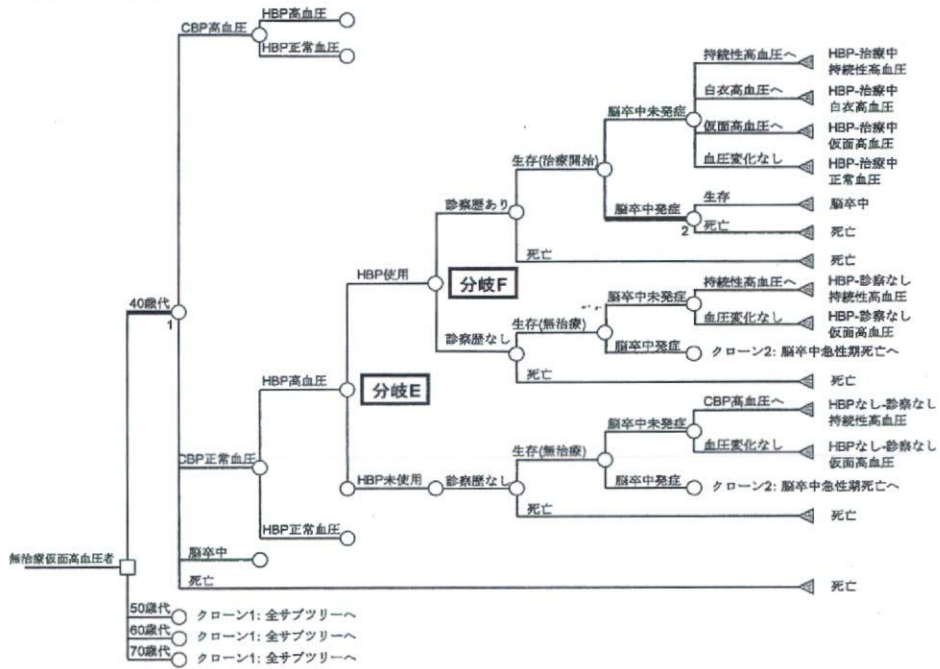


(g) 無治療・仮面高血圧



(h) 無治療・正常血圧

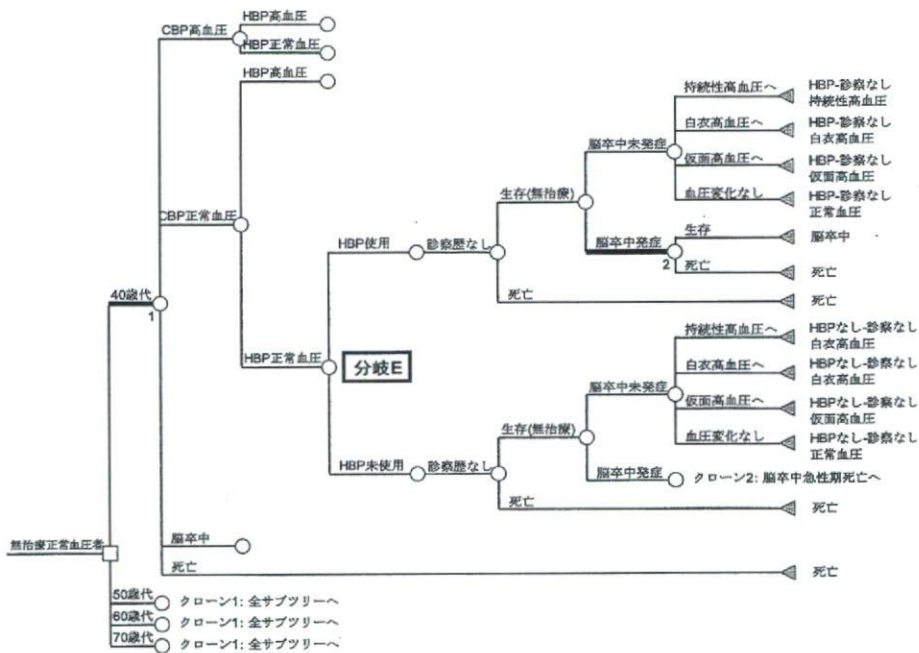


表3 各分岐の移行確率

	分岐A		分岐B		分岐C		分岐D		分岐E		分岐F	
	既治療者のHBP測定		既治療者の処方変更		無治療CBP HT者の受診		無治療CBP HTかつ受診した者のHBP測定		無治療CBP NT者のHBP測定		無治療CBP NTかつHBP測定者の受診	
	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
HBP導入前	0	1.0	0.4	0.6	0.3	0.7	0	1.0	0	1.0	0	1.0
HBP導入後	0.8	0.2	0.4	0.6	0.3	0.7	0.8	0.2	0.1	0.9	0.3	0.7
根拠	アンケート調査		研究論文		第5次循環器病基礎調査		アンケート調査		仮定		第5次循環器病基礎調査	
文献No.			13		9						9	
対象(調査年度)	大迫町一般住民(1986-1996)		本態性高血圧治療中患者(2003)		全国一般住民(2000)		大迫町一般住民(1986-1996)				全国一般住民(2000)	

CBP：随時血圧、HBP：家庭血圧、HT：高血圧、NT：正常血圧

における医師へのアンケート結果によった。J-HOME研究は、全国の主治医の下で外来降圧薬治療を受けている本態性高血圧患者における大規模調査により、今日のわが国における家庭血圧測定の応用状況・評価状況を定量的に把握することを目的としている。本モデルでは、治療中かつHBP高血圧（HBPコントロール不良）者を100%とした場合、そのうちの約40%が治療不十分と医師から評価されたことを根拠とした（分岐B）。本対象における無治療者の受診率は、第5次循環器病基礎調査報告（平成12年）<sup>9)</sup>により、高血圧者のうち治療を受けている人の割合が約30%であることから30%と推定した（分岐C,F）。またさらに、無治療CBP正常血圧者は少なく見積もって10%が自発的にHBPを測定すると仮定した（分岐E）。

先に述べたとおり、本研究では、血圧はHBP・CBPともに新規の治療開始もしくは治療増強が行われない限り、前のサイクルと比較して低下しないものと仮定している。それぞれの血圧状態間の年間移行確率は、大迫研究において各血圧状態の対象者を平均8.2年間追跡したデータより算出した（表2）。

高血圧合併症は脳卒中に限って計算を行った。

高血圧者および正常血圧者の年間合併症発症率は、大迫研究と秋田県立脳血管研究センターの研究データ<sup>14)</sup>に基づき算出した。秋田県立脳血管研究センターでは主要な循環器疾患である脳卒中の発症状況とその生命予後を明らかにする目的で研究が行われている。本モデルでは、これらのデータにより治療の有無、また家庭血圧値別の脳卒中の発症率を算出した（治療中HBP高血圧；治療中HBP正常血圧；未治療HBP高血圧；未治療HBP正常血圧の4群）。

治療中HBP高血圧者が治療増強した場合の合併症発症率は、治療中HBP高血圧者における合併症発症率に、以下の降圧効果により減少した合併症発症リスク比を乗じて算出した。降圧効果により減少する合併症発症リスクは、大迫研究のデータを用いた浅山らの最新の報告<sup>15)</sup>から引用した。この中で、家庭収縮期血圧10mmHg低下につき脳卒中の発症リスクが約30%減少することが示されている。そこで、本研究では治療中HBP高血圧者に対する治療増強の効果を家庭収縮期血圧10mmHgと仮定し、治療の増強されない治療中HBP高血圧者に対し、年間脳卒中発症率が30%減少するとした。



死亡率は、脳卒中既発症者および脳卒中発症後急性期のものは、大迫研究と秋田県立脳血管研究センターの結果より算出した。脳卒中未発症者については簡易生命表（平成16年）<sup>16)</sup>の年齢別死亡率と、心疾患-脳血管疾患死亡統計の概況の年代別全死亡数と脳血管疾患死亡数より、以下の式を用いて算出した。

$$\text{脳卒中未発症者の年齢別死亡率} = (1 - \text{脳血管疾患死亡数} / \text{全死亡数}) \times \text{年齢別死亡率}$$

## (2) 費用推定

分析は支払い者の立場から行い、費用の範囲は直接医療費および介護費を対象とした。マルコフモデルに基づき、CBPに基づいた降圧治療とHBPに基づいた降圧治療の両方の場合において、各年代別に対象者一人に対してかかる平均医療費を推定した。

表4に費用の内訳を示す。高血圧に関する患者一人当たりの年間医療費は、国民医療費（平成14年）<sup>11)</sup>による年間の一般診療医療費を患者調査（平成14年）<sup>17)</sup>による総患者数で除して算出した。また、社会医療診療行為別調査（平成14年）<sup>18)</sup>に基づき、高血圧関連医療費に占める薬剤比率は26.3%とした。増薬による薬剤費増加率は60%と仮定した。その根拠は、J-HOME研究<sup>19)</sup>において治療中高血圧患者の平均投与薬剤数が1.7剤であり、降圧薬が1剤増量されるとすると、約60%の薬剤量増量となることである。

