

200926057A

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

特定保健指導対象者以外も含めた生活習慣病予備群に対する
保健指導効果の検証及び評価手法の開発に関する研究

(H21－循環器等(生習)－一般－013)

平成21年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 渡邊 昌

平成22(2010)年 3月

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

特定保健指導対象者以外も含めた生活習慣病予備群に対する
保健指導効果検証及び評価手法の開発に関する研究
(H21－循環器等(生習)－一般－013)

平成21年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 渡邊 昌

平成22(2010)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

生活習慣病予備群に対する保健指導効果を検証するための大規模コホートの設定

渡邊 昌 3

II. 分担研究報告

1. 生活習慣病予備群に対する保健指導効果を検証するための大規模コホートの設定

渡邊 昌 11

2. 健診受診者を対象とした大規模コホートの設定方法とその経過

森田 明美、河嶋 伸久 17

3. 中高齢者の心理特性と食行動及び身体指標との関連—人間ドック受診者における横断的研究—

宮地 元彦、森田 明美、大森 由実 29

4. 人間ドック受診者を対象とした3次元加速度計を用いた身体活動量測定法

宮地 元彦、大森 由実 35

5. 健診受診者からなるコホートの対象者の食行動評価

饗場 直美、中出 麻紀子 39

6. 特定保健指導対象者以外も含めた生活習慣病予備群に対する保健指導効果の検証及び評価手法の開発に関する研究—遺伝子多型と生活習慣病リスクとの関連性—

山田 晃一 47

7. 特定保健指導対象者以外も含めた生活習慣病予備群に対する保健指導効果の検証及び評価手法の開発に関する研究

野田 光彦 51

8. 生活習慣病予備群に対する保健指導効果を検証するための大規模コホートの設定

出浦 喜丈 53

9. 自記式食事歴法質問票を用いた栄養素・食品群摂取量の推定

佐々木 敏 57

10. 糖尿病及び合併症進展予防にかんする生物統計学的研究

水野 正一 63

III. 研究成果の刊行物・別冊 67

I. 総括研究報告

生活習慣病予備群に対する保健指導効果を検証するための大規模コホートの設定

主任研究者 渡邊昌 （独）国立健康・栄養研究所

（研究要旨）

私達は平成 18-20 年に佐久総合病院人間ドック受診者を対象に肥満克服プログラム（SCOP）を実施し、成果をあげてきた。本研究では、さらに人間ドック受診者を対象として研究を拡げ、栄養摂取・身体活動状況、過去の健診データの収集と追跡調査から、メタボリックシンドロームの自然史を明らかにし、同時に SCOP 対象者をサブコホートとして栄養指導及び運動指導を継続実施して、長期の介入効果を検証し、特に脱落者の要因を明らかにして対策を考える事を目的とした。本研究は、専門家グループにより認知行動変容療法により食事と運動による介入を徹底しておこない、生活習慣病全体の改善効果を数量化しようという点に特色がある。

新規コホート集団の選択は 21 年度の受診者 40～75 歳の男女を対象に 5 歳階級ごとに分け、年齢層毎に男女各 50 人以上とし、今年度は 1500 人以上の対象者を募った。サブコホート参加者には一般健診項目に加えメタボリックシンドロームに関連する検査を追加実施し、家族歴、既往歴、現病歴についての詳細な問診とともに、対象者の性格や心理状態等の各種検査を含む、栄養・身体活動状況に関するアンケートを実施した。また、関連遺伝子多型の解析用に血液を保存した。

このサブコホート（総計 1000 人程度）には、エネルギー消費量の測定と食生活と運動の介入を行う。対象者は 2 群に無作為割付し、介入群には 6 ヶ月間の介入を行った。非介入群には 6 ヶ月後の健診のみ実施する。佐久総合病院に総合的追跡体制を作った。

研究組織

渡邊 昌（独）国立健康・栄養研究所

饗場直美（独）国立健康・栄養研究所

宮地元彦（独）国立健康・栄養研究所

森田明美（独）国立健康・栄養研究所

水野正一（独）国立健康・栄養研究所

山田晃一（独）国立健康・栄養研究所

出浦喜丈 佐久総合病院人間ドック

野田光彦 国立国際医療センター

佐々木敏 東京大学大学院

A. 研究目的

平成 18 年国民健康・栄養調査によると、40～74 歳の男性の 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その予備群とされ、平成 20 年 4 月から特定健診保健指導が開始され、国としてメタボリックシンドロームへの取り組みが始まった。私達は平成 18-20 年に佐久総合病院人間ドック受診者を対象に肥満克服プログラムを実施し、約半数の対象者が 5% の体重減を達成し、リバウンド率も 2～3% と好成績である。

本研究では、人間ドック受診者に対象を広げ、

栄養摂取・身体活動状況を把握するとともに、過去の健診データの収集と追跡調査によって、メタボリックシンドロームの自然史を明らかにする。同時に、新規サブコホートに栄養指導及び運動指導を実施して介入効果の検証を行う。特に脱落者についてはその要因を明らかにし対策を考える。本研究は Do it 1, 2, 3 の相補的位置づけとなる。本研究は疫学デザインをしっかりと検討しメタボリックシンドローム関連因子、骨密度・体組成、遺伝子多型など多角的にメタボリックシンドロームに関する分析を行う事ができ、同時に管理栄養士と運動指導士をふくめた専門家グループにより食事と運動による介入を徹底しておこない、メタボリックシンドロームあるいは高血糖症の改善効果を数量化しようという点に特色がある。長野県下に厚生連病院が4つあるので、佐久総合病院から私達の方法を移植し、成果を上げられるか、また長野県全体への普及や健康対策の精度管理やデータの活用法等も検討する。

