

行った。

I. 対象と方法

対象者：某百貨店の30歳から59歳の男性従業員1,984名で、平成13年と14年の2回連続して健康診断を受診している者を対象とした。対象者については年1回の健康診断を受診した際に、あわせて高感度CRPを全員に実施した。高感度CRPの測定にはレーザーネフェロメトリー法（デードベアリング社）を用いた。測定は内部精度管理が行われている同一の検査機関で行った。健康診断の項目は労働安全衛生法に準拠し、血圧、GOT、GPT、 γ GTP、尿酸、総コレステロール、中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロール、空腹時血糖、ヘモグロビンA_{1c} (HbA_{1c})、および肥満度 (BMI) である。なお、これらの検査から明らかに異常高値の者 (収縮期血圧 ≥ 200 mmHg, 拡張期血圧 ≥ 120 mmHg, GOT ≥ 100 IU, GPT ≥ 100 IU, γ GTP ≥ 200 IU, 尿酸 ≥ 10 mg/dl, 総コレステロール ≥ 300 mg/dl, 中性脂肪 ≥ 300 mg/dl, LDLコレステロール ≥ 200 mg/dl, 空腹時血糖 ≥ 200 mg/dl) 547名を除外した。さらに、高感度CRP 5.0mg/l以上は他の炎症性疾患が疑われることから、該当する153名を除外した。最終的な解析対象者は1,484名であり、年齢構成は30歳代323名, 40歳代584名, 50歳代577名, 初年度の平均年齢46.3 \pm 8.0歳であった。

II. 解析方法

1. 平成13年と14年の高感度CRP値を各年度で、年代別の平均と標準偏差を求め、年度、年代別に二元配置分散分析を行った。
2. 平成13年と14年のCRP値の分布図と相関係数を求めた。
3. 高感度CRPの基準値を2.0mg/lに設定したときの、各年代別の検査値から、①2年連続2.0mg/l未満 (連続基準値内), ②初年度2.0mg/l未満から次年度2.0mg/l以上 (悪化), ③初年度

表1 CRPの年代別平均値, 標準偏差

		平成13年度のCRP値		平成14年度のCRP値	
		mean	SD	mean	SD
30歳代	n=323	0.52	0.68	0.60	0.75
40歳代	n=584	0.67	0.75	0.74	0.79
50歳代	n=577	0.70	0.74	0.73	0.75
全年齢	n=1484	0.65	0.73	0.71	0.77

(mg/l)

分散分析	平成13年度の年代に対するp値	P<0.001
	平成14年度の年代に対するp値	P<0.05
	平成13年度と平成14年度に対するP値	P=0.04
二元配置分散分析	CRP2年間 \times 年代	P<0.001

2.0mg/l以上から次年度2.0mg/l未満 (改善), ④2年連続2.0mg/l以上 (連続基準値外) の4群に分け、CRPの推移についてまとめ、 χ^2 検定で各年代で推移に違いがあるか検討した。

4. 健診結果から、健診でのリスク要因 (高血圧, 高尿酸, 耐糖能異常, 高脂血症) の基準をそれぞれ以下のように定め、2年間連続してリスク要因を保有していた者の頻度を示した。

高血圧 (治療中もしくは収縮期血圧150mmHg以上, 拡張期血圧90mmHg以上), 高尿酸 (治療中もしくは尿酸8.0mg/dl以上), 耐糖能異常 (境界型・DM型治療中), 高脂血症 (中性脂肪150mg/dlもしくは総コレステロール240mg/dl以上)。

5. 各リスク要因別のCRPの改善率 (%) を、2年間連続してリスク要因を保有しない群 (健常者) と2年間連続して保有していた群との間で比較した。

6. 各リスク要因別に健常者と2年間リスク要因保有者との間で悪化率を比較した。

なお、統計解析にはパッケージソフトSAS release.8.0 (Statistical Analysis System Institute, CARY, NC, USA) を用いた。

III. 結果

表1に年代ごとの高感度CRPの平均および標準偏差を示した。年度間, 年代間で二元配置分散分析を行ったところ, 年度間でも年代間でも有意な差がみられた (各々p=0.04, p<0.001)。

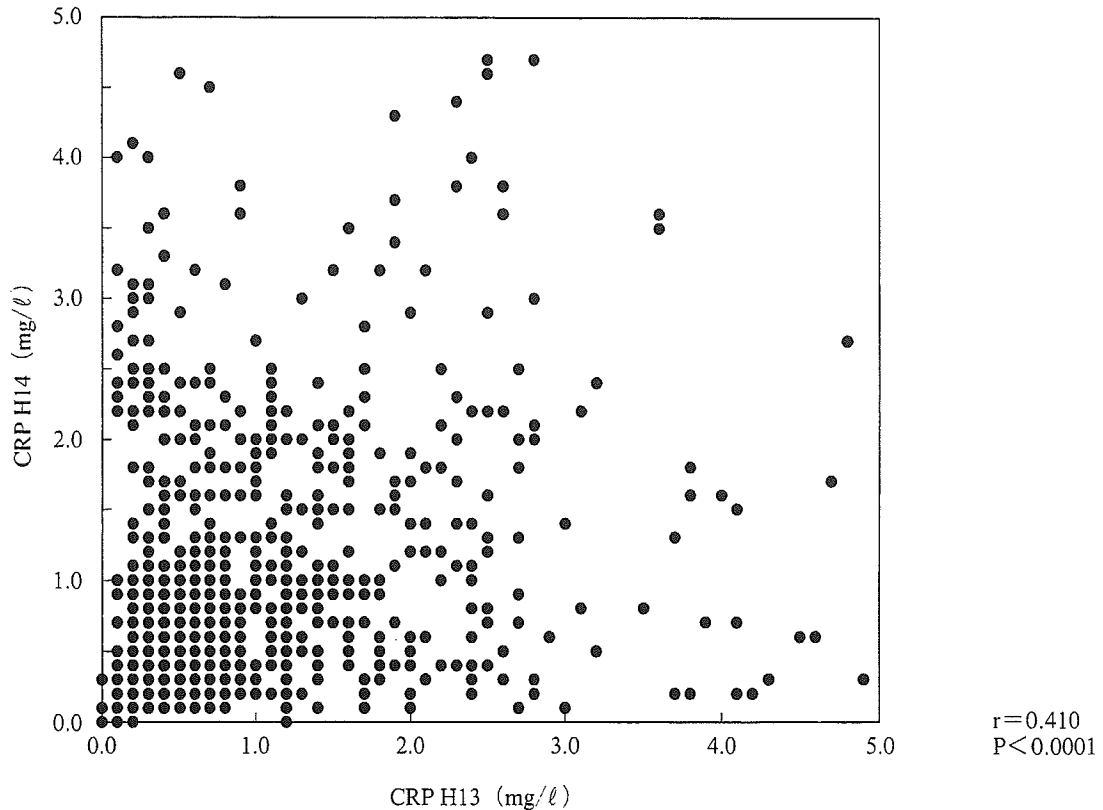


図1 平成13年度CRP値と平成14年度CRP値との相関
 CRP H13 (平成13年度の測定値)
 CRP H14 (平成14年度の測定値)

年代間では年齢とともにCRPの増加が認められ、年度間でも2年目の測定値が有意に増加していた。

図1に平成13年度と平成14年度の高感度CRP値の散布図を示した。相関係数 $r=0.410$ で、有意な相関であるものの ($p<0.0001$)、相関係数は十分高くなく同一人の1年後であるにもかかわらず変動がみられた。

2年間でかなりばらついていることから、CRP値 $2.0\text{mg}/\ell$ を基準値としたときの年代別CRP値の変動による分布を表2に示した。2年連続基準値内の割合がどの年代でも高いものの、年代ごとの違いはみられなかった。基準値内から基準値外に移行した悪化群や基準値外から基準値内に移行した改善群、2年間連続基準値外の割合でも年代で相違はみられず、年代間で分布に偏りは認められなかった ($p=0.493$)。

表3には、高血圧、高尿酸、耐糖能異常、高脂血症のリスク要因保有者数(率)および喫煙者

表2 年代別CRP値の変動による分布

	リスク要因の保有者数 割合(%)			
	連続基準値内	悪化	改善	連続基準値外
30歳代 n=323	284 (87.9)	22 (6.8)	11 (3.4)	6 (1.9)
40歳代 n=584	497 (85.1)	41 (7.0)	32 (5.5)	14 (2.4)
50歳代 n=577	499 (86.5)	30 (5.2)	36 (6.2)	12 (2.1)
全年齢 n=1484	1280 (86.3)	93 (6.3)	79 (5.3)	32 (2.2)

