

200937013A

厚生労働科学研究費補助金
地域医療基盤開発推進研究事業

EBM に基づいた健康診査の評価と ガイドライン作成に関する研究

平成 21 年度 総括研究年度終了報告書

主任研究者 新保 卓郎

平成 22 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金

地域医療基盤開発推進研究事業

EBM に基づいた健康診査の評価とガイドライン作成に関する研究

平成 21 年度 総括研究年度終了報告書

主任研究者 新保 卓郎

平成 22 年 5 月

目次

I. 研究班組織	
II. 総括研究年度終了報告	1
EBMに基づいた健康診査の評価とガイドライン作成に関する研究 新保卓郎 国立国際医療センター研究所	
III. 分担研究年度終了報告	
1. 健康診査のガイドライン作成	4
(メタボリックシンドロームを対象としたスクリーニングに関する検討) 新保卓郎 国立国際医療センター研究所	
2. 海外での予防医学に関わるガイドライン作成体制の調査	48
(糖尿病スクリーニングに関する研究:最適な再評価期間) 福井次矢 聖路加国際病院	
3. ガイドライン作成時の合意形成の過程について	
(健診項目の一つとして安静時 12 誘導心電図、あるいは運動負荷心電図を行うことは推奨される かどうかに関する研究) 松井邦彦 熊本大学医学部附属病院	53
4. 健康診査に関わる新たなエビデンスの探索と評価	57
(慎重・体重・BMI(対象疾患:肥満の合併症)のスクリーニングに関する研究) 徳田安春 筑波大学大学院	
5. 健診・保健指導実施体制からの新たなエビデンス創出手法の開発	60
(高血圧スクリーニングにおける最適な再評価期間と測定項目に関する研究) 高橋理 聖路加国際病院 聖ルカ・ライフサイエンス研究所	
6. ガイドラインの普及と一般への EBM 教育の在り方の検討	63
(医療情報の理解・評価の教育ツールの開発に関する研究) 福岡敏雄 (財)倉敷中央病院 総合診療科	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	70
V. 研究成果の刊行物	74

研究班組織

区分	氏名	所属
主任研究者	新保卓郎	国立国際医療センター研究所医療情報解析研究部
分担研究者	福井次矢	聖路加国際病院
	松井邦彦	熊本大学医学部総合臨床研修センター
	徳田安春	筑波大学・水戸協同病院水戸地域医療教育センター
	高橋理	聖路加国際病院（聖ルカ・ライフサイエンス研究所臨床実践研究センター）
	福岡敏雄	倉敷中央病院教育研修部
研究協力者	大出幸子	聖路加国際病院（聖ルカ・ライフサイエンス研究所臨床実践研究センター）
	小俣富美雄	聖路加国際病院（聖ルカ・ライフサイエンス研究所臨床実践研究センター）
	石田也寸志	聖路加国際病院（聖ルカ・ライフサイエンス研究所臨床実践研究センター）
	副島久美子	聖路加国際病院（聖ルカ・ライフサイエンス研究所臨床実践研究センター）
	高橋由光	国立国際医療センター研究所医療情報解析研究部
	酒井未知	国立国際医療センター研究所医療情報解析研究部

厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
研究年度終了報告書

健康診査のガイドライン作成

研究代表者 新保卓郎 国立国際医療センター研究所
医療情報解析研究部 部長

研究要旨

国内では特定健診・特定保健指導が開始されており、これはメタボリックシンドロームを主なスクリーニングの対象としている。しかしメタボリックシンドロームのスクリーニングに関して、UKPDS などでも十分な評価が実施されていない。本年度は、国内外のエビデンスを系統的に評価し、メタボリックシンドロームを対象としたスクリーニングについて考察した。また、心電図、身長・体重などのスクリーニングの意義について検討した。さらに、高血圧、糖尿病に関して、人間ドック受診者を対象とした研究に基づき、適切な健診間隔について検討した。

評価の結果、メタボリックシンドロームのスクリーニング陽性者に対して実施される生活習慣改善指導の効果については、内外から多数の報告があり一定の効果が予想された。しかし、医療対応以外のメタボリックシンドロームと合併症との関連を検討した疫学研究、メタボリックシンドロームの診断基準、スクリーニングの費用対効果、喫煙などの危険因子予防対策との優先順位、等の点が問題になる可能性が考えられた。現時点ではメタボリックシンドロームのスクリーニングについては、利益と負担のバランスを評価するための確定的なエビデンスはそろっておらず、利益と負担のバランスを判断しがたいと考えられた。近年の糖尿病患者の増加に鑑みれば、エビデンスがでるまで待つべきではないという議論もありうる。今後のエビデンスの蓄積が重要と考えられた。また安静時 12 誘導心電図、運動負荷心電図についてもエビデンスはそろっていないと考えられた。身長・体重の測定により肥満者を発見する健診は、BMI30 以上のものに十分な生活習慣改善指導を行うのであれば、推奨できると考えられた。

高血圧の健診間隔については、個人の短期・長期の測定誤差を考慮すると 3 年程度を設定できる可能性が考えられた。また糖尿病では、当初の測定値に応じて 3 年までの健診間隔を考慮できる可能性が考えられた。

