

### Ⅲ. 基幹健診項目の評価

## 内外のガイドラインの検証を通じた基幹健診項目の評価

本研究における基幹健診項目とは、「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(以下、H25-27年度厚生科研)」(研究代表者：永井良三)で日米欧のすべての診療ガイドラインで将来の脳・心血管疾患の発症を予測する要因としてリスク評価に用いられている項目であり、かつ既に現行の特定健診の基本的な項目に含まれている項目である。すなわち高血圧、糖尿病、脂質異常症(特にLDLコレステロール)、喫煙に関する問診等である。これらについては健診項目として採用するかどうかを個々の研究論文を元に議論するのはナンセンスであるため、内外の診療ガイドラインでの取り扱いについてレビューを行った。

### 1) 高血圧

三浦克之(滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門)

#### 1. リスクファクター階層別(またはリスクの有無)の脳・心血管疾患の発症率

日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン 2019年版では、JALSスコア[1]と久山スコア[2]より得られる絶対リスクを参考に予後影響因子の組合せによる脳心血管病リスク層別化が行われた(表1)[3]。

特にJALSスコアは、日本動脈硬化縦断研究(JALS)に参加した全国23コホート研究、計約68,000人の追跡データから作成されており、2019年に発表された[1]。JALSスコアは、各種危険因子から5年後、10年後のアウトカム発現率を予測するもので、脳卒中発症、急性心筋梗塞発症、脳卒中または急性心筋梗塞の複合イベント発症、全循環器疾患死亡の4種のアウトカムについて作成されている。脳卒中または急性心筋梗塞の複合イベント発症(以下、脳心血管疾患発症とする)の予測について記述する。

JALSスコアの脳心血管疾患発症を予測する各種危険因子の調整発症率比とスコアを表2に示す[1]。約68,000人(平均年齢61.5歳、男性40%)を平均6.9年追跡して得た結果から算出したものである。有意な関連を示して選択された危険因子は、年齢、性別、血圧値、降圧薬服薬の有無、HDLコレステロール値、糖尿病の有無、喫煙の有無、心房細動の有無である。2019年版ガイドラインから血圧値の分類が改定されたため、新分類

に基づくスコア表が示されている。

この表から、各危険因子の状態に応じたスコアを合計し（年齢のスコアを除く）、5年間および10年間の脳心血管疾患発症率をベースラインの年齢階級別に示したのが表3である[1]。発症率はベースラインの年齢によって大きく異なる。

表 1. 診察室血圧に基づいた脳心血管病リスク層別化（高血圧治療ガイドライン2019）

リスク層 \ 血圧分類	高値血圧 130-139/80-89 mmHg	I度高血圧 140-159/90-99 mmHg	II度高血圧 160-179/100-109 mmHg	III度高血圧 ≥180/≥110 mmHg
リスク第一層 予後影響因子がない	低リスク	低リスク	中等リスク	高リスク
リスク第二層 年齢(65歳以上), 男性, 脂質異常症, 喫煙の いずれかがある	中等リスク	中等リスク	高リスク	高リスク
リスク第三層 脳心血管病既往, 非弁膜症性心房細動, 糖 尿病, 蛋白尿のあるCKDのいずれか, または, リスク第二層の危険因子が3つ以上ある	高リスク	高リスク	高リスク	高リスク

JALSスコアと久山スコアより得られる絶対リスクを参考に、予後影響因子の組合せによる脳心血管病リスク層別化を行った。  
層別化で用いられている予後影響因子は、血圧、年齢(65歳以上)、男性、脂質異常症、喫煙、脳心血管病(脳出血、脳梗塞、心筋梗塞)の既往、非弁膜症性心房細動、糖尿病、蛋白尿のあるCKDである。

(文献 3 より引用)

表 2. JALS による脳心血管疾患発症についての各種危険因子のリスク比とスコア

カテゴリー		リスク比	95%信頼区間	スコア	
		心房細動	無し	1.00	
	有り	3.98	( 3.15 - 5.03 )	20	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<18.5	-			
	18.5-25.0	-			
	25≤	-			
HDL-cholesterol (mg/dl)	<40	1.30	( 1.09 - 1.55 )	4	
	40-59	1.13	( 1.01 - 1.26 )	2	
	60≤	1.00		0	
収縮期血圧／拡張期血圧	降圧薬 無し	<120 and <80	1.00		0
		120-129 and <80	1.65	( 1.33 - 2.07 )	7
		130-139 and/or 80-89	1.60	( 1.28 - 2.00 )	7
		140-159 and/or 90-99	2.58	( 2.13 - 3.13 )	14
		160-179 and/or 100-109	3.84	( 3.05 - 4.84 )	19
		≥180 and/or ≥110	6.12	( 4.53 - 8.27 )	26
	降圧薬 有り	<120 and <80	2.01	( 1.45 - 2.80 )	10
		120-129 and <80	2.54	( 1.91 - 3.36 )	13
		130-139 and/or 80-89	2.72	( 2.10 - 3.52 )	14
		140-159 and/or 90-99	3.18	( 2.58 - 3.92 )	17
		160-179 and/or 100-109	3.38	( 2.60 - 4.39 )	18
		≥180 and/or ≥110	3.40	( 2.24 - 5.18 )	18
年齢(歳)	40-49	1.00		0	
	50-59	1.45	( 1.04 - 2.04 )	5	
	60-69	2.48	( 1.79 - 3.44 )	13	
	70-79	4.89	( 3.53 - 6.77 )	23	
	80≤	8.05	( 5.72 - 11.32 )	30	
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	<45				
	45-60				
	60-90				
	90≤				
Non-HDL-cholesterol (mg/dl)	<130				
	130-149				
	150-169				
	170≤				
糖尿病	無し	1.00		0	
	有り	1.54	( 1.35 - 1.77 )	6	
性別	男性	1.44	( 1.29 - 1.62 )	5	
	女性	1.00		0	
現在喫煙	無し	1.00		0	
	有り	1.70	( 1.48 - 1.94 )	8	

(文献 1 より抜粋)

表 3. JALS スコアによる脳心血管疾患の 5 年および 10 年の発症率 (%)

スコア*	年齢階級(歳)									
	40-49		50-59		60-69		70-79		80-89	
	5年	10年	5年	10年	5年	10年	5年	10年	5年	10年
0	0.12	0.29	0.17	0.46	0.29	0.86	0.57	1.51	0.94	1.88
5	0.17	0.41	0.24	0.65	0.41	1.22	0.81	2.13	1.33	2.64
10	0.24	0.58	0.34	0.92	0.58	1.72	1.14	3.00	1.88	3.72
15	0.33	0.81	0.48	1.30	0.82	2.42	1.61	4.22	2.64	5.22
20	0.47	1.15	0.68	1.83	1.16	3.41	2.28	5.91	3.72	7.30
25	0.66	1.62	0.96	2.58	1.64	4.79	3.20	8.26	5.22	10.17
30	0.94	2.29	1.36	3.64	2.31	6.70	4.50	11.47	7.30	14.07
35	1.32	3.22	1.92	5.10	3.25	9.35	6.30	15.83	10.17	19.30
40	1.87	4.52	2.70	7.14	4.56	12.96	8.80	21.63	14.07	26.16
45	2.63	6.33	3.80	9.95	6.39	17.82	12.21	29.15	19.30	34.87
50	3.70	8.83	5.33	13.77	8.91	24.23	16.82	38.58	26.16	45.47
55	5.19	12.26	7.46	18.90	12.37	32.46	22.93	49.81	34.87	57.59
60	7.26	16.89	10.38	25.64	17.03	42.60	30.81	62.28	45.47	70.27

\* 合計スコアは年齢を除いたスコアである.

(文献 1 より抜粋)

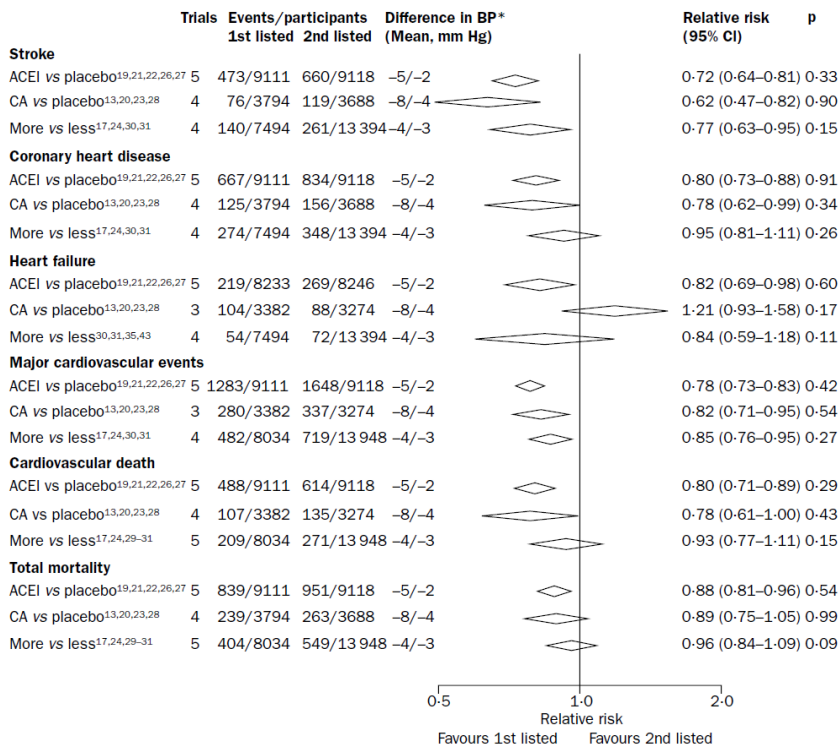
## 2. リスクファクターに介入した場合の相対リスク低下

高血圧患者における降圧薬による循環器疾患イベント抑制効果を、降圧薬を投与しない群（プラセボ群）と比較する研究は、1960-70年代には欧米を中心になされたが、降圧による循環器疾患イベント抑制効果が疑う余地がなくなった近年では行われていない。かつて行われたプラセボ群（未治療群）との比較を行った臨床試験のメタアナリシスが報告されている。

2003年に発表されたBPLTTCによるメタアナリシスによれば、Ca拮抗薬による収縮期血圧の平均8 mmHgの降圧で、プラセボ群に比べて、脳卒中が38%、冠動脈疾患が22%、主要循環器イベントが18%の相対リスク低下を示した（図1）[4]。

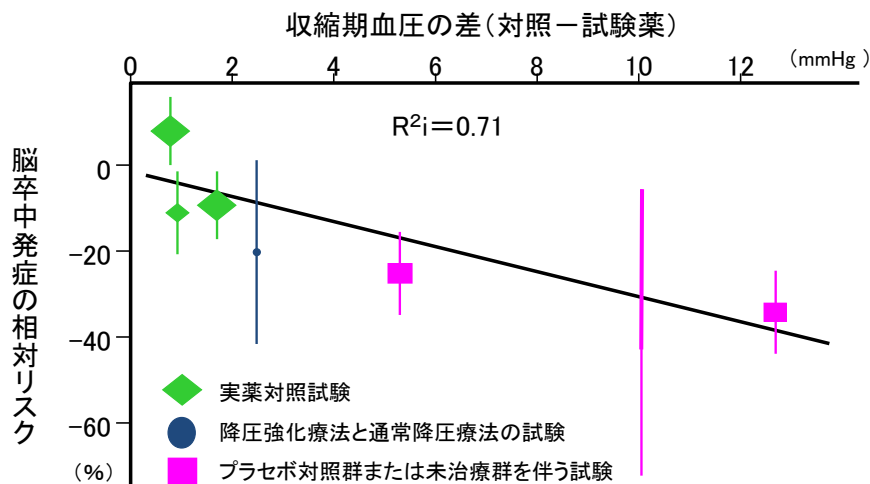
2004年に報告された別のメタアナリシスでは、プラセボ群に比べて収縮期血圧で10 mmHg大きな降圧は、脳卒中発症リスクを30%低下させ、降圧の大きさが大きいほど相対リスク低下は大きかった（図2）[5]。

一方、日本高血圧学会では、高血圧治療ガイドライン2019作成にあたり、厳格治療が通常治療に比べて相対リスク低下を示すかについて独自にメタアナリシスを行い、ガイドラインにおいて提示された[3, 6]。国内外の14の臨床試験のメタアナリシスの結果、到達血圧平均が131.4/76.5 mmHgの厳格治療群は、140.3/80.7 mmHgの通常治療群と比較して複合心血管イベントのリスクが14%大きく低下していた（図3）[6]。また、同様に13試験のメタアナリシスにて、到達血圧の平均が132.4/76.7 mmHgの厳格治療群は、141.5/80.8 mmHgの通常治療群と比較して脳卒中のリスクを22%大きく低下していた（図4）[6]。



Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2003

図 1. 血圧降下薬のプラセボ対照 RCT のメタアナリシス (BPLTTC)



対象・方法: 降圧療法による収縮期血圧の低下と脳卒中発症リスクを検討した7試験のメタアナリシス

左からβ遮断薬and/or利尿薬vsCa拮抗薬, Ca拮抗薬vsACE阻害薬, β遮断薬and/or利尿薬vsACE阻害薬, 降圧強化療法vs通常降圧療法, ACE阻害薬vsプラセボ, Ca拮抗薬vsプラセボ, β遮断薬and/or利尿薬vsプラセボ

Lawes,C.M.M. et al.:Stroke 35:1024,2004 より改変

図 2. 降圧療法による脳卒中発症への影響 (メタアナリシス)

到達血圧値：厳格治療群 131.4/76.5 mmHg；通常治療群 140.3/80.7 mmHg

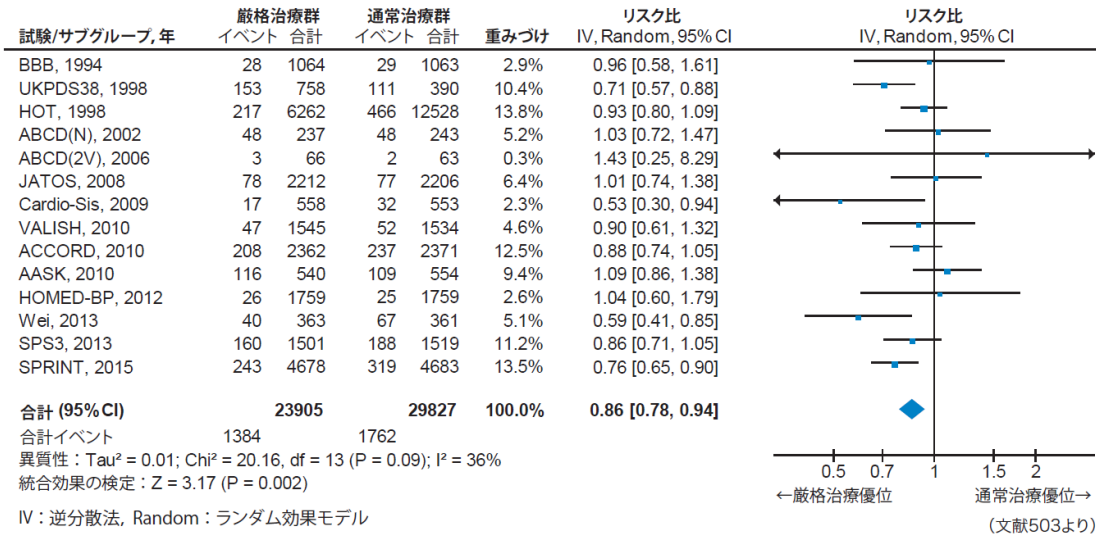


図 3. 厳格治療による複合心血管イベントのリスク低下

到達血圧値：厳格治療群 132.4/76.7 mmHg；通常治療群 141.5/80.8 mmHg

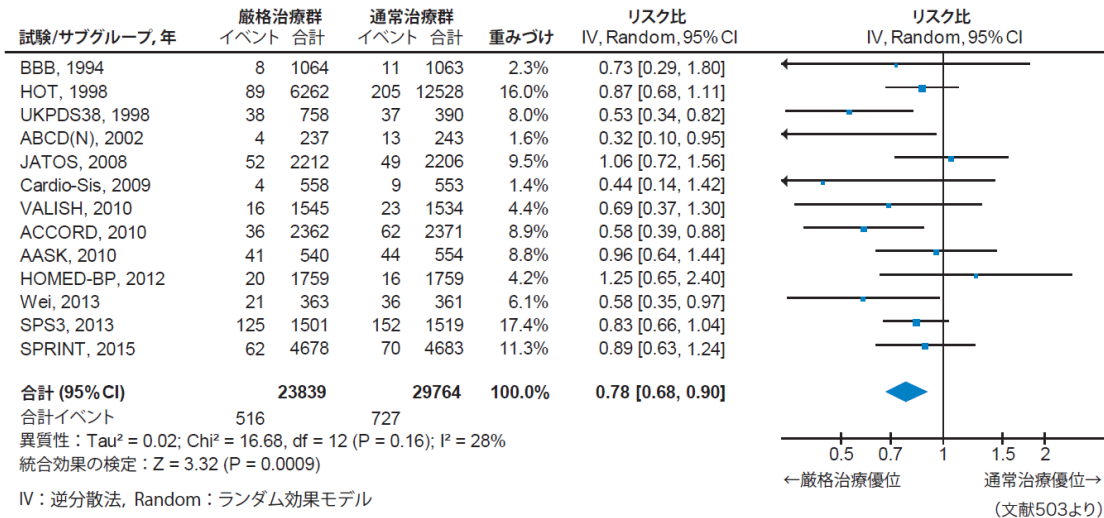


図 4. 厳格治療による脳卒中イベントのリスク低下



## 文献

1. Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study Group. Absolute risk score for stroke, myocardial infarction, and all cardiovascular disease: Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *Hypertens Res.* 2019; 42: 567–579.
2. Arima H, et al. Development and validation of a cardiovascular risk prediction model for Japanese: the Hisayama study. *Hypertens Res.* 2009; 32: 1119-1122.
3. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2019. 日本高血圧学会, 2019.
4. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35
5. Lowes CMM, et al. *Stroke* 2004; 35: 1024.
6. Sakima A, et al. The Optimal Blood Pressure Targets for Patients with Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hypertens Res.* 2019 (in press)

## 2) 脂質異常症

岡村智教（慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学）

動脈硬化性疾患との因果関係および危険因子への介入の有効性が明らかな危険因子として、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙がある。したがって動脈硬化性疾患の予防のためにはこれらの危険因子を包括的に管理することが重要であり、脂質異常症の管理はあくまでその流れで考える必要がある。現行の日米欧のガイドラインを見ても、包括的な絶対リスク（相対危険度ではなく発症確率）の評価とそれに基づく脂質異常症、特に LDL コレステロールの管理という考え方は共通であり、その差異は主にガイドラインが適用される集団の疾患特性や医療制度に起因している。

1) 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA ガ

イドライン（アメリカ合衆国, 2018年）<sup>1)</sup>

もともと 2013 年に、EBM (evidence-based medicine) の原則に従って、質の高い Randomized Controlled Trial (RCT) とメタ解析の論文のみを系統的に査読して作成されたガイドラインの改訂版である。2013 年版がそれ以前のものとは比べて以下の提言がなされ内外に大きな衝撃を与えた。すなわち、1) スタチン以外の薬剤によるリスク低下のエビデンスはない、2) LDL コレステロール (LDL-C) などの治療目標値を設定できるようなエビデンスはない、という点であり、この結論に基づいて、どのような人にスタチンを飲ませたほうが有益かという観点で包括的な絶対リスクの評価が行われた。その結果、スタチンによる治療が有益と判断される対象として、(1) 動脈硬化性疾患の既往歴のある者 (二次予防)、(2) LDL-C が 190mg/dl 以上、(3) LDL-C が 70-189mg/dl の糖尿病患者 (40-75 歳)、(4) LDL-C が 70-189mg/dl、40-75 歳で 10 年間の動脈硬化性疾患の絶対リスクが 7.5% 以上、の 4 つが示されていた。

2018 年の改訂で健診と関連の深い一次予防に関する指針の修正点は以下の通りである。5 つのコホート研究から作成された Pooled Cohort Equations で 10 年間の動脈硬化性疾患の発症リスクを予測し、その程度に応じて治療方針を示すのは従前通りだが、非糖尿病で LDL-C が 70~190mg/dL 未満で年齢 40-75 歳に対する対応が細分化されている。すなわち動脈硬化性疾患発症リスクのカテゴリーによって 4 段階に分けられ、低リスク (<5%) なら生活習慣の改善、境界リスク (5-≤7%) でリスク促進因子がある場合は中強度スタチンを投与、中リスク (7~20% 未満) でリスク促進因子がある場合は中-高強度スタチンを投与、高リスク (≥20%) の場合はスタチンで治療前 LDL-C の 50% 以上の低下を目指すことが推奨された。また従来、アメリカでは画像診断の一次予防への導入は消極的であったが、今回初めて境界リスクや中リスクの一部の症例で発症リスクの評価が困難な場合、CT により冠動脈石灰化 (CAC) スコアを測定し、それを参照することが推奨されている。CAC スコアが 0 の場合、喫煙、糖尿病、強い若年 ASCVD の家族歴というリスク因子がなければ当面のスタチン治療は控え、CAC スコアが 1-99 なら 55 歳以上で、スコアが 100 以上かつ/または性別・年齢別の 75 パーセンタイル以上なら年齢にかかわらずスタチン治療が推奨されている。

## 2) 2016 ESC/EAS(European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society)ガイドライン (ヨーロッパ、2016年)<sup>2)</sup>

2016 ESC/EAS ガイドラインは、米国の 2013 ACA/AHA のガイドラインの後に公表されたこともあり、米国の治療目標値を定めない **Fire and Forget** 方式に追随するかどうかが目されていた。結果として従来通り LDL-C の管理目標値を提示する **Treat to target** 方式として公表された。そして目標値を設定することにより、心血管リスクの低減のための手段が明確になること、医師とのコミュニケーションが取れば患者の治療に対するアドヒアランスも高まる可能性があることなどが記載されている。

2016 ESC/EAS では前回のガイドライン(2011 ESC/EAS ガイドライン)と同様に **SCORE(Risk scoring system for use in the clinical management of cardiovascular risk in European clinical practice)**を用いて10年以内の動脈硬化性疾患死亡リスクを計算する。具体的には、性別、年齢、総コレステロール、喫煙、収縮期血圧を用いて脳卒中を含む動脈硬化性疾患による10年以内の死亡率を求める。なお同じ危険因子レベルの患者でも国によって死亡率が異なるため、**SCORE** は死亡率の低い国で用いるものと高い国で用いるものに分かれている。さらに脂質については、総コレステロールだけを使うことも、総コレステロールと **HDL** コレステロールを使うこともできる。**SCORE** では発症ではなく死亡を用いているが、その理由として発症は診断基準や診断機器の影響を大きく受けること、死亡と異なり各国ごとのスコアの再較正 (**recalibration**) が困難であることが指摘されている。

脂質管理の方針は、10年間の動脈硬化性疾患の死亡リスク区分でなされ、各リスク区分の LDL-C の管理目標値は、**very high risk** (10%以上) で 70mg/dl 未満、**high risk** (5~10%未満) で 100 mg/dl 未満である。また **non-HDL** コレステロール (**non-HDL-C**) は LDL-C の管理目標を達成した場合の次の管理目標 (二次目標) であり、LDL-C プラス 30mg/dl として管理目標値が定められている。そして **HDL-C** とトリグリセリドについては、推奨値は示されているものの特に管理目標値は定められていない。さらにこのガイドラインで示された事項として、脂質検査の実施を空腹時に行う必要性がなくなったことがあげられる。採血を空腹時にしても非空腹時にしてもトリグリセリド以外の総コレステロール、LDL-C、HDL-C の検査結果

に差がないこと、アウトカムの予測精度に差はなかったことなどが根拠となっている。

### 3) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版 (日本、2017年) <sup>3-4)</sup>

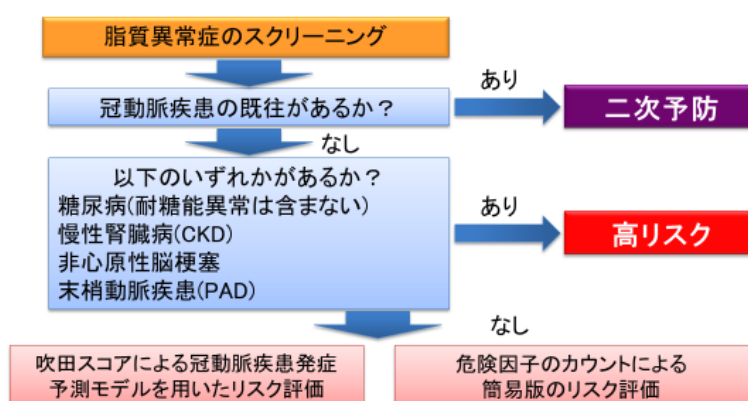
日本動脈硬化学会のガイドラインは、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版から初めて絶対リスクによるリスク評価を取り入れた。また従前から **treat to target**方式であり、脂質の管理目標値を定めてきた。2017年の改訂により、2012年版で用いていたNIPPON DATA 80 (The National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and its Trends in the Aged 1980)リスクチャートに代わり、吹田スコアで絶対リスクの評価が行われるようになった。

NIPPON DATA80では冠動脈疾患の死亡を予測するのに対して、吹田スコアは発症を予測する。吹田スコアは都市住民のコホート研究である吹田研究から開発され、10年間の冠動脈疾患（心筋梗塞の発症・心疾患による突然死・冠血行再建術を要する冠動脈疾患の発症）の発症を予測する。なお日本人の脳卒中は脂質異常症との関連が強くないため、欧米と異なりこのガイドラインでは脳卒中を含んだ動脈硬化性疾患の複合アウトカムではなく、冠動脈疾患だけを絶対リスクの指標としている。

図1にこのガイドラインにおける脂質異常症の管理目標値設定のフォローチャートを示す。対象者のうち冠動脈疾患の既往歴がある者は「二次予防」に分類される。次いで糖尿病、慢性腎臓病（CKD）、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患（PAD）がある者は自動的に「高リスク」となる。そしてこれらのいずれにも該当しない場合に表1に示した吹田スコアを求め、冠動脈疾患の発症リスクを計算する（表2）。ガイドラインでは、オリジナルの論文の年齢（5区分）、性別、喫煙の有無、血圧（5区分）、HDL-C(3区分)、LDL-C(5区分)のスコアと、ガイドラインで追加された耐糖能異常と家族歴がリスク予測に用いられる。一方、オリジナルにある糖尿病とCKDは本ガイドラインでは自動的にハイリスクとなるため用いない。

表3に脂質管理目標値を示した。なお検査指標の並びにも意味があり、まずLDL-Cの管理目標の達成を目指し、二次目標としてnon-HDL-Cの管理目標の達成を目指す。欧州と異なりトリグリセリドもHDL-Cの管理目標値が設定されているが、これらはLDL-Cの管理目標達成後にnon-HDL-Cを上昇させている要因ではないかという見方で検証することになる。そしてフィブラートやn-3系脂肪酸のように独自の治療法があるトリ

グリセリドが先に記載され、薬物治療の対象になりにくい HDL-C が最後尾に置かれている。また目標値のみがクローズアップされ過ぎないように、一次予防（低・中リスク）においては LDL-C 低下率 20～30%、二次予防においては LDL-C 低下率 50%以上も目標値となりうることを注釈に明記されており、欧州のガイドラインにも同様の記載があることは既に表 2 で示した通りである。



引用: 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版

図 1.冠動脈疾患予防からみた LDL コレステロール管理目標設定フローチャート

表 1. 吹田スコアによる冠動脈疾患発症予測モデルによるリスク評価

	範囲	点数	得点
①年齢	35-44	30	
	45-54	38	
	55-64	45	
	65-69	51	
	70-	53	
②性別	男性	0	
	女性	-7	
③喫煙*	あり	5	
④血圧**	至適血圧 SBP<120 かつ DBP<80	-7	
	正常血圧 SBP120-129 かつ/または DBP80-84	0	
	正常高値血圧 SBP130-139 かつ/または DBP85-89	0	
	I度高血圧 SBP140-159 かつ/または DBP90-99	4	
	II度高血圧以上 SBP≥160 かつ/または DBP≥100	6	

	範囲	点数	得点
⑤HDL-C	<40	0	
	40-59	-5	
	≥60	-6	
⑥LDL-C	<100	0	
	100-139	5	
	140-159	7	
	160-179	10	
	≥180	11	
⑦耐糖能異常	あり	5	
⑧家族歴	早発性冠動脈疾患 家族歴あり	5	

①～⑧の点数を合計	点
-----------	---

(\*喫煙は非喫煙として扱う、\*\*治療中の場合現在の血圧値で考える)

引用: 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版

表 2. 吹田スコアによる冠動脈疾患発症予測モデルを用いたリスク評価の判定

①-⑧ 合計	10年以内冠動脈 疾患発症率(%)	発症確率(%)			リスク 区分
		最小値	最大値	中央値	
35以下	<1		1.0	0.5	低リスク (2%未満)
36-40	1	1.3	1.9	1.6	
41-45	2	2.1	3.1	2.6	中リスク (2-9%)
46-50	3	3.4	5.0	4.2	
51-55	5	5.0	8.1	6.6	高リスク (9%以上)
56-60	9	8.9	13.0	11.0	
61-65	14	14.0	20.6	17.3	
66-70	22	22.4	26.7	24.6	
≥71	>28	28.1		≥28.1	

引用: 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版

表 3. リスク区分別管理目標値

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値			
		LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後、薬物療法の適応を考慮する	低リスク	<160	<190	<150	≥40
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120	<150		
二次予防 生活習慣の是正と薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往	<100 (<70)*	<130 (<100)*		

\*家族性高コレステロール血症、急性冠症候群の時に考慮する。糖尿病でも他の高リスク病態(非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患(PAD)、慢性腎臓病(CKD)、メタボリックシンドローム、主要危険因子の重複、喫煙)を合併する時はこれに準ずる。  
 ・ 一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが、低リスクにおいてもLDL-C値が180mg/dL以上の場合は薬物治療を考慮するとともに、家族性高コレステロール血症の可能性を念頭においておくこと。(第5章参照)  
 ・ まずLDL-Cの管理目標値の達成を目指し、その後non-HDL-Cの管理目標値の達成を目指す。  
 ・ これらの値はあくまで到達努力目標値であり、一次予防においてはLDL-C低下率20~30%、二次予防においてはLDL-C低下率50%以上も目標値となりうる。  
 ・ 高齢者(75歳以上)については第7章を参照。

引用: 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版

#### 4) 治療によるリスク低下

国際的には LDL コレステロールをターゲットとし、動脈硬化性疾患の発症抑制を主要アウトカムとする臨床試験は多くあるが、国内の無作為化比較対照試験で、動脈硬化性疾患の発症をアウトカムとした一次予防(動脈硬化性疾患の既往歴を持たない健診受診者に近い層が対象)の臨床試験は3つしかない<sup>5-7)</sup>。日本と欧米では LDL 低下療法の恩恵が最も期待される冠動脈疾患の発症率が大きく異なり、日本のほうが低いことが知られている。そのため脂質異常症の治療の評価に海外の試験を引用することはあまり適切ではないため、この3つの文献を精査した。そのうちの 하나가 MEGA study であり<sup>5)</sup>、総コレステロール 220-270 mg/dl (LDL コレステロール 140-190 mg/dl に相当) の 40~70 歳の 7832 人を、無作為にプラバスタチン+食事療法群と食事療法群(対照群)に分けた。5.3 年の追跡の結果、対照群と比べてプラバスタチン群の主要な複合冠動脈疾

患のハザード比は 0.67 (95%信頼区間 0.49-0.91)であった。もう一つは JELIS 研究であり<sup>6)</sup>、総コレステロール 251 mg/dl 以上 (LDL コレステロール 171 mg/dl に相当) の 40~75 歳の 18645 人 (うち冠動脈疾患の既往歴のない一次予防群 14981 人、二次予防群 3664 人) を、無作為にプラバスタチン+EPA 群とプラバスタチン群 (対照群) に分けた。4.6 年の追跡の結果、主要な複合冠動脈疾患のハザード比は 0.81 (95%信頼区間 0.69-0.95)、一次予防だけのサブ解析で 0.82 (P=0.132) であった。また年齢が 75 歳以上で特定健診の対象年齢ではないが、EWTOPIA 75 では<sup>7)</sup>、エゼチミブ投与群の非投与群と比べた脳・心血管疾患のハザード比は、0.66 (95%信頼区間 0.50-0.86) であった (4.1 年間の追跡)。

JELIS はスタチンに対する EPA の上乘せ効果を見た研究であるため別にすると、70 歳までを対象とした MEGA study と 75 歳以上を対象とした EWTOPIA 75 で奇しくもほぼ同じ大きさのリスク低下 (30%強) が見られており、これがわが国の脂質異常症の管理の効果のベンチマークになると考えられた。 なお絶対リスクの評価はアウトカムの診断基準によるため困難であり、現在、適切な指標がないか検証中である。

## 文献

1. Grundy SM, et al. 2018  
AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA  
Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*; 39: 1046-e1081, 2019.
2. Catapano AL, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999-3058.
3. Kinoshita M, et al. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017. *J Atheroscler Thromb*; 25: 846-984, 2018.
4. 日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版.
5. Nakamura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA study): a prospective randomized controlled trial. *Lancet*; 368: 1155-63, 2006.

6. Yokoyama M, et al. Effect of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. Lancet; 369: 109-8, 2007.
7. Ouchi Y, et al. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): A Randomized, Controlled Trial. Circulation; 140: 992-1003, 2019.

### 3) 糖尿病（細小血管障害）

津下 一代、古川 麻里子、岩竹 麻希（あいち健康の森健康科学総合センター）

以下の内外のガイドラインの検証を行った。

#### 1) ガイドラインリスト

1. 日本糖尿病学会 糖尿病診療ガイドライン 2019
2. American Diabetes Association “Standards of Medical Care in Diabetes—2019 Abridged for Primary Care Providers”
3. International Diabetes Federation “IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care”, “Diabetes eye health”
4. European Association for the Study of diabetes” Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes”
5. Diabetes Canada “Canadian Journal of Diabetes 2018”
6. U.S. Preventive Services TASK FORCE 検索（2019.10.28）  
“diabetes”“nephropathy”“retinopathy”  
”“microvascular”“CKD”“DKD”“neurosis”該当“Screening for Abnormal Blood Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement”※<sup>1</sup>

※<sup>1</sup> “retinopathy” “microvascular” “DKD” “neurosis” ” nephropathy” による検索はヒットしなかった。“CKD” はヒットしたが、2012年8月に公開



された最終勧告にて、このトピックについて勧告と更新を行わないと掲載があった。

## 2) 危険因子の階層別（またはリスクの有無）の糖尿病細小血管障害の発症

危険因子として、血糖・血圧・脂質コントロールや管理等の記載がある場合、各ガイドラインの糖尿病患者における血糖・血圧・脂質の目標値を掲載した。肥満については、血糖・血圧・脂質コントロールにおいて体重管理の推奨レベルが高い場合には掲載した。

全てのガイドラインで、血糖管理は糖尿病細小血管障害の発症リスクを下げるという記載があった。

USPSTF は過体重または肥満の 40～70 歳の成人の心血管リスクの評価として、血糖値のスクリーニングを推奨。コントロール不良の糖尿病は、失明、腎不全、切断等の合併症の原因となり、末期腎疾患の新規発生割合の 44%（2011 年）を糖尿病が占め、非外傷性の下肢切断の 60%が糖尿病を原因とするものだった。

### ①糖尿病網膜症

	眼科 受診	血糖	血圧	脂質	肥満	その他
JDS	1年 毎	HbA1c < 6.9% ( < 110mg/dL) *1	SBP < 140mmHg*2	TG < 150mg/dL HDL-C ≥ 40mg/dL	3～5% 減量 BMI22 程度	—
ADA	1年 毎	HbA1c < 7.0% (53mmol/mol)	SBP ≤ 140mmHg DBP ≤ 90mmHg	TG ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) HDL-C 男性 < 40 mg/dL (1.0mmol/L) 女性 < 50 mg/dL (1.3 mmol/L)*4	肥満管 理	—
IDF	2年 毎	HbA1c < 7.0% (53mmol/mol)*4	SBP 130- 140mmHg DBP 80mmHg	LDL < 70 mg/dL (1.8 mmol/L)	減量	—
EASD	—	HbA1c < 7.0% (53mmol/mol)	—	—	—	—

CDA	1年以内	HbA1c6.5% ( $\geq 7.0$ mmol/L) *5 HbA1c7.0%*8	SBP<130mmHg DBP <80 mmHg *9,10	LDL-C<2.0 mmol/L または ベースライン より >50%以上減少 non-HDL-C <2.6 mmol/L アポリポタン パク B<0.8g/L*9,11	肥満管理	貧血 たんぱく尿*9
-----	------	---	-----------------------------------	--	------	---------------

- \*1 Kumamoto study より網膜症の発症・進行が認められない血糖コントロール目標として示された。
- \*2 血圧は糖尿病網膜症の発症・進行における有意なリスクファクター。JDACSでも確認された。  
the Genetics of Go DARTSではDBP値の10~41mmHgの上昇で顕性非増殖性網膜症発症リスクは87%増加し、SBP値の17~28mmHgの低下により網膜症が消失する可能性が20%増加した。
- \*3 HIRDSM研究ではTGが1mg/dl上昇すると細小血管症のリスクが2.0%上昇。150mg/dL未満達成群では細小血管症発症リスクが約15%低下。LDL-Cが平均88.8mg/dLに管理されていた場合、TGが44mg/dL上昇する毎に糖尿病性腎症を合併するHRが1.23。HDL-Cが7.7mg/dL上昇すると糖尿病性腎症合併HRが0.86であった。高TG血症はeGFR低下リスクを26%、アルブミン尿の発症を19%増加。高non-HDL-C血症が細小血管症のリスクファクターとの報告がある。
- \*4 糖尿病合併症のリスクはHbA1cの値が低いほど低下するが、目標値の7.0%を下回ると積極的な治療の効果よりも低血糖や体重増加を引き起こす。
- \*5 網膜症発症閾値は6.5%。HbA1c7.0%を目標とする血糖コントロールを推奨
- \*6 Katayama2011より、ACR300mg/gCr以上になる年間発症率はACR30mg/gCr未満で0.23%、ACR30~150mg/gCrで1.85%とHR8.45であった。

②糖尿病性腎症

	腎機能	血糖	血圧	脂質	肥満
JDS	微量アルブミン尿 30~299mg/gCr*6	HbA1c< 7.0%	SBP< 130mmHg DBP< 80mmHg	TG < 150mg/dL HDL-C ≥ 40mg/dL	3~5% 減量 BMI22 程度
ADA	UACR ≥30mg/g Cr	HbA1c< 7.0% (53mmol/mol)	SBP ≤ 140mmHg DBP ≤ 90mmHg	—	肥満管理
IDF	eGFR 60mL/min/1.73m <sup>2</sup> アルブミン尿 30 mg/gCr	HbA1c< 7.0% (53mmol/mol)	SBP<130- 140mmHg DBP <80	LDL<70 mg/dL (1.8 mmol/L)	減量
EASD	—	HbA1c< 7.0% (53mmol/mol)	—	—	—
CDA	24時間蓄尿アル ブミン<30 mg/日	HbA1c7.0%	SBP <130 mmHg	—	肥満管理

③神経障害

	血糖	血圧	脂質	肥満	その他
JDS	HbA1c<7.0%	SBP< 130mmHg DBP<80mmHg	TG<150mg/dL HDL-C ≥ 40mg/dL	3~5%減量 BMI22程 度	尿中アルブ ミン排出量
ADA	HbA1c<7.0% (53mmol/mol)	SBP ≤ 140mmHg DBP ≤ 90mmHg	TG ≥150 mg/dL (1.7 mmol/L) HDL-C 男性<40 mg/dL (1.0mmol/L) 女性<50 mg/dL (1.3 mmol/L)	肥満管理	—
IDF	HbA1c<7.0% (53mmol/mol)	SBP130- 140mmHg DBP80mmHg	LDL<70 mg/dL (1.8 mmol/L)	減量	—
EASD		HbA1c<7.0% (53mmol/mol)			
CDA	HbA1c7.0%	SBP< 130mmHg DBP<80m m Hg	TGの上昇	BMI	—

#### ④生活習慣との関連

	網膜症	糖尿病性腎症	神経障害
JDS	オリーブ油と地中海食の摂取 <sup>*1</sup> 果物の摂取 <sup>*2</sup> ※食事療法はバイアスの少ない RCT はほとんどない <sup>*6</sup> 飲酒 <sup>*6</sup>	食塩摂取制限 <sup>*3</sup>	喫煙
ADA	—	—	—
IDF	禁煙	—	—
EASD	—	—	—
CDA	アルコール <sup>*4</sup> 地中海の食事	omega-3 LC-PUFA <sup>*5</sup> アルコール <sup>*4</sup> 喫煙	アルコール <sup>*4</sup> 喫煙

- \* 1 PREDIMED の Post-hoc 解析において、オリーブ油と地中海食群の網膜症発症が有意に低いことが報告。
- \* 2 JDCS で果物の摂取は網膜症に抑制的であると報告。
- \* 3 小規模かつ短期的な臨床研究において、糖尿病性腎症患者を対象とした食塩摂取制限による血圧低下効果、アルブミン尿減少効果が報告。
- \* 4 軽度から中度の習慣的な飲酒（男性 21 ドリンク/週、女性 14 ドリンク/週）は 2 型糖尿病患者の CVD、糖尿病細小血管障害、全死亡リスクの増加に関連。A1c と飲酒量は負の相関を示す。
- \* 5 魚の摂取は有益の可能性がある。前向きコホート研究より 1 か月あたり魚の消費量が 1~3SV、週当たり青魚 2 SV 高いと 2 型糖尿病の CAD、CKD の減少に関連があった。
- \* 6 ADVANCE 試験のサブ解析が中等度の飲酒習慣があるほうが飲酒習慣無しに比べ細小血管症が有意に少なかった。アルコール摂取量と血糖コントロール状態は U カーブの関係にある。I 型糖尿病患者においてアルコールの摂取量と細小血管症のリスクも同様の関係を示し、中等度の飲酒者（週当たり 30~70g）は増殖網膜症のリスクが 40%減少し、神経障害では 39%、腎症は 64%のリスク減少が認められている。

3) リスクファクターに介入（臨床試験）した場合の相対リスクの低下

	網膜症	糖尿病性腎症	神経障害
JDS	眼科受診 <sup>†1</sup> 血糖コントロール <sup>†2</sup> インスリン療法 <sup>†3,4</sup> 血圧コントロール <sup>†11</sup> RAS 阻害薬 <sup>†5,6</sup> 脂質コントロール フェノフィブラート 投与 <sup>†2, 14</sup>	血糖コントロール <sup>†7,8,10</sup> GLP-1 受容体作動薬 <sup>†9</sup> インスリン療法 グリクラジド投与 <sup>†21</sup> 血圧コントロール <sup>†10,11</sup> カプトプリルまたはアテ ロール投与 <sup>†11</sup> ACE 阻害薬または ARB 投与 <sup>†12†13</sup> テルミサルタン投与 <sup>†22</sup> エナラプリル投与 <sup>†23</sup> 脂質コントロール <sup>†10</sup> フェノフィブラート投与 <sup>†14†15</sup>	血糖コントロール <sup>†3,7,16</sup> インスリン療法
ADA	血糖コントロール 肥満者は 5%減量 <sup>†17</sup> 血圧コントロール <sup>*4</sup>	血糖コントロール SGLT2 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬 血圧コントロール <sup>*16†12</sup>	血糖コントロール <sup>*5</sup>
IDF	—	—	—
EASD	GLP-1 受容体作動薬	GLP-1 受容体作動薬	
CDA	血糖コントロール <sup>†7</sup> 5~10%の減量 肥満手術 <sup>†18</sup> 血圧コントロール <sup>†19</sup> 血小板治療 <sup>†20</sup>	血糖コントロール <sup>†7</sup> 血圧コントロール ACE 阻害薬または ARB 投与 <sup>†12</sup>	血糖コントロール <sup>†7</sup>

†1 網膜症がなく血糖コントロールが良好な場合、治療が必要な網膜症への進行は 2 年で 0.3% 以下との報告があり、1~2 年度との眼科受診に延長することも考慮される。

†2 ACCORD、ADVANCE、UKPDS、VADT をまとめたメタ解析より、強化療法にて HbA1c を 0.9% 低下させると、腎症を 20%、網膜症を 13% 抑制した。UKPDF では強化療法群で細小血管症のリスクは 25% 減少。光凝固術を必要とするリスクは 28% 減少した。ACCORD eye ではシンバスタチンとフェノフィブラートの併用投与群では、シンバスタチン単独投与に対し、糖尿病網膜症の進行を 40% 抑制することが示唆されている。

†3 DCCT 試験より強化インスリン療法による厳格な血糖コントロールは糖尿病網膜症の発症・進行を抑制する。新たな網膜症発症は強化療法群で 11.5%、従来療法群で 54.1%（リスク軽減：-76%）進行は強化療法群で 17.1%、通常療法で 49.2%（リスク軽減：-54%）神経障害発症率は強化療法群で 5.0%、従来療法群で 13% であり。強化療法は神経障害発症を 60% 抑制した。

†4 Kumamoto study より、日本人 2 型糖尿病患者において強化インスリン療法による血糖コントロールは糖尿病網膜症の発症・進行を抑制する。

†5 RAS 阻害薬で投与で糖尿病網膜症の発症を抑制する可能性が示唆。

- † 6 メタ解析では、RAS 阻害薬は網膜症の発症の抑制・網膜症の有意な改善、ACE 阻害薬は ARB よりも有効。
- † 7 DCCT、UKPDS、Kumamoto study において、HbA1c9.0%より HbA1c7.0%の血糖コントロールが微量アルブミン尿の発症阻止に対して有効。神経障害は従来治療群で 13%、強化療法群で 5.0%であり、強化療法により神経障害の発症が 60%抑制された。
- † 8 ACCORD、VADT、ASVANCE にて、血糖コントロールは早期腎症の発症・顕性腎症への進行抑制が示された
- † 9 GLP-1 受容体作動薬は顕性アルブミン尿の発症を有意に抑制した。
- † 10 J-DOIT3 試験では、HbA1c 値は従来治療群と強化治療群の目標それぞれ 6.9%未満と 6.2%未満、血圧目標値はそれぞれ 130/80mmHg と 120/75mmHg、目標 LDL 値はそれぞれ 120mg/dL 未満（冠動脈疾患の既往がある場合 100mg/dL 未満）、80mg/dL 未満（冠動脈疾患の既往がある場合 70mg/dL 未満）に設定された。観察期間中の平均値は血糖コントロール（hbA1c 従来 7.2%、強化 6.8%）、血圧（従来 129/74mmHg、強化 123/71mmHg）、脂質（LDL-C 従来 104mg/dL、強化 85mg/dL）だった。事後解析で腎症及び網膜症の発症または増悪がそれぞれ 32%、14%低下した。
- † 11 UKPDS では尿中アルブミン 50mg/L の発症を 29%低下させ、300mg/L 以上の発症を 39%以下にさせた。UKPDS38 では、血圧低値群はアルブミン尿 50mg/L 以上の発症が 29%、300mg/L 以上の発症が 39%低下。9 年後には血圧コントロール群で網膜症が悪化するリスクは 47%減少。UKPDS69 では厳格な血圧コントロールは網膜症の進行（0.75）、光凝固術の必要性（0.65）、失明（0.76）のリスク軽減。
- † 12 RAS 阻害薬は、糖尿病性腎症に有効であることが、基礎研究や臨床試験の両面から示されている。併用は避ける。ADA では高カリウム血症または急性腎障害が発生する可能性があるため推奨されていない。
- † 13 BENEDICT 試験、ROADMAP 試験では血圧非依存的な腎症発症予防効果が示された。
- † 14 FIELD ではプラセボ群に比しフェノフィブラート群で網膜光凝固治療の導入が 31%小さく、黄斑症について 31%、増殖網膜症については 30%発症リスクが低値だった。しかしながら血清の脂質値とは関連がなく、機序も十分に解明されていない。臨床試験およびそのサブ解析の結果、フェノフィブラートは微量アルブミン尿への進行を抑制。
- † 15 DAIS 試験：フェノフェブラートはアルブミン尿の進行、発症を有意に抑制した。
- † 16 DCCT 終了後、強化療法が継続された旧強化療法群と従来療法から強化療法に切り替えら

れた旧従来療法群における経年的観察では、13～14年後の観察終了時の HbA1c は両群とも約 8%であった。神経症状・感覚低下、神経伝導検査の異常率は旧従来療法群に比べて旧強化療法群で有意に低く、神経障害の新たな発症も有意に阻止された。

† 17 減量は個別化する必要がある

† 18 肥満手術が 2 型糖尿病の糖尿病網膜症に対する様々な効果が示されている。

† 19 観察及びランダム試験の観察データは糖尿病をもつ高血圧患者における血圧と細小血管症および CV との強い相関を示す。

† 20 Systematic review の結果 ASA 療法が糖尿病網膜症の発症率を下げることを示唆。

† 21 ADVANCE Collaborative Group の結果、グリクラジド投与を中心とした強化血糖コントロール群は新規腎症発症または進行を 21%抑制

† 22 Makino より、血圧はテルミサルタン群で 128/72mmHg、プラセボ群で 132/74mmHg で低下。腎症 3 期への進行はテルミサルタン 80mg/L 群で 16.7%、40mg/L 群で 22.6%、プラセボ群の 44.2%と比して有意に低下、80mg/L 群で 21.2%、40mg/L 群で 12.8%、プラセボ群で 1.2%有意に寛解した。

† 23 Chen より、エナラプリル群はニフェジピン群と比較して、微量アルブミン尿から正常アルブミン尿への改善が多くみられた (23.8 vs 15.4%)。

#### 4) 糖尿病（脳・心血管疾患）

宮本 恵宏、渡邊至（国立循環器病研究センター 予防健診部）

河面恭子（国立循環器病研究センター 糖尿病・脂質代謝内科）

##### 1) 血糖関連検査の階層別の脳・心血管疾患の発症率

日本の下記のコホート研究において論文として公表されている結果から、血糖関連指標のレベル別の発症率（1000 人年あたり）を別表 1 にまとめた。

文献	研究名	指標と調査対象
(文献 1)	NIPPON DATA80	随時血糖値と虚血性心疾患、循環器疾患による死亡率
(文献 2)	NIPPON DATA90	HbA1c と虚血性心疾患、脳血管疾患、循環器疾患による死亡率
(文献 3)	久山町研究	75gOGTT 結果と冠動脈疾患(心筋梗塞、および待機的 PCI/CABG 施行例を含む)、脳梗塞の発症率
(文献 4)	吹田研究①	空腹時血糖値と冠動脈疾患(心筋梗塞、および待機的 PCI/CABG 施行例を含む)、脳卒中、心血管疾患の発症率
(文献 5)	吹田研究②	HbA1c と心筋梗塞、脳卒中、心血管疾患の発症率
(文献 6)	JPHC①	空腹時血糖値/随時血糖値と心筋梗塞発症率
(文献 7)	JPHC②	空腹時血糖値/随時血糖値と脳卒中発症率
(文献 8)	JPHC③	HbA1c と心筋梗塞、脳卒中、心血管疾患の発症率

##### (要約)

これらの日本のコホート研究では、血糖関連指標（血糖値または HbA1c）が上昇するとともに、全循環器疾患の発症率または死亡率は上昇することが示されており、相対危険度は健常者に比べ、糖尿病型でおよそ 2～3 倍前後と考えられる。地域住民の循環器疾患発症に関する直接調査を毎年あるいは隔年で行っている久山町研究および吹田研究の研究結果では、各血糖関連指標で正常、空腹時血糖異常（IFG）、耐糖能異常（IGT）、糖尿病（治療中を含む）と判定されるカテゴリー別の全循環器疾患発症率は 1000 人年



あたりそれぞれ、約 4～7 人、約 8～9 人、約 9 人、約 15～20 人と報告されている。

上記の 7 研究の中で、JPHC 研究の最近の報告で、HbA1c(NGSP) 5.0%未満において、循環器疾患発症率が HbA1c(NGSP)  $\geq$  6.5%と同程度に上昇することが報告されている。同様の傾向は海外のメタアナリシスでも報告されているが、理由ははっきりしておらず、今後の検討時に留意する必要がある。

## 2) 糖尿病に介入した場合の相対リスク低下

日本糖尿病学会のガイドラインを参考に、日本の研究では下記の 2 論文、海外では下記の 7 論文を選び、別表 2 にまとめた。

### (要約)

UKPDS35 研究では、新規 2 型糖尿病患者において強化療法を行った場合、HbA1c 値が 1%低下すると、心筋梗塞発症リスク 14%減少、脳卒中発症リスク 12%減少と報告されている (文献 9)。また、2 型糖尿病患者に対する強化療法の効果についての 2 つのメタアナリシスでは (文献 10, 11)、いずれも総死亡、心血管死の発症抑制は認めなかったが、非致死性心筋梗塞のリスクは約 15%減少したことが報告されている。

強化療法による早期または過去の介入の効果が介入後も持続し (metabolic memory, legacy effect)、その後の心血管イベントが抑制されることを示す研究結果が複数示されており (文献 12-15)、1 型糖尿病の若年者中心の研究である DCCT/EDIC を除くと、心筋梗塞や冠動脈疾患、心血管疾患 (心筋梗塞、脳卒中、心血管死、うっ血性心不全、下肢切断) などの発症リスクは約 15～30%減少と報告されている。

日本人の 2 型糖尿病患者において、生活習慣教育を中心とした介入の効果を検討した JDCS 研究では (文献 16)、血糖、血圧、脂質の管理状況に有意な差はなかったが、介入群では脳卒中の発症リスクが約 40%低下したと報告されている。また、日本人の 2 型糖尿病患者において、血糖への強化療法だけでなく、血圧、脂質についても包括的に介入を行った J-DOIT3 研究では (文献 17)、主要評価項目 (心筋梗塞、脳卒中、冠動脈・頸動脈の血行再建の複合エンドポイント) の発症リスクは、強化療法群で約 20%減少していたが、有意ではなかった。

以上のように、海外では、糖尿病に介入することで心血管疾患の発症を有意に抑制した報告があったが、死亡の有意な抑制は認めなかった。日本では、糖尿病への介入によ

り心血管疾患の発症が抑制されるというエビデンスは今のところ多くはない。

糖尿病治療薬別の大血管障害抑制効果については、現段階で十分な一貫したエビデンスのある薬剤は報告されていない。

#### 文献

1. Kadowaki S, Okamura T, Hozawa A, Kadowaki T, Kadota A, Murakami Y, et al. Relationship of elevated casual blood glucose level with coronary heart disease, cardiovascular disease and all-cause mortality in a representative sample of the Japanese population. NIPPON DATA80. *Diabetologia*. 2008; 51:575-82.
2. Sakurai M, Saitoh S, Miura K, Nakagawa H, Ohnishi H, Akasaka H, et al. HbA1c and the risks for all-cause and cardiovascular mortality in the general Japanese population: NIPPON DATA90. *Diabetes Care*. 2013; 36:3759-65.
3. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, Iwase M, et al. Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke*. 2010; 41:203-9.
4. Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, et al. The combined impact of blood pressure category and glucose abnormality on the incidence of cardiovascular diseases in a Japanese urban cohort: the Suita Study. *Hypertens Res*. 2010; 33:1238-43.
5. Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, Ono Y, Okayama A, Okamura T. New diagnosis criteria for diabetes with hemoglobin A1c and risks of macro-vascular complications in an urban Japanese cohort: the Suita study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 88:e20-3.
6. Saito I, Kokubo Y, Yamagishi K, Iso H, Inoue M, Tsugane S. Diabetes and the risk of coronary heart disease in the general Japanese population: the Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. *Atherosclerosis*. 2011; 216:187-91.
7. Cui R, Iso H, Yamagishi K, Saito I, Kokubo Y, Inoue M, et al. Diabetes mellitus and risk of stroke and its subtypes among Japanese: the Japan public health center study. *Stroke*. 2011; 42:2611-4.

8. Goto A, Noda M, Matsushita Y, Goto M, Kato M, Isogawa A, et al. Hemoglobin a1c levels and the risk of cardiovascular disease in people without known diabetes: a population-based cohort study in Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94:e785.
9. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000; 321:405-12.
10. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011; 343:d4169.
11. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013:Cd008143.
12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359:1577-89.
13. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005; 353:2643-53.
14. Gerstein HC, Miller ME, Ismail-Beigi F, Largay J, McDonald C, Lochnan HA, et al. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. *Lancet*. 2014; 384:1936-41.
15. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 372:2197-206.
16. Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Tanaka S, Oida K, Yamasaki Y, et al. Long-term lifestyle intervention lowers the incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes: a nationwide multicentre randomised controlled trial (the Japan Diabetes Complications Study). *Diabetologia*. 2010; 53:419-28.
17. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, et al. Effect of

an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5:951-64.

## 5) 喫煙（禁煙後の効果）

磯博康（大阪大学大学院医学研究科公衆衛生学）

喫煙については代表する学会を特定して代表的なガイドラインとして扱うのは困難であるため、最新版の「タバコ白書（通称）」である「喫煙と健康 喫煙の健康影響に関する検討会報告書」（平成 28 年 8 月）に記載から禁煙の脳・心血管疾患の予防効果を抜粋し、その元論文を検証した・

20-61 歳の名古屋職域男性 25,464 人を 7.5 年間（中央値）追跡中に 103 人が循環器疾患（脳卒中；62 人）を発症した。現在喫煙者に比べ、4 年以上禁煙者での多変量調整ハザード比は循環器疾患で 0.34（0.17-0.62）、脳卒中で 0.54（0.25-1.03）であった（1）。

JACC 研究で、40-79 歳男女 94,683 人を平均 10 年間追跡中に男性 1,555 人、女性 1,155 人が循環器疾患で死亡した。現在喫煙者と比べ、禁煙後 0-1 年のハザード比は虚血性心疾患で 0.33（0.12-0.88）、脳卒中で 1.03（0.66-1.60）、10-14 年間禁煙後のハザード比は虚血性心疾患で 0.47（0.27-0.83）、脳卒中で 0.48（0.31-0.74）であり、非喫煙者（never-smoker）でのそれぞれ 0.43（0.23-0.78）と 0.53（0.37-0.76）とほぼ同等のレベルであった（2）。

また JPHC 研究、TPCS 研究と JACC 研究の 3 研究の統合研究において、40-79 歳の男性 140,026 人、女性 156,810 人を平均 9.6 年間追跡中に 1,496 人の虚血性心疾患と 3,131 人の脳卒中が死亡した。虚血性心疾患と脳卒中ともに現在喫煙者と比べ、禁煙後 10～14 年のハザード比は、男性において虚血性心疾患で 0.61（0.45-0.85）、脳卒中で 0.65（0.50-0.83）であり、女性においては虚血性心疾患で 0.38（0.09-1.55）、脳卒中で 0.52（0.21-1.26）であった。これらのハザード比は、非喫煙者の男性において虚血性心疾患で 0.36（0.24-0.52）、脳卒中で 0.63（0.48-0.83）であり、女性においては虚血性心疾患で 0.63（0.22-1.77）、脳卒中で 0.69（0.38-1.25）とほぼ同等レベルであった（3）。

## 文献

1. Kondo T, Osugi S, Shimokata K, Honjo H, Morita Y, Maeda K, Yamashita K, Muramatsu T, Shintani S, Matsushita K, Murohara T. Smoking and smoking cessation in relation to all-cause mortality and cardiovascular events in 25,464 healthy male Japanese workers. *Circ J.* 2011; 75:2885-92

2. Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Wada Y, Kondo T, Inaba Y, Tamakoshi A; JACC Study Group. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol.* 2005; 161:170-9.
3. Honjo K, Iso H, Tsugane S, Tamakoshi A, Satoh H, Tajima K, Suzuki T, Sobue T. The effects of smoking and smoking cessation on mortality from cardiovascular disease among Japanese: pooled analysis of three large-scale cohort studies in Japan. *Tob Control.* 2010; 19:50-7.

参考「喫煙と健康 喫煙の健康影響に関する検討会報告書」

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000135586.html>