

疫学グループ総括報告

「診療ガイドラインの精査および文献レビューによる健診項目の検証(追加レビュー)」

研究分担者	岡村智教	慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学教室
研究分担者	磯 博康	大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学
研究分担者	津下一代	あいち健康の森健康科学総合センター
研究分担者	苅尾七臣	自治医科大学循環器内科学
研究分担者	三浦克之	滋賀医科大学公衆衛生学
研究分担者	宮本恵宏	国立循環器病研究センター予防健診部 / 予防医学・疫学情報部
研究協力者	石川鎮清	自治医科大学医学教育センター
研究協力者	今野弘規	大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学
研究協力者	崔 仁哲	大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学
研究協力者	陣内裕成	大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学
研究協力者	香坂 俊	慶應義塾大学循環器内科
研究協力者	澤野充明	慶應義塾大学循環器内科
研究協力者	桑原和代	慶應義塾大学衛生学公衆衛生学
研究協力者	杉山大典	慶應義塾大学衛生学公衆衛生学
研究協力者	加藤綾子	あいち健康の森健康科学総合センター
研究協力者	村本あき子	あいち健康の森健康科学総合センター
研究協力者	高嶋直敬	滋賀医科大学公衆衛生学
研究協力者	東山 綾	国立循環器病研究センター予防医学・疫学情報部

研究要旨

昨年度の本研究班において、日本人一般集団において将来の脳・心血管疾患、糖尿病、腎機能の低下を予測できる指標であるかという観点から、これらをアウトカムとした国内のコホート研究をレビューした。本年度はその続きとして昨年度のレビュー以降に公表された論文や検索漏れとなった論文についての再レビューを行い、エビデンステーブルの拡充を行った。また昨年実施した内外の診療ガイドラインで共通して発症予測に使われている検査項目の検証の続きとして、国内の脳・心血管疾患の発症・死亡予測チャートをレビューして、これらで使われている基本的な必須健診項目を確認した。本レビューは、国内のコホート研究で一次予防のセッティング(脳・心血管疾患の既往者や糖尿病患者ではない地域住民または職域集団)の研究を対象とした。

国内の発症・死亡リスクの予測ツールは7つあり、血圧、喫煙、糖尿病(血糖値)についてはすべてのツールで予測要因として用いられていた。一方、高コレステロール血症(総コレステロール、LDLコレステロール、Non-HDLコレステロール)については5つのツールで用いられていたが、脳卒

中のみを対象とした2つのルールでは予測要因として用いられていなかった。いずれにせよこの4つは脳・心血管疾患のリスク評価の基本項目であることは、前年のガイドラインのレビューと同様であった。一方、今年度の追加文献レビューの結果からも昨年度のレビュー結果が追認された。すなわち日本人一般集団において、AST(GOT)や貧血検査(ヘモグロビン)は本研究のアウトカムとの関連を示すという報告はみられなかった。一方、 γ -GTPは糖尿病の発症だけでなく、脳・心血管疾患の発症も予測することが示された。また慢性腎臓病(CKD)、各種の心電図所見や眼底検査所見は脳・心血管疾患の発症を、蛋白尿は腎機能低下を予測する指標であった。ただしこれらについては、心房細動など一部を除いて異常所見そのものに対する有効な非薬物的な介入手段があまりない場合が多い。例えば喫煙、高血圧、耐糖能異常に対する介入はCKDの進展阻止に有効であるが、これらを伴わない単なる高齢によるeGFRの低下に対する介入手段は明確ではない。個々の健診項目については、将来の脳・心血管疾患等の発症予測という面からの検証に加えて、保健指導に回った際に適切な非薬物的な介入手段があるかどうかという視点でも検証すべきと考えられた。

A. 研究目的

ヒトの生命や生活の質に脅威を与える脳・心血管疾患としては、脳卒中、冠動脈疾患が主要なものである。これらを予防するための方策を考える際にはがんとの違いに留意しなければならない。最も重要な点は、がん検診は疾患そのもの(がん)の発見を目的としているが、脳・心血管疾患を予防するための“健診”はこれらの発見を目的としていない点である。すなわち脳・心血管疾患の予防に関してはがんのような疾患そのものの早期発見・早期治療という予防戦略は使えず、健診で発見するのは将来、脳・心血管疾患を発症する可能性が高いハイリスク者ということになる。

ハイリスク者とは脳・心血管疾患の危険因子を複数有していたり、個々のレベルが非常に高い場合を指すが、疫学研究(主にコホート研究)によって危険因子と脳・心血管疾患の因果関係が検証されていることが前提となる。そのため「個々の検査が脳・心血管疾患を減らすか？」というシンプルな study question は健診項目の選定には適しておらず、まず「この検査項目は脳・心血管疾患の発症を予測するか」という考え方が重要である。もちろん予測要因であることが検証されれば、それに介入することによ

って脳・心血管疾患が減少するかどうかという視点も必要になり、そのためのエビデンスは臨床試験から演繹可能である。もし健診と脳・心血管疾患の関連を無作為化比較対照試験等で直接検証しようとする、膨大なサンプルサイズが必要となる上、多くの項目(血圧やコレステロールなど)が古くから一般化しているためそもそも対照群の設定自体ほぼ不可能である。

そこで本研究では以上のことを踏まえて、健診項目の有効性を評価するための文献レビューとして、個々の検査項目が、将来の脳・心血管疾患を予測できる指標であるかという観点から検証した。

B. 研究方法

昨年と同様に将来の脳・心血管疾患さらに糖尿病、腎機能の低下(透析含む)を予測できる指標であるかという観点から、これらをアウトカムとしたコホート研究をレビューすることにしたが、まず昨年実施した内外の診療ガイドラインで共通して発症予測に使われている検査項目の検証の続きとして、国内の脳・心血管疾患の発症・死亡予測チャートをレビューし、これらで使われている基本的な必須健診項目を確認した。これらで使われている健診項目を昨年の

内外のガイドラインで使われている項目と比較し、共通して使われているものは必須項目として選定し、文献レビューの対象から外した。

次に必須健診項目以外の検査項目を設定し、それぞれについて、選定条件を 国内のコホート研究、 エンドポイントが脳・心血管疾患、糖尿病、腎機能の低下（透析含む） 一次予防のセッティング（脳・心血管疾患の既往者や糖尿病患者ではない地域住民または職域集団）とし、該当する研究をレビューした。これは日本の健診制度に資するという研究班全体の目的を考慮したためである。その結果、肝機能検査（-GTP、GOT(AST)、GPT(ALT)）、腎機能（血清クレアチニン・蛋白尿）、心電図、眼底検査、上下肢血圧比(ABI, Ankle Brachial Index)、貧血がレビューすべき健診項目として選定された。文献検索のデータベースは PubMed を用いた。

そして項目ごとに担当する研究分担者を決めて、 GOT(AST)、GPT(ALT)(三浦/宮本)、-GTP(宮本)、腎機能：CKD、蛋白尿、血清クレアチニン(苅尾)、心電図(岡村)、眼底検査(磯)、ABI(磯)、貧血(津下)という体制で実施した。検索式は各研究分担者が以下のように設定した。文献レビューは 2015 年 11 月末までに行われ、基本的に昨年と同じ検索式を用いて新たに Hit する論文がないかを確認した。

GOT(AST)、GPT(ALT)

肝機能文献レビューは以下の検索式を用いて 107 件がヒットした。

((("aspartate aminotransferases"[MeSH Terms] OR ("aspartate"[All Fields] AND "aminotransferases"[All Fields]) OR "aspartate aminotransferases"[All Fields] OR ("aspartate"[All Fields] AND "aminotransferase"[All Fields]) OR "aspartate aminotransferase"[All Fields]) OR ("alanine transaminase"[MeSH Terms] OR

("alanine"[All Fields] AND

"transaminase"[All Fields]) OR "alanine transaminase"[All Fields]))AND cohort[All Fields] AND ("japan"[MeSH Terms] OR "japan"[All Fields])

昨年の 1 件を含む 3 件を選定し、新たに 2 件がエビデンステーブルの作成対象となった。

なお 2 年続けて GOT(AST)、GPT(ALT) と脳・心血管疾患の関連を検出した論文が皆無だったためこのカテゴリーに関しては PubMed だけでなく医中誌での検索も実施した。検索式は、

((("Aspartate Aminotransferases"/TH or GOT/AL) or ("Alanine Transaminase"/TH or GPT/AL)) or ((Gamma-Glutamyltransferase/TH or γ-GTP/AL))) and (((心臓血管疾患/TH or 循環器疾患/AL) or ((心筋梗塞/TH or 心筋梗塞/AL) or ((狭心症/TH or 狭心症/AL) or ((心筋虚血/TH or 虚血性心疾患/AL) or ((冠動脈疾患/TH or 冠動脈疾患/AL) or ((脳卒中/TH or 脳卒中/AL)))))) and (AB=Y and LA=日本語 and (PT=症例報告除く) and (PT=原著論文) and CK=ヒト)

