

### 3. 結果

#### (1) 有所見率と尿糖陽性率

75g 経口糖負荷試験の結果は、糖尿病 22 人 (3.9%)、耐糖能異常 88 人 (15.4%)、異常なし 461 人 (80.7%) であった (表 2)。性別では、女性よりも男性に糖尿病および耐糖能異常の有所見率が高かった (糖尿病：男性 4.2%、女性 2.6%、耐糖能異常：男性 16.9%、女性 9.5%)。尿糖陽性率については、空腹時尿糖の陽性率は、男性 0.4%、女性 0.9% であり、負荷後尿糖では、男性 31.0%、女性 10.3% であり女性に比して男性での陽性率が高く、男性の場合は加齢とともに高率となる傾向が認められた (表 3)。

Table 3 Proportion of urinary glucose positive

		age group				
		≤39	40~49	50~59	60≤	total
male	n	60	173	164	58	455
	fasting	0.0 ( 0)	0.6 ( 1)	0.0 ( 0)	1.7 ( 1)	0.4% ( 2)
	2h after*	18.2 (10)	27.7 (48)	36.6 (60)	39.7 (23)	31.0% (141)
female	n	6	32	56	22	116
	fasting	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	4.5 ( 1)	0.9% ( 1)
	2h after*	0.0 ( 0)	9.4 ( 3)	14.3 ( 8)	4.5 ( 1)	10.3% ( 12)

#### (2) 尿糖検査の敏感度および特異度

糖尿病スクリーニングにおける尿糖検査の敏感度および特異度を①糖尿病、②耐糖能異常、③糖尿病に耐糖能異常を含めた場合の 3 通りについて検討した。同一集団であるため、いずれの場合も特異度は同じになるので、特異度に関しては①のみで記述した。

##### ①糖尿病

空腹時尿糖と負荷後尿糖の敏感度と特異度を比較すると、男女とも空腹時尿糖の敏感度は極めて低く (男性：10.5% vs 84.2%、女性：0% vs 100%)、他方特異度は空腹時尿糖の方がやや高い (男性：100% vs. 78.8%、女性：99.0% vs. 95.1%) という結果であった (表 4)。

##### ②耐糖能異常

空腹時尿糖の敏感度は男女とも 0% であり、これに対し負荷後尿糖では男性 63.6%、

女性 36.4%と高かった(表 4)。

**Table 4 Sensitivity and specificity of urine glucose test for the screening of diabetes and impaired glucose tolerance (positive screening test for urinary glucose level is >40mg/dl)**

urine glucose	male		female		
	Se	Sp	Se	Sp	
DM	fasting	10.5( 8.3~14.3)	100(99.8~100.0)	0.0( 0.0~22.0)	99.0(98.3~99.4)
	2h after*	84.2(80.5~86.7)	78.8(78.5~79.1)	100(78.0~100.0)	95.1(94.3~95.6)
IGT	fasting	0.0( 0.0~ 1.0)	100(99.8~100.0)	0.0( 0.0~6.5)	99.0(98.3~99.4)
	2h after*	63.6(62.6~64.6)	78.8(78.5~79.1)	36.4(31.5~42.1)	95.1(94.3~95.6)
DM+IGT	fasting	2.1( 1.7~ 2.9)	100(99.8~100.0)	0.0( 0.0~5.2)	99.0(98.3~99.4)
	2h after*	67.7(66.8~68.5)	78.8(78.5~79.1)	50.0(45.7~54.3)	95.1(94.3~95.6)

Se = sensitivity, Sp = specificity, ( ) = 95% confidence interval.

DM = diabetes mellitus, IGT = impaired glucose tolerance.

\* = 2h after 75g glucose intake for OGTT.

### ③糖尿病に耐糖能異常を含めた場合

糖尿病に耐糖能異常を含めた場合の判別という観点でとらえると、空腹時尿糖の敏感度は男性 2.1%、女性 0%と極めて低く、一方負荷後尿糖では男性 67.7%、女性 50.0%と空腹時に比べ負荷後の方が高かった(表 4)。

### (3) 尿糖検査のカットオフ値に関する検討

尿糖検査のカットオフ値を、尿糖 (+) の 100mg/dl 以上とした場合についての検討を加えた。空腹時尿糖に関しては、男女とも尿糖 (±) がいなかったため、結果は前述の場合と変わらなかった。他方、負荷後尿糖に関しては、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病に耐糖能異常を加えた場合のいずれにおいても特異度は男女ともやや高くなるものの、敏感度はカットオフ値を尿糖 (±) とした場合と比較して明らかに低くなっていた (表 5)。

### (4) 産業医アンケート調査

#### ① 産業医の属性

Table 5 Sensitivity and specificity of urine glucose test for the screening of diabetes and impaired glucose tolerance (positive screening test for urinary glucose level is  $\geq 100\text{mg/dl}$ )

urine glucose	male		female		
	Se	Sp	Sc	Sp	
DM	fasting	10.5(8.3~14.3)	100(99.8~100.0)	0.0(0.0~22.0)	99.0(98.3~99.4)
	2h after*	78.9(75.2~81.6)	88.0 (87.7~88.2)	66.7(48.3~80.7)	99.0(98.3~99.4)
IGT	fasting	0.0 (0.0~1.0)	100 (99.8~100.0)	0.0(0.0~6.5)	99.0(98.3~99.4)
	2h after*	50.6(49.6~51.6)	88.0(87.7~88.2)	18.2(14.2~24.4)	99.0(98.3~99.4)
DM+IGT	fasting	2.1(1.7~2.9)	100(99.8~100.0)	0.0(0.0~5.2)	99.0(98.3~99.4)
	2h after*	56.3(55.4~57.1)	88.0(87.7~88.2)	28.6(24.9~33.3)	99.0(98.3~99.4)

