

厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

生活習慣と地域保健サービスが医療費に及ぼす影響に関するコホート研究
－喫煙・歩行時間・肥満度の相互作用－

分担研究者 辻 一郎

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻社会医学講座公衆衛生学分野・助教授

研究要旨

大崎国保加入者コホート研究をもとに、1995年1月から1998年12月までの4年間を解析対象期間として、喫煙・肥満・運動不足という3つの生活習慣の組み合わせ別に医療費を比較した。その結果、以下のことが明らかとなった。

第1に、喫煙・肥満・運動不足のいずれも該当しない者は、解析対象者全体のうち僅か16.1%に過ぎなかった。言い換えると、8割以上の者では、この基本的な3つの生活習慣で何らかの改善が必要であった。第2に、喫煙・肥満・運動不足のいずれも該当しない者の1月当たり医療費（18,601円）に対して、3つすべて該当する者の1月当たり医療費（27,426円）は47%も高かった。第3に、喫煙・肥満・運動不足に起因する過剰医療費は、この集団の医療費全体のうち約15%に相当するものであった。

生活習慣が医療費に及ぼす影響は極めて大きいものがある。その意味で、保健サービスは社会経済的な活力を維持するための「投資」なのであり、その費用対効果を明確に提示して政策判断に反映させるべきと思われる。

研究協力者

栗山 進一 東北大学大学院公衆衛生学分野・
研究生
安齋由貴子 宮城大学看護学部・助教授
高橋 香子 宮城大学看護学部・助手
西野 善一 東北大学大学院公衆衛生学分野・
助手
大久保孝義 東北大学大学院公衆衛生学分野・
日本学術振興会特別研究員

の抑制などである。しかし、これらの対策によって医療の質や地域の健康状態に悪影響が生じることがあったとすれば、これらは健全な政策ではなく奨励すべきでもない。

現在、疾病予防と健康増進（保健サービス）に対する期待が高まっている。すなわち、保健サービスを拡充することによって国民の健康水準が向上し、医療に対するニーズが減少すれば、その結果として医療費も減少するのではないかという期待である。この期待は論理的にも妥当なものだが、それを実証した研究は実のところ驚くほど少ない。保健サービスの医療費節減効果・費用対効果を実証的かつ定量的に解明することを目的として、5万人規模の国保加入者を追跡して、生活習慣や保健サービスが医療費に及ぼす影響を分析してきた（大崎国保加入者コホート研究）。

本報告書に示すように、これまで、喫煙、飲酒、歩行時間、肥満度の4つの生活習慣について

A. 研究目的

他の先進諸国同様、日本においても医療費の増大が深刻な問題となっている。医療費を抑制することを目的として、これまで様々な対策が世界的に試みられてきた。たとえば、受診者の一部負担額（割合）の引き上げなどによる受診抑制、診断群に応じた一定額の診療報酬制度（定額制）の導入、専門医受診の制限・医療行為の上限設定・総予算の設定などによる医療供給

て個別に医療費への影響を検討してきた。しかし、これらの生活習慣は相互に関連しあっており、医療費への影響にも相互作用があるものと思われる。本研究の目的は、喫煙、肥満、歩行不足の3つの生活習慣が医療費に及ぼす相互作用の程度を明らかにするものである。そのため、それぞれの生活習慣で該当・非該当の2つに分けたうえで、3つの生活習慣を合わせて8通りの組み合わせ(2×2×2)に対象者を分類し、医療費を比較する。

これにより、以下の2点を検討する。第1に、喫煙、肥満、運動不足の3つの生活習慣の組み合わせにより、医療費はどの程度増加するか。第2に、集団全体の医療費のうち、これら3つの生活習慣に起因する割合は、どの程度か。

B. 研究方法

1) 研究デザイン

大崎国保加入者コホート研究とは、宮城県の国保加入者全員約5万人を対象として、1994年9月から12月に行われたベースライン調査および1995年1月以降の国保レセプトによる追跡に基づくものである。

ベースライン調査の項目は、社会人口的情報、病歴、身体機能、嗜好や食習慣などの健康に関連する生活習慣である。調査は、訓練を受けた調査員が対象者を訪問して協力を依頼し、同意が得られた者について数日後に調査員が再度訪問して調査票を回収した。対象者54,996人に対し、有効回答者数52,029人(95%)を追跡した。

追跡調査においては、1995年1月から毎月の国保レセプトとレコードリンケージを行い、受診状況、医療費を継続して把握している。併せて、1995年1月から国民健康保険の「喪失移動データ」とのレコードリンケージにより、対象者の死亡または転出による移動を追跡している。

この研究は、東北大学倫理委員会の承認のもとに行われている。

2) 本研究における解析対象者

ベースライン調査の有効回答者52,029人のうち、以下の者を解析から除外した。すなわち、1994年12月31日以前の異動(死亡または転出)者、1995年に死亡した者、喫煙習慣・身長・体

重・1日当たり歩行時間のいずれかに回答しなかった者、BMI20未満の者、さらに中～強度な運動を行えない者(Medical Outcome Study Short-form General Health Surveyにおける「4以下」の者:詳細は前記)。BMI20未満の者を解析から除外した理由は、本解析では過体重・肥満の影響を特に分析するためである。

これらを除外したうえで、残る26,097名を最終的な解析対象とした。

3) 分析項目

1995年1月から1998年12月までの4年間を解析対象期間として、喫煙・肥満・運動不足という3つの生活習慣の組み合わせ別に医療費を比較した。喫煙習慣については、過去喫煙と現在喫煙の双方を「喫煙あり」、非喫煙(吸わない)を「喫煙なし」とした。肥満では、BMI25以上を「肥満あり」、BMI20以上25未満を「肥満なし」とした。運動では、1日当たり歩行が1時間未満を「運動不足あり」、1時間以上を「運動不足なし」とした。

上のように各生活習慣に2つのレベルを設定し、3つの生活習慣で8通りの組み合わせに解析対象者を分類した。分析にあたって、年齢と性の影響を多変量モデルにより補正した。

受診状況の指標として、1995年1月から1998年12月までの4年間における入院・入院外別の受診日数と医療費のデータをもとに、累積入院率、累積外来率、1月当たり平均診療日数(入院、外来)、1月当たり平均医療費(総医療、入院、外来)を用いた。死亡率は、4年間の追跡期間中の死亡者数から算出した。

4) 分析方法

医療受診と医療費の分析には、conditional probability (2-part model) approachを用いた。入院率、外来率と飲酒との関連は、multiple logistic regression modelを用いた。1月当たり診療日数、1月当たり医療費は、共分散分析を用いた。死亡率は、Cox比例ハザードモデルにより、ハザード比を算出した。解析は、統計パッケージSAS、Version6.12(SAS Inc, Cary NC)を用いた。

C. 結果

本解析対象者26,097名における3つの生活

習慣の組み合わせ別の人数と医療費を表1に示す。各生活習慣の欄における「-」とは、それが該当しないことを示している。「+」は、その生活習慣が該当することを意味する。喫煙・肥満・運動不足のいずれも該当しない者は、4,200名(全体の16.1%)に過ぎなかった。3つの生活習慣のうち1つだけ該当する者は11,211名(全体の43.0%)、2つ該当する者は8,621名(全体の33.0%)、3つすべて該当する者は2,065名(全体の7.9%)であった。

1月当たり医療費が最も少なかったのは、喫煙・肥満・運動不足のいずれも該当しない者であり、1人当たり平均で18,601円であった。それに対して、3つの生活習慣のうち1つだけ該当する者で医療費が7%から11%程度、2つ該当する者では医療費が19%から39%程度増加した。3つすべて該当する者の1月当たり医療費は27,426円であり、どれも該当しない者に比

べて47%も増加していた。

3つの生活習慣に起因する過剰医療費を表2に示した。各生活習慣に起因する過剰医療費とは、ある組み合わせに属する者の医療費と3つとも該当しない者の医療費との差として、計算される。たとえば、喫煙のみ該当する者の1人当たり平均医療費は20,617円であるが、喫煙しない場合でも(3つの生活習慣すべてが該当しない場合でも)医療費は1人当たり18,601円を要している。そこで、両者の差2,016円が喫煙に起因する(1人当たり平均)過剰医療費と評価できる。これに該当者数4,848名を乗ずれば、その集団の過剰医療費9,772,841円が計算される。その結果、本解析対象者26,097名における1月当たりの総医療費5億7,072.2万円のうち、8,529.3万円が喫煙・肥満・運動不足に起因する過剰医療費であった。それは、医療費全体の約15%に相当した。

