

⑥厚生省原発性高脂血症調査研究班：1987年度研究報告書[14]

欧米の調査と同様に、血清総コレステロール値、LDL-コレステロール値と冠動脈疾患の合併率と相関し、HDL-コレステロール値と冠動脈疾患とは逆相関していた。脳血管障害の合併率は血清コレステロール値の増加とともに増えるが、冠動脈疾患ほどの相関はなかった。血清トリグリセリドは冠動脈疾患、脳血管疾患のどちらとも有意な関係になかったが（図5）、家族性高コレステロール血症においては、150mg/dl以上の群で冠動脈疾患合併率が約3倍の高値を示していた。

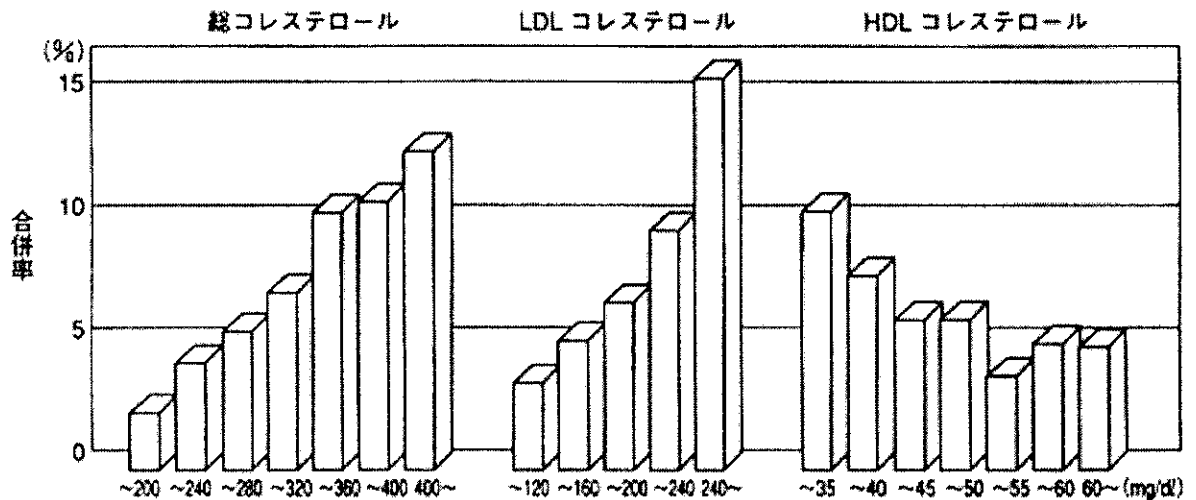


図5 コレステロール値と虚血性心疾患の発症頻度

⑤Lipid Research Clinics Trial[15]

冠動脈疾患のない場合には、血清コレステロール値は 240mg/dl 以上で死亡率が増すが、冠動脈疾患の既往がある場合には 200mg/dl 未満でもすでに倍以上の死亡率になっており、しかも、200mg/dl を超えると、再発死が急速に増している。

(2) 生活習慣改善、薬物療法と血清コレステロール値、冠動脈性心疾患の発生率、死亡率との関係

日常生活習慣、特に食習慣と血清脂質値、冠動脈疾患との関連は、カリフォルニア、ハワイ在住の日系人と日本人との比較で理解できる[16]。日系人においては総脂肪摂取量、特に飽和脂肪酸の摂取量が日本人より多く、冠動脈疾患死亡率が米国人の値に近づいている。また、日本人の場合も脂肪摂取量の増加が進み、血清コレステロール値が上昇している。厚生省第3次、第4次循環器疾患基礎調査で、220mg/dl を基準に日本人における高コレステロール血症の割合は、1980年から1990年の10年間に倍増していた[17]。一方、米国では1960年以降、血清コレステロール値の減少と冠動脈疾患の死亡率が減少している。この間にHMG-CoA還元酵素阻害剤など効力の高い抗高脂血症剤が開発されたが、脂肪摂取量の減少など、生活習慣の変化が貢献していると考えられている。

日常生活習慣の改善、薬物療法により血清コレステロール値を低下させた時、冠動脈性心疾患の発生率、死亡率を低下しうることは、最近多くの疫学調査で証明されつ

つある。

1) 生活習慣改善による冠動脈疾患の発生率・死亡率の抑制

①National Health and Nutrition Examination Survey

米国国民健康栄養調査(1960年当時国民健康調査)で1960年から1991年まで4回行った国民調査では、全体で15mg/dlの血清総コレステロール値の低下が示された[18]。この減少はHDL-コレステロール、VLDL-コレステロールの減少ではなく、LDL-コレステロールの減少によるものであった。1963年から1990年の間の米国における冠動脈性心疾患の死亡率は59%減少し、主として生活習慣の変化がその減少に大きく関与したと考えられている。

②Oslo Trial [19]

ノルウェーの高脂血症(平均総コレステロール値320mg/dl)、高脂肪摂取(総カロリーの44%)を有する喫煙者に対し食事指導を行ない、総コレステロール値を13%低下させ、冠動脈疾患の発生を47%抑制した。

③St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS) [20]

66歳未満の冠動脈疾患男性で食事療法を単独で行った群と、食事療法と薬物療法(コレステラミン)を併用した群の比較を行った。食事療法単独群では総コレステロールが14%低下したのに対し、薬物療法併用群では25%低下した。また、平均冠動脈径でみた冠動脈病変進展抑制も単独群より併用群の方がまさり、食事療法の限界が示された。

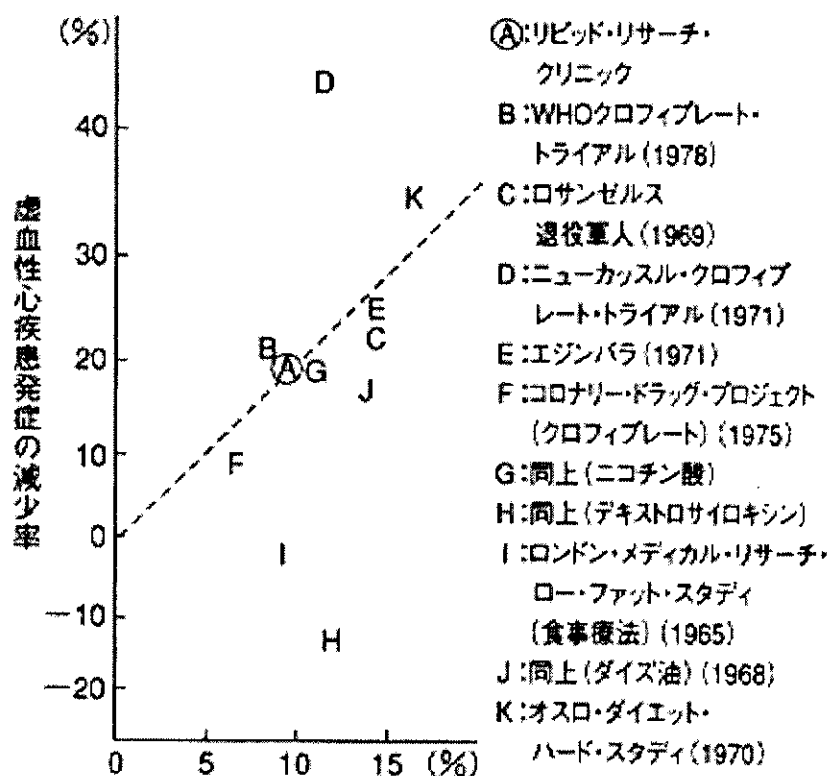


図6 血清総コレステロール値と虚血性心疾患発症率との関係

④Lifestyle Heart Trial [21]