(For abbreviations: see Table 4)

対象者の内訳は、男性 92 人 (27~78 歳, 平均年齢 51.7 歳)、女性 15 人 (33~71 歳、同 43.1 歳) であった。勤務形態は嘱託 91.6% (男性 90.2%、女性 100%)、専属 8.4% (男性 9.8%、女性 0%) であり、通算勤務年数は平均 8.4 年 (男性 8.5 年、女性 7.5 年)、職場の従業員数は 50 人未満の職場 17.8%、50~499 人の職場 45.8%、500~999 人の職場 14.0%、1000 人以上の職場 22.4% であった。

#### ②尿糖検査の採尿時間

尿糖検査の採尿時間は、空腹時 58.3%、随時 29.1%、食後 2.9% およびその他 (不明等) 9.7% であり、多くの産業医が空腹時に採尿を実施しており、食後の実施はほとんどなかった。

#### ③採尿時間の決定理由

採尿時間の決定理由については、「他の検査と一緒に施行するため」(64.6%)、「尿糖検査の有用性を高めるため」(16.7%)、「特に理由はない」(6.3%)、および「その他の理由」等 (12.5%) であった。尿糖検査の採尿を空腹時に実施している産業医 60 人中 14 人 (23.3%) が尿糖検査の有用性を高めるためと回答していた。なお、その決定理由を他の検査 (胃レントゲン検査、脂質検査、血糖検査など) を一緒に施行するためとしていた者は 38 人 (63.3%) であった。

## 4. 考察

本研究では人間ドック受診者を対象とした横断研究により、糖尿病スクリーニングにおける尿糖検査の有用性に関し、空腹時尿糖および負荷後尿糖についての比較を性別に検討した。その結果、空腹時尿糖は、特異度は比較的高かった（男性 79%、女性 95%）ものの、極端に低い敏感度（男性 11%、女性 0%）を示し、負荷後に比べ空腹時尿糖の有用性は明らかに低かった。加えて耐糖能異常および糖尿病に耐糖能異常を含めた場合のスクリーニングにおいてもほぼ同様の結果が得られ、耐糖能異常段階でのスクリーニングとしても、空腹時尿糖の有用性が低いことが示唆された。それにもかかわらず、アンケート調査の結果からは空腹時採尿が過半数を占めていた。

一般にスクリーニング検査の有用性を判定する基準としては、信頼性（再現性）、目的疾患に対する早期発見の有効性、疾病の重要性、予防および治療の効果、二次検査の有効性、被検者への侵襲、さらに検査方法の経済性などを考慮する必要があるが、本研究では敏感度および特異度について検討した。

随時尿糖での尿糖陽性率は、一般に女性に比して男性の陽性率が高く、加齢と共に高率になるといわれている[7]。本研究でも、男性の負荷後尿糖陽性率が女性よりも高く、男性の場合は加齢とともに高率となっており、これまでの知見とほぼ同様の傾向を示していた。ところで、本対象では空腹時尿糖の陽性率が極めて低かったが、これは糖尿病の既往者 22 人をすでに対象より除外していたため、および一泊ドックにより厳密な食止めが行われたためと思われる。また、女性では負荷後尿糖陽性率が 60 歳以上で減少していたが、これは女性の対象数が少なかったためのばらつきと考えられる。なお、年齢に関しては糖尿病の発症年齢も考慮すると、職域集団における尿糖検査スクリーニングの有用性を検討する上で、今回の対象の年齢分布は特に大きな問題はないと考える。

尿糖検査は糖尿病スクリーニングとして日本で広く実施されているが、尿糖の値は食後の経過時間によって変化するため、糖尿病スクリーニングにおける尿糖検査の有用性は採尿時間により左右されると考えられる。しかし、本研究の産業医アンケート調査の結果、胃レントゲン検査や高脂血症等の採血検査との同時施行のため、多くの職域において尿糖検査が空腹時に行われていることが示された。本研究の結果が示すように、尿糖検査を空腹時に実施した場合には有用性が低い。しかし、尿糖検査は被検者の負担が少なく費用も安価で簡便であるという点で優れており、適切な採尿時間を設定することが有用性を高める意味で重要であろう。

空腹時尿糖あるいは負荷後尿糖検査の糖尿病スクリーニング指標としての有用性に関して、食後尿糖と空腹時尿糖の比較を行った Forrest ら[8]や Davies ら[9]の報告では、食後尿糖は空腹時に比べ特異度がやや低いものの敏感度が高く、糖尿病スクリーニングに適した手法であるとしている。次に随時尿糖の有用性を検討したものとして、Hanson ら[10]は、随時尿糖（定量）は NIDDM 発見において 80%以上の敏感度と高い特異度があると述べているのに対し、Andersson ら[11]では、特異度は 99%と高いが敏感度は 23%と低く、随時血糖よりも劣ることを報告している。また、Morris ら[12]は、随時尿糖の偽陰性率は高く、糖尿病患者の管理としての臨床評価は単独では不適當で