表4 費用

内 訳	年間費用 (億円)	総患者数 (千人)	一人当たり 年間費用(円)	文献No.
高血圧疾患に関わる医療費	19,551	6,985	280,000	1, 16
薬剤費60%増加			44,200	13*
脳卒中に関わる医療費	17,499	1,374	127,000	1, 16
介護保険費用額			197,000	19

\*社会医療診療行為別調査（文献）に基づき、薬剤比率26.3%として計算

合併症に関する患者一人当たりの年間医療費は、国民医療費（平成14年）<sup>11)</sup>による各合併症の年間の一般診療医療費を患者調査（平成14年）<sup>17)</sup>による各合併症の総患者数で除して算出した。なお、合併症関連医療費としては脳卒中に限定して計算を行った。合併症関連介護費についても、要介護の原因として第1位に挙げられている脳卒中<sup>19)</sup>に限って計算を行った。介護給付費実態調査（平成14年）<sup>20)</sup>に基づき、受給者一人当たりの年間介護保険費用額197万円を合併症関連介護費とした。

## (3) 費用対効果分析

まずマルコフモデルに基づき、CBPに基づいた降圧治療とHBPに基づいた降圧治療の両方の場合において、わが国の40歳以上の男女を対象に、各年代の一生涯における平均医療費および平均生存年数を推計し、比較検討した（結果1）。一生涯を分析期間とした場合、対象者は最高100歳まで生存すると仮定した。一方、一生涯における分析のみでは各年代で分析年数が異なるため、各年代での比較しか行うことができない。そこで、分析期間を10年間とした費用・生存年数の分析も同様に実施し、さらに40歳以上の男女6,759万人の10年間の総医療費についてもHBP測定導入の有無でそれぞれ試算し、比較検討した（結果2）。さらにこの分析では、総脳卒中発症者数・総死亡者数についてもHBP測定導入の有無で推定し、比較検討した。

#### (4) 感度分析

本研究のようなモデル分析では、モデルの構造やパラメータの設定により、結果が変動する。そのため分析結果の頑健性を確認するために一定の幅でパラメータを変動させた場合の分析結果の変動を確認する感度分析が必要となる。そこで本研究では、10年間の分析において、割引率、既治療および無治療CBP高血圧かつ受診した者のHBP測定率（分岐A）、降圧不十分と診断されることによる処方変更率（分岐B）、無治療者の受診率

（分岐C）、無治療CBP正常血圧者のHBP測定率（分岐E）、処方変更される場合の薬剤費増加率および増薬による脳卒中発症の低下率、脳卒中発症後の介護費用について感度分析を実施した。一生涯では、先に述べたとおり各年代で分析年数が異なるため、感度分析は実施しなかった。

### 3. 研究結果

#### (1) 一生涯の費用対効果分析

##### ① ベースケースの分析

マルコフモデルに基づき、CBPに基づいた降圧治療とHBPに基づいた降圧治療の両方の場合において、わが国の40歳以上の男女において、各年代の一生涯における高血圧・合併症関連の平均医療費、平均生存年数を算出し比較検討した。結果を表5に示す。

まず、各年代の対象者について一生涯にかかる一人当たりの平均医療費について検討した。HBP未導入の場合、一人当たりの平均医療費は356.3万円（男性70歳）から531.2万円（男性40歳）、HBPが導入された場合、344.7万円（男性70歳）から506.8万円（男性40歳）であった。この結果、各年代で一生涯にかかる一人当たりの平均医療費は、HBPを導入することにより11.6万円（男性70歳）から54.9万円（女性50歳）と、男女全ての年代において減少した（表5a）。

次に各年代一人当たりの平均生存年数について検討した。平均生存年数は男女全ての年代においてHBPを導入することで、わずかではあるが延長し、40歳以上の全男性において平均0.012年、40歳以上の全女性において平均0.013年延長した（表5b）。

#### (2) 10年間での費用対効果分析

##### ① ベースケースの分析

表5 結果（一生涯）

(a) 一生涯にかかる一人当たりの平均医療費（万円）

		HBP未導入	HBP導入	差(導入後 -導入前)
男	40歳	531.2	506.8	-24.43
	50歳	510.5	489.2	-21.33
	60歳	456.5	443.9	-12.65
	70歳	356.3	344.7	-11.62
	平均	470.0	452.1	-17.97
女	40歳	472.5	418.5	-54.00
	50歳	517.1	462.2	-54.85
	60歳	500.2	460.8	-39.37
	70歳	424.4	403.6	-20.80
	平均	477.2	435.7	-41.49

(b) 平均生存年数（平均余命）（年）

		HBP未導入	HBP導入	差(導入後 -導入前)
男	40歳	22.18	22.19	0.013
	50歳	18.94	18.95	0.012
	60歳	15.26	15.27	0.013
	70歳	11.29	11.29	0.008
	平均	17.25	17.26	0.012
女	40歳	24.10	24.12	0.013
	50歳	21.25	21.27	0.016
	60歳	17.78	17.80	0.014
	70歳	13.59	13.60	0.011
	平均	18.92	18.93	0.013

HBP：家庭血圧



表6 結果(10年間)

(a) 10年間にかかる一人当たりの平均費用 (万円)

		HBP未導入	HBP導入	差(導入後-導入前)
男	40歳	115.4	99.7	-15.7
	50歳	156.9	143.5	-13.4
	60歳	193.2	183.9	-9.4
	70歳	207.6	198.4	-9.3
	平均	166.0	153.8	-12.1
	女	40歳	75.0	60.0
50歳		132.1	108.9	-23.2
60歳		180.1	159.9	-20.2
70歳		219.4	206.3	-13.1
平均		155.2	137.4	-17.8
男女平均		160.3	145.1	-15.2

(b) 平均生存年数 (年)

		HBP未導入	HBP導入	差(導入後-導入前)
男	40歳	8.445	8.446	0.000
	50歳	8.317	8.317	0.000
	60歳	8.044	8.045	0.001
	70歳	7.368	7.369	0.001
	平均	8.082	8.083	0.001
	女	40歳	8.488	8.488
50歳		8.428	8.428	0.000
60歳		8.322	8.323	0.000
70歳		7.987	7.988	0.001
平均		8.292	8.293	0.001
男女平均		8.193	8.194	0.001

(c) 総医療費 (兆円)

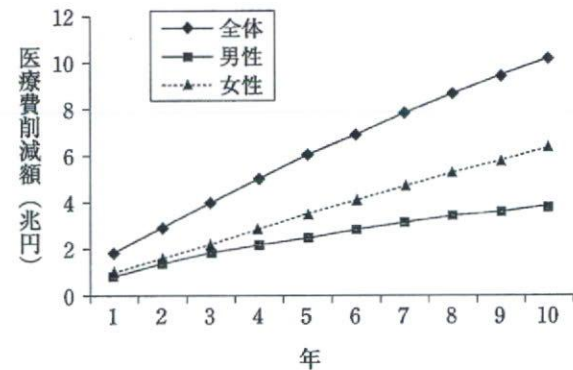
		HBP未導入	HBP導入	差(導入後-導入前)
男	40歳	9.15	7.91	-1.24
	50歳	14.92	13.65	-1.27
	60歳	14.57	13.86	-0.71
	70歳	14.02	13.39	-0.62
	総計	52.66	48.81	-3.85
	女	40歳	5.90	4.72
50歳		12.77	10.54	-2.24
60歳		14.71	13.06	-1.65
70歳		22.29	20.96	-1.33
総計		55.67	49.28	-6.39
男女総計		108.33	98.09	-10.24

HBP: 家庭血圧

表7 HBP導入による費用削減の内訳(10年間)

内訳	削減額(億円)	総削減額への寄与率(%)
高血圧疾患に関わる医療費	89,600	87.5
増薬費用	8,900	8.7
脳卒中に関わる医療費	600	0.6
介護保険費用	3,200	3.2
合計	102,400	100

