

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, Effectiveness	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)
Nakamura K et al. "Liver transference activity in healthy Japanese employees aged 18~39years." Ind Health. 1998;36:218~222	観察研究 (Level 5)	日本	1000人	18~39才		職場検診		肝機能検査とBMI、脂質、生活様式		AST、ALT、GGTの頻度と要因の解明	AST、ALTの異常率は18~39才という年齢層では、男女間に大きな差がある。従前の疫学で述べていないので、このような異常を発見することが今後の改善に結びつくかどうかを問うてほしい。	
Yano E et al. "Test validity of periodic liver function tests in a population of Japanese male bank employees." J Clin Epidemiol. 2001;54:945~951	観察研究 (Level 5)	日本				職場検診		肝機能検査とウイルスマーカー検査および超音波検査		AST、ALT、GGTの頻度の検討	肝臓の病変(脂肪肝、アルコール多飲、ウイルスキャリアー)の検出率を評価した。特異性は良好で、アルコール多飲者でのALTの特異度が63.5%と低いを除き、80%以上であった。しかし、超音波検査による脂肪肝の検出率は、HCVキャリアーを診断するよりも低い。ウイルスキャリアーについては、HCVキャリアーを診断する際のALTの感度45.5%が最も高く、アルコール多飲者について、肝臓病の感度は33.3%で、BMIより劣っていた。AST、ALT、GGTだけでは、異常としか多すぎず。	肝臓の病変(脂肪肝、アルコール多飲、ウイルスキャリアー)の検出率を評価した。特異性は良好で、アルコール多飲者でのALTの特異度が63.5%と低いを除き、80%以上であった。しかし、超音波検査による脂肪肝の検出率は、HCVキャリアーを診断するよりも低い。ウイルスキャリアーについては、HCVキャリアーを診断する際のALTの感度45.5%が最も高く、アルコール多飲者について、肝臓病の感度は33.3%で、BMIより劣っていた。AST、ALT、GGTだけでは、異常としか多すぎず。
N Bizzaro et al. "Serum alanine aminotransferase levels among volunteer blood donors: effect of sex, alcohol intake and obesity." Ital J Gastroenterol. 1992;24:237~241	観察研究 (Level 5)	イタリア	649人	平均年齢: 41才 17~11才、19~65才		献血者		ALT、ウイール、スマーカー、BMI、アルコール摂取量		献血者(健康成人)での、ALT異常率との比較	ALT異常率は、107例(16.5%)、男性17.9%、女性7.0%、ALT値の平均は、男性が31.5 +/- 13.5、女性が23.1 +/- 12.0で男性が有意に高い。年齢では30代でALT異常率が20%と最も高く、その後減少するのに対し、女性では年代とともに増加し50代で最高(8.5%)になる。BMIは、男性で20~25、女性で19~24を正常、両性とも30以上を肥満とし、その中間を過体重としたとき、ALT異常率は、肥満で38.8%、過体重で15.2%と正常での11.7%を上回る。アルコール摂取なしでは5.4%、0.5L以下では10%、0.5~1Lでは21.2%、1~1.5Lでは23%、1.5L以上では28.5%と摂取量に比例して異常が増加した。HBS抗原陽性例は最初から除外されている。HCV抗体陽性例は2例(0.3%)であった。(これは、1990年の測定なので、100-3抗体と認められ、感度が低いはずである。)	献血者(健康成人)での、ALT異常率との比較
L.W.Kundrotas, D.J.Clement "Serum Alanine Aminotransferase(ALT) Elevation in Asymptomatic US Air Force Basic Trainee Blood Donors." Dig Dis Sci. 1993 ;38:2145~2150	観察研究 (Level 5)	アメリカ	19887人	兵役年齢の男女	M:78% F:22%	空軍の基礎訓練に参加した若年の男女(献血者)		肝に関連した広範な血液検査(ただしHCVの検量は含まなかった)。		ALTの異常率とその他の原因の特定	基礎訓練の7日目の献血のとき89例(0.5%)、男性90人、平均年齢21才、女性9人、22才)が+2SD以上のALT高値(55IU以上)であった。急性B型肝炎、4例がHCV抗体陽性、2例が自己免疫性肝炎、1例が胆石症、1例が急性虫垂炎、以上12例(1.2%)で原因が特定された。3回の測定の間隔のうち1回はALTが異常だった55例では原因が特定可能な例が5例(5%)のみで2回はALTが異常のみだった44例では原因が特定可能な例が9例(20%)と高いので、2回以上ALT異常が続くとき、原因が特定可能な例が妥当と思われる。	平均年齢21~22才という層に入った集団で、+10%以上の肥満がなく、アルコールも3週間以上飲まないという条件では、異常の頻度は低いのが当然。一般人口の分析とは対象が全く異なる。
D.S.Prett, M.M.Kaplan. "Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Asymptomatic Patients." New Eng. J. Med. 2000;342:1266~1271	観察研究 (Level 6)	アメリカ				肝酵素に異常のある無症状の症例をどう診断するか?					検診の時点でも、医療機関での診断の時点で書かれた結果、(肝酵素)あるいはALTの異常へのアメリカでのアプローチがよくわかる。	