あると指摘している。

検査の有用性は民族や環境によっても影響され得る。そこでわが国での報告をみると、空腹時尿糖と食後尿糖とのスクリーニングの有用性に関して比較した鈴木ら[13]の報告では、Forrest らや Davies らとほぼ同様に、食後尿糖が糖尿病スクリーニングに適していることが示されている。また、食後尿糖のみの検討を行った吉永ら[14]も敏感度、特異度がいずれも高いことを指摘しているが、大塚ら[15]では敏感度は低めであった。他方、随時尿糖のスクリーニングの有用性を検討した他の研究報告[7,16]では敏感度が低いものが多く、重藤ら[17]によると糖尿病に境界型を含めると随時尿糖の敏感度はさらに低くなることが報告されている。

糖尿病スクリーニングの目的は、現在無症状の糖尿病患者または将来糖尿病を発症する可能性のある者を早期に発見することである。無症状の糖尿病を早期に発見し、治療により血糖を正常化することで、合併症の発症や進展を予防したり遅らせたりすることが可能となる[18-22]。早期発見による利点は、糖尿病の多くの合併症が高血糖の期間と程度に直接関係しているという事実に基づいている[21,22]。したがって、尿糖の出現が糖尿病発見の契機となることが多く、被検者の精神的、肉体的、時間的負担および費用も安価で簡便であるという点で、尿糖検査が糖尿病の一次スクリーニングとして一般に行われている。従来より尿糖陰性者の中に多数の糖尿病が存在することを考慮すると、尿糖検査が糖尿病の一次スクリーニングとして有用であるためには、特異度を多少犠牲にしても敏感度が高いことが重要である。

一方、耐糖能異常は、正常者と糖尿病との間に位置し、一定の糖耐容力低下を示すグループである[5]。糖尿病の発症率が正常者よりも高く[23,24]、また高血圧、肥満、高脂血症および虚血性心疾患を促進する危険因子と関連するとされている[25]。耐糖能異常を早期に発見し、食事療法や薬物療法により治療することで、早期より血糖値をコントロールすることが糖尿病への進展予防に役立つことが報告されており[25, 26]、耐糖能異常者の管理が望まれる[25]。本研究では、耐糖能異常の持つ重要性も加味し、耐糖能異常および糖尿病に耐糖能異常を含めた場合の発見能力についても検討を加えた。それぞれにおいて空腹時尿糖の敏感度は負荷後尿糖より明らかに低いという傾向について、糖尿病スクリーニングの場合と同様の結果が得られた。すなわち糖尿病の早期発見という意味からも、耐糖能異常、および糖尿病に耐糖能異常を含めた場合のスクリーニングにおいても、空腹時尿糖の有用性が低いことが示唆された。

また、尿糖検査の検出のカットオフ値については、尿糖検査のカットオフ値を尿糖(±)とした場合の方が尿糖(+)とした場合よりも、特異度はやや低下するものの敏感度が高くなり、尿糖(±)以上を陽性とした方が糖尿病のスクリーニングとして適していると考えられる。

ところで、尿糖検査は腎臓の糖排泄閾値の個体差の影響のほかに、被検者の食事量や食後の経過時間の影響を受ける可能性があり、75g グルコース負荷試験の結果をそのまま職域検診での食後の検査とすることはできない。歴史的にわが国の糖負荷試験は、1950年代前半までは坂口食試験(27)が主流であったが、それ以降は経口グルコー

ス負荷試験（OGTT）が用いられるようになった。グルコースの負荷量は 50g または 100g 両方が行われ、当初判定基準も統一されていなかったが、1970 年に日本糖尿病学会が判定基準[28]を発表した。その後、国際的に統一した見解をもつことの必要性から、1979 年に National Diabetes Data Group（NDDG）が発表した疫学的データに基づく診断基準[29]を基本に、1980 年 WHO 専門委員会は 75g 経口グルコース負荷試験による診断基準[30]を採用し勧告した。それに呼応して、わが国においても国際標準化の観点からこれに対応した新診断基準[31]が設定され、以来 75gOGTT が広く普及している。各種グルコース負荷試験（50g、75g および 100g）による血糖曲線の比較は、健常者では 3 時間を除きいずれの基準ともほとんど一致するが、糖尿病ではグルコースの負荷量の増加に伴い血糖値が上昇するといわれている[32]。また、前述した坂口食試験は、270g の米飯と 1～2 個の卵等を負荷する糖負荷試験であり、約 550kcal に相当し、100g グルコース負荷試験とほぼ類似した血糖曲線を示すといわれている[28]。しかし、実際の食事では食事内容や量に変化があり、また、尿糖検査を厳密に食後一定時間に設定することも困難である。ただし、例えば尿糖検査の簡便性等を考慮すれば、時間を設定しやすい昼食後の採尿などは検討されるべきであろう。

今回のアンケート調査で、空腹時採尿の理由を「尿糖検査の有用性を高めるため」とした産業医が 14 名（23.3%）もいた。検診の有用性についての考慮や理解が、産業医の中で極めて不十分な実態が明らかになった。検診を機械的に行うのではなく、証拠に基づく医療（Evidenced Based Medicine）[33]の立場に立った、科学的な産業保健活動の必要性を強調したい。