図2 総医療費削減額の年次推移



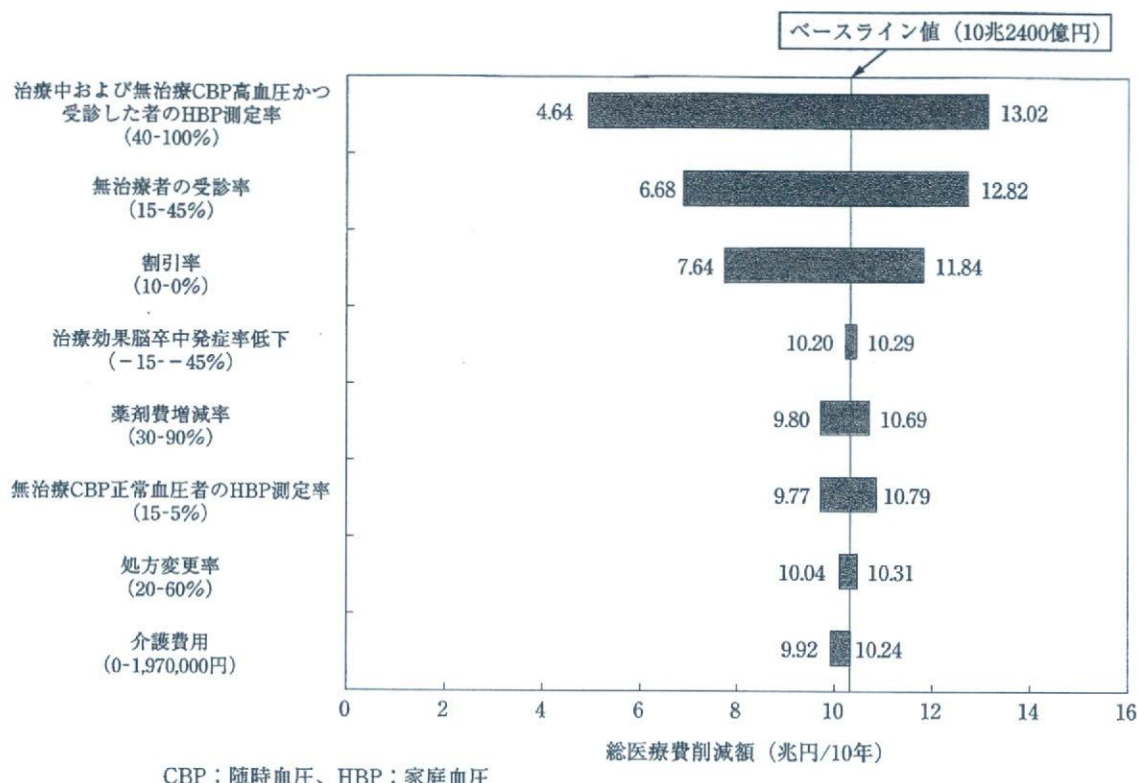
上記と同様の分析を10年間という一定の期間で行った。

まず各年代の対象者について10年間にかかる一人当たりの平均医療費について検討した。この結果、HBPを導入することにより男女とも全ての年代で10年間の平均医療費は減少しており、男性において平均12.1万円/10年、女性において平均17.8万円/10年減少した。(表6a)。

次に各年代一人当たりの平均生存年数について10年間という期間で検討した。平均生存年数については、男女全ての年代においてHBP導入の有無で大きな変化は見られなかった。(表6b)。

さらに10年間の総医療費削減額についても検討した。その結果、高血圧診療にHBPを導入することにより、10年間で医療費は40歳以上の男性において約3兆8,500億円、40歳以上の女性において約6兆3,900億円、合計約10兆2,400億円削減され

図3 総費用削減額の感度分析 (10年間)



た (表6c)。この医療費の削減にどの費用が寄与しているか検討を行ったところ、高血圧疾患に関する医療費が大半を占めていた (表7)。また、1年毎に推計した削減額は直線的に増加していた (図2)。

### ②感度分析

この10年間の分析について、前記の各パラメータを幅広い範囲で変動させ、同様の分析を行った。その結果、どの場合においてもHBPを導入することにより10年間での総医療費が削減され、削減額が最も小さくなった場合で4兆6,400億円、最も大きくなった場合で13兆200億円の削減が推定された (図3)。

### ③脳卒中発症数・死亡数

10年間の短期間の分析では、効果の指標である生存年数においてHBP導入の有無で大きな変化が見られなかった。そこで、対象者の脳卒中発症者数と死亡者数について、HBP導入の有無で比較を行った。

高血圧診療へのHBP導入により、10年間の脳卒中発症者数は、40歳以上の男性で約2万1,300人、40歳以上の女性で約1万9,600人減少しており、合計すると約4万人の減少が推定された (表8a)。

同様に高血圧診療へのHBP導入により、10年間の死亡者数は、40歳以上の男性で約6,300人、40歳以上の女性で約6,000人減少しており、合計すると約1万2,300人の減少が推定された (表8b)。



表8 脳卒中発症者数・死亡者数(10年間)

(a) 脳卒中発症者数 (万人)

		HBP未導入	HBP導入	差(導入後 -導入前)
男	40歳	7.31	7.06	-0.25
	50歳	21.85	21.29	-0.55
	60歳	26.70	25.92	-0.78
	70歳	23.36	22.82	-0.54
	計	79.22	77.09	-2.13
女	40歳	4.24	4.14	-0.10
	50歳	12.08	11.69	-0.39
	60歳	18.24	17.71	-0.54
	70歳	34.73	33.79	-0.94
	計	69.29	67.33	-1.96
男女総計		148.51	144.42	-4.09

(b) 死亡者数 (万人)

		HBP未導入	HBP導入	差(導入後 -導入前)
男	40歳	17.53	17.48	-0.05
	50歳	52.57	52.46	-0.10
	60歳	93.50	93.28	-0.21
	70歳	196.75	196.49	-0.26
	計	360.34	359.72	-0.63
女	40歳	8.71	8.69	-0.02
	50歳	24.90	24.84	-0.06
	60歳	44.06	43.94	-0.12
	70歳	147.08	146.68	-0.40
	計	224.75	224.15	-0.60
男女総計		585.09	583.86	-1.23

HBP: 家庭血圧

#### 4. 考察

HBPはCBPに比べ、測定値の信頼度が高く脳心血管疾患などの予後予測能に優れている。また、高血圧症に対して患者自身の自己啓発を促す手段として日常診断に有用である。この研究では、高血圧診断の基準をCBPからHBPへ移行した場合に生じる、医療経済的効果を推定した。

まず、分析期間を一生涯とした場合の費用分析

を行った。本研究においてHBP導入による医療費の低下には以下の要因が関係すると考えられる：治療中あるいは無治療CBP高血圧かつHBP正常血圧の者（無治療あるいは治療中WCH）が、HBPを測定され正常血圧域であると判断されることで、不必要な新規治療または増薬が回避されること；無治療あるいは治療中CBP正常血圧かつHBP高血圧の者（無治療・治療中MHT）が、HBPを測定され高血圧であると判断され新規治療開始もしくは増薬されることで、その治療効果により脳卒中発症者が減少すること。一方、逆に本研究においてHBP導入により医療費が増加する場合には以下の要因が考えられる：無治療あるいは治療中CBP正常血圧かつHBP高血圧の者（無治療・治療中MHT）が、HBPを測定し高血圧域であると診断されることで、新規治療または増薬がなされること；平均生存年数が延長することでその分高血圧医療費・脳卒中関連医療介護費が必要となること。本研究では、以上の要因が組み合わされることで医療費の増減が推計されるが、費用分析の結果、全ての年代において一生涯にかかる平均医療費の削減が推計された（表5a）。この結果については、高血圧疾患に関する医療費の削減が総医療費削減に大きく寄与していること（表7）、さらにHBP導入により高血圧疾患にかかわる医療費が削減する唯一の要因は、WCHの発見による不要な降圧治療の回避であることから、WCH者に対する不必要な新規治療の回避が最大の要因であると考えられる。本研究室の舟橋らによる先行研究においても、同様の考察がなされている<sup>3)</sup>。

HBP導入による効果分析では、全ての年代で生存年数の延長が見られたが、この延長はそれほど顕著なものではなかった（表5b）。本研究における生存年数の延長の要因は、治療中・無治療問わずCBP正常血圧かつHBP高血圧の者（MHT）に



対し新規治療開始もしくは増薬がなされることで、脳卒中の発症・死亡が低下することであると考えられる。しかし、それ以外に生存年数の延長に關する要因はなく、脳卒中の発症数が対象者全体に比べかなり少数であることから、平均生存年数はそれほど延長しなかったと考えられる。しかし、本研究では高血圧合併症を脳卒中に限定して行っているのに対し、実際、高血圧合併症には心疾患や腎障害などもあり、HBP導入により脳卒中のみならずこれら合併症の発症・死亡率も低下することが予想される。そのため実際の効果はより大きくなると推測される。

続いて、本研究では分析期間を10年間とした検討も同様に行った。この費用分析(表6a)と効果分析(表6b)の結果は上記の一生涯を分析対象とした場合とほぼ同様であり、その費用の削減と生存年数増加の要因についても上記と同様の考察が可能である。一方、こちらの分析では、さらに10年間という一定期間の、対象者全体における総医療費についても分析を行った。この結果、高血圧関連医療費、合併症関連医療費および介護費の削減額を合計すると、高血圧診断へのHBP導入により10年間で医療費が約10兆2,400億円削減されることが推計された(表6c)。さらに、この結果についてさまざまなパラメータを変動させて感度分析を行った場合でも、10年間で4兆6,400億円から13兆200億円の削減効果が推定され、HBP導入による医療費への削減効果は莫大なものであると言える(図3)。本研究では、無治療者に新規治療が開始される場合、CBPは正常にならずHBPが100%正常になると仮定している。しかし、治療によりCBPも正常になる可能性またはHBPが必ずしも正常にならない可能性も考えられるため、この仮定についても感度分析を行った。その結果、CBPも正常になると仮定した場合に8兆9,800億円、HBPが正常にならないと仮定した場

