

長寿医療研究開発費 平成23年度 総括研究報告書

生活自立を指標とした、生活習慣病の検査値の基準値設定に関する研究（23-32）

主任研究者 大内 尉義 国立長寿医療研究センター （特任学術研究員）

研究要旨

認知症や認知機能をアウトカムとした各種生活習慣病、老年疾患関連の指標の意義を明らかにするために、文献データベースに基づくエビデンスの収集を行うことを目的とし、システマティックレビューのための検索式の作成とそれによる文献の一次選択を行った。また、これらの疾患と認知機能低下に関する知見を裏付けるための基礎的研究、臨床的研究も並行しておこなった。システマティックレビューに関しては、Medline、Cochrane data base、医学中央雑誌を用いた検索により、多くの文献が検索されたが、重要文献がヒットしないケースもあり、キーワードや検索式を工夫するとともに、ハンドサーチを利用することにより、網羅的な検索をおこなうこととなった。今後、複写論文の読み込みによる構造化抄録を作成する。さらに、ADL をアウトカムとしたシステマティックレビューに関しても同様の作業をおこなう予定である。

主任研究者

大内 尉義 国立長寿医療研究センター （特任学術研究員）

分担研究者

鳥羽 研二 国立長寿医療研究センター 病院（病院長）  
鈴木 隆雄 国立長寿医療研究センター 研究所（研究所長）  
下方 浩史 国立長寿医療研究センター 研究所（部長）  
細井 孝之 国立長寿医療研究センター 病院（部長）  
徳田 治彦 国立長寿医療研究センター 病院（部長）  
清水 敦哉 国立長寿医療研究センター 病院（医長）  
福岡 秀記 国立長寿医療研究センター 病院（医長）  
杉浦 彩子 国立長寿医療研究センター 病院（医師）  
井藤 英喜 日本老年医学会（理事、高齢者EBM委員会委員長）  
江頭 正人 日本老年医学会（代議員）  
三木 哲郎 日本老年医学会（理事）  
秋下 雅弘 日本老年医学会（代議員）  
楽木 宏実 日本老年医学会（理事）  
葛谷 雅文 日本老年医学会（監事）

荒井 秀典 日本老年医学会（代議員）  
下澤 達雄 日本老年医学会（代議員）  
山口 泰弘 日本老年医学会（代議員）  
羽生 春夫 日本老年医学会（代議員）  
羽村 章 日本歯科大学（教授）  
本間 之夫 東京大学（教授）  
川口 浩 東京大学（准教授）

## A. 研究目的

長寿社会において、心身の自立を促進し、健康寿命を延伸することは最重要課題の一つであり、国立長寿医療研究センターの理念でもある。数十年前の医療では、臓器障害後に日常生活機能が低下して死亡するまでの期間は現在よりはるかに短く、このため生活習慣病の多くの研究が、臓器障害（イベント）や、死亡（生命予後）をエンドポイントとして研究された。また各学会主導で発刊されているガイドラインでは、認知症の低下や日常生活機能を最終評価項目とした研究の総括は触れられていない。

近年我が国は超高齢社会に突入し、疾患が顕著でなくても、軽微な生活自立依存となっている高齢者が増加し、疾患のストレスが最大の要因として、虚弱から依存に至ることが最近の研究で判明している。また、脳卒中の急性期医療、心臓インターベンション医療、骨折後リハビリテーション医療など、近年の医学の進歩によって臓器機能障害が直ちに生活機能低下に結びつきにくくなっている。

一方内外の大規模研究では、生活習慣病・老年疾患の治療に関して、ADLや認知機能を従属変数としたサブ解析も増加している。各学会などの専門領域では、これらに呼応したコホート研究も増加していると思われるが、全容は明らかではない。

このような趨勢において、生活習慣病・老年疾患の主要な検査や所見の指標の異常が、将来の生活機能の低下を推し量りうるのか、もしそうならば、どの程度の異常値が意味を有するのかといった、「生活機能予後」をターゲットとして、健康診断の結果に対し将来の自立機能への安心や警鐘となる意味を付加するならば、健康増進事業の価値も一層高めることになる。

本研究は、生活自立を指標とした、生活習慣病・老年疾患の検査値の最適な範囲の設定を模索することを目的としている。具体的には、1. 各種生活習慣病・老年疾患と認知機能低下やADL低下との関連について、文献的にシステマティックレビューをおこなうこと 2. 日本でおこなわれているいくつかの代表的なコホート研究におけるデータベースをもちいて、各種生活習慣病・老年疾患と認知機能低下やADL低下との関連について検討すること 3. 各種生活習慣病・老年疾患における認知機能低下ならびにADL低下のメカニズムにつき基礎的、臨床的検討をおこなうこ

とである（添付資料、図1）。

H23年度については、認知症や認知機能をアウトカムとした各種生活習慣病・老年疾患関連指標の意義を明らかにするために、文献データベースに基づくエビデンスの収集を行いシステマティックレビューをおこなうこと、またその結果を裏付けるための基礎的、臨床的検討をすすめることを目的とした。システマティックレビューに関しては、検討する疾患のリストアップ、リサーチクエッションの作成とキーワードの設定、それらを用いた検索式の作成と文献の一次選択を行った。

なお、各種疾患と認知機能低下に関する知見を裏付けるための基礎的研究、臨床的研究としては下記の項目について行った。

- 糖尿病におけるGLP-1分泌の検討(分担研究者：井藤)
- 慢性腎臓病モデルにおける脳内酸化ストレスと血圧の関係(分担研究者：下澤)
- 睡眠呼吸障害および睡眠中の下肢の不随意運動の測定(分担研究者：山口)
- 一般住民集団男性における膝痛、腰痛とQOLとの関連(分担研究者：川口)
- 施設型長期縦断疫学研究からの検討（分担研究者：下方）

