

Evidence Table 1. Screening and treatment of chronic hepatitis B infection

Authors	Evidence Level	Country	Population	Efficacy/ Effectiveness	Intervention	Outcome	Results	Generalizability for Japanese Population	Comments
Xia et al 2003 (1)	Level 3	China	289 neonates born to mothers with both hepatitis B surface antigen and e antigen positive	Efficacy	(Vaccine+ HBIG) vs Vaccine alone	Seroprotection at 1 and 4 yrs	93.5%/66.6% vs 91%/65% at 1 and 4 yrs	Very much generalizable	Well-designed Japanese study is needed
McMohan BJ et al 2005 (2)	Level 3	USA	1578 Alaska natives vaccinated (HBV) at age 6 months or older	Efficacy	Vaccine against HBV	Seroprotection after 15 yrs	84% of the subjects had protective Ant-HBs after 15 yrs	Likely	Well-designed Japanese study on this topic is warranted
van Zonneveld et al 2004 (3)	Level 3	The Netherlands	165 hepatitis B e antigen (HBeAg) positive chronic hepatitis B patients with 8.8 yrs median follow-up	Efficacy	Interferon (1-92 weeks)	HBeAg loss within 12 months after the end of IFN therapy	52% responders lost HBeAg compared to 9% in non-responders	Likely	Well-designed Japanese study is needed
Chan et al 2005 (4)	Level 1	Hong Kong (China)	100 treatment-naive patients with hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive chronic hepatitis B	Efficacy	(Pegylated interferon-alpha 2b + Lamivudine) vs lamivudine alone	HBeAg seroconversion and HBV DNA level < 500,000 copies/mL) at 24 weeks after cessation of treatment.	36% for the combination treatment group and 14% for the lamivudine monotherapy	Likely	Well-designed Japanese study is needed
Janssen et al 2005 (5)	Level 1	The Netherlands	307 HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B	Efficacy	Pegylated interferon-alpha 2b+Lamivudine vs Pegylated interferon-alpha 2b	HBeAg loss	35% for combination therapy and 36% for monotherapy	Likely	Well-designed Japanese study is needed

**Evidence Table 2. Treatment of chronic hepatitis C infection**

Authors	Evidence Level	Country	Population	Efficacy/ Effectiveness	Intervention	Outcome	Results	Generalizability for Japanese Population	Comments
Kashahara et al 2004 (6)	Level 3	Japan	2954 patients with chronic hepatitis C were recruited, of whom 2698 received interferon therapy and 256 did not.	Effectiveness	Interferon therapy	Liver-related mortality and all cause mortality	Both liver-related mortality and all cause mortality were extremely high among untreated patients and less among interferon-treated patients	Japanese study	Could be replicated in other places in Japan
Arase et al 2004 (7)	Level 3	Japan	Chronic hepatitis C patient (genotype 1b), 47 long term interferon (median 4 yrs) and 84 short term therapy (6 months)	Efficacy	Interferon	HCC	10-year cumulative rates of HCC were 6.4% and 26.8%, respectively	Japanese study	Could be replicated in other places in Japan
Daglard et, al (2004) (8)	Level 2	Norway	122 chronic hepatitis C (genotype 2&3) treatment-naive patients	Efficacy	Pegylated interferon alpha-2b and ribavarin for 14 weeks	Sustained virological response	SVR was obtained in 90% patients	Likely	Large sample size study needed
Bosques-Padilla et, al 2003 (9)	Level 1	Mexico	32 chronic hepatitis C patients	Efficacy	(Peginterferon alpha-2a plus ribavirin, interferon alpha-2b plus ribavirin) vs (peginterferon alpha-2a alone)	Sustained virological response	The overall safety profiles of the three treatment regimens were similar	-	Large sample size study needed
Oguz et, al 2005 (10)	Level 2	Turkey	26 ribavirin non-responder chronic hepatitis C patients (genotype 1)	Efficacy	(Interferon + ribavirin + amantadine)	Sustained virological response	Sustained viral response was 42.3%	-	-
Thuluvath et, al 2004 (11)	Level 1	USA	85 chronic hepatitis C had interferon alfa, ribavirin, and amantadine, while 86 interferon alfa and ribavirin	Efficacy	(Interferon alfa, ribavirin, and amantadine) vs (interferon alfa and ribavirin)	HCV RNA clearance	32.9% of the amantadine group and 38.4% of the placebo group had HCV RNA clearance (P=0.3)	-	-
Berg et, al 2003 (12)	Level 1	Germany	Four hundred previously untreated patients with histologically proven chronic hepatitis C	Efficacy	(Interferon alfa, ribavirin, and amantadine) vs (interferon alfa and ribavirin)	Sustained virologic response	52% of the amantadine group and in 43.5% of the control group (P = .11)	-	-

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金による特別研究事業  
『最新の科学的知見に基づいた保健事業に係る調査研究』  
分担研究報告書 聖路加国際病院 斉藤繭子

## 1. 分担テーマ：脂質

1999年までのMEDLINEのシステマティックレビュー(1)をもとに改定されたThe third U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF) を踏まえ、脂質のスクリーニングに関する以下の4つの検討項目に関し、2004年12月までの英文の検索、および1995年から2004年にかけての日本の英文、和文の文献検索を行った。

- ① 血中総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪を集団検診（スクリーニング）で測定することで、それらの血中濃度、心血管疾患の発症やそれによる死亡率が低下するか。
- ② 高齢者（65歳以上）において、高コレステロール血症（高LDL血症）、低HDL血症を治療（薬物治療、食事療法、運動療法）することにより、心血管疾患の発症率やそれによる死亡率を低下させることができるか。
- ③ 高中性脂肪血症を治療（薬物治療、食事療法、運動療法）することにより、心血管疾患の発症率やそれによる死亡率を低下させることができるか。
- ④ 日本人において、高コレステロール血症（高LDL血症）、低HDL血症を治療（薬物治療、食事療法、運動療法）することにより、心血管疾患の発症率やそれによる死亡率を低下させることができるか。

## 2. 予防の対象疾病

冠動脈疾患、心血管疾患、心筋梗塞、脳梗塞、血栓症、塞栓症、一過性脳虚血発作

## 3. 結論

### ①脂質のスクリーニングに関するエビデンス

2001年のUSPSTFでは、心血管リスクのない若年成人では脂質のスクリーニングを行う必要はないとしていたが、2002年のNational Cholesterol Education Program (NCEP) (2)では、20歳より開始すべきとしている(Level 6)。スクリーニングを行うことにより、心血管疾患の一次予防に効果があるというエビデンスはない。スクリーニングを行うことによって、血清脂質の血清コレステロール値が高い者の割合が減少したことがデンマークの研究で示されている(Level 1)、スクリーニング後の手紙による指導により抗高脂血症薬による治療開始が促進されることが報告されている(Level 4)。本邦では、脂質の健康診断の効果に関するエビデンスは十分ではない。

- ② 心血管疾患リスクがある高齢者において、高コレステロール血症に対して抗高脂血症薬を投与することによる心血管疾患の二次予防効果がみられるが、一次予防のみについての有用性のエビデンスは不十分である(Level 1)。日本人においても60歳以上の高齢者において、抗高脂血症薬による心血管イベントの予防効果が示唆されている(Level 1)。
- ③ 高中性脂肪血症は心血管疾患の危険因子であるが、独立した危険因子としては弱く、他の脂質検査の影響を受ける(Level 3)。高中性脂肪血症を治療することにより、心

血管疾患の発症率やそれによる死亡率を低下させることができるという明らかなエビデンスはない。そのため 2001 年の USPSTF では、中性脂肪のスクリーニングを薦めるエビデンスは十分でないとしていたが、NCEP では、中性脂肪が他の脂質代謝異常、動脈硬化のマーカーであり、心血管疾患の重要な危険因子であるため、スクリーニングすることを薦めている (Level6)。

- ④ 日本人においても、壮年者の高コレステロール血症に対して抗高脂血症薬を投与することにより、心血管疾患の発症率やそれによる死亡率を低下しうることが、非盲検化ランダム化比較試験で示されている (Level 1)。心血管疾患のリスクのある高齢者についても、その効果が示唆されている (Level 1)。

#### 4. データベース

文献検索には、PubMed、医学中央雑誌を、以下のような検索式で用いた。

PubMed での検索

##### ① スクリーニング

	検索式	ヒット数
#1	Search: ("Cholesterol"[MeSH] OR "Hyperlipidemia"[MeSH] OR "Triglycerides"[MeSH] OR "Lipoproteins, HDL"[MeSH] OR "Lipoproteins, LDL"[MeSH] OR "Hypertriglyceridemia"[MeSH]) AND ("2000"[PDAT] : "2004"[PDAT])	28699
#2	Limit #1 to Practice guideline [ptyp] AND English[Lang] AND "adult"[MeSH]	25
#3	Search: ("Mass Screening"[MeSH] OR "Multiphasic Screening"[MeSH] OR "Mandatory Testing"[MeSH] NOT "Genetic Screening"[MeSH] ) AND ("2000"[PDAT] : "2004"[PDAT])	15925
#4	Search: #1 AND #2	224
#5	Limit #4 to hasabstract[text] AND English[Lang] AND "humans"[MeSH] AND "adult"[MeSH]	104
#6	Limit #4 to Japanese[Lang] AND "humans"[MeSH] AND "adult"[MeSH]	1

##### ② 高齢者 (65 歳以上) の一次予防

#7	Search: ("Arteriosclerosis"[MeSH] OR "Cerebrovascular Accident"[MeSH] OR "Carotid Stenosis"[MeSH] OR "Infarction"[MeSH] OR "Cardiovascular Diseases"[MeSH] OR "Myocardial Ischemia"[MeSH] OR "Coronary Disease"[MeSH] OR "Ischemic Attack, Transient"[MeSH] OR "Embolism and Thrombosis"[MeSH]) AND ("2000"[PDAT] : "2004"[PDAT])	238440
#8	Search: ("Risk"[MeSH] OR "Incidence"[MeSH] OR "Mortality"[MeSH] OR "Cohort Studies"[MeSH] OR "Risk Reduction Behavior"[MeSH] OR "Clinical Trials"[MeSH] OR "Random Allocation"[MeSH] OR "Double-Blind Method"[MeSH] OR "Single-Blind Method"[MeSH] OR "Probability"[MeSH] OR "Meta-Analysis"[MeSH]) AND ("2000"[PDAT] : "2004"[PDAT])	410319
#9	Search: "Aged"[MeSH] AND ("2000"[PDAT] : "2004"[PDAT])	319729
#10	Search: #1 AND #6 AND #7 AND #8	1984
#11	Limit #10 to Randomized Controlled Trial [ptyp] AND hasabstract[text] AND English[Lang]	217

#12	Limit #10 to Meta-Analysis[ptyp] AND hasabstract[text] AND English[Lang]	11
#13	Limit #10 to hasabstract[text] AND Japanese[Lang]	12

### ③中性脂肪の一次予防 (PubMed)

#14	Search: (hypertriglyce* OR triglycer*) Field: Title/Abstract AND ("2000"[PDAT] : "2004"[PDAT])	12028
#15	Search: #1 AND #7 AND #8 AND #14 AND "humans"[MeSH]	1346
#16	Limit #15 to Randomized Controlled Trial [ptyp] AND hasabstract[text] AND English[Lang] AND "adult"[MeSH]	140
#17	Limit #15 to Meta-Analysis[ptyp] AND hasabstract[text] AND English[Lang]	8
#18*	Limit #15 to hasabstract[text] AND Japanese[Lang]	15

### ④日本人における高脂血症の治療効果と危険度

#19*	#1 AND #7 AND #8 AND ("1995"[PDAT] : "2004"[PDAT])	9384
#20	Search: japan* AND ("1995"[PDAT] : "2004"[PDAT])	392376
#21	Search: #1 AND #7 AND #8 AND #20 AND "adult"[MeSH] AND "humans"[MeSH] AND hasabstract[text]	492
#22	Limit #21 to Clinical Trial[ptyp]	70
#23	Limit #21 to Randomized Controlled Trial[ptyp]	35
#24	#21 AND ("Aged"[MeSH] OR hypertriglyce* OR triglycer*) AND "Prospective Studies" [MeSH] NOT Clinical Trial[ptyp]	34

\* ④については#1、#7、#8をいずれも1995年から2004年で再検索したもの

### 医学中央雑誌での検索

#### ①集団検診の効果

#1	(高脂質血症/TH OR 抗高脂血症剤/TH OR LDL lipoproteins/TH OR HDL lipoproteins/TH OR Triglycerides/TH OR Cholesterol/TH) AND (1995-2004)	15392
#2	健康診断/TH AND (1995-2004)	20580
#3	(費用と効果分析/TH OR 前向き研究/TH OR 介入研究) AND (1995-2004)	21551
#4	#1 AND #2 AND #3 AND (PT=原著)	14

#### ①高脂血症のリスクと一次予防効果

#5	(心筋梗塞 OR 脳梗塞 OR 心血管疾患 OR 狭心症 OR 血栓症 OR 塞栓症 OR 一過性脳虚血発作 OR 動脈硬化) AND (1995-2004)	52886
#8	#1 AND #3 AND #5 AND (PT=原著)	43

## 5. 抄録の選択基準

①で得られた文献(脂質に関するガイドライン25件、スクリーニング105件)の抄録のうち、スクリーニングの評価、比較試験、費用効果分析に関する文献を査読の対象とした。家族性高コレステロール血症に関する遺伝子スクリーニングは検討の対象としなかった。

高齢者の高脂血症 (②) と高中性脂肪血症 (③) の治療効果やリスクに関する文献は、英文のランダム化比較試験とメタ分析、和文でヒットした文献 (それぞれ 357 件、19 件、27 件) を目視による抄録選択の対象とした。

日本人を対象とした研究については1995年から2004年までを対象とし、④で得られたClinical Trial の 70 件 (35 件のランダム化比較試験を含む) と高齢者と中性脂肪に関する 34 件の Prospective study、医学中央雑誌で得られた 52 件を抄録の選択の対象とした。

前向き研究はいずれも介入またはフォロー期間が 6 ヶ月以上、対象者が一群につき少なくとも 50 名以上が含まれているもの、アウトカムが臨床的指標 (疾患の発症、死亡など) であるものとし、②-④に関しては中間指標 (血中脂質の減少など) をアウトカム指標とした研究は除外した。一次予防と二次予防のデータが混在している場合には、査読の対象とした。

異常の手順で選択された抄録のフルテキストを査読した文献 (文末表) のうち、上記結果に用いられた文献は以下である。

表1. 高脂血症のスクリーニングに関する文献

著者/年/研究名	エビデンスレベル	国	対象者数・年齢・性別	対象*	efficacy or effectiveness
Pignone(1) 2001 (USPSTF)	Level 1-6 (Systematic Review)	U.S.	成人男女	①	-
Grundy(2) 2004	Level 1-6 Guideline	U.S.	成人男女	①	-
Kanstrup(3) 2002	Level 1 RCT	Denmark	465/449/456 30-49 才 男女混合	②	efficacy
Atthobari(4) 2003	Level 4	Netherlands	7567/120836 28-75 years old 男女混合	④	efficacy

\*研究対象:(添付資料:検診・保健事業評価モデル参照)

表2 高齢者高脂血症治療効果についてのランダム化比較試験(2000-2004年)

著者	エビデンスレベル	国	対象者数/年齢/性別	対象*	efficacy or effectiveness
Shepherd(5) PROSPER 2002	Level 1 RCT	Scotland	1585/1654 age: 70-82 years Women and men	③	efficacy
Collins(6) MRC/BHF HPS 2003	Level 1 RCT	UK	10269/10267 age: 40-80 Pts with CVD risk Women and men	③	efficacy
Sever(7) ASCOT-LLA 2002	Level 1 RCT	UK	5168/5137 Pts with HTN mean age 63 (3286/3284, aged > 60y.o.) Women(19%) and men	③	efficacy
ALLHAT-LLT(8) 2002	Level 1 RCT	U.S.	5170/5185 Pts with HTN+CHD risk (History of CHD 14%) mean age 66 years old Women(49%) and men	③	efficacy
Ito(9) PATE 2001	Level 1 RCT	Japan	331/334 > 60 y.o.( > 70y.o.=63%) Women(79%) and men	③	efficacy

表3 中性脂肪と心血管疾患に関する文献

著者/年/研究名	エビデンスレベル	国	対象者数/年齢/性別	対象*	efficacy or effectiveness
Grundy(2) 2004	Level 1-6 Guideline	U.S.	Adults men and women	①	-
Avins(10) 2000 MRFIT LRC-CPPT LRC-PFU	Level 3	US	6340/1899/7641 age: 35-57/35-59/ mean 45.5y.o. men & women	-	-
Iso(11) 2001	Level3	Japan	11,068 40-69 years men & women	-	risk

注) 高中性脂肪血症を主要な治療対象とした上記以外の文献は、抄録の目視およびフルテキストの査読により二次予防の文献のみであったため、文末の表は省略した。

表4 日本人を対照とした高脂血症の心血管疾患リスクと治療効果に関する前向き研究(査読分)

著者/年/研究名	エビデンスレベル	対象者数/年齢/性別	対象*	efficacy or effectiveness
Sasaki(12) 2003	Level1 RCT	587/498 55±10 y.o. women and men	③	efficacy
Ito(9) PATE	Level1 RCT	331/334 > 60 y.o.( > 70y.o.=63%) Women(79%) and men	③	efficacy
KLIS study group(13) 2004	Level 2	4,349 45-74 y.o. men	③	efficacy

#### 今後の課題

心血管疾患のリスクに脂質以外の要素も大きく関係しているため、集団検診においても治療と同様にリスクの高い群を総合的に判断することによって、低リスク群へのコストの削減や高リスク群へのより能率的な予防対策がとられる必要がある。そのためには、本邦のデータを用いた心血管リスク評価とその妥当性の検討が必要であるが、治療に関するランダム化比較試験はまだ少ない。また、本邦の健康診断の効果を臨床的なアウトカムで評価するための研究、欧米に比べて心血管疾患の罹患率が低いことをふまえて、費用効果を継続的に検討したデータの蓄積が必要と考えられる。

#### 参考文献

- (1) Pignone MP, Phillips CJ, Atkins D, et al. Screening and treating adults for lipid disorders: A summary of the evidence. *Am J Prev Med* 2001(suppl 3):77-89
- (2) Grundy SM, Becker D, Clark LT, et al. Detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III) final report. NIH Publication No. 02-5215, 2002.
- (3) Kunstrup Kanstrup H, Refsgaard J, Engberg M, et al. Cholesterol reduction following health screening in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2002; 20:219-223.
- (4) Atthobari J, Monster TB, E de Jong P, et al. The effect of hypertension and hypercholesterolemia screening with subsequent intervention letter on the use of blood pressure and lipid lowering drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 57:328-326
- (5) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al.

- Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *The Lancet*; 360: 1623-30
- (6) Collins R et al. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *The Lancet* 2003; 361:2005-2016
- (7) Sever PS, Dahlof B, Roulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Powering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial *The Lancet* 2003; 361:1149-58
- (8) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT) *JAMA* 2002; 288:2998-3007
- (9) Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, Saito Y, Ishikawa T, Nakamura H, Orimo H. A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly: the pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE). *J Atheroscler Thromb.* 2001;8(2):33-44.
- (10) Avins AL, Neuhaus JM. Do triglycerides provide meaningful information about heart disease risk? *Arch Intern med* 2000; 160: 1937-1044
- (11) Iso H, Naito Y, Sato S, et al. Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women *Am J Epidemiol* 2001; 153: 490-499
- (12) Sasaki S, Nakagawa M, Nakata T, et al. Lipid Intervention Study in Kyoto. Effects of pravastatin on exercise electrocardiography test performance and cardiovascular mortality and morbidity in patients with hypercholesterolemia: Lipid Intervention Study in Kyoto. *Circ J.* 2002 Jan;66(1):47-52.
- (13) Kyusyu study group Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia: the Kyushu Lipid Intervention Study. *J Atheroscler Thromb.* 2000;7(2):110-21.
- (14) Norinder. A, Persson U, Nilsson P, et al. Cost for screening, intervention and hospital treatment generated by the Malmo Preventive Project: a large -scale community screening programme. *J Intern Med* 2002; 251:44-52
- (15) Anum EA, Adera T. Hypercholesterolemia and coronary heart disease in the elderly: A meta-analysis *Ann Epidemiol* 2004; 14:705-721
- (16) Hall KM, Luepker RV. Is Hypercholesterolemia a risk factor and should it be treated in the elderly? *Am J health Promot* 2000; 14:347-356
- (17) Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors. The prospective pravastatin pooling project. *Circulation* 2000; 102: 1893-1900
- (18) Vreecer M, Turk S, Drinovec J, Marhar A. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. *Int J Clin Pharmacol* 2000; 41: 567-577
- (19) Zhang X, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003; 32:563-572
- (20) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *The Lancet* 2004; 364: 685-696
- (21) Matuzaki M, Kita T, Mabuchi H, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia - Primary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) *Circ J* 2002; 66: 1087-1095
- (22) Horiuchi 2004
- (23) Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, et al. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women. The Oyabe study. *Stroke* 2003; 34:863-868.
- (24) Okamura 2003 Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T. What cause of mortality can we predict by cholesterol screening in the Japanese general population? *J Intern Med* 2003; 253:169-180
- (25) 吉池信男 田中平三 日本脂質介入試験の地域対照追跡調査 *The Lipid* 2001; 12:281-289



①高脂血症のスクリーニングに関する文献

著者	エビデンスレベル	国	対象者数・年齢・性別	対象*	efficacy or effectiveness	介入(危険因子)・期間・間隔	主なアウトカム指標と結果]	一般化の可能性とコメント
Pignone(1) 2001 (USPSTF)	Level 1-6 (Systematic Review)	U.S.	Adults men and women	①	-	Drug, exercise, diet	CHD events, CHD mortality, Plasma lipid level [Recommendation] Men > 35 y.o. and Women >45, younger adults with	本邦では、米國に比べて CHD発症率、死亡率が低い
Grund(2) 2004	Level 1-6 Guideline	U.S.	Adults men and women	①	-	Drug, exercise, diet	CHD events, CHD mortality, Plasma lipid level [Recommendation]	本邦では、米國に比べて CHD発症率、死亡率が低い
Kanstrup(3) 2002	Level 1 RCT	Denmark	465/449/456 30-49 years old men & women	②	efficacy	Screening and discussion 5 years	Plasma cholesterol Mean decrease of the TC level = 0.10mmol/L 37% reduction of Pts with TC >7mmol/L	5年間追跡率74%。スクリーニング の有無、スクリーニング後の教育の 有無がコレステロール値に与える 影響を見た三群間の比較試験
Norinder(14) 2002	Level 3	Sweden	33,838 men & women	②	effectiveness	case-finding programme for cardiovascular risk factors and Alcohol abuse	Expenditures for screening/5years was \$13million higher than saved costs for in-patient care/5years	各疾病の有病率、コストは 本邦と異なると思われる。
Atthobari(4) 2003	Level 4	Netherland	7567/120836 28-75 years old men & women	④	efficacy	Letter of advice for treatment after the screening	RR for incidence of lipid lowering drug = 2.1	検診後の治療についての研究。健 診自体の影響は明らかでない。一般 的には、検診者との連携が課題

\*研究対象(添付資料:検診・保健事業評価モデル参照)

USPSTF: The third U.S. Preventive Services Task Force, NCEP: National Cholesterol education program

CHD: Coronary heart disease

②-1 高齢者文献のメタ分析、システマティックレビュー

著者	エビデンスレベル	国	対象者数・年齢・性別	対象 * efficacy or effectiveness	介入 (危険因子)・期間・間隔	主なアウトカム指標と結果 <sup>1)</sup>	一般化の可能性とコメント
Anum (15) 2004	Level 3 Meta# (Cohort)	US-Euro	6169 men for incidence 13486 men for mortality 9342 women for mortality > 65 years old	(risk)	1mmol/l increase in TC 55,122 person years 93,203 person years 53,938 person years	RR for CHD incidence in men aged >65 = 1.24 (1.11-1.3) RR for CHD mortality in men aged >65 = 1.22 (1.15-1.28) RR for CHD mortality in women aged >65 = 1.04 (0.85-1.23)	人種、生活習慣の違い
Halk (16) 2000 (1966-2000)	Level 1 Systematic Review	U.S.	1416 (1 study †) 65-73 years old men & women	③ efficacy	Lovaestatin 5.2 years	RRR for major coronary events 32%(8-49%) RRR for stroke 40%	一次予防と二次予防が混在、一次予防はAFCAPS/TexCAPS(1998)の1件のみ。
Sacks(17) Prospective Pravastatin Pooling project \$ 2000	Level 1 Meta	U.S.	19768 >65years old 24% men & women	③ efficacy	Pravastatin 102,559 person-years	RRR for CHD death or non-fatal MI 26% (35-14) for >65	一次予防と二次予防が混在、一次予防はWOSCOPS(1995)の1件のみ
Vreecer(18) 2000 (1985-2002)	Level 1 Meta	US Finland Scotland	14,566(4 studies‡) 平均年齢 55-61歳 高齢者割合：不明 men & women	③ efficacy	Pravastatin, Lovastatin 2.8-5.2 years	RR for coronary events 0.67 (0.58-0.77) RR fir cardiovascular mortality 0.66 (0.49-0.90) RR for stroke 0.84 (0.57-1.23) RR for all-cause mortality 0.86 (0.72-1.04)	高齢者のみの解析はされていない。
Zhangら(19) 2003	Level 1 Meta (Cohort)	Asia- Euro-	352,033 (29 studies) mean age 47 men & women(47%)	(risk)	1mmol/l increase in TC median 5.5 years 2 million person years	RR for coronary death 1.35 (1.26-1.44) RR for non-fatal MI or death 1.45(1.35-1.55) RR for ischaemic stroke 1.25 (1.13-1.40) RR for fatal haemorrhagic stroke 1.20 (1.08-1.30)	本邦のデータも含まれるが、アジア人対象者でも人種、生活習慣は大きく異なる。

<sup>1)</sup> 括弧内は95%信頼区間 # Meta-analysis.

TC: Total cholesterol, RR = relative risk, CHD: Coronary heart disease, RRR=Relative risk reduction

† AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Prevention Study) was only one primary prevention study in this meta-analysis

\$ LIPID: Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease + CARE: Cholesterol and Recurrent Events + WOSCOPS: West of Scotland Coronary Prevention Study

#WOSCOPS:West of Scotland Coronary Prevention, AFCAPS/TexCAPS:Air Force/Texas Coronary Prevention Study, ACAPS: Asymptomatic Carotid Artery Progression Study,

KAPS: Kuopio Atherosclerosis Prevention Study)

②-2 高齢者高脂血症治療効果についてのランダム化比較試験(2000-2004年)

著者	エビデンスレベル	国	対象者数**年齢・性別	対象	介入(危険因子)・期間・間隔	主なアウトカム指標と結果†	一般化の可能性/コメント
Shepherd(5) PROSPER 2002	Level 1 RCT	Scotland	1585/1854 age: 70-82 y.o. Women and men	③	Pravastatin	Hazard ratio for coronary death, MI and stroke = 0.85 (0.74-0.97) Hazard ratio for coronary death, MI and stroke for primary prevention = 0.84 (not significant) Cancer incidence = 1.25(1.04-1.51)	一次予防と二次予防が混在。一次予防効果は有意ではない。
Collins(6) MRC/BHF HPS 2003	Level 1 RCT	UK	10269/10267 age: 40-80 Pts with CVD risk Women and men	③	Simvastatin 40mg daily	RRR for major vascular events 22% (13-30) with DM & other risk RRR for major vascular events 33% (17-46) without occlusive arterial disease	糖尿病、高血圧患者の一次予防と心血管疾患の既往がある二次予防が混在している。高齢者に対する効果も有意であるが、一次予防のみでの結果は明らかでない。
Sever(7) ASCOT-LLA 2002	Level 1 RCT	UK	5168/5137 Pts with HTN mean age 63 (3286/3284, aged > 60y.o.) Women(19%) and men	③	Atorvastatin 10mg daily/ median 3.3 years	Hazard ratio for Non-fatal MI plus fatal CHD for aged >60 = 0.84 (0.47-0.86)	対象者には高脂血症ではなく、高血圧症に対する介入研究
Colhoun(20) CARDS 2004	Level 1 RCT	UK Ireland	1428/1410 Pts with DM+ comorbidity or risk >60y.o. = 62%	③	Atorvastatin 10mg daily median 3.9 years	Hazard ratio for acute coronary events 0.64 (0.45-0.91) Hazard ratio for coronary revascularisation 0.69 (0.41-1.16) Hazard ratio for stroke 0.52 (0.31-0.89)	高齢者のみの結果は明らかでない。
ALLHAT-LLT(8) 2002	Level 1 RCT	U.S.	5170/5185 Pts with HTN+CHD risk (History of CHD 14%) mean age 56 years old Women(49%) and men	③	Pravastatin 20-40mg daily mean 4.8 years	Hazard ratio for Non-fatal MI plus fatal CHD for aged > 65 = 0.94 (0.80-1.12) Hazard ratio for all-cause mortality among aged > 65 = 1.01 (0.89-1.15)	Pravastatinは本邦の処方量より多い
Ito(9) PATE 2002	Level 1 RCT	Japan	331/334 > 60 y.o.( > 70y.o.=63%) Women(78%) and men	③	Pravastatin 10-20mg v.s. Pravastatin 5mg daily mean 3.9 years	Risk ratio for Cardiovascular event = 0.87 (0.42-1.07)	Borderline significance Less effect on women

y.o.: years old, HPS: Heart Protection Study, HTN: hypertension, DM=Diabetes mellitus, CHD: coronary heart disease, CVD: cardiovascular disease

④日本人を対照とした高脂血症の心血管疾患リスクと治療効果に関する前向き研究(薬物)

著者	エビデンスレベル	対象者数・年齢・性別	対象*	efficacy or effectiveness	介入(危険因子)・期間・間隔	主なアウトカム指標と結果	一般化の可能性/コメント
Sasaki(12) 2003	Level1 RCT	587/498 55±10 y.o. women and men	③	efficacy	Pravastatin 10-20mg mean 3.2 years	RRR for 5 major coronary events 69%(13-89) No difference in non-fatal and fatal stroke or total mortality	女性では治療効果は有意でない
Ito(13) PATE 2001	Level1 RCT	331/334 > 60 y.o.( > 70y.o.=63%) Women(79%) and men	③	efficacy	Pravastatin 10-20mg v.s. Pravastatin 5mg/day mean 3.9 years	RR for Cardiovascular event = 0.67 (0.42-1.07)	Wilcoxonを用いた生存解析では2群の差は有意。一次予防と二次予防が混在。
KLIS study group(13) 2000, 2004	Level 2	1,070 men	③	efficacy	Pravastatin 10-20mg/day	Adjusted RR for coronary events 0.86, for cerebral infarction 0.78 (not significant)	ランダム化は不成功であったため、Coxモデルで解析。二次予防症例が27%
Matsuzaki(21) J-LIT 2002	Level 3	47,294 35-70 y.o. women and men	-	risk	Simvastatin 5-10mg/day mean 5.4 years	RR for Coronary event for TC > 240-259 mg/dL = 2.63 (vs 200-219) RR for Coronary event for TG > 300 = 2.16 (vs <150) RR for Coronary event for HDL < 40 = 1.45 (vs 40-49)	日本人における心血管因子についての 大規模研究として一般化できる。
Horiuchi(22) J-LIT 2004	Level 3	9,960 65-70 y.o. men (21%) & women	-	risk	Simvastatin 5-10mg/day mean 5.4 years	1.7% increase in the incidence rate of major coronary events per 1mg/dL increase in LDL cholesterol	大規模研究として一般化できるが、女性 の割合が多い。
Soyama(23) 2003 Oyabe study	Level3	4989 Pts without stroke 35-79 y.o. (mean 56.4) women and men	-	risk	No intervention 10 years	RR for stroke incidence in Pts with Low HDL-C = 2.88(95%CI, 1.35-6.20) RR for ischemic stroke incidence in Pts with Low HDL-C = 2.92(95%CI, 1.17-7.32)	
Okamura(24) 2003 HIPPO DATA 80	Level3	9216 50±13 y.o. men & women	-	risk	No intervention 13.2 year	RR for coronary mortality for hypercholesterolemia = 2.93 (1.52-5.63) Attributable risk for coronary disease = 0.88/1000 person-years (66%)	
Iso(11) 2001	Level3	11,068 40-69 years men & women	-	risk	No intervention 15.5 year	Adjusted RR = 1.40 (1.15-1.70) per 1mmol/L increase in TG for CHD	日本の4地域の住民ベースのデータで、 地域による生活習慣の差はありえるが、 一般化する。TCが中央値以下の女性 においてのTGのリスクは有意でない。
Yoshiike(25) 2001	Level3	4,944 35-70 men & women	-	risk	No intervention	Adjusted HR for AMI & sudden death = 0.96(0.73-1.28) per 10mg/dL increase in TC	

y.o.: years old, Pts: Participants, RR: relative risk, RRR: relative risk reduction, TC: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL: HDL cholesterol, CHD: coronary heart disease