## 5. 文献

1. 厚生統計協会. 国民衛生の動向. 1996; 43: 420-427.
2. 赤沼安夫, 繁田幸男, 松岡健平ほか. 糖尿病とその合併症—疫学から治療まで—. 日本医師会雑誌, 1996; 116: 1371-1389.
3. Harris MI. Undiagnosed NIDDM, Clinical and Public Health Issues. Diabetes Care, 1993; 16: 642-652.
4. Reenders K, DeNobel E, Hoogen HJ, et al. Diabetes and its long-term complications in general practice, a survey in a well-defined population. Fam Pract 1993; 10: 169-172.
5. World Health Organization. Diabetes Mellitus, Report of WHO Study Group, Technical Report Series 727, Geneva . World Health Organization, 1985.
6. 佐久間昭. 医学統計Q&A. 金原出版, 1990: 75.
7. 松本康子, 石橋信三, 三登和代ほか. 糖尿病, Screening 方法に関する検討. 糖尿病, 1988; 31: 117-124.
8. Forrest RD, Jackson CA, Yudkin JS. The glycohaemoglobin assay as a screening test for diabetes mellitus, The islington diabetes survey. Diabetic Med, 1987; 4: 254-259.
9. Davies MJ, Williams DRR, Metcalfe J, et al. Community screening for non-insulin-dependent diabetes mellitus, self-testing for post-prandial glycosuria. Q J

- Med 1993; 86: 677-684.
10. Hanson RL, Nelson RG, McCance DR, et al. Comparison of screening tests for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 1993; 153: 2133-2140.
  11. Andersson DKG, Lundblad E, Svardsudd K. A model for early diagnosis of type 2 diabetes mellitus in primary health care. *Diabetic Med* 1993; 10: 167-173.
  12. Morris LR, McGEE JA, Kitabchi AE. Correlation between plasma and urine glucose in diabetes. *Ann Intern Med*, 1981; 94: 469-471.
  13. 鈴木吉彦, 松岡健平. 経口ブドウ糖負荷試験の解析, *日本臨床*, 1990; 48: 553-557.
  14. 吉永英世. 成人糖尿病のスクリーニング, *日本臨床*, 1990; 48: 1061-1064.
  15. 大塚八左右, 福渡靖, 木村康一, 他. 人間ドック時における 75g 経口糖負荷試験の結果について, *防衛衛生*, 1993; 40: 449-455.
  16. 津久井智, 山口好是, 小林功. 糖尿病スクリーニングにおける随時血糖の有用性に関する検討—HbA1c および尿糖との比較—, *日本公衛誌*, 1997; 44: 304-308.
  17. 重藤和弘, 坂本文秀, 門司和彦, 他. 血清フルクトサミン・随時尿糖・随時血糖の組合せによる糖尿病スクリーニングの比較検討, *日本公衛誌*, 1992; 56: 53-57.
  18. Kroc Collaborative Study Group. Diabetic retinopathy after two years of intensified insulin treatment, follow-up of the Kroc Collaborative Study. *JAMA*, 1988; 260: 37-41.
  19. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T. Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet*, 1986; 2: 1300-1304.
  20. The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993; 329: 977-986.
  21. Nathan DM, Singer DE, Godine JE, et al. Retinopathy in older type II diabetics, association with glucose control. *Diabetes*, 1986; 35: 797-801.
  22. Chase HP, Jackson WE, Hoops SL, et al. Glucose control and the renal and retinal complications of insulin-dependent diabetes. *JAMA* 1989; 261: 1155-1160.
  23. 佐々木陽, 鈴木隆一郎, 堀内成人, 他. 糖代謝異常者の悪化要因—長期経過観察による検討—, *糖尿病*, 1981; 24: 635-640.
  24. 関川暁, 高橋健二, 間中英夫, 他. 山形県小国町における糖尿病の有病率と罹患率—20歳以上の全住民を対象とした7年間の集団検診—, *糖尿病*, 1991; 34: 199-204.
  25. 伊藤千賀子. 糖尿病診断とその検査法—特に境界型に関して—, *日本プライマリケア誌*, 1997; 20: 12-16.
  26. Sartor G, Schersten B, Carlstrom S, et al. Ten-year follow-up of subjects with impaired glucose tolerance, prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation. *Diabetes*, 1980; 29: 41-49.
  27. 葛谷健. 坂口食試験について, *糖尿病*, 1967; 10: 252-255.

28. 葛谷信貞, 阿部正和, 上田英雄, 他. 糖負荷試験における糖尿病診断基準委員会報告(糖尿病の診断に用いるための糖負荷試験の判定基準についての勧告), 糖尿病, 1970; 13: 1-7.
29. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*, 1979; 28: 1039-1057
30. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second Report, Technical Report Series 646, WHO, Geneva, 1980.
31. 小坂樹徳, 赤沼安夫, 後藤由夫, 他. 糖尿病の診断に関する委員会報告, 糖尿病, 1982; 25: 859-866.
32. 羽倉稜子. 各種ブドウ糖負荷試験(50g, 75g および 100g)と判定基準, 日本臨床, 1998; 56: 419-425.
33. Sackett DV, Richardson WS, Rosenberg W, et al. *Evidenced- based medicine: how to practice & teach EBM*. New York, Churchill Livingstone, 1997.



