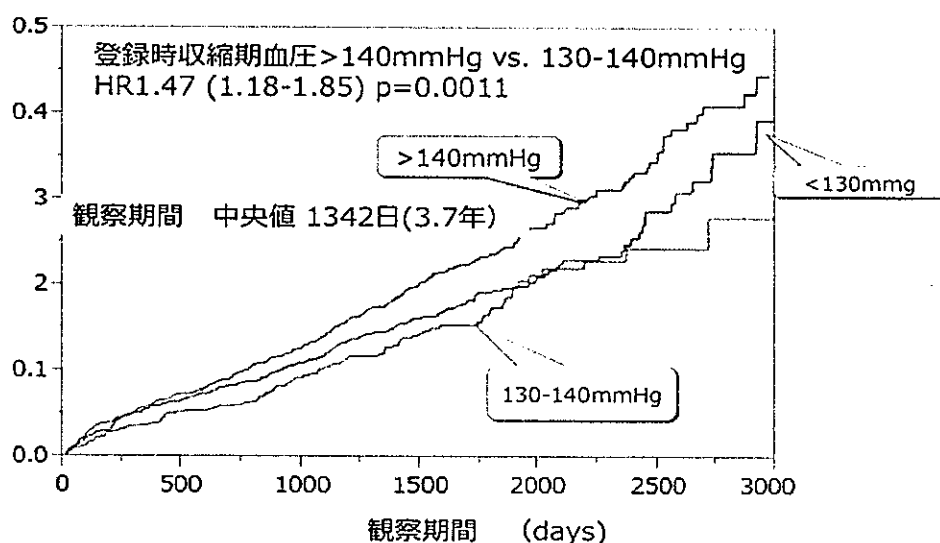


図 1 登録時血圧と予後との関連

2. 研究成果の意義及び今後の発展

ランダム化比較試験のような除外基準を設けておらず、対象患者は日常の診療で遭遇する患者を反映しており、極めて結果の外的妥当性の高い研究である。

アウトカムおよび影響する危険因子や介入（薬剤）の情報の収集は、臨床試験と同様に行い、さらにデータマネジャー、生物統計家が常駐するデータセンターでの厳重な管理によりある程度の品質管理、保証が可能である。

探索的な解析となるが、さまざまな介入方法、指標などの心血管イベント予防、生命予後改善に関する比較が可能である。

今後臨床研究基盤として、この患者登録に基づいたランダム化比較試験を比較的容易に実施できる（RCT on registry）。

3. 倫理面への配慮

本研究はヘルシンキ宣言（2008, 2013 改訂）、厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年度改訂版）、疫学研究に関する倫理指針を遵守して実施する。

本研究を実施するにあたっては、施設の倫理委員会における承認を受ける。研究は一切の介入、日常診療を越えた検査を伴わない観察研究であり、個々の同意書は取得しないが、研究の実施を患者に周知させる。

プライバシーは完全に保護され、登録患者の氏名は匿名化され各施設からデータセンターへ知らされることはない。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：1 編

②主要な発表論文（5 編まで）

1) Ueda S. Non-statistical key issues in conducting sensible observational studies to resolve clinical questions. *Circ J*. 2014;78:2151-3.

5. 研究組織

① 研究者名	② 分担する研究項目	③ 所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④ 所属機関に おける職名
植田真一郎	研究統括、医師、CRC、データマネジャーの指導	琉球大学大学院医学研究科、循環器内科学（琉球大学医学部）	教授
野出孝一	研究統括(RCT)、プロトコル委員、患者登録推進	佐賀大学医学部、循環器内科（佐賀大学医学部）	教授
井上卓	研究統括、観察研究、プロトコル委員	琉球大学医学部、循環器疾患の疫学研究（琉球大学医学部）	特命助教
松島雅人	生物統計、糖尿病専門医としての研究計画作成	東京慈恵会医科大学・糖尿病学・疫学・臨床疫学（東京慈恵会医科大学）	准教授
大屋祐輔	患者登録推進(沖縄)、県ネットワーク構築	琉球大学医学部、循環器内科学、腎臓病学（琉球大学医学部）	教授
川満克紀	患者登録推進(沖縄)、県ネットワーク構築	南部徳洲会病院、循環器科学（南部徳洲会病院）	副院長
新崎修	患者登録推進(沖縄)、県ネットワーク構築	豊見城中央病院、循環器内科（豊見城中央病院）	循環器内科部長
仲田清剛	患者登録推進(沖縄)、県ネットワーク構築	社会医療法人敬愛会ちばなクリニック、循環器内科（ちばなクリニック）	クリニック院長
佐田政隆	患者登録推進(四国)	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部循環器内科学部門、循環器内科学（徳島大学）	教授
東幸仁	患者登録推進(中国)	広島大学原爆放射線医科学研究所ゲノム障害病理研究センター、循環器内科学（広島大学）	教授
島田健永	患者登録推進(大阪)	大阪市立大学、循環器内科学（大阪市立大学）	准教授
石橋豊	患者登録推進(中国)	島根大学医学部総合医療学講座、循環器内科（島根大学附属病院）	教授 卒後臨床研修センター副センター長
植田育子	CRC 統括、CRC 指導、研究支援計画	慶応義塾大学医学部、循環器内科、臨床試験（慶応義塾大学医学部）	特任助教
安藤眞一	患者登録推進(九州)	九州大学病院睡眠時無呼吸センター、循環器内科（福岡県済生会二日市病院）	センター長(特任教授)
今西政仁	患者登録推進(近畿)	大阪市立総合医療センター、腎臓・高血圧内科（大阪市立総合医療センター臨床研究センター）	腎センター／臨床研究センター部長
香坂 俊	患者登録推進(関東)、PCI データベース作成	慶應義塾大学医学部、内科、卒後臨床研修センター（慶應義塾大学医学部）	講師
百村伸一	患者登録推進(関東)、ACS データベース作成	自治医科大学附属さいたま医療センター、循環器科（自治医科大学附属さいたま医療センター）	教授
安 隆則	患者登録推進(関東) データベース作成、	獨協医科大学日光医療センター、心臓・血管内科（獨協医科大学日光医療センター）	教授
田口晴之	患者登録推進(大阪)	大阪掖済会病院、冠インターベンション（大阪掖済会病院）	心臓血管内科部長
門上俊明	患者登録推進(九州)	福岡県済生会二日市病院、循環器内科（福岡県済生会二日市病院）	循環器内科主任部長
森本 剛	研究デザイン、統計解析	兵庫医科大学、総合内科学、臨床疫学（兵庫医科大学）	教授
島袋充生	糖尿病専門医としての解析計画、患者登録	徳島大学大学院心臓血管病態医学分野、糖尿病、循環器（徳島大学）	特任教授

研究課題名 生活習慣病の治療・予防における統合医療の包括的な有用性評価
 課題番号 H25-循環器等(生習)-一般-029
 研究代表者 群馬大学大学院保健学研究科 教授
 林 邦彦

1. 本年度の研究成果

本研究は、各種の統合医療法における有効性と安全性のエビデンスを包括的に整理して、わが国における生活習慣病の発症予防や進展予防に資する安全な統合医療法を見出すことを目的としている。本年度は、(A) これまでに報告されたシステマティック・レビュー論文(SR論文)の網羅的検索による評価、およびエビデンス評価が不足している領域でのメタ解析、(B) わが国の既存コホート研究データを用いた利用実態把握およびアウトカム研究での評価を行い、領域横断的に統合医療法を評価することとした。

(A-1) システマティック・レビュー論文のシステマティック・レビュー

4種類の医学論文データベース(MEDLINE、EMBASE、Cochrane、医学中央雑誌)において、2003年以降に報告されたSR論文を網羅的に検索した。検索式は統合医療や相補代替医療(Integrative Medicine, Complementary and Alternative Medicine)の全てのシソーラス語を含むように作成した。いずれのデータベース検索においても、これらシソーラス語を論文タイトルに含み、研究デザインがメタ解析もしくはシステマティック・レビューに分類された、英語もしくは日本語による研究報告論文とした。

生活習慣病については疾患名や症状名による限定はせず、抽出した文献のキーワードから、①循環器系疾患群(メタボリック症候群、糖尿病、脂質異常症、高血圧症、肥満、および各種の循環器系疾患)、②運動器系疾患群(ロコモティブ症候群、各種運動器疾患、独歩困難や介護状態など)、③婦人科系疾患群(月閉経期の症状や障害などの婦人科系疾患)、④その他の生活習慣病、に分類して生活習慣病全体の包括的評価を行った。SR論文の評価は、Minds診療ガイドライン作成マニュアルの評価シート(エビデンス総体)に従った。SR論文の文献検索の結果、MEDLINEで221件、EMBASEで325件、Cochraneで300件、医学中央雑誌で110件の計957件がヒットした。ヒットした報告を各疾患群に分類してデータベース間の重複を除いた結果、正味ヒット数は循環器系疾患群270報、運動器系疾患群222報、婦人科系疾患群35報であった。これらのヒット論文の抄録から、各疾患群の担当者がSR論文を選択(一次選択)し、選択論文を共通評価シートにて評価した。