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/Effectiveness	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)
P.Sherwood et al. "How are abnormal results for liver function tests dealt with in primary care? Audit of field and impact" BMJ 2001;322:276~278	Cohort (retrospective and prospective) Level 3	英国	933人	成人		ある一時点で肝機能異常を呈した症例		GGT, ALT, ALPのいずれかが異常であった症例の追跡		肝機能異常を示した症例は適切なフォローアップがされているかわかるか?	1995年の07月間にイギリスの基幹病院に検査が依頼され、GGT,ALT,ALPのいずれかが正常上限の2倍以上の値を示した933例を対象とした。831例は、既知の疾患のために管理されていた。管理されていた342例を除外した。さらに検査すべきと考えられた151例(46%)は全くあるいは部分的にしか検査されていないことが明らかになった。検査が十分であった157例を呼んで、肝機能検査を再進行し、101例に肝生検査を行なった。その結果、97例(62%)で治療や経過観察を要する疾患が見つけられた。(アルコール性肝臓病42、脂肪肝28、B型肝炎2、C型肝炎6、その他21)肝機能検査を再検査した195例中74例(38%)は結果が正常になっていた。	検査結果が異常でも、primary careの医師は、約半分の症例で十分な検査や専門医への紹介をしない。そのような例の62%が管理を要する症例であった。日本でも一般の医師が検査異常例を適切にフォローアップしている。さらに日本の後診では、重症後例の2次検査受診が非常に低いという独特の問題がある。
C.H.Patt et al. "Prevalence of Transaminase Abnormalities in Asymptomatic, Healthy Subjects Participating in an Executive Health-Screening Program." Dig Dis Sci. 2003;48:797~801	観察研究 (Level 5)	アメリカ	2294人中、ウイリス性肝臓病38例(他10例を除外)	平均年齢50.6才(15~92)	M:1810 F:678	従業員の健康診断		AST,ALT測定、脂質因子の評価		無症候性のトランスアミナーゼ異常の頻度と危険因子の同定	2284人中341人(14.9%)がAST異常、89人(3.9%)が正常上限の2倍以上、一日30g以上の飲酒者が108人(4.8%)、飲酒量ゼロの1309人うち、20.8%が、いずれかが異常、6.3%が2倍以上、検査量折では、年齢60以下、男性、総コレステロール>200, TG>200, BMI>30が著重のトランスアミナーゼ異常の予測因子であった。糖尿病の存在は異常の因子ではなかった。ロジスティック回帰モデルでは、年齢、男性、TG>200, BMI>30の4つが独立した予測因子であった。	アメリカでは珍しい health-screening のデータ、ウイルスとアルコールを除外しても13.4%がAST異常で、これはNAFLDが関与していると考えられている。手法は妥当で、応用可能。
J.M.Clark et al. "The Prevalence and Etiology of Elevated Aminotransferase Levels in the United States." Am.J.Gastroent. 2003;98:960~967	retrospective analysis (Level 5)	アメリカ	15676人	17歳以上成人	M:479 %F:52.1%	NHANES IIIの参加者のうち肝臓病について詳細な可能な症例		問診、理学所見、血液検査		一般人口中でトランスアミナーゼ異常の頻度とその原因の究明	NHANES III (1988年から1994年にかけて調査された、アメリカの89地域で17才以上の成人20050人のデータが集められた。そのうち、トランスアミナーゼと肝臓病の原因についてのデータが完全に得られた15676人を対象に検討。トランスアミナーゼ高値は7.9% (男性で9.3%、女性で6.6%)、年齢では30代で39.9%と高く、60才以上では減少する。BMIについては、上昇するほどAST/ALT異常率が高くなる。BMI>35以上で10.9%、35以上で16.9%)トランスアミナーゼ高値の人の31%で原因が特定された。飲酒(女性で10g以上、男性で20g以上):13.5%、C型肝炎:7.0%、ヘモクロマトーシス疑い:3.4%、B型肝炎:0.9%、種族の原因:6.1%、69% (全体の55.4%)が特定されない。この集団は男性が多く、男性では年齢が若く、女性では年齢が高い。非飲酒者でみると、トランス高値は7.4% (男性の6.4%、女性の7.7%)。この群では、原因が特定できるのは10%に過ぎず。非飲酒者の86%が説明できない異常を示した。説明されないトランス高値を示した人々は、トランス正常の人と比べて、有意にBMIが高く、ウエストが太く、空腹時中性脂肪・インシュリン値が高く、HDLが低く、2型糖尿病と高血圧の有病率が高かった。説明されないトランス高値を示した女性では、総コレステロールと空腹時血糖が有意に高かった。インシュリン抵抗性(HOMA)と運動強度は両性とも高かった。非飲酒者で検討しても、同様の関連がみられた。原因を説明できないトランスアミナーゼ上昇は metabolic syndrome の兆候やその他の特徴と強く関連しており、NAFLDを表しているように思われる。	一般人口を対象にアメリカでの有病率を推定しようとする目的で多数例を対象に行なわれた調査。トランスアミナーゼ異常が1.9%に見られ、その約70%は既知の原因に帰することができず、その約10%はNAFLDと推定してよさそうだとされている。手法・結論とも妥当で、基準となる論文である。

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	対象者の年令	性別	研究対象	Efficacy/Effectiveness	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)	
山内真直、大畑 亮「アルコール性肝障害」日本臨床、2002;60:220~232	総説(level 6)	日本									わが国における成人一人当たりの年間酒類消費量は戦後増加傾向にあったが、平成4年頃から以降は微増ないし横ばい傾向。推定飲酒率も昭和40年頃から一貫して上昇してきたが平成25年頃からは横ばいになりつつあり、67%前後と推定。アルコール150ml以上飲酒する(大量飲酒者)の推定数は1985年102万人に別して、1994年には231万人と約2.2倍に増加。最近20年間は、肝疾患に占めるアルコール性肝障害の比率は10~15%とほぼ一定である。至肝硬変に占めるアルコール性の頻度は1998年の集計で13.0%。	アルコール依存症患者の入院時のγ-GT異常率は95%、ASTは74%。γ-GT上昇は、必ずしも飲酒量に比例せず、responderと non-responder が存在する。AST値位の上ランスアミナーゼ上昇(特にAST/ALT比が2以上)が特徴的。	アルコール依存症、問題飲酒者の発見には質問紙を用いた丁寧な問診が重要である。
西村孝重ほか、「飲酒の生化学的マーカー」日本臨床、1997;55:260~266	総説(level 6)	日本									アルコール依存症患者の入院時のγ-GT異常率は95%、ASTは74%。γ-GT上昇は、必ずしも飲酒量に比例せず、responderと non-responder が存在する。AST値位の上ランスアミナーゼ上昇(特にAST/ALT比が2以上)が特徴的。		
作田 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、1997;55:443~452	総説(level 6)	日本									(1)アルコール関連障害や関連問題にもとづく経済的損失が莫大になっている。アメリカでは1975年におけるアルコール関連問題による国家的損失が約430億ドルと推定された。また、全死亡の11%がアルコール関連であるとされている。アルコール乱用者の死亡を後述は普通人の2~4倍であり、寿命は10%短いと推定される。 (2)アルコール依存症は重要になってからでは治りにくく、治療に大きなエネルギーを必要とするようになる。 (3)アルコール乱用者は原因であるアルコール乱用の事実を隠したままアルコール関連障害の治療を受けていることが多い。一般に患者が述べる飲酒頻度はある程度信頼できるが、飲酒量については過少申告が多い。 γ-GTは数日から飲酒開始後1日にアルコール60g以上を飲用しているとき異常値になる。質問紙法として最も有用なのは、CAGEとAUDITである。久遠式7アルコール症スクリーニングテストも用いられている。生化学検査では、スウエーデンでのアルコール症患者の調査で、77%にASTの、50%にALTの異常があったとする報告、γ-GTは肝障害の臨床所見の全くないアルコール症者の3/4で上昇していた。		

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/Effectiveness	介入の内容	介入の期間	アウトカム指標	結果	コメント(わが国への適用)
矢島雅昭ほか、「脂肪肝の疫学(超音波集団検診の調査から)」日消誌、1996;83:2139~2144	観察研究 (Levels)	日本	814名	40才以上	男性:365名、女性:449名	宮城県のある町(農村部)の地域検診		希望者に対し超音波検査を用いた脂肪肝の疫学調査			40才以上の集約対象者5604名中、14.5%が希望により受診した。脂肪肝の頻度は、40代:8.2%、50代:7.4%、60代:8.1%、平均:7.1%。(男性:6.3%、女性:7.9%)。理想体重の120%以上を肥満として、全体の20.5% (男性:20.5%、女性:13.8%)が肥満。肥満者の脂肪肝の頻度は15.5%だった。(男性:13.9%、女性:13.9%)。検出された脂肪肝の異常因子肥満:77.6%、常習性飲酒:3.4%、両者の合併:1.8%、糖尿病:1.9%、原因不明:17.2%。脂肪肝症例のうちALT異常があつたのは20.7%。全例が100以下、44例(5.4%)が異常で、原因としては、脂肪肝:27%、アルコール:23%、その他:50%(H1例、糖尿病あり:5例)。常習性飲酒は、9.6%(男性:20.8%、女性:0.5%)	受診率:14.5%と低く、バイアスがかわかっていると思われる。ALT異常が5.4%、超音波上の脂肪肝が7.1%。超音波上の脂肪肝のうちALT異常が約20%と低い。超音波による「脂肪肝」が重要な意義を持つが疑問が残る。
河合直樹ほか、「ホワイカラの職場における脂肪肝の検診-超音波および血液検査所見を中心として」日消誌、1995、92:1058~1065	観察研究 (Levels)	日本	816名	35才以上(平均44.7才)	男性:735名、女性:81名	金融機関の職場検診		超音波検査、血液検査、血糖検査を用いた調査		脂肪肝の頻度、その危険因子	超音波による脂肪肝は、146名(17.9%) (男性:18.8%、女性:9.9%)45~49才で、24.4%と最も高く、55才以上では7.5%と少ない。男性について、脂肪肝群と非脂肪肝群を比較すると、前者でBMI肥満度が有意に高く、血液検査で有意差の大きいトリアップアイブは、HDL低値、ALT、中性脂肪、赤血球、尿酸値、肥満度を合わせた肥満対照群と比較すると、血液検査で有意差の大きいトリアップアイブは、ALT、HbA1c高値、HDL低値、中性脂肪、尿酸高値、BMI、肥満度を合わせた肥満対照群と比較すると、男性のBMI27~30.9:60.7%、31以上:79.6%、100%。脂肪肝群では、ALT異常が48.5%、γ-GT異常が23.2%だった。理想体重の120%以上を肥満とすると、男性の18.3%が肥満。脂肪肝全体の45.6%が肥満。脂肪肝のうち、1台7日以上の飲酒者が14.7%、糖尿病併発:8.1%、IGT:11.8%。	男性が90%を占める。男性でのALT異常率:17.0%、γ-GT異常率:11.4%。脂肪肝:17.9%、男性のみでは、18.8%。脂肪肝のうちALT異常:48.5%、肥満:45.6%。肥満度を合わせた対照と比較して、血液検査の異常が目立つという分析が興味深い。
嶋下志孝ほか、「人間ドックにおけるBright Liverとその頻度、性別、肥満度、生化学データおよび飲酒習慣との関連について」日本人間ドック学会誌、1996、11:244~248	観察研究 (Levels)	日本	2889名	平均48.3才	男性:2290名、女性:699名	1年間の人間ドック受診者		超音波検査を含むドック検査		Bright Liverの頻度と背景因子	Bright Liverは、804名(28.9%) (男性:31.1%、女性:13.2%)男性では40代で最も多35%、女性では、50才以降年齢が上がるほど増加し、70才代で25%と最多。肥満度+20%以上:25.7%、毎日アルコールを飲む人が:53.1%、肥満のみ:12.6%、アルコールのみ:40.9%、両要因+:12.2%とどちらにもない:33.3%。検査者の異常は男女全体で、頻度の高い順に、中性脂肪、総コレステロール、空腹時血糖、γ-GT(25.8%)ALT(19.9%)、AST(7.0%)、Bright Liverを要した男性では、肥満度が増加するに依り、肝機能異常、高脂血症、高血糖を合わせ持つ例が増える。	男性が76.6%。検診に比し、年齢が高い、対照となる非脂肪肝の分析ができない。因子の分析ができない。
水田敏彦ら、「脂肪肝」日本臨床、2002、60:257~261	観察研究 (Levels)	日本	1111名	平均48.9才	男性:800名、女性:311名	住民検診		超音波検査を含む住民検診		脂肪肝の頻度の経年変化	1989年には、脂肪肝の頻度は27.4% (男性:32.9%、女性:13.2%)男性は30代が最も多41%、女性には加齢とともに増加し、60代で76%。脂肪肝の有無と年齢に相関する因子は、肥満、糖尿病、高コレステロール血症、中性脂肪高値、低HDL血症、高血圧症、Metabolic syndromeの一表現型ととらえられる。飲酒については明らかな因果関係を認めない。	この住民検診の目的が述べられていない。対象人口に対する受診率が不明。
Kojima S et al. "Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background." J. Gastroenterol. 2003、38:954~961	増加傾向の観察	日本	39151名			12年間の検診受診者の経年比較		大学検診センターでの検診データ		脂肪肝の頻度の経年変化	1989年には、脂肪肝の頻度は12.6%、1998年には、30.3%に増加。平均有病率は、男性:26.0%、女性:12.7%。BMIが25以上の人の割合は約50%がこの調査で化していない。35519名の重複回受診者のうち、14.3%が新たに脂肪肝が検出され、これらの例では、BMIが1.0増加した。3.5%で脂肪肝が消失した。これらの例では、BMIが平均1.0減少した。BMIの影響が大きい。	日本で、1990年代に脂肪肝のprevalenceが増加したことを示している。
Nomura K et al. "Efficacy and Effectiveness of Liver Screening Program to Detect Fatty Liver in the Periodic Health Check-Ups." J. Occup Health. 2004、46:423~428	観察研究 (Levels)	日本	411名	18~81才	男性のみ	職場検診	双方を評価	超音波検査を含む職場検診		職業性脂肪肝の検出における職場検診の有効性の評価	2003年度の「労働衛生のしおり」によれば、定期検診での「肝機能検査」の異常率が、15.5%と高脂血症に高い。この検査が脂肪肝の検出に有用かどうかを検証した。326名の検診者のうち、AST異常12%、ALT異常:20%、γ-GT異常:16%、BMI25以上の肥満者が77%。目標疾患である脂肪肝が40例(12.3%)。脂肪肝検出のEfficacyは、ALTとBMIがほぼ同等でacceptableに及ばないが近い。ASTとGGTは感度が低すぎる。PPVは、AST 21%、ALT 28%、γ-GT 16%で、これらの検査のEffectivenessは不十分で、コストのかからないBMIの測定のほうがEffectiveと思われる。	EfficacyとEffectivenessについて系統的に分析した論文。