である。その結果、419 件がヒットし、1 件がエビデンステーブルの作成対象となった。

-GTP

日本人の地域住民または職域集団のコホート研究において、-GTP は脳・心血管疾患の発症・死亡または糖尿病の発症に関する予測能があるのかを検証した論文を選定した。なお -GTP を調整変数としてのみ扱っている文献も考えられることから、ここでは取りこぼしがないように GOT(AST)、GPT(ALT) も同時に検索式に含めた。

ア．脳・心血管疾患の発症・死亡

以下の検索式でサーチした。

(((((γ-GTP OR (gamma-glutamyltransferase) OR gamma-glutamyltransferase[MeSH Terms])

OR ((gamma) AND glutamyltransferase)) OR gamma glutamyltransferase))) OR ((((((glutamic oxaloacetic transaminase) OR glutamic oxaloacetic transaminase[MeSH Terms])) OR GOT)) OR ((AST) OR aspartate aminotransferases[MeSH Terms]) OR aspartate Aminotransferases))) OR ((("Alanine Transaminase/blood"[Mesh]) OR ((GPT) OR ((glutamic pyruvic transaminase) OR glutamic pyruvic transaminase[MeSH Terms])))) OR ((ALT) OR ((Alanine Transaminase) OR Alanine Transaminase[MeSH Terms]))) OR liver)) AND (((((cardiovascular disease) OR "Cardiovascular Diseases"[Mesh]) OR cardiovascular diseases) OR ((cardiovascular) AND disease)) OR cardiovascular) OR (((((((("Stroke"[Mesh]) OR "Stroke, Lacunar"[Mesh]) OR "Infarction, Posterior Cerebral Artery"[Mesh]) OR "Brain Stem Infarctions"[Mesh]) OR "Infarction, Middle Cerebral Artery"[Mesh]) OR "Infarction, Anterior Cerebral Artery"[Mesh]) OR ((("Myocardial Infarction"[Mesh]) OR "Inferior Wall Myocardial Infarction"[Mesh]) OR "Anterior Wall Myocardial Infarction"[Mesh])) OR "Coronary Artery Disease"[Mesh]) OR angina pectoris) OR ((("Angina Pectoris"[Mesh]) OR "Angina, Stable"[Mesh]) OR "Angina, Unstable"[Mesh]))) AND (((japan) OR japan[MeSH Terms]))) NOT mice) NOT therapy) NOT mouce)) AND ((prospective or cohort))

その結果 137 件の文献がヒットしたが、 γ -GTP と脳・心血管疾患の発症・死亡に関しては昨年度報告した 3 件以外に該当する論文は見当たらなかった。

イ . 糖尿病の発症

< GOT、GPT、GGT と糖尿病 > 検索式

((((((((((((((gamma-GTP OR ((gamma-glutamyltransferase) OR gamma-glutamyltransferase[MeSH Terms]) OR ((gamma) AND glutamyltransferase)) OR gamma glutamyltransferase))) OR ((((((glutamic oxaloacetic transaminase) OR glutamic oxaloacetic transaminase[MeSH Terms])) OR GOT)) OR ((AST) OR aspartate aminotransferases[MeSH Terms]) OR aspartate Aminotransferases))) OR ((("Alanine Transaminase/blood"[Mesh]) OR ((GPT) OR ((glutamic pyruvic transaminase) OR glutamic pyruvic transaminase[MeSH Terms])))) OR ((ALT) OR ((Alanine Transaminase) OR Alanine Transaminase[MeSH Terms]))) OR liver)) AND (((("Diabetes Mellitus"[Mesh]) OR "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh])) OR diabetes)) AND (((japan) OR japan[MeSH Terms]))) NOT therapy) NOT mice) NOT mouse

1034 件の文献がヒットしたが、昨年の 9 件に加えて新たに 1 件 (ただし AST, ALT と重複) がエビデンステーブルの作成対象となった。

腎機能

日本国内で行われたコホート研究で健常者 (非患者集団) における慢性腎臓病 (CKD) と長期的予後を検証した論文を選定した。検索式は下記で行った。

((("Cardiovascular Diseases/epidemiology"[Mesh]) AND "Japan"[Mesh]) AND "Cohort Studies"[Mesh]) AND (CKD OR "chronic kidney disease" OR eGFR OR "glomerular filtration rate" OR "albuminuria" OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]) AND ("mortality" OR "ESRD"

OR "end stage renal disease" OR "renal failure")
その結果、101 件ヒットした。しかし昨年選定した 10 件以外に新たに該当するものがなく、それ以外に班員が独自に調査して、1 件を追加し、このエビデンステーブルを作成した。

心電図

日本国内で行われたコホート研究で健常者（非患者集団）における心電図所見と長期的予後を検証した論文を選定する。今年度の検索式は下記の 2 つで行った。

("electrocardiogram"[All Fields] AND "japan"[All Fields]) AND "cohort"[All Fields] AND ("2014/01/01"[PDAT] : "2015/12/31"[PDAT])

("electrocardiography"[All Fields] AND ("japan"[MeSH Terms] OR "japan"[All Fields])) AND cohort[All Fields] AND ("2014/01/01"[PDAT] : "2015/12/31"[PDAT])

その結果、前者で 13 件、後方で 18 件がヒットした。内容を吟味した結果、昨年の 20 件に追加すべき論文は見当たらなかった。なおこの検索式で心房細動の発症をエンドポイントした文献が 1 件検索されたため、これは参考論文としてエビデンステーブルを作成した。

眼底検査

日本国内で行われたコホート研究で健常者（非患者集団）における眼底検査所見と長期的予後を検証した論文を選定する。検索式は下記で行った。

"Cardiovascular Diseases"[MeSH] AND "Japan"[MeSH] AND "Cohort Studies"[MeSH] AND ("Ophthalmoscopes"[MeSH] OR "Retinal"[TIAB] OR "Fundus"[TIAB] OR "Retinopathy"[TIAB])

その結果、昨年の 56 件に加えて 5 件の文献がヒットした。論文を吟味したが、レビュー対象となる新たな論文は現在のところ見つからな

った。さらに、"cohort studies" の条件を外した検索を実施したが（ヒット件数 198 件）、新たな該当論文は見つからなかった。

なお古くから日本の健診で行われている検査であることに鑑みさらに医中誌でも検索を実施した。検索式は下記の通りである。

((網膜/TH or 網膜/AL) or (眼底/TH or 眼底/AL)) and ((脳卒中/TH or 脳卒中/AL) or (心臓血管疾患/TH or 循環器疾患/AL)) and (コホート/AL or 地域/AL)) and (PT=原著論文)

76 件の文献がヒットした。論文を吟味したところ、新たに 3 件の論文をエビデンステーブルに加えることとした。そのうち 2 件はコホート内症例対照研究であるが前向きデザインであるためコホート研究に準じるものとして扱った。

ABI (Ankle Brachial Index)

日本国内で行われたコホート研究で健常者（非患者集団）における ABI と長期的予後を検証した論文を選定する。検索式は下記の 2 つで行った。

Ankle brachial index AND Population AND Coronary heart disease AND Japanese」および Ankle brachial index AND Population AND Stroke AND Japanese

それぞれ、29 件、23 件ヒットしたが、昨年度の 2 件に追加すべき文献は無かった。念のため医中誌 Web で"ankle brachial index" AND "Japanese" (原著論文)で検索したところ 30 件ヒットしたが、該当する文献は無かった。なお 1 件ハワイの日系人の論文が検索されていたのでこれは参考外国論文としてエビデンステーブルを作成した。

貧血

日本国内で行われたコホート研究で貧血所見と地域住民の長期的予後を検証した論文を選定した。検索式は下記で行った。

("Cardiovascular Diseases/epidemiology"[Mesh]) AND

"Japan"[Mesh]) AND "Cohort Studies"[Mesh]
AND (Anemia OR "polycythemia" OR
hemoglobin OR "hematocrit" OR) AND
("mortality")

その結果、昨年と同じ 28 件の文献がヒットしたが、ほとんどは入院患者、心不全患者、透析患者、手術患者等を対象としたものであり、本研究の目的に合致するものはなかった。

さらに医中誌でも(貧血 死亡 心血管疾患 コホート)(貧血 死亡 コホート)で検索し、それぞれ 12 件、23 件の文献がヒットしたが、昨年の 2 件以外に選定条件に合う新たな論文はなかった。また昨年選定された 2 件も特定健診が主たる予防対象としている脳・心血管疾患や糖尿病を予測するものはなかった。

C. 研究結果

昨年度報告したように欧米の診療ガイドラインでは脳・心血管疾患の将来の発症・死亡リスク(絶対リスク)に応じて診療方針が決定されており、わが国でも日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012」では NIPPON DATA80 により絶対リスク評価が行われている。