### ⅩⅢ. 肝機能検査の有用性の検討

#### 1. はじめに

日本では、近年、産業構造や人口構成の変化により慢性疾患を持ちながら働き続ける中高年の勤労者が増加しつつある。勤労者の健康管理の一環として、我が国では労働安全衛生法により年一回の定期健康診断が義務づけられている。さらに、1989年からは40歳以上を対象として新たに血液検査等の項目が追加され(表1)、その中には肝機能検査としてAST, ALT,  $\gamma$ -GTPが含まれる。定期健康診断の有所見率は年々高まり(1995年36.5%)、その中で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少ない[2]。

表1 健康診断項目(労働安全衛生規則44条)

---

既往歴および業務歴の調査
自覚症状および他覚症状の有無の検査
身長, 体重, 視力, 色覚および聴力の検査
胸部エックス線検査
血圧の測定
尿検査(尿中の糖および蛋白の有無の検査)
貧血検査(血色素量, 赤血球数)
肝機能検査(GOT(AST), GPT(ALT), $\gamma$ -GTP)
血中脂質検査(総コレステロール, トリグリセライド)
心電図検査

---

そこで本研究では肝機能検査項目のうちAST, ALT,  $\gamma$ -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することを目的とした。一般に、血色素、総コレステロール、中性脂肪等に関する異常者への対応は、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,  $\gamma$ -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。その中で頻度、重要度から脂肪肝、アルコール性肝疾患、ウイルス性肝疾患、肝硬変、肝細胞癌等が考えられ、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と考えられる[2]。

そこでこれら3病態をスクリーニングの対象病態として取り上げた。本研究では、一般男性勤労者を対象に、これら3病態のスクリーニング検査指標としてのAST、ALT、 $\gamma$ -GTPの敏感度、特異度に着目し、これらの有効性を検討した。

## 2. 方法

### (1) 対象

研究対象は、某金融機関の41歳以上64歳以下の男性で、1996年1月から11月の間に企業の負担で企業内の医務室で行われる健康診断を受け、肝機能、肝炎ウイルスマーカー検査、腹部超音波検査、飲酒量の問診データのある2,061名である(表2)。これらの検査は基本的には勤労者全員を対象としており、特にハイリスクグループという理由で検査を受けているのではない。また、本対象集団では40歳、45歳、50歳、55歳、60歳では企業外の間ドックで健康診断を受けるため、これらの年齢層のものは研究対象に含まれていない。なお、41歳から64歳までの男性で上記年齢層を除いた勤労者は全員で6,478であり、本研究対象はこの31.8%にあたる。

表2 研究対象の年齢分布(n=2061)

	40-44	45-49	50-54	55-59	60-	合計
人数	454	865	461	215	66	2061
頻度	22.0	42.0	22.4	10.4	3.2	100 (%)

注) 病態により欠損状況が異なること、ウイルスの陽性者が少ないことを考慮し、対象は3病態のいずれかのデータのある者とした。

### (2) 調査内容

#### ①肝疾患の病態と診断基準

発見が期待できる病態を過栄養性脂肪肝、多飲酒、肝炎ウイルス感染症(HBs抗原陽性又はHCV抗体陽性)の3病態とし、確定診断基準を表3のように定めた。

診断基準においては、過栄養性脂肪肝では超音波過栄養性脂肪肝に該当する者から多飲酒と肝炎ウイルス検査陽性者を除き、多飲酒では過栄養性脂肪肝と肝炎ウイルス検査陽性者を除くというように、病態の各々の重要性を考慮に入れながら重複を排除した。また、超音波検査は複数の医師が行ったことによる、診断基準のばらつきの影響を少なくするためにばらつきの生じやすい脂肪肝の“疑い”例や“軽度”という但し書きがついた場合は脂肪肝には含めていない。飲酒量は、自記式の問診票の回答を受け、健康診断当日に看護婦が確認訂正した上で、飲酒量から週当たりのエタノール

量を算出し、453 g/週以上を多飲酒と定義した。HBs抗原は、粒子凝集法で、HCV抗体は放射性免疫測定法（第三世代）で判定し、疑陽性は異常に含めなかった。

表3 3病態の確定診断基準

過栄養（超音波過栄養脂肪肝）	超音波所見での確信例のうち、多飲酒（日本酒3合以上）およびウイルス陽性を除いた者
多飲酒	日本酒換算毎日3合以上。ただし、HBs抗原またはHCV抗体陽性者を除く。BMI 26.4以上と未満で層別。
ウイルス関連	HBs抗原陽性、HCV抗体陽性

### ②スクリーニング検査項目

AST、ALT、 $\gamma$ -GTPをスクリーニング検査項目とした。なお、過栄養性脂肪肝については肥満度（BMI）もスクリーニング検査項目として加えた。

### (3) 解析方法

3病態ごとに肝機能検査の各指標の敏感度と特異度を算出し、95%信頼区間（Exact Method）を求めた。加えて、3病態ごとにそれぞれの指標のROC曲線を、ロジスティックモデルを利用して求めた（SAS logistic プロシージャ）[3]。

## 3. 結果

表2に年齢分布を示す。41歳から64歳までのうち、54歳までが大半（86%）を占めていた。

表4に肝機能検査の基準域を越えた頻度および3病態の頻度を示す。肝機能検査項目ではAST、ALT、 $\gamma$ -GTPの基準域を越えた頻度は10%内外（7.4~14%）であり、病態別では過栄養性脂肪肝が22%、多飲酒は12.6%であった。また、HBs抗原とHCV抗体で見たウイルスマーカー陽性の頻度は1%台と日本人の平均値とほぼ同等であった。

肝機能検査項目の各病態別敏感度および特異度を表5に示す。

表4 基準を超えた人数と頻度(%)

	人数	頻度(%)
肝機能検査項目		
AST(2061)	152	7.4
ALT(2061)	288	14.0
$\gamma$ GTP(2061)	243	11.8
3病態		
過栄養(1763)	388	22.0
多飲酒(1978)	249	12.6
ウイルス		
HCV(2038)	22	1.1
HBs(2049)	32	1.6

( )内は総数を示す

表5a 肝機能検査項目およびBMIのスクリーニング検査としての有効性（過栄養性脂肪肝）

確定診断 有効性	脂肪肝	
	敏感度	特異度
検査項目		
BMI	38.1 (37.9-38.4)	94.1 (94.0-94.2)
BMIorAST	44.1 (43.8-44.4)	90.5 (90.4-90.6)
BMIorALT	56.7 (56.4-57.0)	88.3 (88.2-88.4)
BMIor $\gamma$ GTP	47.4 (47.1-47.7)	87.0 (86.9-87.1)
AST	15.5 (15.3-15.7)	96.0 (95.9-96.1)
ALT	35.8 (35.6-36.1)	92.8 (92.7-92.9)
$\gamma$ GTP	18.0 (17.8-18.3)	91.9 (91.8-92.0)

( )内は95%信頼区間

過栄養性脂肪肝に関する敏感度はAST< $\gamma$ -GTP<ALTの順に高く、最も高いALTで35.8%であったが、他方、肥満（BMI）の同病態に関する敏感度は38.1%と、むしろALTより高かった。加えてBMIの特異度は肝機能検査項目単独のASTの96.0に次いで94.1と高かった。なお、BMIまたはALTのいずれかがある場合をスクリーニング陽性とする、その特異度は88.3とやや低くなるものの敏感度は56.7と高くなっていた。

多飲酒に対する肝機能検査項目の敏感度は非肥満に比べ肥満群で高かったが、それでも33.3であり、最も低い場合では非肥満群のASTが7.1%であった。 $\gamma$ -GTPの敏感度は非肥満群で他の2項目より高いものの、高々20.5%であった。一方、特異度は80%-95%であったが、肥満群でのALTの63.4%が例外的に低かった。いずれの場合も非肥満群で高かった。

肝炎ウイルス感染症では、HBs抗原陽性に比べHCV抗体陽性に対する敏感度の方が高く、中でもALTは45.5と最も高かった。

次にROC曲線で見ると、過栄養性脂肪肝に関してはBMIのグラフが肝機能検査項目のグラフに比べて左上の方に位置しており、BMIの方が良好であることを示唆していた。多飲酒に関し

表5b 肝機能検査項目のスクリーニング検査としての有効性（多飲酒）

確定診断 有効性	多飲酒(肥満)		多飲酒(非肥満)	
	敏感度	特異度	敏感度	特異度
検査項目				
AST	33.3 (30.6-36.6)	82.8 (82.4-83.1)	7.1 (6.9-7.5)	95.4 (95.4-95.5)
ALT	33.3 (30.6-36.6)	63.4 (62.9-63.8)	10.7(10.4-11.1)	90.1 (90.0-90.2)
$\gamma$ GTP	33.3 (30.6-36.6)	80.1 (79.6-80.4)	20.5(20.2-21.0)	91.3 (91.2-91.3)

( )内は95%信頼区間

ては肥満群，非肥満群ともにALTのROCは他の2項目より極端に悪かった。肝炎ウイルス感染症では，HBs抗原およびHCV抗体ともにグラフの曲線の交差が見られ，単純には評価できなかった。なお，3病態のいずれかを発見することをスクリーニングの目的と考えた場合でも，その敏感度和特異度はASTでそれぞれ14.1，96.0，ALTで同27.6，92.8， $\gamma$ -GTPで同19.2，91.9であった。

表5c 肝機能検査項目のスクリーニング検査としての有効性  
(肝炎ウイルス感染症)

検査項目	HCV陽性		HBs陽性	
	敏感度	特異度	敏感度	特異度
AST	40.9 (38.2-43.9)	92.9 (92.8-93.0)	18.8 (17.1-21.1)	92.8 (92.7-92.8)
ALT	45.5 (42.6-48.4)	86.3 (86.2-86.3)	31.3 (29.4-33.5)	86.2 (86.1-86.3)
$\gamma$ -GTP	22.7 (20.4-26.0)	88.3 (88.3-88.4)	12.5 (11.0-14.6)	88.2 (88.1-88.3)

( )内は95%信頼区間

#### 4. 考察

本研究では労働安全衛生規則で年一回の検査が事業者に義務化されている定期健康診断に新たに加えられた肝機能検査項目のうち，AST、ALT、 $\gamma$ -GTPの3項目に着目し，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病態をスクリーニングの対象病態として取り上げ，一般男性勤労者を対象に，それらの有効性を敏感度，特異度という観点から検討した。その結果，特異度はいずれも比較的高かったものの，敏感度は過栄養性脂肪肝に対するALTで高々35.8%と，むしろ肥満度(BMI)よりも低かった。またBMIの有効性はROC分析の結果からも支持された。一方，多飲酒に対する肝機能検査項目の敏感度は非肥満に比べ肥満群で高かったがそれでも33.3であった。特異度は80%~95%であり，非肥満群で高かった。肝炎ウイルス感染症では，HBs抗原陽性に比べHCV抗体陽性に対する敏感度が高く，中でもALTは45.5と最も高かった。他方，特異度は全体的に高かった。以上の結果より，職域定期検診および採用されている特に肝機能検査はその検査で発見すべき病態のいずれの発見についても敏感度がかなり低く，3病態のいずれかの発見という目的としてみてもやはり低いことが明らかになった。

本研究対象集団は41歳から64歳までの男性であり，一般にアルコール消費量や肥満の頻度には男女差が見られることを考慮すると，今回の結果を女性にも適用する時は留意が必要である。なお，本対象では55歳以上が13%と少なく，日本全体の勤労者の集団と比べて若干の偏りがあるものの，年齢間で差が認められるHBs抗原とHCV抗体の陽性率は日本人の平均的頻度であった。

以上集団の特性と今回取り上げた3病態の特徴を踏まえて，表5のスクリーニング結果を考察する。

スクリーニング検査法の妥当性に関しては，妥当性を検討する際に，敏感度，特異

度の他に、簡易性、受け入れやすさ、正確さ、費用、精度（再現性）、等についての検討が必要とされている[4]。これらを踏まえて3病態という観点での肝疾患スクリーニングとしてのAST, ALT,  $\gamma$ -GTP検査の意義について考察を加える必要があるが、本研究ではこれらのうち、特にスクリーニング検査法の有効性として敏感度、特異度に着目し検討した。

過栄養性脂肪肝それ自身は予後がよく[2]、肝臓より動脈硬化、心筋梗塞などが発見の補助としての役割が实际的である。したがってある程度以上の敏感度がなければ意味がない。過栄養性脂肪肝の診断では“疑い”や“軽度”を除外し診断医間のばらつき、すなわちランダム区分ミスの低減に努めたが、実際にはこれらに該当するものは若干名であった。さらに、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[5]や、さらに別の職域の一般健康診断で14%という報告[6]があり、我々の調査結果と比較的近い数値が得られている。また、過栄養性脂肪肝を生じる原因としては肥満を伴わない高脂血症や糖尿病もあり、逆に通常の検査には異常を示さない単純肥満もある。今回の調査では肥満者の60%に脂肪肝があり、脂肪肝の38%が肥満であったことを考えると、BMIによるスクリーニングは肝機能検査項目に比べ有効であることは自然とも考えられる。また、過栄養性脂肪肝ではアルコール性脂肪肝の合併例も考えられるため多飲酒群を除いた。さらに、肝炎ウイルス感染者も除外した。これにより、過栄養性脂肪肝への影響がより明らかになったものとする。

過栄養性脂肪肝の検出には、この3検査項目は他の2病態と比べると敏感度が高かった。しかしBMIで容易に算出される肥満の敏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の脂肪肝に対する敏感度が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 $\gamma$ -GPTは多飲酒のマーカーではないという報告の多数あり[7-13]、その敏感度も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敏感度が低く、ASTのみでは35%、ALTはさらに低いという方向もある[13]。多飲酒の非肥満群での $\gamma$ -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 $\gamma$ -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[13]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 $\gamma$ -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 $\gamma$ -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 $\gamma$ -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の方が $\gamma$ -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[12]可能性がある。

ウィルス検査の費用と肝炎，肝硬変，肝がんという結果の重大さを考えると，AST，ALT， $\gamma$ -GTP検査によりB型，C型のウィ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80%以上が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は言い難い。しかし，HCV抗体陽性者の80%が血中にウィルスが存在し，50%がALT異常の慢性肝炎患者との報告もある。本研究ではHBe抗原の有無の検索は困難なため，HBs抗原陽性者とHCV抗体陽性者を同等に扱った。

肝炎ウイルスについてAST，ALT， $\gamma$ -GTP検査の敏感度の低さと早期発見の重要性から考えて，今後はむしろウィ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。その際それは必ずしも毎年である必要はないであろう。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がんの発症の減少が期待される。

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しても検討を加えた。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考えられる。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， $\gamma$ -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考えられる。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[14]。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，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[14]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考え  
る。

