

表3●平成20年度 市町村国保における都道府県別特定健康診査の実施状況(抜粋)

	都道府県	特定健康診査対象者	特定健康診査実施者数	特定健康診査実施率
上位5位	宮城	400,834	190,383	47.5%
	東京	2,227,477	929,213	41.7%
	富山	171,448	70,570	41.2%
	山形	214,125	85,782	40.1%
	新潟	417,336	161,953	38.8%
下位5位	和歌山	217,396	37,982	17.5%
	広島	463,486	81,617	17.6%
	北海道	979,586	204,820	20.9%
	山口	266,524	56,731	21.3%
	愛媛	274,415	63,493	23.1%

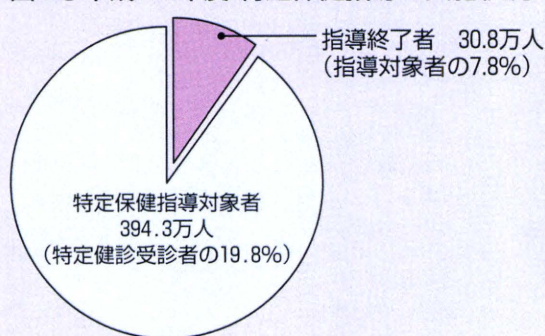
平成22年8月25日発表の「平成20年度特定健康診査・特定保健指導の実施状況」についての追加資料に基づき作成

**特定保健指導実施率は7.8%
10%を超えたのは市町村国保**

特定健診を受けた人のうち、はたしてどのくらいの人が特定

り、原因を明確にするのは現段階では難しいとの認識を示した。そのうえで、各保険者が20年度の結果を活かして、より効果的に特定健診・特定保健指導を実施していくことが大切だとした。

図1●平成20年度 特定保健指導の実施状況



保健指導の対象となり、6か月後の評価までたどり着いたのだろうか。

厚生省によると、特定保健指導の対象となった人は394万3000人(特定健診受診者の19.8%)。しかし、保健師や管理栄養士等による保健指導を6か月後の評価まで終了したのは30万8000万人のみで、実施率は7.8%となった(図1参照)。

年齢階級別では、60歳未満ではほぼ同じ割合(40〜44歳5.7%、45〜49歳5.9%、50〜54歳6.0%、55〜59歳6.3%)だが、65歳以上では65〜69歳13.9%、70〜74歳14.2%と年齢が高くなるにつれて保健指導実施率は

高くなった(表1・2頁参照)。

実施率を性別に見ると、男性7.3%、女性9.5%。男性では65歳以上から65歳未満に比べて高くなり、女性では60歳以上から60歳未満に比べて高くなっている。

さらに、保険者別で見ると、市町村国保は14.1%、国保組合2.4%、協会けんぽ3.1%等で、10%を上回ったのは市町村国保だけだった(表2・3頁参照)。

市町村国保の実施率が高くなった理由について、厚生省は「国保は、地域保健として住民とともに継続してきめ細かな対応ができるため」と分析している。特定保健指導の実施率は、保険者の違いにかかわらず24年度に45%にするという国の参酌標準が示されている。今後、各保険者はこの結果を踏まえ、目標達成に向けた取り組みを行うことが求められる。

メタボ該当者は2000万人

特定保健指導の対象の基準となる内臓脂肪症候群(メタボリックシンドローム)の該当者は288万人で、特定健診を受

けた人の14.5%を占めた。また、メタボ予備群は247万人で12.4%となった。男女別で見ると、該当者は男性20.6%、女性7.1%、予備群は男性17.6%、女性6.3%で、男性の割合が高くなっている。

血糖、脂質、高血圧の服薬治療を受けている者は、メタボ該当者、予備群に含まれる一方、特定保健指導では対象外となる。メタボ該当者、予備群の合計は26.9%で、特定保健指導対象者(19.8%)に比べて割合が高かった。

「特定保健指導プログラム」の成果を最大化及び最適化する保健指導介入方法に関する研究」結果より

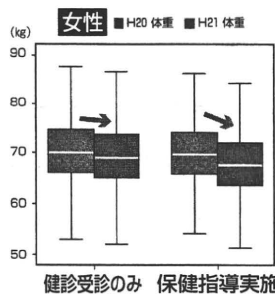
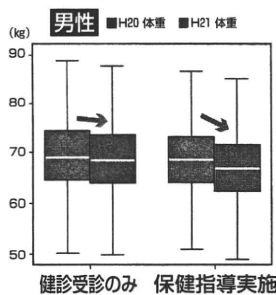
**保健指導で数値が改善
男性で平均1.7kg体重減**

平成22年3月には、「特定保健指導プログラムの成果を最大化及び最適化する保健指導介入方法に関する研究」が公表された(研究者代表 今井博久(国立保健医療科学院疫学部部長))。

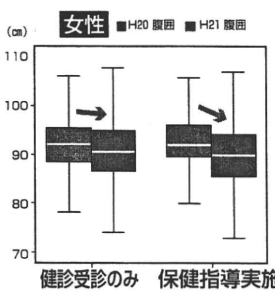
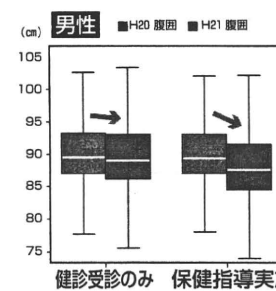
同調査は、特定保健指導における成果を最大化し、かつ最も

図2●全国データの解析結果

体重	性別		平均値	変化分
	全国の特定保健指導参加者の平均体重	男性	女性	69.2kg
			60.5kg	-1.79kg(3.0%減少)



腹囲	性別		平均値	変化分
	全国の特定保健指導参加者の平均腹囲	男性	女性	90.4cm
			92.7cm	-2.48cm(2.8%減少)



血糖値	性別		平均値	変化分
	全国の特定保健指導参加者の平均HbA1c	男性	女性	5.35%
			5.37%	-0.034%(0.63%減少)

中性脂肪	性別		平均値	変化分
	全国の特定保健指導参加者の平均中性脂肪	男性	女性	160.7mg/dL
			138.3mg/dL	-14.3mg/dL(10.3%減少)

血圧	性別		平均値	変化分
	全国の特定保健指導参加者の平均収縮期血圧	男性	女性	134.9mmHg
			135.6mmHg	-2.50mmHg(1.8%減少)
全国の特定保健指導参加者の平均拡張期血圧	男性	女性	80.7mmHg	-1.30mmHg(1.6%減少)
			78.6mmHg	-1.21mmHg(1.5%減少)

(出典)「特定保健指導プログラムの成果を最大化及び最適化する保健指導介入方法に関する研究」平成21年度総括・分担研究報告書より

効果的な保健指導介入の方法を明らかにするために実施された。協力が得られた8都道府県(北海道、岩手、東京、三重、山口、香川、高知、宮崎)の国保加入者(40~74歳)の中から、特定健診を20年度に受診した38万人を抽出。そのうち保健指導の対象となった6万964人(保健指導を受けた1万2080人と受けなかった4万8884人)を追跡調査し、その結果を速報値としてまとめた。特定保健指導の効果が

全国的な規模で集計されたのはこれが初めてとなる。平成20年度および21年度の特健診データ、20年度の特定保健指導データを使用して、保健指導を受けた人と受けていない人を比較した結果、保健指導対象者の体重は、20年度に比べて男性で平均1.65kg(2.4%)、女性で1.79kg(3.0%)減少していた。腹囲は、男性で2.00cm(2.2%)、女性で2.48cm(2.8%)減少。また、血糖、中

性脂肪、血圧についても、改善が見られた(図2参照)。
指導ポイントが高いほど、体重・腹囲は減少

特定健診・特定保健指導では、保健指導の評価を行うために「ポイント制」を導入している。個別支援、グループ支援、電話やメールといった支援内容や実施時間等に応じてポイントを計上し、180ポイント以上をクリ

アした場合に、「積極的支援」を実施したと見なす。本研究で今井氏らは保健指導ポイントがどれくらいであれば、どのくらい効果があるのかを調べるために、保健指導ポイントと保健指導効果の関連についても分析している。

