

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)

総括研究報告書

非肥満者に対する保健指導方法の開発に関する研究

研究代表者 下方 浩史

名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授

研究要旨 本研究では 15 年間追跡されている無作為抽出された地域住民コホートの 3,983 人、25 年間にわたって追跡されている大規模健診コホートの 16 万人を対象とし、非肥満の高血糖、血清脂質異常、血圧高値をターゲットとして、その病態とリスク要因を明らかにした。また非肥満の代謝性異常の改善をエンドポイントとした仮想的な無作為化対照試験(RCT)による栄養と運動の介入研究を行った。さらに「非肥満の代謝性異常者の生活習慣改善への効果的な保健指導方法に関するガイドライン」の策定を目指して、エビデンスレベルまで含めた文献研究を開始した。

下方浩史：名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授

安藤富士子：愛知淑徳大学健康医療科学部教授

大塚 礼：国立研究開発法人国立長寿医療研究センター室長

葛谷雅文：名古屋大学大学院医学系研究科教授

大藏倫博：筑波大学大学院人間総合科学研究科准教授

されるが、特定健診の予防対策から外れてしまっている。本研究では 15 年間の追跡がされている無作為抽出された地域住民コホートの 3,983 人、25 年にわたって追跡されている大規模健診コホートの 16 万人を対象とし、非肥満の高血糖、血清脂質異常、血圧高値をターゲットとして、その病態とリスク要因を明らかにする。また仮想的な無作為化対照試験(RCT)による栄養と運動の介入、エビデンスレベルまで含めた文献研究を行い、これらの結果から、非肥満の代謝性異常者の生活習慣改善への効果的な保健指導方法に関するガイドラインの策定を目指す。

A．研究目的

腹囲が男女の基準値以内で、BMI が 25 未満の非肥満でありながら高血糖、血清脂質異常、血圧高値のうちの 2 つ以上を有している非肥満の代謝異常者は日本に多数いると推定

B．研究方法

地域住民コホート研究

地域住民から年齢・性別に層化し無作為に選ばれた「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」の参加者 3,983 人 (観察開始時年齢 40-79 歳) を対象とした。NILS-LSA では平成 9 年から、医学、心理、運動、身体組成、栄養、社会的背景、生活習慣などの詳細な調査を毎日 7 人ずつ実施し、2 年ごとに追跡観察をしてきた。本コホートは追跡中のドロップアウトと同じ人数の参加者を補充して行うダイナミックコホートである。平成 24 年度までに 7 回の調査を終了しており、総参加者数 3,983 人、延べ 16,338 回の測定データを用いた。今年度には、BMI が 25 未満で腹囲が基準値以下の非肥満でありながら高血糖、血清脂質異常、血圧高値の 2 つ以上を有する代謝性異常となる病態について、代表性のあるコホートの特色を生かし、第 7 次調査での性年齢別の有病率と 2012 年の総務省統計局日本人口統計から全国患者数推計を行った。また、国立社会保障・人口問題研究所 2012 年将来推計人口から患者数の将来予測を行った。

非肥満者が代謝性異常となる生活習慣を明らかにするため、写真撮影と秤量法を併用した 3 日間の食事記録調査、タイムスタディを含む詳細な運動習慣の調査、加速度計を用いた運動強度、運動時間調査、喫煙・飲酒等の生活習慣から縦断的データ解析によりリスク要因の解析を行った。また、Propensity Score の手法により NIL-LSA の縦断的データを用いて多彩な RCT を仮想的に実施し、非肥満者の代謝性異常を改善する最適な介入方法を探索した。

大規模健診コホート研究

非肥満者の代謝異常の病態を明らかにするため、罹患率についての年齢効果、時代効果、

コホート効果の解析を行った。対象は 1989 年から 2014 年までの 25 年間で名古屋市内の人間ドック機関を受診した男性 99,051 人、女性 61,099 人の合計 160,150 人を対象とした検討を行った。男性の初診時の平均年齢は 44.43 ± 9.41 歳、女性は 43.23 ± 9.69 歳であり、検査結果は延べ 619,412 件に及んでいる。