## 5. 文献

1. 労働省労働基準局：労働衛生のしおり．1996.
2. 武田和久，池田 敏：職業集団の肝検診．
3. SAS Institute Inc: SAS/STAT software: Changes and Enhancements through Release 6.11, 1996
4. Cochrane AL, Holland WW: Validation of screening procedures. *Br Med Bull* 1971; 25: 3-8.
5. 河合直樹，河合達雄，河合 潔．(1995) 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.
6. Saito, y., Yagyu, K., Hattori, Y. et al: A study on fatty liver in health examination participants. *Jpn J Hyg* 1989; 44: 953-961.
7. Kristenson H, Trelle E, Hood B: Serum  $\gamma$ -glutamyl-transferase in screening and continuous control of heavy drinking in middle-aged men. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 862-872.
8. Bell H, Steensland H: Serum activity of gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT) in relation to estimated alcohol consumption and questionnaires in alcohol dependence syndrome. *Br J Addiction* 1987; 82: 1021-1026.
9. Chick J, Kreitman N, Plant M: Mean cell volume and gamma-glutamyl-transpeptidase as markers of drinking in worker men. *Lancet* 1981; 1: 1249-1251.
10. Barrison IG, Murray-Lyon IM: Drinkwatchers—description of subjects and evaluation of laboratory markers of heavy drinking. *Alcohol Alcoholism* 1987; 22: 147-154.
11. Latcham RW: Gamma-glutamyl-transpeptidase and mean corpuscular volume: their usefulness in the assessment of in-patient alcoholics. *Br J Psychiat* 1986; 149: 353-356.
12. Vanclay F, Raphael B, Dunne M, et al: A community screening test for high alcohol consumption using biochemical and haematological measures. *Alcohol Alcoholism* 1991; 26: 337-346.
13. Rosman AS: Utility and evaluation of biochemical markers of alcohol consumption. *J Substance Abuse* 1992; 4: 277-297.
14. Wilson JMG, Junger G: Principle and Practice of screening for disease, WHO, Geneva, 1968.



## D. 結 論

## 結論と提言

定期健診項目の有用性評価を文献的に行った。その結果、米国研究班報告の勧告「定期健診に含めるべきとする確かな証拠がある」項目は血圧だけであった。また、「定期健診に含むべきとする証拠がある」項目として、身長・体重（BMI）と総コレステロールが挙げられた。一方、わが国の定期健診のいわば中心となる肝機能検査が、米国研究班報告では検討の対象に入っていなかった。すなわち米国研究班が予防活動についてそれまでの種々の研究を詳細にレビューした結果では、わが国で毎年義務的に行われている定期健診項目のほとんどが、実施すべきか否か議論が分かれるか、そもそも検討の対象にもならない項目であった。しかしながら、健診は対象とする集団の疾病構造によって有用性が異なるので、わが国の状況の中で独自に評価できる研究—当該検査における目的とする疾患の明確化と敏感度・特異度の再評価、検査に伴うマイナス面をも考慮した実施方法の再評価、等々の推進が必要である。

健診項目検討の一例として、本年度は尿糖検査と肝機能検査にメスを入れた。その結果、尿糖検査においては、採尿時間の変更で敏感度が大幅に改善する。産業医の58.3%がこの事実を考慮することなく敏感度の低い早朝尿で検査していることを指摘した。一方の肝機能検査では、目的とする疾患に対し敏感度が余りに低率（50%以下）であり、上述のレビューと併せ考えると、健診項目としての意義を再考する必要があるように思われた。

莫大な資源を投下して、全国民をカバーする形で行われている今日の健診について、その評価研究が非常に少ない。健診の評価について、わが国は決して不向きな国ではない。むしろ健診の評価を行うために必要な情報が、年々大量に発生しながら、ほとんど有効に利用されないで保健所や健診機関のファイルキャビネットに死蔵されているのではないかと。したがって、本研究で取り上げることができた大部分の情報は諸外国のものであり、それはわが国の疾病構造や医療状況に必ずしも合致するものでないかもしれない。健診の有用性を決定する要因は単に臨床検査学や医学の問題だけでなく文化、社会、経済にも関係するので、わが国の状況に合わせた基礎的な研究が緊急に必要なように思われる。

予防活動が健診中心になり、健診が検査中心になっているわが国の状況は、臨床医療が検査中心であることと無関係では無いだろう。今日、病院で十分に患者を問診・診察することなく検査データに頼った診療がなされているという指摘もある。予防活動の現状にこのような今日の臨床医学の問題をそのまま反映させてはならない。かかる意味で、予防活動の評価は、即臨床医学の今後の在り方を問うていると言っても過

言ではないだろう。

予防医学自身にも問題があるだろう。医学の中で、予防医学は未だに確固とした地位および体系を必ずしも獲得していない。地域や職域で予防医学に携わる多くの医療専門家が、実は臨床医学を本務としていたり、臨床医学の出身者で予防医学の訓練を受けることなく、その職に従事しているのが現実である。そして、そのことに対する懸念は、住民や行政あるいは医療関係者から問われることもなく、予防医学を目指すという心構えの問題にすり替えられている。結果として、予防医学を行うことが臨床医学の対象者を増加させる一躍を担っている向きが払拭できない。

健診の実施自身についても、所謂二次予防である早期発見という形ばかりに捕らわれることなく、より一次予防に直結した形に方向転換する必要性もあるように思われる。極論かもしれないが、手間暇かかる心電図より、煙草の喫煙の有無やその本数を記録する方が、健診後の事後措置により有用である場合もありうるのである。また、本研究で検討した健診項目も、欧米流の評価基準の下では有用であるとは必ずしも言えなかったが、その運用の仕方を変えることによって有用性も変化するだろう。例えば、検査内容は毎年全員一律に同じにしないで、ハイリスク群に絞った重点的な検査を行うことも一案であろうし、実施間隔を個々の健診項目毎に明記することも必要となるかもしれない。かかる意味で、地域で行われている5年ごとの節目健診や総合健診も再評価されるべき方式かもしれない。

以上、最初に指摘したように、この領域の研究は圧倒的に不足している。本研究で明らかにされた健診項目の実施方法に関する問題点を叩き台として、さらに一層の研究が推進されることを希望する。