合に11兆9,200億円の削減効果が推定された。よって、この仮定も本研究の結論には大きく影響しないものと考えられた。また、総脳卒中発症者数と総死亡者数についてもHBP導入の有無で比較検討を行った。この結果、40歳以上の日本人の高血圧診療にHBP測定を導入することにより、10年間で脳卒中の発症者が約4万人、死亡者数が約1万2,300人減少することが推定された(表8a,b)。医療経済学的分析における効果の指標の1つである生存年数においては、HBP導入による影響は大きなものではなかったが、このように公衆衛生的な観点からは、高血圧診療へのHBP測定の導入は大きな意味を持つものであるということができよう。

今回の推定において、HBPの導入により医療費が削減される可能性が示唆されたが、その要因としては白衣高血圧(HBPは正常域だがCBPは高血圧域)の発見による不要な降圧治療の削減が大きな割合を占めていることが考えられる(表7)。Staessenらは、CBPに基づく高血圧診断による治療と、HBPに基づく高血圧診断による治療を比較し、HBPを診断に用いた群で医療費の減少が見られたことを報告した<sup>21)</sup>。その中で、この費用削減は白衣高血圧の発見による不要な降圧治療の削減がその一因であると考察している。またEwaldらは24時間自由行動下血圧測定により白衣高血圧の発見が可能となり医療費が削減できることを報告しており、HBP測定であればより安価に白衣高血圧の発見が行えるであろうと述べている<sup>22)</sup>。

高血圧症診療はある意味で予防医療(preventive medicine)と言える。HBPを若年早期より測定することで高血圧の一次予防が可能になるであろう。その理由として、生活習慣の自主的改善による減量・減塩の可能性が考えられる。その結果、降圧薬経費、合併症関連医療費、介護費等はさらに削減されるだろう。加えてHBP測定



は高血圧治療への参加意識を改善させ、服薬コンプライアンスを改善させる<sup>23,24)</sup>。また、受診コンプライアンスも改善維持する。これは現状の高血圧治療の質を高め、今回仮定に用いた受診率、処方変更率の上昇へとつながるであろう。一方で、服薬コンプライアンスの改善は、治療中正常血圧者の割合を増やし、これは合併症発症の予防に結びつくと考えられる。この部分は本研究で検討しておらず、今後の検討課題となるだろう。

本研究にはいくつかの限界が考えられる。第一に、今回の計算ではHBP導入による直接医療費の変化のみを評価しており、通院費用などの直接非医療費や罹患による時間的損失などの間接費用における便益は考慮していない。また、主な高血圧合併症として脳卒中のみを推定対象としており、医療費削減効果は過小評価されている可能性がある。逆に、HBP導入のための家庭血圧計をはじめとした設備投資についての費用は計算に含まれておらず、医療費削減効果は過大評価されている可能性があるが、現在3,000万台の家庭血圧計が既に各家庭に配置されている状況を考えると、その影響は小さいと推測される。第二に、本研究では

白衣高血圧の者は治療を行わないものとし計算を行った。しかし、白衣高血圧は将来的に高血圧に進行するリスクが高いという大迫研究での報告<sup>25)</sup>もあり、白衣高血圧を治療すべきか否かについては議論の分かれるところである。だが本研究では血圧状態が移行するというモデルを作成して長期間の検討をしており、白衣高血圧から持続性高血圧へ移行する場合には新規治療が開始されるとしている。この移行確率は大迫研究に由来し、正常血圧者と比較し白衣高血圧者のほうが高血圧へ移行しやすくなっている。これは白衣高血圧の方が将来的に高血圧に進行するリスクが高いという報告に一致している。そのため、本研究における白衣高血圧者に治療を行わないという仮定は妥当なものであると考えられる。第三に、本研究では脳卒中発症者はその後全員に介護費が発生するものと仮定した。しかし、脳卒中発症後に必ず介護費が必要となるとは言えない。実際、脳卒中発症後の健康状態を表す指標として最も広く用いられているものの一つである「Rankin scale」<sup>26)</sup>において、脳卒中発症後の健康状態は5つのグレード(Grade I～V)に分類されており、この分類にお

表9 Rankin scale に基づく障害状態のシナリオ

Rankin scale (分類尺度)	
Grade I	左右どちらかの手足にごく軽い麻痺があったが、ほとんど改善し、日常生活や仕事もこれまで通り問題なく行うことができる。
Grade II	左右どちらかの手足の不完全な麻痺のため、日常生活や仕事でこれまでより時間がかかるなど支援があるが、介助者は必要ない。
Grade III	左右どちらかの手足の不完全な麻痺のため、歩く際に杖や装具が必要であるが介護なしに歩ける。しかし、入浴や着替えの際には介護が必要である。話す言葉は不明瞭だが日常のコミュニケーションに支障はない。
Grade IV	左右どちらかの手足の完全な麻痺のため、介助なしには歩けず、日中のほとんどを車椅子かベッドの上ですごす。食事は自分でとることはできるが、排泄の際にも介助が必要である。言葉を話したり、文字を書いたりすることにも支障がある。
Grade V	左右どちらかの手足の麻痺と意識障害のため、完全にベッドで寝たきりの状態で、食事や排泄の際にも介助が必要である。言葉を話したり、文字を書くことも難しく、他人とのコミュニケーションをとることがほとんどできない。



いて介護が必要となるのは Grade III 以上の場合である (表9)。そのため、本研究では脳卒中発症後の介護費について過大評価されている可能性が考えられる。しかし、脳卒中発症者の割合は全体に対して極めて低く、実際に、介護費を除いた感度分析を行っても、10年間で9兆9,200億円の医療費削減がみられたことから、介護費が全体の費用に及ぼす影響はそれほど大きくないと考えられる。第四に、本研究では効果の指標として生存年数を用いている。費用対効果分析においては、効果の指標として生存年数にQOLの概念 (効用値) を加えた質調整生存年数 (QALYs) を用いるのが一般的である。しかし、日本において高血圧の有無・高血圧治療の有無・脳卒中などさまざまな状態のQOLはほとんど報告されていない。本研究では日本人における費用対効果分析を行っている点からも、海外のデータを用いずに生存年数として評価したほうが妥当であると考え、本研究では効果の指標を生存年数とした。本研究の結果は、費用と効果の両面からHBPの有用性を示唆したも

のとして意義がある。

本研究は、高血圧診断へのHBP導入により莫大な医療費・介護費が削減できる可能性を示唆した。本研究は、大迫研究の大規模なCBP・HBPデータを用いHBP測定について経済学的視点からその費用と効果における有用性を示した点で初めての研究であり、その価値は高い。また、日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン2000年版<sup>27)</sup>や2004年版<sup>10)</sup>、世界の高血圧ガイドライン<sup>28-31)</sup>はいずれもHBPの血圧情報としての重要性を指摘している。これらに従い、HBPに基づく高血圧診療が普及されるべきであるが、今日の高血圧診療は未だCBPに拠るところが大きい。医療情報としてのHBPの質に関しては疑問とする臨床現場での声があり、その最大の理由としては、装置の標準化、測定条件の標準化、測定回数と測定期間の標準化

など医療情報の質を確保する様々な標準が欠如しているところにある。しかし、2003年に日本高血圧学会から家庭血圧測定条件設定の指針<sup>32)</sup>が提示され、HBP測定条件の統一化を期するものである。また、HBPの基準値は国際的ガイドラインの中で明示されているが、HBPにおける降圧目標レベルに関して根拠となるデータは不足している。現在、HBPは125/75-80mmHgが正常基準とされている。PAMELA研究<sup>33)</sup>、大迫研究<sup>4-6)</sup>、国際データベース<sup>34)</sup>の成績では、HBP125/75-80mmHgに相当するCBPが140/90mmHg近辺にあることから、降圧目標レベルは125/75mmHg未満である可能性がある。しかし、本来こうした降圧目標レベルの設定には介入試験成績が必要である。現在HBPを用いた大規模介入試験として、The Hypertension Objective Treatment based on Measurement by Electrical Device of Blood Pressure (HOMED-BP) 研究<sup>35)</sup>が進行しており、その成績からHBP測定を高血圧診療の基本にするという考え方に有力な根拠が提供されることが期待される。