また、縦断的な解析により問診で得られた生活習慣から、特に食生活、運動習慣、喫煙、飲酒、体脂肪率、体重変化、睡眠などに注目し、非肥満者が代謝性異常となるリスク要因を明らかにした。

文献研究及び非肥満者に対する保健指導方法に関するガイドラインの策定

非肥満の代謝性異常者の生活習慣改善への効果的な保健指導方法に関するガイドラインの策定するため、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠し、スコープを作成し、「非肥満者の代謝性異常の定義とスクリーニングのための検査」、「非肥満者の代謝性異常の疫学」、「非肥満者の代謝性異常による動脈硬化性疾患罹患、死亡リスク」、「非肥満の代謝性異常への具体的な栄養介入方法」、

「非肥満の代謝性異常への具体的な運動介入方法」、「その他の生活習慣介入による代謝異常の改善」の 6 つの重要課題を設定した。非肥満者の代謝異常に関する共通のキーワードと各課題のキーワードを組み合わせて検査式を作成し、Medline、Cochrane data base、医学中央雑誌から 1995 年 1 月 1 日～2015 年 11 月 30 日間の検索を実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」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ている。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ている。分析においては、参加者のデータをすべて集团的に解析し、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ている。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。全体として集团的に集計解析を行い、個人情報の厳守に努めている。

C. 研究結果

地域住民コホート研究

全国患者数推計では、40歳以上の日本人における非肥満の代謝異常の有病率は男性10.9%、女性13.6%であり、男性380万人、女性534万人、合計914万人の患者がいると推定された。患者数の将来推計では、2025年には1,014万人、2035年には1,042万人に患者数が増加すると推定された。

性、出生年、測定時期、BMIを調整した一般化推定方程式で非肥満の代謝異常の危険因子として有意であった項目は、DXAで測定した体脂肪率（1標準偏差上昇ごとのオッズ比1.245、95%信頼区間1.080-1.437）、内臓脂肪面積が多いこと、下肢骨格筋量、四肢骨格筋量、余暇身体活動時間、低強度の身体活動時間が少ないこと、閉眼片足立ち時間が短い

こと、血清カルシウム濃度が高いこと、18歳時の体重が少ないこと、脳卒中や肝疾患の治療中であること等であった。いわゆるメタボリックシンドロームの危険因子と比較すると非肥満者の代謝異常に特徴的な危険因子は下肢や四肢の骨格筋量が少ないことや余暇活動時間が少ないこと、18歳時の体重が少ないことであった。性別に検討した結果では男性では骨格筋量が低いことや身体活動が少ないこと、女性では体脂肪率や内臓脂肪面積が大きいたことが危険因子となっていた。出生コホート別の比較では、特に1940年以降の出生コホートで、体脂肪や骨格筋量、体力や抑うつとの関係が顕著であった。

代謝性異常の改善をエンドポイントにした2年間の運動介入の仮想RCTでは、5,500歩/日以上で効果が認められた。身体活動量は、45分/日の低強度身体活動量が代謝性異常の改善に有効であることが明らかとなった。また中強度身体活動も6分/日以上で改善効果が認められた。高強度身体活動量では改善は見られず、また中強度身体活動と高強度身体活動の両者を合わせても有意な結果とはならなかった。総エネルギー消費量では、改善は見られなかった。一方、運動によるエネルギー消費量では100kcal/日が有効であることが明らかとなった。エネルギー摂取量は非肥満の代謝異常の改善とは関連が認められなかった。たんぱく質摂取量は70g/日未満とした方が、代謝異常改善には有用であった。また同様にカルシウム摂取量は700mg/日未満、鉄摂取量は12mg/日未満で、食塩摂取量は10g/日未満とした方が、2年後の代謝異常改善には有用であった。

大規模健診コホート研究

非肥満の代謝異常の有病率は20歳から60

歳頃まで急速に高くなり、60歳以降は緩やかに上昇していた。時代による罹患リスクの変化は小さかった。コホートによる効果では出生年代が1940年以前では罹患リスクが高く、出生年代が最近になるにつれて、ゆっくりリスクは低下していた。1940年以降は出生年代が最近になるにつれて急激にリスクが低下していた。