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/Effectiveness	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)
Bellentani S et al. "Prevalence of and Risk Factors for Hepatic Steatosis in Northern Italy." Annals Int Med. 132:112~117	観察研究 (Levels)	イタリア		19~70才	男性:171名、女性:86名	住民の88%をスクリーニングしたOnlvssos Studyの参加者からrandomに選ばれた		超音波検査、血液検査、問診		BMI30以上の肥満と、一日30g以上の大量飲酒という条件を持つ集団と、対照群で脂肪肝の頻度とどう違うか	脂肪肝の頻度は、対照群で16.4%、大酒家で46.4%、肥満で75.9%、両方ある人で94.5%だった。肥満者のリスクは2.0、大酒家で2.0、両方ある人は2.0~2.9%である。対照群でのALT、GGT、血清ビリルビン、中性脂肪の異常率は、20~29%、大酒家で、対照群に比べ、MCVが1.8倍、γ-GTが1.6倍、肥満者は、20~29%、大酒家で、対照群に比べ、2倍、1.9倍高い。大酒家という要素が加わると、血糖、γ-GT、ALT、中性脂肪、γ-GT、ALT、中性脂肪のリスクが2.3倍、2.1倍、2.1倍、2.9倍になる。肥満者の中では、大酒家という要素が加わると、血糖、γ-GT、ALT、中性脂肪のリスクが2.3倍、4.0倍、2.1倍になる。この集団での脂肪肝の有病率は58.3%、この数字を用いて、PPVを計算すると、ALTが79%、中性脂肪が79%、γ-GTが71%とやや落ちる。	population basedの研究の参加者から肥満者と飲酒について検討する目的で後述な条件を選んだ集団を比較している。脂肪肝の有病率は対照群より高くなるので、PPVが高いと出ているのではないが、リスクの数字も突出よりも高く出ているだろう。
Ruhl C E and Everhart J E. "Determinants of the Association of Overweight With Elevated Serum Alanine Aminotransferase Activity in the United States." Gastroenterology 2003;124:71~79	観察研究 (Levels)	アメリカ	5724名	20才以上、平均44.8才	男性:45%	NHANES III (一般人口の中から選ばれた対象者の分析研究)の参加者、既知の肝疾患の原因を持つ例は除外		身体計測、血液検査、問診		中心性肥満と代謝マーカーにより、ALT異常が説明可能か？	一日20g以上の飲酒者、HbV-HCV陽性者、トランスフェリン飽和度高値の人、DMと診断された人、妊娠女性を除外した。ALT異常高値は2.8%でみられる。多量重積肝では、ALT異常高値は、年齢が若く、男性が多く、空腹時血糖が高く、BMI値が高く、ウエストウエスト・ヒップ比が大きく、空腹時レプチン・中性脂肪・インシュリン・C-ペプチドが高く、インシュリン抵抗性・インシュリン分泌指数とも高値で、Metabolic syndrome の基準を満たす例が42%と多かった。(ALT正常例では18%。) ALT異常は、男性の4.3%、女性の1.6%で、40才代で最も頻度が高く、それ以後は年齢が上がると減少した。BMI25以下では1.0%、25~30で3.3%、30~35で5.5%、35以上で8.6%と肥満度が増すにつれ頻度が増加した。また、ウエスト・ヒップ比、インシュリン、中性脂肪、レプチンが高値であると考えられ、NAFLDであろうと推測された。多量重積肝の結果ウエスト・ヒップ比、インシュリン高値、レプチン高値が独立してALT高値に寄与していた。すなわち、中心性肥満とインシュリン抵抗性がNAFLD成立の中心的原因と考えられる。	population basedの研究で、既知の原因を除いたALT異常の原因の65%はNAFLDによるものと推定し、その成立には、Metabolic syndromeが関与しているとした。しかし、NAFLDの診断は推定に過ぎない。ALT異常例が少なく、BMIとの相関の恒常性に関する問題がよりある。という問題点がある。
Strange S et al. "Body Fat Distribution, Relative Weight, and Liver Enzyme Levels. A Population-Based Study." Hepatology 2004;39:754~763	観察研究 (Levels)	アメリカ	2704名	35~80才	男性:1185名、女性:1519名	住民からrandomに選ばれたうちの59.5%が参加を承諾した。既知の肝疾患を持つ例は除外。		身体計測、血液検査、問診		脂肪肝の度み(中心性肥満の指標)とBMI全体としての肥満の指標のどちらが、肝臓疾患と関係が深いのか？	BMIよりも中心性肥満のほうが、ALT、γ-GT異常との相関が強い。多量重積肝の結果ALT高値の独立した予測因子であった。	BMIよりも中心性肥満のほうが、ALT、γ-GT異常との相関が強い。Fatty liverと相関するようだと述べているのは、推定に過ぎない。

肝障害の健康管理

三井記念病院 副院長、内科部長
田川 一海

肝機能検査値異常の頻度

- 1989年から定期健康診断項目にAST、ALT、 γ -GTPが追加された。
- 平成12年度の「肝機能検査値」異常率は14.4%と高率である。

「肝機能検査」の限界

- 原因疾患が特定できない
- 重症度、予後を推定できない
- 慢性疾患か急性疾患かも判別できない

有病率の高い慢性肝疾患

- 非アルコール性脂肪肝 15~20%
- アルコール性肝障害 3~5%
- ウイルス性肝疾患 2~3%

非アルコール性脂肪肝

肥満の頻度

- 男性、BMI 25以上
- | | |
|------|-------|
| 30歳代 | 27.3% |
| 40歳代 | 28.9% |
| 50歳代 | 29.9% |

非アルコール性脂肪肝の原因

- 肥満
- 糖尿病
- 高中性脂肪血症
- Syndrome X
- TPN
- 重度の飢餓・体重減少
- 薬物性(ステロイドホルモンなど)

NAFLD診断のポイント

- ALT優位のトランスアミナーゼ上昇
- 画像診断:US、CT
- 肝生検
- アルコール摂取量<20g/日
(NASHでは<40g/週)

NASHの組織学的所見 (nonalcoholic steatohepatitis)

- ・肝細胞の大滴性脂肪変性
- ・小葉内細胞浸潤(好中球)
- ・focal necrosis
- ・Mallory 体
- ・肝細胞の風船様腫大
- ・類洞に沿った繊維化

Mayo Clin. Proc.1980,55(7):434~

NASHの診断

- 組織学的 steatohepatitis
- 飲酒量 40g / 週以下
- ウイルス性肝炎の所見がない

脂肪肝のUS診断

- 「肝・腎コントラスト」と「vascular blurring」
の組み合わせ

感度:83%、特異度:100%、正確度:96%

脂肪肝の頻度(US診断による)

- 住民検診
2574人中 14.0%
男女とも「肥満」「中性脂肪高値」と相関
男性では「飲酒」と相関
- 男性労働者
180例中 22%
「BMI」「アルコール消費量」と相関
「インシュリン抵抗性」と相関

脂肪肝の頻度(組織診断による)

- 生体肝移植ドナー候補の肝生検
脂肪肝 20%
- 飛行機事故の犠牲者 166名
男性 18~58歳
脂肪肝 17%

炎症・繊維化のない脂肪肝は 予後が良い

- 肝生検で pure な脂肪肝 40例
11年経過観察し、1例もNASH や
肝硬変にならなかった
Hepatology, 1995, 22(6):1714~

非アルコール性脂肪肝の予後

Gastroenterology, 1999, 116(6):1413~

	脂肪のみ	脂肪+ 小葉内炎症	脂肪+ 風船様変大	脂肪+ Mallory 体 or 類洞に治った 繊維化
	49例	10例	19例	54例
肝硬変	2例	0例	4例	14例
死亡	16例	3例	5例	24例
肝臓連死	1例	0例	1例	7例

NASHの頻度

- 欧米では
正常体重者の3%
超肥満者(BMI35以上)の15~20%
- 本邦では、無症候例の無選択肝生検の報告
はない
生検された脂肪肝症例の10%程度

非アルコール性脂肪肝の合併症

肥満	69.8% (30~100%)
DM	29.2% (2~55%)
中性脂肪高値	43.9% (20~81%)
女性の比率	67.4% (42~83%)
高度の繊維化	37.3% (19~55%)

NASHとインシュリン抵抗性

- 肝でのインシュリン作用のブロック
- ↓
- 脂肪分解の亢進
- ↓
- 遊離脂肪酸濃度の上昇
- ↓
- 肝への脂肪酸取り込みの増加
- ↓
- 肝ミトコンドリアでの脂肪酸のβ酸化の亢進
- ↓
- 肝での脂質過酸化促進 アポトーシスの促進

