

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

平成10年度研究報告書

ライフスタイルを重点とした疫学的分析による循環器疾患予防についての基礎研究

主任研究者

中野 赳（三重大学医学部第1内科教授）

分担研究者

垣本 斉（南勢町立病院 内科医員）

高木 廣文（統計数理研究所助教授）

佐藤 俊哉（統計数理研究所助教授）

ライフスタイルを重点とした疫学的分析による循環器疾患予防についての基礎研究

中野 起（三重大学医学部内科学第1講座教授）

当班ではQOLの高い長寿社会づくりを目指して平成5年度より開始している三重県度会郡南勢町をフィールドとした循環器系疾患の長期追跡調を今年度も実施し、これまでの結果と併せて検討した。その結果同町では循環器系疾患の有病率は低値を示したが、リスク要因としての高血圧、肥満、高脂血症の頻度は高い傾向を示した。また疫学研究として科学性や、倫理性を保つためのプロトコルの改訂について検討し、インフォームドコンセントの確立や、登録期間の延長などの変更について報告した。

〔研究組織〕

- 中野 起（三重大学医学部第1 内科教授）
- 垣本 斉（南勢町立病院 内科医員）
- 高木廣文（統計数理研究所助教授）
- 佐藤俊哉（統計数理研究所助教授）

た。本研究では例年住民検診で身体状況の変化を観察し、ライフスタイル因子のなかに循環器疾患のリスク要因を見つけだすことを目的としている。また、ライフスタイルという評価困難な要因を客観的に評価する方法を探ることも検討する。

A. 研究目的

人口の高齢化に伴い脳卒中や心筋梗塞など動脈硬化性疾患が問題となっている。近年これらの疾患の後遺症による要介護者の増加は、介護保険の設立などとあわせて大きな社会問題となっている。その中で地域社会の中核医療機関である大学医学部も地域医療機関、行政機関と連携することにより、予防活動を重点に活動し、高齢化の進む地域で質の高い長寿社会を形成する役割の一端を担うことが望まれている。

そこで一次予防の観点から動脈硬化性疾患を検討することとし、三重県度会郡南勢町を指定地域として長期コホート調査を開始し

B. 研究方法

1、南勢町長期追跡研究ベースラインデータ（垣本）

対象は南勢町住民で、調査員（南勢町職員、南勢町立病院職員〔事務職員、医師、看護婦、検査技師〕、三重大学医学部第一内科医師）は、従来から行っている老人保健法の基本健康診査時に調査を実施した。

1. 循環器疾患調査

調査項目は、循環器系疾患およびその基礎疾患の既往歴、治療状況、喫煙、飲酒状況の問診、身体調査として身長、体重、血圧測定を行った。血液検査は総コレステロール、中

性脂肪、HDLコレステロール、血糖、ヘモグロビンA1cを測定した。またBMIを以下の計算式にて算出した。

$$\text{BMI} = \text{体重} / (\text{身長})^2$$

これらのデータをコンピューターに入力しデータベースとした。

2. 生活習慣（ライフスタイル）調査

LPC式生活習慣調査用紙を用いて調査を行った。同質問紙は136項目の質問にたいし「はい」、「どちらでもない」、「いいえ」の三択形式でなり、各回答に対して2, 1, 0の得点を与え、各6-7項目の合計により娯楽、教養、塩分摂取、肉・油脂摂取度など22種の生活習慣尺度の得点が得られるものである。今回その中で運動習慣の程度、ストレスの指標として情緒不安定度、多愁訴度、食生活の指標として肉、油脂摂取度、塩分摂取度、糖質摂取度を生活習慣の指標として用いた。これらの測定値をコンピューターに入力しデータベース化し解析を行った。

2. 南勢町研究実施計画書について（佐藤、高木）

これまで5年間にわたって実施してきた南勢町研究において、1992年に作成した研究計画書の内容と実際の研究実施とがことなっている点を明らかにし、科学的、倫理的な配慮にもとづいて研究計画を改訂した。また、当初の予定通り研究が進まなかった点に関して、再度検討を行い、研究計画の改訂を検討することとした。

検討にあたっては、本研究組織に含まれている研究者のほか、当初より研究に参加している国吉幹夫（南勢町立病院長）、松村康弘（国立健康・栄養研究所室長）を加え、研究の科学性および倫理性についての配慮を行った。

C. 研究結果

1. 南勢町長期追跡研究ベースラインデータ（垣本）

1993年度より行っている三重県度会郡南勢町を指定地区とした疫学研究のベースラインデータについて報告した。その結果、新規健康診査受診者は合計3387名（男性1302、女性2085）、その内コホート対象年齢者は2383名（男性908、女性1475）であった。肥満指数（BMI）、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪、血糖の各値は女性において加齢とともに増加した。またベースライン時におけるリスク要因では糖尿病は男性に、高コレステロールは女性に多い傾向を示した。また虚血性心疾患を有する人は合併症として高コレステロール、糖尿病の頻度が高かった。脳血管疾患を有する人は合併症として高血圧、高コレステロールの頻度が高かった。ライフスタイル要因としては、ストレスを反映すると考えられる情緒不安定、多愁訴の度合いが女性に高く、男性に高塩分、高カロリー食の傾向があった。

2. 南勢町研究実施計画書について（佐藤、高木）

南勢町研究は、1992年12月に研究計画書を定め、1993年4月より研究を開始した。研究を実施する過程で、インフォームド・コンセントに対する社会的な意識が高まったことから、南勢町研究でも1997年から文書による同意を取得することとした。また、参加者の登録ペースが予定よりも遅れていたことから、登録期間を延長したが、2年間延長しても新規登録者の数が伸び悩んだため、1998年をもって登録を終了し、2033名の参加者を南勢町コホートとして固定することとした。

今後は、まず最初に2033名のコホートメンバーに対し、ベースラインデータのまとめを行い、継続した健康調査から参加者のリスク要因の変遷を把握し、動脈硬化性イベントの発生を追跡する。頸動脈硬化度や新たな血清マーカーをサロゲート・エンドポイントとして規定するかどうかは、今後の動脈硬化性イベント数をモニターしながら継続して検討していく予定である。

D. 考察

本邦が世界有数の長寿国であることは誰もが認めるところで、今後はその長寿の質の向上が求められている。このような長寿が達成された理由は、生活、医療水準の向上とともに本邦の本来のライフスタイルが身体に有利に働いた可能性もある。しかしそのライフスタイルは常に流動的となり、現在の長寿社会が将来にわたって現在と同じように維持できるとは限らず、今後質の高い長寿を目指すには、あらためてライフスタイルのなかから疾病を引き起こす要因の見極めとその予防（一次予防）について検討する必要がある。そこで1993年度より三重県南勢町で虚血性心疾患や脳血管障害など循環器疾患を対象に、疾患やそのリスク要因の現状把握をおこなうための調査を実施してきた。その結果同町は、高齢化の町にもかかわらずこれらの疾患の有病率、罹患は比較的少ない傾向にある。一方でいわゆる古典的リスク要因である高血圧、肥満、高脂血症、男性の喫煙頻度などは多い傾向にある。環境、風土条件に恵まれた町であり、有利なライフスタイル要因がある印象があるが、コホート内で疾患の有病、罹患に影響を及ぼすライフスタイル要因は現在のところ明らかではない。今後長期に追跡していく必要

があると思われる。

また本研究では疫学研究として科学性、倫理性を保つために常に方法論や現状について検討してきた。インフォームドコンセントは人を対象とした研究において最も重要な点である。本研究は原則的に介入を行わない観察研究であるが、研究のためだけに必要な採血、血液サンプル凍結保存、生活習慣調査など通常の検診以上の負荷がかかっており、それを明記した同意書作成が重要と考え実施した。また疫学研究としての妥当性は、事前に設定した研究計画がどの程度遵守されたかに依存し、そのために研究計画の変更を最小限に止めることは重要である。しかし、研究の科学性および倫理性を維持するために変更を余儀なくされた場合、その理由と変更を文書にして記録に残し、研究計画書を改訂する必要がある。もし研究計画を変更したことにより、後から研究の妥当性に対して疑問が生じた場合でも、文書を残すことでその変更が適切なものであったかどうかを十分に検討することが可能となるからである。本研究では予定された登録者数に至らず、また予想以上に疾患の発生が少ないため残念ながら計画書の見直しを行ったが、このような方法で実施したことにより今後の研究のを継続に有用であったと考えられた。

E. 結論

1993年度より行っている三重県度会郡南勢町を指定地区とした疫学研究の現況および研究として手法面、倫理面からの検討について報告した。現在、同町では循環器疾患の発生が予想以上に少なくライフスタイル要因と発生の関連についてまだ明らかではない。しかし研究の妥当性、信頼性を損なわないための

検討を加えながら研究を継続しており、将来新たなリスク要因の発見、結果的に地域住民の質の高い長寿達成に反映されることが期待された。

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究）

分担研究報告書

南勢町長期追跡研究ベースラインデータ

垣本 斉（南勢町立病院 内科）

平成5年度より開始している三重県度会郡南勢町をフィールドとした循環器系疾患の長期追跡調査を本年度も実施し、これまでの結果と併せて検討した。その結果同町での循環器疾患の有病率は低値を示した。またリスク要因としての高血圧、肥満、高脂血症の頻度は高い傾向を示したが、糖尿病の頻度は少なかった。またベースライン時に虚血性心疾患を有する人は合併症として高コレステロール、糖尿病の頻度が高く、脳血管疾患を有する人は高血圧、高コレステロールの合併頻度が高かった。またライフスタイル要因としてストレスを反映すると考えられる情緒不安定、多愁訴の頻度は女性に高く、食生活では男性に高塩分、高カロリー一食の傾向があった。

キーワード：疫学調査、地域調査、循環器系疾患、高血圧、高脂血症、肥満

A. 研究目的

世界有数の長寿国となった我が国において、虚血性心疾患や脳血管障害を含めた動脈硬化性疾患の増加は大きな問題となっている。古典的動脈硬化のリスク要因についての対策は浸透し、治療医学は年々進歩してきているが、QOLを含めた治療成績の現状にはいまだ厳しいものがある。よりいっそうの質の高い長寿を目指すためには、我が国特有のライフスタイルを科学的に分析し、疾患発生予防という観点から再検討する必要があると考え、動脈硬化の古典的リスク要因に加えて新たな関連因子を検討するため、我々は三重県度会郡南勢町住民を対象にした長期追跡疫学調査（コホート調査）を実施することとし平成5年度よりその基礎調査を開始した。本年

度は集積したデータをベースラインデータとして総括した。

B. 研究方法

対象は南勢町住民で、調査員（南勢町職員、南勢町立病院職員〔事務職員、医師、看護婦、検査技師〕、三重大学医学部第一内科医師）は、従来から行っている老人保健法の基本健康診査時に調査を実施した。