具体的には、20年度の特健診での階層が「積極的支援」と「動機づけ支援」である者1万1797人を対象に、特定健診・保健指導データを各市町村から入手。また、保健指導の内容を調査する質問票を用いて、各地域の保健指導に関する情報を収集した。質問票では、たとえば保健指導で使用した食事評価ツール(食物摂取頻度調査票)や自己測定機器等の機器利用の有無、血液検査等の検査や測定の有無、スタッフ等の人的資源、保健指導開催日や開催時間について調査した。

さまざまな解析から、積極的支援における合計ポイントはおおむね180ポイントから800ポイントに分布しており、その平均値は287ポイントとなった。最大で1120ポイント実施しているケースも見受けられた。全体の58.7%が

180ポイント以上300ポイント未満であり、300ポイント以上420ポイント未満は全体の24・8%、420ポイント以上は12・1%を占めた。

合計ポイントと保健指導実施前後の体重の変化を見ると、合計ポイントが高くなればなるほど体重は減少しており、その変化は、200ポイント以上から観察された(図3参照)。腹囲についても同様の効果が見られた。

食事写真等を活用すると保健指導の効果もより高まる

さらに、岩手県内すべての35市町村で実施された保健指導の内容と検査数値等の変化についての詳細解析から、食事アセスメントを実施する場合、食事記録表だけを使うよりも、食事写真を撮らせたり、食事内容を細かく尋ねたりするなどの指導をした市町村のほうが体重・腹囲減少の効果が高いことがわかった。その理由について、今井氏は「食事写真等を見ながら具体的な指導ができたことが効果的だったと考えられる」と推測する。

また、保健指導の開催日・時間について、夜間もしくは休日に

図3●保健指導ポイントと体重変化

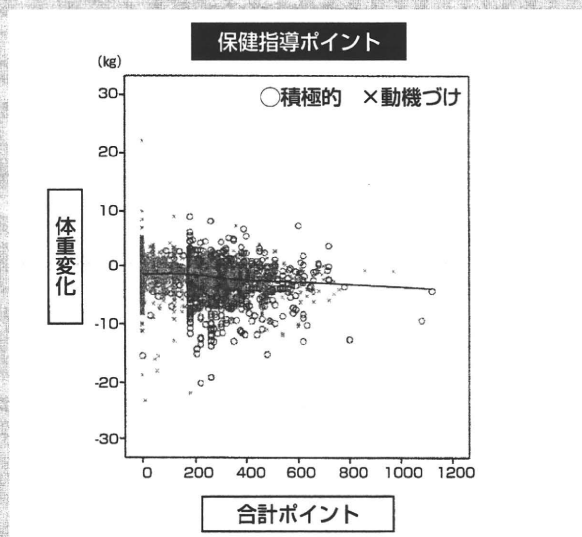
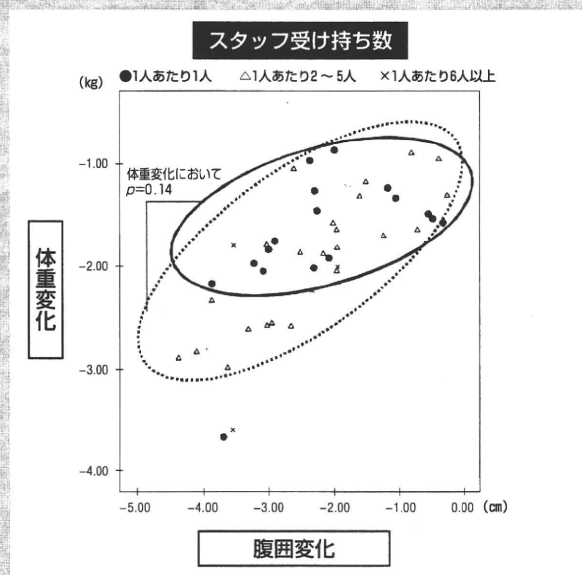


図4●スタッフ1人あたりの保健指導利用者受け持ち人数と体重・腹囲の変化



(出典)「特定保健指導プログラムの成果を最大化及び最適化する保健指導介入方法に関する研究」平成21年度総括・分担研究報告書より(図3・図4)

開催していた市町村のほうが体重等の減少傾向も見られた。

スタッフ1人あたりの受け持ち人数は5人以下が効果あり

さらに、スタッフ1人あたりの保健指導対象者受け持ち数と保健指導効果の関連を見ると、スタッフ1人が6人以上を受け持つよりも5人以下の少人数を指導したほうが指導効果は高いことが示唆された(図4参照)。

全体への目配りがしやすいうえ、一人ひとりに対し、きめ細やか

に指導できるためと考えられる。本研究は実態を示す値を明らかにするだけではなく、詳細な解析を行って原因や傾向を洗い出しており、特定保健指導を具体的に改善していくときのエビデンスとして活用できる。

調査結果を検証し、さらなる改善につなげる

特定健診・特定保健指導では、健診および保健指導実施率、メタボリックシンドローム該当者・予備群の減少率等の達成状

況にに応じて、25年度から後期高齢者医療支援金の加算・減算が10%幅を上限に実施されることとなっている。現在、新たな高齢者医療制度の創設が検討されており、支援金の加算・減算のあり方についても今後の議論の中でまとめるとみられている。

本特集で取り上げた20年度の健診・保健指導の実施状況は、初年度という戸惑いや混乱が生じたなかでの結果ではあるが、今後さらなるデータを蓄積し、現場での効果的な指導につなげていくことが望まれる。

科学的根拠に基づいたノウハウを蓄積して 効果的な保健指導体制を構築することが大切



国立保健医療科学院
疫学部部长

今井 博久氏

「まず、研究全体の感想をお聞かせください。」

本研究は、平成20年度から始まった特定健診・特定保健指導の効果も、全国規模のデータから分析・評価して明らかにし、今後の進め方を検討するうえでの指標として、もう一つを目的に行いました。

調査の結果から、特定保健指導を受けた人は、その後1年間で男性の体重がおよそ1・7 kg、腹囲が約2 cm減ったことがわかりました。この結果は速報値ではありませんが、初年度としては評価できる数値だと思います。特定保健指導は、6か月間の指導期間中に対象者が自分自身で健康的な生活習慣を維持できるように支援するという、これまでだ

れも経験したことのない制度です。保健指導の体制やその方法が確立されていないなかで、保健指導にかかわる保健師や管理栄養士等の人たちは、自分たちの指導方法が適切なものか、本当に効果はあるのか、不安を感じながら手探り状態で業務に携わっていたのではないかと思っています。そういった意味でも、本研究の成果は、保健指導の効果が出たことを裏づけるものであり、自分たちの仕事に自信をもって、保健指導のさらなる改善につなげてほしいと思います。

「保健指導の実施率を高めるために必要なことは何でしょうか。」

本研究結果から、体重減少等の効果は、保健指導ポイントが200を過ぎるあたりから観察されました。また、スタッフ1人が受け持つ人数は5人以下のほうが保健指導の効果は高いことが示唆されました。今後は、こうしたデータ等も

参考にしながら人的資源やコスト等を考慮し、保健指導体制の整備を図ることが大切だと思います。

また、保健指導の現場において、本研究結果を用いることも有益です。保健指導を受けることで体重が約1・7 kg減った等、明確な数字を示すことで、対象者が保健指導の効果を実感しやすくなります。

「説得力のあるデータ等を用いることが大切です。」

「今後の課題等についてお聞かせください。」

今後は21年、22年の結果も出てきますので、これらのデータを集めて分析し、科学的根拠に基づいた保健指導のノウハウ等を蓄積していきたいと思えます。また、服薬中の人は医療機関において指導が行われているなどの理由から、保健指導の対象から外れていますが、服薬中と回答しながら医療機関への受診歴がないなどのケースも見受けられます。このような例が多いと制度の効果を低下させることにつながるため、これらの検証を進めていきたいと思えます。

専門知識が豊富なだけでは、必ずしも効果的な指導に結びつくとはいえません。限られた時間の中では、説明だけでは対象者の気持ちに動かすことは困難です。また、食事指導をする場合にも、単に食事記録をつけてもらうだけでは、食べた量を正確に思い出せないこともあるでしょう。しかし、今回の研究から、食べたものを写真に撮っておくと、記録として残るだけでなく、写真を活用しながら保健師等が説明でき、相手の理解も深まるう

