

201508007B

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

特定健診・保健指導における健診項目等の
見直しに関する研究

平成25～27年度 総合研究報告書

研究代表者 永井 良三

平成28(2016)年3月

目 次

I. 総合研究報告

特定健診・保健指導における健診項目等の見直しに関する研究 …………… 1 永井良三	1
--	---

疫学グループ総合報告 1

「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」 ……	3
-------------------------------------	---

疫学グループ総合報告 2

「地域コホートデータからみた慢性腎臓病、肝機能障害に関する検討」 ……	15
-------------------------------------	----

施策グループ総合報告

「施策実効性の検討」 ……………	29
------------------	----

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ……………	33
--------------------------	----

III. 研究成果の刊行物・別刷 ……………	35
------------------------	----

I. 総合研究報告

特定健診・保健指導における健診項目等の見直しに関する研究

研究代表者 永井 良三 自治医科大学学長

研究要旨

本研究では、循環器疾患の発症リスクを軽減させる予防介入のあり方を最新のエビデンスや国際動向、技術動向を踏まえて検討した。研究班では、「健診項目等の検討」、「施策実効性の検討」の課題に応じて、「疫学グループ」、「施策グループ」の2つの分科会を設けた。健診項目等の検討では、脳・心血管疾患の発症予測能、予防介入可能性の視点から、既存および新規の項目を検討し、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る一方で、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。施策実効性の検討では、健診および健診後の意識・行動変容を促す仕組みを一体的に設計し、保健事業の実効性を高める方策や、重症疾患の発症率の構造を明らかにすることで、早期介入の重要性が示された。政府の骨太方針下で進められる経済・財政一体改革では、国民の健康寿命の延伸を重要な柱として、社会保障においても Key Performance Indicators (KPI)を設定している。地域および職域集団の特性を可視化し、全体最適を図る施策の設計と同時に、健診を起点とした保健事業の検証を継続し、施策の立案にフィードバックしていくことが希求される。次頁以降、それぞれの分科会ごとに整理した。

尾形 裕也

東京大学政策ビジョン研究センター健康経営
研究ユニット 特任教授

磯 博康

大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学
教授

津下 一代

あいち健康の森健康科学総合センター
センター長

荻尾 七臣

自治医科大学循環器内科学 主任教授

三浦 克之

滋賀医科大学公衆衛生学部門 教授

宮本 恵宏

国立循環器病研究センター予防医学・疫学情
報部 部長

岡村 智教

慶應義塾大学衛生学公衆衛生学教室 教授

古井 祐司

東京大学政策ビジョン研究センター健康経営
研究ユニット 特任助教

平成 25～27 年度 疫学グループ総合報告1

「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」

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

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。ま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、国内の脳・心血管疾患の発症・死亡予測チャートもレビューして、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。

評価した内外のガイドラインは5つ、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）についてはほぼすべてのツールで予測要因として用いられていた。国内ツールでは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つのツ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つの危険因子は脳・心血管疾患のリスク評価の基本項目であると考えられた。一方、その他の危険因子については文献レビューの結果から、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・心血管疾患の関連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。もし健診項目と脳・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

まず将来の脳・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、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、および国内の脳・心血管疾患の発症・死亡予測チャートの検証を行い、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。そしてこれらで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①国内のコホート研究、②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）、③一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（ γ -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、①GOT (AST)、GPT (ALT)（三浦／宮本）、② γ -GTP（宮本）、③腎機能：CKD、蛋白尿、血清クレアチニン（荻尾）、④心電図（岡村）、⑤眼底検査（磯）、⑥ABI（磯）、⑦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。

① 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])
```

3件がエビデンステーブルの作成対象となった。なおPubMedではGOT (AST)、GPT (ALT) と

脳・心血管疾患の関連を検出した論文がなか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  $\gamma$ -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。

② γ -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、 γ -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 γ -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。

```
(((((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・死亡に関しては該当する論文は 3 件だった。

イ. 糖尿病の発症

<GOT、GPT、GGT と糖尿病> 検索式

((((((((((((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 (((("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、10 件がエビデンステーブルの作成対象となった。

③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、10 件が該当した。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。

④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。検索式は以下の通りである。

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

"Japan"[Mesh]) AND

"Electrocardiography"[Mesh])) AND Cohort Studies [MeSH Terms]

その結果、158 件がヒットした。選定条件に合う論文を 17 件が選定された。更に研究分担等が既存の報告書、ガイドライン等を参照し、該当すると考えられた論文 4 件を追加し、計 21 件の論文についてエビデンステーブルを作成した。なお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た。

