

## 4.2 検査標準化手順

内部精度管理および外部精度管理を含めて、検体検査測定に関わる標準化を記載する。

## 4.3 個人情報管理標準化

検診時に発生する個人情報の取得、保管および、保険者との共有のために必要とされる手続きを標準化する。

## 4.4 報告問い合わせ標準化

健診結果は保険者に報告されるとともに、受診者に提供された後に返還される。保険者や受診者からの問い合わせについては、相手側の確認過程を含めて、問い合わせへに依じる内容を標準化する。

## 5 個人情報管理

### 5.1 DB 維持管理

電子媒体で保険者への提供を行うことから、DBへの健診結果の登録を行うとともに、修正が必要な場合の変更の手続きを標準化する。

### 5.2 保管と安全確保

DBには個人情報が含まれていることから、管理者の元に厳重に管理を行い、不正接続や改竄が行われないように設定する。

### 5.3 データの質の管理

DB内容は最新で正確なものが保存されるよう、データ登録時の確認作業を標準化する。

### 5.4 管理者の選任

DBの取扱い管理者を選任する。

### 5.5 電子媒体の作成

保険者への健診結果は指定されたフォーマットを用いて提供する。

### 5.6 バックアップ

DBは破損に備えて必要な範囲でバックアップを作成保存する。

## 6 他の健診との関係

### 6.1 労働安全衛生法一般健診

事業者と保険者の関係を明らかにして、結果報告のあり方を契約の際に明らかにする。

## 6.2 特定健診以外の報告体制

保険者により特定健診に指定された項目以外の検査が行われる場合、その結果の返還提供について契約の際に明らかにする。

## 6.3 項目外の指導・受診勧奨体制

特定健診以外の検査結果に基づいた保健指導や受診勧奨の担当者や連絡方法について契約の際に明らかにする。

## 7 健診結果

### 7.1 報告書書式

受診者への結果報告については、健康管理に関する情報提供も兼ねた報告書を作成する。

### 7.2 階層化处理

特定健診に関する階層化处理の担当する側を明らかにする。

### 7.3 未受診者の特定と報告

保険者から指定された健診予定者の中で、未受診者について保険者への連絡報告について報告頻度方法等を明らかにする。

### 7.4 契約先への適時報告

保険者への健診結果の報告頻度（週単位、月単位）を明らかにする。

### 7.5 問い合わせへの対応

健診結果の問い合わせの窓口を明らかにする。

## 8 健診機関としての評価

### 8.1 施設の事業計画との整合性

健診施設内の規模対応件数から見て受託件数が適切であることを確認する。

### 8.2 組織

#### 8.2.1 専門職種の確保

健診に関わる医師、看護師、検査技師、事務関係、DB管理者など適切な人員が確保されているか確認する。

#### 8.2.2 教育体制の確保

専門職に対して、定期的な研修を行い、安全管理も含めて教育を行っているか確認する。

### 8.3 責任体制の明示

健診に関わる窓口を明確にし、責任者を選任する。

#### 8.4 リスクマネジメント対策

健診に関わって予測されるリスクに対して適切なマネジメント体制を確認する。

#### 8.5 インシデント・事故報告管理体制

健診過程で発生したインシデント・事故に関する管理者への報告体制を確認する。

#### 8.6 定期的な実績分析

受診件数について毎日集計を行い、実績を確認できる。

### 9 受診環境の整備

#### 9.1 安全性

受診者への安全管理を行う。

#### 9.2 快適性

受診舎に不快感を与えないよう施設内の環境を確保する。特に、施設内での禁煙について確認する。

#### 9.3 プライバシー保護

受診舎のプライバシーが確保できるように、運用や環境を確認する。

### 10 外部委託がある場合

検査などにおいて、健診機関が外部に委託を行う場合には、その内容について保険者にも契約時明らかにする。

#### 10.1 契約

保険者との契約の中で、外部委託を行う検査などの範囲を明確にする。

#### 10.2 資料結果の授受

外部委託施設との検体や結果の授受に関する方法を明らかにする。

#### 10.3 連絡報告体制の確保

受診者の個人情報の保護が図れるように報告体制を配慮する。

厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業  
分担研究報告書

「健康診査の精度管理に関する研究」

健康診査の臨床検査の精度管理に関する研究

平成19（2007）年3月

分担研究者 氏名 渡辺 清明

所属機関 国際医療福祉大学 役職 教授

平成 18 年度分担研究報告書  
健康診査の精度管理に関する研究

分担研究報告

「健康診査の臨床検査の精度管理に関する研究」

分担研究者 渡辺 清明（国際医療福祉大学 教授）

研究協力者

高橋 伯夫（関西医科大学臨床検査医学 教授）

高木 康（昭和大学病院 検査部 部長）

富永 真琴（山形大学医学部臨床検査医学 教授）

小林 祐一（HOYA グループ 総括産業医）

村田 喜代史（滋賀医科大学放射線科 教授）

桑 克彦（筑波大学大学院 人間総合科学研究科臨床医学系）

前川 真人（浜松医科大学 臨床検査医学）

菊池 春人（慶應義塾大学医学部 中央臨床検査部）

研究概要

研究要旨

本分担研究においては、平成 20 年度からの特定健診を支援するために必要な臨床検査に関する事項を主に検討した。特に臨床検査の測定方法、臨床検査の精度管理法（検査手順）、異常データの判定基準の標準化、個人の健康情報のデータベース化およびデータ解析の研究を行った。