生活習慣病に対する遺伝子検査

山崎 義光¹⁾ 片上 直人¹⁾ 今井 博久²⁾

要旨 我が国では近年、肥満と糖尿病患者の増加が著しく、深刻な健康問題になっている。男性では10歳間隔の年齢層で20歳以上のすべての年齢層で肥満者の割合の大幅な増加が見られている¹⁾。肥満は動脈硬化の危険因子であり、脂質異常、高血圧、耐糖能異常を合併しやすく、心筋梗塞や脳卒中などの動脈硬化性疾患の基礎的な病因になるため、その増加は我が国の医療全般に多大な影響を及ぼす。また糖尿病は、最新の国民健康・栄養調査の概要によると「糖尿病が強く疑われる人」と「糖尿病の可能性が否定できない人」の総数は約2,100万人であった。すなわち、肥満や糖尿病は我が国の健康・医療の問題の中で深刻な状況を呈しており、早急に効果的な対策を実施しなければならない問題であることが分かる。

こうした状況の下、平成20年度から生活習慣病対策の一環として、メタボリック症候群をターゲットとした特定健診・保健指導の制度が始動した。健診でメタボリック症候群あるいは予備群とされた人に対して、保健指導の実施が義務付けられた。しかしながら、メタボリック症候群に対する効果的な保健指導の方法論が確立されていないため、その指導効果も限定的であり、どのような保健指導を実施すれば効果を挙げられるかが最も求められている。

以前より、日本人は、肥満しやすいあるいは糖尿病になりやすい体質を有していることが知られている。この肥満や糖尿病になりやすい体質—遺伝因子が検索できれば、保健指導に対する指導の効果が飛躍的に高まると期待されている。本稿では、生活習慣病ことに動脈硬化関連遺伝因子の解析の現状と、遺伝子検査をもちいた、生活習慣病指導の効果および問題点について述べたい。

キーワード：遺伝因子、一塩基多型、酸化ストレス

生活習慣病関連遺伝因子

人の設計図である遺伝情報は、一つ一つの細胞の核に存在する染色体に保存されており、総称して“ゲノム”と呼ばれている。このゲノムの一部に作成するアミノ酸の並べ方を記載した領域があり、前後の調節領域と併せて遺伝子を形づくっている。ゲノムを形成する塩基配列は、人では大部分まったく同じであるが、数百塩基に1つ程度の割合で、人による塩基の違いが存在する。最も多いのが、1塩基が別の塩基に置き換わった一塩基置換といわれるもの(狭義のSNP: single nucleotide polymorphism)で、その他には、塩基配列の一部が欠落した(欠失:

Deletion)、逆に塩基配列が追加された(挿入: Insertion)、同じ塩基配列が繰り返しみられる多型(Repeat多型)などが存在し、これらを総称してSNP(広義)と呼ばれる。これらSNPの圧倒的多数は、人の体の特徴(身長、肌色、髪の毛の色など)やいわゆる体質、病気になりやすさに影響を及ぼさないことが知られている。しかし、その中の一部は、蛋白質をコードする塩基配列の置換によりアミノ酸が別のアミノ酸に置き換わったり(アミノ酸置換)の置換や、イントロンやプロモーター領域の変異による蛋白質の産生量の異常が起こる“functional SNP”であり、人の人との差違や疾患を起こしやすくする、疾患感受性遺伝子多型が含まれる。

生活習慣病は家族内で発症しやすいことから、その発症に遺伝因子の関わりが考えられている。生活習慣病のごく一部は、『疾患原因遺伝子多型』によ

[論文受付日: 2010年2月2日]

1) 大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学

2) 国立保健医療科学院疫学部

りその発病が説明されているが、大多数は、どのように原因遺伝子が発症に関わるのか不明である。遺伝因子は、数百年程度では、変化が起こらないこと、生活習慣病の近年の爆発的な増加は、生活習慣の変化によりもたらされた可能性が高いことから、生活習慣病の発症には生活習慣という環境因子と遺伝因子（生活習慣病を起こりやすくさせる遺伝子多型）の両者が相加的・相乗的に作用して発症すると考えられている。これまでに多種多様な遺伝子多型が疾患感受性遺伝因子として報告されてきた。ただし、その多くは人種により一定しないなど十分な検証がなされていないのが現状である。

ゲノムワイド関連解析による生活習慣・動脈硬化関連遺伝子の探索

メタアナリシスや前向き試験の結果も含めて一貫して有意な関連が証明された遺伝子（多型）の多くは、Odds Ratioが1.1~1.5であり、単独で疾患発症に及ぼす影響は小さいと推測される。現在、人の全ゲノム領域における疾患感受性遺伝子の検索、ゲノムワイド関連解析（GWAS）が多国共同研究により広範囲に行われている。しかしながら、GWASにより同定される動脈硬化性疾患関連遺伝子（多型）のOdds Ratioは1.1~1.5がほとんどであり、単独で疾患発症に及ぼす影響は小さいと推測される。すなわち、生活習慣病あるいは動脈硬化症にどのように遺伝因子が関連するのか、いまだ不明な点が多い。

生活習慣病・動脈硬化関連複合遺伝因子の解析

著者らは、“単独では疾患発症にほとんど関わらない遺伝子多型も、特定の遺伝子多型を同時に持ち合わせているとき、疾患を起こしやすくする”遺伝子多型の組合せ（複合疾患感受性遺伝子多型）が存在すると考え、以下のような検討を行った²⁾。

“軽微な”動脈硬化を引き起こす遺伝子多型を、著者らは150種類以上の遺伝子多型から、10個見つけた。これらは、頸動脈の動脈壁の厚さをわずか（0.1 mmと約10%ほど）しか肥厚させないことが明らかとした。そこで、これら10種類の遺伝子多型がお互いにどの遺伝子多型と密接に関連し動脈壁の厚さを著しく肥厚させるかを検討した。その結果、10個の遺伝子多型のどれか2つの組み合わせ、すなわち45（ $10C2 = 10 \times 9 / 2$ ）の組み合わせのうち、

唯一2つの組み合わせ（表の黄色の組み合わせ）で、動脈壁の肥厚が強く進展した。この2つの著しい動脈壁肥厚を起こす遺伝子多型の組み合わせを有する人は、明らかに血圧も高く、かつまた、心筋梗塞を以前起こした患者が多く、その心筋梗塞を起こす可能性は、この遺伝子多型の組み合わせを持ち合わせていない糖尿病患者の5~10倍程高いことも判明した。

生活習慣病基礎的病態としての酸化ストレス関連複合遺伝因子

酸化ストレスは、肥満や糖尿病状態で更新し、動脈硬化や糖尿病合併症、発がんなどの基礎病態として重要視されている。著者らは、酸化ストレスに関連する4つの遺伝子の遺伝子多型（GCLM C-588T, MPO G-463A, PON1 Gln192Arg, CYBA C242T）と、糖尿病患者におけるアテローム性動脈硬化症との関係を調べた³⁾。なお、アテローム性動脈硬化症の評価には、頸動脈の内膜中膜肥厚度（IMT）を用いた。

日本人の2型糖尿病患者を対象とした。5つの病院（大阪大学病院、愛媛県立中央病院、愛媛県立今治病院、石橋クリニック、那珂記念クリニック）で、1年間（2005年1月から12月の期間）、糖尿病の外来に定期的に通院した20歳以上の2型糖尿病患者、合計1,746名を対象とした。全患者の特性や臨床所見（性別、年齢、罹患期間、喫煙状態、肥満度指数（BMI）、血圧（拡張期、収縮期）、HbA1c、総コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリド、AveIMT）、および各種薬剤（抗糖尿病薬、降圧薬、抗高脂血症薬、抗血小板薬）の投薬の有無を調べた。喫煙状態は、Brinkman指標（B.I.）（1日当たりの喫煙本数×喫煙年）に基づいて、その値が200未満と200以上とに分類した（B.I. < 200/ ≥ 200）。

