

200937013B

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 19～21 年度 総合研究報告書

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 19～21 年度 総合研究報告書

主任研究者 新保 卓郎

平成 22 年 5 月

目次

I. 研究班組織	
II. 総合研究報告	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. 研究分担者総合研究報告	
1. 健康診査のガイドライン作成	7
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	73
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)	76
松井邦彦 熊本大学医学部附属病院	
4. 健康診査に関わる新たなエビデンスの探索と評価 (体重・BMI・メタボリック症候群に関する研究)	82
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 (脂質異常症・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)	85
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 (医療情報の理解・評価の教育ツールの開発に関する研究)	88
福岡敏雄 (財)倉敷中央病院 教育研修部	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	95
V. 研究成果の刊行物	99

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

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

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

(目的)EBMの手法を用いて基本的な健康診査の評価を行い、ガイドラインを作成に資する。我が国では諸外国と異なり健診や人間ドック、画像診断検査が普及している。海外ガイドラインはそのままでは適応できない。このような活動により、効果的・効率的な健診が設定でき、保健指導のエビデンスが整理された形で提示される。

(方法)6件の分担研究を設定した。これを統合してガイドライン作成に資することとした。これらは、1)健康診査の新たなエビデンスの探索と評価、2)海外でのガイドライン作成体制の調査、3)ガイドライン作成時の合意形成手法の開発、4)健康診査に関わる新たなエビデンスの探索と評価、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、情報提供の在り方に関わる検討、である。

(結果)1)3)4)と関連して、複数の健診項目について、USPSTFの方法に基づき評価を実施した。メタボリックシンドロームのスクリーニングに関しては、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。費用対効果分析では、40歳男性では、ICERは443万円/QALYであり、40歳女性ではICERは874万円/QALYであった。感度分析では特に生活習慣改善指導の効果の影響は大きかった。2)と関連して、糖尿病スクリーニングの再評価期間に関する研究を実施した。対象者は、聖路加国際病院附属予防医療センターを健康診断のために4年連続で受診した16,313名であった。平均年齢は50歳（範囲：20歳から92歳）で、53%が男性であった。初年度は、FPG: 99.2mg/dl (SD: 12.7 mg/dl)、HbA1c: 5.4% (SD:0.5)であった。全体のHbA1c平均値の3年間の推移は、徐々に増加傾向であった。3年後に糖尿病になる割合は、初年度HbA1c<5.0の群では、0%、HbA1cが5.0-5.4%の群では、0.04%(95%CI: 0.01-0.11)、HbA1cが5.5-5.9%の群では、1.0%(95%CI: 0.7-1.4)、HbA1cが6.0-6.4%の群では、19%(95%CI: 16-22)であった。HbA1cが6.0%以下の場合、再測定期間は3年以上であってもよいと考えられた。6.0から6.4%の場合、1年以内が望ましいと考えられた。また5)と関連して、脂質検査の短期変動と長期変動を検討し、S/N比は、1年目ではTC: 0.3, LDL: 0.4, HDL: 0.2, TC/LDL: 0.5, LDL/HDL: 0.4であった、3年目ではTC: 0.8, LDL: 0.99, HDL: 0.7, TC/LDL: 1.6, LDL/HDL: 1.5であった。血圧に関してS/N比は、1年目ではSBP: 0.3, DBP: 0.3, PP: 0.1, MAP: 0.4であり3年目ではSBP: 1.0, DBP: 0.8, PP: 0.4, MAP: 0.4であった。これらより、

高脂血症や血圧の健診間隔として3年以上が考慮された。

6)と関連して、MINDS との共同で一般向けの疾患解説、ガイドライン解説を作成し掲載した。

(考察)健康診査の健診項目につき、UKPDSの方法に準じて評価を行った。また人間ドック受診者のデータを利用し、必要なエビデンスを作成できる可能性を示した。これらの健診項目に関してさらに継続的な評価が必要である。

A. 研究目的

がん検診以外の基本的な健康診査のガイドラインは国内では未整備である。早急に情報提供体制が整備される必要がある。本研究では、EBM の手法を用いて基本的な健康診査の評価を行い、ガイドラインを作成に資する。我が国では、諸外国と異なり健診や人間ドック、画像診断検査が普及している。海外ガイドラインはそのままでは適応できない。このような活動により、効果的・効率的な健診が設定できる。保健指導のエビデンスが、整理された形で提示される。

B. 研究方法

6件の分担研究を設定した。これを統合してガイドライン作成に資することとした。

1) 健康診査の新たなエビデンスの探索と評価 (新保、福井、松井、徳田、高橋、福岡)