B. 研究方法

私達は、現在厚生労働科学研究費において長野県佐久総合病院人間ドックのこれまでの受診者をコホート対象者としてデータベース化している。新規コホート参加者には一般健診項目に加え腹囲、腹部CT、骨密度、体脂肪を測定する。また、家族歴、既往歴、現病歴についての詳細な問診とともに、対象者の栄養・身体活動状況等に関するアンケートを追加実施する。また、関連遺伝子多型の解析を実施する。サブコホート(総計1000人程度)には糖尿病予防・メタボリックシンドローム改善のために、エネルギー消費量の測定と食生活と運動の介入を行う。これらのデータより、肥満・メタボリックシンドロームへの進展、各関連疾患の発症率、骨代謝関連指標との関連、それらに関わ

る心理的要因、生活習慣要因、遺伝的要因を解析し、介入効果も検証した上で、個々人の糖尿病発症リスクを評価し、生活習慣病予備群に対する保健指導効果を検証し、評価手法の開発を行う。

[平成22年度]

1. コホートの設定と健診の実施

佐久総合病院人間ドックに受診した約5万人のデータはレトロスペクティブコホートとしてデータベース化を進めている。本研究では、過去5年以内に人間ドックまたは2年以上連続して一般健診をうけた受診者を母集団として、40~75歳までの男女を5歳階級ごとに分け、年齢層毎に男女各50人以上、合計1000人以上の対象者を募る。対象者には研究の説明文書を配布し、同意文書の署名により参加の承諾を得る。これらコホート対象者の募集や現地との交渉については主に出浦と森田が行う。

2. 健診調査の実施とデータベースの作成

一般健診項目に加え糖代謝、アディポサイトカイン、内臓脂肪などメタボリックシンドローム関連の検査値、および骨代謝指標を測定し、家族歴、既往歴、現病歴についての詳細な問診とともに、性格検査、自己効力感等に関する心理検査、精神科関連バッテリーテストを含む食事摂取や身体活動状況についてアンケートを実施する。また、関連遺伝子多型の解析用の血液を採取する。

これらの実施に当たっての統括は渡邊が、健診時の指揮は出浦・野田、データ管理は森田・水野、アンケートの実施に関するスタッフの標準化の訓練は饗場・宮地・佐々木・野見山が、それぞれ担当する。

3. サブコホートにおける介入研究の実施

サブコホート(総計1000人を目指す)を設定し、栄養士・運動指導士によるメタボリックシンドロ

ーム改善のための食生活と運動の介入、骨密度および体組成の測定、エネルギー消費量の測定（三次元加速度計、ダグラスバックによる安静時基礎代謝、必要ならばヒューマンカロリーメーターでの測定）を実施する。

対象者は2群に無作為割付し、介入群には健診調査受診後6ヶ月間、郵送またはEメールで1ヶ月毎に、対象者からの身体状況報告と栄養士・健康運動指導士による教育指導を行う。一年後に再度健診調査を実施する。非介入群には6ヶ月後の健診のみ実施する。介入の実施の指揮は饗場・宮地が行い、協力研究員が担当する。

4. 遺伝子解析

遺伝子型検査については、採血のみ各健診機関で行い、検体を連結可能匿名化した上で、国立健康・栄養研究所で色素標識法やPCR-RFLP法によって分析する。分析は山田が担当する。

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたっては、対象者に対して研究の実施に関する十分な説明を行い、文書による承諾を得ている。また、個人情報漏洩防止策を講じ、個人情報保護に万全を期している。本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針を遵守するとともに、当該機関の倫理委員会の審査を受け、各倫理委員会の指針に従っている。

C. 研究結果

2009年1月5日～2010年3月1日までに、1809名（男性1120名、女性689名）がコホートの参加に同意し検査を完了した。また、参加を希望したが、1日の検査可能人数を超えたために、今年度のコホート参加ができずに仮登録となった者は894名であった。データベース化を終えた1489名のデータを年齢カテゴリー別に記す。

参加者の性別・年齢別の内訳としては、男女ほぼ同数で50代および60代が多く、全体の約7割を超えていた。月別の参加者の内訳を見ると、大きな人数の変動はなく、毎月100名以上がコホートに参加している。

コホート参加者は計画とおりのアンケートへの回答、身体検査、その他調査項目を完了した。これらデータはデータベース化された。

D. 考察

初年度のコホート登録者は1809名であった。研究計画段階では、各年度1000名以上の数値目標を立てたが、今年度はそれを上回る参加者が得られた。今回コホートに登録できずに来年に持ち越された仮登録者が894名いるため、来年度も1000名以上の参加人数が集まる事が予想される。

現在までに、40～70代の各年代の男女はそれぞれ50名以上がコホートに参加しており、横断的に肥満やメタボリックシンドローム関連因子と心理的要因、生活習慣要因の解析が実施できる状況である。

現在、遺伝子解析の同意を得た参加者の関連遺伝子多型の解析を行いつつある。

また、これまでの健診記録とのデータの統合を行いレトロスペクティブに解析を進めていく。とくにeGFRを計算して腎不全の予防も視野に入れて解析していく。HOMA-Rの有用性が示唆されたことから今後この要因の解析を進める。

コホート登録者の多くは来年度以降も継続して人間ドックを受診する予定であり、その結果についても解析を進めていき、肥満・メタボリックシンドロームへの進展率、各関連疾患の発症率、それらに関わる心理的要因、生活習慣要因、遺伝的要因との関連性を明らかにしていく。

age_cat		BMI	最高血圧1	TG	空腹時血糖	HbA1c
30	平均值	23.4	117.8	103.8	98.0	5.0
	標準偏差	4.7	12.4	47.3	7.1	.2
35	平均值	25.2	114.5	127.8	99.3	5.2
	標準偏差	4.0	15.1	62.3	9.5	.4
40	平均值	24.3	117.5	134.7	101.4	5.2
	標準偏差	3.2	14.3	64.7	12.7	.4
45	平均值	23.1	118.3	162.2	100.9	5.2
	標準偏差	2.5	12.6	121.7	12.6	.5
50	平均值	23.6	117.5	133.9	104.3	5.4
	標準偏差	2.6	13.6	82.3	15.2	.5
55	平均值	23.5	121.5	127.3	106.5	5.4
	標準偏差	2.7	15.7	79.0	24.6	.8
60	平均值	23.9	122.3	127.7	104.8	5.5
	標準偏差	2.9	14.6	80.7	16.3	.6
65	平均值	23.5	123.7	114.3	104.2	5.4
	標準偏差	2.8	16.2	74.9	14.0	.5
70	平均值	23.4	126.9	110.0	105.7	5.4
	標準偏差	2.7	16.6	69.8	18.0	.5
合計	平均值	23.6	121.6	125.9	104.4	5.4
	標準偏差	2.8	15.5	80.4	17.6	.6

a 性 = 1男性

age_cat		BMI	最高血圧1	TG	空腹時血糖	HbA1c
30	平均值	20.7	106.9	57.2	92.9	4.9
	標準偏差	2.3	6.9	15.5	5.6	.2
35	平均值	21.1	102.8	72.1	93.9	5.0
	標準偏差	2.0	11.9	42.1	7.0	.2
40	平均值	22.3	108.3	88.9	97.0	5.2
	標準偏差	3.3	19.1	82.8	19.9	.6
45	平均值	21.7	106.9	79.1	96.3	5.1
	標準偏差	3.5	15.0	37.1	8.6	.4
50	平均值	22.2	114.9	88.7	98.3	5.3
	標準偏差	3.7	16.7	37.2	13.7	.4
55	平均值	22.3	116.3	93.5	100.1	5.5
	標準偏差	3.1	13.6	43.0	24.3	.8
60	平均值	22.0	117.8	97.9	99.3	5.4
	標準偏差	2.9	16.9	42.5	10.5	.4
65	平均值	22.4	118.7	95.8	99.3	5.5
	標準偏差	2.9	16.6	41.1	10.5	.3
70	平均值	22.3	120.0	98.4	101.4	5.5
	標準偏差	3.1	16.3	47.3	10.1	.4
合計	平均值	22.1	115.5	91.8	98.8	5.4
	標準偏差	3.1	16.3	44.1	14.8	.5

a 性 = 2女性

E. 結論

現在、研究計画段階の予定を超える人数がコホートに登録されている。来年度も1000名以上の参加者が集まる予定であり、今後メタボリックシンドロームや生活習慣病への移行やそのリスクファクターを明らかにするために、横断的、縦断的に解析を進めることが可能な、大規模コホートの構築が進んでいる。

平成21年度登録者の解析でHOMA-Rが生活習慣病の各種指標とよく関連することから予測因子となることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし、HOMA-Rの有用性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

・Watanabe S. For tailor-made nutrition. A simple food scheme for representation of personal energy intake. *Clinical & Functional Nutriology*.2009;1(2):106-9.

・Watanabe S. Evaluation of Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Clinical & Functional Nutriology*. 2009;1(5):238-41.

・Watanabe S, Melissa Melby, Naomi Aiba. Food safety and food labeling from the viewpoint of the consumers. *Asia Pacific J Clinical Nutrition*. 2009;18(4):532-7.

・Watanabe S, Noboru M, Yasunari M, Ideura T. A cross-sectional study on the effects of long term very low protein diets in patients with Chronic Kidney Disease: serum and urine DEXA and amino acid profiles. *Anti Aging Med* 7(2):7-13., 2010

・Ishiwata N, Melby MK, Mizuno S, Watanabe S. New equol supplement for relieving menopausal symptoms: Randomized, placebo-controlled trial of Japanese women. *Menopause* 16: 141-8, 2009

・Taku K, Melby MK, Kurzer MS, Mizuno S, Watanabe S. Effects of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* (in press)

・Taku K, Melby M, Takebayashi J, Mizuno S, Ishimi Y, Omori T, Watanabe S. Effect of soy isoflavone extract supplements on bone mineral density in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010; 19:1-12.