本研究では、高血圧診断へのHBP導入は費用・効果の両面から有用性が高い可能性が示唆された。この結果に基づき、HBPの更なる普及が望まれるところである。

## 参考文献

- 1) Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare. Estimates of National Medical Care Expenditure 2002. 2003
- 2) Hansson L, et al. Excess Morbidity and Cost of Failure to Achieve Targets for Blood Pressure Control in Europe. *Blood Press* 2002; 11: 35-45
- 3) 舟橋, 他. 家庭血圧導入の医療経済効果. *医療経済研究* 2005; 17: 5-20
- 4) Ohkubo T, et al. How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? : Ten-year follow-up



- results from the Ohasama study. *J Hypertens* 2004; 22: 1099-1104
- 5) Ohkubo T, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998; 16: 971-975
  - 6) Imai Y, et al. Characteristics of a community-based distribution of home blood pressure in Ohasama in northern Japan. *J Hypertens* 1993; 11 (12) : 1441-1449
  - 7) Statistics Bureau, Ministry of Internal Affairs and Communications. Current Population Estimates as of October 1, 2003. Available at: <http://www.stat.go.jp/english/data/jinsui/2003np/zuhyou/15k3f-1.xls>. Accessed December 27, 2004
  - 8) Stergiou G, et al. Self monitoring of blood pressure at home. *BMJ* 2004; 329: 870-871
  - 9) Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare. The Fifth National Survey of Cardiovascular Diseases. 2002.
  - 10) Guideline Subcommittee. Japanese Society of Hypertension Guideline for the Management of Hypertension (JSH2004) . *Hypertens Res* 2006; 29 : S1-S106
  - 11) Sonnenberg FA, et al. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993; 13: 322-338
  - 12) Shirasaki O, et al. The Japan Home-Health Apparatus Industrial Association: investigation of home-use electronic sphygmomanometers. *Blood Press Monit* 2001; 6: 303-307
  - 13) Ohkubo T, et al. Control of Blood Pressure as Measured at Home and Office, and Comparison with Physicians' Assessment of Control among Treated Hypertensive Patients in Japan: First Report of the J-HOME Study. *Hypertens Res* 2004; 27: 755-763
  - 14) 秋田県立脳血管研究センター : <http://akita-noken.go.jp/provide/ekigaku/yobo/sokatsu/title.html>
  - 15) Asayama K, et al. Prediction of stroke by home "morning" versus "evening" blood pressure values: the Ohasama study. *Hypertension* 2006; 48: 737-743
  - 16) Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare. Abridged Life Tables For Japan 2004. 2005
  - 17) Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare. Patient Survey 2002. 2004
  - 18) Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare. Report of Survey of Medical Care Activities in Public Health Insurance 2002. 2004
  - 19) Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare. Comprehensive Survey of Living Conditions of the People on Health and Welfare 2001. 2003
  - 20) Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare. Survey on Long-Term Care Service Fees 2002. 2004
  - 21) Staessen JA, et al. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 25: 955-964
  - 22) Ewald B, et al. Cost analysis of ambulatory blood pressure monitoring in initiating antihypertensive drug treatment in Australian general practice. *Med J Australia* 2002; 176: 580-583
  - 23) 今井潤, 他. 家庭血圧の臨床応用. *日本内科学会雑誌* 2004; 93 (9) : 1930-1937
  - 24) Cuspidi C, et al. Home blood pressure measurement and its relationship with blood pressure control in a large selected hypertensive population. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 725-731
  - 25) Ugajin T, et al. White-Coat hypertension as a risk factor for development of home hypertension: the Ohasama study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1541-1546
  - 26) Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over age 60: II. Prognosis. *Scott Med J* 1957; 2: 200-215
  - 27) Japanese Society of Hypertension Guidelines

- Subcommittee for the Management of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension for general practitioners. *Hypertens Res* 2002; 24: 613-634
- 28) National High Blood Pressure Education Program: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446
- 29) Chobanian AV, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572
- 30) Guidelines Subcommittee: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183
- 31) Guideline Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053
- 32) Imai Y, et al. Japanese society of hypertension (JSH) guidelines for self-monitoring of blood pressure at home. *Hypertens Res* 2003; 26: 771-782
- 33) Mancia G, et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens* 1995; 13: 1377-90
- 34) Thijs L, et al. The international database of self-recorded blood pressure in normotensive and untreated hypertensive subjects. *Blood Press Monit* 1999; 4 (2); 77-86
- 35) Fujiwara T, et al. Rationale and design of HOMED-BP Study: hypertension objective treatment based on measurement by electrical devices of blood pressure study. *Blood Press Monit* 2002; 7 (1): 77-82

#### 著者連絡先

東北大学大学院薬学研究科医薬構想開発寄附講座  
大久保 孝義  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1番1号  
TEL : 022 (717) 7770  
FAX : 022 (717) 7776  
e-mail : tohkubo@mail.tains.tohoku.ac.jp



## The Cost-effectiveness of the Introduction of Home Blood Pressure Measurement for the Diagnosis and Treatment of Hypertension

Hidefumi Fukunaga<sup>\*1</sup>, Takayoshi Ohkubo<sup>\*1,3</sup>, Makoto Kobayashi<sup>\*4</sup>  
 Yuichiro Tamaki<sup>\*2</sup>, Masahiro Kikuya<sup>\*2</sup>, Miwa Nakagawa<sup>\*2</sup>  
 Taku Obara<sup>\*2,3</sup>, Hirohito Metoki<sup>\*2</sup>, Kei Asayama<sup>\*3</sup>, Kazuhito Totsune<sup>\*2,3</sup>  
 Junichiro Hashimoto<sup>\*1,3</sup>, Kazuo Suzuki<sup>\*5</sup>, Yutaka Imai<sup>\*2,3</sup>

### Abstract

**Back ground** : Due to recent increases in medical costs and national deficits, effective utilization of limited medical resources is indispensable. Thus, cost-effectiveness of anti-hypertensive treatment is an important social and medical issue in western as well as in eastern countries including Japan. Home blood pressure (HBP) measurements have a stronger predictive power for cardiovascular events than casual clinic blood pressure (CBP) measurements. Therefore, the introduction of HBP measurement for the diagnosis and treatment of hypertension would lead to a decrease in medical expenditures.

**Methods** : In this study, we investigated the cost-effectiveness of using HBP instead of CBP measurement. To estimate the costs and effects associated with changing from CBP to HBP measurement as the diagnostic tool, we constructed a simulation model (Markov model) using data from the Ohasama study and a national database. The Ohasama study provided the prognostic value of HBP as compared to CBP measurement.

**Results** : As a result of the cost analysis, the change from CBP to HBP measurement as a diagnostic tool would result in the decrease in medical cost by ¥3.85 trillion in men per 10 years and by ¥6.39 trillion in women per 10 years. Thus, the total reduction was ¥10.24 trillion per 10 years. The reductions in medical costs vary from ¥4.64 trillion to ¥13.02 million per 10 years, when sensitivity analysis is performed. This is attributable to the reduction of medical costs by avoiding the start of treatment in untreated subjects who are diagnosed as hypertension by CBP but normotension by HBP. Furthermore, it could be expected that adequate BP control mediated by the change in the diagnostic method from CBP to HBP measurement would improve the prognosis for hypertension. In addition, stroke prevention due to adequate BP control based on HBP measurement would lead to decrease the estimates of death as well as stroke incident. If we assume that BP control improves, and systolic blood pressure decreases by 10 mmHg in all patients due to reinforcement of the need for antihypertensive treatment because of the use of HBP measurement, the change from CBP to HBP measurement as a diagnostic tool would result in the extent in living year by 0.001 year per 10 years. On the other hand, the change from CBP to HBP measurement as a diagnostic tool would result in the decrease in the estimate of death and stroke incidence by 12,300 and 40,900, respectively.

\* 1 Department of Planning for Drug Development and Clinical Evaluation, Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences and Medicine, Sendai, Japan

\* 2 Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences and Medicine, Sendai, Japan

\* 3 Tohoku University 21st Century COE Program "Comprehensive Research and Education Center for Planning of Drug Development and Clinical Evaluation," Sendai, Japan

\* 4 The Healthcare Assessment Research Department, Crecon Research & Consulting Inc, Tokyo, Japan

\* 5 Department of Epidemiology, Research Institute for Brain and Blood Vessels Akita, Akita, Japan

**Conclusion :** Therefore, we conclude that the introduction of HBP measurement for the diagnosis and treatment of hypertension would be very cost-effective. Given the cost savings, extensive application of HBP measurement in the clinical practice of hypertension is expected.

