

健康診査・保健指導における健診項目の必要性、妥当性の検証、及び地域における健診実施体制の健診実施体制のための研究 (19FA1008)

令和元年～3年度 分担総合研究報告書

3. 血糖関連検査及び心電図などの詳細な健診項目の有用性に関する研究

研究分担者	宮本 恵宏	所属	国立循環器病研究センター
研究協力者	渡邊 至	所属	国立循環器病研究センター
研究協力者	河面 恭子	所属	国立循環器病研究センター
研究協力者	小久保喜弘	所属	国立循環器病研究センター
研究協力者	中井 陸運	所属	国立循環器病研究センター

健康診査及び保健指導における健診項目の妥当性を検証するために血糖関連検査、頸動脈超音波検査、心臓超音波検査及び心電図の有用性について検証を行った。

血糖関連指標については、レベル別の発症率について国内の文献レビューを行った。さらに、糖尿病に介入した場合の相対リスク低下について、日本糖尿病学会のガイドラインも参考に国内外の論文を吟味した。健常者に比べ、糖尿病型では、全循環器疾患の発症率または死亡率は上昇し、相対危険度はおよそ2～3倍前後と考えられた。また、糖尿病治療薬別の大血管障害抑制効果については、SGLT2阻害薬やGLP1受容体作動薬の心血管疾患の抑制効果をみた大規模臨床研究とそのメタ解析により糖尿病への薬物介入が有効であることが報告されている。

頸動脈内膜中幕複合体厚 (IMT) が健診項目としての候補となるかどうかを検討するため、IMTと脳・心血管疾患発症について文献レビューを行った。我が国の一般住民を対象としたコホート研究の文献レビューでは、男女での検討、脳・心血管疾患発症の項目がそろっているのは吹田研究のみであった。平均IMT、総頸動脈最大IMT (Max-CIMT)、頸動脈最大IMT (Max-IMT) は、いずれも心血管疾患発症リスクと正の相関をしていた。従来の健診項目に頸動脈超音波検査によるIMTを加えた再評価で新たに高リスクと再評価された人は中リスク者の4.6～4.7%のみであった。

心臓超音波検査で測定した左心房径や左房容量と心房細動発症リスクの関連を検討した。左房径1mm増加あたりの心房細動発症に関する多重調整ハザード比は、1.18 (95%信頼区間:1.08-1.28)であり、左房径は独立した心房細動発症予測因子であった。

吹田研究において、10年以内の循環器疾患 (冠動脈疾患+脳卒中) の発症確率を予測するスコアを開発し、心電図の有無による予測能を検証した。心電図所見で心房細動または左室肥大がある場合のリスクポイントはそれぞれ8、5 (最高血圧160mmHg以上または最低血圧100mmHg以上または降圧治療中が6ポイント)であったが、心電図所見の有無でC統計量に有意な差はなかった。

血糖関連指標及び今回検討した詳細な健診項目は、いずれも脳・心血管疾患発症の独立した予測因子となっていた。費用対効果を考慮して実施を検討する必要がある。

A. 目的

最新のエビデンスを踏まえて、特定健診の予防対象となる脳・心血管疾患等の発症リスクを軽減させるための予防介入のあり方を検討し、今後の包括的な健診・保健指導の制度を考慮する必要がある。健診項目等については、期待される脳・心血管疾患や糖尿病の相対リスクや絶対リスクの減少も考慮し、健診項目、対象者の範囲、実施頻度、保健指導の内容などを検討しなければいけない。本研究では、文献レビューや住民コホート研究のデータを用いた検証により、血糖関連検査及び心電図などの詳細な健診項目の有用性を明らかにする。

B. 研究方法

① 血糖関連検査と脳・心血管疾患の発症率及び血糖値への介入効果に関する文献

レビュー：日本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）についてまとめた。糖尿病に介入した場合の相対リスク低下については、日本糖尿病学会のガイドラインを参考にまとめた。

② 頸動脈内膜中層複合体厚（IMT）と脳・心血管疾患の発症率の文献レビューと有用性に関する研究：文献レビューは、国内のコホート研究で、エンドポイントが脳・心血管疾患発症の一次予防とし、2019年11月1日までの全期間の公表されている論文を対象とした。