表1 3つの生活習慣の組み合わせと1月当たり医療費との関連

喫煙	肥満	運動不足	N (%)	1月当たり医療費 (95%信頼区間)	比率* (%)
-	-	-	4,200 (16.1)	18,601 (16,401 - 20,801)	-
+	-	-	4,848 (18.6)	20,617 (18,522 - 22,712)	10.8
-	+	-	1,951 (7.5)	19,912 (16,806 - 23,019)	7.0
-	-	+	4,412 (16.9)	20,100 (17,907 - 22,294)	8.1
+	+	-	1,628 (6.2)	22,090 (18,687 - 25,493)	18.8
+	-	+	4,649 (17.8)	25,798 (23,689 - 27,906)	38.7
-	+	+	2,344 (9.0)	22,435 (19,550 - 25,320)	20.6
+	+	+	2,065 (7.9)	27,426 (24,399 - 30,453)	47.4

比率：喫煙・肥満・運動不足のいずれも該当しない者に対する医療費の増加程度

表2 3つの生活習慣に起因する過剰医療費の内訳

喫煙	肥満	運動不足	N	医療費 (1人当たり)	医療費 (集団として)	過剰医療費 (1人当たり)	過剰医療費 (集団として)
-	-	-	4,200	18,601	78,124,116	-	-
+	-	-	4,848	20,617	99,950,392	2,016	9,772,841
-	+	-	1,951	19,912	38,848,585	1,311	2,558,073
-	-	+	4,412	20,100	88,682,700	1,499	6,615,176
+	+	-	1,628	22,090	35,962,194	3,489	5,679,799
+	-	+	4,649	25,798	119,932,578	7,197	33,456,621
-	+	+	2,344	22,435	52,587,335	3,834	8,986,638
+	+	+	2,065	27,426	56,634,793	8,825	18,223,770
合計			26,097		570,722,693		85,292,918

D. 考 察

本研究では、運動能力に支障なくBMIが20以上の者に限定して、喫煙・肥満・運動不足の3つの生活習慣の組み合わせ別に、その後4年間の医療費を追跡して、以下の知見を得た。第1に、喫煙・肥満・運動不足のいずれも該当しない者は、解析対象者全体のうち僅か16.1%に過ぎなかった。言い換えると、8割以上の者では、この基本的な3つの生活習慣に関して何らかの改善が求められていた。第2に、生活習慣の悪化とともに医療費は増加していた。喫煙・肥満・運動不足のいずれも該当しない者に比べて、3つすべて該当する者では医療費が47%も高かった。以前の本研究において、2年間の追跡データで生活習慣の組み合わせ別に医療費を比較したことがあった。その時点では、3つの生活習慣すべて該当する者といずれも該当しない者の医療費の差は35%程度であった。今回、4年間の追跡では47%にまで広がっていた。生活習慣が医療費に及ぼす影響の程度は、観察期間とともに拡大している。

第3に、喫煙・肥満・運動不足に起因する過剰医療費は、この集団の医療費全体のうち約15%に相当するものであった。これらは、生活習慣が医療費に大きな影響を及ぼしていることを示すとともに、今後、生活習慣病対策のさらなる拡充を通じて医療費を節減する余地が相当程度あることを示唆するものである。

現在、わが国では21世紀における国民健康づくり運動「健康日本21」が展開されている。これは、健康寿命の延伸などを実現するために、2010年度を目途とした具体的な健康目標を提示し、健康に関連するすべての関係機関・団体などを始めとして、国民が一体となった健康づくり運動を推進するものである。その基本方針の第1が一次予防の重視である。「健康日本21」を契機として、疾病予防・健康増進対策（保健サービス）の飛躍的な発展拡充、さらには国民における生活習慣の改善が望まれている。本研究結果より考案するに、「健康日本21」によって国民の生活習慣と健康度が改善すれば、（疾病予防により）医療費も、さらには（障害発生の予防により）福祉や介護保険費用も、減少することが期待される。その意味で、「健康日本21」の社会

経済的な意義は極めて大きい。

保健サービスは、少子高齢化の進むわが国にとって、社会経済的な活力を維持するための「投資」なのであり、その費用対効果を明確に提示して政策判断に反映させるべきである。今後、生活習慣病対策や保健サービスの費用対効果に関する調査研究をさらに進めて、医療経済的な視点からの予防の意義を確立し、予防に向けた保険者および国民のインセンティブを高めていくべく努めるものである。

E. 結 論

大崎国保加入者コホート研究をもとに、1995年1月から1998年12月までの4年間の解析対象期間として、喫煙・肥満・運動不足という3つの生活習慣の組み合わせ別に医療費を比較した。その結果、以下のことが明らかとなった。

第1に、喫煙・肥満・運動不足のいずれも該当しない者は、解析対象者全体のうち僅か16.1%に過ぎなかった。言い換えると、8割以上の者では、この基本的な3つの生活習慣で何らかの改善が必要であった。第2に、喫煙・肥満・運動不足のいずれも該当しない者の1月当たり医療費（18,601円）に対して、3つすべて該当する者の1月当たり医療費（27,426円）は47%も高かった。第3に、喫煙・肥満・運動不足に起因する過剰医療費は、この集団の医療費全体のうち約15%に相当するものであった。

生活習慣が医療費に及ぼす影響は極めて大きいものがある。その意味で、保健サービスは社会経済的な活力を維持するための「投資」なのであり、その費用対効果を明確に提示して政策判断に反映させるべきと思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

高齢者に対する運動訓練の効果に関する無作為割り付け対照試験（RCT）
－高齢者の免疫機能に及ぼす6ヶ月間の運動訓練の効果－

分担研究者 大森浩明

東北大学大学院医学系研究科障害科学専攻病態運動学講座運動学分野・教授

研究要旨

老化に伴う免疫系諸機能の失調は、高齢者における易感染症や悪性腫瘍の罹患リスクの増大を招く重要な因子の1つであることが指摘されている。T細胞はヘルパーT細胞と細胞傷害性T細胞の2種類で構成されるが、このうち免疫調節に重要なヘルパー細胞も数種類に分けられる。たとえば、高齢者が細菌性肺炎に罹患しやすくなるのは、殺菌や殺細胞活性を賦活化するIFN γ を分泌するI型ヘルパーT細胞（Th1）の機能が低下することが一因といわれている。免疫系は、自律神経系や内分泌系と密接な関連を持っている。したがって、身体運動によりこれらのシステムの調節力を高めることによって、免疫系の失調を回復、高齢者の健康一般あるいは疾病予防に有利に働くことが期待される。

そこで仙台市在住の60歳以上の高齢者65名に対して運動群と対照群によるRCTを実施し、免疫系に対する効果を検討した。その結果、運動介入により免疫調節を担当するT細胞の割合及び機能に有意な変化が起こることがわかった。しかしその変化が意味するところが必ずしも明らかではないため、今年度さらに詳細な分析を行った結果、今回観察された変化は、ツベルクリン反応の増強にみられるように、生体におけるTh1細胞の応答を高めるような変化であったと考えられた。これは高齢者でのTh1細胞の機能低下を考えると健康維持、増進に有利な変化であると考えられた。

研究協力者

永富良一 東北大学大学院病態運動学分野・
助手
奥津光晴 東北大学大学院病態運動学分野・
大学院生
張 秀敏 東北大学大学院病態運動学分野・
大学院生

な因子の一つであると考えられている。特に免疫反応の調節を行うT細胞の機能の加齢に伴う変化が重要視されている。

T細胞はヘルパーT細胞と細胞傷害性T細胞の2種類で構成されるが、このうち免疫調節に関与するヘルパー細胞は、未だ標的として認識すべき抗原に接したことがないナイーブ細胞と、一度抗原に接したことがあるメモリー細胞に分けられる。実際に免疫調節に関与するのは後者のメモリー細胞である。メモリー細胞はさらに2つの亜集団に分類される。細菌の除去、変異あるいはウイルス感染した細胞を破壊するような炎症性の免疫応答を誘導するI型ヘルパーT細胞（Th1）、と細菌・ウイルスなどの病原性微生物や異物に対する抗体を産生する反応を誘導するII型ヘルパーT細胞（Th2）である。ナイー

A. 研究目的

高齢者においてはウイルス感染の重篤化、細菌感染の遷延化、あるいは肺炎、尿路感染症などに対する罹患が容易に起こることが知られている。また悪性腫瘍の発生頻度の増加も加齢に伴う現象の一つである。これらの健康を損なう状態には様々な要因が関与することが知られているが、加齢に伴う免疫系諸機能の失調も重要

ブT細胞は抗原に出会ったときに、この2つのいずれかの細胞に分化するが、この時既存のTh1あるいはTh2のいずれかの活動は、どちらの細胞に分化するかの決定要因になる。すなわちTh1が活動しているときはTh1に分化しやすくなり、Th2が活動しているときは、Th2に分化しやすくなる。さらにそれぞれが分泌するサイトカイン（Th1のインターフェロン γ (IFN γ)、Th2のインターロイキンIL-4、IL-5、IL-10、IL-13)はお互いの活動を抑制しあうことも知られている。したがってこの両者のバランスを評価することにより、その個人の免疫応答の質を予測できることが期待されている。

加齢に伴い細菌性肺炎や尿路感染症、あるいは悪性腫瘍などが発生しやすくなる。これは、殺菌や殺細胞活性を賦活化するIFN γ を分泌するI型ヘルパーT細胞(Th1)の機能が低下することが一因といわれている。しかし加齢に伴う免疫機能の異常が、なぜもたらされるか未だ明らかになっていない。しかし免疫系が、自律神経系や内分泌系と密接な関連を持っていることから、身体運動によりこれらのシステムの調節力を高めることによって、免疫系の失調を回復、高齢者の健康一般あるいは疾病予防に有利に働くことが期待されている。

一昨年度仙台市在住の60歳以上の高齢者65名に対して運動群と対照群によるRCTを実施し免疫系に対する効果を検討した。特に上述のTh1とTh2のバランスに注目した結果、運動介入によりたしかに両者のバランスが変化することが明らかになった。血液中のTh2の割合が、6ヶ月の運動を行った結果増加することが明らかになった。しかし、もし仮に血液中のTh2の増加が、全身のTh2の増加を反映するとすると、上述したようにTh1の活動は抑制され、加齢に伴う免疫系の機能低下はむしろ助長されることになる。果たして運動を行うことが、T細胞の免疫調節の加齢に伴う不利な変化を助長しているのかどうか、RCT時に同時に測定したいくつかのTh1、Th2それぞれの機能を反映する指標を詳細に検討することにより、運動介入の高齢者の免疫系に対する意義を明らかにすることを試みた。具体的には、ツベルクリン反応は代表的なTh1応答であることが知られており、IgG

各サブクラスのうち、IgG4がTh2依存的に産生されることが知られていることを背景に実施した、ツベルクリン皮内反応、また血中のIgGの各サブクラスの濃度の変化、さらにリンパ球表面マーカーの詳細な検討を行った。

B. 研究方法

被験者及び運動介入の方法に関しては、平成10年度の報告書に示した通りである。概略を以下に示す。

1) 研究の流れ

1998年2月に仙台市民を対象に被験者の公募を行い、3月中旬に説明会を実施し、応募者の問診を実施し、参加の可能性を判定した。運動可能と判定された被験者に対して平成10年3月末に訓練前検査を実施した。最終的に運動訓練可能と判定された被験者65名を、無作為割付により運動群と対照群に分けた。運動群に対して1998年4月から3月までの25週間の身体運動訓練を実施した。1998年9月末に、両群に対して、運動効果を明らかにするための再検査を実施した。

2) 被験者

1998年2月に仙台市の広報誌、地方新聞、および仙台市役所、仙台市各区の保健福祉センターおよび関連施設の掲示を通じて公募を行った60歳以上の仙台市在住男女65名を、無作為に運動群(32名)及び対照群(33名)に割り付けた。

3) 運動訓練

運動訓練は、仙台市シルバーセンタートレーニング室において毎週2~3回、1回2時間の運動教室の中で実施し、25週間継続した。運動教室は、静的ストレッチによる教室開始時と終了時の準備および整理運動を実施。リズム体操などの軽運動を行い、主運動は、自転車エルゴメーターを用いた持久的訓練と、ゴムバンドを用いた抵抗性訓練をそれぞれ20~30分間実施した。

[持久的訓練]

各被験者は自転車エルゴメーターを用いたペダリング運動を行った。負荷は被験者毎に設定した強度で10~25分実施した。負荷強度の設定は、米国スポーツ医学会の運動処方ガイドラ

インにより決定した。具体的には各被験者の年齢補正した推定最高心拍数(220-年齢)と、座位における安静時心拍数をもとに、下式により所定の%心拍予備における目標心拍数を算出し、運動時の目標とした。

$$\% \text{心拍予備} = (\text{目標心拍数} - \text{安静時心拍数}) / (\text{最高心拍数} - \text{安静時心拍数}) \times 100$$

各被験者は、運動中所定の運動強度は、テレメーター式心拍数送受信器(バンテージNV、ポラー社、フィンランド)によりフィードバックをしながら調整した。運動中は被験者4~6名毎に1名の熟練した運動訓練士が心拍数およびエルゴメータの負荷強度の監視を行った。開始時の負荷は5から20Wとし、運動開始後5分目に目標心拍数に至るように、被験者がエルゴメータの負荷を漸増させるよう訓練士が指導した。運動中の心拍数が目標心拍数を5%心拍予備以上越え2分以上経過した場合には、負荷強度を漸減し、目標心拍数まで低下するように調節した。胸部苦痛あるいは不整脈感を訴えた被験者は、直ちに運動を中止し、安静にするように指示した。

運動訓練開始第1週は被験者がエルゴメーターに慣れることを目標とした。第2週から第9週までは、被験者が自分で心拍数を確認し、自分で負荷を調節することが行えるようにするための教育期間とした。また教育期間以降は被験者の疲労の蓄積を考慮し、慢性疲労に陥らないよう、ほぼ5週に1回、運動負荷量、負荷強度を減じた1週間の回復期間を設けた。

[抵抗性訓練]

熟練した運動訓練士の監視下に、抵抗性訓練用に開発されたラバーフィルム(セラバンド、Hygenic Corp., 米国)を用いた5種類の抵抗性運動を実施した。筋力の増強に伴い、負荷強度は数週おきに漸増させた。第15、19、及び22週に過労および筋骨格系の障害を防ぐための1週間の回復期間をおいた。回復期間中は運動の種類を2種目とし、負荷強度を減じた。

運動種目は、棘上筋および三角筋の強化を目的とした上肢外転運動、上腕二頭筋の強化を目的とした前腕屈曲運動、大腿四頭筋強化を目的とした下腿伸展運動、下肢外転および内転運動

を実施した。ラバーフィルムは各被験者の体格にあわせて、各運動種目毎に適当な長さに切断したものを使用した。ラバーフィルムは色により張力が異なり、各運動種目毎に、それぞれの種目動作を20回反復すると疲労困憊に至る張力の色のラバーフィルム(20RM;反復最大)を選択した。数週毎に、各種目の疲労困憊テストを実施した。被験者に疲労困憊に至るまで種目動作を繰り返すよう指示した。疲労困憊にいたるまで25回以上反復できた場合には、張力の高いラバーフィルムを使用することとした。

過労をさけるために、最初の5週間は運動種目を、腹筋運動を含め3種目に限定した。

腹筋運動は、ラバーフィルムを使用せずに、臥位から両肩が床面から10cm以上離れるまで上体を挙上させることとした。負荷量は、数週毎に、反復回数を増加させた。

いずれの種目も、動作を継続できなくなった場合、正しいフォームが維持できなくなった場合、動作範囲が目に見えて小さくなった場合、あるいは、動悸、息切れ、めまいなどの症状が出現した場合には、直ちに運動を止めさせた。

4) 免疫機能の解析

[リンパ球の測定および解析]

・Th1/Th2 バランス

早朝空腹時に肘静脈より採血し、ただちにヘパリン添加試験管に無菌的に血液を移した。このヘパリン添加血液から単核球を比重分離し、単核球が1ml当たり1~4×10⁶個になるよう調節し、6 well plateに3cc分注した。分注後、リンパ球を抗原非依存性に刺激するためにPMA、ionomycinを添加し、さらに産生されたサイトカインの細胞外分泌を妨げるbrefeldin Aを添加し、37°C CO₂ incubaterで4時間培養を行った。培養後、細胞表面をAPC-anti CD3、PE-anti CD8で、細胞内サイトカインをFITC-anti IFN- γ あるいはFITC-anti IL-4で染色し、Flow cytometryを用いて解析した。