酸化ストレスに関連する下記4つの遺伝子の遺伝子多型を対象として、各被験者（ $n = 1,746$ ）について、これらの遺伝子多型を解析し、遺伝子型を決定した。

IMTは、GCLM C-588T遺伝子多型において、「C/Cアレル型 < C/Tアレル型 < T/Tアレル型」の順に、酸化促進アレル（-588T）の数が増加するにつれて高い値を示した。MPO G-463A遺伝子多型に関しても、IMTは、「A/A遺伝子型 < A/G遺伝子型 < G/G遺伝子型」の順に、酸化促進アレル（463G）の

数が増加するにつれて高い値を示す傾向があった。PON1 Gln192Arg 遺伝子多型に関しても、IMTは、「Gln/Gln 遺伝子型 < Gln/Arg 遺伝子型 < Arg/Arg 遺伝子型」の順に、酸化促進アレル（192Gln）の数が増加すると高い値を示す傾向があった。IMTとCYBA C242T 遺伝子多型に、統計学的に有意な差はなかった。

被験者（ $n = 1,746$ ）を、4つの酸化ストレス関連遺伝子の酸化促進アレル（GCLM-588T, MPO-463G, PON1 192Gln, NAD(P)H oxidase p22phox 242C）の数に基づいて、8つのグループに分けた。アレル数が1と8である被験者の数は少数のため、アレル数が1と2の被験者、および7と8の被験者はそれぞれ一緒にして、合計6つのグループ（1と2, 3, 4, 5, 6, 7と8）の被験者について統計解析を行った。Tukey-Kramer's 検定の後、一方向ANOVAを行うことにより、酸化促進アレル数が7~8の被験者とアレル数が1~2, 3または4の被験者とのそれぞれの間、並びに酸化促進アレル数が3の被験者とアレル数が6の被験者との間に、IMTに有意な差（ $p < 0.05$ ）があることが確認された。Pearson's 相関係数検定では、酸化促進アレルの数とIMTの間に、有意な相関関係があることが認められた（ $r = 0.108$, $p < 0.0001$ ）。

酸化促進アレルの数が、従来の危険因子（性別、年齢、罹患期間、収縮期血圧、およびHDLコレステロール値）とは独立して、IMTの危険因子になることを確認するために、性別、年齢、罹患期間、収縮期血圧、HDL-コレステロール値、および酸化

促進アレルの数をそれぞれ独立の変数とし、IMTを目的変数として段階的多変量回帰解析を行った。その結果、4つの酸化ストレス関連遺伝子の酸化促進アレル（GCLM-588T, MPO-463G, PON1 192Gln, NAD(P)H oxidase p22phox 242C）の総数が、IMTの独立した危険因子であることが判明した（ $F = 13.5$, $p = 0.0003$ ）。

酸化促進アレルの数と血清 8-OHdG 値との関連性

酸化促進アレルの数と酸化ストレスのマーカーである血清 8-OHdG 値との関連性を調べた。4つの酸化ストレス関連遺伝子の酸化促進アレル（GCLM-588T, MPO-463G, PON1 192Gln, NAD(P)H oxidase p22phox 242C）の数に応じて分類した6つグループについて、各グループの血清 8-OHdG 値の平均値を求めた。図1に示すように、酸化促進アレル総数が7~8の被験者は血清 8-OHdG 値が最も高く、また酸化促進アレル総数が1~2の被験者は血清 8-OHdG 値が最も低く（ $p = 0.0074$ ）、酸化促進アレルの総数と血清 8-OHdG 値の間には正の相関関係があることが観察された³⁾。

この結果から、酸化促進アレルの集積と酸化ストレスの増加には相関関係があり、酸化促進アレルの集積を背景とした酸化ストレスが、2型糖尿病患者におけるアテローム性動脈硬化症の発症や進行に影響を与えていると考えられる。

日本人の2型糖尿病患者を対象とした。5つの医

酸化ストレス = 酸化ストレス惹起遺伝子多型の加算和

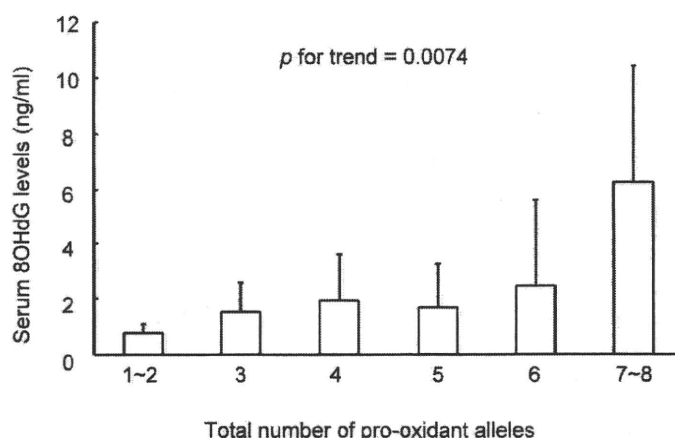


図1 酸化ストレス惹起遺伝子多型の加算和と血中酸化ストレスマーカーの関連性³⁾

療機関（大阪大学病院，愛媛県立中央病院，愛媛県立今治病院，石橋クリニック，那珂記念クリニック）で，1年間（2005年1月から12月の期間），糖尿病の外来に定期的に通院した50歳以上の2型糖尿病患者，合計2,561名を対象とした。

酸化ストレスに関連する上記4つの酸化ストレス関連遺伝子の遺伝子多型のそれぞれと，2型糖尿病患者の心筋梗塞の有病率との間に有意な相関関係は認められなかった。

被験者（ $n = 2,561$ ）を，4つの酸化ストレス関連遺伝子の酸化促進アレル（GCLM-588T, MPO-463G, PON1 192Gln, CYBA 242C）の数に基づいて，8つのグループに分けた。各グループについて心筋梗塞の有病率を調べたところ，酸化促進アレルの総数が5以上の被験者（ $n = 731$ ）の有病率は，酸化促進アレルの総数が4以下の被験者（ $n = 1,830$ ）の有病率よりも有意に高かった⁴⁾。多変量回帰解析の結果からも，酸化促進アレルの総数が5以上の被験者（ $n = 731$ ）の心筋梗塞の発症する確率が高いことが示された（オッズ比1.50[95% CI:1.04-2.16], $p = 0.0296$ ）。性別，年齢，罹患期間，喫煙状態，BMI，血圧，HbA1c レベル，脂質のプロファイルと有病率との間に有意な相関はなかった。

以上のことから，酸化促進アレルの集積は，2型糖尿病患者のアテローム性動脈硬化の発症や進行のみならず心筋梗塞の発症に相関関係があり，当該患者の動脈硬化性疾患の罹患リスクの指標になることと考えられる。

脳梗塞発症に関わる複合遺伝因子

次に，動脈硬化症の急性発症は，プラークの破綻から血栓形成を介して発症することから，プラーク破綻に関わる，Matrix metalloproteinase 9 (MMP9) C-1562T多型，血栓形成に関わる，Coagulation Factor XII (SXII) C46T多型，von Willebrand Factor (vWF) G-1051A多型，Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI1) 4G/5G多型と，3,094人の日本人2型糖尿病患者（男性62.7%，平均年齢 61.5 ± 8.4 歳）における脳梗塞との関連性を検討した。脳梗塞の診断は，病歴，身体所見，画像所見に基づいて行った。

まず，各多型と脳梗塞との関連を，3つのモデル（major allele's dominant model, major allele's recessive model, major allele's additive model）により個別に評価した。また，これら4多型に注目すると，各患者が有する血栓形成促進方向に作用するアレル（pro-atherothrombotic allele）は，理論的には総計0~8（=各多型につき0~2アレル×4多型）個のいずれかになる。そこで，各患者が保有するpro-atherothrombotic alleleの総数と脳梗塞との関連を評価した。

4つの多型はいずれも単独では脳梗塞と有意な関連は認められなかった。一方，pro-atherothrombotic alleleを多く有する患者ほど脳梗塞の有病率が高く，両者間には統計学的に有意な関連が認められた（ p for trend = 0.004）（図2）。さらに，多重ロジスティック回帰分析の結果，古典的な危険因子を調整しても，