χ^2 検定 P=0.493

連続基準値内：CRP値が2年連続 $2.0\text{mg}/\ell$ 未満
 悪化：CRP値が初年度 $2.0\text{mg}/\ell$ 未満が次年度 $2.0\text{mg}/\ell$ 以上に移行
 改善：CRP値が初年度 $2.0\text{mg}/\ell$ 以上が次年度 $2.0\text{mg}/\ell$ 未満に移行
 連続基準値外：CRP値が2年連続 $2.0\text{mg}/\ell$ 以上

数(率)を年代別に示した。高血圧症で2年間連続リスク要因を保有している割合は30歳代では1.9%であり、40歳代では14.6%と大きく増加していて、年齢とともに増加していた。全体での保有率は13.0%であった。高尿酸血症について

表3 年代別連続リスク要因保有者数(率)と喫煙者数(率)

	リスク要因非 保有者(率)	リスク要因保有者数 率(%)				非喫煙者数 率(%)	喫煙者数 率(%)
		高血圧	高尿酸	耐糖能異常	高脂血症		
30歳代 n=323	221 (68.4)	6 (1.9)	3 (0.9)	0 (0)	24 (7.4)	181 (56.0)	142 (44.0)
40歳代 n=584	206 (35.3)	85 (14.6)	18 (3.1)	52 (8.9)	125 (21.4)	268 (45.9)	316 (54.1)
50歳代 n=577	180 (31.2)	102 (17.7)	16 (2.8)	99 (17.2)	129 (22.4)	306 (53.0)	271 (47.0)
全年齢 n=1484	607 (40.9)	193 (13.0)	37 (2.5)	151 (10.2)	278 (18.7)	755 (50.9)	729 (49.1)
χ^2 検定		P<0.0001	P=0.121	P<0.0001	P<0.0001	P=0.006	

χ^2 検定はリスク要因非保有者群とそれぞれのリスク要因との間で行った。

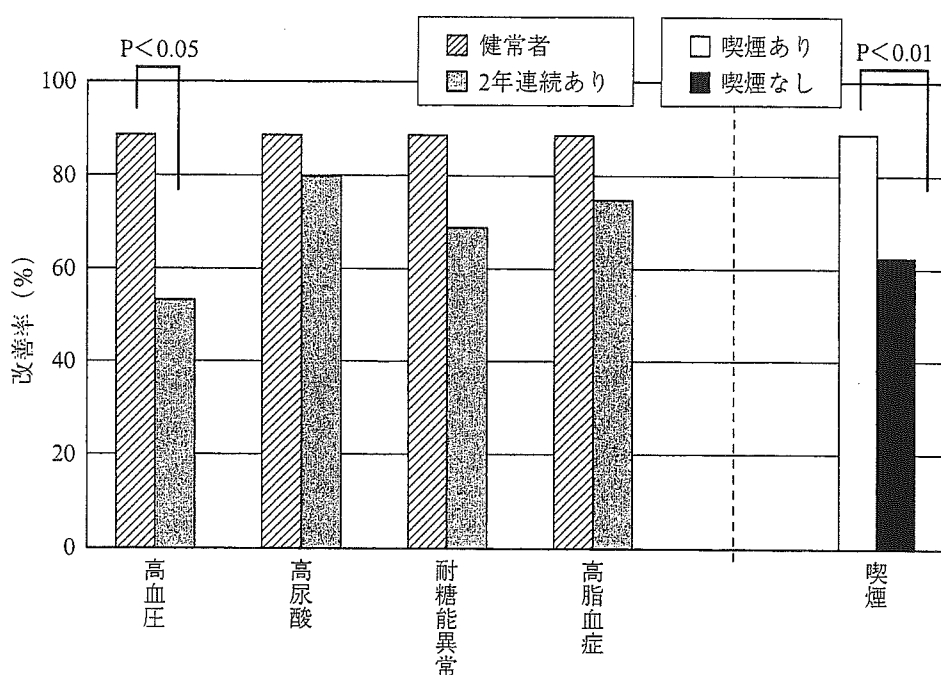


図2 リスク要因別CRPの改善率

健常者と2年連続リスク保持者との比較および禁煙の有無の比較

は全体で2.5%であり、40歳代では高いものの、年齢に伴う増加はみられなかった。耐糖能異常については年齢とともに増加して、全体で10.2%であった。高脂血症についても年齢とともに増加して高いリスク保有率を示した。とくに、40歳代では21.4%、50歳代では22.4%と高く、30歳代と比較して顕著な増加を示した。全体のリスク保有率も18.7%と他のリスク要因よりも高かった。喫煙率については全体では49.1%であったが、40歳代では54.1%と高かった。

図2にはCRPの改善率を健常者(2年連続すべてのリスク要因を保有していない)とそれぞれのリスク要因を2年連続保有している者とを比較した結果を示した。高血圧リスク保有者ではCRP改善率が53.3%であり、健常者(88.9%)と比較して有意に低かった($p<0.05$)。高尿酸、耐糖能異常、高脂血症でも、健常者と比べて改善率は低い傾向にあったが、有意差は認められなかった。喫煙に関しても、喫煙者におけるCRP改善率は有意に低かった($p<0.01$)。

図3は健常者と2年連続リスク保有者で比較し

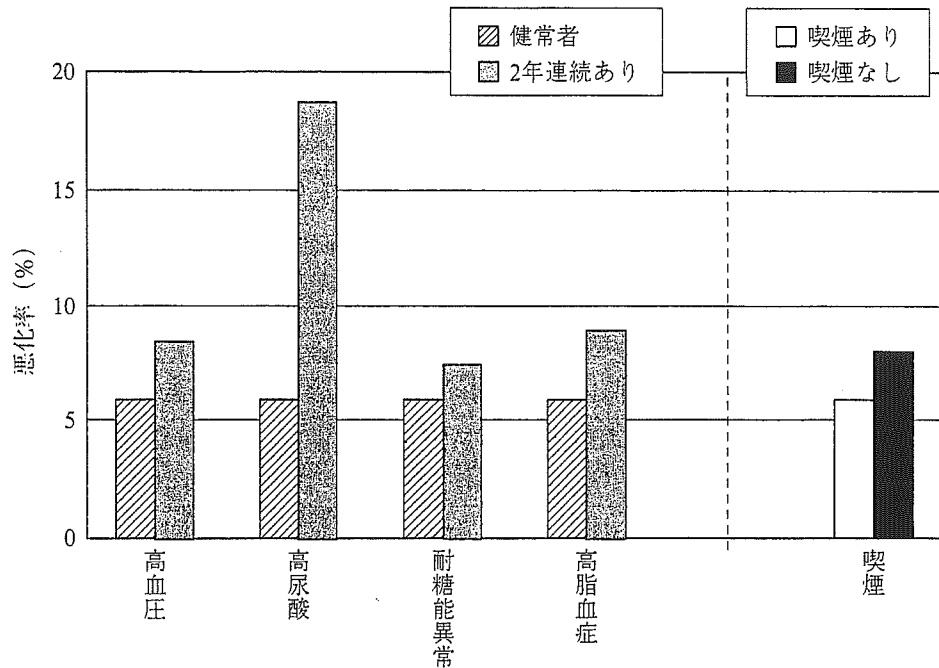


図3 リスク要因別CRPの悪化率

健常者と2年連続リスク保持者との比較および禁煙の有無の比較

たCRPの悪化率を示した。リスク要因別の悪化率をみると高血圧，高尿酸，耐糖能異常，高脂血症でそれぞれ8.4%，18.8%，7.4%，8.9%であり，健常者のCRP悪化率（5.9%）より高かったが，有意差は認められなかった。

IV. 考 察

虚血性心疾患や脳卒中などの動脈硬化性疾患の原因が生活習慣病，すなわち肥満や喫煙，高血圧，耐糖能異常，高脂血症などであることが明らかとなり，これらのリスク要因との関連が注目されている。Framinghamに代表される長期コホート研究から，より信頼性の高いリスク要因も次々に明らかにされてきている¹⁰⁾。そのため，リスク要因となるような生活習慣の改善が一次予防として導入されてきている。本研究では一次予防に加えて，動脈硬化の程度を示す動脈硬化の定量的な指標を開発することで，早期の病態を把握することを目的とした。

近年，動脈硬化症が血管の炎症である可能性が指摘され¹¹⁾，動脈硬化症の指標として急性相

反応物質に関心が寄せられるようになった。とくに，臨床の場で容易に測定できる炎症マーカーとしてCRPが注目されるようになった^{12,13)}。これは，CRPが高感度で測定できるようになったため，慢性に経過する動脈硬化の微細な変動をもとらえることが可能となったためである。

