

表 3 - ④ 積極的支援の DBP 減少効果

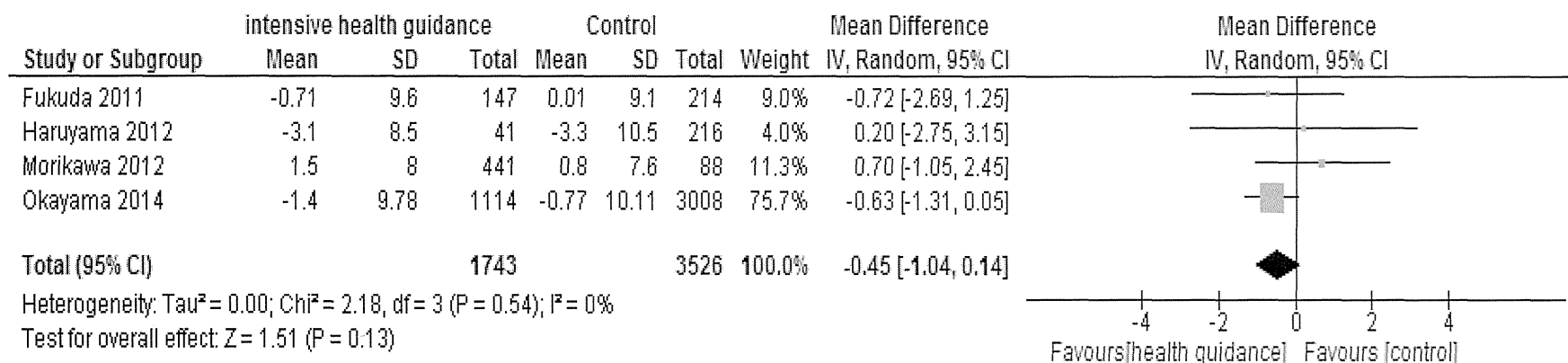


表 3 - ⑤ 積極的支援の TG 減少効果

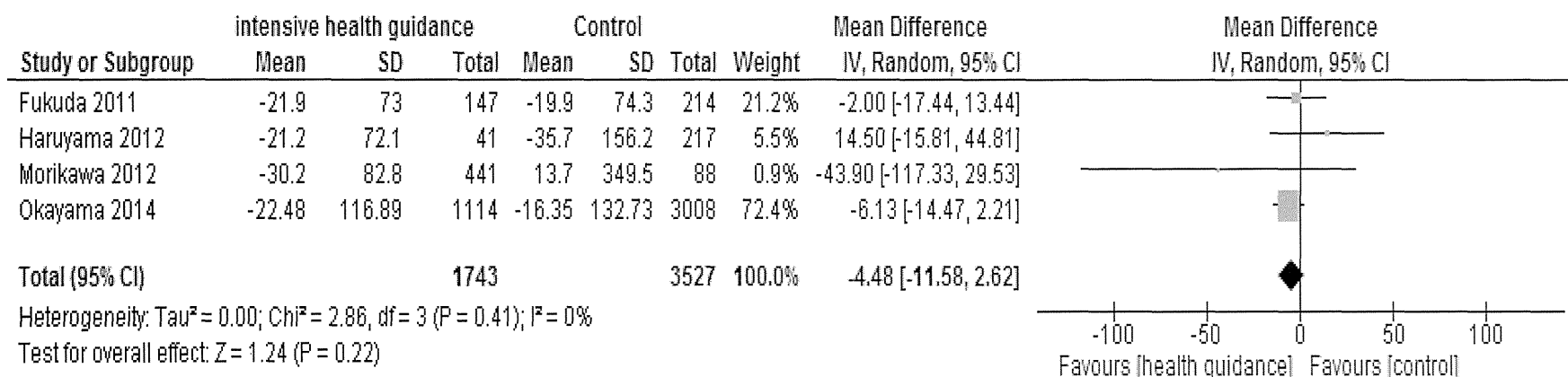
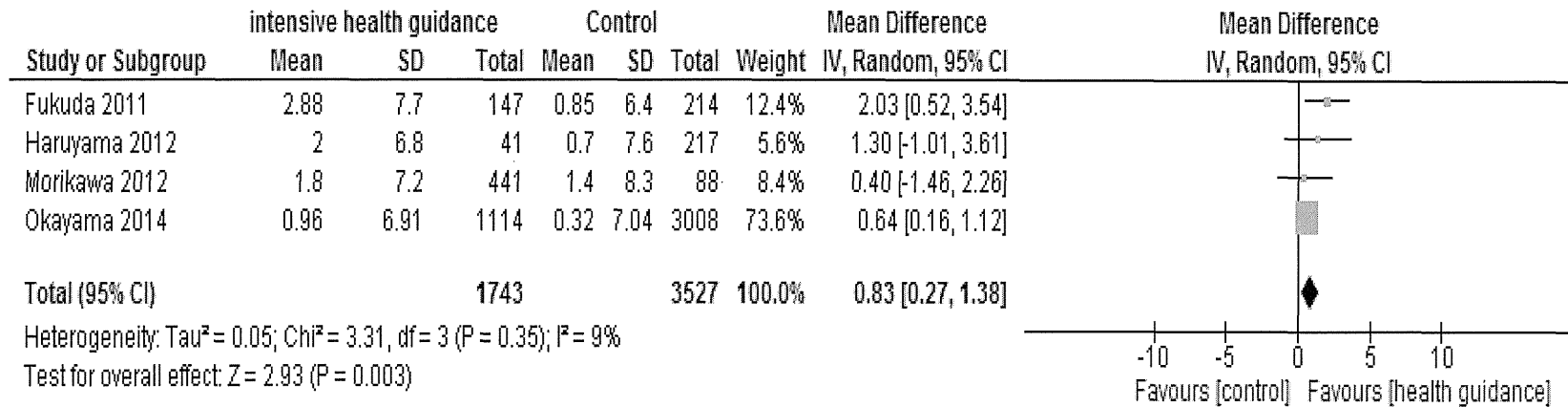