症例は48例と少ないが、食事、運動、禁煙などの生活習慣改善群と対象群で血清コレステロール値の低下は24%と5%で有意さが認められ、冠動脈造影による冠動脈硬化病変の退縮例は82%と42%で有意差が認められた。

2) 薬物療法による冠動脈疾患の発生率・死亡率の抑制

⑤The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial [22]

コレステラミン投与群で、プラシーボ投与群に比し、血清総コレステロール値を13.4%低下させ、心筋梗塞死が24%、非致死性心筋梗塞が19%減少した。

世界の冠動脈疾患の一次予防、二次予防試験の結果をまとめると、血清コレステロール値が10%低下すると、冠動脈性心疾患の発生率が20%低下するという回帰直線を提示した(図6)。

⑥Helsinki Heart Study [23]

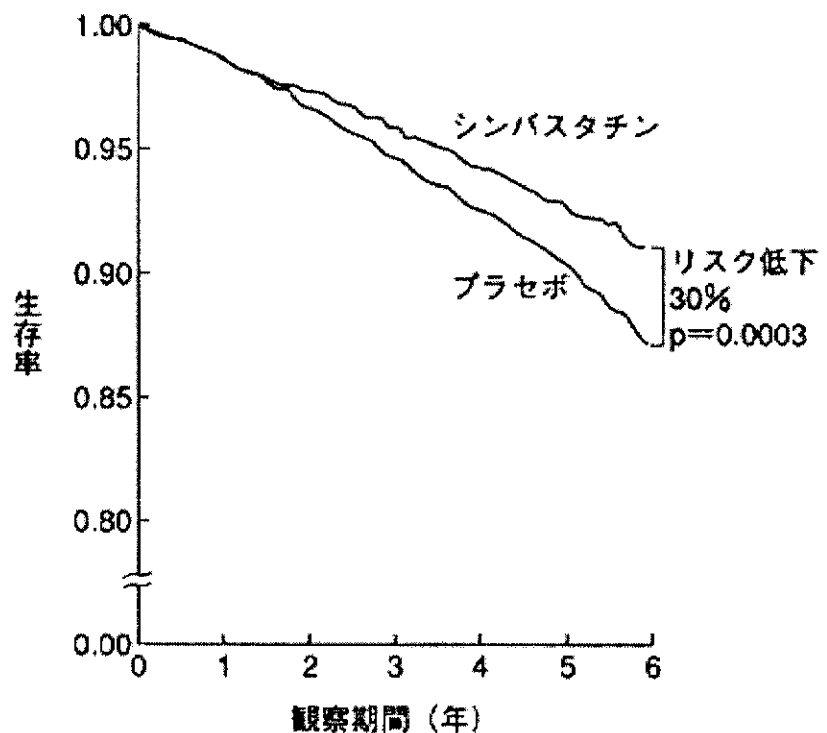
クロフィブラート系薬剤のジェムフィプロジルを6年間投与し、HDL-コレステロールの増加、心筋梗塞の発生率の低下をみたが、総死亡率の低下は認められなかった。

⑦WHO Clofibrate Primary Prevention Study[24]

冠動脈性心疾患の既往のない30~59歳の男性15,745例を対象に、コレステロール高値クロフィブラート投与群で総コレステロールが9%低下し、非投与群に比し、非致死性心筋梗塞の発生率は25%低下したが、総死亡率は上昇した。

(3) 薬物療法と総死亡率との関係

近年 HMG-CoA 還元酵素阻害剤が開発され、薬物療法による総死亡率の改善効果がようやく明らかにされつつある。冠動脈疾患の既往を有する高コレステロール血症患者の再発抑制の視点でみたものと、冠動脈疾患の既往のない高コレステロール血症患者の冠動脈疾患の



初発抑制の視点でみたものと 図7 Kaplan-Meier法による6年間の生存曲線がある。前者は冠動脈疾患の3次予防であり、後者はその一次または二次予防となるが、前者を二次予防試験、後者を一次予防試験と表現されることが多い。

①4 S Study [25]

冠動脈性心疾患の既往を有する高コレステロール血症患者4,444例に対し、シンバスタチンを無作為二重盲検法により投与。総コレステロールが25%、LDL-コレステロールが35%、トリグリセリドが10%低下し、HDL-コレステロールが8%上昇し、5.4年間の総死亡率はプラセボ群に比し30%低下した(図7)。冠動脈イベント発生率(37%低下)、冠動脈疾患による死亡率(42%低下)も有意な低下を示したが、心血管

疾患以外の原因による死亡は有意差がなかった。

性別・年齢別解析では女性や 60 歳以上の高齢者でも，冠動脈イベント，総死亡率の低下が認められた。

②WOS Study [26]

心筋梗塞の既往のない男性高コレステロール血症患者 6,595 例に対し，プラバスタチンを無作為二重盲検法により投与。総コレステロールが 20%，LDL-コレステロールが 26%，トリグリセリドが 12%，低下し，HDL-コレステロールが 5%上昇した。冠動脈疾患による死亡率は 31%低下し，非致死性心筋梗塞も 31%低下した。総死亡率もプラセボに比し，22%低下したが， $p=0.051$ でわずかに有意差を示せなかった（図 8）。

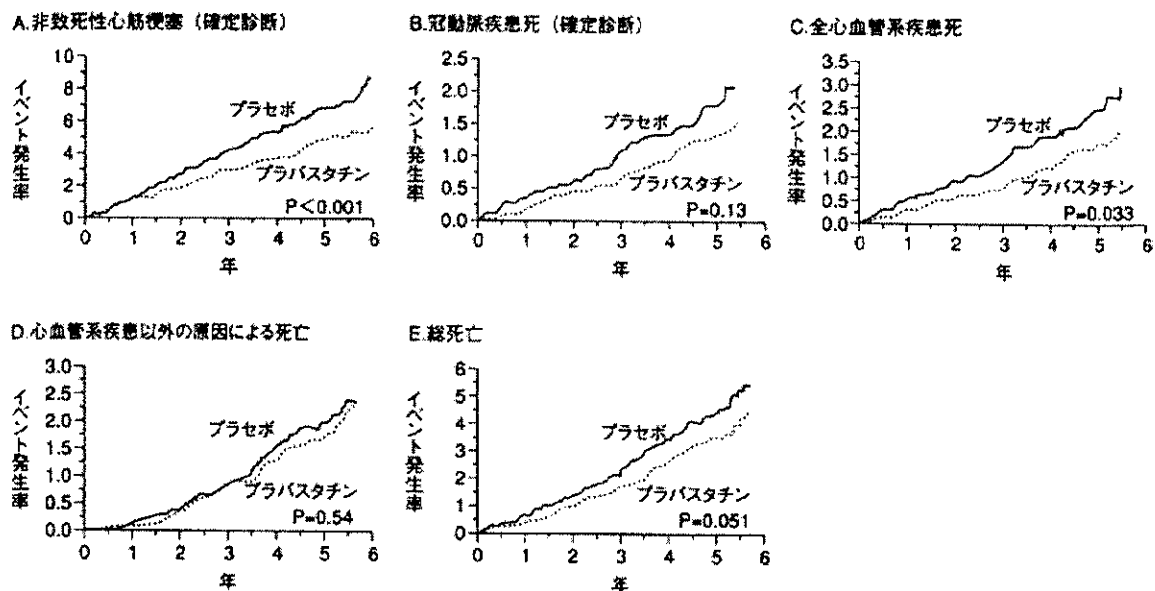


図 8 Kaplan-Meier 法による治療群別の非致死性心筋梗塞（確定診断）A、冠動脈性疾患（確定診断）B、全心血管系疾患死C、心疾患系疾患以外の原因による死亡D、総死亡率E

③ LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) Study [27]

オーストラリア，ニュージーランドで行われたプラバスタチンによる冠動脈疾患再発抑制試験で，WOSスタディーより低いレベルの血清総コレステロール値（155～271mg/dl）の対象者 9,014 名で，冠動脈疾患による死亡，すべての心筋梗塞，総死亡が薬剤投与により抑制された。

（4）血清トリグリセリドと冠動脈疾患との関係

血清トリグリセリド値と冠動脈疾患との関係は，多くの疫学調査で単相関でみた場合は相関が認められるが，HDL-コレステロールのように独立した動脈硬化の危険因子かどうかはまだ結論が出ていない。Framingham Study でも，当初は高中性脂肪血症のみでは独立した危険因子にはなりえないとしたが[3]，追跡調査で，閉経後の女性においては独立した危険因子であることを示した[29]。また，原発性高脂血症調査研究班が行った疫学調査では血清中性脂肪は虚血性心疾患と脳血管障害のどちらに対し

ても合併率と有意な関係になかった[30]。しかし、第二次調査で家族性高コレステロール血症においては中性脂肪が高いほど虚血性心疾患の合併率が高いことが示された[14]。

高トリグリセリド血症の成因は極めて多様であり、カイロミクロンが増加するⅠ型、Ⅴ型高脂血症では急性膵炎を合併することが多く、超低比重リポ蛋白（VLDL）およびその代謝過程で生じるレムナント様蛋白が増加するⅣ型、Ⅱb型、Ⅲ型高脂血症で冠動脈疾患と関係があることが指摘されている。Helsinki Heart Study [23] ではフィブラート系薬剤であるジェムフィブロジル投与で総コレステロール 11%低下、HDL-コレステロール 10%増加に比し、トリグリセリドが 43%低下し、総死亡率は有意差がなかったものの、冠動脈疾患の発生が 34%減少した。この研究では他の脂質に比べトリグリセリドの変化が大きく、トリグリセリドの冠動脈疾患との関係が示唆された。

高トリグリセリド血症と冠動脈疾患との間に関連性が示唆されながら、一定の評価が得られていない理由としては、採血前の絶食が徹底できず、食事の検査結果への影響が大きいこと、高トリグリセリド血症の成因が極めて多様であることが考えられる。したがって、高トリグリセリド血症を発見したとき、治療の必要な状態かどうか見極める必要がある。また、高トリグリセリド血症の治療は、基準値 150mg/dl を超えれば直ちに開始するのではなく、前日のアルコール飲用の禁止、10 時間以上の絶食後に再検査を行ない、冠動脈疾患のリスクの高い者のみに薬物治療を行うべきである。

スクリーニング検査におけるトリグリセリド検査の意義は冠動脈疾患との明確な関連という観点では意義が薄く、今後の疫学的な検討を要する。しかし、総コレステロールは「高いこと」、トリグリセリドは「高くすること」が問題といわれるように、生活習慣評価の指標に利用できる効用がある。

（５）血清 HDL-コレステロール検査と冠動脈疾患の関係

HDL-コレステロールは泡沫細胞からのコレステロールの引き抜き作用と LDL-コレステロールの酸化抑制作用を有し、抗動脈硬化作用があると考えられている。また、疫学的にも HDL-コレステロールと冠動脈疾患の発生率が逆相関することは Framingham Heart Study [5] や厚生省原発性高脂血症調査研究班 1987 年度研究報告 [14] などで示されている。

現在 HDL-コレステロールのみを増加させることをねらった薬剤はない。したがって、治療による HDL-コレステロールの低下は、総コレステロール、あるいはトリグリセリドを低下させるときに付随して生じるものである。ジェムフィブラートを使った Helsinki Heart Study [23] でも HDL-コレステロールの 10%の上昇が認められ、冠動脈疾患発生率が 34%減少した。4S Study [25]、WOS Study [26] でも HDL-コレステロールの上昇が認められた。

（６）血清脂質検査の意義に関する考察

高脂血症は動脈硬化性疾患、特に冠動脈性心疾患の危険因子であり、食事、運動な

どの生活習慣の改善や薬物治療により、血清脂質値の改善が可能であり、その結果、冠動脈性心疾患の発生率、死亡率が減少することが多くの疫学調査で示された。血清脂質の低下による冠動脈狭窄の進展の抑制も数多く報告されている。血清脂質低下による冠動脈性心疾患の危険性を低減することは多くの研究で示されたが、総死亡率の低下は示されなかった。中でも、WHO Clofibrate Primary Prevention Study では、血清脂質低下により非致死性心筋梗塞の発生率は低下したが、心疾患以外の死亡率、ならびに総死亡率が上昇した[24]。血清脂質低値による悪性腫瘍など非虚血性疾患の死亡がふえる可能性、薬剤による副作用の出現などを考えなければならない。

薬物療法による総死亡の抑制は、1994年、4S Studyで冠動脈性心疾患の既往を有する者の再発抑制試験として初めて明らかにされた[25]。その後、1998年LIPID Studyでも同様の結果が示された[27]。心筋梗塞の既往のない高脂血症者に対する初発抑制試験は再発抑制試験に比べ、冠動脈性心疾患の発生頻度が少ないだけ、効果の判定が困難とされたが、1995年WOS Studyで、有意レベルには至らなかったが、総死亡の抑制が示された[26]。以上より、総コレステロール値測定は、冠動脈疾患の抑制のためのスクリーニング検査として有用と考えられるが、わが国における厳密な介入研究はなく、冠動脈疾患死が日本の数倍の米国、英国、オーストラリアなどでの研究をもとにしており、わが国では有用性があるにしても、その有用度は欧米におけるよりも低いかもしれない。

HDL-コレステロールとトリグリセリドは、その冠動脈性心疾患の危険因子として意義が総コレステロールよりも弱いので、定期的な測定は必要性が少ないかもしれない。ただし、その両者を測定することにより、動脈硬化により直接的に作用するLDL-コレステロールを算出することができる。また、この両者は肥満、喫煙により変動する要素があるので、生活習慣改善の動機づけには役に立つ。

6. 血清脂質スクリーニングの対象年齢

血清脂質スクリーニングの対象者の年齢であるが、Framingham Studyでは30～62歳[3]、MRFITでは35～57歳[8]を対象としており、他の多くの研究もそれに近い中年の対象者を選んでいて、高齢者、小児、若年者については十分な考察が行なわれていない。小児では治療による副作用の出現が強い可能性があり、コレステロール低下の長期予後が不明である。女性では閉経期以前の冠動脈疾患の発生は少なく、エストロゲンによる保護効果がある。65歳以上75歳まで血清脂質高値は冠動脈性心疾患の危険因子であるが、女性では65歳までに、男性ではそれ以前に血清コレステロールレベルはプラトーに達する。以上より、The U.S. Preventive Services Task Force (Second Edition, 1996) [31]では男性は35～65歳、女性は45～65歳を血清脂質スクリーニングの対象とし、65～75歳ではケース・バイ・ケースで、喫煙、高血圧、糖尿病の危険因子を有する場合は利益があるかもしれない、75歳以上では冠動脈性心疾患危険性の予測の指標にならないとしている。また、若い世代では、生活習慣の変更を刺激する