具体的には、本年度は以下の研究テーマについて検討を行った。

1. 肝機能検査による内臓脂肪とくに脂肪肝の検出の研究

内臓脂肪、特に脂肪肝を検出する検査は腹部超音波検査、腹部 CT 検査などの画像診断により行われている。しかし、健診では常に画像検査が出来るわけではない。そこで、AST、ALT 活性、AST/ALT 比、および $\gamma$ -GT 活性、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール等の特定健診で項目が指定されている検査で、脂肪肝が検出可能かを検討した。

結果として、ALT 活性、HDL-コレステロール、AST/ALT 比が脂肪肝のスクリーニ

ング検査として有用であった。

## 2.空腹時血糖値とヘモグロビン A1c の健診判定値に関する研究

平成 20 年度から始まる「標準的な健診・保健指導プログラム」(確定版)の空腹時血糖と HbA1c の保健指導判定値の妥当性について山形県舟形町で行われた糖尿病検診の成績から検討した。

その結果、空腹時血糖 100 mg/dl については、糖尿病発症のリスク、糖尿病プラス IGT を検出できるカットオフポイントの 2 点から、妥当と思われた。また、HbA1c の保健指導判定値に関する検討の結果、糖尿病の発症のリスクからは 5.2 %、糖尿病プラス IGT を検出できるカットオフポイントからは 5.1 %という結果であった。また、空腹時血糖と HbA1c の相関からは 5.2 %であった。

以上から、保健指導判定値として空腹時血糖 100 mg/dl および HbA1c 値 5.2 % はほぼ妥当と思われた。

## 3.臨床検査の測定方法(血圧、心電図、体脂肪率)

今回の特定健診施行に当たり、特に血圧、心電図、体脂肪率の測定方法や標準化について、欧米のこの方面の主要文献から考察を加えた。その結果、血圧測定方法の標準化の具体案、心電図測定の改善方法、体脂肪率測定の健診での対応方法、内臓脂肪の画像検査による検出方法について具体的に提案できるものあるいは将来的に考慮すべき事象を整理した。

## 4.データベースを用いた特定健診のシミュレーション

本研究では、本年 2 月に発表された「標準的な健診・保健指導プログラム(修正案)」における特定健診の最新のシミュレーションをある企業の健診データを用いて施行し、本健診の有効性と課題を検討した。その結果、暫定版(平成 18 年 7 月)と修正案(平成 19 年 2 月)について 2006 年度データで比較をすると、保健指導レベル分類の割合は、大きく異なっている。この違いは、階層化処理仕様が変更になったためであるが、2006 年度データで、暫定版において積極的支援レベルが 21.8 %で、修正案では 8.8 %とかなり低くなっている。その原因は、1)修正案では、LDL-C と尿酸が対象外となった、2)修正案では、質問票の条件がなくなった(喫煙歴以外の問診)、3)修正案では、喫煙歴の処理方法が変わった事が考えられた。また、前年度の健診で保健指導や受診勧奨を受けている者のほとんどが翌年にも同じように保健指導や受診勧奨を受けている結果も明らかになった。以上より、今後本特定健診を有効に行うには保健指導の結果調査が大変重要となると思われる。

## 5. 臨床検査の手順の精度管理方法の研究

平成20年度より開始される特定健診の臨床検査の精度管理の向上のための具体的な指針を策定するためのものである。

方法は、メタボリックシンドローム予防のための特定健診の臨床検査の精度管理に関しては、検体の測定試料の取り扱い方および測定に係わる精度管理について文献的考察と研究協力者を中心とした専門家の協議ならびに合意により行った。その結果、健康診査の精度管理の在り方について、特に留意すべき事項を取りまとめた。

具体的には、1) 健診者への事前注意事項、2) 採血方法、3) 採血管の選択法、4) 採取した検体の取扱法、5) 検体の搬送方法、6) 測定方法、7) 内部精度管理法、8) 外部精度管理法、9) 測定のみアウトソーシングの仕方、10) 検査後の留意事項の10点につき最低限必要な要項をまとめた。

なお、本留意事項は今回の特定健診の標準的健診・保健指導に関するプログラム（確定版）に掲載された。

## 6. 研究発表

### 1 論文発表

渡辺 清明：医療制度改革に伴う新しい健診体制と臨床検査、医学検査 55:1187-1193, 2006.

## ① メタボリックシンドローム健診指標により脂肪肝検出は可能か？

研究協力者：高木康（昭和大学病院臨床検査部）

### A 研究目的

脂肪肝の診断は、血液検査と画像診断により行われている。血液検査では、AST、ALT 活性、AST/ALT 比、および $\gamma$ -GT 活性が指標として用いられており、画像診断は腹部超音波検査、腹部 CT 検査が検査されている。また、非アルコール性脂肪肝（NASH）は肝生検により診断されている。今回、超音波検査で脂肪肝と診断された症例でのメタボリックシンドローム健診検査指標での変動を検討し、健診指標の脂肪肝診断上の有用性について検討した。また、文献的考察を加えた。