非アルコール性脂肪肝の治療

- 肝障害進展のリスクの高い例は、治療の対象となる。

- ① 高度の肥満(BMI>30)
- ② DM合併
- ③ 高齢
- ④ NASHの組織所見を持つ例

非アルコール性脂肪肝の治療

- 減量
10%程度の減量
急速な減量は避ける(-1kg/週以内)
- 食事: 糖尿食
運動: 有酸素運動と筋カトレーニング
↓
インシュリン感受性の改善

非アルコール性脂肪肝の治療

- 薬物治療の有効性: 確立されていない

- ① インシュリン抵抗性改善剤
ビグアナイド、チアゾリジン
- ② 肝細胞保護剤
UDCA、ビタミンE、ペテイン

アルコール性肝障害

アルコール性肝障害の実態

- 飲酒人口 57.8%
週4日以上の常飲者 29.1%
- 大量飲酒者(5合半以上) 230万人
- 5合10年以上で、50%が肝硬変
- 依存症患者の77%にAST異常
10~30%が肝硬変

アルコール性肝障害 診断のポイント

- AST優位のトランスアミナーゼ上昇
AST/ALT比 >2.0
- γ -GTP高値
感度: 36~73%、特異度: 65~75%
- 飲酒量の聴取: 虚偽の申告が多い

問題飲酒(依存症)の発見

- 日本酒換算2合(エタノール50g)以上の飲酒者では、問題飲酒の検出のため、質問紙を複数用いてテストすることが必要。
- 質問紙: CAGE、AUDIT、MAST、久里浜式アルコール症スクリーニングテスト

CAGE質問表

1. やめる(Cut down)必要を感じた?
 2. 批判されて不快に感じた(felt Annoyed)?
 3. 罪の意識(Guilty feeling)をもった?
 4. 起床直後にしやんとするために(Eye opener)飲酒する?
- 2つ以上yes なら、アルコール依存症の可能性
感度:85%、特異度:90%

アルコール性肝障害の予後

- アルコール性脂肪肝 88例
10.5年経過観察
9例 肝硬変、7例 肝線維症
- 本邦の依存症患者 472例
4.4年経過観察
死亡率:断酒例 6.0%、
減酒例 10.6%
大量飲酒継続例 38.5%
- アルコール性肝硬変診断後大量飲酒継続例
50%生存期間 : 3~5年

一般労働者の中に 問題飲酒者が潜在している

- 無断欠勤、就業中の事故などの陰にアルコール問題が隠れている。
- 欧米の報告 多飲者の15% 失職
12% 怠業
- 職業上、家庭生活上完全な破綻を来たさず
長期間経過し、最終的に破綻・死亡に至る例がある。

依存症には専門医療が必要

- 臓器障害、身体症状のみ診断し治療する
- 「少し飲酒量が多い」「酒豪だ」と認識し、依存症の可能性を追求しない
- 「禁酒しなさい」と言いながら、アルコール症の専門医療への橋渡しをしない

ウイルス性肝疾患

ウイルス性肝疾患の頻度

- HBVキャリア 約150万人
HCVキャリア 約200万人
- 慢性肝炎 約120万人、肝硬変 約25万人
原発性肝癌 約2万人
- 肝硬変症の成因
C型 70%、B型 10%、アルコール性 15%、
その他 5%

ウイルス性肝疾患診断のポイント

- AST、ALTでは、原因診断できない
AST、ALTは、HBVキャリアの90%、HCV
キャリアの30~40%で正常値である
- HBs抗原、HCV抗体の測定が不可欠
介入効果が期待できる年令での全員測定
が望ましい(例えば40歳)
HCV抗体陽性例のうち25%はウイルス陰
性であるので注意を要する

HBキャリアの自然史

- 生下時・幼少時の感染によりキャリア化する。
- 20~30代で「肝炎期」
- 85~90%は、この時seroconversionし、肝炎
は沈静化し予後良好である。
- 10~15%は、肝炎が沈静化せず短時間で肝
硬変へ進展し、高頻度に肝癌を発症する。

HCVキャリアの自然史

- HCVは成人感染で高率に慢性化し、過半数
の症例が肝硬変への進展のリスクをもつ。
- 肝硬変症に進展すると年率5~7%の頻度で
肝癌を併発する。
- 慢性肝炎でも、肝癌を発症することがあり、
特に繊維化の進んだ慢性肝炎で高率である。
- 本邦では、年に3万4000人が肝癌で死亡して
おり、その約80%がHCV関連である。

「C型肝炎等緊急対策」

- 平成14年4月「肝炎ウイルス検診」開始
- 「節目検診」123万2300人受診
感染者 1万3800人(1.1%)
- 「節目外検診」59万4400人受診
感染者 1万5900人(2.7%)
- 全体で 182万人中 2万9800人(1.6%)

抗ウイルス療法は進歩したか？

- 第一世代のインターフェロン療法
投与期間が制限され、リバピリンとの併用もな
かなか認められず、著効率が30%前後と低かった。
- 第二世代のインターフェロン療法
平成13年末にリバピリンとの併用が認められ、平
成14年3月に投与期間制限が撤廃され、まもなく
PEGインターフェロンが使えるようになると、副作用
が少なく著効率が50%を超えることが期待される。

有効な介入戦略

- AST、ALT、 γ -GTPの異常
- ↓
- 肥満、耐糖能検査、脂質検査、飲酒量聴取
- ↓
- HBs抗原、HCV抗体、腹部超音波検査、質問紙による問題飲酒のスクリーニング
- ↓
- 専門医への紹介、診断・方針の確定
- ↓
- 専門医と協力した健康管理

まとめ

- 頻度が高く、健康状態に影響する可能性の高い病態を正確に把握すること
- 個々人のリスクに応じて実行可能な健康管理プランを立案すること
- 専門医療機関、専門医との協力を重視すること

肝障害の健康管理

I. 事業所での健康管理の対象となる「肝障害」とは何か？

労働安全衛生法にもとづく定期健康診断項目に、1989年からAST、ALT、 γ -GTPが追加され「肝障害」のスクリーニングが行なわれている。これらの検査値の異常率は平成12年度には14.4%とかなり高率である。これらの「肝機能検査」は、何らかの異常があることを示すが、これだけで具体的な疾患名を示すことは出来ず、慢性疾患としての重症度や予後・生命リスクなどを推定することも出来ない。従って、事業所での健康管理の任にあたる産業医はまず発見された異常の原因を特定することから始めねばならず、そのためには、医療機関と連携して精密検査を行い、その結果をふまえて個々の労働者の状態に即したきめ細かい健康管理を行なうことが要求されている。

そもそも「肝障害」のスクリーニングと健康管理が正当化されるには、就労年代で頻度が高い病態が把握されており、それらの自然史が理解され、介入の有効性があることが少なくとも可能性として示される必要がある。

それでは、実際に頻度が高く健康管理の対象となるのはどのような病態であろうか？それは、頻度の順に、①非アルコール性脂肪肝、②アルコール性肝障害、③ウイルス性肝臓病の3つが主なものである。これらの疾患は慢性に経過し、放置すると少なくとも一部で予後不良の経過をとり、適切な介入をすることにより経過を改善する可能性があるものであり、事業所での健康管理の対象として重要である。

今日の講演ではこの3つの病態について、1) 頻度、2) 診断のポイント、3) 自然史、4) 注目されている点、5) 有効な介入戦略について、解説したい。

II. 非アルコール性脂肪肝

1) 頻度

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。肥満者の20~50%に脂肪肝がみられるといわれており、「肝障害」の原因として一番頻度が高いことは間違いない。肥満以外の非アルコール性脂肪肝の要因として、耐糖能異常、高中性脂肪血症などが挙げられるが、実態は明らかと言えない。