1. 循環器疾患調査

調査項目は、循環器系疾患およびその基礎疾患の既往歴、治療状況、喫煙、飲酒状況の問診、身体調査として身長、体重、血圧測定を行った。血液検査は総コレステロール、中性脂肪、HDLコレステロール、血糖、ヘモグロビンA1cを測定した。またBMIを以下の計算式にて算出した。

$$\text{BMI} = \text{体重} / (\text{身長})^2$$

2. 生活習慣（ライフスタイル）調査

LPC式生活習慣調査用紙を用いて調査を行った。同質問紙は136項目の質問にたいし「はい」、「どちらでもない」、「いいえ」の三択形式でなり、各回答に対して2, 1, 0の得点を与え、各6-7項目の合計により娯楽、教養、塩分摂取、肉・油脂摂取度など22種の生活習慣尺度の得点が得られるものである。今回その中で運動習慣の程度、ストレスの指標として情緒不安定度、多愁訴度、食生活の指標として肉、油脂摂取度、塩分摂取度、糖質摂取度を生活習慣の指標として用いた。これらの測定値をコンピューターに入力しデータベース化し解析を行った。

C. 研究結果

1. 健康調査ベースラインデータ集計

平成10年度までに新規健康診査受診者は合計3387名（男性1302、女性2085）、その内コホート対象年齢者は総数2383名（男性908、女性1475）であった。

1) 一般問診結果

平均年齢は男女それぞれ男性57、55才であった。高血圧治療者割合は男女それぞれ14.3%、16.7%、高コレステロール治療者2.6%、3.9%、糖尿病治療者は2.9、1.6%で糖尿病治療者の割合が少なかった。（表1）

2) 一般測定調査結果

平均血圧値（mmHg）は男女それぞれ収縮期138±21、135±21（平均±標準偏差）、拡張期84±12、80±12であった。血清脂質では男女それぞれ総コレステロール（CHO mg/dl）198±34、213±35、中性脂肪（TG mg/dl）143±88、123±78、HDLコレステロール（HDL-C mg/dl）54±16、58±15であった。BMI(kg/m²)は男女それぞれ23.4±2.8、23.4±3.0で

あった。BMI、収縮期および拡張期血圧、総コレステロール（CHO）、中性脂肪（TG）、血糖値につき年齢との相関について、それぞれ疾患の治療者を除外して検討すると、男女とも収縮期血圧、女性で拡張期血圧、各脂質、血糖値が加齢とともに増加した。（表2）

3) ベースライン時のリスク要因の頻度

調査に基づくベースライン時のリスク要因の頻度について検討するにあたりそれぞれの疾患の定義を以下のように設定した。

高血圧：収縮期血圧160mmHg以上または拡張期血圧95mmHg以上または高血圧治療者

高コレステロール：総コレステロール260mg/dl以上または治療者

糖尿病：空腹時血糖140mg/dl以上またはヘモグロビンA1c6.5%以上または糖尿病既往者

肥満：BMI25.0kg/m²以上

その結果、各疾患の頻度は男女それぞれ高血圧29.4%、26.3%、高コレステロール5.7%、12.3%、糖尿病9.3%、4.5%、肥満28.9%、27.5%で全体には高血圧、肥満の頻度が高く糖尿病は少ない傾向を示した。性別にみると糖尿病は男性に、高コレステロールは女性に多い傾向を示した。（図1）

4) 動脈硬化性疾患とリスク要因の頻度

対象者のうち調査実施時に虚血性心疾患を有する例が57名（男性34名（3.7%）、女性23名（1.6%））、脳血管障害を有する例が21名（男性17名（1.9%）、女性4名（0.3%））認められた。それぞれの疾患の有無において前記リスク要因の頻度について検討すると、虚血性心疾患を有する人は合併症として高コレステロール、糖尿病の頻度が男女とも高かった。また脳血管障害を有する人は高血圧、高コレステロールを合併する頻度が高かった。

（図2, 3, 4, 5）

2. 生活習慣調査結果からの集計

1) 生活習慣要因の男女差について

質問紙に十分な回答が得られた男女1323名について、運動習慣、情緒不安定度、多愁訴度、肉・油脂摂取度、塩分摂取度、糖分摂取度の得点の男女比について検討した。その結果女性において情緒不安定、多愁訴のポイントが高かった。また食生活では塩分、肉・油脂類の摂取度が男性に高かった。(表3)

D. 考察

本邦が世界有数の長寿国であることは誰もが認めるところで、今後はその長寿の質の向上が求められる時期にきている。このような長寿が達成された理由は、生活、医療水準の向上とともに本邦の本来のライフスタイルが身体に有利に働いた可能性もある。しかし高度の情報化に伴って、そのライフスタイルは常に流動的となり、結果としての長寿社会が将来にわたって現在と同じように維持できるとは限らなくなっている。そこで今後質の高い長寿を目指すには、あらためてライフスタイルのなかから疾病を引き起こす要因とその予防(一次予防)について検討する必要がある。

そこで1993年度より三重県南勢町で虚血性心疾患や脳血管障害など循環器疾患を対象に、疾患やそのリスク要因の現状把握をおこなうための調査を実施してきた。以前に行った調査¹⁾からも同町は、高齢化の町にもかかわらず、これらの疾患の有病率は少ない傾向にあり、また現在のところ二次調査中であるが調査期間中でこれらの疾患の新規発症はほとんど見られず罹患率も少ないと考えられる。温暖な気候で水産物の豊富な地方の街であり、感覚的には有利なライフスタイル要因があるような印象があるが、いわゆる古典的

リスク要因である高血圧、肥満、高脂血症、男性の喫煙頻度などは多い傾向にあり、どのような利点となる要因があるのかはベースライン時では定かではない。今後この調査結果を基に追加調査を継続していく予定であるが、コホート内で症例-対象研究も含めて検討する必要があると思われる。

E. 結論

1. 1993年度より行っている三重県度会郡南勢町を指定地区とした疫学研究のベースラインデータについて報告した。
2. 新規健康診査受診者は合計3387名(男性1302、女性2085)、その内コホート対象年齢者は2383名(男性908、女性1475)であった。
3. 肥満指数(BMI)、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪、血糖の各値は女性において加齢とともに増加した。
4. ベースライン時におけるリスク要因では糖尿病は男性に、高コレステロールは女性に多い傾向を示した。
5. 虚血性心疾患を有する人は合併症として高コレステロール、糖尿病の頻度が高かった。
6. 脳血管疾患を有する人は合併症として高血圧、高コレステロールの頻度が高かった。
7. ライフスタイル要因としてストレスを反映すると考えられる情緒不安定、多愁訴の度合いが女性に高く、男性に高塩分、高カロリー一食の傾向があった。

F. 引用文献

- 1) 松葉 尚、中野 起：南勢町をモデル地区とする高齢者の生活実態、疾病特徴等の調査解析に基づく老人性痴呆に対する保健所の予防対策，厚生省平成3年度地域保険推進特別事業報告書，1991

表1 一般測定・調査結果

		男性 N=908	女性 N=1475
年齢	(才)	57±7	55±7
BMI	(kg/m ²)	23.4±2.8	23.4±3.0
収縮期血圧	(mmHg)	138±21	135±21
拡張期血圧	(mmHg)	84±12	80±12
CHO	(mg/dl)	198±34	213±35
TG	(mg/dl)	143±88	123±78
HDL-C	(mg/dl)	54±16	58±15
Glu	(mg/dl)	95±21	95±18
高血圧治療者割合	(%)	14.3	16.7
高コレステロール治療者割合	(%)	2.6	3.9
糖尿病治療者割合	(%)	2.9	1.6

平均±標準偏差
BMI=体重/身長²

表2 各測定値と年齢との関連

	N(男性/女性)	男性	女性
BMI	(908/1475)	-0.05	0.12 **
収縮期血圧	(778/1228)	0.2 **	0.27 **
拡張期血圧	(778/1228)	0.09	0.18 **
CHO	(884/1417)	-0.09 *	0.23 **
TG	(908/1475)	-0.08	0.18 **
HDL-C	(884/1417)	0.04	-0.09 *
Glu	(882/1452)	0.13 *	0.18 **

数値はピアソン相関係数
血圧、CHO、HDL-C、Gluはそれぞれ治療者を除く対象者で検討
*P<0.01,**P<0.001

表3 質問紙による生活習慣尺度得点

	男性 400名	女性 923名
生活習慣、ストレスに関する尺度(点)#		
運動習慣	2.3±1.9	2.3±2.0
情緒不安定度	4.8±2.9	5.5±2.9 *
多愁訴度	4.6±2.9	5.3±2.9 *
食生活習慣尺度(点)#		
肉・油脂類	4.4±2.0	4.0±1.9 *
塩分	6.8±2.5	5.5±2.3 *
糖分	4.5±2.3	2.3±1.9