### B 研究対象と方法

脂肪肝の検査のために昭和大学病院超音波検査室を受診し、①高輝度肝、②肝腎コントラストの上昇、③肝内音響減衰のうち、1つ以上の所見を有する症例を脂肪肝とし、1つを“mild”、2つを“moderate”、3つの所見を満たした症例を“severe”とした。そして、これら所見がないのを非脂肪肝症例とした。なお、肝・胆・膵臓での悪性腫瘍所見をもつ症例やB型、C型肝炎患者は除外した。非脂肪肝は62例（男性17例、女性45例：50.9±18.5歳）であり、脂肪肝は“mild”が43例（男性12例、女性31例：57.6±16.7歳）、“moderate”が31例（男性20例、女性11例：55.4±16.8歳）、そして“severe”が10例（男性6例、女性4例、54.8±15.4歳）であった。

これら患者からの静脈血は採取・凝固後、ただちに遠心操作により血清を分離し、メタボリックシンドロームの診断指標であるAST、ALT、 $\gamma$ -GT、尿酸、クレアチニン、トリグリセリド、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール（直接法で測定していない場合にはFriedewald式により算出）を測定した。HbA1CはEDTA-2K入り採血管を用いて採血後、HPLC法により測定した。

### C 結果

#### 1. 脂肪肝群と非脂肪肝群でのメタボリックシンドローム健診項目

メタボリックシンドローム特定健診（メタボ健診）指標の測定結果をまとめた。まず、非脂肪肝群と脂肪肝群での結果は表1に示すごとくであり、非脂肪肝群での平均値は脂肪肝群と比較するとHDL-コレステロール以外は低値であり、標準偏差（SD）はHDL-コレステロールとLDL-コレステロール以外は小さかった。非脂肪肝群と脂肪肝群との有意差の検討をstudent's *t*検定によるp値を



求め、表 2 に示した。脂肪肝全体とでは AST、ALT、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、および HbA1C に優位の差 ( $p < 0.05$ ) が認められた。また、脂肪肝と診断できる moderate 以上の脂肪肝では、 $\gamma$ -GT 以外のすべての項目で非脂肪肝群と脂肪肝群で優位の差が認められた。

また、超音波検査で推測される脂肪肝の重症度によるメタボ健診項目の変動を検討して表 3 と図 1 に示した。超音波検査での異常所見の数により、“mild”、“moderate”、“severe”と分類した各群でのメタボ健診項目の平均値の変動で、ALT、TG、HDL-コレステロールは重症になるにしたがい検査値が有意に高値あるいは低値に変動した。

## 2. 非脂肪肝群でのメタボ健診項目での異常率

超音波検査により脂肪肝でないとは診断された非脂肪肝群におけるメタボ健診各項目の異常率を検討した。この結果は表 4 に示すごとく、受診勧奨判定値以上の異常値の症例は LDL-コレステロール以外はほとんど無いが、保健指導判定値以上の症例は LDL-コレステロールの他に血糖、HbA1C でも 40%を超える比率であった。なお、健診群は昭和大学で実施している健診での結果である。

## D 考察

検診あるは健診における AST と ALT 測定の有用性については多くの論文が報告されている。Machiesen ら (Machiesen UL et al.:Scand J Gastroenterol 9:85,1999) は、軽度～中等度の AST と ALT 上昇が 6 ヶ月以上持続するが、自覚症状が認められない 150 名を対象として肝生検やその他の詳細な臨床検査を行った。その結果、15.3%が C 型肝炎、1.3%が自己免疫性肝炎、1.3%が原発性胆汁鬱滞性肝硬変であることが証明され、8%はアルコール性脂肪肝、2%は非アルコール性脂肪肝、24%は原因不明の慢性肝炎であった。今回の検討でも、AST は  $33.1 \pm 21.53$  IU/L、ALT は  $44.0 \pm 40.30$  IU/L であり、保健指導判定値の 31 IU/L 以上の症例は、AST は 40 症例 (41.2%)、ALT は 52 症例 (53.6%) であった。また、受診勧奨判定値である 61 IU/L 以上は、AST は 6 例 (6.2%)、ALT は 19 例 (19.6%) であり、脂肪肝の検出のためには AST、ALT の判定値は優れていると考えられる。

AST と ALT 同時測定の有用性として、Sorbi ら (Sorbi D, et al.:Am J Gastroenterol 95:1018,1999) は脂肪肝でのアルコール性か非アルコール性かの鑑別指標として検討した。この結果、年齢と性をマッチングしたそれぞれ 70 例の検討で、アルコール性脂肪肝が 2.6 (1.1～11.2) であるのに対して非アルコール性では 0.9 (0.3～2.8) と有意に低値であり、AST/ALT が 2.0 以上の場合には強くアルコール性が疑われるとした。今回の検討では、脂肪肝群は  $0.92 \pm 0.46$  であるが、“mild”群が  $0.94 \pm 0.26$  であるのに対して“severe”群は  $0.60 \pm 0.21$