効果はあるかもしれないが、生活習慣の変更は全ての人に必要なことで、スクリーニングの適応はないとしている。定期的なスクリーニングはコレステロールが上昇する時期に必要で、頻度は5年毎でよいが、低リスクの対象ではより長い間隔でもよいかもしれないとしている。

7. 血清脂質検査の問題点

検査の侵襲性は、血液生化学検査が他に含まれるなら、採血量はふえず、受検者の負担にはならない。血清中性脂肪値は空腹時採血、厳密には検査前1週間、少なくとも前日の飲酒の禁止も要求されるが、空腹時採血は受診者に負担をかけるとともに、一般の健診では厳密にまもることが困難である。したがって、得られる測定値の信頼性は低いと考えられる。

総コレステロール値、トリグリセリド値、HDL-コレステロール値に関する診断基準がガイドラインにより明示されているが、それぞれの高値を示すものも、成因、病態、合併症により薬物療法の適応になるかどうかは症例ごとに検討されなければならない。基準値が存在することによって、それを超えるものをすべて薬物治療の適応とする安易な考えを生む危険性がある。

8. その他の検査法

治療の必要な者はLDL-コレステロールの測定やリポ蛋白分析が必要である。LDL-コレステロールは総コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリドから概算することができるが、経済的条件が満たされるなら、LDL-コレステロールを直接測定した方が有意義であるかもしれない。筆者らの調査では、既に健康管理の指標としてLDL-コレステロールを採用している事業所も存在する。

動脈硬化をより直接的に見るには、冠動脈撮影、血管内内視鏡、血管壁の組織検査が考えられるが、侵襲性が高いだけでなく、既に存在する血管病変を検出するものであるため、心筋梗塞の一次予防につながらない。心エコー、心筋シンチグラムは侵襲性は少ないが、既に生じた心筋虚血を検出するものであるため、一次、二次予防につながらず、高価であり、スクリーニング検査には適さない。安静時心電図は心筋虚血が発生した後に変化が見られ、一次予防に利することはできないが、二次予防には役立ち、侵襲性はほとんどなく、比較的安価に検査を行えるので、スクリーニング検査の候補になる。ただし、冠動脈疾患の検出感度は高くなく、擬陽性を生じることも多い。また、健康診査実施時に場所、時間、人手を要する。心電図検査については、他章で論ずる。冠動脈疾患の危険因子である喫煙、糖尿病、高血圧もスクリーニング対象となる。喫煙、食事などの問診は、それに関する生活習慣指導をシステム化しておけば、有用と思われる。血糖、尿糖、血圧測定に関しては、他章に譲る。

9. まとめ

高脂血症は冠動脈疾患の危険因子であり、生活習慣改善や薬物療法により血清脂質値の改善ができ、致命的・非致命的冠動脈疾患の発生率を低下させることができる。そして、心筋梗塞既往者において、薬物治療による冠動脈疾患死亡率だけでなく、総死亡率の低下が示された。The U.S. Preventive Services Task Force (Second Edition, 1966) では、中年男女における血清コレステロールのスクリーニングの意義が認められたが、日本人を対象とした厳密な介入研究が行なわれていない。スクリーニングの妥当性は考えられるが、わが国では冠動脈疾患の発生頻度が低いことから、その有用性は欧米におけるより低いかもしれない。健康診査において、脂質検査は一般に行なわれているが、スクリーニング対象年齢や、検査頻度については検討の余地があると考えられる。

10. 文献

1. 日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会:日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会報告(1)高脂血症診療ガイドライン, 1. 成人高脂血症の診断基準, 治療適用基準, 治療目標値. 動脈硬化 1997; 25: 1-34.
2. Ross R, Gloms JA: The Pathogenesis of atherosclerosis. N Eng J Med 1976; 295 : 369.
3. Kannel WB, et al: Serum Cholesterol, lipoprotein, and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Intern Med 1971; 74 : 1.
4. Kannel WB: High-density lipoproteins : epidemiologic profile and risks of coronary artery disease. Am J Cardiol 1983; 52: 9B-12B.
5. Gordon T, et al: High Density Lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. Am J Med 1997; 62: 707.
6. Anderson KM, Castelli WP, Levy D: Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham Study. JAMA 1987; 257: 2176-2180.
7. Keys A, ed.: Coronary heart disease in seven countries. Circulation 1970; 41 (Suppl 1) .
8. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Multiple risk factor intervention trial : Risk factor changes and mortality results. JAMA 1982; 248: 1465-1477.
9. Martin MJ, Hulley SB, et al: Serum Cholesterol, blood pressure, and mortality : Implications from a cohort of 361,662 men. Lancet 1986; 2: 933-966.
10. Shervin RW, Wentworth DN, Cutler JA, et al: Serum Cholesterol and the risk from cancer in men. JAMA 1987; 257: 943-948.
11. Shipley MJ, Pocock SJ, Marmot MG: Does plasma Cholesterol concentration predict mortality from coronary heart disease in elderly people ? 18 year follow-up in Whitehall Study. Br Med J 1991; 303: 89-92.

12. Davey Smith G, Shipley MJ, Martin MG, Rose G: Plasma Cholesterol concentrations and mortality : the Whitehall Study. JAMA 1992; 267: 70-76.
13. 上田一雄：高血圧の合併症と長期予後—日本人の特徴. 医学のあゆみ 1984; 130: 962-966.
14. 垂井清一郎：厚生省特定疾患「原発性高脂血症」調査研究班, 昭和 62 年度研究報告書, 1990.
15. Pekkanen J, et al: Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. N Eng J Med 1990; 322: 1700-1707.
16. Syme SL, et al: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California : Introduction. Am J Epidemiol 1975; 102: 477-480.
17. 厚生省循環器疾患基礎調査班成績 (尻前照雄班長) 1993.
18. Jhonson CL, et al: Declining serum total cholesterol levels among US adults. JAMA 1993; 269: 3002.
19. Hjerman I, Velve Byre K, Holme I, et al: Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomized trial in healthy men. Lancet 1981; 2: 1303-1310.
20. Watts GF, Lewis B, et al: Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS) . Lancet 1992; 339: 563-569.
21. Ornish D, et al: Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? Lancet 1990; 336: 129-133.
22. Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results : I . Reduction in incidence of coronary heart disease. II . The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA 1984; 251; 351-364, 365-374.
23. Frick MH, et al: Helsinki Heart Study ; Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dislipidemia : safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Eng J Med 1987; 317: 1237-1245.
24. Oliver MF, Heady JA, et al: A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the committee of principal investigators. Br Heart J 1978; 40: 1069-1118.
25. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-1389.
26. Shepherd J, et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Eng J Med 1995; 333: 1301-1307.

27. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with Pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Eng J Med* 1998; 339: 1349–1357.
28. Castelli WP: The triglyceride issue: A view from Framingham. *Am Heart J* 1986; 112: 432–437.
29. 垂井清一郎：厚生省特定疾患「原発性高脂血症」調査研究班，昭和 61 年度研究報告書。1987: 22–24.
30. The U. S. Preventive Services Task Force: Guide to Clinical Preventive Services (Second Edition) Screening for High Blood Cholesterol and Other Lipid. 1996.