③ 心臓超音波検査の左心房径や左房容量と心房細動発症リスクに関する研究：吹田研究は、わが国の都市部住民集団を対象としたコホート研究である。本研究では、

吹田研究の追跡調査の中で、2007年7月1日から2017年9月30日に心臓超音波検査を受けた、2,175人のうち、心房細動（発作性心房細動を含む）の既往がなく、空腹で健診を受診し、心不全症状や心臓超音波で僧帽弁閉鎖不全がなく、かつ傍胸骨アプローチによる長軸像で左房径を、同短軸像で左室計測値を測定可能であった1,424人を対象とした。このうち、左房容量を測定できたのは667名であった。左房径上昇の心房細動発症リスクを、交絡因子を調整したCox比例ハザードモデルを使用して算出した。調整因子は、性、年齢、肥満（BMI25kg/m²以上）、高血圧（収縮期血圧140mmHgかつ/または拡張期血圧90mmHg以上、かつ/または降圧剤服用中）、現在の過量飲酒、現在喫煙、冠動脈疾患既往歴、弁膜症（心臓超音波検査による）、心臓細動以外の不整脈の有無、non-HDLコレステロール値とした。

④ 心電図の有無による循環器疾患発症リスク予測に関する研究：吹田研究の30歳から79歳の男女、6,550人（男：3,080人、女：3,470人）を対象に、10年以内の循環器疾患（冠動脈疾患+脳卒中）の発症確率を予測するスコアを作成し、心電図による指標の有無で検討した。

C. 研究結果

① 血糖関連検査と脳・心血管疾患の発症率及び血糖値への介入効果に関する文献レビュー：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。(表1)

糖尿病に介入した場合の相対リスク低下に関する研究では、UKPDS35研究で、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^{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。しかし、近年、SGLT2阻害薬やGLP1受容体作動薬が心血管疾患の抑制効果があるという大規模臨床研究とそのメタ解析が報告されており^{18,19)}、糖尿病への薬物介入が有効になってきている。(表2)

② 頸動脈内膜中層複合体厚 (IMT) と脳・心血管疾患の発症率の文献レビューと有用性に関する研究： 15論文がヒットし、内容を吟味した結果、吹田研究²⁰⁾とCIRCS研究²¹⁾の2論文が選定された。そして、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²⁰⁾のみであった。

吹田研究の論文では、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。また、Max-CIMT>1.1mmとMax-IMT>1.7mmをリスク予測モデルに加えることで、C統計量は有意に増加した。

さらに、IMTにより、10年間のCVD発症予測リスクがどれくらい変化するかをCVDの既往がない一般住民4349人において検討した結果から算出した。ここでは、6%未満を低リスク、6~20%を中リスク、

20%より大きい場合を高リスクとする。評価因子に Max-CIMT >1.1mm を加えて再評価した場合、低リスクから高リスクになる人はいなかった。中リスクのうち高リスクに移動した割合は4.7%であった。高リスク者の割合は、従来のリスク予測では5.2%、中リスク者だけ Max-CIMT >1.1mm を加えて再評価した場合は7.2%であった。

Max-CIMT >1.1mm による再評価で新たに加わった高リスク者は高リスク者全体の27.2%であった。評価因子に Max-IMT >1.7mm を加えて再評価した場合も従来の健診項目で低リスクと予測された人が高リスクになることはなく、中リスクのうち高リスクに移動した割合は4.6%であった。中リスク者だけ Max-IMT >1.7mm を加えて再評価した場合の高リスク者の割合は7.2%であった。Max-IMT >1.7mm による再評価で新たに加わった高リスク者は高リスク者全体の26.7%であった。(表3)

③ **心臓超音波検査の左心房径や左房容量と心房細動発症リスクに関する研究：** 追跡期間の中央値は6.0年で、心房細動の発症例は31件であった。左房径1mm増加あたりの心房細動発症に関する多重調整ハザード比は、1.18 (95%信頼区間:1.08-1.28)であった。左房径、左室の計測値の各1標準偏差上昇の心房細動発症に関する多重調整ハザード比は、左房径で他の計測値よりも大きく、唯一有意な上昇を示した(表4)。左房容量も、左房径と同様に、独立した心房細動発症予測因子であった。²³⁾

④ **心電図の有無による循環器疾患発症リスク予測に関する研究：** 今回の対象者の臨床的特性と心血管疾患の累積罹患率を表5に示す。15.0年の平均追跡期間中に、男性351