表 3 - ⑥ 積極的支援の HDL 増加効果



21

表 3 - ⑦ 積極的支援の HbA1c 低下効果

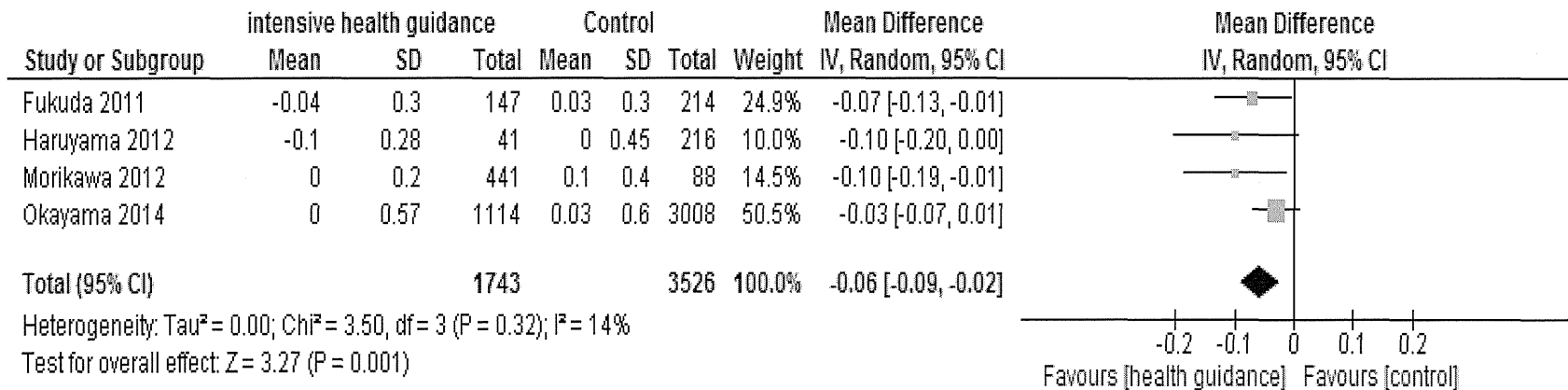


表4 - ① 採用論文(動機づけ支援の効果)の研究デザイン

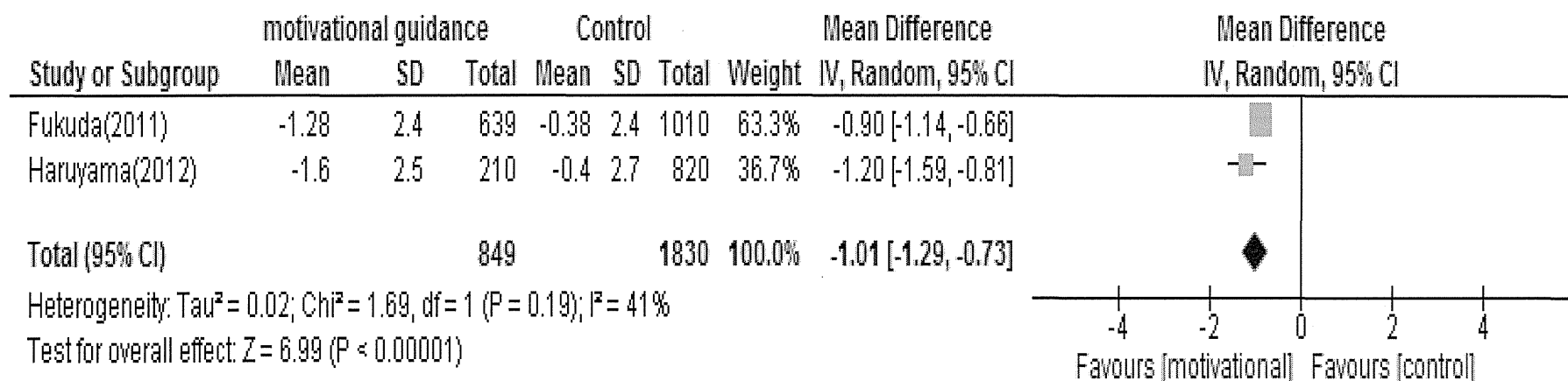
	特定保健指導(動機づけ支援)
対象	動機づけ支援該当者
介入	動機づけ支援
対照	非支援

個別研究		バイアスリスク										非直接性				
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他						
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他バイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ
Haruyama(2012) <sup>8)</sup>	non RCT	-2	-2	-2	-2	0	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0
Fukuda(2011) <sup>4)</sup>	non RCT	-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	-1	0	-1	0	0	-1

コメント

Haruyama(2012)							介入群のうち10名が脱落、平均年齢は有意に低く、体重・腹囲・TG平均値、喫煙率が有意に高値			*性・年齢・ベースラインを調整した共分散分析も施行		市町村国保加入者	S市ヘルスアップ事業で検証した運動・栄養プログラムをベースに初回面接と6か月間の介入		2008-2009年の変化	
Fukuda(2011)										地域、性、年齢、支援レベルをマッチングした対象者を設定		国保加入者	介入内容に関する記載なし		2009-2010年の変化	

表 4 - ② 動機づけ支援の体重減少効果



23

表 4 - ③ 動機づけ支援の SBP 減少効果

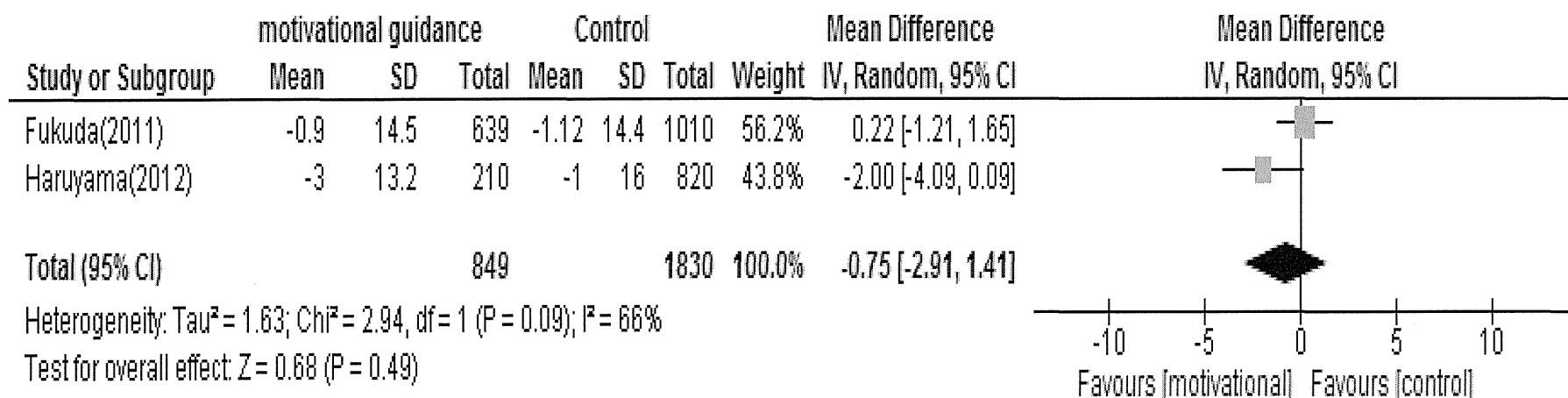
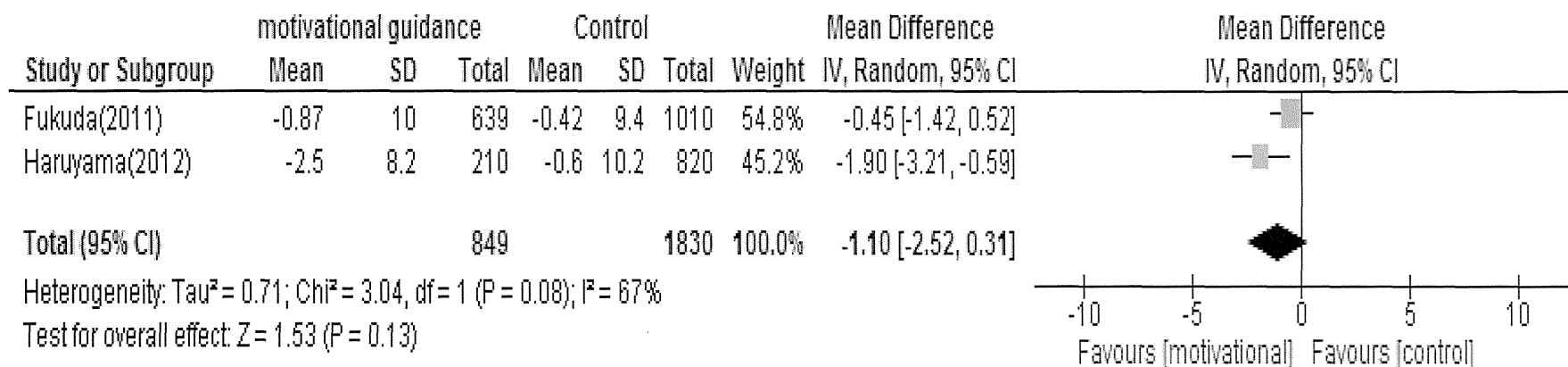