2) 診断のポイント

- ・ ALT 優位のトランスアミナーゼ上昇（非特異的）
- ・ US の診断：bright liver + vascular blurring → 感度 83%、特異度 100%、正確度 96%
- ・ 小葉内の炎症所見の有無や、繊維化の有無は US ではわからず、肝生検が必要 → NASH (Nonalcoholic Steatohepatitis) との鑑別
- ・ アルコール摂取量 < 20 g/日 (NASH では < 40g/週とされている)

3) 自然史

pure な脂肪肝は予後がよい：「40例を11年経過観察して、1例も Steatohepatitis や肝硬変にならなかった。」「49例を経過観察し、肝硬変になったのは2例のみで、肝疾

患死は1例で見られたのみ。」

NASHの所見(肝小葉内の炎症、肝細胞の風船様腫大、Mallory体、類洞に沿った線維化)のある例では、予後が悪い例がある。特に、あとの2つの所見を伴ったNASH54例のうち、肝硬変に進行した例が14例(26%)、肝疾患死が7例(13%)みられたという報告がある。

4) 注目されている点

・NASHはどのくらいの頻度で存在しているのか？

この疑問に答えるには無症状の症例での肝生検のデータが必要。欧米では、正常体重者の3%、BMI35以上の超肥満者では15~20%がNASHであるといった報告がみられる。本邦での無選択生検の報告はなく、脂肪肝症例のうち10%前後にNASHの所見が見られるという報告があるのみである。

・非アルコール性脂肪肝の発症と進展にインシュリン抵抗性が関与している？

非アルコール性脂肪肝の症例では、肥満と中性脂肪高値、高血圧が多い。NASHでは、IRI高値を伴う耐糖能異常が30~50%にみられるという報告があり、インシュリン抵抗性が関与している可能性が注目されている。

5) 有効な介入戦略

まず、超音波検査により脂肪肝の所見を確認→HBs抗原、HCV抗体のチェックでウイルスの関与を否定→肥満、耐糖能検査、脂質プロファイルをチェック→糖尿病、高脂血症がメインの変化ならそれぞれにふさわしい介入を行なう

脂肪肝がメインなら、食事療法(DM食)+運動療法(1万歩and/or早足歩行30分/day)で多くの症例が改善する。NASHの特異的治療法は確立されていないが、インシュリン抵抗性の改善を意識して、同様の食事療法+運動療法を行なうことが有効と考えられる。

Ⅲ. アルコール性肝障害

1) 頻度

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。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10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肝硬変になるとされている。さらにアルコール依存症の実態は明らかでないが、先に触れたような「大酒家」の多くは依存症と考えられ、依存症患者の77%にAST異常がみられ10~30%が肝硬変症になっているという報告を加味すると、控えめに推定して、本邦にはアルコール性肝障害患者が150~200万人は存在すると考えられる。

2) 診断のポイント

- ・AST優位のトランスアミナーゼ上昇(非特異的)
- ・γ-GTPは、感度36~73%、特異度65~75%で偽陰性、偽陽性ともかなり多い
- ・該当者は飲酒歴を偽って申告することが多いので、時間をとって詳細かつ具体的に飲酒量を把握することが重要
- ・日本酒換算2合以上(エタノール50g以上)飲酒していると思われる例では、問題飲酒

の有無を検出するために、質問紙（CAGE、AUDIT、MAST、久里浜式アルコール症スクリーニングテスト）を複数用いてテストすることが必要

3) 自然史

「アルコール性脂肪肝 88 例を平均 10.5 年経過観察して、9 例が肝硬変に、他の 7 例が肝線維症になった。進展例は、大量飲酒を続けた例が主。」「本邦の依存症患者 472 人を平均 4.4 年追跡した報告では、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%となっており、禁酒できなければ予後が悪い」「アルコール性肝硬変と診断されたのち、大量飲酒を継続した症例の 50%生存期間は 3～5 年。」

4) 注目されている点

・一般の労働者の中に問題飲酒者が潜在している

欧米の報告では、アルコール多飲者の 15%が短期間で失職し、12%が怠業するとされている。無断欠勤、遅刻、就業中の事故などの陰にアルコール問題が隠れている可能性を考える必要がある。生活の完全な破綻を来たさず、著明な肝障害を示さずに潜在している例があり、そうした例でも断酒困難のまま破滅に至ることがある。

・問題飲酒（依存症）は、難治で予後の悪い疾患であり、専門の医療が必要である。

本邦の医療専門家の中でもアルコール問題への理解は遅れており、臓器障害・身体症状しか見ない、依存症の可能性を追求しない、アルコール専門医療への橋渡しをする義務を果たさないという傾向が色濃く残っている。その患者のプライバシー、権利・生活を守りつつ、妥協することなく依存症からの脱却を手助けする姿勢がきわめて重要である。

5) 有効な介入戦略

飲酒量を正確に把握する（看護師による丁寧な問診）→50g /日以上以上の飲酒が疑われたら、質問紙を複数用いて、問題飲酒の有無を確認する→問題飲酒傾向がなければ、節酒の必要を教育して経過をみる。問題飲酒傾向があれば、専門医に紹介し、協力してアルコール症からの離脱を支援する。

一方、アルコール多飲によって生ずる臓器障害を精査し、これを内科的に管理する。この場合も、断酒が必ず必要である。

IV. ウイルス性慢性肝炎

1) 頻度

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、前者の約 10%、後者の過半数が肝障害進展のリスクを持っている。疾患の頻度に関する推計では、慢性肝炎が約 120 万人、肝硬変が約 25 万人、原発性肝癌が約 2 万人とされる。肝硬変症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。

一方、C 型肝炎ウイルスキャリアのうち自覚されていない例が約 70 万人いると推定されている。

2) 診断のポイント

・トランスアミナーゼの測定は、経過観察の指標としては有用であるが原因診断の目的では有効でない。ある one-point の測定では、HBV キャリアの 90%、HCV キャリアの 30～

40%で正常値であり、「肝障害」としての検出も不能である。

・HBs 抗原、HCV 抗体の測定が不可欠である。ウイルスの有無といった状態は短時間では変化せず、これ以外にウイルス性肝炎の有無を知る決定的な方法がないことを考慮すれば、介入の成果が期待されるある年令で一度全員検査を行なうことが有効である。なお、HBs 抗原陽性例は 100%B 型肝炎ウイルス陽性であるが、HCV 抗体陽性例のうち約 25%は HCV-RNA 陰性で HCV 感染の既往を示すと考えられることを知っておく必要がある。

3) 自然史

・HBV は生下時・幼少時の感染によりキャリア化する。大半の症例は 20~30 代に「肝炎期」を迎え、85~90%は比較的短期間で seroconversion し、以降肝炎は沈静化し、予後は良好である。残りの 10~15%は肝炎が沈静化せず、短い期間で肝硬変へ進展し、高い頻度で肝癌を併発する。

・HCV は成人感染、輸血後の感染で高率に慢性化し、過半数の症例が肝硬変への進展のリスクを持つ。肝硬変症に進展すると年率 5~7%の頻度で肝癌を併発する。現在本邦では、年に 3 万人以上が肝癌で死亡しており、肝癌の症例の 75~80%が HCV 関連である。

4) 注目されている点

・「C 型肝炎等緊急対策」は有効か？

厚生労働省は、平成 14 年 4 月から地域保健所を拠点にした「肝炎ウイルス検診」を開始した。本邦に約 70 万人いると推定される無自覚キャリアの発掘をし、評価と必要に応じた抗ウイルス治療に導入し、肝硬変・肝癌による死亡を減らそうというプランである。40 歳での節目検診のほか、輸血歴のある症例などの高危険群での任意検診を公費負担で行なうというもので成果が報告されている。職域での検診に肝炎ウイルス測定を組み込まない場合、地域での検診を積極的に利用することが望ましい。

・抗ウイルス療法は進歩したか？

インターフェロン治療を中心とした抗ウイルス療法は、著効率約 30%と有効率が高いといえず、身体的な負担・経済的負担も大きかった。現在も状況は大きく変わったとは言えないが、新開発のインターフェロンや、リバビリンとの併用の認可により、有効率が確実に上昇しており、週 1 回の皮下注射で投与可能な PEG インターフェロンは副作用の軽減と著効率の改善の両面で期待されている。

5) 有効な介入戦略

HBV と HCV キャリアを特定する→キャリアは専門医に紹介し観察・治療の方針を個々に確定する→企業で可能な範囲で、指導・経過観察・治療のサポートを行なう。

V. まとめ

肝機能検査での有所見率が 14.4%という高率を示しているが、定期健康診断項目のみではどうも健康管理はできない。ここで必要なことは、1) 頻度が多く健康状態に影響する可能性の高い病態について、正確に把握しうる検査を行なうこと、2) 現状把握に基づき職域で実行可能な健康管理を実行すること、3) 専門医療機関、専門医との協力を重視することである。

平成16年度厚生労働科学研究費補助金（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」
名古屋大学大学院 医学系研究科 救急、集中治療医学 福岡敏雄

「尿・腎機能」

目的：現在、地域集団検診で行われている検尿や腎機能検査が、その対象となる住民の健康のアウトカムを改善することが実証的研究で示されているか明らかにする。

方法：コンピュータデータベースを用いた文献検索と、その結果得られた論文のリストから、質の高い論文のレビューを行う。検討する論文は、その検診を受ける群と、受けずに通常に対応を行う群にランダムに割り付けた上で、両群間の健康に関わるアウトカムを比較したものとする。単に、異常値や疾患の発見率を比較したような研究は対象としない。ただし、これに当てはまる研究がない場合には、より妥当性の低い研究で検討されていないか調べ追加情報として示す。

ここでは以下のような検診は対象外とする。小児を対象にした検診 がんの早期発見を目的とした検診 特定の疾患を持った患者を対象とした検診 特定の職場職種を対象とした検診

I 分担テーマについての結論

Question 1：一般住民を対象とした尿検査でのタンパク尿検査は、一般住民の腎不全の進行、透析の導入などを防ぐか

結論：検尿、または血清クレアチンを測定する検診を受けることが、腎不全の発生やその合併症、透析導入などを防ぐことを示した実証的な研究はなかった。これは、検診で治療の必要なタンパク尿患者の発見率が低いこと、検診で異常を指摘されてから透析導入に至るまでには5?10年を要することなどから、ランダム化比較試験などによる実証的な研究で効果を示すには非常に多くの対象者を長期間追跡する必要があるため、困難であるためと考えられる。

このため、いくつかの統合型の研究によって有用性が検討されているが、一定の結論を得ていない (Intern Med J 2002; 32: 6-14, JAMA 2003; 290: 3101-3114)。

一方、腎不全への進行において、タンパク尿、タンパク尿を伴う血尿、血清クレアチニン値上昇、糖尿病の罹患などが、危険因子であることが明らかになっている。また、近年日本において糸球体腎炎患者の透析導入者数の上昇が抑えられており、米国ではこのような傾向が示されないという研究がある (Am J Kidney Dis 2004, 43: 433-443)。根拠のレベルとしては低い、日本の検診システムの影響がある可能性がある。

実証的研究の検索 2005. 1. 18

Medline の検索式

(Urinalysis [MeSH] or urinalysis [tw] or proteinuria [MeSH] or proteinuria [tw] or glycosuria [MeSH] or glycosuria [tw]) and (Mass screening [MeSH] or screening [tw]) 9657

これを、以下の3つで limit

Randomized controlled trial: 294

→該当論文なし

Meta-analysis: 24

→該当論文なし

Practice Guideline: 21

JAMA 1989; 262: 1214-1219 蛋白尿の検査は Class D recommendation

注：尿糖に関しては別項をたてた。

医学中央雑誌検索

(検尿/TH or 検尿/AL or 尿検査/AL or 尿糖/AL or 蛋白尿/TH or タンパク尿/AL) and (検診/TH or 検診/AL or 健康診断/TH or 健康診断/AL)

これから、抄録あり、症例報告のぞく、会議録のぞく、という条件で検索 1995-2005 で 172, 1990-1995 で 87

血液採取による腎機能検査

Medline の検索式

(creatinine [MeSH] or creatinine [tw] or blood urea nitrogen [MeSH] or urea nitrogen [tw] or BUN [tw]) and (Mass screening [MeSH] or screening [tw]) 1083

これを、以下の3つで limit

Randomized controlled trial: 33

→該当論文なし

Meta-analysis: 2

→該当論文なし

Practice Guideline: 2

→該当論文なし

(creatinine / TH or クレアチニン / AL or 血中尿素窒素 / TH or 尿素窒素 / AL or BUN / AL) and (検診 / TH or 検診 / AL or 健康診断 / TH or 健康診断 / AL)

これから、抄録あり、症例報告のぞく、会議録のぞく、という条件で検索 1995-2005 で 59, 1990-1995 で 18

追加検索：慢性腎不全、透析患者に関するスクリーニング

Medline による検索式

(kidney failure, chronic [MeSH] or chronic renal failure [tw] or ESRD [tw]) and (Mass screening [MeSH] or screening [tw]) 568

これを、以下の3つで limit

Randomized controlled trial: 9

→該当論文なし

Meta-analysis: 2

→該当論文なし

Practice Guideline: 3

→該当論文なし

統合型研究について

糖尿病や高血圧などに伴う非腎炎性の無症候性蛋白尿患者に ACE 阻害薬を投与することで慢性腎不全への移行を送らせることができることが明らかになっている。従来は腎機能低下の原因として糸球体腎炎が重要であり、その治療の基本はステロイドなどの免疫抑制剤の投与であったために、腎生検による組織診断確定が治療方針の決定に重要であった。特に、高血圧や糖尿病のない患者においては糸球体腎炎の可能性が高く組織診断の重要性から腎生検が必要とされている。

しかし、成人、特に高齢者においてはこの手順をとらず有効な治療を行うといった治療手順が広がっている。

たとえば、以下のような流れで管理することで 50 才以上の 2000 人を対象に検診を行うと 1.3 人の透析患者を防ぐことができるというオーストラリアの研究がある (Intern Med J 2002 ; 32: 6-14)。

20000 人 → <試験紙タンパク尿検査> → 1000 人陽性 → <24 時間尿中タンパク量測定> → 100 人 1 日 1 g 以上 → <ACE 阻害薬処方: 透析導入のリスクを 0.659 倍にする> → 2-3 年で透析導入患者が 1.3 人減
--

