

IV. 健診項目文献レビュー

基幹健診項目以外の既存健診項目と新規検査項目候補の文献レビュー

基幹健診項目として評価される危険因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙）については内外のガイドラインをレビューして、その内容とガイドライン作成の主要根拠となっている論文について検証を行ったが、特定健診の「基本的な項目」、「詳細な項目」の多くは将来の脳・心血管疾患等の発症予測性という見地から科学的なエビデンスが定まっていないものも多い。そこで文献レビューを行って各項目の意義を検証した。これは一度、先行研究班「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）（永井班）」で実施されているが、本研究ではその成果を踏まえた上で再レビューを実施した。

本研究における文献の選定方針は下記の通りである。

「選定基準（永井班と同じ基準）」

①国内のコホート研究、②アウトカムが脳・心血管疾患、糖尿病、腎機能の低下（透析含む）、③初発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。PubMed で検索（少ない場合は医中誌も入れる）、④検索期間（制限なし）

この選定基準は少なくとも当該健診項目が、健診対象者（脳・心血管疾患の既往歴のない非患者集団）の将来のアウトカムを予測できるかどうかという視点によって設定されている。アウトカムを上記②に絞ったのは、「高齢者の医療の確保に関する法律施行令」に「法第十八条第一項に規定する政令で定める生活習慣病」として、「第一条 高齢者の医療の確保に関する法律（以下「法」という。）第十八条第一項に規定する政令で定める生活習慣病は、高血圧症、脂質異常症、糖尿病その他の生活習慣病であって、内臓脂肪（腹腔内の腸間膜、大網等に存在する脂肪細胞内に貯蔵された脂肪をいう。）の蓄積に起因するものとする。」という記載がなされているためである。また実際の健診受診者には脳・心血管疾患の既往歴を有する者も含まれるが、基本的に二次予防（再発予防）の対象者は医療機関でも管理されているのが医学的なコンセンサスとなるため上記③のセッティングを付記した。

また現行の個々の項目とは別にメタボリックシンドローム（日本基準）、今後新しい健診項目の候補となり得る検査項目についても文献レビューを実施した。

1. 「基本的な項目」に入っている健診項目

1) AST/ALT

岡村智教、桑原和代、加藤寿寿華、松元美奈子、石橋由基、澁木琢磨（慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学）

以下の検索式を用いて文献レビューを行った。666 件の論文が候補となり、内容を精査すると 12 件が選定条件に該当する論文であった。このうち 7 件は既に永井班で選定済みであり、新たに選定されたのは 5 件であった。

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=\(\(%22aspartate+aminotransferases%22%5BMeSH+Terms%5D+OR+\(%22aspartate%22%5BAll+Fields%5D+AND+%22aminotransferases%22%5BAll+Fields%5D\)\)+OR+%22aspartate+aminotransferases%22%5BAll+Fields%5D+OR+\(%22aspartate%22%5BAll+Fields%5D+AND+%22aminotransferase%22%5BAll+Fields%5D\)\)+OR+%22aspartate+aminotransferase%22%5BAll+Fields%5D\)+OR+\(%22alanine+transaminase%22%5BMeSH+Terms%5D+OR+\(%22alanine%22%5BAll+Fields%5D+AND+%22transaminase%22%5BAll+Fields%5D\)\)+OR+%22alanine+transaminase%22%5BAll+Fields%5D\)\)AND+cohort%5BAll+Fields%5D+AND+\(%22japan%22%5BMeSH+Terms%5D+OR+%22japan%22%5BAll+Fields%5D\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=((%22aspartate+aminotransferases%22%5BMeSH+Terms%5D+OR+(%22aspartate%22%5BAll+Fields%5D+AND+%22aminotransferases%22%5BAll+Fields%5D))+OR+%22aspartate+aminotransferases%22%5BAll+Fields%5D+OR+(%22aspartate%22%5BAll+Fields%5D+AND+%22aminotransferase%22%5BAll+Fields%5D))+OR+%22aspartate+aminotransferase%22%5BAll+Fields%5D)+OR+(%22alanine+transaminase%22%5BMeSH+Terms%5D+OR+(%22alanine%22%5BAll+Fields%5D+AND+%22transaminase%22%5BAll+Fields%5D))+OR+%22alanine+transaminase%22%5BAll+Fields%5D))AND+cohort%5BAll+Fields%5D+AND+(%22japan%22%5BMeSH+Terms%5D+OR+%22japan%22%5BAll+Fields%5D))