A. 研究目的

国内では特定健診・特定保健指導が開始されており、これはメタボリックシンドロームを主なこのようなスクリーニングに関しては、UKPDS などでも十分な評価が実施されていない。今回、国内外のエビデンスを系統的に評価し、メタボリックシンドロームを対象としたスクリーニングについて考察することを目的とした。また、心電図、身長・体重などのスクリ

ーニングの意義について検討した。さらに、高血圧、糖尿病に関して、人間ドック受診者を対象とした研究に基づき、適切な健診間隔について検討した。

B. 研究方法

検討する方法として UKPDS の方法に準じた。作成された草案に関して研究分担者も含め討議を行い、推奨レベルについても考察した。また分担

研究者の松井、徳田らは心電図、身長・体重に関しても同様の手法を用いて検討した。

分担研究者の福井、高橋らは、人間ドックの受診者毎年約 4 万人以上を対象として継時的に経過を追い記録する体制を確立した。これに基づき、高血圧に関しては、個人の長期の誤差と短期の誤差から適当な健診間隔を推定した。また糖尿病に関しては、HbA1c の測定値に応じてその後の糖尿病の罹患を予測することにより、健診間隔について検討した。

(倫理面への配慮)

エビデンスの系統的な評価は、二次情報(連結不可能匿名化された情報のみ)を用いており疫学研究や臨床研究の指針の適応範囲外である。人間ドック受診者の検討では、施設の倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

メタボリックシンドロームのスクリーニング陽性者に対して実施される生活習慣改善指導の効果については、内外から多数の報告があり一定の効果が予想された。しかし、医療対応以外のメタボリックシンドロームと合併症との関連を検討した疫学研究、メタボリックシンドロームの診断基準、スクリーニングの費用対効果、喫煙など他の危険因子予防対策との優先順位、等の点が問題になる可能性が考えられた。現時点ではメタボリックシンドロームのスクリーニングについては、利益と負担のバランスを評価するための確定的なエビデンスはそろっておらず、利益と負担のバランスを判断しがたいと考えられた。近年の糖尿病患者の増加に鑑みれば、エビデンスがでるまで待つべきではないという議論もありうる。今後のエビデンスの蓄積が重要と考えられた。(詳細は分担研究新保の報告に記載)。

安静時 12 誘導心電図、運動負荷心電図についてもエビデンスはそろっていないと考えられた。(詳細は分担研究松井の報告に記載)。身長・体重の測定により肥満者を発見する健診は、BMI30 以上のものに十分な生活習慣改善指導を行うので

あれば、推奨できると考えられた。(詳細は分担研究徳田の報告に記載)。

高血圧の健診間隔については、個人の短期・長期の測定誤差を考慮すると 3 年程度を設定できる可能性が考えられた。(詳細は分担研究福井の報告に記載)。

また糖尿病では、当初の測定値に応じて 3 年までの健診間隔を考慮できる可能性が考えられた。(詳細は分担研究高橋の報告に記載)。

D. 考察

メタボリックシンドロームのスクリーニングに関して必ずしも十分なエビデンスはそろっていないと考えられた。しかし国内では近年、肥満者や糖尿病の増加が顕著である。エビデンスを得ることは容易ではなく、エビデンスがでるまで待つべきではないという議論もありうる。今回、推奨レベルは Ins とし、今後のエビデンスの蓄積に期待することとした。また人間ドック受診者を対象とした検討により、様々な視点から適正な健診間隔について検討できる可能性が示された。従来から健診間隔の検討のためには、シミュレーションモデルを用いて費用効果分析などの方法が知られている。今回、異なる視点から検討できる可能性を示すことができた。

E. 結論

現時点ではメタボリックシンドロームのスクリーニングについては、利益と負担のバランスを評価するための確定的なエビデンスはそろっておらず、利益と負担のバランスを判断しがたいと考えられた。心電図に関しても同様であり、肥満者のスクリーニングに関しては BMI30 以上のものに十分な生活習慣改善指導を行うのであれば、推奨できると考えられた。

高血圧や糖尿病のスクリーニングに関しては、3 年までの健診間隔を設定できる可能性が考えられた。

F. 研究発表

1. 国内学会

なし

2. 国際学会

Takuro Shimbo, Koichi Miyaki, Michi Sakai, Osamu Takahashi, Naoki Ishizuka. Integrated interpretation of kappa with sensitivity and specificity. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes research, 15th Annual International Meeting May 15-19, 2010 (Accepted)

3. 論文

1) 新保卓郎、スクリーニングと疾患の予防、黒川清、福井次矢日本語版監修、ハリソン内科学第3版、メデイカル・サイエンス・インターナ

ショナル、東京、2009、25-28

2) 新保卓郎、第1章 どのようにしてスクリーニングが始まったか、福井次矢、近藤達也、高原亮治 監訳、アンジェラ・ラッフル、ミューア・グレイ 「スクリーニング 健診、その発端から展望まで」 p19-41 同人社、2009年7月

3) 新保卓郎、血糖はどこまで管理すべきか？、JIM 19:502-56、2009

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
研究年度終了報告書

健康診査のガイドライン作成
(メタボリックシンドロームを対象としたスクリーニングに関する検討)