VIII. 血糖, ヘモグロビンA1c

1. はじめに

糖尿病では、血糖値(血液中のブドウ糖濃度)が慢性的に高い状態にある。血糖を下げるホルモンであるインスリンの分泌が悪い、という遺伝的因子に、肥満・運動不足などの環境因子が加わることにより、インスリン非依存性糖尿病(Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus, NIDDM)は発症する[1]。

高血糖が続くと尿糖が出るようになるが、初期には全く自覚症状がない。しかし、この状態を放置しておくと、口渇・多飲・多尿・倦怠感などの症状が現れ、さらに全身にさまざまな合併症を引き起こす。これがNIDDMの自然史である(図1)。

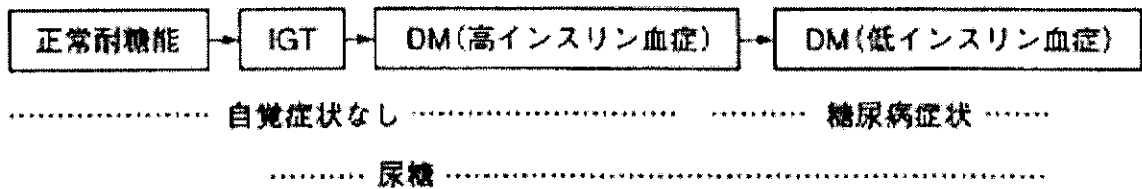


図1 NIDDMの自然史

慢性的な高血糖そのものがインスリン分泌や作用不全を加速させ、糖代謝を悪化させることを「糖毒性(glucose toxicity)」と言い、病態生理学的にも高血糖を速やかに改善する重要性が指摘されている[1,2]。

NIDDMを招く高血糖を発見する方法として、尿糖, 血糖, ヘモグロビンA1c(HbA1c), 経口ブドウ糖負荷試験(Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)などがある

2. スクリーニングテストの評価

(1) 発見すべき疾患

わが国では全糖尿病のうち98%がNIDDMであり、インスリン依存性糖尿病(Insulin Dependent Diabetes Mellitus, IDDM)はわずかにしか過ぎず、特に40歳以上の殆どはNIDDMとされている[3]。そこでNIDDMを見つけ、然るべき保健指導を行なうことが、職域における健診の責務と考えられる。

1996年に厚生省が行った患者調査(医療機関を対象とした、ある1日の受診者数)によれば、糖尿病患者は237万人と推測されている[4]。人口を1億2千万人とするとおよそ国民50人に1人の割合となる。また同省の国民生活基礎調査によると、糖尿病の有病率(人口1,000人対)は1960年には1,000対1未満であったものが、1995年には14.6にまで増加している[4]。

NIDDMの発症過程は、正常耐糖期, 耐糖能異常(Impaired Glucose Tolerance, IGT)期, 高インスリン血症を伴う糖尿病期, 低インスリン血症を伴う糖尿病期, の4期に分け

られる[5]。血糖値が高い糖尿病期も、初期はインスリンの分泌がまずまず保たれているが、次第に膵臓のβ細胞が疲弊し、インスリンの分泌量が減ってくる。糖尿病症状が現れるのはこの頃である(図1)。

糖尿病期で発見することはもちろん重要である(インスリン分泌能がある程度保たれている時期の発見であれば、なお良い)が、糖尿病は見つかった時点ですでに10~20%に糖尿病性合併症が出現している[6]とされ、またNIDDMは初期に自覚症状がないために、診断時には発症からすでに4~7年経過しているともいう[6]。

糖尿病の恐ろしさはその合併症にある。糖尿病性合併症は大きく、細小血管症(Microangiopathy)と大血管症(Macroangiopathy)に分けられる。前者には、神経症、網膜症、腎症がある。1997年に失明した16,000人のうち10,000人は糖尿病性の網膜症・白内障・緑内障がその原因であった。同様に、同年に血液透析を必要とした30,000人のうちその三分の一は糖尿病性腎症に由来した[7]。

大血管症には狭心症、心筋梗塞のような虚血性心疾患、脳血管障害、末梢血管障害による間歇性跛行、下肢循環不全による壊死・切断などが含まれる。いずれも当初は軽い耐糖能異常から始まっていたはずであり、それに気づかなかつたり、あるいは診断を受けても放置したりしていたために生じたものである。

慢性疾患である糖尿病は、放置しておくこのように予後は極めて不良であり、糖尿病が診断されずにいることは重大な問題である。

合併症の進展を最小限に抑えるには、糖尿病の手前で拾い上げ、糖尿病への移行を予防するのが得策である。つまりIGTの時点で糖尿病発症の防止をすべきである。もっともIGTがすべて糖尿病に移行するわけではなく、2~17年の観察期間にNIDDMに移行するのが35%、30%はIGTに留まり、残りは正常化する[8]とされるが、IGTと診断された群を啓蒙することは、病識を与える意味でも意義深いと考える。さらにIGTで介入が必要な理由として、IGTがすでに動脈硬化の危険因子である[9]ことが挙げられる。よって健診ではIGTを含めた糖尿病を発見すべきと考える。

(2) 検査の有効性

検査をして病気をスクリーニングする上で鍵を握るのは、カットオフ値(cut off value)の設定である。1998年6月に労働安全衛生規則が改正され、1999年1月より血糖値が追加された。血糖値は原則として空腹時の採血とされているが、事業所によっては必ずしも空腹時に測定することができず、随時血糖を測るところもあるだろう。

1) 空腹時血糖と随時血糖

早朝空腹時血糖値(Fasting Plasma Glucose, FPG)は再現性が高い[10]。生体には血糖を下げるインスリンの分泌に二通りあり、それは食物摂取後の「追加分泌」と一日を通して行なわれる「基礎分泌」である。夜間に前者はなく、後者のみで血糖が管理されている。具体的には、肝臓における糖の放出率と全身の筋肉における糖の取り込み率が一致して血糖は一定に保たれている[11]。

FPG の 140mg/dl での糖尿病診断の特異度(specificity)は 99%とすぐれているが、敏感度(sensitivity)は 21~75%とばらつきを示す。カットオフ値を 123mg/dl にすると、特異度はほぼ同じ(97~99%)でも敏感度は 40~88%と良くなる[12]。

随時血糖とは、食事の前後を問わない任意の時刻の血糖値を指すが、概ね食後血糖値であることが多い。食後血糖値は OGTT の 2~3 時間後に匹敵すると考えられ[13]、日頃の糖代謝を表す意味で良い指標である。問題は食事内容に影響されるので再現性に乏しいことである。この随時血糖を 140mg/dl で区切ると敏感度は 45%、特異度は 86%である[12]。健常人では食後でも決して血糖値が 140mg/dl を越えることはない[11]とされており、随時血糖 140mg/dl は一つの目安になる値と言える。

2) 確定診断のための検査方法

正常耐糖期, IGT, 糖尿病のいずれに分類されるかを定めるには、尿糖, 血糖, HbA1c の検査法ではわからず, OGTT によらなければ判定できない。事実, これまで用いられて来た糖尿病の診断基準はこの OGTT の結果に基づいており, この検査は 2~3 時間の拘束ならびに数回の採血を必要とすることを考えると, 職域での健診項目としては適さない可能性が大きい。

3) 糖尿病の診断基準

この数年アメリカを中心に糖尿病の診断基準を見直す機運が高まっており, わが国の動きを含め, 経時的に紹介しながら健診におけるカットオフ値について検討したい。診断基準では, 糖代謝の直接の指標である血糖が用いられることがほとんどであるが, 代表的な糖化蛋白であり間接指標といえる HbA1c についても触れる。

①日本糖尿病学会による「糖尿病の診断基準」(1982年)

