

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、HbA1c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 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。

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 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、
-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。

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。

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。

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。

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、選定条件に合う論文 1 件が選定された。更に研究協力者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、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

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 -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、 -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 (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
NIPPON DATA80 ¹⁾	日本動脈硬化学会 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 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
NIPPON DATA80 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)*
-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		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、多血症が大腸がんに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		
-GTP	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	
	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.		
貧血	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.		
	2014_1	後藤 順子	厚生労働省;53, 2: 27-34, 2006.		
外国文献	2014_2	武田 俊平	厚生労働省 ;54, 15: 17-22, 2007.		
	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	