研究代表者 新保卓郎 国立国際医療センター研究所
医療情報解析研究部 部長

研究要旨

国内では特定健診・特定保健指導が開始されており、これはメタボリックシンドロームを主なスクリーニングの対象としている。このようなスクリーニングに関しては、UKPDS などでも十分な評価が実施されていない。今回、国内外のエビデンスを系統的に評価し、メタボリックシンドロームを対象としたスクリーニングについて考察した。検討する方法として UKPDS の方法に準じた。生活習慣改善指導の効果については、内外から多数の報告があり一定の効果が予想された。しかし、医療対応以外のメタボリックシンドロームと合併症との関連を検討した疫学研究、メタボリックシンドロームの診断基準、スクリーニングの費用対効果、喫煙など他の危険因子予防対策との優先順位、等の点が問題になる可能性が考えられた。現時点ではメタボリックシンドロームのスクリーニングについては、利益と負担のバランスを評価するための確定的なエビデンスはそろっておらず、利益と負担のバランスを判断しがたいと考えられた。十分なエビデンスを得ることは容易ではない。近年の糖尿病患者の増加に鑑みれば、エビデンスがでるまで待つべきではないという議論もありうる。今後のエビデンスの蓄積が重要と考えられた。

A. 研究目的

国内では特定健診・特定保健指導が開始されており、これはメタボリックシンドロームを主なスクリーニングの対象としている。このようなスクリーニングに関しては、UKPDS などでも十分な評価が実施されていない。

今回、国内外のエビデンスを系統的に評価し、メタボリックシンドロームを対象としたスクリーニングについて考察することを目的とした。

B. 研究方法

検討する方法として UKPDS の方法に準じた。即ちエビデンスを系統的に検索評価し、重要な論文に関して構造化抄録を作成した。ランダム化比較

試験は存在しておらず、このため analytic framework に基づいたエビデンスの連鎖を考慮した。この analytic framework では特に、有病率、検査の特性（費用や有害事象も含む）、発見された状態を治療する時の効果や有害事象、スクリーニング全体での費用対効果などを考慮した。作成された草案に関して研究分担者も含め討議を行い、推奨レベルについても考察した。

(倫理面への配慮)

二次情報(連結不可能匿名化された情報のみ)を用いており疫学研究や臨床研究の指針の適応範囲外である。

C. 研究結果

(別添資料 1) のように系統的レビューの結

果を要約した。

メタボリックシンドロームを診断することにより、従来よりも軽症の肥満、高血圧、脂質異常症、耐糖能障害の者が、これらの要因の複合があれば保健指導の対象とされる。個々の要因は、医療対応されるべき高血圧、脂質異常症、糖尿病よりも軽症であるが、これらを併せ持つことにより、一つのリスクファクターと同程度のリスクをもつことが想定され介入の対象となる。疫学研究でもメタボリックシンドロームは心血管障害や糖尿病の発症の予測因子であることが示されていた。しかし、このような研究は医療対応される患者を多く含んでいる。これらを除いた時に、新たにメタボリックシンドロームと診断される患者のリスクに関する検討は少ないように見えた。

メタボリックシンドロームの診断に関してもなお議論が多い。合併症のリスクの高い集団を見逃しなく、また過剰診断することなく発見できているのかが問題になり得ると思われた。診断に必須とされる項目の問題、判定閾値の問題などさらなる検討が必要と考えられた。リスク因子の集積はあるが肥満がないためメタボリックシンドロームに該当しないものでも、メタボリックシンドロームと同様の高リスク者となることが報告されていた。メタボリックシンドロームと診断名が賦与されない場合、同様の動機付けがなされ生活習慣改善がなされるかは未知であった。

生活習慣改善指導はメタ分析などで有用であることが示唆されていた。多くは海外の検討であり、重症の肥満者を対象とする研究が多い。しかし国内からも有効性を示す RCT が報告されており、また中間アウトカムなどの改善を示した研究は多い。しかしメタボリックシンドロームの者を対象としたとき、合併症予防効果がどの程度の大きさでありそれが維持されるのかなどは不明であった。心血管障害の予防効果が現れるほど長期の効果が維持されるのかな

ど、未確定である。

有病率が多く、その後の疾病罹患との関連があり、治療の害や負担が小さく効果があるのであれば、間接的とはいえエビデンスの連鎖は繋がる。しかし、介入が保健指導であり害を考慮する必要性は少ないが、有病率が多いため必要となる費用は問題となる。マンパワーなど限られた資源をこの健診に利用すべきかについては、他の健診や保健指導など予防医学的方法との費用対効果の比較検討が重要と考えられる。国内でも、喫煙とメタボリックシンドロームを比べたとき、心血管障害の罹患に及ぼす人口寄与割合は喫煙の方が大きいことも報告されていた。メタボリックシンドロームの健診を考える場合、費用の問題は害と同じように重要な要素と思われた。昨年度の本研究班の活動で費用対効果について予備的な検討を行った。さらに費用などの負担と比べた効果の大きさを評価する必要がある。

上記のような点を考慮し、推奨に関しては「現時点では利益と負担のバランスを評価するための確定的なエビデンスはそろっていない。利益と負担のバランスを判断しがたい。」であり、推奨レベル Ins に相当するかと考えられた。