平成19-20年度では、系統的レビューの実施体制を構築し、平成19-20年度では、血液一般検査、体重、肝機能、うつ状態、心電図などについて草案を作成した。21年度は、メタボリックシンドローム、心電図、身長・体重などについても評価した。この間、血液一般検査とメタボリックシンドロームの健診に関して費用効果分析を実施した。

2) 海外でのガイドライン作成体制の調査 (福井、高橋)

平成19-20年度ではUS Preventive Service Task Force、英国NICEの視察などを行った。平成21年度では、海外のガイドラインなどを参考にしつつ、糖尿病健診での受診感覚に関して、継続的な観察から罹患率を観察し検討した。

3) ガイドライン作成時の合意形成手法の開発 (松井)

平成19-20年度では、Delphi法等について検討した。これらを踏まえ心電図に関して検討した。

4) 健康診査に関わる新たなエビデンスの探索と評価 (徳田)

身長・体重・肥満に関する健診に関してレビューを行った。

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 (高橋、徳田)

平成19-20年度では、聖路加国際病院の人間ドック受診者データから、データベースを作成した。21年度までに高脂血症や高血圧の健診に関して、適正な健診間隔の問題を短期変動・長期変動を考慮した上で検討した。

6) 情報提供の在り方に関わる検討 (福岡、新保)

平成19-20年度では、EBM教育体制を検討した。またダイジェスト版を「健康診査の健診項目の評価」としてMINDSに公開した。さらにMINDSと共同で、一般向けの疾患解説、ガイドライン解説を作成した。

(倫理面への配慮)

エビデンスの系統的なレビューでは、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。健診からのエビデンスを導く研究においては、疫学研究に関する倫理指針など必要な指針に準拠し、倫理委員会の承認を得て実施する。

C. 研究結果

1)3)4):

複数の健診項目について、USPSTF の方法に基づき、評価を実施した。(新保報告、松井報告、徳田報告参照)

血液一般検査の評価として、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。またメタボリックシンドロームに関する健診の評価として、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。

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るべきかについては、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。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。

鉄欠乏性貧血のスクリーニングの費用対効果の評価では、QOLが低下する Hb<9g/dl の鉄欠乏性貧血の有病率は、40歳女性で1.7%と考えた。この女性に対する末梢血検査の ICER は \$13,100/QALY となり、他の一般的な医療技術と比較しても受け入れ可能な範囲内と考えられた。感度分析では年齢を動かして有病率が低下する場合、ICER は \$90,800/QALY と割高になることがあった。

メタボリックシンドロームの健診の費用対効果では、40歳男性では、ICER は 443 万円/QALY であり、40歳女性では ICER は 874 万円/QALY であった。感度分析では医療対応メタボリックシンドロームからの脳血管障害、虚血性心疾患、糖尿病の発生リスク、生活習慣改善指導の効果、効用値、生活習慣改善指導の費用などの変数が結果に影響を与えた。特に生活習慣改善指導の効果の影響は大きく、糖尿病の発生率を 20-60%抑制と幅を持たせて評価したとき、40歳男性では、ICER は 242-1048 万円/QALY であり、40歳女性では 526-1912 万円/QALY となった。

上記のような一連の評価を3年間の活動で実施した。しかし今回の活動では、完成されたガイドラインとするところまでは到達できなかった。メタボリックシンドロームなどでは盛んに検討が行われており、ガイドラインとしての確定が容易ではないことも一因であった。

2) :

19年度、AHRQ では、Dr. Mary Barton, Dr Tess Miller とインタビューを行い、ガイドラインの作成体制や、合意形成過程などについて意見を聴取した。英国 NICE でのガイドライン作成の特徴は、stakeholder がガイドライン作成の初期の段階から参加し助言を与えること、個人ではなく団体であることなどであった。

糖尿病スクリーニングの再評価期間に関する研

究の対象者として4年間連続でフォローアップされたのは聖路加国際病院附属予防医療センターを健康診断のために受診した16,313名であった (follow-up rate: 42%)。平均年齢は50歳(範囲:20歳から92歳)で、約半数(53%)が男性であった。初年度での平均値は、それぞれ、FPG: 99.2mg/dl (SD: 12.7 mg/dl)、HbA1c: 5.4% (SD:0.5) であった。全体の HbA1c 平均値の3年間の推移は、徐々に増加傾向であった。3年後に糖尿病になる割合は、初年度 HbA1c<5.0 の群では、0%、HbA1c が 5.0 - 5.4% の群では、0.04%(95%CI: 0.01 - 0.11)、HbA1c が 5.5 - 5.9% の群では、1.0%(95%CI: 0.7 - 1.4)、HbA1c が 6.0 - 6.4%の群では、19%(95%CI: 16 - 22)であった。