**[key words]** Cost-effectiveness, home blood pressure, the Ohasama study, medical cost



## 地域一般住民高齢者におけるメタボリックシンドローム、インスリン抵抗性と尿中微量アルブミンとの関連—端野・壮瞥町研究—

田辺谷徹也<sup>1)</sup> 大西 浩文<sup>2)3)</sup> 斎藤 重幸<sup>2)</sup> 赤坂 憲<sup>2)</sup> 三俣 兼人<sup>2)</sup>  
千葉 瑞恵<sup>2)</sup> 古堅 真<sup>2)</sup> 森 満<sup>3)</sup> 島本 和明<sup>2)</sup>

**要 約 目的:** 地域一般住民高齢者におけるメタボリックシンドローム (MetS) およびインスリン抵抗性と尿中微量アルブミン (U-Alb) の関連を端野・壮瞥町住民健診受診者のデータより検討した。 **方法:** 2005年度端野・壮瞥町住民健診受診者において、糖尿病の者 (空腹時血糖 $\geq 126$  mg/dl または治療中)、降圧剤内服中の者、さらに顕性蛋白尿 (尿中アルブミン・クレアチニン比 (ACR) $\geq 300$  mg/g $\cdot$ Cr) を認める者を除外したうちの、65歳以上の高齢者 338名を対象とした。我が国の診断基準により MetS 群と非 MetS 群の2群に分け、U-Alb 陽性者 (ACR $\geq 30$  mg/g $\cdot$ Cr) の頻度を比較した。またインスリン抵抗性の指標として HOMA-R を用い、HOMA-R と U-Alb 陽性との関連も検討した。 **結果:** U-Alb 陽性頻度は、MetS 群において非 MetS 群と比較して有意に高値を示した (23.3% vs. 9.4%,  $p=0.018$ )。また、U-Alb 陽性を従属変数とした多重ロジスティック回帰分析より、MetS と判定される者は約 3.1 倍 (95%CI: 1.18~8.07) の U-Alb 陽性のリスクがあることが示された。同様の多重ロジスティック回帰分析において HOMA-R と収縮期血圧値 (SBP) を独立変数として用いた場合、HOMA-R と SBP はそれぞれ独立した U-Alb 陽性の有意な説明変数として採択された。 **結論:** 今回の検討より地域一般住民高齢者において、MetS と HOMA-R は U-Alb 陽性に対する有意なリスクであることが示された。微量アルブミン尿予防の観点からは、血糖・血圧の管理はもちろんのこと、上流にあるインスリン抵抗性への介入も併せて行うことが重要である可能性が示唆された。

**Key words:** メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性、尿中微量アルブミン、端野・壮瞥町研究、高齢者  
(日老医誌 2008; 45: 302-307)

### 緒 言

我が国は世界に冠たる長寿国ではあるが、更なる生命予後の延長と機能予後、生活の質の改善の努力は必要である。高齢者の生命予後と機能予後の増悪因子として動脈硬化性疾患の寄与は重要である。

メタボリックシンドローム (MetS) が心血管疾患のリスクとなることが国内外の報告より明らかにされ<sup>1)2)</sup>、わが国では 2005 年 4 月に日本内科学会を中心に関連 8 学会合同の診断基準が発表された<sup>3)</sup>。

1999 年の WHO の診断基準<sup>4)</sup>では、微量アルブミン尿 (U-Alb) の存在が診断項目の一つとして挙げられており、また近年種々の研究より MetS が慢性腎臓病 (CKD) の独立した危険因子であること<sup>5)6)</sup>や U-Alb が将来の心

血管イベントの予測因子であること<sup>7)8)</sup>が明らかとなってきた。しかし、高齢者においてわが国の診断基準によって判定された MetS が U-Alb に及ぼす影響については知られていないため、端野・壮瞥町住民健診者を対象に地域一般住民高齢者における MetS と U-Alb との関連を検討した。

### 方 法

対象は 2005 年度端野・壮瞥両町の住民健診受診者 1,349 名中、データ欠損者 32 名を除き、さらに糖尿病 (空腹時血糖 $\geq 126$  mg/dl または治療中) の者・降圧剤内服中の者・顕性蛋白尿 (尿中アルブミン・クレアチニン比 (ACR) $\geq 300$  mg/g $\cdot$ Cr) 陽性者あわせて 477 名を除外したうちの、65 歳以上の高齢者 338 名 (男性 149 名、女性 189 名) である。

早朝空腹時に、身長、体重、臍周囲腹囲径、安静坐位血圧値 (収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP))、空腹時血糖値 (FPG)、空腹時インスリン値 (FIRI)、中性脂肪値 (TG)、総コレステロール値 (T-chol)、HDL

1) T. Tabeya: 札幌医科大学医学部

2) H. Ohnishi, S. Saitoh, H. Akasaka, K. Mitsumata, M. Chiba, M. Furugen, K. Shimamoto: 同 内科学第二講座

3) H. Ohnishi, M. Mori: 同 公衆衛生学講座

受付日: 2007.10.3, 採用日: 2007.11.28



表1 メタボリックシンドローム群、非メタボリックシンドローム群での対象背景

	MetS 群 (n=30)	非 MetS 群 (n=308)
年齢 (歳)	71.2±4.5	70.9±4.6
男性 (%)	66.7%*	41.9%
腹囲径 (cm)	94.0±8.3*	82.7±8.6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.8±3.5*	22.7±2.9
SBP (mmHg)	155.5±20.1*	135.7±20.4
DBP (mmHg)	83.1±8.8*	74.4±10.5
FPG (mg/dl)	97.7±10.5	94.1±9.6
T-chol (mg/dl)	202.3±28.0	204.0±32.3
TG (mg/dl)	146.8±48.0*	95.8±48.6
HDL-C (mg/dl)	49.9±9.7*	59.0±14.1
S-Cr (mg/dl)	0.72±0.13*	0.65±0.15
BUN (mg/dl)	16.3±3.1	16.4±4.0
FIRI (μU/ml)	6.1±2.9*	3.9±2.3
ACR (mg/g·Cr)	25.9±40.5	18.6±27.6
HOMA-R	1.47±0.72*	0.91±0.58
喫煙者の頻度 (%)	50.0	34.7
高血圧者の頻度 (%)	80.0*	39.0

\* p < 0.05, unpaired t-test, # p < 0.05, chi-square test

MetS:メタボリックシンドローム, BMI:Body Mass Index, SBP:収縮期血圧値, DBP:拡張期血圧値, FPG:空腹時血糖値, T-chol:総コレステロール値, TG:トリグリセリド値, HDL-C:HDLコレステロール値, S-Cr:血清クレアチニン値, BUN:尿窒素値, FIRI:空腹時インスリン値, ACR:尿中アルブミン・クレアチニン比

コレステロール値 (HDL-C), 血清クレアチニン値 (S-Cr), 尿中アルブミン値を測定した。

U-Alb 陽性の基準は, ACR≥30 mg/g·Cr とし, インスリン抵抗性の指標として HOMA-R を用いた (HOMA-R = FPG×FIRI/405)。

わが国の診断基準に基づき対象を MetS 群と非 MetS 群の 2 群に分け, U-Alb 陽性者の頻度を比較検討した。また, MetS の診断基準の血圧高値 (SBP≥130 mmHg and/or DBP≥85 mmHg), 糖代謝異常 (FPG≥110 mg/dl), 脂質代謝異常 (TG≥150 mg/dl and/or HDL-C<40 mg/dl) のリスクの保有数をカウントし, リスク保有数と U-Alb 陽性者頻度との関連を検討した。またこれらリスクの保有数が 2 つ以上の者をリスク集積として判定して後の解析に用いた。

統計解析には SPSSver.12.0J を使用した。統計学的有意水準は p<0.05 とし, 値は平均値±標準偏差で表している。連続変数の差の検定には unpaired t-test を, 頻度の差の検定にはカイ 2 乗検定を用いた。また, ロジス

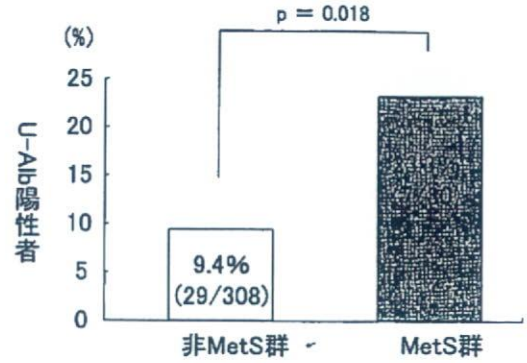


図1 メタボリックシンドローム群と非メタボリックシンドローム群における尿中微量アルブミン陽性者の頻度の比較

非 MetS 群と MetS 群の 2 群間で U-Alb 陽性者の頻度を比較したところ, 非 MetS 群の 9.4% に対して MetS 群では 23.3% と有意に高値を示した。MetS:メタボリックシンドローム, U-Alb:尿中微量アルブミン

ティック回帰分析により, 年齢, 性別, 血清クレアチニン値, 喫煙, T-chol で調整した MetS の U-Alb 陽性に対する Relative Risk (RR) を求めた。また, 腹囲径とリスク集積の有無の U-Alb 陽性に対する RR も同様の調整により検討した。さらにインスリン抵抗性と U-Alb 陽性との関連を検討するために, 年齢, 性別, 血清クレアチニン値, 喫煙, T-chol, SBP で調整したロジスティック回帰分析により HOMA-R の U-Alb 陽性に対する RR を求めた。