このような発症・死亡予測ツールのうち、日本人の一般集団向けに作成されたもののリストを表 1 に示した。国内の発症・死亡リスクの予測ツールは 7 つあり¹⁾⁻⁷⁾、血圧、喫煙、糖尿病(血糖値)についてはすべてのツールで予測要因として用いられていた。一方、高コレステロール血症(総コレステロール、LDL コレステロール、Non-HDL コレステロールのいずれかが高い場合)については 5 つのツールで用いられていたが、脳卒中のみを対象とした 2 つのルールでは予測要因として用いられていなかった。3 つのツールでは HDL コレステロールも用いられており、CKD が用いられていたツールは 1 つであった。いずれにせよ高血圧、喫煙、糖尿病、高コレステロール血症が、脳・心血管疾患の

リスク評価の基本項目であることは、前年のガイドラインのレビューと同様と考えられた。すなわちこれらの指標は脳・心血管疾患の発症を予測する指標として確立している。

また既存の臨床試験(無作為化比較対照試験)で、高血圧、糖尿病(血糖値)、高コレステロール血症(高 LDL コレステロール血症)への治療介入で脳・心血管疾患が予防できることも明確に示されている。さらに有害事象のため無作為化比較対照試験は実施されていないものの、内外のほぼすべてのコホート研究において、喫煙は脳・心血管疾患の危険因子であることが示され、また禁煙期間に応じて脳・心血管疾患のリスクが低下するという研究報告も多くある。そしてこれらの指標は厚生労働省の健康日本 21(第二次)にもそれぞれ目標値が設定されている基本指標である。なお HDL コレステロールについては、これを上昇させて脳・心血管疾患を予防できたという無作為化比較対照試験のエビデンスはないものの、HDL が低い場合は、LDL コレステロールをより厳格に管理したり、喫煙者には禁煙を促したりする指標となり得る。したがってこれらの項目は健診を行う際の基本項目であると考えられた。

次に文献レビューの結果を表 2 と表 3 に示す。この表は昨年度の文献レビューも含めた結果を示した。ここで示す文献数には本来、検索の非該当である外国論文や患者集団(糖尿病患者など)、アウトカムなどが対象外の研究は含んでいない。

現在、特定健診項目に含まれている肝機能検査 3 項目(AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP)含まれていない腎機能検査と様々なアウトカムとの関連についてレビューした結果が表 2 である。表の右端にそれぞれのアウトカムと有意な関連を示した論文数を示した。AST(GOT)、ALT(GPT)についてはそもそも脳・心血管疾患、糖尿病、腎機能の低下をアウトカムとした研究自体が少

なく、AST(GOT)については皆無であった。この3項目の中では、 γ -GTPが糖尿病・耐糖能異常の発症を予測することを示した論文が最も多かった。一方、腎機能については、蛋白尿は腎機能の低下を予測し、CKD(慢性腎臓病)は透析というよりも脳・心血管疾患の発症・死亡を予測するという文献が多かった。

表3は、現在、特定健診の「詳細な項目」に含まれている貧血検査、心電図、眼底と含まれていないABIについてアウトカムの関連についてレビューした結果を示す。貧血検査については今回設定したアウトカムと関連するという報告自体がなかった。なおヘマトクリットに関しては脳・心血管疾患と関連するというエビデンスはあるものの(Kiyohara Y, et al. Stroke 17; 687-692, 1986; Gotoh S, et al. Atherosclerosis; 242: 199-204, 2015、検査室を持たない施設での健診では赤血球数と同様、検査として使えないためヘモグロビンに着目したためレビューから外した。

一方、心電図は様々な所見が脳・心血管疾患の発症や死亡を予測していたが、心房細動とST変化についての文献が最も多かった。眼底異常やABIも脳・心血管疾患を予測していたが、心電図の所見としては様々なものに分散していた。一方、眼底については8つの研究で脳・心血管疾患の発症や死亡を予測していたが、ABIについては検査自体の歴史が浅いため文献数は多くなかった。なおほとんどの論文で少なくとも基本項目として示した危険因子は統計学的に調整されていた

それぞれの文献の詳細を、別紙として1研究1ページのエビデンステーブルとして提示した(今年度新たに検索された分だけ)。ここでは本来該当ではないが参考資料としてエビデンステーブルを作成した非該当や外国文献も参考論文として提示した。

D. 考察

今年度は国内の脳・心血管疾患の発症・死亡予測ツールを検証し、昨年度の内外の診療ガイドラインとほぼ用いられている検査項目が共通であることを確認した。高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、喫煙(これらの評価指標)については、基本項目として健診の必須項目と考えられた。欧米や日本動脈硬化学会のガイドラインでは、日常診療の場で脳・心血管疾患の予測発症リスクの高い者は、より厳格な危険因子の管理を行うという考え方が主流になっている。例えば日本動脈硬化学会のガイドラインでは、ハイリスク者ほどLDLコレステロールの管理目標値が厳しくなっている。冒頭で述べたように健診の目的は脳・心血管疾患の発見ではなく、リスクの高い者のスクリーニングであり、そのことから考えてもこれらを健診項目とすることは妥当であり、診療試験等からみた予防の可能性からも当然の選定であると考えられた。

一方、文献レビューについてはあくまで脳・心血管疾患、糖尿病、腎機能の低下(透析含む)を予測できるかどうかという視点で行ったため、ある意味当然であるが、AST(GOT)や貧血検査のようにこれらのアウトカムをほぼ予測しないものも見られた。一方、肝機能検査としてはAST(GOT)やALT(GPT)より脇役と見なされ、飲酒の指標程度にしか思われていない γ -GTPが、糖尿病の発症だけでなく、脳・心血管疾患の発症も予測することも示された。この関連は飲酒と異なりU字型の関連ではないため、 γ -GTPそのものが予測指標であり、単に飲酒のサロゲートマーカーだけではないことを示している。

なおCKD、心電図や眼底検査所見は、脳・心血管疾患を、蛋白尿は腎機能低下を予測する指標であることも明らかであった。これらについては心電図で見つかる心房細動や、上記の高血圧など必須項目への介入を除くと、それぞれに対して有効な介入手段がないことも共通してい

る。例えば CKD だと腎臓そのものに対する治療法にはあまり有効なものがなく、結局、随伴する高血圧や耐糖能異常に介入することになり、特に非薬物療法が主体の場合にはこういう戦略をとらざるを得ない。この場合、CKD があると高血圧等をより嚴重に管理すべき対象となるかどうかなど、健診の場では受診勧奨基準等を変更できるかどうかを今後検証すべき課題となる。また要医療項目とするのであれば毎年の健診項目とすべきではなく、適切な間隔で検査を行うような方式が望ましいかもしれない。

これは眼底や心電図についても同様であるが、これらはもともと 30 年以上前に高血圧の重症度評価の指標として導入された検査項目であり、当時はこれらの異常所見があると高血圧の管理区分の段階を上げていた。したがってこの二つについては原点回帰的な運用を考えてもよいかもしれない。すなわち血圧正常高値だけなら保健指導の対象だが、これに眼底や心電図異常が加わると受診勧奨にするなどの対応が取られることになる。現状の心電図や眼底の対象者は、耐糖能異常、脂質異常、血圧高値、肥満の 4 項目を満たした者に実施することになっているが、このような対象者は詳細な検査をするまでもなくハイリスクであり、わざわざ心電図を取る必要はない。例えば不整脈の既往のある者には心電図、耐糖能異常には眼底をとるというような運用が可能であれば、早めに治療すべき対象者を効率的に見つけることができるであろう。これは受診勧奨に優先順位を付けられるという意味で重要である。

E. 結論

本研究では将来の脳・心血管疾患等のハイリスク者をスクリーニングできるかどうかという視点で健診項目の選定を行った。その際、各検査項目の異常による発症リスクが必須健診項目（高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、喫

煙歴）と独立して認められるかどうか重要であるが、今回検証した多くの項目は独立指標として脳・心血管疾患等を予測していた。

一方、必須健診項目以外の異常所見には、それ自体に対する明確なエビデンスがある介入手段がないことが多く、実際の予防は併存する前述の必須健診項目への介入と考えられた。すなわち追加検査項目の異常と必須健診項目の異常が合併していた場合、後者の管理を通常よりも嚴重に行うことによってリスクの低減を図ることができるかが重要となる。要するに予測因子としては必須健診項目から独立しているほうがいいが、予防面からはある程度の合併がないと対処法が提示できないという矛盾があり、今後、介入手段に何らかのブレイクスルーが望まれる。

F. 参考文献

- 1) NIPPON DATA80 Research Group. *Circ J* 2006.
- 2) Arima H, et al. *Hypertens Res* 2009.
- 3) Matsumoto M, et al. *J Epidemiol* 2009.
- 4) Ishikawa S, et al. *J Epidemiol* 2009.
- 5) Tanabe N, et al. *Circ J* 2010.
- 6) Yatsuya H, et al. *Stroke* 2013.
- 7) Nishimura K, et al. *J Atheroscler Thromb* 2014.