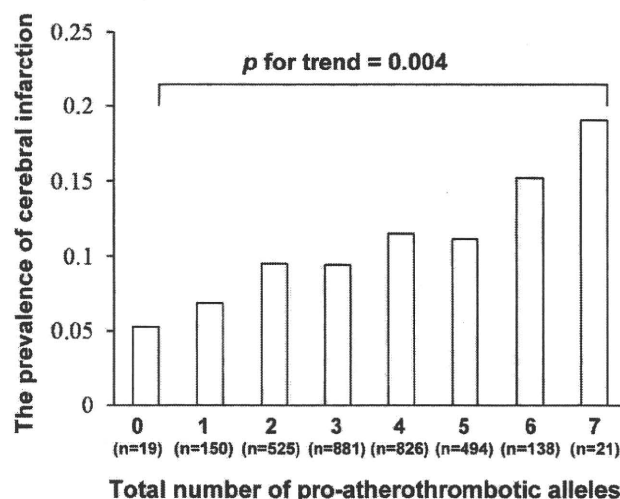


図2 酸化ストレス惹起遺伝子多型の加算和と脳梗塞の関連性⁵⁾

保有する pro-atherothrombotic allele の総数が脳梗塞の独立した説明因子であることが確認された (odds ratio for 1-point increase in the number of pro-atherothrombotic allele = 1.15 with 95% CI 1.05-1.26, $p = 0.004$)⁵⁾。

以上の結果は、2型糖尿病患者において、プラークの破綻あるいは凝固線溶に関連する4つの遺伝子多型の集積は、脳梗塞と関連することが示唆された。

肥満に対するオーダーメイド保健指導

従来型の保健指導は、集団を対象に疾患の成り立ちや健康維持のための方法を説明した後に、個別面談で個人の健診データや生活習慣問診票を使用して指導する方法が一般的に行われてきた。したがって、従来型の保健指導は対象者をひと括りにしてしまい、概して大雑把な指導に陥りやすく、効果を挙げられず、また効率性の観点から見ても問題があった。オーダーメイド保健指導とは、上述のように対象者に対して画一的に指導するのではなく、対象者の日常生活に加えて肥満感受性遺伝子多型に応じて保健指導を行うことで効果的で効率的な保健指導が可能となる。肥満になりやすい体質、糖尿病になりやすい体質などが明らかになれば、その体質に焦点を絞った保健指導、例えば太りやすい体質ならばカロリー制限を説明し、具体的な必要カロリー数を明示した栄養指導を行うなどの明確な保健指導ができる。

実施された保健指導

ある地域の健診において本研究は開始された。遺伝子多型の検査を口頭と書面で十分に説明を行い、インフォームド・コンセントを得た後に遺伝子多型の採血が実施された。健診データで空腹時血糖が110~125 mg/dl、またはHbA1cが5.2%以上の境界型血糖値を示す糖尿病予備群を対象者にした。保健指導プログラムの参加についてもインフォームド・コンセントを得た。

検討した遺伝子多型の種類

保健指導プログラムの参加者の肥満とインスリン抵抗性に関連する遺伝子多型として以下のものを判定した。肥満遺伝子として、 $\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子多型 $\beta 3AR$ (Trp64Arg)；リスク有 (TC, CC),

$\beta 2$ アドレナリン受容体遺伝子多型 $\beta 2AR$ (Arg16 Gly)；リスク有 (AG, GG), UCP1 (A-3826G)；リスク有 (AG, GG), の3つの遺伝子多型を判定した。インスリン抵抗性関連遺伝子として、アディポネクチン遺伝子多型 adiponectin (G-276T)；リスク有 (GG), アディポネクチン遺伝子多型 adiponectin (T94G)；リスク有 (TT), CD14 遺伝子多型 (T-159C)；リスク有 (CC), の3つを判定した。これらの遺伝子多型を複数持ち合わせていると肥満や糖尿病に陥りやすい体質とした。

オーダーメイド栄養指導および運動指導

明らかになった体質および健診データ、生活習慣、健康観に基づいて約6か月間のオーダーメイド栄養指導および運動指導を実施した。具体的には、医師・保健師・管理栄養士により個別指導とグループ指導を組み合わせて月1回程度の頻度で介入した。表1に示すような指針に従って、栄養指導および運動指導を行った。

肥満遺伝子を多く持つ対象者には、栄養指導の基本は摂取エネルギーを少な目にすることを説明した。最初の個別面談で「太りやすい体質」であることを理解させた。確立した食事調査票および問診により対象者の摂取エネルギーを同定した。本人の食事記録表と食事写真を使用して高カロリーの主菜(脂身の多い肉や魚等)や間食(洋菓子や菓子パン等)を避けることと副菜(野菜や海草、きのこ等)を多く摂取することを指導した。同時に、積極的に有酸素運動をするように促し、基礎代謝率を低下させないように指導した。本人が定量的に運動量を把握できるように歩数計を貸与し、少なくとも概ね8,000~10,000歩の距離を歩くように指導した。

インスリン抵抗性関連遺伝子を多く持つ対象者には、食後の血糖値の上昇を抑える食事を指導した。グリセミック・インデックス (GI) 値の上昇を抑制する水溶性食物繊維を食前に取り、空腹感を減少させることや主食を後から摂取することなどを主に指導した。摂取エネルギーを抑制することは肥満遺伝子を有する場合と同様に指導した。インスリン抵抗性関連遺伝子を多く持つ対象者はインスリンの作用が働き難いので、インスリンを介することなく筋肉におけるブドウ糖の取り込みを促進させるために低強度の運動(歩行)あるいは少し強い日常活動を行うように指導した。また、肥満遺伝子保有者と同

表1 オーダーメイド栄養指導指針および運動指導指針

分類	遺伝子多型	栄養指導指針	運動指導指針
肥満		(共通) ・摂取エネルギー↓ ・食物繊維を一番初めに食べる。 (食後のインスリン上昇抑制のため)	(基礎代謝率向上) ・有酸素運動を30分以上続ける ・継続的な運動を行い全身の筋肉量を増加させ、基礎代謝を増加させる
	β2AR β3AR	各個人の適正エネルギーを算出 ・摂取エネルギー↓ (-100 Kcal) ・摂取エネルギー↓ (-200 Kcal)	
	UCP1	{ 摂取エネルギー↓ (-100 Kcal) 高脂肪食 制限	
インスリン抵抗性	adiponectin (G-276T)	(共通) ・摂取エネルギー↓ ・食物繊維を一番初めに食べる。 (食後のインスリン上昇抑制のため)	・食後の有酸素運動 ・4 km/時間の20~30分程度の歩行(3~4メッツ程度) ・少し強い日常活動を一定時間以上実施
	adiponectin (T94G)		
	CD14 (T-159C)	・水溶性食物繊維を食前に摂取 (GI値を下げる海草やこんにゃく) ・主食は後から摂取する ・大豆たんぱく質↑	

様に歩数計を貸与した。

積は約 25 cm², 皮下脂肪面積は約 13 cm² 減少した。動脈肥厚や血管年齢も改善した⁶⁾。

良好な結果が得られた症例

Aさん(61歳, 男性)は肥満遺伝子のβ3AR (Trp64Arg), β2AR (Arg16Gly), UCP1 (A-3826G) のリスク型の3つをすべて保有し, かつインスリン抵抗性関連遺伝子のadiponectin (G276T), adiponectin (T94G), CD14 (T-159C) のリスク型の3つをすべて保有していた。表1の栄養指針および運動指針を基本的な保健指導の方針として, Aさんに食事の献立や間食などについて助言し, また運動についても少し負荷をかけた歩行や食後の運動実施などを提案した。6か月間の保健指導を行った結果, 体重は約5kg減少して腹囲は8cm減少した。糖代謝と脂質代謝も改善し, 血圧も降下した。また内臓脂肪面積は約20cm², 皮下脂肪面積は約5cm²減少した。動脈肥厚や血管年齢も改善した⁶⁾。

B子さん(55歳, 女性)は肥満遺伝子のβ3AR (Trp64Arg), β2AR (Arg16Gly), UCP1 (A-3826G) のリスク型の3つをすべて保有していた。インスリン抵抗性関連遺伝子は1つも保有していなかった。表1に基づいて肥満解消の栄養指導と運動指導を実施した。6か月間の保健指導を行った結果, 体重は約6kg減少して腹囲は10.5cm減少した。糖代謝と脂質も改善し, 血圧も降下した。また内臓脂肪面