表 4 - ③ 動機づけ支援の DBP 減少効果



24

表 4 - ④ 動機づけ支援の TG 減少効果

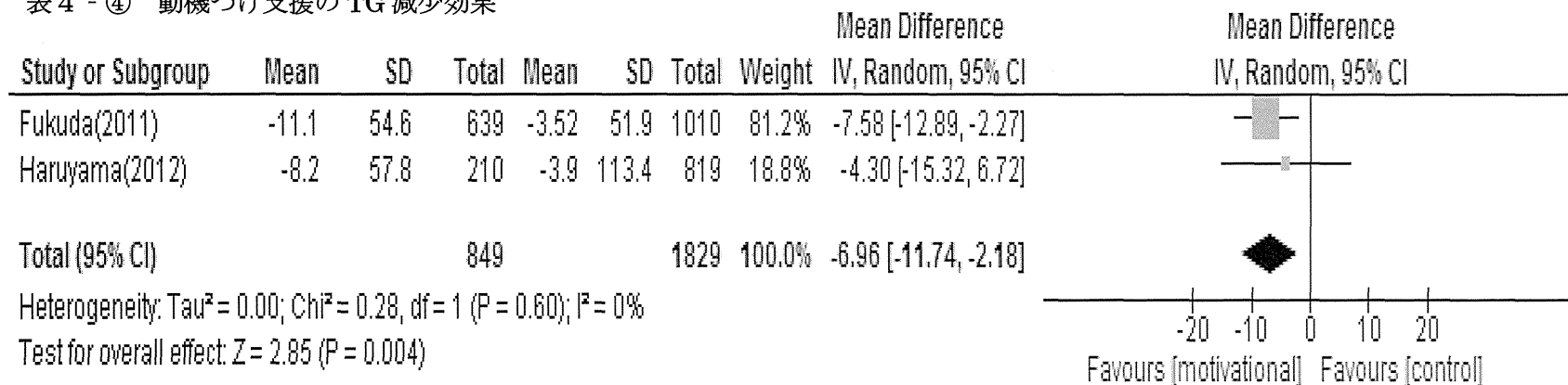
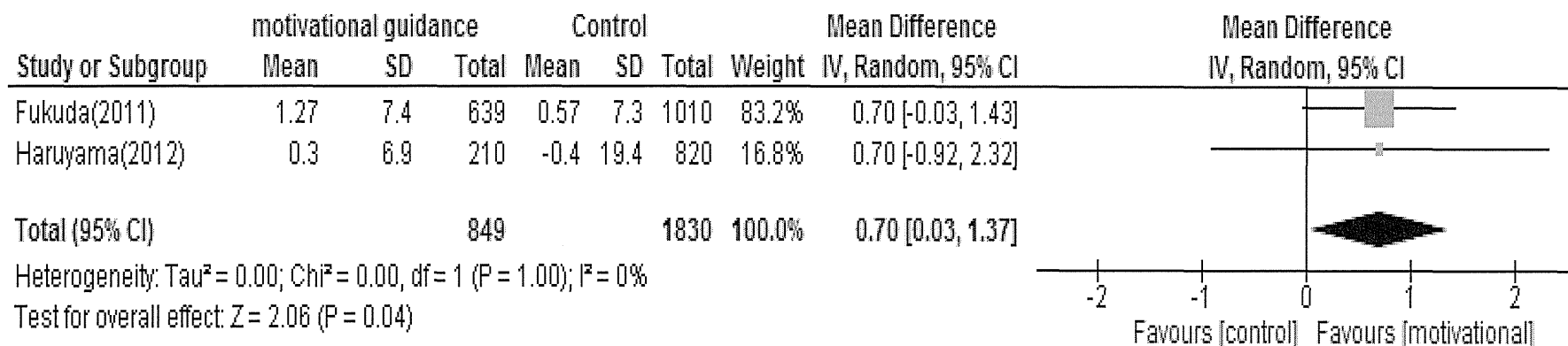
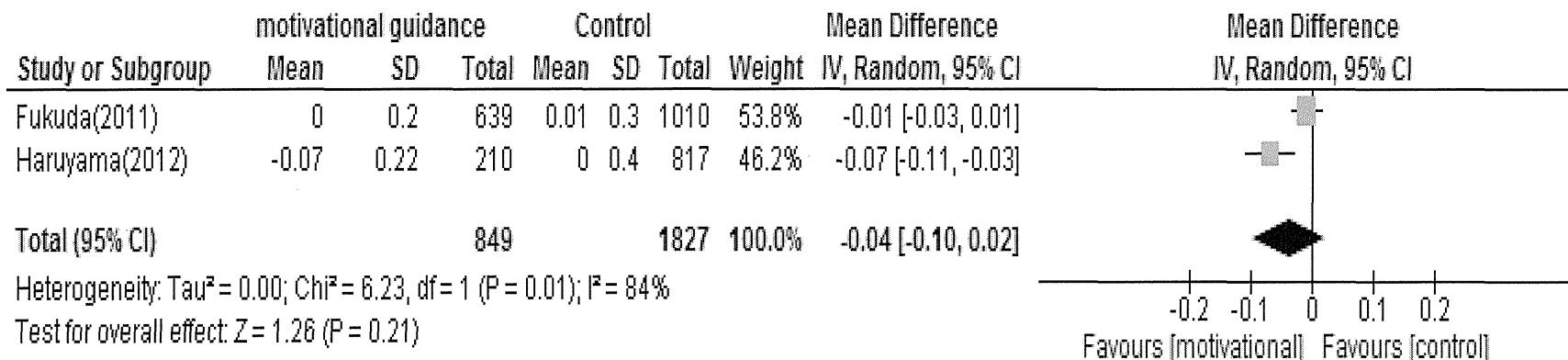


表 4 - ⑤ 動機づけ支援の HDL 増加効果



25

表 4 - ⑥ 動機づけ支援の HbA1c 減少効果



厚生労働科学研究費補助金  
医療費適正化効果のある特定保健指導に関する研究  
分担研究報告書

糖尿病 3 大合併症の主要リスク因子に関するコホート研究のレビュー

分担研究者 三浦 克之（滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門）  
研究協力者 佐藤 敦（滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門）

研究要旨

【目的】特定健診・特定保健指導の医療費適正化効果を検証するため、糖尿病 3 大合併症とその発生要因との関連についての文献レビューを実施した。

【方法】MEDLINE データベース検索およびハンドサーチを実施。前向きコホート研究および、そのメタ解析論文を抽出し選択した。

【結果】糖尿病・高血糖と糖尿病 3 大合併症との関連については、Japan Diabetes Complications Study (JDCS)、沖縄透析研究など計 7 件の論文についてまとめた。血糖状態と合併症リスクに正の関連がみられ、その程度も明らかとなった。末期腎障害（透析導入）とその発生要因についても、沖縄透析研究を中心に計 10 件の論文が選択され、要因として蛋白尿、高血圧、肥満等との関連が報告されていた。

【結論】特に多額医療費発生の原因となる透析導入を中心にその発生要因およびリスクの程度が判明した。国内の論文数が少ないため、特定健診・特定保健指導の効果検証には国外のメタ解析も併せて使用していくことが望ましいと考えられる。

A. 研究目的

特定健診・特定保健指導の医療費適正化効果を検証するにあたり、昨年度は循環器疾患危険因子（血圧、血糖、脂質、肥満、喫煙等）とその発症（死亡）リスクとの関連について、国内から報告されている大規模前向きコホート研究およびそのメタ解析の文献レビューを実施した。

本年度は、糖尿病合併症として多額の医療費発生の原因となる末期腎障害（血液透析導入）を中心に、その発生要因との関連についての国内からの報告を中心に文献レビューを行うことを目的とした。

B. 研究方法

リスク因子を糖尿病、あるいはその他要因とし、アウトカムを糖尿病 3 大合併症または末期腎障害として解析された文献のレビューを実施した。医療費適正化効果の推計に使用するため、各リスク因子が将来の疾患発生にどの程度影響するか示す数値である相対危険 (Relative risk: RR)、オッズ比 (Odds ratio: OR)、あるいはハザード比 (Hazard ratio: HR) のいずれかが記載された論文を MEDLINE にて