・Takezawa J, Yamada K, Morita A, Aiba N, Watanabe S. Preproghrelin gene polymorphisms in obese Japanese: Association with diabetes mellitus in men and with metabolic syndrome parameters in women. *Obesity Res & Clin Practice*. 3:179-191, 2009

2. 学会発表

シンポジウムのみ

・渡邊昌 21世紀の医療を考える、衛生学会、東京、3月31日、2009

・Watanabe S. *Asia Pacific Clinical Nutrition*. 台北、8月3日、2009

・Watanabe S. *Int.Geriat Geront*, Paris 7月8日、2009

・渡邊昌、イソフラボンと前立腺がん予防、*Asia Pacific Cancer Prevention*、筑波、11月13日、2009

・渡邊昌、日韓糖尿病学会、済州島、11月20日、2009

・渡邊昌 野菜、ベジタリアン学会、東京グランドホテル、2009

渡邊昌 サプリメント、病態栄養学会、1月9日、2010

・Kawashima, N, Morita, A, Aiba, N, Miyachi, M, Watanabe S, for SCOP group, The adiponctin to leptin ratio is associated with the risk for metabolic syndrome in obese Japanese people: Saku Control Obesity Program (SCOP), *Intl. Congress of Obesity, Sweden*, 2010

・Morita, A,,Kawashima, N, Ohmori, Y, Watanabe, S Aiba, N, Miyachi, M, Sasaki, S, Deura, K, for SCOP group Effects of intervention program for weight reduction - Saku Control Obesity Program (SCOP) - *Intl. Congress of Obesity, Sweden*, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

II. 分担研究報告

生活習慣病予備群に対する保健指導効果を検証するための大規模コホートの設定

主任研究者 渡邊昌 （独）国立健康・栄養研究所

（研究要旨）

本研究では、佐久総合病院人間ドックの受診者を対象として研究対象を拡げ、栄養摂取・身体活動状況、過去の健診データの収集と追跡調査から、メタボリックシンドロームの自然史を明らかにし、同時に SCOP 対象者をサブコホートとして栄養指導及び運動指導を継続実施して、長期の介入効果を検証し、特に脱落者の要因を明らかにして対策を考える事を目的とした。新規コホート集団の選択は 21 年度の受診者 40～75 歳の男女を対象に 5 歳階級ごとに分け、年齢層毎に男女各 50 人以上とし、今年度は 1500 人以上の対象者を募った。HOMA-R、eGFR を計算し、食事など生活習慣との関係を分析した。佐久総合病院に集団検診部、人間ドック、病院を通した総合的追跡体制を作った。

研究協力者

水野正一（独）国立健康・栄養研究所

出浦喜丈 佐久総合病院人間ドック

A. 研究目的

本研究では、人間ドック受診者に対象を広げ、栄養摂取・身体活動状況を把握するとともに、過去の健診データの収集と追跡調査によって、メタボリックシンドロームの自然史を明らかにすることを目的とする。

本研究はメタボリックシンドローム関連因子、骨密度・体組成、遺伝子多型など多角的にメタボリックシンドロームに関する分析を行う事ができ、同時に管理栄養士と運動指導士をふくめた専門家グループにより食事と運動による介入を徹底しておこない、メタボリックシンドロームあるいは高血糖症の改善効果を数量化しようという点に特色がある。

B. 研究方法

私達は、現在厚生労働科学研究費において長野県佐久総合病院人間ドックのこれまでの受診者をコホート対象者としてデータベース化している。新規コホート参加者には一般健診項目に加え腹囲、腹部 CT、骨密度、体脂肪を測定する。また、家族歴、既往歴、現病歴についての詳細な問診とともに、対象者の栄養・身体活動状況等に関するアンケートを追加実施する。また、関連遺伝子多型の解析を実施するように血液保存をする。種々のマーカーから個々人の糖尿病発症リスクを評価し、生活習慣病予備群に対する保健指導効果を検証し、評価手法の開発を行う。

C. 結果

コホートの設定と健診の実施：佐久総合病院人間ドックに受診した約 5 万人のデータはレトロスペクティブコホートとしてデータベース化を進めている。本研究では、過去 5 年以内に人

間ドックまたは2年以上連続して一般健診を受けた受診者を母集団として、40~75歳までの男女を5歳階級ごとに分け、年齢層毎に男女各50人以上、合計1000人以上の対象者を募った。

一般健診項目に加え糖代謝、アディポサイトカイン、内臓脂肪などメタボリックシンドローム関連の検査値、家族歴、既往歴、現病歴についての詳細な問診をした。腹囲は生活習慣病関連の指標と有意な相関をしめし、簡便な指標として用いることができる。また、糖尿病のリスクを示すのにHOMA-Rが役立つか、また、腎不全へのリスク要因

を検討するためにeGFRを計算して他の検査値との相関をもとめた。eGFRは年齢とともに有意に落ちる。さらに生活習慣病のリスク要因を発見するためにHOMA-RとQuick Indexを計算し、5分位を計算してそれぞれの平均値を求めた。その結果、BMI、体脂肪率、腹囲、LDL、TG、HbA1cなどはHOMA-Rの5分位と有意な差をしめした。また、HOMA-Rの5分位は最高血圧、最低血圧、心拍数とも相関していた。HOMA-R5分位は尿pH、CRE、eGFR3、UA、CRPなどとも一定の相関をしめし、HOMA-Rの有用性が示唆された。