本研究は札幌医科大学倫理委員会の承認を得ており, また健診受診者全員に研究内容説明の上, 文書による同意が得られた者のみを対象としている。

## 成績

表1に MetS 群と非 MetS 群での対象背景を示す。MetS 群において非 MetS 群と比較して, 男性の比率, 腹囲径, BMI, SBP, DBP, S-Cr, TG, FIRI, HOMA-R 高血圧者の頻度は有意に高値であり, HDL-C は有意に低値であった。

非 MetS 群と MetS 群の 2 群間で U-Alb 陽性者の頻度を比較したところ, 非 MetS 群の 9.4% に対して MetS 群では 23.3% と有意に高値を示した (図1)。

また MetS のリスク保有数と U-Alb 陽性頻度との関連について検討したところ, リスク保有数の増加とともに U-Alb 陽性者の頻度も増加するという傾向が確認された (図2)。

U-Alb 陽性を従属変数としたロジスティック回帰分析において, 年齢, 性別, S-Cr, T-chol, 喫煙で調整した



表2 メタボリックシンドロームと尿中微量アルブミン陽性との関連

年齢、性別、S-Cr、T-chol、喫煙で調整したロジスティック回帰分析を行うとMetSの尿中微量アルブミン陽性に対するRRは3.09 (p=0.022, 95%CI: 1.18~8.07)であった。

	Wald	P-value	Relative Risk	95% C.I.
Age	1.04	0.308	1.04	0.96~1.12
Sex	0.99	0.319	1.78	0.58~5.49
S-Cr	0.05	0.818	0.68	0.02~18.90
Smoking	1.98	0.160	1.99	0.76~5.21
T-chol	0.03	0.854	1.00	0.99~1.01
MetS	5.29	0.022	3.09	1.18~8.07

S-Cr: 血清クレアチニン値, T-chol: 総コレステロール値, MetS: メタボリックシンドロームの有無

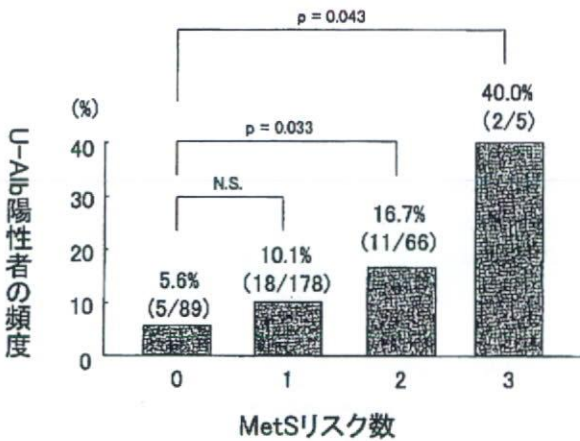


図2 メタボリックシンドローム構成リスク保有数と尿中微量アルブミン陽性者の頻度との関連

MetS リスク保有数の増加とともにU-Alb陽性者の頻度も増加するという傾向が確認された。MetS: メタボリックシンドローム, U-Alb: 尿中微量アルブミン, MetS リスク: 血圧高値 (SBP ≥ 130 mmHg and/or DBP ≥ 85 mmHg), 血糖高値 (FPG ≥ 110 mg/dl), 脂質代謝異常 (TG ≥ 150 mg/dl and/or HDL-C < 40 mg/dl)

MetSのRRは3.09 (p=0.022, 95%CI: 1.18~8.07)であった (表2)。

また、U-Alb陽性を従属変数として年齢、性別、S-Cr、T-chol、喫煙で調整したロジスティック回帰分析により、臍周囲腹囲は有意な説明変数として採択されなかったのに対してリスク集積の有無はRR約2.4の有意な説明変数として採択された (p=0.024, 95%CI: 1.12~5.15) (表3)。

さらにインスリン抵抗性とU-Alb陽性との関連を検討するため、U-Alb陽性を目的変数としたロジスティック回帰分析を行うと、HOMA-RとSBPが有意な説明変

数として採択された (表4)。

考 察

今回の検討より、地域一般住民高齢者においてMetSがU-Alb陽性に対する有意なリスクであることが示された。このことは、海外の診断基準に基づくMetSとU-Alb陽性との関係に矛盾しない結果である<sup>56)</sup>。

本邦では腹部肥満がMetS診断の必須項目となっているが、今回の検討では高齢者対象において腹囲径はU-Alb陽性に対する有意な説明因子としては採択されず、むしろ血圧高値、血糖高値、脂質代謝異常のリスクの2つ以上の集積の有無が有意な説明因子として採択された。腹囲径あるいはそれにより判定される腹部肥満が有意な説明変数として採択されなかった理由としては、高齢者では肥満とは独立した加齢によるインスリン抵抗性の増大やそれに伴うリスクの集積、あるいは加齢に伴い肥満の有無に関わらず高血圧の頻度が増加することなどの影響により、非腹部肥満者でもU-Alb陽性率が増加している可能性が考えられる。高齢者において、腹部肥満の高血圧や糖尿病の発症に対する影響が少なくなることも端野・壮警町データにおいて確認されている<sup>9)</sup>。

また、MetS構成リスク数の増加に伴うU-Alb陽性者頻度の上昇が認められたこと、2つ以上のリスクの集積がU-Alb陽性に対して約2.4倍のリスクであったことから、構成因子である血圧、血糖などの単独の影響に加えて、集積の背景であるインスリン抵抗性の影響も考えられる。Chenらの報告<sup>6)</sup>においても、NHANES IIIのデータからMetSがU-Alb陽性の増加に関連していること、MetSの危険因子増加とともに段階的にU-Alb陽性頻度も増加することが認められており、今回の我々の結果はこの結果を支持するものである。

日本のMetSの診断基準では、糖尿病患者においても

表3 腹囲径, リスク集積と尿中微量アルブミンとの関連

U-Alb 陽性を従属変数として年齢, 性別, S-Cr, T-chol, 喫煙で調整したロジスティック回帰分析により, 臍周囲腹囲径は有意な説明変数として採択されなかったのに対してリスク集積の有無は有意な説明変数として採択された.

	Wald	P-value	Relative Risk	95% C.I.
Age	1.16	0.281	1.04	0.97 ~ 1.13
Sex	0.40	0.526	1.44	0.47 ~ 4.43
S-Cr	0.22	0.638	0.44	0.02 ~ 13.05
Smoking	1.88	0.170	1.96	0.75 ~ 5.13
T-chol	0.11	0.739	1.00	0.99 ~ 1.01
Waist circumference	1.86	0.173	1.03	0.99 ~ 1.07
Accumulation of risks	5.09	0.024	2.40	1.12 ~ 5.15

S-Cr: 血清クレアチニン値, T-chol: 総コレステロール値, accumulation of risks: 血圧高値 (SBP  $\geq$  130 mmHg and/or DBP  $\geq$  85 mmHg), 血糖高値 (FPG  $\geq$  110 mg/dl), 脂質代謝異常 (TG  $\geq$  150 mg/dl and/or HDL-C  $<$  40 mg/dl) のうち2つ以上集積

表4 HOMA-R と尿中微量アルブミン陽性との関連

尿中微量アルブミン陽性を目的変数としたロジスティック回帰分析を行うと, HOMA-R と SBP が有意な説明変数として採択された.

	Wald	P-value	Relative Risk	95% C.I.
Age	0.10	0.755	0.99	0.91 ~ 1.08
Sex	0.53	0.466	1.55	0.48 ~ 5.01
S-Cr	0.04	0.843	0.69	0.02 ~ 27.65
Smoking	0.96	0.327	1.65	0.61 ~ 4.51
T-chol	1.64	0.20	0.99	0.98 ~ 1.01
SBP	8.93	0.003	1.03	1.01 ~ 1.05
HOMA-R	6.11	0.013	1.91	1.14 ~ 3.20

S-Cr: 血清クレアチニン値, T-chol: 総コレステロール値, SBP: 収縮期血圧値

MetSを判定する基準となっているが, 糖尿病患者では細小血管障害としての腎障害を来しやすいこと, 尿中微量アルブミンは糖尿病性腎症の早期マーカーとして知られていることから, 糖尿病単独の影響か MetS の病態であるリスクの集積が影響するのかの判断が難しくなる可能性が考えられたため, 今回の検討では糖尿病患者は除外した. このため, 糖代謝に関しては軽症者のみを含み, また血圧に関しては未治療での重症者を含む対象となったため, 相対的に血圧の影響が強い結果となった. 今回結果には示さなかったが, 高血圧治療ガイドライン2004での重症高血圧に該当する者を除外しても同様の傾向を認めており, また今回の検討において軽度の糖代謝異常の者の中でも HOMA-R が有意な説明因子となっていたことから, 軽症のリスクの集積でも微量アルブミン尿の出現に関与している可能性が示唆された. また今回の対象には約10%に高脂血症の治療者を含んでいた. スタチンには, 微量アルブミン尿・蛋白尿を減少させたとのメタ解析<sup>10)</sup>や腎機能(推定GFR)の低下速度の改善効

果を認め, MetSではむしろ推定GFRを上昇させたとの報告<sup>11)</sup>もある. 今回結果は示していないが, 高脂血症治療の有無で補正しても, MetSやHOMA-R, リスクの集積は微量アルブミン尿の有意な説明因子となっていたことから, 高脂血症薬物治療の有無とは独立してMetSやインスリン抵抗性が関与している可能性が示唆された.