であり、重症度の判定には AST/ALT 比が有用であることが確認された。この脂肪肝での重症度については AST と ALT 活性値での鑑別は不可能であるが、線維化の有無については有用であるとする報告がある (Sonsuz A, et al.:Am J Gastroenterol 95:1370,1999)。組織生検により非アルコール性脂肪肝と診断された 50 例について AST と ALT を測定したところ、軽症では  $46.3 \pm 21.1$  IU/L と  $74.3 \pm 39.6$  IU/L であるが、中等度症例では  $49.1 \pm 24.1$ 、 $75.2 \pm 32.3$  IU/L、重症例では  $54.7 \pm 26.7$ 、 $82.9 \pm 47.1$  IU/L であり、有意の差は認められなかったが、線維化のある群では  $52.5 \pm 23.9$ 、 $87.4 \pm 42.9$  IU/L であるのに対して、無い群では  $44.1 \pm 13.2$ 、 $63.9 \pm 25.1$  IU/L と有意の差が認められた。今回の検討で、超音波検査による脂肪肝の重症度判定で、“mild” 群では  $28.8 \pm 21.65$ 、 $33.9 \pm 31.91$  IU/L であるのに対して “severe” 群では  $38.2 \pm 14.83$ 、 $72.2 \pm 39.63$  IU/L であり、ALT は有意の差が認められた。

健診と脂肪肝の関係については健診機関による報告がある (谷原真一、他：高齢者に対する老人保健事業のあり方と効果的な実施に関する研究事業 平成 13 年度老人保健健康増進等事業報告 研究代表者 川口毅)。それによると、超音波検査による 16,428 例の検討で、脂肪肝と診断されたのは 2,173 例 (13.2%) であり、男性は 1,874 例 (17.9%) であるのに対して女性は 299 例 (5.0%) と有意に低値であった。また、MBI、と AST、ALT、 $\gamma$ -GT の有用性を ROC 曲線で検討したところ、 $ALT > BMI > AST \approx \gamma$ -GT であり、さらに脂肪肝の鑑別には ALT のカットオフ値を 25 IU/L とすると最良であるとしている。

メタボリックシンドローム健診での酵素以外の指標で、脂肪肝の重症度判定に有用な指標としては、今回の検討ではトリグリセリドと HDL-コレステロールが有意の差が確認できた。AST/ALT より今回検討した多くの症例は非アルコール性脂肪肝であることが推測できるが、この際にはトリグリセリド高値と HDL-コレステロール低値が良好な指標となるのはうなずける結果であろう。今回の検討のうち多くの症例は糖尿病を基礎疾患とする患者群であるのもこのような結果となった原因と考える。また、LDL-コレステロールは脂肪肝とは直接関係無く、非脂肪肝群より脂肪肝群が低値であることが確認された。

超音波検査で非脂肪肝と診断された症例でのメタボ健診項目の異常率は AST,ALT, $\gamma$ -GT、TG では健康指導判定値、受診勧奨判定値ともに低率であったが、LDL-コレステロール、血糖、HbA1C では高率であった。血糖は随時血糖に近く、食事・食物の影響が大きいと考えられる。昭和大学の 40 歳以上の健診結果と比較しても同様な傾向であり、血糖は男性の 39.2%、女性でも 29.7% が健康指導の対象となる。大学健診では HbA1C 検査を行っていないが、今後導入を検討する必要があるとともに、メタボ健診においても血糖より HbA1C を検査するような方向に進むことが重要であろう。

表 1 非脂肪肝と脂肪肝群でのメタボ健診項目

項目	(単位)	非脂肪肝		脂肪肝	
		平均値	SD	平均値	SD
AST	(IU/L)	19.6	6.42	33.1	21.53
ALT	(IU/L)	17.0	7.85	44.0	40.30
γ-GT	(IU/L)	28.8	28.69	83.4	98.71
トリグリセリド	(mg/dL)	95.8	48.95	186.6	135.90
HDL-C	(mg/dL)	67.0	20.28	52.1	15.78
LDL-C	(mg/dL)	153.3	50.37	126.8	34.33
血糖	(mg/dL)	98.3	16.49	129.6	62.10
HbA1C	(%)	5.21	0.570	7.10	1.791

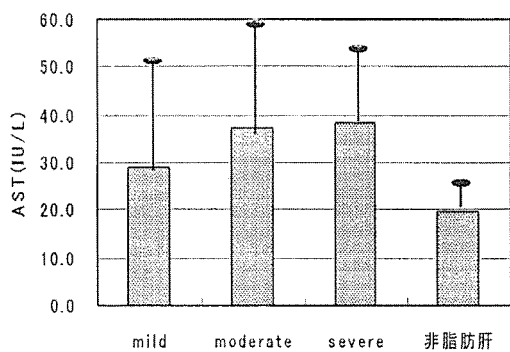
表 2 非脂肪肝と脂肪肝全体、脂肪肝 (moderate & severe) での p 値

項目	全体	Moderate & Severe
AST	0.008	0.0003
ALT	0.018	0.0044
γ-GT	0.063	0.0128
TG	0.069	0.0005
HDL-C	0.007	0.0009
LDL-C	0.022	0.0373
血糖	0.105	0.0298
HbA1C	0.001	0.0045