人、女性241人が冠動脈疾患と脳卒中を発症した。リスク予測モデルの多変量回帰係数とハザード比から、各予測因子のカテゴリの点数(表6)、発症確率を予測する10年間の予測リスクの推定に使用できるリスクスコアシートを表7に示す。

ECG 検査をいれたモデルの C 統計量は 0.782(95%信頼区間 (CI) 0.766~0.799)、ECG 検査なしのモデルの C 統計量は 0.781 (95% CI:0.765~0.797) であった。Framingham CVD リスクモデルの C 統計量は 0.768 (95%CI : 0.750~0.785) であり、今回のリスクモデルはいずれも Framingham CVD リスクモデルよりも高い精度を示した (P <0.001) が、ECG 検査初見の有無で有意な差はなかった。²⁴⁾

D. 考察

血糖関連検査について今回検討した8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) ≥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。

また、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り、SGLT2 阻害薬、GLP1 受容体作動薬では死亡の有意な抑制も認めた。日本では、残念ながら、これらの薬剤での大規模介入研究が報告されていない。

2018年にAHA/ACCが発表したガイドラインでは、リスク予測の費用対効果が優れた冠動脈石灰化スコア(CAC score)が従来のリスク検査項目に加えられたが、頸動脈超音波検査によるIMTは加えられなかつ

た。²²⁾ (図1) 我が国の住民コホート研究において頸動脈超音波検査によるIMTは従来のリスク因子と独立してCVDの発症を予測する因子であることが示されている。頸動脈超音波検査によるIMTを加えることで、従来のリスク予測で低リスクであった人が新たに高リスクとされることはなく、中リスク者のみが新たに高リスクとなることが示された。新たに高リスクと再評価された人は中リスク者の4.6~4.7%であった。本検査のコストを考慮して実施可能性を検討する必要がある。

わが国の都市部一般住民集団において、傍胸骨アプローチによる長軸像で左房径は、独立した心房細動発症予測因子であった。心臓超音波検査の機器は小型化が進んでおり、心房細動発症リスクが高いと予測される者において、健診等における左房径の測定は、簡便かつ効果的なハイリスク者のスクリーニング検査となりうることが示唆された。

E. 結論

血糖関連指標及び今回検討した詳細な健診項目は、いずれも脳・心血管疾患発症の独立した予測因子となっていた。費用対効果を考慮して実施を検討する必要がある。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

特になし

H. 知的所有権の取得状況

特になし

参考文献

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.
18. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, Pratley R, Greenberg M, Wang S, Huyck S, Gantz I, Terra SG, Masiukiewicz U, Cannon CP. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2021 Feb 1;6(2):148-158.
 19. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, Lam CSP, Lopes RD, McMurray JJV, Pratley RE, Rosenstock J, Gerstein HC. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Oct;9(10):653-662.
 20. 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(11). pii: e007720.
 21. 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.
 22. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018AHA/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.* 2019 Jun 18;139(25):e1046-e1081.
 23. Higashiyama A, Kokubo Y, Watanabe M, Nakao YM, Okamura T, Okayama A, Miyamoto Y. Echocardiographic Parameters and the Risk of Incident Atrial Fibrillation: The Suita Study. *J Epidemiol* 2020. doi: 10.2188/jea.JE20180251.
 24. Nakai M, Watanabe M, Kokubo Y, Nishimura K, Higashiyama A, Takegami M, Nakao Y, Okamura T, Miyamoto Y. Development of a Cardiovascular Disease Risk Prediction Model Using the Suita Study, a Population-Based Prospective Cohort Study in Japan. *J Atheroscler Thromb.* 27(11); 1160-1175, 2020.