表1 腹囲と他の指標との相関

		腹囲	最高血 圧1	最低血 圧1	空腹時 血糖	HbA1 c	LDL0 C	TG	HDL0C	CRP	eGFR60
腹囲	Pearson's CC	1	.277**	.234**	.250**	.185**	.169**	.299**	-.381**	.037	.075**
	p(両側)		.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.151	.004
最高血圧	Pearson's CC	.277**	1	.711**	.142**	.077**	.004	.134**	-.087**	-.003	.042
	p(両側)	.000		.000	.000	.003	.866	.000	.001	.922	.108
最低血圧	Pearson's CC	.234**	.711**	1	.154**	.076**	.035	.153**	-.067**	.010	.020
	p(両側)	.000	.000		.000	.003	.177	.000	.010	.711	.441
空腹時血糖	Pearson's CC	.250**	.142**	.154**	1	.792**	.096**	.176**	-.131**	.092**	.014
	p(両側)	.000	.000	.000		.000	.000	.000	.000	.000	.584
HbA1c	Pearson's CC	.185**	.077**	.076**	.792**	1	.139**	.131**	-.119**	.115**	.032
	p(両側)	.000	.003	.003	.000		.000	.000	.000	.000	.212
LDL0C	Pearson's CC	.169**	.004	.035	.096**	.139**	1	.075**	-.132**	-.008	-.003
	p(両側)	.000	.866	.177	.000	.000		.004	.000	.745	.900
TG	Pearson's CC	.299**	.134**	.153**	.176**	.131**	.075**	1	-.425**	.005	.052*
	p(両側)	.000	.000	.000	.000	.000	.004		.000	.861	.046
HDL0C	Pearson's CC	-.381**	-.087**	-.067**	-.131**	-.119*	-.132*	-.425**	1	-.036	-.105**
	p(両側)	.000	.001	.010	.000	.000	.000	.000		.171	.000
CRP	Pearson's CC	.037	-.003	.010	.092**	.115**	-.008	.005	-.036	1	.073**
	p(両側)	.151	.922	.711	.000	.000	.745	.861	.171		.005
eGFR60	Pearson's CC	.075**	.042	.020	.014	.032	-.003	.052*	-.105**	.073**	1
	p(両側)	.004	.108	.441	.584	.212	.900	.046	.000	.005	

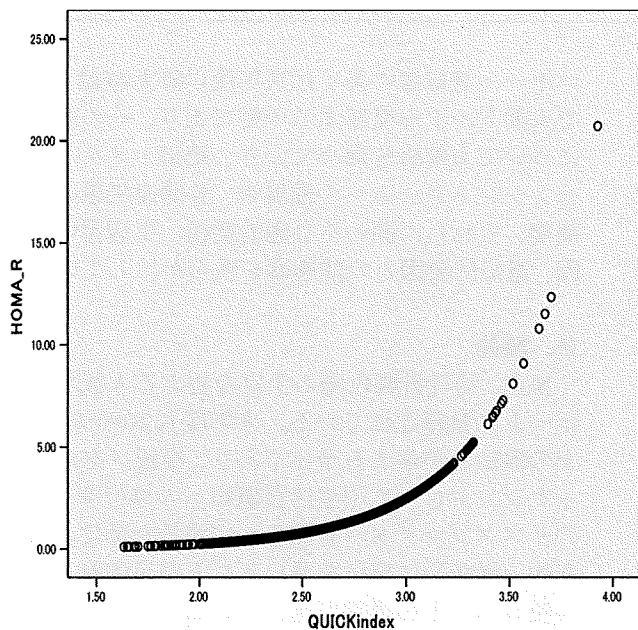
** 相関係数は 1% 水準で有意 (両側) です。

表2 年齢、HbA1c, eGRFの相関

		年齢	HbA1c	eGFR3
年齢	Pearson の相関係数	1	.169**	-.339**
	有意確率 (両側)		.000	.000
	N	1489	1489	1489
HbA1c	Pearson の相関係数	.169**	1	-.002
	有意確率 (両側)	.000		.938
	N	1489	1489	1489
eGFR3	Pearson の相関係数	-.339**	-.002	1
	有意確率 (両側)	.000	.938	
	N	1489	1489	1489

** 相関係数は 1% 水準で有意 (両側) です。

表3 HOMA-R 5分位による各種生体指標の値



DM		HOMA_R	QUICKindex
normal	平均値	1.0221	2.5376
	標準偏差	.68598	.26861
DM_GI	平均値	1.1398	2.5719
	標準偏差	.76194	.29392
DM_FBS	平均値	1.6121	2.7603
	標準偏差	.96405	.20889
FBS+GI	平均値	1.8466	2.8076
	標準偏差	1.08578	.24156
DM未治療	平均値	2.4035	2.8324
	標準偏差	2.38292	.37858
治療中	平均値	2.0047	2.6983
	標準偏差	2.47891	.44901
合計	平均値	1.2368	2.5909
	標準偏差	1.14306	.30460