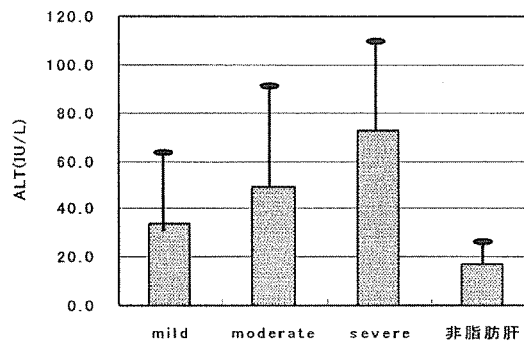
表3 脂肪肝の重症度によるメタボ健診項目の変動

項目		mild	moderate	severe	非脂肪肝
AST (IU/L)	平均値	28.8	37.3	38.2	19.6
	SD	21.65	22.53	14.83	6.42
ALT (IU/L)	平均値	33.9	48.9	72.2	17.0
	SD	31.91	46.47	39.63	7.85
γ-GT (IU/L)	平均値	64.3	113.8	80.6	28.8
	SD	85.73	122.72	56.68	28.69
TG (mg/dL)	平均値	151.6	209.9	260.5	95.8
	SD	111.93	140.09	178.01	48.95
HDL-C (mg/dL)	平均値	56.6	48.8	42.9	67.0
	SD	14.63	16.47	13.11	20.28
LDL-C (mg/dL)	平均値	126.6	127.5	125.1	153.3
	SD	31.36	41.19	21.26	50.37
血糖 (mg/dL)	平均値	130.3	126.1	136.4	98.3
	SD	71.35	54.25	44.48	16.49
HbA1C (%)	平均値	7.07	7.09	7.21	5.21
	SD	1.650	1.730	2.470	0.570

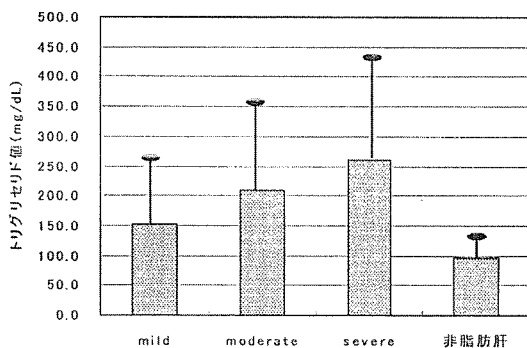
図1 脂肪肝の重症度とメタボ健診項目の変動



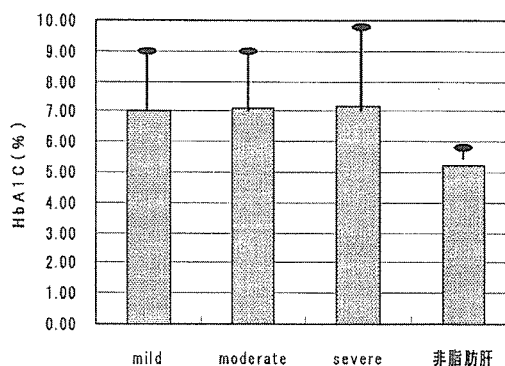
a) AST



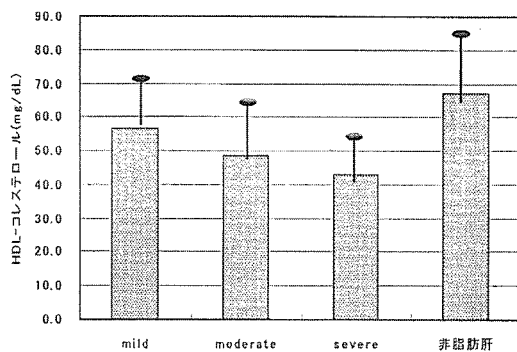
b) ALT



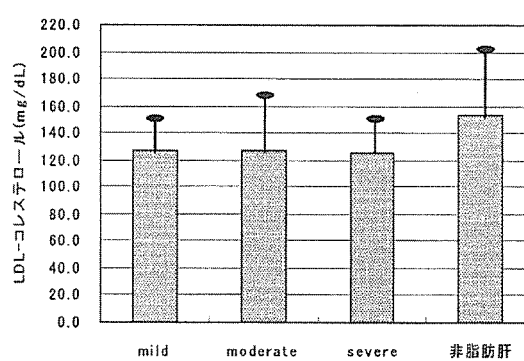
c) TG



d) HbA1C



e) HDL-コレステロール



f) LDL-コレステロール

カラムは平均値をバーは標準偏差 (SD) を示している。

表4 非脂肪肝群と健診でのメタボ健診項目の異常者数

健診項目	非脂肪肝群		健診群	
	≧保健指導 判定値	≧受診勧奨 判定値	≧保健指導 判定値	≧受診勧奨 判定値
AST	3/62	0/62	♂:83/564 ♀:45/503	♂:10/564 ♀:2/503
ALT	4/62	0/62	♂:166/564 ♀:43/503	♂:30/564 ♀:4/503
γ-GT	7/60	3/54	♂:175/564 ♀:43/503	♂:67/564 ♀:8/503
TG	6/54	0/54	♂:82/564 ♀:82/503	♂:55/564 ♀:6/503
HDL-C	2/23	1/23	♂:40/564 ♀:4/503	♂:12/564 ♀:1/503
LDL-C	19/23	13/23		
血糖	25/61	2/61	♂:221/564 ♀:149/503	♂:77/564 ♀:34/503
HbA1c	9/16	1/16		

## ② 空腹時血糖値とヘモグロビン A1c の健診判定値に関する研究

研究協力者：富永真琴（山形大学 器官病態統御学講座液性病態診断医学分野）

### A 研究目的

平成 20 年度から始まる「標準的な健診・保健指導プログラム」（確定版）において、空腹時血糖とヘモグロビン A1c (HbA1c) の保健指導判定値と受診勧奨判定値はそれぞれ、100, 126mg/dl と 5.2, 6.1%となっている。空腹時血糖の受診勧奨判定値は日本糖尿病学会の糖尿病診断基準 (1999 年)<sup>1)</sup>に基づいており、HbA1c は老人保健法で「糖尿病が強く疑われる」レベルとして、75gOGTT の 200mg/dl に相当する値として定められた値である<sup>2)</sup>。保健指導判定値とは、健常人の上限と言い換えることができるが、空腹時血糖に関して日本糖尿病学会の診断基準では 110mg/dl であり、HbA1c について老人保健法の「糖尿病が否定できない」下限は 5.5%とされており、今回の「標準的な健診・保健指導プログラム」（確定版）の定めた値とは異なっている。そもそも、この空腹時血糖の 110mg/dl および HbA1c の 5.5%は健常人の上限値とすることには批判があり、アメリカ糖尿病協会ではすでに 2003 年に正常の上限は 100mg/dl に切り下げる提案を行っている<sup>3)</sup>。「標準的な健診・保健指導プログラム」（確定版）の空腹時血糖と HbA1c の保健指導判定値の妥当性について山形県舟形町で行われた糖尿病検診の成績から検討した。

### B 方法

#### 1. 空腹時血糖の検討

##### 1) 空腹時血糖別の糖尿病発症に関する検討

山形県舟形町で行われた糖尿病検診において、1995～97 年と 2000～02 年の検診を受診し、1995～97 年の検診で糖尿病ではなかった 1,217 名（男 517 名、女 700 名、年齢  $57.8 \pm 11.2$ （平均  $\pm$  S.D.））を対象とした。1995～97 年の検診の空腹時血糖 5 mg/dl きざみ別に、2000～02 年における糖尿病発症率を比較し、糖尿病発症が増加するベースラインの空腹時血糖を検討した。

##### 2) 糖尿病プラス耐糖能障害と正常耐糖能を分ける空腹時血糖のカットオフポイントに関する ROC 曲線の検討

山形県舟形町の 2000～02 年の検診を受診した 1,833 名（男 795 名、女 1,038 名、年齢  $61.0 \pm 12.3$ ）を対象とし、糖尿病プラス耐糖能障害 (impaired glucose tolerance, IGT) と正常耐糖能 (normal glucose tolerance, NGT) を分ける receiver operation characteristics (ROC) 曲線から、感度と特異度が最も高くなる空腹時血糖を求めた。

3) 2 段階戦略を適応した場合の糖尿病および糖尿病プラス耐糖能障害の感度と特異度検討の対象は山形県舟形町において 1995～97 年と 2000～02 年の糖尿病検診を両方受診した 1,254 名（年齢  $58.0 \pm 11.2$ ，男 532 名，女 721 名）である。上記の 1) と 2) 検討の結果、健常人の上限は 100 mg/dl が妥当であったので、糖尿病診断の 2 段階戦略

の対象を，(1) FPG : 110 - 125 mg/dl，(2) FPG : 100 - 125 mg/dl とした場合のおの  
おのについて，ブドウ糖負荷試験 (oral glucose tolerance test, OGTT) を行うべ  
き人々の割合，OGTT をゴールドスタンダードとして，糖尿病および糖尿病プラス IGT  
を検出する感度と特異度を求めた。

## 2. HbA1c の検討

### 1) HbA1c 別の糖尿病発症に関する検討

空腹時血糖と糖尿病発症に関する検討の対象と全く同じ集団について，1995～97 年の  
検診の HbA1c の 0.2 %きざみ別に，2000～02 年における糖尿病発症率を比較し，糖尿  
病発症が増加する HbA1c について検討した。

### 2) 糖尿病プラス耐糖能障害と正常耐糖能を分ける HbA1c のカットオフポイントに関 する ROC 曲線の検討

空腹時血糖値の ROC 曲線の検討の対象と全く同じ集団について，糖尿病プラス IGT と  
NGT を分ける ROC 曲線から、感度と特異度が最も高くなる HbA1c を求めた。

### 3) 空腹時血糖と HbA1c の相関

ROC 曲線に関する検討と同様の 2000 - 02 年の検診を受診した集団を対象とし，空腹  
時血糖と HbA1c の相関を求めた。

4) 2 段階戦略を適応した場合の糖尿病および糖尿病プラス耐糖能障害の感度と特異度  
検討の対象は，空腹時血糖に関する 2 段階戦略について検討した集団と同一である。  
上記の 1)，2)，3) の検討の結果，健常人の上限は 5.2 %が妥当であったので，糖尿  
病診断の 2 段階戦略の対象を，(1) HbA1c : 5.5 - 6.4%，(2) HbA1c : 5.2 - 6.4%とし  
た場合のおののおのについて，OGTT を行うべき人々の割合，OGTT をゴールドスタン  
ダードとして，糖尿病および糖尿病プラス IGT を検出する感度と特異度を求めた。

## C 結果

### 1. 空腹時血糖の検討

#### 1) 空腹時血糖別の糖尿病発症に関する検討

図 1 に示すように，ベースラインの空腹時血糖が 100 mg/dl を越えると 5 年後の糖尿  
病発症が高かった。空腹時血糖 100 mg/dl 未満の糖尿病発症率は 4.74/1,000 人年  
であったのに対し，100～125 mg/dl であったものの糖尿病発症率は 29.48/1,000 人年  
であった。空腹時血糖 100 mg/dl 以上の場合，糖尿病発症のオッズ比は 7.11 (95%信頼  
区間 : 2.63～10.60) であった。