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のため、聖路加人間ドックでのデータの利用につき、倫理委員会に申請し、これを利用可能とした。2005年に聖路加国際病院附属予防医療センターを健康診断のために受診し、脂質異常症治療を行っていない20歳以上の成人40037名を対象とした後ろ向きコホート研究である。2005年から2008年までの4年間追跡調査をした。関連測定値の短期個人内変動と長期的測定値変動を Direct 法を用いて推定した。最適測定期間と最適測定項目については、短期個人内変動 (Noise:N) と長期的測定値変動 (Signal:S) の比、Signal/Noise 比を用いて比較検討した。また同様に高血圧についても検討を行った。4年間連続でフォローアップされたのは15810名であった(42%)。平均年齢は49歳(範囲:21歳から92歳)で、約半数(53%)が男性であった。S/N比は、1年目では TC: 0.3, LDL: 0.4, HDL: 0.2, TC/LDL: 0.5, LDL/HDL: 0.4 であった、3年目では TC: 0.8, LDL: 0.99, HDL: 0.7, TC/LDL: 1.6, LDL/HDL: 1.5 であった。血圧に関して S/N 比は、1年目では SBP: 0.3, DBP: 0.3, PP: 0.1, MAP: 0.4 であり3年目では SBP: 1.0, DBP: 0.8, PP: 0.4, MAP: 0.4 であった。

6):

医療情報を評価するためのツールを作成し、これに関する評価を実施した。またMINDSとの共同で、一般向けの疾患解説、ガイドライン解説を作成し掲載した。

D. 考察

3年間の研究により、いくつかの知見をあげることができた。

1) USPSTF の方法を用いて、血液一般検査、身長・体重、12誘導心電図、メタボリックシンドロームの健診に関して評価を行った。メタボリックシンドロームに関しては確定的なエビデンスはそろっていなかった。メタボリックシンドロームでは、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。

また費用対効果についても検討した。対象者によって、費用対効果が良好な場合、また割高になる場合があった。また感度分析によって結果が異なることがあり、これらの変数に関する疫学調査が重要と考えられた。

2) US Preventive Service Task Force では、各関係機関が十分な議論を経て、系統的にガイドラインが作成されていた。また US Cochrane も含めて、一般の消費者に向けての情報発信に力点が置かれていた。また後ろ向きコホート研究の結果から、健康人の HbA1c 値の上昇率は緩やかであった。HbA1c が 6.5% 以上の場合を糖尿病とした場合は、測定開始時の HbA1c が 6.0% 以下の場合、3年後でも、糖尿病と診断される可能性は 1.0% 以下であったが、6.0% から 6.4% の場合は、約 20% の患者が 6.5% 以上を超えていた。我が国では、HbA1c が 6.0% 以下の場合、再測定期間は 3年以上であってもよいと考えられた。6.0 から 6.4% の場合は、1年以内が望ましいと考えられた。

5) 今回の研究の結果から、1年ごとに脂質異常症関連脂質・血圧を測定した場合、その変動のほとんどが個人内変動によるものであることがわかっ

た。これを基に、健康診断において、高脂血症に対する内服を行っていない対象者に対しては、測定期間は 3 年以上と考えられた。1 年ごとの測定では、過大評価による偽陽性が増加し、必要以上の内服、それによる副作用が増える可能性が示唆された。また血圧に関しても同様に考えられた。

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やその他の健診項目に関して 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。また費用対効果の検討や、測定値の変動に基づく健診間隔の検討などを実施した。これらに関してはなおエビデンスが不十分な点があり、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

酒井未知, 新保卓郎, 高橋由光 メタボリックシンドロームを対象にしたスクリーニングの費用対効果分析. 第 67 回日本公衆衛生学会総会、福岡、2008 年 11 月 - 7 日

2. 国際学会

・ Sakai M, Shimbo T, Takahashi Y COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF SCREENING FOR IRON-DEFICIENCY ANEMIA IN MIDDLE-AGED WOMEN IN JAPAN. ISPOR the 3rd Asia-Pacific meeting, Soul, Korea, 2008

・ Osamu Takahashi, et al. Society for Academic Primary Care Annual Research Meeting, Winchester, UK. 5-6 March, 2009.

・ 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

4) 論文発表： Osamu Takahashi; Andrew J. Farmer; Takuro Shimbo; Tsuguya Fukui; Paul P. Glasziou HbA1c to Detect Diabetes Mellitus in Healthy Adults: When Should We Re-check? Diabetes Care 2010, Epub ahead of print

5) Osamu Takahashi; Paul P. Glasziou; Rafael Perera; Takuro Shimbo; Jiro Suwa; Sonoe Hiramatsu; Tsuguya Fukui Lipid Re-screening: what is the best measure and interval? Heart. 2010 Mar;96(6):448-52. Epub 2009 Jun 14.