・細胞表面マーカー

末梢血を200ulずつ分注後、Biotin-anti CD3+Red670、FITC-anti CD4、PE-anti CD8、PE-anti CD45ROで染色した。染色後、Lysing solutionにて溶血しFlow cytometryにて測定した。

[血清 IgE、IgG 量の測定]

末梢血から血清を分離後、 -20°C で凍結保存し、IgE の測定 (nephro-metry)は株式会社 BMLへ依頼し、IgG サブクラスは全検体同時に ELISA kit (human IgG subclass profile kit, Zymed, CA) にて測定した。

[ツベルクリン反応]

同意が得られた被験者について、ツベルクリン皮内反応試験を実施した。皮内反応は全て同一ロットのツベルクリン精製抗原液(日本BCG研究所、東京)を使用した。被験者には午前中に同一医師により、 0.1ml ($0.5\ \mu\text{g/ml}$) のツベルクリン精製抗原液が前腕屈側の皮内に27Gの注射針を用いて投与された。皮内注射48+0.5時間後に被験者がいずれの群に所属しているかを知らされていない同一医師が、生じた発赤と硬結の長径と短径をノギスを用いて測定した。さらに観察バイアスを防ぐためにデジタルカメラによる撮影も実施し、発赤面積の画像処理による測定も実施した。硬結の面積は楕円形に近似し、下式に従って面積を計算した。

$$\text{面積} = [(\text{短径} + \text{長径}) / 4]^2 \times \pi$$

皮内硬結の長径が $10\ \text{mm}$ 以上の場合を陽性と判定した。

5) 統計処理

介入前後での値の差の検定には t- 検定を用い、危険率 5% 未満を統計学的有意水準とした。

6) 被験者の安全性に対する配慮

被験者の安全確保のため、医師と看護婦が、各教室開始時および終了時に健康状態の確認と、血圧、脈拍数などの測定を行い、教室中は緊急時に備え待機した。教室開始時に、被験者の血圧が収縮期 160 以上、もしくは拡張期 95 以上の場合、脈拍数が 100 拍/分以上の場合、あるいは頻発性あるいは持続性の不整脈の存在、また病的な所見あるいは自覚症状がある場合には、5分間の座位安静後、再度該当する所見の確認を行った。安静後も改善がみられない場合は、当日の運動は行わせないこと。

7) 倫理的な配慮

被験者募集の時点で、全応募者に対して、研究の趣旨と内容を説明した。最終的に参加が決定した被験者からは文書にて本研究に参加することの同意を得た。また本研究計画の実施につ

いては仙台市健康福祉事業団の理事会の承認を得た。

ツベルクリン皮内反応の実施については、さらにその趣旨と内容を詳細に説明し、文書による同意が得られた被験者にのみ検査を実施した。皮内反応の結果が強陽性あるいは陰性の被験者には、医療機関の受診を勧めた。介入前に強陽性だった被験者には運動訓練後の検査は実施しなかった。

C. 研究結果

1) 免疫調節性T細胞に対する運動介入の効果

運動群の末梢血全T細胞中の $\text{CD}3^{+}/\text{CD}4^{+}/\text{IFN-}\gamma^{+}$ 細胞 (Th1細胞) の割合は $12.6 \pm 1.3\%$ から $13.2 \pm 1.3\%$ へ増加したが有意ではなく、 $\text{CD}3^{+}/\text{CD}4^{+}/\text{IL-}4^{+}$ 細胞 (Th2細胞) の割合は $2.8 \pm 0.3\%$ から $4.3 \pm 0.3\%$ へ有意に増加した。 $\text{CD}3^{+}/\text{CD}4^{+}/\text{IFN-}\gamma^{+}$ 細胞と $\text{CD}3^{+}/\text{CD}4^{+}/\text{IL-}4^{+}$ 細胞の割合 (Th1/Th2 バランス) は 5.6 ± 0.7 から 3.6 ± 0.5 へ低下したが有意ではなかった。

対照群の $\text{CD}3^{+}/\text{CD}4^{+}/\text{IFN-}\gamma^{+}$ 細胞の割合は $12.6 \pm 1.3\%$ から $13.2 \pm 1.3\%$ へ、 $\text{CD}3^{+}/\text{CD}4^{+}/\text{IL-}4^{+}$ 細胞の割合は $2.5 \pm 0.7\%$ から $2.5 \pm 0.5\%$ へ変化したが有意ではなかった。Th1/Th2 バランスは 5.6 ± 0.6 から 5.3 ± 0.8 へ低下したが有意ではなかった。(図1)

Th2細胞割合の運動群における増加は群間で有意な差があり、運動介入の効果が認められた。

2) T細胞各亜分画の割合に対する運動介入の効果 (昨年度報告書参照)

運動群の全T細胞中の $\text{CD}4$ 陽性メモリーT細胞に相当する $\text{CD}3^{+}/\text{CD}4^{+}/\text{CD}45\text{RO}^{+}$ 細胞の割合は $34.0 \pm 1.6\%$ から $37.3 \pm 1.7\%$ へと有意に増加した。対照群には有意な変化は認められず、対照群と運動群を比較すると群間に有意な差が認められることから、 $\text{CD}4$ 陽性メモリーT細胞の割合の増加は運動介入の効果として認められた。しかしヘルパーT細胞 ($\text{CD}3^{+}/\text{CD}4^{+}/\text{CD}8^{-}$)、あるいは細胞傷害性T細胞 ($\text{CD}3^{+}/\text{CD}4^{-}/\text{CD}8^{+}$) の割合及び両者の比には群内、群間ともに統計的に有意な差は見られなかった。T細胞のうちナチュラルキラー活性を有するNKT細胞を含むと考えられる $\text{CD}3^{+}/\text{CD}4^{-}/\text{CD}8^{-}$ 細

胞の割合にも群内、群間ともに有意な差は認められなかった (図2)。

3) IgE, IgG 各サブクラスの血中濃度に対する運動介入の効果 (昨年度報告書参照)

運動群は介入後にIgG4の有意な低下が見られたが、その他のIgGサブクラスおよびIgE量に有意差は見られなかった。対照群は全ての項目で有意差は見られなかった。(表1)

4) ツベルクリン皮内反応に対する運動介入の効果

検査に同意が得られた運動群28名、及び対照群21名を対象にツベルクリン皮内反応を介入前に実施した。介入前の検査成績を表2に示した。女性の方が有意に陰性率 (運動群: 男性20%、女性46.2%、対照群: 男性12.5%、女性46.2%; $p < 0.05$ (χ^2 検定)) が高いものの、群間

に有意な差は認められなかった。

表中の4名の被験者 (運動群: 女性2名、対照群: 男性1名、女性1名) はびらん性の皮膚炎を伴う強陽性反応を示したため、訓練後の検査は実施しなかった。強陽性反応者も含めて、いずれの被験者も検査時、自覚症状はなく、CRP陰性であり、胸部レントゲン写真にも異常を認められなかった。また検査実施2年経過しても特に自覚症状は認められていない。

強陽性者4名を除いた運動群26名、及び対照群19名を対象にして、介入後に再度皮内反応を実施した。介入後の皮内反応検査時に同時に行った血清検査でも全被験者CRPは陰性であった。介入前に皮内反応陰性だった被験者は、対照群の男性1名を除いて、期間終了後も陰性であった。そこで介入後に陽性反応を示し