HOMA-RとQUICK indexとの関係は図に示すように
HOMA-Rは高くなるほど指数的にQUICK indexが上

昇していく。

両者の値を正常者、耐糖能異常者、空腹時高血糖者、両方陽性の境界型糖尿病、糖尿病領域で未治療、糖尿病治療中の6群に分けてみるとHOMA-Rは

1.0からDM未治療の2.4まで順次高くなって、病状の進行を関係することが示唆された。

表 4 Homa5 分位による各測定値

HOMA-q		BM	体脂肪率	腹	最高血	最低血	心拍	LDL0	TG	HbA	尿p	CR	eGFR3	UA	CR
		I		囲	圧1	圧1	数	C		1c	H	E			P
1	mean	21.0	20.4	77.5	115	72	67	114	86	5.2	6.1	0.7	76.5	5.2	0.1
	sd	2.3	5.0	6.9	17	12	9	28	50	0.3	0.8	0.1	13.3	1.2	0.3
2	mean	22.4	22.9	81.6	118	74	69	118	100	5.3	6.1	0.8	74.0	5.5	0.1
	sd	2.3	5.0	7.1	15	12	10	26	57	0.3	0.7	0.2	14.1	1.3	0.1
3	mean	23.4	25.1	84.8	120	76	69	126	115	5.4	6.1	0.8	74.6	5.6	0.1
	sd	2.5	5.8	6.9	16	12	10	30	58	0.5	0.8	0.2	14.4	1.3	0.4
4	mean	24.7	26.2	87.8	123	77	76	126	148	5.4	6.0	0.8	74.2	6.0	0.1
	sd	2.5	5.9	7.0	16	11	41	29	96	0.5	0.7	0.2	14.8	1.3	0.2
5	mean	26.7	28.8	92.6	126	77	73	127	159	5.9	5.8	0.8	73.8	6.3	0.3
	sd	3.2	6.2	8.1	15	11	11	30	89	1.1	0.6	0.2	14.6	1.3	1.1

また、HOMA-Rの5分位によりBMI、体脂肪率、腹囲、血圧、心拍数、LDL、TG、HbA1c、UA、CRPなども高値を示すことがわかった。

D. 考察

佐久総合病院の1泊人間ドックは全例に糖負荷試験をおこなっていてリピーターも多いため、長期に追跡調査が行える利点がある。現在までに、過去10年近い検診者のデータベースを作成しているが、2009年度に新たにコホート対象者になった約1500人について解析した。40~70代の各年代の男女はそれぞれ50名以上がコホートに参加しており、横断的に肥満やメタボリックシンドローム関連因子と心理的要因、生活習慣要因の解析が実施できる状況である。今回の解析ではHOMA-Rの有用性が示唆された。

次年度はこれまでの健診記録とのデータの統合を行いレトロスペクティブに解析を進めていく。とくにeGFRを計算して腎不全の予防も視野に入れて解析していく。HOMA-Rの有用性が示唆されたことから今後インスリン抵抗性の変化を視野に入れ、この要因の解析を進める。

コホート登録者の多くは来年度以降も継続して人間ドックを受診する予定であり、その結果についても解析を進めていき、肥満・メタボリックシンドロームへの進展率、各関連疾患の発症率、それらに関わる心理的要因、生活習慣要因、遺伝的要因との関連性を明らかにしていく。

E. 結論

現在、研究計画段階の予定を超える人数がコホートに登録されている。来年度も1000名以上の参加者が集まる予定であり、今後メタボリックシンドロームや生活習慣病への移行やそのリスクファクターを明らかにするために、横断的、縦断的に解析を進めることが可能な、大規模コホートの構築が進んでいる。

21年度登録者の解析でHOMA-Rが生活習慣病の各種指標とよく相関することから予測因子となることが示唆された。

F. 参考文献 略

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Watanabe S. For tailor-made nutrition. A simple food scheme for representation of personal energy intake. *Clinical & Functional Nutriology*.2009;1(2): 106-9.
- ・ Watanabe S. Evaluation of Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Clinical & Functional Nutriology*. 2009;1(5): 238-41.
- ・ Watanabe S, Melissa Melby, Naomi Aiba. Food safety and food labeling from the viewpoint of the consumers. *Asia Pacific J Clinical Nutrition*. 2009;18(4): 532-7.
- ・ Watanabe S, Noboru M, Yasunari M, Ideura T. A cross-sectional study on the effects of long term very low protein diets in patients with Chronic Kidney Disease: serum and urine DEXA and amino acid profiles. *Anti Aging Med* 7(2):7-13., 2010
- ・ Ishiwata N, Melby MK, Mizuno S, Watanabe S, New equol supplement for relieving menopausal symptoms: Randomized, placebo-controlled trial of Japanese women. *Menopause* 16: 141-8, 2009
- ・ Taku K, Melby MK, Kurzer MS, Mizuno S, Watanabe S. Effects of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* (in press)
- ・ Taku K, Melby M, Takebayashi J, Mizuno S, Ishimi Y, Omori T, Watanabe S. Effect of soy isoflavone extract supplements on bone mineral density in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010; 19:1-12.
- ・ Takezawa J, Yamada K, Morita A, Aiba N, Watanabe S. Preproghrelin gene polymorphisms in obese Japanese: Association with diabetes mellitus in men and with metabolic syndrome

parameters in women. *Obesity Res & Clin Practice*. 3:179-191, 2009

2. 学会発表

シンポジウムのみ

- ・ 渡邊昌 21世紀の医療を考える、衛生学会、東京、3月31日、2009
- ・ Watanabe S. Asia Pacific Clinical Nutrition. 台北、8月3日、2009
- ・ Watanabe S. Int.Geriat Geront, Paris 7月8日、2009
- ・ 渡邊昌、イソフラボンと前立腺がん予防、Asia Pacific Cancer Prevention、筑波、11月13日、2009
- ・ 渡邊昌、日韓糖尿病学会、済州島、11月20日、2009
- ・ 渡邊昌 野菜、ベジタリアン学会、東京グランドホテル、2009
- ・ 渡邊昌 サプリメント、病態栄養学会、1月9日、2010
- ・ Kawashima, N, Morita, A, Aiba, N, Miyachi, M, Watanabe S, for SCOP group, The adiponctin to leptin ratio is associated with the risk for metabolic syndrome in obese Japanese people: Saku Control Obesity Program (SCOP), Intl. Congress of Obesity, Sweden, 2010
- ・ Morita, A., Kawashima, N, Ohmori, Y, Watanabe, S Aiba, N, Miyachi, M, Sasaki, S, Deura, K, for SCOP group Effects of intervention program for weight reduction - Saku Control Obesity Program (SCOP) - Intl. Congress of Obesity, Sweden, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