6) Osamu Takahashi; Paul P. Glasziou; Rafael Perera; Takuro Shimbo; Jiro Suwa; Sonoe Hiramatsu; Tsuguya Fukui. Blood Pressure Re-screening for Healthy Adults: What is the Best Measure and Interval? (投稿中)

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）
平成 19 年度から 21 年度総合研究報告書

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

（目的）19 年度は、血液一般検査に関して評価を実施した。20 年度は、血液一般検査、またメタボリックシンドロームの健診に関して費用効果分析を実施した。21 年度はメタボリックシンドロームに関して系統的な評価を行う。

（方法）血液一般検査あるいはメタボリックシンドロームの健診に関する評価では、US Preventive Service Task Force の方法に準じ、analytic framework を設定し、これに基づいて、各ステップでのエビデンスを系統的にした。費用対効果を検討する時は、決断分析モデルを作成し、必要な疫学データ、コストデータを用い、1 年の余命の延長あたりに必要な費用を概算した。

（結果）血液一般検査の評価として、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。またメタボリックシンドロームに関する健診の評価として、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。鉄欠乏性貧血のスクリーニングの費用対効果の評価では、QOL が低下する $Hb < 9g/dl$ の鉄欠乏性貧血の有病率は、40 歳女性で 1.7% と考えた。この女性に対する末梢血検査の ICER は \$13,100/QALY となり、他の一般的な医療技術と比較しても受け入れ可能な範囲内と考えられた。感度分析では年令を動かして有病率が低下する場合、ICER は \$90,800/QALY と割高になることがあった。

メタボリックシンドロームの健診の費用対効果では、40 歳男性では、ICER は 443 万円/QALY であり、40 歳女性では ICER は 874 万円/QALY であった。感度分析では医療対応メタボリックシンドロームからの脳血管障害、虚血性心疾患、糖尿病の発生リスク、生活習慣改善指導の効果、効用値、生活習慣改善指導の費用などの変数が結果に影響を与えた。特に生活習慣改善指導の効果の影響は大きく、糖尿病の発生率を 20-60% 抑制と幅を持たせて評価したとき、40 歳男性では、ICER は 242-1048 万円/QALY であり、40 歳女性では 526-1912 万円 QALY となった。

（考察）USPSTF の方法を用いて、貧血、メタボリックシンドロームの健診、貧

血に関して評価を行った。いずれも確定的なエビデンスはそろっていなかった。特にメタボリックシンドロームに関しては、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。

また費用対効果についても検討した。対象者によって、費用対効果が良好な場合、また割高になる場合があった。また感度分析によって結果が異なることがあり、これらの変数に関する疫学調査が重要と考えられた。

A. 研究目的

健診項目に関するガイドラインを作成のためのフォーマットを定める必要がある。このため 19 年度は、血液一般検査に関して評価を実施した。20 年度は、血液一般検査、またメタボリックシンドロームの健診に関して費用効果分析を実施した。21 年度はメタボリックシンドロームに関して体系的な評価を行った。

B. 研究方法

血液一般検査あるいはメタボリックシンドロームの健診に関する評価では、US Preventive Service Task Force の方法に準じ、analytic framework を設定し、これに基づいて、各ステップでのエビデンスを系統的に評価することとした。その上でエビデンスの妥当性と、検査のアウトカムに及ぼす全体的な効果の大きさを評価し、推奨レベルを求める方法を用いた。

費用対効果を検討する時は、決断分析モデルを作成し、必要な疫学データ、コストデータを用い、1 年の余命の延長あたりに必要な費用を概算した。

(倫理面への配慮)

エビデンスの系統的なレビューでは、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。健診からのエビデンスを導く研究においては、疫学研究に関する倫理指針など必要な指針に準拠し、倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

血液一般検査の評価として、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。またメタボリックシンドロームに関する健診の評価として、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

鉄欠乏性貧血のスクリーニングの費用対効果の評価では、QOL が低下する Hb<9g/dl の鉄欠乏性貧血の有病率は、40 歳女性で 1.7% と考えた。基本的な分析ではこの女性に対する末梢血検査の ICER は \$13,100/QALY となり、他の一般的な医療技術と比較しても受け入れ可能な範囲内と考えられた。感度分析では年齢を動かして有病率が低下する場合、ICER は \$90,800/QALY と割高になることがあった。Probabilistic sensitivity analysis でも 40 歳女性に対しては simulation の 70% 以上において、ICER は \$20,000/QALY 以下であった。