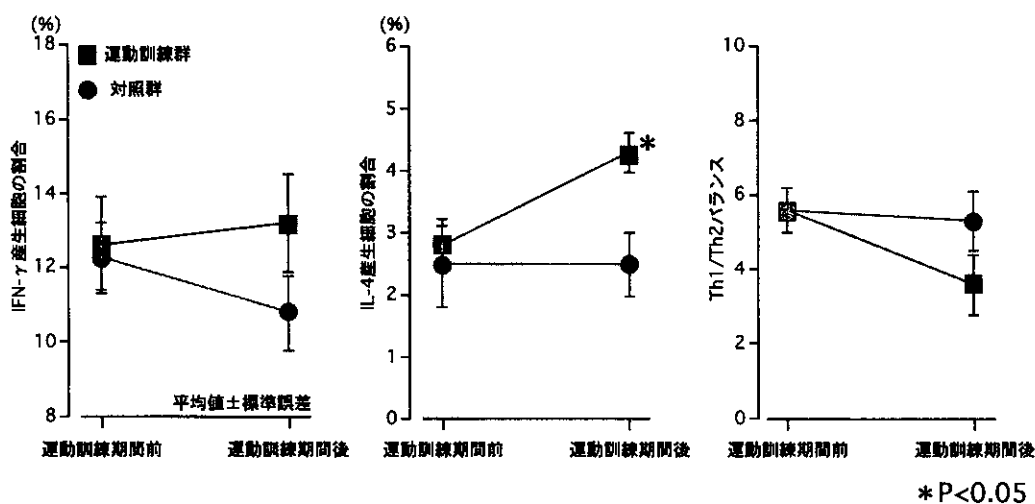


図1 サイトカイン産生細胞の変化

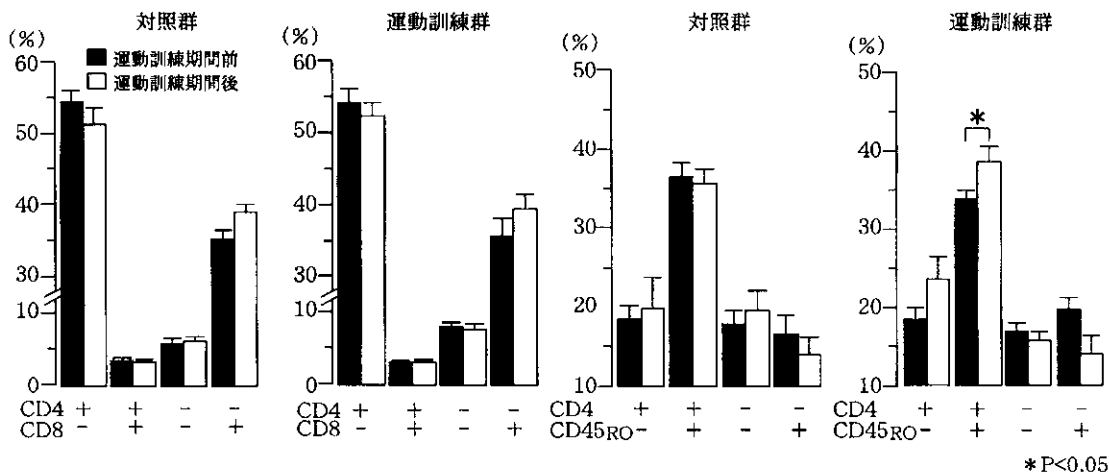


図2 T細胞表面マーカーの発現の変化

た運動群17名(男性12名、女性5名)、対照群13名(男性7名、女性6名)の皮内反応の介入前後の硬結の大きさを比較した。

測定誤差を考慮に入れて、介入前後の皮内硬結の短径と長径の和が5mm以上変化した場合を硬結のサイズの変化とし、変化した被験者の数を表に示した(表3)。運動群では17名中11名(64.7%)に皮内硬結の増大がみられ、5名

(29.4%)が不変、1名(5.9%)に減少が認められたのに対して、対照群では増大がみられたのは2名(15.4%)、8名(61.5%)が不変、3名(23.1%)に減少が認められた。 χ^2 検定では統計学的有意差が認められ、運動介入の皮内反応の変化への寄与が認められた。

次に皮内硬結の面積を楕円に近似して求め、介入の効果を定量的に検討してみた(表4)。運

表1 血清中IgEおよびIgGサブクラス濃度の変化

	IgE	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
運動訓練群					
訓練期間前	94.2 ± 32.6	8316.7 ± 605.5	3688.4 ± 315.7	494.9 ± 102.1	457.5 ± 97.8
訓練期間後	118.0 ± 41.6	7652.0 ± 495.1	4051.1 ± 253.6	377.8 ± 67.9	345.4 ± 56.4
対照群					
訓練期間前	94.1 ± 25.7	8381.4 ± 372.8	4111.2 ± 261.6	372.3 ± 50.1	459.9 ± 74.6
訓練期間後	131.2 ± 34.2	7191.4 ± 493.9	4079.0 ± 240.6	307.5 ± 40.6	455.3 ± 73.9

平均値±標準誤差 *P<0.05

表2 介入前のツベルクリン皮内反応成績

群	陽性*		陰性	
	男性	女性	男性	女性
運動群	12	7	3	6
対照群	7	7	1	6

*皮内硬結の長径10mm以上を陽性とした

表3 介入前後でのツベルクリン皮内硬結の増減*者数(%)の群間比較**

	N	増大	不変	減少
運動群	17 (100)	11 (64.7)	5 (29.4)	1 (5.9)
対照群	13 (100)	2 (15.4)	8 (61.5)	3 (23.1)

*皮内硬結の長径と短径の和が介入前後で5mm以上増加した場合"増大"、5mm以上減少した場合"減少"、変化が5mm未満の場合を"不変"とした。

**P=0.023 (χ^2 検定)

表4 介入前後のツベルクリン皮内硬結面積(mm²)の平均値(標準誤差)の比較

	N	介入前	介入後	前後の差		正味の差** (95%信頼区間)	
		mm ²	mm ²	mm ²	%	mm ²	%
運動群	17	115.5 (9.0)	187.6 (19.9)	72.2 (17.0)	66.2 (16.2)	89.4 ^{††} (41.8-137.0)	58.8 [*] (8.6-109.0)
対照群	13	153.5 (19.2)	136.1 (14.8)	-17.2 (14.6)	7.4 (18.4)		

[†]p<0.001 介入前に対して、^{††}p<0.001 群間比較

*p=0.023 群間比較、**運動群と対照群の変化量との差

動群の皮内反応陽性者の硬結面積には、介入前(115.5mm²)に比べ介入後(187.6mm²)では72.2mm²(増加率66.2%)の有意な増加が認められた。対照群の硬結面積は介入前(153.5mm²)に比べ介入後(136.1mm²)にはむしろ17.2mm²の減少がみられたが、有意ではなかった。対照群では増加がみられた被験者もいたため、変化率の平均は7.4%の増加となったが、有意な変化ではなかった。ツベルクリン皮内反応の運動訓練による正味の変化(運動群の硬結面積の変化量-対照群の硬結面積の変化量)は89.4mm²、58.8%の有意な増加であった。

D. 考 察

本研究は高齢者の運動訓練の効果を明らかにするためのわが国初めてのRCTである。これまで免疫機能が生活習慣により変化する可能性は指摘されていたが、RCTによる検証は初めてである。昨年度までに、運動訓練により免疫調節性のT細胞、Th1、Th2の末梢血のT細胞中に占める割合が運動訓練により変化したことを報告した。しかしこの変化が、生体にとってどのような意義を持つのかは必ずしも明らかではなかった。そこで、介入前後に実施していた生体の実際の免疫調節性T細胞の抗原応答反応であるツベルクリン皮内反応の定量的な評価を行い、末梢血でみられた免疫調節性のリンパ球の変化とを関連付けることにより運動訓練が免疫系に及ぼす効果の意義を検討した。

今回観察した免疫系の指標はいずれも、細菌、ウイルスや真菌感染、あるいは自己免疫疾患、アレルギー疾患の発症、免疫抑制剤の投与などの影響を受けうる。しかし4月から9月末までの6ヶ月の介入中、全被験者、発熱などの明らかな感染症状は認められなかった。また接触性皮膚炎、アレルギー疾患や自己免疫疾患に罹患あるいは発症した被験者もなかった。実際アレルギー疾患の指標になる血中IgE濃度、自己免疫疾患あるいは感染症を反映する血中IgG濃度は、介入前後いずれも正常範囲にあり、あるいは活動性の炎症を反映するCRPも陰性であった。したがって、観察期間中にみられた免疫系の変動は、免疫応答の結果ではなく、運動介入による効果であると考えられた。

今回のRCTの結果、運動介入の効果として得られた結果は、1) 血流中のTh2細胞の割合の増加、2) 血流中のCD4メモリー細胞の増加、3) 血中IgG4濃度の低下、及び4) ツベルクリン反応の増強である。順にそれぞれの結果について問題点と考慮すべき点を述べる。