1982年に日本糖尿病学会(Japan Diabetes Society, JDS)は1980年のWHOの勧告を受け, 糖尿病の診断基準を発表した[14]。

このうち OGTT を用いる際には FPG が 140mg/dl 以上, かつまたは OGTT 2 時間血糖値(2 hPG)が 200mg/dl 以上を満たすものを「糖尿病型」と判定し, 糖尿病症状があれば糖尿病と診断する, とした。

FPG が 110mg/dl 未満, OGTT 1 時間血糖値(1 hPG)が 160mg/dl 未満, 2 hPG が 120mg/dl のすべてを満たすものを「正常型」, 糖尿病型, 正常型のいずれにも属さないものを「境界型」(IGT とほぼ同義)とした。「型」という言葉をつけているのは, OGTT は一つの検査に過ぎず, また軽い食事制限のみで短期間に成績が改善する場合があります[15], この検査が再現性には必ずしもすぐれていない[8,16]ことを踏まえ, 臨床的な他の症状を加味して診断すべきである, という立場に基づいている。

②WHO による「糖尿病の診断基準」(1985年)

1985年にはWHOがOGTTの結果により, FPG140mg/dl以上, かつまたは2hPGが200mg/dl以上を満たすものを「糖尿病」, FPG 140mg/dl 未満かつ2hPGが140mg/dl以上200mg/dl 未満を満たすものをIGTと分類した (OGTTによる「正常」の定義はない)。

日本糖尿病学会(1982)と WHO(1985)の診断基準の主な相違は、IGT の定義内容である。WHO は 2 hPG が 140~200mg/dl であるのに対し、日本糖尿病学会は 120~200mg/dl と、より厳しいことであるが、大筋はほぼ一致していると言えよう。

③老人保健法による糖尿病検診マニュアル(1996 年)

1996 年に老人保健法による糖尿病検診マニュアルが厚生省から出された。この最大の特徴は、OGTT を介さずに、HbA1c を指導区分の指標にしたことである。OGTT は採血の回数が多く、しかも 2~3 時間の安静を強いるので、検査を受ける人の利便性を図ったものと解釈される。

Hb 濃度 12.0g/dl 以上 16.0 以下、GOT, GPT 50IU/L 以下の 1,120 人を対象に OGTT を実施し、その判定区分別に HbA1c の分布を調べている [17]。

OGTT を正常型(N), 境界型(B), 糖尿病型 1 (D1) と糖尿病型 2 (D2) の 4 群に分け、FPG139mg/dl 以下で 2 hPG が 200mg/dl 以上を D1 群, FPG140mg/dl 以上を D2 群としたところ、各群は、それぞれ 369(N), 589(B), 103(D1), 59(D2)人であった。

N, B の HbA1c 分布の頂値はそれぞれ 4.9%、5.0%であり、FPG が 140mg/dl 以上の者を「要医療」と位置づけ、これらの人を見落とさないための HbA1c のカットオフ値を検討した。

D2 群 59 人の HbA1c は 5.0~8.8%であり、6.0%以上が 54 人(91.5%), 同未満が 4 人であった。また N 群 369 人のうち HbA1c が 6.0%以上の者は 2 人(0.5%)であった。つまり 6.0%をカットオフ値とすると「要医療者」の 91.5%を拾いあげることができ、99.5%の確からしさで「正常者」を見分けることができると述べている[17] (但し、これらは敏感度・特異度ではないことに注意されたい)。このマニュアルでは要医療のカットオフ値を HbA1c 6.0%に定めている。

④アメリカ糖尿病協会(ADA)による「糖尿病の診断基準」(1997 年)

1997 年にはアメリカ糖尿病協会(American Diabetes Association、ADA)が、糖尿病の分類と診断基準を新しく報告した[18]。それによると糖尿病の診断には 3

表 1 糖尿病診断基準の比較(静脈血漿での血糖値; mg/dl)

		JDS(1982)	ADA(1997)
糖尿病	FPG	140 以上	126 以上
	2 hPG	200 以上	200 以上
耐糖能異常	FPG	140 未満	126 未満
	2 hPG	120~200 未満	140~200 未満
境界域空腹時高血糖	FPG	定義なし	110~126 未満
正常	FPG	110 未満	110 未満
	2 hPG	120 未満	140 未満

つの方法があり、1)糖尿病症状を伴い随時血糖が 200mg/dl 以上、2)FPG が 126mg/dl 以上、3) 2 hPG が 200mg/dl 以上、のいずれかによって診断する。ただし 2), 3)の場合は別の日に再検すること、疫学調査や日常の臨床ではFPGを用いることとし、OGTTは勧めていない。

また FPG に境界域の概念を採り入れ、OGTT を実施することなく FPG のみで 110

～125mg/dl を境界域空腹時高血糖 (Impaired Fasting Glucose、IFG) と定義している。表 1 に日本糖尿病学会(1982 年)と ADA(1997 年)の診断基準を比較した。

⑤ ADA 基準の大きな特徴

ADA 基準の大きな特徴は、FPG のカットオフ値を 140mg/dl から 126mg/dl に下げたことである。2hPG によらず FPG のみで糖尿病を拾い上げるために、より低いカットオフ値を設けたものと思われる。

OGTT を推奨しないのは先に述べた老人保健法の趣旨と同じであるが、ADA は HbA1c も勧告していない。これについては測定方法の全国的な標準化がまだ不十分で、一定の基準値を設けることが難しいことをその理由に挙げている[19]。

日本人にとっては 126 という数字は中途半端な印象を持つが、血液生化学のデータを mg/dl ではなく mmol/L で表示することの多い欧米では、126mg/dl はちょうど 7 mmol/L にあたり(ブドウ糖 1 mmol/L=18mg/dl)、切りのよい数字である。

⑥ FPG140mg/dl と 2hPG200mg/dl のそれぞれの妥当性

ADA はこれまで WHO(1985)の基準を用い、FPG140mg/dl 以上、かつまたは 2hPG 200mg/dl 以上をみたすものを「糖尿病」としてきたが、この 2つの基準値は独立に決められたもので整合性の評価はなされていなかった。「FPG140mg/dl 以上を満たすものは殆どが 2hPG200mg/dl 以上」であるが、この逆の「2hPG200mg/dl 以上を満たすもののうち FPG140mg/dl 以上は四分の一」にしか過ぎない evidence[20]を引用した。2つの基準値は等価ではなく、FPG140mg/dl 以上の方が代謝異常の程度が強く、高度の高血糖を示すのである。

ADA は 2hPG の基準値 200mg/dl の妥当性を認めている。その根拠として、血糖値がそれ以上になると糖尿病特有の細小血管症(網膜症、腎症)が急に増加することを挙げ、アメリカのピマ・インディアン、エジプト人での住民調査、アメリカでの第三次健康栄養調査を evidence として用いた。そしてピマ・インディアンの集団で 2hPG 200mg/dl に対応する FPG を調べたところ 120～126mg/dl あたりに相当することがわかり FPG126mg/dl を基準としたのである[18]。今後、FPG126mg/dl のみで糖尿病を発見できるかどうかについての確たる evidence が待たれる。

3. 日本の現状

(1) 統計

① 糖尿病の有病率

HbA1c、OGTT それぞれを用いて糖尿病の有病率を検討した報告がある。1997 年、厚生省は国民栄養調査に応じた 20 歳以上の 10,865 人のうち、その 54%にあたる 5,883 人を対象に、採血による HbA1c 値と、「糖尿病の治療を現在受けているか否か」の回答結果により有病率を推定した[21]。HbA1c が 6.1%以上、もしくは糖尿病の治療を受けている者を「糖尿病が強く疑われる」と分類したところ、男性 9.8%、女性 7.2%が該当し、前年 10 月の推計人口を乗じて、わが国の糖尿病患者は 690 万人と推定した。