## 「肝機能」

はじめに

労働安全衛生法による年 1 回の定期健診に、1989 年から 40 歳以上を対象として肝機能検査として AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -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 (2000 年 44.5%)、そのなかでも肝機能検査での有所見率は 14.4%と高率である<sup>1)</sup>。

AST、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などのほか、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。 $\gamma$ -GTP は、胆汁鬱滞の指標で、ALP とともに「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、以上の原因を特定するためには他の検査を併用する必要がある。

本章では、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP の 3 項目に注目し、肝疾患スクリーニングにおける有効性について検討した。

### 1. 肝機能検査で発見すべき疾患は何か

一般に、血色素、総コレステロール、中性脂肪などの異常者については、貧血、多血症や高脂血症などの具体的な疾患名を付けることができるが、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP 異常は、肝機能障害を示すものと言えても、これだけで具体的な疾患名を付けることは不可能である。実際にはどのような疾患を発見することを目的とすべきなのだろうか。健康診断は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は、慢性肝疾患と考えられる。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。就業できる程度に健康な勤労者に一律に行う検査であることを考慮すれば、目的とする病態は、稀で重篤な急性疾患でなく、頻度の多い過栄養性脂肪肝、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。検診の肝機能検査の目的疾患として肝硬変があ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

その原因は肝炎ウイルス感染症またはアルコール性肝疾患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。

## 2. 肝機能検査の有用性

平成 12 年の国民栄養調査によれば、BMI25 以上の肥満が男性では 30 歳代で 27.3%、40 歳代で 28.9%、50 歳代で 29.9%にみられ、年々増加傾向である 1)。肥満者の 20~50%に過栄養性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。男性 700 名を対象にした職域での超音波検診で、19%に脂肪肝が見出されたという報告 2)、さらに別の職域で 14%という報告 3) があり、われわれの調査結果 4) と近い頻度である。

肥満者の脂肪肝の一部に繊維化が進展し、肝硬変にまで至る例があるという報告 5) もあるが、一般には過栄養性脂肪肝は予後が良く 6)、食事療法と運動療法とを行うことにより、比較的容易に改善が得られる。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、脳梗塞など）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のほうが实际的である。

先進国でのアルコール消費量が減少している中で、わが国では増加傾向が続いていたがようやく平成 4 年頃から横ばいになっている。飲酒人口が 57.8%、週 4 日以上常飲者が 29.1%と多く 1)、純アルコール換算 150ml（日本酒換算 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。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、さらに飲酒を継続した場合肝病変は進展し、死亡率も高い。アルコール依存症患者の実態は明らかでなく、ホワイトカラーの職場にも潜在していることが問題になっているが、AST 異常が 77%で見られたという報告 7)、10~30%が肝硬変症に罹患しているという報告 8) があり、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%、減酒例で 10.6%、大量飲酒継続例で 38.5%と高く、禁酒できなければ予後が悪い。職域検診において、大量飲酒者、問題飲酒者を見出し、断酒への指導を行うことは意義が大きい。

わが国には、HBV キャリアが約 150 万人、HCV キャリアが約 200 万人いると推定され 10)、前者の 10%、後者の過半数が肝障害進展のリスクを持っている。C 型肝炎キャリアのうち自覚されていない人が 70 万人いると推定されている。別の推計では、慢性肝炎が 120 万人、肝硬変が 25 万人、原発性肝癌が 2 万人とされ 11)、肝硬変の成因に関する調査報告では、HBV 性が 12%、HCV 性が 65%、アルコール性が 13%とされている 12)。ウイルス性肝炎については、特に C 型肝炎に対する対策の必要性がさげばれ、厚生労働省が「C 型肝炎等緊急対策」をまとめ、その一環として、平成 14 年 4 月から「肝炎ウイルス検診」を開始した。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

排除することができ、他の 30%で肝癌への進展を遅らせることができること、肝硬変症患者の管理が進歩し合併症での死亡が減少していること、ハイリスクの患者を絞り込むことにより効率的に肝癌の早期診断ができ治療成績の向上が期待できることなどを考慮すると、職場の検診を「肝炎ウイルス検診」と結びつけ、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きわめて重要である。

### 3. コストからみた肝機能検査

過栄養性脂肪肝関連の検査としては、肥満の指標としての BMI が当然安価である。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、全員を対象とする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方法が考えられる。労力・時間を要するが、個人の飲酒行動は変化しにくいので実施回数を減らしても有効と考えられ、また常飲者を特定してから行なっても有効と考えられるので、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、我々は HBs 抗原、HCV 抗体の測定が極めて特異性が高く、検査回数を減らしても有効なのでコストが高くてもこれを導入することを提唱した<sup>13)</sup>。前述したように、厚生労働省は「肝炎ウイルス検診」事業を開始し公費補助を始めたが、老人保健法による自治体レベルの住民検診、政府管掌健康保険での生活習慣病予防検診、保健所等での希望による肝炎ウイルス検査の 3つの方法をあげており、職域での ALT 異常者をこれらの検診に誘導することは必ずしも容易でない。

AST、ALT、 $\gamma$ -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での費用・効果バランスを厳しく考慮する必要がある。

### 4. 他の方法、代替法

我々の検討<sup>4)</sup>では、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP は、超音波検査を gold standard とした過栄養性脂肪肝の検出について、他の 2 病態に比し敏感度が高かった。しかし、身長と体重から計算するだけの BMI の敏感度のほうが優れたことは示唆に富む。肥満者に高率に超音波上「脂肪肝」の所見がみられるが、血液検査には異常がないことは、臨床上しばしば経験する。狭義の脂肪肝は、ALT などの肝機能検査の異常を伴うものをいうとの見解もあり、ALT の敏感度が BMI に劣ったのは、脂肪肝の定義の影響も考えられる。我々の検討では、