生活習慣病関連遺伝子多型を用いた生活習慣改善指導の現状と問題点

著者らは, 8つの体質(肥満, 酸化ストレス, 血圧・血管障害, コレステロール, メタボ・糖尿病, 血栓, 免疫, 骨粗鬆症)に関連する総計62の遺伝子多型に基づいた生活習慣指導(食事指導, 運動指導)を行っている。

まず, 遺伝的体質と実際の表現型に解離がみられることが多い。特に, 肥満遺伝子を有する若い女性では, 逆にやせていることが多く, 太りやすい体質を自覚していることが多いことをよく経験する。このような非肥満の肥満遺伝子を有する症例に過度の摂取エネルギー制限は, 逆に, 必要なタンパク質の摂取が少なくなる危惧があり, 過度な食事制限よりも, 運動を行うことにより, 食事摂取カロリーを保つよう指導する。

中年男性では肥満遺伝子の個数が少ない人に, 逆に太っている人が多いことをよく経験する。このような症例には, 運動すれば, やせやすい遺伝因子を有していることが多く, 積極的な運動により, 効果的にやせることが可能であることを指導し, やせさせる生活指導を行う。

一般的に変動することを自覚していることが多い血液検査や血圧値と異なり、遺伝子検査結果は、まったくなじみのない検査であり、「遺伝子—親から受け継いだ変わりようのない体質」との思い込みから、「病気になるやすい」よりもあたかも「病気になる」と宣告されたようなイメージを被検者に与えることも経験する。したがって、必ず、病気（生活習慣病）になるのは、遺伝因子と生活習慣が合わさった場合に起こることを繰り返し、説明する必要がある。このロジックが正しく理解されると、検査以降、明らかな生活習慣ごとに、食生活が劇的に改善することをよく経験する。例えば、自分が「血栓ができやすい体質」を親から受け継いでおり、脳梗塞などの危険性が高いことが、理解されると、積極的に納豆を毎日摂るような食生活の変容が可能となった。また、酸化ストレスが高まりやすい体質に対して、トマトがよい食物であることが理解できると、「清涼飲料水の代わりに、トマトジュースを飲むようになった。」など、自分にとって正しい食生活や行動変容が可能となる。

全ゲノムが同定されても、個々の遺伝子の役割、遺伝因子（遺伝子多型）が疾患発症にどの程度関与するのかなど、いまだに十分解明されたとはいえないのが現状である。まず第一に生活習慣感受性遺伝子多型を、被検者に正しく理解し、行動変容を起こさせるような指導法を確立する必要がある。また、指導に当たっては、医者以外の、保健師、管理栄養士などが指導できることが望ましい。実際の遺伝子検査結果返却と生活指導においては、まず、集団の場で結果を返却し、遺伝因子に個人差があることを理解してもらうことが重要である。これが理解でき

ると、遺伝子検査結果に基づく個別生活指導が被検者にとって必要かつ重要なものであることがたやすく了解でき、行動変容を起こす強い動機づけとなり得る。

おわりに

生活習慣病関連遺伝子多型に基づく指導は、やっとならば端緒をついたばかりである。自覚的徴候と遺伝子検査結果がマッチした症例や遺伝子検査結果に納得された症例では、劇的な改善がみられることを経験しており、従来の血液検査より効果的な指導を行える“ポテンシャル”の高い検査になる可能性を秘めている。遺伝子検査は、一生に1回検査をすればよいから、コストパフォーマンスに優れた“エコ”な検査でもある。検査結果に対するエビデンスが集積され、さらに検査結果に基づく“効率的かつ効果的な”指導法が確立されれば、生活習慣病になりやすい日本人のQOLを長期にわたり維持する“ツール”として、広く実地診療に使用されることを強く希求している。

文 献

- 1) 厚生労働省：平成16年国民健康・栄養調査報告，第一出版，東京，2006
- 2) Yamasaki Y, et al. : Diabetes Care 29 : 2445-2451, 2006
- 3) Katakami N, et al. : BBRC 379 : 861-865, 2009
- 4) Katakami N, et al. : Diabetes Care 32 : e55, 2009
- 5) Katakami N, et al. : Diabetes Care 33 : 390-395, 2010
- 6) 中尾博之ら 肥満と糖尿病 8(Supp 8) : 82-85, 2009

～ひと目でわかる～

全国データ解析結果と効果的保健指導

特定保健指導プログラムの成果を最大化及び最適化する保健指導介入方法に関する研究
(厚生労働科学研究)

国立保健医療科学院疫学部 今井博久

- わが国の7つの地域、北海道-東北-関東-近畿-中国-四国-九州にモデル都道府県を設定してそれぞれの都道府県の市町村国保加入者から40万人規模の特定健診・保健指導のデータを収集解析し速報値として報告した。
- 平成20年度と21年度の特定健診データ、その間に実施された保健指導データを使用した。全国から偏りなく

データ収集し特定健診保健指導制度の初年度の結果(エビデンス)を明らかにした。全国データの平均値を明示し、どの程度の結果であったのか、今後に向けて制度をどのように進めていけばよいか等の検討に役立つだろう。

特定健診受診者 **383,430人** ▶ 特定保健指導対象者: 60,964人
内 特定保健指導利用(+): 12,080人
特定保健指導利用(-): 48,884人

H22.5.30現在の速報値

I 全国データの解析結果

平成20年度の制度実施の初年度における保健指導の効果

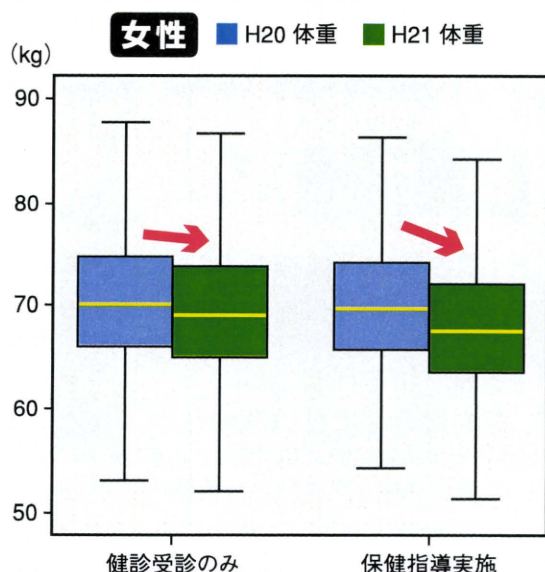
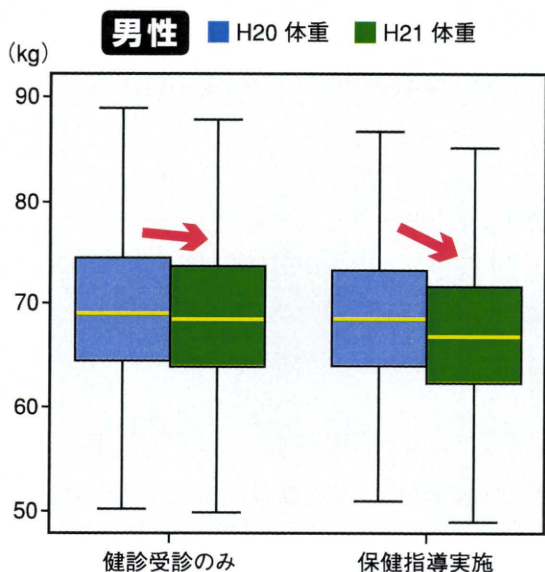
(*全国からのデータを分析した結果と自らの自治体の結果を比較することで、実施した保健指導により十分な効果が出ているか否かについて概ね検証できる。
*表の「平均値」は平成20年度の保健指導を受けた人における特定健診時の平均値、「変化分」は平成21年度との差を表し保健指導の効果を意味している。)

体重

	性別	平均値	変化分
全国の特定保健指導参加者の平均体重	男性	69.2kg	-1.65kg (2.4%減少)
	女性	60.5kg	-1.79kg (3.0%減少)