メタボリックシンドロームの健診の費用対効果では、40歳男性では、ICERは443万円/QALYであり、40歳女性ではICERは874万円/QALYであった。感度分析では医療対応メタボリックシンドロームからの脳血管障害、虚血性心疾患、糖尿病の発生リスク、生活習慣改善指導の効果、効用値、生活習慣改善指導の費用などの変数が結果に影響を与えた。特に生活習慣改善指導の効果の影響は大きく、糖尿病の発生率を20-60%抑制と幅を持たせて評価したとき、40歳男性では、ICERは242-1048万円/QALYであり、40歳女性では526-1912万円/QALYとなった。

D. 考察

USPSTFの方法を用いて、貧血、メタボリックシンドロームの健診、貧血に関して評価を行った。いずれも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。特にメタボリックシンドロームに関しては、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。

また費用対効果についても検討した。対象者によって、費用対効果が良好な場合、また割高になる場合があった。また感度分析によって結果が異なることがあり、これらの変数に関する疫学調査が重要と考えられた。

E. 結論

血液一般検査、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。また、費用効果分析を実施した。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

第67回日本公衆衛生学会総会、福岡、2008年11月-7日

酒井未知、新保卓郎、高橋由光 メタボリックシンドロームを対象にしたスクリーニングの費用対効果分析

2.国際学会

・ Sakai M, Shimbo T, Takahashi Y COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF SCREENING FOR IRON-DEFICIENCY ANEMIA IN MIDDLE-AGED WOMEN IN JAPAN. ISPOR the 3rd Asia-Pacific meeting, Soul, Korea, 2008

・ 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

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)

XIV. 血液一般検査 (対象疾患：鉄欠乏性貧血)

症状のない健常成人を対象に、鉄欠乏性貧血を発見する目的で、血液一般検査（赤血球数、ヘモグロビン）を行なうことは推奨されるか？
--

そのような健診項目を実施することが推奨できるともできないとも言えない。有効性を示唆するエビデンスはなく、利益と害の比較ができない。(推奨レベル Ins)
--

なお妊産婦、高齢者、有症状者は、このような考察からは除外されている。

1. 健診項目の考察に必要な要因

1) 疫学 (一般健常者集団における、無症候者・無治療者の有病率など)

我が国の調査では20歳以上の女性でヘモグロビン12g/dl未満の者は18.7%であり1)、これは欧米諸国と比較して高いと考えられる2)。

2) 検査特性 (感度、特異度などは良好か?)

血液一般検査は元来、貧血診断の gold standard となる基準である。WHOも貧血の定義として、ヘモグロビン値を用いている。この貧血の中に鉄欠乏性貧血がある。このため、強いて鉄欠乏性貧血に対する血液一般検査の感度をあげれば100%となる。

3) 検査のリスク、費用

比較的小さいと考えられる。

4) 精査のリスク、費用

鉄欠乏性貧血の確定のためには、さらに血清鉄飽和度やフェリチンの測定が必要である。通常の検体検査であり、リスクや費用は大きくはないと考えられる。

しかし、鉄欠乏性貧血と診断された場合、出血源の検索が必要である。特に胃、大腸、子宮の悪性腫瘍に関する除外が必要となる。この精査の費用は検体検査よりは大きい。

5) 発見された疾患を治療する時のアウトカム改善効果

鉄欠乏性貧血の治療は鉄剤で行われる。鉄剤による貧血改善効果は明白である。しかしこの貧血改善が患者個人に及ぼす影響についての検討は少ない。複数のランダム化比較試験は、軽度から中等度の貧血患者を鉄剤で治療しても、自覚症状には顕著な変化がみられなかったことを報告している3)-5)。また茶摘労働に従事する女性で鉄剤治療でも作業効率が改善しなかったという報告もある6)。他方、製綿工場に勤務する女性労働者で心拍数など生理的指標が改善したことを報告する研究もある7)。少数の研究であり一般化は困難であるが、貧血治療の効果は就労形態などに影響される可能性はある。

2. 検査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

なし

2) 費用効果分析

なし

3. 推奨レベル設定に関する考察

軽症から中等症の貧血を治療する意義が不明確であることを考えると、これを早期発見するために健診で血液検査を行なうことの意義も不明確と考えられる。最近では臨床研究において quality of life の測定が行なわれるようになってきた。このような今日的な精密な測定に基づいた鉄欠乏性貧血治療の評価も今後検討されるべきであると考えられる。このような研究が行われていない点でエビデンスは poor と考えた。

