

令和5年度分担研究成果報告書

1.健康診査・指導における検診項目などの必要性、妥当性の検証

研究分担者 三浦 克之 滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター教授

研究要旨

本研究では、健康診査・指導における検診項目などの必要性、妥当性の検証を目的とし、二つのテーマに取り組んだ。一つ目は国民代表集団を対象としたコホート研究（NIPPON DATA）の25年追跡データを用いて、日本人一般集団におけるヘモグロビンおよび鉄指標と長期の循環器疾患死亡との関連を解明し、健康診査における貧血検査の妥当性について検討した。二つ目は滋賀県草津市の一般地域住民を対象とした SESSA（Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis：滋賀潜在性動脈硬化症疫学研究）を用いて、内臓脂肪面積（VFA値）やウエスト周囲径（WC）と冠動脈石灰化スコア（CACスコア）との関連や、CACスコアからみた内臓肥満関連指標のカットオフ値について検討した。

研究①ではヘモグロビン高値あるいは低値の場合、循環器疾患死亡リスクの上昇傾向を認め、他の循環器疾患リスク要因も含めて適切な保健指導を実施する必要がある可能性を報告した。（Kawashima, et al Circulation J Epub ahead of print 2024）研究②ではVFA値およびWCは特に高齢者においてCACスコアと正の関連を示した。またCAC有所見の受信者動作特性曲線（ROC）分析において、BMIやウエスト身長比（WHtR）による判別能が優れており、今後の特定保健指導の対象者選定基準にはこれらの体格を考慮した身体計測指標による評価も有用である可能性を示した。

A. 研究目的

研究① 健康診査における貧血の検査項目であるヘモグロビン測定が、CVDリスク予測のために意義があるか、因果の逆転の影響の除外に努め、ヘモグロビンとCVDの関連を検討した。また、貧血の中で最も頻度の高い原因は鉄欠乏性貧血であるが、体内の鉄貯蔵量とCVDリスクの関連についても、結果が一貫していないことから、体内の鉄指標とCVDの関連を検討することを目的とした。

研究② 内臓脂肪はメタボリックシンドロームや心血管疾患合併の重要な指標となるとされて

おり、わが国では平成20年4月より、特定健康診査が開始となった。特定保健指導は代謝性障害を一つ以上合併する内臓脂肪面積

（Visceral Fat Area; VFA） $\geq 100\text{cm}^2$ に相当する値として、ウエスト周囲径（Waist circumference; WC）男性85cm、女性90cmを介入の基準としてきた。特定健康診査および特定保健指導は心血管疾患発症の軽減を最終目的としている。そのため、VFA値やWC値と心血管疾患発症もしくは潜在性動脈硬化症についてのエビデンスが必要であるが、十分ではない。よって、VFA値やWCと潜在性動脈硬化進展度、特に冠動脈

石灰化(CAC: coronary artery calcium)スコアとの関連を明らかにし、CAC スコアからみた内臓肥満関連指標のカットオフ値について検討することを目的とした。

B. 方法

研究① NIPPON DATA90 の対象者を 2015 年まで 25 年間追跡したデータベースを利用した。参加者 8383 名 (30 歳以上) のうち、データ欠損者、循環器病やがんの既往者を除いた、男性 3504 名 (平均年齢 52.7 歳)、女性 4879 名 (平均年齢 51.9 歳) が分析対象となった。貧血指標としてヘモグロビンを用い、その他の鉄指標としてヘマトクリット、血清鉄、トランスフェリン飽和度 (TSAT)、食事に含まれる鉄量を用いた。過去の文献と同様に今回の研究でも性別によってヘモグロビンや体内の鉄量が異なるため男女別に解析を行った。年齢調整および多変量調整 Cox 比例ハザードモデルに基づいて、男女別にヘモグロビン値の CVD 死亡に対するハザード比および 95%信頼区間を算出した。調整因子は、年齢、喫煙歴(喫煙なし、過去喫煙、1 日 20 本以上、1 日 20 本未満)、飲酒(飲酒なし、過去飲酒、飲酒あり)、運動習慣(健康上の理由で運動ができない、上記以外の理由で運動ができない、運動習慣あり) BMI、高血圧、糖尿病、総コレステロール、eGFR、血清アルブミンとした。高血圧は SBP \geq 140 or DBP \geq 90 or 内服歴あり、糖尿病 HbA1C \geq 6.5or 非空腹時血糖 \geq 200or 通院歴ありと定義した。また、因果の逆転を考慮して、追跡 3 年未満の死亡を除いて分析を行った。

研究② 滋賀県草津市の一般地域住民を対象とした前向きコホート研究である SESSA (Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis: 滋賀潜在性動脈硬化症疫学研究) のデータベースを利用した。分析対象者

は、SESSA ベースライン調査時 (2006 年 5 月~2008 年 3 月) 40~79 歳の男性 1094 名のうち、VFA または、皮下脂肪面積 (Subcutaneous Fat Area SFA) の値が欠損している者などを除外した、合計 984 名である。肥満指標と動脈硬化危険因子、CAC スコアとの相関は、Spearman 相関係数を算出した。全年齢、年齢層別 (65 歳以上、65 歳未満) に、VFA と SFA および WC を 8 カテゴリーに分類し、CAC スコア $>$ 0、 $>$ 100 の有所見率を求めた。また、CAC スコア $>$ 0、 $>$ 100 それぞれについて、BMI \geq 25kg/m²、WC \geq 85cm、VFA \geq 100cm 群の多変量調整有所見率比をポワソン回帰にて算出した (調整因子 モデル 1: 年齢、モデル 2: モデル 1+喫煙、飲酒習慣、モデル 3: モデル 2+収縮期血圧、HbA1c、LDL コレステロール、中性脂肪、モデル 4: モデル 3: +投薬状況 (糖尿病、高血圧、高脂血症))。さらに、各種肥満指標について年齢調整された ROC(受信者動作特性)曲線と CAC スコア($>$ 0, \geq 100)の AUC(ROC 曲線下面積)、そして、最適カットオフ値を算出した。

C. 研究結果

研究① 男性および女性のヘモグロビン平均値 (標準偏差) はそれぞれ 14.9 (1.3) g/dL および 12.8 (1.2) g/dL であった。25 年の追跡期間中、男性 1128 名・女性 1061 名の死亡を認めた。そのうち、CVD 死亡は男性 272 名・女性 334 名であった。Table1 と Table2 にヘモグロビン値五分位別の CVD 死亡に対する調整ハザード比 (95%信頼区間) を提示する。第三五分位群を reference とし、男性では多変量調整後も、第二五分位群・第五五分位群において有意なハザード比の上昇を認めた (1.56[1.05-2.34]、1.58[1.01-2.49]) 女性においては 1.10 [1.01-1.19] (Table1)。女性では、年齢調整のみでは第一五分位群・第五五分位群において有意

なハザード比の上昇を認めた(1.48[1.05-2.09]
1.52[1.08-2.15]) 多変量調整後は第五五分位群
のみにて統計学的な有意差が得られた
(1.54[1.08-2.21]) (Table2)。因果の逆転を考慮し
て、追跡3年未満の死亡を除いた分析結果にお
いても男性は同様の結果であり、女性は第五五
分位群のみ統計的に有意差がみられた
(Table1.2)。その他の鉄指標に関しては、血清
鉄やTSATについてはU字の傾向を認めるも、
統計学的には有意ではなかった。ヘマトクリッ
トや食事中の鉄量に関しては、関連を認めなか
った。

研究② 全体の平均(標準偏差)年齢は63.6
(9.9)歳、肥満指標の平均(標準偏差)は、
ウエスト周囲径85.2(8.0)cm、VFA 117.0(53.2)
cm²SFA 121(53.1) cm²であった。65歳未満
は、65歳以上よりBMIが高値であったが、
WCやVFA、SFAに統計的に有意な差は認め
なかった。

いずれの肥満指標(VFA、SFA、BMI、WC)も
メタボリックシンドロームの代謝障害因子であ
る血圧、脂質代謝、糖代謝の項目と正の相関を
認めた。CACスコアは、SFA以外の肥満指標
と弱い相関を認めた。VFAおよびSFAは
25cm²刻み、WCは5cm刻みの8群に分類し、
各群のCAC>0, CAC>100 有所見率を、全年
齢、また、年齢層別化して算出した結果、VFA
100-125cm²群の有所見率はCAC>0 55.7%、
CAC>100 17.3%で、65歳以上ではVFA値が高
い群ほど有所見率は高い傾となり、SFAについ
ても同様の結果であった。WC 85-90cm 群の有
所見率はCAC>0 61.5%, CAC>100 20.9%で、
WC値が高い群ほどCAC>有所見率は高い傾向
を認めた。ポアソン回帰では、BMI \geq 25は
CAC>0 およびCAC>100の有意なリスク上昇を
認め、WC \geq 85cmはCAC>0のみ有意なリスク
上昇を認めた。一方でVFA \geq 100 cm²では統計
的な有意性を認めなかった(Table3)。ROC 曲線

を用いた分析では、CAC>0のAUCは、身体計
測指標(BMI、WC、WHR(waist-hip ratio、ウ
エストヒップ比)、WHtR(Waist-height ratio、ウ
エスト身長比))は0.6台となるも、CTを利用
した指標(VFA、SFA、VFA/SFA、
VFA/(VFA+SFA))は0.5台であった(Table4)。
BMI、WHtR、WCの順に良い精度であった。
またBMI23.2-24.4、WC84.7-88.1、VFA111.4-
126.8がカットオフ値として望ましいと考えら
れた(Figure1)。

D. 考察

研究① NIPPON DATA90を用いた検討の結
果、貧血指標として用いたヘモグロビン値は、
低値ではCVD死亡リスクは上昇するも統計学的
に有意な関連を認めなかったが、男女とも高値
ではCVD死亡リスクが有意に高かった。ヘモグ
ロビン濃度が高い場合のCVD関連死亡率への影
響は、赤血球が血液粘性の主要な決定因子であ
るため、ヘマトクリット濃度が高いと血液が濃
縮され、全身への血流速度が低下し、末梢抵抗
が上昇し、脳を含む様々な組織への血流および
灌流が減少することや、喫煙者はヘモグロビン
濃度が高いことが知られており、細胞内の酸化
的障害を増大させる可能性が指摘されている。
また今回の結果ではヘモグロビン低値はCVD危
険因子を調整後には統計的に有意ではなくなっ
たが、過去の報告では一般集団において、貧血
はCVDの独立した危険因子であることが示され
ている。ヘモグロビン濃度が低い場合には慢性
貧血となり、心室リモデリングや心機能障害を
引き起こす可能性があり、それによってCVDや
死亡のリスクを高める可能性が考えられてい
る。そのため、今回の調査では統計的な有意差
は消失しているが、今後も更なる検討が必要で
ある。またヘモグロビンの構成要素である鉄に
関してもCVD死亡との関連が報告されている。
今回、その他の鉄関連の指標とCVD死亡リスク

との関連に関して検討し、血清鉄やTSATではU字傾向を認めた。統計学的には有意ではなかったが、鉄が何らかの形で影響している可能性はある。本研究成果を踏まえると、ヘモグロビン値のCVD死亡に対する長期予後の規定要因としての有用性に関しては、引き続き検討していく必要があると考えられた。

研究② 本研究において、65歳以上男性では、VFA値が高い群ほどCAC有所見率が高い傾向を示したことから、65歳以上に対してはVFA値により将来の心血管病のハイリスク者である潜在性動脈硬化症を伴う集団の検出が可能であると考える。一方で、65歳未満については、明らかな傾向を認めなかった。WCは、65歳以上、65歳未満のいずれの年齢層でもWCが高い群ほどCAC有所見率が高い傾向を示した。VFAおよびSFAいずれもCACスコアと正の関連を示しており、WCは、同部位のVFAとSFAの両者を反映した指標であるため、このような結果が得られたと考える。また、 $BMI \geq 25$ 、 $WC \geq 85\text{cm}$ は冠動脈石灰化との関連を認めたが、 $VFA \geq 100\text{cm}^2$ との関連は認めなかった。AUCの結果では、CTで評価した腹部脂肪面積指標より身体計測指標の方がCACを検出する傾向にあった。よってこれらの結果を踏まえると、現在の特定保健指導の介入基準にWCを用いているが、BMI、ウエスト身長比等の体格の大きさを考慮した身体計測指標による評価も有用ではないかと考えられた。今後の検討では、CAC以外にも脈波伝搬速度や頸動脈の動脈硬化所見等、他の潜在性動脈硬化指標を用いた検討等も必要であろう。

E. 結論

研究① 国民代表集団（1990年国民栄養調査参加者）においてCVD危険因子を調整した後も、男女ともにヘモグロビン高値ではCVD死亡リスクが上昇した。また女性においてはU字傾向を認めているが、閉経の前後で影響が異なる可能

性があり、特に高齢者で痩せの貧血を認めた場合はCVD死亡リスクが上昇する可能性があった。ヘモグロビン高値あるいは低値の場合、他のCVDリスク要因も考慮して適切な保健指導を実施する必要がある可能性がある。