男性 ▶ 2.4%減

女性 ▶ 3.0%減

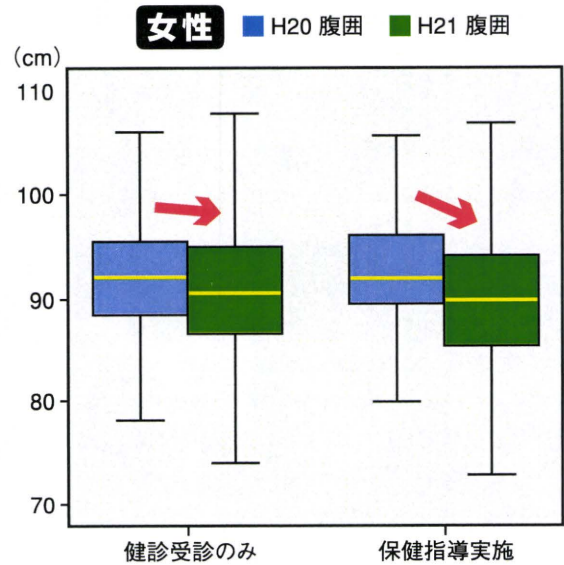
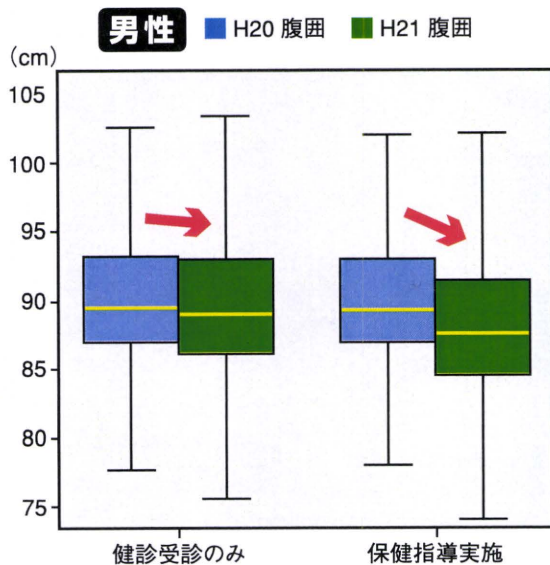


*箱ひげ図(左図:男性 右図:女性)で左は健診受診のみで保健指導に参加していない人たち、右は参加している人たちである。男性も女性も保健指導を受ければ体重減少が大きく、保健指導が一定の効果を上げていた。

*体重は全国データからの目安として概ね男性2.4%、女性3%程度の改善であった。

腹 囲

	性別	平均値	変化分
全国の特定保健指導 参加者の平均腹囲	男性	90.4cm	-2.00cm (2.2%減少)
	女性	92.7cm	-2.48cm (2.8%減少)



血糖値

	性別	平均値	変化分
全国の特定保健指導 参加者の平均HbA1c	男性	5.35%	-0.042% (0.79%減少)
	女性	5.37%	-0.034% (0.63%減少)

血糖値のHbA1cは小さな変化分であった。平均値が5.4%弱の参加者を対象にした場合、6ヶ月間の現状の保健指導では大きな改善は得られないかもしれない。今後は血糖値(HbA1c)の基準値あるいは指導方法に関しては検討が必要であろう。HbA1cが5.5%または6.1%以上の参加者ではどの程度改善しているかなどの詳細な解析をしたい。

中性脂肪

	性別	平均値	変化分
全国の特定保健指導 参加者の平均中性脂肪	男性	160.7mg/dl	-17.5mg/dl (10.9%減少)
	女性	138.3mg/dl	-14.3mg/dl (10.3%減少)

中性脂肪は比較的大きな変化分であった。男女ともに1割を越えており、保健指導の効果が表れやすい。男性の平均値は基準値である150mg/dlを越えていたが、女性のそれは元々下回っていた。

血 圧

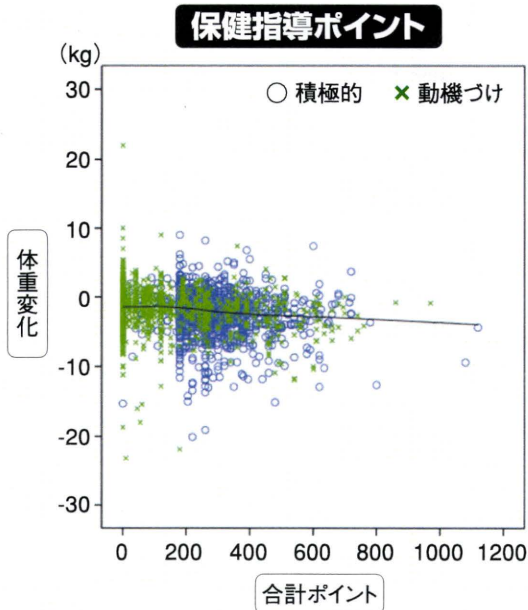
	性別	平均値	変化分
全国の特定保健指導 参加者の平均収縮期血圧	男性	134.9mmHg	-1.95mmHg (1.4%減少)
	女性	135.6mmHg	-2.50mmHg (1.8%減少)
全国の特定保健指導 参加者の平均拡張期血圧	男性	80.7mmHg	-1.30mmHg (1.6%減少)
	女性	78.6mmHg	-1.21mmHg (1.5%減少)

血圧はHbA1cと同様に小さな変化分であった。男女共に収縮期血圧および拡張期血圧の変化分は2%以下であった。拡張期血圧の平均値は男女共に基準値である85mmHgを元々下回っていた。

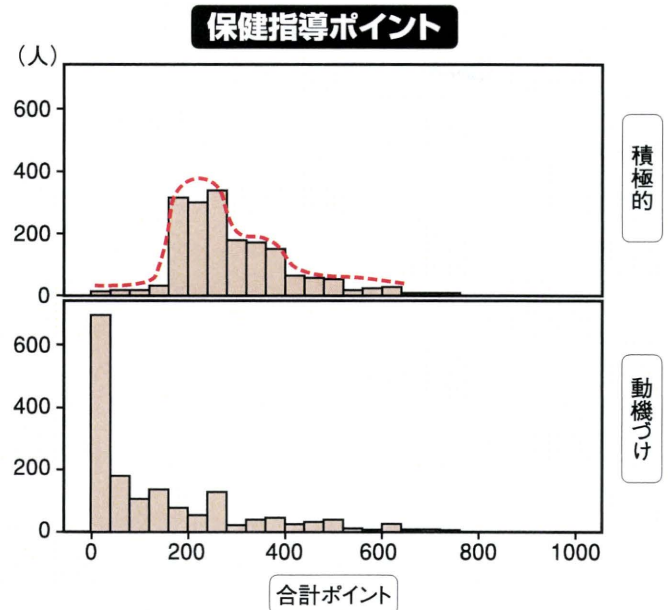
II

エビデンスから検討した効果的で効率的な保健指導

1 平成20年度の制度実施の初年度における保健指導のポイント数(効率性の検証)



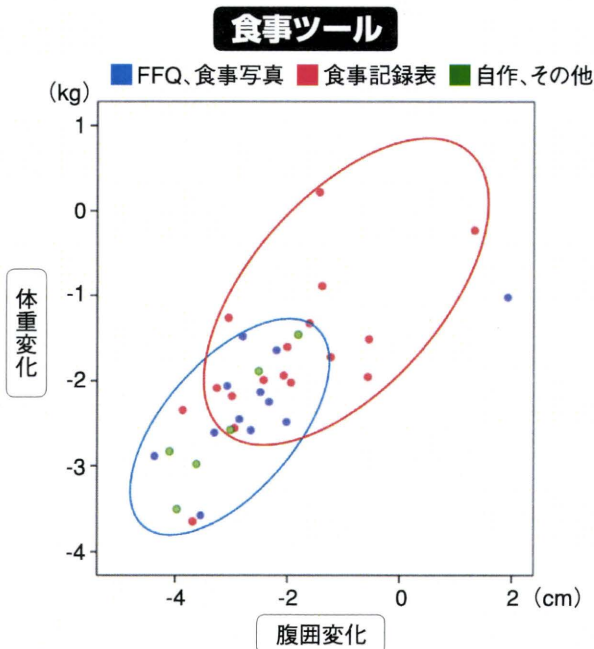
【左図】積極的支援では200ポイントを越えてから効果(体重の減少)が現れてくる。保健指導の効率性の目安になる。