D. 考察

国内では近年、肥満者や糖尿病の増加が顕著である。エビデンスを得ることは容易ではなく、エビデンスがでるまで待つべきではないという議論もありうる。今回、推奨レベルは Ins とし、今後のエビデンスの蓄積に期待することとした。

E. 結論

メタボリックシンドロームを対象とするスクリーニングに関して UKPDS の方法に準じて系統的レビューを行い、推奨に関して考察した。現時点では利益と負担のバランスを評価する

ための確定的なエビデンスはそろっておらず、利益と負担のバランスを判断しがたいと考えられた。今後も継続的な評価が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 国内学会

なし

2. 国際学会

Takuro Shimbo, Koichi Miyaki, Michi Sakai, Osamu Takahashi, Naoki Ishizuka. Integrated interpretation of kappa with sensitivity and specificity. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes research, 15th Annual International Meeting May 15-19, 2010 (Accepted)

3. 論文

1) 新保卓郎、スクリーニングと疾患の予防、黒川清、福井次矢日本語版監修、ハリソン内科学

第3版、メデイカル・サイエンス・インターナショナル、東京、2009、25-28

2) 新保卓郎、第1章 どのようにしてスクリーニングが始まったか、福井次矢、近藤達也、高原亮治 監訳、アンジェラ・ラッフル、ミューア・グレイ 「スクリーニング 健診、その発端から展望まで」 p19-41 同人社、2009年7月

3) 新保卓郎、血糖はどこまで管理すべきか？、JIM 19:502-56、2009

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

(添付資料1)

メタボリックシンドローム

健診でメタボリックシンドロームを発見し、その後の生活習慣改善プログラムなどにより、心血管障害や糖尿病の予防をはかることが推奨されるか？

推奨：Ins

現時点では利益と負担のバランスを評価するための確定的なエビデンスはそろっていない。利益と負担のバランスを判断しがたい。

*高血圧や糖尿病はメタボリックシンドローム診断の除外規定ではない。そのため、これらの疾患があってもメタボリックシンドロームと診断される。しかしこれらの疾患では治療、即ち医療としての対応が必要である。本項では医療対応が必要な段階ではないが、リスク因子の複合した高リスク者としてメタボリックシンドロームを有する者を発見し、保健指導の対象とすることの意義について検討した。

*肥満、高血圧、脂質異常症、糖尿病などについては、別途個別に検討した。

1. 背景

国内での糖尿病患者の増加が報告されている。国民健康・栄養調査では、糖尿病の患者数 820 万人、予備群 1050 万人、合計で 1870 万人といわれており、その対策が求められている [1]。近年メタボリックシンドロームの概念が導入され、心血管障害や糖尿病の危険因子として注目されてきた。また近年、生活習慣改善のための行動療法的アプローチは進歩し、有効性を示唆する報告が相継いだ。国内ではメタボリックシンドロームに重点をおいた特定健診・特定保健指導が平成 20 年度より始まっており、その有効性にも関心が集まっている。

2. 健診項目の考察に必要な要因

1) 疫学（一般無症候集団における有病率など）

メタボリックシンドロームの定義として複数のものが知られてきた [2, 3]。NCEP-ATP III [4] では肥満を診断のための必須要因としていないが、IDF [2] や国内の 8 学会基準 [5] では肥満を必須の要件としてきた。最近、腹囲を必須の基準としない統一基準が関係諸団体の合同で報告された [3]。

この定義により、報告されるメタボリックシンドロームの有病率やその後の保健指導の対象者が変わる可能性がある。また年齢、性別、調査対象地域により有病率は異なる [6-10]。平成 18 年国民・栄養調査によれば 40-74 歳でメタボリックシンドロームが強く疑われるものは、男性 24.4%、女性 21.1%であった [1]。この調査では、内服治療などが実施され既に医療対応されているメタボリックシンドローム（医療対応メタボリックシンドローム）を含んだ有病率が報告されている。

このようなメタボリックシンドロームと重要なアウトカム、即ち心血管疾患、糖尿病との関連は広く検討されてきた。海外からもメタボリックシンドロームが有る場合、心血管疾患による死亡のハザード比は多要因を調整しても 1.49~4.65 と報告されている [11-13]。また国内でも、心血管疾患発症のハザード比は 1.12~21.70 [6, 8, 14-17]、糖尿病発症のハザード比は 10.29 [14,

18]など重要なアウトカムとの関連が報告されている。ただし、これら内外の報告は既に薬物治療が実施されている高血圧や糖尿病などを含んでいるものが多い。メタボリックシンドロームを対象とした健診の評価を考慮するとき、既に高リスク者として医療対応されているメタボリックシンドロームのみではなく、むしろより軽症ながらも高血圧、脂質異常症、耐糖能障害の複合としてのメタボリックシンドロームが問題となる。薬物療法が必要な程度ではないがメタボリックシンドロームである者の、心血管障害や糖尿病発症のリスクが問題となる。Scuteri 報告 [19]や国内の端野からの報告の Discussion 部分で薬剤療法者を受けている者を除いてもメタボリックシンドロームはリスクとなることが記載されている [6]が、このような報告は少ない。