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

付表 1 . 文献リスト（昨年度分を含む）

また今年度作成したエビデンステーブル 10 件を添付した。

表1. 国内のコホート研究に基づく脳・心血管疾患の発症・死亡リスク予測ツール一覧

開発された研究名	リスク評価期間	評価に用いている危険因子 (健診項目)	予測対象イベント
NIPPONDATA80 ¹⁾	10年	(性別のテーブル)、年齢、収縮期血圧、総コレステロール、喫煙、随時血糖	冠動脈疾患、脳卒中、全脳・心血管疾患の各死亡
久山町研究 ²⁾	10年	性別、年齢、収縮期血圧、LDLコレステロール、HDLコレステロール、糖尿病、喫煙	心筋梗塞の発症、心突然死、新規の冠血管再建術、脳卒中の発症
JMSコホート(心筋梗塞) ³⁾	10年	(性別のテーブル)、年齢、総コレステロール、収縮期血圧、喫煙(男性のみ)、糖尿病(女性のみ)	心筋梗塞の発症
JMSコホート(脳卒中) ⁴⁾	10年	(性別のテーブル)、年齢、収縮期血圧、喫煙、糖尿病	脳卒中の発症
JALS-ECC研究 ⁵⁾	5年	性別、年齢、総コレステロール(またはNon-HDLコレステロール)、HDLコレステロール、血圧カテゴリー、喫煙、糖尿病	心筋梗塞の発症
JPHC研究 ⁶⁾	10年	性別、年齢、血圧カテゴリー、高血圧内服、糖尿病、喫煙、BMI	脳卒中の発症
吹田研究 ⁷⁾	10年	性別、年齢、血圧カテゴリー、LDLコレステロール、HDLコレステロール、糖尿病、喫煙、慢性腎臓病	心筋梗塞の発症、心突然死、新規の冠血管再建術

1) NIPPON DATA80 Research Group. Circ J 2006; 2) Arima H, et al. Hypertens Res 2009; 3) Matsumoto M, et al. J Epidemiol 2009; 4) Ishikawa S, et al. J Epidemiol 2009; 5) Tanabe N, et al. Circ J 2010; 6) Yatsuya H, et al. Stroke 2013; 7) Nishimura K, et al. J Atheroscler Thromb 2014

表2. 肝機能と腎機能に関する文献レビュー (昨年度分も掲載)

検査項目	文献数	検査項目詳細	アウトカム	細目別文献数	アウトカムと有意な関連を認めた文献数
AST(GOT)	3(3)		糖尿病・耐糖能異常	2(2)	0
			脳・心血管疾患	1(1)	1(1)*
ALT(GPT)	4(3)		糖尿病・耐糖能異常	3(2)	3
			脳・心血管疾患	1(1)	1(1)*
-GTP	13(2)		糖尿病・耐糖能異常	10(2)	9
			脳・心血管疾患	3	3
腎機能	11	蛋白尿	腎機能低下・透析	3	3
		蛋白尿・アルブミン尿	脳・心血管疾患	3(2)	3
		CKD・クレアチニン	脳・心血管疾患	7(2)	7

()内は他の文献とテーマが重複している文献の数を示す

* 曝露要因がhigh AST and/or high ALTの文献が一つあり(医中誌から検索された1件)

表3. 詳細健診項目と上下肢血圧比 (ABI) に関する文献レビュー (昨年分も掲載)

検査項目	文献数	検査項目詳細	アウトカム	細目別文献数	アウトカムと有意な関連を認めた文献数
貧血検査	0		* 注1)		0
心電図	21	ST変化	脳・心血管疾患	4(2)	4
		左室高電位・左室肥大	脳・心血管疾患	3(1)	3
		QT延長	脳・心血管疾患	3(1)	3
		心房細動	脳・心血管疾患	4(2)	4
		期外収縮	脳・心血管疾患	2	2
		心拍数	脳・心血管疾患	2	2
		J点・ブルガダ型	脳・心血管疾患	2	1
		左脚ブロック	脳・心血管疾患	1	1
		Q波	脳・心血管疾患	1	1
		時計回り回転	脳・心血管疾患	1	1
スコア化		脳・心血管疾患	1	1	
眼底検査	8 #		脳・心血管疾患		8 #
ABI	2		脳・心血管疾患		2

()内は他の文献とテーマが重複している文献の数を示す

注1) 脳・心血管疾患や糖尿病、腎機能との関連を示す文献なし。貧血が総死亡や要介護と、多血症が大腸がんと関連するという論文が1件ずつあり

2つのコホート内症例・対照研究を含む

付表1. 永井班文献レビュー:エビデンステーブル(2014年度60件、2015年度10件)

項目	文献題し番号 (serial no.)	筆頭著者名 (first author)	文献名・年・月・巻・ページ (paper info)	PMID
ABI	2014_1	Kojima I	J Atheroscler Thromb; 21: 966-73, 2014.	24727729
	2014_2	Cui R	J Atheroscler Thromb; 21: 1283-9, 2014.	25078068
CKD	2014_1	Iseki K	Kidney Int;49:800-5, 1996.	8648923
	2014_2	Iseki K	Kidney Int;63:1468-74, 2003.	12631363
	2014_3	Ninomiya T	Kidney Int;68:228-36, 2005.	15954912
	2014_4	Irie F	Kidney Int;69:1264-71, 2006.	16501489
	2014_5	Nakamura K	Circ J;70:954-9, 2006.	16864924
	2014_6	Nakayama M	Nephrol Dial Transplant;22:1910-5, 2007.	17395659
	2014_7	Imai E	Hypertens Res;31:433-41, 2008.	18497462
	2014_8	Kokubo Y	Stroke;40:2674-9, 2009.	19478215
	2014_9	Konta T	Clin Exp Nephrol;17:805-10, 2013.	23345069
	2014_10	Ohsawa M	Circ J;77:1315-25, 2013.	23428718
ECG	2015_1	Nagata M	Am J Epidemiol;178(1):1-11, 2013.	23752917
	2014_1	Tanizaki Y	Stroke;31(11):2616-22, 2000.	11062284
	2014_2	Fujiura Y	J Clin Epidemiol;54(5):495-500, 2001.	11337213
	2014_3	Ohira T	Stroke;34(12):e250-3, 2003.	14615610
	2014_4	Nakanishi S	Am J Cardiol;93(9):1182-5, 2004.	15110220
	2014_5	Okamura T	Am Heart J;147(6):1024-32, 2004.	15199351
	2014_6	Horibe H	J Epidemiol;15(4):125-34, 2005.	16141631
	2014_7	Nakamura K	Hypertens Res; 29: 353-60, 2006.	16832156
	2014_8	Ohsawa M	Circ J;71(6):814-9, 2007.	17526974
	2014_9	Tsuji H	Am J Cardiol;102(5):584-7, 2008.	18721516
	2014_10	Ishikawa J	Hypertension;53(1):28-34,2009.	19015402
	2014_11	Higashiyama A	J Atheroscler Thromb;16(1):40-50, 2009.	19261999
	2014_12	Hirose H	J Cardiol;56(1):23-6, 2010.	20350513
	2014_13	Maebuchi D	Hypertens Res;33(9):916-21, 2010.	20535120
	2014_14	Rumana N	Am J Cardiol;107(12):1718-24, 2011.	21497783
	2014_15	Nakamura Y	Circulation;125(10):1226-33, 2012.	22308300
	2014_16	Hisamatsu T	Circ J. 2013;77(5):1260-6, 2013.	23358431
	2014_17	Nakamura Y	J Electrocardiol;46(4):360-5, 2013.	23597404
	2014_18	Inohara T	PLOS ONE ;8(11) : e80853, 2013.	24260495
	2014_19	Inohara T	Eur J Prev Cardiol;21(12):1501-8, 2014.	23918839
2014_20	Ishikawa J	J Cardiol;S0914-5087(14)00160-9, 2014.	25066337	
参考論文	2015_1	Ohsawa M	Int J Cardiol. 2015 Apr 1;184:692-8	25771238
		Kokubo Y	Am J Hypertens;28(11):1355-61, 2015.	25845964
-GTP	2014_1	Nakanishi N	Journal of Internal Medicine; 254: 287-95, 2003.	12930239
	2014_2	Nakanishi N	Diabetes Care; 27: 1427-32, 2004	15161799
	2014_3	Takahashi K	Kobe J Med Sci; 52:171-80, 2006.	17329955
	2014_4	Hozawa A	Atherosclerosis; 194:498-504, 2007.	17034795
	2014_5	Doi Y	Obesity; 15:1841-50, 2007.	17636103
	2014_6	Sato KK	Diabetes Care; 31:1230-6, 2008.	18316395
	2014_7	Jimba S	Metab Syndr Relat Disord;7:411-8, 2009	19419267
	2014_8	Fujita M	Exp Biol Med;235:335-41, 2010.	20404051
	2014_9	Hozawa A	J Atheroscler Thromb;17:195-202, 2010.	20150721
	2014_10	Shimizu Y	Stroke;41:385-388, 2010.	20044525
	2014_11	Higashiyama A	Stroke;42: 1764-7, 2011.	21512179
	2014_12	Oka R	Diabet Med; 31: 552-8, 2014.	24151911
2015_1	Kashima S	Plos One;8,6:e66899, 2013.	23818970	
肝機能	2014_1	Nakanishi N	Diabetes Care; 27:1427-32, 2004.	15161799
	2015_1	Moriuchi T	Inter Med 49,13, 1271-76, 2010.	20606358
	2015_2	R. Oka	Diabet Med. 31(5):552-8, 2014.	24151911
	2015_3	岩井伸夫	米子医誌 J Yonago Med Ass 44, 4~5, 320-328, 1993.	
眼底検査	2014_1	佐野琢也	日本公衆衛生雑誌; 41(3): 219-229, 1994.	
	2014_2	鈴木賢二	日本老年医学会雑誌; 33: 360-370, 1996.	
	2014_3	Nakayama T	Stroke; 28(1): 45-52, 1997.	8996487
	2014_4	Shimamoto T	Circulation;79(3):503-15,1989.	2783893
	2014_5	Sairenchi T	Circulation; 124: 2502-2511, 2011.	22064594
	2014_6	Kawasaki R	Ophthalmology; 120:574-582, 2013.	23174397
	2015_1	北村明彦	脳卒中; 12: 387-395, 1990.	
2015_2	山海知子	日本公衆衛生雑誌; 39: 410-420, 1992.		
2015_3	桂敏樹	日本公衆衛生雑誌; 41: 208-218, 1994.		
貧血	2014_1	後藤 順子	厚生労働省;53, 2: 27-34, 2006.	
	2014_2	武田 俊平	厚生労働省;54, 15: 17-22, 2007.	
外国文献	2014_1(貧血)	Sarnak MJ	J Am Coll Cardiol ;40(1): 27-33, 2002.	12103252
	2014_2(貧血)	Culleton BF	Blood; 107: 3841-6, 2006.	16403909
	2014_3(貧血)	Hippisley-Cox J	Br J Gen Pract ; 61(592): e707-14, 2011.	22054334
	2014_4(貧血)	Moo-Young Kim	J Korean Med Sci; 28(9): 1316-1322, 2013.	24015036
	2014_5(肝機能)	Kim HC	Neuroepidemiology;41(2):131-138, 2013.	23880909
	2014_6(CKD)	Hallan SI	JAMA;308:2349-60, 2012	23111824
	2014_7(眼底)	Kawasaki R	Stroke; 43:3245-3251, 2012.	23111439
	2015_1(ABI)	Abbott RD	J Clin Epidemiol 54, 973-8, 2001.	11576807