また全国7つの地域(山形県舟形町, 小国町, 福岡県久山町, 広島県農村部, 大阪府吹田市, 沖縄県西原町, 長崎県小値賀町)の40~64歳の受診者16,937人(男5,485, 女11,452)全員にOGTTを実施した報告によると, 糖尿病の有病率は男7.1%, 女4.5%, 男女計5.3%であった[22]。いずれも選択の偏り(selection bias)の介入する可能性を否定できないが, 有病率を考えるうえで参考になるデータである。

②諸外国との比較

糖尿病の有病率は人種による差が大きく[22], 多民族から成る諸外国と単一民族の日本とを比較するのは難しい。アリゾナ州(アメリカ)のPima/Papago Indianは60%, タンザニアでは1%[22]とまちまちである。同じ民族であっても環境により有病率は異なり, 例えば中国人でもMauritiusでは20%, Singaporeでは10%, Da Quingでは2%[22]である。

(2)文化・生活習慣

①日本人の糖尿病患者の特質

糖尿病の発症原因としては大きく「インスリンの作用不全(インスリン抵抗性)」と「インスリンの分泌不全」が挙げられる[23]。インスリン抵抗性とは, 一定濃度のインスリンがありながら, 筋肉細胞・肝臓・脂肪細胞への糖の取り込み, 肝臓での糖の放出抑制・グリコーゲンの合成促進等のインスリンの生理的作用を十分に発揮できない状態を指す[11]。

アメリカの糖尿病患者は肥満度が高く, インスリンの分泌は十分に保たれているが, インスリン抵抗性が強い[24]ことがその特徴で

表2 日米のNIDDMの比較

	日本	アメリカ
肥満度	低い	高い
インスリン分泌	少ない	多い
インスリン抵抗性	強くない	強い

ある。これに対して日本人は遺伝的にインスリン分泌が少なく, 血糖が上昇した際にそれを代償するだけの膵臓β細胞の分泌能が備わっていない[25]と考えられている。また肥満度も低いことからインスリン抵抗性は強くなく, 分泌不全が病態の中心をなしていることが多い(表2)[24]。つまり日本人では「FPGの高い人は比較的少なく, 2hPGが高い患者が多い」と考えられる。

②日系アメリカ人の糖尿病

インスリン分泌能が少ない, という遺伝的因子を持つ日本人に, アメリカで過ごす, という環境負荷を与えたらどうなるだろうか。その例として, 日系アメリカ人のNIDDMが挙げられよう。日系アメリカ人のNIDDMは日本人のNIDDMより肥満度が高く, 空腹時やOGTT後のインスリン量も多く, インスリン抵抗性が強い[26]。また日系アメリカ人はアメリカ白人に比べ, 糖尿病有病率も2~3倍高い[26]。このことより日本人の生活に, インスリン抵抗性をもたらす肥満, 運動不足, 過食などの習慣が根づけば, 容易にNIDDMが発症すると予測される。

③日本人に ADA の診断基準は適応できるか？

先に述べた ADA の診断基準は日本人にそのまま適用できるのだろうか。以下に肯定、否定双方の見解を紹介する。

〈肯定論〉 2,121 例に OGTT を行い、FPG126mg/dl の妥当性を検討した研究[27]を示す。WHO 基準により正常(829 例)、IGT(809 例)、糖尿病(483 例)に分け、各群の累積度数分布図分布を作り、IGT 群と糖尿病群のカットオフ値を調べたところ 113mg/dl であった。この

値と 126, 140mg/dl につき糖尿病診断での感度、特異度を求めた (表 3)。2 hPG が 200mg/dl 以上の

表 3 糖尿病診断の感度、特異度

	FPG のカットオフ値		
	113 mg/dl	126 mg/dl	140 mg/dl
感度 (Sensitivity)	0.78	0.52	0.31
特異度 (Specificity)	0.82	0.97	1.00

症例を FPG で診断する感度は、140mg/dl ではわずかに 0.31 である。これは先に、FPG と 2 hPG の整合性の箇所で紹介した「2 hPG200mg/dl 以上を満たすもののうち FPG140mg/dl 以上は四分の一」に過ぎないことを支持する結果である。なるほどカットオフ値を 126mg/dl, 113mg/dl と下げるにつれ、感度は 0.52, 0.78 と上昇する。一方、113mg/dl での特異度は 0.82 であり好ましい値とは言えない。表には挙げていないが、113mg/dl, 126mg/dl の陽性適中度 (Positive Predictive Value、PPV)は、それぞれ 0.72, 0.92 であった。この研究では FPG126mg/dl で高特異度を維持していることを踏まえ、FPG126mg/dl は妥当性のある基準値であると結論づけている。

〈否定論〉 次に示すのは、ADA の診断基準の日本人への適用には否定的な立場を取るものである。沖縄県で実施した住民検診受診者のうち OGTT を行なった 637 人を対象として、2 hPG が 200mg/dl を越える者を糖尿病と判定し、ROC 解析にて FPG のカットオフ値を検討した[28]。それによると 2 hPG200mg/dl に対応する FPG は 97~98mg/dl であり、ADA の 126mg/dl よりもかなり低く、126mg/dl をカットオフ値にすると感度は 0.28 にしか過ぎないという。

このほかにも、人間ドックを受診した 35 歳以上の 5,384 人全員に OGTT を行った研究[29]では、診断基準を ADA の 2)または 3)、つまり「FPG126mg/dl 以上または 2 hPG 200mg/dl 以上」とすると、719 人(13.4%)が陽性となるが、2)のみにすると 421 人(7.8%)のみしか陽性とならなかった。さらに、同様に人間ドック全例に OGTT を課し、従来の基準を ADA の 2)のみに変えると有病率が、2,812 例で 6.5%から 4.4%[30]、8,177 例で 6.4%が 2.8%[31]にそれぞれ低下すると報告されており、いずれも「日本人の糖尿病患者は、インスリンの追加分泌能の低下がその特徴である」ことを表している。

④FPG と 2 hPG は対応するのか？

そもそも病態生理学的に FPG と 2 hPG とは異なった生体機構を反映しているとも考えられる。FPG は夜間の糖の流れを示しており、主にインスリン基礎分泌の制御に

よる肝臓からの糖の放出によって規定される。2hPGは日中の活動時間帯のものである。糖が消化、吸収されると速やかにインスリンの追加分泌が亢進し、門脈のインスリン量が増え、肝臓からの糖の放出が低下し、筋肉・肝臓での糖の取り込みが増える[11]。2hPGは糖の吸収速度と、筋肉・脂肪組織による吸収された糖の利用速度に依存していると考えられる。よって、2hPGの200mg/dlがFPGでは何mg/dlに対応するか、という議論自体が意味をなさないのかもしれない。

JDS(日本糖尿病学会)は1999年5月に新しい診断基準を発表した[32]。FPG126mg/dl以上、かつまたは2hPG200mg/dlを満たすものを「糖尿病型」、FPG110mg/dl未満、かつ2hPG140mg/dl未満を「正常型」、それ以外を「境界型」とした。表1を見ると、新基準はほぼADAに準拠したと言える。ただし、ADAが医療経済、検査の簡素化を考慮してFPGを重視しているのに対し、JDSは日本人糖尿病患者の特徴を鑑みて、疫学調査時にはなるべく2hPGを使うよう勧告している。