動脈硬化のリスク要因と健常者のCRPについて，いくつかの研究で関連が示されている。中村ら¹⁴⁾は临床上，とくに問題のない健常者を対象に，動脈硬化のリスク度評価を行い，CRPは喫煙量や加齢に伴って増加すると報告している。肥満についても1年間に3kg以上体重の増加者ではCRPも有意に増加し，反対に体重減少者ではCRPも有意に減少することから，体重の増減に伴いCRPも増減することを示した。また，Yamada et.al.¹⁵⁾は日本全国の地域一般住民を対象とした大規模なコホート調査（男性2,275名，女性3,832名）を1992年から1995年まで行い，動脈硬化のリスク要因との関連を報告している。重回帰分析の結果，血清CRPと血圧，BMI，中性脂肪，フィブリノーゲンとは正の関連を，HDLコレステロールでは負の関連性を認めてい

る。年齢についても加齢とともに増加傾向がみられ、とくに女性では50歳代から急激な増加を示している。

明らかな心疾患発症者を除いたFramingham Heart Studyの調査は、冠動脈の石灰化の程度とCRP値とが正の相関があると報告している¹⁶⁾。動脈硬化とCRPの関連が報告されているものの、CRPの変動とリスク要因の関係について明らかにした研究はほとんどない。とくに、CRPは変動しやすい検査項目である¹⁷⁾ため、一度の測定結果で評価するには限界があると思われる。中村ら¹⁴⁾によると、CRP 0.5mg/l未満の者が翌年も0.5mg/l未満を維持した割合は78.5%であったが、CRP 3.0mg/l以上の者が翌年同様に高値であった者は17%であり、1回目の測定で高値であっても1年後も高値である率は低く、CRP高値の評価に注意が必要であると報告している。

われわれは健診時に高感度CRPを導入し、2年連続して測定できた者を対象に、動脈硬化のリスク要因との関連を調べ、経年的評価の検討を行った。われわれの測定結果も、同一人の1年後の検査値との相関係数は0.493で、統計的に有意ではあるものの、この2年間で大きく変動している者も多数認められた。Kayabaら¹⁸⁾の報告でも初年度のCRP値と次年度以降のCRP値との相関は $r=0.43$ としており、同様の結果であった。さらに、CRP2.0mg/lを基準値とした場合の2年間での変動、すなわち基準値内から基準値外になった悪化群、基準値外から基準値内になった改善群はそれぞれ6.3%、5.3%であり、CRPの評価を経時的に行うことが必要であることを示唆している。

そこで、経時的評価方法としてCRPの変動に着目して、動脈硬化リスク要因との関係を調べた。CRP2.0mg/l以上だった者が1年後に2.0mg/l未満になった場合を改善とし、リスク要因を有する群と健常者とでCRPの改善率に違いがみられるかどうかを検討した。その結果、高血圧および喫煙の健康リスクを有する者では、CRP値が改善した者の割合が低かった。それ以外のリス

ク要因についても、統計学的に有意ではないものの、リスク要因を有している者で改善率が低かった。CRP2.0mg/l未満の者が2.0mg/l以上になった場合の悪化率についても統計的有意差は認められなかったが、リスク要因を有している群は健常者群と比較して高かった。

このように、CRP値の改善、悪化からみると、今回着目したどのリスク要因においても、所見を有する者はCRP値が改善しにくく、悪化しやすい傾向がみられた。これはリスク要因を保有している場合、動脈硬化性変化が持続しており、炎症性変化であるCRPが低下しにくいことを示唆している。CRP継続高値者では、動脈硬化性変化を起こしている可能性があり、これに対し適切な指導の必要性を認めた。

これらの結果から、CRPの改善、悪化という1年間での変動を加味した評価方法でも健常者と有所見リスク要因保有者との間にCRPとの関係が存在することが明らかとなった。

まとめ

健康リスク要因の判定という一次予防の項目に加えて、高感度CRPの炎症程度を示すことで、より適切な動脈硬化性の定量的評価が可能になることが示された。

文 献

- 1) 児玉和紀, 笠置文善: わが国における動脈硬化疾患の疫学: 過去・現在・未来. 診断と治療 2002; 90: 1927-1938.
- 2) 山崎義光: 動脈硬化疾患スクリーニング評価のための超音波診断. 診断と治療 2002; 90: 1971-1976.
- 3) Folsom AR, Pankow JS, Tracy RP, Arnett DK, Peacock JM, Hong Y, Djousse L, Eckfeldt JH: Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. Am J Cardiol 2001; 15: 112-117.
- 4) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy

- men. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 973-979.
- 5) 齋藤重信, 柏崎耕一, 平野勉, 木庭新治, 片桐敬, 足立満, 芳野原: 冠状動脈性疾患および糖尿病細小血管病変における高感度CRPと動脈硬化リスクマーカーの関係. *糖尿病* 2002 ; 45 : 391-397.
 - 6) Chul SK, Suh JY, Kim BS, Kang JH, Kim H, Lee MH, Park JR, Kim SW : High sensitivity c-reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003 ; 16 : 429-433.
 - 7) Saito M, Ishimitsu T, Minami J, Ono H, Ohru M, Matsuoka H : Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2003 ; 167 : 73-79.
 - 8) Wallenfeldt K, Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, Fagerberg B : Carotid and femoral atherosclerosis, cardiovascular risk factors and C-reactive protein in relation to smokeless tobacco use or smoking in 58-year-old men. *J Intern Med* 2001 ; 250 : 492-501.
 - 9) Das I : Raised C-reactive protein levels in serum from smokers. *Clin Chim Acta* 1985 ; 29 : 9-13.
 - 10) 中島久実子, 秦葭哉: 動脈硬化性疾患の関連因子と危険因子. *Geriatric Med* 2001 ; 39 : 975-982.
 - 11) 小崎寛, 白井厚治: 炎症と動脈硬化—特にCRPよりみて. *Geriatric Med* 2001 ; 90 : 953-956.
 - 12) 高橋伯夫: 高感度免疫測定法がもたらす新たな病態診断的有用性—CRPを中心に—. *臨床病理* 2002 ; 50 : 30-39.
 - 13) 森脇貴美, 角谷勇実, 宮崎真美, 藤田誠一, 片山善章: FDA認証高感度CRP測定法 (BN II) と微量CRP測定法 (LPIA-H法) の対比. *生物試料分析* 2002 ; 25 : 399-405.
 - 14) 中村治雄, 山下毅, 本間優: 日本人の基準範囲と動脈硬化のリスク度評価. *臨床検査* 2002 ; 46 : 951-958.
 - 15) Yamada S, Gotoh T, Nakashima Y, Kayaba K, Ishikawa S, Nago N, Nakamura Y, Itoh Y, Kajii E : Distribution of serum C-reactive protein and its association with atherosclerotic risk factors in a Japanese population : Jichi Medical School Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2001 ; 153 : 1183-90.
 - 16) Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Kupka MJ, Manning WJ, Clouse ME, D'Agostino RB, Wilson PW, O'Donnell CJ : C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002 ; 106 : 1189-91.
 - 17) 本間優, 毛利恭子, 船津和夫, 山下毅, 近藤修二, 横山雅子, 濱名元一, 中村治雄: 健診における高感度CRP測定の有用性 (2) 経年変化について. *健康医学* 2002 ; 17 : 187-190.
 - 18) Kayaba K, Ishikawa S, Gotoh T, Nagao N, Kajii E, Nakamura Y, Kario K : Five-year intra-individual variability in C-reactive protein levels in a Japanese population-based study—The Jichi Medical School cohort study at Yamaka, 1993-1998. *Jpn Circ J* 2000 ; 64 : 303-308.

ABSTRACT**High-sensitive CRP as the indicator for arteriosclerosis change**

Toshiaki Tanaka¹, Katsumi Yoshida¹, Machi Suka¹
Hiroki Sugimori¹, Ayako Takata¹, Yasuji Sugano²
Masashi Nishihara¹, Yumi Hatanaka¹ and Chizuko Yoshino¹

¹Department of Preventive Medicine, St.Marianna University School of Medicine

²Department of General Internal Medicine, St.Marianna University School of Medicine

Propose: To evaluate the inflammatory change by high-sensitive CRP quantitatively as the indicator of arteriosclerotic damage, the relationship between risk factors of arteriosclerosis and high-sensitive CRP was examined.

Subjects and Method: Subjects were 1,484 men worked in the department store, aged 30-59 years (average: 46.3±8.0 y.o.) who had received the medical checkup for two consecutive years. Cutoff point of CRP was set up with 2.0mg/L, the ratio of CRP improvement and aggravation were compared with each risk factor of arteriosclerosis and healthy subjects.