4. 備考

貧血を発見することが他の疾患の発見に繋がることは日常的に経験される。例えば、大腸癌、胃癌、子宮癌などである。しかし、これらの癌のうち検診目標となる早期癌では、貧血の感度は良好ではないと考えられる。貧血がないからといって、これらの疾患を除外することができない。また、これらの癌には検診のための有効な方法が既に知られている。このため大腸癌、胃癌、子宮癌のスクリーニング目的で血液一般検査を使用するのは適切ではない。

また血液一般検査において、鉄欠乏性貧血以外の疾患も発見の契機となる。例えば、慢性骨髄性白血病、急性白血病、骨髄異形成症候群、血小板増多症などである。しかしながらこれらの疾患の罹患率は小さく、白血病全体でも 40 歳から 70 歳にかけて人口 10 万人あたり 3-20 人である。また早期発見の意義も未確立である。白血球増加は、しばしば精査の対象とされる。血液疾患以外でも喫煙でも白血球増加をきたす。このような白血球増加の精査が必要とされた場合に、対象者に与える影響などについては、殆ど検討されていない。

参考文献

1. 健康栄養情報研究会 国民栄養の現状 平成 14 年度 厚生労働省国民栄養調査結果 2004
2. 内田立身. 日本人女性の貧血 最近の動向とその成因. 臨床血液 2004;45(10):1085-9.
3. Elwood PC, Wood MM. Effect of oral iron therapy on the symptoms of anaemia. Br J Prev Soc Med. 1966;20(4):172-5.
4. Elwood PC, Waters WE, Greene WJ, Sweetnam P, Wood MM. Symptoms and circulating haemoglobin level. J Chronic Dis. 1969;21(9):615-28.
5. Elwood PC, Hughes D. Clinical trial of iron therapy of psychomotor function in anaemic women. Br Med J. 1970;1(717):254-5.

6. Gilgen DD, Mascie-Taylor CG, Rosetta LL. Intestinal helminth infections, anaemia and labour productivity of female tea pluckers in Bangladesh. *Trop Med Int Health*. 2001;6(6):449-57.
7. Li R, Chen X, Yan H, Deurenberg P, Garby L, Hautvast JG. Functional consequences of iron supplementation in iron-deficient female cotton mill workers in Beijing, China. *Am J Clin Nutr*. 1994;59(4):908-13.
8. 厚生労働省がん研究助成金「地域がん登録の精度向上と活用に関する研究」 2002.

(新保卓郎)

血液一般検査に関わる背景情報

WHO は貧血の定義として男性で、13.0g/dl 未満、女性で 12.0g/dl 未満としている [1]。このような貧血の定義は恣意的であったり、正常人の 95%-97.5%を含む範囲として求められている [2]。特に女性の場合は貧血の原因として鉄欠乏性貧血が多くを占めることが予想される。この論説では無症候者に対して鉄欠乏性貧血を発見する目的で行われる血液一般検査の、アウトカム改善効果を検討した。そのための key question は図の通りである。

鉄欠乏性貧血の発見は、ときに消化器癌や子宮癌の発見の契機となる。鉄欠乏性貧血がもし認められれば、これらの病変の可能性について十分な検討が必要である。特に、男性、高齢者、貧血の程度の強い者ではそうである。しかし、これらの癌や特に早期の癌での貧血の感度は必ずしも高くないことが予想される。このため貧血がないからといって、これらの疾患を除外することができない。またこのような疾患に対する癌検診の方法として、エビデンスの確立した方法が別に存在している [3]。このため、血液一般検査の意義として鉄欠乏性貧血を発見することに焦点をあてた。

特定のグループ（妊婦、高齢者、有症状者）は、この論説の考察から除外した。妊婦の貧血は、低出生体重児、早産、周産期死亡との関連が認められている [4 2006]。高齢者では、多様な基礎疾患の有病率が高くなる。また 66 歳以上の高齢者については、貧血の存在が入院や死亡などとの予後と関連のあることが報告されている [5]。有症状者は健診ではなく、医療施設を受診のうえ、症状に対して必要な診断が進められるべきである。このため、妊婦、高齢者、有症状者は考察から除外した。

1. 健診項目の考察に必要な要因

1) 疫学（一般健常者集団における、無症候者・無治療者の有病率など）:KQ1

我が国の調査では、一般健常者集団のヘモグロビン値は、男性では 14.6 ± 1.3 g/dl（平均±標準偏差）、女性では 12.8 ± 1.2 g/dl であり、各年代でのヘモグロビン値の分布は表のようである [6]。20 歳以上の女性全体ではヘモグロビン値 12g/dl 未満の者は 18.7%であり [6, 7]、これは欧米諸国と比較して高いと考えられる [8]。英国では WHO 基準の貧血は、男性の 3%、女性の 8%であった。35 歳から 49 歳の女性に限ると、12%であった [9]。