⑤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、61 件の文献がヒットした。選定条件に合う論文 5 件が選定された。更に眼底検査研究の専門家の意見に基づき、国内糖尿病通院患者の文献 1 件を参考文献としてエビデンステーブルを作成した。

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。

⑥ABI (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、選定条件に合う論文 1 件が選定された。更に研究協力者らが執筆し該当すると考えられた論文 1 件を追加し、計 2 件の論文についてエビデンステーブルを作成した。

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、該当する文献はなかった。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。

⑦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、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2件が選定された。しかしこの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

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。

これらを精査した結果を表1に示す。米国、英国、欧州、日本の発症・死亡リスクの予測に共通して用いられているのは、血圧(収縮期血圧)、糖尿病(血糖値)、コレステロール(総コレステロール)、喫煙であり、欧米ではすべてHDLコレステロールが含まれている。以上の結果からこれらの指標は脳・心血管疾患の発症を予測する指標として確立していると考えられた。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。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。

次いで発症・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2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つのツ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3と表4に示す。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

本研究では、内外の診療ガイドラインと国内の脳・心血管疾患の発症・死亡予測ツールを検証し、予測に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前述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厳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は今後検証すべき課題となる。一方、心房細動に対しては医療としては抗凝固療法が有効であり、飲酒や肥満に対する介入も心房細動の発症を減らすことができるかもしれない。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厳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ー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 (個々のエビデンステーブルについては、平成26年度および平成27年度の総括報告書に提示)。

表1. 内外の動脈硬化性疾患予防ガイドラインで脳・心血管疾患の発症・死亡予測に用いられている危険因子(健診・問診項目)

リスク予測ツール	関連ガイドライン		評価に用いている危険因子
NIPPONDATA80 ¹⁾	日本動脈硬化化学会 2012	日本	性別、年齢、総コレステロール、喫煙、収縮期血圧、随時血糖
NCEP (フラミンガムスコア) ²⁾	ATP III 2001	米国	性別、年齢、総コレステロール、喫煙、HDLコレステロール、血圧区分、高血圧の治療状況、糖尿病
New Pooled Cohort ASCVD Risk equations ³⁾	ACC/AHAガイドライン 2013	米国	性別と人種、年齢、収縮期血圧、高血圧の治療状況、総コレステロール、HDLコレステロール、喫煙、糖尿病
SCORE ⁴⁾	ESC/EAS Guideline 2011	欧州	性別、年齢、総コレステロール(または総コレステロール/HDLコレステロール)、収縮期血圧、喫煙
QRISK2 ⁵⁾	NICE 2014	英国	性別、年齢、民族、収縮期血圧、高血圧の治療、総コレステロール、HDLコレステロール、糖尿病、喫煙、BMI、冠動脈疾患家族歴、腎臓病、心房細動、関節リウマチ、貧困指数

1) NIPPON DATA80 Research Group. *Circ J* 2006; 2) NCEP Adult Treatment Panel III. *JAMA* 2001; 3) Goff DC Jr, et al. *J Am Coll Cardiol* 2014; 4) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Atherosclerosis* 2011; 5) Hippisley-Cox J, et al. *BMJ* 2008. ただし5)はGPを受診した人のフォローアップ

表2. 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⁾ (再掲)	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、新規の冠血行再建術、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、新規の冠血行再建術

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

注) 1) は日本動脈硬化化学会のガイドラインに使用(冠動脈疾患死亡をエンドポイントにしたチャート)

表3. 肝機能と腎機能に関する文献レビュー

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)*
γ-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4. 詳細健診項目と上下肢血圧比 (ABI) に関する文献レビュー

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
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	文献通し番号 (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	
2015.1	Ohsawa M	Int J Cardiol. 2015 Apr 1;184:692-8	25771238	
参考論文	Kokubo Y	Am J Hypertens;28(11):1355-61, 2015.	25845964	
V-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 の 指 標 ;53, 2: 27-34, 2006.	
	2014.2	武田 俊平	厚生 の 指 標 ;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

平成 25～27 年度 疫学グループ総合報告2

「地域コホートデータからみた慢性腎臓病、肝機能障害に関する検討」

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	荻尾七臣	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

研究要旨

本研究では複数のコホートの約 8 万人を対象として、1. 慢性腎臓病に関する検討：①推算糸球体濾過量 (Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) で判定した慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease, CKD) の有病率、②他の危険因子や蛋白尿との重複、③危険因子の個数別にみた CKD の有病率、④CKD の累積罹患率、⑤CKD と他の危険因子の合併による脳・心血管疾患の発症 (死亡率)、および 2. 肝機能検査異常の有所見率とメタボリックシンドローム (Metabolic Syndrome, MetS) や生活習慣等との関連を明らかにすることを試みた。