Results: The ratio of CRP improvement was significantly lower in hypertension (53.3%) compared to in healthy subjects (88.9%). The ratio of CRP aggravations was higher in all risk factors such as hypertension, hyperuricemia, diabetes mellitus, hyperlipemia, and smoking compared to those in healthy subject.

Conclusion: Those who have risk factors such as hypertension and smoking continuously showed the significant decrease of CRP values compared with those who have no risk factors. High-sensitive CRP may be useful measurement for evaluating the arteriosclerosis among healthy subjects.

Key Word : high-sensitive CRP, risk factor, arteriosclerosis, hypertension, smoking

原 著

メガデータによる性別年齢階級別基準範囲の作成

須賀 万智*1 吉田 勝美*2 河合 忠*3
青木 芳和*4 山根 則幸*5 山内 邦昭*6

Age- and Sex-Specific Reference Intervals for 10 Health Examination Items: Mega-Data from a Japanese Health Service Association

*Machi SUKA, MD, PhD*1, Katsumi YOSHIDA, MD, PhD*2, Tadashi KAWAI, MD, PhD*3,
Yoshikazu AOKI, PhD*4, Noriyuki YAMANE*5 and Kuniaki YAMAUCHI*6*

Objective: To determine age- and sex-specific reference intervals for 10 health examination items in Japanese adults.

Methods: Health examination data were accumulated from 24 different prefectural health service associations affiliated with the Japan Association of Health Service. Those who were non-smokers, drank less than 7 days/week, and had a body mass index of 18.5~24.9kg/m² were sampled as a reference population (n=737,538; 224,947 men and 512,591 women). After classified by age and sex, reference intervals for 10 health examination items (systolic blood pressure, diastolic blood pressure, total cholesterol, triglyceride, glucose, uric acid, AST, ALT, γ -GT, and hemoglobin) were estimated using the parametric and nonparametric methods.

Results: In every item except for hemoglobin, men had higher reference intervals than women. Systolic blood pressure, total cholesterol, and glucose showed an upward trend in values with increasing age. Hemoglobin showed a downward trend in values with increasing age. Triglyceride, ALT, and γ -GT reached a peak in middle age. Overall, parametric estimates showed narrower reference intervals than non-parametric estimates.

Conclusion: Reference intervals vary with age and sex. Age- and sex-specific reference intervals may contribute to better assessment of health examination data.

[Rinsho Byori 53 : 599~607, 2005]

*1Department of Preventive Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki 216-8511

【Key Words】 reference interval (基準範囲), sex (性), age (年齢), mega data (メガデータ), health examination (健康診断)

受付 2005 年 1 月 17 日・受理 2005 年 5 月 13 日

*1,2 聖マリアンナ医科大学予防医学教室 (〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1)

*3 自治医科大学・国際臨床病理センター (〒154-0003 東京都世田谷区野沢 2-7-12-202)

*4 財団法人神奈川県予防医学協会 (〒231-0021 横浜市中区日本大道 58)

*5 財団法人栃木県保健衛生事業団 (〒320-8503 宇都宮市駒生町 3337-1 とちぎ健康の森)

*6 財団法人予防医学事業中央会 (〒162-0842 東京都新宿区市谷砂土原町 1-2)

基準範囲は基準個体の測定値のうち統計的にもとめた基準分布の中央の95%が含まれる範囲を表わし、健診の結果を判断するものさしの一つに利用される。従来の健診判定基準は一部の項目を除いて性や年齢を無視した一律の数値を設定している¹⁾²⁾。しかし、近年、性差医学や老年医学で注目されているように、個体の生理的機能は性や年齢で異なり、「健康な状態」もこのような性差や年齢差を考慮して定義すべきと考えられる。性や年齢を無視した健診判定基準を使用した場合、偽陰性や偽陽性を多く生み出し、適切な医学的対応を指示できない可能性もある。

財団法人予防医学事業中央会 (<http://www.yobouigaku-chuo.or.jp>) は臨床検査の精度管理に長年取り組み、全国37支部の検査データの標準化を実現した³⁾。これらのデータを統合すれば、ほかに例を見ない大規模なデータベースの構築が可能であり、性別年齢階級別基準範囲を算出するに十分な検体を確保できる。

また、特定の地域に限定せず、ひろく全国の情報を収集できるメリットもある。本研究では、予防医学事業中央会の各支部で2001年に行われた一次健診のデータを収集して、健診で一般に測定される10項目の性別年齢階級別基準範囲を作成した。

I. 方法

A. 概要

本研究を実施するにあたり、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認を受けた(承認番号第661号)。

Fig. 1に基準範囲の算出のながれを示した。基準範囲の算出の方法はNational Committee for Clinical Laboratory Standards; NCCLS(現Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI 2005年1月1日より名称が変更された)の承認ガイドライン第二版(C28-A2, 2000)に準拠した⁴⁾⁵⁾。

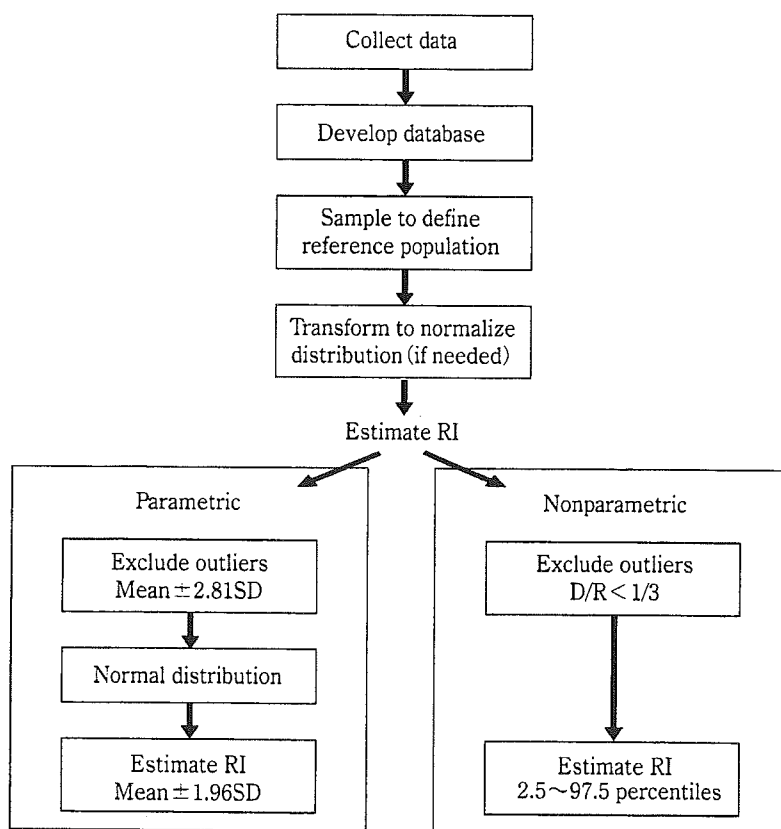


Figure 1 Flowchart of estimating reference intervals.

RI: reference interval

SD: standard deviation

D/R is the distance between $x(n)$ and $x(n-1)$ divided by the range, where $x(n)$ is the largest value.

Table 1 Age and sex distribution of the reference population

	All	Age							
		~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~
All	737538	14403 2.0%	115210 15.6%	119529 16.2%	135801 18.4%	163143 22.1%	111419 15.1%	63994 8.7%	14039 1.9%
Men	224947	5666 2.5%	45587 20.3%	47865 21.3%	34883 15.5%	41022 18.2%	28002 12.4%	17499 7.8%	4423 2.0%
Women	512591	8737 1.7%	69623 13.6%	71664 14.0%	100918 19.7%	122121 23.8%	83417 16.3%	46495 9.1%	9616 1.9%

B. データベース

先述したように、予防医学事業中央会の各支部は内部精度管理と eQAP を利用した共通外部精度管理方式による外部精度管理で検査データの標準化を実現しており、毎年の調査で一定の基準を確保している。平成 13 年度の精度管理調査によれば、施設間差をあらわす変動係数 (CV) は総コレステロールで 1% 台、中性脂肪で 2% 台であり、福祉・医療技術振興会 (HECTEF) の認証標準血清を用いた正確度の評価においても認証値と測定値の差はわずかであった³⁾。本研究では、予防医学事業中央会の各支部で 2001 年に行われた一次健診のデータ (問診データと検査データ) を収集した。個人を識別しうる情報を削除した。問診データとして、性、年齢、既往歴、喫煙、飲酒、測定時間 (摂食から検査までの時間・分)、検査データとして、身長、体重、血圧、総コレステロール、中性脂肪、血糖、尿酸、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GT (γ GTP)、ヘモグロビンを収集した。性、年齢、身長、体重を必須にして 24 都府県支部 269 万 6797 名 (男性 146 万 9841 名、女性 122 万 6956 名) が得られた。

C. 基準個体の設定

基準個体はいわゆる健常者であり、「既往症がなく、自・他覚症状がなく、日常生活を支障なく送れる者」と解釈される。しかし、基準個体の定義や除外基準を厳密にするほど、基準範囲の適用対象や状況を限定されるというジレンマがある⁶⁾。そこで、本研究における基準個体は「健康診断を受診できる程度、一般的に健康的に生活している者」と定義した。問診データを用いて、①喫煙しない、②毎日飲酒しない、③普通体重であるの 3 条件を満たす 73 万 7538 名 (男性 22 万 4947 名、女性 51 万 2591 名) を抽出した。普通体重の定義は日本肥満学会の基準 (body mass index 18.5 以上 25.0 未満) に準拠した。

Table 1 に基準集団の性年齢分布を示した。

Table 2 Lower and upper limits

	Lower	Upper
Systolic blood pressure (mmHg)	60	300
Diastolic blood pressure (mmHg)	30	150
Total cholesterol (mg/dl)	20	1000
Triglyceride (mg/dl)	10	2000
Glucose (mg/dl)	20	600
Uric acid (mg/dl)	0	20
AST (GOT) (U/l)	0	1000
ALT (GPT) (U/l)	0	1000
γ -GT (γ GTP) (U/l)	0	1000
Hemoglobin (g/dl)	3	20

D. 基準範囲の算出

対象になる項目は老人保健法による基本健康診査や労働安全衛生法による一般定期健康診断の項目であり、①収縮期血圧、②拡張期血圧、③総コレステロール、④中性脂肪、⑤血糖、⑥尿酸、⑦AST (GOT)、⑧ALT (GPT)、⑨ γ -GT (γ GTP)、⑩ヘモグロビンの 10 項目を選択した。

統計処理は先行研究を参考にして、①分布の正規性を前提にするパラメトリック法と、②分布の正規性を前提にしないノンパラメトリック法と 2 つの手法による解析の結果を比較した。解析は Statistical Analysis System (SAS version 8.2) を使用した。

1. データの基本処理

- 基準個体の測定値のうち以下を除外した。
 - ・既往歴のデータから治療中であると確認された者について治療している疾患に関連している項目。
 - ・測定時間のデータから絶食 3 時間以上であると確認できなかった者について血糖。
 - ・測定時間のデータから絶食 8 時間以上であると確認できなかった者について中性脂肪。
 - ・臨床的範囲を超えると判断された項目 (Table 2)
- なお、測定時間に関する除外条件は摂食が血糖と中性脂肪にのみ影響するという判断にもとづいて

Table 3 Influence of statistical process (parametric)

	Transformation	Exclusion of outliers	N	Distribution			Skewness	Kurtosis
				Minimum	Median	Maximum		
Systolic blood pressure (mmHg)	No	No	666290	63	118	275	0.68	1.07
	No	Yes	659318	75	118	164	0.35	-0.19
Diastolic blood pressure (mmHg)	No	No	666267	30	70	146	0.36	0.28
	No	Yes	661814	43	70	101	0.12	-0.31
Total cholesterol (mg/dl)	No	No	617779	45	200	633	0.39	0.55
	No	Yes	613799	103	200	301	0.20	-0.25
Triglyceride (mg/dl)	No	No	194568	10	79	1588	3.64	34.80
	Log trans.	No	194568	10	79	1588	0.40	0.35
	Log trans.	Yes	193177	20	79	334	0.22	-0.22
Glucose (mg/dl)	No	No	397706	29	92	600	5.70	81.03
	Log trans.	No	397706	29	92	600	2.11	12.04
	Log trans.	Yes	390587	65	91	135	0.59	0.83
Uric acid (mg/dl)	No	No	320441	0.1	4.6	13.2	0.58	0.52
	No	Yes	317554	1.2	4.6	8.3	0.43	-0.15
AST (GOT) (U/l)	No	No	633469	3	21	908	13.21	654.85
	Log trans.	No	633469	3	21	908	0.96	4.16
	Log trans.	Yes	625840	10	21	46	0.25	0.10
ALT (GPT) (U/l)	No	No	633571	1	16	940	10.65	363.63
	Log trans.	No	633571	1	16	940	0.70	1.94
	Log trans.	Yes	625161	5	16	59	0.32	0.17
γ -GT (γ GTP) (U/l)	No	Before	632374	1	17	970	8.75	149.58
	Log trans.	No	632374	1	17	970	1.15	2.36
	Log trans.	Yes	621381	4	17	98	0.65	0.43
Hemoglobin (g/dl)	No	No	612111	3.6	13.4	19.9	-0.43	1.28
	No	Yes	604409	9.3	13.4	17.5	-0.03	0.02

Values of Log trans. are shown in the original scale.

Boxes indicate the final data for estimating reference intervals.

設定した。

2. パラメトリック法

パラメトリック法は分布の正規性を前提にする手法である。10項目の分布を調べた結果、Table 3に示したように、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、尿酸、ヘモグロビンの5項目は正規分布していた(歪度と尖度が1を大きく超えない)が、中性脂肪、血糖、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GT(γ GTP)の5項目は正規分布していなかった(歪度が尖度が1を大きく超える)。そこで、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、尿酸、ヘモグロビンの5項目は変換せずに計算したが、中性脂肪、血糖、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GT(γ GTP)の5項目は対数変換して計算した。

はずれ値として平均 \pm 2.81標準偏差を超える者を除外した後、性別・10歳年齢階級別にわけ、基準範囲として平均 \pm 1.96標準偏差を求めた。

3. ノンパラメトリック法

ノンパラメトリック法は分布の正規性を前提にしない手法である。そこで、10項目は変換せずに計算した。

はずれ値として分布の端から1番目の値と2番目の値の距離が分布幅の3分の1を超える者を除外した後、性別・10歳年齢階級別にわけ、基準範囲として2.5~97.5パーセンタイルを求めた。

II. 結 果

はずれ値を除外した結果、パラメトリック法では、

Table 3 に示したように、各項目 0.6~1.8%が除外されたが、ノンパラメトリック法では、除外されなかった。

Table 4 に健診 10 項目の性別年齢階級別基準範囲を示した。健診で一般に対象にならない 20 歳未満は除いた。基準範囲は性と年齢で異なった。総コレステロールを除いたすべての項目において、性別の傾向は男性の方が女性よりも高かった。年齢別の傾向は項目ごとに異なった。収縮期血圧、総コレステロール、血糖は年齢が高いほど高く、ヘモグロビンは年齢が高いほど低く、中性脂肪、ALT (GPT)、 γ -GT (γ GTP) は中高年をピークにした上昇下降を認めた。全体を通して、パラメトリック法で算出された基準範囲の方がノンパラメトリック法で算出された基準範囲よりも狭かった。両者の乖離は中性脂肪、血糖、 γ -GT (γ GTP) でとくに大きかった。

III. 考 察

基準範囲の算出に関する既存の方法に準拠して、パラメトリック法とノンパラメトリック法の標準的手法を選択して、基準範囲を算出した。NCCLS は原則としてノンパラメトリック法を適用している。数百名以上のデータを確保できれば、ノンパラメトリック法の結果もパラメトリック法の結果も大きく変わらないと言われているが、最近の研究において、統計学的にパラメトリック法の方が望ましいと考えられている⁶⁾。本研究では、ノンパラメトリック法でははずれ値を除外されなかった点、パラメトリック法で算出された基準範囲の方がノンパラメトリック法で算出された基準範囲よりも狭かった点などに注目して、パラメトリック法で算出された基準範囲を採択すべきと考えられる。

パラメトリック法で算出された基準範囲の特徴は以下のようにまとめられる。

A. 血 圧

収縮期血圧の基準範囲は年齢が高いほど高く、上限は高血圧の診断基準である 140mmHg⁷⁾ を上回った。全年齢を通して男性の方が女性よりも高かった。

拡張期血圧の基準範囲は 50 歳まで年齢が高いほど高く、上限は高血圧の診断基準である 90mmHg⁷⁾ を上回った。全年齢を通して男性の方が女性よりも高かった。

収縮期血圧と拡張期血圧を比較すると、50 歳以降の傾向が異なり、収縮期血圧は上昇傾向を認めたが、

拡張期血圧はほぼ一定であった。

B. 血清脂質

総コレステロールの基準範囲は 50 歳まで年齢が高いほど高く、上限は高コレステロール血症の診断基準である 220mg/dl⁸⁾ を上回った。50 歳までは男性の方が女性よりも高かったが、50 歳以降は女性の方が男性よりも高かった。閉経の影響が示唆された。

中性脂肪の基準範囲は男性では 40 歳代をピークにした上昇下降を認めたが、女性では 60 歳まで年齢が高いほど高かった。上限は高中性脂肪血症の診断基準である 150mg/dl⁸⁾ を上回った。80 歳以上を除いて男性の方が女性よりも高かった。

総コレステロールと中性脂肪を比較すると、男性では中性脂肪の方で中高年をピークにした上昇下降が顕著であったが、女性ではどちらも中高年まで上昇傾向を認めた。

C. 血 糖

血糖の基準範囲は年齢が高いほど高く、上限は境界型の基準である 110mg/dl⁹⁾ を上回った。ただし、糖尿病の診断基準である 126mg/dl⁹⁾ は超えなかった。全年齢を通して男性の方が女性よりも高かった。

D. 尿 酸

尿酸の基準範囲は男性では年齢によらずほぼ一定であったが、女性では 50 歳以降、年齢が高いほど高かった。上限は男性では高尿酸血症の診断基準である 7.0mg/dl¹⁰⁾ を上回った。全年齢を通して男性の方が女性よりも高かった。

E. 肝 酵 素

AST (GOT) の基準範囲は年齢によらずほぼ一定であった。全年齢を通して男性の方が女性よりも高かった。

ALT (GPT) の基準範囲は男性では 40 歳代、女性では 60 歳代をピークにした上昇下降を認めた。全年齢を通して男性の方が女性よりも高かった。

γ -GT (γ GTP) の基準範囲は 50 歳代をピークにした上昇下降を認めた。全年齢を通して男性の方が女性よりも高かった。

AST (GOT) と ALT (GPT) と γ -GT (γ GTP) を比較すると、年齢の傾向が異なり、AST (GOT) はほぼ一定であったが、ALT (GPT) と γ -GT (γ GTP) は中高年をピークにした上昇下降が顕著であった。

F. ヘモグロビン

ヘモグロビンの基準範囲は男性では年齢が高いほど低かったが、女性では年齢によらずほぼ一定であ

Table 4 Age- and sex-specific reference intervals for 10 health examination items (parametric estimates vs nonparametric estimates)

	Sex	Age	Parametric			Nonparametric		
			N	RI		N	RI	
				Lower	Upper		Lower	Upper
Systolic blood pressure (mmHg)	Men	20~29	44855	97	143	44903	98	141
		30~39	47431	97	143	47537	98	144
		40~49	33371	96	148	33594	98	153
		50~59	36038	97	153	36668	99	160
		60~69	22183	98	157	22788	99	165
		70~79	12139	99	160	12620	99	169
		80~	2881	100	162	3036	98	173
	Women	20~29	67941	88	131	67957	90	133
		30~39	71069	88	134	71140	91	136
		40~49	98127	89	143	98621	92	148
		50~59	110229	91	150	111546	94	158
		60~69	66442	94	155	67823	96	162
		70~79	30119	99	160	31196	99	168
		80~	5075	102	163	5437	100	178
Diastolic blood pressure (mmHg)	Men	20~29	44835	52	86	44903	53	86
		30~39	47342	55	90	47533	56	90
		40~49	33100	57	95	33594	58	98
		50~59	35912	59	97	36666	59	100
		60~69	22455	59	96	22787	59	99
		70~79	12485	57	95	12619	57	97
		80~	3015	54	93	3036	54	93
	Women	20~29	67790	49	80	67955	50	82
		30~39	70976	50	84	71139	51	85
		40~49	98114	51	89	98619	53	90
		50~59	110638	54	93	111543	54	95
		60~69	67399	55	93	67819	55	94
		70~79	30990	55	92	31194	55	94
		80~	5390	53	93	5436	54	94
Total cholesterol (mg/dl)	Men	20~29	26087	120	234	26146	125	241
		30~39	34617	130	254	34733	136	262
		40~49	31938	140	267	32133	143	275
		50~59	36854	141	268	37079	144	275
		60~69	26294	137	263	26392	139	269
		70~79	16639	131	255	16703	133	260
		80~	4232	125	253	4244	128	258
	Women	20~29	39820	121	233	39898	128	242
		30~39	57281	127	241	57407	133	249
		40~49	97649	137	258	98014	142	266
		50~59	113574	155	280	115105	157	290
		60~69	75186	155	279	75950	156	286
		70~79	41319	150	272	41590	151	278
		80~	8624	143	268	8680	145	275
Triglyceride (mg/dl)	Men	20~29	4686	28	189	4711	30	216
		30~39	7767	32	235	7879	34	284
		40~49	9348	37	256	9546	39	316
		50~59	10767	38	251	10982	40	305
		60~69	8140	38	239	8230	40	266
		70~79	5723	39	216	5767	41	241
		80~	1639	37	199	1648	41	233
	Women	20~29	7840	24	119	7861	26	132
		30~39	14859	25	133	14891	28	152
		40~49	31092	29	156	31178	32	179
		50~59	41629	34	199	41847	37	227
		60~69	28975	39	220	29186	41	247
		70~79	16444	41	219	16562	43	245
		80~	3621	42	222	3631	45	238

RI: reference interval

Table 4 (continued)

	Sex	Age	Parametric			Nonparametric		
			N	RI		N	RI	
				Lower	Upper		Lower	Upper
Glucose (mg/dl)	Men	20~29	11769	74	105	11848	73	105
		30~39	19279	76	108	19405	76	111
		40~49	19914	77	114	20263	78	126
		50~59	22638	78	120	23568	80	149
		60~69	16564	78	122	17348	80	149
		70~79	10760	78	123	11324	80	150
		80~	2593	78	125	2778	80	159
	Women	20~29	18813	73	101	18906	72	102
		30~39	31741	74	103	31841	74	105
		40~49	61572	75	107	61895	77	111
		50~59	79261	76	112	80222	78	122
		60~69	56685	77	116	57876	79	132
		70~79	31543	78	120	32611	80	141
		80~	6023	78	125	6382	81	152
Uric acid (mg/dl)	Men	20~29	12490	3.8	7.8	12706	3.6	8.1
		30~39	21108	3.8	7.9	21598	3.6	8.3
		40~49	18996	3.7	8.0	19511	3.5	8.4
		50~59	21957	3.5	7.9	22458	3.3	8.3
		60~69	13628	3.3	7.9	13953	3.3	8.3
		70~79	7946	3.2	7.8	8174	3.2	8.4
		80~	1887	3.2	8.1	1959	3.1	8.6
	Women	20~29	17760	2.5	5.8	17784	2.5	5.8
		30~39	30006	2.4	5.6	30059	2.4	5.7
		40~49	48672	2.3	5.7	48744	2.4	5.8
		50~59	57888	2.5	6.1	58033	2.6	6.3
		60~69	39124	2.5	6.4	39236	2.6	6.6
		70~79	21018	2.5	6.7	21125	2.6	7.0
		80~	4199	2.5	7.1	4244	2.8	7.7
AST(GOT) (U/l)	Men	20~29	26056	13	32	26353	13	38
		30~39	34393	13	35	34963	14	41
		40~49	31760	14	36	32377	14	43
		50~59	36863	14	37	37671	14	44
		60~69	26038	15	38	26755	15	47
		70~79	16552	15	39	16991	15	47
		80~	4198	15	38	4304	15	46
	Women	20~29	39231	11	26	39448	12	28
		30~39	55990	12	27	56266	12	29
		40~49	97876	12	28	98464	12	31
		50~59	118451	14	33	119645	14	37
		60~69	80984	15	35	82043	15	40
		70~79	45098	15	36	45705	15	40
		80~	9246	15	35	9356	15	39
ALT(GPT) (U/l)	Men	20~29	25792	8	42	26380	9	56
		30~39	33664	9	48	34972	10	69
		40~49	31168	10	49	32377	10	67
		50~59	36709	10	46	37674	10	60
		60~69	26247	10	43	26755	10	54
		70~79	16759	9	39	16993	10	48
		80~	4271	8	35	4304	8	41
	Women	20~29	39216	6	24	39497	6	28
		30~39	55942	6	26	56272	7	30
		40~49	97794	7	28	98464	7	34
		50~59	118479	8	35	119646	9	43
		60~69	81336	9	35	82045	9	42
		70~79	45339	8	32	45706	9	37
		80~	9289	7	28	9355	7	31

RI: reference interval

Table 4 (continued)