2) 検査特性（感度、特異度などは良好か？）

定義なので感度、特異度は良好であるが、むしろその定義に基づいて診断したときにどの程度将来の合併症と関連しているか、治療的介入の効果が最も高い集団を発見しているかが問題となる。疫学調査の結果からは、リスクの高い者を判定しているように見える。しかし現状の診断方法（判定項目と判定閾値）で、治療的介入の有効な集団を発見し定義できているとしても、最良の方法かは議論の余地がある。このような集団を見逃しなく、また過剰診断することなく発見できているのであろうか。以下のような点が問題になりうる。

1-2-0) リスク予測ツールとして最良か？

1-2-1) 腹囲や肥満を必須とすべきか？

1-2-2) 腹囲基準は妥当か？

1-2-3) 診断の再現性はよいのか？

これらの問題が検討され解決される中で、将来の合併症発症リスクが高く介入効果の高い集団をより効率的に選択できるようになる可能性がある。

1-2-0) リスク予測ツールとして最良か？

メタボリックシンドロームが将来の心血管疾患の発生を予測できるとして、現在の診断基準が最良かどうかは議論の余地がある。日本での診断基準は腹囲を修正した場合、他の基準より虚血性の脳血管障害との関連が高いとの報告がある [20]。一方海外では、フラミンガムリスクスコアのほうが予測という点ではよいという報告もある [21]。このようなスコアでは LDL や喫煙も考慮されており、予測性能が高いことは理解できる。国内からの報告では、フラミンガムリスクスコアの ROC 曲線下面積 0.71、感度 59%、特異度 74%との報告があるが [22]、なお少なくともメタボリックシンドロームとの比較はされていない。

1-2-1) 腹囲や肥満を必須とすべきか？

診断基準や判定閾値を論じるとき、病態生理学的な観点、リスクとの関連、治療効果との関連といった観点がありうる。肥満を必須とするのは病態生理学的な観点と考えられる。厚生労働省「標準的な健診・保健指導プログラム」では、積極的支援の対象を考慮する条件として、肥満が必須とされている点での問題が指摘されてきた。

国内からも、メタボリックシンドロームを構成する因子が増えるに伴い、非肥満者でも肥満者と同様の心血管死のリスクがあることが示され、人口寄与危険割合はむしろ非肥満者で大きいことが示されている [16]。津金班報告では、非肥満でも肥満者と同様のリスクの大きさであり、非肥満者を除外しないことの重要性が示唆されている。また門脇班中間報告でも、肥満のイベント

発症に対する ROC 曲線は対角線に近いことが報告されている。異なる診断基準を用いることによって、異なる集団が選択され、治療的介入への反応性も異なる可能性がある。食事や運動を中心とした特定保健指導の効果が肥満者と非肥満者で同様かは検討されるべきである。メタボリックシンドロームの統一基準では腹囲や肥満は有用であるとしつつも必須項目とはしていない [3]。

1-2-2) 腹囲基準は妥当か？

「保健指導への活用を前提としたメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出のための横断・縦断研究」(門脇班) では、全国の 12 コホートの患者データをプールした研究である。リスクファクター 2 個以上の集積を判別するための ROC 曲線のカットオフ値として男性 84 cm、女性 81 cm 前後と女性で男性よりも低値を示した。IDF もアジア人向けには男性 90cm 以上、女性 80cm 以上と異なる腹囲基準を報告している [2]。

ROC 曲線に基づいた診断閾値の決定は、本来偽陽性と偽陰性に関する価値付けが反映されるべきであり、感度と特異度が同水準になることを求めるものではない。女性の 90cm 基準は男性に比較して低感度・高特異度であり、心血管障害の罹患率の低い女性では高特異度が合理的である可能性は残る。

1-2-3)

メタボリックシンドロームの診断における精度の問題はあまり議論されることがない。しかし、体重(腹囲)、血圧などでは脂質、血糖と同様に日差変動の大きいことが予想される。高血圧を診断するための血圧測定は本来、1 回の受診での 2 回測定、複数日測定が高血圧ガイドラインで示唆されている。メタボリックシンドロームの診断では、この部分の議論はあまりされていないが、再現性が悪ければリスク状態に関する予測性能が悪化することが考えられる。

3) 検査のリスク、費用などの負担

メタボリックシンドロームの検査やその後の判定に関する費用は小さいと考えられる。しかし保健指導という介入段階での費用が軽視できず、健診プログラム全体での費用は大きくなることは予想される。

4) 精査のリスク、費用などの負担

メタボリックシンドロームと診断された者に対して保健指導が実施される。メタボリックシンドロームの診断から保健指導という介入までの間に、合併症の危険性が高い精査は存在しない。しかし保健指導という介入段階での費用が軽視できず、健診プログラム全体での費用は大きくなることは予想される。