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を示さなかった。

多飲酒に関する諸外国の研究では  $\gamma$ -GTP を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 (14~20)、その敏感度も 36% から 69% と報告されている。アルコール摂取によって  $\gamma$ -GTP が誘導されない non-responder も少なからず存在すると言われている。また AST、ALT に関しても多飲酒の検出においては敏感度が低く、AST のみでは 35%、ALT はさらに低いという報告がある (20)。日本ではほとんど検査されていない CDT (carbohydrate-deficient transferrin) で高い敏感度、特異度を示した報告 (20) があり検討を要する。我々の成績 (4) では、肥満のない多飲酒群での  $\gamma$ -GTP の敏感度は 20% と低く、肥満を合併した多飲酒群では敏感度が上昇するが特異度が低下し、他の検査と比較して特にアルコール多飲との関連も目立たなかった。すなわち、多飲酒群をスクリーニングする方法としての有用性は高くなかった。

アルコール関連疾患 (肝疾患や依存症) の前提として多量飲酒があるので、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  $\gamma$ -GTP などの肝機能検査より、アルコール関連疾患のスクリーニングの目的で優れている可能性がある。

ウイルス性慢性肝炎、肝硬変、肝癌という疾患の重要性を考えると、AST、ALT、 $\gamma$ -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。しかし我々の成績 (4) では、最も高い HCV 陽性に対する ALT 検査でも敏感度は 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肝病変進展のリスクは高くないが、少ないながらそのような症例からも肝癌の発生が見られる。従って、HBs 抗原スクリーニングの意味があると考えられる。一方、HCV 抗体については陽性者の 70% が血中にウイルスを持ち、そのうち 50% 以上が ALT 異常の慢性肝炎患者であり、ALT 正常であっても約年率 10% の頻度で ALT 異常を示すとされている。すなわち、そのときの AST、ALT 値が正常でも HBs 抗原、HCV 抗体が陽性ならば肝硬変・肝癌のハイリスクグループであり、専門医による経過観察を行なう環境に置くことの利益が大きいことを考慮すると、労働安全衛生法による検診と、「肝炎ウイルス検診」を組み合わせるウイルススクリーニングを取り入れることが望まれる。

## 5. 改善のための提言

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把握・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。生化学検査としては CDT を  $\gamma$ -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。

肝炎ウイルスの検診が導入されたので、40 歳の節目にあたる人、ALT 異常の (既往の)



ある人、1992年以前に輸血を受けた人、血液透析患者、大きな手術を受けたことのある人などリスクがある例については、居住地自治体での「老健法」による検診、あるいは保健所での希望による検診を受診するよう積極的に誘導し、その結果を事業所でも把握するような試みがなされることが望ましい。ウイルス検査により、自覚症状がなく通常医療機関を受診しない早期の段階で、肝炎ウイルス感染者を発見し、経過を定期的に追跡することができれば、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になるだろう。

#### まとめ

AST、ALT、 $\gamma$ -GTPの3項目の検査は、肝機能に何らかの異常があることを示すのみで特定の疾患を示すものでなく、しかも敏感度もそう高くない。異常を示す集団の最大の者は過栄養性脂肪肝で、介入してもしなくても予後はおおむね良好である。アルコール多飲については結局「一日にどのくらい飲んでいるか?」「依存症の徴候はないか?」ということをつかまなければ、健康管理は一步も前進しない。同様に、ウイルス性肝疾患は、厚生労働省が着手したように、ウイルスマーカーを1回測定することで的確に把握でき精密検査に持っていくことができる。

AST、ALT、 $\gamma$ -GTPの3項目は何らかの診断が確定した後、その経過を観察するのに適している。このような検査を「スクリーニング」目的に1年に1回繰り返すというのは適切だろうか?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疾患スクリーニングとしてこれらの検査は行なわれていない(21)。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(22)に照らしても、一般健康集団を対象として3項目のスクリーニングを繰り返すこと自体の意義を再検討する必要があるものとする。

## 文献

- 1) 厚生統計協会：国民衛生の動向、2002年
- 2) 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 92：1058—1065、1995
- 3) Saito Y, et al：A study on fatty liver in health examination participants. Jpn J Hyg 44：953—961、1989
- 4) Yano E, et al：Test Validity of periodic liver function tests in a population of Japanese male bank employees. J Clin Epidemiology. 54：949—951、2001
- 5) Adler M, et al：Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. Am J Med. 67：811—816、1979
- 6) 岩村健一郎：脂肪肝の臨床と予後、日本医師会雑誌 109：213—219、1993
- 7) Skude G and Wadstein J：Amylase, hepatic enzymes and bilirubin in the serum of chronic alcoholics. Acta Med Scand. 201：53—1977
- 8) 川原 弘、高瀬修二郎：アルコール性肝障害、メデイカルビュー社、図説消化器病シリーズ12、「非肝炎ウイルス性疾患」pp152—174、1999年11月
- 9) Yokoyama A et al：The impact of diabetes mellitus on the prognosis of alcoholics. Alcohol and Alcoholism. 29：181—、1994
- 10) 飯野四郎：日本の慢性肝炎と肝細胞癌の現状. Molecular Medicine 39：882—887、2002
- 11) 松下 寛：昭和54~56年度慢性肝疾患全国疫学調査成績（中間報告）、厚生省肝炎連絡協議会、昭和56年度研究報告：9、1982
- 12) 「肝硬変症の成因別実態」：第2回肝臓学会大会、1998年10月
- 13) 田川一海：肝機能検査、医学書院、「Evidence Based Medicine による健康診断」pp65—68、1999年10月
- 14) Kristenson H et al：Serum  $\gamma$ -glutamyl-transferase in screening and continuous control of heavy drinking in middle-aged men. A J Epidemiol 114：862-872、1981
- 15) Bell H, Steensl H：Serum activity of gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT) in relation to estimated alcohol consumption and questionnaires in alcohol dependence syndrome. British Journal of Addiction 82：1021—1026、1987
- 16) Chick J et al：Mean cell volume and gamma-glutamyl-transpeptidase as markers of drinking in worker men. Lancet 1：1249—1251、1981
- 17) Barrison IG and Murray-Lyon IM：Drinkwatchers-description of subjects and evaluation of laboratory markers of heavy drinking. Alcohol and Alcoholism 22：147—154、1987
- 18) Latcham RW：Gamma-glutamyl-transpeptidase and mean corpuscular volume：their usefulness in the assesment of in-patient alcoholics. Brit J Psychiatry 149：

353–356, 1986

- 1 9) Vancley F et al : A community screening test for high alcohol consumption using biochemical and haematological measures. *Alcohol and Alcoholism* 26 : 337–346, 1991
- 2 0) Rosman AS : Utility and evaluation of biochemical markers of alcohol consumption. *J Subst Abuse treat* 4 : 277–297, 1992
- 2 1) Advisory council on science and technology : A report on medical research and health. CABINET OFFICE, Office of Public Service and Science, HMSO, London, 1993
- 2 2) Wilson IMG and Junger G : Principle and Practice of screening for disease. WHO, Geneva, 1968

著者、タイトル、雑誌名、発行年、巻、ページ	研究デザイン	地域・国	対象者数	対象者の年齢	性別	研究対象	Efficacy/Effort/Venous	介入の内容	介入の間隔	アウトカム指標	結果	コメント(わが国への適用)
日本消化器病学会 肝機能検査班、「肝機能検査法の選択基準」(6版)、日消誌 2001;98:200~205	Expert committee's opinion, Level 6	日本									肝疾患の発見のために、薬後ではAST/ALT/G-GTを「必須」、ALPを「できれば行う」としている。	学会が示した検査の選択の基準
寺田総一郎ほか、「人間ドックにおける肝機能検査法の選択基準」(6版)、日消誌 2001;10:126~131	観察研究(Level 5)	日本	2291名	40~50代中心、30~70歳	M:1652 F:639	検診(人間ドック)の検査性能		検診(人間ドック)		肝障害の発見 単、肝臓ウイルス陽性率	2291名中700名(30.6%)に肝機能検査。脂肪肝(超音波検査による)1.9%、アルコール性肝障害(診断基準による)4.1%、(うち30例がHCV陽性)、HBs抗原陽性者0.7%、M13例、F4例、平均年齢50.1歳、HCV抗体陽性者0.7%、M12例、F5例、平均年齢55.4歳、輸血歴は、HCV抗体陽性の例(35.3%)のみ。HBs抗原陽性者の92.4%が肝機能検査正常。HCV抗体陽性者は全例異常値あり。	女性と30歳以下が少ない点に注意を要す。 女性と30歳以下が少ない点に注意を要す。
竹村 廣ほか、「無症状性肝機能検査異常例における原因態別のためのスクリーニング検査と初期治療における診断効率」、臨床病理、1996;44:261~268	観察研究(Level 5)	日本	4256名		M:2073 F:1583	検診(人間ドック)の検査性能、検査に、検査を加えた		ALT異常者に検査を加えた		肝障害の原因鑑別	4256名中ALTが基準値(40mU)を超えたのは463名(10.9%)、M394(14.7%)、F69(4.4%)。そのうち血液検査が十分に行われた362例について肝障害の原因分析をした。超音波脂肪肝:137例(36.2%)のうち肝障害(ALT陽性)41例(11.3%)、HBs抗原陽性例(11.1%)、原因不明不詳187例(51.7%)。肝障害と検査データ(γ-GT、ALP、尿酸など)から、飲酒が肝障害に関与していると考えられた例は143例(36.2%)のうち39.9%、原因不明187例のうちは89例、47.8%。結論として、脂肪肝とHCV陽性者あわせて49.1%の例で原因診断ができた。	ALT異常者のみを検査の対象としているので、ALT異常のないHBVキャリアーや脂肪肝例がひらえす、真の有病率が分からず、ALTの感度もわからない。
門宗文之、中尾昌弘、「集団検診と肝機能異常の取り扱い」、臨床と研究、2000;80:291~294	観察研究(Level 5)	日本	14127名		M:4135 F:9992 73	住民検診、精査、医師への結びつけ		住民検診、ウイルス陽性者の精密二次精査検査		ウイルスマーカー陽性者の早期発見	老練法による基本検診時に問診により、1.輸血歴がある、2.肝疾患の家族歴がある、3.肝疾患の既往歴があるのいずれかに該当する者をウイルス陽性者として、問診の上で、基本検診時の採血と同時にHBs抗原、HCV抗体検査を行なった。総受診者141327名のうちウイルス陽性者は2582名(23.0%)であった。そのうちウイルスマーカー検査を受けたのは16885名(ウイルス陽性者の51.9%、総受診者の11.9%、M4118/F:12766)その結果、HBs抗原単陽性者412人(受診者のうち2.4%)、HCV抗体単陽性者1928人(11.4%)、両者陽性者28人(0.2%)、比較的一次大坂市献血者(40~64歳)のHBs抗原陽性率12.0%、HCV抗体陽性率4.16%に比べて、陽性率が著しく高かった。(AST/ALT陽性者の中でウイルスマーカー陽性率が高かった。(AST/ALT陽性者の中でウイルスマーカー陽性率は4.07%、HCV抗体陽性率は42.57%ALT異常者の中ではそれぞれ3.68%、32.50%であった。ウイルスマーカー陽性者2368人のうち、2次精密検査報告が確認できたのは1165人(50.0%)。慢性肝炎:358人、肝硬変:22人、肝臓:8人)	問診によりウイルス陽性者を選択し、検査の効率を上げる試みができている。
井口孝幸、「一般地域集団における肝臓スクリーニングシステムに関する研究」、川崎医学誌、1999;25:193~202	観察研究(Level 5)	日本	32537人の中から選択された3709人	平均年齢:62.0才~8.9才	M:1465 F:2244	住民検診の一環としてのハリスウイルス検査		ハリスウイルスに肝機能検査とウイルスマーカー検査		肝臓の疾患(慢性肝疾患の発見)	岡山県のある地区での住民検診、40歳以上の住民32537人のうち(ハリスウイルス)3709人が肝臓検査を受けた。肝機能検査の異常率は、AST/ALT:11.8%、G-GT:18.4%、ZTT/ALPを加えた5項目のうち1項目でも異常だったのは、34.1%、男性の42.0%、女性の28.9%、HBs抗原の陽性率は0.9%、HCV抗体陽性率は、8.4%(HCV抗体陽性者10人中、HCVRNA陽性者は182人、58.7%だった。2次の精査による、7例の肝臓が異常だった。HCV抗体陽性の危険因子の解析でAST/ALT/ZTT/年令の4項目が重要という結果、コストを考へると、AST/ALT/ZTT検査を後述し、いずれかの項目が異常の症例にHCV検査を行ない、その陽性者を超音波検査の対象とする方法が有用とされている。	ハリスウイルスの測定法が不明、肝臓以外の疾患の陽性が不明。田川は上段の論文での引用とアブストラクトしか見えていない。
Nomura H et al. "Prevalence of liver abnormalities in the general population of Okinawa, Japan." Fukuoka Igaku Zasshi. 1997;88:345~351	観察研究(Level 5)	日本	2825人	20才以上		住民検診		肝機能検査とウイルスマーカー検査		肝障害の有病率と危険因子の解明	トランスアミンアーゼ異常を肝障害と考えたとき、有病率は3.6%で、男性に有意に高率であった。ロジック回帰分析によると、男性では飲酒量が、女性では肥満が最も強い予測因子であり、第二位は男女ともHbA1cの存在であった。	アブストラクトのみ