検索、収集した。研究デザインは前向きコホート研究あるいはそのメタ解析とした。原則として一般人口集団を対象とした国内の大規模コホート研究およびそのメタ解析の論文を抽出するが、国内の論文数が乏しい場合は国外の論文も含め収集することとした。検索した論文の質を評価して選択し、エビデンステーブルを作成した。

### 1. 糖尿病と3大合併症との関連 (表1)

糖尿病あるいは高血糖と、3大合併症(腎症、網膜症、神経障害)との関連についての論文を検索した。腎症については末期腎障害、腎不全、血液透析導入を、網膜症については失明等、神経障害については四肢切断等をアウトカムとし検索した。

### 2. 糖尿病以外の要因と末期腎障害との関連 (表2)

糖尿病以外の要因と末期腎障害との関連について論文を検索した。要因として、慢性腎臓病(Chronic Kidney Diseases: CKD)、高血圧、肥満、貧血等を取りあげた。

文献検索においては、日本疫学会ウェブページ、『科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013』(編集: 日本糖尿病学会)等より、糖尿病または末期腎障害に関連する国内の主要な大規模コホート研究およびメタ解析を抽出した。その後、文献データベースにおいて、「研究名」「リスク因子」「アウトカム」をキーワードとして検索した。国内論文が乏しい場合は「研究名」をキーワードから除き、国外の論文も候補に含め検索した。

①使用したデータベース: MEDLINE

②対象とした期間: 個々の研究の開始時以降

③対象とした文献: コホート研究原著論文およびメタ解析

④設定したリスク因子: 糖尿病、高血糖、eGFR低値、蛋白尿、高血圧、肥満、貧血

⑤設定したアウトカム: 糖尿病腎症(末期腎障害、腎不全、血液透析導入)、糖尿病網膜症(失明)、糖尿病神経障害(四肢切断)。

⑥検索語詳細: 図1参照。

⑦文献除外基準: 横断解析であるもの。対象者が極少数(100例未満)であるもの。RR、OR、HRのいずれの記載も無いもの。

## C. 研究結果

MEDLINEを用いた検索およびハンドサーチにより、最終的に下記の文献数を得た。

1. 糖尿病と3大合併症との関連:	7件 (内メタ解析1件)
2. 糖尿病以外の要因と末期腎障害との関連:	10件 (内メタ解析2件)

以下の[]内数値は表1、表2の文献番号に対応。

### 1. 糖尿病と3大合併症との関連

透析導入をアウトカムとした論文[1]、顕性腎症をアウトカムとした論文[4,7]、下肢切断をアウトカム



とした論文[2,3]、および網膜症をアウトカムとした論文[5,6] が抽出された。

Iseki らは、沖縄の一般住民に健診を行った後、透析レジストリによる追跡を行った[1]。1993 年健診受診者の 0.17%がその後約 8 年間に末期腎障害（透析導入）を発症した。空腹時血糖 126 mg/dL 以上の群は、多変量調整した透析導入のオッズがそれ未満の群の約 3 倍高値であった。

顕性腎症（尿中アルブミン/クレアチニン比  $\geq 300$  mg/g）をアウトカムとした 2 論文は、いずれも 2 型糖尿病患者を対象とした国内初の大規模臨床介入試験である、Japan Diabetes Complications Study (JDCS) からの報告である[4,7]。追跡は 7-8 年で、ベースライン時の HbA1c が高値であるほど、顕性腎症発症 HR が高値であった。

下肢切断に関しては国外の報告が 2 件抽出された。1 件は Margolis らによる英国人糖尿病患者を対象とした後ろ向きコホート研究である[2]。HbA1c が 9.0%以上の群は、下肢切断 HR が 7.0%未満の群を基準として有意に高値であった。もう 1 件は糖尿病患者を対象とした論文のメタ解析で、14 論文が選択されているが日本の論文は含まれていない[3]。このメタ解析では、1 型糖尿病、2 型糖尿病ともに、ベースラインの HbA1c が高値であるほど、下肢切断 RR が高値であったと報告している。

網膜症に関しては、網膜症発症をアウトカムにした論文が 2 件抽出された。失明をアウトカムとした報告は抽出されなかった。1 件は JDCS による報告であり、HbA1c が高いほど、また糖尿病罹病期間が長いほど、網膜症発症 HR が高値であったとしている[5]。もう 1 件は久山町研究からの報告であり、ベースライン HbA1c が高いほど、網膜症発症 OR が高値であったという報告である[6]。

## 2. 糖尿病以外の要因と末期腎障害との関連

糖尿病以外の要因と末期腎障害との関連について 10 件の論文が抽出された。10 件中 2 件はアウトカムが透析導入ではなく、CKD のものを選択しているが、これは透析導入をアウトカムとした一般住民コホート研究が沖縄透析研究しか抽出されなかったことから、他のコホートの結果も調査し、情報の偏りを減らす必要があると考えたためである。末期腎障害と蛋白尿との関連[9, 12, 17]、eGFR 低値との関連[15,17]、血圧との関連[8]、BMI との関連[11,13]、貧血との関連[10]、高尿酸血症との関連[13]、および CKD と血圧との関連[14,16]が抽出された。

蛋白尿と透析導入について、沖縄透析研究から 2 件、海外 13 コホートのメタ解析の報告が 1 件選択された。Iseki らは、蛋白尿あり（試験紙で  $\geq 1+$ ）の群は蛋白尿なしの群を基準とした透析導入リスクが有意に高値であることを示した[9,12]。また同氏は、血尿も有意に透析導入と関連すると報告した[9]。蛋白尿と血尿のグレードで層別解析を行い、血尿よりも蛋白尿のほうがより強い透析導入のリスク因子であるとした（図 2）。また、高血糖有無と蛋白尿有無で層別解析を行い、高血糖単独よりも蛋白尿が合併することでより透析導入リスクが高くなること、高血糖よりも蛋白尿のほうがより強く透析導入と関連すると報告した[1]（図 3）。Fox らは、CKD 有所見者を対象とした海外の 13 コホート研究を集めたメタ解析を行い、尿蛋白の進行に伴い末期腎障害（透析導入または腎疾患死亡）のリスクが上昇することを示した[17]。また同研究グループの Astor らは、eGFR が低下するほど末期腎障害 HR が高値であることを報告した[15]。

血圧と透析導入に関して、沖縄透析研究の Tozawa らは、健診受診者を 17 年追跡した結果、正常高値血圧以上の各群において、至適血圧群を基準とした透析導入 RR が有意に高値であったと報告した[8]（図 4）。アウトカムが CKD ではあるが、大迫研究の Kanno らは、血圧が高値であるほど CKD 発症 HR が高値であることを示した[16]。同様の傾向が茨城県コホート（Yamagata ら）からも報告されている

[14]。

加えて Yamagata らは、女性において肥満 (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) がステージ 3 以上の CKD と有意に関連することを報告した[14]。Iseki らは、沖縄透析研究より、BMI が上昇するほど透析導入 OR が高値であることを示した[12]。

貧血と透析導入に関して、Iseki らはヘマトクリット値 (Hct) と透析導入率に U 字型の関連があることを報告した[10]。最も透析導入率の少ないカテゴリを基準にとると、男女ともに、Hct 低値群で透析導入 OR が有意に高値であった。

高尿酸血症に関しては、当初リスク因子として設定していなかったが、ハンドサーチにて抽出されたため追加記載する。これも沖縄の Iseki らの報告であるが、高尿酸血症 (男性  $\geq 7.0$  mg/dL, 女性  $\geq 6.0$  mg/dL) を有する群は、有さない群より透析導入リスクが高い傾向があることが示された[13]。血圧、BMI、血清クレアチニン、血糖値で調整後、女性でのみ透析導入 HR が有意に高値であった。