5) 発見された疾患を治療する時のアウトカム改善効果

メタ分析で 2 型糖尿病の高危険群に対して、食事療法と運動療法を行う介入は、その後の 2 型糖尿病の罹患を相対危険 0.63 (95%CI 0.49~0.79) で減少させた [23]。このメタ分析には、観察期間が 6 年間と長期の一次研究 [24]、IGT ではなくメタボリックシンドロームを対象とした一次研究 [25]、も含まれていた。QOL に対する検討がされた一次研究はなかった。有害事象に関連して、DPP 研究では筋骨格系の症状が介入群で 728 件、対照群で 639 件であったという。また他のメタ分析でも採用文献は異なるが、IGT での運動・食事療法の 2 型糖尿病発症予防効果として、

ハザード比 0.51 (95%CI 0.44~0.60) と報告している [26]。両方のメタ分析に含まれた研究として国内からは Kosaka らの報告がある。この研究では IGT の男性を対象として頻回の指導に基づいて運動、食事療法を行う介入群の糖尿病発症予防効果が RCT で検討された。4 年間で糖尿病の発症は、対照群 9.3%に対して介入群 3.0%と減少していた [27]。参加した患者の登録時 BMI は両群とも平均 25 以下であり、DPP のような顕著な肥満でなくとも生活習慣改善の効果が大きいことが示された。なお心血管障害の予防効果を検討したものはなかった。

また国内では国保ヘルスマデルアップ事業が各地域で実施され、個別健康支援プログラムの効果が評価された。研究デザインは RCT や地域介入（地域ごとの割り付け）などであり、アウトカム指標は生活習慣や、体重や血圧、生化学検査所見などの中間的なアウトカムである。これらの多くの報告では個別健康支援プログラムにより、中間的なアウトカムの改善効果が示された [28-30]。また国保ヘルスマデルアップ事業以外でも、強化された指導により 75gOGTT2 時間値の有意な改善を認めた RCT が報告されている [31]。

ある程度の効果があることは予測しうるが、どの程度の効果の大きさは未知である。Kosaka 研究でも IGT 患者を対象としており、メタボリックシンドロームの者で、どの程度の効果がでるかは特に国内では不明である。効果の大きさが不明であれば、費用効果性を予測することができない。

3. 健診の直接のアウトカム改善効果を検討した研究

1) 介入研究・観察研究

メタボリックシンドロームを発見し、生活習慣改善プログラムにより、アウトカムの改善を図ることを直接検討した介入研究や観察研究は検索されなかった。

2) 費用効果分析

メタボリックシンドロームを発見するための健康診査や、生活習慣改善プログラムには大きな費用がかかることが予想される。これらのプログラムによりアウトカム改善を図ることの効果が、それに必要な費用にみあうかどうかの評価は重要である。

海外からはスクリーニングにより糖尿病の高リスク群を発見し、生活習慣改善プログラムなどにより糖尿病予防を図る場合の費用対効果が報告されている。これらの複数の研究結果は必ずしも一致していない。このようなスクリーニングの費用対効果が不良であるとするもの [32, 33]、また良好であるとするものが報告されている [34, 35]。良好であるとするものでも、全住民を対象とするものではなく、有る程度リスクの高いものを対象として実施し IGT や IFG を発見して介入を行う場合の費用対効果を検討している。これらの研究結果を、国内で一般の無症候の対象者全員に健診を行う場合に当てはめるのは、注意が必要であろう。

国内ではこれらの評価はなお不十分である。国保ヘルスマデルアップ事業での個別健康支援プログラムを実施した場合のレセプトでの費用の変化などが報告されている [36-38]。全国 17 自治体からの 31 プログラムを要約すると、健康増進プログラムが実施された介入群では対照群と比べて平均 6,697 円、外来費、薬剤費が高値になったという [38]。長期的な変化がさらに検討される必要がある。またプログラムそのものに必要であった費用は記載されていない。

4. 推奨レベル設定に関する考察

メタボリックシンドロームを診断することにより、従来よりも軽症の肥満、高血圧、脂質異常症、耐糖能障害の者が、これらの要因の複合があれば保健指導の対象とされる。個々の要因は、医療対応されるべき高血圧、脂質異常症、糖尿病よりも軽症であるが、これらを併せ持つことにより、一つのリスクファクターと同程度リスクをもつことが想定され介入の対象となる。疫学研究でもメタボリックシンドロームは心血管障害や糖尿病の発症の予測因子であることが示されている。しかし、このような研究は医療対応される患者を多く含んでいる。これらを除いた時に、新たにメタボリックシンドロームと診断される患者のリスクに関する検討は少ないように見える。

メタボリックシンドロームの診断に関してもなお議論が多い。合併症のリスクの高い集団を見逃しなく、また過剰診断することなく発見できているのであろうか。診断に必須とされる項目の問題、判定閾値の問題などさらなる検討が必要である。リスク因子の集積はあるが肥満がないためメタボリックシンドロームに該当しないものでも、メタボリックシンドロームと同様の高リスク者となりうる。メタボリックシンドロームと診断名が賦与されない場合、同様の動機付けがなされ生活習慣改善がなされるかは未知である。

生活習慣改善指導はメタ分析などで有用であることが示唆されている。多くは海外の検討であり、重症の肥満者を対象とする研究が多い。しかし国内からも有効性を示す RCT が報告されており、また中間アウトカムなどの改善を示した研究は多い。しかしメタボリックシンドロームの者を対象としたとき、合併症予防効果がどの程度の大きさでありそれが維持されるのかなどは不明である。心血管障害の予防効果が現れるほど長期の効果が維持されるのかなど、未確定である。