本研究の成績は、中高年の健康指標として、大きな財産になるだけでなく、医療における薬物療法や、生活習慣改善などの非薬物療法の目標設定に役立ち、国民福祉への貢献は多大であると考えられる。

## B. 研究方法

生活習慣病・老年疾患と認知機能低下に関するシステマティックレビュー

### 1. 対象文献

原則として1972年から2011年に出版された英語および日本語文献。ヒットする文献数が多すぎる場合は、期間を最近のものにしばった。

### 2. 対象疾患

- #1 骨粗鬆症
- #2 心房細動、心不全
- #3 白内障、視力障害
- #4 難聴
- #5 肥満、糖尿病
- #6 サルコペニア
- #7 高血圧
- #8 低栄養
- #9 脂質異常症、動脈硬化
- #10 慢性腎臓病

#11 COPD

#12 歯・口腔疾患、摂食・嚥下障害

#13 排尿障害

#14 変形性関節症

を対象疾患とした。

### 3. 文献検索

#### ①Research Question の設定

上記疾患に関して、各疾患特異的な指標を"exposure"とし、認知症および認知機能を"outcome"とした Research Question を設定した。

#### ②Key words の選択

各疾患関連の key words としては疾患名に加えて臨床検査項目などを選定した。認知症および認知機能についての key words はすべての疾患に共通のものとした。

#### ③検索

Key words に基づいて検索式を作成し、文献検索を行った。データベースは Medline、Cochrane data base、医学中央雑誌とした。

(倫理面への配慮)

内外の学術論文を集積した上で、論文の内容と水準を吟味して上記目的に合致する成績を集約する作業は、特に倫理的問題はない。臨床疫学研究に関しては、指針を遵守するとともに参加者には書面による同意書を取得し、参加への任意性、不参加でのいっさいの不利益を被らないこと、参加撤回の自由など十分な説明と同意を行う。基礎的な研究(生化学的実験および動物実験を含む)にあたっては各施設の指針を遵守する。

## C. 研究結果

### (1)生活習慣病、老年疾患と認知機能低下に関するシステマティックレビュー

#### 1. Research Question の設定

平成 23 年度は、認知機能をアウトカムとしてシステマティックレビューをおこなうこととした。検討すべき生活習慣病、老年疾患、病態として、以下のものをリストアップし、それぞれ担当者を決定した。

骨粗鬆症、心房細動、心不全、白内障、視力障害、難聴、肥満、糖尿病、サルコペニア、高血圧、低栄養、脂質異常症、動脈硬化、慢性腎臓病、COPD、歯、口腔、摂食、嚥下、排尿障害、変形性関節症

続いて、それぞれの疾患、病態ごとに、PECO (P:patients, E:exposure, C:control, O:outcome)の形式でリサーチクエスチョンを設定した。E (exposure)に関しては、各疾患

の検査指標、O(outcome)に関しては、各疾患に共通で認知機能とした。

## 2. Key words の選択

疾患関連のキーワードは、各領域の担当者が選定した（添付資料、表 1）。認知機能についてのキーワードは、共通のものとして、認知症(dementia)、認知障害(cognition disorder)、アルツハイマー病(Alzheimer disease)とした。

## 3. 検索

### ①Medline を用いた検索

検索年代、文献タイプの限定(システマティックレビュー以外の総説を除く)、研究デザインの限定(症例報告は除く)、言語(英語と日本語に限定)、高齢者に限定すること、を条件に検索式を設け、この検索式を用いて検索した。各領域ごとのヒットした論文数に関しては表 2 にしめす。

なお、事前の調査で重要な文献として指定していた文献のうち、キーワードを用いた検索では、ヒットしないものが存在した。

### ②Cochrane data base を用いた検索

検索年代を指定し、リサーチクエスチョンに沿った検索式を設け、この検索式を用いて検索した。各領域ごとのヒットした論文数に関しては表 2 にしめす。

### ③医学中央雑誌を用いた検索

医学中央雑誌を用いた検索も同様におこなった。各領域ごとのヒットした論文数に関しては表 2 にしめす。

## D. 考察と結論

今回のキーワードを用いた検索により多くの文献がヒットしたが、領域ごとのヒット数の違いが大きく、認知機能の関連に関し、研究の盛んな分野とそうでない分野による違いが明らかになった。この文献リストから、抄録に基づく一次選択を行う文献の選出を行う。さらに複写論文(PDF ファイル)の読み込みによる構造化抄録の作成へと進行する予定である。さらには、ADL をアウトカムとしたシステマティックレビューに関しても同様の作業をおこなう。疾患に関連するキーワードに関しては、今回使用したものと共通のものを使用できる可能性が高く、効率のよい検索が期待できる。

Medline を用いた検索において、事前に指定した重要論文のうち、いくつかの論文がヒットしなかったケースがみとめられた。これは、キーワードをもちいた電子的機械的検索の限界を示す例であり、今後の作業においても検討すべき課題である。今後の作業において、ハンドサーチをもちいた方法で重要文献の取りこぼしを防ぐ予定としているが、バイアスが生じるリスクもあり、追加するかどうかは研究班構成員の合意を必要とすることと取り決める。

E. 健康危険情報

なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Arai H, Ouchi Y, Yokode M, Ito H, Uematsu H, Eto F, Oshima S, Ota K, Saito Y, Sasaki H, Tsubota K, Fukuyama H, Honda Y, Iguchi A, Toba K, Hosoi T, Kita T; Members of Subcommittee for Aging. Toward the realization of a better aged society: messages from gerontology and geriatrics. *Geriatr Gerontol Int* 12, 16-22, 2012.
2. Fukai S, Akishita M, Yamada S, Ogawa S, Yamaguchi K, Kozaki K, Toba K, Ouchi Y. Plasma sex hormone levels and mortality in disabled older men and women. *Geriatr Gerontol Int* 11, 196-203, 2011.
3. Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Nomura K, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Association of polypharmacy with fall risk among geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int* 11, 438-44, 2011.
4. Ota H, Akishita M, Akiyoshi T, Kahyo T, Setou M, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Testosterone deficiency accelerates neuronal and vascular aging of SAMP8 mice: protective role of eNOS and SIRT1. *PLoS ONE* 7, e29598, 2012.
5. Urano T, Narusawa K, Shiraki M, Sasaki N, Hosoi T, Ouchi Y, Nakamura T, Inoue S. Single-nucleotide polymorphism in the hyaluronan and proteoglycan link protein 1 (HAPLN1) gene is associated with spinal osteophyte formation and disc degeneration in Japanese women. *Eur Spine J* 20, 572-7, 2011.
6. Urano T, Shiraki M, Yagi H, Ito M, Sasaki N, Sato M, Ouchi Y, Inoue S: GPR98/Gpr98 gene is involved in the regulation of human and mouse bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 97, E565-E574, 2012.
7. Yamaguchi Y, Hibi S, Ishii M, Hanaoka Y, Kage H, Yamamoto H, Yamauchi Y, Eto M, Nagase T, Ouchi Y. Pulmonary features associated with being underweight in older men. *J Am Geriatr Soc* 59, 1558-60, 2011

2. 学会発表

- 1) Conference on Ageing Societies a Japanese-Swedish Research Cooperation, Uppsala, 2011.9.22 Ouchi Y: Current status and future prospects of education of geriatric medicine and gerontology in Japan.
- 2) 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会、2010.7.15-16、札幌 Ouchi Y: [第12回日本動脈硬化学会賞受賞講演] My atherosclerosis research: from Internal Medicine to Geriatrics

- 3) 第 42 回日本看護学会－老年看護－学術集会、2011.7.26-27、埼玉  
大内尉義：[教育講演] 健やかに老いる－Successful aging のために－
- 4) 第 30 回日本認知症学会学術集会、2011.11.11-13、東京 大内尉義：会長講演；  
血管－神経間相互作用に基づく新たな認知症の発症機構の解明－長寿遺伝子 Sirt1  
からのアプローチ
- 5) 第 18 回日本未病システム学会学術総会、2011.11.19-20、名古屋 大内尉義：血  
管老化と長寿遺伝子 Sirt1－動脈硬化未病における意義.
- 6) 第 76 回日本循環器学会学術集会、2012.3.16-18、福岡 大内尉義：高齢者と女  
性の脂質コントロールをどうするか] 高齢者の脂質コントロール.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。

(添付資料) 図 1

RQ	担当領域	P:Patients	I:Intervention E:Exposure	C: Control/Comparison	O:Outcome
1	1 骨粗鬆症	骨粗鬆症・osteoporosis	骨密度・bone mineral density、bone mineral content、骨代謝マーカー、骨代謝回転マーカー、bone turnover marker、bone metabolism marker、I型コラーゲン架橋N-テロペプチド、I型コラーゲン架橋C-テロペプチド、酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ、デオキシピリジノリン、骨型アルカリフォスファターゼ、低カルボキシル化オステオカルシン、blood biomarkers of osteoporosis, vertebral fracture, non-vertebral fracture, hip fracture, radius fracture, humerus fracture, rib fracture,		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
2		骨量減少・osteopenia	骨密度・bone mineral density、bone mineral content、骨代謝マーカー、骨代謝回転マーカー、bone turnover marker、bone metabolism marker、I型コラーゲン架橋N-テロペプチド、I型コラーゲン架橋C-テロペプチド、酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ、デオキシピリジノリン、骨型アルカリフォスファターゼ、低カルボキシル化オステオカルシン、blood biomarkers of osteoporosis		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
3		脆弱性骨折・fragile fracture	骨密度・bone mineral density、bone mineral content、骨代謝マーカー、骨代謝回転マーカー、bone turnover marker、bone metabolism marker、I型コラーゲン架橋N-テロペプチド、I型コラーゲン架橋C-テロペプチド、酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ、デオキシピリジノリン、骨型アルカリフォスファターゼ、低カルボキシル化オステオカルシン、blood biomarkers of osteoporosis		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
1	2 心房細動、 心不全	心房細動・atrial fibrillation Af	心拍数(heart rate)、BNP(brain natriuretic peptide)、EF(ejection fraction)、大脳白質病変(white matter hyperintensities)、hCRP(high sensitive CRP)、NYHA grade		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
2		心不全、heart failure	心拍数(heart rate)、BNP(brain natriuretic peptide)、EF(ejection fraction)、大脳白質病変(white matter hyperintensities)、hCRP(high sensitive CRP)、NYHA grade		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
1	3 白内障、 視力障害	白内障・catract	矯正視力(best corrected visual acuity)、裸眼視力(uncorrected visual acuity)、近視(myopia)、遠視(hyperopia)、乱視(astigmatism) 視野(visual field)、中心フリッカー値(critical fusion frequency)、立体視(stereopsis)、両眼視力(binocular visual acuity)、前囊下白内障(anterior subcapsular ctract)、核白内障(nuclear ctract)、皮質白内障(cortical ctract)、後囊下白内障(posterior subcapsular ctract)、視神経乳頭陥凹(optic disc cupping)、乳頭部出血(disc hemorrhage)、周辺虹彩前癒着(peripheral anterior synechia)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
2		緑内障・glaucoma	矯正視力(best corrected visual acuity)、裸眼視力(uncorrected visual acuity)、近視(myopia)、遠視(hyperopia)、乱視(astigmatism) 視野(visual field)、中心フリッカー値(critical fusion frequency)、立体視(stereopsis)、両眼視力(binocular visual acuity)、前囊下白内障(anterior subcapsular ctract)、核白内障(nuclear ctract)、皮質白内障(cortical ctract)、後囊下白内障(posterior subcapsular ctract)、視神経乳頭陥凹(optic disc cupping)、乳頭部出血(disc hemorrhage)、周辺虹彩前癒着(peripheral anterior synechia)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
3		加齢黄斑変性・Age-related macular degeneration	脈絡膜新生血管(choroidal neovascularization)、ドルーゼン(drusen)、網膜色素上皮剥離(detachment of retinal pigment epithelium)、網膜下出血(subretinal hemorrhage)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
1	4 難聴	難聴・hearing disorder、presbycusis、hearing loss	純音聴力検査(pure tone audiometry)、ティンパノメトリ(tympanometry)、語音聴取(speech reception)、耳音響放射(otoacoustic emission)、聴性脳幹反応(auditory brainstem response)、聴性定常反応(auditory steady state response)、耳垢(cerumen)、補聴器(hearing aid)、		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
2		耳鳴・tinnitus	純音聴力検査(pure tone audiometry)、耳音響放射(otoacoustic emission)、補聴器(hearing aid)、THI(tinnitus handicap inventory)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
3		前庭機能低下・vestibular disorder	純音聴力検査(pure tone audiometry)、重心動揺検査(stabilometer)、カロリック検査(caloric test)、前庭神経誘発筋電位(vestibular evoked myogenic potential)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia

RQ	担当領域	P:Patients	I: Intervention E:Exposure	C: Control/Comparison	O:Outcome
1		肥満 (Obesity) を伴った境界型耐糖能異常 (impaired glucose tolerance)	BMI (BMI, body mass index), 体脂肪率 (body fat percentage), 腹囲 (abdominal circumference), ウエストヒップ比 (waist hip ratio), 内臓脂肪 (visceral fat), 空腹時血糖異常 (impaired fasting glucose), 食後高血糖 (postprandial hyperglycemia), インスリン分泌 (insulin secretion), 高インスリン血症 (hyperinsulinemia), インスリン抵抗性 (insulin resistance), インスリン感受性 (insulin sensitivity), HOMA-R, 高血圧 (hypertension), 血圧 (blood pressure), LDLコレステロール (LDL-cholesterol), トリグリセライド (triglyceride), non-HDLコレステロール (non-HDL-cholesterol), HDLコレステロール (HDL-cholesterol), 尿中ミクロアルブミン (urine microalbumin), 炎症 (inflammation), CRP (CRP, C-reactive protein), ホモシステイン (homocystein), 脳血管障害 (症候性、無症候性) (symptomatic or asymptomatic cerebro-vascular disease), 虚血性心疾患 (ischemic heart disease), 閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans), 末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease), 内臓中膜複合体厚, IMT (intima-media thickness), 足首上腕血圧比, ABI (ankle-brachial index), 脈波伝導速度 (pulse wave velocity), ADL (activity of daily living, ADL), 身体活動量 (physical activity), 食事療法 (diet therapy), 飲酒 (alcohol), 喫煙 (smoking), 運動療法 (exercise)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
2		肥満 (Obesity)	BMI (BMI, body mass index), 体脂肪率 (body fat percentage), 腹囲 (abdominal circumference), ウエストヒップ比 (waist hip ratio), 内臓脂肪 (visceral fat), 過体重 (overweight), 体重減少 (weight loss), インスリン抵抗性 (insulin resistance), インスリン感受性 (insulin sensitivity), HOMA-R, 境界型耐糖能異常 (impaired glucose tolerance), 空腹時血糖異常 (impaired fasting glucose), 高血圧 (hypertension), 血圧 (blood pressure), LDLコレステロール (LDL-cholesterol), トリグリセライド (triglyceride), non-HDLコレステロール (non-HDL-cholesterol), HDLコレステロール (HDL-cholesterol), 尿中ミクロアルブミン (urine microalbumin), 炎症 (inflammation), CRP (CRP, C-reactive protein), ホモシステイン (homocystein), 脳血管障害 (症候性、無症候性) (symptomatic or asymptomatic cerebro-vascular disease), 虚血性心疾患 (ischemic heart disease), 閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans), 末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease)  内臓中膜複合体厚, IMT (intima-media thickness), 足首上腕血圧比, ABI (ankle-brachial index), 脈波伝導速度 (pulse wave velocity), ADL (activity of daily living, ADL), 身体活動量 (physical activity), 食事療法 (diet therapy), 飲酒 (alcohol), 喫煙 (smoking), 運動療法 (exercise), インスリン抵抗性改善薬 (insulin sensitizer, insulin sensitizing agent), ビグアナイド (biguanide), メトホルミン (metformin), チアゾリジン誘導体 (thiazolidinedione), ピオグリタゾン (pioglitazone)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
3	5 コホート調査、 肥満、糖尿病 J-EDIT	メタボリック症候群 (Metabolic Syndrome)	糖尿病 (diabetes mellitus), 境界型耐糖能異常 (impaired glucose tolerance), 空腹時血糖異常 (impaired fasting glucose), 肥満 (obesity), 体脂肪率 (body fat percentage), 腹囲 (abdominal circumference), ウエストヒップ比 (waist hip ratio), 内臓脂肪 (visceral fat), BMI (BMI, body mass index), 食後高血糖 (postprandial hyperglycemia), インスリン分泌 (insulin secretion), HOMA-R, Cペプチド (C-peptide), 高インスリン血症 (hyperinsulinemia), インスリン抵抗性 (insulin resistance), インスリン感受性 (insulin sensitivity), 高血圧 (hypertension), 血圧 (blood pressure), LDLコレステロール (LDL-cholesterol), トリグリセライド (triglyceride), non-HDLコレステロール (non-HDL-cholesterol), HDLコレステロール (HDL-cholesterol), 尿中ミクロアルブミン (urine microalbumin), 炎症 (inflammation), CRP (CRP, C-reactive protein), ホモシステイン (homocystein), 脳血管障害 (症候性、無症候性) (symptomatic or asymptomatic cerebro-vascular disease)  虚血性心疾患 (ischemic heart disease), 閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans), 末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease), 内臓中膜複合体厚, IMT (intima-media thickness), 足首上腕血圧比, ABI (ankle-brachial index), 脈波伝導速度 (pulse wave velocity), ADL (activity of daily living, ADL), 身体活動量 (physical activity), 食事療法 (diet therapy), 飲酒 (alcohol), 喫煙 (smoking), 運動療法 (exercise), インスリン抵抗性改善薬 (insulin sensitizer, insulin sensitizing agent), ビグアナイド (biguanide), メトホルミン (metformin), チアゾリジン誘導体 (thiazolidinedione), ピオグリタゾン (pioglitazone)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
4		糖尿病 (Diabetes Mellitus), 前糖尿病状態 (pre-diabetes)	HbA1c (HbA1c, glycated hemoglobin, glycosylated hemoglobin, glycohemoglobin), 食後高血糖 (postprandial hyperglycemia), 低血糖 (hypoglycemia), 血糖変動性 (glycemic fluctuation), インスリン分泌 (insulin secretion), Cペプチド (C-peptide), 高インスリン血症 (hyperinsulinemia), インスリン抵抗性 (insulin resistance), インスリン感受性 (insulin sensitivity), HOMA-R, 高血圧 (hypertension), 血圧 (blood pressure), LDLコレステロール (LDL-cholesterol), トリグリセライド (triglyceride), non-HDLコレステロール (non-HDL-cholesterol), HDLコレステロール (HDL-cholesterol), 尿中ミクロアルブミン (urine microalbumin), 炎症 (inflammation), CRP (CRP, C-reactive protein), ホモシステイン (homocystein)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
5		糖尿病 (Diabetes Mellitus)	糖尿病網膜症 (diabetic retinopathy), 糖尿病性腎症 (diabetic nephropathy), 糖尿病性神経症 (diabetic neuropathy), 糖尿病性自律神経障害 (diabetic autonomic neuropathy), 脳血管障害 (症候性、無症候性) (symptomatic or asymptomatic cerebro-vascular disease), 虚血性心疾患 (ischemic heart disease), 閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans), 末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease), 糖尿病足病変 (diabetic foot), 内臓中膜複合体厚, IMT (intima-media thickness), 足首上腕血圧比, ABI (ankle-brachial index), 脈波伝導速度 (pulse wave velocity), 低栄養 (malnutrition), 低アルブミン血症 (hypoalbuminemia), うつ (depression), ADL (activity of daily living, ADL), 身体活動量 (physical activity)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
6		糖尿病 (Diabetes Mellitus)	食事療法 (diet therapy), 飲酒 (alcohol), 喫煙 (smoking), 運動療法 (exercise), 経口糖尿病薬 (oral hypoglycemic agent), インスリン分泌促進薬 (insulin secretagogue), スルホニルウレア, SU薬 (sulfonyl urea), フェニルアラニン誘導体 (phenylalanine derivative), $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬 ( $\alpha$ -glucosidase inhibitor), インスリン抵抗性改善薬 (insulin sensitizer, insulin sensitizing agent), ビグアナイド (biguanide), メトホルミン (metformin), チアゾリジン誘導体 (thiazolidinedione), ピオグリタゾン (pioglitazone), DPP-4阻害薬 (DPP-4 inhibitor), インクレチン (incretin), GLP-1 (GLP-1), インスリン (insulin), HMG-CoA還元酵素阻害薬 (HMG-CoA reductase inhibitor), スタチン (statin), フィブラート (fibrate), 抗血小板薬 (antiplatelet), アスピリン (aspirin), 降圧薬 (anti-hypertensive), カルシウムチャネル阻害薬 (CCB, calcium channel blocker), ACE阻害薬 (ACE inhibitor), アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB, angiotensin receptor blocker)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia

RQ	担当領域	P:Patients	I: Intervention E: Exposure	C: Control/Comparison	O: Outcome
1	6 サルコペニア、コホート調査 抗加齢ドッグ	サルコペニア・sarcopenia	サルコペニア・sarcopenia、筋肉量・muscle volume、筋力・muscle strength、虚弱・frailty、歩行速度・walking speed、握力・grip strength、マイオカイン・myokine、skeletal muscle index (SMI)、四肢総除脂肪量・appendicular skeletal muscle mass、大腿筋断面積・thigh muscle cross sectional area		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
		サルコペニア肥満・sarcopenic obesity	サルコペニア・sarcopenia、筋肉量・muscle volume、筋力・muscle strength、虚弱・frailty、歩行速度・walking speed、握力・grip strength、マイオカイン・myokine、skeletal muscle index (SMI)、四肢総除脂肪量・appendicular skeletal muscle mass、大腿筋断面積・thigh muscle cross sectional area、肥満・obesity、内臓脂肪・visceral fat、内臓肥満・visceral obesity、腹部内臓脂肪面積・visceral fat area		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
1	7 高血圧	高血圧・hypertension	血圧 (blood pressure)、カルシウム拮抗薬 (calcium channel blocker)、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI)、利尿薬 (diuretics)、β 遮断薬 (beta blocker)、α 遮断薬 (alpha blocker)、低血圧 (hypotension)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
		低血圧・hypotension	血圧 (blood pressure)、カルシウム拮抗薬 (calcium channel blocker)、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI)、利尿薬 (diuretics)、β 遮断薬 (beta blocker)、α 遮断薬 (alpha blocker)、高血圧 (hypertension)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
1	8 低栄養	低栄養	E: 体重変化 (体重増加、体重減少、body weight change); I: 体重維持介入;	対照	1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
2		微量栄養素不足 (micronutrient deficiency)	I: ビタミン (B6, B12, C, D, E, folic acid), polyphenol, fatty acid (n-3, n-6, EPA, DHA), その他の micronutrients, サプリメント 介入; E: ビタミン (B6, B12, C, D, E, folic acid), polyphenol, fatty acid (n-3, n-6, EPA, DHA), その他の micronutrients 低値;	対照 (介入なし/正常者)	1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
3		主要栄養素不足 (macronutrient deficiency)	I: 魚、果物、炭水化物、脂肪、食物繊維、アルコールなどの macronutrient 介入; E: 魚、果物、炭水化物、脂肪、食物繊維、アルコールなどの macronutrient の量;	対照 (介入なし/正常者)	1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
1	9 脂質異常症、動脈硬化	dyslipidemic patients	statin		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
2		patients with cardiovascular disease	statin		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
3		stroke patients	statin		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
1	10 慢性腎臓病	慢性腎臓病 Chronic Kidney Disease	クレアチニン (Creatinine)、糸球体濾過率 (GFR, eGFR)、たんぱく尿 (Proteinuria)、微量アルブミン尿 (albuminuria)、尿沈渣 (urinary sediment) 尿素窒素 (blood urea nitrogen)、シスタチン C (cystatin C)、L-FABP、血液透析 (hemodialysis)、腹膜透析 (peritoneal dialysis)、腎移植 (kidney transplantation)、カルシウム (calcium)、リン (phosphate)、電解質 (electrolytes)、降圧薬 (antihypertensive drugs)、糖尿病 (diabetes)、動脈硬化 (atherosclerosis)、高血圧 (hypertension)、腎炎 (glomerulonephritis)、食事 (diet)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
2		腎不全 Renal Failure	クレアチニン (Creatinine)、糸球体濾過率 (GFR, eGFR)、たんぱく尿 (Proteinuria)、微量アルブミン尿 (albuminuria)、尿沈渣 (urinary sediment) 尿素窒素 (blood urea nitrogen)、シスタチン C (cystatin C)、L-FABP、血液透析 (hemodialysis)、腹膜透析 (peritoneal dialysis)、腎移植 (kidney transplantation)、カルシウム (calcium)、リン (phosphate)、電解質 (electrolytes)、降圧薬 (antihypertensive drugs)、糖尿病 (diabetes)、動脈硬化 (atherosclerosis)、高血圧 (hypertension)、腎炎 (glomerulonephritis)、食事 (diet)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
1	11 COPD	慢性閉塞性肺疾患・chronic obstructive pulmonary diseases	呼吸困難 (dyspnea)、息切れ (shortness of breath)、低酸素血症 (hypoxia, hypoxemia)、動脈血酸素飽和度 (arterial oxygen saturation)、高二酸化炭素血症 (hypercapnia)、呼吸機能 (pulmonary function, respiratory function, lung function)、栄養 (nutrition)、体重 (body weight)、Body mass index、運動 (exercise)、活動 (activity)、6分歩行6分間歩行 (6-minute walk)、BODE、St George's Respiratory Questionnaire、COPD assessment test、喫煙 (smoking)、急性増悪 (exacerbation)、睡眠時無呼吸 (sleep apnea)、computed tomography、合併症、併存症 (comorbidities)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
2		肺気腫・emphysema	呼吸困難 (dyspnea)、息切れ (shortness of breath)、低酸素血症 (hypoxia, hypoxemia)、動脈血酸素飽和度 (arterial oxygen saturation)、高二酸化炭素血症 (hypercapnia)、呼吸機能 (pulmonary function, respiratory function, lung function)、栄養 (nutrition)、体重 (body weight)、Body mass index、運動 (exercise)、活動 (activity)、6分歩行6分間歩行 (6-minute walk)、BODE、St George's Respiratory Questionnaire、COPD assessment test、喫煙 (smoking)、急性増悪 (exacerbation)、睡眠時無呼吸 (sleep apnea)、computed tomography、合併症、併存症 (comorbidities)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
3		慢性気管支炎・chronic bronchitis	呼吸困難 (dyspnea)、息切れ (shortness of breath)、低酸素血症 (hypoxia, hypoxemia)、動脈血酸素飽和度 (arterial oxygen saturation)、高二酸化炭素血症 (hypercapnia)、呼吸機能 (pulmonary function, respiratory function, lung function)、栄養 (nutrition)、体重 (body weight)、Body mass index、運動 (exercise)、活動 (activity)、6分歩行6分間歩行 (6-minute walk)、BODE、St George's Respiratory Questionnaire、COPD assessment test、喫煙 (smoking)、急性増悪 (exacerbation)、睡眠時無呼吸 (sleep apnea)、computed tomography、合併症、併存症 (comorbidities)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
4		気管支喘息・bronchial asthma	呼吸困難 (dyspnea)、息切れ (shortness of breath)、低酸素血症 (hypoxia, hypoxemia)、動脈血酸素飽和度 (arterial oxygen saturation)、高二酸化炭素血症 (hypercapnia)、呼吸機能 (pulmonary function, respiratory function, lung function)、栄養 (nutrition)、体重 (body weight)、Body mass index、運動 (exercise)、活動 (activity)、6分歩行6分間歩行 (6-minute walk)、BODE、St George's Respiratory Questionnaire、COPD assessment test、喫煙 (smoking)、急性増悪 (exacerbation)、睡眠時無呼吸 (sleep apnea)、computed tomography、合併症、併存症 (comorbidities)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
1	12 歯、口腔、摂食、嚥下	歯の欠損者 patients with fewer teeth	E: 歯の数 (number of teeth present)、欠損歯数 (number of tooth loss)、歯の喪失 (missing teeth)、咬合崩壊 (loss of occlusal stop)、無歯顎 (edentulous)、歯の健康状態 (dental health status)、咀嚼力 (masticatory performance) I: 歯の治療 (dental treatment)、義歯の装着 (use of denture)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
2		虚弱高齢者 frailly elderly	I: 口腔ケア (oral health care)、歯ブラシ (tooth brushing)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
3		嚥下障害者 patient with dysphagia, patient with swallowing disorder, disphagic patient	嚥下造影検査 (videofluoroscopic study)、嚥下内視鏡検査 (videoendoscopic study)、誤嚥 (aspiration)、喉頭侵入 (penetration)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia

RQ	担当領域	P:Patients	I: Intervention E: Exposure	G: Control/ Comparison	O: Outcome
1	13 排尿障害	下部尿路症状・lower urinary tract symptoms	蓄尿症状 (storage symptom)、頻尿 (frequent urination)、昼間頻尿 (increased daytime urinary frequency)、夜間頻尿 (nocturia)、尿意切迫感 (urgency)、尿失禁 (urinary incontinence)、腹圧性尿失禁 (stress urinary incontinence)、切迫性尿失禁 (urge urinary incontinence)、混合性尿失禁 (mixed urinary incontinence)、遺尿 (enuresis)、夜間遺尿 (nocturnal enuresis)、持続性尿失禁 (continuous urinary incontinence)、その他の尿失禁 (other type of urinary incontinence)、膀胱知覚 (bladder sensation)、排尿症状 (voiding symptoms)、排尿困難 (dysuria)、尿勢低下 (slow urinary stream)、尿線二分 (splitting)、尿線散乱 (spraying)、尿線途絶 (intermittent stream)、排尿遅延 (hesitancy)、腹圧排尿 (straining)、終末尿滴下 (terminal dribble)、排尿後症状 (post micturition symptoms)、残尿感 (feeling of incomplete emptying)、残尿 (residual urine)、排尿後尿滴下 (post micturition dribble)、生活の質 (quality of life)、膀胱痛症候群 (painful bladder syndrome)、過活動膀胱 (overactive bladder)、膀胱出口閉塞 (bladder outlet obstruction)、排尿筋低活動 (detrusor underactivity)、排尿筋過活動 (detrusor overactivity)、尿閉 (urinary retention)、多尿 (polyuria)、溢流性尿失禁 (overflow incontinence)、間質性膀胱炎 (interstitial cystitis)、内圧尿流検査 (pressure-flow study)、パッドテスト (pad test)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
2		過活動膀胱・over active bladder	過活動膀胱 (over active bladder)、ムスカリン受容体 (muscarinic receptor)、バニロイド受容体 (vanilloid receptor)、C繊維 (C-fiber)、過活動膀胱症状スコア (overactive bladder symptom score)、抗コリン薬 (anticholinergic agent)、β3アドレナリン受容体刺激薬 (β3 adrenoceptor stimulant)、レジニフェラトキシン (resiniferatoxin)、ボツリヌス毒素 (botulium toxin)、ニューロモデュレーション (neuromodulation)、カプサイシン (capsaicin)、アセチルコリン (acetylcholine)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
3		前立腺肥大症・benign prostatic hyperplasia	前立腺肥大症 (benign prostatic hyperplasia)、膀胱出口閉塞 (bladder outlet obstruction)、良性前立腺腫大 (benign prostatic enlargement)、良性前立腺閉塞 (benign prostatic obstruction)、下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms)、過活動膀胱 (overactive bladder)、排尿筋過活動 (detrusor overactivity)、排尿筋低活動 (detrusor underactivity)、勃起不全 (erectile dysfunction)、前立腺特異抗原 (prostate-specific antigen)、前立腺体積 (prostate volume)、尿流測定 (uroflowmetry)、最大尿流率 (peak urinary flow rate)、残尿 (postvoid residual urine)、内圧尿流検査 (pressure-flow study)、尿流動態検査 (urodynamic study)、生活の質 (quality of life)、アセチルコリン (acetylcholine)、αアドレナリン受容体 (α-adrenoceptor)、ムスカリン受容体 (muscarinic receptor)、β3アドレナリン受容体 (β3-adrenoceptor)、  バニロイド受容体 (vanilloid receptor)、ジヒドロテストステロン (dihydrotestosterone)、テストステロン (testosterone)、αアドレナリン受容体阻害剤 (α1-adrenoceptor antagonist)、抗コリン薬 (anticholinergic agent)、5α還元酵素阻害剤 (5α-reductase inhibitor)、国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score)、主要下部尿路症状スコア (Core Lower Urinary Tract Symptoms Score)、過活動膀胱症状スコア (Overactive Bladder Symptom Score)、高密度焦点式超音波療法 (high-intensity focused ultrasound)、ホルミウムレーザー前立腺核出術 (holmium laser enucleation of the prostate)、ホルミウムレーザー前立腺切除術 (holmium laser resection of the prostate)、光選択的レーザー前立腺蒸散術 (photoselective vaporisation of the prostate by KTP laser)、前立腺エタノール注入療法 (transurethral ethanol ablation of the prostate)、経尿道的バイポーラ電極前立腺核出術 (transurethral enucleation with bipolar system)、経尿道的前立腺切開術 (transurethral incision of the prostate)、経尿道的マイクロ波高温治療術 (transurethral microwave thermotherapy)、経尿道的針焼灼術 (transurethral needle ablation)、経尿道的前立腺切除術 (transurethral resection of the prostate)、尿道ステント (urethral stent)		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
1	14 変形性関節症	変形性関節症	単純レントゲン		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
2		変形性関節症	MRI		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia
3		変形性関節症	超音波		1) 認知機能 cognitive function 2) 認知症/痴呆 dementia

表2

担当領域	Patients	ご担当	出力条件	一次出力件数		
				医中誌	MEDLINE	Cochrane
1 骨粗鬆症	骨粗鬆症・osteoporosis 骨量減少・osteopenia 脆弱性骨折・fragile fracture	細井孝之		116	197	7
2 心房細動、 心不全	心房細動・atrial fibrillation.Af 心不全・heart failure	清水敦哉	Aパターンで出力(0508)	25	66	193
3 白内障、 視力障害	白内障・catract 緑内障・glaucoma 加齢黄斑変性・Age-related macular degeneration	福岡秀記	(B)でタイトルを確認し、必要なものを(A)に加えて抄録を読む作業に入ろうと思います ⇒Aパターンで出力(0510)	28	36	59
4 難聴	難聴・hearing disorder, presbycusis, hearing loss 耳鳴・tinnitus 前庭機能低下・vestibular disorder	杉浦彩子	タイトル(出力)確認したいです(0501)⇒ご送付(0502) Bパターンにて出力指示(0507)⇒Bパターンで出力(0516)	174	229	164
5 コホート調査、 肥満、糖尿病 J-EDIT	肥満(Obesity)を伴った境界型耐糖能異常 (impaired glucose tolerance) 肥満(Obesity) メタボリック症候群(Metabolic Syndrome)	井藤英喜・ 田村嘉彦	(A)【O(認知症)×P(肥満)×IEC(検査指標)】 当初の条件のまま ◆医中誌：122件 ◆コクラン：202件 ◆MEDLINE：315件 (B)【O(認知症)×P(肥満)】 Reviewのみで、 O(認知症)とP(糖尿病、肥満)のキーワードをタイトルとMajorに限定した条件 年代は2000年以降 ◆MEDLINE：49件 ◆医中誌：2件	124	366	179
	糖尿病(Diabetes Mellitus)、前糖尿病状態(pre-diabetes) 糖尿病(Diabetes Mellitus) 糖尿病(Diabetes Mellitus)	井藤英喜・ 田村嘉彦	(A)【O(認知症)×P(糖尿病)×IEC(検査指標)】 2000年以降に限定 指定KW1による削除 ◆医中誌：494件 ◆コクラン：210件 ◆MEDLINE：637件 (B)【O(認知症)×P(糖尿病)】 Reviewのみで、 O(認知症)とP(糖尿病、肥満)のキーワードをタイトルとMajorに限定した条件 年代は2000年以降 ◆MEDLINE：141件 ◆医中誌：8件	503	781	210
6 サルコペニア、 コホート調査 抗加齢トピック	サルコペニア・sarcopenia サルコペニア肥満・sarcopenic obesity	三木哲郎・ 小原克彦	(B)パターンにて出力(0427)	27	30	7
7 高血圧	高血圧・hypertension 低血圧・hypotension	桑木宏実・ 大石充	修正指示： ①「高齢者のキーワードは検索式から外して、Reviewは検索式に含める」 ②「最終出力の前に、タイトル100件(出版年が新しい順)を出力する」	-	-	158
			(C)【O(認知症)×P(高血圧)×Tx(treatment OR therapy OR intervention OR antihypertensive)】	-	-	132
8 低栄養	低栄養 微量栄養素不足(micronutrient deficiency) 主要栄養素不足(macronutrient deficiency)	葛谷雅文	(A)パターン：O(アウトカム)×P(疾患名)×IEC(**検査指標・介入方法)でお願いします。(0501) 色々考えましたが、結局以前送っていただいた、研究デザインが入ったもので (A)パターン：O(アウトカム)×P(疾患名)×IEC(検査指標・介入方法)でお願いします。(0514) ⇒(A)パターンで出力(0516)	93	309	173
			追加検索 (2)P(低栄養)のキーワードに栄養素のキーワードである「DIETARY SUPPLEMENTS」OR「SUPPLEMENTATION?」を足す ⇒重要文献8件中6件が含まれ、556件がヒットします。(200件以上増加)	14	248	199
9 脂質異常症、 動脈硬化	dyslipidemic patients patients with cardiovascular disease stroke patients	荒井秀典	(B)はあまりに数が多く、(A)のほうがよいかと存じます。 あるいは(B)でサンプル数を限定するかが、 サンプル数100以上などで限定することは可能か？(0427) ⇒サンプルで限定不可。Aで出力すれば、重要文献が2/3含まれるが、その内容でいかがか。 (20120516電話で追加要望受付) 要望①「アポリポroteinE、コレステロール、トリグリセライド」をEのKWとして追加したい 要望②「件数を絞るために、①総説のみ、②年代を1992年以降、とする」	4	117	225
10 慢性腎臓病	慢性腎臓病 Chronic Kidney Disease 腎不全 Renal Failure	下澤達雄	Aパターン(0508)	261	191	253
11 COPD	慢性閉塞性肺疾患・chronic obstructive pulmonary diseases 肺気腫・emphysema 慢性気管支炎・chronic bronchitis 気管支喘息・bronchial asthma	山口泰弘	(A)【O(認知症)×P(COPD)×IEC(COPDの検査指標に関するキーワード)】 でお願いします。総説は含めない方針でいきたいと思っています。 ⇒(A)パターン、「高齢者限定を外す」で出力(0514)	160	295	268
12 歯、口腔、 摂食、嚥下	歯の欠損者 patients with fewer teeth 虚弱高齢者 frailty elderly 嚥下障害者 patient with dysphagia.patient with swallowing disorder, disphagic patient	羽村章・ 田村文登	(A)パターン【O(認知症・高齢者)×P(歯・口腔・摂食・嚥下)×IEC(歯・口腔・摂食・嚥下の検査指標に関するキーワード)】で出力(0503)	204	56	30
13 排尿障害	下部尿路症状・lower urinary tract symptoms 過活動膀胱・over active bladder 前立腺肥大症・benign prostatic hyperplasia	本間之夫・ 鈴木基文	パターンBに「重要文献(4件)を加えて」出力(0514) ※現在、追加検索(高齢者の限定外す)対応中(0705)	56	227	87
14 変形性関節症	変形性膝関節症	川口浩	(B)パターンにて出力(0427)	42	20	8
計				1831	3168	2352