鉄欠乏性貧血に関していえば、福島県・香川県の 11 歳から 90 歳までの女性 3015 人中、鉄欠乏性貧血（成人女性ではヘモグロビン値 12g/dl 未満）は 8.5%であった [10]。また、さいたま市で健康診査などを受診した女性 9491 名の調査では鉄欠乏性貧血（ヘモグロビン 12g/dl 未満、血清鉄 $60 \mu\text{g/dl}$ 未満）は 11.5%であったという [11]。さらに都内や茨城県で健診受診した女性 13147 名の調査では、40-49 歳では、貧血（ヘモグロビン 12.0g/dl 未満）は 25.8%、小球性貧血は 6.6%であったと報告されている [12]。米国での 20-49 歳女性の鉄欠乏性貧血（ヘモグロビン 12.0g/dl 未満であり鉄欠乏の確認されたもの）は、4-5%と報告されている [13, 14]。鉄欠乏性貧血に関しても我が国の有病率は高いようにみえる。

2) 検査特性（感度、特異度などは良好か？）:KQ2

血液一般検査は元来、貧血診断の gold standard となる基準である。WHO も貧血の定義として、ヘモグロビン値を用いている。この貧血の中に鉄欠乏性貧血がある。このため、強いて鉄欠乏性貧血に対する血液一般検査の感度をあげれば 100%となる。

3) 検査のリスク、費用:KQ3

血液検査のリスクは小さいと考えられる。肘静脈からの採血に伴い、正中神経などの障害や動静脈瘤の事例報告はあるが、発症率などの報告はない。費用の評価は容易ではないが、一応の目安として健康保険点数を用いれば、実施料は 23 点(230 円)とされている。

4) 精査のリスク、費用:KQ4

鉄欠乏性貧血であることの確定診断には、貧血に加えて骨髄の貯蔵鉄減少を確認する必要がある。しかし実際にはフェリチンや鉄飽和度（血清鉄/総鉄結合能 TIBC）が優れており [15]、このような検査で診断される。この血液検査のリスクは上記と同様で小さいと考えられる。費用についても健康保険での実施料は、フェリチン 120 点、鉄飽和度 28 点であり大きくはない。

鉄欠乏性貧血と診断された場合、出血の原因の精査が必要となる。上部・下部消化管、子宮などでの病変の有無を検討する必要がある。このような消化管の検索を行った場合、年齢にもよるが合併症の危険性がある。

5) 発見された疾患を治療する時のアウトカム改善効果:KQ5-8

鉄欠乏性貧血の治療は鉄剤で行われる。鉄剤による貧血改善効果は明白である。しかしこの貧血改善が患者個人のアウトカムに及ぼす影響についての検討は少ない。

そもそも軽症貧血では症状がないかも知れない。スウェーデンからの報告では、ヘモグロビン値 12g/dl 未満の 20 人（平均±標準偏差：11.0±1.0 g/dl）では、貧血のない対象者と比べて倦怠感、頭痛、睡眠状態、活動度などに大きな違いを認めなかった [16]。

複数のランダム化比較試験は、軽症から中等症の貧血患者を鉄剤で治療しても、自覚症状には顕著な変化がみられなかったことを報告している [17-19]。全般的な健康感の改善が鉄剤治療群で多かったという報告もあるが、両群 280 名の検討でも統計的な有意差は認められていない [20]。また茶摘労働に従事する女性で鉄剤治療でも作業効率が改善しなかったという報告もある [21]。他方、製綿工場に勤務する女性労働者を対象とする研究で、鉄剤処方群ではプラセボ群に比較して心拍数など生理的指標が改善したことを報告する研究もある [22]。

ランダム化比較試験ではないが対照群を設定した比較試験では、貧血のある者では作業能力が低下しており、鉄剤による治療で心拍数など生理的指標、運動能力が改善し、また労働作業能力が向上することが示されている [23, 24]。しかしこれらの報告はランダム化比較試験ではなく、対象者の背景が比較群間で同様であるのか不明であるなど研究デザイン上の弱点が多い。また、対象者がゴム製造場や茶摘などに勤務する強度の身体的作業を行う労働者である。貧血治療の効果は就労形態などに影響される可能性があり、我が国の一般的な状況には直ぐには適応しがたい。

最近健康に関連した quality of life (QOL)を妥当性のある尺度で測定することが可能になった。このような QOL 尺度を用いて貧血患者の QOL とその治療によるアウトカム改善効果が検討されることが望ましい。一つの観察研究では、SF-36 を用いて鉄欠乏性貧血患者の QOL が検討された [25]。