平均±標準偏差 *P<0.05 Student's T-te
#各尺度得点は関連する6-7個の質問の合計得点として算出

図1 ベースライン時におけるリスク要因の頻度

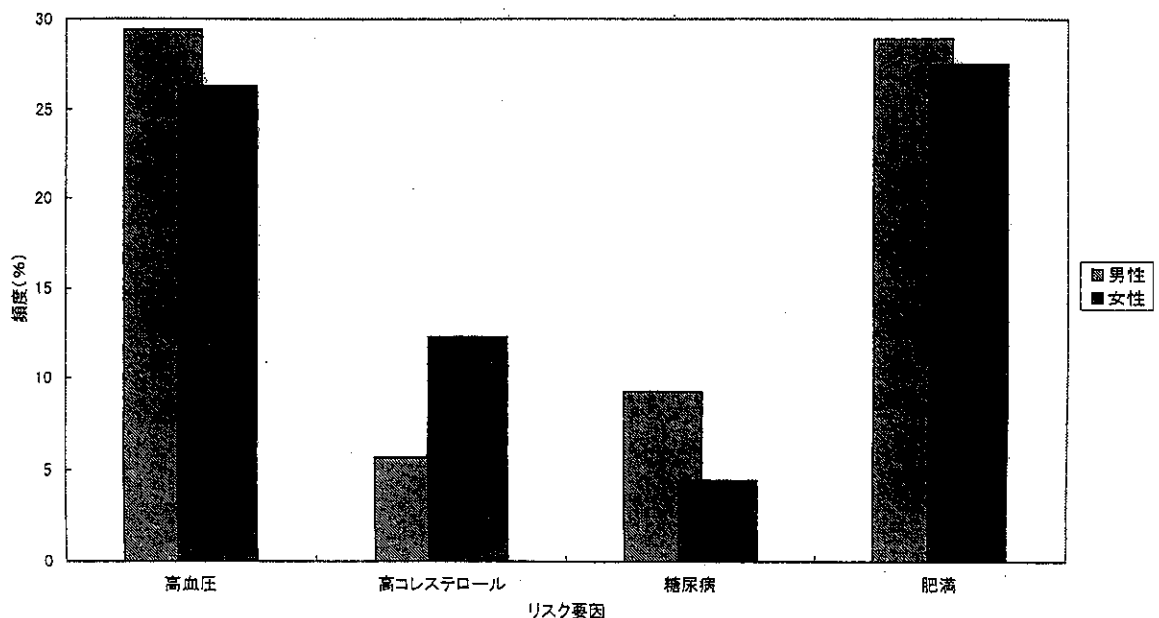


図2 虚血性心疾患の有無によるリスク要因の頻度

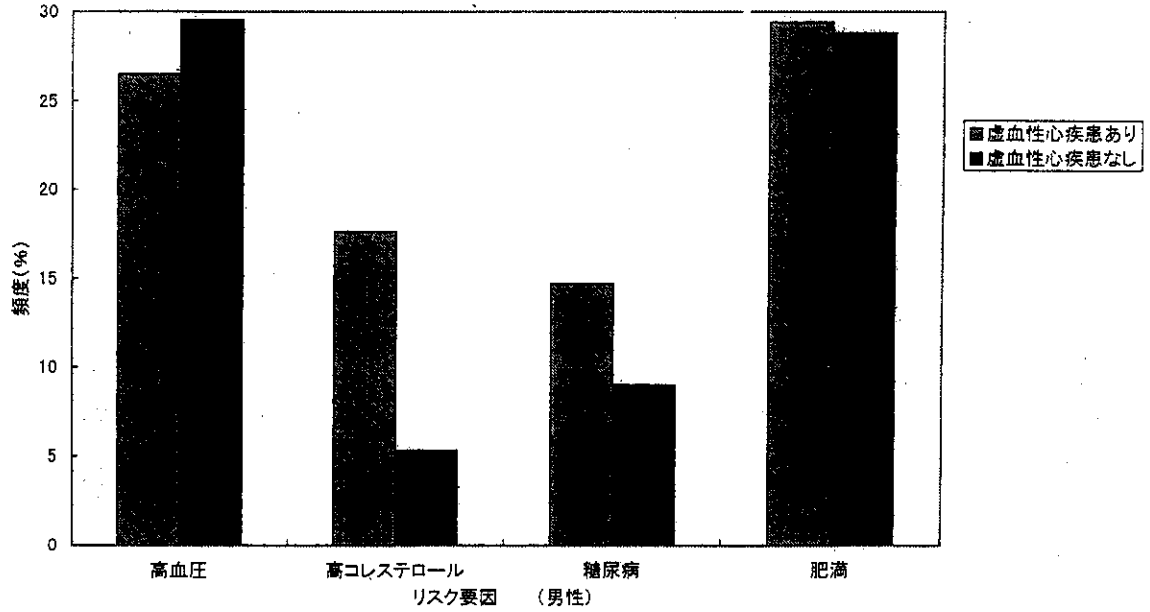


図3 虚血性心疾患の有無によるリスク要因の頻度

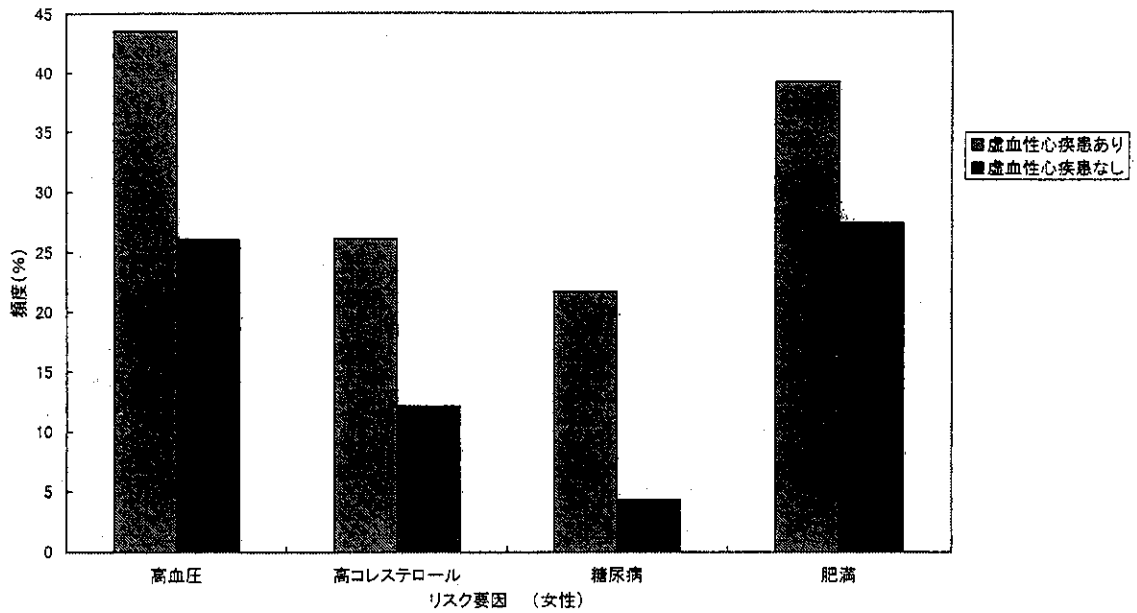


図4 脳血管疾患の有無によるリスク要因の頻度

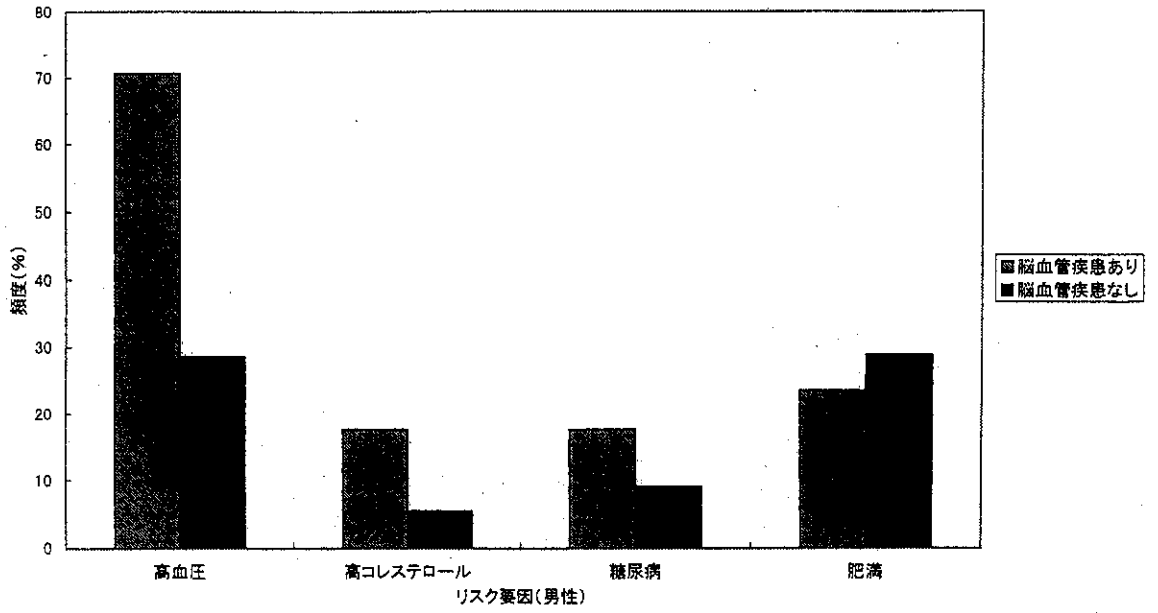
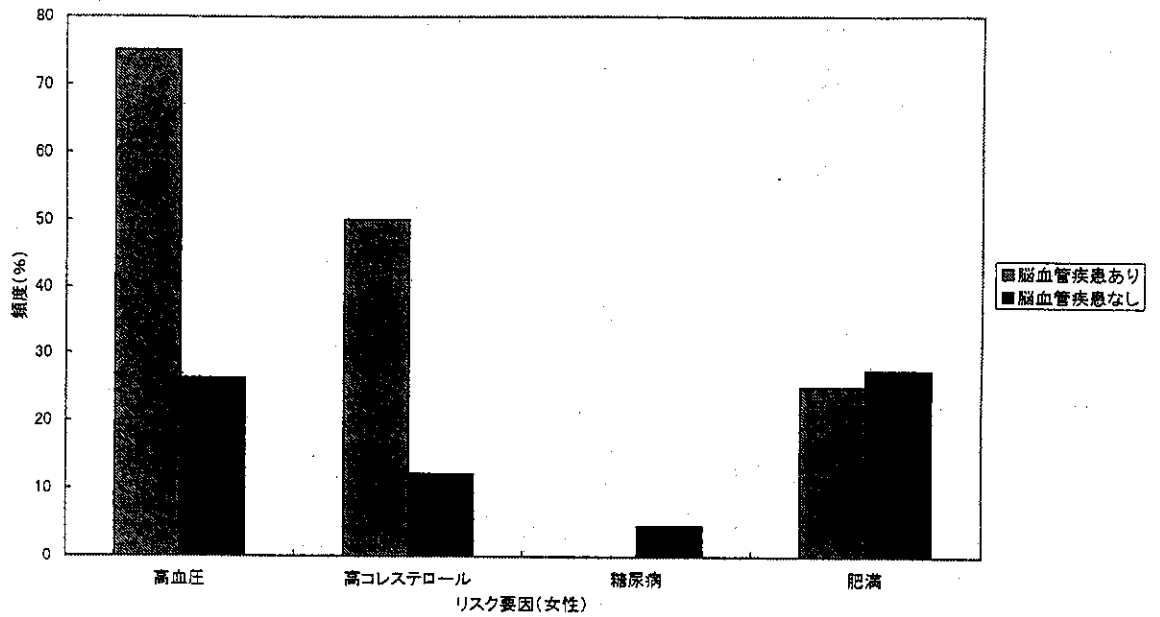


図5 脳血管疾患の有無によるリスク要因の頻度



南勢町研究実施計画書について

分担研究者 佐藤俊哉（統計数理研究所助教授）

分担研究者 高木廣文（統計数理研究所助教授）

大規模長期疫学研究を実施する際、事前に研究計画書を作成し、研究計画書で定めた手順に従って研究を実施する必要がある。研究開始後に研究計画書を改訂することは最小限に止めるべきではあるが、研究の科学性・倫理性を保つための改訂は不可欠である。そのためには、改訂の理由および内容を厳格に記録に残すことが重要である。本研究では、南勢町研究において必要となった研究計画書の改訂について報告する。

キーワード：インフォームド・コンセント、計画書の改訂、研究計画書、コホートの固定、対象集団

A. 研究目的

大規模長期疫学研究を実施する際、研究開始前に科学的・倫理的に妥当な研究計画書を作成し、研究開始後は計画書に沿った実施が行われる。三重県度会郡南勢町を研究対象地域とする「南勢町研究」においても、1992年12月に研究計画書を策定し、1993年4月から研究を実施している。

しかし、研究が長期にわたるため、当初定めた研究計画が実態とはそぐわないものであることが研究途中で判明したり、また研究計画自体に問題があることが判明する場合がある。研究開始後に研究計画を変更することは研究の妥当性を損なう可能性があるため最小限に止めるべきではあるが、研究の科学性や倫理性を保つために計画書を改訂する作業は

必要不可欠である。したがって、改訂の際には、研究の妥当性に与える影響を後に評価できるように、なぜ改訂が必要であったかその理由と改訂の内容を記録に残すことが重要となる。

当初13年の研究期間を予定して開始した南勢町研究も5年を過ぎ、研究計画の見直しを必要とする様々な問題点が明らかになってきた。

本研究では、南勢町研究において、研究計画書の改訂に関わる問題点を記述し、改訂内容について検討することを目的とする。

B. 研究方式

これまで5年間にわたって実施してきた南勢町研究において、1992年に作成した研究計

画書の内容と実際の研究実施とがことなっている点を明らかにし、科学的、倫理的な配慮にもとづいて研究計画を改訂する。また、当初の予定通り研究が進まなかった点に関して、再度検討を行い、研究計画の改訂を検討することとする。

検討にあたっては、本研究組織に含まれている研究者のほか、当初より研究に参加している国吉幹夫（南勢町立病院長）、松村康弘（国立健康・栄養研究所室長）を加え、研究の科学性および倫理性についての配慮を行った。以下で「決定した」とあるのは、すべてこのメンバーによる会議で決定した事項である。

C. 研究結果

1. インフォームド・コンセントの実施

南勢町研究を開始した1992年当時は、社会的にも現在のインフォームド・コンセントの概念は一般的ではなく、新医薬品製造承認のための臨床試験でさえも、口頭による同意の取得や家族などの代理人による同意が認められていた¹⁾。南勢町研究でも、動脈硬化性疾患の発生要因を探る研究に参加していただくこと、検診時のデータを使わせていただくこと、食事調査・生活習慣調査を行うこと、などについての同意を対象者から口頭で実施していた。

しかし、その後ソリブジン事件や薬害エイズ問題などから、インフォームド・コンセントに対する社会的関心は急速に高まり、1997年3月には新医薬品製造承認の臨床試験では対象者本人からの文書による同意が義務づけられた²⁾。南勢町研究でも、新たな動脈硬化性疾患のリスク要因に対処できるよう、対象者の血液サンプルを凍結保存する計画であっ

たため、これらの社会事情の変化を受けて、対象者から文書による同意を得ることを1997年2月に決めた。具体的な同意取得方法としては、1997年2月以降に新たに登録する対象者に関しては文書による同意を必須とし、それ以前に口頭による研究参加の同意を得ていた対象者についてはできる限り文書による同意を得ることとした。このインフォームド・コンセントの変更が、今回の研究計画書の改訂の中でもっとも重要な点である。

2. 登録期間の延長

研究計画では、1993年4月1日現在、年齢40歳以上65歳以下である約4800名の南勢町住民を、1993年4月1日から毎年1600名ずつ、1996年3月31日まで健康調査を実施しながら3年間で登録を完了する予定であった。しかしながら、登録状況は思わしくなく、1995年8月に1995年11月に追加検診を実施することと、登録期間を延長することを決定した。

3. コホートの固定

上記、登録期間の延長を受けて1997年度、1998年度と登録を進めたが、年を追うごとに新規登録は頭打ちとなり、現在の合計登録者数は2293名である。当初の計画では、対象予定順民のほとんどは検診に参加するものと見込んでいたが、1700名ほどは未受診であることが判明した。これらの対象予定者にどうやってアクセスし研究への協力を依頼するか検討を行ったが、検診に参加しない対象予定者に生活習慣調査や採血を含む健康調査を実施することはたいへん難しいことから、1998年度をもって南勢町研究参加者の登録を終了することを、1999年1月に決定した。

最終的に、参加者の生活習慣調査回収状況、

食生活調査実施状況、血清サンプル保存状況などを考慮して、血清サンプルの保存がある2033名の参加者を南勢町コホートとして固定することを決定した（1999年3月）。このうち文書による研究参加の同意が得られたのは1292名である。今後は、これら2033名の参加者について、動脈硬化性イベントの発症を追跡調査する予定である。

4. その他の変更

コホートとして固定した参加者数が研究計画の4割となったことに伴い、追跡調査の期間も延長する必要がある。ただし、この点については研究計画作成時に見積もった動脈硬化性イベントの発生率がどの程度正しいかが関係するため、今後追跡していく過程で動脈硬化性イベントの発生状況をモニターしながら、できるだけ早い時期に決定する予定である。

D. 考察

積極的に介入を実施する臨床試験とことなり、観察的な疫学研究では厳密なインフォームド・コンセントが必要であるかどうか議論のあるところである。しかし、平成9年度報告書で詳しく述べたように、研究を行っていること、研究の科学的な意義、参加者の個人情報保護されること、具体的な保護のための方法、などを説明し研究参加の同意を得る必要がある。特に、南勢町研究のように、観察研究といっても、研究のためだけに必要な採血、生活習慣調査など通常の検診以上の負荷がかかる場合、また血液サンプル凍結保存して将来の測定に備える場合には、きちんとした説明を実施し、参加者本人から文書による同意を得なければならない。また、このよ

うに同意した参加者については、動脈硬化性イベントを追跡する際にも、追跡不能となる可能性は低いことが予想される。

研究の妥当性は、事前に設定した研究計画がどの程度遵守されたかに依存する。研究計画を適切に定めていなかったり、研究計画書をまったく無視した研究の実施を行った場合には、研究の妥当性は損なわれ、得られた結果がどのようなものであろうと、研究者にとって都合のいいバイアスがかかった結果となっている可能性がある。このため、研究計画の変更は最小限にすべきであることはいうまでもない。それにもかかわらず、当初の研究計画が現実を十分に反映しておらず、そのまま研究計画を守り続けることがかえって研究の科学性・倫理性を損なう場合がある。

このような、研究の妥当性を保持するために研究計画の変更を最小限に止めることと、研究の科学性および倫理性を保護するために研究計画の変更を行うこととの間のジレンマを解決するための手段としては、これまで述べてきたように、研究計画変更の理由と変更を決定したメンバー、日時などを文書にして記録に残し、研究計画書を改訂する必要がある。文書を残すことで、研究計画を変更したことにより、後から研究の妥当性に対して疑問が生じた場合でも、変更が適切なものであったかどうかを十分に検討することが可能となる。

今回の検討では、追跡期間の延長に関する決定には至らなかった。この点は、心疾患のリスク要因を調べている Atherosclerosis Risks in Communities (ARIC)⁹⁾ においても、当初6年間の追跡期間を設定して研究が開始されたものの、生活習慣の変化などから研究実施中に予定よりも心疾患イベントの発生が

低いことが判明し、追跡期間を3年延長している。南勢町研究でも、ARICと同様に動脈硬化性イベントの発生が予定よりも少ないようであれば、追跡期間を延長するだけでなく、頸動脈硬化度やその他のサロゲート・エンドポイントを考慮する必要があるかもしれない。こういった問題については、継続して検討課題としたい。

E. 結論

南勢町研究は、1992年12月に研究計画書を定め、1993年4月より研究を開始した。研究を実施する過程で、インフォームド・コンセントに対する社会的な意識が高まったことから、南勢町研究でも1997年から文書による同意を取得することとした。また、参加者の登録ペースが予定よりも遅れていたことから、登録期間を延長したが、2年間延長しても新規登録者の数が伸び悩んだため、1998年をもって登録を終了し、2033名の参加者を南勢町コホートとして固定することとした。

これより南勢町研究は新たなフェーズに入ることになる。今後は、まず最初に2033名のコホートメンバーに対し、ベースラインデータのまとめを行い、継続した健康調査から参加者のリスク要因の変遷を把握し、動脈硬化性イベントの発生を追跡する。頸動脈硬化度や新たな血清マーカーをサロゲート・エンドポイントとして規定するかどうかは、今後の動脈硬化性イベント数をモニターしながら継続して検討する予定である。

F. 引用文献

1) 厚生省薬務局長：医薬品の臨床試験の実施に関する基準。平成元年10月2日，薬発第874号。

2) 厚生大臣：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令。平成9年3月27日，厚生省令第28号。

3) The ARIC Investigators: The atherosclerosis risks in communities (ARIC) study: Design and objectives. *American Journal of Epidemiology*, 129: 687-702, 1989.

G. 研究発表

1. 論文発表

①Okada, S., Sato, T., Okusaka, T., Ishii, H., Ikeda, M., Nakasuka, H., Kosakamoto, H., Yoshimori, M., and Wakabayashi, K., Past exposure to hepatitis B virus as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *British Journal of Cancer*, 77: 2028-2031, 1998.

②Okusaka, T., Okada, S., Sato, T., Waksugi, H., Saisho, H., Furuse, J., Ishikawa, O., Matsuno, S., and Yokoyama, S., Tumor markers in evaluating the response to radiotherapy in unresectable pancreatic cancer. *Hepato-Gastroenterology*, 45: 867-872, 1998.

③佐藤俊哉，高木廣文，柳川 堯，柳本武美，Mantel-Haenszel の方法による複数の2×2表の要約。統計数理，46: 153-177, 1998.

④高木廣文，柳井晴夫，生活習慣尺度の信頼性と因子構造の検討。統計数理，46: 39-64, 1998.

2. 学会発表

⑤佐藤俊哉，Peto One-Step 推定量の漸近バイアス。応用統計学会・日本計量生物学会1998年度合同年次大会，1998.

⑥Md. Monir Hossain, 佐藤俊哉, Sensitivity analysis of survival function with informative drop-outs for Weibull distribution. 応用統計学会・日本計量生物学会1998年度合同年次大会, 1998.

⑦佐藤俊哉, 疫学研究における離散データの解析. 第66回日本統計学会, 1998.

⑧岡田周市, 佐藤俊哉, 奥坂拓志, 石井浩, 池田公史, 吉森正喜, 若林敬二, 慢性肝疾患例におけるHBV感染歴と肝細胞がんの関連. 第57回日本癌学会総会, 1998.

⑨吉村 功, 佐藤俊哉, 臨床試験の妥当性と試験統計家. 第25回日本医学会総会, 1998.

⑩Sato, T., Randomization based analysis of noncompliance data. The Drug Information Association Workshop on Global Challenges and Strategies in the Pharmaceutical Industry, 1998.

⑪Sato, T., The impact on the drug development process in Japan. The Drug Information Association Workshop on Global Challenges and Strategies in the Pharmaceutical Industry. 1998.

⑫Sato, T., What are the statistical/clinical/regulatory effects of "free" changes to ongoing trials. The Drug Information Association 34th Annual Meeting, 1998.

⑬高木廣文, 西山悦子, 佐伯圭一郎, 道場信孝, 日野原重明, 男の職業による生活習慣の差. 第57回日本公衆衛生学会, 1998.

⑭吉田由美, 高木廣文, 稲葉裕, 中学生の喫煙への関心と行動. 第57回日本公衆衛生学会, 1998.

⑮河原加代子, 細谷克子, 春山早苗, 後閑容子, 高木廣文, 高齢者の生活習慣の地域差.

第57回日本公衆衛生学会, 1998.