	Sex	Age	Parametric			Nonparametric		
			N	RI		N	RI	
				Lower	Upper		Lower	Upper
γ -GT(γ GTP) (U/l)	Men	20~29	26050	9	47	26292	10	66
		30~39	33810	9	64	34918	10	109
		40~49	30398	10	77	32364	11	147
		50~59	35374	10	78	37649	11	152
		60~69	25666	9	70	26740	10	127
		70~79	16600	9	60	16985	9	95
		80~	4232	9	54	4297	9	76
		Women	20~29	38963	7	27	39011	7
	30~39	55749	7	32	55916	7	41	
	40~49	97843	6	38	98444	7	54	
	50~59	117885	7	50	119636	8	78	
	60~69	81165	7	48	82038	8	69	
	70~79	45355	7	42	45699	8	57	
	80~	9268	8	39	9346	8	53	
Hemoglobin (g/dl)	Men	20~29	26286	13.6	16.9	26371	13.5	16.9
		30~39	34787	13.4	16.8	34892	13.3	16.8
		40~49	32342	13.1	16.8	32491	13.0	16.8
		50~59	37676	12.7	16.8	37861	12.5	16.7
		60~69	25775	12.3	16.7	25901	12.0	16.6
		70~79	14792	11.7	16.6	14884	11.3	16.4
		80~	3393	10.9	16.2	3416	10.6	16.1
		Women	20~29	42919	11.0	14.9	43284	10.3
	30~39	57191	10.6	14.9	58249	9.6	14.6	
	40~49	91194	10.3	15.0	95087	8.7	14.7	
	50~59	113723	11.1	15.0	114915	10.4	14.9	
	60~69	74898	11.2	15.0	75045	11.1	14.9	
	70~79	37752	10.8	14.9	37906	10.6	14.8	
	80~	6954	10.3	14.9	7046	9.8	14.8	

RI: reference interval

った。全年齢を通して女性の方が男性よりも低かった。

これまでに報告されている基準範囲を調べたが、健診項目を網羅的にもとめた例はわずかで、国内の報告にかぎられていた。それらも、分析対象が少ない、性や年齢が分類されていないなど、必ずしも比較に耐えうると言いきれない。唯一、日本総合健診医学会の基準範囲¹¹⁾は大規模なデータベースにもとづき NCCLS のガイドラインに準拠して性・年齢階級別にもとめられていたが、問診データによる基準集団の絞り込みが行われておらず、やはり十分でないと考えられた。以上より、基準範囲の比較は困難であると判断された一方、あらためて本研究の意義が確認された。

健診判定基準の「正常」は健常者の95%が分布する範囲、すなわち基準範囲を基礎にしている。従来の健診判定基準は一部の項目を除いて性や年齢を無視した一律の数値を設定しているが、基準範囲は性や

年齢で異なり、しかも性や年齢の傾向は項目ごとにばらばらである。性や年齢を無視した健診判定基準を使用した場合、中高年者では偽陰性(健康でない人を健康であると判定する)、若年者や老年者では偽陽性(健康である人を健康でないと判定する)が多くなり、女性の見逃しも少なからず発生すると考えられる。

健診の個別化が注目され、個人の特性を考慮した健診や保健指導のあり方が検討されているなかで、性や年齢を考慮した健診判定基準を作成する意義は大きく、本研究の基準範囲は有用である。ただ、基準範囲は診療ガイドラインに示された病態識別値や治療目標値に必ずしも整合しない。本研究の基準範囲をみても、上限は疾患の診断基準を上回った。基準範囲は健常者集団の分布を定義するもので、現時点において健康であると思われる状態を表わす値であるが、これより内ならば正常、これより外ならば異常と判別する値でない。一方、病態識別値や治療目標値は疾病や疾病に伴うハイリスクを判別する値

である¹²⁾。実際の健診判定基準の設定は健常者側から設定された基準範囲と患者側から設定された病態識別値や治療目標値の意味を理解して、適切な対応を指示できる値を選択する必要があるだろう。

IV. 結 語

母集団 270 万件、標本集団 74 万件というほかに例を見ない大規模なデータベースを構築して、健診 10 項目の性別年齢階級別基準範囲を作成した。本研究は、①検査データの標準化、②これらのデータを統合した大規模なデータベースの構築という 2 つの条件をクリアして、初めて、実現されたもので、世界的にみても貴重な知見である。今後、本研究の基準範囲を基礎にした性や年齢を考慮した健診判定基準を検討する予定である。

本研究は財団法人予防医学事業中央会と予防医学事業中央会の各支部の協力で行われた。データの収集に関して財団法人予防医学事業中央会の斉藤真奈美氏、データベースの構築に関して NTT データ社の関係者に御尽力を頂いた。

文 献

- 1) 後藤由夫, 奈良昌治 編. 健診判定基準ガイドライン. 東京: 文光堂; 2003.
- 2) 人間ドック成績判定及び事後指導に関するガイドライン作成小委員会編. 平成 14 年度人間ドック成績判定及び事後指導に関するガイドライン.
<http://www.ningen-dock.jp/chousa/index.html>
- 3) 予防医学事業中央会臨床病理学術委員会・生化学小委員会. 平成 12, 13 年度(第 13, 14 回)予防医学事業中央会精度管理調査. 予防医学ジャーナル 2004; 377: 4-13.
- 4) NCCLS Approved Guideline Second Edition: How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory. NCCLS Document C28-A2, 2000.
- 5) 菅野剛史. NCCLS C28-A の内容概説. 臨床検査 1996; 40: 1379-82.
- 6) 市原清志. 基準範囲の設定における基準個体の選別・統計処理上の問題点と対応. 臨床検査 1996; 40: 1383-92.
- 7) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン 2004 年版. 東京: 日本高血圧学会; 2004.
- 8) 日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002 年版. 東京: 日本動脈硬化学会; 2002.
- 9) 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 204-2005. 東京: 文光堂; 2004.
- 10) 日本痛風・核酸代謝学会治療ガイドライン作成委員会編. 高尿酸血症・痛風治療ガイドライン. 東京: 日本痛風・核酸代謝学会; 2002.
- 11) 柴田健雄, 大槲陽一, 小川哲平, 菅野剛史. 基準範囲設定のための国際標準 NCCLS 法互換の新しい方法を含むプログラムの開発および妥当性の検証. 総合健診 2004; 31: 648-55.
- 12) 市原清志. 正常値(基準値・基準範囲)・異常値に対する考え方. 日本臨牀 1995; 53 増刊号: 9-28.

Question

職域におけるメタボリック シンドロームの実態は？

職域におけるメタボリックシンドロームの実態について教えてください。

Answer

須賀万智, 吉田勝美

(聖マリアンナ医科大学
予防医学教室)

メタボリックシンドロームは動脈硬化性疾患の易発症状態であり、職域の健康対策においても注目されています。松澤らの労働者作業関連疾患総合対策研究班は日本の企業労働者の虚血性心疾患発症とメタボリックシンドロームの関連について、肥満、高血圧、高脂血症、高血糖の3～4リスク要因を保有する者は、どれも保有しない者にくらべ、虚血性心疾患発症リスクが30倍を超えるという調査結果をまとめました。メタボリックシンドロームが、日本の企業労働者に与える影響を認識させるに十分な数値であり、一次予防の強化が期待されている昨今の流れを受けて、2001年4月、肥満、高血圧、高脂血症、高血糖の4リスク要因を保有する者を対象にして、労働者災害補償保険法による二次健康診断等給付制度（以下、**労災二次健診**）が開始されました。

メタボリックシンドロームの診断については、国外では1998年のWorld Health Organization (WHO)の基準や2001年のNational Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)の基準、国内では2005年の8学会合同委員会の基準が提示されています。しかし、職域の健康対策は労働安全衛生法にもとづく定期健康診断（以下、**定期健診**）を中心に行われており、表に示した**労災二次健診**の対象者を、職域におけるメタボリックシンドロームとみなすことが合理的であると考えられます。

職域におけるメタボリックシンドロームの頻度については、これまで事業所単位や健康保険組合単位の数値が報告されていますが、特定の地域や特定の業種だけに限定され、全体を把握していない可能性があります。そこで、筆者らは、全国展開の健診団体のひとつ、財団法人予防医学事業中央会 (<http://www.yobouigaku-chuo.or.jp>) のメガデータを用いて、**労災二次健診**の対象者の割合、すなわち職域におけるメタボリックシンドロームの頻度を調べました。元になるデータベースは財団法人予防医学事業中央会の各都府県支部で2001年に行われた一次健診の受診者、24都府県270