4. 健診の利益

(1) 受診者の利益—IGTの時点での介入の重要性

糖尿病性合併症による不幸な転帰を防ぐには、最初に述べたようにIGTの時点で発見し介入することが最も効果的であり、受診者の利益となろう。その方策としては、糖尿病を引き起こす生活習慣や環境因子を是正し、糖尿病の発症を防ぐ一次予防が最適であると考えられる。

中国の大慶市(Da Quing)で、IGTを対象に生活習慣の改善により糖尿病の発症を抑えることができるかを見た、無作為化比較試験(Randomized Controlled Trial, RCT)がある[33]。IGT577人を対象に对照群と食事療法群、運動療法群、併用群で糖尿病への移行を6年間追跡比較したところ、食事療法群で3割、その他の群で4割、对照群に比べて糖尿病への進展を減らすことができた。

RCTではなく6年間の前向きコホート研究ではあるが、スウェーデンのMalmö Study[34]も生活習慣の改善による効果が大きいことを示している。これは40歳代のIGT男性324人を対象に、对照群は従来の食事・運動療法を行い、介入群には砂糖・脂肪の摂取を控え、複合糖質・食物繊維の摂取を増やす食事療法及び運動療法を課し、各々6年間追跡したものである。その結果、NIDDMへの移行が对照群は29%だったのに対し、介入群は11%に抑えられ、また介入群は2hPGが对照群に比べ20%、同時期のインスリン量が40%減少した。

このようにIGT期での介入は極めて重要であり、産業保健の現場でこのことに留意した指導が望まれる。

(2) 介入利益

①UKPDS

長期にわたる血糖管理の指標としては、瞬時の血糖値よりもHbA1cを用いた方が

便利である。イギリスで 20 年にわたって行なった NIDDM の合併症進展に関する UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) と呼ばれる RCT がある[35]。食事療法を中心とした従来療法 (1,138 人) とサルファ尿素剤、インスリンによる強化療法 (2,729 人) の合併症に及ぼす影響を検討した。つまり、血糖管理を厳しくすれば糖尿病性合併症の危険を減らすことができるかどうかである。3 ヶ月に一度外来を受診させ、強化療法群

では、FPG が 108mg/dl (6 mmol/L) 以上になるか自覚症状が出現すれば、治療の程度を上げていった。10 年後の平均 HbA1c は従来療法群 7.9%、強化療法群 7.0%であり、後

者の方が有意に低かった。糖尿病に関連した事象 (低血糖・高血糖による死亡、心筋梗塞、脳卒中、腎不全、光凝固、片眼失明など) および細小血管症を end point とすると、強化療法群は従来療法群に比べ、それぞれ 12%、25%危険を減少でき、血糖を厳しく管理する意義を示した(表 4)。

上記の end point は集積した事象であるが、21 項目一つ一つの single end point に着目した場合、一人の糖尿病患者が 10 年間この end point を一つも発現しないようにするための NNT (Number Needed to Treat) は 19.6 であった。すなわち産業保健あるいは外来の現場で、糖尿病患者を 10 年間 20 人に対して指導、治療をなっても 19 人には何らかの合併症が出てしまうわけで、長期間にわたる血糖管理の効率は必ずしもすぐれているとは言えない。

②Kumamoto Study

UKPDS は肥満 (平均 BMI, 28kg/m²) の白色人種 (Caucasian) を中心とした RCT であり、この結果をそのまま非肥満の日本人糖尿病患者に適用してよいのだろうか。

Kumamoto Study と呼ばれる RCT[36]は、熊本大学で 110 人の日本人 NIDDM (平均 BMI, 20.4kg/m²) を対象に、インスリン頻回注射群 (強化療法群)、中間型インスリン注射群 (従来療法群) に分け、血糖の管理と細小血管症進展の関係について 6 年間追跡調査したものである。

6 年後の平均 HbA1c は従来療法群 9.4%、強化療法群 7.1%であり、後者の方が有意に低かった。例えば網膜症については、19 の段階に分け、2 段階以上進行したものを end point とした場合に、追跡開始時に網膜症のなかった一次予防群で 76%、開始時に単純性網膜症のあった二次介入群で 56%、それぞれ危険を減少できた。腎症でも同様の結果が得られている。この研究では NIDDM に積極的にインスリンを導入し、かつ 2 週間に 1 度診察した点が特筆されるが、強化療法がやはり細小血管症の発現を抑制することを示している。

表 4 UKPDS における強化療法の相対危険度

エンドポイント	P 値	相対危険度 (95%信頼区間)
糖尿病関連事象	0.029	0.88 (0.79—0.99)
糖尿病関連死	0.34	0.90 (0.73—1.11)
全死亡	0.44	0.94 (0.80—1.10)
心筋梗塞	0.052	0.84 (0.71—1.00)
脳卒中	0.52	1.11 (0.81—1.51)
細小血管症	0.009	0.75 (0.60—0.93)

5. 健診の侵襲, 費用

血糖, HbA1cとも一度の採血で済むので侵襲はほとんどなく, HbA1cの費用(保険点数は判断料を含めて217点)のみが, 当面考えられるマイナス面である。

6. 方法の妥当性

(1) これまでの糖尿病健診

日本人では「FPGの高い人は比較的少なく, 2hPGが高い患者が多い」と考えられることを踏まえると, 空腹時採尿による糖尿病のスクリーニングを行っていたこれまでの健診は, 糖尿病を発見するのに適切であったとは言いがたい。糖尿病でもFPGがさほど高くなければ尿糖が陽性とはならず, 見逃されていた可能性があるからである。

労働安全衛生規則が改正され血糖値が追加されたことにより, 糖尿病をスクリーニングする方法は増えたが, 「FPGが140mg/dl未満なら糖尿病ではない」という認識で, 例えば「空腹時尿糖(-), FPG125mg/dl」という症例を見過ごしては, これまで同様, 2hPGが高い患者を見つける機会を逸してしまう。今後, FPGのカットオフ値をどこに設定するかは極めて大きい意味を持つことになったわけである。

(2) 検査の時機, 検査前の制限

夜勤でない通常勤務者は, 再現性の高いFPGを経時的に観ていけば, 本人の糖代謝変化の目安となるので空腹時に検査するのが良い。空腹時間をADAは, 少なくとも8時間と提唱している[18]。

食物摂取後, 消化管からの栄養吸収は約3時間で終了する[37]ことを考えると, FPGを測れない夜勤前の勤務者も, 食後3時間経過しているのなら, インスリンの追加分泌は殆どないと思われるので, FPGにほぼ準じて考えて良いと思われる。

7. 他の方法・代替法

(1) HbA1cは健診項目として適切か?

ここまでは血糖値を中心に考えてきたが, 食事に影響を受けないHbA1cを健診項目に採り入れることは可能だろうか。1998年12月に労働省から出された通達(基発697号)では「血糖検査については一般的な血中グルコースの量の検査によるほか, HbA1cの検査によることも差し支えない」とされている。HbA1cは糖化蛋白であり, 赤血球の寿命120日の加重平均血糖を表している。過去の血糖値のHbA1cにおける寄与度は, 直近の1ヶ月が1/2, 1~2ヶ月及び2~4ヶ月が1/4ずつである[38]。血糖が急に改善した場合はHbA1cの半減期は約30日とされる[38]ので, 臨床の場では「HbA1cは過去1ヶ月の平均血糖を反映する」と患者に指導することが多い。