健診受診者を対象とした大規模コホートの設定方法とその経過

分担研究者 森田 明美 （独）国立健康・栄養研究所）栄養疫学プログラム

栄養疫学プログラムリーダー

協力研究者 河嶋 伸久

//

特別研究員

（研究要旨）

特定健診および特定保健指導が平成 20 年度より施行され、国としてのメタボリックシンドローム改善に向けた取り組みが行われている。しかしながら、メタボリックシンドロームの進展率やそれに関わる生活習慣、心理状態や性格傾向については明らかにされていない。本研究では、佐久総合病院人間ドック受診者を対象に大規模コホートを設定し、栄養摂取・身体活動状況、過去の健診データと追跡調査の結果などから、肥満・メタボリックシンドロームへの進展率、各関連疾患の発症率と、それに関わるリスクファクターについて明らかにすることを目的とした。

今年度は、研究の開始年度にあたりコホート参加の呼びかけ・登録と調査研究のための検査やアンケート等を実施した。コホート参加者には、人間ドックの健診項目に追えて、食事、運動、メタボリックシンドローム関連因子に関する検査などを追加で実施した。初年度のコホート登録者は 1809 名であり、研究計画当初の予定人数を上回った。また、検査等実施人数の制限で、参加を希望したが今年度はコホートに登録ができず、来年に持ち越された仮登録者が 894 名おり、来年度も 1000 名以上のコホート登録・調査を実施できる予定である。

今後は、メタボリックシンドローム、生活習慣病への移行や、それに関わる心理的要因、生活習慣要因、遺伝的要因との関連性について横断的・縦断的に解析を行い、メタボリックシンドロームへの進展率、各関連疾患の発症率とリスクファクターについて明らかにしていく。

A. 研究目的

メタボリックシンドロームは、糖尿病や心血管疾患等を引き起こすハイリスクグループであり、近年メタボリックシンドロームが強く疑われる者または予備群とされる者は増加傾向にある。平成20年4月からメタボリックシンドロームの改善を目的とした特定健診及び特定保健指導が実施されており、国としてのメタボリックシンドロームの改善に向けた取り組みが行われている。

しかしながら、メタボリックシンドロームへの進展率や、それに影響を及ぼす生活習慣について

はこれまでに明らかにされていない。

そこで本研究では、佐久総合病院人間ドック受診者を対象に、栄養摂取・身体活動状況、過去の健診データと追跡調査の結果などから、肥満やメタボリックシンドロームへの進展率、各関連疾患の発症率、それらに関わる心理的要因、生活習慣要因、遺伝的要因を解析し、メタボリックシンドローム、生活習慣病発症に寄与するリスクファクターについて明らかにすることを目的とした。

本研究の特徴としては、佐久総合病院人間ドッ

ク受診者の多くが、ほぼ毎年人間ドックを受診しており、これまでの人間ドックでの健診記録の把握および今後の健診結果の追跡調査が可能であり、メタボリックシンドロームや生活習慣病への移行やそのリスクファクターについてレトロスペクティブ及びプロスペクティブに明らかにする事ができる点である。

B. 研究方法

1. 対象者とその募集方法

対象者としたのは、佐久総合病院人間ドック 1 泊健診受診者の 20 歳以上男女である。

受診者は、人間ドックの予約を約 1 年前に行うが、1 ヶ月前に受診の案内が送付される。この受診案内に今回の研究への参加お願い、解説書および研究承諾書を同封し、参加者を募集した。参加の承諾は、人間ドック 1 泊健診の初日に当たる月・水・金曜日（祝日は除く）の受付時に、受付事務員が研究についての解説文書を提示しながら、十分に研究の説明を行った上で、参加を希望する者から同意文書に署名をもらうことにより得た。各回 10~15 名を予定人数とし、参加希望者が予定人数を超えた場合は仮登録として来年度の健診時に優先的にコホートへの参加・登録を行うこととした。

2. 調査項目

参加の同意を得た対象者には、人間ドックの一般健診に加えて、以下の検査を実施した。

・食事・栄養調査

簡易型自記式食事歴法質問票 (brief-type self-administered diet history questionnaire : BDHQ) による半定量的食事摂取頻度調査、4 日間の食事記録調査、日本肥満学会による食行動質問票

・身体活動量調査

三次元加速度計 (Actimarker EW4800 : パナソニック 電工社製) による 20 日間の歩数・身体活動量の

計測

・性格および心理特性に関するアンケート

NEO-FFI 性格検査、自己価値感尺度、感情認知困難型行動特性尺度、自己抑制型行動特性尺度、抑うつ尺度 (Self-rating Depression Scale; SDS)、執着気質・不安気質