#### 2) 糖尿病プラス耐糖能障害と正常耐糖能を分ける空腹時血糖のカットオフポイント に関する ROC 曲線の検討

図 2 に示すように，ROC 曲線による空腹時血糖値の検討の結果，正常と糖尿病および  
IGT を分ける最適なカットオフポイントは 98mg/dl であった。その感度は 0.683 であ  
り，特異度は 0.762 であった。また，この曲線下面積 (are under the curve, AUC)  
は 0.778 であった。

#### 3) 2 段階戦略を適応した場合の糖尿病および糖尿病プラス耐糖能障害の感度と特異度



(1) 2段階戦略の対象を空腹時血糖 110 - 125mg/dl とした場合

図3に示すように、1995 - 97年の検診で空腹時血糖が126 mg/dl以上で糖尿病と診断されたものは11名(0.9%)であり、空腹時血糖が110 - 125mg/dlのものは51名(4.1%)であった。このものに限ってOGTTを行うと、糖尿病9名、IGT19名を検出できた。表1で示すように、この方法で糖尿病を検出できる感度は0.606、特異度は0.983であった。糖尿病プラスIGTを検出できる感度は0.220、特異度は0.988であった。この集団のうち、糖尿病であることがわかった20名を除外し、2000 - 02年において同様の2段階戦略を適応すると、空腹時血糖から糖尿病と診断できるものは20名(1.6%)、OGTTを要するものは80名(6.5%)であり、2段階戦略を適応して糖尿病を検出できる感度は0.772、特異度は0.949であり、糖尿病プラスIGTを検出できる感度は0.310、特異度は0.969であった。

(2) 2段階戦略の対象を空腹時血糖 100 - 125 mg/dl とした場合

図4で示すように、2段階戦略の対象をFPGが100 - 125 mg/dlとした場合でも、糖尿病と診断できるFPGは126 mg/dl以上なので、1995 - 97年の検診でFPGから糖尿病と診断できるものは11名(0.9%)であった。空腹時血糖が100 - 125mg/dlのものであった259名(20.8%)にOGTTを行って、糖尿病19名、IGT74名を検出できた。表1で示すように、この方法で糖尿病を検出できる感度は0.909、特異度は0.801であった。糖尿病プラスIGTを検出できる感度は0.588、特異度は0.844であった。この集団のうち、糖尿病であることがわかった30名を除外し、2000 - 02年において同様の2段階戦略を適応した。空腹時血糖から糖尿病と診断できるものは19名(1.6%)、OGTTを要するものは270名(22.3%)であった。2段階戦略を適応して糖尿病を検出できる感度は0.870、特異度は0.792であり、糖尿病プラスIGTを検出できる感度は0.538、特異度は0.833であった。

## 2. HbA1cの検討

### 1) HbA1c別の糖尿病発症に関する検討

図5に示すように、ベースラインのHbA1cが5.2%を越えると糖尿病発症が高かった。HbA1c 5.1%以下の糖尿病発症率は3.82/1,000人年であったのに対し、5.2%以上であったものの糖尿病発症率は20.43/1,000人年であった。HbA1c 5.2%以上の場合、糖尿病発症のオッズ比は3.64(95%信頼区間: 1.49 - 5.80)であった。

### 2) 糖尿病プラス耐糖能障害と正常耐糖能を分けるHbA1cのカットオフポイントに関するROC曲線の検討

図6に示すように、ROC曲線によるHbA1cの検討の結果、正常と糖尿病およびIGTを分ける最適なカットオフポイントは5.1%であった。その感度は0.696であり、特異度は0.669であった。また、AUCは0.739であった。

### 3) 空腹時血糖とHbA1cの相関

図7に示すように、空腹時血糖値とHbA1cの相関は $y = 2.715 + 0.025x$  ( $y$ :HbA1c、 $x$ :FPG)であり、空腹時血糖値110mg/dlおよび100mg/dlに相当するHbA1cは5.46%

および5.22%であった。

4) 2段階戦略を適応した場合の糖尿病および糖尿病プラス耐糖能障害の感度と特異度

(1) 2段階戦略の対象をHbA1c 5.5-6.4%とした場合

図8に示すように、1995-97年の検診でHbA1cが6.5%のものは7名(0.6%)であった。この7名のOGTTの結果は6名が糖尿病であったが、1名はIGTであった。HbA1cが5.5-6.4%であったものは138名(11.0%)であった。このものにOGTTを行って、糖尿病17名、IGT46名を検出できた。表2に示すように、この方法で糖尿病を検出できる感度は0.657、特異度は0.901であった。糖尿病プラスIGTを検出できる感度は0.397、特異度は0.930であった。この集団のうち、HbA1c6.5%以上のものは全て糖尿病であると仮定して、OGTTを行って糖尿病であることがわかったものと合わせた24名を除外し、2000-02年において同様の2段階戦略を適応した。HbA1c6.5%以上だったのは8名(0.7%) (全て糖尿病)で、OGTTを要するものは125名(10.2%)であった。2段階戦略を適応して糖尿病を検出できる感度は0.703、特異度は0.921であり、糖尿病プラスIGTを検出できる感度は0.350、特異度は0.948であった。