Th1、Th2細胞いずれもすでに抗原の暴露を受けた結果分化したT細胞である。生体内では特異的な抗原刺激が、これらの細胞を活性化しIFN γ あるいはIL-4などのサイトカインの産生が起こる。今回は抗原特異性を越えてTh1あるいはTh2細胞を検出するために、PMAを刺激剤として用いた。PMAは抗原刺激時に誘導される細胞内シグナル伝達経路を抗原刺激なしに直接活性化する脂肪酸である。しかしPMA刺激はヘルパー細胞の指標となるCD4の発現量を著しく減弱させることが知られている。したがってCD4の発現を指標にはこれらの細胞を同定できない。そこで血液中のほとんどのT細胞(CD3陽性)がCD4あるいはCD8のいずれかを発現している事実を利用して本来CD4を発現しているTh1、Th2細胞の同定をCD8を発現していないことを指標に行った。今後同様の検討を行うときには注意を要する点である。

今回血中の全T細胞の絶対数が変化したか否かは、正確には測定していない。正確に測定を行うには、白血球中のリンパ球の比率から全リンパ球数を求め、Bリンパ球、NK細胞とNKT細胞の数の測定を行い、これらをリンパ球数から差し引く必要がある。しかしデータは示していないが、被験者の白血球数と血液像から求めたリンパ球比率は、介入前後に明らかな差は認められず、また対照群との間にも差はなく、介入の影響はみられなかった。またT細胞亜分画の変化をみても、介入の効果として観察されたのはCD4メモリーT細胞割合の増加のみであり、NKT細胞を含む集団には明らかな変化は認められず、介入の結果T細胞数に変化が起こったとは考えにくい。したがってTh2細胞の割合の増加は、Th2細胞の絶対数の増加を反映している可能性が高い。

血中のT細胞亜分画中CD4メモリー細胞が運動訓練の結果増加していた。これはTh1細胞の割合に変化がなく、Th2細胞の割合のみ増加し

ていたことから、増加したメモリー細胞はほとんどがTh2細胞であった可能性が高い。データは示さないが、実際、今回の被験者とは異なる数名の被験者にて、メモリー細胞の指標であるCD45ROの発現をTh1Th2細胞のサイトカイン産生と同時に測定すると、サイトカインを産生する細胞がほとんどCD45RO陽性、すなわちメモリー細胞であった。

なぜTh2細胞だけが血中に増加し、Th1細胞に変化がなかったかについては現段階では明らかではないが、基礎研究でレベルで両者の体内分布に関連する興味深い結果が報告されている。Th1細胞はTh2細胞に比べて β 2アドレノ受容体の発現密度が高く、交感神経刺激の影響を受けやすいこと、またこれらの細胞の移動を直接左右する遊走因子ケモカインの受容体の発現が両者で異なることも知られている。いずれの結果も今回の結果を説明するには不十分であるが、少なくとも両者の体内分布を決定する要因が同一ではないことは間違いない。

Th2細胞は、それぞれの特異的な抗原刺激に対して、B細胞が抗体産生細胞に分化させる役割を担う。さらにこの時Th2細胞が分泌するIL-4、IL-5は産生される抗体のタイプの決定にも関与する。IL-4はIgG2及びIgG4の産生を促進する。Th1細胞はB細胞の分化には関与しないが、Th1細胞が分泌するIFN γ も抗体産生細胞が分泌する抗体のタイプの決定に影響する。Th1はIFN γ により食細胞の機能を活性化するが、IFN γ により誘導される抗体のタイプは食細胞の貪食作用を促進するオプソニン活性と補体結合能を有するIgG1とIgG3である。興味深いことにIFN γ は食細胞の補助活性のないIgG4やIgEの産生を抑制することが知られている。これらの実験結果はあくまでも抗原特異的な反応系から得られた結果であり、またいずれも新規の抗原を提示された場合の結果である。したがって抗体産生の場合であるリンパ組織中サイトカイン環境が血中の既存の免疫グロブリンの量にどのように影響しうるかは必ずしも明らかではない。しかし血中のIgGの半減期が1～3週間であること、また能動免疫であるワクチンの効果が、1回投与の場合には多くのウイルスの場合せいぜい1～2年程度であることを考慮

すると、6ヶ月の観察期間中に変化がみられても不思議ではない。観察期間が長くなれば理論的には変化が明確化するはずであるが、実際には期間が長くなればなるほど、暴露されるウイルスなどの抗原の個人による差が大きく反映され、運動や生活習慣などの環境因子の影響がマスクされてしまう可能性が高い。そういった意味で血中IgG、IgE濃度の変化をみるのに6ヶ月の観察期間は妥当だと考えた。IgG4濃度の低下は、Th2細胞の機能の低下、あるいは拮抗するTh1の増強が原因になっている可能性がある。ただし血中のIgGの総量、及びIgG4同様にTh2に依存するIgG2やIgEには変化がみられていないので、運動介入にそれ自体により炎症がおき、抗体産生の場合であるリンパ組織のサイトカイン環境を変化させたとは考えにくい。末梢血のTh2細胞が、介入により増加したことは、Th2細胞の活性化や増殖を反映するのではなく、むしろ抗体産生の場合であるリンパ組織から血中に移行したことを反映し、リンパ組織で機能するTh2が減少した可能性がある。現在、やはりTh1Th2の分布を変化させる不快ストレスをマウスに与えたときの変化をみることによってこの可能性を検討中である。

ツベルクリン反応は結核菌精製抗原に対する遅延型過敏反応である。この反応は抗原特異的なTh1細胞により惹起されることが知られている。臨床的には結核菌に対する免疫の有無と、初期感染の有無を把握するために日常的に実施されている。強陽性の場合には初期感染、あるいは最近の結核菌への暴露が疑われるが、今回の4名の被験者は、いずれも自覚症状がなく、医療機関における胸部レントゲン写真、炎症反応の検査にても陰性であり、その後2年間症状は認められていない。また家族、親族あるいは周囲にも発症者はおらず、強陽性の原因は明らかにならなかった。また陰性の場合には、結核菌に対する暴露がなかったか、Th1依存の細胞性免疫の低下を反映するといわれている。後者の場合は以前陽性であったものが陰性化することが多い。日本人の場合は、BCG接種も含めてほとんどが結核菌に対する暴露を受けているため、前者の可能性は小さい。今回の被験者では、特に女性に陰性者が多かった。女性ホルモンで

あるエストロゲンは、細胞性免疫に対して促進的に作用することが知られており、閉経に伴い細胞性免疫応答が減弱下可能性が考えられる。またエストロゲンとの関連は明らかではないが、加齢とともに細胞性免疫応答が減弱することも指摘されている。今回は介入前に陰性だった被験者では対照群の1名のみ介入後に陽性化した。対照群全体としては、介入後に反応の増強がみられたのは、わずか15%程度であった。運動群で65%近くの被験者に反応の増強がみられたことは、特記すべき点である。もし期間中に結核菌に対する暴露があり、運動群全体に広がったとすれば、さらに強い皮内反応の増強がみられてしかるべきである。しかしもちろんそのような事実はなく、運動群には期間中結核菌を排菌しているような感染症状を示した被験者はいなかった。したがってツベルクリン反応の増強もIgG4濃度の変化同様感染症による可能性はきわめて低く、運動介入が反応の増強に寄与したことは明らかである。

今回の結果全体をまとめて考えると、ツベルクリン反応、あるいは血中IgG濃度は生体内での免疫調節に依存していることから、運動介入の結果、末梢血でTh2細胞が増加したのは、Th2が免疫応答の場であるリンパ組織や炎症の場から血中に移行したため、免疫応答の場ではむしろTh2細胞が減少していることを反映するものと考えられた。結果、実際の免疫応答の場では、拮抗する細胞の減少に伴いTh1応答の増強すなわち細胞性免疫応答が増強するものと考えられた。高齢者ではTh1依存性の細胞性免疫の低下が起こりやすいことを考えると、この所見は、運動介入が身体活動能力や身体活動量のみならず加齢にともなう免疫機能の低下を妨げるのみならず、むしろ増強させることを意味し、きわめて有意義な発見と考えられる。加齢に伴う様々な疾患は、脳心血管疾患や代謝性疾患のみならず、免疫系の失調に伴うものも少なからず含まれる。そういった意味で、運動を高齢者が実施することは、免疫系の失調に伴う疾患に対する予防効果が期待され、今後疫学調査により明らかにしていく価値があると考えられる。

近年、花粉症や気管支喘息などのアレルギー疾患の有病率が飛躍的に増加し、対症療法でし

か対処のすべがなく社会問題化している。これらの疾患は、近年の衛生環境の改善にともない、日常生活で細菌に暴露される機会が著しく減少したことが一因になっていると考えられている。小学生が校庭で転倒して、皮膚に擦過傷を作っても、すぐに適切な殺菌消毒や抗生物質の投与が行われる。好中球やマクロファージなどの食細胞を制御しているTh1の活躍の機会が少なくなった結果、Th1が減少し、Th2に対するバランスがとれなくなっていると考えられている。一方、防御の主役がTh2が誘導する抗体産生にあるウイルス感染はむしろ増加している。このような環境で、Th1の歯止めが効かなくなったTh2に誘導されるIgEがアレルギー疾患の発症に関与するものと考えられている。本研究では運動介入の結果Th1反応が増強することを見いだした。これは運動習慣をつくることだが、単に高齢者の健康増進に寄与するのみならず、アレルギー疾患に対して予防的に働く可能性があり、今後検討すべき課題であると考えられた。

これまで運動による免疫系の変化が注目され、加齢に伴う免疫機能の低下を補うことが期待されながらも、本研究にいたるまで明らかにされなかったのは、免疫機能の評価指標が適切でなかったことが大きな要因であったと考えられる。生体から取り出したリンパ球の機能検査の結果は、生体でのどのような免疫系の変化を反映するのかを明らかになっていないにも関わらず、指標として用いられてきた。また運動により容易に分布や機能が変化するNK細胞は、その生体での役割が拡大解釈されて用いられてきた。NK細胞は、オールマイティのようにウイルス、腫瘍など幅広い防御を担当しているようにとらえられているが、実際には全ての腫瘍に効果を発揮するわけではなく、また風邪やインフルエンザなど、日常的に遭遇するウイルス感染症にはほとんど関与しないことがわかっている。最近の免疫学の発展に伴い、免疫調節の実際が以前よりわかりやすくなってきたこと、また単にリンパ球の試験管内の反応を観察するのみならず、実際の生体応答と同時に観察したことが今回の成果につながったと考えられた。今後同様の研究を行うときに留意すべき点である。

E. 結 論

本研究により運動訓練が以下の効果の効果をもたらしたことが明らかになった。第1にTh2細胞が末梢血中に増加した。第2にTh2に依存して産生されるIgG4は減少した。第3にツベルクリン皮内反応が増強した。以上を総合すると、運動介入は加齢に伴い低下するTh1に依存する細胞性免疫を増強させる可能性が明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nagatomi R, Kaifu T, Okutsu M, Zhang X, Kanemi O, Ohmori H. Modulation of the immune system by the autonomic nervous system and its implication in immunological changes after training.

Exerc Immunol Rev. 2000;6:54-74.

2. 学会発表

- 1) Okutsu M, Nagatomi R, Yoshida Y, Zhang X, Tamagawa A, Tsuji I, Ohmori H, Hisamichi S. Effect of well-rounded training on the peripheral blood Th1/Th2 balance in the elderly (a randomized control study). 第47回米国スポーツ医学会大会, 2000, Indianapolis.
- 2) 奥津光晴、永富良一、吉田祐子、張 秀敏、玉川明朗、入江徳子、斎藤昌宏、辻 一郎、大森浩明、久道 茂. 高齢者の定期的運動とTh1/Th2バランス. 第55回日本体力医学会大会, 2000, 富山.

G. 知的所有権の取得状況

なし

家庭血圧測定に基づく高血圧管理の効果と費用効果に関する研究
－地域住民における血圧値の長期推移－

分担研究者 今井 潤

東北大学大学院薬学研究科医療薬科学専攻医療薬学講座臨床薬学分野・教授

研究要旨

家庭血圧測定により血圧の長期推移を観察した。平均7.7年の追跡で、収縮期、拡張期とも、集団の平均値は2mmHg程度上昇したが、降圧薬服用者の割合は26.9%から34.5%へと増加した。最初の測定（第1期）では正常血圧であった者のうち、7.7年の追跡期間中に高血圧に進展した者は約20%あった。また第1期で高血圧であるにも関わらず未治療であった者のうち、30%の者は降圧治療を受けないまま経過していた。追跡期間中に新たに高血圧を発症するリスクでは、肥満と収縮期血圧高値が関連していた。今後さらに追跡を継続し、高血圧の発生と進展に関する予測因子を明らかにし、高血圧予防につなげるものである。

研究協力者

寶澤 篤 東北大学大学院公衆衛生学分野・
大学院生
大久保孝義 東北大学大学院公衆衛生学分野・
日本学術振興会特別研究員

患者の推移を評価するには、家庭血圧を用いることでより精度の高い情報が得られるものと考えられる。

本研究の目的は、地域住民における家庭血圧測定値の推移を長期追跡し、高血圧の発生と進展に係る危険因子を解明することである。

A. 研究目的

わが国高齢者における要介護発生の最大の原因は脳血管疾患であり、その最大の危険因子が高血圧である。したがって高血圧の発生と進展に関わる要因を明らかにすることには重要な意義がある。その要因を解明するために多くの調査が行われてきたが、これらの研究は住民検診時の随時血圧を評価指標としていた。随時血圧測定値は、その日の体調や精神緊張などの影響を受けるため、再現性に乏しいことが指摘されてきた。

一方、家庭血圧は起床直後の一定の状況下で測定されることに加えて、1か月のような長期間での平均値を指標とすれば、非常に高い再現性が期待される。実際、家庭血圧と随時血圧を比較したところ、家庭血圧で臓器障害や予後予測能に優れていることが報告されている。したがって、地域における高血圧者の頻度や高血圧

B. 方法

我々は、昭和62年以来、岩手県稗貫郡大迫町の住民を対象に家庭血圧測定を実施している。大迫町は盛岡市の南東20km、仙台市の北100kmに位置し、北上山地に囲まれた農村である。人口は8040人であり（平成3年）、青壮年層の多くは盛岡市内あるいは同町内の企業に勤務しつつ果樹栽培を営む兼業農家に属している。

家庭血圧測定には自動血圧計（オムロン401C）を用いた。家庭血圧測定を開始する際には各地区で医師、保健婦による家庭血圧測定の意義と実際の測定のための講習会を開催した。この講習会には各家庭から必ず1人以上の参加を求め、各世帯に家庭用自動血圧計を配布して、導入を行った。講習会への参加ができなかった世帯には保健婦が訪問し、その取り扱いについて十分な説明を行った。以上の過程を通じて昭

和62年より現在にいたるまで同町民に家庭血圧測定を普及させている。

家庭血圧の記入は自記式で行い、保健婦が回収時にその内容を確認した。家庭血圧測定は朝1回行い、起床後30分以内、排尿後、朝食前に坐位で2分間の安静後に測定した。なお降圧薬内服者は降圧薬内服前に測定を行ってもらった。本研究では、1988年から1993年まで(第1期)と1997年から1999年まで(第2期)の2回にわたって家庭血圧測定を実施した。今回の検討の対象は、第1期で家庭血圧を3回以上測定した40歳以上の者1913名のうち、第2期でも家庭血圧を3回以上測定した者1188名である。対象者の平均年齢は第1期測定時 58.9 ± 9.7 歳であり、男女比は4:6であった。なお今回の検討で家庭血圧を3回以上測定した者に対象を限定した理由は、それ以上測定していれば家庭血圧値の再現性が十分に高いことがすでに示されているからである。また高血圧の判定についてはアメリカ合同委員会第6次報告(JNC-VI)の勧告に基づき、収縮期家庭血圧(SBP)135mmHg以上かつ/または拡張期家庭血圧(DBP)85mmHg以上とした。

対象者の特性は、調査時に行った生活習慣に関するアンケートの回答をもとにしている。またこの他に、この地域の代表的な病院である大迫病院を中心にカルテ調査を行い、降圧薬内服などの情報を整理した。

C. 研究結果

1) 家庭血圧値、降圧薬内服者の割合の推移

本研究の対象者においては平均7.7年の追跡の結果、SBPが1期の 123.0 ± 9.7 mmHgから2期の 125.6 ± 9.7 mmHgへと上昇した。またDBPも 74.5 ± 9.7 mmHgから 76.0 ± 9.1 mmHgへ上昇した。降圧薬を内服している者の割合は、1期では28.5%であったが、2期では35.8%になっていた。以上のように、この間、血圧の平均値も降圧治療者の頻度も上昇した。