循環器系疾患群では、183報のSR論文が特定された(図1)。そのうち12報が疾患発症予防や進展予防に関するものであったが、うち2報は効果に関する評価はなかった。残りの10報のうち、効果ありと結論した論文が4報(40%)、無効(効果ありとは言えない)と結論した論文が6報(60%)であった。有効と結論されたものは、 ω 3脂肪酸サプリメント、ヨガ、太極拳での心血管系疾患リスクへの効果がそれぞれ1報、また精神療法の心臓リハビリテーションに関する1報であった。また、無効と結論されたものは、漢方・生薬の4

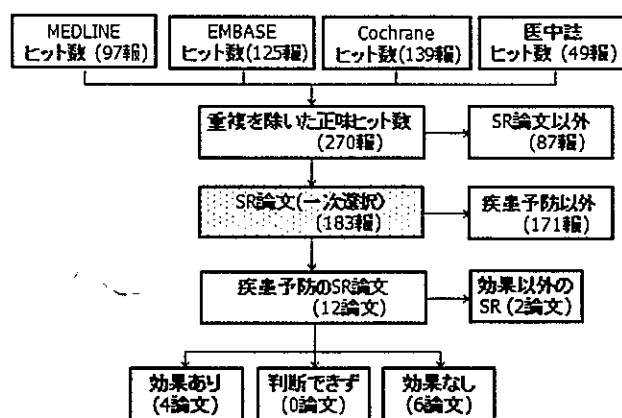


図1. Systematic Review論文のSystematic Review
 - 循環器疾患班 -

報（狭心症、冠動脈ステント狭窄、糖尿病、足潰瘍）、ハーブ療法の 1 報（コレステロール低下）、および気功の 1 報（2 型糖尿病）であった。

運動器系疾患群では、179 報の SR 論文が特定され、うち 30 報が疾患発症予防や進展予防に関するものであった（図 2）。そのうち 6 論文は質評価で除外され、効果についての評価を行えたのは 24 報であった。24 報のうち、太極拳についての論文が 10 報と最も多く、7 報が有効、3 報が無効と結論していた。次に、鍼療法が 5 報と多く、2 報が有効、1 報が無効、2 報が判断できずと結論していた。また、効果ありと結論した 17 報は、太極拳と鍼療法のほか、音楽療法と歩行、ヨーガと腰痛、カイロプラクティックと筋痛症、ハーブ療法と腰痛・関節痛、サプリメント・ビタミン D と骨量・骨粗鬆症であった。

婦人科系疾患群では、23 報の SR 論文が特定されたが、そのうち疾患発症予防や進展予防に関するものは 2 報のみであったため、婦人科系疾患群では予防・管理のシソーラス語による絞込みは行わなかった（図 3）。23 報のうち 1 報は効果についての評価はなかった。

残りの 22 報では更年期症状を対象としたものが 19 報と多くを占め、骨粗鬆症、骨量、認知機能がそれぞれ 1 報ずつであった。統合医療法としては、鍼療法が 6 報（有効 1 報、無効 5 報）、サプリメント・ハーブ療法が 5 報（無効 3 報、判断できず 2 報）、漢方が 2 報（有効 2 報）、ヨーガが 3 報（有効 2 報、無効 1 報）、心身療法が 2 報（有効 1 報、判断できず 1 報）、太極拳が 1 報（有効）、リラクゼーションが 1 報（無効）であり、相補代替治療法全体を評価したものが 2 報（有効 1 報、無効 1 報）であった。

これら SR 論文レビューから、日本語の SR 論文は 1 報のみと極端に少なく、また日本の研究結果を含めた論文も少なかった。どの疾患群領域も、有効性が検証できたと結論づける SR 論文は限られており、同じ統合医療法でも SR 論文によって有効性の結論は異なっていた。

(A-2) エビデンス評価が不十分な領域でのメタ解析

前述の SR 論文のシステマティック・レビューの結果から、各分担班で新たなメタ解析が必要と考える領域を検討した。その結果、循環器系疾患群ではハーブ療法と冠動脈疾患予防、茶などの各種飲料療法と血糖コントロール、森林浴と心血管系疾患リスクの予防が選択された。また、運動器疾患群では、入浴・足浴療法およびサプリメント・健康食品と

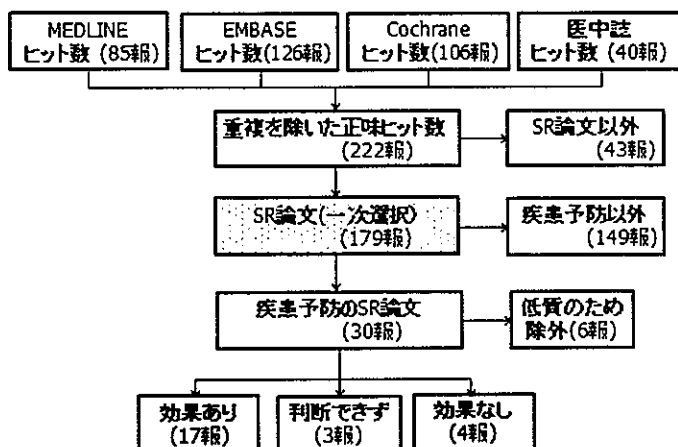


図2. Systematic Review論文のSystematic Review
- 運動器疾患班 -

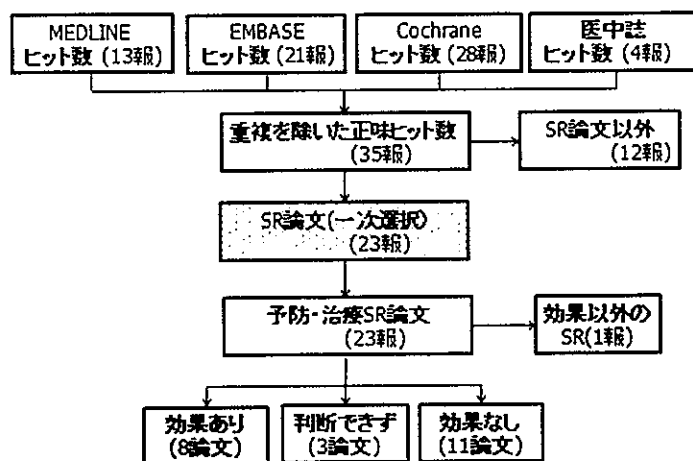


図3. Systematic Review論文のSystematic Review
- 婦人科疾患班 -

運動器疾患、婦人科疾患群では、補完代替療法全般について周閉経期での障害の進展予防を検討することとした。現在、各課題について医学論文データベースでの網羅的な原著論文検索が終了し、メタ解析のための一次選択を実施している。

(B) 既存コホート研究によるアウトカム研究

前向きコホート研究の日本ナースヘルス研究を利用して、来年度には各種統合医療法のアウトカム研究を行う予定である。本年度は統合医療法利用に関する調査を行った。循環器系疾患群では糖尿病・高血圧症・脂質異常症を、運動器疾患群では膝痛・腰痛の有訴者を、婦人科系疾患では更年期障害の有訴者を対象とした。現在、これら調査データを分析して、わが国の統合医療利用の特徴を検討している。例えば、世界でも約半数の女性が統合医療を利用するとされる更年期症状のSR論文(Posadzki P, et al., 2013)では、標準的薬物療法であるホルモン補充療法の相補代替治療として、ハーブ療法、大豆・植物性エストロゲン、アロマ療法、リラクゼーション法、ヨーガの順に利用されていた。一方、日本ナースヘルス研究では、ホルモン補充療法、漢方薬、精神安定剤といった薬物療法のほか、健康食品・サプリメント、ハーブ・アロマ療法、心理療法の順で利用されていた。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

SR論文のシステマティック・レビューは、どの統合医療法の、どの疾患領域においてエビデンス評価が存在するのかを理解する上で極めて有用である。今年度を実施したSR論文のシステマティック・レビューは、特に、以下の3つの点で意義があったといえる。第一に、わが国での報告論文も含むように英語および日本語での論文を対象にしたこと、第二に、共通の文献検索法、論文評価法をもちいて、循環器系疾患群、運動器疾患群、婦人科系疾患群を領域横断的に評価したこと、第三に、これまでほとんど行われていなかった生活習慣病の発症予防や進展予防でのエビデンスに焦点をあててSR論文のシステマティック・レビューを行ったことである。日本医療機能評価機構の医療情報サービス事業(Minds)で紹介されている診療ガイドラインやシステマティック・レビューでも、統合医療や相補代替医療に関する情報は少ない。また、米国衛生研究所 相補代替医療センターでは、各種の相補代替医療法について、SR論文と単一研究報告に分けてエビデンスの紹介を行っているが、発症予防や進展予防での整理は行われていない。

今後、本年度のSR論文のシステマティック・レビューの結果から、新たなメタ解析が必要と判断された領域で、特に、日本の研究結果を含めて概括評価を行う予定である。また、来年度に予定している既存コホートでのアウトカム研究でも、わが国で特徴的な統合医療法を中心に評価を行う予定である。

3. 倫理面への配慮

各疾患領域におけるシステマティック・レビューやメタ解析では、すべて公表された論文を対象にして実施するため、研究対象者に対する倫理的な問題は生じない。なお、糖尿病でのメタ解析の課題においては、出版バイアスを避けるための研究事前登録が勧められているため、本研究班の糖尿病関連課題では、文献検索式、論文評価法、メタ解析の統計学的手法などを記載した研究計画書を作成して、PROSPERO (Center for Reviews and Dissemination, University of York) に事前登録を行うこととした。

一方、わが国での利用者頻度やアウトカム評価のデータ源となるコホート研究では、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守し、次の倫理的配慮が施されている。①対象者の文書による同意：コホート研究開始時に全対象者から書面による同意を得ている。②研究倫理審

査：群馬大学疫学研究倫理審査委員会による研究計画の承認のほか、独立研究モニタリング委員会で研究継続の評価を毎年受けている。③個人識別情報：個人識別情報へのアクセスは、研究代表者が指名した研究事務局員に限定され、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情報のみを取り扱っている。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：2編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Terauchi M, Horiguchi N, Kajiyama A, Akiyoshi M, Owa Y, Kato K, Kubota T: Effect of grape seed proanthocyanidin extract on menopausal symptoms, body composition, and cardiovascular parameters in middle-aged women: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Menopause 2014; 21(9): 990-6.
- 2) Terauchi M, Hiramitsu S, Akiyoshi M, Owa Y, Kato K, Obayashi S, Matsushima E, Kubota T: Effects of the Kampo formula Tokishakuyakusan on headaches and concomitant depression in middle-aged women. Evid Based Complement Alternat Med 2014; 2014:593560.
- 3) Terauchi M, Akiyoshi M, Owa Y, Kato K, Obayashi S, Kubota T: Effects of the Kampo medication keishibukuryogan on blood pressure in perimenopausal and postmenopausal women. Int J Gynaecol Obstet 2011; 114(2):149-52.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
林 邦彦	全体計画・メタ解析および 研究総括	群馬大学大学院保健学研究科・疫学 (所属機関と同じ)	教授
野田 光彦	循環器循環器疾患, メタボリ ック症候群班 (文献評価)	国立国際医療研究センター研究所・ 糖尿病代謝学 (所属機関と同じ)	糖尿病研究部長
磯 博康	循環器循環器疾患, メタボリ ック症候群班 (文献評価)	大阪大学医学系研究科・公衆衛生学/ 循環器病学 (所属機関と同じ)	教授
清原 裕	循環器循環器疾患, メタボリ ック症候群班 (文献評価)	九州大学医学研究院・社会環境医学/ 疫学 (所属機関と同じ)	教授
岩谷 力	運動器疾患, ロコモティブ症 候群班 (文献評価)	国立障害者リハビリテーションセン ター (所属機関と同じ)	顧問
星地 亜都司	運動器疾患, ロコモティブ症 候群班 (文献評価)	三井記念病院・整形外科 (所属機関と同じ)	整形外科部長
水沼 英樹	婦人科疾患, メノポーズ関連 疾患班 (文献評価)	弘前大学医学研究科・産婦人科学/女 性医学 (所属機関と同じ)	教授
久保田 俊郎	婦人科疾患, メノポーズ関連 疾患班 (文献評価)	東京医科歯科大学・生殖内分泌学/女 性医学 (所属機関と同じ)	教授
鈴木 庄亮	コホート研究での利用頻 度・アウトカム評価	群馬大学・公衆衛生学/産業保健学 (所属機関と同じ)	名誉教授
李 廷秀	コホート研究での利用頻 度・アウトカム評価	東京大学医学系研究科・健康増進科学 (所属機関と同じ)	准教授

研究課題名 温泉利用が健康づくりにもたらす総合的効果についてのエビデンスに関する研究
課題番号 H24-循環器等(生習)-一般-001
研究代表者 九州大学病院別府病院 内科 准教授
前田 豊樹

1. 本年度の研究成果

温泉浴は、温熱効果に基づく精神的、身体的ストレスの緩和と耐性増強により、一連の生活習慣病を予防し、現役世代の健康増進と労働力の向上、さらには高齢者の健康長寿をもたらす医療費の削減効果をももたらすと期待される。本研究は、温泉療法の医学的効果を疫学面、臨床面、基礎実験面から多面的に検証するものである。疫学面では、65歳以上の別府市民2万人を対象に「健康と温泉アンケート」調査を行い、11,146通の回答を得た。既往歴の質問項目の14種の疾患のいずれの既往についても回答のなかった3,564名を比較対照として、既往疾患の回答のあった7,582名について男女別、年齢層別(80歳以上と65~79歳)に、疾患毎の温泉利用状況を解析した。その結果、80歳以上では男女ともに有既往者で温泉利用10年未満または利用していない人の割合が有意に多かった。疾患別で見たところ、この傾向は、がん、虚血性心疾患、高血圧、脳卒中、高脂血症で見られた。利用時間帯では男女とも高血圧既往者で、早朝9時前の入浴が多かった。温泉泉質別に見ると、女性では高脂血症で炭酸水素塩泉の利用が有意に少ない傾向にあった。65歳~79歳の男性では疾患別で、脳卒中、糖尿病、肝臓病で炭酸水素塩泉利用が少なかった。女性では、既往疾患無記載群で、月1回未満の温泉利用が多い傾向にあり、疾患別では、虚血性心疾患、高血圧、糖尿病で、その傾向が見られた。泉質別では男性で、脳卒中、糖尿病、肝臓病で、炭酸水素塩泉利用が少なく、男性では、糖尿病と高脂血症で、塩化物泉利用が少なかった。温泉利用頻度、利用期間については、男女別、年齢層別で、それぞれ毎日利用人数や40年以上利用人数の割合について、既往未記載群と有既往群で有意差がなかったことから、80歳以上の男女と65歳~79歳の女性の虚血性心疾患、高血圧、脳卒中、高脂血症については、温泉利用による予防効果というよりは、疾患既往者の一部で温泉利用を控える傾向があることが結果に反映されていると推定している。一方、利用時間帯については、80歳以上の高血圧で早朝入浴が多いことから、早朝入浴を避けることが高血圧予防につながる可能性があると考えられる。また、泉質では女性で、炭酸水素塩泉が高脂血症予防に、また塩化物泉が高脂血症と糖尿病予防に、男性で炭酸水素塩泉が、脳卒中、糖尿病、肝臓病予防に有効である可能性がある。臨床面では九州大学病院別府病院の鉱泥浴を慢性難治全身性疼痛疾患である線維筋痛症治療に応用して、その効果を確認した。16名の患者(男性4例と女性12例、平均年齢57歳)を対象に、入院の上、平日連日40℃10分鉱泥浴入浴を入院平均39日間行ったところ、主観的疼痛はほぼ半分に軽減した。鉱泥浴は、深部体温上昇効果が高く、ストレス緩和効果に優れており、このことが慢性難治性疼痛に有効であることが示せた。基礎実験では、ヒト臍帯静脈内皮細胞培養系で、37℃から39℃に環境温度が上昇した際にヒートショック蛋白など一連の熱ストレス蛋白の発現上昇に先んじてテロメラーゼの発現上昇を確認して論文報告した。このとき、42℃条件下培養とは異なり、テロメア長が保たれており、テロメラーゼの活性上昇がこれに寄与していると想定され、このテロメラーゼの先行発現が、細胞のストレス耐性形質形成の最初期段階におけるテロメラーゼ作用の重要性を示していると思われる。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

温泉利用疫学調査からは、あらためて生活習慣病を含むいくつかの疾患について、温泉利用による予防効果が伺え、温泉の適正利用の姿が現れてきている。泉質別の効果が見られることから、温泉地以外でも入浴剤使用により同効果が期待できると思われる。温泉や入浴剤の上手な利用により、生活習慣病を予防し、高齢者医療費の低下が期待できる。さらに予防効果のみ

ならず、鉱泥温泉浴の難治性疾患「線維筋痛症」への高い有効性から、積極的な温泉治療例を示すことができた。しかし、このような温泉の好ましい効果とは別に、昨年度報告したように、起立性低血圧を招来する可能性があることや、今回の疫学解析で、利用時間帯によっては高血圧を招来する可能性から、医学的根拠に基づいた適正な温泉利用が求められる。これは、急速な高齢化が進む本邦では特に重要である。すなわち、不適切な温泉利用により脳卒中の危険が増大することが予想され、温泉治療をしかるべき医療監視体制下で行うことが、進行する高齢化社会の中で健康長寿を目指す本邦において特に求められると思われる。細胞培養レベルで得られた知見は、現時点では、これまでの臨床例解析結果と必ずしも平行するものではないが、これは、単一細胞系と生体の差ならびに、高温暴露時間の差など設定条件の違いにもよると考えられる。培養系における間欠的な高温刺激により、臨床例と同様の傾向を示す実験室モデルを作成できると予想している。こののち、疫学調査でもみられた泉質ごとの効果を、どのように培養系でシミュレーションするかが次の課題である。

3. 倫理面への配慮

アンケート調査は無記名であり、個人の特定が防がれている。本調査はすでに、九州大学医学系地区部局臨床研究倫理審査委員会により承認されている（許可番号 24-105）。またテロメア解析もすでに、九州大学大学院医学研究院ヒトゲノム・遺伝子解析倫理委員会より承認されており（承認番号第 412-00 号）、血液検体採取では文書同意を得た上、連結匿名化により個人情報保護している。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：12編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Oyama J-I, Kudo Y, Maeda T, Node K, Makino N. Hyperthermia by bathing in a hot spring improves the cardiovascular functions and reduces the production of inflammatory cytokines in patients with chronic heart failure. *Heart Vessel* 13;774-782:2013.
- 2) Maeda T, Guan JZ, Koyanagi M, Makino N. Alterations in the telomere length distribution and the subtelomeric methylation status in human vascular endothelial cells under elevated temperature in culture condition. *Aging Clin Exp Res* 25;231-238:2013.
- 3) 前田豊樹. 別府市高齢者に置ける温泉利用の実態と既往歴との関連の調査について. *日本温泉気候物理医学会雑誌* 77;26-28:2013.
- 4) Maeda T, Guan JZ, Koyanagi M, Makino N. Vascular endothelial cell surviving through under prolonged elevated temperature shows persistent or transient up-regulation of telomerase and stress-associated proteins. *Appl Cell Biol* 3;48-54:2014.
- 5) Maeda T, Guan JZ, Koyanagi M, Makino N. Altered expression of genes associated with telomere maintenance and cell function of human vascular endothelial cell at elevated temperature. *Mol Cell Biochem* 397;305-312:2014.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
前田 豊樹	温泉浴例のテロメア解析と温泉アンケート疫学調査	九州大学病院別府病院・内科	准教授
小柳 雅孔	温泉浴の臨床効果評価	九州大学病院別府病院・リハビリテーション科	助教

研究課題名 COPDに関する啓発と早期発見のための方策に関する研究

課題番号 H25-循環器等(生習)-一般-009

研究代表者 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器内科学分野 教授
井上 博雅

1. 本年度の研究成果

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は予防と治療が可能な疾患であるが、本邦のCOPD推計患者数と治療患者数との間には大きな乖離がある。COPDの診断には呼吸機能検査が不可欠であるため、質問票によりスクリーニングを行い、疑われる症例に呼吸機能検査をすすめることが有用と考えられるが、従来の質問票はやや複雑である。

本研究では、COPDに関する啓発と早期発見の方策に関して、本邦のCOPDの実態把握、米国で開発されたスクリーニング質問票COPD-Population Screener(COPD-PS)の日本語版を用いたcut-off値の設定、簡便な新規COPDスクリーニング質問票の開発、COPD早期発見のバイオマーカーの検討、さらにCOPDに関連した医療機関利用状況と医療費調査を行った。

(1) COPD有病率の推定：平均的な日本人集団である福岡県久山町住民を対象とした住民健診において、呼吸機能検査を導入した2008年度に、検査の異常値を呈した住民に二次精密検診(九州大学病院および国立病院機構福岡東医療センターにて実施)を行い、その結果を解析することによって、COPD、喘息、および喘息とCOPDの合併(喘息・COPDオーバーラップ症候群)の有病率を推計した。また、2008年健診から2011年健診時までの4年間の呼吸機能検査を縦断的に解析し、男女別、喫煙者・非喫煙者別に呼吸機能の経年変化を算出した。さらに、2009年健診から呼吸機能検査で閉塞性換気障害を示した受診者に対して、健診当日に気管支拡張薬吸入後の再測定を実施し、そのデータ解析を進めている。また、2014年の久山町健診では従来の呼吸機能検査に加えて閉塞性換気障害を有する住民に対して息切れの程度、呼吸障害に関連した生活の質の低下、症状増悪の有無などについて調査をおこなった。

(2) COPD質問票と早期発見マーカーの検索：米国で作成されたスクリーニング質問票COPD-PSは、COPDの症状と危険因子に関連する多数の質問を想定し、患者集団の解析から、スクリーニングに最適な項目を選定したもので、最終版は5項目のみからなり非常に分かりやすい。そこで、日本語版COPD-PSを作成し、日本人のcut-off値を設定した。福岡県久山町における健診時に呼吸機能検査を行い、質問票COPD-PS日本語版の回答を収集した。Receiver Operating Characteristic(ROC)曲線下面積、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を解析し、日本人のcut-off値を4点と設定した。4点での粗オッズ比は5.49であり、性別、年齢、BMI、喫煙本数で調整したオッズ比は、1.51(95%CI 1.29-1.76)であった。日本人と米国人とのcut-off値は異なり、海外で開発された質問票は日本の文化や生活様式との相違もあるため、新規の簡便なCOPDスクリーニング質問票の開発に着手した。質問19項目からなる質問票原案(draft)を作成し、鹿児島厚生連健康管理センター人間ドック受診者を対象に被験者登録を開始した。登録者には、独自のCOPD質問票原案の他、International Primary Care Airways Group(IPAG)の質問票、SF-12v2質問票に回答を依頼し、呼吸機能検査を施行した。さらに、呼吸機能検査で閉塞性換気障害を示した場合には気管支拡張薬吸入後に再検査を行った。被験者登録数(H26年10月31日現在)は1544例、男性1336名、女性208名、平均年齢57.7歳でCOPD数は60例(3.8%)である。

COPD 早期発見のバイオマーカーの探索に関しては、酸化型コレステロールの一種である 27-hydroxycholesterol (27-OHC) が、ヒトの肺構築細胞の一種である肺線維芽細胞の細胞老化を促進させることが明らかとなり、COPD 患者の 27-OHC の喀痰中の濃度は、気流閉塞の程度と相関した。COPD 患者から非侵襲的に得られる検体として呼気凝縮液 (EBC) を採取し、COPD の EBC 中に含まれるサイトカインやケモカイン、酸化ストレス関連物質の網羅的な測定に着手した。

(3) COPD の医療費と疾病負担：平成 25 年度に公表されているデータを基に、COPD の疾病費用のうち直接費用としての医療費と間接費用の一部である罹病費用についての推計を行った。平成 26 年度は間接費用のうちの死亡費用の推計を行い、全体の社会的費用を見積もった。1 年間に COPD で死亡することによる労働損失は約 80 億円と推計された。これに平成 25 年度に推計した直接費用 (医療費) 約 1492 億円と罹病費用約 535 億円を加えると全体の社会的費用は 2107 億円となった。

実際の医療費と疾病負担を解析するため、協会健保と医療費分析に関する協定を締結後、COPD の医療費に関するデータの収集を開始し、H 町および協力企業 (T 事業所) において COPD の医療を受けるための損失のデータを収集する体制づくりを進めた。COPD の医療費の分析に加え、労働損失の評価とし、absenteeism (病欠)、presenteeism (生産性の低下)、及び健康診断データを含む包括的な評価を行うための評価システムの構築を行っている。T 事業所の健康管理室とその健康保健組合の協力を得て実施することが決定した。COPD における身体活動性の低下を評価するため、国立病院機構福岡病院の内科外来通院中の COPD 患者を登録し、登録時に 3 次元加速度計で身体活動量を計測、症状スコア (修正 MRC、CAT、SGRQ)、呼吸機能および併存症との関連を検討する研究に着手した。併存症は、心不全、肺高血圧症、動脈硬化、不整脈、骨粗鬆症、抑鬱、糖尿病、脂質代謝異常、肺癌、喘息、肺線維症を検討対象とし、体組成、下肢筋力、運動耐容能も評価する。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

(1) COPD 有病率の推定：住民健診によってスクリーニングした COPD 疑い例に、専門医で二次精密検査を行い、COPD の正確な有病率を本邦で初めて明らかにした。さらに、COPD における治療介入や喫煙の影響を検討する場合、一般人口における呼吸機能の経年変化との比較が重要となるが、日本を含めた広域アジア諸国での参考値は皆無である。本研究成果は、一般人口における経年変化データをアジアで初めて提供するものであり、今後、様々な臨床・疫学研究の基盤資料として利用されることが期待される。今後、健診に気管支拡張薬吸入後の呼吸機能測定を導入した場合、どの程度 COPD を検出できるかを明らかにし、健診項目としての妥当性を検証することも期待される。COPD の重症度は、呼吸機能だけでなく症状の程度や生活の質への影響、増悪の有無などを含めて多面的に評価することが求められている。本研究では、これら多面的評価をもとに久山住民における COPD コホート群を設定し、今後 COPD の自然歴や治療介入の影響に関する縦断的研究を展開することが可能となる。