MetSによる腎障害の機序はまだ明らかになっていないが<sup>12)</sup>, これまでにいくつかの機序が考えられている. MetSは当然ながら構成要素として糖尿病や高血圧が含まれており, 糖尿病や高血圧患者における早期腎障害の指標として尿中微量アルブミンが認められることも知られていることから, 構成因子としての高血糖・高血圧による影響が考えられる.

また, 以前よりインスリン抵抗性およびそれに伴う代償性の高インスリン血症が腎障害を引き起こすことが指摘されており, インスリン抵抗性の腎障害進展において高血圧が重大な影響を与えることも報告されている<sup>13)</sup>.



我々はこれまでに MetS とインスリン抵抗性との関連について報告してきた<sup>14)</sup>。また今回の検討でも MetS 群において非 MetS 群と比してインスリン抵抗性の指標である HOMA-R は有意に高値を示しており、さらに U-Alb 陽性を従属変数としたロジスティック回帰分析では HOMA-R が有意な説明変数として採択されたことから、MetS の重要な病態機序の一つであるインスリン抵抗性およびそれに伴う代償性の高インスリン血症が U-Alb 陽性に関与している可能性が考えられた。

インスリン抵抗性および高インスリン血症における腎障害発生機序としては RAA 系の亢進、交感神経の活性化、糸球体内皮細胞への物理的障害など、腎血行動態の変化による影響が知られているが、今回の検討において HOMA-R が SBP と独立して U-Alb 陽性の有意な説明変数として採択されたことから、インスリン抵抗性が高血圧を介した機序とは別の機序で糸球体内皮機能障害を起こしている可能性が考えられた。血圧以外の機序として、内臓脂肪蓄積時に脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインが惹起する慢性炎症反応による腎障害が考えられる。Festa らは、U-Alb を伴う 2 型糖尿病患者と正常者では U-Alb のない群と比べ血中の CRP や fibrinogen などの炎症性物質が増加していること、fibrinogen が U-Alb 出現の有意な説明変数であることを報告している<sup>15)</sup>。Brent らは、腹部肥満に伴うアディポサイトカインの産生亢進が全身性に慢性炎症の病態を引き起こしていると報告している<sup>16)</sup>。また、Wolf らは、アディポサイトカインの一つであるレプチンによるラット糸球体内皮細胞の増殖、線維化、TGF- $\beta$ 1 の産生亢進、またメサンギウム細胞の肥大などを確認し、さらにレプチンを注入したラットの腎で糸球体硬化、蛋白尿の悪化を確認している<sup>17)</sup>。さらに McCarthy らは TNF- $\alpha$  による糸球体におけるアルブミン透過性の亢進において、スーパーオキシドを介する系が関係していると報告している<sup>18)</sup>。

今回の検討より地域一般住民高齢者において、MetS は U-Alb 陽性に対する有意なリスクであり、それを構成するリスクの集積が強く関係していることが示された。MetS は心血管疾患に対するハイリスク状態であることや U-Alb が将来の心血管イベントの予測因子であることから考えても、MetS 患者において個々のリスクのコントロール状況を把握したり、将来のイベント発生を予測したりする上で日常臨床において U-Alb を評価することも重要である可能性が示唆された。また血圧値とは独立してインスリン抵抗性が U-Alb 陽性に関与していたことから、MetS において微量アルブミン尿の予防を考える上では血圧や血糖などの個々のリスクを管理

するだけでなく、インスリン抵抗性への介入も必要であると考えられる。食事療法と運動療法の組み合わせにより、腹部肥満の改善・内臓脂肪を減少させ MetS の是正に加え、個々のリスクに対して薬物治療が必要な症例に関しては、薬剤選択に際してインスリン抵抗性改善作用の有無も重要なポイントとなる可能性があると考えられた。また今回 65 歳以上の高齢対象では軽症リスクの集積がより強く影響することが示されており、高齢者における蛋白尿、腎障害予防には、リスク集積の背景となるインスリン抵抗性を念頭において、血圧、血糖、脂質代謝異常の個々のリスクを早期から管理していくことが重要である可能性が示唆された。

## 文 献

- 1) Takeuchi H, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Ohhata J, Isohe T, et al: Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men: applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III to Japanese men—the Tanno and Sobetsu Study. *Hypertens Res* 2005; 28: 203-208.
- 2) Ford ES: Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28: 1769-1778.
- 3) 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* 2005; 94: 794-809.
- 4) World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its complications, In: Part I; Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Geneva, 1999.
- 5) Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP: Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. *Am J Hypertens* 2003; 16: 952-958.
- 6) Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al: The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-174.
- 7) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
- 8) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al: Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-2653.
- 9) 島本和明: 高齢者における生活習慣病. *日老医誌* 2007; 44 (5): 551-555.
- 10) Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M: Statins for Im-



- proving Renal Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2006-2016.
- 11) Athyros VG, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN, Kakafika AI, Karagiannis A, Papageorgiou AA, et al: Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome. A subgroup analysis of the GREek Atrvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 118-127.
  - 12) Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L: Renal manifestations in the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S81-85.
  - 13) El-Atat FA, Stas SN, McFarlane SL, Sowers JR: The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2816-2827.
  - 14) 竹内 宏, 斎藤重幸, 高木 覚, 大西浩文, 大畑純一, 磯部 健ほか: 日本人男性における Metabolic Syndrome とインスリン抵抗性の検討—端野・壮瞥研究. *糖尿病* 2003; 46: 739-744.
  - 15) Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM: Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Kidney Int* 2000; 58: 1703-1710.
  - 16) Wisse BE: The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2792-2800.
  - 17) Wolf G, Ziyadeh FN: Leptin and renal fibrosis. *Contrib Nephrol* 2006; 151: 175-183.
  - 18) McCarthy ET, Sharma R, Sharma M, Li JZ, Ge XL, Dileepan KN, et al: TNF-alpha increases albumin permeability/neration of superoxide. *J Am Soc Nephrol* of isolated rat glomeruli through the ge 1998; 9: 433-438.

### Relationship of metabolic syndrome and insulin resistance with microalbuminuria in senior citizens of rural communities in Japan—The Tanno and Sobetsu Study—

Tetsuya Tabeya<sup>1)</sup>, Hirofumi Ohnishi<sup>2,3)</sup>, Shigeyuki Saitoh<sup>2)</sup>, Hiroshi Akasaka<sup>2)</sup>, Kaneto Mitsumata<sup>2)</sup>, Mizue Chiba<sup>2)</sup>, Makoto Furugen<sup>2)</sup>, Mitsuru Mori<sup>2)</sup> and Kazuaki Shimamoto<sup>2)</sup>

#### Abstract

**Aim:** We investigated the relationship of metabolic syndrome (MetS) and insulin resistance (IR) with microalbuminuria in senior citizens of rural communities in Japan.

**Method:** The subjects were 338 senior citizens (age 65 or older) who underwent medical examinations in the towns of Tanno and Sobetsu, Hokkaido in 2005. The following participants were excluded: those with missing data, those with type 2 diabetes (fasting plasma glucose  $\geq 126$  mg/dl and/or those who were on medication for diabetes), those who were on medication for hypertension and those with macroalbuminuria (urinary albumin creatinine ratio (ACR)  $\geq 300$  mg/g · Cr). The subjects were divided into two groups according to the Japanese criteria of MetS: a MetS group and a non-MetS group. The percentages of subjects with microalbuminuria (ACR  $\geq 30$  mg/g · Cr) in the two groups were compared. We also investigated the relationship between IR and microalbuminuria using homeostasis model assessment (HOMA-R).

**Result:** The percentage of subjects with microalbuminuria was significantly higher in the MetS group than in the non-MetS group. Multiple logistic regression analysis showed that there was a significant relationship between MetS and microalbuminuria (relative risk: 3.09, 95%CI: 1.18-8.07) and that there was also a significant relationship between HOMA-R and microalbuminuria (relative risk: 1.91, 95%CI: 1.14-3.20).

**Conclusion:** It may be important for prevention of microalbuminuria in patients with MetS not only to manage blood pressure and blood glucose but also to manage IR, which is part of the background of accumulation of these risk factors.

**Key words:** *Metabolic syndrome, Insulin resistance, Microalbuminuria, Tanno and Sobetsu Study, Senior citizens* (Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2008; 45: 302-307)

1) Sapporo Medical University School of Medicine

2) Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

3) Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine