

厚生労働科学研究補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

疫学グループ(成人健診)総括報告
「循環器疾患、糖尿病対策のための成人を対象とした現状の健診の
課題と今後の方向性」

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 教授
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 教授
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 所長
研究分担者	三浦克之	滋賀医科大学公衆衛生学 教授
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・疫学情報部部長
研究分担者	立石清一郎	産業医科大学産業医実務研修センター 講師

<研究要旨>

疫学研究グループでは、成人を対象に行われている循環器疾患や糖尿病予防を対象とした健診制度について、現状の制度で期待される効果、今後充実させるべき方向性、事業実施のあり方について検証した。その結果、以下の知見が示された。

1) メタボリックシンドローム(MS)を有する者の保健指導参加率を50%、そのうち半分がMSから脱却したと仮定すると約2%の糖尿病新規発症を抑制する。しかし既に糖尿病だった者には事業の効果は及ばないので集団全体の糖尿病有病率はほとんど不変と考えられた。

2) 地域での糖尿病患者において、eGFRの低下に関連する因子として年齢、低HDL、喫煙が示された。一方、HbA1cが低いとeGFRが低いという矛盾した関連が見られ、早期の糖尿病性腎症のhyper-filtrationや高齢による筋肉量の低下などの影響が考えられた。

3) 循環器疾患の発症予測には性別、年齢の他に古典的な危険因子(高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙)が重要であるが、新しいリスクスコアで高度肥満は危険因子と独立に循環器疾患発症を予測することが示された。

4) 糖尿病の発症予測には、肥満度よりも血糖値やHbA1cが重要である。また肝機能異常(脂肪肝)は独立した予測要因であるが、予測能を大きく改善すべきものではなかった。

5) 血管内皮機能の指標であるFMDはMSの構成要素と関連するため保健指導の指標として使える可能性がある。

6) 産業保健の現場では健診そのものに対する役割において医療現場や臨床医との認識の相違があり、今後、有効な事業展開をしていくためにはその克服が重要である。

今後、これら個々の研究をさらに発展させて、議論を深めて研究成果を統合し、未来の健診制度のあり方について提言できるようにしていく予定である。

A. 研究目的

今年度は研究の初年度とであり、疫学研究グループでは現在、成人を対象に行われている循環器疾患や糖尿病予防を対象とした健診制度について、現状の制度で期待される効果、今後充実させるべき方向性、事業実施のあり方について幅広く検証した。全体として6つの研究で構成されているが、詳細は個別の研究分担報告を参照して欲しい。ここでは各研究のエッセンスを要約した。また研究ごとに研究目的が異なるため、各研究の研究方法の冒頭にそれぞれの研究目的も記載した。

B. 研究方法（個別研究の目的含む）

研究1：特定保健指導の集団へのインパクト

特定健診制度は糖尿病や動脈硬化性疾患の発症予防が主たる目的であり、その結果として医療費の適正化を目指している。すなわち医療費は結果に過ぎないため、その前に糖尿病(DM)や動脈硬化性疾患の発症を指標として特定健診・特定保健指導の効果を評価する仕組みが必要である。そこで、本研究では日本の典型的な都市である大阪府H市（人口11万人、国保特定健診受診者数約1万人、特定健診受診率30%）のデータを基に保健指導による疾病予防効果を推計した。

研究2：糖尿病腎症に関連する要因の検討

市町村等における糖尿病性腎症の重症化予防のための保健事業（受診勧奨、保健指導）を適切に実施するためには、保健事業の対象者を適切に選定すること、効果的な働きかけを行うこと、さらに適切に事業を評価することが大切である。本研究では実際の重症化予防事業の参加者を対象として、腎機能評価指標間の関連、尿蛋白及びeGFRに関連する因子について検討することを目的として研究を行った。

研究3：循環器疾患発症ハイリスク者の同定

循環器疾患の予防を目的とした健診はそれ自体では疾病の予防効果はなく、健診の結果見つけたハイリスク状態に保険指導や薬物治療といった介入を行う必要がある。しかし効率的な介入を行うためにはハイリスク者を適切に抽出する必要があるが、現在行われているメタボリックシンドロームのスクリーニングでは不十分な可能性がある。

本研究では、ある集団（地域・職域）における脳・心血管疾患の発症率・死亡率、糖尿病や高血圧、メタボリックシンドロームの発症率などのアウトカムが健診によって把握された指標でどこまで予測できるかを明らかにし、真のハイリスク者の同定に繋げることを試みた。

都市部一般住民を対象とした前向きコホートとして1989年から循環器疾患の発症を追跡している吹田研究では、冠動脈疾患の発症危険度を予測する都市部日本人のリスクスコアを開発している(*J Atheroscler Thromb* 2014;21:784-98)。そこでこのスコア作成に用いたコホートの追跡期間を4年間延長し、Non-HDLコレステロールや心電図などの指標を統計モデルに追加し、脳卒中を含む循環器疾患発症をアウトカムとしたリスクスコアを開発した。

研究4：糖尿病発症ハイリスク者の同定

現在の健診で使用されている検査項目のうち、特に近年、脂肪肝等を介して糖尿病や脳心血管疾患発症との関連が多数報告されている肝機能検査値について、将来の糖尿病発症との関連、および糖尿病発症予測における有用性を検討した。北陸の某製造業事業所に勤務する35-55歳の非糖尿病の従業員 男性 2,061名、女性 1,477名を約8年間追跡した。

研究5：新しい健診項目FMDの導入

近年、血管内皮機能(FMD)の低下が動脈硬化の早期指標の一つとして確立されつつある。そこで、肥満、メタボリックシンドロームの構成

因子と血管内皮機能の低下との関連を検討し、循環器疾患の発症リスク上昇への関与を血管内皮機能の観点から分析した。

秋田県井川町と大阪府八尾市M地区の2013年から2016年の特定健診受診者のうち40-74歳の841名を対象とし、メタボリックシンドロームのリスク集積とFMD値(FMD変化量:%)との関連を分析した。日本のメタボリックシンドロームのウェスト基準値で分けて、さらにメタボリックシンドロームの構成要素数0、1、と2以上に分けて解析を行った。FMD値の下位20%(FMD<5%)値をFMD低値群とし、メタボリックシンドロームのリスク因子数0かつウェスト低値群を基準とし、交絡要因調整オッズ比を計算した。

研究6：産業保健における循環器疾患対策

60歳未満が多い就業年齢では絶対的な循環器疾患の発症率が低く、発症数も少ないので健診における事業者側の事業推進に向けたモチベーションが低く、特に中小企業において顕著である。またきちんとした産業医が選任されている企業でも、産業医の業務の重点は、労働災害に直結する安全対策や化学物質曝露、メンタルヘルスに置かれている。本研究では労働衛生機関の医師に対する健診事後措置に関するインタビュー調査を行い、産業保健の第一線の現場からの意見を聴取することとした。

C. 研究結果

研究1：特定保健指導の集団へのインパクト

特定保健指導の効果について、糖尿病等の既往歴等のない男性1618人、女性3078人を5年間追跡した特定健診データを用いて検討した。メタボリック症候群(MS)の有無別のDM発症数を算出し、MS群を2項乱数による無作為割り付けにより、保健指導で10%、25%、50%減少させた場合、どの程度DM新規発症数が減少するかをシミュレーションした

(表1)。その結果、それぞれ男女計のDM新規発症数の減少は、2人、9人、18人であった(MSが解消された場合のDM発症率は非MSと同等と仮定)。これより、国保加入者1000人あたりのDM新規発症の期待減少数は、それぞれ男性で0人、3.7人、4.3人、女性で0.6人、1.0人、3.6人であった(表2)。

研究2：糖尿病腎症に関連する要因の検討

65歳未満では、尿蛋白の増加に従いeGFRは低下し、尿蛋白定性(3+)以上で有意な低下を認めるなど、糖尿病性腎症に特有の関連を認められた。一方、75歳以上では同様の傾向は認めなかった。尿蛋白陽性に関連する要因としてはBMI、SBP、HbA1cが採択された(表3)。一方eGFRを説明する要因として年齢・HDLC・喫煙との関連が示されたが、血糖、血圧などとの関連がみられなかった(表4)。血清Crは筋肉量と関連することから、とくに高齢者のeGFRの判定には留意を要すると考えられた。

研究3：循環器疾患発症ハイリスク者の同定

追跡期間を延長した吹田コホート研究において、特定健診で測定されている項目から10年以内に循環器疾患(脳卒中と冠動脈疾患の複合アウトカム)を発症する確率を予測するリスクスコアを構築した(表5：スコア表、表6：スコア別の発症確率)。従来から改良点として、予測するアウトカムに脳卒中が追加されたこと、予測指標として現行の年齢、血圧、糖尿病、喫煙、LDLC、HDLコレステロール、慢性腎臓病(CKD)に加えて、アウトカムと有意な関連が残った高度肥満、non-HDLコレステロール、心電図所見にも対応できるようにした点がある。これにより特定健診の結果から将来の循環器疾患発症のハイリスク者を同定し、優先的に介入を行う事で効率的な事後対応が期待される。

研究4：糖尿病発症ハイリスク者の同定

男性ではBMI、収縮期血圧、中性脂肪、HDLC、AST、ALT、GGT、糖尿病家族歴、喫煙状況、運動

習慣が、女性ではBMI、収縮期血圧、GGTが空腹時血糖値およびHbA1cと独立して10年間の糖尿病発症リスクと関連していた(表7)。これらの項目を用いて糖尿病発症予測能を比較すると、年齢、空腹時血糖値、HbA1cを用いたモデルのC-indexは男性で0.84、女性で0.90であった。男性ではここに肝機能検査項目を加えたときにC-indexは最も大きかったが、発症予測能の有意な改善は認めなかった(表8)。

研究5：新しい健診項目FMDの導入

メタボリックシンドロームなし群に比較して、メタボリックシンドロームにおけるFMD低値の多変量調整オッズ比は、男性で1.64(0.79-3.40)、男女計で1.55(0.76-3.13)と有意ではないが高い傾向を示した。また、FMDの平均値は男性で6.59から6.01と、男女計で7.12から6.77と有意ではないが低下傾向を示した(表9)。

表10に示したようにウエスト低値でかつメタボリックシンドロームのリスク因子数0の群と比較して、ウエスト高値でかつメタボリックシンドロームのリスク因子数2個以上の群では、FMD低値(<5.0%)の多変量調整オッズ比は、男性で1.31(0.56-3.07)、男女計で1.56(0.71-3.45)と高い傾向を示したが、その関連が有意ではなかった。また、FMDの平均値は男性で6.61から6.01と、男女計で7.17から6.74と有意ではないが低下傾向を示した。女性ではFMD低値を示す人数が少なかった。

研究6：産業保健における循環器疾患対策

表11に労働衛生の立場からみた健康診査(一般健康診断)の位置づけを特定健診と対比させて示した。企業における健診の目的は、勤務者の適正配置と労働力の確保にあり、健康であることはこれらの手段を達成するための条件の一つとなる。また図1に企業の健康管理の優先度を示したが、方法でも記載した通り、緊急度と重要度が高いと考えられる業務に産業医等や衛生管理者のマンパワーや予算も多く投入される。

実際に労働衛生機関の医師に対する健診事後措置に関するインタビューを行うと、

- ・産業保健と特定健診は別の担当者が実施
- ・産業保健と特定健診の連携はほとんどなし
- ・産業保健でメタボ対策の面談は稀
- ・がん検診も受診勧奨はほとんどしていない
- ・健康増進は個別指導よりも集団対応の傾向
- ・嘱託産業医の勤務時間ではメタボ対応は困難等の意見が寄せられた。

D. 考察

研究1では、保健指導対象者であるMSを有する者の中で保健指導参加率を50%、さらにそのうち半分がMSから脱却したと仮定した場合、すなわち全集団でMSが25%(50%×50%)減少したと仮定した場合、新規の糖尿病発症者数は男女計で9人減ることを示している。H市では5年間の追跡調査で実際に新規DMと判定された者は524人であったため、そのうち1.7%のDM新規発生を抑制する。しかしながら、ベースライン(平成20年度)時点で既に集団全体に1524人のDM患者数がある。この数が不変と考えると、5年後のDM有病率は、2048人(1524+524)が2039人(1524+515)となるだけであり、0.4%の減少に留まることとなる。最初の広報が有効に機能したため特定保健指導には過剰な期待が寄せられているところがあるが、誰でもわかる有病率を例にすると地域集団で目に見える効果を出すことは非常に困難である。また5年という評価期間は発症率の抑制を目的とした事業評価には短過ぎることも示唆された。

一方、平成30年度から詳細な項目として特定健診への導入が期待されているeGFRの低下に関連する因子の検討において、HbA1cが低いとeGFRが低いという一見矛盾した関連が見られた。これには早期の糖尿病性腎症では、eGFRは高い時期があることや高齢による筋肉量の増

加など生理学的な理由も考えられるが、最終的な検討は縦断的な検討で評価すべきであろう。

循環器疾患や糖尿病を予測するリスクスコアは保健指導や受診勧奨の際の優先順位を決めるのに重要である。循環器疾患の予測には性別、年齢の他に古典的な危険因子（高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙）が重要であることが改めて示されたが、肥満については随伴する危険因子の有無で影響を受けるため通常の範囲では有意な危険因子にはならないが、今回の新しい吹田スコアで高度肥満（BMI 30kg/m²以上またはウエスト 100cm 以上）が初めて肥満単独で循環器疾患発症を予測することが示された。糖尿病の発症においては肥満度等よりも、血糖値やHbA1cなどが境界域だったり平均値より高めだったりという生体指標のほうがより予測能が強い。また肝機能（脂肪肝）の指標は独立した糖尿病の予測要因であるが、予測能を大きく改善すべきものではなかった。今後、予測スコアについては他のアウトカム、多様な曝露要因で検証を続け、より良いものを開発していく必要がある。

現状の健診項目に加えてどのような指標を新しく導入していくかについては、費用対効果を含めて慎重な判断が必要とされる。頸動脈超音波検査や様々なバイオマーカーについて、古典的危険因子の組み合わせに比べて循環器疾患の発症予測能が向上するかどうか等の検討が行われているが未だ画期的なものは報告されていない。今回のFMDの検討は、地域集団でこの検査を実施可能であること、保健指導の効果指標として使えることを示したが、真の意義が追跡調査によって明らかにすべきであろう。

産業保健においては健診に対する認識が地域と異なり、多くの事業者は労働者の配置や働かせ方に興味があり、逆に被雇用者は福利厚生サービスの一環としか思っていない者も多くいる。健康経営などで報道の表面に出てくる企業は氷

山の一角であり、循環器疾患や糖尿病対策に重点を置いている会社は稀な存在であることを認識しておくべきである。経営側、労働者側、医療側の間にパーセプションギャップが存在しており、それを解消していくことが働き盛りの国民の健康づくりに重要である。

E. 結論

様々な切り口から現状の健診の課題や今後の方向性について検討した。

F. 参考文献

Okamura T, Sugiyama D, Tanaka T, Dohi S. Worksite wellness for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease in Japan: the current delivery system and future directions. *Prog Cardiovasc Dis*; 56(5):515-21, 2014.

G. 研究発表

個別報告を参照

H. 知的所有権の取得状況

個別報告を参照