(2) 2段階戦略の対象をHbA1c 5.2-6.4%とした場合

図9に示すように、1995-97年の検診でHbA1cが6.5%のものは7名(0.6%)であり、6名が糖尿病で、1名がIGTであったのは、(1)の結果と同じである。HbA1cが5.2-6.4%であったものは403名(32.1%)であった。このものにOGTTを行って、糖尿病26名、IGT90名を検出できた。表2で示すように、この方法で糖尿病を検出できる感度は0.914、特異度は0.690であった。糖尿病プラスIGTを検出できる感度は0.676、特異度は0.733であった。この集団のうち、HbA1c6.5%以上のものは全て糖尿病であると仮定して、OGTTを行って糖尿病であることがわかったものと合わせた33名を除外し、2000-02年において同様の2段階戦略を適応した。HbA1c6.5%以上だったのは8名(0.7%) (全て糖尿病)で、OGTTを要するものは358名(29.3%)であった。2段階戦略を適応して糖尿病を検出できる感度は0.875、特異度は0.728であり、糖尿病プラスIGTを検出できる感度は0.599、特異度は0.773であった。

#### D 考察

標準的な健診・保健指導プログラム(メタボリックシンドローム健診)の眼目は心血管疾患のリスクを持つ人々を検出し、介入を行うことである。これを糖代謝異常の面から見ると、リスクを有するのはIGTと糖尿病である<sup>4,5)</sup>。IGTや糖尿病を確実に拾い上げるにはOGTTを行うのがよい。しかし、多くの人々にOGTTを行うのは被検者の時間的拘束や費用を考えた場合、現実的ではない。OGTTを行う対象を健診で抽出できるかどうか重要なポイントである。

標準的な検診・保健指導プログラム(確定版)では空腹時血糖とHbA1cが検査項目に挙げられている。血糖検査に関しては空腹時血糖についてエビデンスが多いが、食後血糖はOGTTの負荷後血糖を反映するとはいうもののエビデンスが少なく基準も定まっていない。かといって、血糖検査を空腹時に限るのも現実的ではない。HbA1cは食

事の影響を受けないので空腹時血糖の代替指標とすることができる。そのような観点から、標準的な検診・保健指導プログラム（確定版）でHbA1cが健診項目として取り上げられている。

その保健指導判定値は、空腹時血糖の場合は100 mg/dlであり、HbA1cは5.2%とされた。保健指導判定値とは、正常の上限と理解されるが、関係する学会からステートメントとして公表されていない。そこで、今回、1990年以来、40歳以上の全住民にOGTTを一次試験として糖尿病検診を行っている山形県舟形町の検診データを解析することにより、保健指導判定値としての空腹時血糖100 mg/dlおよびHbA1c 5.2%の妥当性について検討した。

空腹時血糖100 mg/dlについては、糖尿病発症のリスク、糖尿病プラスIGTを検出できるカットオフポイントの2点から、妥当と思われた。また、空腹時血糖が保健指導判定値を越えたものにOGTTを行うという糖尿病診断の2段階戦略を適応させた場合、OGTTの対象は20%程度で、糖尿病の検出感度は0.8~0.9となり、糖尿病プラスIGTを検出する感度は0.5~0.6となった。

また、HbA1cの保健指導判定値に関する検討の結果、糖尿病の発症のリスクからは5.2%、糖尿病プラスIGTを検出できるカットオフポイントからは5.1%という結果であった。また、空腹時血糖とHbA1cの相関からは5.2%であった。標準的な検診・保健指導プログラム（確定版）のいう5.2%にほぼ一致した。また、HbA1cを2段階戦略の第一段階に適応させる場合、カットオフ値を5.2%とすると、OGTTを行うべき対象は、約30%であった。糖尿病の検出感度は約0.9、糖尿病プラスIGTを検出する感度は0.6~0.7であった。

以上から、保健指導判定値として空腹時血糖100 mg/dlは妥当と言いうるであろう。HbA1cについても、5.2%はほぼ妥当と思われるが、2段階戦略を適応するにはやや対象が多すぎるのではないか、と思われる。だからといって、検査を空腹時血糖に限ることは現実的でなく、食後採血であっても空腹時血糖の代替指標としての価値は否定すべきではない。

今回は糖尿病発症という観点から、空腹時血糖とHbA1cの保健指導判定値について検討したが、今後、とくにHbA1cについて、費用対効果などの観点から検討すべき余地を残していると判断される。

#### 文献

- 1) 葛谷健，中川昌一，佐藤譲，金澤康徳，岩本安彦，小林正，南條輝志男，佐々木陽，清野裕，伊藤千賀子，島健二，野中共平，門脇孝：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告．糖尿病 42：385-404，1999
- 2) 赤沼安夫，伊藤千賀子，岩本安彦，門脇孝，小林正，櫻井秀也，清野裕，富永真琴，堀田饒：糖尿病の指導区分に関する検討．日本公衆衛生協会，東京，2001
- 3) Expert committee on the diagnosis and classifications of diabetes mellitus:

Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26: 3160-3167, 2003

4) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 22:920-4, 1999

5) The DECODE study group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 354:617-621, 1999