しかし、本研究ではこの過程でタンパク検査の偽陽性者が発生し心理的な影響が懸念されること、1 日尿中タンパクが 300mg から 1g の対象者へのアプローチが未確定であること、などを問題点としてあげている。

一方、米国のグループが発表した統合型研究 (マルコフモデルを用いた費用効果分析) では、毎年のタンパク尿スクリーニングはコストが高くなることを示し、対象を高齢者や高血圧患者に限るか、10 年ごとといった頻度を少なくする必要があることを示している (JAMA 2003; 290: 3101-3114)。この研究では、高血圧や糖尿病を持たない患者の 90% で腎生検が行われ、持っている場合には 5% で腎生検が行われるというのが前提となっていた。また、腎生検や透析に関わる費用なども考慮され、現場での通院や処方行動に関わる不確かさも考慮され、感度分析も行われている。

ランダム化比較試験の可能性

タンパク尿のスクリーニングについて実証研究を行おうとすると、対象者は多くなる。たとえば、オーストラリアの研究の前提を参考にすると以下のような前提が得られる。

タンパク尿、軽度腎不全の頻度：0.5%
ACE 阻害薬投与による治療効果：RR 0.6
その他の重要な転帰に結果を覆すようなことはない

これを前提とし $\alpha=0.05$ $\beta=0.2$ とすると、サンプルサイズは片群約 16000 人となり、3 万人以上の対象者を数年にわたって追跡するデザインが要求される。

このような研究を医療機関単位で行うのは不可能であり、保健行政の中でこのような実証研究を行うかどうかという判断が必要になる。

まとめと今後の課題

この分野において実証的な研究を行うことは多くの協力とそれを可能にする体制整備が必要である。このような場合、統合型研究が代替案として考慮されるが、このためには日本における観察研究結果や医療費に関わる情報、QALY の評価などが必要になる。

検診でタンパク尿が認められた対象者の経過を追跡したコホート研究は多かった。その中には、透析導入患者登録の結果を加えて腎機能の予後について検討したものもあった。特に沖縄でのコホート研究は透析登録と組み合わせるシステムができており注目に値する (Iseki K: The Okinawa screening program. J Am Soc Nephrol 2003, 14: S127-S130)。検診でタンパク尿を指摘された患者がどのように管理されるのかが検診の有用性に大きな影響を与える。これらの観察研究を用いて統合型の研究を行えば日本の現状をふまえた有効性の予測が行えると思われた。

Craig JC, Barratt A, Cumming R, et al: Feasibility study of the early detection and treatment of renal disease by mass screening. Intern J Med 2002, 32: 6-14.

決断分析 Level 6? 検診評価モデル⑦

オーストラリアの疫学データ、アンギオテンシン転換酵素阻害薬の腎不全予防効果を検討したランダム化比較試験のメタ分析を組み合わせた。50 才以上の 2000 人を対象に検診を行うと 1.3 人の透析患者を防ぐことができると予測された。

Boulware LE, Jaar GE, Tarver-Carr ME et al: Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis. JAMA 2003, 290: 3101-3114.

費用対効果分析 Level 6? 検診評価モデル⑦

毎年のタンパク尿スクリーニングと通常の対応で QALY あたりの費用を求めた。

Craig らの研究と異なり、現場での二次検診の受診率や通院に関わるコンプライアンス、現場での薬剤の処方率、高血圧や糖尿病のない患者に対する腎生検や透析に関わる費用も考慮されている。結果、QALY あたり US\$282818 となった。60 歳以上を対象とする、高血圧患者を対象とする、とリスクの高い対象者に絞ることで、費用対効果は改善する。

Yamagata K, Takahashi H, Suzuki S et al: Age distribution and yearly changes in the incidence of ESRD in Japan. Am J Kidney Dis 2004, 43: 433-443.

生態学的研究 Level 6? 検診評価モデル①~⑦のいずれにも合致しない

日本と米国の透析導入患者 (End stage of renal disease) の新たな登録数を比較した。疾患ごと、年齢別に集計したところ、45 才以下の糸球体腎炎患者で導入頻度が有意に低下していた (1983 年と 1999 年の比較)。このような低下は、米国のコーカサス系アメリカ人やアフリカ系アメリカ人では見られなかった。高血圧や、糖尿病に伴う導入頻度は変化なかった。1989 年に米国で症状のない住民に対する尿検査が推奨されなくなったことが、この差に影響を与えているかもしれない。

Question 2 : 一般住民を対象とした尿検査での尿糖検査は、糖尿病のスクリーニングとして有用性があるか。

結論：空腹時尿糖検査は糖尿病を診断する感度が低い。このために、頻度の低い一般住民を対象とした尿糖検査では、偽陰性が多く出現する。診断されていない糖尿病患者を見落とす危険性が高い。糖尿病のスクリーニング検査としては不適切であると従来から指摘されている。

糖尿病のスクリーニング検査、あるいは診断されていない糖尿病患者を発見するための検査方法としては、現在以下のような検査が検討されている。

- 1) 空腹時血糖
- 2) 糖負荷後2時間後血糖
- 3) HbA1c

このうち、空腹時血糖は感度が低く見落としが多いので、ハイリスク群では糖負荷試験を検討すべきとされている。

空腹時尿糖、随時尿糖などについては検討の対象になっていない。

Medline の検索式 2005. 1. 18

(Diabetes mellitus [MeSH] or Diabetes mellitus [tw]) and (mass screening [MeSH] or screening [tw]) 5280

これを、以下の3つで limit

Randomized controlled trial: 127

→該当論文なし

Meta-analysis: 6

→該当論文なし

Practice Guideline: 41

→スクリーニングに特化したもの2件

米国 American Diabetes Association : Clinical practice recommendation 2003. (Diabetic Care 2003; 26 Supplement 1)から Screening for Type 2 Diabetes: S21-S23.

カナダ : http://www.ctfphc.org/Full_Text_printable/Ch50full.htm (1994年)

米国およびカナダのガイドラインで、糖尿病のスクリーニング検査として検討されているのは、空腹時血糖、糖負荷後2時間血糖、HbA1cである。

米国 ADA のガイドラインでは45歳から3年ごと、特に BMI25kg/m² 以上を対象者としてスクリーニング検査をすることが専門家の意見として勧められている Level 6。しかし、外来通院中、受診患者を想定したものである。

上記に示したいずれのガイドラインも、根拠が不十分として住民検診を推奨してない。

まとめと今後の課題

糖尿病は厳密な血糖管理が合併症を予防することが明らかになっており、症例を発見することの意義は大きい。しかし、随時尿、空腹時尿の尿糖検査は、糖尿病冠者の診断に関する感度が低いため、見落とされている糖尿病患者を発見する検査としては適切ではない。

現状を考慮すると、より感度が高い血糖値などが検査されているのであれば中止する事による不都合はほとんどないと思われる。

参考資料

篠崎敏明：7尿検査 1. 尿糖 In EBM 健康診断 第2版 矢野栄二ら編 2003年 p104-108.

追加論文 (検診評価モデル①～⑦のいずれにも合致しない) :

Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M; Consensus Workshop Group: Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the international diabetes federation consensus workshop. Diabetes Care. 2004, 27: 1798-811. Level 6 若年者糖尿病に関するコンセンサス会議の結果。スクリーニングの項目で、血糖値や糖負荷試験の有用性について論じている。日本からの参加