(2) COPD 質問票と早期発見マーカーの検索：本研究での日本語版 COPD-PS を用いた日本人の cut-off 値は、米国における COPD-PS の cut-off 値 5 点とは一致しなかった。国民性や人種差により cut-off 値に乖離が生じた可能性が考えられ、日本人を対象とした独自の COPD スクリーニング質問票の開発が必要となった。新規 COPD スクリーニング質問票開発のために、人間ドック受診者を対象として被験者登録をおこなったが、鹿児島厚生連健康管理センター人間ドック受診者の COPD 有病率は低く、予想以上の登録者を要し

ている。これは、本邦の一般人口構成に比較し、人間ドック受診者の年齢が若年傾向にあったこと、人間ドック受診者の健康意識が比較的高いことなどが原因と考えられた。今後、収集した新規 COPD スクリーニング質問票原案の回答結果を統計学的に解析し、COPD の予測因子となる質問項目を同定、多変量解析により気流閉塞の予測因子となる最善の質問項目の組み合わせを決定して点数化し、日本独自の簡便な COPD スクリーニング質問票の開発をめざす。

COPD の早期発見のバイオマーカー候補として、酸化型コレステロールに注目した。本研究結果は、酸化型コレステロールが、単に生物学的バイオマーカーだけでなく、COPD に関連する病態を惹起しうる生物活性（老化）を有するという点で興味深い知見である。さらに、呼気凝集液（EBC）中の約 20 種類に及ぶサイトカイン、ケモカインについてサイトカインアレイキットを用いた網羅的に解析や EBC 中に含有される新規の抗酸化物質を LC/MS/MS を用いた定量を遂行している。今後は、簡便で非侵襲的に採取可能な EBC 検体によるバイオマーカーの確立に向けて検討を重ねていく予定である。

（３）COPD の医療費と疾病負担：COPD の患者数・死亡者数は、ともに増加傾向にあり、COPD 治療にかかる医療費に影響するだけでなく、労働損失といった社会への影響も大きいと考えられる。今回、罹病および死亡に伴う労働損失を推計したことにより、社会的な費用を見積もったことは COPD という疾患の影響を考える上で大きな意義を持つ。これらの推計をもとに、将来的に COPD の対策をとった際の社会的な費用への影響を検討することも可能である。COPD は適切に診断・治療を受けていない可能性のある潜在的な患者が多くいることが知られており、今回のような公的な統計による患者数および死亡数を用いた推計では過小評価になっている可能性が否定できない。そこで今後は疫学調査研究の結果を用いるなど、他の推計方法についても検討する。費用への影響だけでなく、Quality of Life といった患者の生活への影響についても検討を進める。また、「健康と労働生産性のマネジメント」の概念を取り入れた「コラボヘルス」の構築により、呼吸機能検査を基にした未診断の COPD と労働損失（病欠、労働生産性）との関連、および診断されている COPD と労働損失との関連を分析することが可能となる。これらの分析により、職域における COPD の早期発見とともに労働生産性および医療費を加味した評価に基づいた啓発につながるものと考えられる。

COPD は全身性炎症性疾患として認識されており、併存症の重要性も近年注目されている。抑鬱や心不全など一部の併存症と身体活動性の関連を検討した臨床研究の報告はあるが、心血管疾患、骨格筋機能障害、代謝性疾患など、併存症全般を総合的に検討した報告はない。安定期の COPD 患者を対象とし、身体活動性と併存症との関連を検討することを目的とした研究は、COPD 患者の長期管理における治療方針に大きく影響するものと考えられる。

３．倫理面への配慮

本研究においては、それぞれ臨床研究が倫理審査申請書を作成して承認を受け、研究対象者に対する人権擁護を尊重し、インフォームドコンセントに基づき遂行している。個人情報秘匿については、定められた倫理指針、倫理規定を遵守している。得られたデータは匿名化され、いずれの研究対象者のものか特定不可能なデータとして解析されている。

４．発表論文

①本年度の発表論文数：26編

② 主要な発表論文（5編まで）

- 1) Matsumoto K, Seki N, Fukuyama S, Moriwaki A, Kan'o K, Matsunaga Y, Noda N, Yoshida M, Koto H, Takata S, Nakanishi Y, Kiyohara Y, Inoue H: Prevalence of asthma with airflow limitation, COPD, and COPD with variable airflow limitation in older subjects in a general Japanese population. The Hisayama Study. *Respir Investig* 2014; 印刷中, doi.org/10.1016/j.resinv.2014.08.002
- 2) Tsukuya G, Matsumoto K, Fukuyama S, Crawford B, Nakanishi Y, Ichinose M, Machida K, Samukawa T, Ninomiya T, Kiyohara Y, Inoue H: Validation of a COPD screening questionnaire and establishment of diagnostic cut-points in a Japanese general population: the Hisayama Study. *Allergol Int* 2014; 印刷中
- 3) Matsumoto K, Inoue H: Viral infections in asthma and COPD (Review). *Respir Investig* 2014; 52: 92-100
- 4) Hirano T, Matsunaga K, Sugiura H, Minakata Y, Koarai A, Akamatsu K, Ichikawa T, Furukawa K, Ichinose M: Relationship between alveolar nitric oxide concentration in exhaled air and small airway function in COPD. *J Breath Res* 2013; 7: 046002, doi: 10.1088/1752-7155/7/4/046002.
- 5) Yamaguchi M, Nakao M, Obata H, Ikeda H, Kanda T, Wang Q, Hara Y, Omori H, Ishihara Y: Application of the COOP/WONCA charts to aged patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparison between Japanese and Chinese populations. *BMC Public Health* 2013; 13: 754-64

5. 研究組織

① 研究者名	② 分担する研究項目	③ 所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④ 所属機関に おける職名
井上 博雅	研究の総括、研究事業の評価	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器内科学分野 (鹿児島大学)	教授
福田 敬	COPD の医療費と疾病負担	国立保健医療科学院地域医療システム 研究分野 (国立保健医療科学院)	統括研究官
清原 裕	COPD 有病率の推定	九州大学大学院医学研究院 環境医学分野 (九州大学)	教授
岩永 知秋	COPD の医療費と疾病負担	国立病院機構福岡病院 (国立病院機構福岡病院)	院長
松元 幸一郎	COPD 有病率の推定	九州大学病院呼吸器科 (九州大学)	講師
一ノ瀬 正和	COPD 早期発見のマーカー 探索	東北大学大学院医学系研究科内科病 態学講座 呼吸器内科学分野 (東北大学)	講師
大森 久光	COPD の医療費と疾病負担	熊本大学大学院生命科学研究部医療 技術科学講座 生体情報解析学分野 (熊本大学)	教授
寒川 卓哉	COPD 質問票の開発	鹿児島大学病院呼吸器・ストレスケア センター呼吸器内科 (鹿児島大学)	助教

研究課題名 生活習慣病予防のための運動を阻害する要因としてのロコモティブ
シンドロームの評価と対策に関する研究
課題番号 H24-循環器等(生習)-一般-002
研究代表者 国立障害者リハビリテーションセンター 総長
中村 耕三

1. 本年度の研究成果

活動度が痛みに及ぼす影響について、コホート調査において痛みをエンドポイントとした検討を実施した結果、身体活動・運動の不足が手足や腰の痛みの独立した危険因子であることが示唆された。また、国立健康・栄養研究所の大規模無作為割付介入研究により、厚生省が身体活動基準 20013 で推奨する週あたり 23 メッツ・時(1日 60 分)の身体活動量を満たす介入を受けたものは痛みの発症リスクが約 50%に低下することが示唆された。

一方、肥満が痛みに及ぼす影響について、1 年間、腰痛および坐骨神経痛のなかった生活習慣病対策が必要な世代の労働者が、その後、2 年間追跡して、運動を阻害するロコモティブシンドロームとしての主要症状である坐骨神経痛が新規発生することの危険因子として、肥満が重要であった

そして、肥満の背景因子については、中年男性(30~64 歳)と高齢男性(65~79 歳)を対象として、肥満に及ぼす遺伝素因、ライフスタイルおよび加齢の影響を検討した。中年男性においては遺伝的リスクより、高強度身体活動量時間や三大栄養素のエネルギー比率などのライフスタイル要因が強く各肥満指標と関連した。

また、ロコモの評価尺度として設定したロコモ度テストについて、その値が介護度や機能的自立度を反映することを確認する臨床データが新たに得られた。同時に、運動器診療においてこの尺度が広く用いられるよう、活用方法などについて啓発活動を行った。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

本年度の研究成果を通じて、活動度、肥満、運動器の痛みの三者についての関係が臨床データを通じて明確に示されたと考える。すなわち、活動量の低下は直接、あるいは肥満を介して、運動器の痛みのリスク因子となることが明らかとなった。この結果は運動器の健康維持とメタボ対策を連動させながら進めることが重要である事を裏付けるものである。

今後、本研究を通じて提唱された、ロコモの評価ツール「ロコモ度テスト」の普及によって壮年期から老年期に至るまで、運動器の健康維持に対する意識を高め、活動量を維持することで、メタボと運動器の疼痛をコントロールしていくことが、健康寿命の延伸につながると考えられる。

3. 倫理面への配慮

本研究は、疫学研究に関する倫理指針に則り、各研究機関の倫理委員会疫学研究部会の承認を得て実施される。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っている。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っている。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：5 編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Kamada M, Kitayuguchi J, Lee IM, Hamano T, Imamura F, Inoue S, Miyachi M, Shiwaku K.: Relationship between physical activity and chronic musculoskeletal pain among community-dwelling Japanese adults. J Epidemiol. 2014; 5;24(6):474-83
- 2) 緒方徹: ロコモ度テストの実際と意義. 整形・災害外科 2014; 57(11): 1415-1423
- 3) 緒方徹: 壮・中年期のロコモ対策. Bone Joint Nerve 2014; 4(3): 507-512
- 4) Tanisawa K, Ito T, Sun X, Ise R, Oshima S, Cao ZB, Sakamoto S, Tanaka M, Higuchi M: Strong influence of dietary intake and physical activity on body fatness in elderly Japanese men: age-associated loss of polygenic resistance against obesity. Genes Nutr 2014; 9(5):416.

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
中村耕三	全体の統括・ロコモ対策の普及と啓発	国立障害者リハビリテーションセンター、整形外科、脊椎外科学、骨軟骨代謝学、(研究所)	総長
宮地元彦	システマティックレビューの総括とコホートの維持・管理	独立行政法人国立健康・栄養研究所、運動科学(国立健康・栄養研究所)	健康増進研究部長
樋口満	コホートの維持・管理・分析	早稲田大学 スポーツ科学学術院、運動生理・生化学 (早稲田大学スポーツ科学学術院)	教授
坂口志朗	佐久のコホート管理 調査	佐久総合病院人間ドック部、公衆衛生学(佐久総合病院)	人間ドック科医師
村永信吾	ロコモのスクリーニング法の検討	亀田総合病院、リハビリテーション医学(亀田総合病院)	リハビリテーション事業管理部部長
松平浩	ロコモリスク群の対策の検討、ロコモ対策の普及と啓蒙	東京大学医学部附属病院 22世紀医療センター、整形外科(東京大学医学部附属病院)	運動器疼痛メディカルリサーチ&マネジメント講座・特任准教授
緒方徹	システマティックレビューのデータ管理、研究班の資料管理	国立障害者リハビリテーションセンター研究所、リハビリテーション医学(研究所)	障害者健康増進・スポーツ科学支援センター長

研究課題名 妊娠を起点とした将来の女性および次世代の糖尿病・メタボリック
症候群発症予防のための研究

課題番号 H24-循環器等（生習）-一般-017

研究代表者 独立行政法人国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター
母性内科 医長
荒田 尚子

1. 本年度の研究成果

妊娠を起点とした、母児双方の将来の糖尿病や肥満、メタボリック症候群予防のためのハイリスクアプローチ方法を確立することが、本研究班における最終目的である。

最終年度である平成 26 年度は、成育医療研究センター、大阪府立母子保健総合医療センター、長崎医療センター、昭和大学病院の 4 施設において、妊娠中に妊娠糖尿病（GDM）と診断された女性の産後 5 年以内の糖尿病発症率とその発症リスクを明らかにした。2010 年に全国で導入された GDM の新基準によって診断された GDM1,002 例、妊娠中耐糖能正常（対照群）であった 174 例、overt diabetes in pregnancy（ODP）61 例のうち、産後に一度でも 75gGTT 検査を施行されたそれぞれ 798 例、172 例、および 40 例を検討対象とした。5 年時の糖尿病発症率は対照群で 1.0%であったのに対し、GDM 群で 20%、ODP 群で 95%と log-rank test で $p<0.001$ と有意の差をみとめた。また、妊娠中の GDM 診断時の糖負荷試験の負荷前、1 時間値、2 時間値の血糖値異常ポイント数によって、1 ポイントの異常、2 ポイントの異常、3 ポイント異常でそれぞれ 5 年後の糖尿病発症率は 8%、26%、39%と異常ポイント数が多いほど発症率は有意に高率であった。糖尿病発症リスク因子は、多因子解析により、妊娠前 BMI25 以上、妊娠中の GDM 診断時の糖負荷試験の 2 時間血糖値 183mg/dl 以上、GDM 診断時の HbA1c5.6%以上であることが有意なリスクであり、そのハザード比は、それぞれ 2.9（95%CI：1.72-5.00）、3.9（2.32-6.68）、2.4（1.3-4.2）であった。

次に、成育医療研究センターおよび大阪府立母子保健総合医療センター、昭和大学病院における産後 3 年～15 年経過した GDM 既往女性とその児、妊娠中耐糖能正常女性とその児に対して、郵送によって呼び出しを行い、227 名の女性および 64 名の児に対して母子の耐糖能評価を中心とした検診を行った。検診は全て終了していないために、2014 年 10 月末までの結果で途中解析を行った。女性の平均年齢は 42.9 歳、平均 BMI は 23.2、産後期間は中央値 2159 日であった。GDM 既往女性の 10.3%は糖尿病と診断され、境界型も含めた耐糖能異常率は 31.0%であったのに対し、妊娠中耐糖能正常女性には糖尿病発症者はなく、境界型と診断された率は 10.8%と GDM 既往女性の糖尿病および耐糖能異常罹患率は有意に高率であった（ $p=0.001$ ）。また、空腹時血糖と HbA1c 値による検診では、GDM 既往女性の 37.5%の糖尿病罹患を見逃しており、糖負荷試験の有用性が明らかとなった。耐糖能異常母体から生まれた児の検診では 5 歳児 50 例と 9 歳児 14 例を同年齢の出生コホート検診受診児（対照児）と比較した。耐糖能異常母体から生まれた児の体格や脂質に差はなかったが、HbA1c と収縮期血圧値が健常対照児に比較してやや高い傾向がみとめられた。

また、長崎医療センターにおける GDM 既往女性 169 例の産後 6～8 週での GTT 検査結果から、34.3%に境界型以上の耐糖能異常発症をみとめ、多因子ロジスティック回帰モデルによって Insulinogenic index 0.4 未満、妊娠中のインスリン治療、がそれぞれオッズ比 5.7 と 3.4 と有意なリスク因子であることを明らかにした。また、妊娠中の GDM 診断時

の HbA1c 値と 2 時間血糖値が産後 12~14 か月後糖尿病発症の独立予測因子になること、産後 6 ヶ月の時点での授乳が産後 12~14 か月の耐糖能異常発症を抑制することを明らかにした。

さらに、日本人の妊娠糖尿病発症感受性候補遺伝子を抽出するために、妊娠糖尿病発症例 193 例と正常耐糖能 (NGT) 328 例を対照に、既知の 2 型糖尿病関連遺伝子 (77 遺伝子:SNP142 ヶ所) の遺伝子型を Seauenom 社の MassARRAY システムで解析を行った。その結果、GDM および NGT 間において、10 遺伝子 (インスリン感受性関連: ⑥ 遺伝子、インスリン分泌関連: 4 遺伝子) の SNP12 ヶ所においてアレル頻度に有意差 ($p<0.05$) をみとめ、オッズ比は 1.41~2.15 であった。このうち、*SRR* 遺伝子 (rs2447090) は日本人 (アジア人) 2 型糖尿病に特有のインスリン分泌関連遺伝子といわれている。他 10 遺伝子中 5 遺伝子 (インスリン感受性関連: 4 遺伝子、インスリン分泌関連: 1 遺伝子) を GDM 関連遺伝子として新たに明らかにした。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

1, 2 年目に、妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候群の産後フォローアップに関する全国調査によって、妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候群合併女性の産後のフォローアップの実態を調査し、①産科医と内科医の連携、②保健施設や家庭医での児検診がフォローアップ体制として必要であることを明らかにした。さらに、小児保健や、家庭医学 (プライマリケア医学) をフィールドとした関連学会への教育プログラムの提供を行った。また、各研究者の施設での GDM フォローアップのプールデータの解析結果から、それぞれ、産後短期 (産直後、1 年以内) の妊娠糖尿病既往女性の糖尿病発症に、妊娠中のインスリン治療やインスリン分泌不全、産直後や 1 年以内の糖負荷試験での血糖値や HbA1c、インスリン分泌能やインスリン抵抗性が、その後長期の糖尿病への進展の予測因子になることを明らかにし、産後 1 年以内のインスリン値を含めた糖負荷検査の重要性を明らかにしてきた。最終年度には、4 施設における産後追跡データによる、産後 5 年までの妊娠糖尿病から糖尿病への発症率とそのリスクを明らかにすることができた。産後 5 年時に妊娠中耐糖能正常女性では 1 % しか糖尿病を発症しないのに対し、妊娠糖尿病既往があると 5 人に 1 人の割合で糖尿病を発症し、その主な発症リスクは妊娠前の肥満と妊娠中の糖負荷試験での高血糖 (2 時間血糖値や HbA1c) であることを明らかにした。このことは、妊娠糖尿病既往女性において、産後 5 年の間をしっかりとフォローアップするシステム構築が重要であり、そのためには、産直後 (産後 1 年以内) の 75g 糖負荷試験をルーチン化すること、その後のフォローアップには、家庭医や糖尿病専門医によるフォローアップと、3 ヶ月児や 3 歳児の保健施設での児検診と同時にを行う妊娠糖尿病既往女性自身の検診システムを普及させることが重要であると考えられる。さらに、糖尿病発症の予防介入に関しては、産後 6 ヶ月時点での授乳がその糖尿病発症予防に関連する結果も得られ、今後は予防介入方法について、さらに検討する必要がある。

また、妊娠糖尿病や糖尿病母体から生まれた児に関するデータはプレリミナリーな結果ではあるが、5 歳児や 9 歳児においてもなんらかの代謝指標にコントロール母体の児と差があることが明らかになり、今後は児を対象とした大規模な前向き観察研究が必要と考えられた。妊娠糖尿病や糖尿病母体から生まれた児、すなわち、次世代への糖代謝に関する影響は、胎内や出生後の環境の他に、遺伝的要因も考える必要があり、体格等の測定値、血液データなどの代謝指標のみならず、妊娠糖尿病・糖尿病関連遺伝子との関連、さらにはエピジェネティックな変化との関連も同時に検討していく必要がある。

以上のように、妊娠を起点とした糖尿病発症ハイリスクグループである妊娠糖尿病に焦点を当てることによって、女性の糖尿病発症予防のための効率のよい検診制度を確立し、女性の健康増進のみならず、親世代から次世代への疾患因子の連鎖の予防にも貢献できる。

3. 倫理面への配慮

上記の臨床研究については、個人名などの個人情報と同定されないように氏名、住所などの個人情報を匿名化し、参加者のプライバシーを遵守した。特に、多施設研究の場合は、患者名が匿名できないように配慮した。集積した個人データは個人情報保護法を遵守した方法で主な研究者の施設内の情報管理室で管理し、多施設研究実施の際には、あらかじめ各研究者が所属する施設と共同研究の相手先である医療機関の双方での倫理審査委員会などに申請し、承諾、承諾などを得た上で研究を実施した。当該研究に必要なヒトゲノム・遺伝子解析、疫学研究については主な所属機関の倫理委員会承認を得た。すべての研究でインフォームド・コンセントを取得し、厳正かつ適正に遂行した。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：6編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Kugishima Y, et al; . Risk factors associated with abnormal glucose tolerance in the early postpartum period among Japanese women with gestational diabetes. International Journal of Gynecology and Obstetrics (in print)
- 2) 宮越敬, 安日一郎, 釘島ゆかり, 三戸麻子, 和栗雅子, 坂本なほ子, 長村杏奈, 荒田尚子: 全国分娩取り扱い施設を対象とした妊娠糖尿病診療に関するアンケート調査報告. 糖尿病と妊娠 2014;14:83-92
- 3) 荒田尚子, 和栗雅子, 安日一郎, 宮越敬, 釘島ゆかり, 長村杏奈, 三戸麻子, 坂本なほ子; 妊娠糖尿病を合併した女性のフォローアップに関する医療者および医療機関への実態調査 わが国における糖尿病専門医および周産期医療施設内科医を対象としたアンケート調査. 糖尿病と妊娠. 2014; 14(1): 88-92
- 4) 荒田尚子: 糖尿病合併妊娠における臨床研究: 内科的観点から. 糖尿病と妊娠. 2013;13(1):73-75
- 5) 宮越敬, 他. 膵β細胞機能に着目したmetabolic phenotypeの検討. 日本産科婦人科学会雑誌. 2012;64(11):2265-2278

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
荒田尚子	妊娠糖尿病の母 児の長期予後	国立成育医療研究センター・ 周産期・母性診療センター母性内科・ 代謝・内分泌内科・内科学・内分泌代 謝学（同上）	医長
安日一郎	妊娠糖尿病の母の長期予後	国立病院機構長崎医療センター・ 産婦人科・産婦人科学（同上）	部長
宮越 敬	糖尿病・妊娠糖尿病関 連遺伝子研究	慶應義塾大学・医学部・産婦人科・周 産期医学（同上）	専任講師

和栗雅子	妊娠糖尿病の母児の長期予後	大阪府立母子保健総合医療センター・母性内科・内科学・内分泌代謝学（同上）	部長
坂本なほ子	全国実態調査、母子手帳調査	順天堂大学・医学部・公衆衛生学講座・疫学・国際保健学（同上）	非常勤講師
堀川玲子	妊娠糖尿病母体の児の長期予後	国立成育医療研究センター・生体防御系内科部・内分泌・代謝科・小児内分泌代謝病学（同上）	医長

研究課題名 脳卒中急性期医療の地域格差の可視化と縮小に関する研究

課題番号 H25-心筋-一般-002

研究代表者 九州大学大学院医学研究院脳神経外科 教授

飯原 弘二

1. 本年度の研究成果

1) 脳卒中診療施設調査

論点としては、悉皆性の有無、医療の質をどのように blush up するか、case volume とアウトカムとの関連、継続して行く為の重要な点、などである。悉皆性に関する点では、コンGRESの際に全国の病院に研究参加のお願いをし、847施設に参加を依頼し、427施設が参加表明した。医療の質の評価に関する点では、25項目の施設調査を行い、人為的要因、診断機器、インフラ、レジストリの有無などを行った。これを25点満点で、単純計算でCSCスコアを計算した。Journal of stroke and cerebrovascular disease に最初の論文を報告し、CSCスコアとcase volumeはパラレルになっているという結果を報告した。継続性に関して、厚生労働省の科学研究費を2回連続して得ることができ、財政的な問題を1つクリアされ、ICD-10使用が、継続性を容易にしている。アウトカムの評価に関し、最初の一年分のアウトカムの結果をPLOS ONEに論文化した。また3年分のデータベースが作成できており、ベンチマーキングとして、参加施設にそれらの結果をfeed backしている。本研究の重要性を再認識していただき、多くの施設に参加してもらいたいと考えている。

2) 脳卒中診療医の勤務状況と疲労度調査

脳卒中診療医の燃え尽き症候群について論文がacceptされ、休日の有無と睡眠時間、経験が相関してburn outが減る因子となっている。burn outした人はいなくなるという生き残り効果の可能性もある。CSCスコアが良いところでは、約20%burn outが減少しているという結果も出た。ある程度集約化することや、burn outでは周りの人のサポートも重要であり、そのような点で医療資源の再配分が必要である。

3) 「脳卒中患者の退院調査」(平成22年度版)、

患者受療圏とアウトカム

搬送時間とCSCスコアが死亡率との関連性を4群に分けて解析した。搬送時間を20分で分け、搬送時間が20分より高い施設、低い施設に分けた。CSCスコアを19で分け、19より高い施設、低い施設に分けた。合計4群に分けられるが、SAHについて結果をまとめると、搬送時間が長くても高いCSCスコアの施設を選んでいるということが明らかになり、CSCスコアの高い施設では有意に死亡率を下げているということが明らかになった。これ以外に非外傷性出血、脳梗塞についても検討したが、搬送時間が長い程CSCの高い施設を選んでいるという結果は出るが、死亡率に対する関連は明確でなかった。今までCSCスコアで見てきているが、CSCスコアが妥当かどうかを検討し、25アイテムそれぞれを、関連の強さの強い物が近くなるように色を変え、血管外科、血管内治療、脳内科、診断学的、の4つにまとめ、脳梗塞で見ると、血管内治療などが強く関連し、非外傷性出血では、血管外科が強く関連、SAHではinterventionが強く関連していた。

患者受療日とアウトカム

Journal of American Heart Association の open access journal に accept された。診療時間外、夜間、週末に入院した患者は退院時のアウトカムが悪い、という報告が有り、本邦での結果を重症度の影響の大きさについて検討した。初年度のデータを使用し、3万5000

件を使用した。JCS 以外を調整した診療時間外、夜間の患者のアウトカムは有意に悪かったが、JCS を調整すると、有意差が消失した。これまでの先行研究では重症度を調整したデータは少なく、重症度の調整は重要である、という結果である。時間帯によって重症度の分布割合が異なり、それに見合った医療資源の投入が必要であると考察した。

DPC データを用い、大規模データベースを構築していこうというのは重要であるが、どの程度それらのデータが正確かということを検討するため、validation が必要である。DPC データに限らず、大規模データは CSC スコアなど他のデータと統合することで研究の幅が広がると思われる。

4) 「脳神経外科医療の可視化に関する研究」の結果報告

-破裂脳動脈瘤・clipping 群が 3264 例、coiling 群は 1590 例であった。両者の比較では、高齢者及び重症度が高い症例は coiling が選択される傾向にあった。年齢、性、JCS、術前の併存疾患(Charlson score)、施設を調整し解析した結果、coiling 群は clipping 群と比較し、1.29 倍死亡率が高かった($p=0.013$)。退院時 mRS は、clipping 群、coiling 群とも同等であった。clipping、coiling 術それぞれの症例数で施設を四分位で表し、総死亡、脳梗塞、退院時 mRS への影響を解析した結果、明らかな傾向はなく、SAH では initial damage の影響が強いことが示唆された。

-未破裂脳動脈瘤・未破裂脳動脈瘤に対応する ICD-10 コードの I671、脳動脈瘤、非破裂性 14580 例を抽出し、クリッピング群 3710 例とコイリング群 2619 例にわけた。未破裂脳動脈瘤のアウトカムに関して、脳梗塞ではコイリング群が、術後合併症ではクリッピング群が有意に高かったが、死亡率と mRS では 2 群間に差は認めなかった。医療経済的要素に関しては、在院日数ではコイリング群が有意に短かったが、総医療費ではクリッピング群が有意に低かった。Case volume による影響はクリッピング、コイリング群ともに認められなかった。正しく比較するためには、結果の妥当性を示すための validation study が必要と考えられる。

-内頸動脈狭窄症・手術コードの動脈 血栓内膜剥離術(CEA) (K6092) 1655 件、経皮的頸動脈ステント留置術(CAS) (K609-2) 2533 件 の症例を元に、DPC データ における CEA、CAS の患者プロファイル、手術合併症等の比較、検討した。臨床背景としては年齢が CAS のほうが若干高い以外は特に差がなかった。入院時死亡、脳梗塞、脳出血などについては差がなかった。てんかんが CEA で有意に高かった。PSIs、HACs は PSIs が CEA 群で有意に多かった。医療経済的要素に関しては在院日数が CEA 群で長かったが、総医療費は CAS 群で有意に高く、Propensity score matching で比較しても同じで結果であった。Case volume の影響を比較したが、CEA、CAS ともに有意な結果は得られなかった。術後脳梗塞が本研究で 8%前後と著明に高くなっており、validation study で検討する必要があると思われる。

5) 岩手県の脳卒中救急医療の分析

東日本震災後に被災直後で脳卒中の患者が増えた。脳卒これは地震による影響か津波による影響かを比較した。60%以上の浸水率は脳卒中発症を約 2 倍に上げた。また、男、75 歳以上は脳卒中発症が高かった。女性は浸水率と脳卒中発症に関連はなかった。震度と脳卒中の関連を見たが、大きな差はなかった。低震度(<4.9)と高震度(4.9≤)で比較しても、脳卒中発症率に差はなかった。脳卒中に関連したのは津波で、震度は関係ないという結論であった。

6) プレホスピタルケアとメディカルコントロールの整備状況

奈良県では 2011 年から携帯端末(ipad)上で操作する e-MATCH を段階的に導入した。タ

ブレットの画面は、搬送要請画面には過去の診療期間のリストなどを見る事ができ、受け入れが出来ないときは、ストップをすることができる。救急隊から電話が来た時に見る画面は、バイタルサインの経過が見る事ができる。応答可否申告画面では、応答の可否、応答できない理由などを記入する。予後の登録画面では、医師が患者を受け入れた後に入力する。診断名、どのような治療をしたか(t-PAや手術をしたかなど)を入力する。ICTが医療機関に導入されたことにより、確定診断における症例の病院と消防のデータの統一が可能とあった。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究で、地域の特性に応じた救急医療体制、脳卒中センターの人的、物的資源から見た適正な配置を、国レベルの俯瞰した視点から構築していく上で貴重な情報を得られた。NCDが始まり、全数登録が来年の1月1日より始まる。本研究とは補完的なデータベースとして続けて行きたい

3. 倫理面への配慮

本研究参加施設は、本研究の参加について倫理委員会の承認を得ることとする。搬送先から消防への事後調査票の提出は、搬送後1ヶ月後までにファックスにて行うこととし、事後調査票には搬送日時、性別、年齢、病名のみを記載することとする。研究計画は、臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に則ることとする。

4. 発表論文

①本年度の発表論文数：4編

② 主要な発表論文（5編まで）

- 1) Iihara K, Nishimura K, Kada A, Nakagawara J, Ogasawara K, Ono J, Shiokawa Y, Aruga T, Miyachi S, Nagata I, Toyoda K, Matsuda S, Miyamoto Y, Suzuki A, Ishikawa KB, Kataoka H, Nakamura F, Kamitani S. Effects of comprehensive stroke care capabilities on in-hospital mortality of patients with ischemic and hemorrhagic stroke: J-ASPECT study. PLoS One. 2014 May 14;9(5):e96819
- 2) Nishimura K, Nakamura F, Takegami M, Fukuhara S, Nakagawara J, Ogasawara K, Ono J, Shiokawa Y, Miyachi S, Nagata I, Toyoda K, Matsuda S, Kataoka H, Miyamoto Y, Kitaoka K, Kada A, Iihara K; J-ASPECT Study Group. Cross-sectional survey of workload and burnout among Japanese physicians working in stroke care: the nationwide survey of acute stroke care capacity for proper designation of comprehensive stroke center in Japan (J-ASPECT) study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2014 May;7(3):414-22.
- 3) Satoru Kamitani, Kunihiro Nishimura, Fumiaki Nakamura, Akiko Kada, Jyoji Nakagawara, Kazunori Toyoda, Kuniaki Ogasawara, Junichi Ono, Yoshiaki Shiokawa, Toru Aruga, Shigeru Miyachi, Izumi Nagata, Shinya Matsuda, Yoshihiro Miyamoto, Michiaki Iwata, Akifumi Suzuki, Koichi B. Ishikawa, Hiroharu Kataoka, Kenichi Morita, Yasuki Kobayashi, Koji Iihara; the J-ASPECT Study Collaborators. Consciousness level and off-hour admission affect discharge outcome of acute stroke patients: A J-ASPECT study. J Am Heart Assoc. 2014 Oct 21;3(5)

- 4) Iihara K, Nishimura K, Kada A, Nakagawara J, Toyoda K, Ogasawara K, Ono J, Shiokawa Y, Aruga T, Miyachi S, Nagata I, Matsuda S, Ishikawa KB, Suzuki A, Mori H, Nakamura F; J-ASPECT Study Collaborators. The impact of comprehensive stroke care capacity on the hospital volume of stroke interventions: a nationwide study in Japan: J-ASPECT study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014 May-Jun; 23(5):1001-18.
- 5) Uehara T, Kimura K, Okada Y, Hasegawa Y, Tanahashi N, Suzuki A, Takagi S, Nakagawara J, Arii K, Nagahiro S, Ogasawara K, Nagao T, Uchiyama S, Matsumoto M, Iihara K, Minematsu K. Factors associated with onset-to-door time in patients with transient ischemic attack admitted to stroke centers. Stroke. 2014 Feb; 45(2):611-3.

5. 研究組織

① 研究者名	② 分担する研究項目	③ 所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④ 所属機関に おける職名
飯原 弘二	研究の総括	九州大学脳神経外科、脳神経外科学	教授
小笠原 邦昭	岩手県の脳卒中救急医療 の分析	岩手医科大学医学部、脳神経外科学	教授
塩川 芳昭	東京都の脳卒中救急医療 の分析	杏林大学医学部、脳神経外科学	教授
宮地 茂	急性期脳血管内治療の現 状	大阪医科大学脳神経外科、脳神経外科 学	非常勤講師
吉村 紳一	急性期脳血管内治療の現 状	兵庫医科大学脳神経外科、脳神経外科 学	主任教授
豊田 一則	SCUの整備状況	独立行政法人国立循環器病研究セン ター脳血管内科、脳血管内科	部長
西村 邦宏	脳卒中センターの配置に 関する費用効果分析	国立循環器病研究センター予防医 学・疫学情報部、医療統計学、循環器 病疫学	室長
嘉田 晃子	脳卒中センターの配置に 関する費用効果分析	独立行政法人国立病院機構名古屋医 療センター臨床研究センター臨床研 究企画部生物統計研究室・医療統計学	室長
中川原 譲二	SCUの整備状況	国立循環器病研究センター脳卒中統 合イメージングセンター、脳神経外 科・脳卒中	部長
松田 晋哉	DPCデータを用いた解析	産業医科大学医学部公衆衛生学	教授
奥地 一夫	プレホスピタルケアとメ ディカルコントロールの 整備状況	奈良県立医科大学救急医学講座、 救急医学	教授

厚生労働科学研究

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究 平成26年度 研究成果発表会(研究者向け)抄録集

発行 平成27年1月20日

発行所 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1(国立循環器病研究センター内)

公益財団法人 循環器病研究振興財団

TEL.06-6872-0010 FAX.06-6872-0009