2) γ -GTP

岡村智教、平田あや、今井由紀子（慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学）

以下の検索式を用いて文献レビューを行った。252 件の論文が候補となり、内容を精査すると 17 件が選定条件に該当する論文であった。このうち 13 件は既に永井班で選定済みであり、新たに選定されたのは 5 件であった。

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=\(\(%22gamma-glutamyltransferase%22%5BMeSH+Terms%5D+OR+%22gamma-glutamyltransferase%22%5BAll+Fields%5D+OR+\(%22gamma%22%5BAll+Fields%5D+AND+%22glutamyltransferase%22%5BAll+Fields%5D\)+OR+\(%22gamma%22%5BAll+Fields%5D+AND+%22gtp%22%5BAll+Fields%5D\)+OR+%22gamma+gtp%22%5BAll+Fields%5D+OR+\(%22gamma%22%5BAll+Fields%5D+AND+%22glutamyltranspeptidase%22%5BAll+Fields%5D\)+OR+%22gamma-glutamyltranspeptidase%22%5BAll+Fields%5D\)+OR+%22fatty+liver+index%22%5BAll+Fields%5D\)+AND+\(\(%22cardiovascular+diseases%22%5BMeSH+Terms%5D+OR+\(%22cardiovascular%22%5BAll+Fields%5D+AND+%22diseases%22%5BAll+Fields%5D\)+OR+%22cardiovascular+diseases%22%5BAll+Fields%5D\)+OR+\(%22stroke%22%5BMeSH+Terms%5D+OR+%22stroke%22%5BAll+Fields%5D\)+OR+\(%22diabetes+mellitus%22%5BMeSH+Terms%5D+OR+\(%22diabetes%22%5BAll+Fields%5D+AND+%22mellitus%22%5BAll+Fields%5D\)+OR+%22diabetes+mellitus%22%5BAll+Fields%5D+OR+%22diabetes%22%5BAll+Fields%5D\)+OR+\(\(\(%22chronic%22%5BAll+Fields%5D+AND+%22kidney%22%5BAll+Fields%5D+AND+%22disease%22%5BAll+Fields%5D\)+OR+%22chronic+kidney+disease%22%5BAll+Fields%5D\)+OR\(\(%E2%80%9Cdecreased%E2%80%9D%5BAll+Fields%5D+AND+%E2%80%9Crenal%E2%80%9D%5BAll+Fields%5D+AND+%E2%80%9Cfunction%E2%80%9D%5BAll+Fields%5D\)+OR+%E2%80%9Cdecreased+renal+function%E2%80%9D%5BAll+Fields%5D\)\)+OR+\(%22renal+dialysis%22%5BMeSH+Terms%5D+OR+\(%22renal%22%5BAll+Fields%5D+AND+%22dialysis%22%5BAll+Fields%5D\)+OR+%22renal+dialysis%22%5BAll+Fields%5D+OR+%22dialysis%22%5BAll+Fields%5D+OR+%22dialysis%22%5BMeSH+Terms%5D\)\)+AND+\(%22japan%22%5BMeSH+Terms%5D+OR+%22japan%22%5BAll+Fields%5D\)"\)\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=((%22gamma-glutamyltransferase%22%5BMeSH+Terms%5D+OR+%22gamma-glutamyltransferase%22%5BAll+Fields%5D+OR+(%22gamma%22%5BAll+Fields%5D+AND+%22glutamyltransferase%22%5BAll+Fields%5D)+OR+(%22gamma%22%5BAll+Fields%5D+AND+%22gtp%22%5BAll+Fields%5D)+OR+%22gamma+gtp%22%5BAll+Fields%5D+OR+(%22gamma%22%5BAll+Fields%5D+AND+%22glutamyltranspeptidase%22%5BAll+Fields%5D)+OR+%22gamma-glutamyltranspeptidase%22%5BAll+Fields%5D)+OR+%22fatty+liver+index%22%5BAll+Fields%5D)+AND+((%22cardiovascular+diseases%22%5BMeSH+Terms%5D+OR+(%22cardiovascular%22%5BAll+Fields%5D+AND+%22diseases%22%5BAll+Fields%5D)+OR+%22cardiovascular+diseases%22%5BAll+Fields%5D)+OR+(%22stroke%22%5BMeSH+Terms%5D+OR+%22stroke%22%5BAll+Fields%5D)+OR+(%22diabetes+mellitus%22%5BMeSH+Terms%5D+OR+(%22diabetes%22%5BAll+Fields%5D+AND+%22mellitus%22%5BAll+Fields%5D)+OR+%22diabetes+mellitus%22%5BAll+Fields%5D+OR+%22diabetes%22%5BAll+Fields%5D)+OR+(((%22chronic%22%5BAll+Fields%5D+AND+%22kidney%22%5BAll+Fields%5D+AND+%22disease%22%5BAll+Fields%5D)+OR+%22chronic+kidney+disease%22%5BAll+Fields%5D)+OR((%E2%80%9Cdecreased%E2%80%9D%5BAll+Fields%5D+AND+%E2%80%9Crenal%E2%80%9D%5BAll+Fields%5D+AND+%E2%80%9Cfunction%E2%80%9D%5BAll+Fields%5D)+OR+%E2%80%9Cdecreased+renal+function%E2%80%9D%5BAll+Fields%5D))+OR+(%22renal+dialysis%22%5BMeSH+Terms%5D+OR+(%22renal%22%5BAll+Fields%5D+AND+%22dialysis%22%5BAll+Fields%5D)+OR+%22renal+dialysis%22%5BAll+Fields%5D+OR+%22dialysis%22%5BAll+Fields%5D+OR+%22dialysis%22%5BMeSH+Terms%5D))+AND+(%22japan%22%5BMeSH+Terms%5D+OR+%22japan%22%5BAll+Fields%5D))

(肝機能検査のまとめ)

AST/ALT と γ -GTP の文献で永井班レビューになく、新たに選定された文献 10 件のうち重複が 2 件あったため実際の新規選定論文は両方合わせた肝機能検査全体で 8

件であった。またこのうち2つは、 γ -GTP、中性脂肪（トリグリセライド）、BMI（body mass index）、腹囲で計算される FLI(Fatty liver index)を用いていたが、この4項目とも特定健診の基本的な項目となっているため選定論文はそのまま採用した。

永井班からの論文も含めて結果を総括すると脳・心血管疾患や糖尿病との関連が複数の前向き研究で確認されたのは、 γ -GTP であり、肝機能の3項目の中では特定健診の項目として用いる場合に最も有用性が高いことが示された。次いで ALT と糖尿病の関連を検証した論文も複数見られた。一方、AST については ALT との比が心血管死亡と関連するという報告以外には、総死亡との関連が報告されているのみであり、特定健診が予防の目的としているアウトカムの把握とは最もなじまない指標であることが示された。

2. 「詳細な項目」に入っている健診項目

1) 眼底検査

岡村智教、佐田みずき、野澤美樹（慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学）

以下の検索式を用いて文献レビューを行った。その結果、97件が候補となり、2件が選定基準に該当した。

PubMed

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%22Cardiovascular+Diseases%22%5BMeSH%5D+AND+%22Japan%22%5BMeSH%5D+AND+%22Cohort+Studies%22%5BMeSH%5D+AND+\(%22Ophthalmoscopes%22%5BMeSH%5D+OR+%22Retinal%22%5BTIAB%5D+OR+%22Fundus%22%5BTIAB%5D+OR+%22Retinopathy%22%5BTIAB%5D\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%22Cardiovascular+Diseases%22%5BMeSH%5D+AND+%22Japan%22%5BMeSH%5D+AND+%22Cohort+Studies%22%5BMeSH%5D+AND+(%22Ophthalmoscopes%22%5BMeSH%5D+OR+%22Retinal%22%5BTIAB%5D+OR+%22Fundus%22%5BTIAB%5D+OR+%22Retinopathy%22%5BTIAB%5D))

眼底の場合、PubMed では件数が少ないため以下の検索式で医中誌も検索した。その結果、7件が選定基準に該当した。

医中誌

((心臓血管疾患/TH or 循環器疾患/AL) and (日本/TH or 日本/AL) and (疫学/TH or 疫

学/AL) and (眼底/TH or 眼底/AL)) and (PT=原著論文,会議録除く)

この9件のうち7件は永井班で選定されており、医中誌から選定された2件が新たに選定された。なお永井班で選定されていた文献のうち一つは糖尿病患者のみを対象にしている研究のため除外したため、最終的なこの分野の選定論文は永井班からの通算で8件となった。

(眼底検査のまとめ)

眼底検査はわが国では老人保健法の基本健康診査の時代から広く地域の健診で高血圧の重症度評価として実施されてきた経緯がある。これは脳卒中予防のために高血圧の重症度評価を行うために導入された経緯がある。一方、欧米では脳・心血管疾患のリスク評価として、眼底検査を無症状の住民等に実施するという発想がもともとないため、アウトカムを脳・心血管疾患にした場合や対象を非糖尿病患者に絞った場合のエビデンスはほとんどない。

国内の研究では20世紀に行われた研究が多く、眼底の網膜動脈の高血圧性変化は脳卒中の発症等と関連するという報告が多い。これは高血圧を調整しても、高血圧の有無で層化しても認められる場合が多く、高血圧性の臓器障害や仮面高血圧の影響などが考えられる。少なくとも同じ血圧レベルの場合、よりハイリスクな者を選定する検査としては適していると考えられた。

2) 心電図

立石清一郎 (産業医科大学保健センター)

五十嵐侑 (東北大学大学院医学系研究科産業医学分野)

第3期特定健康診査では心電図のあり方について検討が行われ、「当該年度の健診結果等において、血圧が受診勧奨判定値以上の者又は問診等で不整脈が疑われる者のうち、医師が必要と認める場合に実施する」となっている。本レビューにおいては心電図の特定健康診査における有用性を再検証するとともに、健康診査での採用の在り方の再検討を行った。

検索式は以下である。まずこの式で検索期間に制限のない検索を行った。

(“electrocardiogram”[All Fields] AND “japan”[All Fields]) AND “cohort”[All Fields])
OR (“electrocardiography”[All Fields] AND (“japan”[MeSH Terms] OR “japan”[All
Fields])) AND cohort[All Fields])

次いで 3 期の見直し以降に公表された心電図に関連する論文を公表時期の制限を
かけて以下の式で検索した。

(“electrocardiogram”[All Fields] AND “japan”[All Fields]) AND “cohort”[All Fields]
AND (“2016/01/01”[PDAT] : “2019/06/30”[PDAT]) OR (“electrocardiography”[All
Fields] AND (“japan”[MeSH Terms] OR “japan”[All Fields])) AND cohort[All Fields]
AND (“2016/01/01” [PDAT] : “2019/06/30”[PDAT])

(心電図のまとめ)

最初の検索式で 1493 件が候補となり、後者では 262 件が候補となった。永井班で選
定された論文 21 件のうち 19 件はこの過程で再度選択された。また永井班以降の 262
論文のうち、題名で選択された論文は 16 件、アブストラクトで絞られた論文は 4 件、
最終的に選定された論文は 2 件であった。抽出された論文のうち 1 件は、心電図で 2 項
目以上の異常所見がある者において、フラミンガムリスクスコアで調整した場合でも、
NIPPON DATA80 リスクチャートで調整した場合でも、心血管死亡の予測因子であ
った。別の 1 件は、心電図検査で非典型的右側胸部誘導 ST(J 点)上昇(STERP)を認める
群は、ST 上昇のない群と比較をして、中年世代の突然死と関連があることが報告され
ていた。

心電図は日本人の冠動脈疾患、脳卒中を予測する因子であるが、心電図異常そのもの
への介入は困難であるため、高血圧の厳重管理や心房細動の早期受診など異常と判定さ
れた者にどのような働きかけを行うかが重要である。これは眼底とも共通の課題である。

3) 腎機能（血清クレアチニン・蛋白尿）

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）

国内で行われたコホート研究で健常者（非患者集団）における腎機能（血清クレアチニン・eGFR・蛋白尿）と長期的予後（脳・心血管疾患・糖尿病・腎機能の低下）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、197 件ヒットしたが、CKD 患者、末期腎不全患者を対象とした文献や、薬剤の効果、基礎研究の分野の文献も散見され、本研究の目的には合致する 19 件を選定して、エビデンステーブルを作成した。永井班での文献レビューに存在しているもので再度ヒットしたものは 11 件であった。

（腎機能検査のまとめ）

腎機能については、ベースラインの eGFR と心血管イベントの関連を検討している文献が多くみられた。eGFR が低いことは(ほとんどの文献が eGFR45 未満)、eGFR60 以上と比較すると、心血管イベントや全死亡に対するリスクであることが示されていた。高齢者(65-74 歳)でもその関連性が示されていることや、非肥満者でよりその関連性が顕著であることが示されていること等が特徴的であった。

またクレアチニンを腎機能という指標ではなく、筋肉量のサロゲートマーカーとして捉え、ベースラインのクレアチニン値と impaired fasting glucose (IFG) や 2 型糖尿病の発症との関連を検討していた文献もみられ、クレアチニン値が低いことが耐糖能異常の発症リスクとなることが示されていた。

蛋白尿を有する場合、蛋白尿なしと比較すると収縮期血圧がより低い段階から eGFR の低下に寄与することも示されていた。また 30mg/gCre 未満の比較的低値なアルブミン尿も、心血管疾患の発症や全死亡のリスクであることが示されていた。

4) 貧血

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）

国内で行われたコホート研究で健常者（非患者集団）における貧血と長期的予後（脳・心血管疾患・糖尿病・腎機能の低下）を検証した論文を選定した。検索式は下記で行った。

((("anaemia"[All Fields] OR "anemia"[MeSH Terms] OR "anemia"[All Fields]) OR ("haemoglobin"[All Fields] OR "hemoglobins"[MeSH Terms] OR "hemoglobins"[All Fields] OR "hemoglobin"[All Fields])) AND (("cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "cardiovascular diseases"[All Fields] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "cardiovascular disease"[All Fields]) OR ("kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic kidney failure"[All Fields] OR ("end"[All Fields] AND "stage"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "end stage renal disease"[All Fields]) OR ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields])) AND (("health"[MeSH Terms] OR "health"[All Fields]) AND checkup[All Fields]) AND ("japan"[MeSH Terms] OR "japan"[All Fields])

その結果、41 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、末期腎不全患者、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 1 件のみであった。1 件につきエビデンステーブルを作成した。

さらに医中誌でも（貧血 死亡 心血管疾患 コホート）で検索し、16 件の文献がヒットしたが、心疾患（心不全、心房細動）保有者や透析患者を対象とする報告が多く、該当する文献はなかった。永井班での文献レビューに存在しているもの（和文論文 2 件のみ）で再度ヒットしたものは 0 件であった。

（貧血のまとめ）

貧血については、健常者を対象とする国内のコホート研究は非常に少なく、長期予後

との関連を示していた文献は 1 つのみであり、貧血の存在(男性 Hb 12mg/dl 未満、女性 Hb 11mg/dl 未満)が eGFR の値に関係なく、全死亡に対するリスク因子であることが示されていた。

3. メタボリックシンドローム

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)

特定健診が日本基準のメタボリックシンドロームに着目されて実施されている以上、リスクの組み合わせの評価として別途文献のレビューを行った。国内で行われたコホート研究で健常者 (非患者集団) におけるメタボリックシンドローム (日本基準) と長期的予後 (脳・心血管疾患・糖尿病・腎機能の低下) を検証した論文を選定した。検索式は下記で行った。

```
("metabolic syndrome"[MeSH Terms] OR ("metabolic"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "metabolic syndrome"[All Fields]) AND (("cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "cardiovascular diseases"[All Fields] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "cardiovascular disease"[All Fields]) OR ("kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic kidney failure"[All Fields] OR ("end"[All Fields] AND "stage"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "end stage renal disease"[All Fields]) OR ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields])) AND ("mortality"[Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Terms]) AND ("japan"[MeSH Terms] OR "japan"[All Fields]) ("metabolic syndrome"[MeSH Terms] OR
```

その結果、157 件ヒットしたが、生活習慣、保健指導介入とアウトカムの関連についての文献や、慢性腎臓病や糖尿病を有する者を対象とした文献が散見された。本研究の目的には合致しているものもあったが、横断研究もみられた。最終的に本研究の目的に

合致するものは5件であった。さらに医中誌でも(メタボリックシンドローム 死亡 心血管疾患 コホート)で検索し、30件の文献がヒットした。そのうち1件が該当しエビデンステーブルを作成した。

(メタボリックシンドロームのまとめ)

メタボリックシンドローム(MetS)については、MetSの存在が心血管イベント、全死亡のリスク因子であることが示されていた。各コンポーネント別で詳細に比較していた論文が多く、MetSのリスク因子に対する薬剤治療であるという状況が強くアウトカム(全死亡、心血管疾患死)と関連していたと示す文献、高血圧が一番強くアウトカム(全死亡、心血管イベント)と関連していたと示す文献、高血糖状態の存在下で、MetSのリスク数の増加はアウトカム(心血管疾患死)と関連すると示す文献がみられた。また非肥満であってもMetSの他の項目を2つ以上有する場合は全死亡や心血管死のリスクとなることが示されていたことが特徴的であった。

4. 新しい健診項目の候補となり得る検査項目

1) 上下肢血圧比(ABI, Ankle Brachial Index) / 脈波伝播速度 (PWV, Pulse Wave Velocity) / CAVI (Cardio Ankle Vascular Index)

三浦克之 (滋賀医科大学公衆衛生学)

久松隆史 (島根大学環境保健医学)

A. 検索方針

日本国内で行われたコホート研究で、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)、初発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)を選択基準とし論文を選定した。

B. レビューした文献の公開期間

2019年10月20日までの全期間

C. 用いた検索式

上下肢血圧比(ABI, Ankle Brachial Index)

以下、3つの検索式を用いた。

① 「Ankle brachial index AND Population AND Cardiovascular disease AND Japanese」

② 「Ankle brachial index AND Population AND Coronary heart disease AND Japanese」

③ 「Ankle brachial index AND Population AND Stroke AND Japanese」

PWV

以下、3つの検索式を用いた。

① 「Pulse wave velocity AND Population AND Cardiovascular disease AND Japanese」

② 「Pulse wave velocity AND Population AND Coronary heart disease AND Japanese」

③ 「Pulse wave velocity AND Population AND Stroke AND Japanese」

CAVI

以下、3つの検索式を用いた。

① 「Cardio Ankle Vascular Index AND Population AND Cardiovascular disease AND Japanese」

② 「Cardio Ankle Vascular Index AND Population AND Coronary heart disease AND Japanese」

③ 「Cardio Ankle Vascular Index AND Population AND Stroke AND Japanese」

D. Cでのヒット数

上下肢血圧比(ABI, Ankle Brachial Index)

3での3つの検索式に基づき検索を行った結果、①232件、②39件、③32件ヒットした。

PWV

3での3つの検索式にもとづき検索を行った結果、①181件、②19件、③23件ヒットした。

CAVI

3での3つの検索式にもとづき検索を行った結果、①63件、②15件、③10件ヒットした。

E. 選定数

上下肢血圧比(ABI, Ankle Brachial Index)

4でヒットした文献のうち、選択基準に合う論文1件が選定された。また、4ではヒットしなかったが既知であったCIRCSからの論文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。また、これら論文成果を含むメタ分析論文1件も採択した。最終的に2+1件の合計3件のエビデンステーブルを作成した。

PWV

⑤でヒットした文献のうち、選択基準に合う論文3件が選定された。また、これら論文成果を含むメタ分析論文1件も採択した。最終的に3+1件の合計4件のエビデンステーブルを作成した。

CAVI

⑤でヒットした文献のうち、選択基準に合う論文の選定を行ったが、基準に該当する論文は0件であった。医中誌でも検索を行ったが、選択基準に該当する論文は確認できなかった。

F. 結果の要約

上下肢血圧比(ABI, Ankle Brachial Index)

結果として、永井班と同じ文献（久山町研究とCIRCS）が選定された。この2研究にもとづく、ABIの低下は、古典的なリスク因子とは独立して、循環器疾患発症、特に冠動脈疾患発症、のリスク増加と関連した。前述の久山町研究に加え、論文として未報告である地域住民を対象としたJ-SHIP研究（愛媛）・東山心臓血管コホート研究（岩手）・大迫研究・高島研究、合計5研究のメタアナリシス（J-BAVEL-ABI）の報告によると¹⁾、ABI正常群（1.10-1.19）と比較して、ABI低下とABI高値は独立して循環器疾患発症・全死亡のリスク増加と関連していた（ハザード比:ABI0.91-0.99群で1.37 [1.04-1.81]; ABI \leq 0.90群で1.60 [1.06-2.41]; ABI \geq 1.30群で2.42 [1.14-5.13]）。しかし、複合イベント（循環器疾患発症・全死亡）予測モデルにおいて、フラミンガムリスクスコアにABIを加えた場合、イベント発症に対する予測能の改善度は統計学的に有意とは言えなかった（C-statistics, 0.6780-0.6839, $p=0.08$; NRI, 0.072, $p=0.13$; IDI, 0.0019, $p=0.02$ ）。

【結論】

ABIの低下は循環器疾患発症や全死亡のリスクを高めるという報告であった。メタ

分析結果にもとづく、相対危険度（ハザード比）はABI正常群（1.10-1.19）と比較した場合、ABI0.91-0.99群で約1.4倍、ABI \leq 0.90群で約1.6倍であった。

PWV

久山町研究、高島研究、東山心臓血管コホート研究（岩手）が選定され、これら研究は全てbaPWVを用いていた。この3研究において、baPWVの増加は、血圧指標や降圧剤内服を含む古典的なリスク因子とは独立して、循環器疾患発症のリスク増加と関連した。久山町研究では、循環器疾患発症予測モデルにおける古典的なリスク因子にbaPWVを加えた場合の検討を行っているが、baPWVを加えることによって循環器疾患発症に対する予測能を有意に改善することが報告されている。前述の3研究に加え、論文として未報告である地域住民を対象としたJ-SHIPP研究（愛媛）・大迫研究、高血圧・糖尿病などハイリスク患者を対象としたJ-HOP研究と九州動脈硬化予防研究、さらには高血圧患者を対象としたNOAH研究、合計8研究のメタアナリシス（J-BAVEL）の報告によると²⁾、baPWV最低五分位群（ <12.88 ）と比較して、baPWV区分が増加するに従い循環器疾患発症に対するハザード比は段階的に増加する傾向を認めた（第2, 3, 4, 最高五分位群のハザード比（95%信頼区間）, 2.31（1.40-3.80）, 2.53（1.55-4.14）, 2.53（1.55-4.14）, 3.50（2.14-5.74）（傾向 $P < 0.001$ ））。また、baPWVの1標準偏差（3.85m/s）上昇あたりのハザード比は1.19（1.10-1.29）であった。非高血圧者や非糖尿病者の分析においても、baPWVの増加は循環器疾患の発症リスク増加と関連していた。また、循環器疾患予測モデルにおいてフラミンガムリスクスコアにbaPWVを加えた場合、循環器疾患発症に対する予測能を有意に改善した（C statistics, 0.8131（0.7958-0.8304） vs. 0.8026（0.7844-0.8207）, $P < 0.001$; NRI, 0.247（0.160-0.335）, $P < 0.001$; IDI, 0.0068（0.0035-0.0100）; $P < 0.001$ ）。

【結論】

baPWVの増加は循環器疾患発症のリスクを高めるという報告であった。メタ分析結果にもとづく、baPWVの1標準偏差（約4m/s）上昇あたりの相対危険度（ハザード比）は約1.2倍であった。

CAVI

日本人を対象として、CAVIを用いて、エンドポイントの脳・心血管疾患等の発症を評価している前向き研究としては、透析患者^{3,4)}、高血圧・糖尿病・脂質異常等を有するハイリスク患者⁵⁻⁷⁾、冠動脈疾患患者⁸⁾、肥満を有する外来患者⁹⁾を対象とした研究のみ

がヒットし、初発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）での研究は確認できなかった。これらハイリスク患者における検討も、ほとんどが 500 人未満の少人数集団を対象としており、解析を行うのに十分な統計学的パワーを有しているとは言い難い。唯一、1006 名のメタボリックシンドローム患者を対象とした研究によれば、CAVI の 1SD 上昇あたりの循環器疾患複合イベントに対するハザード比は 1.126（95%信頼区間, 1.006-1.259）であった⁵⁾。地域住民や職域集団を対象とした初発予防のセッティングでの前向きコホート研究の実施が望まれる。

参考文献

1. Ohkuma T, et al. (J-BAVEL-ABI) Atherosclerosis. 2018
2. Ohkuma T, et al. (J-BAVEL) Hypertension. 2017
3. Kato A, et al. Nephron Clin Pract. 2010
4. Kato A, et al. Ther Apher Dial. 2012
5. Sato Y, et al. J Atheroscler Thromb. 2016
6. Kubota Y, et al. Artery Research. 2011
7. Kusunose K, et al. Circ J. 2016
8. Otsuka K, et al. Hypertens Res. 2014
9. Satoh-Asahara N, et al. Atherosclerosis. 2015

2) 頸動脈超音波検査 (内膜中膜複合体 IMT の計測)

宮本恵宏、河面恭子、渡邊至、小久保喜弘 (国立循環器病研究センター)

① 検索方針 :

国内のコホート研究、エンドポイントが脳・心血管疾患発症、一次予防

② レビューした文献の公表期間 : 全期間

③ 用いた検索式

("cardiovascular disease"[tiab] OR "coronary artery disease"[tiab] OR "coronary heart disease" [tiab]) AND ("intima-media thickness"[tiab] OR "IMT"[tiab]) AND ("cohort"[tiab] OR "prospective"[tiab]) AND ("Japan"[tiab] OR "Japanese"[tiab] OR "Suita"[tiab])

④ ④でのヒット数 : 15

⑤ 選定数 : 2

(文献 1) 吹田研究

(文献 2) CIRCS

⑥ 結果の要約 :

日本において、男女での検討、CVD・CHD・stroke 発症の項目がそろっているのは吹田研究のみであった。

吹田研究の結果の要約 :

平均 IMT, 総頸動脈最大 IMT (Max-CIMT)、頸動脈最大 IMT(Max-IMT) のいずれにおいても、その増加とともに心血管疾患リスクが増加しており、最低四分位群と比較し最大四分位群では、心血管疾患の発症は 2 倍前後 (1.9-2.4 倍、多変量調整後) となっていた。中でも、Max-CIMT は CVD、CHD、stroke 全てにおいてリスクとなっており (CVD/CHD/stroke 発症リスク : 2.4/3.8/1.9 倍)、Max-CIMT を吹田スコアによるリスクモデルに加えることで C 統計量、純再分類改善度 (NRI) も増加した。

また、平均 8.7 年の経過観察中にプラークが増大し Max-CIMT >1.1mm となった場合、CVD、stroke 発症リスクは約 2 倍増加していた。

頸動脈超音波検査で全頸動脈を同定することは難しいが、総頸動脈は簡単に測定できるため、心血管疾患発症予防のためのスクリーニング、およびリスク評価指標として総頸動脈最大 IMT (Max-CIMT) が候補として考慮される。

1. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Nakamura F, Miyamoto Y.

Impact of Intima-Media Thickness Progression in the Common Carotid Arteries on the Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Suita Study. J Am Heart Assoc. 2018; 7.

2. Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Okada T, Sato S, et al. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. Stroke. 2004; 35:2788-94.

3) BNP/高感度 CRP

磯博康、崔仁哲（大阪大学大学院医学研究科公衆衛生学）

1、文献検索

① CRP の文献検索した時の PubMed での検索式

((("Curr Res Psychol"[Journal] OR "crp"[All Fields]) AND ("japan"[MeSH Terms] OR "japan"[All Fields]) AND ("cohort studies"[MeSH Terms] OR ("cohort"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cohort studies"[All Fields] OR "cohort"[All Fields]) AND ("population"[MeSH Terms] OR "population"[All Fields] OR "population groups"[MeSH Terms] OR ("population"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "population groups"[All Fields])) AND (("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields]) OR ("coronary disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary disease"[All Fields] OR ("coronary"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary heart disease"[All Fields]) OR ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields])))) で 34 件 HIT し、内容を吟味して最終的 5 件を選定しエビデンスを作成した。別途、3 件を HIT し、最終的に 8 件を選定してエビデンスを作成した。

② BNP の文献検索した時の PubMed での検索式

BNP[All Fields] AND ("japan"[MeSH Terms] OR "japan"[All Fields]) AND ("cohort studies"[MeSH Terms] OR ("cohort"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cohort studies"[All Fields] OR "cohort"[All Fields]) AND ("population"[MeSH Terms] OR "population"[All Fields] OR "population groups"[MeSH Terms] OR ("population"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "population groups"[All Fields]) で 39 件 HIT し、内容を吟味して最終的 5 件を選定しエビデンスを作成した。

2. 文献レビューのまとめ

① hs-CRP について

hs-CRP の低値群に比べて、hs-CRP の高値群で男女ともに虚血性心疾患、脳梗塞、全循環器疾患のリスクが高かった。また、hs-CRP 値の増加（1-SD）に伴い、心筋梗塞、脳梗塞のリスクが高かった。糖尿病についても hs-CRP の高値群では、男女ともに糖尿病のリスクが約 2~3 倍高かった。

② BNP について

BNP 低値群にくらべ、BNP 高値群では、男性の脳梗塞リスク、男女ともに循環器疾患リスクが高かった。また、糖尿病患者においても循環器疾患リスクが高かった。一方、腎疾患の有無別で BNP 値に差を認めなかった。