

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 本研究では前年度に引き続いて、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、非肥満者の高血糖、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。さらにエビデンスレベルまで含めた文献研究により「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」の策定を行った。

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年間の追跡がな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し、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した。

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いる。総参加者数 3,983 人、延べ 16,338 回の測定データを用いた。

今年度には非肥満者の代謝異常による虚血性病変発症のリスク評価を行った。NILS-LSA の 15 年間の縦断データを用いて、対象者を BMI が 25 未満で腹囲が基準値以下の非肥満者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 (非肥満の代謝異常)、メタボリックシンドローム (メタボ)、代謝異常のない者の 3 群に分け、代謝異常のない者に対しての、虚血性心疾患及び心電図の虚血性変化のリスクを、一般化推定方程式を用いてオッズ比として求めた。

大規模健診コホート研究

25 年間にわたって追跡されている 20 代から 80 代までの約 16 万人、延べ約 60 万件の既存の人間ドック健診集団データを用いた。前年度には非肥満者の代謝性異常の病態及び縦断的リスク評価を行ったが、今年度は地域住民コホートと同様に非肥満の代謝異常による心電図での虚血性変化のリスクについてメタボと比較しながら一般化推定方程式を用いて解析を行った。

運動・栄養仮想介入研究

非肥満の代謝性異常者を無作為に介入群と対照群の 2 群に分け、運動及び栄養の介入効果、その相乗作用、さらには最適な運動量や栄養摂取のパターンを明らかにする RCT での介入研究は重要ではあるが、これらすべてを多数の RCT で実施するには膨大な費用と時間、人手が必要となり、実施は事実上不可能である。近年、縦断的観察研究のデータを用い、背景因子が一致するようにマッチングを行って対照群と介入群を設定し、仮想的な RCT を行うことが Propensity Score の手法により可能となってきた。本研究では、この手法により NILS-LSA の縦断的な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。

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

非肥満者の代謝性異常の定義とスクリーニングのための検査、疫学、動脈硬化性疾患罹患、死亡リスク、栄養介入、運動介入、その他の生活習慣介入の 6 つの重要課題について合計 17 のクリニカル・クエスチョン (CQ) を作成し、国内外の論文のシステマティック・レビューを行った。

(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団的に解析し、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。全体として集団的に集計解析を行い、個人情報に努めている。

C. 研究結果

地域住民コホート研究

虚血性心疾患となるオッズ比は非肥満の代謝異常では 1.63 (95%信頼区間 1.26-2.10)、メタボでは 1.61 (1.23-2.11) であり、ともに有意で同程度のオッズ比であった。また男女別にみても、非肥満の代謝異常、メタボともに、男女それぞれで有意なリスクとなっていた(図1)。心電図の虚血性変化のリスクについては、オッズ比は非肥満の代謝異常では 1.25 (1.11-1.41)、メタボでは 1.40 (1.26-1.56)

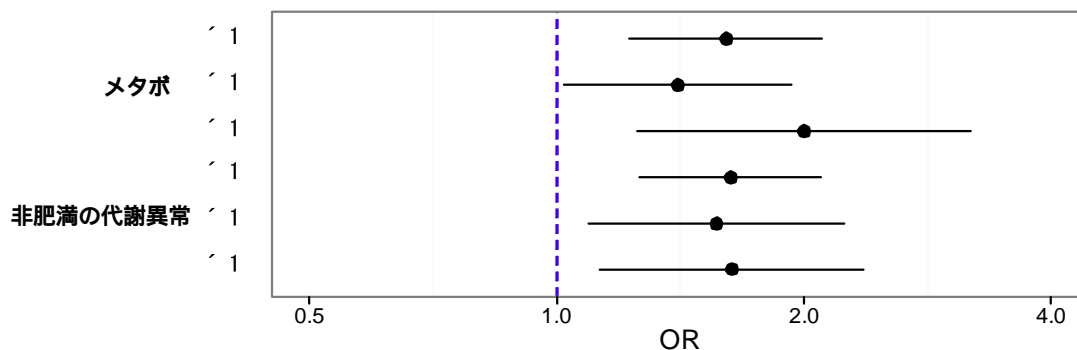


図1.メタボ及び非肥満の代謝異常による虚血性心疾患となるリスク(地域住民コホートの15年間の縦断データを用いて一般化推定方程式でオッズ比を推計)

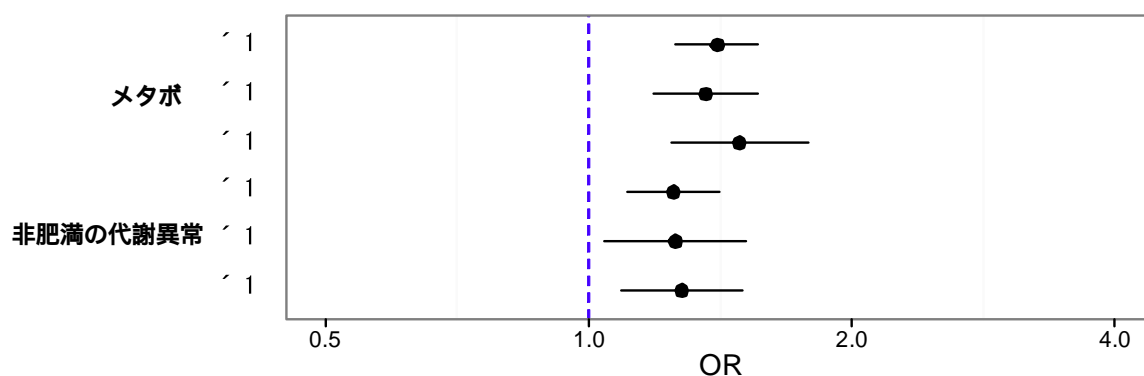


図2.メタボ及び非肥満の代謝異常による心電図虚血性変化となるリスク(地域住民コホートの15年間の縦断データを用いて一般化推定方程式でオッズ比を推計)

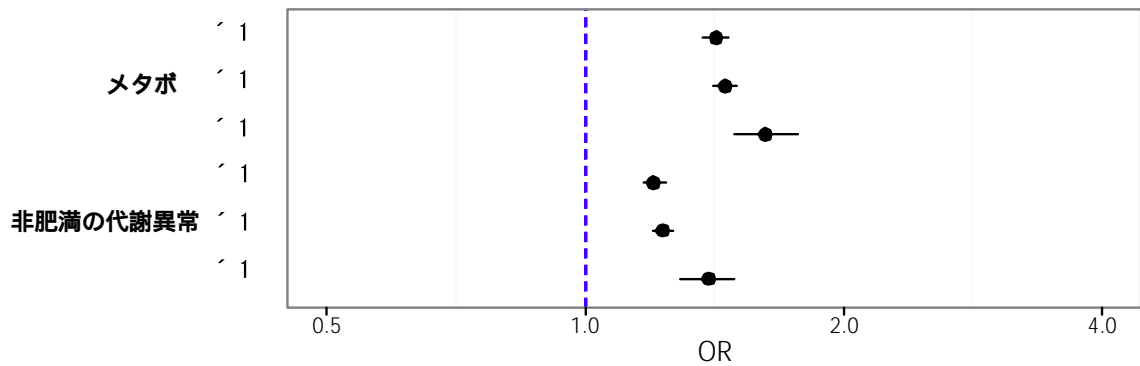


図3. メタボと非肥満の代謝性異常が心電図虚血性変化となるリスク(大規模健診コホート研究の25年間のデータを用いて一般化推定方程式でオッズ比を推計)

であり、ともに有意であった。また男女別にも、非肥満の代謝異常、メタボともに、男女それぞれで有意なリスクとなっていた(図2)。

大規模健診コホート研究

非肥満の代謝異常では虚血性変化となるオッズ比は1.23(1.20-1.27)、メタボでは1.45(1.41-1.50)でともに有意であり、また男女別にも非肥満の代謝異常、メタボともに、男女それぞれで有意であった(図3)。

運動・栄養仮想介入研究

歩行や運動の量、強度を様々なカットオフ値を用いてRCTのシミュレーションを行ったところ、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分以上が有効との結果が得られた。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。

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

1995年以降の文献検索を行い2,809件の論文を抽出し、アブストラクトからの1次スクリーニング、文献フルテキストを精読する2次スクリーニングを実施し、各CQについて評価指標等の信頼性・妥当性、介入の効果等のエビデンスレベル、推奨グレード、コンセンサスレベルを含むリストを作成した。

D. 考察

昨年度の本研究により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。

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、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された。国内外の文献のシステマティック・レビューの成果を合わせて、非肥満者への保健指導ガイドライン案の策定を目指す。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。

3. その他
なし

E. 結論

非肥満者の高血糖、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。さらにエビデンスレベルまで含めた文献研究により「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」の策定を行った。

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）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし