

この数値は 1970 年の日本農村医学会の報告[4]における貧血発生率 26.4%と比較すると大きく減少しているが、この鉄欠乏性貧血患者減少の原因としては主に食生活の改善に伴う栄養状態の向上によるところが大きいと考えられる。アメリカにおいても 15～44 才の女性の約 9%に貧血(Hb<12g/dl)が存在するといわれ[5]、特に妊娠時や社会経済力の低い黒人や移民の一部の者では貧血の頻度が高いことが知られている[6,7]。

2. 「貧血検査」が発見すべき疾患

貧血の成因は多岐にわたり、鉄欠乏性貧血の他に悪性貧血、葉酸欠乏性貧血、巨赤芽球性貧血、溶血性貧血、再生不良性貧血、鉄芽球性貧血、腎性貧血などがあるが、最も頻度の高い疾患は鉄欠乏性貧血である。そのため貧血検査としてのスクリーニングの主な対象疾患は鉄欠乏性貧血と考えられる。鉄欠乏性貧血の原因としては、鉄の吸収障害、絶対量不足あるいは潰瘍、悪性腫瘍、炎症性腸疾患、痔核などの原因による消化管出血、産婦人科疾患（月経過多、子宮筋腫、子宮癌など）による鉄喪失の増大および鉄需要の増大（成長、発達、妊娠、授乳）などが考えられる。

貧血の自覚症状としては顔面蒼白、倦怠感、易疲労感、食欲不振、失神、呼吸困難、胸痛、顔面蒼白、起立性低血圧、動悸、心雑音などがあるが、多くの場合慢性に進行するため自覚症状はヘモグロビン濃度が 8g/dl 以下にならないと出現しないことが多い。これらの自覚症状は治療による貧血の改善とともに次第に消失する。

米国の予防医療研究班の勧告[8]では、鉄欠乏性貧血のスクリーニングが推奨されるのは、妊娠女性あるいは低栄養や社会経済レベルの低いハイリスクな子供に限られており、他の症状の認められない者についてのスクリーニング実施については明らかな証拠に乏しいとしている。職域における生産年齢層における貧血スクリーニングの有効性の検討については、月経過多、子宮筋腫等の産婦人科疾患を持つハイリスクな女性あるいは妊娠女性等における鉄欠乏性貧血の問題に加えて、症状の明らかでない者についても、貧血による倦怠感、易疲労感、心肺機能低下などが労働生産性に影響を及ぼすか否かの検討も必要となる。さらに鉄の吸収障害、絶対量不足に起因する鉄欠乏性貧血の他に、悪性腫瘍、胃潰瘍、炎症性腸疾患、痔核などの消化管出血による鉄喪失の増大のための貧血のうち、特に悪性腫瘍等の発見の遅れが致命的となるような疾患における貧血のスクリーニング検査の有用性についての検討も必要である。

3. 貧血の発見の有用性ならびに介入の方法とその効果

(1) 妊娠と貧血

アメリカにおいては 15～44 才の女性の約 9%に貧血が存在するといわれ[5]、妊娠時は特にその頻度が高い。妊婦に鉄欠乏性貧血が存在する場合のオッズ比は貧血がない場合と比較して、早産で 2.7 倍、低出生体重児で 3.1 倍と報告されている[9]。日本においては妊娠時の貧血と早産の関連は一般に認めるとされるものの[10]、低出生体重

児については貧血との関連を認めるとするものや[11]、逆に関連を認めないとするものもあり[12]統一した見解はないようである。イギリスにおける妊婦を対象にした、妊娠時のヘモグロビン濃度と周産期異常の関係を調査した結果によると、ヘモグロビン濃度の低下が認められる場合は周産期死亡、低出生体重児、未熟児の増加を認めた。しかし同時に、ヘモグロビン濃度が 13.2g/dl を超える群でも、明らかな周産期死亡、低出生体重児、未熟児の増加に加えて、妊婦の高血圧の発症率が明らかに高率であったと報告されている[13]。

妊婦における貧血の早期発見と鉄剤投与による貧血の改善が、早産、低出生体重児、周産期死亡等を減少させるか否かについては、主として発展途上国の研究結果からは、貧血妊婦への鉄剤の投与によって、低出生体重児の減少を認め、さらに児の出生体重の増加は治療によるヘモグロビン濃度の上昇と相関を認めている[14]。しかしながら先進諸国での研究においては鉄剤投与は妊婦の貧血や貯蔵鉄量を改善する点においては効果的であるが、児の出生時体重、妊娠期間を改善しないとの報告がある[15,16]。日本においては妊婦における貧血治療が出生児に与える影響に関しての介入研究はこれまでのところ実施されていないようである。妊娠時におけるヘモグロビン濃度の中等度減少はある程度生理的な反応であり、正常値にまで貧血を改善することはかえって悪い結果を招くことがあり[17]、鉄剤の投与を行うより食餌療法等による栄養補給を重視すべきという意見もある。

(2) 貧血と持久力、運動能力および労働生産性

貧血が持久力や最大運動能力に及ぼす影響については、主として開発途上国からの報告によると、鉄欠乏性貧血患者に対して鉄剤を投与することで貧血の改善に伴った運動能力の上昇を認めている [18,19]。さらに貧血が日常生活における活動度や職域における労働生産性の低下をもたらすか否かについては、開発途上国の農業労働者における報告からは、貧血治療によるヘモグロビン濃度の上昇に伴って運動能力や日常生活活動度が向上し、同時に労働生産性の向上を認めている[20,21,22]。また労働生産性の向上率はヘモグロビン濃度の上昇率と関連を認めることから[22]、特に開発途上国の労働者においては鉄欠乏性貧血によって倦怠感、易疲労感、食欲不振などの症状が出現し、運動能力、活動性さらには労働生産性の低下などの悪影響をもたらす可能性が高いと考えられる。これに対して先進諸国のいわゆるホワイトカラーの職域における鉄欠乏性貧血の労働生産性への影響を検討した報告はこれまでのところ見当たらない。しかしながらある程度以上の貧血状態では、頻拍、高心拍出量、循環血漿量の低下、循環時間の短縮などの変化を認めるため、運動能力の明らかな低下を認めなくても倦怠感、易疲労感などの自覚症状の出現によって日常の活動や労働生産性に何らかの悪影響を及ぼす可能性を考慮する必要がある。さらには貧血の治療によって自覚症状が速やかに改善する事実から考えて、貧血の治療によってホワイトカラーにおいても貧血の改善によって日常活動度や労働生産性の向上がもたらされる可能性は大きいと考えられる。今後、職域における貧血による持久力や最大運動能力の低下、あ

るいは倦怠感、易疲労感などの自覚症状が労働生産性に及ぼす影響の検討および貧血の治療による労働生産性の向上についての検討が必要であろう。

(3) 貧血と死亡率

貧血が死亡率を増加させるか否かの検討は貧血検査のスクリーニング検査としての有用性を考察する上では重要な事項である。一般に鉄欠乏性貧血は致命的な疾患とは考えにくく、貧血の自覚症状が発現してから治療を開始しても死亡に結びつく可能性は小さいが、悪性腫瘍に伴う貧血の場合などは疾患の早期発見により失命を防ぐことが可能となる場合がある。

英国における女性 18,740 名を対象にしたコホート研究では、死亡率とヘマトクリット値の関係を 3 年間追跡調査した結果[23]、貧血のある者の死亡率が貧血のない者に比べて高かったと報告している。貧血の者に死亡率が高かった原因として悪性腫瘍の増加が指摘されており、逆に循環器疾患による死亡率は減少していた。これに対してヘマトクリット値が 46%を越える多血傾向を示す者において死亡率は明らかに上昇しており、この増加は主として循環器疾患の死亡率の増加によるものであった(表 1)。Waters ら[24]も英国人男女 700 名の 10 年間の追跡調査し同様の結果を得ている。

日本における貧血と死亡率に関する大規模なコホート調査は少なく、日本の農村における 40 歳から 84 歳の男性 1423 名、女性 1576 名を 6 年間追跡した結果では、貧血は男性 40 ~64 歳の群で有意に総死亡の危険性を増加させる要因であったが、女性では貧血と死亡率の関係は認められなかったとしている[25]。

一方、悪性腫瘍患者において貧血は高頻度に認められ、その主な

表 1 ヘマトクリット値と総死亡(65 歳以下の女性)

ヘマトクリット値	総計	生存数	死亡数	死亡率(%)
<30	114	112	2	1.8
30-	126	125	1	0.8
32-	197	191	6	3.1
34-	486	477	9	1.9
36-	1,119	1,109	10	0.9
38-	2,572	2,543	29	1.1
40-	4,440	4,392	48	1.1
42-	4,318	4,268	50	1.2
44-	2,192	2,160	32	1.5
46-	914	883	31	3.4
48-	264	253	11	4.2
50+	139	131	8	5.8
計	16,881	16,644	237	1.4

(Elwood : Lancet 1 : 891-894, 1974 より)

原因は慢性出血による鉄欠乏性貧血あるいは慢性消耗性疾患に伴う貧血である。日本においては悪性疾患患者の初診あるいは入院時の貧血の頻度は 38-88%と報告されている[26]。部位別では胃癌や大腸癌が多く主に出血が関与していると指摘されている。また一般に癌性貧血は高齢者で高頻度に認め、前川は癌性貧血が 20 - 49 歳で 6.6%, 50-59 歳で 20.8%, 60 歳以上で 35.1%起こると報告している[27]。

貧血検査によって悪性腫瘍のように早期発見が有意義と考えられる基礎疾患の発見は可能となる。しかしながら、これまでのところ早期発見の意味合いを含めて、貧血検査を悪性腫瘍や他の頻度の少ない疾患発見のためのスクリーニング手段としての検査として妥当化するデータは示されていない。

4. 多血症検査としての血算検査の意義

これまでも触れてきたが、貧血のある者においては循環器疾患の発症率あるいは死亡率は明らかに減少していたのに対して[23,24]、反対にヘマトクリット値が46%を越えるような多血傾向を示す者においては明らかな死亡率の上昇を認めている[23]。この原因としては主として循環器疾患の死亡率の増加が指摘されている。また妊婦を対象とした報告でも、多血症を認める場合には明らかな周産期死亡、低出生体重児、未熟児の増加に加えて、妊婦の高血圧症が高率に認められている[13]。これらの結果は、血算検査が貧血スクリーニングとしてのみならず多血症のスクリーニング検査として有用である可能性を示している。多血症と循環器疾患発生の因果関係については、血液粘度の上昇との関連についてこれまでにいくつかの報告があり[28,29]、血液の粘性上昇は血管の閉塞を引き起こす重要な危険因子となり得ると考えられる。

多血症と循環器疾患の発症率あるいは死亡率に関するこれまでの研究として、ノルウェーにおける男性488名(40-59歳)を16年間追跡し心血管疾患死亡を観察した結果では、ヘマトクリット値の上昇は心血管疾患死亡の独立した危険因子となった[30]。オランダでの産業現場における心筋梗塞発症男性104名を患者としたケースコントロール研究でも、喫煙、コレステロール、血圧、体重調整後もヘマトクリット値の上昇と心筋梗塞の発症の間に正の相関を認めている[31]。またフラミンガム・スタディ(Framingham Study)においては、アメリカ人男女を年齢によって2群(35-64歳と65-94歳)に分け34年間追跡し心血管疾患の発生と死亡を調査し、男性については若年においてのみヘマトクリット値の上昇と心血管疾患の発生の増加が関連したが、女性ではヘマトクリット値の低下および上昇の両者共が心血管疾患死亡および発生に関連を認めた[32]。

これに対して、日本人における虚血性心疾患死亡と検診データのヘマトクリット値の関係をコホート調査した報告はこれまでにハワイの日系人を対象としたもの(Honolulu Heart Program)以外には見当たらない[33]。ハワイ在住の日系人男性8,006名を10年間追跡し全死亡および虚血性心血管疾患の発生、死亡を調査した結果、年齢調整した心疾患の発生率、死亡率はともにヘマトクリット値の上昇にしたがってに有意に増加したが、他の虚血性心疾患危険因子(拡張期血圧、肥満度(BMI)、総コレステロール、中性脂肪、飲酒、喫煙、血糖、尿酸値)を多変量調整したところ、ヘマトクリット値の上昇は虚血性心疾患の独立した危険因子とならなかったとしている。

また脳梗塞の発生とヘマトクリット値の関係は日本人を対象にした研究として、1,220名の日本人男女を16年間追跡し、脳梗塞の発生とヘマトクリット値の関係を調

査したものがある（久山町研究）[34]。その結果，年齢調整後の脳梗塞発症数はヘマトクリット値の上昇にともなって増加したが，他の交絡因子（収縮期血圧，心電図異常，耐糖能異常等）を調整した後では，女性においてはヘマトクリット値の上昇のみでなく低下も脳梗塞の危険因子となった[34]。フラミンガム・スタディ[32]においては，若年男性のヘマトクリット値の上昇と脳血管疾患の発生の増加の関連を認め，女性ではヘマトクリット値の低下および上昇の両者が脳血管疾患発生の増加に関連していた。

以上のように多血症と循環器疾患の発生率あるいは死亡率の関連性についての検討はまだ十分とはいえないが，両者の関連があるとする報告も多い。多血症が循環器疾患の独立した危険因子であるか否かはこれからの検討課題である。さらに多血症の成因に関しては，古くは Gaisbock[35]がストレス多血症と高血圧の関連を指摘して以来，喫煙，血圧，総コレステロール等の他の循環器疾患危険因子との関連性についてこれまでに多くの報告がある[36-39]。特に喫煙に関しては，血中の一酸化炭素ヘモグロビン量の増加を補うために多血症を引き起こすとされている。スクリーニングにより発見された多血症者に対する介入法および介入の有効性については他の循環器疾患危険因子との関連性から見ても今後の重要な検討事項である。

5. 貧血検査の費用、実施におけるマイナス面、検査の妥当性および代替検査

貧血検査としての赤血球数，ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の検査の費用は270円（1999.4現在）と安価である。また検査方法についても静脈からの少量（約2ml）の採血で十分であり，実施に際してのデメリットは少ないといえる。他の鉄欠乏貧血のスクリーニング検査として考えられるものとしては，総鉄結合能，血清鉄，血清フェリチン，トランスフェリン飽和度，赤血球プロトポルフィリンなどがあるが，コストが高くスクリーニング検査としての有用性は高くない。貧血検査に代わる他の検査のうちでは血清フェリチンが鉄欠乏性貧血についての精度が最も高いが価格は約1,900円と血算検査と比較して高価である[40]。また内科診察における貧血の自覚および他覚症状と実際の貧血程度の相関は必ずしもよくないことは知られており[41]，貧血検査手段としての赤血球数，ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の検査は現在のところほぼ妥当な方法と考えられる。

さらに貧血の治療に関しては，その多くを占める鉄欠乏性貧血については鉄剤投与により安価に効果的に実施可能である。鉄欠乏性貧血以外の貧血については貧血の原因疾患の治療が必要となる場合が多いが，消化性潰瘍，痔核など治療が比較的容易なものから，消化管の悪性腫瘍など困難なものまでである。

6. 諸外国の勧告

諸外国の貧血に関するスクリーニング検査の勧告の対象としては，米国の予防医療

研究班の勧告[8]については既に記述したように、鉄欠乏性貧血のマススクリーニングが推奨されるのは、妊娠女性あるいは低栄養や社会経済レベルの低いハイリスクな子供に限るとしている。カナダ研究班[42]あるいはIOM(Institute of Medicine)の勧告[43]においても妊婦とハイリスクな乳幼児に関するスクリーニングを推奨している。しかしながらいずれのグループにおいても、無症状な成人に対する貧血の定期的なスクリーニング勧告は出ていないのが現状である。

7. 貧血検査改善のための提案

貧血検査は労働衛生上、低栄養や鉛中毒による貧血の早期発見という歴史的な意味合いがあったが、このような原因による貧血の頻度が減少していることも含めて、貧血検査の有効性を今一度見直す必要があると考えられる。

多くの悪性腫瘍は貧血を伴っていることから、貧血検査によって悪性腫瘍などの疾患を発見できる可能性は考えられる。特に少なくとも毎年1度の貧血検査を実施することで、ヘモグロビンおよび赤血球数の変化を観察することは重要である。たとえ貧血領域(12g/dl未滿)にまでヘモグロビンが低下しなくとも、前回検査値に比べて急激なヘモグロビンの低下を認めたことで、消化器系の悪性疾患の発見につながることは临床上時に遭遇する事実である。しかしながら悪性腫瘍に伴う貧血が、その絶対数の少なさと早期発見という意味合いにおいて、マススクリーニングの対象として適当であるというデータはこれまでのところ見当たらない。この点については今後、悪性腫瘍が最初に発見された経緯に関する実証的研究による数値的な裏づけや、費用便益的な分析が必要であろう。

貧血の労働効率に与える影響は主として開発途上国の結果からは、いわゆるブルーカラーの労働者については労働生産性を減少させると考えられる。しかしながら先進諸国のホワイトカラーの労働生産性に与える影響についての検討はこれまでのところ実施されていない。今後貧血による持久力や最大運動能力の低下、あるいは倦怠感、易疲労感などの自覚症状が労働生産性に及ぼす影響の検討が必要であろう。

ヘマトクリット値あるいはヘモグロビン濃度と死亡率の検討より得られたデータからは、貧血と死亡率の上昇との関連は必ずしも明らかとはいえない。むしろ多血傾向と循環器疾患の発生率あるいは死亡率の関連があるとする報告が多い。多血症が循環器疾患の独立した危険因子であるか否かについては、今後の検討課題である。その意味においても今後、血液検査における多血症のマススクリーニングの意義を検討するためには産業現場における実証的研究が必要である。

8. まとめ

無症状の軽度の貧血による健康上の害は小さいと考えられ、子どもや妊婦を除いて貧血スクリーニングを大規模に実施する理由は明確とはいえない。しかしながら、貧

血症は比較的多い疾患であること、血液検査による診断が容易に実施可能であること、また合併症のない鉄欠乏性貧血は治療が比較的効果的に実施できることなど、貧血はスクリーニング検査の対象として適した一般的特徴を備えているといえよう。今後、多血症スクリーニングまで含めて血算検査のスクリーニング検査としての意義を検討する必要が生じるかもしれない。

9. 文献

1. Cook JD: Clinical evaluation of iron deficiency. *Semin Hematol* 1982; 19: 6-18.
2. Uchida T, et al: Prevalence of iron deficiency in Japanese women. *Acta Haematol. Jpn* 1988; 51: 24-27.
3. 内田立身, 他: 日本人女性における鉄欠乏の頻度と成因に関する研究. *日本内科学会誌* 1981; 70; 1401-1407.
4. 内田昭夫: 農村貧血の実態. *日本農村医学会雑誌* 1973; 22: 459-481.
5. National Center for Health Statistics: Hematological and nutritional biochemistry reference data for persons 6 months - 74 years of age: United states, 1976-80 Vital and Health Statistics, series 11, no. 232. Washington, D.C. Government Printing Office, 1982.
6. Pilch SM, Senti FR (ed): Assessment of the iron nutritional status of the US population based on data collected in the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-1980. Rockville, MD: Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology, 1984.
7. Kim I, et al: Pregnancy nutrition surveillance system -- United States, 1979-1990. *MMWR* 1992; 41(SS-7): 25-41.
8. Guide to Clinical Preventive Services. Second Edition Report of U.S. Preventive Services Task Force. 1995.
9. Klebanoff MA, et al: Anemia and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 59-63.
10. 斎藤高志: 産婦人科新生児血液 7. 1983: 23-24.
11. 布施養慈: 妊娠貧血と児の出生体重の関連について. *母性衛生* 1989; 30(3): 368-371.
12. 貝原学: 産婦人科の世界 38. 1986: 537-541.
13. Murphy, et al: Relation of hemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *Lancet* 1986; 1: 992-994.
14. Agarwal KN, et al: Impact of anaemia prophylaxis in pregnancy on maternal haemoglobin, serum ferritin, and birth weight. *Indian J Med Res* 1991; 94: 277-280.
15. Hemminiki E, et al: Routine administration of iron and vitamins during pregnancy: review of controlled clinical trials. *Br J Obstet Gynecol* 1978; 85: 404-410.
16. Milman N, et al: Iron status markers and serum erythropoietin in 120 mothers and

- newborn infants. Effect of iron supplementation in normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 200-204.
17. Goodlin RC, et al: Why treat "physiologic" anemia of pregnancy? *J Reprod Med* 1982; 27: 639-646.
 18. Gardner GW, et al: Physical work capacity and metabolic stress in subjects with iron deficiency anemia. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 910-917.
 19. Ohira Y, et al: Work capacity, heart rate and blood lactate responses to iron treatment. *Br J Haematol* 1979; 41: 365-372.
 20. Basta SS, et al: Iron deficiency anemia and the productivity of adult males in Indonesia. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 916-925.
 21. Edgerton VR, et al: Iron-deficiency anaemia and its effect on worker productivity and activity patterns. *BMJ* 1979; 2: 1546-1549.
 22. Li R, Chen X, et al: Functional consequences of iron supplementation in iron-deficient female cotton mill workers in Beijing, China. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 908-913.
 23. Elwood PC, et al: Mortality and anemia in women. *Lancet* 1974; 1: 891-894.
 24. Waters WE, et al: Ten-year hematological follow-up: mortality and hematological changes. *BMJ* 1969; 4: 761.
 25. Ozawa K, et al: A cohort study of lifestyle and other risk factors for total death in a rural town. *J Kyoto Prefectural Univ Med* 1993; 102(4): 481-490.
 26. 名倉英一：貧血（癌性貧血）。*日本臨床* 1989; 47: 738-743.
 27. 前川 正：腫瘍の血液反応。*臨床血液学 医学書院, 東京* 1980: 568-581.
 28. Burch GE, DePasquale NP: Hematocrit, viscosity and coronary blood flow. *Dis Chest* 1965 Sep; 48(3): 225-232.
 29. Lowe GD, et al: Relation between extent of coronary artery disease and blood viscosity. *Br Med J* 1980 Mar 8; 280(6215): 673-674.
 30. Erikssen G, et al: Haematocrit: a predictor of cardiovascular mortality? *J Intern Med* 1993; 234 (5): 493-499.
 31. Knottnerus JA, et al: Haematologic parameters as risk factors for cardiac infarction, in an occupational health care setting. *J Clin Epidemiol* 1988; 41(1): 67-74.
 32. Gagnon DR, et al: Hematocrit and the risk of cardiovascular disease--the Framingham study: a 34-year follow-up. *Am Heart J* 1994; 127 (3): 674-682.
 33. Carter C, et al: Hematocrit and the risk of coronary heart disease: the Honolulu Heart Program. *Am Heart J* 1983; 105 (4): 674-679.
 34. Kiyohara Y, et al: Hematocrit as a risk factor of cerebral infarction: long-term prospective population survey in a Japanese rural community. *Stroke* 1986; 17 (4): 687-692.
 35. Gaisbock F: Die Bedeutung der Blutdruck messung für die Praxis. *Dtsch Arch Klin Med* 1905; 83:363-409.
 36. Dintenfass: Elevation of blood viscosity, aggregation of red cells, haematocrit values and fibrinogen levels with cigarette smokers. *Med J Aust* 1975 17;1(20):617-620.

37. Shimakawa T, Bild DE: Relationship between hemoglobin and cardiovascular risk factors in young adults. *J Clin Epidemiol* 1993; 46(11): 1257-1266.
38. Wannamethee G, Shaper AG: Haematocrit: relationships with blood lipids, blood pressure and other cardiovascular risk factors. *Thromb Haemot* 1994; 72(1): 58-64.
39. Smith S, et al: Hematocrit levels and physiologic factors in relationship to cardiovascular risk in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1994; 12(4): 455-462.
40. Guyatt GH, et al: Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview [published erratum appears in *J Gen Intern Med* 1992; 7: 423]. *J Gen Intern Med* 1992; 7: 145-153.
41. 柴田昭 : 貧血患者の問診と診察のポイント. *臨床成人病* 1998; 28(4): s377-383.
42. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Canada Communication Group, 1994: 244-255.
43. Institute of Medicine. Iron deficiency anemia: recommended guidelines for the prevention, detection, and management among U.S. children and women of childbearing age. Washington, DC: National Academy Press, 1993.

VI. 肝機能検査

1. はじめに

我が国の労働安全衛生法による年一回の定期健康診断に、1989年から40歳以上を対象として新たに肝機能検査としてAST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTPが追加された。定期健康診断の有所見率は年々高まっているが(1995年36.5%)、その中でも肝機能検査での有所見率は12.7%と高率である[1]。さらに、健康診断にはわが国全体で毎年1千万人以上もの勤労者が受診してきたが、その評価に関する報告は武田ら[2]を除きほとんどない。

ASTおよびALTは肝細胞障害の指標と考えられ、ウイルス性急性肝炎、ウイルス性慢性肝炎、過栄養性脂肪肝、アルコール性肝疾患等のほか、胆石症、肝・胆・膵の悪性腫瘍など多種の病態で異常値を呈する。 γ -GTPは胆汁鬱滞の指標で、ALPと共に「胆道系酵素」とされ、胆石症、肝・胆・膵の悪性腫瘍、閉塞性黄疸、薬剤性肝障害などで異常値を示すほか、常習飲酒で異常値を示し、アルコール摂取のマーカーでもある。いずれの検査項目も疾患特異性は低く、異常の原因を解明するためには他の検査を併用する必要がある。

本章では肝機能検査項目のうちAST、ALT、 γ -GTPの3項目に着目し、これらのスクリーニング指標としての有効性について検討した。

2. 発見すべき疾患は何か

一般に、血色素、総コレステロール、中性脂肪等の異常者については、貧血、多血症や高脂血症等の具体的な疾患名が考えられるが、AST、ALT、 γ -GTP異常は肝機能障害を示すものの具体的な疾患名を明確にすることは困難である。健康診断は職場で一定時期に集団として行われるので、発見されるべき主たる肝疾患としては慢性疾患が挙げられる。成人を対象にした職場・住民検診で、AST、ALTの異常を示す例のうち35~45%が肥満、35~45%がアルコール多飲、数%がウイルス性肝疾患であるとされている。さらに就業できる程度に健康な勤労者に一律に行う検査ということを考えれば、その目的としては、過栄養性脂肪肝、アルコール性肝疾患、肝炎ウイルス感染症の3病態に限定して差し支えないであろう[2]。健診の肝機能検査の目的疾患として肝硬変が挙げられることがある。肝硬変の有病率は上記3病態よりはるかに低く、またその原因はアルコール性肝疾患または肝炎ウイルス感染症に帰することができるので、ここでは目的疾患として肝硬変を別に取り出すことはしない。

3. 肝機能検査の有用性

平成8年の国民栄養調査によれば、BMI 26.4以上の肥満が、男性では30歳代で14.5%、40歳代で15.0%、50歳代で13.6%にみられる[3]。肥満者の約半数に脂肪肝がみられるといわれており、3病態の中で最も頻度が高い。同じ職域の別の男性約700名を対象とした調査結果でも超音波検査で19%に脂肪肝が見出されている報告[4]や、さらに別の職域の一般健康診断で14%という報告[5]があり、我々の調査結果[6]と比較的近い数値が得られている。

過栄養性脂肪肝それ自身は予後がよく[7]、食事療法と運動療法を行うことにより、比較的容易に改善がえられる。また、たとえ放置したとしても肝障害が原因となる入院や死亡には結びつかない。肝疾患としての管理よりも肥満と関連した動脈硬化性成人病（狭心症、心筋梗塞、脳血管障害など）や糖尿病の潜在例・高リスク群を発見する補助としての役割が实际的である。

先進国でのアルコール消費量が減少している中で、本邦では依然として増加傾向であり、アルコール依存症の増加が危惧されている。依存症患者の実態は明らかでないが、純アルコール換算150ml（日本酒で5合半）以上の大量飲酒者が平成8年の推計で230万人とされている[3]。日本酒換算5合以上を10年以上継続すると半数以上がアルコール性肝硬変症になるとされており、さらに飲酒を続けた場合は死亡率が高い。アルコール依存症患者では、AST異常が77%でみられたという報告があり[8]、肝障害率は高い。依存症患者472人を平均4.4年追跡した報告[9]では、死亡率が断酒例で6.0%、減量例で10.6%、大量飲酒継続例で38.5%と高く、大量飲酒者・問題飲酒者を発見し、断酒への指導を行うことは意義がある。

本邦には、HBVキャリアーが120~140万人、HCVキャリアーが170~200万人いると推定されており[3]、前者の10%、後者の過半数が肝障害進展のリスクをもっている。別の推計では、ウイルス性慢性肝炎が130万人、肝硬変が40万人、肝細胞癌が2万人とされ、HCV関連が約80%、HBV関連が約15%をしめている。C型慢性肝炎ではインターフェロン投与により約30%の症例がウイルスを排除できること、肝硬変症患者の管理の進歩、肝癌の早期発見・早期治療で予後が改善していることなどを考えると、ウイルス性慢性肝疾患患者を発見し適切な医療環境に置くことは重要である。しかし、全人口の中でのウイルスキャリアーの頻度は低く、スクリーニングの費用と利益のバランスを評価する必要がある。

4. コストからみた肝機能検査

過栄養性脂肪肝の検査としては、当然BMIが安価である。超音波検査は、設備・労力・時間などいずれの点を取ってもコストが高く、スクリーニングの手段としては採用しがたい。アルコール性肝疾患の検査としては、アンケート+問診で飲酒量を把握する、あるいはCAGE、AUDIT、久里浜式アルコール症スクリーニングテストなどで依存症など問題飲酒傾向を把握するスクリーニングが考えられる[10]。労力・時間を要するが、介入しない限り飲酒行動が変わりにくい点を考慮すると、実施回数を減

らしても有効と考えられ、コスト面でのマイナスをカバーすることができると思われる。ウイルス性肝疾患の検査としては、HBs 抗原、HCV 抗体の測定があげられる。これらの検査は酵素の測定に比べて高価であるが、頻回に測定する必要がなく（おそらく 10 年に一回も必要ないであろう）きわめて特異性が高いことを考えるとこれもコスト面でのマイナスをカバーできる可能性がある。日本肝臓学会は、肝臓癌のハイリスクグループを検出する目的で、40 才時に HBs 抗原、HCV 抗体を調べることを提唱している[11]。

AST、ALT、 γ -GTP はコストは中間的だが、これのみでは非特異的で疾患の診断に至らないことを考慮すると、年 1 回の測定を繰り返すことのコスト・効果バランスを慎重に検討する必要がある。

5. 方法の妥当性

代表的な 3 病態の発見についての我々の検討[6]では、ALT、 γ -GTP の測定は、感度が低く、特異度は比較的高い。すなわち、これらに異常があれば何らかの病的状態があると考えられるが、異常がなくても病的状態があることを否定できない。しかも、特定の疾患を診断する能力は低いといわざるを得ない。この方法で適当であるかどうかは検討の余地がある。

6. 他の方法、代替検査

過栄養性脂肪肝の検出には、この 3 検査項目は他の 2 病態と比べると感度が高かった。しかし BMI で容易に算出される肥満の感度の方が優れた点は示唆に富む。肥満に高率に超音波上脂肪肝が検出されるが、超音波上脂肪肝があっても血液肝機能検査には異常がないことは、臨床上しばしば経験することである。狭義の脂肪肝は、ALT 等の肝機能検査の異常を伴うとの見解もあり、今回の ALT の脂肪肝に対する感度が 35.8%と低値なのは脂肪肝の定義の影響も考えられる。我々の成績では脂肪肝 418 名の中で 240 名（57%）が今回の 3 種の肝機能検査に異常がなかった。

元来、AST、ALT は肝細胞障害の程度の非特異的な指標なので、個々の肝疾患の鑑別診断は困難であり、個々の肝疾患のスクリーニング検査法として評価する意味を再度考慮する必要がある。

多飲酒の基準として、アルコール性肝障害の診断基準（文部省研究班）の常習飲酒家（日本酒換算毎日 3 合以上）の基準を採用しており、過小評価しやすい自己申告に基づいただけでなく看護婦の問診により訂正しているため、多飲酒の診断に関する信頼度は高いと考えられる。

多飲酒に関する諸外国の研究では γ -GTP は多飲酒のマーカーとして評価する報告も多いが必ずしも優れていないという報告も多数あり[12-18]、その感度も 36%程度から 69%と報告されている。また、AST、ALT に関しても多飲酒に関しては感度が

低く、ASTのみでは35%、ALTはさらに低いという方向もある[18]。多飲酒の非肥満群での γ -GTPの敏感度は、他の2項目より高いが20%と低く、アルコール摂取によって γ -GTPが誘導されない non-responder の存在が無視できない。日本では殆ど検査されていない CDT(carbohydrate-deficient transferrin)では高い敏感度、特異度を示した報告[18]もあり、著しく異なっている。肥満を合併した多飲酒群は、非肥満群と比べると肥満による脂肪肝の影響も考えられ、敏感度が上昇するが特異度が低下し γ -GTPのアルコール特異性も目立たなかった。従って、アルコール関連検査である γ -GTPの多飲酒スクリーニングに関する有効性は低かった。これら3検査項目を比較すると、ASTは3病態でALTに比べ特異度がやや高いものの敏感度が低く、他方 γ -GTPの多飲酒の敏感度がASTやALTに比べ高いという特殊性もなく、スクリーニング項目としての意義は小さいと考えられる。本研究では多飲酒を飲酒歴の問診に基づき定義したため、問診の有効性に関しては言及できない。

しかしながら、アルコール関連疾患（肝炎や依存症）の前提として多飲酒があるので、むしろ SMAST のような飲酒歴の問診、CAGE や AUDIT などの依存症・問題飲酒のスクリーニングの方が γ -GTP 等の肝機能検査よりアルコール関連疾患（肝炎や依存症）のスクリーニングには優れている[17]可能性がある。

ウイルス検査の費用と肝炎、肝硬変、肝臓という結果の重大さを考えると、AST、ALT、 γ -GTP 検査によりB型、C型のウイルス感染を発見することはこれらの検査の最も重要な役割であろう。しかし、本研究の結果は最も高いHCVに対するALTでも敏感度は50%に達しなかった。

HBs 抗原の陽性者の約90%は肝機能が正常なキャリアであるので、HBs 抗原はB型慢性肝炎の診断の指標としての効率が悪い。一方、HCV抗体については陽性者の80%が血中にウイルスが存在し、そのうち50%以上がALT異常の慢性肝炎患者との報告もある。肝硬変・肝臓のハイリスクグループであり、医療環境に置くことによる利益が大きいことを考慮すると、採用時およびその後10年に一回程度のウイルスマーカー検査を実施することがより有効である可能性がある。

7. 改善のための提案

アルコール性肝疾患については、前述したいくつかの質問紙を用いた飲酒量・問題飲酒の発見の試みを導入することが検討されるべきであろう。生化学的検査としては、CDTを γ -GTPと併用すると多飲者や依存症の発見率が高いという報告があり、これも検討に値する。ただし、いずれも頻回に繰り返す必要はないと考えられる。

肝炎ウイルスについてAST、ALT、 γ -GTP検査の敏感度の低さと早期発見の重要性から考えて、今後はむしろウイルスマーカー検査が、健診項目として選択されるべきかもしれない。無症候性ウイルス性慢性肝炎の効率的なスクリーニングのための検査項目の組み合わせについて、武田らはつぎのような推計をしている[2]。検診において最初に肝疾患歴、輸血歴、AST、ALT、 γ -GTPを調べて要精密検査群を選び出し、

2次検査としてHBs抗原、HCV抗体を検査した場合には、HBs抗原ないしHCV抗体陽性者1人を見出すのに約45,000円の費用がかかる。一方、最初からHBs抗原、HCV抗体を直接検査した場合には、HBs抗原ないしHCV抗体陽性者1人を見出す費用は約95,000円であり、これだけを見れば前者の方が経済効率はよいということになる。しかし、HBs抗原、HCV抗体の検査は一度行っておけば、たいていの場合毎年行う必要はなく、このことを勘案すれば後者の方が費用効果比が高くなる可能性があるとして武田らは付け加えている。検査項目の見直しに関連して、今後の検討に十分値する課題と考えられる。ウィルス検査により自覚症状がなく自ら医療機関を受診しない早期の時期に、肝炎ウイルス感染者を発見し、経過を定期的に追うことができれば、肝疾患による主たる死亡原因である肝硬変や肝臓癌の発生を減らすことが可能である。

8. まとめ

以上、3病態のスクリーニングに関してそれぞれ個別に評価したが、加えてこれらのいずれかを発見する目的として捉えた場合に関する検討を加えた。それぞれの有所見割合が他の集団ともほぼ等しいことから、これらを合わせても大きなバイアスをもたらさないものとする。そしてこの場合でも敏感度、特異度が低かったことはAST、ALT、 γ -GTPによるスクリーニングの有効性を再考する必要があるものとする。ちなみにアメリカ合衆国、カナダ、イギリスなどの他の先進国において、一般健康集団を対象とした肝機能スクリーニングとしてこれらの検査は行われていない[19]。一般集団を対象として肝疾患のスクリーニングを行う際には、頻度と重要性の面で本研究で取り上げた3病態に集約されることは先に述べたとおりである。3病態のなかで最も重要な問題となりうるのは肝炎ウイルス感染であろうが、これとて先に述べたように直接ウィルスマーカー検査を行う方が適切と考えられた。したがって、スクリーニング実施上の原則としてWHOが提唱している10原則[20]に照らしてみても、一般集団を対象として3病態のスクリーニングを行うこと自体の意義を再検討する必要があるものとする。

9. 文献

1. 労働省労働基準局：労働衛生のしおり。平成8年。
2. 武田和久，池田 敏：職業集団の肝検診。
3. 厚生統計協会：国民衛生の動向。1998。
4. 河合直樹，河合達雄，河合 潔：ホワイトカラーの職場における脂肪肝の検討—超音波および血液検査所見を中心に—。日消誌 1995; 92: 1058-1065。
5. Saito Y, et al : A study on fatty liver in health examination participants. Jpn J Hyg 1989; 44: 953-961。
6. 肝機能検査の有用性の検討 P21-35 産業保険研究会 職域健康診断の効果的

運用による費用効果の向上 平成 10 年 5 月.

7. 岩村健一郎：脂肪肝の臨床と予後. 日本医師会雑誌 平成 5 年; 109: 213-219.
8. Skude G and Wadstein J: Amylase, hepatic enzymes and bilirubin serum of chronic alcoholics. *Acta Med Scand* 1977; 201: 53.
9. Yokoyama A, et al : The impact of diabetes mellitus on the prognosis of alcoholics. *Alcohol & Alcohol* 1994; 29: 181.
10. 佐田勉：アルコール依存症－スクリーニング法, 早期発見法. 日本臨床特別号「アルコール関連障害とアルコール依存症」 1997; 55: 443-450.
11. (社)日本肝臓学会：(H11 年度) 肝ガン白書 平成 11 年 4 月 30 日発行.
12. Kristenson H, et al : Serum- γ -glutamyl-transferase in screening and continuous control of heavy drinking in middle-aged men. *American Journal of Epidemiology* 1981; 114: 862-872.
13. Bell H and Steensland H: Serum activity of gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT) in relation to estimated alcohol consumption and questionnaires in alcohol dependence syndrome. *British Journal of Addiction* 1987; 82: 1021-1026.
14. Chick J, et al : Mean cell volume and gamma-glutamyl-transpeptidase as markers of drinking in worker men. *Lancet* 1981; 1: 1249-1251.
15. Barrison IG and Murray-Lyon IM: Drinkwatchers—description of subjects and evaluation of laboratory markers of heavy drinking. *Alcohol & Alcoholism* 1987; 22: 147-154.
16. Latcham RW: Gamma-glutamyl-transpeptidase and mean corpuscular volume: their usefulness in the assesment of in-patient alcoholics. *British Journal of Psychiatry* 1986; 149: 353-356.
17. Vanclay F, et al: A community screening test for high alcohol consumption using biochemical and haematological measures. *Alcohol & Alcoholism* 1991; 26: 337-346.
18. Rosman AS: Utility and evaluation of biochemical markers of alcohol consumption. *Journal of Substance Abuse* 1992; 4: 277-297.
19. Advisory council on science and technology: A report on medical research and health. CABINET OFFICE, Office of Public Service and Science, London, HMSO. 1993.
20. Wilson JMG and Junger G: Principle and Practice of screening for disease. WHO, Geneva. 1968.

Ⅶ. 脂質検査

1. はじめに

コレステロールは細胞の膜成分として、また、ステロイドホルモンや胆汁酸の母体として重要な物質である。一方、高脂血症は冠動脈疾患をはじめとする動脈硬化性疾患の危険因子として認められている。血清コレステロール値は、遺伝、性、人種、年齢、食事・飲酒・喫煙などの生活習慣の影響を強く受ける。また、原発性高コレステロール血症などのほかに、肝・胆道疾患、甲状腺疾患・糖尿病など内分泌疾患、各種リポ蛋白異常、腎疾患（ネフローゼ症候群）、悪液質などの影響を受ける。

わが国では健康診断、人間ドックにおいて血清脂質検査が広く行なわれている。一般国民のコレステロールに対する関心も高く、日本動脈硬化学会は高脂血症診療ガイドラインを1997年改定し、血清総コレステロール適正域を200mg/dl未満、境界域を200～219mg/dlにするなど、きめ細かな対応を提唱している[1]。診療医、健康管理・保健に関わる医師、医療関係者にとって、血清脂質は大きな関心事となっている。

2. 健康診断における脂質検査（制度）

わが国では健康診断において血清脂質検査が広く行なわれている。労働安全衛生法、労働安全衛生規則では事業者の実施義務、労働者の受診義務が規定された上で、1989年総コレステロール、中性脂肪が、1999年1月よりHDL-コレステロール検査が指定され、雇入れ時、35歳と40歳以上の定期健康診断時、ならびに海外派遣時に検査が義務づけられている。中小規模事業場を主な対象とした政府管掌健康保険による成人病予防健康診査でも同じ項目が指定されている。老人保健法では1986年総コレステロール、1992年HDL-コレステロール、中性脂肪が40歳以上の国民健康保険加入者の基本健康診査として加えられた。また、健康保険法では保険者のサービスとして、被保険者とその家族に対して、健康診査の名称で老人保健法に基づいた健康診断が規定されている。ただし、受診は任意で、産業医の関与、事後措置の規定はない。学校保健では若年者の血清脂質値上昇が注目される中、一部の学校で試験的に集団検診の導入が試みられているが、コレステロール値と、栄養摂取状態、身体活動度、成長、性的成熟度などとの関連が十分理解されていないこと、血清コレステロール値の低下を図ることが成長障害につながる可能性があるため、一般化していない。

3. 脂質検査の目的

血清脂質検査で発見すべき疾患は高コレステロール血症、低コレステロール血症、

高トリグリセリド血症，低 HDL-コレステロール血症，高 HDL-コレステロール血症が考えられる。高コレステロール血症では二次性高コレステロール血症を発見し，その原疾患の精査を行うことも意味あることだが，わが国の総コレステロール 220mg/dl 以上の頻度は成人男性で 20～30% に及ぶことから，一次性高脂血症を発見し，生活習慣改善や薬物治療により，冠動脈疾患や脳梗塞などの動脈硬化性疾患を予防することが主目的である。日本動脈硬化学会の高脂血症診断のためのガイドラインも冠動脈疾患の危険率が 1.5 倍になる 220mg/dl を高コレステロール血症診断の基準とした。

低コレステロール血症は栄養障害のほか，肝硬変，甲状腺機能亢進症などの原因疾患が存在する場合があります，精査を必要とするが，スクリーニングテストの主目的ではないと考えられる。

血清トリグリセリド値は低値の病的意義が論じられることはほとんどなく，高値のみが問題となる。高中性脂肪血症は急性膵炎などの膵疾患との関連もあるが，主として動脈硬化性疾患との関わりで論じられることが多い。

血清 HDL-コレステロールは冠動脈疾患の危険因子としての低 HDL-コレステロール血症を発見し，動脈硬化予防策を講じることに意味がある。HDL-コレステロール高値は動脈硬化防止につながると考えられているが，原発性高 HDL-コレステロール血症の原因として CETP 欠損症によるものが多いと考えられている。現在のところ高 HDL-コレステロール血症に対して治療を行うかどうか明瞭な概念はない。

4. 診断の確かさ

高コレステロール血症，高トリグリセリド血症，低 HDL-コレステロール血症とも血清中の濃度で定義されている。日本動脈硬化学会のガイドラインでは，コレステロール正常域 200mg/dl 未満，境界域 200 から 219mg/dl，高コレステロール血症 220mg/dl 以上，高トリグリセリド血症 150mg/dl 以上，低 HDL-コレステロール血症 40mg/dl 未満と定義されているので，原則的にスクリーニング値で確定診断に近い結論が得られる。

血清コレステロール値，HDL-コレステロール値の日内変動は比較的少ないが，トリグリセリド値は食事・飲酒の影響を強く受けるので，10 時間以上の絶食後に採血し，しかも採血後直ちに測定することが望ましいが，健診などのスクリーニング検査でそれを実行することは困難である。したがって，治療を検討する場合は前日アルコールをひかえ，10 時間以上絶食を徹底したうえで再検査を実施しなければならない。

また，スクリーニング検査時たまたま高値を呈したものが，次回検査時に無介入でも低値を示すことがある（「平均への回帰」と呼ばれる現象）ので，一時点でのみ高脂血症と診断せず，経時的に検査を行なうことが必要である。

食事による影響，正常値への回帰現象を考慮するなら，検査結果そのものが診断につながるものであるから，検査の有効性（敏感度と特異度）は極めて高いものと考えてよい。

5. 脂質検査の意義

定期健康診断における血清脂質検査の妥当性を検討するに際し、真に有用と認められるには、主な対象疾患であると考えられる動脈硬化性疾患に対し、以下の3点が満たされる必要がある。

- 1) 血清脂質値が動脈硬化性疾患の発生率・死亡率、総死亡率に關与していること。
- 2) 生活習慣改善、薬物療法など、血清脂質値を改善する手段があること。
- 3) 血清脂質値を改善することが動脈硬化性疾患の発生率・死亡率、総死亡率の低下につながること。

これらの点を検討するために、既存の研究の中から血清コレステロール、HDL-コレステロールおよび、中性脂肪に関する疫学的研究結果をもとに、論じてみたい。

(1) 血清コレステロールと冠動脈性心疾患の關係

動脈硬化の成立機序は、1976年に提唱された傷害反応仮説[2]つまり、血管内皮細胞が高血圧などのため傷害を受けると、血小板、血管平滑筋細胞、マクロファージが反応して、内膜への脂質の沈着と結合織の増生、細胞増殖が起こる。この機転は本来損傷修復で、癥痕形成に当たるものだが、動脈という細い内腔臓器であるという特殊な環境のため、動脈硬化という破局現象となる。血清コレステロールは初期巣には影響を与えず、血清リポ蛋白異常がなくても、動脈硬化巣に脂肪が沈着するといわれる。一方、過剰のコレステロールが血中より血管壁に供給されると、コレステロールは血管壁を構成する細胞に貪食され、血管壁にコレステロールを沈着し、動脈硬化を加速する。

血清コレステロール値が高くなれば冠動脈疾患の発生率が上昇するという事実は、Framingham Study など数多くの疫学調査が示している。冠動脈疾患による死亡率の上昇、総死亡率の上昇も示されている。以下、その中で主たるものを示す。

①Framingham Heart Study [3, 4, 5, 6]

米国マサチューセッツ州フラミンガム市の30~62才の住民約5,000人を、1949年、無作為抽出し、循環器疾患や予後の追跡調査を行ったものである。血清総コレステロール値が220mg/dlを超えると、虚血性心疾患の発生頻度が増すこと[3]、心筋梗塞には高血圧、高コレステロール血症、喫煙、耐糖能低下などが大きなリスクファクターになることが示され、冠危険因子の概念が提唱された(図1)[4]。また、後に、LDL-コレステロール値が高いと冠動脈疾患の危険率は上昇し、HDL-コレステロール値と冠動脈疾患の発生率は逆相関することが示された(図2)[5]。

4,374人、30年間の追跡調査で、50歳未満の若い人々では低コレステロールで余命を延ばすが、50歳以上では余命に關係しないことがわかった。また、長年にわたりコレステロールが低下する傾向のある人では、逆に循環器疾患などにより死亡率が上昇していた。コレステロール値の測定を続けることと、コレステロール値の説明できない低下に注意することの重要性を示した。また、コレステロール値の低下と癌の間に

強い相関は見出せなかった[6]。

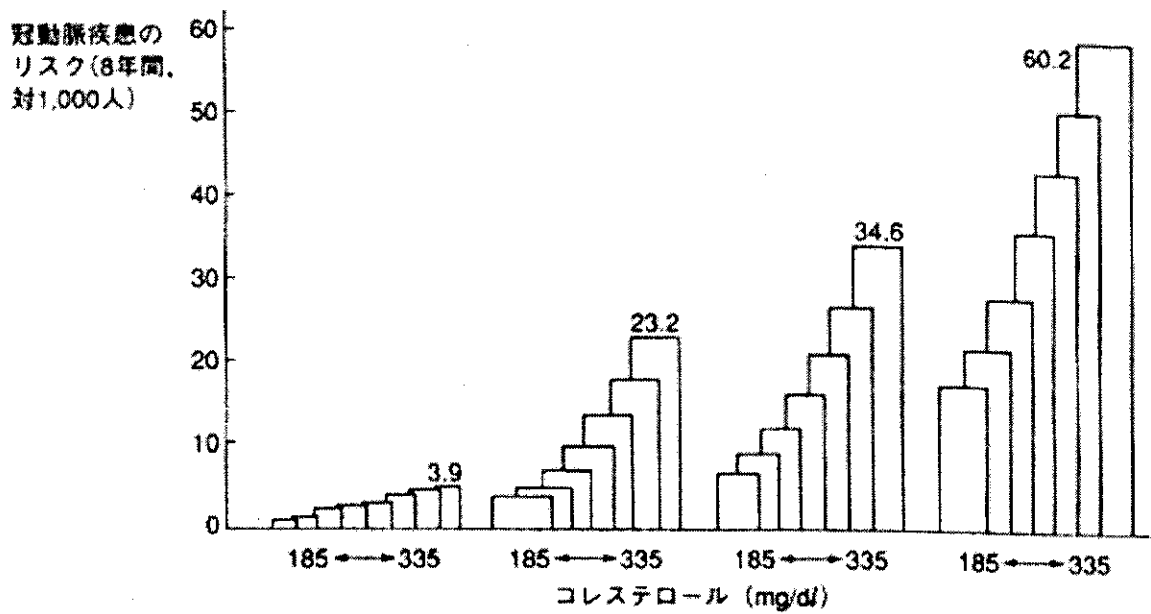


図1 コレステロール上昇によるリスクに対する他の危険因子の影響

②Seven-Country Study [7]

日、米、フィンランド、ギリシャ、イタリア、オランダ、ユーゴスラビアでの比較研究で、食事脂肪摂取の多い国で血清総コレステロール値が高く、冠動脈疾患の死亡率が高かった。

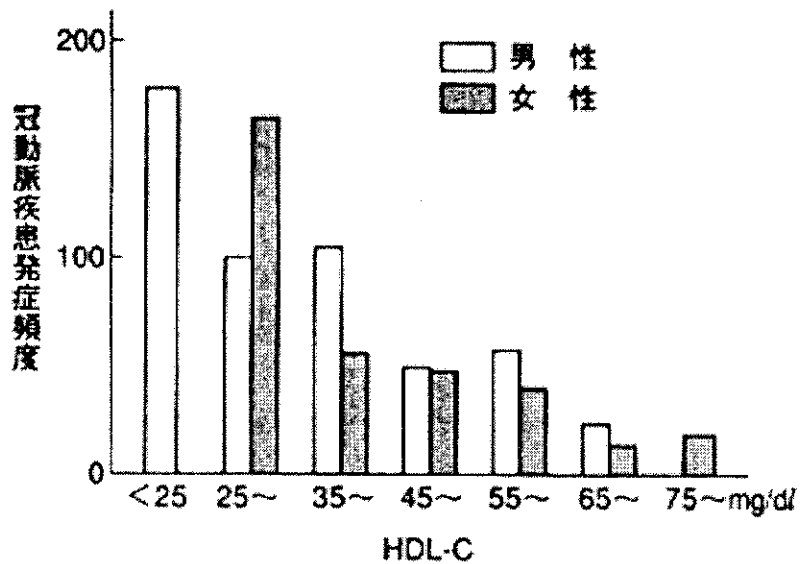


図2 HDL-コレステロール値と冠動脈疾患発症頻度の関係

③MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) [8,9,10]

35歳~57歳の約36万人の男性を対象に6.9年間追跡調査を行った大規模調査である[8]。血清総コレステロール値が220mg/dl以下でも、低ければ低いほど冠動脈疾患による死亡率が低かった(図3)[9]。

しかし、血清コレステロール値が最低の層に、癌死亡率の有意な増加が追跡調査を

開始して初期の年度にみられ、その後、徐々に減弱した。血清コレステロールの低値と癌の相関性は、潜在性の癌の血清コレステロール値に及ぼす影響の結果と考えられた[10]。また、コレステロール値 160mg/dl 以下の高血圧群で脳出血の頻度が高いため、総死亡率は総コレステロール値 160~180mg/dl で最低であった(図4)[9]。

④Whitehall Study
[11, 12]

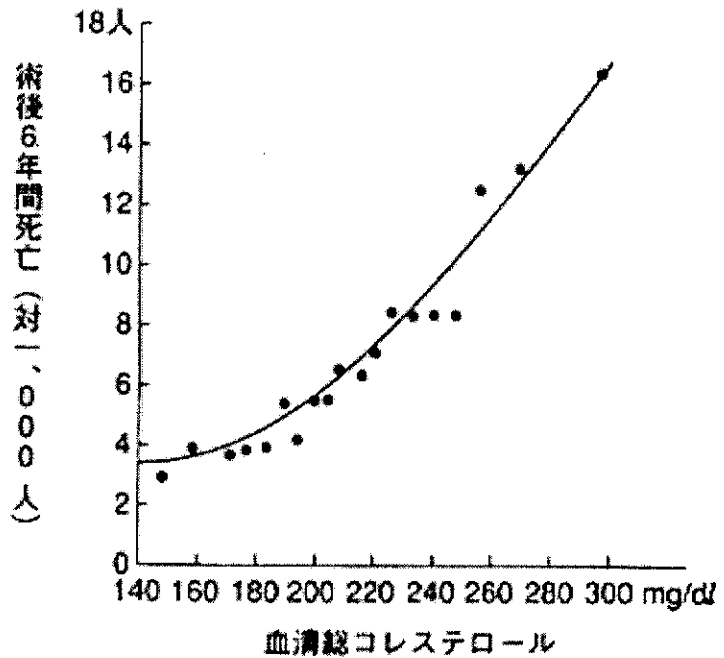


図3 血清総コレステロールと冠動脈疾患死の関係

英国国家公務員の20年間追跡調査で、120mg/dl 以下から 330mg/dl 以上に至るまで血漿総コレステロール値の上昇に伴って冠動脈疾患死亡率が上昇していた[11]。

血漿総コレステロール値低値群で総死亡率、癌死亡率がやや高値であった。呼吸器疾患死亡率はコレステロール値と逆相関した。ただし、呼吸器疾患、体重減少、職業的地位、婚姻状態などがコレステロール値と死亡率の両者に関連していた。それらの因子で補正すると、低コレステロールによる死亡率の上昇とみえたものの大部分は他の諸因子に影響されたものであった[12]。

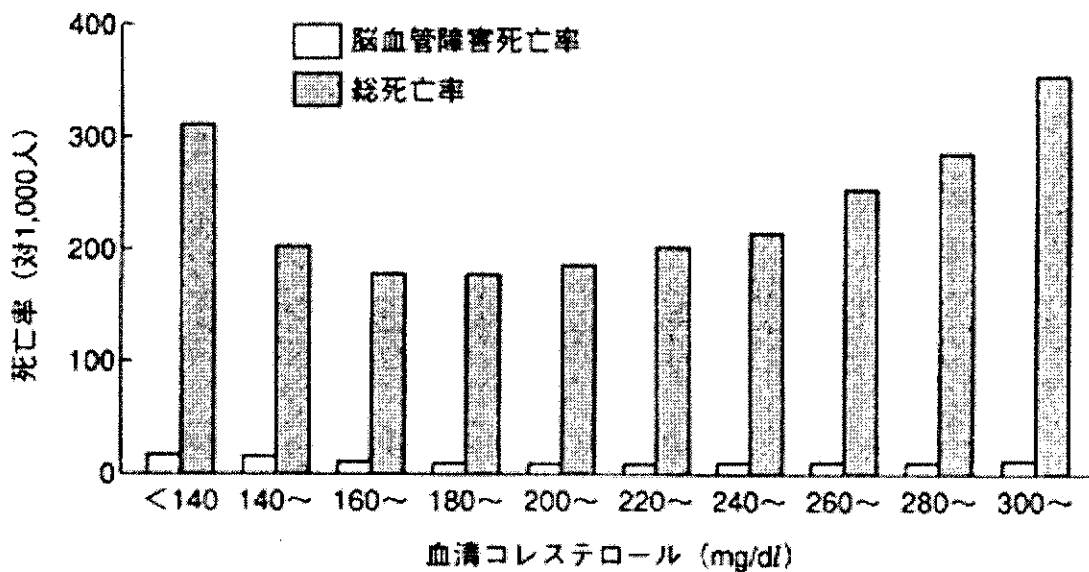


図4 MRFITにおける総コレステロール値と総死亡率、脳血管障害死亡率の関係

⑤久山町の研究[13]

血清コレステロール値と冠動脈疾患との有意な関係は得られなかった。農村地帯で心筋梗塞の例数が少なかったためと考えられている。