MetS の有病率は、男性で 15-30%、女性で 5-10%、MetS 中の CKD 有病率は男性で 8-27%、女性で 0-22%、MetS かつ CKD の有病率は 5%程度であった。危険因子の個数が増えると CKD の有病率は段階的に増加したが、危険因子 0 でも 10%程度は CKD を有していた。蛋白尿の有所見率は 5%程度であり、蛋白尿ありの約 30%に CKD の重複が見られたが、eGFR による CKD の判定を特定健診に取り入ると地域集団の約 10%が新たに有所見者になると推定された。地域における 5 年間の CKD (eGFR<60) の累積罹患率は、男性では 10~20%、女性では 7~15%であった。5 つのコホートで危険因子の合併個数別に脳・心血管疾患のリスクを見ると、危険因子の合併個数が多いとリスクが高くなるが、危険因子を伴わない CKD のリスクは顕著に高いわけではなかった。

肝機能検査で、AST (GOT)、ALT (GPT) のそれぞれの検査異常者の重複をみると、AST (GOT) のみ異常の有所見率が最も低く、AST (GOT) 高値かつ ALT (GPT) 高値の有所見率が最も高かった。また AST (GOT) のみ異常の場合の MetS 有病率は低く、正常群 (AST も ALT も正常) より低い集団もあった。また飲酒習慣との関連が明瞭なのは γ -GTP のみであった。

地域における CKD の大部分は何らかの危険因子を合併しており、かつ脳・心血管疾患も危険因子合併群で高い。CKD がハイリスクであるのは確かだが、既に高血圧等の危険因子は要医療や保健指導の対象であるため、CKD そのものに対してどのような介入を行うかという議論が必要である。一般的に血圧高値等が随伴していない CKD には、エビデンスが確立した非薬物的な介入手段がなく、多く

は外来診療の管理対象と考えられる。一方、肝機能検査については何のためのスクリーニングなのかという目的を再検証する必要がある。現状では「肝炎総合対策」等の事業も整備されており、肝機能検査が基本健康診査に導入された1983年当時とは周辺の環境が変化している。特定健診制度の目的がMetSや糖尿病、脳・心血管疾患の予防であるのなら、 γ -GTPやALT(GPT)はともかく、少なくともAST(GOT)の健診項目としての意義は低い。

A. 研究目的

脳・心血管疾患の予防ではがんのような早期発見・早期治療という予防戦略は使えない。健診でスクリーニングしているのは、脳・心血管疾患そのものではなく、今後発症する可能性が高いハイリスク者である。ハイリスク者とは、一般的に危険因子を複数保有していたり、個々のリスクのレベルが非常に高かったりする場合を指し、多くは疫学研究(主にコホート研究)によってハイリスク状態と脳・心血管疾患の因果関係が検証されている。本研究班の疫学グループでは、個々の健診項目の有効性について脳・心血管疾患や糖尿病、腎機能低下の発症を予測できるかどうかという観点から、既存のガイドラインの検証や文献レビューで評価した(文献レビューは疫学グループ総合報告1を参照のこと)。

しかしながらたとえ発症予測に有用な健診項目であっても、各項目の異常者にかなりの重複がある場合は、すべての健診項目を実施するのは無駄という考え方もできる。またスクリーニングをしても既存の保健医療資源では対応できないほど有所見者が多い場合や現実的に非薬物的、薬物的介入手段がない場合も想定される。そのためには実際の健診等のデータに基づいて各健診項目の異常所見の有病率や異常所見に重複について検討する必要がある。

以上のことを踏まえて、本研究では国際的に脳・心血管疾患のリスク予測項目に含まれ、かつ介入手段が明確な危険因子以外で重要と考えられる指標について、研究分担者の地域コホートにおいて有病率やリスクについての推定を行

った。そのような指標として、ここでは、地域コホート集団において、1. 腎機能検査(推算糸球体濾過量, Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR)で推定した慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease, CKD)の有病率、他の危険因子や蛋白尿との重複、CKDの累積罹患率、CKDと他の危険因子の合併による脳・心血管疾患の発症(死亡率)、および2. 肝機能検査異常の有所見率やメタボリックシンドローム(Metabolic Syndrome, MetS)や飲酒習慣との関連、を脳・心血管疾患、メタボリックシンドローム、糖尿病対策善の観点から明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象集団は本研究班の研究分担者が関わっているコホート集団とし、調査年が複数ある場合はできるだけ直近のデータを使用することとした。その結果、10コホート計80,837人のデータが解析された。なお腎機能とメタボリックシンドロームの重複については9コホート、腎機能と蛋白尿については4コホート、CKDの累積罹患率は3コホート、CKDと他の危険因子の合併による脳・心血管疾患の発症(死亡率)については5コホートで解析された。なお各コホートの概要やそれぞれでの詳細な解析結果は、研究分担者の各年度の総括報告に記載されているのでここでは簡潔に述べる。