表1. 血糖関連検査の階層別の脳・心血管疾患の発症率

研究名	報告年	対象者	年齢 (平均、歳)	追跡期間	血糖関連指標	循環器疾患発症率 (/1000人年)		
						CVD	CHD	stroke
NIPPON DATA80 ¹⁾	2008	循環器疾患基礎調査参加者のうち、CVD既往のない9444名 (男性4134人、女性5310人)	男性 50.4 女性 50.8	平均17.3年	随時血糖(CBG) 正常低値群 (CBG < 94.0mg/dL), 正常高値群 (94.0 ≤ CBG < 140mg/dL), 境界域群 (140 ≤ CBG < 200mg/dL), 高値群 (CBG ≥ 200mg/dLまたは糖尿病既往)	循環器疾患による死亡率 正常低値/正常高値/境界域/高値 2.6/5.2/7.9/11.2	虚血性心疾患による死亡率 正常低値/正常高値/境界域/高値 0.5/0.9/2.2/3.1	
NIPPON DATA90 ²⁾	2013	循環器疾患基礎調査参加者のうち、CVD既往のない7120名 (男性2962人、女性4158人)	52.3歳	15年	HbA1c(NGSP)	循環器疾患による死亡率 糖尿病治療なしでHbA1c < 5.0/5.0-5.4/5.5-5.9/6.0-6.4/≥6.5%/糖尿病治療中 1.4/3.0/4.9/7.2/6.9/8.6	虚血性心疾患による死亡率 糖尿病治療なしでHbA1c < 5.0/5.0-5.4/5.5-5.9/6.0-6.4/≥6.5%/糖尿病治療中 0.3/0.5/1.1/0.8/1.7/2.6	脳血管疾患による死亡率 糖尿病治療なしで HbA1c < 5.0/5.0-5.4/5.5-5.9/6.0-6.4/≥6.5%/糖尿病治療中 0.6/1.2/2.2/3.8/1.7/2.6
入山町研究 ³⁾	2010	CVD既往のない入山町住民 2421名 (男性1037人、女性1384人)	男性57/女性58	14年	75gOGTTでの空腹時、2時間後血糖値		冠動脈疾患発症率 正常/IFG/IGT/DM 男性 5.0/5.1/8.0/8.6 女性 1.3/1.1/1.8/8.7	脳梗塞発症率 正常/IFG/IGT/DM 男性 3.9/2.0/5.0/11.2 女性 3.0/8.7/4.0/10.2
牧田研究 ⁴⁾	2010	CVD既往のない牧田市住民 532名 (男性2486人、女性2835人)	Normal/IFG/DM 男性54/5/60 女性52/59/60	平均11.7年	空腹時血糖値	心血管疾患発症率 正常/IFG/DM 男女 4.3/8.3/15.8 男 6.3/9.2/16.0 女 3.0/7.0/15.5	短絡疾患発症率 正常/IFG/DM 男女 1.8/4.2/6.9 男 3.0/5.1/7.1 女 1.1/2.9/6.8	脳卒中発症率 正常/IFG/DM 男女 2.5/4.1/8.9 男 3.4/4.2/9.0 女 1.9/4.1/8.7
牧田研究 ⁵⁾	2010	CVD既往のない牧田市住民 (男性764人、女性843人)		51.2 平均12.7年	HbA1c(NGSP)	心血管疾患発症率 HbA1c < 5.9/6.0-6.4/≥6.5%: 2.9/7.0/14.6	心筋梗塞発症率 ≤5.9/6.0-6.4/≥6.5%: 1.1/1.6/4.2	脳卒中発症率 ≤5.9/6.0-6.4/≥6.5%: 1.7/5.4/10.4
JPHC ⁶⁾	2011	全国の多目的コホート参加者のうち、CHDの既往のない31192人 (男性11325人、女性19867人)	正常/境界/糖尿病 53.7/54.4/56.7	中央値12.9年	空腹時血糖値(FPG)、随時血糖値(NFPG) 正常群(FPG < 100, NFPG < 140), 境界群(100 ≤ FPG ≤ 125, 140 ≤ NFPG ≤ 199), 糖尿病群(FPG ≥ 126, NFPG ≥ 200, もしくは糖尿病の治療中)		心筋梗塞発症率 正常/境界/糖尿病 0.5/0.8/1.8	
JPHC ⁷⁾	2011	全国の多目的コホート参加者のうち、CHDの既往のない男性13129人、女性22528人	正常/境界/糖尿病 男性54/55/56 女性54/56/57	平均12年	空腹時血糖値(FPG)、随時血糖値(NFPG) 正常群(FPG < 110, NFPG < 140), 境界群(110 ≤ FPG ≤ 125, 140 ≤ NFPG ≤ 199), 糖尿病群(FPG ≥ 126, NFPG ≥ 200, もしくは糖尿病の治療中)		脳卒中発症率 正常/境界/糖尿病 男: 2.8/3.0/3.9 女: 1.4/1.8/3.2	
JPHC ⁸⁾	2014	全国の多目的コホート参加者のうち、CHDの既往のない男性10980人、女性18079人	HbA1c < 5.0%: 61.5 5.0-5.4%: 62.1 5.5-5.9%: 62.8 6.0-6.4%: 63.3 ≥ 6.5%: 63.5 diabetes: 64.2	中央値9.4年	HbA1c(NGSP)	心血管疾患発症率 HbA1c < 5.0%: 4.7 5.0-5.4%: 3.2 5.5-5.9%: 3.5 6.0-6.4%: 3.8 ≥ 6.5%: 7.8 diabetes: 7.7	心筋梗塞発症率 HbA1c < 5.0%: 0.5 5.0-5.4%: 0.5 5.5-5.9%: 0.6 6.0-6.4%: 0.9 ≥ 6.5%: 1.4 diabetes: 1.5	脳卒中発症率 HbA1c < 5.0%: 4.2 5.0-5.4%: 2.7 5.5-5.9%: 2.8 6.0-6.4%: 2.9 ≥ 6.5%: 6.4 diabetes: 6.2