永井班2015年度 GOT, GPT 通し番号:001
担当班員:三浦克之
著者: Moriuchi T, Oka R, Yagi K, Miyamoto S, Nomura H, Yamagishi M, Mabuchi H, Kobayashi J, Koizumi J.
責任著者: Oka R
論文タイトル: Diabetes Progression from "High-Normal"Glucose in School Teachers.
雑誌名 (Vol, No, Page, 年): Inter Med 49,13, 1271-76, 2010.
論文種類(確認してチェック) <input checked="" type="checkbox"/> 原著 研究デザイン <input checked="" type="checkbox"/> コホート研究 実施された場所・地域(日本人集団に限る)以下に記載 北陸中央病院で行われた公立学校職員健診 対象集団(一般集団、非患者集団) <input type="checkbox"/> 地域住民 <input checked="" type="checkbox"/> 職域 <input type="checkbox"/> 地域と職域の混合集団 対象者 属性:職員健診を受診した公立学校職員 人数(男性: 2,229人 女性: 1,936人 総計: 4,165人) 年齢(範囲: 25-55 歳) 平均: 45.8歳 ベースライン調査の期間(年): 2001年10月-2003年9月
追跡期間(治療期間) 平均値: 5.1 年 中央値: 一 年 総人年: 20051人年
アウトカム(発症か死亡か記載) 2型糖尿病の発症(空腹時血糖 \geq 126mg/dL もしくは 糖尿病治療)
アウトカムの数: 109
曝露要因(対象集団に占める頻度も記載する) ベースライン調査での空腹時血糖値により、 <100 mg/dLの正常群(NFG)3364人、 $101-109$ mg/dLの正常高値群613人、 $110-125$ mg/dLの空腹時高血糖群(IFG)188人に分け、さらにALTの3分位(<16 IU/L、 $16-24$ IU/L、 $25 \leq$ IU/L)との組み合わせで対象者を9群に分けた。NFG群でALTのT1群1,167名、T2群1,179名、T3群1,081名、正常高群でALTのT1群が115名、T2群が206名、T3群が292名、IFG群でALTのT1群が25名、T2群が38名、T3群が125名であった。
結果:曝露要因とアウトカムの関連。特に相対危険度(ハザード比、オッズ比、リスク減少度)を信頼区間を付けて記載(何と何を比較したかを記載)。有意差のないものは記載しないか慎重に記載。調整変数も記載する。 糖尿病発症に関するNFGかつALT3分位のT1群に対するオッズ比は、NFGかつT2群で0.5(0.1-3.2)、T3群で2.3(0.6-8.8)、血糖正常高値でT1群5.2(0.8-31.7)、T2群14.2(3.8-53.1)、T3群17.5(4.8-64.5)、IFGでT1群24.6(3.8-157.8)、T2群77.4(18.8-319.1)、T3群89.7(24.8-323.8)であった(調整変数は年齢、性、中性脂肪、HDLコレステロール、収縮期血圧、喫煙、飲酒、降圧薬の服用、脂質異常症治療薬の服用、BMI)。
結論 NFG群にくらべ血糖値が正常高値以上の群では、糖尿病の発症リスクが高く、血糖カテゴリーごとでもALTが高いほどリスクが高かった。
備考(特記事項があれば記載)

永井班2015年度 GOT, GPT 通し番号:002
担当班員:三浦克之
著者: R. Oka, T. Aizawa, K. Yagi, K. Hayashi, M. Kawashiri and M. Yamagishi
責任著者: Oka R
論文タイトル: Elevated liver enzymes are related to progression to impaired glucose tolerance in Japanese men
雑誌名 (Vol, No, Page, 年): Diabet Med. 31(5):552-8, 2014.
論文種類(確認してチェック) <input checked="" type="checkbox"/> 原著
研究デザイン <input checked="" type="checkbox"/> コホート研究
実施された場所・地域(日本人集団に限る)以下に記載 北陸中央病院で行われた公立学校職員健診 対象集団(一般集団、非患者集団) <input type="checkbox"/> 地域住民 <input checked="" type="checkbox"/> 職域 <input type="checkbox"/> 地域と職域の混合集団
対象者 属性:職員健診を受診した公立学校職員のうち糖負荷試験を受けベースライン時に耐糖能異常がなかった者 人数(男性: 594人) 年齢(範囲: 歳) 記載なし 平均年齢 51.1歳 (NGT→NGT 50.5歳、NGT→isolated IFG 52.5、NGT→isolated IGT 52.5、NGT→IFG/IGT 53.9) ベースライン調査の期間(年): 2006年4月-2010年3月
追跡期間(治療期間) 平均値: 3.1年 中央値: 一年 総人年: 人年
アウトカム(発症か死亡か記載) 耐糖能異常(IFG:空腹時血糖 ≥ 6.1 mmol/l(110mg/dl)、IGT:2時間値 血糖値 ≥ 7.8 mmol/l(140mg/dl))
アウトカムの数: 186
曝露要因(対象集団に占める頻度も記載する) ベースライン時の糖負荷試験で耐糖能異常、空腹時血糖正常の者のみで検討 ALT、ASTは4分位に分けて検討。ベースライン時の値及び人数は以下。 ALT ≤ 17 U/l、143名、18-23U/l、146名、24-31U/l、151名、32U/l以上、154名、AST ≤ 19 U/l、146名、20-22U/l 148名、23-26U/l 149名、27U/l以上151名
結果:曝露要因とアウトカムの関連。特に相対危険度(ハザード比、オッズ比、リスク減少度)を信頼区間を付けて記載(何と何を比較したかを記載)。有意差のないものは記載しないか慎重に記載。調整変数も記載する。 ALT,ASTのQ1をリファレンスとしたハザード比を以下に示します。 IGTのハザード比 Alt Q1 1.5(0.8-2.6),Q3 1.3 (0.7-2.3), Q4 2.1(1.2-3.7)、ASTはQ2 1.0(0.5-2.2), Q3 1.1(0.5-2.2), Q4 2.0 (1.0-4.0)。IFGはAlt、ASTとも有意な関連は認めず。調整変数は年齢、空腹時血糖、二時間後の血糖値、喫煙、飲酒、糖尿病家族歴、降圧薬、脂質異常症治療薬、BMI、インシュリン抵抗性。残りの肝酵素(AST、ALT、GGT)を調整すると、ASTは有意な関連は消失。ALTのQ4のみが有意 2.5(1.1-5.7)
結論 ALT高値は耐糖能異常なしの日本人男性において将来のIGTと独立に関連していた。
備考(特記事項があれば記載)