2) 高血圧者の推移(図)

今回の検討においては降圧薬を内服している者を治療高血圧者、降圧薬を内服していない者で高血圧の基準を満たしている対象者を未治療高血圧者、降圧薬を内服せず高血圧の基準を満た

していない者を正常血圧者と定義した。また治療高血圧者と未治療高血圧者の双方をもって、高血圧者とした。このように定義した場合、第1期では720名(60.6%)が正常血圧者、339名(28.5%)が治療高血圧者、129名(10.9%)が未治療高血圧者に分類された。

第2期の調査では第1期の正常血圧者720名のうち81名(11.3%)が降圧薬内服を開始していた。また85名(11.8%)が家庭血圧で高血圧と診断された。すなわち約2割の対象が正常血圧から高血圧に進展したと考えられる。

第1期の治療高血圧者では第2期で280名(82.6%)が降圧治療を継続しており、降圧治療を開始した者では治療に対する認容性が高いことが示唆された結果といえる。一方、59名(17.4%)では降圧治療を中断していたが、そのうち39名では降圧薬内服を中止しても正常血圧レベルであった。一旦降圧薬内服が始まった者でも降圧薬服用を中止しうる者が少なくないことを示した結果といえる。

第1期の未治療高血圧者では、64名(49.6%)が第2期時点で降圧治療を行っていたが、35名

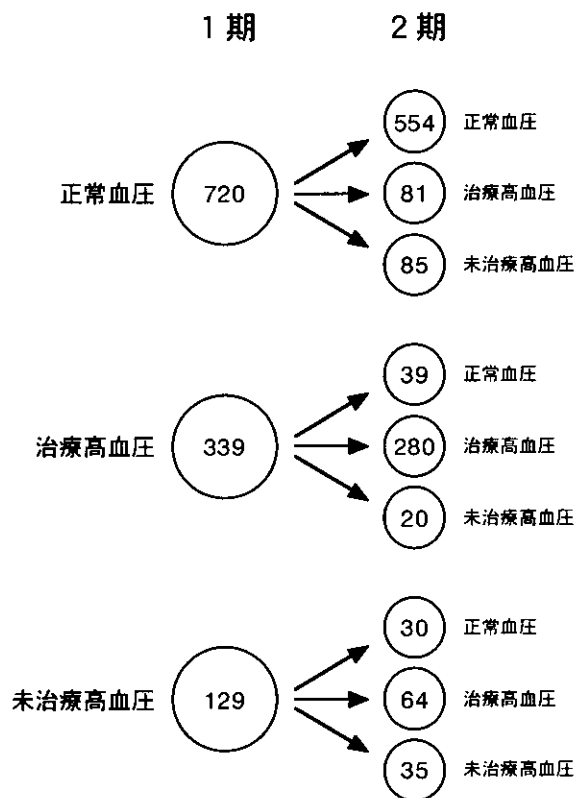


図 高血圧者の推移(1期→2期)

(27.1%)が高血圧のまま治療を受けていなかった。一方、30名(23.3%)は血圧が正常血圧に分類された。この対象群では多くの対象(約3割)が血圧を高いまま放置していることが目を引く結果といえる。

また高血圧者全体のうち治療を受けている者の割合は、第1期では461名中129名(28.0%)に対して第2期で537名中139名(25.9%)と、わずかながら低下していた。

3) 高血圧発症の危険因子

正常血圧者が高血圧へ進展する危険因子を解明するため、第1期の収縮期血圧値、拡張期血圧値、年齢、喫煙状況、高脂血症の既往歴、糖尿病の既往歴、肥満の有無(BMI25以上を肥満)の各々について、高血圧発症との関連を単回帰分析により検討した(表1)。そのうえで有意な関連のあった項目をモデルに入れた重回帰分析を施行した。その結果、第1期の年齢、収縮期血圧、拡張期血圧、肥満度が、高血圧への進展と有意に関連していた。これら4項目を重回帰分析のモデルに入れたところ、収縮期血圧と肥満度が高血圧への進展に有意に関連していた(表2)。

D. 考 察

今回の検討の結果、加齢による血圧上昇が観察されたがその上昇の程度はSBP、DBPともに2mmHg程度と大きなものではなかった。一方、降圧薬服用者の割合は26.9%から34.5%と上昇していた。この結果は加齢に伴う高血圧の進展は着実に起こっているが、降圧薬服用による効果のために集団全体としての血圧上昇の程

度が小さくなったものと考えられる。

また正常血圧者と判断されていた者のうち、平均7.7年で約20%の対象が新たに高血圧に進展していた。また一旦降圧薬を服用し始めた集団は比較的降圧薬に対する認容性が高いことも示された。またわずかではあるが、降圧薬内服者の約10%では、その後の経過で降圧薬を中止しても正常血圧であった。

未治療高血圧者では、その後も高い血圧を放置している者が多かった。これにはいくつかの原因が考えられる。一つにはこの集団がかなり頑固に病院へ行くことを拒絶している可能性である。また一つには彼らが家庭血圧では高血圧であるが、随時血圧では正常血圧である可能性である。我々の最近の報告ではある特殊な性格を持った対象(男性、喫煙、高齢者)にこのようないわゆる逆白衣効果(家庭血圧値>随時血圧値)が現れることを報告しており、このことが理由で病院の医師が降圧薬を処方できずにいる可能性がある。今後さらに分析を深めて、彼らの特性を明らかにするものである。

高血圧への進展に関する危険因子を調査した結果、肥満と収縮期血圧高値が将来の高血圧発症を予測するという結果であった。しかしながら今回の検討では第1期での生活習慣調査がそれほど細かい部分にまで及んでいなかったため、これまで言われているアルコール飲酒の影響などいくつかの項目で高血圧進展への影響を見ることができなかった。本研究では第2期の調査時に、全町民にアンケート調査を行っている。その中で個々の栄養素を計算しうる半定量式食物摂取頻度調査、パーソナリティを簡易に定量

表1 高血圧新規発症への進展と第1期時の各種因子の関連(単相関)

因子	人数	相関係数	p
収縮期血圧	716	0.369	0.001
拡張期血圧	716	0.294	0.001
年齢	716	0.100	0.007
喫煙歴	716	0.037	0.322
肥満(あり)	543	0.137	0.001
糖尿病(あり)	716	-0.038	0.311
高脂血症(あり)	716	-0.003	0.929

表2 高血圧新規発症への進展と第1期時の各種因子の関連(重回帰)

因子	重回帰係数	標準化回帰係数	p
収縮期血圧	0.015	0.319	0.001
拡張期血圧	0.002	0.041	0.439
年齢	0.002	0.044	0.232
肥満(あり)	0.091	0.085	0.021

Model R²=0.147

化するEysenck Personality Questionnaire Revised (EPQR)、その他身体活動量、運動習慣、職歴などについて調査した。現在進行中である第3期目の血圧測定事業終了時には、高血圧発症の規定因子についてさらに詳細な知見が得られることが期待される。

E. 結 論

家庭血圧測定により血圧の長期推移を観察した。平均7.7年の追跡で、収縮期、拡張期とも、集団の平均値は2mmHg程度上昇した。降圧薬服用者の割合も26.9%から34.5%へ増加した。最初の測定（第1期）で正常血圧であった者のうち、7.7年の追跡期間中に高血圧に進展した者は約20%あった。また第1期で高血圧であるにも関わらず未治療であった者のうち、30%の者は降圧治療を受けないまま経過していた。

追跡期間中に新たに高血圧を発症するリスクでは、肥満と収縮期血圧高値が関連していた。

これらの結果は随時血圧で得られた知見を補強する結果であるといえる。本研究では更に追跡を継続し、今回明らかにしきれなかった諸要因と高血圧の関連についても明らかとし、いずれ高血圧の予測因子を明らかにするのみならずその寄与の大小についても検討し、高血圧発症予防のために何が優先されるべきかについてまで明らかにしていく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

IV 研究発表

20000858

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
下記の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

「研究成果の刊行に関する一覧表」

**Modulation of the immune system by the autonomic nervous system and
its implication in immunological changes after training.**

Nagatomi R, Kaifu T, Okutsu M, Zhang X, Kanemi O, Ohmori H.

Exerc Immunol Rev. 2000 ; 6 : 54-74.