非肥満者が代謝性異常となるリスクを一般化推定方程式にて推計した。20歳の時の体重から10kg以上の体重増加、朝食を抜くこと、飲酒、早食い、就寝前の食事がリスクを上げており、一方で、運動習慣があること、身体活動多いことがリスクを下げていた。

男女全体では、飲酒習慣、20歳の時から10kg以上の体重増加、早食い、寝る前の夕食、朝食を抜くことが非肥満者の代謝異常の発症促進要因となっており、運動習慣や身体活動が発症抑制要因となっていた。男性だけの解析では、飲酒習慣、20歳の時から10kg以上の体重増加、早食い、朝食を抜くことが非肥満者の代謝異常の発症促進要因となっており、運動習慣や身体活動が発症抑制要因となっていた。女性だけの解析では、20歳の時から10kg以上の体重増加、早食いが非肥満者の代謝異常の発症促進要因となっており、発症抑制要因は運動習慣のみであった。

文献研究及び非肥満者に対する保健指導方法に関するガイドラインの策定

重要課題1「非肥満者の代謝性異常の定義とスクリーニングのための検査」では437件の文献が抽出された。重要課題2「非肥満者の代謝性異常の疫学」では684件の文献が抽出され、一次スクリーニングで72件の文献を選定した。重要課題3「非肥満者の代謝性異常による動脈硬化性疾患罹患、死亡リスク」では377件の文献

が抽出された。重要課題4「非肥満者の代謝性異常に対する運動介入」では565件の文献が抽出され、一次スクリーニングで75件の文献を選定した。重要課題5「非肥満の代謝性異常への具体的な栄養介入方法」では1,269件の文献が抽出され、一次スクリーニングで140件の文献を選定した。重要課題6「その他の生活習慣介入による代謝異常の改善」のうち、「非肥満者における禁煙介入による耐糖能・高血圧・脂質異常の改善」に関しては540件の文献が抽出され、その中から一次スクリーニングで6件の文献を選定した。また「飲酒・睡眠等の生活習慣による介入」では562件の文献が抽出され、22件の文献を選定した。

D. 考察

本研究により40歳以上の日本人における非肥満の代謝異常の有病率は男性10.9%、女性13.6%であり、男性380万人、女性534万人、合計914万人の患者がいると推定された。また非肥満の代謝異常には、時代の効果よりも加齢やコホートの効果が大きく、患者数は今後、人口の高齢化に伴って20年以上にわたり増加していくと推定された。これらの患者は、現在の特定健診の予防対策から外れてしまっており、早急な対応が必要である。非肥満の代謝異常のリスク要因として食生活や運動習慣が重要であることが、地域住民のコホートや大規模な健診コホートで確認された。

2年後の非肥満の代謝性異常の改善には、一日の歩数が5,500歩以上、運動による一日のエネルギー消費量100kcal以上、3METsまでの低強度の運動時間一日45分以上が最も有効であった。これらのことから、非肥満の代謝性異常の改善には、強度の高いスポーツなどの実践は必ずしも必要でなく、歩行や

その他の日常生活動作を十分に行うことが重要であることが明らかとなった。栄養摂取に関しては減塩と動物性食品の制限が有用である可能性が示唆された。

運動と栄養を組み合わせた介入を行うことが効率的であると考えられ、来年度には、運動と栄養の交互作用を考慮した介入や、性・年齢別に層化した仮想 RCT を行う予定である。また、国内外の文献のシステマティック・レビューを開始しており、これらの成果を合わせて、非肥満者への保健指導ガイドラインを来年度末までに完成させる予定である。本研究で策定されるガイドラインの利用により、非肥満者への効果的な保健指導が可能となるものと期待される。

1．特許取得
なし

2．実用新案登録
なし

3．その他
なし

E．結論

非肥満の高血糖、血清脂質異常、血圧高値をターゲットとして、その病態とリスク要因を明らかにした。また非肥満の代謝性異常の改善をエンドポイントとした仮想的な無作為化対照試験(RCT)による栄養と運動の介入研究を行った。さらに「非肥満の代謝性異常者の生活習慣改善への効果的な保健指導方法に関するガイドライン」の策定を目指して、エビデンスレベルまで含めた文献研究を開始した。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

各分担研究報告書に記載した。

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）