永井班2015年度 GOT, GPT 通し番号:003
担当班員:宮本恵宏
著者:岩井伸夫、黒沢洋一、大城等、飯塚舜介、干羽、能勢隆之
責任著者:
論文タイトル:運動習慣、血清総コレステロール、血清GOT・GPTと死亡率 11.8年のコホート研究による評価
雑誌名 (Vol, No, Page, 年): 米子医誌 J Yonago Med Ass 44, 4~5, 320-328, 1993.
論文種類(確認してチェック) <input checked="" type="checkbox"/> 原著 研究デザイン <input checked="" type="checkbox"/> コホート研究 実施された場所・地域(日本人集団に限る)以下に記載 鳥取県の某健康増進センターでの健康診断 対象集団(一般集団、非患者集団) <input checked="" type="checkbox"/> 地域住民 <input type="checkbox"/> 職種 <input type="checkbox"/> 地域と職域の両方を含む集団 対象者 属性: 人数(男性: 2,394人 女性: 4,046人 総計: 6,440人) 年齢(範囲: 35-69 歳) 平均または中央値:男性 歳、女性 歳 ベースライン調査の期間(年): 1975年8月から1979年1月
追跡期間(治療期間) 平均値: 11.8年 中央値: 年 総人年: 76191.6
アウトカム(発症か死亡か記載) 循環器疾患死亡、(その他 総死亡、悪性新生物死亡)
アウトカムの数:循環器疾患死亡 男性49 女性26、悪性新生物 男性76 女性62 (肝疾患は死亡数のみ報告あり 男性9 女性3)
曝露要因(対象集団に占める頻度も記載する) GOT・GPT異常あり(GOT、GPTの両方またはどちらか一方が40IU/L)は、男性で170人、女性で79人。
結果:曝露要因とアウトカムの関連。特に相対危険度(ハザード比、オッズ比、リスク減少度)を信頼区間を付けて記載(何と何を比較したかを記載)。有意差のないものは記載しないか慎重に記載。調整変数も記載する。 GOT・GPT異常のない人を対照にした時のGOT・GPT異常あり群の年齢標準化死亡率比(95%信頼区間)は、男性で2.31(1.48-3.60)、女性で3.55(1.64-7.68)であった(直接法)。GOT・GPT異常のない人を対照にした時のGOT・GPT異常あり群のハザード比(95%信頼区間)は、循環器疾患死亡で2.49(1.22-5.12)であった(調整因子は、性、年齢、1.5METs以上の運動習慣の有無、血圧、血清総コレステロール値、BMI、%肺活量)。同様に総死亡では2.35(1.60-3.47)、悪性新生物死亡では2.15(1.20-3.85)であった(調整因子は同様)。(肝疾患死亡に関する記載はなし。)
結論 GOTまたは/かつGPTが40IU/L以上であることは、総死亡や悪性新生物や循環器疾患による死亡リスクの有意な上昇と関連があった。
備考(特記事項があれば記載)

永井班2015年度 γ -GTP 通し番号: 001
担当班員: 宮本恵宏
著者: Kashima S, Inoue K, Matsumoto M, Akimoto K.
責任著者: Kashima S
論文タイトル: Do Non-Glycemic Markers Add Value to Plasma Glucose and Hemoglobin A1c in Predicting Diabetes? Yuport Health Checkup Center Study.
雑誌名 (Vol, No, Page, 年): Plos One,8,6,e66899, 2013.
論文種類 (確認してチェック) <input checked="" type="checkbox"/> 原著
研究デザイン <input checked="" type="checkbox"/> コホート研究
実施された場所・地域 (日本人集団に限る) 以下に記載 東京都内のゆぽーと健診センター
対象集団 (一般集団、非患者集団) <input checked="" type="checkbox"/> 地域住民 <input type="checkbox"/> 職域 <input checked="" type="checkbox"/> 地域と職域の混合集団
対象者 属性: 健診に参加したボランティア集団 人数 (男性: 5,142人 女性: 4,847人 総計: 9,989人) 年齢 (範囲: 歳) 平均または中央値: 男性 51.9歳、女性 54.1歳 ベースライン調査の期間 (年): 1998年4月-2002年3月
追跡期間 (治療期間) 平均値: 5.6 年 中央値: 年 総人年: 28,757
アウトカム (発症か死亡か記載) 2型糖尿病の発症 (空腹時血糖 ≥ 7.00 mmol/l もしくは 医師による糖尿病の診断)
アウトカムの数: 男性 257件 (5.0%)、女性 88件 (1.8%)
曝露要因 (対象集団に占める頻度も記載する) 肝機能検査の結果をベースライン調査時の平均 (25%タイル値、75%タイル値) で示す。男性ではAST 22 (18,26)IU/L、ALT 22(16,30)IU/L、GGT 23(15,41)IU/L、女性ではAST 20 (17,23)IU/L、ALT 16(12,20)IU/L、GGT 11(8,17)IU/Lであった。
結果: 曝露要因とアウトカムの関連。特に相対危険度 (ハザード比、オッズ比、リスク減少度) を信頼区間を付けて記載 (何と何を比較したかを記載)。有意差のないものは記載しないか慎重に記載。調整変数も記載する。 空腹時血糖やHbA1c以外の血糖関連因子以外の因子 (AST、ALT、GGT、中性脂肪、HDLコレステロール、白血球数、尿酸、クレアチニン、年齢、BMI、血圧) について、感度・特異度からROC曲線を作成し、AUCを検討する手法を用いた。また血糖やHbA1cと血糖関連因子以外の因子を組み合わせて、同様の手法を用いた。男女ともに最もAUCが高値であったのは空腹時血糖 (AUC 男性 0.874 女性 0.924)、次はHbA1cであった (男性 0.793、女性0.822)。血糖関連因子以外の因子では男性の尿酸、男女のクレアチニン以外はすべて糖尿病発症との関連がみられたが、単一因子としては男性のALTでAUCは0.656、女性のBMIで0.740と最もAUCが高かった。空腹時血糖とHbA1cを組み合わせた時、AUCは男性で0.895、女性で0.938であり、さらにALTを加えると男性で0.904、女性で0.940となり増加の程度は有意ではなかった。
結論 糖尿病の発症予測には、空腹時血糖とHbA1cで十分であり、本研究で検討された他の因子は糖尿病発症を予測するためには臨床の場では必要ないと考えられた。
備考 (特記事項があれば記載)

永井班2015年度 眼底検査 通し番号: 001
担当班員: 磯 博康
著者: 北村明彦, 嶋本喬, 土井光徳, 飯田稔, 小町喜男
責任著者: 不明
論文タイトル: 脳卒中の発生状況の推移と脳梗塞の発生要因の変遷 -秋田農村における20年間の疫学調査成績より
雑誌名 (Vol, No, Page, 年): 脳卒中; 12: 387-395, 1990.
論文種類 (確認してチェック) <input checked="" type="checkbox"/> 原著 研究デザイン <input checked="" type="checkbox"/> コホート研究 実施された場所・地域 (日本人集団に限る) 以下に記載 循環器健診・秋田県井川町と本荘市石沢地区 対象集団 (一般集団、非患者集団) <input checked="" type="checkbox"/> 地域住民 <input type="checkbox"/> 職域 <input type="checkbox"/> 地域と職域の混合集団 対象者 属性: 秋田県農村地域の循環器健診受診者 人数 (男性: - 人 女性: - 人 総計: 2,242(コホート前期)・2,653(コホート後期) 人) 年齢 (範囲: 40-69 歳) 平均または中央値: 男性: - 歳、女性: - 歳 ベースライン調査の期間 (年): 1963~1966(コホート前期)・1972~1975(コホート後期)
追跡期間 (治療期間) 平均値: 9.3年(コホート前期)・10.4年(コホート後期) 中央値: - 年 総人年: -
アウトカム (発症か死亡か記載) 脳梗塞発症
アウトカムの数: 脳梗塞発症 85(コホート前期)・89(コホート後期)
曝露要因 (対象集団に占める頻度も記載する) 眼底検査ではScheie分類を用いて判定した。高血圧性変化2度以上、または動脈硬化性変化2度以上を眼底異常とした。(頻度は39.1%(コホート前期)・32.6%(コホート後期))
結果: 曝露要因とアウトカムの関連。特に相対危険度 (ハザード比、オッズ比、リスク減少度) を信頼区間を付けて記載 (何と何を比較したかを記載)。有意差のないものは記載しないか慎重に記載。調整変数も記載する。 脳梗塞の眼底異常なしに対する眼底異常ありの性・年齢補正相対危険度は、3.39(コホート前期; $p < 0.001$)・1.70(コホート後期; $p < 0.05$)であった(信頼区間の記載はない)。また、Cox比例ハザードモデルによる多変量解析の結果では回帰係数のみ記載あり。脳梗塞については、眼底異常ありはコホート前期(回帰係数0.995)でのみ有意な正の危険因子で、寄与危険率は48.3%であった(コホート後期の回帰係数は0.265で、寄与危険率は18.6%であった)。(調整変数は性別、年齢、最小血圧値、心電図ST-T異常、心房細動、尿蛋白陽性)
結論 眼底異常は、高血圧とともに、脳梗塞発生に最も寄与するリスクファクターのひとつである。
備考 (特記事項があれば記載) 筆者は、眼底異常の寄与危険率が前期48.3%から後期18.6%にかけて大きく減少した理由について、地域で積極的に展開された高血圧の予防・管理を中心とする脳卒中予防対策の成果や生活環境の好転等により、眼底異常者の血圧管理状況が改善し、脳梗塞の発生が減少したと考察している。

永井班2015年度 眼底検査 通し番号: 002
担当班員: 磯 博康
著者: 山海知子, 磯博康, 嶋本喬, 宮垣武司, 飯田稔, 谷垣正人, 内藤義彦, 佐藤眞一, 木山昌彦, 北村明彦, 小西正光, 寺尾敦史, 土井光徳, 児島三郎, 小町喜男
責任著者: 不明
論文タイトル: CT所見を中心とした脳卒中の疫学的研究 -コホート内症例対照研究による脳出血ならびに脳梗塞の病型別発生要因の検討
雑誌名 (Vol, No, Page, 年): 日本公衆衛生雑誌; 39: 410-420, 1992.
論文種類 (確認してチェック) <input checked="" type="checkbox"/> 原著
研究デザイン <input checked="" type="checkbox"/> コホート研究 コホート内症例対照研究 (1:5)
実施された場所・地域 (日本人集団に限る) 以下に記載 循環器健診・秋田県農村地域3地域 (I町・H市I地区・K町)
対象集団 (一般集団、非患者集団) <input checked="" type="checkbox"/> 地域住民 <input type="checkbox"/> 職域 <input type="checkbox"/> 地域と職域の混合集団
対象者 属性: 秋田県農村地域の循環器健診受診者 人数 (男性: - 人 女性: - 人 総計: 7,452 人) 年齢 (範囲: 40-69 歳) 平均または中央値: 男性: - 歳、女性: - 歳 ベースライン調査の期間 (年): I町1975-1979年・H市I地区1975-1979年・K町1981-1987年
追跡期間 (治療期間) 平均値: I町8.5年・H市I地区7.2年・K町4.1年 中央値: - 年 総人年: -
アウトカム (発症か死亡か記載) 脳卒中発症 (脳出血, 脳梗塞 (穿通枝系, 皮質枝系))
アウトカムの数: 脳卒中発症162 (脳出血48, 脳梗塞83 (穿通枝系50, 皮質枝系33))
曝露要因 (対象集団に占める頻度も記載する) 眼底検査ではScheie分類を用いて判定した。高血圧性変化2度以上、または動脈硬化性変化2度以上を眼底異常とした。(頻度は脳出血症例25.6%, 対照19.9%, 脳梗塞症例36.2%, 対照19.7% (穿通枝系症例30.2%, 対照16.7%, 皮質枝系症例46.2%, 対照24.1%))
結果: 曝露要因とアウトカムの関連。特に相対危険度 (ハザード比、オッズ比、リスク減少度) を信頼区間を付けて記載 (何と何を比較したかを記載)。有意差のないものは記載しないか慎重に記載。調整変数も記載する。 条件付きロジスティック回帰分析による多変量解析の結果では、回帰係数のみ記載あり。眼底異常ありの回帰係数は、脳梗塞で-0.186 (p=0.693)、脳梗塞穿通枝系で0.783 (p=0.095)、脳梗塞皮質枝系で0.976 (p=0.163) でいずれも有意ではなかった。(マッチング変数は性、年齢 (±3歳)、地域、調整変数は最大血圧、血清総コレステロール、心電図ST-T異常、心房細動)
結論 穿通枝系脳梗塞では眼底異常のみ比較的強い関連 (p=0.095) を示した。脳出血、皮質枝系脳梗塞では関連はみられなかった (脳出血p=0.693, 皮質枝系脳梗塞p=0.163)。
備考 (特記事項があれば記載) コホート内症例対照研究を用いた研究。皮質枝系脳梗塞の塞栓型と血栓型のサブ解析は、高齢の白内障等による眼底判定不能による分析除外例が多いため、実施しなかったとの記載あり。

永井班2015年度 眼底検査 通し番号: 003
担当班員: 磯 博康
著者: 桂敏樹, 野尻雅美, 新井宏朋 責任著者: 桂敏樹
論文タイトル: コホート内症例対照研究による循環器疾患のリスク要因の解析 - 検診所見およびその進行と死亡との関連
雑誌名 (Vol, No, Page, 年): 日本公衆衛生雑誌; 41: 208-218, 1994.
論文種類 (確認してチェック) <input checked="" type="checkbox"/> 原著
研究デザイン <input checked="" type="checkbox"/> コホート研究 コホート内症例対照研究 (1:2)
実施された場所・地域 (日本人集団に限る) 以下に記載 循環器健診・静岡県西伊豆町・賀茂村
対象集団 (一般集団、非患者集団) <input checked="" type="checkbox"/> 地域住民 <input type="checkbox"/> 職域 <input checked="" type="checkbox"/> 地域と職域の混合集団
対象者 属性: 静岡県の循環器健診受診者 人数 (男性: - 人 女性: - 人 総計: 2,112 人 (西伊豆町865人・賀茂村1,247人)) 年齢 (範囲: 30-59 歳) 平均または中央値: 男性: - 歳、女性: - 歳 ベースライン調査の期間 (年): 1964-1966年
追跡期間 (治療期間) 平均値: - 中央値: - 年 総人年: - (追跡期間1985年まで: 最大 19-21 年)
アウトカム (発症か死亡か記載) 死亡 (脳血管疾患, 心疾患)
アウトカムの数: 死亡157 (脳血管疾患93, 心疾患64)
曝露要因 (対象集団に占める頻度も記載する) 眼底検査ではScheie分類を用いて判定した。①高血圧性変化1度以上、動脈硬化性変化1度以上を「眼底異常所見あり」とした。②最終受診年からさらに5±1年前の受診時からの所見の進行があった場合に「眼底所見変化あり」とした分析も行っている (頻度はどちらも詳細不明)
結果: 曝露要因とアウトカムの関連。特に相対危険度 (ハザード比、オッズ比、リスク減少度) を信頼区間を付けて記載 (何と何を比較したかを記載)。有意差のないものは記載しないか慎重に記載。調整変数も記載する。 条件付きロジスティック回帰分析の結果から、①眼底異常所見なしに対する、異常所見ありの脳血管疾患死亡との関連 (オッズ比 (95%信頼区間)) について、Scheie分類の高血圧性変化はオッズ比1.07 (0.50-2.28)、動脈硬化性変化は1.41 (0.74-2.67) を示した。また、心疾患死亡との関連については、Scheie分類の高血圧性変化はオッズ比7.82 (1.94-31.57)、動脈硬化性変化は11.83 (2.78-50.40) を示した。②眼底所見変化なしに対する、眼底所見変化ありの脳血管疾患死亡との関連について、Scheie分類の高血圧性変化はオッズ比1.35 (0.51-3.58)、動脈硬化性変化は2.22 (0.88-5.59) を示した。また、心疾患死亡との関連については、Scheie分類の高血圧性変化はオッズ比5.67 (0.94-34.03)、動脈硬化性変化は1.39 (0.37-5.24) を示した。全死亡との関連は示されていない。 (マッチング変数は性、年齢 (±2歳)、地区、調整変数は最大血圧、最小血圧と記載がある)
結論 脳血管疾患死亡について、眼底所見は有意なリスク要因とならなかった。しかし、眼底所見が心疾患死亡のリスク要因となることが示された。
備考 (特記事項があれば記載) コホート内症例対照研究を用いた研究。筆者は断片的分析と記述しているが、死亡者の最終受診年が5年以下、6-10年、11年以上と幅があったため採用した。また、Keith-Wagener分類も使用しているが、多変量解析の結果は示されていない。

永井班 2015年度 心電図 通し番号: 1
担当班員: 岡村 智教
著者: Ohsawa M, Okamura T, Ogasawara K, Ogawa A, Fujioka T, Tanno K, Yonekura Y, Omama S, Turin TC, Itai K, Ishibashi Y, Morino Y, Itoh T, Miyamatsu N, Onoda T, Kuribayashi T, Makita S, Yoshida Y, Nakamura M, Tanaka F, Ohta M, Sakata K, Okayama A. 責任著者: Ohsawa M
論文タイトル: Relative and absolute risks of all-cause and cause-specific deaths attributable to atrial fibrillation in middle-aged and elderly community dwellers.
雑誌名 (Vol, No, Page, 年): Int J Cardiol. 2015 Apr 1;184:692-8
論文種類 (確認してチェック) <input checked="" type="checkbox"/> 原著
研究デザイン <input checked="" type="checkbox"/> コホート研究
実施された場所・地域 (日本人集団に限る) 以下に記載 岩手県北部～北部沿岸地域の3つの保健医療圏の基本健康診査受診者
対象集団 (一般集団、非患者集団) <input checked="" type="checkbox"/> 地域住民 <input type="checkbox"/> 職域 <input type="checkbox"/> 地域と職域の混合集団
対象者 属性: ベースライン調査期間中、実施地区下の市町村の実施する基本健康診査の受診者26,469名(コホート総人数)の中で、40歳未満の対象者・心筋梗塞や脳梗塞既往のある対象者・欠損値の対象者を除いた23,634名が解析対象者 人数(男性: 8,086人 女性: 15,548人 総計: 23,634人) 年齢(範囲:) 平均または中央値: 70歳未満 非Af群58.8歳/Af群63.0歳、70歳以上 非Af群74.8歳/Af群75.4歳 ベースライン調査の期間(年): 2002年4月～2005年1月
追跡期間(治療期間) 平均値: 年 中央値: 年 総人年: 131,194(追跡期間5年)
アウトカム(発症か死亡か記載) 心血管死、脳梗塞関連死亡(ICD10 I60-I63で定義)、心突然死(ICD10 I461,I490,R96で定義) * 総死亡等も検討
アウトカムの数: 心血管死 非Af群 171/Af群19。脳梗塞関連死亡 非Af群 61/Af群9。心突然死 非Af群 72/Af群7
曝露要因(対象集団に占める頻度も記載する) ベースライン心電図所見における心房細動(Af)の有無。非Af群23,299(70歳未満16,656名、70歳以上145名) Af群335名(70歳未満6,643名、70歳以上190名)
結果: 曝露要因とアウトカムの関連。特に相対危険度(ハザード比、オッズ比、リスク減少度)を信頼区間を付けて記載(何と何を比較したかを記載)。有意差のないものは記載しないか慎重に記載。調整変数も記載する。 非Af群に対するAf群のアウトカムに対する影響を評価。心血管死亡に対する多変量調整相対リスクは3.86(95%信頼区間 2.38-6.27)。調整変数は年齢、性、過体重(BMI 25以上で定義)、HbA1c、高感度CRP、尿中アルブミン/Cr 比で調整、ポアソン回帰にて推定。年齢層別に解析を行うと、70歳未満で心血管死に対する性・年齢調整相対リスク6.19 (2.43-15.8)、脳梗塞関連死亡 14.5 (4.77-44.3)、心突然死 2.37 (0.32-17.8)。70歳以上では心血管死に対する性・年齢調整相対リスク3.57 (2.04-6.25)、脳梗塞関連死亡4.92 (1.91-12.7)、心突然死 3.21 (1.37-7.51)であった。
結論 心血管疾患既往のない40歳以上の一般住民において、心電図上で心房細動(Af)が確認された場合、将来の心血管死亡との有意な関連が示唆された。また、心血管死及び脳梗塞関連死では70歳未満の方が70歳以上と比べてより関連が大きく、心突然死については逆に70歳以上の方が関連が大きい結果となった。
備考(特記事項があれば記載) 脳梗塞関連死・心突然死ではAf群のイベント数が十分な数とは言えない点に注意。また、心突然死にはICD 10 I 490 sudden cardiac deathに加えてR-96 Unexpected sudden deathを含んでいる。

永井班 2015年度 心電図 通し番号: 参考文献(アウトカムが非該当)
担当班員: 岡村 智教
著者: Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Kobayashi T, Watanabe T, Okamura T, Okayama A, Miyamoto Y. 責任著者: Kokubo Y
論文タイトル: Interaction of Blood Pressure and Body Mass Index With Risk of Incident Atrial Fibrillation in a Japanese Urban Cohort: The Suita Study.
雑誌名 (Vol, No, Page, 年): Am J Hypertens. 2015 Nov;28(11):1355-61.
論文種類(確認してチェック) <input checked="" type="checkbox"/> 原著
研究デザイン <input checked="" type="checkbox"/> コホート研究
実施された場所・地域(日本人集団に限る)以下に記載 吹田市 国立循環器病研究センターで定期健診を受診した30~79歳の一般住民
対象集団(一般集団、非患者集団) <input checked="" type="checkbox"/> 地域住民 <input type="checkbox"/> 職域 <input checked="" type="checkbox"/> 地域と職域の混合集団
対象者 属性: 1次コホート: 1989~1996年に受診した6485人, 2次コホート: 1996~1998年に受診した1329人, ボランティアで1992~2006年のあいだに研究に参加した一般住民546人 人数(男性: 人 女性: 人 総計: 6,906人) 年齢(範囲: 30-84 歳以上) 平均または中央値: ベースライン調査の期間(年): 1989年、1996年
追跡期間(治療期間) 平均値: 12.8 年 中央値: 年 総人年:
アウトカム(発症か死亡か記載) 心房細動の新規発症
アウトカムの数: 253 心房細動の新規発症
曝露要因(対象集団に占める頻度も記載する) 正常: 2,697, 前高血圧: 2,201 , 高血圧: 2,008 低体重: 548 , 正常体重: 4,960 , 過体重: 1,398
結果: 曝露要因とアウトカムの関連。特に相対危険度(ハザード比、オッズ比、リスク減少度)を信頼区間を付けて記載(何と何を比較したかを記載)。有意差のないものは記載しないか慎重に記載。調整変数も記載する。 収縮期血圧を3カテゴリに分類した。正常: 1(対照), 前高血圧: 1.29(0.91-1.85), 高血圧: 1.74(1.22-2.49), P for trend = 0.002(十年齢, 性別, BMI, 高脂血症, 糖尿病, 喫煙, 飲酒, コホート, 慢性腎臓病, 脳卒中・冠動脈疾患・慢性心不全既往, 期外収縮により調整)連続変数としてのSBP, DBPおよび脈圧と心房細動発症の多変量調整ハザード比との関連をみると, SBPの20 mmHgの増加, および脈圧の10 mmHgの増加は, いずれも心房細動リスクの有意な増加と関連していた。 BMIを3カテゴリに分類した。上記変数について補正すると, BMIは, 低体重: 1.02(0.60-1.72), 正常体重: 1(対照), 過体重: 1.35(1.01-1.80) P for trend=0.081であった。BMIを連続変数として解析すると, BMIの1 kg/m ² 増加あたりの心房細動発症の多変量調整ハザード比は1.05(95%信頼区間1.01-1.10)と有意に増加していた。 血圧とBMIのカテゴリの組み合わせにおける心房細動発症の多変量調整ハザード比は, SBP正常+正常体重: 1(対照), SBP前高血圧+過体重: 1.72(1.01-2.91), SBP高血圧+正常体重: 1.66(1.10-2.50), SBP高血圧+過体重: 2.31(1.47-3.65)であり, 相互作用が認められた。
結論 収縮期高血圧および過体重は多変量調整後も心房細動発症の危険因子であること, ならびに, 両者が合併すると, 相互作用によって心房細動の発症リスクがさらに増加することが示された。
備考(特記事項があれば記載)

永井班2015年度 ABI:下上肢血圧比 通し番号: 参考文献(外国文献)
担当班員: 磯博康
著者: Abbott RD, Rodriguez BL, Petrovitch H, Yano K, Schatz IJ, Popper JS, Masaki KH, Ross GW, Curb JD. 責任著者: Abbott RD
論文タイトル: Ankle-brachial blood pressure in elderly men and the risk of stroke: the Honolulu Heart Program
雑誌名 (Vol, No, Page, 年): J Clin Epidemiol 54, 973-8, 2001.
論文種類(確認してチェック) <input checked="" type="checkbox"/> 原著
研究デザイン <input checked="" type="checkbox"/> コホート研究
実施された場所・地域(日本人集団に限る)以下に記載 Hawaii, Oahu に在住日系人
対象集団(一般集団、非患者集団) <input checked="" type="checkbox"/> 地域住民 <input type="checkbox"/> 職域 <input type="checkbox"/> 地域と職域の混合集団
対象者 Hawaii, Oahu 在住日系人 属性: 地域一般住民 人数(男性: 2,767人 女性: 0人 総計: 2,767人) 年齢(範囲: 71-93歳)
調査の期間(年): 1991-1993
追跡期間(治療期間) 平均値: 3-6年 中央値: 年 総人年: 未記入
アウトカム(発症か死亡か記載) 脳卒中の発症
アウトカムの数: 91例
曝露要因(対象集団に占める頻度も記載する) ABI低値群(AAI<0.90)では322人、脳卒中の発症者は91人(脳梗塞65人、脳出血26人)
結果: 曝露要因とアウトカムの関連。特に相対危険度(ハザード比、オッズ比、リスク減少度)を信頼区間を付けて記載(何と何を比較したかを記載)。有意差のないものは記載しないか慎重に記載。調整変数も記載する。 ABI値の高値群(AAI≥0.90)に比べて、ABI低値群(ABI<0.90)の年齢調整のハザード比(95%CI)は、全脳卒中で2.0(1.1-3.5)、脳梗塞で1.9(1.0-3.7)、脳出血で3.3(1.29.4)であった。多変量調整した(年齢、総コレステロール値、HDL-コレステロール値、糖尿病と高血圧有無、フェブリノーゲン、一日走行距離、一日喫煙数、心房細動)。
結論 ABI値と脳卒中発症との間に負の関連が認められた。
備考(特記事項があれば記載)