研究② 日本人の一般男性集団において、内臓脂肪面積（VFA値）およびウエスト周囲径（WC）は特に高齢者において冠動脈石灰化（CAC）スコアと正の関連を示した。しかし、CAC有所見のROC分析において、BMIやウエスト身長比（WHtR）による判別能が優れており、今後の特定保健指導の対象者選定基準にはこれらの体格を考慮した身体計測指標による評価も有用である可能性がある。

Table1. ヘモグロビン値五分位別の循環器疾患死亡に対する調整ハザード比
(95%信頼区間) (男性)

| 5分位階級 (n=3050) | Q1 (602) | Q2 (534) | Q3 (641) | Q4 (647) | Q5 (627) |
|---|------------------|-------------------|-----------|------------------|-------------------|
| Hb範囲 (g/dl) | <13.9 | 13.9-14.6 | 14.6-15.2 | 15.2-15.9 | ≥15.9 |
| No. of deaths | 81 | 68 | 38 | 43 | 42 |
| Person-years at risk | 9711.76 | 10460.95 | 13370.82 | 14032.56 | 13256.83 |
| Unadjusted death rate per 1000 person-years | 8.3 | 6.5 | 2.8 | 3.1 | 3.2 |
| Age-adjusted HR (95%CI) | 1.35 (0.91-1.99) | 1.55 (1.04-2.32)* | 1 | 1.13 (0.73-1.75) | 1.67 (1.07-2.59)* |
| Multivariable HR (95%CI) | 1.15 (0.70-1.73) | 1.56 (1.05-2.34)* | 1 | 1.12 (0.72-1.73) | 1.58 (1.01-2.49)* |
| 3年未満の全死亡者除いた場合 (n=2922) | Q1 (552) | Q2 (507) | Q3 (625) | Q4 (631) | Q5 (607) |
| No. of deaths | 70 | 63 | 36 | 42 | 42 |
| Person-years at risk | 9638.77 | 12497.54 | 11302.33 | 14013.71 | 13248.93 |
| Unadjusted death rate per 1000 person-years | 7.3 | 5.7 | 2.5 | 3 | 3.2 |
| Age-adjusted HR (95%CI) | 1.30 (0.86-1.96) | 1.53 (1.02-2.31)* | 1 | 1.15 (0.74-1.80) | 1.73 (1.11-2.71)* |
| Multivariable HR (95%CI) | 1.15 (0.76-1.76) | 1.57 (1.04-2.37)* | 1 | 1.13 (0.72-1.77) | 1.59 (1.00-2.52)* |

年齢、喫煙歴(喫煙なし、過去喫煙、1日20本以上、1日20本未満)、飲酒(飲酒なし、過去飲酒、飲酒あり)、運動習慣(健康上の理由で運動ができない、上記以外の理由で運動ができない、運動習慣あり) BMI、高血圧、糖尿病、総コレステロール、eGFR、血清アルブミンにて調整。高血圧は SBP≥140 or DBP≥90 or 内服歴あり、糖尿病 HbA1C≥6.5or 非空腹時血糖≥200or 通院歴ありと定義。*<0.05

Table2. ヘモグロビン値五分位別の循環器疾患死亡に対する調整ハザード比
(95%信頼区間) (女性)

| 5分位階級 (n=4324) | Q1 (803) | Q2 (779) | Q3 (956) | Q4 (920) | Q5 (866) |
|---|-------------------|------------------|-----------|------------------|-------------------|
| Hb範囲 (g/dl) | <12.0 | 12.0-12.6 | 12.6-13.2 | 13.2-13.7 | ≥13.7 |
| No. of deaths | 79 | 53 | 56 | 70 | 76 |
| Person-years at risk | 16298.46 | 16726.98 | 20301.91 | 20023.77 | 18387.11 |
| Unadjusted death rate per 1000 person-years | 4.8 | 3.2 | 2.8 | 3.5 | 4.1 |
| Age-adjusted HR (95%CI) | 1.48 (1.05-2.09)* | 0.99 (0.68-1.44) | 1 | 1.15 (0.80-1.63) | 1.52 (1.08-2.15)* |
| Multivariable HR (95%CI) | 1.39 (0.98-1.97) | 1.01 (0.69-1.47) | 1 | 1.22 (0.85-1.73) | 1.54 (1.08-2.21)* |
| 3年未満の全死亡者除いた場合 (n=4166) | Q1 (767) | Q2 (751) | Q3 (924) | Q4 (891) | Q5 (833) |
| No. of deaths | 72 | 51 | 55 | 69 | 73 |
| Person-years at risk | 18969.5 | 18225.9 | 18235.4 | 20004 | 18377.67 |
| Unadjusted death rate per 1000 person-years | 3.8 | 2.8 | 3 | 3.4 | 3.9 |
| Age-adjusted HR (95%CI) | 1.41 (0.99-2.00) | 0.98 (0.67-1.43) | 1 | 1.15 (0.72-1.83) | 1.49 (1.05-2.11)* |
| Multivariable HR (95%CI) | 1.32 (0.93-1.89) | 0.99 (0.67-1.45) | 1 | 1.21 (0.84-1.73) | 1.49 (1.04-2.14)* |

年齢、喫煙歴(喫煙なし、過去喫煙、1日20本以上、1日20本未満)、飲酒(飲酒なし、過去飲酒、飲酒あり)、運動習慣(健康上の理由で運動ができない、上記以外の理由で運動ができない、運動習慣あり) BMI、高血圧、糖尿病、総コレステロール、eGFR、血清アルブミンにて調整。高血圧は SBP≥140 or DBP≥90 or 内服歴あり、糖尿病 HbA1C≥6.5or 非空腹時血糖≥200or 通院歴ありと定義。*<0.05

Table3. CAC スコアに対する内臓肥満関連指標の多変量調整有所見率比(IRR)

① CAC>0

| | IRR (95% CI) | | |
|-------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | VAT>=100 | WC>=85 | BMI>=25 |
| モデル 1 | 1.11 (1.01-1.22)* | 1.25 (1.14-1.38)* | 1.37 (1.26-1.49)* |
| モデル 2 | 1.12 (1.01-1.26)* | 1.27 (1.14-1.42)* | 1.43 (1.29-1.58)* |
| モデル 3 | 1.02 (0.90-1.14) | 1.15 (1.03-1.29)* | 1.32 (1.19-1.47)* |
| モデル 4 | 0.99 (0.88-1.11) | 1.13 (1.01-1.26)* | 1.29 (1.16-1.44)* |

② CAC>=100

| | IRR (95% CI) | | |
|-------|------------------|-------------------|-------------------|
| | VAT>=100 | WC>=85 | BMI>=25 |
| モデル 1 | 1.03 (0.80-1.31) | 1.36 (1.07-1.73)* | 1.40 (1.10-1.77)* |
| モデル 2 | 0.96 (0.72-1.27) | 1.32 (0.99-1.75) | 1.53 (1.16-2.01)* |
| モデル 3 | 0.92 (0.69-1.23) | 1.27(0.94-1.71) | 1.48 (1.11-1.97)* |
| モデル 4 | 0.85 (0.63-1.14) | 1.19 (0.84-1.69) | 1.39 (1.05-1.85)* |

*p <0.05

モデル 1 : 年齢、モデル 2 : モデル 1 + 喫煙、飲酒習慣、モデル 3 : モデル 2 + 収縮期血圧、HbA1c、LDL コレステロール、中性脂肪、モデル 4 : モデル 3 : + 投薬状況 (糖尿病、高血圧、高脂血症)

Table4. CAC スコアに対する内臓肥満関連指標の年齢調整曲線下面積(AUC)

① CAC>0

| 内臓肥満関連指標 | AUC | 95%CI |
|---------------------------|-------|-------------|
| BMI | 0.635 | 0.597-0.673 |
| Waist circumference | 0.632 | 0.593-0.671 |
| WHR (waist-hip ratio) | 0.619 | 0.579-0.660 |
| WHtR (Waist-height ratio) | 0.636 | 0.597-0.676 |
| VFA | 0.591 | 0.549-0.633 |
| SFA | 0.581 | 0.537-0.626 |
| VFA/SFA | 0.528 | 0.481-0.574 |
| VFA/(VFA+SFA) | 0.532 | 0.487-0.576 |

② CAC \geq 100

| 内臓肥満関連指標 | AUC | 95%CI |
|---------------------------|-------|-------------|
| BMI | 0.556 | 0.508-0.603 |
| Waist circumference | 0.584 | 0.536-0.631 |
| WHR (waist-hip ratio) | 0.584 | 0.536-0.631 |
| WHtR (Waist-height ratio) | 0.576 | 0.528-0.624 |
| VFA | 0.543 | 0.496-0.592 |
| SFA | 0.536 | 0.489-0.584 |
| VFA/SFA | 0.510 | 0.460-0.559 |
| VFA/(VFA+SFA) | 0.512 | 0.463-0.561 |

Figure1. VFA、BMI、WC と CAC >0 予測に関する ROC 曲線