鉄欠乏性貧血患者では、「活力」や「全般的健康感」という尺度で QOL の低下が認められ、鉄治療により貧血と QOL が改善された。ただし貧血による QOL の低下と治療によるその改善は、ヘモグロビン 9g/dl 以下の症例に限定されているようにみえる。

服用時の副作用としては消化器症状の頻度が高い。市販薬の添付文書の記載では 3-10% 前後に、悪心、嘔吐、食欲不振が認められる [26]。

鉄欠乏性貧血の原因精査の過程で悪性腫瘍が発見されることがある。特に高齢者、男性、ヘモグロビン低値のものでは注意が必要である。このような血液一般検査が悪性腫瘍発見の契機となることの意義については、悪性腫瘍患者中で貧血によって発見される割合（感度）が大きいのか、また貧血を契機として発見される悪性腫瘍に対する治療効果が十分あるのかなどに依存する。これについて、特に最近の報告は乏しい。胃癌など消化器癌の患者の貧血に関する国内からの報告では、進行胃癌も含めた場合、ヘモグロビン値 10g/dl 未満は 21.6%、Hb12g/dl 未満は 42.7%であった [27]。しかし早期胃癌 22 名のヘモグロビン値は平均 13.9 g/dl であり、健常者群と差がなかったという。さらに大腸癌 38 例のヘモグロビンは平均で 14.4 g/dl であった [27]。このような結果は、貧血を消化器癌の検診手法として用いることは、感度が低く不適切であることを示している。胃癌と鉄欠乏性貧血との関連は昭和 30 年代までにいくつかの報告がある。1029 名の胃癌患者で、赤血球数 400 万以下は 66.4%との報告もあるが、この報告では腹部腫瘍の触知率 90%であり、進行度の高いものを対象としていた [28]。

なお鉄欠乏性貧血の原因精査の過程でどのような病変が発見されたかの報告では、胃癌、結腸癌は 10-18%程度であったとの報告がある [29-31]。しかし、この発見割合はどのような対象集団で検討されたかにより大きく異なる。報告の対象患者は平均年齢 60-63.5 歳、男性比率 39-49%、平均ヘモグロビン 7.8-9.1g/dl、入院患者 27%を含むものがある [30] など、高リスク集団を対象としているように見える。

2. 検査のアウトカム改善効果を検討した研究:KQ8

1) 介入研究・観察研究

なし

2) 費用効果分析

スペインから、20 歳の女性に対して 50 歳まで毎年の血液検査とフェリチンの検査で鉄欠乏性貧血の診断を行った時の費用効果分析が報告されている [32]。貧血を発見するための費用が小さいことが示されているが、貧血の発見に関わる価値付けされておらず、結果を解釈しがたい。

3. 推奨レベル設定に関する考察

我が国では鉄欠乏性貧血の有病率は高く、血液一般検査により、比較的小さな負担でこれを発見できる。しかし、発見された鉄欠乏性貧血を治療する意義に関して不明確なところがある。血液一般検査により軽度から中等度の貧血が重度の貧血に比べて多く発見されるが、軽度から中等度の貧血を治療する意義が不明確にみえる。ヘモグロビン 10g/dl 以上の症例での QOL 改善効果も

十分には示されていない。強度の身体的作業を行う労働者では、治療により労働効率が改善することが示されている。しかし、我が国の状況にそのまま適応できない。このため、無症状の鉄欠乏性貧血を発見するために健診で血液一般検査を行なうことの意義も不明確と考えられる。

鉄欠乏性貧血の QOL に関して、さらに知見が必要である。また重度の貧血を発見して治療することの意義は期待できるが、この点に焦点をあてた費用効果分析も必要と考えられる。さらに、血液一般検査によりどの程度消化管悪性腫瘍や子宮癌などの発見につながるのかについても検討されるべきである。

4. 備考

血液一般検査において、鉄欠乏性貧血以外の血液疾患も発見の契機となる。例えば、慢性骨髄性白血病、急性白血病、骨髄異形成症候群、血小板増多症などである。しかしながらこれらの疾患の罹患率は小さく、白血病全体でも 40 歳から 70 歳にかけて人口 10 万人あたり 3-20 人である [33]。また早期発見の意義もこれらの疾患では未確立である。健診で白血球増加を認めた場合、しばしば精査の対象とされる。血液疾患以外でも喫煙でも白血球増加をきたす。このような白血球増加の精査が必要とされた場合に、対象者に与える影響などについては、なお検討されていない。

(新保卓郎)