有病率が多く、その後の疾病罹患との関連があり、治療の害や負担が小さく効果があるのであれば、間接的とはいえエビデンスの連鎖は繋がる。しかし、介入が保健指導であり害を考慮する必要性は少ないが、有病率が多いため必要となる費用は問題となる。マンパワーなど限られた資源をこの健診に利用すべきかについては、他の健診や保健指導など予防医学的方法との費用対効果の比較検討が重要と考えられる。国内でも、喫煙とメタボリックシンドロームを比べたとき、心血管障害の罹患に及ぼす人口寄与割合は喫煙の方が大きいことも報告されている [39]。メタボリックシンドロームの健診を考える場合、費用の問題は害と同じように重要な要素と思われる。現時点では、費用などの負担と比べた効果の大きさが評価しがたい。

国内では近年、肥満者や糖尿病の増加が顕著である。エビデンスを得ることは容易ではなく、エビデンスがでるまで待つべきではないという議論もありうる。本稿では、推奨レベルは Ins とし、今後のエビデンスの蓄積に期待することとした。

5. 備考

IGT を対象にした場合、生活習慣改善プログラムにより糖尿病の発症予防効果がある。メタボリックシンドロームの者を対象にした時に同様の効果がでるか検討されることが望ましい。推奨レベルが B 以上にあがるためには、健診で発見されたメタボリックシンドロームで医療対応にならないレベルのものを生活習慣改善プログラムの対象とした RCT もしくはコホート研究が実施さ

れ、長期間の観察により耐糖能諸害、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、心血管障害、糖尿病の減少効果が検討されることが望ましいであろう。また、その費用効果性も確認されるべきである。

一人の患者を前にした場合でも、また政策レベルの決定でも、メタボリックシンドローム対策と、がん対策、喫煙対策などとの間に優先順位をつける必要がある場合、十分な考慮が必要であろう。

メタボリックシンドロームを発見するための健診を対策型健診として実施している国はないと思われる。USPSTF のガイドラインでも、高血圧、脂質異常症、糖尿病など個別のリスク要因に関する推奨レベルの記載はあるが、メタボリックシンドロームに関する記述はなお発表されていない。

6. 参考文献

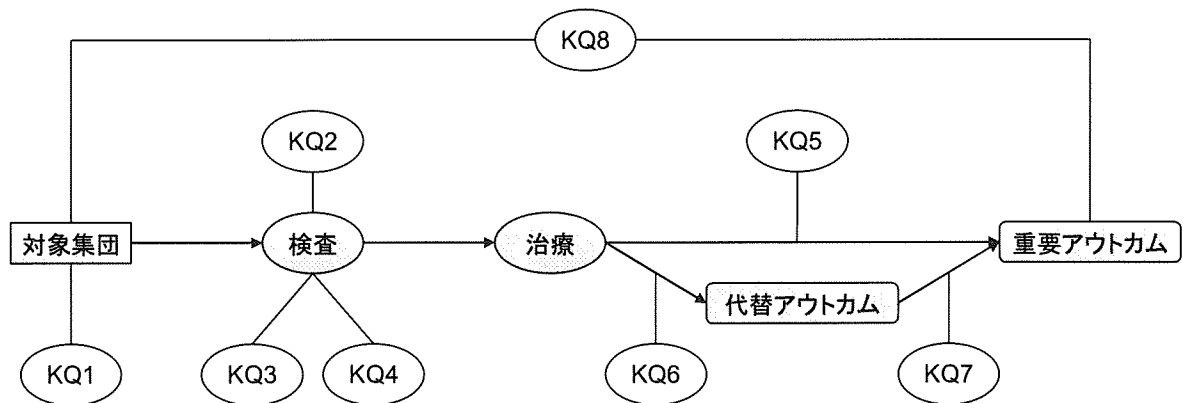
1. 健康局総務課生活習慣病対策室. 平成 18 年国民健康・栄養調査の概要. <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/04/h0430-2.html>.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and international association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-5.
4. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-8.
5. 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. *日内会誌*;94:794-809
6. Takeuchi H, Saitoh S, Takagi S, 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;28:203-8.
7. Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb*. 2006;13:202-8.
8. Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, et al. Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke*.

- 2007;38:2063-9.
9. Morimoto A, Nishimura R, Suzuki N, et al. Low prevalence of metabolic syndrome and its components in rural Japan. *Tohoku J Exp Med.* 2008;216:69-75.
 10. Urashima M Wt, Fukumoto T, Joki M, Maeda T, Hashimoto H, Oda s. Prevalence of metabolic syndrome in a 22,892 Japanese population and its association with life style. *JMAJ.* 2005;48:441-450.
 11. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama.* 2002;288:2709-16.
 12. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation.* 2004;110:1251-7.
 13. Eberly LE, Prineas R, Cohen JD, et al. Metabolic syndrome: risk factor distribution and 18-year mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care.* 2006;29:123-30.
 14. Nakanishi N, Takatorige T, Fukuda H, et al. Components of the metabolic syndrome as predictors of cardiovascular disease and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;64:59-70.
 15. Iso H, Sato S, Kitamura A, et al. Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke.* 2007;38:1744-51.
 16. Irie F, Iso H, Noda H, et al. Associations between metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease in Japanese general population, findings on overweight and non-overweight individuals. Ibaraki Prefectural Health Study. *Circ J.* 2009;73:1635-42.
 17. Niwa Y, Ishikawa S, Gotoh T, Kayaba K, Nakamura Y, Kajii E. Association between stroke and metabolic syndrome in a Japanese population: Jichi Medical School (JMS) Cohort Study. *J Epidemiol;*20:62-9.
 18. Nakanishi N, Kashiwakura Y, Nishina K, Matsuo Y, Takatorige T, Suzuki K. Metabolic syndrome and risk of isolated ST-T abnormalities and type 2 diabetes in Japanese male office workers. *Ind Health.* 2005;43:269-76.
 19. Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH, Lakatta EG. The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care.* 2005;28:882-7.
 20. Hata J, Doi Y, Ninomiya T, et al. The effect of metabolic syndrome defined by various criteria on the development of ischemic stroke subtypes in a general Japanese population. *Atherosclerosis.* 2009.
 21. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2005;165:2644-50.
 22. Suka M, Sugimori H, Yoshida K. Application of the updated Framingham risk score to

- Japanese men. *Hypertens Res.* 2001;24:685-9.
23. Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G, Roque IFM, Richter B, Mauricio D. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD003054.
 24. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1997;20:537-44.
 25. Bo S, Ciccone G, Baldi C, et al. Effectiveness of a lifestyle intervention on metabolic syndrome. A randomized controlled trial. *J Gen Intern Med.* 2007;22:1695-703.
 26. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2007;334:299.
 27. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;67:152-62.
 28. 三浦克之、茗荷谷弘子、角谷佳恵、林真紀、本谷雅美、葛巻美紀、米田みちる、三井外喜和、西条旨子、森河裕子、中西由美子、中島素子、中川秀昭. 血圧低下のための個別健康支援プログラムの効果に関する非無作為化試験(石川県小松市における国保ヘルスアップモデル事業). *日本公衛誌.* 2006;53:533-542.
 29. 鈴木清美、小堀悦孝、相馬純子、小野田愛、斎藤義信、尾形珠恵、李廷秀、森克美、川久保清. 藤沢市における個別健康支援プログラムの有効性の検討. *厚生の指標.* 2006;53:12-18.
 30. 神山吉輝、小出昭太郎、川口毅、青木啓子. 保健師の支援による高齢者の食生活饒辺かおよび医療費推移との関連. *厚生の指標.* 2007;54:21-31
 31. Watanabe M, Yamaoka K, Yokotsuka M, Tango T. Randomized controlled trial of a new dietary education program to prevent type 2 diabetes in a high-risk group of Japanese male workers. *Diabetes Care.* 2003;26:3209-14.
 32. Eddy DM, Schlessinger L, Kahn R. Clinical outcomes and cost-effectiveness of strategies for managing people at high risk for diabetes. *Ann Intern Med.* 2005;143:251-64.
 33. Icks A, Rathmann W, Haastert B, et al. Clinical and cost-effectiveness of primary prevention of Type 2 diabetes in a 'real world' routine healthcare setting: model based on the KORA Survey 2000. *Diabet Med.* 2007;24:473-80.
 34. Hoerger TJ, Hicks KA, Sorensen SW, et al. Cost-effectiveness of screening for pre-diabetes among overweight and obese U.S. adults. *Diabetes Care.* 2007;30:2874-9.
 35. Gillies CL, Lambert PC, Abrams KR, et al. Different strategies for screening and prevention of type 2 diabetes in adults: cost effectiveness analysis. *Bmj.* 2008;336:1180-5.
 36. 岡山明、高橋ヤエ、西信雄、坂田清美. 個別健康支援プログラムの医療経済評価に関する研究(岩手県矢巾町における検討). *日本医事新報.* 2005:22-28.
 37. 小川裕、安村誠司. 医療費からみた国保ヘルスアップモデル事業の評価. *厚生の指標.*

- 2007;54:13-20.
38. Okamoto E. Do individualized health promotional programs reduce health care expenditure? A systematic review of controlled trials in the "Health-Up" model projects of the National Health Insurance. *日本公衛誌*. 2008;55:822-9.
 39. Higashiyama A, Okamura T, Ono Y, Watanabe M, Kokubo Y, Okayama A. Risk of Smoking and Metabolic Syndrome for Incidence of Cardiovascular Disease. *Circ J*. 2009.

(新保卓郎、松井邦彦、福岡敏雄、高橋理、徳田安春、福井次矢)



KQ1：対象疾患の有病率

KQ2：検査の検査特性

KQ3：検査のリスク・費用

KQ4：精査の検査特性・リスク・費用

KQ5：対象疾患治療の重要アウトカム改善効果

KQ6：対象疾患治療の代替アウトカム改善効果

KQ7：代替アウトカム改善と重要アウトカムの関連

KQ8：検査の重要アウトカム改善効果

図：検査のアウトカム改善効果を検討するための analytic framework と key question