#### D. 考察

糖尿病・高血糖と 3 大合併症との関連の程度が国内から報告されていた。また、透析導入のリスク因子として、蛋白尿、eGFR 低下、高血糖、高血圧、肥満、貧血、高尿酸血症が存在すること、およびその関連の程度についての報告があった。これら関連の程度を示す数値 (RR、HR) は医療費推計に使用可能と考えられる。一部研究で示されたオッズ比 (OR) は、アウトカムである透析導入の発生頻度が低い (10000 人あたり年間 2~3 人) ことから、相対危険 (RR) の近似値として取り扱ってよいと考えられる。

糖尿病・高血糖は重症度に比例して 3 大合併症発症リスクが上昇することが複数の論文より報告された。網膜症および下肢切断に関しては、糖尿病患者、あるいはベースライン時高血糖であった者が対象となっており、結果をそのまま一般住民に適用するのは難しい。一般集団においても同様の関連があることが推測されるが、一般集団を長期間追跡するコホート研究からのエビデンスが待たれるところである。末期腎障害・透析導入に関しては、高血糖の有無で 3 倍ものリスク上昇が報告された。透析導入の原疾患の第 1 位は糖尿病性腎症 (全導入患者の 43.8%、日本透析医学会報告、2013 年) であることと併せて考えると、血糖を正常に保つことの医療費削減効果は多大なものになると予想できる。とはいえ、後述するように透析導入には血糖以外にも多くのリスク因子が絡んでおり、それらを複合的に勘案し医療費推計を行う必要がある。

末期腎障害・透析導入に関連する血糖以外のリスク因子は、蛋白尿、腎機能低下、高血圧、肥満、貧血、高尿酸血症が報告されている。また、これら因子の中で、蛋白尿が比較的強い透析導入リスク因子であると複数の論文で述べられている。高血糖と蛋白尿は合併することで大きく透析導入リスクが上昇するが、高血糖単独より、蛋白尿単独のほうがハイリスクであるとしている。蛋白尿や軽度腎機能低下すなわち CKD の早期発見とリスク管理も医療費削減効果があるものと推測される。また、血圧上昇は CKD と密接に関わっており、将来の透析導入とも関連していた。高血圧という因子も医療費推計の際に考慮に入れる必要があると思われる。貧血に関しても透析導入との関連がみられたが、貧血の病型が区別されていないという限界がある。すなわち、腎機能低下による腎性貧血のほか鉄欠乏性貧血などの他の病型も含まれていることに注意したい。高尿酸血症と透析導入については疫学的な関連はあるものの、腎機能低下の指標としての予測因子である可能性があり、高尿酸血症の改善に透析導入予防効果が

あるかは明らかでない。

透析導入をアウトカムとする疫学研究結果は国内では乏しく、今回、海外からのエビデンスも検討した。しかし、透析導入の判断については、国による医療体制や経済状況、ガイドライン、社会情勢などにより異なると考えられるため、結果をそのままわが国に適用できるかどうかは慎重に検討すべきである。国内における代表性のある大規模なコホート研究からのエビデンスが待たれるところである。

#### E. 結論

3 大合併症、末期腎障害・透析導入に関して医療費適正化効果をみるために考慮すべきリスク因子およびリスクの程度についてレビューを行った。透析導入をアウトカムとする国内の一般住民対象のコホート研究が限られており、日本人のためのさらなるエビデンスが待たれるところである。

### アウトカム

糖尿病腎症: Diabetic Nephropathies

透析導入: Renal Dialysis

腎不全: Chronic Kidney Failure

糖尿病網膜症: Diabetic Retinopathy

失明: Blindness, Darkness

糖尿病神経障害: Diabetic Neuropathies

四肢切断: Amputee, Amputation

### リスク因子

糖尿病: Diabetes mellitus

高血糖: Hyperglycemia

高血圧: Hypertension

肥満: Obesity

慢性腎臓病: Chronic Renal Insufficiency

蛋白尿: Proteinuria

貧血: Anemia

### 研究名

CIRCS

久山町研究: Hisayama Study

茨城県健康研究: Ibaraki Prefectural Health Study

JACC Study

Japan Diabetes Complications Study (JDCS)

NIPPON DATA80/90

大迫研究: Ohasama Study

沖縄透析研究: Okinawa Dialysis Study

図 1. 検索語詳細

文献検索は上記の「アウトカム」、「リスク因子」、「研究名」を組み合わせで実施。アウトカムおよびリスク因子は、MEDLINE の MeSH タームに沿って設定した。一部論文は上記検索語でヒットせず、ハンドサーチにて収集した。

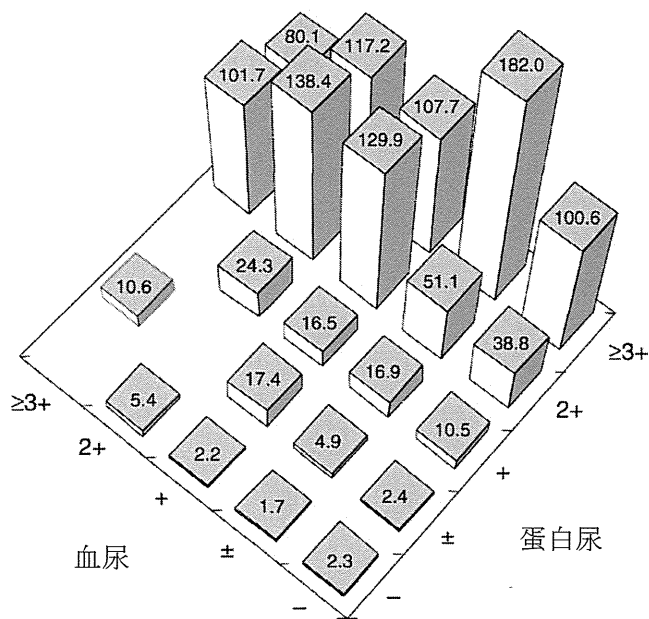


図 2. Iseki らの論文[文献 9]より。性・年齢調整透析導入発生率 (1000 名あたり)。血尿と蛋白尿の進行度で層別化。血尿よりも蛋白尿の進行が透析導入に強く関連。

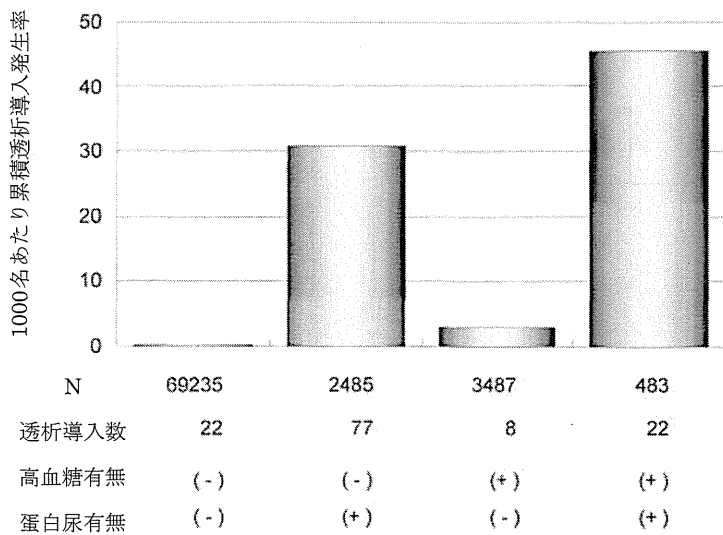


図 3. Iseki らの論文[文献 1]より。高血糖と蛋白尿の有無別透析導入発生率 (1000 名あたり)。高血糖単独での透析導入との関連は強くない。高血糖と蛋白尿が並存すると透析導入リスク最大。