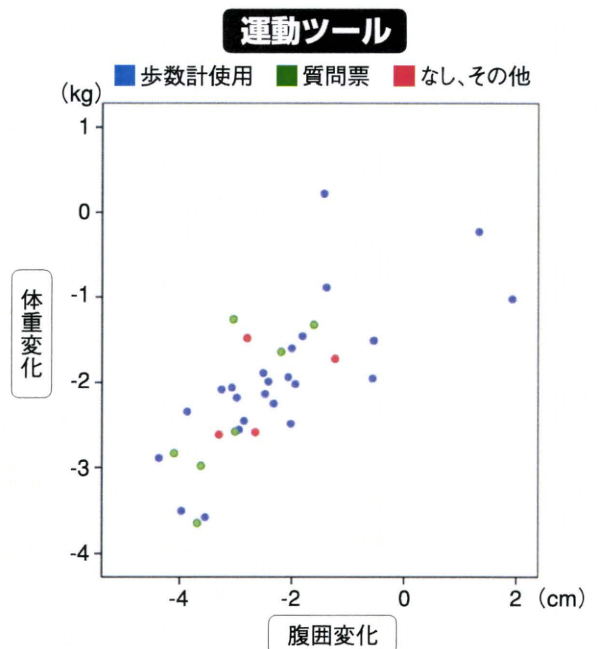
【右図】積極的支援では全国的には180~280ポイントが多くひとつの群があり、もうひとつ群として300~400ポイントが多かった。

2 食事アセスメントの方法・運動アセスメントの方法

◎質問票を使用して保健指導の介入内容と結果の関係を検討し、効果的な保健指導の方法を検討した。岩手県における全35市町村の国保加入者の特定健診保健指導のデータを解析した。散布図の各点は各市町村の平均を表している。縦軸は体重変化、横軸は腹囲変化を表している。原点に近いほど改善幅が大きい。



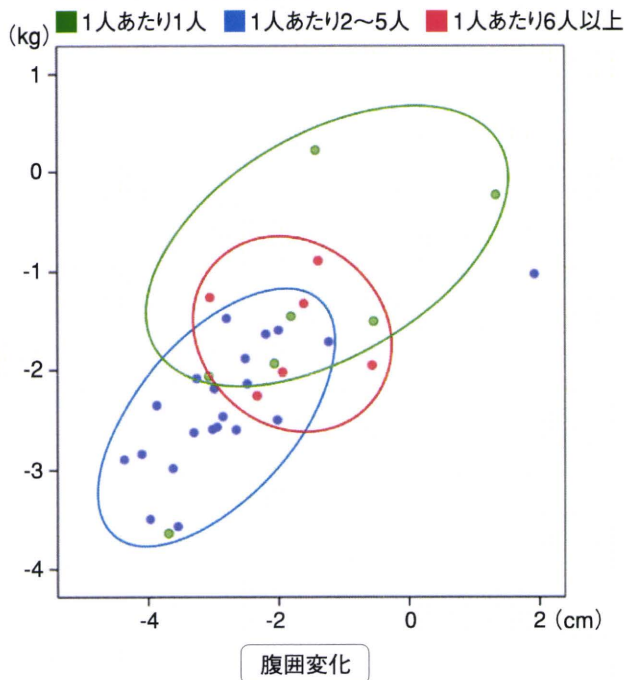
【左図】食事アセスメントを実施する場合、食物摂取頻度調査票(FFQ)や食事写真をアセスメント・ツールに使用した場合に効果が出ていた。食事記録表のみでは大きな効果は出ない傾向が見られた。食事アセスメントにFFQや食事写真などを使用し参加者の食物摂取の実態を正確に把握することは「効果的な保健指導」のひとつであろう。



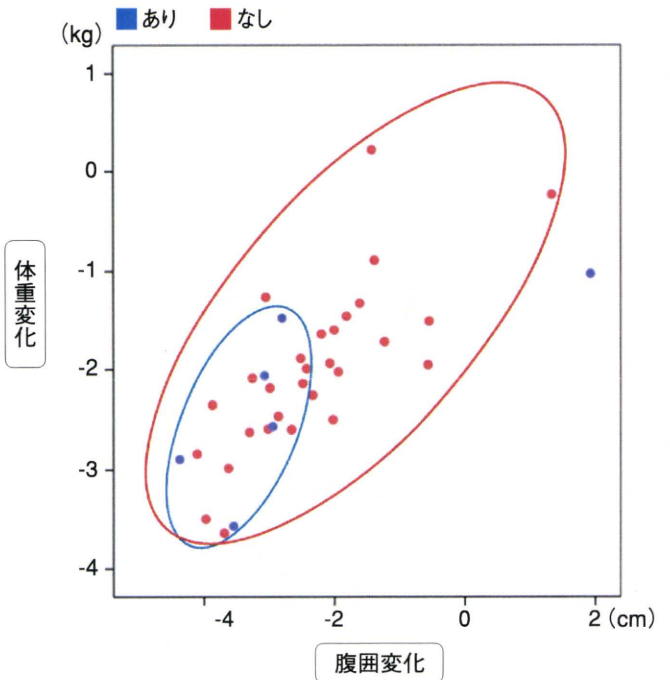
【右図】運動アセスメントとして歩数計を使用した市町村が多かった。ツールの種類に関しては一定の傾向が見られなかった。たとえば歩数計の使用方法として、積極的支援の参加者のみに使用、あるいは運動不足が課題になっている参加者に使用など工夫した使用法が検討されるべきだろう。

3 保健指導スタッフ1人当たりの 保健指導参加者数・健診以外の血液検査

スタッフ受け持ち数



血液検査



【左図】グループ指導では、保健指導スタッフ1人当たりの保健指導参加者数が**少ないほど効果が出ていた**。6人以上の参加者数であった市町村では大きな効果が得られていなかった。この結果が示すように、グループ指導では、保健指導参加者一人ひとりをきめ細かく指導する方が効果を期待できるだろう。

【右図】健診以外に血液検査を実施した場合、体重/腹囲や血糖値が改善しやすい傾向であった。健診時以外にも血液検査をすることで、**保健指導の効果の有無を実感でき、モチベーションも維持しやすい**からだろう。健診時のみの血液検査では保健指導の効果判定をするのに1年間という期間が空いてしまい、参加者本人および保健指導者のモチベーションは希薄になりやすい。

■ 特定保健指導プログラムの成果を最大化及び最適化する保健指導介入方法に関する研究 ■ (厚生労働科学研究)

あとがき

北海道から九州に至る全国の40万人規模のデータを収集し解析を行った。新制度の初年度における保健指導の結果を出来るだけ早く明らかにすることは新しく実施された保健政策の検証に重要であり、今後の進め方を検討する上でも不可欠である。本研究班の成果は速報値ではあるが、どのような結果であったかが概ね把握でき、政策担当者のみならず現場の保健師や管理栄養士など多くの関係者にとっても役立つだろう。本冊子は平成21年度(平成22年5月刊)の報告書の抜粋である。研究成果の詳細は報告書本体を参照していただきたい。

研究代表者	▶ 今井 博久	国立保健医療科学院 疫学部	部長
研究分担者	▶ 中尾 裕之	国立保健医療科学院 疫学部	室長
	佐田 文宏	国立保健医療科学院 疫学部	室長
	福田 吉治	山口大学 医学部地域医療推進学	教授
	千葉 啓子	岩手県立大学盛岡短期大学部 生活科学科	教授
	高塚 直能	岐阜大学大学院医学系研究科 医療経済学	准教授
	篠原 久枝	宮崎大学教育文化学部 家政学	准教授
研究協力者	▶ 吉森 悠	国立保健医療科学院 疫学部	
	木下 ゆり	静岡英和学院大学短期大学部 食物学科	講師
	浦久保安輝子	国立保健医療科学院 疫学部	