KEY WORD



労災二次健診

表 労災二次健診の対象者

労働安全衛生法にもとづく定期健康診断（一次健康診断）において以下の4項目のすべてを満たした者	
1. 肥満	【body mass index】 $25 \text{ kg/m}^2 \leq$
2. 高血圧	【収縮期血圧】 $140 \text{ mmHg} \leq$ または【拡張期血圧】 $90 \text{ mmHg} \leq$
3. 高脂血症	【総コレステロール】 $220 \text{ mg/dl} \leq$ または【中性脂肪】 $150 \text{ mg/dl} \leq$ または【HDL コレステロール】 $< 40 \text{ mg/dl}$
4. 高血糖	【空腹時血糖値】 $110 \text{ mg/dl} \leq$ または【HbA _{1c} 】 $5.6\% \leq$

（数値は日本医師会労働者健康開発プロジェクト委員会報告による）

万名の間診情報と検査情報が収められています。職域の一次健診の受診者のうち body mass index, 血圧, 総コレステロール, 中性脂肪, HDL コレステロール, 空腹時血糖または HbA_{1c} を入手しえた 35 万 5,667 名（男性 23 万 77 名, 女性 12 万 5,590 名）を解析したところ, 労災二次健診の 4 項目の有所見率（図 1）は, 高脂血症（男性 47.5%, 女性 33.5%）, 肥満（男性 28.9%, 女性 15.1%）, 高血圧（男性 17.3%, 女性 8.2%）, 高血糖（男性 11.2%, 女性 4.4%）の順であり, 男性の 30%, 女性の 13.4% が 2 項目以上の有所見を合併していました。4 項目すべてが有所見である労災二次健診の対象者の割合（図 2）は, 男性が 1.3%, 女性が 0.4% であり, 男女ともに年齢が上昇するにつれて上昇していました。ほかの調査結果からも同様の数値が示されており, 職域におけるメタボリックシンドロームの頻度は 1～2% であると推測されます。ただし, 当然ながら, 診断の基準が変われば頻度の数値が変わります。調査結果を解釈するにあたり, メタボリックシンドロームをどのように診断しているかを注意しなければなりません。

大久保らの健康診断の有効的活用に関する評価調査研究班は, 日本の企業労働者の有所見率の経年的変化について, 4 項目すべてが有所見である者の割合は 1995 年から 1999 年にかけて 25% 増加しており, 特に 50 歳代, 60 歳代の増加傾向が顕著であるという調査結果をまとめました。今後, メタボリックシンドロームが日本の企業労働者に与える影響は増加すると予想され, 職域の健康対策において, メタボリックシンドロームに対する十分な対応が期待されます。

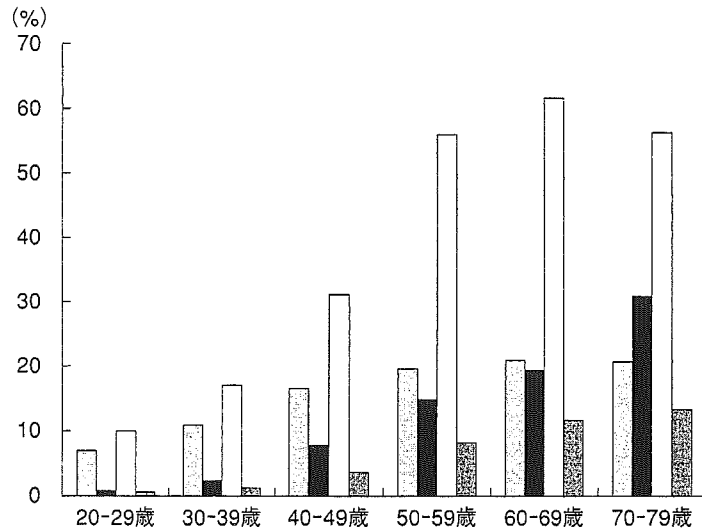
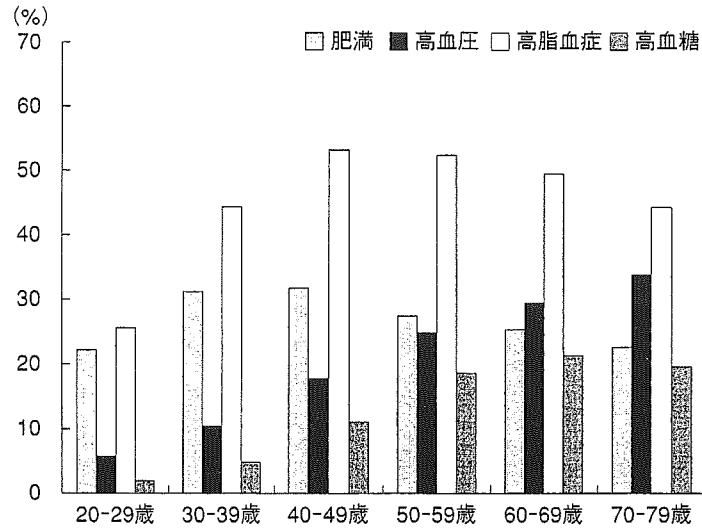


図1 労災二次健診の4項目の有所見率(上:男性 下:女性)

メタボリックシンドロームが注目される背景として、個人のリスクの総合的評価とそれによるハイリスク者の把握、予防的介入が要望されています。内臓脂肪やインスリン抵抗性にもとづくリスク要因の集積が問題であるとすれば、肥満、高血圧、高脂血症、高血糖をひとつひとつ評価してもリスク全体を把握したことになります。リスク要因の関連を考慮した総合的評価が必要です。それを可能にするツールとして、フラミンガムリスクスコアやJ-LITチャートが提示されています。年齢、喫煙、検査値をポイントに換算して、虚血性心疾患発症リスクを合計ポイントで評価します。日

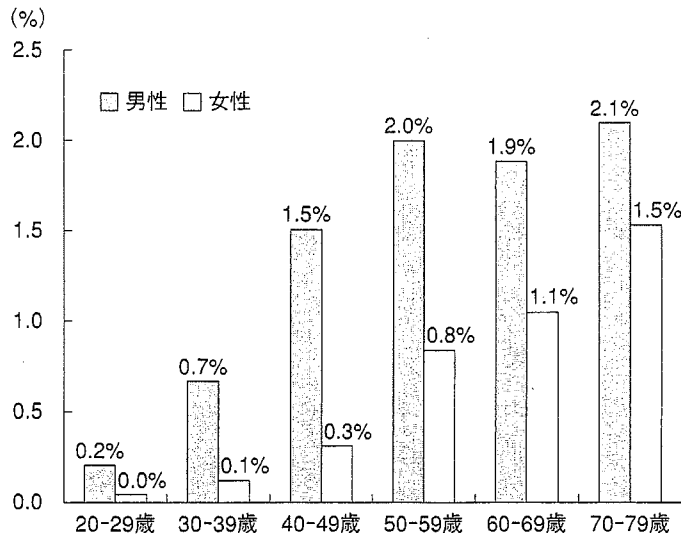


図2 労災二次健診の対象者の割合

文献

- 1) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準。日本内科学会雑誌 94 (4) : 188-203, 2005
- 2) 日本医師会労働者健康開発プロジェクト委員会：労災保険における二次健康診断等給付について。日本医師会雑誌 125 : 846-851, 2001
- 3) 須賀万智, 吉田勝美：生活習慣病の判定基準。総合健診 32 (2) : 12-17, 2005
- 4) Suka M, Sugimori H, Yoshida K : Application of the updated Framingham risk score to Japanese men. *Hypertension Res* 24 (6) : 685-689, 2001
- 5) 馬淵 宏：動脈硬化診療ガイドラインへの提言。 *The Lipid* 13 (3) : 65-76, 2002

本の職域のコホート集団にあてはめても、虚血性心疾患発症者を識別しうることが確認されており、実際、職域の健康対策の中で、事後措置などに活用している事例が報告されています。これらのツールを参考にしてハイリスク者の定義を見なおし、メタボリックシンドロームであると診断された者にかぎらず、予防的介入の対象を拡大することも考慮すべきかもしれません。

KEY WORD



労災二次健診： 2001年4月、労働者災害補償保険法による二次健康診断等給付制度が開始された。労働安全衛生法にもとづく定期健康診断（一次健康診断）において、(1) 肥満度 (body mass index) の測定、(2) 血圧検査、(3) 血中脂質検査、(4) 血糖検査のすべてに異常があると診断された者は、請求すれば、二次健康診断と特定保健指導の給付を受けることができる。ただし、すでに脳血管疾患や心疾患の症状を呈している者は対象にならない。

ADVICE



職域の健康対策は労働安全衛生法にもとづく定期健康診断を中心に行われており、労災二次健診の対象者を職域におけるメタボリックシンドロームにみなすことが合理的であると考えられます。職域におけるメタボリックシンドロームの頻度は1~2%ですが、今後、メタボリックシンドロームが日本の企業労働者に与える影響は増加すると予想され、職域の健康対策においてメタボリックシンドロームに対する十分な対応が期待されます。