表2. 糖尿病に介入した場合の相対リスク

研究名	報告年	対象者(地域)	人数	年齢	追跡期間	介入群 平均HbA1c(+血圧、脂質) (介入終了時)	対照群 平均HbA1c(+血圧、脂質) (介入終了時)	主な結果
UKPDS35 ⁹⁾	2000	UKPDS登録新規2型糖尿病患者(英国)	3642人 (男性: 60-61%)	中央値53歳	中央値10.4年	強化療法 (SUまたはインスリンを投与) HbA1c: 7.9%	従来療法 (食事療法) HbA1c: 7.9%	平均HbA1c値が1%低下することでMI発症14%(8-21%, p < 0.0001)、脳卒中発症12%(1-21, p = 0.035)、PVD 43%(31-53%)の低下を認めた。発生リスクの低下に関するHbA1c値の閾値は認められなかった。
13のRCTのメタ解析 ¹⁰⁾	2011	2型糖尿病患者	34533人 (男性: 60%、心血管疾患既往: 39%)	平均62歳	平均5.0年	平均HbA1c: 7.0%	平均HbA1c: 7.5%	強化療法により総死亡率、心血管死の発症抑制は認めないが、非致死性心筋梗塞は有意な低下を認めた(0.85, 0.74-0.96, P < 0.001)。
28のRCTのメタ解析 ¹¹⁾	2013	2型糖尿病患者	34912人 (強化療法18717人、従来療法16195人)					強化療法により総死亡率、心血管死の発症抑制は認めないが、非致死性心筋梗塞(0.87, 0.77-0.98, P = 0.02)、下肢切断(0.65, 0.45-0.94; P = 0.02)は有意な低下を認めた。
UKPDS80 ¹²⁾	2008	新規に診断された2型糖尿病患者(英国)	4209人 (男性: 約45-60%)	平均63-64歳	中央値16.8年(追跡8.5年) メトホルミン :17.7年(追跡8.8年)	強化療法 (SUまたはインスリンを投与+メトホルミン) SU/メトホルミン治療群: HbA1c 7.9/8.4%	従来療法 (食事療法) SU/メトホルミンで治療しない群: HbA1c 8.5/8.9%	UKPDS33(インスリンまたはSU薬による強化療法 vs 従来療法)で有意ななかった心筋梗塞のリスクが介入終了後に低下(0.85; 0.74-0.97, p = 0.01)を認めた。UKPDS34(メトホルミン vs 従来療法)同様、介入終了後も心筋梗塞のリスクは低下していた(0.67; 0.51-0.89, p = 0.005)。
DCCT/EDIC ¹³⁾	2005	1型糖尿病患者(米国)	1441名(女性: 強化/標準療法: 49/46%)	平均27歳	平均17年(介入6.5年)	強化療法 HbA1c 7.4%	標準治療 HbA1c 9.1%	心血管イベントリスクが42%減少(95%CI 9-63%, p = 0.02)、非致死性MI、脳卒中、心血管リスクが57%減少した(95%CI 12-79%, p = 0.02)。
ACCORD ¹⁴⁾	2014	大血管症の既往があるか高リスクの2型糖尿病患者(米国)	10251人(女性39%)	平均62歳	介入3.7年 +追跡12.2年	強化療法 HbA1c 6.4%	標準治療 HbA1c 7.5%	強化療法群でMI発症リスクの低下を認めた。介入: 0.80; 0.67-0.96; P = 0.015, 介入+追跡: 0.84; 0.72-0.97; P = 0.02 また、虚血性心疾患(MI、冠動脈血行再建術、不安定狭心症)発症リスクの低下を認めた。介入: 0.89; 0.79-0.99, 介入+追跡: 0.87; 0.79-0.96
VADT ¹⁵⁾	2015	罹病期間の長い、コントロール不良の2型糖尿病患者中の退役軍人(米国)	1791人(女性3%)	平均60.4歳	中央値介入5.6年 +追跡4.2年	強化療法 HbA1c 6.9%	標準治療 HbA1c 8.4%	強化療法群で心血管疾患発症リスクの低下を認めた(心筋梗塞、脳卒中、心血管死、うつ病、不全、下肢切断): 0.83(0.70-0.99; P = 0.04)。
JDCS ¹⁶⁾	2010	59の糖尿病専門施設に連関中のCVD既往のない日本人2型糖尿病患者(日本)	介入群1017名(男/女: 549/468) vs 従来療法群1016人(538/478)	介入群/従来療法群: 平均58.5/58.6歳	中央値7.8年	生活習慣教育を中心とした介入群 HbA1c (平均 ± 標準偏差): 7.7 ± 1.2%	従来療法 HbA1c (平均 ± 標準偏差): 7.6 ± 1.2%	血糖、血圧、脂質の管理状況に有意な差はなかったが、介入群では脳卒中発症リスクが有意に低かった(0.62 (0.39-0.98, p = 0.04))。
J-DOIT3 ¹⁷⁾	2017	HbA1c ≥ 6.9%の2型糖尿病患者で高血圧 and/or 脂質異常症を合併している者(日本)	強化療法群1269名 vs 従来療法群1271名 (男性は62%、心血管疾患既往は11%)	中央値8.5年	強化療法 HbA1c: 6.8% 血圧: 129/74mmHg LDL-C: 85mg/dl	従来療法 HbA1c: 7.2% 血圧: 129/74mmHg LDL-C: 104mg/dl	厳格な多因子介入による強化療法群では、血糖、血圧、脂質全てのコントロールが有意に改善していた。 強化療法群では、主要評価項目(心筋梗塞、脳卒中、冠動脈・脳動脈の血行再建の複合エンドポイント)の有意な減少は認めなかった(0.81 (0.63-1.04), P = 0.094)、ベースラインの危険因子で調整すると有意な低下(0.76 (0.59-0.99), p = 0.042)を認めた。事後的(post-hoc outcome)では、冠動脈イベントに差はなかったが、脳血管イベント(脳卒中、脳動脈内臓器梗塞、経皮的脳血管形成術、脳動脈ステント留置術)は有意に抑制されていた(0.42(0.24-0.74), P = 0.002)。	
SGLT2阻害薬のSRCTのメタ解析 ¹⁸⁾	2021	2型糖尿病患者 (CVD既往者66.2%)	46969人 (男性65.9%)	平均年齢63.7歳	中央値2.4-4.2	Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin, Ertugliflozin		SGLT2阻害薬はMACE (HR:0.90; 95%CI:0.85-0.95)、心不全入院/CV死亡 (HR:0.78; 95%CI:0.73-0.84)、腎臓の転帰 (HR:0.62; 95%CI:0.56-0.70) を減少させた。
GLP-1受容体作動薬の注射剤または経口剤のSRCTのメタ解析 ¹⁹⁾	2021	2型糖尿病患者	60980人 (男性54-69%)	平均60-66歳	中央値1.3-5.4年	Lixisenatide, Liraglutide, Semaglutide, Exenatide, Albiglutide, Dulaglutide, Semaglutide, Epeglutide		GLP-1受容体作動薬は、MACE (0.86 (0.80-0.93), p < 0.0001)、全死 (0.88 (0.82-0.94), p = 0.0001)、心不全による入院 (0.89 (0.82-0.98), p = 0.013)、腎臓の複合転帰 (0.79 (0.82-0.98), p = 0.0001) 減少させた。

表3. CVD 既往のない一般住民における従来の健診項目で予測したリスクカテゴリーと Max-CIMT>1.1mm または Max-IMT>1.7mm を加えて再評価したリスクカテゴリー

健診情報によるリスク区分	IMTを加えたリスク区分			合計 n (%)
	低リスク (<6%), n	中リスク (6~20%), n	高リスク (20%<), n	
Max-CIMT >1.1 mm				
低リスク (<6%), n (%)	2204 (95.7)	99 (4.3)		2303 (53.0)
中リスク (6~20%), n (%)	174 (9.6)	1559 (85.8)	85 (4.7%)	1818 (41.8)
高リスク (20%<), n (%)		60 (26.3)	168 (73.7)	228 (5.2)
合計 n (%)	2378 (54.7%)	1718 (39.5%)	253 (5.8%)	4349 (100.0)
Max-IMT >1.7 mm				
低リスク (<6%), n (%)	2205 (95.7)	98 (4.3)		2303 (53.0)
中リスク (6~20%), n	196 (10.8)	1539 (84.7)	83 (4.6%)	1818 (41.8)
高リスク (20%<), n		56 (24.6)	172 (75.4)	228 (5.2)
合計 n (%)	2401 (55.2)	1693 (38.9)	255 (5.9)	4349 (100.0)

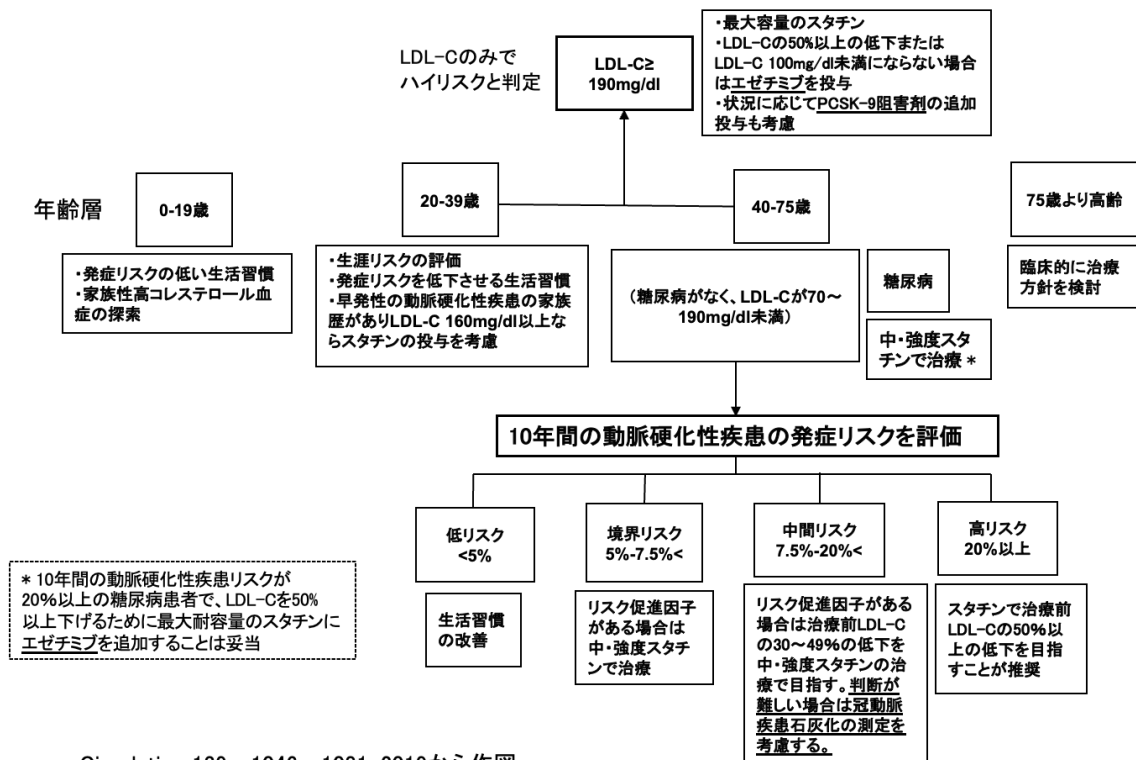


図1. ACC/AHA2018による動脈硬化性疾患一次予防指針

表 4. 各計測値 1 標準偏差あたりの心房細動発症リスク

	n	発症数	計測値 平均 (SD)	1SD相当値	性、年齢調整 HR (95% CI)	多重調整 HR (95% CI)
左房径, mm	1,424	31	15.1–47.4 31.8 (4.7)	4.7	2.35 (1.61 – 3.42)	2.16 (1.45 – 3.24)
左室内腔径, mm	1,424	31	30.5–60.7 45.5 (4.5)	4.5	1.26 (0.85 – 1.87)	1.14 (0.76 – 1.72)
左室重量, g	1,424	31	33.8–255.4 123.2 (33.3)	33.3	1.60 (1.12 – 2.29)	1.36 (0.91 – 2.04)
左室重量係数, g/m ²	1,424	31	21.1–159.3 80.0 (17.4)	17.4	1.45 (1.06 – 1.99)	1.30 (0.92 – 1.86)
駆出率, %	1,424	31	42.3–88.6 68.2 (6.5)	6.5	1.06 (0.75 – 1.50)	1.05 (0.75 – 1.48)
パーセントFS, %	1,424	31	10.6–71.1 38.4 (6.0)	6.0	0.91 (0.63 – 1.32)	0.92 (0.64 – 1.32)

表 5. ベースラインの臨床的特性と心血管疾患の累積発症率

	男性 (n=3,080)	女性 (n=3,470)	P-value
年齢	56 ± 13	54 ± 13	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	22.8 ± 2.9	22.2 ± 3.3	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	128 ± 21	125 ± 22	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)	80 ± 12	76 ± 12	<0.001
LDLコレステロール (mg/dL)	123 ± 33	133 ± 35	<0.001
HDLコレステロール (mg/dL)	50 ± 14	58 ± 14	<0.001