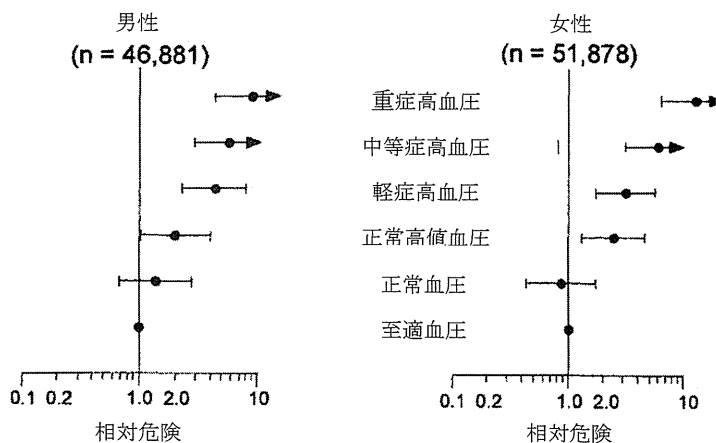


図 4. Tozawa らの論文[文献 8]より。至適血圧群を基準とした透析導入の男女別相対危険。男女とも正常高値以上の群で有意なリスク上昇をみとめた。

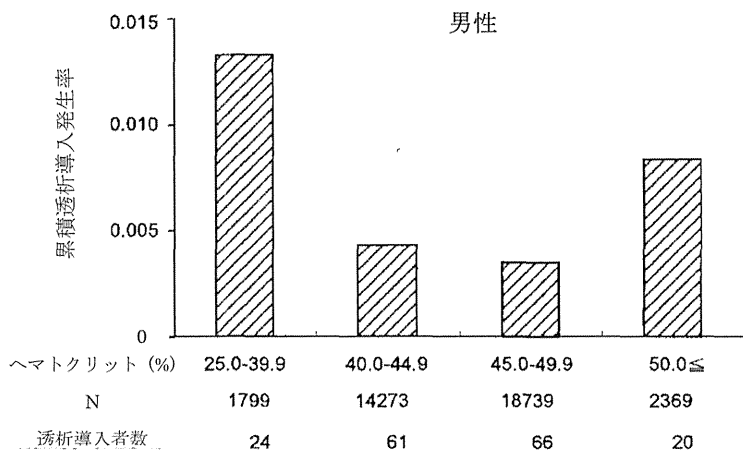


図 5. Iseki らの論文[文献 10]より。男女ともに、ヘマトクリット値と透析導入発生に U 字型の関連がみられた。

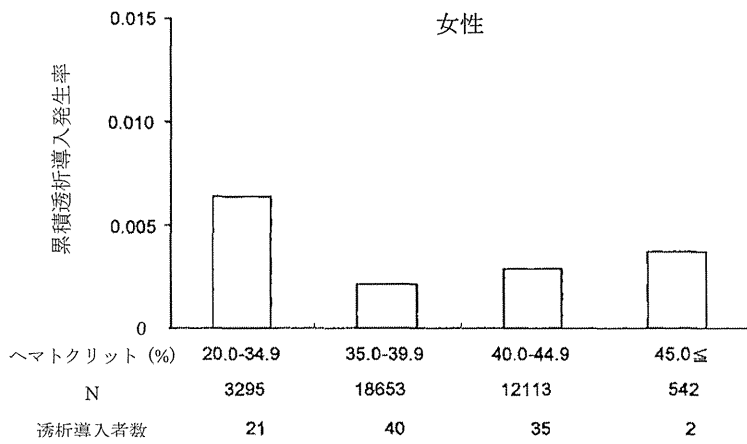


表1: 糖尿病と3大合併症との関連 (HbA1cは記載のない限り全てNGSP値)			
論文名・デザイン	研究名・対象	方法	結果
1 Iseki K et al. Clin Exp Nephrol. 2004 [コホート研究]	沖繩研究 20歳以上(平均51.7歳)の空腹時血糖データのある健診受診者78529名(男性: 37197名、女性: 41332名)	1993年スクリーニング健診後、2000年までに透析レジストリに登録されたデータを使用。空腹時血糖 $\geq 126$ mg/dLを高血糖と定義。性、年齢、血圧、BMI、中性脂肪、総コレステロール、ヘマトクリット、血清クレアチニン、蛋白尿、血尿有無で調整したORを算出。	非高血糖者を基準とした、高血糖者の透析導入OR(多変量調整)は3.098(1.738-5.525)。高血糖有無と蛋白尿有無で4群に層別化し、1000名あたりの透析導入発生率を算出(図3)。高血糖と比べ蛋白尿の方がより強く透析導入と関連。
2 Margolis DJ et al. Diabetes Care. 2008. [コホート研究]	35歳以上の英国人糖尿病患者90617名	足潰瘍・下肢切断発生について2.4年間追跡(後ろ向きコホート研究)。HbA1c <7.0%、7.0~9.0%、 $\geq 9.0\%$ の3群に分類し解析。	HbA1c 7.0%未満群を基準とした下肢切断の調整HRは、HbA1c 7.0~9.0%群で1.80(95%CI 1.38-2.35)、9%以上群で2.77(2.10-3.64)。
3 Adler AI et al. Diabetologia. 2010 [メタアナリシス]	論文14編(全て海外、半数は米国)糖尿病患者94640名	HbA1cと下肢切断に関してメタアナリシスを実施。データベースはMEDLINEおよびEMBASEを使用。1970年~2009年までの文献を検索。	HbA1c 1.0%上昇あたりの下肢切断RRは1.26(95%CI 1.16-1.36)。1型糖尿病ではRR 1.18(1.02-1.38)、2型糖尿病ではRR 1.44(1.25-1.65)。
4 Katayama S et al. Diabetologia. 2011 [コホート研究]	JDCS 糖尿病合併症がなく、UACR <150 mg/gで、血尿・腎疾患の臨床的徴候のない日本人2型糖尿病患者1558名。平均58.5歳、女性47.8%、平均HbA1c 7.8%。	尿中アルブミン・クレアチニン比を1年に2回評価し、正常アルブミン尿(UACR <30 mg/g)、軽度微量アルブミン尿(UACR 30~150 mg/g)から、顕性腎症(UACR >300 mg/g)発生への移行およびそのリスク因子を検討。追跡8年間。	ベースライン時HbA1c (JDS) 7.0%未満群に対する腎症発生のHRは、HbA1c 7.0~9.0%群で2.72、9%以上群で5.81(いずれも $p < 0.01$ )。
5 Kawasaki R et al. Diabetologia. 2011 [コホート研究]	JDCS 糖尿病網膜症のない日本人2型糖尿病患者1221名(平均58.2歳、女性45.0%)と軽度網膜症患者410名(平均59.1歳、女性49.5%)。	ベースラインに糖尿病網膜症のない患者における追跡期間中の網膜症(軽度以上の非増殖性糖尿病網膜症)発症率、ベースラインで軽度(非増殖性)網膜症の患者における、より重度の網膜症への進展率を検討。年齢40-70歳。追跡8年。	HbA1c 1.0%上昇ごとの網膜症発症調整HRは1.36(95%CI 1.28-1.45)、網膜症進展HRは1.66(1.41-1.95)。糖尿病罹病期間5年延長ごとの網膜症発症調整HRは1.26(1.17-1.35)。
6 安田 美穂ほか. あたらしい眼科 2011 [コホート研究]	久山町研究 ベースライン健診受診時に網膜症既往がなく糖尿病を有していた177名	9年追跡後の網膜症(全病型)発症率を調査。	HbA1c (JDS) 6.0%未満を基準とした糖尿病網膜症の発症ORは、6.0-7.0%で2.38(95%CI 0.48-11.7)、7.0-8.0%で6.83(1.15-40.5)、8.0%以上で15.5(2.81-85.7)。HbA1c 1.0%上昇ごとの糖尿病網膜症の発症ORは1.61(1.04-2.50)。
7 Tanaka S et al. Diabetes Care. 2013 [コホート研究 (Trialデータのプール解析)]	JDCS/J-EDIT 糖尿病合併症のない日本人2型糖尿病患者1748名。平均62.1歳。女性49.9%。平均HbA1c 7.9%。	糖尿病発生・進展リスクを算出する予測アルゴリズムを作成し検証。検証にはCox回帰モデルを使用。追跡7.2年。アウトカムは顕性腎症(UACR >300 mg/g)、網膜症(網膜内微小血管変性、血管新生、網膜はく離等)	(検証で使用されたCox回帰の結果を抜粋) HbA1c 1.0%上昇ごとの顕性腎症発症HR 1.28(95%CI 1.08-1.53)、網膜症発症HR 1.32(1.25-1.40)。

HR: ハザード比、OR: オッズ比、CI: 信頼区間、UACR: 尿中アルブミン・クレアチニン比

表2: 糖尿病以外の要因と末期腎障害との関連

論文名・デザイン	研究名・対象	方法	結果
8 Tozawa M et al. Hypertension. 2003 [コホート研究]	沖繩研究 20~98歳の健診受診者98759名(男性:46881名、女性:51878名)	ベースライン健診を実施し、透析導入の発生を沖繩透析研究レジストリにより調査。17年追跡。 至適血圧: <120/80 mmHg 正常血圧: 120-129/80-84 mmHg 正常高値血圧: 130-139/85-89 mmHg 軽症 (I 度) 高血圧: 140-159/90-99 mmHg 中等症 (II 度) 高血圧: 160-179/100-109 mmHg 重症 (III 度) 高血圧: ≥180/110 mmHg の6群に分類し解析。	至適血圧群を基準とした、正常高値血圧以上の各群において透析導入リスクが有意に高値(図4)。ベースライン時収縮期血圧10 mmHg上昇ごとの年齢・BMI調整リスク比は 糖尿病による透析導入で男性 1.21 (95%CI: 1.07-1.38)、女性 1.30 (1.12-1.50)、非糖尿病性の透析導入で男性 1.32 (1.23-1.42)、女性 1.35 (1.25-1.45)。
9 Iseki K et al. Kidney Int. 2003 [コホート研究]	沖繩研究 20歳以上(平均49.1歳)のスクリーニング健診受診者106177名(男性:50584名、女性:55593名)	1983年スクリーニング検査後、2000年までに透析レジストリに登録されたデータを使用。蛋白尿・血尿を説明変数、透析導入をアウトカムとし解析。性、年齢、BMI、血圧、血清クレアチニンで調整。	蛋白尿(±)以下の群を基準とした、蛋白尿(1+)以上の群の透析導入OR(多変量調整)は男性 2.64 (95%CI: 2.04-3.42)、女性 2.32 (1.84-2.93)。 血尿(±)以下の群を基準とした、血尿(1+)以上の群の透析導入OR(多変量調整)は男性 2.66 (95%CI: 1.41-5.01)、女性 1.05 (0.81-1.36)。 蛋白尿と血尿では、蛋白尿の方がより強い透析導入規定要因(図2)。
10 Iseki K et al. Nephrol Dial Transplant. 2003 [コホート研究]	沖繩研究 20歳以上(平均47.5歳)のスクリーニング健診受診者71802名(男性:37190名、女性:34612名)	1983年スクリーニング検査後、2000年までに透析レジストリに登録されたデータを使用。ヘマトクリット値(Hct)を説明変数、透析導入をアウトカムとし解析。性、年齢、BMI、蛋白尿有無、血尿有無、血圧で調整したロジスティック回帰分析を実施。	Hctと透析導入にU字型の関連がみられた(図5)。 男性でHct 45~50%の群を基準としたHct 25~40%、40~45%、≥50%の群の透析導入OR(95%CI)は、それぞれ 1.93 (1.42-2.63)、1.35 (0.93-1.95)、1.53 (0.89-2.63)。 女性でHct 35~40%の群を基準としたHct 20~35%、40~45%、≥50%の群の透析導入OR(95%CI)は、それぞれ 3.09 (1.77-5.38)、0.87 (0.53-1.41)、0.82 (0.39-1.70)。
11 Iseki K et al. Kidney Int. 2004 [コホート研究]	沖繩研究 20歳以上(平均49.6歳)のスクリーニング健診受診者100753名(男性:47504名、女性:53249名)	1983年スクリーニング検査後、2000年までに透析レジストリに登録されたデータを使用。BMIを説明変数とし、均等4分割したカテゴリを作成(BMI <21.0、21.0-23.1、23.2-25.4、≥25.5 kg/m <sup>2</sup> )。多変量解析では性、年齢、収縮期血圧、蛋白尿有無で調整。	BMI 1カテゴリ上昇ごとの多変量調整透析導入ORは、男性 1.273 (95%CI: 1.121-1.446)、女性 0.950 (0.825-1.094)。
12 Iseki K et al. Am J Kidney Dis. 2004 [コホート研究]	沖繩研究 20歳以上の健診受診者 95255名(男性:40157名、女性:55098名)	1993年の健診受診者で、その後7年間に透析レジストリに登録された者を検出。蛋白尿有りの定義は試験紙で≥1+。	蛋白尿の無い群を基準とした、蛋白尿の有る群の透析導入調整HRは 4.20 (3.76-4.68)。
13 Iseki K et al. Am J Kidney Dis. 2004 [コホート研究]	沖繩研究 20歳以上(平均52.2歳)の尿酸データのある健診受診者48177名(男性:22949名、女性:25228名)	透析導入をアウトカムとし、高尿酸血症(血清尿酸値: 男性 ≥7.0 mg/dL、女性 ≥6.0 mg/dL)との関連を解析。追跡約7年。多変量解析の調整項目として血圧、BMI、血清クレアチニン、空腹時血糖等を使用。	高尿酸血症なしを基準とした高尿酸血症ありの透析導入HR(多変量調整)は、男性 2.00 (0.90-4.44)、女性 5.77 (2.31-14.42)。女性で高尿酸血症が有意に透析導入と関連。
14 Yamagata K et al. Kidney Int. 2007 [コホート研究]	1993年に茨城県で住民健診を受けた40歳以上の123764名(男性41012名、女性82752名)	追跡10年間。慢性腎臓病(CKD)発症に関する因子を解析。CKD定義は、 ステージ 1: eGFR ≥90 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> かつ尿蛋白(≥1+)あり。 ステージ 2: eGFR 60~89 または尿蛋白(≥1+)あり。 ステージ 3: eGFR 30-59 ステージ 4: eGFR 15-29 ステージ 5: eGFR <15	血圧 140/90 mmHg 未満を基準とした、140/90 mmHg 以上のCKD(ステージ3以上)発症HRが男女とも全ての高血圧レベルで有意に高値。女性においては肥満(BMI 25以上)がステージ3以上のCKDと有意に関連。ほか、蛋白尿、喫煙・飲酒等もCKDと関連。



15	Astor BC et al. Kidney Int. 2011 [メタアナリシス]	CKDに関する13コホートから集められた21688名。	ESRD (透析導入または腎疾患死亡)をアウトカムとし、多変量で調整したHRを算出。追跡は1.9-8.9年。	eGFR 45-74の群を基準とした、30-44、15-29、15未満の群のESRD発症HRは、それぞれ2.72 (95%CI: 2.19-3.37)、10.21 (8.36-12.46)、51.48 (31.95-82.97)。ほか、アルブミンクレアチニン比、蛋白尿の増加もESRDと有意に関連。
16	Kanno A et al. Nephrol Dial Transplant. 2012 [コホート研究]	大迫研究 健診を受診した40歳以上の一般地域住民2150名(男性786名、女性1364名)	CKD (eGFR <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> または顕性蛋白尿あり)の発生等について、毎年住民健診を行い6.5年間追跡。 正常血圧: <120/80 mmHg 前期高血圧: 120-139/80-89 mmHg ステージ1高血圧: 140-159/90-99 mmHg ステージ2高血圧: ≥160/100 mmHg	正常血圧を基準群とした、前期高血圧、ステージ1高血圧、ステージ2高血圧群におけるCKD発症の調整HRは、それぞれ1.49 (95%CI: 1.15-1.94)、1.83 (1.34-2.48)、2.55 (1.58-4.11)。
17	Fox CS et al. Lancet. 2012 [メタアナリシス]	世界13コホートのCKD有所見者38612名。観察研究のメタアナリシス。	ESRD (透析導入または腎疾患死亡)をアウトカムとした解析を、糖尿病の有無で層別化し実施。平均3.8年追跡。薬の服用や運動・食事についての情報は無し。	eGFR低下、および尿蛋白の進行に伴いESRDのHRが上昇。糖尿病の有無に関わらず同様の傾向あり。

HR: ハザード比、OR: オッズ比、CI: 信頼区間。

厚生労働科学研究費補助金  
医療費適正化効果のある特定保健指導に関する研究  
分担研究報告書

特定健診項目に基づいた脳卒中・心筋梗塞の長期発症予測モデルの開発

分担研究者 北村 明彦 (大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学教室)

研究協力者 白川 透 (大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学教室)

研究要旨

【目的】特定健診・特定保健指導の医療費適正化効果の検証に資するため、日本人の地域住民コホートの追跡研究により、特定健診項目と循環器疾患発症との関連を前向きに分析し、長期的な循環器疾患発症リスク評価が可能な予測モデルを開発した。

【方法】CIRCS (Circulatory Risk in Communities Study) の対象地域である大阪、秋田、茨城、高知における 1985-1994 年の循環器健診受診者のうち、脳卒中および心疾患の既往者を除く 40-74 歳男女計 9,469 人を対象として、2012 年までの脳卒中及び心筋梗塞の発症を追跡した。そして、健診項目 (予測因子) ごとに脳卒中、心筋梗塞発症のハザード比 (HR) を、Cox 比例ハザードモデルを用いて算出するとともに、健診以降 1~20 年後までの予測発症率算定の基準となる生存関数を求めた。

【結果】追跡期間中 (中央値 20.7 年) に、脳卒中 605 件と心筋梗塞 123 件の新規発症を認めた。粗発症率は 10 万人年あたり脳卒中 369.8、心筋梗塞 79.8 であった。脳卒中発症の推定モデルにおける予測因子としては、性別、年齢、収縮期血圧値、降圧剤服薬、糖尿病が有意な関連を示した。心筋梗塞発症に対しては、性別、年齢、収縮期血圧値、non-HDL-コレステロール値、現在喫煙が有意な関連を示した。

【結論】特定健診項目に基づく脳卒中、心筋梗塞の 20 年間の発症率を推定するモデルを開発した。

A. 研究目的

本研究班では、特定健診・特定保健指導の医療費適正化効果を検証するため、特定保健指導の介入による健診項目の変化から、マルコフモデルを用いて将来的な医療費の変化予測を行っている。その際に用いられる循環器疾患 (虚血性心疾患・脳卒中) の長期的な発症率の推定値を求めるため、日本人の地域住民を対象とした追跡研究により、脳卒中と心筋梗塞のそれぞれについて、20 年間の長期発症予測モデルを開発した。

B. 研究方法

CIRCS (Circulatory Risk in Communities Study) は、秋田県、茨城県、大阪府、高知県の計 5 地域の住民を対象とした循環器疾患の疫学研究であり、最古の地域では 1963 年に開始されて現在まで 50 年以上継続している。今回の検討では、大阪、秋田、茨城、高知における 1985-1994 年の循環器健診受診者のうち、脳卒中および心疾患の既往者を除く 40-74 歳男女計 9,469 人を対象とした。健診項目 (予測因子) ごとに脳卒中、心筋梗塞発症のハザード比 (HR) を、Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。予測因子としては、性別、年齢、BMI、収縮期血圧、降圧剤服薬、non-HDL-コレステロール、HDL-コレステ

ロール、トリグリセライド、糖尿病、現在喫煙、地域を調整変数とした。

また、発症リスクの推算のために基準となる生存関数を、健診以降1～20年後まで単年度ごとに算出した。具体的には、以下の変数値に対して、SASのPROC PHREGコマンドを用いて算出した：男性、年齢60歳、BMI 23、SBP 130mmHg、降圧剤服用なし、non-HDL コレステロール 140mg/dl、HDL コレステロール 40 mg/dl、トリグリセライド 50 mg/dl、糖尿病なし、喫煙なし。

### C. 研究結果

2012年までの中央値20.7年の追跡期間に、脳卒中605件と心筋梗塞123件の発症を認めた。粗発症率は10万人年あたり脳卒中369.8、心筋梗塞79.8であった。脳卒中発症の推定モデルにおける予測因子では、性別（女に対し男のHR 1.65）、高齢（+10歳のHR 1.83）、収縮期血圧高値（+10mmHgのHR 1.16）、降圧剤服薬有り（HR 1.51）、糖尿病有り（HR 1.46）が有意な関連を示した（表1）。心筋梗塞発症に対しては、性別（同2.21）、高齢（同1.63）、収縮期血圧高値（同1.17）、non-HDL-コレステロール高値（+10mg/dlでHR 1.08）、現在喫煙有り（HR 2.18）が有意な関連を示した（表1）。本モデルにおける発症リスクの推定の基準となる1年ごとの生存関数は表2に、20年後までの累積発症確率のグラフは図に示す通りとなった。

### D. 考察

CIRCS研究のデータを用いて日本人の循環器疾患の発症予測を行うことの妥当性について検討するために、脳卒中と心筋梗塞の粗発症率を日本の代表的な16コホートを統合解析したJALS研究（Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study）の成績<sup>1</sup>と比較した（表3）。今回の発症リスク予測モデルの開発にあたっては、40-74歳のCIRCS研究参加者を対象者としたが、JALS研究との比較のために年齢層を40-89歳として、脳卒中と心筋梗塞の粗発症率を比較したところ、男女ともに、CIRCSとJALSの間には脳卒中発症率、心筋梗塞発症率のいずれも著明な差を認めなかった。

さらに、各予測因子のハザード比をわが国の代表的なコホート研究である久山町研究の結果<sup>2</sup>と比較した。久山町研究の予測モデルでは循環器疾患（脳卒中および冠動脈疾患）をアウトカムとして公表されているため、CIRCS研究においても、脳卒中と心筋梗塞を合わせた循環器疾患として、各危険因子のHRを算出したところ、表4に示すように、いずれの危険因子でも循環器疾患発症のHRは同程度の値であった。

以上より、本モデルを用いて、日本人の循環器疾患の発症予測を行うことは一定の妥当性があると考えられた。本モデルの予測因子のうち、non-HDL-コレステロール値は、Friedewald式を用いてLDL-コレステロール値とトリグリセライド値より計算が可能である（非空腹時採血、トリグリセライド $\geq$ 400mg/dlの場合を除く）ため、特定健診項目を用いての発症予測は概ね可能である。

### E. 結論

日本の地域住民の脳卒中、心筋梗塞の20年間の発症確率を特定健診項目を用いて推定するモデルを開発した。

## F. 参考文献

1. Miura, K. *et al.* Four blood pressure indexes and the risk of stroke and myocardial infarction in Japanese men and women: a meta-analysis of 16 cohort studies. *Circulation* **119**, 1892–8 (2009).
2. Arima, H. *et al.* Development and validation of a cardiovascular risk prediction model for Japanese: the Hisayama study. *Hypertens. Res.* **32**, 1119–22 (2009).