・食事・運動・飲酒・喫煙に関する行動変容ステージに関するアンケート

・食行動・運動に対する自己効力感に関するアンケート

・肥満に関連する QOL (quality of life) アンケート

・メタボリックシンドロームに関連する生化学検査 血中アディポサイトカイン等 (アディポネクチン、レプチン、遊離脂肪酸、TNF- α)

・腹部脂肪、体脂肪

腹部 CT (一日に 4-5 名程度) による、内臓脂肪および皮下脂肪の測定、体組成計 (TANITA 体脂肪計、BF-220、株式会社タニタ) による体脂肪測定

・動脈硬化度

血圧脈波検査装置 (BP-203RPE III : オムロン コーリン株式会社) による脈波伝播速度 (Pulse Wave Velocity ; PWV) の測定

・遺伝子型 (SNP) 検査

参加者には、コホートの登録とは別途に、関連遺伝子多型の解析に関する説明と同意書の配布を行い、同意を得られた参加者のみに健診時に採取した血液を用いて、肥満・糖尿病などメタボリックシンドローム関連遺伝子の解析を行っている。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、対象者に対して研究の実施に関する十分な説明を行い、文書による承諾を得ている。また、個人情報漏洩防止策を講じ、個人情報保護に万全を期している。本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針を遵守するとともに、当該機関の倫理委員会の審査を受け、各倫理委員会の指針に従

う。

C. 研究結果

2009年1月5日～2010年3月1日までに、1809名（男性1120名、女性689名）がコホートの参加に同意し検査を完了した。また、参加を希望したが、1日の検査可能人数を超えたために、今年度のコホート参加ができずに仮登録となった者は894名であった。

参加者の性別・年齢別の内訳としては、50代および60代が多く、全体の約7割を超えていた（表1）。月別の参加者の内訳を見ると、大きな人数の変動はなく、毎月100名以上がコホートに参加している。

各検査項目については、NEO-FFIと腹部CTを除いて、コホート登録者のほぼ全員が検査を完了した。NEO-FFIについては、当初予定していた1500名分の調査を終了した時点で、登録者全員への調査は中止した。現在は、人数が少ない年代にのみに追加で調査を実施している。

腹部CTに関しては、検査機器の使用の都合により、1日に4-5名のみの測定を行っており、現在690名の測定を完了している。

D. 考察

初年度のコホート登録者は1809名であった。研究計画段階では、各年度1000名以上の数値目標を立てたが、今年度はそれを上回る参加者が得られた。今回コホートに登録できずに来年に持ち越された仮登録者が894名いるため、来年度も1000名以上の参加人数が集まる事が予想される。

現在までに、40～70代の各年代の男女はそれぞれ50名以上がコホートに参加しており、横断的に肥満やメタボリックシンドローム関連因子と心理的要因、生活習慣要因の解析が実施できる状況である。

今後の予定としては、遺伝子解析の同意を得た参加者の関連遺伝子多型の解析を行っていく。

また、これまでの健診記録とのデータの統合を行いレトロスペクティブに解析を進めていく。

コホート登録者の多くは来年度以降も継続して人間ドックを受診する予定であり、その結果についても解析を進めていき、肥満・メタボリックシンドロームへの進展率、各関連疾患の発症率、それらに関わる心理的要因、生活習慣要因、遺伝的要因との関連性を明らかにしていく。

E. 結論

現在、研究計画段階の予定を超える人数がコホートに登録されている。来年度も1000名以上の参加者が集まる予定であり、今後メタボリックシンドロームや生活習慣病への移行やそのリスクファクターを明らかにするために、横断的、縦断的に解析を進めることが可能な、大規模コホートの構築が進んでいる。

F. 参考文献

- 吉松博信, 坂田利家編. 肥満症マニュアル. 医歯薬出版 1996:17-38
- Yoshimura K, Nakamura K, Ono Y, Sakurai A, Saito N, Mitami M, et al. Reliability and validity of Japanese version of the NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI). A population-based survey in Aomori prefecture. *Jap J Stress Sci*, 1998;13:45-5
- Rosenberg M. Society and the adolescent self-image. Princeton University Press. 1965.
- 宗像恒次. SAT療法. 金子書房 2006:32-56, 121-124, 166-168.
- Zung WKK. A self-rating depression scale. *Archives of General Psychiatry* 1965;12:63-70.
- 島井哲志, 赤松利恵, 大竹恵子, 及一雅美. 食行動の自己効力感尺度の作成. 神戸女学院大学 論集 2000; 47(1): 129-39.
- 岡浩一朗. 中年者における運動行動の変容段階と運動セルフ・エフィカシーの関係. *日本公衆衛生雑誌* 2003; 50(3): 208-15.
- 後藤葉子, 上月正博, 笠井豊. 肥満とQOL. QOL評価法マニュアル. 評価の現状と展望 インターメディア出版. 2001: 255-64.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

143. 大森由実、森田明美、饗場直美、中出麻紀子、宮地元彦、渡邊昌：中高齢者における心理特性と身体指標との関連. 第30回日本肥満学会, 2009, 10, 浜松.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

表1 コホート登録者内訳

年齢	男性	女性
20-29 歳	3	-
30-39 歳	35	32
40-49 歳	136	73
50-59 歳	384	262
60-69 歳	415	256
70-79 歳	137	64
80-89 歳	10	2
総計	1120 名	689 名