Non- HDLコレステロール(mg/dL)	151 ± 35	154 ± 39	<0.001
クレアチニン (mg/dL)	0.90 ± 0.28	0.68 ± 0.21	<0.001
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	89.0 ± 32.1	92.9 ± 28.6	0.0061
喫煙 (%)	50.3%	11.9%	<0.001
Count of cigarettes per day	24 ± 12	15 ± 9	<0.001
飲酒 (%)	75.2%	32.4%	<0.001
降圧剤 (%)	11.4%	10.7%	0.34
糖尿病 (%)	6.6%	3.6%	<0.001
尿蛋白 I 以上 (%)	20.6%	16.6%	<0.001
心房細動 (%)	1.0%	0.3%	<0.001
左室肥大 (%)	1.9%	1.8%	0.77
心血管疾患 (%)	11.4%	6.9%	<0.001
脳卒中 (%)	6.4%	4.5%	0.001
冠動脈疾患 (%)	5.6%	2.6%	<0.001

表 6. 心電図の有無による脳・心血管疾患発症予測のためのスコアポイント

	心電図ありのモデル		心電図なしのモデル	
	Coefficient	Score	Coefficient	Score
性別 男性	0.38	4	0.38	4
年齢 30-39 歳	0	0	0	0
40-49 歳	0.82	8	0.82	8
50-59 歳	1.39	14	1.40	14
60-64 歳	1.76	18	1.78	18
65-69 歳	2.21	22	2.23	22
70-74 歳	2.53	25	2.57	26
75-79 歳	2.82	28	2.85	29
血圧 SBP <120 mmHg and DBP <80 mmHg	-0.38	-4	-0.37	-4
SBP =120-139 mmHg or DBP = 80-89 mmHg	0	0	0	0
SBP =140-159 mmHg or DBP =90-99 mmHg	0.29	3	0.29	3
SBP ≥ 160 mmHg or DBP ≥ 100 mmHg or in medication	0.59	6	0.61	6
Non-HDL-C <170 mg/dL and LDL-C <140 mg/dL	0	0	0	0
Non-HDL-C > 170 mg/dL or LDL-C > 140 mg/dL	0.17	2	0.17	2
HDL-C HDL-C < 40 mg/dL	0	0	0	0
HDL-C =40-59 mg/dL	-0.23	-2	-0.23	-2
HDL-C ≥ 60 mg/dL	-0.42	-4	-0.42	-4
喫煙	0.36	4	0.35	4
糖尿病	0.64	6	0.67	7
尿蛋白 1 -	0.21	2	0.23	2
心房細動	0.83	8		
左室肥大 (心電図)	0.49	5		

表 7. 10 年以内に循環器疾患が発症する確率

Score	Probability (With ECG) baseline survival rate at 10 years=0.99411	Probability (Without ECG) baseline survival rate at 10 years=0.99389
0 or less	Less than 1%	Less than 1%
Score = 1 - 20	2 %	2 %
Score = 21 - 25	6 %	6 %
Score = 26 - 30	9 %	9 %
Score = 31 - 35	15 %	14 %
36 or more	26 %	25 %