慢性腎臓病(CKD)は、推算糸球体濾過量(eGFR) $<60\text{mL}/\text{min}$ と定義し、 $e\text{GFR}=194\times(\text{血清クレアチニン}-1.094)\times(\text{年齢}-0.287)$ (女性: $\times 0.739$)で算出した。血圧高値は、収縮期血圧 $\geq 130\text{mmHg}$ 、

拡張期血圧 ≥ 85 mmHg、降圧剤の内服のいずれかと定義し、耐糖能異常は、空腹時血糖 ≥ 100 mg/dL、HbA1c (NGSP 値) $\geq 5.6\%$ 、糖尿病薬の内服のいずれかと定義した。メタボリックシンドローム (以下、MetS) は日本基準を採用し、ウエスト周囲径高値 (男性 ≥ 85 cm、女性 ≥ 90 cm) ならびに、血圧高値 (収縮期血圧 ≥ 130 mmHg、拡張期血圧 ≥ 85 mmHg、降圧剤の内服のいずれか)、耐糖能異常 (空腹時血糖 ≥ 110 mg/dL、HbA1c (NGSP) $\geq 6.5\%$ 、糖尿病薬の内服のいずれか)、脂質異常 (TG ≥ 150 mg/dL、HDL-C < 40 mg/dL、脂質降下剤の内服のいずれか) のうち 2 項目以上該当する場合と定義した。そして慢性腎臓病 (CKD) の有無別に、血圧高値、耐糖能異常、MetS の有病割合を算出した。また危険因子の個数と CKD の有病率をみる際には、低 HDL と高 TG を分離して計 5 つの危険因子としてカウントした。蛋白尿と CKD の有所見率の重複も検討した。また可能なコホートでは 5 年間の CKD の年齢調整累積罹患率を求めた。ここでは CKD は eGFR < 60 と eGFR < 45 の 2 つの基準で検討した。

CKD と脳・心血管疾患の関連については、上記の 5 つの危険因子に加えて、高コレステロール血症 (LDL コレステロール 160 mg/dL 以上または総コレステロール 240 mg/dL 以上) を加えて計 6 つの危険因子と CKD の合併について検討した。その際、年齢、喫煙、飲酒は調整し、解析は男女別実施した。なおベースライン時にウエストの情報がない場合は、BMI ≥ 25 kg/m²で代用した。

肝機能指標は、AST > 30 IU/L、ALT > 30 IU/L、を高値と定義し、それぞれの有所見者の重複と MetS の有病率を求めた。また飲酒習慣と各指標の関連をみた。なお本稿では各コホートの結果をそれぞれの状況がわかるように表で示し、敢えてデータの統合は行っていない。これはデータ統合を行うとサイズが大きいコホートの影響を大きく受けるためである。

C. 研究結果

表 1 (男性)、表 2 (女性) に各コホートの CKD の有病率とその主要な要因と考えられる血圧高値または耐糖能異常の合併率を示した。CKD の有病率は、平均年齢 50 歳くらいの企業集団だと 10%未満、平均年齢 60 歳以上の地域集団だと 10-20%であった (血清クレアチニンを Jaffe 法で測定している高島研究を除く)。また地域集団だと CKD ありのうち 80-95%は、血圧高値か耐糖能異常を合併していた。この合併率は CKD なしの集団でも地域では非常に高く、おおむね 70~90%の間であった。両者を比べると CKD ありはなしと比べて、地域集団で 0.5-14.2 ポイント (中央値 7 ポイント)、企業集団で 8-29.7 ポイントほど血圧高値または耐糖能異常の合併率が高く (黒枠で囲んだ部分)、年齢の若い企業集団において両者の差が大きい傾向を示した。

表 3 に各コホートの MetS の有病率と MetS 中の CKD 有病率、MetS かつ CKD の有病率を示した。MetS の有病率は、ボランティア集団や企業の女性を除くと、男性で 15-30%、女性で 5-10%であった。MetS 中の CKD 有病率は、男性で 8-27%、女性で 0-22%とばらつきがあった (Jaffe 法で測定されている高島研究を除く)。非 MetS 中の CKD 有病率は MetS 中に比べて低い集団が多かったが、その差は 5~10 ポイント程度であった。集団全体に占める [メタボリックシンドロームかつ CKD] というハイリスク者と考えられる者の有所見率は、各集団とも 5%前後であった (黒枠で囲んだ部分)。

表 4 で危険因子の合併個数別の CKD 有病率を示した (ここでは Jaffe 法で測定している高島研究を除いた)。その結果、おおむね危険因子の合併数が増えると CKD の有病率が高くなる傾向を示し、危険因子が 3 個以上では男女とも 15~20%以上の合併率であった。しかし危険因子 0 個の群でも CKD の有病率は 10%程度を示した。

表 5 には蛋白尿 (顕性蛋白尿+以上) と CKD の

クロス集計を行った4コホートの結果を示した。蛋白尿の有所見率は2.1~6.7%程度であり([蛋白尿(再掲)]の部分)、蛋白尿かつCKDは0.7~1.5%であった。これは蛋白尿ありの20~40%でありCKDとの重複が多いとは言えなかった。一方、CKDのみ(eGFRの推計にクレアチニンを使う場合)でスクリーニングされる対象者は全体の9.4~12.2%程度であり([CKD only]の部分)、eGFRによるCKDの判定を特定健診に取り入れた場合はこの部分だけ有所見者が増加すると考えられた(黒枠の部分)。

図1は、男性の5年間のCKDの累積罹患率を示す。平均年齢が最も高いH市コホートでの罹患率が最も高いが、罹患率の範囲はeGFR<60でCKDを定義した場合は10~20%、eGFR<45でCKDを定義した場合は5~10%であった。図2は、女性の5年間のCKDの累積罹患率を示す。罹患率の範囲はeGFR<60でCKDを定義した場合は5~15%、eGFR<45で定義した場合は5%であり、男性よりも低かった。

図3は、男性におけるCKD(eGFR<60で定義)と危険因子個数の組み合わせと、脳・心血管疾患の発症(CIRCS研究、JMSコホート、吹田コホート)・死亡(NIPPON DATA80と90)の関連を示している。CKDなしでかつ危険因子0を基準群(1.0)とした場合のリスクを示す。CKDによる脳・心血管疾患のリスク上昇は合併する危険因子が1個以上ある場合で高く、3個以上あると4倍のリスク上昇を認めた。またCKDだが他の危険因子を伴わない群(各コホートの左から5番目)では有意なリスク上昇を認めたのは1コホートのみであった(吹田研究)。図4は、同じく女性におけるCKD(eGFR<60で定義)と危険因子個数の組み合わせと、脳・心血管疾患の発症・死亡との関連を示している。ここでも男性と同じく、CKDによる脳・心血管疾患のリスク上昇は合併する危険因子が1個以上ある場合で高かった。またCKDだが他の危険因子を伴わない群で

は総じて、女性では男性よりハザード比は小さかったが、1コホートだけ有意なリスク上昇を認め、ハザード比も高かった(CIRCS研究)。ただしこのコホートの当該群における脳・心血管疾患の発症は3例であり、95%信頼区間は大きかった。全体的に女性では男性に比べてコホートごとの結果のばらつきが大きい傾向を示した。

表6は、AST(GOT)、ALT(GPT)の各有所見者の重複を示している。10コホート中8コホートでAST(GOT)のみが異常の有所見率が最も低かった(黒枠で囲んだ部分)。また企業とボランティア集団を除いた地域集団ではAST(GOT)高値かつALT(GPT)高値の割合が最も高かった。

表7はAST(GOT)、ALT(GPT)とMetSの有病率関連を見た。すべての集団で肝機能異常を示す3群の中でAST(GOT)のみ異常群のMetS有病率が最も低く、4集団では正常群(both normal)より低かった(黒枠の部分)。

図5は肝機能3指標、すなわちAST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPのそれぞれと飲酒習慣の関連を示している(男性)。 γ -GTPのみは一貫して飲酒者で高く、禁酒者と非飲酒者の値は等程度という関連を示しており、飲酒指導の際の指標として有用と考えられた。GOTやGPTについてはこのような一貫した関連を示さず、コホートごとにばらつきがあった。

D. 考察

健診項目の多くは医療行為としての日常診療(外来)でも使われる検査項目であるが、日常診療では治療方針の決定と効果の判定に用いられるのに対して、健診ではスクリーニングとして用いられている。そしてスクリーニングの結果としてリスク判定がなされ、一部の対象者に保健指導を実施するまでが健診の守備範囲であり、それを越えた部分は医療の守備範囲となり、わが国では法制度上明確に区分されている。しかしながら健診項目についての議論がなされる