

労災疾病臨床研究事業費補助金

健康診断結果の経年変化に視点をおいた望ましい健診結果の
活用と事後措置のあり方に関する研究

平成 29 年度～令和元年度 総合研究報告書

研究代表者 立道 昌幸

令和元年（2020）年 3 月

目次

I. 総括研究報告書	2
健康診断結果の経年変化に視点をおいた望ましい健診結果の活用と事後措置のあり方に関する研究	
研究代表者 立道 昌幸 東海大学医学部基盤診療学衛生学公衆衛生学 教授	4
II. 分担研究報告書	22
1. 胸部 XP 有用性評価に関する研究	
研究分担者 立道 昌幸 東海大学医学部基盤診療学衛生学公衆衛生学 教授	
研究分担者 古屋 博行 東海大学医学部基盤診療学衛生学公衆衛生学 准教授.....	24
2. 職域定期健康診断の検査所見と加齢および BMI 値との関連に関する検討	
研究分担者 山本 健也 東京大学環境安全本部 准教授	36
3. 糖尿病及び心血管疾患のリスク予測に関する研究	
研究分担者 溝上 哲也 国立国際医療研究センター臨床研究センター疫学・予防研究部長	132
4. 一般健康診断の事後措置のあり方とその評価指標の開発に関する研究	
研究分担者 永田 智久 産業医科大学産業生態科学研究所・講師	139
III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	164
IV. 研究成果の刊行物・別刷	168

I . 総括研究報告書

労災疾病臨床研究事業費補助金

総括研究報告書

健康診断結果の経年変化に視点をおいた望ましい健診結果の

活用と事後措置のあり方に関する研究

研究代表者 立道 昌幸 東海大学医学部基盤診療学衛生学公衆衛生学 教授

研究要旨

本研究は、H29 から H31 年までの 3 カ年計画による。職域における法定の定期健康診断を有効活用するための基礎的エビデンスの構築と、望まれる利用方法並びに事後措置の評価方法を提案することを目的とした。本研究班で求められていたアウトカムは、①定期健診における胸部 XP 検査の現状のエビデンスの提示 ②健康診断のメガデータを用いた、加齢、肥満との関連に視点を置いた経年変化と、各年代におけるベンチマークとなる所見率、その正常値に影響する因子の抽出、③健康診断結果を用いた、糖尿病、脳、心血管疾患のリスクモデルを提案し、保健指導すべき高リスク者の選定とともに、低リスク者における 36-39 才の健診項目の省略基準のエビデンスの構築、④望まれる事後措置のあり方の提唱と評価指標、という以上の 4 つの課題結果を通して望ましい、健康診断結果の活用と事後措置のあり方を提唱した。

分担研究者

ズ・企画部長)

古屋博行 (東海大学医学部基盤診療学系衛生学公衆衛生学准教授)

森 晃爾: 産業医科大学産業生態科学研究所 産業保健経営学

溝上哲也 (国立国際医療研究センター・疫学・予防研究部・部長)

永田 昌子: 産業医科大学産業生態科学研究所 産業保健経営学

山本健也 (東京大学・環境安全本部・准教授)

橋口 克頼: 産業医科大学産業生態科学研究所 産業保健経営学

永田智久 (産業医科大学・産業生態科学研究所・講師)

伊藤 正人: 産業医科大学産業生態科学研究所 環境疫学

研究協力者

桑原恵介 (帝京大学大学院公衆衛生学研究科・講師)

大久保 浩司: トヨタ自動車株式会社

大久保 靖司: 東京大学・安全環境本部

中川徹 (日立健康管理センタ、副センター長)

河野 慶三: 河野慶三産業医事務所

小島 玲子: 株式会社丸井グループ

胡歆歆 (国立国際医療研究センター疫学・予防研究部・上級研究員)

筒井 保博: 日立金属株式会社

小田上 公法: HOYA 株式会社

本多融 (日立健康管理センタ 医師)

土肥 誠太郎: 三井化学株式会社

渡辺祐哉 (日立健康管理センタ 医師)

小山 一郎: 旭化成株式会社

林剛司 (日立健康管理センタ センタ長)

立石 清一郎: 産業医科大学

只野祐 (全国労働衛生団体連合会・専務理事)

上原 正道: ブラザー工業株式会社

佐々木敏夫 ((株)バイオコミュニケーション)

木村 公紀: 産業医科大学

遠田 和彦： 東海旅客鉄道株式会社

森 貴大： 産業医科大学

真鍋 憲幸： 三菱ケミカル株式会社

酒井 咲紀： 産業医科大学

A. 研究目的

職域における法定の定期健康診断については、検査項目、検査間隔の問題を始め健診実施の意義、エビデンスの検討について、H28 年度までの労災疾病臨床研究補助金；大久保班で研究結果を示された。

また、労働安全衛生法に基づく定期健康診断のあり方検討会等で根源的な議論をへて、H30 年以降も現行の健康診断の実施がされている。今回の改正での変更点は、血糖値を必須としたこと、省略基準は医師が個別に対応することとされた。いずれにしても、法定健康診断を否定的なとらえ方ではなく、現行の健康診断を如何に有意義に活用していく方法を提示することが必要であるこのような状態で、むしろ法定健康診断を否定的なとらえ方ではなく、そもそも、胸部レントゲン以外は、検診 Screeningではなく、健診 Health check-up であることから、現行の健康診断項目を如何に有意義に活用していく方法を提示することが必要である。

本研究の目的は、この点を留意し、主に4つの視点からなる。一つは、議論の多い胸部 XP 検査の検診としての有用性について再度検討すること、特に胸部 XP には、3つの目的があり、1つは結核検診として、2つめは肺癌検診として、3つめは他の胸部疾患の検診、健診としての役割があるが、これらの検診としての有用性を検証することにある。

二つ目は、職場には経年的に健康診断結果が蓄積されていることから、経年変化を明らかにすること、特に体重が健診項目に影響を与えることから、体重の変化と健診項目の変化を年齢階層に明らかにすること。年代毎の所見率をベ

ンチマークとして提示することによって、その事業所の健康状態を評価可能にすること。

三つ目は、現行の健康診断結果から有病率の上昇が危惧されている糖尿病、脳心血管発症のリスクスコアを作成し、高リスク群を精度よく抽出して、保健指導、就業配慮につなげるスキームを作成すること。また、このリスクモデルから低リスクと判断された場合は、36-39 才の血液検査の省略の一つの根拠になること。

そして四つ目には、望まれる事後措置の優先順位についての専門家からのコンセンサス調査にて明らかにし、事後措置の効果を検証できる指標を作成して、産業保健活動の客観的評価を行うこと。以上4つを通じて、現行の健康診断の有効利用法を提示することを目的としている。

B. 方法

方法については、各分担報告に詳細に記してあるので、分担報告書を参照頂きたい。簡潔には、①については、全国労働衛生連合会（全衛連）の加盟健診機関に協力を得て、胸部 XP 検査で発見される結核の発見率、肺がんの発見率、それ以外の疾病の発見率を結核罹患統計、肺がんの年齢・性罹患率との対比によってその有効性を検証した。また、常に議論になる低線量 CT との比較も行った。

②については、平成 28 年度までの労災疾病臨床研究（大久保班研究）で構築された8年間のべ 669 万人の健診メガデータベース（以下、健診 DB）を用いて、職域定期健康診断結果の横断的・縦断的検討から、検査項目の分布及び BMI 毎の加齢性の検査値変動を示し、また若年層での血液検査省略が如何なる検査値変動を示すかどうかの検討を行った。

さらに、J-ECOH 研究のサブコホートのデータを用い、異常値が出る因子の抽出と対策方の検討を行った。

③については、職域での 10 万人規模のコホート研究 J-ECOH 研究データを用い、糖尿病、脳心血管イベントにおけるリスクスコアを作成した。

④については、専門家産業医によるフォーカス・グループ・ディスカッションを実施してコンセンサス形成を行った。また、事後措置の指標として Crude coverage (CC)、Effectiveness coverage(EC)を評価指標として提起した。

(倫理面での配慮)

本研究遂行に当たっては、各研究機関における倫理委員会の承認のもと実施している。全て観察研究であり、基本的には個人情報を取り扱っていないため、情報漏洩等による被害については推定されない。

C. 研究結果

① 胸部 XP 有用性評価に関する研究

1) 結核検診としての有効性の検討

2016 年度の全国健診機関 121 施設中、88 施設、8,669,403 人の参加を得た。精査必要判定率は、男性 1.1%、女性 0.9%。結核の発見率は、1.8-5.3/10 万と推定された。基準となる 2016 年の結核統計によると新規の職域での罹患数は 7.7/10 万、本研究の対象者の年齢-性分布から期待される罹患は 9.1/10 万であった。

2) 肺がん検診としての有効性の検討

本研究での胸部 XP での実測肺がん発見率は、9.1-22.4/10 万であった。本研究対象者の年齢-性分布から期待される罹患率は、41.0/10 万であり、発見については、約半数程度であった。又、発見された肺がんの臨床病期は、多くが救命できうる I 期は 45.9%であった。

一方で、低線量 CT では、初回検診では 386/10 万、それ以降の検診では、77.4/10 万、さらに毎年繰り返し受診では、25.8/10 万であった。初回以降繰り返し受診で発見される肺がんの

臨床病期は全て IA 期であった。

3) 結核、肺がん以外の発見率の検討

肺気腫、非結核性抗酸菌症、縦隔腫瘍、サルコイドーシス、肺線維症、大動脈瘤、間質性肺炎等が発見されている。いずれも、0.4/10 万と頻度が少なかった。また、縦隔腫瘍、胸腺腫量、肺気腫に関しては、CT 検診が 10-40 倍発見率は上回っていた。又肺気腫については、CT 画像を見せながらの禁煙指導に効果が認められた。

② 職域定期健康診断の検査値と加齢および BMI 値との関連に関する検討

男性 725,385 人、女性 382,255 人のデータをベースに、分析対象者数は 669,120 人（男性 450,153 人、女性 218,859 人）であった。

個人の検査値変動に着目し、途中 5 年間を含め計 6 回の健診において労働安全衛生法での法定検査項目を全て受診した従業員を対象とし、5 年間の検査値の推移を解析した。解析対象人数は 109,853 人（男性 77,652 人、女性 32,201 人）であった。

縦断的検討では男性の体重・BMI 値等を中心に 20-24 歳代での急峻な数値の増加が認められ、その他の項目においても若年層でのデータ増加が多い傾向が認められた。女性では若年層の変化は乏しいものの、45-49 歳で急峻な増加を示す項目が多数認められた。以上のことより、健康診断の検査値は加齢変化により変動があり、特に若年層における変動率が高い傾向があることから、現在の基準範囲内であっても将来的な健康リスクの高い群がある可能性があり、潜在的ハイリスク群を把握することなどを目的に、加齢変化や BMI 値を考慮した基準範囲を設定することの必要性が強く示唆された。

その結果、個人の検査値変動については、血圧検査は年齢階級別では男女ともに 40/50 歳代まで漸増傾向であるのに対して、肝機能検

査・脂質検査では男女差があり、特に男性では40歳未満の年代での上昇幅が大きいことが示された。

また、BMI 階級の変動がない「やせ未変化群」「基準内未変化群」「肥満未変化群」においても個人の年齢による検査値変動が観察され、前後5年間でBMI 値が次の値で定義される階級（やせ群：BMI18.5 未満、基準内群：18.5 以上 25 未満、肥満群：BMI25 以上）の中で推移して他の階級への移動がなかった者を、それぞれ「やせ未変化群」「基準内未変化群」「肥満未変化群」と定義し、その群における検査値の変動を加齢性変化として分析した。「基準内未変化群」においても検査値変動が大きい検査項目が多数認められた（AST・ALT・GGT・LDL コレステロール）。また「肥満未変化群」における検査値変動（増悪）幅が「基準内未変化群」よりも大きい検査項目があり（拡張期血圧値、HDL コレステロール、HbA1c 等）、肥満が維持されること自体がその後の健康リスクとなることが示唆された。

以上のことから、若年層、特に男性に対して、積極的な予防的介入が必要であることが示唆された。

健康診断の省略に伴う検査値の変動の検討では、若年層（初回受診時年齢 30 歳）での省略回数が多い群において、非省略群と比して多くの検査値での増悪傾向を示した。そのうち、肝機能検査および脂質検査結果については、初回受診時年齢 35 歳の群でも増悪傾向であり、HbA1c の増悪が有意に認められた。

また、約 3 万名の労働者を対象に分析したところ、通勤手段がベースラインとその 5 年後の 2 時点ともに非活動的であった群では体重の増加が認められ、また通勤手段が活動的であったが非活動的に切り替わった群ではさらに大きな体重増加が認められた。一方、2 時点ともに活動的な通勤手段であった群では体重増加

は認められず、通勤手段が非活動的な手段から活動的な手段に切り替わった群での体重増加はわずかであった。このことから、通勤手段が体重増加に対して重要な因子であることが示唆された。さらに、業務の活動性も肥満に重要な因子になっていたことから、日常の活動性特に、業務、通勤等を考慮することによって、肥満防止、そして糖尿病の予防に繋がることが示唆された。

③ 糖尿病及び心血管疾患のリスク予測に関する研究

J-ECOH スタディは関東・東海地方に本社を置く 12 企業（社員約 10 万名）が参加した多施設共同研究である。研究では定期健康診断（2008 年度以降）のほか、長期病休、心血管疾患発症、全死亡のイベントデータ（2012 年度以降）を定期的に収集している。

追跡期間中、開発コホートでは 2,216 名が、検証コホートでは 1,167 名が新規に糖尿病を発症した。糖尿病をアウトカムとする多変量関連分析において、非侵襲タイプのモデルの候補予測変数はいずれも糖尿病との有意な関連をみとめたため、すべてを予測モデルに含めることとし、時間依存型 ROC 分析により予測精度を評価したところ、非侵襲タイプのモデルでは 0.73（95%信頼区間 0.72-0.74）、侵襲タイプのモデル（空腹時血糖と HbA1c を同時に含む）では 0.89 であった。

追跡期間中、236 名が新規に心血管疾患を発症した。内訳は、脳卒中 163 名、心筋梗塞 73 名である。過去に開発されたモデルを参考に変数を選択して多変量モデルに投入した。その結果、統計的に有意であった変数は、年齢、喫煙、収縮期血圧、HDL コレステロール、LDL コレステロール、糖尿病であった。これらの予測変数について、各人についてすべてのスコアを合計することで心血管疾患リスクスコア

を算出した。時間依存型ROC分析により予測精度を評価したところ、0.8であった。

④ 一般健康診断の事後措置のあり方とその指標の開発について

労働安全衛生法に基づく健康診断は、企業に実施義務が課されており、単に健診を行うのみでなく、健康診断の事後措置を適切に行うことが法令で規定されている。

質的研究では、「健診事後措置を行うべき優先順位は、1. 業務により健康影響が出ているもの、2. 就業制限等、何らかの措置が必要であるもの、3. 要受診レベルのもの、4. 要保健指導レベルのもの、である。」「就業上の措置の判断は、ある程度、自動判定で振るい分けを行ったうえで、最終的に専門家による判定をするのが効率的である。」「産業医（特に嘱託産業医）の業務時間が限られており、保健師や衛生管理者との分業が求められる」「小規模事業所では、健診結果が紙しかない（電子データ化されていない）ため、結果を集計すること自体が困難であることが多い」「ベンチマークとして、有所見率と、その後の行動（要医療の人がその後、受療したかどうか等）を追っていくことが重要。」「就業制限の要否の判断は、労働安全衛生法第68条（病者の就業禁止）に紐づけて明確に認識する必要がある。就業規則やその他の社内規程に定めて運用されるべき事柄である。」

「就業制限の要否の判断基準は、業務内容により異なる。」が明らかとなった。

量的研究では、健診事後措置の評価指標として、Crude coverage (CC)、Effectiveness coverage(EC)を評価指標として提起した。

各疾患での受療が必要な者を Need, 各疾患での受療ありのものを、Use とし、

Crude coverage (CC)は、特定の医療サービスが必要とする人のうち、医療サービスの利用している者の割合であり、

$$\text{Crude coverage (CC)} = \text{Use} / \text{Need}$$

Effectiveness coverage (EC)は、特定の医療サービスが必要とする人のうち、医療サービスの利用しており、かつ、疾患のコントロールが良好である者の割合であり、

$$\text{EC} = \text{Effectiveness} / \text{Need}$$

を提唱して、製造業で専属の産業保健スタッフがいる事業所といない事業所で比較したところ、専属の産業保健スタッフがいる事業所の方が、高血圧の CC が有意に良好であり(aOR 1.28: 95%CI 1.07-1.54)、EC は高血圧と糖尿病で有意に良好であった(高血圧 aOR 1.41: 95%CI 1.20-1.66、糖尿病 aOR 1.53: 95%CI 1.17-2.00)。一方で脂質異常症はいずれも有意な差を認めなかった。この結果より、産業保健スタッフによる健診事後措置の介入が有効であること、また、CC、EC の評価指標が、特に実務上も利用活用可能であることが明らかとなった。

D. 考察

① 胸部 XP の有用性

胸部 XP には、3つの目的がある。1) 結核検診、2) 肺がん検診、3) 他の疾患の健診あるいは、検診である。

2016 年の結核罹患率の統計値、10 万人対 13.9 から、職域の新規結核者数は全体の 55.1% であるので、7.7 となる。今回の調査での胸部 XP 検査での職域での結核疑いとして判定された率は、6-10 (対 10 万) であるので同数は疑いで一次スクリーニングされているが、陽性的中率は、0.53 と非常に低い。これは、陽性的中率は有病率に依存するため、結核の有病率が低い結果であると考えられる。実際の肺結核の発見率は、10 万人対で実測 1.8、推定 5.3 であった。

肺結核の発見職種を見ると、医療職、介護職員が全体の 24.9%、職域では 45.1% を占める。

医療職以外で常用勤労者では、全体の 18.6%、職域では、33.8%となる。単純に推定すると、10 万人対比 2.6 となる。これらの結果からは、実測された胸部 XP による肺結核の発見率は、全衛連の対象企業が非医療機関、介護とした場合、新規患者実数と同等である点で、結核を発見する役割を果たしていると言える。

しかしながら、実際の結核統計では、新規結核罹患者の 20 歳-60 歳で職域の健康診断を契機に発見したのは 15-20%であり、4/5 は症状があり医療機関受診して発見されている。この解離については、さらなる検討が必要であると思われた。

法定項目として必要性という観点では、毎年医療・介護従事者には必須と思われるが、3/10 万以下の罹患率の発見に毎年 40 歳以上の他の職種全従業員に胸部 XP が必要かどうかについては、医療経済的検討が必要と考える。ただし、今後外国からの労働者の増加により結核の流入の可能性が高いため、この議論には新規結核罹患の動向を見極める必要がある。

肺がん検診の観点からは、期待される罹患数の約半数の発見率であり、また、5 年生存率が高い臨床病期 I 期で、発見されたのは肺がんの 50%以下であった。肺がん検診は常に、低線量 CT との比較が問題となる。低線量 CT では、初回 CT では、384/10 万と相当な高い発見率がある。しかし、CT 検診は、むしろこの高い発見率が問題であり、偽陽性並びに過剰診断の課題が大きい。しかし、低線量 CT を毎年実施していくと、偽陽性率も過剰診断の率が低下する。経年の低線量 CT で発見される肺がんの臨床病期は全て IA 期である点から、有用性が期待できる。大規模 RCT の NLCT 研究の結果では、重喫煙者（30 箱・年）55-74 歳にて胸部 XP に対して 20%の死亡率減少が認められたが、日本での CT 検診では、肺腺がんの発見率が高く、低喫煙、非喫煙、女性の死亡率減少

効果が期待されている。また、直近に結果が発表された NELSON 研究も死亡率減少効果を支持している。そもそも、低線量 CT については、偽陽性、過剰診断、被ばく、診断時の医療過誤の問題があり、社会実装については慎重な姿勢であった。しかし、発見される結節陰影の取り扱いについての検証がすすみ、この点については様々な改善が図られおり、現時点ではこれらの不利益が解消されつつある。日本での低・非喫煙者でのエビデンスは、2012 年より RCT 研究（JECs study）が on going で実施されているのでその結果が待たれるところである。低線量 CT では明かに胸部 XP より発見率が高く、死亡率減少効果も認められるため、どのような対象にどのような頻度で、実施するのか？また、利益－不利益を十分説明する shared decision making の必要性、発見された結節の正しい取り扱いを全検診機関、医療機関で実施できる体制構築が必要と考えられる。

胸部 XP と低線量 CT の他の所見の比較を行ったが、縦隔病変については、明らかに CT での発見率が高かった。ただし、その罹患率は低いため、胸部 XP の健診実施項目としての課題であるとは考えにくい。1%の頻度で検出される喫煙者における気腫性変化についても CT の方が描出しやすい点で、さらには、この画像を用いた禁煙指導をすると、より効果が認められたことから、低線量 CT を健診としても適切に導入することが労働者の利益になると考えられた。

②職域定期健康診断の検査所見と加齢および BMI 値との関連に関する検討

検査項目の分布及びその平均値は性別年齢階級別に異なる分布及び検査値変動を示し、また BMI 階級別でも異なる検査値変動を示すことが明らかになった。その主な特徴として、BMI 階級の移動がなくとも経年的な検査値変

動があること、また 40 歳以前の若年層での変動幅が大きい検査項目が多数認められたこと、が挙げられる。

健診結果の年齢別のトレンドを見てみると明らかにデータは年齢に連動して変動する。また、BMI 別の変動を検討した結果、BMI の変動は、年齢に依存し、特に、20 代、30 代での変動が大きく、40-50 代での変動はむしろ低い。従って、これらの結果からは、20 代、30 代での変動の許容値を作成して、それを指標にして保健指導を行う必要があることが明らかになった。

特に特定健康診査の対象外である 40 歳未満の若年層において、肥満群からの改善のみならず肥満群への移行を予防することを目的とした介入の必要性が高いと考えられた。その結果に基づき、40 歳未満の若年層に対する介入ポイントとしての新たな基準値（許容値）を提案した。

また、検査項目の分布及びその平均値が性別年齢階級別に異なることから、事業場の健康診断集団集計結果と比較による相対的な健康状態の評価を可能とするために、性別年齢階級別の有所見率を算出した。

特に健診の数値に影響を及ぼす BMI には、通勤手段や日常業務の活動性が重要な役割を示していることが明らかになった。

③糖尿病及び心血管疾患のリスク予測に関する研究

日本人勤労者の職域定期健康診断データにもとづいて将来、糖尿病を発症するリスクを予測するスコアを開発し、検証した。HbA1c あるいは空腹時血糖のいずれかのデータが得られれば、高い精度で糖尿病発症を予測できることが明らかとなった。

近年、若年者における肥満増加に伴い若年層における糖尿病の増加が懸念されている。職域

定期健康診断は法令上、35 歳に達しないと血糖などの血液検査がないため、それより若い年齢では高危険群かどうかの判断ができず、保健指導の対象者を決めることができない。こうした若年者にこのたび開発した非侵襲タイプのリスクスコアを適用し、その結果により、高危険群と判定された人を対象に職域での予防対策を行えば将来の糖尿病発症者を減らすことが期待される。また、血液検査が選択的に行われる 36~39 歳において、高危険群は血液検査を省略しないと判断する根拠になる。又逆に言えば、リスクの低い労働者においては、この年齢層の省略基準とする根拠となると考える。

開発した糖尿病リスクスコアは、受診者が健康診断データに基づいて糖尿病の危険度を定量的に知ることによって予防に役立てる他、集団としてリスク層化を行うことで保健指導対象者を絞り込み、保健医療資源を効率的に投入することに役立てることができるとともに、事業所全体の健康指標としての利用もできる。

脳心血管系イベントのリスクスコアの作成が完成し、その検証まで終了した。このスコアは非常に精度が高いことが明らかにされたことにより、このスコアを用いて、より効果的な保健指導へと結びつけることができることが示唆された。さらには、これらのリスクスコアは、健診結果をそのまま返却するよりも、疾病の発症リスクとして従業員や事業主にも理解しやすく、保健指導のツールとしても利用可能性を検討する価値があると思われた。また、このリスクスコアをもとに、特に過重労働に関する就業配慮をする上で一つの指標にもなるとも考える。

④一般健康診断の事後措置のあり方とその評価指標の開発に関する研究

事後措置については、その優先順位は、

1. 業務により健康影響が出ているもの、

2. 就業制限等、何らかの措置が必要であるもの、

3. 要受診レベルのもの、

4. 要保健指導レベルのもの、である。ことについてコンセンサスが得られた。

・1と2のレベル設定は、ある程度、専門家間でコンセンサスが得られる。一方で、4のレベルは、医療職の人的資源の状況により異なる。1と2のレベルについては、

収縮期血圧 180 mmHg, 拡張期血圧 110 mmHg、空腹時血糖 200 mg/dL, 随時血糖 300 mg/dL、HbA1c 10%、Hb 8 g/dL
ALT 200 mg/dL

に、大体のレベル感としての、コンセンサスが得られている。ただし、就業制限の要否の判断は、労働安全衛生法第68条(病者の就業禁止)に紐づけて明確に認識する必要があり、就業規則やその他の社内規程に定めて運用されるべき事柄である。また、就業制限の要否の判断基準は、業務内容により異なるため、一律に行うべきものではない。

今回要受診レベルのものに対する事後措置の有効性指標として、crude coverage (CC)の評価を提案した。CCとは、健診で受診が必要と判断された人が、実際に受診する割合を示している。また、Effective coverage(EC)とは、受診者のデータが目標値内に達している率を示す。

健康診断の事後措置において、産業保健専門職(産業医、保健師等)が健診事後措置に関与することにより、受診勧奨が促され、また、治療による疾患のコントロールが良好となるか否かについて検討した。所属する事業場に産業医や産業看護職といった産業保健スタッフが常勤し、日常的に産業保健サービスを提供していることが、高血圧の Crude coverage (CC)が有意に良好な効果を及ぼしていた。また、高血圧および糖尿病の Effectiveness coverage (EC)に有意に良好な効果を及ぼしていた。高血圧と

糖尿病においては、産業保健スタッフが受診勧奨の取り組みを行っていること、また、保健指導等の機会を含め受療後もフォローアップを行うことにより、疾患のコントロールも良好となっていることが考えられる。

この CC, EC を一つの指標として、産業保健活動の効果、活動評価が可能であることが示された。

E. 結論

本研究は、現行の定期健康診断について、健診を如何に有効に利用するかという視点で、エビデンスの作成を行った。その結果、胸部 XP は、肺結核の検出には、それ相応の役割を持っているが、3/10 万以下の罹患を拾い上げるために、40 歳以上の全従業員に受診を義務づけるかについては、医療経済学的な議論が必要である。肺がん検診としての一定の有用性はあるものの、CT 検診の半分程度ではあることから、肺がん検診については、任意型として低線量 CT を補完的に実施することを検討する必要がある。

年齢階層別における正常値、変化率を求めることにより健康リスクが予想される。生活習慣が健康的であるほど、また、通勤手段や日常業務を活動性の方法に変える事によって肥満、糖尿病リスクは低下することが示された。

定期健康診断で得られる情報を縦断的に用いることで、介入すべき集団を同定しやすくなるだけでなく、有所見率の変化をより強力に予測できる可能性がある。

さらに、現行の項目においても精度よく糖尿病のリスクや脳心血管系イベントのリスクが評価できることが示された。また、これらの検討は、事後措置の観点では、要保健指導レベルを明確にすることによって、より効率的な事後措置につなげられること、脳心血管リスクスコアについては、特に過重労働に対する

就業上の配慮を行う一つの根拠として用いることができると考える。また、36才-39才の罹患リスクの低いものには、血液検査を省略する一つの根拠となる。

事後措置の優先順位についてのコンセンサス形成を行い、そして、その評価指標を示したことで、今後の産業保健の効果分析、評価を可能とした。

これらの研究結果を通じて、望まれる健康診断について、以下（P13以降）に示した。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hu H, Mizoue T, et al. Development and validation of risk models to predict the 7-year risk of type 2 diabetes: The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *J Diabetes Investig.* 2018;9(5):1052-1059.

2) Hu H, Mizoue T, et al. Prediabetes and cardiovascular disease risk: A nested case-control study. *Atherosclerosis.* 2018;278:1-6.

3) Hu H, Mizoue T, et al. Cumulative Risk of Type 2 Diabetes in a Working Population: The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *J Epidemiol.* 2018;28(11):465-469.

4) Hu H, Mizoue T, et al. Low serum creatinine and risk of diabetes: The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *J Diabetes Investig.* 2019;10(5):1209-1214.

5) 立道昌幸 職域でのがん対策 産業医学レビュー 2019年1月31巻165-198

6) Hashiguchi K, Nagata T, Mori K, Nagata M, Fujino Y, Ito M. Occupational health services improve effective coverage for hypertension and diabetes mellitus at Japanese companies. *JUOEH.* 2019; 41(3):271-282.

7) Xiang M, Mizoue T, et al. Association between anthropometric indices of obesity and risk of cardiovascular disease in Japanese men. *J Occup Health.* 2020;62(1):E12098.

8) Hu H, Mizoue T, et al. Trajectories of body mass index and waist circumference before the onset of diabetes among people with prediabetes. *Clin Nutr* (印刷中)

9) Kuwahara K et al. Association of changes in commute mode with body mass index and visceral adiposity: a longitudinal study. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity.* 16:101, 2019
URL:

<https://ijbnpa.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12966-019-0870-x>

2. 学会発表

1) 桑原恵介、中川徹、山本修一郎、本多融、林剛司、溝上哲也. 通勤手段の変化と体重の変化—5年間の観察研究の結果から—. 第28回日本疫学会学術総会. 2018年2月1日

2) 桑原恵介、中川徹、山本修一郎、本多融、林剛司、溝上哲也. 通勤手段の変化と内臓脂肪の変化—5年間の観察研究の結果から—. 第29回日本疫学会学術総会. 2019年2月2日

3) 橋口 克頼、永田 智久、森 晃爾、永田 昌子、伊藤 正人. 産業保健スタッフによる介入が生活習慣病とその合併症の発症および医療費に与える影響. 第36回産業医科大学学会. 北九州. 2018年10月

- 4)山本健也、黒田玲子、大久保靖司. 職域一般健康診断結果の経年変動にかかる検討：第 92 回日本産業衛生学会（2019 年 5 月 23 日）
- 5) 永田智久, 橋口克頼, 森晃爾, 永田昌子, 藤野善久, 伊藤正人. 産業保健サービスは企業における高血圧および糖尿病の Effective Coverage を向上させる. 2019 年度日本産業衛生学会九州地方会学会, 福岡. 2019 年 7 月.
- 6) 桑原恵介, 中川徹, 山本修一郎, 本多融, 林剛司, 溝上哲也. 日本の労働者における 3 年間の生活習慣パターンと 2 型糖尿病発症との関連. 第 4 回日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会年次学術集会, 新潟, 12 月, 2019
- 7) 立道昌幸：職域でのがん検診を考える。
第 92 回日本産業衛生学会 名古屋（2019 年 5 月 24 日）
- 8) 桑原恵介, 中川徹, 山本修一郎, 本多融, 林剛司, 溝上哲也. 労働者における 3 年間の生活習慣の推移パターンと 2 型糖尿病発症：糖代謝レベル別のサブグループ解析結果. 第 30 回日本疫学会学術総会, 京都, 2 月, 2020

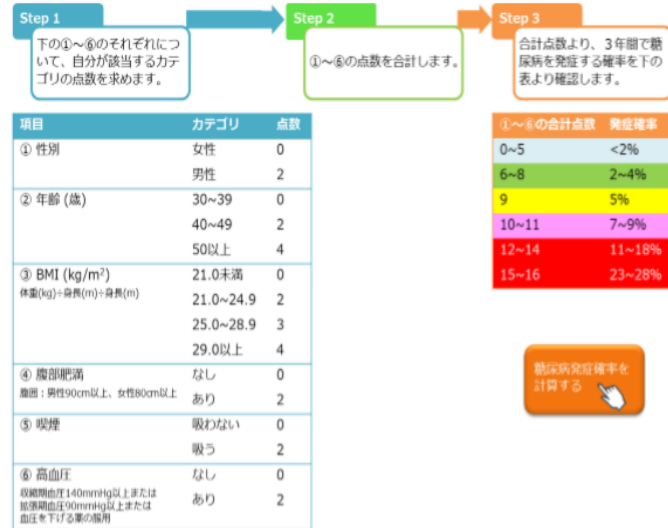
H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

望まれる健康診断の活用法と事後措置の指標の提案

1. 糖尿病リスクスコアに基づく保健指導、集団としての健康状態の評価指標、36-39 才での血液検査の一つの省略根拠の提案

血液データを用いないリスクスコア



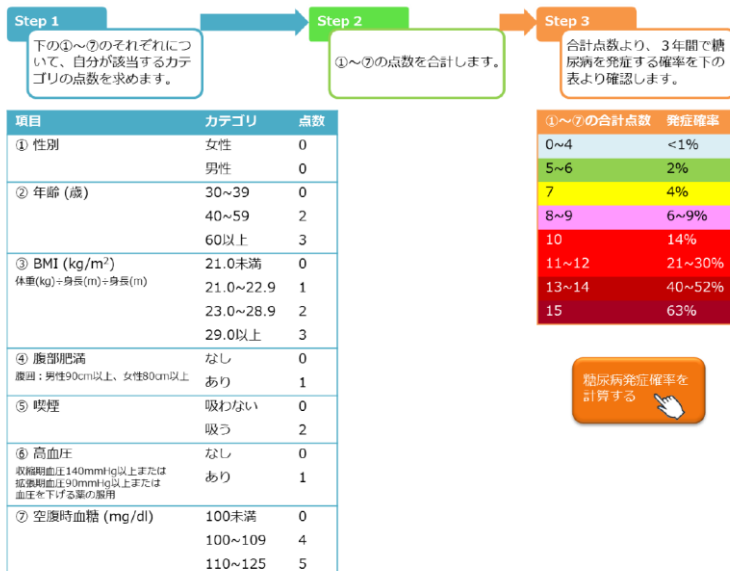
1) 40 才未満では、非侵襲型リスクスコアにより 9 点以上は保健指導実施

3 年後の糖尿病の発症率は、5 % 以上であると推定できる

2) 35 才時に空腹時血糖結果追加のリスクスコアにより、7 点以下であれば、36-39 才の血液検査は糖尿病の発症リスクは 4%以下という観点からは、省略できる一つの根拠となる。

(ただし、これらの判断は事業所単位で産業医、医師がすべきであり、あくまでも目安である。)

血液データを用いないリスクスコアに空腹時血糖を加えたモデル

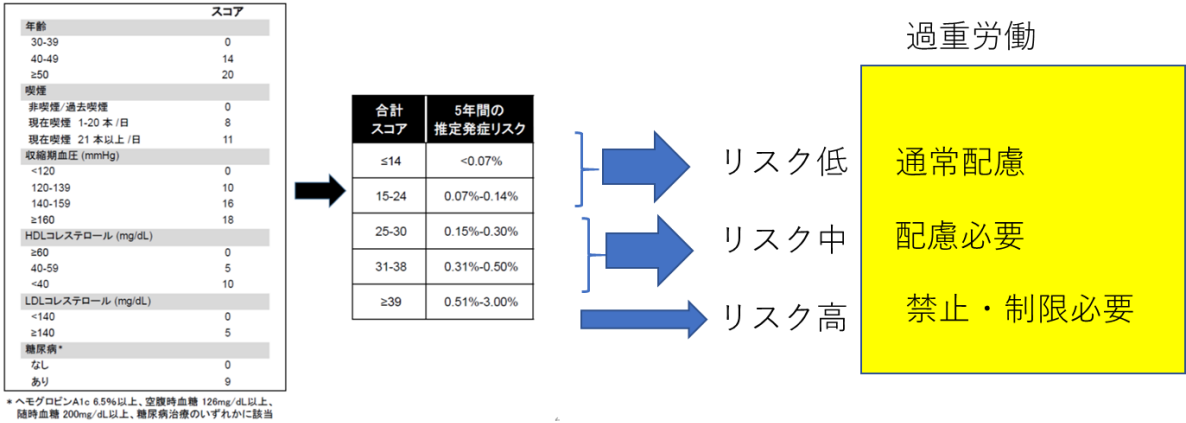


3) 40 才未満は、非侵襲性リスクスコアを用い、40 才以上は、空腹時血糖、40 才未満と 40 才以上でのリスクスコア分布を用いて、各事業所での健康状態の比較を、糖尿病リスク度を指標として評価できる。また、ポピュレーションアプローチによる健康増進活動（健康経営等）の指標となりえる。

2. 脳心血管リスクスコアによる保健指導並びに事後措置、就業上の配慮の提案

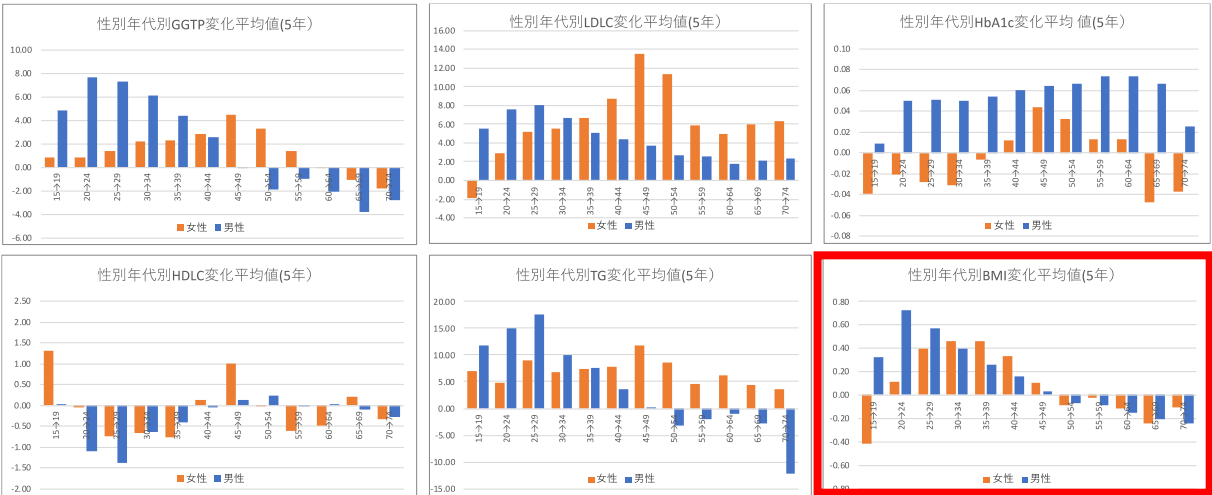
脳心血管リスクスコアを用いた就業上の配慮、リスクスコアにより5段階に5年後のリスクが予測される。1, 2は低リスク(0.14%以下)、3-4は中リスク(0.15-0.5%)、5は、ハイリスク(0.51-3.0%)とすると、これらのリスク評価は、各健康診断項目を個別に検討するよりも、例えば、過重労働に対する業務上配慮する上で、事業主に説明する根拠として各健診項目の数値より理解されやすい。(ただし、リスクは、業務により異なるためあくまで絶対的なものではなく、各事業所、労働者毎で判断されるべきものである。)

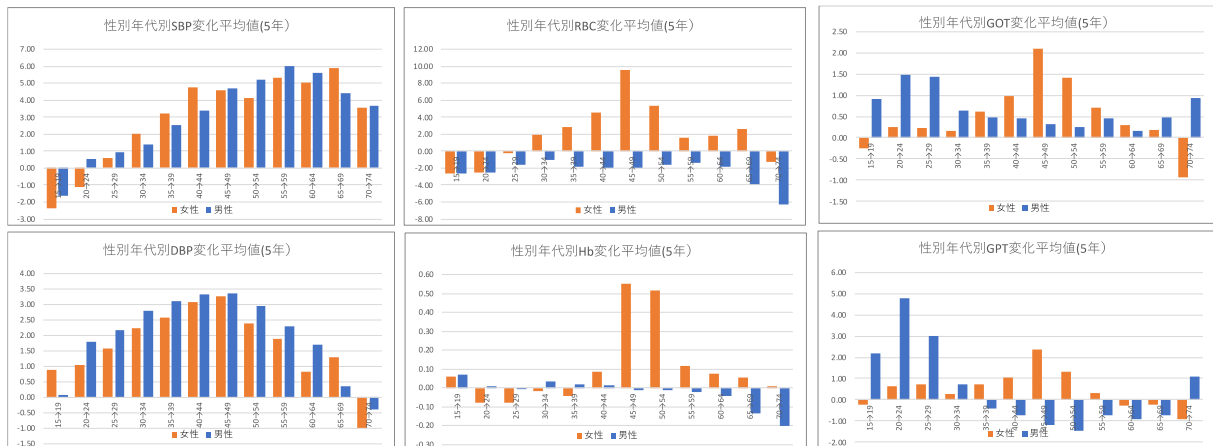
(利用例)



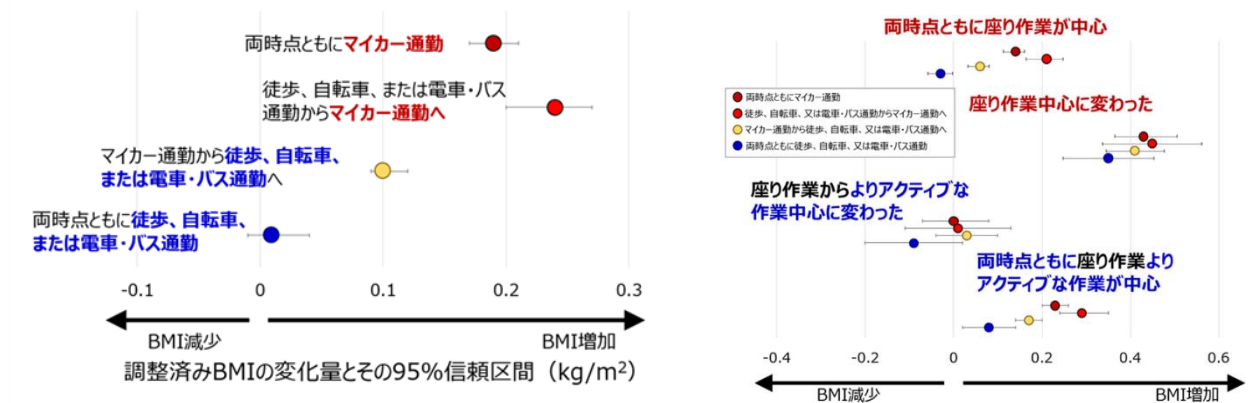
3. 健診結果からの年代別の経年変化量を示す。

BMIの経年の変動幅が最も高いのは、男性は20-30才代に女性は30才-40才代であるので、肥満予防のためには、この年齢層への経年変化を考慮し対策を講じるべきである。





その中の肥満の要因として通勤手段や業務の活動性が重要である。今後のテレワーク時の運動確保が課題となるものの、より通勤手段や業務を活動的に変えると肥満が改善できることから考慮が必要である。



4. 35 歳未満、36-39 歳の健診における血液検査削除は、その後の健診データに影響はあるか？

30—35 才、35—40 才間の省略の有無によるデータ値の変動については、省略あり、省略なし群での変化値については、省略ありの方が検査値は有意には悪化する方に変化している。ただし、ほとんどの項目においては、時間との交互作用項で有意差は認めらなかった。従って、省略の有無が検査値の悪化の原因であるかについては、断定できない。省略基準については、1 の糖尿病のリスクスコアを元に糖尿病のリスクが高い者には、省略せず積極的な保健指導による介入が必要と考える。

5. 各事業所で用いることができるベンチマークとしての健康診断による性一年代別の所見率の提示

基準値

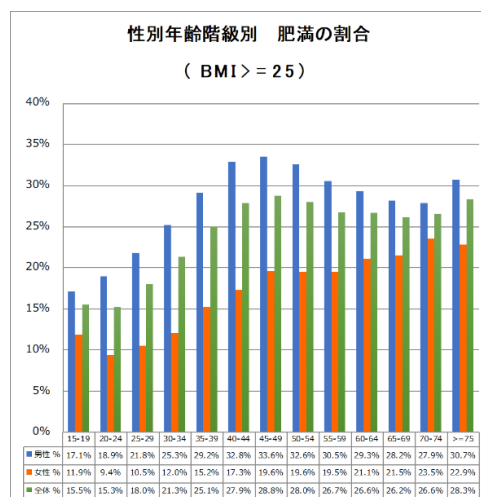
受診勧奨値（収縮期血圧（以下、SBP） $\geq 140\text{mmHg}$ 、拡張期血圧（以下、DBP） $\geq 90\text{mmHg}$ 、

血色素量（以下、Hb） ≤ 12.0 g/dl（男性）・Hb ≤ 11.0 g/dl（女性）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST または GOT） ≥ 51 U/l、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT または GPT） ≥ 51 U/l、 γ グルタミルトランスペプチダーゼ（以下、 γ -GT または GGT） ≥ 101 U/l、中性脂肪（以下、TG） ≥ 300 mg/dl、低比重リポたんぱく質（以下、LDLC） ≥ 140 mg/dl、高比重リポたんぱく質（以下、HDL） ≤ 34 mg/dl、空腹時血糖値（以下、BS） 126 mg/dl、糖化ヘモグロビン A1c（以下、HbA1c） $\geq 6.5\%$ ）、

指導勧奨値（SBP ≥ 130 mmHg、DBP ≥ 85 mmHg、Hb ≥ 13.0 g/dl（男性）・同 ≥ 12.0 g/dl（女性）、AST ≥ 31 U/l、ALT ≥ 31 U/l、GGT ≥ 51 U/l、TG ≥ 150 mg/dl、LDLC ≥ 120 mg/dl、HDL ≤ 39 mg/dl、BS ≥ 100 mg/dl、HbA1c $\geq 5.6\%$ ）

受診勧奨		男性							女性						
年代		10	20	30	40	50	60	70	10	20	30	40	50	60	70
n		3012	46354	98485	136406	99055	59067	7774	1308	25405	41413	67272	52936	27238	3287
血圧検査		6.3%	8.5%	13.0%	22.4%	33.0%	40.9%	45.5%	1.4%	1.7%	4.5%	11.4%	20.9%	29.2%	36.8%
貧血検査		0.3%	0.1%	0.2%	0.4%	1.2%	2.4%	4.3%	3.7%	4.4%	8.2%	13.4%	4.2%	1.5%	3.3%
肝機能検査		6.3%	8.9%	13.8%	16.2%	15.2%	12.3%	8.1%	0.8%	1.2%	1.9%	2.6%	4.5%	3.9%	3.3%
脂質検査		5.7%	14.0%	28.6%	37.8%	37.4%	32.2%	26.9%	5.5%	6.6%	11.3%	19.8%	38.5%	40.4%	36.1%
聴力 1 K		1.5%	1.1%	1.4%	2.3%	5.2%	13.2%	29.1%	1.5%	1.0%	1.5%	2.1%	4.8%	10.9%	27.8%
聴力 4 K		1.0%	1.3%	3.6%	9.2%	23.8%	47.8%	68.7%	0.7%	0.7%	1.1%	1.7%	4.6%	13.2%	33.3%
尿糖		0.3%	0.5%	1.1%	2.6%	4.7%	6.4%	6.9%	0.4%	0.3%	0.5%	0.7%	0.9%	1.3%	1.4%
尿蛋白		2.9%	1.9%	1.9%	2.5%	3.3%	4.2%	4.5%	4.1%	2.7%	1.9%	2.0%	1.5%	1.8%	2.0%
糖質検査	n	2353	50328	111059	144878	113854	67898	10171	1114	27503	48670	76978	59148	31475	5463
	血糖	0.9%	1.5%	2.6%	5.3%	10.7%	15.2%	15.3%	1.7%	1.5%	1.5%	2.0%	3.9%	6.3%	8.2%
	n	3869	61487	128496	170161	131796	83412	14305	1717	32858	54960	91627	73372	41457	7453
	HbA1c	0.2%	0.4%	1.5%	4.5%	8.9%	12.3%	13.4%	0.1%	0.2%	0.6%	1.5%	3.6%	6.4%	8.0%
	n	1638	35432	84485	116958	92336	54108	8663	759	18193	37295	62480	47197	25140	4739
両方		0.7%	1.6%	3.2%	6.6%	13.2%	19.1%	19.6%	1.6%	1.8%	1.7%	2.5%	5.4%	9.2%	11.1%

保健指導勧奨		男性							女性						
年代		10	20	30	40	50	60	70	10	20	30	40	50	60	70
血圧検査		20.8%	22.8%	28.1%	39.6%	52.5%	61.9%	65.9%	6.1%	5.3%	10.0%	21.4%	35.8%	47.2%	55.8%
貧血検査		0.9%	0.7%	1.1%	2.2%	5.3%	9.5%	16.8%	12.2%	13.9%	20.0%	25.9%	11.6%	9.7%	16.2%
肝機能検査		17.3%	23.5%	35.6%	42.9%	43.4%	39.2%	32.8%	3.5%	3.9%	6.5%	9.2%	16.8%	17.6%	16.8%
脂質検査		23.2%	37.3%	57.5%	68.5%	69.4%	66.1%	61.3%	20.8%	20.7%	30.0%	44.2%	67.1%	70.6%	67.6%
糖質検査	血糖	11.0%	11.8%	16.3%	26.2%	41.0%	50.4%	50.4%	9.6%	8.4%	8.1%	12.0%	21.1%	31.7%	34.9%
	HbA1c	6.1%	7.4%	17.0%	30.6%	44.7%	55.7%	61.6%	7.9%	7.3%	12.8%	23.1%	42.1%	56.6%	64.7%
	両方	14.3%	16.7%	26.6%	41.6%	58.3%	69.4%	73.1%	18.1%	14.2%	18.1%	28.6%	49.1%	63.8%	70.0%



6. 若年齢層における経年変化からの許容値を示す。

受診勧奨値＝40 歳にて、受診勧奨レベルに達する値

指導勧奨値＝40 歳にて、指導勧奨レベルに達する値

項目		受診勧奨値				指導勧奨値			
		男性		女性		男性		女性	
	年齢	30	35	30	35	30	35	30	35
SBP		136	138	136	137	126	128	126	127
DBP		84	87	85	87	79	82	80	82
GOT		49	50	50	50	29	30	30	30
GPT		49	50	50	50	29	30	30	30
GGT		89	95	97	99	39	45	47	49
HDLc		34	34	35	34	39	39	40	39
LDLC		127	134	128	133	107	114	108	113
TG		280	292	288	292	130	142	138	142
HbA1c		6.4	6.4	6.5	6.5	5.5	5.5	5.6	5.6

7. 事後措置の優先度

健診事後措置を行うべき優先順位は、

1. 業務により健康影響が出ているもの、
2. 就業制限等、何らかの措置が必要であるもの、
3. 要受診レベルのもの、
4. 要保健指導レベルのもの、

として、産業現場で実施されるべきである。

就業制限としての、レベル感として、(過去のコンセンサス調査での)収縮期血圧 180 mmHg, 拡張期血圧 110 mmHg、空腹時血糖 200 mg/dL、随時血糖 300 mg/dL、HbA1c 10%、Hb 8 g/dL、ALT 200 mg/dL、産業医専門家のコンセンサスが得られた。

8. 事後措置（要受診レベル）の指標として、Crude coverage と Effectiveness coverage の提案

各疾患での受療が必要な者を Need, 各疾患での受療ありのものを、Use とし、

Crude coverage (CC)は、特定の医療サービスを必要とする人のうち、医療サービスの利用している者の割合であり、

Crude coverage (CC) = Use / Need

Effectiveness coverage (EC)は、特定の医療サービスを必要とする人のうち、医療サービスの利用しており、かつ、疾患のコントロールが良好である者の割合であり、

EC = Effectiveness / Need

この CC%、EC%が産業保健活動としての事後措置の評価として用いることができる。

$$CC = \text{Use} / \text{Need}$$

$$EC = CC \times \text{Quality}$$



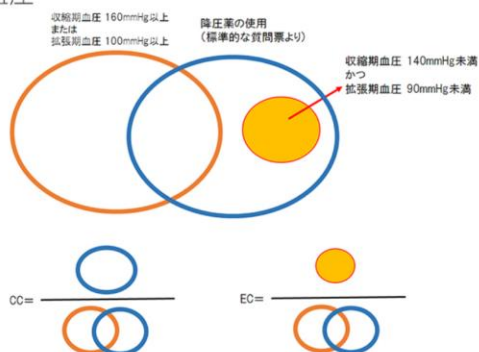
健康便益獲得者

$$\text{Quality} = \text{健康便益獲得者} / \text{Use}$$

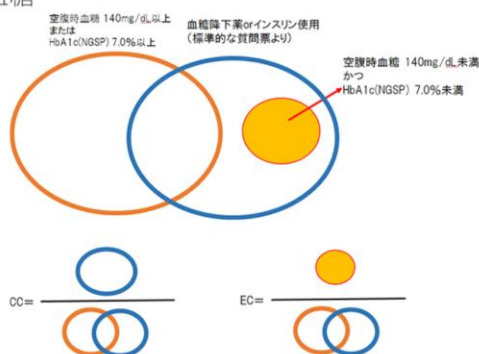
$$EC = \frac{\text{Use}}{\text{Need}} \times \frac{\text{健康便益獲得者}}{\text{Use}}$$

$$= \text{健康便益獲得者} / \text{need}$$

血圧

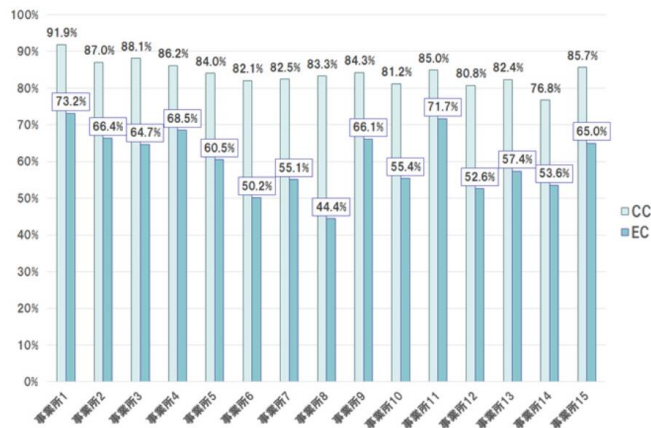


血糖



CC、EC の基準を使うことで、企業間や事業所間での評価を比較することが可能になる。図は血圧の CC、EC を事業所間比較したものの具体例です。CC と EC はいずれも高い方が良好な指標であるため、良好な事業所ではどのような取り組みをしているかを検証し、良好事例を他事業所に水平展開する、という取り組みを進めることが推奨される。

血圧のCC, ECの事業所間比較



9. 胸部 X-P の有用性

胸部 X-P は肺結核検診としては、発見すべき肺結核は発見できていると考える。
 肺がん検診としては、1/4 の早期がんの発見率であることから、ある程度の肺がん検診の役割を果たしている。一方で、肺がん検診としては低線量 CT 検診が倍以上の効果が期待できる。偽陽性、過剰診断の問題を検討し、労働者の肺がん死予防のために任意型の検診として、補完的な導入を検討する時期にきている。

任意型低線量 CT 検診導入の例（導入には十分な利益—不利益の説明が必須）

50 歳以上の 喫煙者

毎年の CT 検診が望まれる

適切な結節の取り扱い（肺がん CT 検診ガイドライン遵守）

CT 検診時には、必ず禁煙指導を行うことを欠かさない

CT 画像の気腫性変化の所見を見せながらの禁煙指導は、効果が期待できる

50 歳以上、非喫煙者、禁煙 10 年以上への介入

50 歳からの 5 歳間隔毎の年齢の低線量 CT 検診を考慮

適切な結節の取り扱い（肺がん CT 検診ガイドライン遵守）

II. 分担研究報告書

労災疾病臨床研究事業費補助金

分担研究報告書

1. 胸部 XP 有用性評価に関する研究

研究分担者 立道 昌幸 東海大学医学部基盤診療学衛生学公衆衛生学 教授

研究分担者 古屋 博行 東海大学医学部基盤診療学衛生学公衆衛生学 准教授

研究要旨

職域における胸部レントゲン（XP）検査には3つの役割がある。一つは結核検診として、二つめ肺がん検診として、三つめはその他、心臓を含めた胸部疾患の検診、あるいは健診である。本研究は、約1000万人の労働者の胸部XPの結果並びに精査結果を収集し、1）それぞれの発見率を算出し、2）低線量CT検診との比較、3）結核、肺がん新規罹患統計、年齢一性分布からの期待罹患率との比較を行い、有用性を検討した。結核については、発見率は1.8-5.3/10万であった。全国統計データから職域での新規罹患率7.6/10万、期待罹患率は9.1/10万であった。肺がんの発見率は、9.1-24.7/10万で、期待罹患率41.0/10万であった。臨床病期まで追えた例でのI期は45.9%であった。一方で、CT検診では、初回の発見率は384/10万それ以降77.4/10万であり、初回以降の発見された肺がんの臨床病期は全てIAであった。結核、肺がん以外の発見率の検討、肺気腫、非結核性抗酸菌症、縦隔腫瘍、サルコイドーシス、肺線維症、大動脈瘤、間質性肺炎等が発見されていたが、いずれも、0.4/10万と頻度が少なかった。結核検診では、職域での結核の1/5-1/2を発見する役割があること。肺がん検診では、約半数を発見する役割があり、かつ、その半数については臨床病期IAであること、他の疾患については、発見頻度は低いことから、胸部XPの定期健康診断での役割は、肺結核と肺がん検診が重要である。肺結核については罹患率の低下による費用対効果の問題、肺がんについては、労働者の高齢化により肺がんの罹患率が高くなることから、別途低線量CTの役割が検討される必要があると

研究協力者：

只野 祐 全国労働衛生団体連合会・専務理事

中川 徹 日立健康管理センタ・副センタ長

本多 融 日立健康管理センタ

渡辺祐哉 日立健康管理センタ

林剛司 日立健康管理センタ

深井 航太 東海大学医学部基盤診療学衛生学公衆衛生学 講師

A. 研究目的

職域における法定健診における胸部レントゲン（XP）検査の必要性についてはこれまでも

多くの議論があった。職域における胸部レントゲンには3つの役割がある。一つは結核検診として、二つめ肺癌検診として、三つめはその他

の心臓を含めた胸部疾患の検診、あるいは健診である。

胸部 XP については、基本的に検診 screening の役割があるため、基本的には発見精度で議論される必要がある。これらの早期発見の検査としての有用性については、基本的には、検査前確率すなわち、有病率に依存するため、その都度の時代背景において議論される結果となる。

結核の罹患率が低下していることと逆に、職域での就業年齢人口が高齢化している現状では、肺癌の有病率が増加しており、胸部 XP 検査に対しては、肺がん検診に対する有用性が期待される。

また、胸部 XP は臨床的には非常に情報量が多く、臨床現場では、不可欠な診断手段である。

本研究では、職域の定期健康診断の胸部 XP の役割について、特に疾患発見率の記述疫学を実施した。

B. 研究方法

1) 全国労働衛生団体連合会(全衛連)加盟 121 施設に対して、2016 年に実施された定期健康診断における胸部 XP における結核、肺がん、他の所見に関する所見率、精査率、要精検受診者数、結核診断数、肺癌診断数、肺癌の病理組織型、臨床病期(ステージ)の追跡調査を実施した。

結核発見率を比較することを目的に、結核研究所疫学情報センターから、2016 年の新規罹患、肺がんについては、2015 年の国立がん研究センターの性、年齢別罹患率から、当研究対象者の年齢一性分布による期待罹患率を算出して比較した。

また、日立健康管理センタにおいて実施されてきた、低線量 CT 検診結果との比較を行った。

(倫理面での配慮)

本研究で収集する各種データは、既存資料からの集計値のみを用いるため、原則として「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の適用とはならない。本研究は、東海大学臨床研究倫理委員会、株式会社日立製作所病院統括本部倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C. 結果

1) 肺結核の検討

全衛連加盟の 121 施設中 88 施設 (72.7%) の協力を得た。全数は、8669403 件 (男性、5565278 件、3104125 件) であった。

結果を表 1 に示した。所見の得られた男性 5461011 件中、所見率は 9.1%、要再検は 0.6%。要経過観察は 4.0%、精査必要率 1.1%、結核の疑い率は 0.007% であった。女性では、3133665 件中、所見率は 6.7%、要再検は 0.49%。要経過観察は 2.8%、精査必要率 0.9%、結核の疑い率は 0.006% であった。

精密後までフォローできている健診機関は、44 施設であり、44 施設だけの集計結果を表 2 に示した。

その中で、結核判定者数は、男性 59 件、女性 29 件でそれぞれ胸部 XP 受診者の 0.002-0.028%、0.0016-0.023% であった。また、肺癌の 40 歳以上で判定者数は、男性で 255 件、女性 113 件で発見率は男性で 0.015-0.212%、女性で 0.010-0.157% であった。

結核の発見率は精検把握率が、34.9% の中で結核の発見率 (対 10 万人) は、1.8 (95%CI=1.5-2.2) であったため、推定の発見率は、5.3 (95%CI=4.6-5.9) であった。2016 年の職域での新規結核罹患率は 7.9、年齢一性分布からの推定罹患率は 9.1 (95%=8.2-9.9) であった。

2) 肺がんの検討

全衛連加盟の 121 機関中肺癌の確定診断ま

で、追跡できた施設は、45 機関 (37.2%) の協力を得た。全数は、4783109 件 (男性、3006080 件、1777049 件) であった。また、組織型、臨床病期まで、追跡できた施設は、38 機関であった。

結果を表 1 に示した。要精査件数は、男性 32750 件 (1.09%)、女性 16537 件 (0.93%)、であり、その中で、実際の精検を受診した件数は、男性 10972 件 (33.5%)、女性 5383 件 (32.55%)、合計 16355 件 (33.2%) であった。これらの件数から単純計算として、肺癌の発見数 (発見率 = 肺癌発見数 / 受診数) は、男性 293 件 (0.0010%)、女性 118 件 (0.007%)、合計 411 件 (0.009%) であった。

さらに、組織型についてまで追跡しえた機関は、38 機関であり、3688395 件であった。結果を表 2 に示した。14137 例 (37.1%) が要精検まで追跡可能で、334 例の肺癌が発見された。その中で、組織型まで追跡できた 165 例では、腺癌がもっとも多く 123 件 (74.5%)、扁平上皮癌 29 件 (17.6%)、小細胞癌 5 件 (3.0%)、大細胞癌 1 件 (0.6%) であった。

さらに臨床病期まで、追跡できた 157 件の結果を表 3 に示した。I 期は 72 例 (45.9%)、II 期は 21 例 (13.4%)、III 期は 32 例 (20.4%)、IV 期は 32 例 (20.4%) であった。

日立健康管理センタでの 10 年間の CT 検診の状況と組織型と病期を表 4、図 1 に示した。初回の検診も含めると I 期は 91 例中 85 例 (93.4%)、II 期は、5 例 (5.5%)、III 期は 1 例 (1.1%) であった。初回以降、回数を重ねると、新たな肺癌発見率は、0.03-0.05% (図 1) であり、発見された肺癌の病期は、全てが IA 期であった。

表 6. に、2010-2016 年の肺癌死亡の年齢、組織型、CT 検診の有無を示した。14 例中、小細胞癌は 6 例 (57.1%) と最も多く、6 例全員が元喫煙、現喫煙者であった。肺腺癌は 4 例

(28.6%) で、CT 検診受診者の中での死亡は 1 例のみであった。

低線量 CT の有用性について、2011 年大規模 RCT 研究である NLCT 研究にて 20% の死亡率減少効果が報告され、アメリカの USPSTF は、低線量 CT 検診について NLST 研究結果に基づいて推奨する方向性を示した。そのため、2011 年以降の RCT 等の結果や review を文献的に検討して、望まれる低線量 CT のあり方について検討した。

3) 結核、肺がん以外の疾患

胸部 XP と低線量 CT 検査の有所率、発見率の割合 (2009-2018) と発見率の比 = 低線量 CT での発見率 / 胸部 XP での発見率の比を表 7 に示した。また、全衛連の胸部 XP での結核、肺癌以外に精密検査必要と判断された率は、全年齢にて男性で 1.5%、女性で 1.6%、40 歳以上で、それぞれ 2.3、2.5% であった。CT との比較では、縦隔腫瘍、胸腺腫瘍は、20-40 倍 CT の方が発見率は高く、気腫性変化についても 10 倍以上高かった。また、CT 画像を用いての禁煙指導は、効果が期待された。

D. 考察

2016 年職域で実施されている胸部レントゲンでの結核、肺癌、その他の疾患の発見率、陽性的中率、組織型、臨床病期の検討を行い、政府統計値からの期待罹患率との比較を行った。

結核罹患率の統計 (2016) と比較してみると、10 万人対 13.9 (7.2-22.0) (0.007-0.022%) となり、職域からは 55.1% であるので、7.7 となる。今回の調査での胸部 XP 検査での職域での結核疑いとして検出された率は、6-10 (対 10 万) であるので同数は疑いで検出されているが、しかし、陽性的中率は、0.53 と非常に低い。これは、陽性的中率は有病率に依存するため、有病率が低い結果であると考えられる。実際の肺

結核の発見率は、10 万人対で実測 1.8、推定 5.3 であった。

肺結核の発見職種を見ると、医療職、介護職員が全体の 24.9%、職域では 45.1%である。医療職以外で常用勤労者では、全体の 18.6%、職域では、33.8%となる。単純に推定すると、10 万人対比 2.6 となる。これらの結果からは、胸部 XP は肺結核を発見する役割を果たしていると言える。

しかしながら、実際の結核統計では、新規結核罹患者の 20 歳-60 歳で健康診断を契機に発見したのは 15-20%であり、4/5 は症状があり医療機関受診して発見されている。この解離については、さらなる検討が必要であると思われる。

肺癌については、胸部 XP の発見率であるが、精検受診まで追えている率は 37.1%で、334 件の肺癌が発見されているので、全て受診したと仮定すると、 $311/0.371=838$ 例の肺癌が発見されたと推定される。そのため、胸部レントゲン全数から見ると、期待罹患率 40.1 に対して 24.4 の発見率と推測される。また、陽性的中率については、2.36%であるので、これまでの精度管理指標とほぼ同程度であった。

組織型では、2002 年の肺癌登録のデータからは、腺癌 57.5%、扁平上皮癌 26.1%、小細胞癌 9.3%、大細胞癌 3%（*Thrac oncol*,2010,1369-1375）と比較して、腺癌が発見される例数が多いが、扁平上皮癌が中枢性であり、肺腺癌が末梢性であることを考えれば、合致する所見である。

また、胸部レントゲンで発見される肺癌のステージ分類を見ると I 期で 45.9%に対して、CT 検診では、初回も含めると 93.4%が I 期であり、その後繰り返しの検診では、100%が IA 期である点で、胸部レントゲンは、ほとんど毎年の受検であるため、I 期の発見率は、CT の半分程度であることが推測できる。この結果は、

直近の名和、中川らが胸部レントゲンに対して、CT 検診での死亡率が半減することを報告した(*Jpn J Clin Oncol*. 2019 Feb 1;49(2):130-136)結果と一致する結果であった。

一方で、胸部レントゲン検査では、肺癌の早期癌の発見率が CT 検診に比して、半減するものの、これまでの研究結果から、検診未受診に比べ胸部レントゲン受診者の死亡率減少効果が確認されている点から、胸部レントゲンでの肺癌の死亡率減少効果が期待される点では、法定健診としての項目として意義はないとはいきれない。しかし一方で、低線量肺癌 CT では、早期がんの発見率が確認され、また、RCT でも死亡率減少効果が確認されていることから、さらに個別の肺癌死のリスク軽減を考えれば、低線量肺癌 CT 検診の実施を考慮する必要がある。

但し、小細胞癌については、CT 検診での発見率も低く、2010-2016 年の肺癌死亡での組織型においては、8/14 (57.1%) が小細胞癌であることから、CT 検診でも、小細胞癌の死亡率を減少させることは困難と思われ、また全てが現喫煙者か元喫煙者であることから、禁煙対策を如何に早期に進めるかが必要と思われた。

一方で、肺腺癌での死亡は 4 例であったが、1 例を除き CT 検診未受診者であったことから、腺癌に対する検診の有用性が考えられる。

大規模 RCT の NLCT 研究の結果では、重喫煙者 (30 箱・年) 55-74 歳にて胸部 XP 死亡率 20%が認められたが、日本での CT 検診では、肺腺がんの発見率が高く、低喫煙、非喫煙、女性の死亡率減少効果が期待されている。また、直近に結果が発表された NELSON 研究も死亡率減少効果を支持している。しかし、そもそも、低線量 CT については、偽陽性、過剰診断、被ばく、診断時の医療過誤の問題があり、社会実装については慎重な姿勢であった。特に、発見される結節陰影の取り扱いについて、この点に

については様々な改善が図られおり、現時点ではこれらの不利益が解消されつつある。日本でのエビデンスは、2012 年より RCT 研究 (JECS study) on going で実施されているのでその結果が待たれるところである。

その他の疾患の所見

また、全衛連の胸部 XP で発見された、肺結核、肺癌以外の治療、経過観察が必要な所見を有する者が 40 歳以上ではトータルすると 2.3% -2.5% 存在する可能性あった。

低線量 CT との比較では、胸腺腫瘍、縦隔腫瘍、気腫性のう胞については、それぞれ、発見率は、43.5、22.0、12.4 倍と顕著に低線量 CT での発見率が高かった。解剖学的位置関係からすると縦隔は心陰影と重なるため、当然の結果であると考えられた。ただし、胸腺腫瘍、縦隔腫瘍の発見率は、それぞれお 0.4、1.0 (対 10 万人) と低かった。

気腫性のう胞については、COPD への進行を予防するため喫煙者への禁煙へのモチベーションになるかどうかを検討した結果、禁煙率の上昇を認めた。気腫性のう胞は、受検者の 1% 程度の高い発見率であり、COPD は喫煙者にとって重要な疾患であるため、この気腫性のう胞の状態を示すことによって本人にリスクを認知させるために、有用であると考えられた。

E: 結論

職域における胸部 XP については、肺結核健診としては、今回調査の発見率の観点から実新規罹患数に相当する発見率である点から、その有効性はあると考えられるが、実際の発見契機が症状があった医療機関が 4/5 以上である点から、この解離についてはさらに検討を要した。しかしながら、医療従事者、介護従事者における毎年の胸部 XP については、実施の根拠となるが、業種によれば相当低い罹患率であること

から、職域全員に胸部 XP を実施するには、費用対効果を考慮した検討が必要と思われた。

肺がん検診については、期待される肺がん数の約 50% は検出しており、その 50% は早期がん I 期である。このため、未実施に比しては肺がん検診としての有用性は否定できない。しかしながら、低線量 CT では明かに胸部 XP より発見率が高く、死亡率減少効果も認められるため、どのような対象にどのような頻度で、実施するのか？ また、利益－不利益を十分説明する shared decision making の必要性、発見された結節の正しい取り扱いを全検診機関、医療機関で実施できる体制構築が必要と考えられる。

胸部 XP と低線量 CT の他の所見の比較を行ったが、縦隔病変については、明らかに CT での発見率が高かった。但し、その罹患率は低いため、胸部 XP の健診実施項目としての課題であるとは考えにくい。しかしながら、1% の頻度で検出される喫煙者における気腫性変化についても CT の方が描出しやすい点で、さらには、この画像を用いた禁煙指導をすると、より効果が認められたことから、LDCT を適切に導入することが労働者の利益になると考えられた。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 胸部レントゲン結果						
	全年齢			40歳以上		
	男性	女性	合計	男性	女性	合計
受診者	5,461,011	3,133,665	8,594,676	3,192,508	1,854,750	5,047,258
有所見者数	498,351	210,339	708,690	376,010	159,435	535,445
有所見率	9.1%	6.7%	8.2%	11.8%	8.6%	10.6%
再検者数	32,823	15,372	48,195	26,660	14,435	41,095
再検率	0.60%	0.49%	0.56%	0.84%	0.78%	0.81%
要精査数	58,130	27,016	85,146	48,490	25,912	74,402
要精査率	1.10%	0.86%	0.99%	1.50%	1.4%	1.47%
結核疑い者数	374	176	550	317	125	442
結核疑い率/10万人	6.8	5.6	6.4	9.9	6.7	8.8
95% confidence interval	6.2-7.5	4.8-6.5	5.8-6.9	8.8-11.0	5.5-7.9	7.9-9.6

表2 結核診断まで追跡しえた健診機関での結果						
	全年齢			40歳以上		
	男性	女性	合計	男性	女性	合計
受診者	2,991,434	1,773,551	4,764,985	1,757,142	1,048,646	2,805,788
要精査数	31,891	16,071	47,962	26,339	16,827	43,166
要精査率	1.07%	0.91%	1.0%	1.50%	1.60%	1.54%
精検受診者数	10,460	6,274	16,734	7,309	4,880	12,189
精検受診率	32.8%	39.0%	34.9%	27.7%	29.0%	28.2%
結核診断者数	59	29	88	36	17	53
陽性的中率	0.56%	0.46%	0.53%	0.49%	0.35%	0.43%
結核発見率(対10万人)	2.0	1.6	1.8	2.0	1.6	1.9
95% confidence interval	1.5-2.5	1.0-2.2	1.5-2.2	1.4-2.7	0.8-2.4	1.4-2.4
推定結核発見率(対10万人)*	6.0	4.2	5.3	7.4	5.6	6.7
95% confidence interval	5.1-6.9	3.2-5.2	4.6-5.9	6.1-8.7	4.1-7.0	5.7-7.7
他疾患の発見者数	3,246	2,050	5,296	2,719	1,825	4,544
他疾患の発見率	0.11%	0.12%	0.11%	0.15%	0.17%	0.16%
* 推定発見者率＝発見率/精検受診率						

表3. 2016年度新規結核患者内訳

	Number	%
看護師・保健師	940	12.6%
医師	169	2.3%
その他医療職・介護職	750	10.0%
接客業等	206	2.8%
教員・保育士	74	1.0%
上記以外の常用勤労者	1392	18.6%
上記以外の臨時雇、日雇	359	4.8%
上記以外の自営業・自由業	230	3.1%
家事従事者	144	1.9%
	4264	57.0%
無職・その他	2088	27.9%
乳幼児	343	4.6%
保育園、幼稚園児・小中学生	243	3.2%
高校生以上の生徒学生等	410	5.5%
不明	129	1.7%
総数	7,477	100.0%

表4. 胸部レントゲン検査と低線量CT検査の肺がん発見の比較							
		胸部レントゲン			低線量CT		
		男性	女性	合計	初回検診	2回目以降	合計
受診者		2,295,702	1,392,693	3,688,395	15,525	40,045	55,570
要精査数		25,442	12,704	38,146	1,118	441	1,559
要精査率		1.11%	0.91%	1.03%	7.20%	1.10%	2.81%
精検受診者数		8849	5288	14,137			
精検受診率		34.8%	41.6%	37.1%			
肺がん発見者数		234	100	334	60	31	91
陽性的中率		2.64%	1.89%	2.36%	5.4%	7.0%	5.8%
肺がん発見率(対10万人)		10.2	7.2	9.1			
推定結核発見率(対10万人)*		29.3	17.3	24.4	386.5	77.4	163.8
95% confidence interval		27.1-31.5	15.1-19.4	22.8-26.0	287.4-485.6	49.3-105.5	130.0-197.7
臨床病期	I			72	54	31	85
	II			21	5	0	5
	III			32	1	0	1
	IV			32	0	0	0
	転移がん			7	0	0	0
	不明			170	0	0	0
	合計			334	60	31	91
病理	腺がん	83	40	123	57	28	85
	扁平上皮がん	23	6	29	0	2	2
	小細胞がん	5	0	5	0	1	1
	大細胞がん	1	0	1	2	0	2
	転移性がん	3	4	7	0	0	0
	カルチノイド			0	1	0	1
	不明	133	86	169	0	0	0
合計				334	60	31	91

* 推定発見者率＝発見率/精検受診率

図 1

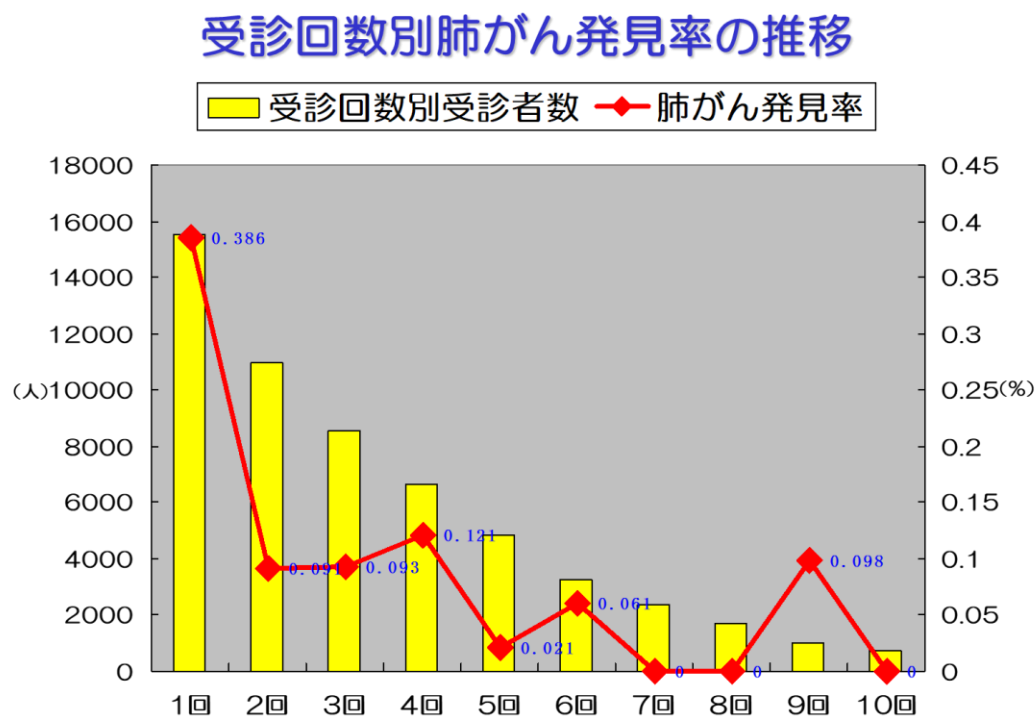


表5 単純X線検査（胸部XP）と低線量CT（LDCT）検査の有所見割合（2009-2018）

	胸部XP		LDCT		Ratio = LDCT/胸部XP
	人数(人)	割合(%)	人数(人)	割合(%)	
肺結核の疑い	18	0.007%	13	0.025%	3.6
肺野異常陰影(肺がん疑い)	527	0.209%	220	0.426%	2.0
甲状腺・縦隔の異常	97	0.038%	69	0.134%	3.5
びまん性肺野陰影	254	0.101%	119	0.230%	2.3
肺門の異常陰影	35	0.014%	26	0.050%	3.6
甲状腺腫	15	0.006%	15	0.029%	4.9
甲状腺癌	1	0.0004%	2	0.004%	9.8
サルコイドーシス	4	0.002%	ND		
胸腺腫瘍	1	0.0004%	9	0.017%	43.5
縦隔腫瘍	2	0.001%	9	0.017%	22.0
気腫性のう胞	2512	0.995%	6376	12.344%	12.4
総受診者数	252,452		51,651		

表6 NLST以降のRCT結果

NO	Name	発行年	LDCT Vs.	国	n	年齢	男性 (%)	喫煙歴	Pack-year	肺がん死亡率RR	全死因	副作用
	NLST	2011	CXR	USA	53454	61	59	48.2	48	0.85 (0.75-0.96)	0.94 (0.88-1.00)	1.30 (0.84-2.04)
1	MILD	2012	No screening	Italy	4099	66.3	66.3	77.5	39	0.73 (0.47-1.12)	0.94 (0.73-1.20)	NR
2	DANTE	2015	No screening	Italy	2472	64	100	56.9	45	1.01 (0.70-1.444)	0.96 (0.79-1.16)	NR
3	DLCST	2015	No screening	Denmai	4104	57.9	55.2	76.1	36.4	1.05 (0.66-1.60)	1.01 (0.82-1.25)	LDCT; 4/49
4	LUSI	2015	No screening	German	4052	58	64.7	61.9	36	0.72 (0.45-1.16)	NR	NR
										Female 0.31 (0.10-0.94)		
5	ITALUNG	2017	No screening	Italy	3206	60.9	64.6	64.8	40	0.71 (0.48-1.04)	0.84 (0.69-1.03)	NR
6	Yang	2018	No screening	China	6717	59.8	46.8	21.5	12.8	0.18 (0.01-3.72)	NR	NR
7	NELSON	2020	No screening	Netherl	13195	58	83.6	55.4	38	0.76 (0.61-0.94)	1.01 (0.92-1.11)	NR

Hung et al BMC pulmonary Medicine 2019 19: 126 より改変

表7. 2010～2016年肺がん死亡症例（14名）の内訳

性別	喫煙状況	年齢	CT受診	診断名
男性	元喫煙者	58	あり	肺がん（小細胞がん疑い）
男性	現喫煙者	63	あり	肺小細胞がん
男性	現喫煙者	59	なし	肺小細胞がん
男性	現喫煙者	42	なし	肺がん（組織型不明）
男性	元喫煙者	58	あり	肺小細胞がん
男性	元喫煙者	59	あり	肺小細胞がん
男性	現喫煙者	63	あり	肺扁平上皮がん
男性	元喫煙者	58	なし	肺がん（組織型不明）
男性	現喫煙者	58	あり	肺腺がん
男性	現喫煙者	44	なし	非小細胞肺がん
男性	非喫煙者	56	なし	肺腺がん
女性	非喫煙者	46	なし	肺腺がん
男性	元喫煙者	39	なし	肺腺がん
男性	現喫煙者	61	なし	肺小細胞がん

表 8. 他の所見（全年齢）

全年齢			
男性全年齢	報告数	女性全年齢	報告数
肺気腫	12	非結核性抗酸菌症	18
非結核性抗酸菌症	12	肺炎	13
肺炎	11	縦隔腫瘍	11
気胸	11	肺嚢胞	9
気管支炎	10	気胸	9
嚢胞	10	炎症性肺疾患	6
結節影	10	肺気腫	5
縦隔腫瘍	8	肺線維症	5
慢性気管支炎	7	結節影	5
炎症性所見	6	サルコイドーシス	5

サルコイドーシス	6	良性腫瘍	5
良性腫瘍	6	気管支炎	4
肺線維症	5	慢性気管支炎	4
スリガラス様陰影	5	間質性肺炎	4
間質性肺炎	5	非結核性抗酸菌症（疑）	4
陳旧性肺炎	5	じん肺	4
陳旧性肺結核	5	肺腫瘍	4
塵肺	5	大動脈瘤	3
甲状腺右葉石灰化結節	5	気管支喘息	3
大動脈瘤	4	小結節あり	3
器質化肺炎	4	胸膜肥厚	3
肺腫瘍	4	気管支拡張症	2
気管支拡張症	3	中葉症候群	2
慢性閉塞性肺疾患	3	肺がんの疑い	2
炎症疑い	3	スリガラス様陰影	2
肺炎（疑）	3	炎症性癭痕	2
陳旧性胸膜炎 P P E E	3	慢性閉塞性肺疾患	2
間質性胃炎	3	陳旧性炎症	2
異常陰影	2	陳旧性炎症（疑）	2
C O P D	2	陳旧性炎症性変化	2
炎症性癭痕	2	陳旧性肺炎	2
非結核性抗酸菌症（疑）	2	陳旧性肺結核	2
非定型抗酸球菌	2	肺炎（疑）	2
好酸球性肺炎	2	胸壁腫瘍	2
小結節影	2	びまん性胸膜肥厚	2
陳旧性炎症性変化	2	肺動脈瘤	2
陳旧性炎症（疑い）	2	甲状腺腫瘍	2
リュウマチ性胸膜炎	2	気管支拡張症（疑）	1
サルコイドーシス(疑)	2	気管支拡張＋部分的無気肺	1
胸壁腫瘍	2	瀰漫性細気管支炎	1
心拡大	2	細気管支炎（疑）	1
びまん性胸膜肥厚	2	慢性気道性病変の疑い	1
肺動脈瘤	2	冠動脈硬化症	1
気管支喘息	1	横隔膜挙上	1
気管支拡張症（疑）	1	右中葉無気肺	1
気管支肺炎像残存	1	胸部異常陰影	1
瀰漫性細気管支炎	1	胸部疾患	1

慢性気管支炎の疑い	1	アスベスト肺疑	1
冠動脈硬化症	1	石灰化	1
横隔膜ヘルニア	1	その他の悪性新生物	1
横隔膜挙上	1	肺癌（疑）	1
無気肺	1	慢性炎症性変化の疑い	1
末梢型無気肺	1	慢性閉塞性肺疾患	1
石綿肺（胸膜プラーク）	1	慢性肺炎	1
慢性炎症性変化	1	胸膜肥厚	1
石灰化を伴う陰影	1	浸潤状影	1
慢性閉塞性肺疾患・肺気腫	1	炎症性斑状影疑い	1
慢性肺炎	1	炎症疑い	1
肺気腫 間質性肺炎	1	炎症性腫瘍	1
肺気腫 間質性肺炎疑い	1	炎症性変化疑い	1
肺気腫と陳旧性炎症性変化	1	小結節影(器質性肺炎)	1
右肋骨骨折後 炎症性変化の疑い	1	左肺小結節	1
脂肪組織	1	器質化肺炎（気管支拡張症）	1
心裏周囲脂肪塊（指摘部位） 肺 気腫（軽度）	1	器質化肺炎等	1
神経線維腫症 NF1 型	1	陳旧性変化	1
浸潤状影	1	陳旧性浸潤影の疑い	1
間質性変化	1	陳旧性炎症、右心外膜の脂肪多い	1
その他の肺炎・炎症性変化	1	陳旧性炎症疑い	1
炎症性結節の疑い	1	陳旧性炎症疑い 肺腫瘍も否定でき ず3ヵ月後再検	1
炎症性変化 肺気腫	1	陳旧性炎症性変化 間質性肺炎疑い	1
軽度炎症又は陳旧性変化	1	陳旧性炎症性変化 肺結節	1
軽微な炎症	1	陳旧性肺非抗酸菌症	1
索状影 炎症後の変化	1	陳旧性肺炎後	1
炎症性結節	1	陳旧性肺結核疑い	1
炎症性肉芽	1	急性肺炎	1
炎症性瘢痕（疑）	1	肺炎・炎症性変化	1
左舌区 炎症性変化疑い	1	治癒過程の肺炎	1
間質性肺炎（軽度）	1	肺炎・肺膿瘍	1
間質性肺炎疑い	1	肺炎炎症性変化	1
両側肺門及び縦隔 リンパ節腫脹	1	左胸水 心のう液	1
結節 炎症性変化の疑い	1	両側胸水（心不全症状及び感染症所 見なし）	1

胸壁皮下結節	1	サルコイドーシス(疑)	1
結節状影（肺腫瘍疑い）	1	上縦隔腫瘤	1
多発不整形結節	1	右肺下葉良性腫瘍	1
肺結節 肺炎後の疑い	1	肺腫瘤（良性疑い）	1
肺結節（肉芽腫）	1	良性腫瘍(嚢腫)	1
器質性肺炎の疑い	1	良性腫瘍疑い	1
多発陳旧病巣	1	N T M（疑）	1
陳旧性炎症（疑）	1	肺分画症	1
陳旧性炎症	1	粒状影	1
陳旧性浸潤影	1	リンパ腫あるいはサルコイドーシス 疑い	1
陳旧性炎症性病変	1	線状影 胸膜肥厚と石灰化（陳旧性 炎症）	1
左肺 陳旧性炎症(疑)	1	肉芽腫	1
陳旧性硬化像疑い 肺気腫	1	肺M A C 症	1

2. 職域定期健康診断の検査所見と加齢および BMI 値との関連に関する検討

研究分担者 山本 健也 東京大学環境安全本部 准教授

研究要旨

職域定期健康診断結果の横断的・縦断的検討から、検査項目の分布及びその平均値は性別年齢階級別に異なる分布及び検査値変動を示し、また BMI 階級別でも異なる検査値変動を示すことが明らかになった。その主な特徴として、BMI 階級の移動がなくとも経年的な検査値変動があること、また 40 歳以前の若年層での変動幅が大きい検査項目が多数認められたこと、が挙げられる。また、BMI 階級の高い肥満群では基準内群に比して検査値変動幅が大きい傾向があり、性別年齢階級別でも特徴が認められた。40 歳未満の健康診断の省略の影響にかかる分析では、健診省略回数が多いことと検査値変動の増悪の可能性が示唆された。

以上のことより、特に特定健康診査の対象外である 40 歳未満の若年層において、肥満群からの改善のみならず肥満群への移行を予防することを目的とした介入の必要性が高いと考えられた。その結果に基づき、40 歳未満の若年層に対する介入ポイントとしての新たな基準値（許容値）を提案した。なお、若年層での健康診断項目省略に関しては、その判断は現行法規において「医師による判断」によるものと規定されているが、その基準は明確にされていない。40 歳以降の検査値異常を予防する観点から、当研究で提案した許容値の当該判断にかかる有用性について今後検討が必要である。

なお、検査項目の分布及びその平均値が性別年齢階級別に異なることから、事業場の健康診断集団集計結果と比較による相対的な健康状態の評価を可能とするために、性別年齢階級別の有所見率を算出した。

研究協力者：桑原恵介

帝京大学大学院公衆衛生学研究科 講師

A) 研究目的

健康診断結果に基づく事後措置の対象者を決定するうえで、「有所見の有無」は医療従事者のみならず受診者においても、措置の実施およびその受容という観点から有用な指標である。現在、連続変数で結果が提示される各種検査値の有所見の有無を決定する「基準値（基準範囲）」は、各種学会で規定された数値や、特定健康診査において規定され

た数値、臨床検査機関で当該機関が独自に設定した数値、受診者の検査値の分布等を基に企業外労働衛生機関が独自に設定した数値など、その種類や適応は様々であるが、いずれにおいても数値は各検査項目に一つ（項目によっては性別）に限られており、年代や BMI 値などの違いの有無が考慮されていない。その結果、本来は保健指導を含む事後措置が必要な対象者の選定漏れや、措置不要な対象者に事後措置が実施されているなど、保健医

療資源の適正配分がされていない可能性がある。

当研究の目的は、健康診断データの年齢階級および BMI 値階級による変動を検討し、事後措置対象者の選定等にかかる新たなあり方を検討するための基礎資料を作成することである。

B) 研究方法

当研究では、職域定期健康診断にかかるメガデータベースを用い、健康診断結果の平均値及び所見の横断的分布及びその縦断的変動を解析し、その結果の特徴を踏まえた基準値（許容値）の目安を作成した。また、既存の基準に基づく有所見率について、すでに公表されている公的資料との横断的比較、及び過去の調査研究結果との縦断的比較を行った。

1. 調査研究内容

<平成 29 年度>

平成 28 年度までの労災疾病臨床研究において、全国の労働衛生機関から収集された健康診断データを基に構築されたデータベースを用い、労働安全衛生規則第 44 条における健康診断項目のうち、連続変数である検査値について、以下の内容で記述統計的解析を行った。

- 1) 単年度データにおける性別・年齢階級別・BMI 階級別検査値の分布の検討
- 2) 経年推移における検査値の変動
(集団の代表値にかかる検討)

<平成 30 年度>

労働安全衛生規則第 44 条における健康診断項目のうち、カテゴリカルデータである尿検査（尿糖、尿蛋白）、視力検査、聴力検査について、以下の記述疫学的解析を行った。

- 1) 単年度データにおける性別・年齢階級別・BMI 階級別有所見率の分布の検討

- 2) 経年推移における所見の有無の変動

また、平成 29 年度の研究結果から、40 歳未満（以下、若年層）での検査値変動が大きいことが認められ、労働安全衛生法では当該年代における健康診断には医師の判断に基づく省略規定があることから、以下の検討を行った。

- 3) 健康診断の省略に伴う検査値変動への寄与に関する検討

<令和元年度>

平成 30 年度までの研究結果より、健康診断結果には年齢階級及び BMI 階級による特徴的な変動があること、特に若年層での検査値変動が大きいことを踏まえ、以下の点について検討を行った。

- 1) 現在汎用されている基準値による性別年齢階級別有所見率の算出
- 2) 検査値の個人間変動に着目した検査値の経年推移
- 3) 上記 2) の結果に基づく新たな基準範囲の考え方の提案
- 4) BMI 値の改善等、健康診断結果に寄与する影響要因に関する検討

2. 調査研究の対象

横断的検討については最も受診者数の多い年度である 2013 年度を用いた断面的な解析を行った。経年推移にかかる縦断的検討については、平成 30 年度までの縦断的検討については、受診間隔が 5 年で、その前後の受診歴のある受診者を対象とし、令和元年度の検討では同期中に 6 回の健康診断受診結果がある者を対象として解析を行った。

3. 倫理面への配慮

当研究は、平成 28 年度までの労災疾病臨床研究（大久保班研究）でのデータ収集の手順をもとに、データ提供機関において個人情報特定されない方法で匿名化された情報の利用について、平成 29 年度内に改めて各機関に説明および同意を得て実施した。上記の倫理上の配慮については平成 29 年 11 月 2 日開催の東京大学ライフサイエンス研究倫理審査専門委員会において了承されている（審査番号 17-187）。

C&D)研究結果と考察

1. 横断的検討における健康診断項目の平均値の分布

平成 29 および 30 年度の調査対象としたのは、外れ値に該当する検査結果のある者や BMI 値が計算できない者などの除外基準該当者を除外した、男性 725,385 人（除外：113,596 人）、女性 382,255 人（除外：38,200 人）であった。令和元年度は検査値の欠損がある対象者をさらに除外したため、分析対象者数は 669,120 人（男性 450,153 人、女性 218,859 人）であった。なお、前年度の 2012 年度の厚生労働省通達（平成 24 年 10 月 15 日 基発 697 号）において「一般的な血中グルコースの量の検査によるほか、糖化ヘモグロビン A1c (HbA1c) の検査によることも差し支えない」とされたことから、糖質検査結果の解析では「血糖値検査のみ実施した者」「HbA1c 検査のみ実施した者」「両検査を実施した者」をそれぞれ解析対象とした為、糖質検査の対象者については空腹時血糖のみの者は 750,892 人（男性 500,541 人、女性 250,351 人）、HbA1c のみの者は 896,970 人（男性 593,526 人、女性 303,444 人）であった。

定量的検査値の分布の評価においては、BMI 階級の増加に伴い各検査値の分布が

拡大する傾向がある一方で、BMI 値が WHO の肥満の基準以下の群でも、年齢階級の上昇とともに検査値の分布が拡大する項目が認められ、特に 30-49 歳代での増加が顕著な項目が認められた。

定性的検査所見の分布の評価では、尿糖検査のおよび尿蛋白検査において、BMI 値階級の増加に伴う有所見の増加傾向が認められた。視力および聴力検査では同様の変化は認められなかった。

2. 縦断的検討における検査値変動の傾向について

平成 29 および 30 年度の調査では、1 回目および 6 回目の健康診断を受診した 196,399 人（男性 139,626 人、女性 56,773 人）を対象に、検査値の前後の集団全体の平均値の比較を実施した。その結果、男性の体重・BMI 値等を中心に 20-24 歳代での急峻な検査値変動の増加が認められ、その他の項目においても若年層での検査値変動が大きい傾向が認められた。女性では若年層の検査値変動は乏しいものの、45-49 歳で急峻な検査値変動を示す項目が多数認められた。

令和元年度の調査では、個人の検査値変動に着目し、途中 5 年間を含め計 6 回の健診において労働安全衛生法での法定検査項目を全て受診した従業員を対象とし、5 年間の検査値の推移を解析した。解析対象人数は 109,853 人（男性 77,652 人、女性 32,201 人）であった。性別年齢階級の差の平均値の検討と合わせて、前後 5 年間で BMI 値が次の値で定義される階級（やせ群：BMI18.5 未満、基準内群：18.5 以上 25 未満、肥満群：BMI25 以上）の中で推移して他の階級への移動がなかった者を、それぞれ「やせ未変化群」「基準内未変化群」「肥満未変化群」と定義し、そ

の群における検査値の変動を分析した。なお、対象集団の選定において、高血圧・高脂血症・糖尿病の加療中の者は分析から除外した。

その結果、個人の検査値変動については、血圧検査は年齢階級別では男女ともに40/50歳代まで漸増傾向であるのに対して、肝機能検査・脂質検査では男女差があり、特に男性では40歳未満の年代での上昇幅が大きいことが示された。

また、BMI階級の変動がない「やせ未変化群」「基準内未変化群」「肥満未変化群」においても個人の検査値変動が観察され、「基準内未変化群」においても検査値変動が大きい検査項目が多数認められた（AST・ALT・GGT・LDL コレステロール）。また「肥満未変化群」における検査値変動（増悪）幅が「基準内未変化群」よりも大きい検査項目があり（拡張期血圧値、HDL コレステロール、HbA1c 等）、肥満が維持されること自体がその後の健康リスクとなることが示唆された。

以上のことから、若年層、特に男性に対して、積極的な予防的介入が必要であることが示唆された。

3. 横断的検討における有所見率の算出と過去の調査との比較

健康診断結果に性別年齢階級別の特徴が見られたことから、事業場における健康診断集団集計結果に基づいた健康状態を相対的把握して効果的な健康管理施策立案を支援する為に、一元的な基準値に基づく有所見率を性別年齢階級別に算出した。

i) 性別年齢階級別有所見率の算出

調査対象とした2013年度の分析対象者数は669,120人（男性450,153人、女性218,859人）である。有所見率は血液検査項目において性別での差が大きく、

また年齢階級の上昇と共に有所見率の増加傾向を認めるが、男性では肥満の割合・肝機能検査および脂質検査において40歳代をピークとして、それ以降の漸減傾向が認められた。

また、解析対象年度である2013年度の労働基準局による定期健康診断実施報告との対比では、多くの検査項目では当研究の有所見率（受診勧奨値）が定期健康診断実施報告よりも低い傾向であり、当調査結果の方が高かったのは血圧検査（受診勧奨値）および聴力検査であった。この比較の結果から、事業場が定期健康診断実施報告に記載する有所見者判断（様式の「所見があった者の人数」への記載）は当研究結果における「受診勧奨」の基準を用いたものが多いと考えられるが、定期健康診断実施報告での血圧検査は全体的に過小評価傾向あり、またその他の血液検査については、保健指導基準よりも受診勧奨基準に近い有所見率を示していることから、従来から指摘のある、有所見の定義にかかる「受診勧奨基準」と「保健指導基準」の判断の混在の可能性が背景にあると考えられる。このことから、血圧値においては受診勧奨が必ずしも実施されていない可能性があること、また全ての項目において保健指導が必要である有所見者に対して適切な予防的介入が実施されていない可能性、また保健指導対象者に対して不要な受診勧奨がされている可能性のあることが示唆された。

ii) 過去の調査との比較

平成12年度に実施された、職域由来の健康診断メガデータベースを基にした調査研究「平成12年度労働安全衛生に関する調査研究 健康診断の有効的

活用に関する評価調査研究（研究代表者 大久保利晃）」で用いられた集計結果のうち、対象者数の多い 1998 年度受診者の集計結果を用い、検査値の平均値および有所見率を比較した。

その結果、BMI 値は増加傾向にある年齢階級が多いが、一部の検査値を除き、その他の検査項目の平均値および有所見率は 15 年間で改善傾向であることが示された。このことから、本邦職域における健康診断結果の平均値および有所見率の多くは改善傾向であり、食事のバランスなどへの介入等、体重管理以外の手段による検査値改善のための介入が奏功している可能性が示唆された。

4. 縦断的検討における健康診断省略の検査値への影響

平成 29 年度の研究過程において、若年層での健康診断結果の変動が大きいことが明らかになったことから、平成 30 年度の縦断的検討の際に、併せて健康診断の省略に伴う検査値の変動についての検討を行った。1 回目の健康診断での年齢が 30 歳および 35 歳の受診者の 5 年後の検査値変動について、省略回数ごとの検査結果の平均値を比較した。その結果、検査値変動の増悪が、非省略群に対して省略群の方が大きい検査項目が多数認められた。そのうち男性の血圧値および LDL コレステロール値については初回受診時年齢 30 歳の群で非省略群に対して省略群の有意な増悪傾向が認められた。

また有意ではないが検査値変動の増悪が非省略群に対して省略群の方で大きい検査項目が「省略回数が少ないグループ」に比して「省略回数が多いグループ」で多かった。なお多重比較の結果から「省略の有無」における群間での有意差があること

は、省略の有無の判断における交絡要因を検討する必要がある今後必要であるこの結果から、現行法規では医師の判断等により省略の可否の対象となる若年層の健康診断について、若年層の検査値の変動等を踏まえ、その適切な判断基準を設定する必要があることが示唆された。

以上の検討結果より、健康診断の検査値は年齢階級ごとに加齢による変動があり、また BMI 階級により変動に特徴が見られることが明らかとなった。特に若年層における変動率が高い傾向があることから、特定健康診査等で定められている現在の受診勧奨値や保健指導勧奨値以下の検査結果であっても、将来的な健康リスクが高い群があり、潜在的ハイリスク群を若年層のうちに把握して予防的介入をするために、当該年代層における加齢変化や BMI 値を考慮した基準範囲を設定することの必要性が強く示唆された。

5. 若年層の基準範囲（許容値）の提案

これまでの研究結果より若年層への積極的介入が重要であると考えられることから、40 歳未満の年代におけるカットオフ値の見直しにかかる検討を行った。現在本邦では循環器疾患等予防の観点において、特定健康診査・特定保健指導が国策として行われているが、これらの対象に 40 歳未満が含まれていない事に鑑み、「基準内未変化群」を標準集団とし、その検査値変動を生理的変動とみなして、特定保健指導の対象となる 40 歳を起点に、特定健康診査における受診勧奨値および保健指導勧奨値から性別年齢階級別検査値変動の累積値を逆算する方法にて、30 歳および 35 歳におけるカットオフ値（許容値）を算出した。

その結果、性別および受診時年齢ごとのこの許容値による有所見率は、現在の基準を

適用した際の有所見率に対して、血圧検査では1.2-2.2倍、肝機能検査では1.0-1.3倍、脂質検査では1.0-1.8倍、糖質検査では1.0-1.7倍の増加幅であった。

なお、当研究のデータベースには治療情報や病歴情報等、ばく露条件に対するアウトカム指標となる情報が含まれていないこと、また観察期間は最長でも6年間である事から、今後これらの数値をベースラインとしたコホート研究による実際の疾患の発生にかかる妥当性の検証が望まれる。

6. 健康診断結果に寄与する要因の検討

前述までの、介入の基準にかかる許容値の提案と合わせて、効果的な事後措置方法にかかる以下の検討を行った。

i) 肥満未変化群と肥満改善群の性別年齢階級別での個人検査値変動の比較

体重減少が検査値変動にもたらす効果について、令和元年度の縦断的解析対象者データを用いて、5年間の前後の健康診断でBMIが25以上のままの群（肥満未変化群）と5年後に基準内に改善した群（肥満改善群）との個人検査値変動の差を検討した。両群の検査値の差について一般線形モデルにより時間と肥満の変動との交互作用について性別年齢階級別に解析を行った。

その結果、RBC・Hb以外の殆どの検査項目で、肥満改善群での検査結果の改善傾向が認められ、またその多くで40歳未満の若年層の改善幅が中高年齢層よりも大きい結果であったことから、若年肥満群へのBMI改善の介入はその後の検査値を大幅に改善する可能性があることが示された。また同様に、中高年齢層ではBMIの改善による検査結果の改善幅は小さいことから、体重以外の要因

への介入も合わせて検討する必要があることが示唆された。

ii) 通勤手段のBMI値への寄与について

J-ECHO 研究において通勤手段にかかる情報を健康診断とともに収集している某企業 29,758 人を対象に、通勤手段の変化による BMI 値の変化にかかる重回帰分析を行った。通勤手段は、車・バイクを身体的に不活動な通勤手段、徒歩・自転車を活動的な通勤手段としたうえで、活動的な手段とバス・電車利用（公共交通機関利用）を1つのカテゴリとしてまとめ、より活動的な手段として定義した。

通勤手段がベースラインとその5年後の2時点ともに身体的に不活動な通勤手段であった群では体重の増加が認められ、また通勤手段が活動的であったが不活動に切り替わった群ではさらに大きな体重増加が認められた。一方、2時点ともに活動的な通勤手段であった群では体重増加は認められず、通勤手段が不活動な手段から活動的な手段に切り替わった群での体重増加はわずかであった。以上のことから、通勤手段が変わると BMI も増減することが示された。また、サブグループ解析では、通勤手段に加え、余暇運動も体重に影響する可能性が示された。

iii) 生活習慣の2型糖尿病の発症への寄与について

J-ECHO 研究において生活習慣に関する詳細なデータを収集している事業場において、生活習慣の推移パターンと2型糖尿病発症との関連について検討した。生活習慣は5つの低リスク習慣：非喫煙、多量飲酒なし、睡眠不足なし、運動あり、適切な体重コントロールによっ

て定義し、低リスクな生活習慣には1点、そうでない習慣には0点をそれぞれ与え、その合計得点（0点は最も不健康、5点は最も健康的）を2006年度から2009年度まで年度ごとに求めた。さらに、この生活習慣の推移パターンをGroup-based trajectory modelingを用いて同定した。糖尿病はベースライン時点以降2017年度までの発症を評価し、Cox比例ハザードモデルを用いて、生活習慣の推移パターンと糖尿病発症との関連を評価した。

解析対象者26,647名から、3年間の生活習慣の推移について5パターンが抽出された（継続して不健康な生活習慣、継続してやや健康な生活習慣、継続して概ね健康な生活習慣、概ね健康な生活習慣から十分に健康な生活習慣に改善、継続して十分に健康な生活習慣）。平均6.6年間の追跡期間（約17万人年）中に2,223名が2型糖尿病を発症した。調整済みハザード比（95%信頼区間）は、継続して不健康な生活習慣と比べて、継続してやや健康な生活習慣では0.71（0.63, 0.79）、継続して概ね健康な生活習慣では0.48（0.43, 0.55）、概ね健康な生活習慣から十分に健康な生活習慣に改善したパターンでは0.37（0.28, 0.49）、継続して十分に健康な生活習慣では0.29（0.23, 0.37）であり、生活習慣が健康的であるほど、糖尿病リスクは低下することが示された。

E. 結論

職域定期健康診断結果の横断的・縦断的検討から、検査項目の分布及びその平均値は性別年齢階級別に異なる分布及び検査値変動を示し、またBMI階級別でも異なる検査値変動を示すことが明らかになった。その主な特徴として、BMI階級の移動

がなくとも経年的な検査値変動があること、また40歳以前の若年層での変動幅が大きい検査項目が多数認められたこと、が挙げられる。また、BMI階級の高い肥満群では基準内群に比して検査値変動幅が大きい傾向があり、性別年齢階級別でも特徴が認められた。40歳未満の健康診断の省略の影響にかかる分析では、健診省略回数が多いほど検査値増悪の影響があることが示唆された。

以上のことより、特に特定健康診査の対象外である40歳未満の若年層において、肥満群からの改善のみならず肥満群への移行を予防することを目的とした介入の必要性が高いと考えられた。その結果に基づき、40歳未満の若年層に対する介入ポイントとしての新たな基準値（許容値）を提案した。なお、若年層での健康診断項目省略に関しては、その判断は現行法規において「医師による判断」によるものと規定されているが、その基準は明確にされていない。40歳以降の検査値異常を予防する観点から、当研究で提案した許容値の当該判断にかかる有用性について今後検討が必要である。

なお、検査項目の分布及びその平均値が性別年齢階級別に異なることから、事業場の健康診断集団集計結果と比較による相対的な健康状態の評価を可能とするために、性別年齢階級別の有所見率を算出した。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

- 1)山本健也、黒田玲子、大久保靖司. 職域一般健康診断結果の経年変動にかかる検討：第92回日本産業衛生学会（2019年5月23日）

- 2) 桑原恵介、中川徹、山本修一郎、本多融、林剛司、溝上哲也. 通勤手段の変化と体重の変化—5 年間の観察研究の結果から—. 第 28 回日本疫学会学術総会. 2018 年 2 月 1 日
- 3) 桑原恵介、中川徹、山本修一郎、本多融、林剛司、溝上哲也. 通勤手段の変化と内臓脂肪の変化-5 年間の観察研究の結果から-. 第 29 回日本疫学会学術総会. 2019 年 2 月 2 日
- 4) 桑原恵介、中川徹、山本修一郎、本多融、林剛司、溝上哲也. 日本の労働者における 3 年間の生活習慣パターンと 2 型糖尿病発症との関連. 第 4 回日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会年次学術集会, 新潟, 12 月, 2019
- 5) 桑原恵介、中川徹、山本修一郎、本多融、林剛司、溝上哲也. 労働者における 3 年間の生活習慣の推移パターンと 2 型糖尿病発症：糖代謝レベル別のサブグループ解析結果. 第 30 回日本疫学会学術総会, 京都, 2 月, 2020
- 6) Kuwahara K et al. Association of changes in commute mode with body mass index and visceral adiposity: a longitudinal study.
International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity. 16:101, 2019
URL:
<https://ijbnpa.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12966-019-0870-x>

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記事項なし

3. 糖尿病及び心血管疾患のリスク予測に関する研究

研究分担者 溝上 哲也 国立国際医療研究センター臨床研究センター疫学・予防研究部長

研究要旨

職域の定期健康診断の保健指導等への有効活用のため、勤労者集団における糖尿病及び心血管疾患発症を予測するリスクスコアを開発した。そのため、職域多施設研究（J-ECOH スタディ）において 2008 年度以降の定期健康診断及び 2012 年度以降の心血管疾患の発症登録を行った。糖尿病については 7 年間の発症リスクを予測する非侵襲モデル（1 種類）と侵襲モデル（3 種類）を、また心血管疾患については 5 年間の発症リスクを予測するモデルを作成した。ROC 曲線下面積は、糖尿病侵襲モデルにおいては 0.9 以上、心血管疾患については 0.8 と良好な予測精度が得られた。本研究によって、勤労者向けの精度のよい糖尿病及び心血管疾患のリスクスコアが開発された。

研究協力者： 胡欽欽（国立国際医療研究センター疫学・予防研究部・上級研究員）

A. 研究目的

【糖尿病】

日本は世界で最も糖尿病患者が多い国のひとつであり、2030 年には成人の約 1 割に増えることが予想されている。糖尿病は 3 大合併症の他、心血管系疾患やがんのリスクを高める要因でもあり、その予防対策は急務である。糖尿病及びその関連疾患の予防のためには、勤労者集団において高危険群を同定し、生活習慣の改善に結び付けることが重要である。

職域定期健康診断では空腹時血糖、HbA1c、尿糖による糖尿病スクリーニング検査が含まれている。しかしながら、糖尿病を疑う検査結果でなければ、一般には経過観察などの指示はあっても精密検査や保健指導の対象とはならず、検査数値が悪化するまで放置されているのが実情である。

メタボリックシンドロームの保健指導対象

として、肥満を伴う血糖高値者は指導が行われている場合があるものの、肥満を伴わない血糖高値者や、肥満の有無にかかわらずメタボリックシンドロームの血糖以外の検査値が正常である人は予防的保健サービスの対象である。

糖尿病の高危険群同定のため世界的には 100 を超えるリスク評価ツールが開発されてきた。しかしながら、糖尿病の罹りやすさには人種差があること、日本で開発されたリスクスコアは小規模である、多くの高齢者を対象に含む、観察期間が短いなどの限界がある。大規模な勤労者集団を対象にした長期に亘るデータに基づく予測モデルの開発が望まれる。

職域多施設研究（J-ECOH スタディ）のデータにより、向こう 7 年間の糖尿病発症を予測するリスクスコアを開発し、その予測能を評価した。さらに糖尿病のリスクチャートを作成した。

【心血管疾患】

心血管疾患は代表的な生活習慣病のひとつであり、就業人口においては死亡や長期疾病休業に至る重大な原因疾病である。その予防対策

として、職域では定期健康診断において血圧、血糖値、脂質といった循環器疾患の危険因子に関する検査が行われ、有所見者には医療機関への受診や生活習慣の改善の勧告がなされているほか、メタボリックシンドローム該当者には保健指導が行われている。

職域集団において疾病の高危険群を同定することは、産業保健リソースの効率的かつ効果的な投入の基礎である。また労働者が自らの発症リスクを把握することは、予防や治療の動機づけにもなる。心血管疾患のハイリスク群同定のため、これまで国内外で多くのリスク評価ツールが開発されてきた。しかしながら、心血管疾患の発症率には人種差が大きいこと、また日本で開発されたリスクスコアは主に非都市部の地域住民データにもとづいていることより、勤労者集団のデータに基づくリスク予測モデルの開発が望まれる。

日本で開発された心血管疾患のリスクスコアをレビューするとともに、職域多施設研究(J-ECOH スタディ)における2017年3月までの疾病登録データを用いて、心血管疾患発症を予測するリスクスコア開発の予備分析を行った。また、疾病リスクとの関連で近年、注目されている前糖尿病について、同研究においてコホート内症例対照研究を行い、心血管疾患リスクとの関連を調べた。

B. 研究方法

1) 職域多施設研究 (J-ECOH スタディ)

J-ECOH スタディは関東・東海地方に本社を置く12企業(社員約10万名)が参加した多施設共同研究である。研究では定期健康診断(2008年度以降)のほか、長期病休、心血管疾患発症、全死亡のイベントデータ(2012年度以降)を定期的に収集している。本年度は2017年度の定期健康診断データと2018年4月以降のイベントデータを収集・整理し、それ

以前のデータと個人レベルで突合する作業を進めた。

2) 糖尿病リスクスコアの開発

2008年度(一部は2009ないし2010年度)の健康診断を受けた30~59歳の参加者約7万6千名のうち、心血管疾患、がん、精神疾患、糖尿病の既往者、リスクスコア作成に必要な変数が欠損している人、ベースライン以降1回も定期健康診断を受診しなかった人を除いた46,198人を解析対象とした。毎年の健康診断受診情報により2016年3月まで追跡した(最大7年間の観察)。糖尿病発症は空腹時血糖126 mg/dl以上、随時血糖200 mg/dl以上、HbA1c 6.5以上、糖尿病治療の自己申告のいずれかに最初に該当した時点とした。

解析対象者から3分の2を無作為に選び、リスクスコアの開発に使用し(開発コホート)、残りの3分の1のデータをその検証に用いた(検証コホート)。糖尿病の予測変数は、性、年齢、BMI、腹部肥満、喫煙、高血圧、脂質異常症、空腹時血糖、HbA1cである。このうち、非侵襲タイプのモデルでは性、年齢、BMI、腹部肥満、喫煙、高血圧を用いた(図1)。侵襲タイプのモデルでは、さらに脂質異常症、空腹時血糖かHbA1cのいずれか、もしくはどちらともを投入した。

リスクモデルの予測能評価を時間依存型ROC曲線下時面積により定量化した。さらにIntegrated discrimination improvement (IDI)とNet reclassification improvement (NRI)により非侵襲タイプから侵襲タイプに変更したときの精度の向上を評価した。

3) 5年間の心血管疾患リスクスコアの開発

2011年度(欠損の場合は2010年度)の健康診断を受けた労働者約10万人のうち、心血管疾患の既往者、リスクスコア作成に必要な変数が欠損している人、ベースライン以降1回も定期健康診断を受診しなかった人を除い

た 30 歳以上の 63,454 名を解析対象とした。2012 年 4 月以降に各施設で発症した心血管疾患（心筋梗塞、脳卒中）を産業医からの報告にもとづいて登録した。2019 年 3 月まで追跡した（最大 7 年間の観察）。最後の健康診断受診日までを在籍と見做した。

心血管疾患発症のリスク予測因子の候補として、性、年齢、肥満度（BMI）、喫煙、血圧、高血圧、高血圧治療、ヘモグロビン A1c、空腹時血糖、糖尿病、糖尿病治療、HDL コレステロール、LDL コレステロール、脂質異常症治療をまず選んだ。未調整のコックス比例ハザードモデルにより、これらの要因と心血管疾患発症との関連を調べた。ついで、多重解析の変数減少法（ $p < 0.1$ ）により予測変数を選択した。各予測変数の β 値にもとづき各カテゴリーにスコアを与えた。これらを合計することで各人のリスクスコアが計算される。リスクモデルの予測能評価を時間依存型 ROC 曲線下面積により定量化した。

（倫理面での配慮）

国立国際医療研究センター倫理委員会にて承認を得た。健康診断成績や疾病罹患など通常の産業医業務の中で取得されるデータについては個別に調査説明や同意は行わず、事業場に研究実施の情報公開文書を事業所内に掲示し、データ提供を拒否する場合には調査担当者に申し出る。データは企業側で匿名化を行った上で研究事務局に提供する方式とした。

A. 研究結果

【糖尿病】

追跡期間中、開発コホートでは 2,216 名が、検証コホートでは 1,167 名が新規に糖尿病を発症した。両コホート間で糖尿病予測に使用した要因の分布に大きな違いはなかった。

糖尿病をアウトカムとする多変量関連分析

において、非侵襲タイプのモデルの候補予測変数はいずれも糖尿病との有意な関連をみとめたため、すべてを予測モデルに含めることとした（図）。一方、侵襲タイプのモデルの候補予測変数のうち性と腹部肥満は有意な関連が見られなかったため、予測モデルから除くこととした。

時間依存型 ROC 分析により予測精度を評価したところ、非侵襲タイプのモデルでは 0.73 (95%信頼区間 0.72-0.74)、侵襲タイプのモデル（空腹時血糖と HbA1c を同時に含む）では 0.89 であった。

IDI は、非侵襲タイプのモデルを基準とすると、侵襲タイプの各モデルでは 0.17 (HbA1c)、0.18 (空腹時血糖)、0.26 (HbA1c と空腹時血糖の両者) であった。NRI は非侵襲タイプのモデルを基準とすると、侵襲タイプの各モデルでは 0.50 (HbA1c)、0.56 (空腹時血糖)、0.74 (HbA1c と空腹時血糖の両者) であった。

【心血管疾患】

追跡期間中、236 名が新規に心血管疾患を発症した。内訳は、脳卒中 163 名、心筋梗塞 73 名である。

未調整での関連分析では、いずれの変数も心血管疾患との有意な関連を認めた。意味上の重複や過去に開発されたモデルを参考に変数を選択して多変量モデルに投入した。その結果、統計的に有意であった変数は、年齢、喫煙、収縮期血圧、HDL コレステロール、LDL コレステロール、糖尿病であった。これらの予測変数の β 値を 10 倍し、四捨五入して、各変数カテゴリーのスコアとした（図 2）。各人についてすべてのスコアを合計することで心血管疾患リスクスコアを算出した。時間依存型 ROC 分析により予測精度を評価したところ、0.8 であった（図 3）。

図 1. 非侵襲性タイプの 7 年間の糖尿病リスク予測

1 年齢 (30-59):

2 性: ☒ 男性 ☐ 女性

3 BMI: kg/m²

4 腹囲: cm

5 喫煙: ☒ 吸う ☐ やめた ☐ 吸わない

6 高血圧: ☒ あり ☐ なし

あなたの結果:

1 年以内に糖尿病にかかるリスク:	<input type="text" value="3%"/>
3 年以内に糖尿病にかかるリスク:	<input type="text" value="9%"/>
7 年以内に糖尿病にかかるリスク:	<input type="text" value="19%"/>

D. 考察

【糖尿病】

日本人勤労者の職域定期健康診断データにもとづいて将来、糖尿病を発症するリスクを予測するスコアを開発し、検証した。HbA1c あるいは空腹時血糖のいずれかのデータが得られれば、高い精度で糖尿病発症を予測できることが明らかとなった。

近年、若年者における肥満増加に伴い若年層における糖尿病の増加が懸念されている。職域定期健康診断は法令上、35 歳に達しないと血糖などの血液検査がないため、それより若い年齢では高危険群かどうかの判断ができず、保健指導の対象者を決めることができない。こうした若年者にこのたび開発した非侵襲タイプのリスクスコアを適用し、その結果

により、高危険群と判定された人を対象に職域での予防対策を行えば将来の糖尿病発症者を減らすことが期待される。また、血液検査が選択的に行われる 36~39 歳において、高危険群は血液検査を省略しないと判断する根拠になろう。

開発した糖尿病リスクスコアは、受診者が健康診断データに基づいて糖尿病の危険度を定量的に知ることによって予防に役立てる他、集団としてリスク層化を行うことで保健指導対象者を絞り込み、保健医療資源

を効率的に投入することに役立てることができると期待される。

【心血管疾患】

本研究では、職域多施設模研究である J-ECOH スタディのデータを用いて、定期健康診断成績から心血管疾患発症のリスク予測モデルを開発した。予測に用いる変数は、年齢、喫煙、収縮期血圧、HDL コレステロール、LDL コレステロール、糖尿病である。

書者らが知る限り、日本ではこれまで 6 件のリスクスコアが作成されており、冠動脈心疾患と脳卒中を併せたものをアウトカムとした研究が 1 件、冠動脈心疾患が 2 件、心筋梗塞が 1 件、脳卒中が 2 件であった。すべて地域住民を対象にした研究で、ベースライン調査は 1988 年から 1995 年までに行われていた。

予測変数として、年齢、性、喫煙、糖尿病、血圧（高血圧）はすべてのモデルに含まれていた。HDL コレステロールは5件に含まれていたが、LDL コレステロールを含むモデルは2件しかなかった。c-統計量は0.78 から 0.83 の範囲であった。

今回作成したリスクスコアは本研究のベースラインは2008年から2010年までであり、最近の危険因子の動向を反映した、働く人における心血管疾患の発症を予測するモデルとして特徴づけられよう。予測精度は既存のモデルと同程度であった。なお、性別は過去の日本のすべてのモデルにおいて予測変数に用いられているが、本モデルでは選択されなかった。本対象集団の8割が男性であり、かつ女性の発症数が少ないため、統計的な検出力が低かったことが一因かもしれない。あるいは喫煙や高血圧などによって性差のほとんどは、説明されるのかもしれない。

E. 結論

職域健康診断の成績から糖尿病及び心血管疾患の発症を予測するモデルを開発し、その妥当性を検証した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hu H, Mizoue T, et al. Development and validation of risk models to predict the 7-year risk of type 2 diabetes: The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. J Diabetes Investig. 2018;9(5):1052-1059.
- 2) Hu H, Mizoue T, et al. Prediabetes and cardiovascular disease risk: A nested case-control study. Atherosclerosis. 2018;278:1-6.

- 3) Hu H, Mizoue T, et al. Cumulative Risk of Type 2 Diabetes in a Working Population: The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. J Epidemiol. 2018;28(11):465-469.
- 4) Hu H, Mizoue T, et al. Low serum creatinine and risk of diabetes: The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study J Diabetes Investig. 2019;10(5):1209-1214.
- 5) Xiang M, Mizoue T, et al. Association between anthropometric indices of obesity and risk of cardiovascular disease in Japanese men. J Occup Health. 2020;62(1):E12098.
- 6) Hu H, Mizoue T, et al. Trajectories of body mass index and waist circumference before the onset of diabetes among people with prediabetes. Clin Nutr (印刷中)

2. 学会発表 なし

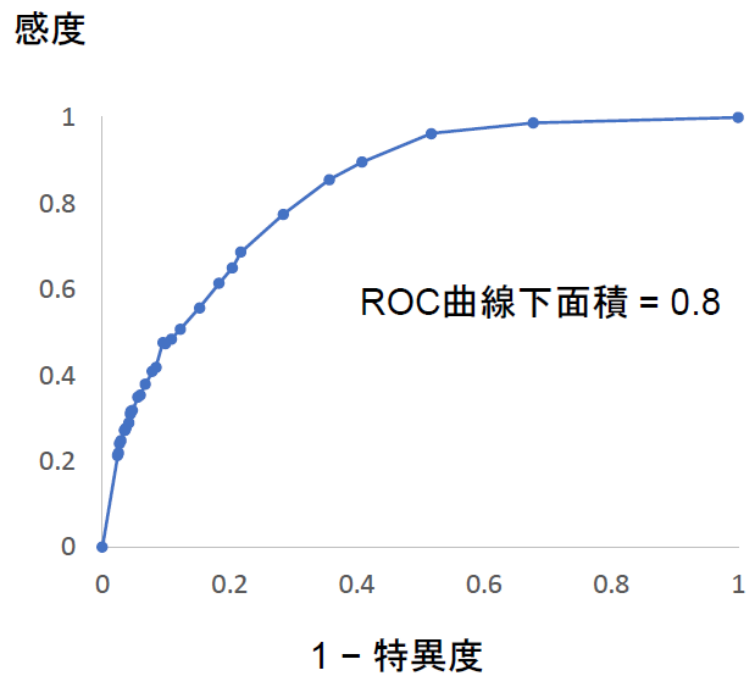
G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

図 1. 心血管疾患リスクスコア : J-ECOHスタディ

スコア			
年齢		合計 スコア	5年間の 推定発症リスク
30-39	0	≤14	<0.07%
40-49	14	15-24	0.07%-0.14%
≥50	20	25-30	0.15%-0.30%
喫煙		31-38	0.31%-0.50%
非喫煙/過去喫煙	0	≥39	0.51%-3.00%
現在喫煙 1-20 本 /日	8		
現在喫煙 21 本以上 /日	11		
収縮期血圧 (mmHg)			
<120	0		
120-139	10		
140-159	16		
≥160	18		
HDLコレステロール (mg/dL)			
≥60	0		
40-59	5		
<40	10		
LDLコレステロール (mg/dL)			
<140	0		
≥140	5		
糖尿病*			
なし	0		
あり	9		

* ヘモグロビンA1c 6.5%以上、空腹時血糖 126mg/dL以上、
随時血糖 200mg/dL以上、糖尿病治療のいずれかに該当

図 2. リスクモデルの予測精度
ROC 曲線



4. 一般健康診断の事後措置のあり方とその評価指標の開発に関する研究

研究分担者 永田 智久 産業医科大学産業生態科学研究所・講師

研究要旨

本研究は、一般健康診断の事後措置の具体的方法とその問題点、専門家が十分にいない事業所での具体的実施方法、および、健康診断結果の有効活用の方法について検討することを目的とし、質的研究の手法を用いた。また、健診事後措置の評価指標について検討し、その有効性について量的研究で明らかにすることを目的とした。質的研究では、「健診事後措置を行うべき優先順位は、1. 業務により健康影響が出ているもの、2. 就業制限等、何らかの措置が必要であるもの、3. 要受診レベルのもの、4. 要保健指導レベルのもの、である。」「就業上の措置の判断は、ある程度、自動判定で振るい分けを行ったうえで、最終的に専門家による判定をするのが効率的である。」「産業医（特に嘱託産業医）の業務時間が限られており、保健師や衛生管理者との分業が求められる」「小規模事業所では、健診結果が紙しかない（電子データ化されていない）ため、結果を集計すること自体が困難であることが多い」「ベンチマークとして、有所見率と、その後の行動（要医療の人がその後、受療したかどうか等）を追っていくことが重要。」「就業制限の要否の判断は、労働安全衛生法第68条（病者の就業禁止）に紐づけて明確に認識する必要がある。就業規則やその他の社内規程に定めて運用されるべき事柄である。」「就業制限の要否の判断基準は、業務内容により異なる。」が明らかとなった。

量的研究では、健診事後措置の評価指標として、Crude coverage (CC)、Effectiveness coverage (EC) を評価指標として提起した。CC は医療サービスが必要な人が適切に医療機関に受診している人の割合であり、EC は医療サービスが必要な人が医療機関に受診し、かつ、治療による疾患のコントロールが良好である人の割合である。某製造業で専属の産業保健スタッフがいる事業所といない事業所で比較したところ、専属の産業保健スタッフがいる事業所の方が、高血圧の CC が有意に良好であり (aOR 1.28: 95%CI 1.07-1.54)、EC は高血圧と糖尿病で有意に良好であった (高血圧 aOR 1.41: 95%CI 1.20-1.66、糖尿病 aOR 1.53: 95%CI 1.17-2.00)。一方で脂質異常症はいずれも有意な差を認めなかった。この結果より、産業保健スタッフによる健診事後措置の介入が有効であること、また、CC、EC の評価指標が実務上も活用可能であることが明らかとなった。

研究協力者：

立道 昌幸： 東海大学医学部

溝上 哲也： 国立国際医療研究センター

森 晃爾： 産業医科大学産業生態科学研究所
産業保健経営学

永田 昌子： 産業医科大学産業生態科学研究

所 産業保健経営学

橋口 克頼： 産業医科大学産業生態科学研究
所 産業保健経営学

伊藤 正人： 産業医科大学産業生態科学研究
所 環境疫学

大久保 浩司： トヨタ自動車株式会社

大久保 靖司： 東京大学

河野 慶三： 河野慶三産業医事務所

小島 玲子： 株式会社丸井グループ

筒井 保博： 日立金属株式会社

小田上 公法： HOYA 株式会社

土肥 誠太郎： 三井化学株式会社

小山 一郎： 旭化成株式会社

立石 清一郎： 産業医科大学

上原 正道： ブラザー工業株式会社

木村 公紀： 産業医科大学

遠田 和彦： 東海旅客鉄道株式会社

森 貴大： 産業医科大学

真鍋 憲幸： 三菱ケミカル株式会社

酒井 咲紀： 産業医科大学

A. はじめに

健康診断の事後措置は、労働安全衛生法第66条の4～7に規定された活動である。具体的な内容は「健康診断結果に基づき事業者が講ずべき措置に関する指針」に記述されているものの、その実態は事業所規模・業種等により様々である。本研究は、一般健康診断の事後措置の具体的方法とその問題点、専門家が十分にいない事業所での具体的実施方法、および、健康診断結果の有効活用の方法について検討することを目的とし、フォーカス・グループ・ディスカッション (FGD) を行い、その逐語録をまとめる質的研究の手法を用いた。

また、健診事後措置の評価指標について検討し、その有効性について量的研究で明らかにすることを目的とした。

B. 研究の方法

【質的研究】

1. 予備調査

一般健康診断の事後措置に関連した2つのテーマについて、専門家産業医4～5人でのフォーカス・グループ・ディスカッション (FGD) を実施した。テーマ1につき、2グループで議論を行った。本予備調査は、本研究のリサーチクエスションを明確にすることを目的とした。本調査における情報の取扱いについて事前に参加者に説明を行った。実施時期の関係で、本研究は倫理委員会の承認前に実施した。そのため、予備調査であることを参加者に説明して実施した。

テーマ1：健診事後措置が必要な人の同定と具体的な健診事後措置の実施方法

Q：労働者集団のなかで、産業保健として事後措置対応をする優先順位の高い集団は何か？

Q：医療スタッフの人的資源は、事業所により異なります。嘱託産業医が月1回執務（産業看護職なし）の状況下であっても、最低限行うべきこと（介入すべき集団と事後措置の方法）は何か？

Q：「専属スタッフはいるが、分散事業所等で簡単に労働者と面談することが困難な場合もあります。そのような場合に行いうる事後措置の方法は何ですか？」

Q：「そのほか、行っている事後措置の工夫はありますか？」

テーマ2：健康診断結果の有効的な活用方法の検討

Q：「健康診断結果の活用方法について、どのようなことがありますか？」

Q：「健康診断結果をどのように事業者に提示すべきでしょうか？」

Q：「直属の上司に対して、どこまでの情報を提供すべきでしょうか？」

Q：「健診結果を保健事業の評価に活用することは可能か？可能であれば、どのような方法で評価を行うか？」

2. 本調査

予備調査を踏まえ、一般健康診断の事後措置に関連する内容を専門家産業医4人でのFGDを2回実施した。

議論したテーマは、予備調査と同様である。本調査に関して、産業医大学倫理委員会の承認を得て実施した。FGDの前に参加者に対して説明を行い、同意書に署名を得て実施した。

3. 統括産業医調査

企業内に複数の産業医がおり、全社の健康施策に関わっている産業医（以下、統括産業医という）11名でのフォーカス・グループ・ディスカッション（FGD）を実施した。本グループは過去4回程、産業保健に関する様々な内容を議論しているメンバーであり、お互いの考え方もおよそ理解し、自由に議論することが可能な関係性もできていることから、11名全員によるFGDを実施した。

テーマは以下の通りである。

Q1. 産業保健活動（実務）のなかで、健康診断結果（データ）を、どのような目的で、どのように利用すると有効か？（対労働者と対組織）
（例）対労働者：健康への関心を高める目的で、個別指導の際に全社員の分布（ヒストグラム）を示したうえで本人の結果を示す

（例）対組織（経営者）：健康施策の成果を示す目的で、有所見率の経年比較を示す

（例）対組織（施策立案）：健康の中期経営計画立案の際に、目標値を設定する

Q1-1. 指標化する場合は、条件・基準は、どのように設定するか？

Q1-2. どのようなベンチマークが存在すると有用か？

本調査に関して、産業医大学倫理委員会の承認を得て実施した。FGDの前に参加者に対して説明を行い、同意書に署名を得て実施した。

【量的研究】

本研究は、某企業での断面調査である。一般健康診断、人事データ、診療報酬明細書（レセプト）を用い、2011年4月から2012年3月まで所属する男性社員91351人を対象とした。対象者を40～59歳に絞り、心筋梗塞、脳卒中、悪性腫瘍、腎不全または透析の者、また、データ欠損がある者を除外し、最終的に残った53720人を本研究の対象とした。

産業保健専門職の有無

2011年度において、対象者は1914事業所で勤務していた。研究対象企業では、1914事業所のうち、265事業場(8,559名)が産業医および保健師が不在、146事業場(3,872名)が嘱託の産業医および保健師が執務、393事業場(14,690名)が嘱託の産業医と専属の保健師が執務、そして、555事業場(26,599名)が専属の産業医および保健師が執務していた。

研究対象企業においては、健康診断実施後に各個人に健診結果が返却される。健診結果には、「要受診（医療機関での治療が必要）」「要保健指導（治療は必要ないが生活習慣を改善する必要がある）」「異常なし」の判定が行われ、個人に通知される。専属の産業保健スタッフがいる事業所では、産業保健スタッフが、「要受診」の判定を受けた人が適切に受診したかどうかの確認を行い、また、「要保健指導」の判定を受けた人に対して保健指導を実施することが通常行われるが、専属の産業保健スタッフがない事業所では、そのようなきめ細かいフォローアップが実施できていない。そこで、専属の

産業保健スタッフ（産業医または産業看護職）がいる事業所（948 事業場、41,289 名）を OH 群、専属の産業保健スタッフがない事業所（411 事業場、12,431 名）を non-OH 群と定義した。

健康情報

2011 年度に実施された定期健康診断のデータのうち、属性（性・年齢・職種）、自記式の質問票（喫煙歴、現在の内服状況（血糖、血圧、脂質の内服）、および既往歴（心筋梗塞、脳卒中、悪性腫瘍および腎不全・透析））と客観的な検査結果（body mass index (BMI)、空腹時血糖、脂質（low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and triglycerides）、収縮期血圧/拡張期血圧を用いた。

社会経済的情報

2011 年度の標準報酬月額を用いた。研究参加企業における母集団の標準報酬月額がおおよそ 3 分位となるように分類し、low (≥ 41 万円); middle (41-56 万円)、high (> 56 万円)とした。

医療機関への受診記録

各個人が医療機関に受診したかどうかを把握する目的で診療報酬明細書（レセプト）を用いた。レセプトには、受診日、傷病名、医療費等の情報が記載されている。2011 年 4 月 1 日から 2012 年 3 月 31 日までのレセプトを用いて、高血圧、糖尿病、脂質異常症の病名で受診したか否かを把握した。ここで把握した受診は、各疾患の治療薬が内服されているか否かに関わらず、受診したか否かのみで判断した。

Need の定義

医療サービスを必要とする人を、本研究では高血圧、糖尿病、脂質異常症毎に、以下の通り

に定義した。

Need (高血圧): 収縮期血圧 160mmHg 以上、または、拡張期血圧 100mmHg 以上、または、降圧薬の内服あり

Need (糖尿病): FBS160mg/dL 以上、または、血糖降下薬・インスリンの使用あり

Need (脂質異常症): LDL コレステロール 160mg/dL 以上、または、HDL コレステロール 35mg/dL 未満、または、中性脂肪 (TG)300mg/dL 以上、または、コレステロールを改善する薬の内服あり

この基準は、健診で「要受診」の判定となり、かつ、研究参加企業において専属の産業保健スタッフが個別の介入を行う基準である。

Crude coverage (CC)の定義

各疾患での受療ありのものを、Use (高血圧)、Use (糖尿病)、Use (脂質異常症)とし、Crude coverage (CC)を次の通り定義した。

Crude coverage (CC)は、特定の医療サービスを必要とする人のうち、医療サービスの利用している者の割合であり、

$$\text{Crude coverage (CC)} = \text{Use} / \text{Need}$$

Effectiveness の定義

各疾患での受療ありのもので、かつ、各疾患のコントロールが良好なものを、Effectiveness (高血圧)、Effectiveness (糖尿病)、Effectiveness (脂質異常症)と定義した。

Effectiveness (高血圧):降圧薬の内服ありであり、かつ、「収縮期血圧 140mmHg 未満、かつ、拡張期血圧 90mmHg 未満」のもの

Effectiveness (糖尿病):血糖降下薬・インスリンの使用ありであり、かつ、FBS126mg/dL 未満のもの

Effectiveness (脂質異常症):コレステロールを改善する薬の内服ありであり、かつ、「LDL コレステロール 140mg/dL 未満、かつ、HDL コレステロール 40mg/dL 以上、かつ、中性脂肪 (TG)150mg/dL 未満」のもの

Effectiveness coverage (EC)の定義

Effectiveness coverage (EC)は、特定の医療サービスを必要とする人のうち、医療サービスの利用しており、かつ、疾患のコントロールが良好である者の割合であり、

$EC = \text{Effectiveness} / \text{Need}$
とする。

統計

Non-OH 群と OH 群の年齢、BMI、喫煙歴、職種、標準報酬月額各カテゴリーの割合を計算した。また、non-OH 群と OH 群の Crude coverage (CC) および Effectiveness coverage(EC)を計算した。

次に、医療サービスを必要とする人(Need)を対象とし、「医療機関に受療した者(Use)」および「実際に医療機関に受療し、かつ、コントロール良好であること(Effectiveness)」をアウトカムとし、nonOH 群と比較して OH 群のオッズ比および 95%信頼区間を、高血圧、糖尿病、脂質異常症の疾患毎に、ロジスティック回帰で分析した。年齢、標準報酬月額、職種を調整した。本解析は、個人を一次レベル、事業所を二次レベルとしたマルチレベル分析を行った。

C. 結果

【質的研究】

1. 予備調査

テーマ1は、4名と5名の2グループ、テーマ2は、8名と5名のグループで議論した。

テーマ1での検討要旨は以下の通りである。

事後措置を行うべき集団について

- ・事業者にとっては安全配慮義務、リスクマネジメントが重要。早期発見、早期治療が必要。
- ・優先順位は働く場所によって異なる(デスクワークと工場勤務)。
- ・ヘルスリテラシーが低い集団に対する介入が必要。問診でヘルスリテラシーを含めているところもある。
- ・労働者にとって、データが悪くないけど経年で悪くなっている人には介入が必要。
- ・具体例に血糖、血圧、BMIに脂質を加える必要がある。脂質はまず治療してもらい、他は最初から就業配慮を考慮することがある。
- ・糖尿病発症確率から対象者抽出してもいいかも、そのように使っているところはない。
- ・動脈硬化ガイドラインは2017年版で吹田スコア等を使用し、かなり複雑化している。今後はそういうものの活用も必要。
- ・保健指導の介入順序を、フラミンガムスコアを使い決めたことがあるが、その時はほとんど年齢順になった。絶対リスクを重要視すれば、若い世代の高血圧などは見逃されがちである。
⇒治療レベルは優先順位が高いのはわかるが、その次のクラスの順位付けは難しい。
- ・安全配慮が第一優先。

一般健康診断の目的について

- ・就業制限の可否の判断
- ・一次予防、二次予防(早期発見、早期治療)、三次予防
- ・産業医、保健師の存在を認知させる機会、相

談できる場があることの周知の機会

- ・情報提供の場（はじめはありがた迷惑であっても、話すうちに必要な情報と気づくことがある）
- ・安心すること（産業保健スタッフの有無に関わらず、健診の効果として従業員の安心に繋がる。また、安心に繋げるためには、産業保健スタッフがどのような情報を提供するかが議論となる。）
- ・不安な人が事後措置でその解決策を教えてもらい安心することもある一方で、所見があるが気づいていない人はその段階では不安はなく、事後措置で指摘され不安となることがある。外から見ると必要なことと我々は考えるが、労働者からすると必要と感ぜないかも知れない。
- ・健診項目には判定がついて、その説明が記載されている。労働者の健康リテラシーによっては、医学的解釈の説明をする役割が産業医や保健師に求められることがある。健診結果の解釈を教授する機会（例： γ GTP の意味）となる。
- ・健康面の重大性を理解していない人は、重大性を気づく場となる。
- ・労働者が求める情報は、健診結果、病気について、業務に支障がないかについて、等、多様である。
- ・集団として組織のヘルスリテラシーをあげるという目的は大きいと思う。

分散事業所の事後措置の方法

- ・人的資源が限られているところでは、嘱託産業医のできる範囲は限られており、保健師の役割は重要。ただし、保健師の費用対効果の検証は十分でない。
- ・通信型、郵送式、メールでフォローしていることがある。緊急を要する場合は電話する。電子メールベースで行い、本当に受診したかは紹介状で行う。
- ・本社で健診結果を確認し、受診確認が必要な

人にポストイットなどでマークし、受診確認用書類のテンプレートを担当者に手渡し、返答がない人は面談をするようにしている。

- ・労働衛生機関で働いているが、人間ドックの結果に紹介状を同封している。
- ・一部の企業では、ある健診結果が一定の値になると自動的に就業制限がついてしまい、それを外すために面談を行うというところがある。
- ・治療中でコントロール不良の人は、就業制限つけるしかないのでは？紹介状を書くこともある。
- ・1型糖尿病などはコントロールを良くしようとする低血糖のリスクが上がる。こういったときは、産業医は主治医を尊重せざるを得ない。
- ・健康状態が悪い人に、サポーターをつけるということをすればいいかもしれない。⇒パートナー、グループをつくと成功率はかなり上がったが、反発が強く3年で終了した。

テーマ2での検討要旨は以下の通りである。

健診結果の活用方法

- ・長く働いてもらえるよう健診結果を活かす。経年で、同年代を比較し、改善を目指す。
- ・まずデータを蓄積することが大事。次にデータベース化。使える形にしておく。
- ・教育に活かす。職場には健康増進活用に使える。
- ・新入社員のデータを新入社員のくくりで比較をしたことがない。地域保健や学校保健では行われている。
- ・年齢構成を考慮入れることは大事。
- ・記述データ、単純なデータ→会社に対して提示しやすい。わかりやすいことが重要
- ・比較対象が必要。・比較するデータがあれば教育や施策推進が容易になる。年間計画が立てやすい。
- ・WFunのように労働の問題にフォーカスし

た項目は理解できる。健診は健康管理から考えられたとしか考えられないのは時代に合っていない。本人の意向を尊重すべき。

- ・喫煙率など、同じ項目を毎年調べているのは、経年比較し介入に使いやすい。

- ・健康に注目しすぎると、健康の人を雇えばよいという考え方になることも考えられる。健康リスク⇒雇用が流動化すると会社で管理すること自体がおかしくなってくる。

- ・会社が行うのはハイリスクアプローチ。

- ・ヘルスリテラシーの評価、特に喫煙率を出し、世間一般と比較する

- ・健診や問診結果を事業所毎に分析、比較する。肥満、喫煙などが響く。競わせるとともに、弱いところについてどうすればよいかを事業所毎に説明してまわっており、集団目標をたててもらう。集団としての対策の立案、目標設定にいかしている。

- ・がん検診受診率が大切では。乳がん、便潜血等。がん検診の評価のためには人数と時間が必要なため、一企業では効果測定までは難しい。また、がん検診のPDCAサイクルはまわせていない。

- ・高齢（加齢）で有所見率がさがらないことが多いが、横ばいでも評価してもいいのではないか。下がらないといけないという恐怖感のようなものがある。ある程度の年齢になれば、薬服用しているからダメではなく、医療と連携しているからいい、という評価があってもよい。

- ・事業者の意識が変わると大きい。今まで健康管理が全くできていなかった事業所でも、社長の意識が変わると、社員の健康意識ががらりと変わることを経験する。今まで産業医がいくらいっても受診しなかった社員が、自分の健康目標を立て始め、1ヵ月毎に進捗管理し始めた。喫煙対策等も事業者の一声で方針ががらりと変わる。

- ・血液検査データのみでは事業者に影響しない

が、在職中の死亡者が出た、40代と比較的若い年代で心筋梗塞の発症者が出たという事例が発生した際、振り返ってどういった特性の人だったのか、どうすればよかったのかという振り返りに血液検査結果、健診結果を裏付けとする根拠とすると聞いてもらえやすい。うまくタイミングをみる。

- ・長時間労働について、心筋梗塞発症者がでると注意しましょう、という雰囲気になるが、またすぐに元も戻ってしまうことが多い。そのあたりを拾えるようなものと良い。事業主も変えるが、文化も変えることが必要。我々が介入すると良くなるわけだから、より（心筋梗塞の発症等を）目立たなくしている。そのあとが大変なので、介入の評価が難しい。

- ・レッドカード基準（就業配慮基準）を決めている。これ以上こえたら人事・上司交え就業配慮を検討するという基準を決めて運用している。たとえば血圧180/110以上、HbA1c8.4以上。それを数値化し、徹底的に対策するという方針で行ったところ、コントロール不良者が1年で2/3まで減った。そもそもゼロにしないといけない、ということを書いて、ルール化することで、毎年減っている。毎年基準を超える人は要注意者として呼び出して面談を行う。これは支社長、社長にインパクトがあって、本当にあぶない人なんだよということ、その人たちを徹底的にゼロにしてください、ということになる。わかりやすく、集団介入としてやりやすい。社員もレッドカードの存在を知りつつあるので、いいかなと思う。⇒一律な基準は難しいのでは

・業務内容による身体負荷をどのように評価するか、がないと、健康診断がいきてこない。労働負荷と健診結果との2軸になるのか？

- ・今、そこにある危機ではないかも知れないけれど、65歳までみんなが働くということになり、労働損失をできるだけ少なくしようということになった場合は、今のやりかたはダメかも知

れない。60 歳までもてばいいやと思っていたのが、そうはいかなくなっている。

- ・自覚症状で WFun を入れる等、攻めの健診項目が必要かも知れない。

保健事業の効果指標

- ・労働基準監督署が比較できるデータを出してもらおう。今の健診項目では活用の方法がない。WE や活力など、そういったものを増やすべき。

- ・問診項目を増やす。ちゃんと寝ているか、ちゃんと食べているのか、ということは大事。問診をしっかりとる。

- ・活動の評価指標は労働生産性にもっていきたくなる。医療費削減と労働生産性の向上の 2 軸になる。労働生産性だけではなく、健康文化・風土の醸成も重要。

- ・医師面接、保健指導の評価は、個人ではできても、集団ではとても難しい。

- ・産業医面談、保健指導の直接的な効果は受診勧奨率、事後措置による改善割合で評価しているが、それはハイリスクアプローチに入る。集団となったとき、正直に言って、産業医面談や保健指導はあまり役に立たないと思っている。そうではなくて、健康文化を醸成し、事業者をその気にさせれば、がらっと行動変容が起きてしまう。会社をどれだけやる気にさせたか、が評価指標となる。

- ・何の行動を変化させたいかの目的にもよるため、単に喫煙率の変化も評価指標になりうる。喫煙率の場合、事業者というより、国レベルでの戦略があり、その影響は大きい。

- ・睡眠に関しては、生産性の高い仕事をするために、どのように眠ればいいのか、という話をする。結局つきつめていくと、生産性の高い生活習慣にすると、メンタルヘルスにもメタボにも根っこは一緒である。そうであれば、健康診断結果がわるい集団は生産性が低い集団であるということになり、そのことを実感させられ

ることを言えば事業者に響くであろう。

- ・会社の重点目標の中に入れてしまえば事業者にも響く。(経営者が) やらなければいけない仕事にしてしまう。

- ・意外と自覚症状が宝の山になっている。肩こり対策の保健事業を血液検査では評価できない。自覚症状の集団結果をもう少し活用した方がよい。その結果を事業者にも、どううまく伝えていくか。

腰痛は業務上疾病も多いし、プレゼンティーイズムも多いし、いろいろな切り口がある。腰痛の少ないところは生産性が高い、そのなかにプロセスがあるはず。優秀なマネージャーがいる等。次のアクションに繋がるように促すことが必要である。

- ・集団分析で悪いということが明らかになったとき、ではどうすればよいかということになるため、いいところではこんなことをやっています、ということを見せてあげられると良い。

- ・他社比較はとても効果的。うちの会社が 6 万人のデータと比較してどうです、といった場合、どこと比較したのか、という話になる。業種、職種によっても健診データは違うため、同業他社で比較すると響く。そのためには、より中立的な労働衛生機関が必要かも知れない。健診結果も National Database にする必要がある。

- ・ちゃんとした問診票を共通化することも必要。問診の強化する必要がある。女性は問診の方が重要かも知れない。女性の方が、自分の体調の変化を敏感に感じる方が多い。女性のがん検診を強化すべき。

事業者への結果提示

- ・健康診断結果をどのように事業者にも提示すると効果的か。

- ・横断的に、特に業界内で比較。比較し、年間計画に役立てる。直属上司に健診結果なんていらない、就業制限がかかっている人のみ必要。

上司に対する健診情報の提供

・以前は部長職に、健診結果をまとめ、前年比較を入れて説明していた。最初はグラフを書いたりして工夫していた。回を重ねるうちに、個人のことを教えてくれ、ということになる。具体的に誰で、どうしたらいいか教えてくれということになった。結局、5年くらいたつと、この人は今大丈夫です、という話になってしまった。集団をどういうふうにしていくかは、難しい。

・管理職に何をやってほしいかを明確にしないと、健康情報をフィードバックする意味がなくなる。そうであれば、誰と誰は、どうしてください、と具体的に言った方が手取り早い。

・管理職個人のポピュレーションアプローチを押し付けても、難しいと思う。

・大企業は事業主に啓発するだけで十分かも知れない。中小零細企業でこそ議論すべきテーマである。産業医の執務が月に1回の場合に、そこで優先順位が高いものは何かを示すことが重要。事業主の意識を変えられれば、変わる。

・こういうフォーマットで返すと事業主の意識が変わる、というのがあるとよいのではないか。全衛連で取り組めないか？

・産業医が主で行うか、営業やコンサル等の他分野の人がやるのが効果的か、検討が必要である。

2. 本調査

4名でのFGDを2回、実施した。

一般健康診断の目的について

・健診事後措置の優先順位は、まず就業上の安全とか本人の安全に決定的な影響が予想される状態（例えば血糖であればHbA1cが9あるいは10をオーバーしているような状態、血圧であれば3度の高血圧）。次に要治療群。3番

目が、いわゆる保健指導域の人たち。3段階に分けているイメージで、あとは会社ごとに事後措置にかけられるマンパワーや時間に応じてどこまでやるかというのは決めていく。

・断面でその時の検査結果で結果を判断することが多いが、経年変化を見ながら介入する場合もある。1年で体重が理由なく5キロ10キロ落ちている人等。急激な悪化が見られた人や、あるいは、一向に改善の兆しがない人。後者は、例えば糖尿病治療中であるがHbA1c9越えがずっと続いているという人、改善の見込みがないか、あるいは悪化も見込まれるという人の場合など。検査結果の減少傾向というのは健診はあまり引っ掛けてこないが、甲状腺機能異常があるのをみつけた事例があった。

ただし、複数の事業所を行っていると、経年変化は見れていないというのが現状。そこまで時間をかけることが難しい。健診結果に過去の結果がついているところもあれば、ついていないところがある。経年の結果が隣に記載されていなければ、気づくことができない。

・人材の流動性が大きくなっているから、昔よりも社員の10%くらいが新しい社員になってくるような場合、過去の結果と比べること自体が難しい。

・ITスタートアップみたいな企業では、保健指導に関しては、例えば保健師さんが呼ぶみたいな工数はもうかけないんですよ、でもその代わり何するかといたら、保健指導よりも、健康アプリなんかを月500円で会社がダウンロードしてあげて、そういうお金をだして機会を与えるけれどもそこに対して管理をするのではない。

・健診結果をみるときは仕事からの影響が出ている人がいないかというのをまず見る。そのあとは就業制限とか配慮がいるかというレベルと、病院間違いなく行ってねというレベルと、保健指導。この4本柱でいつも考えている。

・よく就業措置っていうと、制限、就業のあの職務変えろとか、何か制限、やめさせろとか、こんな事あるじゃないですか。でもそんなのいきなりつくわけなくて、普通、要治療だよねと。この要治療というのは、就業上の措置に含まれてないけど、なぜだと。これは文脈上、治療すれば制限必要なしって言う条件付きオッケーだから、それは有り。

・複合リスクですごいリスクの高そうな人っていうのを、制限必要かもしれない。優先順位という意味だと、そういう個々のコントロールが超不良じゃなくても、組み合わせると悪いっていう人も本当はいる。

・保健指導の要否はマンパワーによって、もし保健師さんいるかどうかとか、看護師さんいるかどうかにもよる。

・産業医が判断をするのだろうな、就業措置はこの人は何の仕事をしてますかで変わってくるだろうし、産業医が判断をする。

・健診自動判定で「異常なし」であったが、実は違うケースがあった。（診察所見）

・本当の予防的なところに手出せるかどうかは、努力義務なところもあって、マンパワー次第かなとは思います。

・過去のデータと比べて、悪化しているのか、良くなってきているのかとか、そういうのを見たりして、基準値以下でも就業制限かけることがある。それ以外の要治療レベルの人達は、基本的にはコンピュータで自動的に病院行ってくださいと、結果に書いてありますから、それで行ってもらう事になっているんですけど、必ずしも行かなくても良いレベルの人も入っています。特に行ってほしい人は、産業医の判断で紹介状を書いて、病院へ行ってもらおうと仕組みをとっている。

・あとは、あの要治療レベルであるけれども、産業医が手を下すところまでいっていないかなっていう人は、保健指導を保健師が行い、定

期的に巡回していく中で、会って指導する。

・要保健指導のレベルは、当然マンパワーにもよるので、そこも（明確に一つに）線を引けない。

事後措置の実施方法

・（事後措置の方法 1）具体的な事後措置の方法は、嘱託産業医では、事前に衛生管理者ないしは人事の方をお願いして、事前に判定をABCDEに分けてもらい、ABC、つまり、要経過観察以下の人はみていない。要精密検査、要再検査、要治療、治療中の方のみをピックアップをしてそこで判断をしていく。その中でマストな人を産業医がピックアップして、まずファーストは衛生管理者の方に今の治療状況を確認してもらって受診しているのか、していないのか。これしていないということであればその方から促してもらってそれでもいかないということになれば産業医面談という形をとっています。

・（事後措置の方法 2）基本的には要精密検査、要治療群に関しては、病院受診した日にちと医療機関とその後の方針がどうなったかを自分で直筆で書いてもらったものを（本人から）人事課に提出してもらって、人事課で管理してもらっています。でも私が付箋をつけたマストな人たちに関しては絶対、後追いをしてもらって、その後の受診確認もしてくれ、というような要望をだしているのが現状です。

・（事後措置の方法 3：健診機関医を兼ねている場合）自分で健康診断やっているとすると、産業医が医療判定してしますので、その場で医療判定に加えて就業区分まで出してしまおう。ので、そうすると出務時間にはほかのことができる。

・（要精密検査・要医療の人の受療確認は）二次検査の結果を出してもらうことが多いかな。一応それを出してもらって、出さない人を追っ

てますね。確認をする人は法的に守秘義務がある衛生管理者が理想的ではあるが、衛生管理者じゃないけれど健康診断の事務に従事するものが行うこともある。有資格者にこだわっているとちょっと回らない場合がある。

- ・1つの事業所に行くと、4つか5つの機関からなんです。なんで基準値が違うんです。

- ・（大規模事業所では）健康管理部門の判定のガイドラインみたいなものは作ってやっています。

- ・（職場に）この人にはこの配慮が必要だし、この人は元気で大丈夫よっていうところの情報をしっかり渡すと、結構気を付けてみたり、あの受診しろと、上司が言ったからやっと思ひたいな話ってというのは、出てきているので、その先ほど言ったように職場を巻き込むっていうやり方は、やっぱり何か工夫しながら巻き込まないといけないだろうねってというのは思いますよね。

- ・特定健診、特定保健指導ってもう10年間たつ。結構その今まで（保健指導を）やってなかった企業もやろうよって言ったらそれをやってくれるので、保健指導はもうそこに任せちゃうっていうケースができた。

健診結果の活用方法、保健事業の効果指標

- ・そもそも、健診データがデジタルデータ化ができていないところが多い。紙しかない場合は、労基署への報告書類を書くのでもすごい大変なんです。有所見をピックアップなかなかできない。

- ・デジタル化の問題は、本来は健診機関が全部、まとめてデジタルフォーマットにしてもらえないと難しい。

- ・他社との比較でいいんですか、悪いんですかとすごく聞かれるんですけど平均年齢とか年齢性別とかが違うから難しい。やっぱ全体の性・年齢構成が違うので、同業他社比較とかど

うですかとか聞かれたときでも、意外と使えない。

- ・集団での分析と、その前に広い範囲でとった全国的な平均値っていうのがありますよね。それとくらべてってというのは一つ分かりやすい。

- ・全社データを使って、うまいこと当社データ比ってやってくるのは、社員の流動性が少なく、大規模事業所で、そこそこ平均年齢が高い、会社をイメージすると、そういう使い方ができる。でも、80人とか60人とか毎年、人員が増減するわけです。プラスアルファでいる人の2割くらい入れ替わってるわけで、そうすると健診が良くなってるのか悪くなっているのかもわからないという世界の中でみると、まず、同じ集団を経年的にみるという以外の使い方をやっぱり考えないとたぶんダメなのかなと思うんです。

- ・いま全国のデータがまずないので、自社がどのレベルにあるのか、また、同業他社間での比較ってのができないので、結局データ化する意味が、あまりない。

- ・小規模事業所だと、データ化するメリットって、多分自社がお金をかけるとちょっと減るわけです。

- ・健診の結果を担当者が何も見なくても勝手に自動化されたデータがこの人ヤバいで出てきたらたぶん使うと思うんです。そこまでいかないとたぶんデジタルデータ化の意味はないんじゃないかと思う。

- ・やっぱ同じくらいの年齢の中でも自分がどれくらい悪いかっていうのを知ると皆さん行動変容にいくっていうひと結構多いので、自分の年齢だったらという分布と大きなデータと比べるのが一番。

- ・経営層にしてみればやっぱり全社、いろんな業者の中での順位より同業者のなかでどれくらいの立ち位置かを皆注目する。

- ・この問題は、ちゃんと精度管理ができている

ような健診機関をつかっているかどうか、その次にデジタル化しているかどうか、その次にどの比較で経営者が知りたがっているかという、まず土台が結構あるかなという。

- ・こういったデータを引っ張ってきて、こういう風に比べて、こういうような答えを出すといんじゃない、というようなひな形があればありがたい。健診結果から健診年齢みたいな。あんたの年齢から15歳上やで、とか、健診年齢を来年までに変えるためには保健指導を受けて5歳若くしましょうとか、多分そこまでわかりやすくしないとくつつかないと思うんですよ。

- ・デパートなんかだったら、終わる時間が遅いので、寝る2時間前に食べる方が多い、そうすると翌朝の朝食の欠食率が高いとか紐づきだと非常に興味はわくんですよね。ある程度仮説パターンだけでも20パターンくらいあると、非常にツールとしては使いやすいと思いますけどね。長時間労働などが多くてこうだとか。あとは夜勤交代制勤務だとかうんじゃないかとか仮説と紐づいたなにか提案がないとデータだけ見せられても多分フーンとしか言いようがない。

- ・20人、30人であっても示せるような指標があるといいな、と思いますね。

- ・競わせることが一つのポイントかなとは思いますが。でも健診結果が悪いからと言って頑張るって急にはじゃなくて、それよりももうちょっと（待機？）目標として、イベントの参加率のほうはまだきそえる。ウォーキングイベントとか。そこで競わせるっていうのがまず一つのポイント化と思います。

- ・嘱託産業医で、健診結果が電子データとしてあるところはほとんどない。

- ・健康診断結果の活用っていう意味だと、産業医の1人いるだけっていう、嘱託でも月1とか行ったら、これ事例対応でたぶん終わってし

まうと思う。

- ・健康管理のPDCAなんて到底回せなくて、Doばかりになるし。専属産業医でもそうで、昨今結構仕事も増えてるからDoばかりになる。

- ・健康診断の事後措置をちゃんと来ているかどうか、そのデータを出して、あなたのところ呼んだ人が、何%しか来てませんよとかっていう風な事ですと、あーじゃあ全員出さなきゃっていう話になってくる。

- ・健診結果の集団でのまとめは、健康教育の優先順位を決めてもらうのに、ちょっと活用してもらおうかっていうくらいで、あんまり上手く使えてない。

- ・1番何か上手くいったのは、喫煙率を部ごとに全部出して行って、推移を出して行って、ここでこんな施策を考えてみろとかって。これで競い合う。

- ・有所見率をですね、例えばA判定B判定とか、そういったものを、グラフにして、その職場の長に渡すようにしています。その結果と一緒にこう教えて、産業医と保健師と一緒に管理者たちと一緒にミーティングして、この結果見てどう思いますかと、何をしますかって言って、指導してもらっている。

- ・生活習慣に関しては22項目のやつの中でも、睡眠は十分とれてるとか、それが国民健康栄養調査の中で、比較するとうちの会社どうなってるっていうのを見たりとか、そうすると、うちはあんまり運動してないし、睡眠とれない奴が多いよなっていう話とか。事業会社によって格差がこれだけありますとか、っていう風にこうまあ何かこうそういう差を見せていくとまあそれなりにこう反応はして頂くかなっていう気がしますね。

- ・よその会社とかね、隣の工場と比べてどうかとか、そういうのを気にするかもしれない。

- ・結局何かやりたいときに使ってくる事が多

いかな。喫煙率が高いんだけど、喫煙スペース減らしませんかとか。健保と相談して何かニコチンパッチ配ったりしませんか、みたいな話のときに持ってくる感じなのかな。

- ・健康管理室レベルで持っているところは、その3ついつも指標を作っていて、要治療って言った人が要治療になったかと、呼んだ人が来たかと、二次健診をちゃんと受けているかという3つは出している。

- ・病院に行くよう指導した人で行った割合、これは意味がある。

- ・「要受診の人が、その後本当に受療行動をとったかどうかの確認って、どの程度できていらっしゃるんですか。」⇒（専属産業医）地区によって違ったりする。例えば本人とメールとか手紙出して、で返信をもらうところもあれば、本当に悪い人は、その後もう1回呼んで、確実に行ったかどうか確認して、行くまで会い続けるみたいなことをやったりとか。そこはその、それぞれの地区によって、ちょっとはい、変わってます。

- ・就業制限クラスはもう、受診云々じゃなくて、もう制限かけるので、あのそういう通知を発行したら返事をもらうように、どういう措置をとったかっていう返事をもらうようにしている。

3. 統括産業医調査

就業制限が必要かも知れない人について

- ・就業制限の要否の判断は、労働安全衛生法第68条に紐づけて明確に認識する必要がある。就業規則やその他の社内規程に定めて運用されるべき事柄である。

（参考）

第六十八条（病者の就業禁止）

事業者は、伝染性の疾病その他の疾病で、厚生労働省令で定めるものにかかった労働者については、厚生労働省令で定めるところにより、

その就業を禁止しなければならない。

「労働安全衛生法の第68条に関わる話なんで、安全配慮義務といっても、もう少しレベルが高いんですよ。68条の就業禁止っていうのは、あれはみんなあんまり関心がないんだけど、伝染性の疾患に関してはもちろんそういうことがあると思うけども、一般的な健康の問題での、腎機能なんかのことは、元々例として挙げられてるんですね。心不全とか腎不全とかっていうことを、最近は血糖値もか。そこをね、ちょっと再認識して、その条件みたいなことで提案すると、法律とのひもがついて、できるんじゃないかと。（中略）全体的な健康上の問題は、そこにひもづけた方がいいと思いますね。」

「68条ですかね。あれは、会社の中のマネジメント・システムの中で健康安全管理規程を作って、その中にこういう数字と一緒に、そこを根拠にして「こういう人は働かせちゃいけない」という、数字化してるんです。」

「就業規則の中にあるべきものですよね。」

- ・就業制限の要否の判断基準は、業務内容により異なる。

「オフィスワーカーには、確かにこれ²は検討が必要なレベルかもしれないんですけど、エアコンが効いてないところで働いてる現場の人にとっては、検討の余地なく制限かけている。」

「現場に出てる人で1.8以上ある人は、確実に悪くなっていきますよね。そういう人は、早めにオフィスワークに変えてやったりとか、そういう必要があるんで。これはもう、検討が必要というよりも、絶対的な就業制限。例えば、HbA1cが10あれば、休業にさせたりする。」

就業制限の要否の検討が必要となるレベル

収縮期血圧 180 mmHg, 拡張期血圧 110

mmHg

空腹時血糖 200 mg/dL, 随時血糖 300 mg/dL

HbA1c 10%

Hb 8 g/dL

ALT 200 mg/dL

クレアチニン 2.0 mg/dL

・就業制限に関わる健康状態の有所見について企業に報告すべきである。企業に報告することにより、顕著に改善が進むことがある。

「基本的な考えとして、組織に言う場合にね、非常にハイリスクな人の問題があります。就業制限に関わるような人が何パーセントぐらいいるのかなど。それが、まさに経年変化としてどうなっていくかということが見たいわけで。(中略) 自分の企業をする中で、そういう人が何人いるかということが経年的に分かるようなデータっていうのは、あった方がいいですよ。」

「工場とかそういったところだと、医師の聴取も含めて、グループ独自で決めた管理部門っていうのがあって、それを伝えて、個人個人の分も伝えてるんですけども、(中略) 11 年から、いわゆる先ほど言われた勤務制限にかかるレベルの人たちの人数と、14 年以降の人数とって見たときに、糖尿病の A1c だけだったんですけども、例えば A1c 9 を超えるぐらいのレベルの人が 3% 弱ぐらいいたんですけども、2% を完全に切ってきて、そのあとが。だから、やっぱり、もちろんそれを伝える時には、ちゃんと「あなたたちの管理部門は伝えますよ」っていうのを全員アナウンスして、伝えるようにしたんですけど、それだけでも現場の重症化の方たちが少し減ったなっていうのは、実感としてありましたですね。」

・企業で基準を定め、有所見率を算出している。ただし、全社統一基準とはせず、事業所毎に基

準を定めて運用している場合がある。

「グループ会社も含めて規模がいろいろございまして、事業所やグループ会社で更に詳細なものを決めてもいいという前提を持っていながら、いわゆる高血圧の、具体的に言うと上が 180、下が 110 まで。それから、A1c が 10.0 のところ。それから、実は私とは意見が違うんだけれども、ヘモグロビンが 8 を下回っているというようなもので、もうちょっといろんなもの入れた方がいいっていう意見もあったんだけど、そういったものを、安全配慮義務の担保という観点でやっています。」

「ただ、それが全部の事業所に適用できないんで、それが統括産業医の仕事の一つかもしれないんですけど、各事業所を回って、その作業員と話し合ってますね、この事業所の標準というのを決めて。だから、本社から「幾らにしろ」っていうのは、出してないです。各事業所であればらに決めてるんですけど、決めた中ではちゃんと運用されてるんで、(略)」

・会社に報告する際には、個人情報保護に配慮しつつ、理解が得られるよう伝え方の工夫が必要である。特に管理監督者が部下の健康管理を確実にを行う役割があることが認識されておらず、教育を行うことが必要である。

「A1c が 8 以上の方が何人いました、とかっていう話をしても、ピンとくる人とピンとこない人は結構多いので。で、ややもすると、経営層の意識が低ければ、「それは誰と誰が、何で名簿が出るのか」みたいな話になったりするんで、(略)」

「健診の事後措置の仕組みがゼロで、何にも就業上の配慮はやってなかったんです。そのときのやり方として、(中略) これ²を基にして健保の先生たちと話し合って、●●(会社名)用語なんですけど、A 判定、B 判定、C 判定、D 判定、E 判定という呼び方を完全に●●の中だ

けの用語で決めて、E判定っていうのが、(*)のところなんですけど、それを基に健診事後措置の仕組みを入れたっていうことと、あとは、A判定、B判定、C判定、D判定、E判定という言い方をして、「E判定はまずいよ」という教育をすることによって、みんな細かい意味は分からなくても、「E判定はだめらしい」ということを管理監督者が認識をするようになって、管理監督者が「おまえ、E判定だったらいいな」みたいなことを言うような感じになって。それまでは、「管理監督者に責任がありますよ」みたいなことを教育をして分かってもらうといっても、分かったような、分かんないような感じだったのが、そういう使い方をしてフィードバックをすることによって、管理監督者の意識を高められる。共通言語を作ることができたっていう感じはします。」

「安全配慮義務のね、実行責任が管理監督者にあるという、管理監督者は部下の健康状態を把握しなきゃいけないという、このことに関して、ほとんど手が打ててないんですよ。」

「管理監督者の方は、(略)安全衛生規程の中の衛生管理規程の中に、ちゃんとうたってらるんで。「管理監督者に責任がある」と。」「安全配慮義務の実行責任は、あなたにあるよ」と言ったときに、たいてい出てくる質問は、「われわれは医者でもない。健康状態分かんないでしょ」って、そういうことなんですよ。僕はそのときに、いつも「毎日あなたは会ってるんだから、いつもと違うかどうかを見てね。それでいいんだ」って言うんだけど、(中略)「こういうふうにすればいいんだ」ということは、ちゃんと会社側が教育の場で言わなきゃいけない。管理監督者研修で必ず言わなきゃいけないんですよ。」

・労働者本人にも、自己健康管理の必要性について、就業制限のことも踏まえつつ教育を行う

こと効果的であり、また、重要なことである。
「病気を理由に休まさせられて喜ぶ人は、ほとんどいないんですね。ものすごくみんな一生懸命努力して戻ってこようとするんで、激変するんですよ、今まで悪かった人が。だから、最初、こう、厳しくやるのもいいかなと思います。特にHbA1cとか、血圧とか、みんな軽く考えてる人が多いので、教育効果は抜群ですね。」

受診が必要な人（要受診者）

・要受診者率の報告も重要であるが、あまり実施されていない。

「医療を要する人たちの抽出は必要なことで、それは、健康診断で何パーセントぐらいだったかっていうことですよ。これは、あんまりされてないような気がしますね。」

ポピュレーションアプローチ

・経営層に健診結果を報告する場合は、生活習慣を組織別・部門別に可視化すると関心が得られやすい。同業他社との比較も関心が高いが、比較可能なデータがない場合が多い。

「どちらかというと、標準的な問診とかの、法定項目に特化した話なんでちょっとあれなんですけど、うちでしている体力テストとか健康度調査とかの結果を、組織部門とかに分けてやると、かなり食いつきがいいです。」

「問診表の方の活用で、いい健康習慣を八つ挙げといて、そのその組織の点数化して、「あなたのところは、まだ全社平均に届いてないよ」とか、「このところはいいね」とか、40歳以上と40歳未満に分けてどこに問題があるかという、組織として健康習慣が持ってるかどうかという動きを、今、動かしてるというところなんです。」

「社長とか、そういう人たちと健康管理的な話をする時に必ず言われるのは、「うちの会社は、よそと比べてどうなんだ」と言われる場合があ

る。そのときに、比較する手法がないんですよ。（中略）よその会社と比べてどうなんだというときに、回答がなかなか難しかったりする。」

「「他の会社はどうか」っていうのは聞かれるんだけど、ないんですよ。」

・企業・部門全体で健診結果を活用して目標を定め、競い合いながら健康度を高める取り組みを行っている。

「健康経営を進める中で、グループ会社を含めて、競争させながらやるっていう仕組みを持っていて、各会社ごとに健康スコアっていうのを、健康診断のデータとか、それ以外の傷病手当金とか、いろいろな要素が入ってるんですけど、そういうのでスコア化して競わせるっていうことをして。ただ、単純に競わせるっていうよりは、健康スコアの通知表みたいなものなので、それをフィードバックを個別にそれぞれの子会社のトップとやる中で、次年度の、そこから課題を見いだして、むしろ計画立案に直接役立ててるという感じですかね。目標値そのものは、グループ全体で決めたものがあるので、目標値を設定するというよりは、年間の課題抽出と実行計画を立てるというのに使ってます。」

「トータルの順位を経営者レベルでは一番気にしています。ただ、各会社にフィードバックとか、スコアが出たものを持って行って説明したりとか、ディスカッションして計画に落とし込むっていうのは、本当の子会社のトップっていうよりは、もうちょっと下のレベルの人と実務的にやっているんで、そこでは個別にもっとしっかりと見れてるかなと思います。」

データを示す場合の注意点

・データ活用の目的と使い方を明確にしたうえで、その目的に合ったデータを出す必要がある。全体の健康度の指標であれば、性別・年齢

ごとに集計する、または、調整を行う必要があり、誤った改善施策に繋がることが無いよう、注意する必要がある。

「（他社との比較を行う場合）経営者も2種類あって、よそよりコストをかけたくないっていう人もいますんで、そこは、単純に比較は難しいんですけどね。けども、基準は欲しいですよ。欲しいけれども、使い方は、いつも善とは限らない。」

「●●（会社名）は、全社データを集めて、年齢階層別に標準化をして、標準データを作って、各事業所に対しては、例えばBMIの年齢定性有所見率は幾らだと。そのデータを年齢階層別に全部開示していて、事業所は事業所で、自分たちが集めたデータと全社データを比較して。つまり、皆さんのように社長が見るんじゃなくて、うちは健康管理所がそれを見て、「うちが悪いのか」と思ってるというパターンになっているということですね。ですから、生活習慣病の有所見率に関しては、年齢階層ごとに全部出してるので、それを見れば、「うちは20代が悪いのか」とか、そういうことが分かる仕組みにはしてあります。それを見ながら、自分たちで来年度の労働衛生の課題を考えてもらって、具体体は何をするかは、そこで考えろという仕組みになってます。それを社長とかそういう人たちが見てるかという、工場では工場長とかはですね、必ずマネジメント・レビューがあるので、健康管理室のマネジメント・レビューを聞いているので、他の事業所に比べて悪いとか、それを気にするし、そういうことも分かっている。」

「健診データになると、かなり年齢階層が効いてくるので、なかなか使いづらいなという気はしますよね。よく思うのは、ああいう医学的なデータを正しく表現しないと、誤解が起こる方が嫌で、100人の関係会社に「おたくは肥満が多い」と言うのが、本当に妥当なのかと。そ

れて、ただの年齢のかせぎじゃないのって思うから、小さな集団に対してああいうデータを開示していくことが正しい理解につながるかというと、そうじゃないような気はしてるんです。」

「どの目的でどのように利用するか、何を定量化すればいいかだけだと思っていて、素晴らしいなと思ったのは、●●も●●も、ちゃんと年齢調整をしたり、スコアリングをするのであれば、きちんと正しいデータにしてお伝えするならいいけれども、「おまえのところは不健康者が多かった」とか、そういう使い方をすることしかうちはできないので、そのデータを使っているってことがあるんで。定量化するのであれば、正しく表現し直した形で定量化して使わないと、ものすごい誤解が生じると思っていて。」

「ハイリスクな人たちの比率って、そんなめんどくさいこと考えなくていいんですよ。正直、何パーセントいるか。つまり、非常にリスクが高い人たちの比率に関するデータなんて、年齢調整も何もなくていい。いるという事実と、それが何人かというレベルで、多いか、少ないかを考えればいい。実は減らせればいい。ところが、集団の健康を表すような指標っていうのは、年齢によって大きく左右されるわけだから、そういう見せ方をするんだったら、年齢階層の調整とか、男女比の調整とかをしてかないと、間違いを起こす。だから、何のために何を見せるかという議論なしにデータの切り口を考えても、なかなか結論はうまくまとまっていかないと思います。」

【量的研究】

対象者の詳細を Table 1. に示す。53,720 名のうち、12,431 名が non-OH 群、41,289 名が OH 群であった。

Crude coverage (CC) および Effectiveness coverage (EC) を Figure 1. に示す。OH-群の方が、高血圧、糖尿病、脂質異常症のいずれの所見においても CC、EC ともに高かった。

高血圧、糖尿病、脂質異常症ごとに、治療が必要な人が、実際に医療機関に受診しているオッズ比を Table 2. に示す。nonOH 群と比較して、OH 群の受診は、高血圧のみ有意に受診しているが (aOR 1.28: 95%CI 1.07-1.54)、糖尿病と脂質異常症は有意な差を認めなかった。

(糖尿病 aOR 1.17: 95%CI 0.85-1.62、脂質異常症 aOR 1.00: 95%CI 0.89-1.13)

高血圧、糖尿病、脂質異常症ごとに、治療が必要な人が、実際に医療機関に受診し、かつ、コントロール良好であるオッズ比を Table 3. に示す。nonOH 群と比較して、OH 群の受診は、高血圧と糖尿病で有意に高く (高血圧 aOR 1.41: 95%CI 1.20-1.66、糖尿病 aOR 1.53: 95%CI 1.17-2.00)、一方で脂質異常症は有意な差を認めなかった (脂質異常症 aOR 1.11: 95%CI 0.92-1.34)。

D. 考察

専門家産業医による FGD により、有用な意見の聴取ができた。その要旨は以下の通りである。

・健診事後措置を行うべき優先順位は、1. 業務により健康影響が出ているもの、2. 就業制限等、何らかの措置が必要であるもの、3. 要受診レベルのもの、4. 要保健指導レベルのもの、である。

・1 と 2 のレベル設定は、ある程度、専門家間でコンセンサスが得られる。一方で、4 のレベルは、医療職の人的資源の状況により異なる。

・就業上の措置の判断は、ある程度、自動判定で振るい分けを行ったうえで、最終的に専門家

による判定をするのが効率的である。

- ・経年変化を加味して判断することがある。ただし、健診結果に過去の結果がついていない場合は、それが難しい。

- ・産業医（特に嘱託産業医）の業務時間が限られており、保健師や衛生管理者との分業が求められる。

- ・小規模事業所では、健診結果が紙しかない（電子データ化されていない）ため、結果を集計すること自体が困難であることが多い。

- ・ベンチマークとして、有所見率と、その後の行動（要医療の人がその後、受療したかどうか等）を追っていくことが重要。ただし、その後の行動をどこまで追っているかはケースバイケースである。

これらの結果をふまえ、今後、以下の検討が必要である。

- ・分散事業所や小規模事業所で効率的に健診事後措置を行っている事例の収集

- ・健診結果の有効活用に関する良好事例の収集

- ・健診事後措置の効果評価（有所見率やその後の行動での評価）

次に 11 名の統括産業医に対する FGD を実施し、一般健康診断結果の有効な活用方法について検討した。就業制限が必要か否かの判断が必要となる人については、一般健康診断の事後措置として、最も対応の優先順位の高い集団であることで見解が一致していた。就業制限は労働安全衛生法第 68 条と関連し、社内規則で整備する等、適切に対応が行われるよう事後措置を行う必要があるとの指摘がなされた。就業制限の要否の判断基準は業務内容と異なり一律に定めることは困難ではあるものの、産業衛生専門家のコンセンサス調査の結果¹⁾は目安として参考になる。現在、労働安全衛生法で事業者が定期健康診断結果の監督署への報告義務を課している一方で、報告様式にある「所見の

あつた者の人数（有所見者数）」および「医師の指示人数」の定義が明確でなく、専門家産業医の認識も様々であるのが実態である²⁾。報告様式の各所見の定義を明確にし、特に「医師の指示人数」では「医師の指示」の定義を明確にしたうえで事後措置の実施状況を把握するようにすることで、就業制限が必要か否かの判断が必要となる人への対応が、中小企業も含め実施徹底されるのではと考えられる。

次に、健診結果に基づき医療機関への受診が必要な者（要受診者）について、社内に報告を行うことは重要であるとの意見が見られた。また、検査値のデータよりも、睡眠や運動等、問診データの方が理解しやすく、経営者に結果提示した際にも「響く」との意見が見られた。既に国レベルでは国民健康・栄養調査のデータ³⁾や特定健康診査・特定保健指導に関するデータ⁴⁾が公開されており、比較して結果を提示することができる。ただし、データの提示方法には注意を要する。例えば、組織別、部門別の比較を行う場合には、性・年齢の影響を考慮して、性・年齢別にデータを共有する、または、性・年齢を調整した値を示す等、正しくデータを示すことが必要である。また、経営者は同業他社との比較に関心が高いため、業種別の比較データが存在すると有用である。今後、ベンチマーク指標が社会で広く活用できるための情報基盤の整備が必要である。

量的研究では、健康診断の事後措置において、産業保健専門職（産業医、保健師等）が健診事後措置に関与することにより、受診勧奨が促され、また、治療による疾患のコントロールが良好となるか否かについて検討した。所属する事業場に産業医や産業看護職といった産業保健スタッフが常勤し、日常的に産業保健サービスを提供していることが、高血圧の Crude coverage (CC) が有意に良好な効果を及ぼしていた。また、高血圧および糖尿病の

Effectiveness coverage (EC)に有意に良好な効果を及ぼしていた。高血圧と糖尿病においては、産業保健スタッフが受診勧奨の取り組みを行っていること、また、保健指導等の機会を含め受療後もフォローアップを行うことにより、疾患のコントロールも良好となっていることが考えられる。中小企業において保健師による保健指導がある場合には精密検査の受診が有意に増加していたとの報告⁵⁾や、保健所の成人健診後の医療機関受診の指示の際に紹介状の発行によって医療機関受診が向上したことなどが報告されている⁶⁾。脂質については、CC、ECともに有意に良好な効果を認めなかった。Tateishi et al. は、プロフェッショナルレベルの産業医は血圧や血糖の異常高値については単独でも就業制限を検討するが、脂質項目の異常高値では就業制限を検討する割合が低いことを報告しており、産業保健スタッフの指導が積極的でない可能性が想定される¹⁾。また脂質異常については、直接的な指導があっても、治療開始をさせることが容易ではないことが示唆されている。Tatemichi et al.は、産業保健体制が整っている大規模事業場において、健康診断の結果で高コレステロール血症に対する治療が必要と判断された労働者のうち、3か月間の食事療法によって改善しなかった対象に対して保健専門職が服薬治療を指導したが、そのうち治療に応じた対象者は約半数であり、応じなかった対象者のうち3分の1は食事療法にも応じなかったことを報告している⁷⁾。その背景として、脂質のコントロール不良であっても他の疾病に比べて自覚症状が乏しく、プレゼンティーズムが生じにくいこと⁸⁾が影響している可能性がある。以上から、特に生活習慣に関連する疾患に対して、産業保健スタッフが本人の疾患に対する理解を高めながら介入を行うことが有効であり、また、その効果をCrude coverage (CC)やEffectiveness coverage

(EC)のベンチマークを活用しながら評価することが重要である。

E. 結論

健診事後措置は、1. 業務により健康影響が出ているもの、2. 就業制限等、何らかの措置が必要であるもの、3. 要受診レベルのもの、4. 要保健指導レベルのもの、の順番で優先順位が高い。就業制限の要否の判断は、労働安全衛生法第68条（病者の就業禁止）に紐づけて明確に認識する必要がある。就業規則やその他の社内規程に定めて運用されるべき事柄である。ただし、就業制限の要否の判断基準は、業務内容により異なるため、一律に行うべきものではない。産業医の業務負荷があがっている状況下において、保健師や衛生管理者と分業を行い、効率的に活動を行う必要がある。特に生活習慣に関連する疾患に対して、産業保健スタッフが本人の疾患に対する理解を高めながら介入を行うことが有効であり、また、その効果をCrude coverage (CC)やEffectiveness coverage (EC)のベンチマークを活用しながら評価することが重要である。

参考文献

- 1) Tateishi S, Watase M, Fujino Y, Mori K (2016): The opinions of occupational physicians about maintaining healthy workers by means of medical examinations in Japan using the Delphi method. J Occup Health 58: 72-80.
- 2) 平成 30 年度 厚生労働省 労災疾病臨床研究事業費補助金「健康診断の有所見のあり方に関する研究 研究代表者：森晃爾」研究報告書
- 3) 国民健康・栄養調査 (https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html 2020年3月31日アクセス)

4) 特定健康診査・特定保健指導に関するデータ

(<https://www.mhlw.go.jp/bunya/shakaihosh/o/iryouseido01/info02a-2.html> 2020 年 3 月 31 日アクセス)

5) Aono Y, Aisaka A, Gohno M, Hida T, Shimizu T (2000): Visiting a doctor by individuals who need medical diagnosis after screening and kinds of screening. Sangyo Igaku Journal 23, 43-49 (in Japanese)

6) Goto E, Ishikawa H, Okuhara T, Kato M, Okada M, Kiuchi T (2018): Factors associated with adherence to recommendations to visit a physician after annual health checkups among Japanese employees: a cross-sectional observational study. Ind Health 56: 155-159.

7) Tatemichi M, Hamaguchi T, Hashira et al (2002): Acceptability and long-term compliance with drug treatment for hypercholesterolemia in Japanese male worker: I. Acceptability of drug treatment. J Occup Health 44: 166-175.

8) Burton WN, Chen CY, Conti DJ, Schultz AB, Pransky G, Edington DW (2005): The association of health risks with on-the-job productivity. J Occup Environ Med 47: 769-77.

F. 研究発表

1. 論文発表

Hashiguchi K, Nagata T, Mori K, Nagata M, Fujino Y, Ito M. Occupational health services improve effective coverage for hypertension and diabetes mellitus at Japanese companies. JUOE. 2019; 41(3):271-282.

2. 学会発表

橋口 克頼, 永田 智久, 森 晃爾, 永田 昌子,

伊藤 正人. 産業保健スタッフによる介入が生活習慣病とその合併症の発症および医療費に与える影響. 第 36 回産業医科大学学会. 北九州

永田智久, 橋口克頼, 森晃爾, 永田昌子, 藤野善久, 伊藤正人. 産業保健サービスは企業における高血圧および糖尿病の Effective Coverage を向上させる. 2019 年度日本産業衛生学会九州地方会学会. 福岡. 2019 年 7 月.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし

Table 1. Baseline characteristics of employees

	non-OH	OH
Number of subjects	12,431	41,289
Age categories (%)		
40-44	16.4	9.8
45-49	33.6	34.0
50-54	27.2	34.1
55-59	22.8	22.2
BMI (%)		
≤ 18.4	2.6	2.8
18.5-24.9	64.0	67.8
25.0-29.9	28.2	25.5
30.0-34.9	4.5	3.4
≥ 35.0	0.7	0.6
missing	0.1	0.0
Smoking status (%)		
Non-smoker	47.1	44.3
Ex-smoker	10.6	18.9
Smoker	42.1	36.6
Missing	0.2	0.1
Job classification (%)		
Sales	37.3	10.5
Research and development, and product	29.0	64.0
Office work and others	33.7	25.5
Standard remuneration monthly fee (JPY) (%)		
Low $\leq 410,000$	35.4	23.2
Middle 410,000-560,000	41.6	34.8
High $>560,000$	23.0	42.0

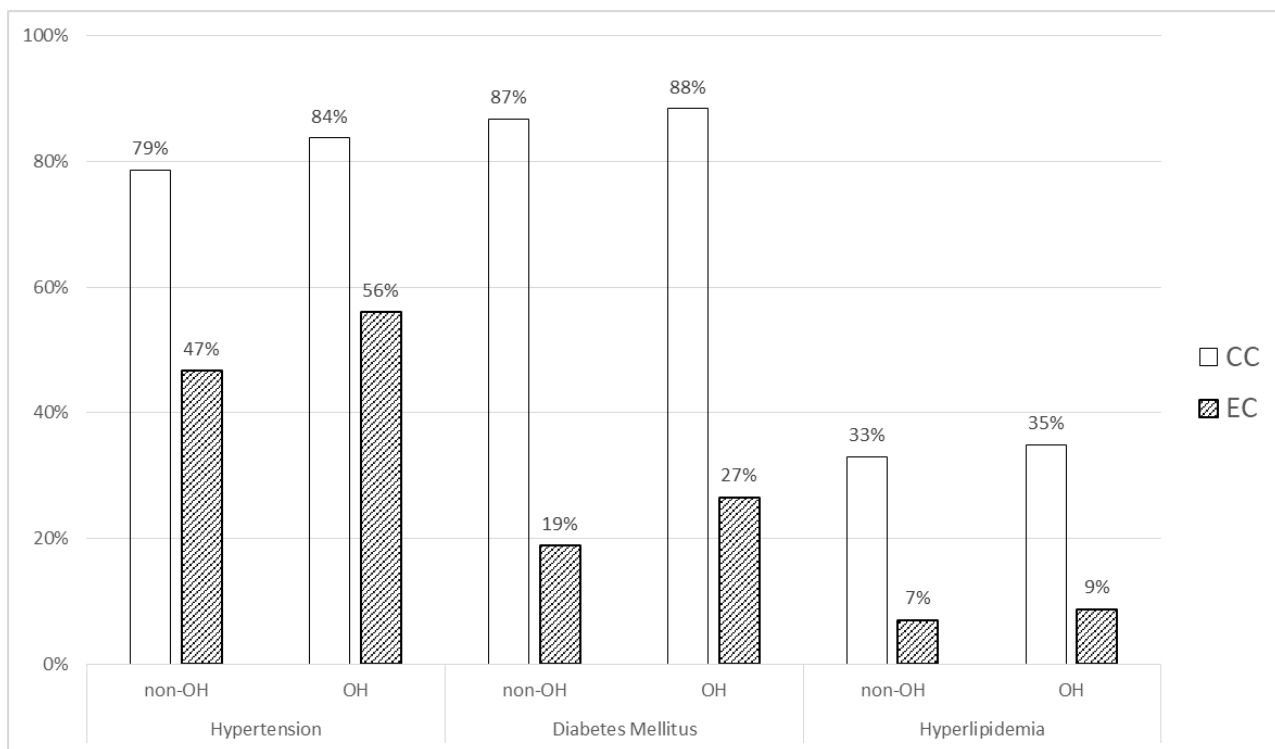


Figure 1. Crude coverage and effective coverage for hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia in workplaces without or with full-time occupational health practitioners respectively (non-OH / OH).

Table 2. Odd ratios for whether or not employees found to require medical treatment visited medical institutions for hypertension, diabetes mellitus, and hyperlipidemia

	Number needing treatment	Number visiting medical institutions for treatment	Crude coverage* (%)	Odds ratio for visiting medical institutions for treatment			
				adjusted OR**	95% CI***	<i>p</i>	
Hypertension							
Workplaces without full-time occupational health practitioners (non-OH)	1461	1148	78.6	reference			
Workplaces with full-time occupational health practitioners (OH)	4661	3901	83.7	1.28	1.07	1.54	0.008
Diabetes mellitus							
Workplaces without full-time occupational health practitioners (non-OH)	474	411	86.7	reference			
Workplaces with full-time occupational health practitioners (OH)	1300	1149	88.4	1.17	0.85	1.62	0.331
Hyperlipidemia							
Workplaces without full-time occupational health practitioners (non-OH)	2905	959	33.0	reference			
Workplaces with full-time occupational health practitioners (OH)	9363	3267	34.9	1.00	0.89	1.13	0.977

* Crude coverage: Number visiting medical institutions for treatment / Number needing treatment $\times 100$

** Univariate logistic regression analysis adjusted for age, job type and standard remuneration monthly fee

*** CI: Confidence interval

Table 3. Odd ratios for whether or not diseases were well controlled among employees found to require medical treatment for hypertension, diabetes mellitus, and hyperlipidemia

	Number needing treatment	Number with effective control	Effective coverage* (%)	Odds ratio for effective control			
				adjusted OR*	95% CI**		<i>p</i>
Hypertension							
Workplaces without full-time occupational health practitioners (non-OH)	1461	682	45.7	reference			
Workplaces with full-time occupational health practitioners (OH)	4661	2611	56.6	1.41	1.20	1.66	<0.001
Diabetes mellitus							
Workplaces without full-time occupational health practitioners (non-OH)	474	89	18.8	reference			
Workplaces with full-time occupational health practitioners (OH)	1300	345	26.5	1.53	1.17	2.00	<0.001
Hyperlipidemia							
Workplaces without full-time occupational health practitioners (non-OH)	2905	203	7.0	reference			
Workplaces with full-time occupational health practitioners (OH)	9363	817	8.7	1.11	0.92	1.34	0.283

* Effective coverage: Number with effective control / Number needing treatment × 100

** Univariate logistic regression analysis adjusted for age, job type and standard remuneration monthly fee

*** CI: Confidence interval

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							



雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hu H, S, Mizoue T, et al.	Development and validation of risk models to predict the 7-year risk of type 2 diabetes: The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study	J Diabetes Investig	9(5)	1052-1059	2018
Hu H, Mizoue T, et al.	Prediabetes and cardiovascular disease risk: A nested case-control study	Atherosclerosis	278	1-6	2018
Hu H, Mizoue T, et al.	Cumulative Risk of Type 2 Diabetes in a Working Population: The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study	J Epidemiol	28(11)	465-469	2018
Hu H, Mizoue T, et al.	Low serum creatinine and risk of diabetes: The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study	J Diabetes Investig	10(5)	1209-1214	2019
Xiang M, Mizoue T, et al.	Association between anthropometric indices of obesity and risk of cardiovascular disease in Japanese men	J Occup Health	62(1)	E12098	2020

Hu H, Mizoue T, et al.	Trajectories of body mass index and waist circumference before the onset of diabetes among people with prediabetes	Clin Nutr			印刷中
Hashiguchi K, Nagata T, Mori K, Nagata M, Fujino Y, Ito M.	Occupational health services improve effective coverage for hypertension and diabetes mellitus at Japanese companies	JUOEH	41(3)	271-282	2019

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Development and validation of risk models to predict the 7-year risk of type 2 diabetes: The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study

Huanhuan Hu^{1*} , Tohru Nakagawa², Shuichiro Yamamoto², Toru Honda², Hiroko Okazaki³, Akihiko Uehara⁴, Makoto Yamamoto⁵, Toshiaki Miyamoto⁶, Takeshi Kochi⁷, Masafumi Eguchi⁷, Taizo Murakami⁸, Makiko Shimizu⁸, Kentaro Tomita⁹, Satsue Nagahama¹⁰, Teppei Imai¹¹, Akiko Nishihara¹¹, Naoko Sasaki¹², Takayuki Ogasawara¹², Ai Hori¹³, Akiko Nani^{1,14} , Shamima Akter¹, Keisuke Kuwahara^{1,15}, Ikuko Kashino¹, Isamu Kabe⁷, Tetsuya Mizoue¹, Tomofumi Sone¹⁶, Seitaro Dohi³, for the Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study Group

¹Department of Epidemiology and Prevention, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, ²Hitachi, Ltd, Ibaraki, ³Mitsui Chemicals, Inc., Tokyo, ⁴Seiunkai Shizuoka Hospital, Hokkaido, ⁵Yamaha Corporation, Shizuoka, ⁶Nippon Steel & Sumitomo Metal Corporation Kimitsu Works, Chiba, ⁷Furukawa Electric Co., Ltd, Tokyo, ⁸Mizue Medical Clinic, Keihin Occupational Health Center, Kanagawa, ⁹Mitsubishi Plastics, Inc., ¹⁰All Japan Labor Welfare Foundation, ¹¹Azbil Corporation, Tokyo, ¹²Mitsubishi Fuso Truck and Bus Corporation, Kanagawa, ¹³Department of Global Public Health, University of Tsukuba, Ibaraki, ¹⁴Department of Food and Health Sciences, Fukuoka Women's University, Fukuoka, ¹⁵Teikyo University Graduate School of Public Health, Tokyo, and ¹⁶National Institute of Public Health, Saitama, Japan

Keywords

Japanese, Risk model, Type 2 diabetes

*Correspondence

Huanhuan Hu
Tel: +81-3-3202-7181
Fax: +81-3-3202-7364
E-mail address:
hu.huanhuan@yahoo.com

J Diabetes Investig 2018; 9: 1052–1059

doi:10.1111/jdi.12809

ABSTRACT

Aims/Introduction: We previously developed a 3-year diabetes risk score in the working population. The objective of the present study was to develop and validate flexible risk models that can predict the risk of diabetes for any arbitrary time-point during 7 years.

Materials and Methods: The participants were 46,198 Japanese employees aged 30–59 years, without diabetes at baseline and with a maximum follow-up period of 8 years. Incident diabetes was defined according to the American Diabetes Association criteria. With routine health checkup data (age, sex, abdominal obesity, body mass index, smoking status, hypertension status, dyslipidemia, glycated hemoglobin and fasting plasma glucose), we developed non-invasive and invasive risk models based on the Cox proportional hazards regression model among a random two-thirds of the participants, and used another one-third for validation.

Results: The range of the area under the receiver operating characteristic curve increased from 0.73 (95% confidence interval 0.72–0.74) for the non-invasive prediction model to 0.89 (95% confidence interval 0.89–0.90) for the invasive prediction model containing dyslipidemia, glycated hemoglobin and fasting plasma glucose. The invasive models showed improved integrated discrimination and reclassification performance, as compared with the non-invasive model. Calibration appeared good between the predicted and observed risks. These models performed well in the validation cohort.

Conclusions: The present non-invasive and invasive models for the prediction of diabetes risk up to 7 years showed fair and excellent performance, respectively. The invasive models can be used to identify high-risk individuals, who would benefit greatly from life-style modification for the prevention or delay of diabetes.

Received 21 October 2017; revised 25 December 2017; accepted 21 January 2018

INTRODUCTION

Type 2 diabetes affects various populations around the world¹. Globally, the number of adults with diabetes was estimated to 415 million in 2015, and is projected to increase by 55%, to a total of 642 million in 2040¹. Japan is one of the top 10 countries with the highest number of adults with type 2 diabetes¹. Its prevalence has been projected to rise from 7.9% in 2010 to 9.8% by 2030 in the Japanese adult population². To combat the increasing burden of diabetes and its complications, identifying high-risk individuals is important in the prevention of diabetes or delaying its progression.

More than 100 risk assessment tools were developed worldwide to identify people at the risk of developing diabetes^{3,4}. However, these risk models might not be applied to external populations, particularly if ethnicities and countries differ from the derivation populations^{3,4}. In Japan, a few risk models have been developed^{5–10} using data from health checkups at hospital^{5,6,8} or local community^{7,9} settings. Among these, some were developed utilizing a small sample ($n < 2,000$)^{6,7}, and excluded individuals aged >40 years^{7–9}. Furthermore, some models included variables that were not routinely collected at regular health checkups (e.g., family health history and exercise)^{5–8}, limiting the wider use of these prediction tools.

Using checkup data of the Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health (J-ECOH) Study, we previously developed a 3-year diabetes risk score¹⁰. The risk score, however, can only predict risk in a short- and fixed-time period. To overcome this limitation, the present study aimed to develop and validate non-invasive and invasive risk prediction models that can more flexibly predict the risk of diabetes at any time-point within 7 years, based on the J-ECOH Study data with an extended follow-up period. We also created risk calculators and charts to make these models easier to use in practice.

METHODS

The J-ECOH Study is an ongoing cohort study among workers from 12 companies in Japan, and has been described in our previous studies^{10–12}. Briefly, participants in the J-ECOH Study underwent a health examination each year under the Industrial Safety and Health Act. They underwent anthropometric measurements, physical examination and laboratory examination (blood sugar, blood lipids, etc.) at annual health examinations. Additionally, a questionnaire that covered medical history, health-related lifestyle and work environment was completed. So far, the annual health examination data between 2008 and 2016 have been collected from 11 companies.

The J-ECOH Study was announced in each company using posters. Verbal or written informed consent was not obtained, but the participants were given the opportunity to refuse to participate, according to the Japanese Ethical Guidelines for Epidemiological Research¹³. The study obtained ethics approval from the ethics committee of the National Center for Global Health and Medicine, Japan.

In the present study, the baseline data mainly comprised data from the 2008 health checkup. If the 2008 dataset had large amounts of missing data, then the data collected for the 2009 or 2010 (two companies) health checkups were treated as the baseline data. The outcome was ascertained using the annual health examination data after the baseline examination through March 2016.

Participants

Of the 75,857 participants aged 30–59 years, we excluded people who self-reported receiving treatment for diabetes ($n = 2,496$), lacked data on diabetes treatment status ($n = 1,171$), blood glucose ($n = 6,064$), glycated hemoglobin (HbA1c; $n = 566$) or had blood drawn while they were non-fasted ($n = 7,218$) at baseline. Furthermore, we excluded people with fasting plasma glucose (FPG) ≥ 126 mg/dL ($n = 1,570$) or HbA1c $\geq 6.5\%$ ($n = 599$) at baseline. Participants with self-reported cancer ($n = 484$) or cardiovascular disease ($n = 599$) at baseline were also excluded. Of the remaining 55,090 participants, we excluded those with the following missing variables used in developing the risk prediction model for diabetes: smoking status, waist circumference, body mass index (BMI), hypertension status and dyslipidemia status ($n = 7,000$). After further excluding participants without subsequent health checkups ($n = 1,794$) or who attended but received neither glucose measurement nor HbA1c measurement ($n = 98$), 46,198 participants, comprising 39,276 men and 6,922 women, remained.

Two-thirds of the eligible participants stratified by worksite and sex were randomly allocated to the derivation cohort (25,927 men and 4,573 women), saving the remaining one-third for the validation cohort (13,349 men and 2,349 women). The derivation cohort was used to derive risk models for estimating diabetes risk and validated using the validation cohort.

Predictor variables

We selected and categorized the following predictor variables as we did for predicting the 3-year diabetes risk¹⁰: sex, age (30–39, 40–49 or 50–59 years), BMI (<21 , 21 – <23 , 23 – <25 , 25 – <27 , 27 – <29 or ≥ 29 kg/m²), abdominal obesity (waist circumference ≥ 90 cm for men and ≥ 80 cm for women), smoking status (never, former or current), hypertension status, dyslipidemia status, FPG level (<100 , 100 – <110 or 110 – <126 mg/dL) and HbA1c level (<5.6 , 5.6 – <6.0 or 6.0 – $<6.5\%$). In a sensitivity analysis, BMI and age were treated as continuous variables. Data collection methods, which have been described in detail in previous papers^{10–12}, are provided in the Appendix S1.

Outcome

Incident diabetes was ascertained using the data obtained from annual health checkups after the baseline health checkup. Diabetes was defined as a FPG level of at least 126 mg/dL or a random plasma glucose level of at least 200 mg/dL, an HbA1c level of at least 6.5%, or receiving antidiabetic treatment¹⁴. Participants were considered to have type 2 diabetes if they met the above definition of diabetes.

Statistical analysis

Characteristics of participants were expressed as percentages and means for categorical and continuous variables, respectively. The χ^2 -test for categorical variables and *t*-test for continuous variables were used to examine the differences in baseline characteristics between participants in the derivation and validation cohorts.

The 7-year risk prediction models of diabetes were developed using the Cox proportional hazards regression analysis, with a backward selection procedure to determine predictors ($P < 0.05$). The coefficients of each predictor and baseline survivor function were used to develop risk models, as in other studies^{15,16}. We initially developed a non-invasive prediction model (containing sex, age, abdominal obesity, BMI, smoking status and hypertension status), and subsequently the invasive prediction models (containing dyslipidemia, either HbA1c or FPG, or both).

Predictive performance of prediction models was assessed by examining measures of discrimination and calibration. Discrimination is the ability of the risk model to differentiate between people who develop diabetes during the study and those who do not. This measure is quantified by calculating the time-dependent area under receiver operating characteristic (ROC) curve (AUROC). In addition, integrated discrimination improvement and net reclassification improvement were computed to show the improved performance of the invasive models as compared with the non-invasive model for predicting diabetes¹⁷. Calibration refers to the agreement between the predicted and observed 7-year risk of diabetes. This was assessed for each decile of predicted risk by plotting the observed risk vs the predicted risk^{18,19}. More spread between the deciles was associated with a better discriminating model. Finally, discrimination and calibration of the prediction models were assessed in the validation cohort to check internal validity. Furthermore, risk calculators and charts (see Figures S1–S5) were created using these models.

All statistical analyses were carried out using SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA). A two-sided $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

In the derivation cohort, 2,216 participants (2,055 men and 161 women) developed diabetes during follow up. In the validation cohort, 1,169 participants (1,085 men and 84 women) developed diabetes. The incidence rates of diabetes were 12.5 and 12.8 per 1,000 person-years, respectively. Table 1 shows that the mean age, waist circumference, FPG and HbA1c, as well as the prevalence of smoking, hypertension and dyslipidemia showed no significant difference between the validation and derivation cohorts.

Table 2 shows the coefficients associated with each predictor of diabetes. The non-invasive prediction model revealed that increased risk of diabetes is associated with sex (male), higher BMI, older age, abdominal obesity, smoking and hypertension.

Table 1 | Baseline characteristics of study participants in the derivation and validation cohorts, Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study, 2008–2015

Characteristics	Derivation cohort	Validation cohort	<i>P</i> -value
No. participants	30,500	15,698	
Age (years)	45.4 ± 7.7	45.5 ± 7.6	0.09
Women (%)	15.0	15.0	0.93
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 3.2	23.2 ± 3.2	0.03
Waist circumference (cm)	82.3 ± 8.8	82.2 ± 8.9	0.24
Smoking status (%)			
Current smoker	36.7	37.3	0.41
Past smoker	20.6	20.2	
Never smoker	42.7	42.5	
Hypertension (%)	18.2	18.2	0.99
Dyslipidemia (%)	44.4	43.8	0.17
FPG (mg/dL)	96.5 ± 9.0	96.4 ± 9.0	0.37
HbA1c (%)	5.5 ± 0.4	5.5 ± 0.4	0.74

Data are mean ± standard deviation unless otherwise indicated. BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, glycated hemoglobin.

By contrast, the invasive prediction model containing dyslipidemia, HbA1c and FPG showed that the coefficients associated with older age, higher BMI and hypertension attenuated, sex and abdominal obesity were no longer related with the risk of diabetes. Thus, sex and abdominal obesity were excluded from this model.

The time-dependent ROC curve of risk models for predicting the development of diabetes within 7 years are shown in Figure 1. The AUROC in the derivation cohort increased from 0.73 (95% confidence interval [CI] 0.72–0.74) for the non-invasive prediction model to 0.89 (95% CI 0.89–0.90) for the prediction model containing both HbA1c and FPG. When age and BMI were treated as continuous variables, the predictive performance was similar, with an AUROC of 0.74 (95% CI 0.73–0.75) for the non-invasive prediction model, and 0.89 (95% CI 0.89–0.90) for the prediction model containing both HbA1c and FPG.

The invasive models showed improved integrated discrimination and reclassification performance, as compared with the non-invasive prediction model (Table 3). The net reclassification improvement was 0.50 (95% CI 0.47–0.53) for the prediction model containing HbA1c, 0.56 (95% CI 0.53–0.59) for the prediction model containing FPG, and 0.74 (95% CI 0.71–0.77) for the model containing both HbA1c and FPG, as referenced to the non-invasive prediction model. With regard to integrated discrimination improvement, the values were 0.17 (95% CI 0.16–0.18) for the prediction model containing HbA1c, 0.18 (95% CI 0.17–0.19) for the prediction model containing FPG and 0.26 (95% CI 0.25–0.27) for the model containing both HbA1c and FPG. Calibration appeared good between predicted risk and observed risk (Figure 2).

Table 2 | Multivariate regression coefficients (standard errors) of diabetes risk prediction models in the derivation cohort, Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study, 2008–2015

	No. participants	No. cases	Non-invasive model		Invasive model including FPG		Invasive model including HbA1c		Invasive model including FPG and HbA1c	
			β (SE)	P	β (SE)	P	β (SE)	P	β (SE)	P
Sex										
Women	4412	161	Reference							
Men	23872	2055	0.365 (0.089)	<0.01	–	–	–	–	–	–
Age (years)										
30–<40	8569	390	Reference				Reference		Reference	
40–<50	11380	842	0.380 (0.061)	<0.01	0.157 (0.062)	<0.01	0.131 (0.062)	<0.01	0.063 (0.063)	<0.81
50–<60	8335	984	0.961 (0.062)	<0.01	0.447 (0.063)	<0.01	0.446 (0.063)	<0.01	0.248 (0.063)	<0.01
BMI (kg/m ²)										
<21	6819	201	Reference				Reference		Reference	
21–<23	7565	395	0.396 (0.087)	<0.01	0.167 (0.086)	<0.01	0.304 (0.088)	<0.01	0.121 (0.087)	0.12
23–<25	6927	525	0.677 (0.085)	<0.01	0.297 (0.083)	<0.01	0.434 (0.086)	<0.01	0.181 (0.084)	0.03
25–<27	3987	484	1.016 (0.092)	<0.01	0.525 (0.087)	<0.01	0.611 (0.089)	<0.01	0.320 (0.089)	<0.01
27–<29	1819	274	1.152 (0.111)	<0.01	0.694 (0.098)	<0.01	0.694 (0.099)	<0.01	0.464 (0.099)	<0.01
≥29	1167	337	1.715 (0.114)	<0.01	1.131 (0.099)	<0.01	1.019 (0.099)	<0.01	0.758 (0.101)	<0.01
WC [†] (cm)										
<90	22500	1310	Reference							
≥90	5784	906	0.182 (0.065)	<0.01	–	–	–	–	–	–
Smoking status										
Never smoker	12301	718	Reference				Reference		Reference	
Past smoker	5767	523	0.162 (0.060)	<0.01	0.044 (0.059)	0.34	0.199 (0.059)	<0.01	0.074 (0.059)	0.16
Current smoker	10216	975	0.325 (0.051)	<0.01	0.356 (0.051)	<0.01	0.202 (0.051)	<0.01	0.221 (0.052)	<0.01
Hypertension										
No	23475	1467	Reference				Reference		Reference	
Yes	4809	749	0.471 (0.049)	<0.01	0.251 (0.050)	<0.01	0.550 (0.050)	<0.01	0.375 (0.051)	<0.01
Dyslipidemia										
No	16164	782	Reference				Reference		Reference	
Yes	12120	1434	0.325 (0.047)	<0.01	0.325 (0.047)	<0.01	0.208 (0.048)	<0.01	0.158 (0.049)	<0.01
FPG (mg/dL)										
<100	19783	437	Reference				Reference		Reference	
100–<110	6947	682	1.257 (0.063)	<0.01	1.257 (0.063)	<0.01	1.348 (0.068)	<0.01	0.937 (0.065)	<0.01
110–<126	1554	1097	2.950 (0.062)	<0.01	2.950 (0.062)	<0.01	3.083 (0.069)	<0.01	2.221 (0.068)	<0.01
HbA1c (%)										
<5.6	16589	300	Reference				Reference		Reference	
5.6–<6.0	10138	842	1.348 (0.068)	<0.01	1.257 (0.063)	<0.01	1.348 (0.068)	<0.01	1.019 (0.069)	<0.01
6.0–<6.5	1557	1074	3.083 (0.069)	<0.01	2.950 (0.062)	<0.01	3.083 (0.069)	<0.01	2.295 (0.076)	<0.01

In invasive models, sex and waist circumference (WC) were not statistically significant, and thus were excluded. [†]WC was 80 cm for women. BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, glycated hemoglobin; SE, standard error.

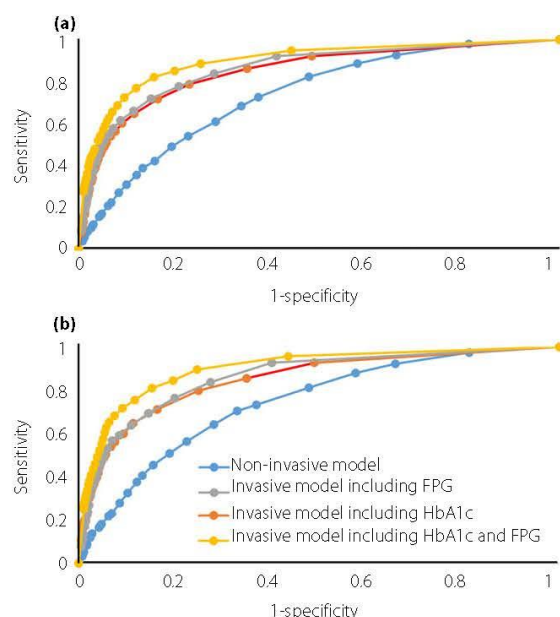


Figure 1 | Receiver operating characteristic curves for each risk model in predicting 7-year diabetes risk, Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study, 2008–2015. (a) In the derivation cohort, the area under the receiver operating characteristic curve were 0.73 (95% confidence interval [CI] 0.72–0.74) for the non-invasive model, 0.86 (95% CI 0.85–0.87) for the model including fasting plasma glucose (FPG), 0.85 (95% CI 0.84–0.86) for the model including glycated hemoglobin (HbA1c) and 0.89 (95% CI 0.89–0.90) for the model including both FPG and HbA1c. (b) In the validation cohort, the corresponding values were 0.73 (95% CI 0.68–0.77) for the non-invasive model, 0.86 (95% CI 0.82–0.88) for the model including FPG, 0.85 (95% CI 0.82–0.88) for the model including HbA1c and 0.90 (95% CI 0.87–0.92) for the model including both FPG and HbA1c.

These prediction models performed well in the validation cohort, with an AUROC of 0.73 (95% CI 0.68–0.77) for the non-invasive prediction model and 0.89 (95% CI 0.87–0.92) for the prediction model containing both HbA1c and FPG (Figure 1). The calibration plots also showed a good agreement between the predicted and observed risks (Figure 3).

DISCUSSION

Based on a large-scale working population-based cohort study in Japan, two types of models were developed to predict the risk of diabetes within 7 years: the non-invasive prediction model (containing sex, age, abdominal obesity, BMI, smoking status and hypertension status) and the invasive prediction models (containing dyslipidemia, either HbA1c or FPG, or both). The non-invasive prediction model showed a fair performance for predicting diabetes, whereas the invasive prediction models showed excellent performance. These prediction models also performed well in the validation cohort.

We previously reported that a 3-year diabetes risk score was developed based on the logistic regression models¹⁰. In the same study population with extended follow up, the risk models were developed to predict the 7-year diabetes risk using the Cox proportional hazards regression model to account for loss to follow up. The prediction models in the present study can also be used to predict the 3-year diabetes risk by replacing the value of the baseline survival function at 7 years with the value at 3 years. The performance of our models in predicting the 3-year diabetes risk (data not shown in the table; an AUROC of 0.74 for the non-invasive prediction model and 0.91 for the invasive prediction model containing both HbA1c and FPG) was slightly improved, as compared with the previous 3-year diabetes risk score (an AUROC of 0.72 for the non-invasive prediction model and 0.89 for the invasive prediction model containing both HbA1c and FPG)¹⁰. We also created risk calculators and charts, useful in estimating the future risk of diabetes. Taken together, the present risk models have more utilities than our previous ones¹⁰.

The non-invasive prediction model showed fair predictive ability, with an AUROC of 0.73, which was within the reported range based on previous studies carried out in Japan (AUROC ranged between 0.68 and 0.77)^{5–8} and other countries (AUROC ranged between 0.62 and 0.87)⁴. As expected, our invasive model including both HbA1c and FPG showed a convincing performance for predicting diabetes. The AUROC value (0.89) was equal to or greater than that in the previously published models including both HbA1c and FPG, which ranged from 0.80 to 0.89^{5,8,20}. Furthermore, our calibration plot for the invasive model showed improved agreement between the observed outcomes and predictions. In case both FPG and HbA1c were not measured during the health checkup, we also created another two invasive models including either FPG or HbA1c, with slightly decreased AUROC values (0.85 for the prediction model containing FPG and 0.86 for the prediction model containing HbA1c). Given the high performance of these invasive models, they are suitable for identifying at-risk individuals for diabetes at settings where the data on FPG or HbA1c are available (i.e., annual health checkup in Japan). Unlike the existing risk models in Japan^{5–8}, our models were derived from routinely collected health checkup data from a working population. Therefore, these models can be easily incorporated into strategies for diabetes prevention at worksites. Furthermore, our sample size is large, which ensures the precision in the estimate of diabetes risk. These advantages make our models highly applicable in the working population for diabetes prevention.

The large population-based cohort, long-term follow up and sufficient number of diabetes events were strengths of the present study. In addition, a comprehensive assessment of the multiple measures was used for the diagnosis of incident diabetes. However, several limitations warrant mention. First, our participants were mainly from large companies. Thus, caution should be exercised when applying the risk models to people working in small companies or other

Table 3 | Discriminative ability of invasive risk models in comparison with the non-invasive model in the derivation and validation cohorts, Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study, 2008–2015

	NRI (95% CI)	IDI (95% CI)
Derivation cohort		
Non-invasive model	Reference	Reference
Invasive model including HbA1c	0.50 (0.47 0.53)	0.17 (0.16 0.18)
Invasive model including FPG	0.56 (0.53 0.59)	0.18 (0.18 0.19)
Invasive model including HbA1c and FPG	0.74 (0.71 0.77)	0.26 (0.25 0.27)
Validation cohort		
Non-invasive model	Reference	Reference
Invasive model including HbA1c	0.46 (0.42 0.51)	0.16 (0.15 0.17)
Invasive model including FPG	0.53 (0.49 0.59)	0.17 (0.16 0.19)
Invasive model including HbA1c and FPG	0.71 (0.66 0.76)	0.24 (0.23 0.26)

FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, glycated hemoglobin; IDI, integrated discrimination improvement; NRI, net reclassification improvement.

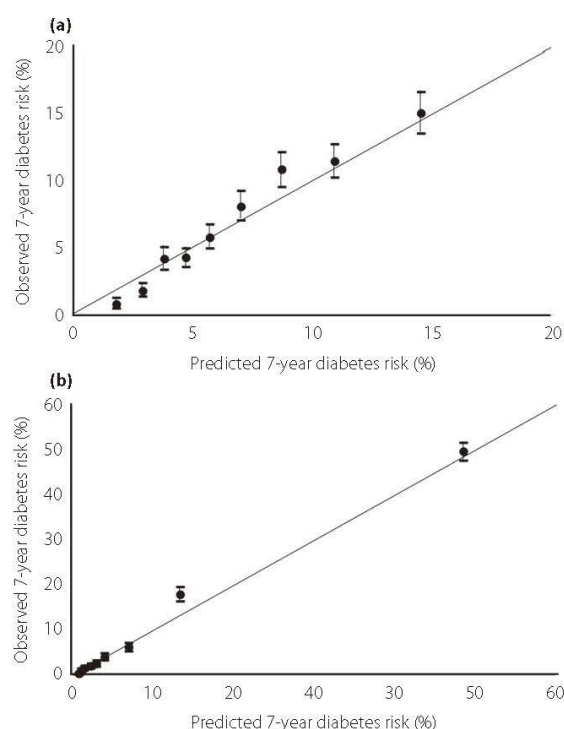


Figure 2 | Calibration plot for type 2 diabetes risk models in the derivation cohort, by deciles of predicted risk, Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study, 2008–2015. (a) Non-invasive risk model. (b) Invasive risk model including both glycated hemoglobin and fasting plasma glucose.

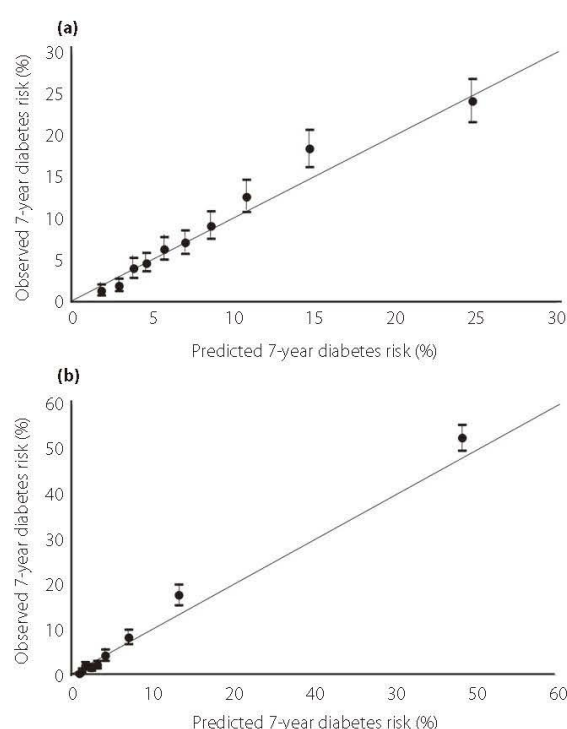


Figure 3 | Calibration plot for type 2 diabetes risk models in the validation cohort, by deciles of predicted risk, Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study, 2008–2015. (a) Non-invasive risk model. (b) Invasive risk model including both glycated hemoglobin and fasting plasma glucose.

populations. Future study should validate the present risk models in these populations. Second, because data about socioeconomic status, lifestyle (except for smoking) and family health history, such as diabetes and CVD, were not collected, these potential predictors were not added in our

prediction models. However, the performance of our models is comparable with the previous published models for predicting diabetes. Third, we cannot distinguish between type 1 and type 2 diabetes. However, as new cases of type 1 diabetes are rare after 30 years-of-age, we expect that virtually

all incident cases in this cohort correlate with type 2 diabetes. We also did not have data on other types of diabetes, such as gestational diabetes. Given that just 38 cases of diabetes occurred among young women aged 30–39 years in the present study, and that just 2% of pregnant women are known to develop gestational diabetes²¹, we believe that the impact of gestational diabetes, if any, was negligible in the present study.

In conclusion, the present non-invasive and invasive models for the prediction of diabetes risk up to 7 years showed fair and excellent performance, respectively. The invasive models can be used to identify high-risk individuals, who would benefit greatly from lifestyle modification for the prevention or delay of diabetes.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Dr Toshiteru Okubo (Chairperson of Industrial Health Foundation) for scientific advice on the conduct of the J-ECOH Study; Maki Konishi (National Center for Global Health and Medicine) for data management; and Rika Osawa (National Center for Global Health and Medicine) for administrative support. This study was supported by The Industrial Health Foundation, Industrial Disease Clinical Research Grants (grant numbers 140202-01, 150903-01, 170301-01), Japan Society for the Promotion of Science KAKENHI (grant number 16H05251), and Grant of National Center for Global Health and Medicine (grant number 28-Shi-1206).

DISCLOSURE

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. <http://www.diabetesatlas.org>
2. Charvat H, Goto A, Goto M, *et al.* Impact of population aging on trends in diabetes prevalence: a meta-regression analysis of 160,000 Japanese adults. *J Diabetes Investig* 2015; 6: 533–542.
3. Buijsse B, Simmons RK, Griffin SJ, *et al.* Risk assessment tools for identifying individuals at risk of developing type 2 diabetes. *Epidemiol Rev* 2011; 33: 46–62.
4. Noble D, Mathur R, Dent T, *et al.* Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review. *BMJ* 2011; 343: d7163.
5. Miyakoshi T, Oka R, Nakasone Y, *et al.* Development of new diabetes risk scores on the basis of the current definition of diabetes in Japanese subjects. *Endocr J* 2016; 63: 857–865.
6. Katoh S, Peltonen M, Zeniya M, *et al.* Analysis of the Japanese Diabetes Risk Score and fatty liver markers for incident diabetes in a Japanese cohort. *Prim Care Diabetes* 2016; 10: 19–26.
7. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, *et al.* Two risk score models for predicting incident Type 2 diabetes in Japan. *Diabet Med* 2012; 29: 107–114.
8. Heianza Y, Arase Y, Hsieh SD, *et al.* Development of a new scoring system for predicting the 5 year incidence of type 2 diabetes in Japan: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 6 (TOPICS 6). *Diabetologia* 2012; 55: 3213–3223.
9. Sasai H, Sairenchi T, Irie F, *et al.* Development of a diabetes risk prediction sheet for specific health guidance. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 2008; 55: 287–294 (Japanese).
10. Nanri A, Nakagawa T, Kuwahara K, *et al.* Development of risk score for predicting 3-year incidence of type 2 diabetes: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *PLoS One* 2015; 10: e0142779.
11. Hu H, Kurotani K, Sasaki N, *et al.* Optimal waist circumference cut-off points and ability of different metabolic syndrome criteria for predicting diabetes in Japanese men and women: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *BMC Public Health* 2016; 16: 220.
12. Hu H, Nagahama S, Nanri A, *et al.* Duration and degree of weight change and risk of incident diabetes: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *Prev Med* 2017; 96: 118–123.
13. The Ministry of Health, Labour and Welfare, Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology. Ethical guidelines for epidemiological research. 2002. Available from: <http://www.niph.go.jp/wadai/ekigakurinri/guidelines.pdf> Accessed July 28, 2014. (Japanese)
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2015. *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl. 1): S1–S94.
15. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, *et al.* Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007; 335: 136.
16. Dufouil C, Beiser A, McLure LA, *et al.* Revised Framingham stroke risk profile to reflect temporal trends. *Circulation* 2017; 135: 1145–1159.
17. Cook NR. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models: beyond the ROC curve. *Clin Chem* 2008; 54: 17–23.
18. Costa F, van Klaveren D, James S, *et al.* Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017; 389: 1025–1034.
19. Collins GS, Altman DG. An independent and external validation of QRISK2 cardiovascular disease risk score: a prospective open cohort study. *BMJ* 2010; 340: c2442.
20. Schulze MB, Weikert C, Pischon T, *et al.* Use of multiple metabolic and genetic markers to improve the prediction of type 2 diabetes: the EPIC-Potsdam Study. *Diabetes Care* 2009; 32: 2116–2119.

21. Mizuno S, Nishigori H, Sugiyama T, *et al.* Association between social capital and the prevalence of gestational diabetes mellitus: an interim report of the Japan

Environment and Children's Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 120: 132–141.

SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Figure S1 | Predicted risk of diabetes within 7 years based on non-invasive model (risk calculator).

Figure S2 | Predicted risk of diabetes within 7 years based on invasive model (risk calculator).

Figure S3 | Predicted risk of diabetes within 7 years based on non-invasive model (risk chart).

Figure S4 | Predicted risk of diabetes within 7 years based on invasive model (risk chart, including dyslipidemia and glycated hemoglobin).

Figure S5 | Predicted risk of diabetes within 7 years based on invasive model (risk chart, including dyslipidemia and fasting plasma glucose).

Appendix S1 | Data collection method.



Prediabetes and cardiovascular disease risk: A nested case-control study

Huanhuan Hu^{a,*}, Tetsuya Mizoue^a, Naoko Sasaki^b, Takayuki Ogasawara^b, Kentaro Tomita^c, Satsue Nagahama^d, Ai Hori^e, Akiko Nishihara^f, Teppei Imai^f, Makoto Yamamoto^g, Masafumi Eguchi^h, Takeshi Kochi^h, Toshiaki Miyamotoⁱ, Toru Honda^j, Tohru Nakagawa^j, Shuichiro Yamamoto^j, Hiroko Okazaki^k, Akihiko Uehara^l, Makiko Shimizu^m, Taizo Murakami^m, Keisuke Kuwahara^{a,n}, Akiko Nanri^{a,o}, Maki Konishi^a, Isamu Kabe^h, Seitaro Dohi^k, for the Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study Group

^a Department of Epidemiology and Prevention, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan

^b Mitsubishi Fuso Truck and Bus Corporation, Kanagawa, Japan

^c Mitsubishi Plastics, Inc., Tokyo, Japan

^d All Japan Labour Welfare Foundation, Tokyo, Japan

^e Department of Global Public Health, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

^f Azbil Corporation, Tokyo, Japan

^g YAMAHA CORPORATION, Shizuoka, Japan

^h Furukawa Electric Co., Ltd., Tokyo, Japan

ⁱ Nippon Steel & Sumitomo Metal Corporation Kimitsu Works, Chiba, Japan

^j Hitachi, Ltd., Ibaraki, Japan

^k Mitsui Chemicals, Inc., Tokyo, Japan

^l Seijinkai Shizunai Hospital, Hokkaido, Japan

^m Mizue Medical Clinic, Keihin Occupational Health Center, Kanagawa, Japan

ⁿ Teikyo University Graduate School of Public Health, Tokyo, Japan

^o Department of Food and Health Sciences, International College of Arts and Sciences, Fukuoka Women's University, Fukuoka, Japan



HIGHLIGHTS

- Prediabetes assessed at single time points was associated with an elevated risk of CVD.
- Much higher risk of CVD was observed among people with persistent prediabetes compared with persistent normoglycemia.
- Prediabetes is associated with a higher risk of CVD.

ARTICLE INFO

Keywords:

Prediabetes
Diabetes
Cardiovascular disease
Nested case-control study

ABSTRACT

Background and aims: We aimed to examine the risk of cardiovascular disease (CVD) with persistent prediabetes during the last four years prior to a CVD event in a large occupational cohort in Japan.

Methods: We performed a nested case-control study using data from the Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. A total of 197 registered cases of CVD were identified and matched individually with 985 controls according to age, sex, and worksite. Prediabetes was defined as fasting plasma glucose 100–125 mg/dL and/or HbA1c 5.7–6.4%. Persistent prediabetes was defined as having prediabetes at years one and four prior to the onset/index date; persistent normoglycemia was similarly defined. Associations between prediabetes and CVD risk were assessed using conditional logistic regression models.

Results: Compared with people with persistent normoglycemia over the four years prior to the onset/index date, the unadjusted odds ratio (95% confidence interval) for CVD was 2.88 (1.56, 5.32) for people with persistent prediabetes. After adjusting for BMI, smoking, hypertension, and dyslipidemia assessed four years before the onset/index date, the association was slightly attenuated to an OR (95% confidence interval) of 2.62 (1.31, 5.25). Prediabetes assessed at single time points was also associated with an elevated risk of CVD, with

* Corresponding author. Department of Epidemiology and Prevention, National Center for Global Health and Medicine, Toyama 1-21-1, Shinjuku-ku, Tokyo, 162-8655, Japan.

E-mail address: hhu@hosp.ncgm.go.jp (H. Hu).

<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.004>

Received 7 June 2018; Received in revised form 15 August 2018; Accepted 7 September 2018

Available online 08 September 2018

0021-9150/ © 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

multivariable-adjusted odds ratio (95% confidence interval) of 1.72 (1.12, 2.64) and 2.13 (1.32, 3.43) for prediabetes at one and four years prior to the onset/index date, respectively.

Conclusions: Prediabetes is associated with an increased risk of CVD. Identification and management of prediabetes are important for the prevention of CVD.

1. Introduction

Prediabetes represents a high-risk state for type 2 diabetes and affects various populations around the world [1]. Globally, 352 million adults are living with prediabetes (impaired glucose tolerance), and this number is projected to increase to 587 million in 2040 [2]. Japan is one of the top ten countries with the highest number of adults with prediabetes [2]. Meta-analyses of cohort studies, in which only baseline glycemia levels were measured, show that prediabetes is associated with an increased risk of cardiovascular disease (CVD) [3,4]. However, given that 5%–10% of individuals with prediabetes develop diabetes annually [1], it remains unclear whether this elevated risk of CVD is due to prediabetes or the transition from prediabetes to diabetes during follow-up.

To the best of our knowledge, only two prospective studies have examined the prediabetes-CVD association while excluding people who developed diabetes during follow-up [5,6]. A U.K. study reported an increased risk of CVD associated with prediabetes in Europeans but not South Asians [5], and a Finnish study showed increased morbidity and mortality of CVD associated with prediabetes [6]. One important limitation of these studies is that people who had prediabetes at baseline but returned to normoglycemia during follow-up were not identified and therefore were not excluded from the analyses, leading to exposure misclassification. To better assess the association between prediabetes and CVD, studies using repeated measurements of blood glucose are needed.

Using data from the Japan Epidemiology Collaboration of Occupational Health (J-ECOH) Study, in which annual health checkup

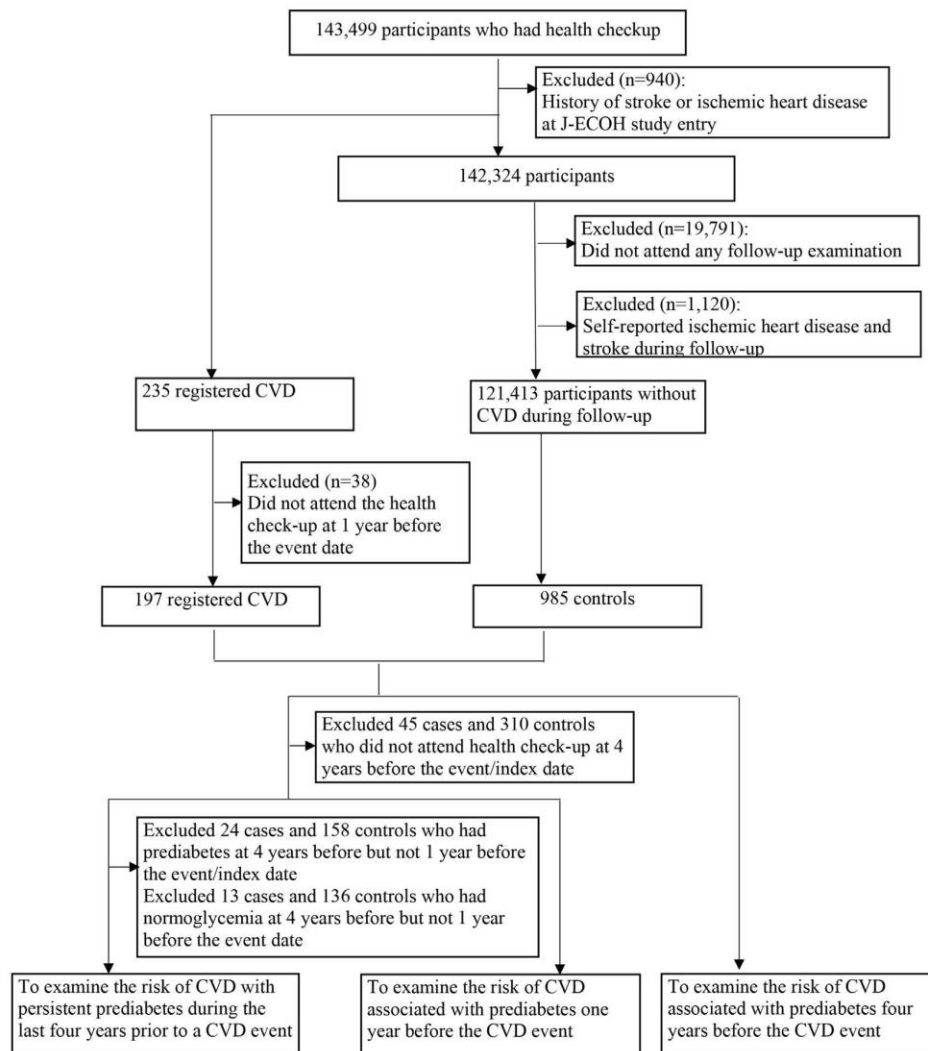


Fig. 1. Flow diagram of study population, J-ECOH Study, Japan, 2008–2016.

data were available throughout the follow-up period [7,8], we performed a nested case-control study to examine the risk of CVD posed by persistent prediabetes during the four years immediately prior to a CVD event in comparison to cases of persistent normoglycemia. We also investigated the risks of CVD associated with prediabetes one year or four years before the CVD event, respectively.

2. Materials and methods

2.1. Study design

The J-ECOH Study is an ongoing multicenter, health checkup-based cohort study among workers from several companies in Japan, and has been described elsewhere [7,8]. In Japan, workers are obliged to undergo a health checkup at least once a year under the Industrial Safety and Health Act; nearly all workers attend their health checkup each year. Briefly, participants in the J-ECOH Study underwent routine physical and laboratory examinations (blood glucose, blood lipids, etc.) each year. Additionally, a questionnaire that covered medical history, health-related lifestyle, and work environment was completed. Annual health checkup data between January 2008 and December 2016 or between April 2008 and March 2017 were collected from over 100,000 employees in 11 participating companies. The study protocol, including the consent procedure, was approved by the Ethics Committee of the National Center for Global Health and Medicine, Japan. Using the J-ECOH Study data, we performed a nested case-control study to investigate the association between prediabetes and incident CVD.

2.2. Health checkup

Body height and weight were measured using a scale with participants wore light clothes and no shoes. Body mass index (BMI) was calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters. Blood pressure was measured using an automatic blood pressure monitor. Hypertension was defined as either systolic blood pressure of at least 140 mmHg, diastolic blood pressure of at least 90 mmHg, or use of treatment for hypertension [9]. Blood glucose was measured using either the enzymatic or glucose oxidase peroxidative electrode method based on each company's protocol. HbA1c was measured using either a latex agglutination immunoassay, high-performance liquid chromatography, or the enzymatic method. Triglyceride, low-density lipoprotein-cholesterol, and high-density lipoprotein-cholesterol levels were measured using the enzymatic method. Dyslipidemia was defined as either a low-density lipoprotein-cholesterol level of at least 140 mg/dL, high-density lipoprotein-cholesterol level of less than 40 mg/dL, triglyceride level of at least 150 mg/dL, or use of medications for dyslipidemia [10]. All of the laboratories involved in the health checkups of the participating companies received satisfactory scores (rank A or a score > 95 out of 100) from external quality-control agencies.

2.3. Ascertainment of CVD cases and control selection

CVD cases were identified through a disease registry, which was set up in April 2012 within the J-ECOH study to collect data on CVD events from the occupational health physicians of the participating companies [8]. For most nonfatal cases, occupational physicians confirmed the diagnosis of each CVD event based on medical certificates, which were written by a treating physician and submitted to the company through the worker. Because the submission of a medical certificate is required when taking long-term sick leave, this registry primarily covers relatively severe cases. For fatal cases, occupational physicians judged the cause of death based on available information, including death certificates and information obtained from the bereaved family or colleagues. In the CVD registry, approximately 80% cases were confirmed through medical certificates, 10% were self-reported or from family

members or colleagues, and 10% were from other sources. Each case was coded according to the 10th revision of the International Classification of Diseases.

In the present study, cases were patients with a first event of myocardial infarction or stroke between April 2012 and March 2017. A total of 235 incident CVD cases were identified. After removing patients ($n = 38$) who did not attend health checkup one year before the onset date, 197 CVD cases (137 strokes and 60 myocardial infarctions; 36 fatal cases) remained in the present study (Fig. 1).

Controls were selected from study participants who did not self-report stroke or heart disease at J-ECOH Study entry and did not develop CVD during the follow-up period. Those who self-reported a history of CVD at annual health checkups during the study period were also excluded. For each case, we created a pool of controls who were matched by worksite, sex, and date of birth (± 2 years). Controls were assigned an index date that corresponded to the onset date of their matched case. We excluded people who did not attend health checkup at one year prior to the index date. Finally, for a given case, we randomly selected up to five controls from the pool of eligible controls. Once a control was sampled, he/she was not again chosen as a control for other cases. A total of 985 matched controls were included in the present study.

Using data from the 197 cases and 985 matched controls, we examined the risk of CVD associated with prediabetes at one year prior to the CVD event. After removing people who did not attend a health checkup four years before the onset/index date, we investigated the risk of CVD associated with having prediabetes four years before the CVD event in 152 cases and 675 controls. We further excluded people who had prediabetes at four years before but not one year before the onset/index date and those who had normoglycemia at four years before but not one year before the onset/index date, leaving 115 cases and 381 controls for examining the risk of CVD with persistent prediabetes over the last four years before the CVD event.

2.4. Exposures

We retrieved data on diabetes treatment status, fasting plasma glucose (FPG), and HbA1c collected at one and four years before the onset/index date. Diabetes was defined as either $\text{FPG} \geq 126$ mg/dL, $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$, or receiving medical treatment for diabetes according to the American Diabetes Association criteria [11]. Prediabetes was defined as FPG 100–125 mg/dL and/or HbA1c 5.7–6.4% [11]. Normoglycemia was defined as $\text{FPG} < 100$ mg/dL and $\text{HbA1c} < 5.7\%$. Persistent prediabetes was defined for those who had prediabetes at both one and four years prior to the onset/index date. Persistent normoglycemia was defined for those who had normoglycemia at both one and four years prior to the onset/index date. We also defined prediabetes using either FPG (100–125 mg/dL) or HbA1c (5.7–6.4%) to examine whether the risk of CVD associated with prediabetes differs between the two definitions.

2.5. Statistical analysis

Characteristics of participants were expressed as percentages and means for categorical and continuous variables, respectively. Chi-square tests for categorical variables and t-tests for continuous variables were used to examine differences in characteristics between cases and controls.

Conditional logistic regression was used to estimate odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for the development of CVD associated with persistent prediabetes. In model 1, the analysis was conditioned on the matching variables (sex and age). In model 2, we adjusted for a priori-specified potential confounders, including BMI, smoking (current smoker, non-current smoker), hypertension, and dyslipidemia assessed at four years before the onset/index date. We also examined the associations between CVD risk and prediabetes assessed at different time points: one and four years before the onset/index date, respectively.

The present study had 73% power to detect a relative risk of 2.0 with statistical significance (two-sided alpha level of 0.05), based on the given condition of the proportion of people with persistent prediabetes among controls (50%), and the number of cases (47 persistent prediabetes and 23 persistent normoglycemia) and number of matched controls (350). All statistical analyses were performed using SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA). A two-sided $p < 0.05$ was considered statistically significant.

3. Results

Table 1 shows the characteristics of cases and controls at one year prior to the onset/index date. Cases had higher means for BMI, triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol, blood pressure, FPG, and HbA1c than controls. The prevalence rates of smoking, hypertension, dyslipidemia, and diabetes were higher among cases compared with controls. There was no material difference in the proportion of patients who were receiving medication for hypertension or dyslipidemia between cases and controls.

Table 2 shows the association between prediabetes and CVD. Compared with people with persistent normoglycemia over the past four years before the onset/index date, the unadjusted OR (95% CI) for CVD was 2.88 (1.56, 5.32) for people with persistent prediabetes. After adjusting for BMI, smoking, hypertension, and dyslipidemia, the association was slightly attenuated to an OR (95% CI) of 2.62 (1.31, 5.25). For people with prediabetes one year before, the OR (95% CI) was 1.72 (1.12, 2.64) compared with those with normoglycemia, after adjusting for BMI, smoking, hypertension, and dyslipidemia assessed one year before the onset/index date. For people with prediabetes four years before, the OR (95% CI) was 2.13 (1.32, 3.43), with adjustment for BMI, smoking, hypertension, and dyslipidemia assessed four years before the onset/index date.

Table 3 shows the risk of CVD associated with prediabetes as defined using either FPG or HbA1c. When prediabetes was defined as FPG 100–125 mg/dL, people with prediabetes tended to have a higher risk of CVD compared with those without prediabetes. Multivariable-adjusted ORs (95% CI) were 1.76 (0.91, 3.38), 1.33 (0.88, 2.01), and 1.77 (1.10, 2.86) for people with persistent prediabetes, prediabetes one year before, and prediabetes four years before, respectively. When prediabetes was defined as HbA1c 5.7–6.4%, the corresponding ORs (95% CI) were 2.07 (1.09, 3.97), 1.28 (0.82, 2.02), and 1.93 (1.21, 3.08), respectively.

4. Discussion

In this nested case-control study, we found that prediabetes (defined as FPG 100–125 mg/dL and/or HbA1c 5.7–6.4%) one or four years prior to the onset/index date was associated with significantly increased risk of CVD. More importantly, a much higher risk for CVD was observed among people with persistent prediabetes. To our knowledge, this is one of the few studies to examine whether prediabetes is associated with the development of CVD.

The present findings are in line with those of the existing yet limited studies [5,6]. We found that prediabetes one and four years prior to the onset/index date was associated with a 1.7- and 2.1-fold increased risk of CVD, respectively. However, when the analyses were limited to those who had prediabetes, both one and four years before the onset/index date, people with persistent prediabetes were 2.6 times more likely to develop CVD. This difference in the strength of associations implies that the association between prediabetes and CVD risk may not be accurately captured if prediabetes was assessed at a single time point due to changes in glycemia levels over time. In our study, out of 291 controls with prediabetes four years before the index date, 22 developed diabetes within three years, and 68 returned to normoglycemia. Of 303 controls with normoglycemia four years prior, 92 developed prediabetes three years later. Using multiple measures of glycemia to minimize the misclassification of exposure, our data confirm that

prediabetes is a risk factor for CVD. Proactive identification and management of prediabetes are warranted to reduce future risk of CVD.

We observed a more pronounced association with HbA1c-based prediabetes than FPG-based prediabetes, consistent with findings from the Whitehall II Study [12]. A meta-analysis showed no significant difference in the risk of CVD between baseline prediabetes defined using FPG (100–125 mg/dL) and that defined using HbA1c (5.7–6.4%) [3]. Of 16 studies included in that meta-analysis, only three made a head-to-head comparison between the two definitions; two reported a significant association with HbA1c-based prediabetes but not with FPG-based prediabetes, and another did not detect any association with these definitions [3]. Taken together, prediabetes defined by HbA1c appears to be more strongly associated with CVD than prediabetes defined by FPG.

Non-glucose-mediated and glucose-mediated mechanisms have been proposed as explanations for the association between prediabetes and CVD. One of the non-glucose-mediated mechanisms involves insulin resistance, which is an underlying condition of prediabetes [13]. It promotes atherogenesis and atherosclerotic plaque formation via down-regulation of insulin signaling at the level of the intimal cells that participate in atherosclerosis, including macrophages, vascular smooth muscle cells, and endothelial cells [14,15]. The other non-glucose-mediated mechanisms involve obesity and inflammation (adipocytokines and oxidative stress), dyslipidemia (atherogenic lipoproteins and increased circulating free fatty acids), and prothrombotic state (increased levels of PAI-1 and platelet activation), which are commonly present in people with prediabetes [14,15]. As for glucose-mediated mechanisms, hyperglycemia could promote atherosclerosis through increased oxidative stress, activation of thrombosis, and epigenetic changes (increased expression of inflammatory genes via NF- κ B), which can be induced even by transient or episodic hyperglycemia [14,15].

4.1. Strengths and limitations

A major advantage of the present study was the periodic assessment of diabetic status using HbA1c and FPG until one year before the onset of CVD, which enabled us to maximally reduce the degree of misclassification of prediabetes. In addition, potential confounders such as smoking, dyslipidemia, and hypertension were also assessed annually.

Table 1
Characteristics of cases and controls at one year before the onset/index date.

	Cases	Controls
N	197	985
Age (years)	52.9 \pm 7.3	52.8 \pm 7.3
Men, %	91.9	91.9
BMI (kg/m ²)	25.0 \pm 4.0	23.9 \pm 3.6 ^a
Current smoker, %	54.8	31.8 ^a
TG (mg/dL)	149.9 \pm 96.9	125.0 \pm 84.5 ^a
HDL-C (mg/dL)	53.4 \pm 15.1	58.8 \pm 15.8 ^a
LDL-C (mg/dL)	129.2 \pm 37.9	123.6 \pm 29.4
Dyslipidemia, %	69.0	51.5 ^a
Lipid-lowering treatment, % ^b	19.9	20.9
SBP (mmHg)	134.7 \pm 17.3	124.4 \pm 15.8 ^a
DBP (mmHg)	85.2 \pm 10.6	78.9 \pm 11.2 ^a
Hypertension, %	65.5	34.9 ^a
Anti-hypertensive treatment, % ^c	52.7	57.6
FPG (mg/dL)	120.3 \pm 50.5	102.9 \pm 18.2 ^a
HbA1c (%)	6.2 \pm 1.3	5.7 \pm 0.7 ^a
Diabetes, %	33.5	13.7 ^a

BMI: body mass index; CVD, cardiovascular disease; DBP: diastolic blood pressure; FPG: fasting plasma glucose; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; TG, triglyceride.

^a $p < 0.05$.

^b The denominator is the total number of people with dyslipidemia.

^c The denominator is the total number of people with hypertension.

Table 2

Associations between prediabetes and risk of cardiovascular disease.

	Case	Control	Odds ratio (95% CI)	
			Model 1	Model 2
Over the four years prior to the onset/index date				
Persistent normoglycemia	23	161	1	1
Persistent prediabetes	47	155	2.88 (1.56, 5.32)	2.62 (1.31, 5.25)
Diabetes	45	65	6.50 (3.31, 12.8)	4.11 (1.81, 9.30)
One year before the onset/index date				
Normoglycemia	47	418	1	1
Prediabetes	84	432	1.98 (1.33, 2.96)	1.72 (1.12, 2.64)
Diabetes	66	135	5.19 (3.28, 8.22)	3.41 (2.05, 5.69)
Four years before the onset/index date				
Normoglycemia	36	303	1	1
Prediabetes	71	291	2.40 (1.53, 3.77)	2.13 (1.32, 3.43)
Diabetes	45	81	5.66 (3.29, 9.74)	3.43 (1.87, 6.32)

Model 1, unadjusted.

Model 2, adjusted for BMI, current smoker (yes or no), hypertension, and dyslipidemia.

Nevertheless, this study has some limitations. First, the present study had a power less than 80% to detect an association with a relative risk of 2.0. Using repeated assessment of diabetic status, however, we found a stronger association (relative risk of 2.5 or more) between prediabetes and CVD risk, increasing the power of our study to 90%. Second, we only have recent data on diabetes status (within the past four years prior to the onset of CVD). The lack of data for earlier periods precludes us from analyzing the effect of long-term exposure to prediabetes on CVD development. Third, only workers who took long-term sick leave were required to submit a medical certificate to the company; thus, milder forms of CVD were not well-covered by this registration system. Fourth, we defined prediabetes using FPG and HbA1c but not 2-h oral glucose tolerance test, which has not been used in regular health checkups. As such, people with impaired glucose tolerance may be misclassified as normoglycemia, resulting in an underestimation of the association between prediabetes and CVD. Lastly, due to lack of data on socioeconomic status, family history of CVD, and lifestyle characteristics other than smoking (e.g., diet, physical activity), we were unable to control for the potential effects of these factors.

In conclusion, the present nested case-control study based on repeated measurements of fasting glucose and HbA1c indicates that prediabetes is associated with an increased risk of CVD. Identification and management of prediabetes are important for the prevention of CVD. More research is required to confirm or refute whether pre-diabetic patients who are free of conventional risk factors such as hypertension and hypercholesterolemia are at increased risk of CVD.

Conflicts of interest

The authors declared they do not have anything to disclose regarding conflict of interest with respect to this manuscript.

Financial support

This study was supported by the Industrial Health Foundation, Industrial Disease Clinical Research Grants (grant numbers 140202-01, 150903-01, 170301-01), Japan Society for the Promotion of Science KAKENHI (grant number 16H05251), and Grant of National Center for Global Health and Medicine (grant number 28-Shi-1206).

Author contributions

S.D. and T.Mizoue were involved in the design of the study as the principal investigators; N.S., T.O., K.T., S.N., A.H., A.Nishihara, T.I., M.Y., M.E., T.K., T.Miyamoto, T.H., T.N., S.Y., H.O., A.U., M.S.,

Table 3

Associations between prediabetes (defined as FPG 100–125 mg/dL or HbA1c 5.7–6.4%, respectively) and risk of cardiovascular disease.

	Case	Control	Odds ratio (95% CI)	
			Model 1	Model 2
FPG (mg/dL)				
Over the four years prior to the onset/index date				
Persistent FPG < 100	42	274	1	1
Persistent FPG 100-125	31	133	2.12 (1.16, 3.89)	1.76 (0.91, 3.38)
Diabetes	45	80	4.34 (2.40, 7.83)	2.36 (1.17, 4.75)
One year before the onset/index date				
< 100	68	518	1	1
100-125	63	332	1.64 (1.11, 2.42)	1.33 (0.88, 2.01)
Diabetes	66	135	4.29 (2.82, 6.54)	2.73 (1.71, 4.36)
Four years before the onset/index date				
< 100	57	381	1	1
100-125	49	204	2.02 (1.28, 3.18)	1.77 (1.10, 2.86)
Diabetes	45	80	4.55 (2.74, 7.57)	2.77 (1.56, 4.91)
HbA1c (%)				
Over the four years prior to the onset/index date				
Persistent HbA1c < 5.7	46	376	1	1
Persistent HbA1c 5.7-6.4	26	111	2.38 (1.34, 4.22)	2.07 (1.09, 3.97)
Diabetes	45	83	4.95 (2.86, 8.59)	3.27 (1.71, 6.26)
One year before the onset/index date				
< 5.7	86	613	1	1
5.7-6.4	45	237	1.48 (0.98, 2.23)	1.28 (0.82, 2.02)
Diabetes	66	135	3.82 (2.58, 5.65)	2.57 (1.65, 4.01)
Four years before the onset/index date				
< 5.7	57	421	1	1
5.7-6.4	53	196	2.19 (1.43, 3.37)	1.93 (1.21, 3.08)
Diabetes	45	83	4.45 (2.75, 7.20)	2.77 (1.60, 4.78)

Model 1, unadjusted.

Model 2, adjusted for BMI, current smoker (yes or no), hypertension, and dyslipidemia.

T.Murakami, I.Kabe., and S.D. collected health check-up data; M.K. and A.Nanri cleaned CVD data; T.Mizoue, M.K., and K.K. created database; H.H. and T.Mizoue drafted the plan for the data analysis; H.H. conducted data analysis; H.H. drafted manuscript; HH and T Mizoue had primary responsibility for final content; and all authors were involved in interpretation of the results and revision of the manuscript and approved the final version of the manuscripts, had full access to all of the data in the study, and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. HH and T Mizoue are guarantors.

Acknowledgements

We thank Dr. Toshiteru Okubo (Chairperson of Industrial Health Foundation) for scientific advice on the conduct of J-ECOH Study; Eri Yamada (National Center for Global Health and Medicine) for data management; and Rika Osawa (National Center for Global Health and Medicine) for administrative support.

References

- [1] A.G. Tabák, C. Herder, W. Rathmann, et al., Prediabetes: a high-risk state for diabetes development, *Lancet* 379 (2012) 2279–2290.
- [2] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. eighth ed. Available from: www.diabetesatlas.org. Accessed December 2017.
- [3] Y. Huang, X. Cai, W. Mai, et al., Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis, *BMJ* 355 (2016) i5953.
- [4] E.S. Ford, G. Zhao, C. Li, Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence, *J. Am. Coll. Cardiol.* 55 (2010) 1310–1317.
- [5] S.V. Eastwood, T. Tillin, N. Sattar, et al., Associations between prediabetes, by three different diagnostic criteria, and incident CVD differ in South Asians and Europeans, *Diabetes Care* 38 (2015) 2325–2332.
- [6] Q. Qiao, P. Jousilahti, J. Eriksson, et al., Predictive properties of impaired glucose tolerance for cardiovascular risk are not explained by the development of overt diabetes during follow-up, *Diabetes Care* 26 (2003) 2910–2914.
- [7] H. Hu, S. Nagahama, A. Nanri, et al., Duration and degree of weight change and risk

- of incident diabetes: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study, *Prev. Med.* 96 (2017) 118–123.
- [8] H. Hu, T. Nakagawa, T. Honda, et al., Metabolic syndrome over four years before the onset of cardiovascular disease: nested case-control Study, *Circ. J.* 82 (2018) 430–436.
- [9] K. Shimamoto, K. Ando, T. Fujita, et al., The Japanese society of hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2014), *Hypertens. Res.* 37 (2014) 253–390.
- [10] T. Teramoto, J. Sasaki, S. Ishibashi, et al., Executive summary of the Japan atherosclerosis society guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -2012 version, *J. Atherosclerosis Thromb.* 20 (2013) 517–523.
- [11] American Diabetes Association, American diabetes association standards of medical care in diabetes-2017, *Diabetes Care* 40 (Suppl.1) (2017) S1–S135.
- [12] D. Vistisen, D.R. Witte, E. Brunner, et al., Risk of cardiovascular disease and death in individuals with prediabetes defined by different criteria: the Whitehall II study, *Diabetes Care* 41 (2018) 899–906.
- [13] M.A. Abdul-Ghani, R.A. DeFronzo, Pathophysiology of prediabetes, *Curr. Diabetes Rep.* 9 (2009) 193–199.
- [14] S. Milman, J.P. Crandall, Mechanisms of vascular complications in prediabetes, *Med. Clin.* 95 (2011) 309–325.
- [15] M. Buysschaert, J.L. Medina, M. Bergman, et al., Prediabetes and associated disorders, *Endocrine* 48 (2015) 371–393.

Cumulative Risk of Type 2 Diabetes in a Working Population: The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study

Huanhuan Hu¹, Tohru Nakagawa², Hiroko Okazaki³, Chihiro Nishiura⁴, Teppei Imai⁵, Toshiaki Miyamoto⁶, Naoko Sasaki⁷, Makoto Yamamoto⁸, Taizo Murakami⁹, Takeshi Kochi¹⁰, Masafumi Eguchi¹⁰, Kentaro Tomita¹¹, Satsue Nagahama¹², Keisuke Kuwahara^{1,13}, Isamu Kabe¹⁰, Tetsuya Mizoue¹, and Seitaro Dohi³, for the Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study Group

¹Department of Epidemiology and Prevention, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan

²Hitachi, Ltd., Ibaraki, Japan

³Mitsui Chemicals, Inc., Tokyo, Japan

⁴Tokyo Gas Co., Ltd., Tokyo, Japan

⁵Azbil Corporation, Tokyo, Japan

⁶Nippon Steel & Sumitomo Metal Corporation Kimitsu Works, Chiba, Japan

⁷Mitsubishi Fuso Truck and Bus Corporation, Kanagawa, Japan

⁸YAMAHA CORPORATION, Shizuoka, Japan

⁹Mizue Medical Clinic, Keihin Occupational Health Center, Kanagawa, Japan

¹⁰Furukawa Electric Co., Ltd., Tokyo, Japan

¹¹Mitsubishi Plastics, Inc., Tokyo, Japan

¹²All Japan Labour Welfare Foundation, Tokyo, Japan

¹³Teikyo University Graduate School of Public Health, Tokyo, Japan

Received May 19, 2017; accepted October 15, 2017; released online May 4, 2018

ABSTRACT

Background: We estimated the cumulative risk of type 2 diabetes from age 30 to 65 years in a large working population in Japan.

Methods: We used data from the Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. Participants (46,065 men and 7,763 women) were aged 30–59 years, free of diabetes at baseline, and followed up for a maximum of 7 years. Incident type 2 diabetes was defined based on fasting and casual glucose, glycated hemoglobin, and current medical treatment for type 2 diabetes. We calculated the sex-specific cumulative risk of type 2 diabetes using the Practical Incidence Estimator macro, which was created to produce several estimates of disease incidence for prospective cohort studies based on a modified Kaplan-Meier method.

Results: During 274,349 person-years of follow-up, 3,587 individuals (3,339 men and 248 women) developed type 2 diabetes. The cumulative risk was 34.7% (95% confidence interval, 33.1–36.3%) for men and 18.6% (95% confidence interval, 15.5–21.7%) for women. In BMI-stratified analysis, obese (BMI ≥ 30 kg/m²) and overweight (BMI 25–29.9 kg/m²) men and women had a much higher cumulative risk of type 2 diabetes (obese: 77.3% for men and 64.8% for women; overweight: 49.1% and 35.7%, respectively) than those with BMI < 25 kg/m² (26.2% and 13.4% for men and women, respectively).

Conclusions: The present data highlight the public health burden of type 2 diabetes in the working population. There is a need for effective programs for weight management and type 2 diabetes screening, especially for young obese employees, to prevent or delay the development of type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes; cumulative risk; epidemiology; Japanese

Copyright © 2018 Huanhuan Hu et al. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

INTRODUCTION

Diabetes, mainly type 2 diabetes, is a major global public health issue, and Asian countries contribute to more than 60% of the world's diabetic population.^{1,2} In Japan, there are 10.8 million patients with diabetes.¹ Lifetime risk of type 2 diabetes has

been estimated to determine the risk of developing type 2 diabetes for a general population³; however, such data are scarce for the working population. Identifying the cumulative risk of type 2 diabetes during the working lifetime of individuals would provide a better understanding of the development of type 2 diabetes and could urge workers, employers, occupational

Address for correspondence: Huanhuan Hu, Department of Epidemiology and Prevention, National Center for Global Health and Medicine, 1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan (e-mail: hu.huanhuan@yahoo.com).

DOI <https://doi.org/10.2188/jea.JE20170093>

HOME PAGE <http://jeaweb.jp/english/journal/index.html>

465

health professionals, and policy makers to take actions for its prevention.

In Japan, employees are required by law to undergo annual health examinations, which include glycemic measurements. We used this data to estimate the cumulative risk of type 2 diabetes from age 30 to 65 years.

METHODS

Study design

The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health (J-ECOH) Study is an ongoing multicenter health checkup-based cohort study among workers from several companies in Japan.^{4,5} As of May 2015, 11 participating companies provided health checkup data of their employees, obtained between January 2008 and December 2014 or between April 2008 and March 2015. The study protocol, including the consent procedure, was approved by the Ethics Committee of the National Center for Global Health and Medicine, Japan.

In the present study, the data from the earliest health checkup (mostly carried out in 2008) were regarded as the baseline data; however, if the 2008 dataset contained a large number of missing data, then the data from the 2009 or 2010 (one company each) health checkups were used as the baseline. The outcome was determined using health checkup data from baseline through March 2015.

Participants

Of 75,857 participants aged 30–59 years who received health checkup during the baseline period, we excluded participants who had a history of diabetes or undiagnosed diabetes at baseline ($n = 4,924$); who had missing information on glucose ($n = 6,246$), glycated hemoglobin (HbA1c; $n = 1,085$), or medical treatment for diabetes ($n = 407$); and who had blood drawn in the non-fasting state ($n = 7,022$). Of the remaining 56,173 participants, we excluded participants who did not attend any subsequent health checkups ($n = 2,217$) and those who attended but did not receive glucose measurements ($n = 128$). A total of 53,828 participants, comprising 46,065 men and 7,763 women, were included for analysis.

Health checkup

Participants received annual health checkups that included measurements of weight, height, blood pressure, blood glucose, and lipids. The details of health checkups have been described elsewhere.^{4,5} Body mass index (BMI) was calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared. We classified BMI into three groups according to the international overweight and obesity criteria: $<25 \text{ kg/m}^2$, 25 to 29.9 kg/m^2 (overweight), and $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesity).⁶

Outcome

Incident diabetes was identified using data from the health checkups after the baseline examination. Diabetes was defined according to the American Diabetes Association criteria for the diagnosis of diabetes as glycated hemoglobin (HbA1c) $\geq 6.5\%$, fasting plasma glucose $\geq 126 \text{ mg/dL}$, random plasma glucose $\geq 200 \text{ mg/dL}$, or currently under medical treatment for diabetes.⁷ Individuals without diabetes at baseline who met any of the above conditions in the subsequent checkups were considered to have an incident case of type 2 diabetes.

Statistical analysis

Characteristics of the study participants were described as means for continuous variables and percentages for categorical variables. Trend association was assessed by assigning ordinal numbers to each BMI group and was tested using a linear regression analysis and the Cochran-Armitage trend test for continuous and categorical variables, respectively.

We calculated sex-specific cumulative risk of type 2 diabetes from age 30 years to age 65 years using the Practical Incidence Estimator macro.⁸ Details of the macro have been extensively described in previous papers.^{8–10} Briefly, this macro uses age as a time scale of analysis and can produce several estimates of disease incidence (eg, age-specific incidence, cumulative incidence, and remaining lifetime risk) for prospective cohort studies, based on a modified Kaplan-Meier method.⁸ It combines information on participants who entered the cohort study at different ages and takes into account varying duration of follow-up of participants.⁸ All statistical analyses were performed using SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

RESULTS

The characteristics of participants by sex and BMI groups are shown in Table 1. Among cohort participants, 24.7% of men and 11.5% of women had a BMI of 25 to 29.9 kg/m^2 , and 3.2% of men and 2.7% of women had a BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. For both sexes, the waist circumference, systolic and diastolic blood pressure, fasting plasma glucose, HbA1c, and triglyceride and low-density lipoprotein-cholesterol levels increased with BMI (P for trend <0.001). The prevalence rates of hypertension and dyslipidemia were higher in people with higher levels of BMI (P for trend <0.001). During 274,349 person-years of follow-up, 3,587 individuals (3,339 men and 248 women) developed type 2 diabetes. The crude incidence rate of type 2 diabetes (per 1,000 person-years) was 14.2 for men and 6.4 for women. Sex- and age-specific incidence rates of type 2 diabetes are provided in eTable 1.

Figure 1 shows the cumulative incidence functions in individuals aged 30 years. The cumulative risk of developing type 2 diabetes from age 30 years to age 65 years was 34.7% (95% confidence interval, 33.1–36.3%) for men and 18.6% (95% confidence interval, 15.5–21.7%) for women. Stratification by BMI showed that people with a BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ had much higher cumulative risk of type 2 diabetes (77.3% for men and 64.8% for women) than people with a BMI of 25 to 29.9 kg/m^2 (49.1% for men and 35.7% for women) or people with a BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ (26.2% for men and 13.4% for women). We estimated that more than 1 in 3 obese men aged 30 years would develop type 2 diabetes by age 45 years.

DISCUSSION

Based on a large-scale cohort study among Japanese employees, we estimated that one-third of men and one-fifth of women at age 30 years will develop type 2 diabetes by age 65 years. Furthermore, the cumulative risk of type 2 diabetes substantially increased among people with a BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$. To our knowledge, this is the first study to estimate the cumulative risk of type 2 diabetes from age 30 years to age 65 years in the working population.

Similar to the present study, high lifetime risk of diabetes has been reported in the USA (40% at age 20 years),¹¹ Australia (31%

Table 1. Baseline characteristics by sex and baseline BMI

	Men			<i>P</i> for trend	Women			<i>P</i> for trend
	BMI <25 kg/m ²	BMI ≥25 to <30 kg/m ²	BMI ≥30 kg/m ²		BMI <25 kg/m ²	BMI ≥25 to <30 kg/m ²	BMI ≥30 kg/m ²	
<i>N</i>	33,212	11,387	1,466		6,662	891	210	
BMI, kg/m ^{2a}	22.1 (1.9)	26.8 (1.3)	32.4 (2.6)		20.6 (2.1)	26.9 (1.4)	32.7 (2.7)	
Age, years ^a	45.4 (7.9)	45.6 (7.6)	42.9 (7.0)	<0.001	43.9 (7.5)	45.9 (7.6)	44.7 (7.2)	<0.001
WC, cm ^a	80.0 (6.0)	91.0 (5.0)	103.5 (7.0)	<0.001	73.5 (7.0)	88.0 (5.8)	98.8 (7.1)	<0.001
SBP, mm Hg ^a	119.6 (14.5)	126.6 (14.2)	132.8 (14.8)	<0.001	113.7 (15.5)	124.6 (14.5)	132.2 (15.2)	<0.001
DBP, mm Hg ^a	75.8 (10.2)	80.8 (10.0)	84.6 (10.2)	<0.001	70.7 (10.3)	77.7 (9.8)	82.0 (10.6)	<0.001
Hypertension, % ^b	15.7	29.5	46.9	<0.001	8.2	20.8	39.1	<0.001
Anti-hypertension treatment, % ^c	43.4	48.6	49.8	<0.001	39.3	48.1	34.2	<0.001
FPG, mg/dL ^a	96.2 (8.7)	99.1 (9.0)	100.0 (9.7)	<0.001	90.5 (7.8)	94.5 (8.6)	97.6 (10.1)	<0.001
HbA1c, % ^a	5.4 (0.4)	5.6 (0.4)	5.7 (0.4)	<0.001	5.4 (0.3)	5.6 (0.4)	5.7 (0.4)	<0.001
TG, mg/dL ^a	116.8 (84.0)	160.2 (109.2)	174.8 (125.4)	<0.001	71.8 (40.9)	103.6 (58.6)	117.0 (67.5)	<0.001
LDL-C, mg/dL ^a	118.2 (29.0)	129.1 (29.4)	133.7 (31.5)	<0.001	111.7 (28.8)	130.7 (30.6)	131.9 (30.3)	<0.001
HDL-C, mg/dL ^a	59.0 (14.7)	51.1 (11.6)	47.7 (9.8)	<0.001	71.3 (15.4)	59.9 (12.9)	56.3 (13.7)	<0.001
Dyslipidemia, % ^d	40.0	65.1	75.4	<0.001	20.2	48.2	53.8	<0.001
Lipid-lowering treatment, % ^e	8.5	11.1	15.8	<0.001	12.8	13.8	12.4	<0.001
Smoking, %	41.5	41.8	46.1	0.006	11.1	10.9	13.9	0.437

BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; TG, triglyceride; WC, waist circumference.

^aMean (standard deviation).

^bHypertension was defined as SBP ≥140 mmHg, DBP ≥90 mmHg, or as receiving medical treatment for hypertension, based on the criteria of The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension.

^cThe denominator is the total number of people with hypertension.

^dDyslipidemia was defined as TG ≥150 mg/dL, LDL-C ≥140 mg/dL, HDL-C <40 mg/dL, or as receiving medical treatment for dyslipidemia, based on the criteria of the Japan Atherosclerosis Society.

^eThe denominator is the total number of people with dyslipidemia.

at age 45 years),¹² and the Netherlands (31% at age 45 years).³ However, our study differed from previous studies in design, target population, and target period (cumulative risk from age 30 to 65 years in the present study compared to overall lifetime risk in previous studies). Furthermore, we defined incident type 2 diabetes based on fasting and casual glucose, HbA1c, and current medical treatment for diabetes, while researchers of previous studies did not use HbA1c^{3,12} or only used self-reported diabetes.¹¹ Therefore, caution should be exercised when comparing the current estimate with those reported previously.

Previous studies have reported sex differences in type 2 diabetes prevalence in the Japanese population.^{13,14} One meta-regression analysis of 160,000 Japanese adults showed that the age-standardized diabetes prevalence was 9.3% and 6.6% among men and women, respectively, in 2010.¹³ We also found that the cumulative risk of type 2 diabetes among women (18.6%) was lower compared with men (34.7%). This may be partly ascribed to the lower prevalence rates of risk factors for type 2 diabetes (eg, obesity, smoking, hypertension, and dyslipidemia) in women than in men. Further efforts focusing on these risk factors may not only reduce diabetes risk in the working population but also narrow the gender gap in diabetes risk.

Obese workers (BMI ≥30 kg/m²) were at markedly increased risk of developing type 2 diabetes; more than 1 in 3 obese men at age 30 years were predicted to develop type 2 diabetes by age 45 years (Figure 1). Lifetime risk of type 2 diabetes increases with increasing BMI.^{3,15} Obesity reduces the time lived with normal glucose metabolism.³ These findings underscore the importance of weight management in the prevention of type 2 diabetes.

The strengths of our study include its large sample size and sufficient number of type 2 diabetes events. In addition, we used a

comprehensive assessment of multiple measures for the diagnosis of incident type 2 diabetes. Several limitations also warrant attention. First, the present findings from a working population may not be generalizable to a wider population. Given the lower sex- and age-specific prevalence of overweight/obesity (BMI ≥25 kg/m²) in the present study than that in the National Health and Nutrition Survey,¹⁶ higher cumulative incidence would be expected in the general population. Second, the cumulative risk of developing type 2 diabetes would be somewhat overestimated due to the lack of adjustment for competing risks, such as death. Third, the estimates of cumulative risk are subject to birth-cohort effects; thus, caution should be exercised when age-specific incidence rates are rapidly changing over time. Finally, we could not discriminate between type 1 and type 2 diabetes. However, since type 1 diabetes is rare in people aged 30 years and older, we expect that virtually all incident cases in this cohort correlate with type 2 diabetes.

The present data highlight the public health burden of type 2 diabetes among the working population. There is a need for effective weight management and type 2 diabetes screening programs, especially for young obese employees, to prevent or delay the development of type 2 diabetes.

ACKNOWLEDGEMENTS

Funding: This work was supported by the Industrial Health Foundation, JSPS KAKENHI [grant numbers 25293146, 16H05251], and Industrial Disease Clinical Research Grants [grant number 140202-01], and the Grant of National Center for Global Health and Medicine [grant number 28-Shi-1206].

Conflicts of interest: None declared.

Cumulative Risk of Diabetes Among Japanese Employees

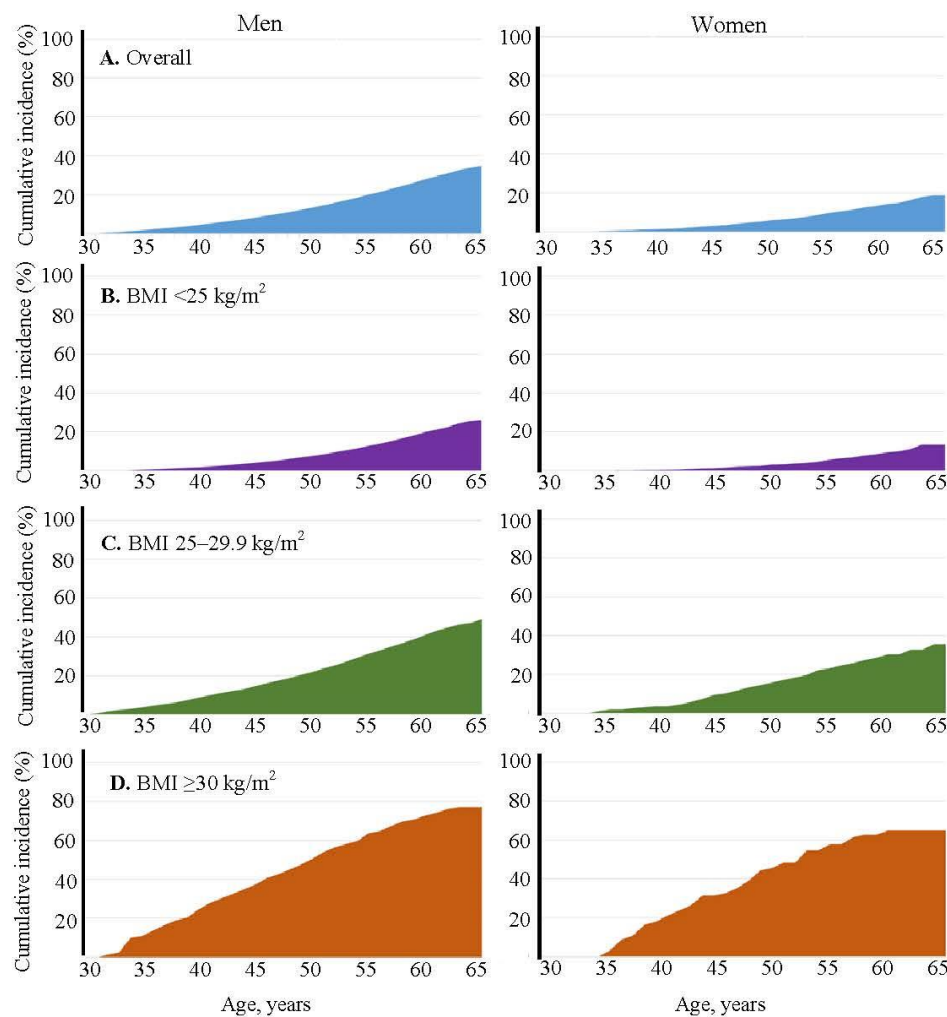


Figure 1. Cumulative risk of diabetes in individuals aged 30 years. A. Overall; B. BMI <25 kg/m²; C. BMI 25–29.9 kg/m²; D. BMI ≥30 kg/m².

APPENDIX A. SUPPLEMENTARY DATA


Supplementary data related to this article can be found at <https://doi.org/10.2188/jea.JE20170093>.

REFERENCES

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016;387:1513–1530.
2. Ramachandran A, Snehalatha C, Shetty AS, Nanditha A. Trends in prevalence of diabetes in Asian countries. *World J Diabetes*. 2012;3:110–117.
3. Ligthart S, van Herpt TT, Leening MJ, et al. Lifetime risk of developing impaired glucose metabolism and eventual progression from prediabetes to type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:44–51.
4. Hu H, Kurotani K, Sasaki N, et al. Optimal waist circumference cut-off points and ability of different metabolic syndrome criteria for predicting diabetes in Japanese men and women: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *BMC Public Health*. 2016;16:220.
5. Hu H, Nagahama S, Nanri A, et al. Duration and degree of weight change and risk of incident diabetes: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *Prev Med*. 2017;96:118–123.
6. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation*. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
7. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes—2015. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl 1):S1–S94.
8. Beiser A, D'Agostino RB Sr, Seshadri S, Sullivan LM, Wolf PA. Computing estimates of incidence, including lifetime risk: Alzheimer's disease in the Framingham Study. The Practical Incidence Estimators (PIE) macro. *Stat Med*. 2000;19:1495–1522.
9. Turin TC, Tonelli M, Manns BJ, et al. Lifetime risk of ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1569–1578.
10. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002;287:1003–1010.
11. Gregg EW, Zhuo X, Cheng YJ, Albright AL, Narayan KM,

- Thompson TJ. Trends in lifetime risk and years of life lost due to diabetes in the USA, 1985–2011: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:867–874.
12. Magliano DJ, Shaw JE, Shortreed SM, et al. Lifetime risk and projected population prevalence of diabetes. *Diabetologia.* 2008;51: 2179–2186.
 13. Charvat H, Goto A, Goto M, et al. Impact of population aging on trends in diabetes prevalence: a meta-regression analysis of 160,000 Japanese adults. *J Diabetes Investig.* 2015;6:533–542.
 14. Goto A, Noda M, Inoue M, Goto M, Charvat H. Increasing number of people with diabetes in Japan: is this trend real. *Intern Med.* 2016;55:1827–1830.
 15. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Williamson DF. Effect of BMI on lifetime risk for diabetes in the US. *Diabetes Care.* 2007;30:1562–1566.
 16. Outline for the Results of the National Health and Nutrition Survey Japan, 2012. http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kenkounippon21/en/eiyouchousa/kekka.todoufukuken.html (in Japanese).

Low serum creatinine and risk of diabetes: The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study

Huanhuan Hu^{1*} , Tohru Nakagawa², Toru Honda², Shuichi Yamamoto², Hiroko Okazaki³, Makoto Yamamoto⁴, Toshiaki Miyamoto⁵, Masafumi Eguchi⁶, Takeshi Kochi⁶, Makiko Shimizu⁷, Taizo Murakami⁷, Kentaro Tomita⁸, Takayuki Ogasawara⁹, Naoko Sasaki⁹, Akihiko Uehara¹⁰, Keisuke Kuwahara^{1,11}, Isamu Kabe⁶, Tetsuya Mizoue¹, Tomofumi Sone¹², Seitaro Dohi³, for the Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study Group

¹Department of Epidemiology and Prevention, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, ²Hitachi, Ltd, Ibaraki, ³Mitsui Chemicals, Inc, Tokyo, ⁴Yamaha Corporation, Shizuoka, ⁵Nippon Steel and Sumitomo Metal Corporation, Kimitsu Works, Chiba, ⁶Furukawa Electric Co, Ltd, Tokyo, ⁷Mizue Medical Clinic, Keihin Occupational Health Center, Kanagawa, ⁸Mitsubishi Plastics, Inc, Tokyo, ⁹Mitsubishi Fuso Truck and Bus Corporation, Kanagawa, ¹⁰Seiunkai Shizunai Hospital, Hokkaido, ¹¹Teikyo University Graduate School of Public Health, Tokyo, and ¹²National Institute of Public Health, Saitama, Japan

Keywords

Diabetes, Serum creatinine, Skeletal muscle

*Correspondence

Huanhuan Hu
Tel.: +81-3-3202-7181
Fax: +81-3-3202-7364
E-mail address:
hu.huanhuan@yahoo.com

J Diabetes Invest 2019; 10: 1209–1214

doi:10.1111/jdi.13024

ABSTRACT

Aims/Introduction: We examined a prospective association between serum creatinine levels and diabetes.

Materials and Methods: The present study included 31,343 male workers without diabetes, and aged between 20 and 64 years at baseline. We calculated the cumulative average of their serum creatinine over the study period. We defined diabetes as either glycosylated hemoglobin levels $\geq 6.5\%$, random glucose levels ≥ 200 mg/dL, fasting glucose levels ≥ 126 mg/dL or receiving antidiabetic treatment. Cox proportional hazards regression analysis was carried out to estimate the hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI).

Results: With a median observation of 7.7 years, 2,509 participants developed diabetes. After adjusting for age, smoking, body mass index, hypertension and dyslipidemia, lower cumulative average serum creatinine levels were related to a greater diabetes risk: HRs were 1.56 (95% CI 1.35–1.82), 1.22 (1.09–1.35) and 1.06 (0.96–1.17) for the participants with serum creatinine <0.70 , 0.70 – 0.79 and 0.80 – 0.89 mg/dL, respectively, compared with those with 0.90 – 1.20 mg/dL (P for trend <0.001). The serum creatinine–diabetes association was more pronounced among older adults (serum creatinine <0.70 vs 0.90 – 1.20 mg/dL, HR 1.66, 95% CI 1.37–2.00) than younger adults (HR 1.32, 95% CI 1.02–1.71; P for interaction by age group = 0.001).

Conclusions: Low serum creatinine is associated with an increased risk of diabetes. Screening serum creatinine levels can be used to identify those who are at high risk of diabetes.

INTRODUCTION

Skeletal muscle is a primary target for insulin action¹. Thus, decreased skeletal muscle mass could potentially trigger insulin resistance^{2,3}, which is an underlying mechanism of diabetes. Two cohort studies from Korea have shown that low muscle mass, defined using relative muscle mass and muscle mass index (appendicular), respectively, is linked with a greater risk of incident diabetes in both young and old people^{4,5}.

Creatinine is the only metabolite of creatine phosphate in the skeletal muscle. Under the steady state, it is created at a relatively constant rate by the body depending on the total skeletal muscle mass⁶. Because of the close association between muscle mass and creatinine (correlation coefficient ≥ 0.7)^{7,8}, serum creatinine is also used as an inexpensive, easily available surrogate of muscle mass when the kidney functions are stable and protein intake is normal. Thus, it would be interesting to examine a potential association between low serum creatinine and the development of diabetes. Three cohort studies from Japan and one from China reported that low serum creatinine was

Received 1 October 2018; revised 11 January 2019; accepted 11 February 2019

associated with an elevated risk (hazard ratios [HRs] ranging from 1.4 to 2.0) of diabetes^{9–12}. However, these cohort studies had some limitations, including short mean follow-up periods (≤ 4 years)^{9,12}, lack of adjustment for potentially important diabetes risk factors (for example, smoking and dyslipidemia)^{10,11} or the use of fasting glucose only for diagnosing diabetes^{9,11}. Furthermore, all of these studies assessed serum creatinine at baseline only. In addition, no study has examined the creatinine–diabetes association among those with prediabetes, which represents a high risk for diabetes.

Thus, we investigated a prospective association between serum creatinine levels and diabetes risk using repeated measures of creatinine in a male working population in Japan.

METHODS

Study design

We analyzed data from the Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study, which is an ongoing cohort study among workers of 12 companies in Japan (study description in the Appendix S1)^{13,14}. Briefly, the workers in the participating companies underwent a health checkup every year. They also completed a questionnaire about their medical history and lifestyle. The study protocol, including the consent procedure, was approved by the ethics committee of the National Center for Global Health and Medicine, Japan. In the present study, the 2008 health checkup was considered as the baseline. Two companies had large amounts of missing data in 2008, thus the dataset of 2009 and 2010, respectively, for each company was used as the baseline. We determined the outcome of the present prospective analysis using data of a maximum 8-year follow up from the baseline through March 2017.

Study participants

The present study included only male workers, because the number of women was small (only approximately 100 women had serum creatinine < 0.50 mg/dL). Workers were considered initially eligible for the study if they were aged between 20 and 64 years, and had data on serum creatinine at baseline. Of the 38,028 male workers who met the inclusion criteria for participation, we excluded those with diabetes at baseline ($n = 2,754$), or with missing data on blood glucose ($n = 397$), glycated hemoglobin (HbA1c; $n = 190$) or diabetes treatment ($n = 154$). We further excluded those with a self-reported history of kidney disease ($n = 193$), hepatitis ($n = 186$), cardiovascular disease ($n = 417$) or cancer ($n = 239$) at baseline to eliminate the influence, if any, of these diseases on serum creatinine. Workers with serum creatinine > 1.2 mg/dL, suggestive of renal dysfunction, were also excluded ($n = 193$)¹⁵. After further excluding those with missing data on smoking, body mass index (BMI), dyslipidemia and hypertension ($n = 388$), 32,917 participants remained. We further excluded those who did not attend any subsequent health checkups ($n = 1,245$) or who attended, but did not receive, glucose measurement ($n = 329$). Finally, 31,343 participants remained in the analysis.

Exposure

We assessed the levels of serum creatinine using the enzymatic method. To minimize misclassification of exposure, we calculated the cumulative average of serum creatinine from baseline examination up to the start of each follow-up interval. For example, the incidence of diabetes between 2009 and 2010 was related to the average serum creatinine measured at the 2008 and 2009 health checkups, and the incidence of diabetes between 2010 and 2011 was related to the average serum creatinine measured at the 2008, 2009 and 2010 health checkups. The cumulative average of serum creatinine was divided into four categories (< 0.7 , 0.7 – 0.79 , 0.8 – 0.89 and 0.9 – 1.2 mg/dL) according to serum creatinine distribution among participants and with reference to the cut-off points used in previous studies^{9–11}.

Outcome

Based on the American Diabetes Association criteria, we defined diabetes as either HbA1c levels $\geq 6.5\%$, random glucose levels ≥ 200 mg/dL, fasting glucose levels ≥ 126 mg/dL or receiving antidiabetic treatment¹⁶. The participants who met any of the aforementioned conditions during follow up were treated as incident cases of type 2 diabetes.

Covariates

Covariates included baseline age, worksite, smoking, BMI, hypertension and dyslipidemia. We refer to Appendix S1 for the data collection methods, which have been described in previous studies^{13,14}.

Statistical analysis

Basic characteristics of the present study participants were determined as means (standard deviations) and percentages for continuous and categorical variables, respectively. We tested trend association by carrying out a linear regression analysis for continuous variables and the Cochran–Armitage trend test for categorical variables.

Person-time for each participant was counted by subtracting the date of the baseline survey from the date when incident diabetes was first identified or the date of last health checkup, whichever happened first. We used Cox proportional hazards regression analysis to calculate the HR and 95% confidence interval (CI) for risks of incident diabetes related to cumulative average serum creatinine, which was treated as a time-varying variable. In model 1, we adjusted for worksite and age. Furthermore, we adjusted for BMI, dyslipidemia, smoking and hypertension in model 2. Additionally, we examined the creatinine–diabetes association among the participants with prediabetes at baseline, defined as HbA1c 5.7 – 6.4% and/or fasting glucose 100 – 125 mg/dL¹⁶.

Stratified analysis was carried out by the baseline age (< 45 or ≥ 45 years), BMI (< 21 , 21 – 24.9 and ≥ 25 kg/m²), smoking (yes/no), dyslipidemia status (yes/no) and hypertension status (yes/no), which are associated with both diabetes risk and serum

creatinine levels^{17–19}. All of the statistical analyses were carried out using SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Statistical significance was established as two-sided $P < 0.05$.

RESULTS

Table 1 presents participants' characteristics according to the baseline serum creatinine categories. Those with lower serum creatinine were older, tended to be current smokers, and had higher mean high-density lipoprotein cholesterol, blood pressure and fasting glucose.

With a median observation of 7.7 years (range 0.2–9.1 years), 2,509 of the participants developed diabetes. The crude incident rate was 12.3 per 1,000 person-years. As presented in Table 2, worksite- and age-adjusted HR for diabetes among the participants with serum creatinine <0.70 mg/dL was 1.36 (95% CI 1.18–1.58) compared with people with serum creatinine 0.9–1.2 mg/dL (P for trend <0.001). After further adjusting for dyslipidemia, BMI, smoking and hypertension, the association was strengthened (HR 1.56, 95% CI 1.35–1.82). Among the participants with prediabetes at baseline, the multivariable-adjusted HR was 1.45 (95% CI 1.23–1.70) for those with creatinine <0.70 mg/dL compared with serum creatinine 0.90–1.20 mg/dL (P for trend <0.001).

Table 3 presents the association of the cumulative average serum creatinine with diabetes in the stratified analysis. The creatinine–diabetes association was more pronounced among older adults compared with younger adults (P for interaction by age group = 0.001). The serum creatinine–diabetes association did not differ by BMI levels, smoking status, hypertension status or dyslipidemia status (all P for interactions >0.05).

DISCUSSION

Using repeated measurements of serum creatinine, we found that lower levels of cumulative average serum creatinine were

associated with an increased risk of diabetes. Similar findings were observed among the participants with prediabetes at baseline. The serum creatinine–diabetes association was more pronounced among the older adults than the younger adults.

The present findings are consistent with those studies using baseline creatinine only^{9–12}. In a 4-year follow-up study of Japanese male workers ($n = 8,570$), the adjusted odds ratio of diabetes was 1.91 for the participants with creatinine 0.40–0.60 mg/dL compared with 0.71–0.80 mg/dL⁹. In another Japanese study of male workers ($n = 3,313$, with a median observation of 6.7 years), the adjusted HR was 1.9 for the participants with creatinine 0.38–0.69 mg/dL compared with 0.90–1.10 mg/dL¹¹. In a study of a general population in Japan ($n = 9,667$, with a mean observation of 5 years), the adjusted HR was 1.40 for men with creatinine ≤ 0.7 mg/dL compared with 0.9–1.2 mg/dL, and 1.7 for women with serum creatinine ≤ 0.5 mg/dL compared with 0.7–1.1 mg/dL¹⁰. A Chinese study of the general population ($n = 57,587$, with a mean observation of 3.6 years) also showed that serum creatinine values at baseline were inversely associated with diabetes risk¹². The present study had a bigger sample ($n = 31,343$) and longer observation period (median follow-up period of 7.7 years) than previous studies. In addition, we used cumulative average serum creatinine over the study period to minimize the misclassification of exposure. Furthermore, we found low concentrations of serum creatinine were associated with the progression from prediabetes to diabetes, extending the serum creatinine–diabetes association to those with prediabetes. With these methodological advantages and extended findings, the present study provides strong evidence that people with lower serum creatinine are at a greater risk of diabetes.

In the stratified analyses, we observed that the serum creatinine–diabetes association did not differ by BMI or smoking status, which is consistent with previous studies^{9,10,12}.

Table 1 | Characteristics of participants according to baseline serum creatinine categories

	Serum creatinine (mg/dL)				<i>P</i> for trend
	<0.7	0.7–0.9	0.8–0.9	0.9–1.2	
<i>n</i>	1,492	6,405	10,848	12,598	
Age (years)	44.9 \pm 10.4	42.6 \pm 10.4	42.1 \pm 10.2	43.6 \pm 9.7	<0.001
BMI (kg/m ²)	22.9 \pm 3.5	23.0 \pm 3.3	23.3 \pm 3.1	23.7 \pm 3.0	<0.001
Current smoker (%)	62.1	52.7	44.5	34.6	<0.001
SBP (mmHg)	123.1 \pm 14.5	121.5 \pm 14.2	120.6 \pm 13.7	120.9 \pm 14.0	<0.001
DBP (mmHg)	77.0 \pm 10.0	75.8 \pm 10.1	75.6 \pm 9.9	76.5 \pm 10.2	0.07
Hypertension (%)	19.2	15.9	14.6	18.1	0.003
FPG (mg/dL)	97.2 \pm 10.2	96.4 \pm 9.8	96.2 \pm 9.8	96.6 \pm 9.6	0.03
HbA1c (%)	5.5 \pm 0.4	5.5 \pm 0.4	5.5 \pm 0.4	5.5 \pm 0.4	0.02
TG (mg/dL)	128.4 \pm 127.1	124.3 \pm 100.1	125.8 \pm 95.1	130.0 \pm 95.7	0.57
HDL-C (mg/dL)	58.0 \pm 15.5	57.6 \pm 14.7	56.5 \pm 14.0	56.3 \pm 14.1	<0.001
LDL-C (mg/dL)	114.6 \pm 31.7	117.4 \pm 30.8	120.0 \pm 30.5	123.4 \pm 30.3	<0.001
Dyslipidemia (%)	41.3	42.5	44.9	49.0	<0.001

BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting blood glucose; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; TG, triglycerides.

Table 2 | Associations between cumulative average serum creatinine and incidence of diabetes

	Cumulative average serum creatinine (mg/dL)				<i>P</i> for trend
	<0.7	0.7–0.8	0.8–0.9	0.9–1.2	
Overall					
Cases	228	636	832	813	
Person-years	11,599	47,950	73,878	69,866	
Model 1	1.36 (1.18, 1.58)	1.09 (0.98, 1.21)	0.98 (0.89, 1.08)	Reference	<0.001
Model 2	1.56 (1.35, 1.82)	1.22 (1.09, 1.35)	1.06 (0.96, 1.17)	Reference	<0.001
People with prediabetes at baseline					
Cases	198	582	742	745	
Person-years	5,698	21,038	30,377	29,540	
Model 1	1.29 (1.11, 1.52)	1.09 (0.98, 1.22)	0.99 (0.89, 1.10)	Reference	<0.001
Model 2	1.45 (1.23, 1.70)	1.19 (1.06, 1.33)	1.05 (0.95, 1.16)	Reference	<0.001
People with normoglycemia at baseline					
Cases	30	54	90	68	
Person-years	5,900	26,911	43,501	40,325	
Model 1	2.54 (1.64, 3.95)	1.11 (0.77, 1.60)	1.18 (0.86, 1.62)	Reference	0.005
Model 2	2.48 (1.59, 3.89)	1.18 (0.82, 1.68)	1.22 (0.89, 1.68)	Reference	0.003

Model 1: adjusted for age and worksite. Model 2: adjusted for age, worksite, smoking, body mass index, hypertension and dyslipidemia.

Table 3 | Associations between cumulative average serum creatinine and diabetes in subgroups

Subgroup	Cases	Person-years	Cumulative average serum creatinine (mg/dL)				<i>P</i> for trend
			<0.7	0.7–0.8	0.8–0.9	0.9–1.2	
Age (years) [†]							
<45	902	122,370	1.32 (1.02, 1.71)	0.95 (0.79, 1.14)	0.91 (0.77, 1.06)	Reference	<0.001
≥45	1,607	80,920	1.66 (1.37, 2.00)	1.37 (1.20, 1.57)	1.15 (1.01, 1.30)	Reference	<0.001
	<i>P</i> -interaction = 0.001						
BMI (kg/m ²) [†]							
<21.0	233	45,210	1.51 (0.94, 2.41)	1.33 (0.91, 1.93)	1.09 (0.75, 1.57)	Reference	0.044
21.0–24.9	1,054	106,383	1.42 (1.12, 1.80)	1.21 (1.03, 1.43)	1.06 (0.91, 1.23)	Reference	<0.001
≥25.0	1,222	51,697	1.64 (1.32, 2.05)	1.19 (1.02, 1.37)	1.05 (0.91, 1.20)	Reference	<0.001
	<i>P</i> -interaction = 0.69						
Smoking [‡]							
Current	1,212	87,770	1.57 (1.29, 1.91)	1.24 (1.06, 1.45)	0.98 (0.85, 1.15)	Reference	<0.001
Never/former	1,297	115,521	1.47 (1.15, 1.87)	1.17 (1.01, 1.36)	1.11 (0.98, 1.27)	Reference	<0.001
	<i>P</i> -interaction = 0.16						
Hypertension [§]							
Yes	750	29,299	1.24 (0.93, 1.66)	1.35 (1.12, 1.64)	1.02 (0.85, 1.22)	Reference	0.01
No	1,759	173,992	1.70 (1.42, 2.03)	1.18 (1.03, 1.34)	1.07 (0.96, 1.21)	Reference	<0.001
	<i>P</i> -interaction = 0.48						
Dyslipidemia [§]							
Yes	1,634	91,162	1.43 (1.18, 1.74)	1.21 (1.06, 1.38)	1.04 (0.92, 1.17)	Reference	<0.001
No	875	112,189	1.72 (1.36, 2.18)	1.22 (1.02, 1.47)	1.09 (0.91, 1.29)	Reference	<0.001
	<i>P</i> -interaction = 0.24						

[†]Adjusted for age, worksite, smoking, body mass index, hypertension, and dyslipidemia. [‡]Adjusted for age, worksite, body mass index, hypertension and dyslipidemia. [§]Adjusted for age, worksite, smoking, body mass index and dyslipidemia (or hypertension).

Furthermore, we found no effect modification by chronic diseases (for example, hypertension or dyslipidemia). With regard to age, we found that the creatinine–diabetes association was significantly stronger in the older participants (aged 45–64 years) than in the younger adults (aged 20–44 years). In

contrast, a small cohort study of Japanese male workers (207 cases of incident diabetes) reported no material differences in the association between serum creatinine and diabetes by age¹¹. The present findings based on a much larger number of cases of incident diabetes ($n = 2,509$) would not only be statistically

reliable, but also reasonable from a mechanistic viewpoint. As creatinine is created proportionally to total skeletal muscle mass⁶, low creatinine levels could be an indication of age-associated loss of muscle mass. This aging-related muscle loss has been proposed to increase diabetes risk through several pathways: (i) skeletal muscle tissue is a major target of insulin action, therefore, muscle loss with age results in a diminished target of insulin, and worsens insulin sensitivity and glucose regulation; (ii) aging-related declines in muscle quality can lead to oxidation and inflammation, which cause insulin resistance by inhibiting insulin signal transduction;^{20,21} and (iii) fatty infiltration in skeletal muscle that occurs with aging can lead to insulin resistance.²² Given that aging is also associated with the impairment of β -cell function²³, it is assumed that older adults are more likely to develop diabetes than younger adults in the presence of insulin resistance. If this is the case, older people might benefit more than younger people from strength training, which increases muscle and consequently improves insulin sensitivity. In fact, a study in Japan reported a greater reduction in diabetes risk related to strength training in people aged ≥ 50 years than their younger counterparts²⁴. More studies are required to confirm these findings.

The present study had several strengths, including the large cohort, long-term observation, use of blood glucose and HbA1c for diagnosing diabetes, sufficient cases of diabetes, and annual assessment of serum creatinine. Some limitations also warrant attention. First, serum creatinine was measured in different laboratories in the Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health study. Given that all the laboratories in the present study received high-quality control scores from external agencies, we believe that the measurement is reliable and comparable across participating companies. To further confirm this, we repeated the analysis with data from a big company and found that the adjusted HR was 1.52 (95% CI 1.27–1.81) for men with creatinine <0.70 mg/dL compared with 0.90–1.20 mg/dL, which is similar to the overall analysis. Second, two worksites (approximately 5% of the total study population) did not have disease history data (e.g., kidney disease, hepatitis, cardiovascular disease and cancer) that might have influenced the level of serum creatinine. We confirmed, however, that the results were materially unchanged after excluding people at the two worksites (serum creatinine <0.70 vs 0.90–1.20 mg/dL, adjusted HR 1.56, 95% CI 1.34–1.81). Third, because of the lack of data on potential confounders, such as meat intake, we were unable to control for the potential effects of these factors. Last, the small number of women, especially few (approximately 100) women with serum creatinine <0.50 mg/dL, precluded the assessment of the association between low serum creatinine and diabetes in women.

In conclusion, the present cohort study based on repeated measurements of serum creatinine shows that low serum creatinine is associated with an increased risk of diabetes. Screening serum creatinine levels can be used to identify those at a high risk of diabetes.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by the Industrial Health Foundation, Industrial Disease Clinical Research Grants (grant numbers 140202-01, 150903-01, 170301-01), Japan Society for the Promotion of Science KAKENHI (grant number 16H05251), and Grant of National Center for Global Health and Medicine (grant number 28-Shi-1206).

DISCLOSURE

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Zierath JR, Krook A, Wallberg-Henriksson H. Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle. *Diabetologia* 2000; 43: 821–835.
2. Moon SS. Low skeletal muscle mass is associated with insulin resistance, diabetes, and metabolic syndrome in the Korean population: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009–2010. *Endocr J* 2014; 61: 61–70.
3. Srikanthan P, Hevener AL, Karlamangla AS. Sarcopenia exacerbates obesity-associated insulin resistance and dysglycemia: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *PLoS One* 2010; 5: e10805.
4. Son JW, Lee SS, Kim SR, et al. Low muscle mass and risk of type 2 diabetes in middle-aged and older adults: findings from the KoGES. *Diabetologia* 2017; 60: 865–872.
5. Hong S, Chang Y, Jung HS, et al. Relative muscle mass and the risk of incident type 2 diabetes: a cohort study. *PLoS One* 2017; 12: e0188650.
6. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, et al. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 478–494.
7. Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 348–354.
8. Woo KS, Choi JL, Kim BR, et al. Clinical usefulness of serum cystatin C as a marker of renal function. *Diabetes Metab J* 2014; 38: 278–284.
9. Harita N, Hayashi T, Sato KK, et al. Lower serum creatinine is a new risk factor of type 2 diabetes: the Kansai healthcare study. *Diabetes Care* 2009; 32: 424–426.
10. Kashima S, Inoue K, Matsumoto M, et al. Low serum creatinine is a type 2 diabetes risk factor in men and women: the Yuport Health Checkup Center cohort study. *Diabetes Metab* 2017; 43: 460–464.
11. Takeuchi M, Imano H, Muraki I, et al. Serum creatinine levels and risk of incident type 2 diabetes mellitus or dysglycemia in middle-aged Japanese men: a retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018; 6: e000492.

12. Bao X, Gu Y, Zhang Q, *et al.* Low serum creatinine predicts risk for type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2018; 24: e3011.
13. Hu H, Nagahama S, Nanri A, *et al.* Duration and degree of weight change and risk of incident diabetes: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *Prev Med* 2017; 96: 118–123.
14. Hu H, Kurotani K, Sasaki N, *et al.* Optimal waist circumference cut-off points and ability of different metabolic syndrome criteria for predicting diabetes in Japanese men and women: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *BMC Public Health* 2016; 16: 220.
15. Evaluation of elevated creatinine. Available from <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/935> Accessed July 28, 2018.
16. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes–2015. *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl 1): 1–94.
17. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, *et al.* Risk factors for type 2 diabetes mellitus: an exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS One* 2018; 13: e0194127.
18. Stevens LA, Coresh J, Greene T, *et al.* Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473–2483.
19. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38: 1933–1953.
20. de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett* 2008; 582: 97–105.
21. Hurrell S, Hsu WH. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomed J* 2017; 40: 257–262.
22. Scott D, de Courten B, Ebeling PR. Sarcopenia: a potential cause and consequence of type 2 diabetes in Australia's ageing population? *Med J Aust* 2016; 205: 329–333.
23. Chang AM, Halter JB. Aging and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E7–E12.
24. Kuwahara K, Honda T, Nakagawa T, *et al.* Strength training and risk of type 2 diabetes in a Japanese working population: a cohort study. *J Diabetes Investig* 2015; 6: 655–661.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

Appendix S1 | Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study design and data collection methods.

Association between anthropometric indices of obesity and risk of cardiovascular disease in Japanese men

Mi Xiang¹ | Huanhuan Hu¹  | Teppei Imai² | Akiko Nishihara² | Naoko Sasaki³ | Takayuki Ogasawara³ | Ai Hori⁴ | Tohru Nakagawa⁵ | Shuichiro Yamamoto⁵ | Toru Honda⁵ | Hiroko Okazaki⁶ | Akihiko Uehara⁷ | Makoto Yamamoto⁸ | Toshiaki Miyamoto⁹ | Takeshi Kochi¹⁰ | Masafumi Eguchi¹⁰ | Taizo Murakami¹¹ | Makiko Shimizu¹¹ | Kentaro Tomita¹² | Satsue Nagahama¹³ | Akiko Nanri^{1,14} | Maki Konishi¹ | Shamima Akter¹ | Keisuke Kuwahara^{1,15} | Ikuko Kashino¹ | Miwa Yamaguchi¹ | Isamu Kabe¹⁰ | Tetsuya Mizoue¹ | Naoki Kunugita¹⁶ | Seitaro Dohi⁶ | on behalf of the Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study Group*

¹Department of Epidemiology and Prevention, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan

²Azbil Corporation, Tokyo, Japan

³Mitsubishi Fuso Truck and Bus Corporation, Kanagawa, Japan

⁴Department of Global Public Health, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

⁵Hitachi Ltd., Ibaraki, Japan

⁶Mitsui Chemicals, Inc., Tokyo, Japan

⁷Seijinkai Shizunai Hospital, Hokkaido, Japan

⁸YAMAHA CORPORATION, Shizuoka, Japan

⁹Nippon Steel Corporation Kimitsu Works, Chiba, Japan

¹⁰Furukawa Electric Co., Ltd., Tokyo, Japan

¹¹Mizue Medical Clinic, Keihin Occupational Health Center, Kanagawa, Japan

¹²Mitsubishi Plastics, Inc., Tokyo, Japan

¹³All Japan Labour Welfare Foundation, Tokyo, Japan

¹⁴Department of Food and Health Sciences, International College of Arts and Sciences, Fukuoka Women's University, Fukuoka, Japan

¹⁵Teikyo University Graduate School of Public Health, Tokyo, Japan

¹⁶Department of Environmental Health, National Institute of Public Health, Saitama, Japan

Correspondence

Huanhuan Hu, Department of Epidemiology and Prevention, National Center for Global Health and Medicine, Toyama 1-21-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan.
Email: hu.huanhuan@yahoo.com

Abstract

Objectives: We aimed to compare the association of body mass index (BMI), waist circumference (WC), and waist-to-height ratio (WHtR) with risk of cardiovascular disease (CVD) among middle-aged working Japanese men.

*Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study Group are included in the Appendix.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2019 The Authors. *Journal of Occupational Health* published by John Wiley & Sons Australia, Ltd on behalf of The Japan Society for Occupational Health

J Occup Health. 2020;62:e12098.
<https://doi.org/10.1002/1348-9585.12098>

wileyonlinelibrary.com/journal/joh2 | 1 of 8

Funding information

National Center for Global Health and Medicine, Grant/Award Number: 28-Shi-1206; Industrial Health Foundation, Grant/Award Number: 140202-01, 150903-01 and 170301-01; Japan Society for the Promotion of Science, Grant/Award Number: 16H05251

Methods: A nested case-control study was performed among middle-aged male employees who underwent periodic health checkup. A total of 241 CVD cases were identified and matched individually on age, gender, and worksite with 1205 controls. Data on BMI, WC, WHtR, smoking, hypertension, diabetes, and dyslipidemia collected at 4 years before the event/index date were retrieved. Associations between BMI, WC, WHtR, and CVD risk were assessed by using conditional logistic regression models.

Results: The strength of the association of BMI, WC, and WHtR with CVD risk was similar. The smoking-adjusted odds ratio (95% confidence interval) for CVD was 1.60 (1.38-1.85), 1.53 (1.33-1.78), and 1.56 (1.35-1.81) for a 1 SD unit increase in BMI, WC, and WHtR respectively. After further adjustment for hypertension, diabetes, and dyslipidemia, these associations were attenuated but remained statistically significant.

Conclusions: Measures of general (BMI) and abdominal (WC and WHtR) obesity were similarly associated with CVD in middle-aged Japanese men.

KEYWORDS

body mass index, cardiovascular disease, waist circumference, waist-to-height ratio

1 | INTRODUCTION

Cardiovascular disease (CVD) is a major cause of death worldwide.¹ Obesity is a strong predictor of CVD risk.² To assess risk for CVD, a variety of anthropometric indices have been used as a proxy for general obesity (ie, body mass index [BMI]) or abdominal obesity (ie, waist circumference [WC] and waist-to-height ratio [WHtR]).² There is controversy, however, as to whether these measures of obesity are similarly related to CVD risk. A systematic review of 22 prospective studies showed that WHtR and WC were significant predictors of cardio-metabolic outcomes more often than BMI.³ In contrast, a meta-analysis using individual records from 58 prospective studies indicated that there was no significant difference in the strength of the association with CVD risk between BMI and abdominal obesity measures (WC and waist-to-hip ratio).⁴ These reviews included few studies in the Japanese population, which is characterized by a low prevalence of obesity.

In Japan, risk of CVD has been linked to either general obesity (BMI)⁵⁻⁷ or abdominal obesity (WC and WHtR).⁸ Only one cohort study among the general population compared the association of BMI and WC with CVD risk, suggesting that abdominal obesity is a better predictor for CVD than general obesity in women.⁸ However, no obesity measure was appreciably associated with CVD risk in men.⁸ Given that CVD remains the leading cause of deaths in Japan,⁹ clarifying the impact of obesity on CVD in Japanese is important.

Previous studies on the strength of associations between general obesity, abdominal obesity, and CVD are mainly based on cohort studies with a median follow-up of ≥ 10 years.^{3,4,8} The long length of follow-up can avoid reverse causality bias

and link obesity to the initiation and development of CVD. On the other hand, it can introduce bias due to loss to follow-up and cannot account for the change of obesity status over the long follow-up period. More importantly, it cannot answer the association between obesity and the development of a clinical CVD from a latent precursor (a few years prior to the onset of CVD). To the best of our knowledge, no previous study has compared the risk of CVD associated with general obesity and abdominal obesity assessed a few years before the onset of CVD.

Thus, using a nested case-control study design which can be used to investigate the risk of diseases associated with exposures assessed at a particular time point, we compared the association of CVD with BMI, WC, and WHtR collected at 4 years (data collected between 1 year and 3 years were not used for minimizing reverse causality bias) before the CVD event among middle-aged working Japanese men.

2 | METHODS

2.1 | Study design

This is a case-control study nested in the Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health (J-ECOH) Study, an ongoing multi-company study of workers in Japan. Details on the J-ECOH Study and the CVD registration has been described elsewhere.^{10,11} As the present study aimed to examine whether BMI, WC, and WHtR collected at 4 years before the CVD event were similarly associated with the development of CVD, we retrieved obesity data and other annual health checkup data collected from more than 100 000 workers between January 2008 and December 2013 or between

April 2008 and March 2014 in 11 participating companies (12 worksites) and their CVD data collected between April 2012 and March 2018. The study protocol, including the consent procedure, was approved by the Ethics Committee of the National Center for Global Health and Medicine, Japan (NCGM-G-001140-15).

2.2 | Ascertainment of CVD cases and control selection

Incident CVD cases, including fatal and non-fatal myocardial infarction (MI) and stroke, were identified through a CVD registry. Within the J-ECOH Study, the CVD registry was set up in participating companies in April 2012 to collect data on CVD events. For most nonfatal cases, the occupational physician confirmed the diagnosis of each CVD event on the basis of medical certificates written by a treating physician and submitted to the company by the worker. Because the submission of a medical certificate is required when taking a long-term sick leave, this registry primarily covers relatively severe cases. For fatal cases, occupational physicians judged the cause of death based on available information, including death certificates and information obtained from the bereaved family or colleagues. Each case was coded according to the 10th revision of the International Classification of Diseases (ICD). Event date was defined as the date of CVD diagnosis recorded in the registry.

From April 2012 to March 2018, 249 males and 20 females with incident CVD were registered. Emerging evidence suggests that sex hormones and sex-specific patterns of adiposity and fat distribution can lead to sex differences in the association between obesity and CVD.¹² In the present study, the number of female CVD cases was too small ($n = 20$) to analyses the association between obesity and CVD among women. Thus, we excluded women from the current analyses. Among these 249 male cases, we excluded eight patients without matched controls. Finally, 241 CVD cases (51 fatal cases), including 81 with MI (ICD-10: I21), and 160 with stroke (ICD-10: I60, I61, and I63), remained in the present study.

Controls were selected from study participants who did not self-report stroke or MI at J-ECOH Study entry and did not develop CVD during the follow-up period. Those who self-reported a history of CVD at annual health checkups during the study period were also excluded. For each case, we created a pool of controls who were matched by worksite, gender, and date of birth (± 2 years). We then allocated an index date, which was the same as the event date of its matched case. We excluded people who did not attend health checkup at 4 years before the index date. Finally, for a given case, we randomly selected up to five controls from the pool of eligible controls. Once a control was sampled, we did not allow the control to be again chosen as the control of other

cases. A total of 1,205 matched controls were included in the present study.

2.3 | Exposure

Measurements of body height, body weight, and waist circumference obtained 4 years prior to the event/index date were used for both cases and controls. The body height and weight were measured using a scale while the participant wore light clothes and no shoes. BMI was calculated as the weight in kilograms divided by the squared height in meters. WC was measured at the umbilical level in the standing position. WHtR was calculated as WC (cm) divided by height (cm).

2.4 | Covariates

The covariates included smoking, hypertension, diabetes, and dyslipidemia. We retrieved data collected at 4 years before the event/index date. Data collection methods have been described in detail in previous papers.^{10,11,13} Smoking status was divided in to the following five groups: never smokers, past smokers, current low-intensity smokers (1-10 cigarettes/day), medium-intensity smokers (11-20 cigarettes/day), or high-intensity smokers (≥ 21 cigarettes/day). Hypertension was defined as systolic blood pressure of at least 140 mmHg, diastolic blood pressure of at least 90 mmHg, or use of treatment for hypertension.¹⁴ Diabetes was defined as a fasting plasma glucose level of at least 126 mg/dL, or a random plasma glucose level of at least 200 mg/dL, an HbA1c level of at least 6.5%, or medical treatment of diabetes.¹⁵ Dyslipidemia was defined as an low-density lipoprotein-cholesterol level of at least 140 mg/dL, high-density lipoprotein-cholesterol level of less than 40 mg/dL, triglyceride level of at least 150 mg/dL, or use of medications for dyslipidemia.¹⁶

2.5 | Statistical analysis

In the present study, about 20% of study participants had one or more missing values. To improve efficiency and reduce bias, we handled missing data with multiple imputation using matching variables and full-conditional specification.¹⁷ Fifty imputed data sets were produced, and analyses were combined using Rubin's rules.

The characteristics of the study participants were expressed as means (standard deviation) for continuous variables and as percentages for categorical variables. To examine differences in characteristics between cases and controls, we performed conditional logistic regression for categorical variables. For continuous variables, paired t-test was performed. There were five controls for each case. We first calculated the mean of matched controls, and then compared it with their case using paired *t* test.

Conditional logistic regression was used to estimate odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) for the development of CVD associated with a one standard deviation (SD) unit change in BMI, WC, and WHtR respectively. We adjusted for smoking status in model 1. In model 2, we further adjusted for hypertension (yes or no), diabetes (yes or no), and dyslipidemia (yes or no). In addition, ORs were estimated at tertiles of BMI, WC, and WHtR respectively. BMI, WC, and WHtR were categorized into tertiles among controls, separately. The lowest tertile was used as the reference group. Trend association was assessed with ordinal scores 0-2 assigned to the three groups of BMI, WC and WHtR.

We also performed a sensitivity analysis using individuals with complete data. A two-sided $P < .05$ was considered statistically significant. Multiple imputation was performed in StataMP 15 (StataCorp). All other statistical analyses were performed using SAS version 9.4 (SAS Institute).

3 | RESULTS

The characteristics of cases and controls at 4 years prior to the CVD event/index date are summarized in Table 1. The mean (standard deviation) age of cases was 50.5 (6.2) years, and 80% of the individuals were ages less than 60 years. The mean values of BMI, WC, and WHtR were higher among cases than those among controls. Cases had higher prevalence of hypertension, diabetes, and dyslipidemia as well as smoking than controls.

As shown in Table 2, BMI, WC, and WHtR demonstrated generally similar strength of association with CVD risk. In model 1, the ORs (95% CIs) for CVD were 1.60 (1.38-1.85), 1.53 (1.33-1.78), 1.56 (1.35-1.81) for 1 SD increase in BMI, WC, and WHtR respectively. After additionally adjusting for hypertension, diabetes, and dyslipidemia (model 2), these associations were attenuated but remained statistically significant. The ORs (95% CIs) for CVD in the highest versus lowest tertile of BMI, WC, and WHtR were 2.94 (1.99-4.33), 2.61 (1.75-3.89), and 2.61 (1.76-3.87) respectively (model 1). Similar findings were observed in the sensitivity analysis using complete data (Table S1).

In Table 3, the three obesity measures (BMI, WC, and WHtR) were similarly and positively associated with all CVD subtypes. The ORs (95% CIs) for MI were 1.70 (1.34-2.17), 1.73 (1.35-2.23), 1.75 (1.35-2.27) for 1 SD increase in BMI, WC, and WHtR respectively. For stroke, the corresponding ORs (95% CIs) were 1.54 (1.28-1.85) for BMI, 1.44 (1.20-1.73) for WC, 1.47 (1.23-1.77) for WHtR. These associations were attenuated after additional adjustment for hypertension, diabetes, and dyslipidemia (model 2).

TABLE 1 Characteristics of cases and controls at 4 years before the date of CVD event, J-ECOH Study, Japan^a

	Cases	Controls	P-value*
N	241	1,205	
Age (y)	50.5 (7.2)	50.4 (7.3)	<.001
Smoking status, %			
Never smokers	26.3	35.3	<.001
Past smokers	15.6	27.9	
Current low-intensity smokers ^b	8.4	6.9	
Medium-intensity smokers ^b	33.0	21.5	
High-intensity smokers ^b	16.8	8.5	
BMI (kg/m ²)	25.3 (3.8)	23.7 (3.1)	<.001
WC (cm)	87.9 (9.5)	84.0 (8.4)	<.001
WHtR	0.52 (0.05)	0.49 (0.05)	<.001
Hypertension, %	48.8	26.6	<.001
Hypertension treatment ^c , %	52.5	59.6	<.001
Diabetes, %	27.1	10.9	<.001
Diabetes treatment ^d , %	51.9	57.7	<.001
Dyslipidemia, %	68.5	60.2	<.001
Lipid-lowering treatment ^e , %	11.2	14.6	.84

Note: Data were expressed as mean (standard deviation) or as percentages. Abbreviations: BMI, body mass index; BP, blood pressure; CVD, cardiovascular disease; FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, Glycated hemoglobin; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol levels; J-ECOH Study, the Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; TG, Triglyceride; WC, waist circumference; WHtR, waist-to-height ratio.

^aDataset without multiple imputation was used for Table 1.

^bCurrent low-intensity smokers, 1-10 cigarettes/d; medium-intensity smokers, 11-20 cigarettes/d; high-intensity smokers, ≥ 21 cigarettes/d.

^cThe denominator is the total number of people with hypertension (systolic BP ≥ 140 mmHg, diastolic BP ≥ 90 mmHg, or current medical care for hypertension).

^dThe denominator is the total number of people with diabetes (FPG ≥ 126 mg/dL, random plasma glucose ≥ 200 mg/dL, HbA1c $\geq 6.5\%$, or current medical care for diabetes).

^eThe denominator is the total number of people with dyslipidemia (LDL-C ≥ 140 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL, TG ≥ 150 mg/dL, or use of medications for dyslipidemia).

*Paired t test for continuous variables and conditional logistic regression for categorical variables.

4 | DISCUSSION

In this nested case-control study among middle-aged Japanese working men, we found that both general (BMI) and abdominal (WC and WHtR) obesity showed a significant and positive association with CVD, and that they demonstrated generally similar strength of association with CVD.

TABLE 2 Associations among BMI, WC, and WHtR and the risk of CVD, J-ECOH Study, Japan

	OR (95% CI)			<i>P</i> for trend	OR (95% CI) per SD increment	<i>P</i>
	1st tertile	2nd tertile	3rd tertile			
BMI (kg/m ²)	<22.2	22.2 to <24.5	≥24.5			
Model 1	1.00	1.43 (0.93–2.18)	2.94 (1.99–4.33)	<.001	1.60 (1.38–1.85)	<.001
Model 2	1.00	1.06 (0.67–1.65)	1.75 (1.14–2.68)	.01	1.29 (1.10–1.52)	.002
WC (cm)	<80	80 to <86.5	≥86.5			
Model 1	1.00	1.03 (0.66–1.62)	2.61 (1.75–3.89)	<.001	1.53 (1.33–1.78)	<.001
Model 2	1.00	0.70 (0.44–1.13)	1.46 (0.94–2.26)	.09	1.24 (1.05–1.46)	.01
WHtR	<0.47	0.47 to <0.51	≥0.51			
Model 1	1.00	1.12 (0.73–1.73)	2.61 (1.76–3.87)	<.001	1.56 (1.35–1.81)	<.001
Model 2	1.00	0.77 (0.48–1.22)	1.41 (0.91–2.18)	.10	1.25 (1.05–1.48)	.01

Notes: Model 1 adjusted for smoking status (never smokers, past smokers, current low-intensity smokers (1–10 cigarettes/d), medium-intensity smokers (11–20 cigarettes/d), or high-intensity smokers (≥21 cigarettes/d)).

Model 2 additionally adjusted for hypertension (systolic BP ≥ 140 mmHg, diastolic BP ≥ 90 mmHg, or current medical care for hypertension), diabetes (FPG ≥ 126 mg/dL, random plasma glucose ≥ 200 mg/dL, HbA1c ≥ 6.5%, or current medical care for diabetes), dyslipidemia (LDL-C ≥ 140 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL, TG ≥ 150 mg/dL, or use of medications for dyslipidemia).

Abbreviations: BMI, body mass index; BP, blood pressure; CI, confidence interval; CVD, cardiovascular disease; FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, Glycated hemoglobin; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol levels; J-ECOH Study, the Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; MI, myocardial infarction; OR, odds ratio; SD, standard deviation; TG, Triglyceride; WC, waist circumference; WHtR, waist-to-height ratio.

Our finding is in line with that of a meta-analysis mainly based on cohort studies,⁴ suggesting that general obesity and abdominal obesity show similar associations with CVD. The current finding is also compatible with that of our previous report showing that BMI, WC, and WHtR showed similar associations with the clustering of cardio-metabolic risk factors in the cross-sectional analysis of the J-ECOH Study data.¹⁰ In contrast, Browning et al³ reviewed 22 prospective studies on cardiometabolic outcomes and concluded that WHtR and WC are more strongly associated with CVD than BMI. That systematic review, however, included only seven publications with CVD as an outcome and did not perform a meta-analysis. Our study and previous meta-analysis⁴ provided evidence that the strength of association for each measure (WC, WHtR, and BMI) was similar, suggesting that general and abdominal obesity can be equally used in the assessment of the risk of CVD.

In the analysis by CVD subtypes, we found that the three obesity measures (BMI, WC and WHtR) were equally strongly associated with stroke and MI. The strength of the association with stroke observed in the present study is similar to that in the above-mentioned meta-analysis.⁴ Specifically, in age group of 40–59 years in the meta-analysis, the age-, gender-, and smoking-adjusted ORs (95% CIs) of stroke for 1 SD increase in BMI and WC were 1.34 (1.21–1.48) and 1.45 (1.30–1.60) respectively. In the present study (mean age, 54 years), the corresponding ORs (95% CIs) were 1.54 (1.28–1.85) and 1.44 (1.20–1.73) (Table 3, Model 1). With regard to MI, we observed a somewhat stronger association (BMI, OR = 1.70, 95% CI, 1.34–2.17; WC, OR = 1.73, 95% CI, 1.35–2.23), compared to that for coronary heart disease (BMI, OR = 1.41,

95% CI, 1.30–1.53; WC, OR = 1.50, 95% CI, 1.37–1.63) in the above-mentioned meta-analysis. This may be due to the difference in study design, outcome (MI vs coronary heart disease), or to chance, given the fewer MI events in our study. The findings based on stratified analyses in our study and previous meta-analysis⁴ provide further evidence that general obesity and abdominal obesity are similarly associated with CVD regardless of its subtypes.

The mechanisms underlying the association between obesity and CVD remain incompletely understood. Hypertension, diabetes, and dyslipidemia are established conditions linking obesity to CVD.^{18,19} Yet, we found that after adjustment for these risk factors, the associations of BMI, WC and WHtR with CVD risk still remained statistically significant, a finding consistent with previous reports.^{20,21} These results may suggest a pathway other than those through traditional CVD risk factors, such as obesity-induced prothrombotic state and inflammation, which may additionally contribute to the development of CVD.^{18,19}

Strengths of the current study include its prospective design as a nested case-control study within a well-defined cohort; objective measures of obesity based on measured height, weight, and WC; and assessment of confounding (smoking) and mediating (hypertension, diabetes, and dyslipidemia) variables at 4 years prior to the CVD event for cases and the index date for controls. There are several limitations that warrant mention. First, due to the lack of data on socioeconomic status, family history of CVD, and lifestyles other than smoking (eg, alcohol drinking, diet, physical activity), we were unable to control for potential effects of these factors. Further, residual confounding may

TABLE 3 Associations among BMI, WC, and WHtR and the risk of MI and Stroke, J-ECOH Study, Japan

	OR (95% CI)			<i>P</i> for trend	OR (95% CI) per SD increment	<i>P</i>
	1st tertile	2nd tertile	3rd tertile			
<i>MI</i>						
BMI (kg/m ²)	<22.2	22.2 to <24.5	≥24.5			
Model 1	1.00	2.16 (1.00–4.66)	3.58 (1.75–7.33)	<.001	1.70 (1.34–2.17)	<.001
Model 2	1.00	1.36 (0.59–3.15)	1.92 (0.87–4.28)	.09	1.33 (1.01–1.76)	.04
WC (cm)	<80	80 to <86.5	≥86.5			
Model 1	1.00	2.27 (0.93–5.54)	5.43 (2.29–12.9)	<.001	1.73 (1.35–2.23)	<.001
Model 2	1.00	1.53 (0.60–3.90)	2.69 (1.05–6.89)	.02	1.37 (1.02–1.82)	.04
WHtR	<0.47	0.47 to <0.51	≥0.51			
Model 1	1.00	1.71 (0.78–3.77)	3.64 (1.68–7.87)	<.001	1.75 (1.35–2.27)	<.001
Model 2	1.00	1.03 (0.43–2.43)	1.52 (0.63–3.66)	.24	1.36 (0.99–1.84)	.05
<i>Stroke</i>						
BMI (kg/m ²)	<22.2	22.2 to <24.5	≥24.5			
Model 1	1.00	1.43 (0.93–2.18)	2.71 (1.70–4.33)	<.001	1.54 (1.28–1.85)	<.001
Model 2	1.00	0.92 (0.54–1.58)	1.75 (1.05–2.92)	.01	1.29 (1.05–1.58)	.02
WC (cm)	<80	80 to <86.5	≥86.5			
Model 1	1.00	0.77 (0.45–1.31)	2.05 (1.30–3.22)	<.001	1.44 (1.20–1.73)	<.001
Model 2	1.00	0.52 (0.29–0.91)	1.23 (1.75–2.04)	.15	1.20 (0.97–1.47)	.09
WHtR	<0.47	0.47 to <0.51	≥0.51			
Model 1	1.00	0.93 (0.55–1.57)	2.30 (1.46–3.45)	<.001	1.47 (1.23–1.77)	<0.001
Model 2	1.00	0.77 (0.48–1.22)	1.41 (0.91–2.18)	.07	1.22 (0.99–1.50)	0.05

Notes: Model 1 adjusted for smoking status (never smokers, past smokers, current low-intensity smokers (1–10 cigarettes/d), medium-intensity smokers (11–20 cigarettes/d), or high-intensity smokers (≥21 cigarettes/d)).

Model 2 additionally adjusted for hypertension (systolic BP ≥ 140 mmHg, diastolic BP ≥ 90 mmHg, or current medical care for hypertension), diabetes (FPG ≥ 126 mg/dL, random plasma glucose ≥ 200 mg/dL, HbA1c ≥ 6.5%, or current medical care for diabetes), dyslipidemia (LDL-C ≥ 140 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL, TG ≥ 150 mg/dL, or use of medications for dyslipidemia).

Abbreviations: BMI, body mass index; BP, blood pressure; CI, confidence interval; FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, Glycated hemoglobin; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol levels; J-ECOH Study, the Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; MI, myocardial infarction; OR, odds ratio; SD, standard deviation; TG, Triglyceride; WC, waist circumference; WHtR, waist-to-height ratio.

also exist due to the incomplete assessment of covariates such as smoking (the lack of data on smoking duration). Second, the number of CVD cases for each subtype was not sufficiently large to detect a modest association with statistical significance. Third, the small number of female CVD cases ($n = 20$) precludes us to compare the strength of association for general obesity and abdominal obesity in women. In addition, our study is a Japanese occupational cohort. Thus, our findings may not be generalizable to female workers, the general population, or other racial/ethnic groups.

5 | CONCLUSIONS

General (BMI) and abdominal (WC and WHtR) obesity demonstrated generally similar strength of association with CVD and its subtypes among middle-aged Japanese men.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Dr Toshiteru Okubo (Chairperson of Industrial Health Foundation) for scientific advice on the conduct of J-ECOH Study; Eri Yamada (National Center for Global Health and Medicine) for data management; and Rika Osawa (National Center for Global Health and Medicine) for administrative support. This study was supported by the Industrial Health Foundation, Industrial Disease Clinical Research Grants (140202-01, 150903-01, 170301-01), Japan Society for the Promotion of Science KAKENHI (16H05251), and Grant of National Center for Global Health and Medicine (28-Shi-1206).

DISCLOSURE

Approval of the research protocol: The study protocol, including the consent procedure, was approved by the Ethics Committee of the National Center for Global Health and

Medicine, Japan. Prior to the collection of the data, the format of the J-ECOH Study was announced in each company by using posters that explained the purpose and procedure of the study. *Informed consent*: Participants did not provide their verbal or written informed consent to join the study but were allowed to refuse their participation. This procedure conforms to the Japanese Ethical Guidelines for Epidemiological Research, where the procedure for obtaining consent may be simplified for observational studies that use existing data. *Registry and the registration no. of the study/trial*: N/A. *Animal studies*: N/A. *Conflict of interest*: Authors declare no conflict of interests for this article.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

SD and T Mizoue were involved in the design of the study as the principal investigators; TI, A Nishihara, NS, TO, AH, TN, SY, TH, HO, AU, MY, T Miyamoto, TK, ME, T Murakami, MS, KT, SN, I Kabe, and SD collected health check-up data; MK and A Nanri cleaned CVD data; T Mizoue, MK, and KK created database; MX, HH, T Mizoue, SA, I Kashino, MY, KK and NK drafted the plan for the data analysis; HH and MX conducted data analysis; MX drafted manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

ORCID

Huanhuan Hu  <https://orcid.org/0000-0001-8558-2895>

REFERENCES

- Mendis S, Puska P, Norrving B. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. World Health Organization; 2011.
- Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(21):1925-1932.
- Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev*. 2010;23(2):247-269.
- Collaboration ERF, Wormser D, Kaptoge S. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *The Lancet*. 2011;377(9711):1085-1095.
- Yatsuya H, Yamagishi K, Iso H. Adiposity and risk of cardiovascular diseases in Japan: secular trend, individual level associations and causal pathway—implications for the prevention of cardiovascular diseases in societies with rapid economic development. *EPMA Journal*. 2011;2(1):65-73.
- Saito I, Iso H, Kokubo Y, Inoue M, Tsugane S. Body mass index, weight change and risk of stroke and stroke subtypes: the Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(2):283-291.
- Kawate N, Kayaba K, Hara M, Kotani K, Ishikawa S; Jichi Medical School Cohort Study Group. Body mass index and stroke incidence in Japanese community residents: The Jichi Medical School (JMS) Cohort Study. *J Epidemiol*. 2017;27(7):325-330.
- Furukawa Y, Kokubo Y, Okamura T, et al. The relationship between waist circumference and the risk of stroke and myocardial infarction in a Japanese urban cohort: the Suita study. *Stroke*. 2010;41(3):550-553.
- Ministry of Health, Labour and Welfare. Summary of demographic statistics 2015. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei15/> (in Japanese). Accessed July 18, 2019.
- Hori A, Nanri A, Sakamoto N, et al. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist-to-height ratio for predicting the clustering of cardiometabolic risk factors by age in Japanese workers. *Circ J*. 2014;78(5):1160-1168.
- Hu H, Mizoue T, Sasaki N, et al. Prediabetes and cardiovascular disease risk: A nested case-control study. *Atherosclerosis*. 2018;278:1-6.
- Coromilas EJ, Bello NA. Gender differences in obesity-associated cardiac remodeling. *Gender and the Genome*. 2017;1(2):76-79.
- Hu H, Sasaki N, Ogasawara T, et al. Smoking, smoking cessation, and the risk of hearing loss: Japan epidemiology collaboration on occupational health study. *Nicotine Tob Res*. 2019;21(4):481-488.
- Shimamoto K, Ando K, Fujita T, et al. The Japanese society of hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res*. 2014;37(4):253-390.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl. 1):S81-S90.
- Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, et al. Executive summary of the Japan atherosclerosis society guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan – 2012 version. *J Atherosclerosis Thromb*. 2013;20(6):517-523.
- Seaman SR, Keogh RH. Handling missing data in matched case-control studies using multiple imputation. *Biometrics*. 2015;71(4):1150-1159.
- Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, et al. The impact of obesity on the cardiovascular system. *J Diabetes Res*. 2018;2018:3407306.
- Marinou K, Tousoulis D, Antonopoulos AS, Stefanadi E, Stefanadis C. Obesity and cardiovascular disease: from pathophysiology to risk stratification. *Int J Cardiol*. 2010;138(1):3-8.
- Choi S, Kim K, Kim SM, et al. Association of obesity or weight change with coronary heart disease among young adults in South Korea. *JAMA Intern Med*. 2018;178(8):1060-1068.
- Flint AJ, Rexrode KM, Hu FB, et al. Body mass index, waist circumference, and risk of coronary heart disease: a prospective study among men and women. *Obes Res Clin Pract*. 2010;4(3):e171-e181.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

How to cite this article: Xiang M, Hu H, Imai T, et al. Association between anthropometric indices of obesity and risk of cardiovascular disease in Japanese men. *J Occup Health*. 2020;62:e12098. <https://doi.org/10.1002/1348-9585.12098>

APPENDIX

Members of the Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study Group are: T Mizoue, S Akter, H Hu, Y Inoue, A Fukunaga, I Kashino, Z Islam, and M Konishi, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan; A Nanri, Fukuoka Women's University, Fukuoka; K Kurotani, National Institute of Health and Nutrition, Tokyo; K Kuwahara, Teikyo University, Tokyo; T Nakagawa, S Yamamoto, T Honda, and Y Watanabe, Hitachi, Ltd., Ibaraki, Japan; S Dohi and H Okazaki, Mitsui Chemicals, Inc, Tokyo, Japan; T Imai, Occupational Health Support Company, Tokyo; A Nishihara, Azbil Corporation, Tokyo, Japan; N Sasaki and T Ogasawara, Mitsubishi Fuso Truck and Bus Corporation, Kanagawa, Japan; A Uehara, Seijinkai Shizunai Hospital, Hokkaido; M Yamamoto, YAMAHA CORPORATION, Shizuoka, Japan; T Miyamoto, M Hasegawa, and M Shirozu, Nippon Steel Corporation Kimitsu Works, Chiba, Japan; I Kabe, KUBOTA Corporation, Ibaraki, Japan; T Kochi and M Eguchi, Furukawa Electric Co., Ltd., Tokyo, Japan; T Murakami, C Shimizu, M Shimizu, N Gonmori, and A Ogasawara, Mizue Medical Clinic, Keihin Occupational

Health Center, Kanagawa, Japan; N Kato and A Tomizawa, Fuji Electric Co., Ltd., Kanagawa, Japan; K Tomita, Healthplant, Tokyo, Japan; S Nagahama, All Japan Labour Welfare Foundation, Tokyo, Japan; N Kunugita, University of Occupational and Environmental Health, Fukuoka; T Sone, National Institute of Public Health, Saitama, Japan; K Fukasawa, ADVANTAGE Risk Management Co., Ltd., Tokyo, Japan; A Hori, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan; C Nishiura, Tokyo Gas Co., Ltd., Tokyo, Japan; C Kinugawa, Heale Co., Ltd., Tokyo, Japan; R Kuroda and K Yamamoto, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; M Ohtsu, Himawari Industrial Physician & Occupational Health Consultant Office, Saitama, Japan; N Sakamoto and Y Osaki, Health Design Inc, Tokyo, Japan; T Totsuzaki, Mizuho Health Insurance Society, Tokyo, Japan; M Endo, Juntendo University, Tokyo, Japan; T Itoh, New Japan Radio Co., Ltd., Tokyo, Japan; M Kawashima, Central Japan Railway Company, Aichi, Japan; M Masuda, AEON Co., Ltd., Chiba, Japan; K Kitahara and T Yokoya, Mitsubishi Hitachi Power Systems, Ltd., Kanagawa, Japan; K Fukai, K Odagami, and Y Kobayashi, HOYA Corporation, Tokyo.



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/clnu>

Original article

Trajectories of body mass index and waist circumference before the onset of diabetes among people with prediabetes

Huan Hu ^{a,*}, Yohei Kawasaki ^b, Keisuke Kuwahara ^{a,c}, Tohru Nakagawa ^d, Toru Honda ^d, Shuichiro Yamamoto ^d, Masafumi Eguchi ^e, Takeshi Kochi ^e, Akiko Nishihara ^f, Teppei Imai ^f, Makoto Yamamoto ^g, Hiroko Okazaki ^h, Toshiaki Miyamoto ⁱ, Kentaro Tomita ^j, Akihiko Uehara ^k, Takayuki Ogasawara ^l, Naoko Sasaki ^l, Ai Hori ^m, Satsue Nagahama ⁿ, Makiko Shimizu ^o, Taizo Murakami ^o, Sanmei Chen ^a, Isamu Kabe ^e, Tetsuya Mizoue ^a, Tomofumi Sone ^p, Seitaro Dohi ^h, for the Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study Group

^a Department of Epidemiology and Prevention, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan^b Biostatistics Section, Clinical Research Center, Chiba University Hospital, Chiba, Japan^c Teikyo University Graduate School of Public Health, Tokyo, Japan^d Hitachi, Ltd., Ibaraki, Japan^e Furukawa Electric Co., Ltd., Tokyo, Japan^f Azbil Corporation, Tokyo, Japan^g Yamaha Corporation, Shizuoka, Japan^h Mitsui Chemicals, Inc., Tokyo, Japanⁱ Nippon Steel Corporation Kimitsu Works, Chiba, Japan^j Mitsubishi Plastics, Inc., Tokyo, Japan^k Seijinkai Shizunai Hospital, Hokkaido, Japan^l Mitsubishi Fuso Truck and Bus Corporation, Kanagawa, Japan^m Department of Global Public Health, University of Tsukuba, Ibaraki, Japanⁿ All Japan Labour Welfare Foundation, Tokyo, Japan^o Mizue Medical Clinic, Keihin Occupational Health Center, Kanagawa, Japan^p National Institute of Public Health, Saitama, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 August 2019

Accepted 19 December 2019

Keywords:

Body mass index
Waist circumference
Obesity
Prediabetes
Diabetes

SUMMARY

Background & aims: To investigate trajectories of body mass index (BMI) and waist circumference (WC) among prediabetic people who progressed to diabetes, people who remained with prediabetes, and those who returned to normoglycemia.

Methods: We used data from 22,945 prediabetic people who received an annual health checkup for up to eight years. The development of diabetes was defined using the American Diabetes Association criteria. People who did not progress to diabetes during the observation period were classified as 'remained with prediabetes' or 'returned to normoglycemia', based on their last health checkup data. Trajectories of BMI and WC were evaluated using linear mixed models for repeated measures, with adjustment for a wide range of covariates.

Results: During the study period, 2972 people progressed to diabetes, 4706 returned to normoglycemia, and 15,267 remained with prediabetes. People who progressed to diabetes had a larger increase in mean BMI from 7 years to 1 year prior to diagnosis, which was about three times that of people who remained with prediabetes (annual change rate, 0.20 [95% confidence interval; 0.15 to 0.24] vs 0.06 [0.04 to 0.08] kg/m² per year, $P < 0.001$), regardless of their BMI levels at the initial health checkup. Among people who returned to normoglycemia, mean BMI remained almost the same over time (-0.04 [-0.09 to 0.002] kg/m² per year), except for those with obesity (-0.16 [-0.28 to -0.05] kg/m² per year). As for WC, the annual change rate among people who developed diabetes was about 7 times that of people who remained with prediabetes (0.38 [0.32 to 0.45] vs 0.05 [0.03 to 0.08] cm per year, $P < 0.001$). We also observed a constant

* Corresponding author. Department of Epidemiology and Prevention, National Center for Global Health and Medicine, Toyama 1-21-1, Shinjuku-ku, Tokyo, 162-8655, Japan. Fax: +81 3 3202 7364.

E-mail address: hu.huanhuan@yahoo.com (H. Hu).

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.12.023>

0261-5614/© 2019 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

Please cite this article as: Hu H et al., Trajectories of body mass index and waist circumference before the onset of diabetes among people with prediabetes, Clinical Nutrition, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.12.023>

mean WC over time among people who had no central obesity and later returned to normoglycemia (-0.02 [-0.06 to 0.03] cm per year), and an annual decrease in mean WC among those who had central obesity and later returned to normoglycemia (-0.40 [-0.47 to -0.32] cm per year).

Conclusions: Our study provides strong evidence that avoiding weight gain could help prediabetic people minimize the risk of developing diabetes, regardless of whether they are obese. Losing weight could help obese people restore normoglycemia from a prediabetic state, whereas maintaining current weight may help nonobese people return to normoglycemia.

© 2019 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

1. Introduction

Prediabetes is a growing public health problem and affects 20–50% of adults worldwide [1]. People with prediabetes represent a heterogeneous group with different glycemic outcomes; some could progress to diabetes within a few years, while others may remain with prediabetes or return to normoglycemia [2]. Although major clinical trials have consistently shown the effect of weight loss with lifestyle intervention on reducing the risk of diabetes among prediabetic people [3–7], it is unclear how weight varies during the natural history of progression from prediabetes to diabetes or during the reversion from prediabetes to normoglycemia. Exploring longitudinal changes in body mass index (BMI) could provide insight into the heterogeneity of prediabetes, inform monitoring practices for physicians and prediabetic people, and improve risk stratification for targeted diabetes prevention programs.

Several cohort studies have examined weight change in relation to glycemic outcomes of prediabetes [8–11]. A study among 405 prediabetic people in Germany showed that people who had a relatively constant BMI level (BMI difference between baseline and end of study, > -1 and ≤ 1 kg/m²) or weight loss (≤ -1 kg/m²) were more likely to return to normoglycemia [8]. Two studies from Singapore and Japan also showed that weight loss was associated with regression from prediabetes to normoglycemia [9,10]. In addition, a study among 979 prediabetic people in France showed that people who developed diabetes had more weight gain over the follow-up period than those who did not develop diabetes [11]. In all these studies, however, BMI was measured only at 2 time points (baseline and final examinations) [8–11]. Due to the lack of information on BMI preceding outcome assessments, it remains unclear whether weight decreases or remains stable during the transition from prediabetes to normoglycemia. Such data are important for knowing whether weight loss is necessary for normalization of prediabetes. Moreover, although prediabetic people seem to gain weight in the years before a diabetes diagnosis [11], current data leave unanswered the shape of BMI trajectories in the years prior to diagnosis and how these trajectories differ in people who remain with prediabetes. Knowing this allows us to identify those persons at a high risk of diabetes by monitoring BMI among prediabetic people over time.

To address these issues, we conducted a study among over 20,000 prediabetic people who received an annual health checkup for up to 8 years. The large sample size and repeated measurements provide a unique opportunity to investigate trajectories of BMI separately among prediabetic people who progressed to diabetes, people who remained with prediabetes, and those who returned to normoglycemia. Given that waist circumference (WC) is a better indicator of visceral fat than BMI and data on WC change has been rarely reported in previous studies [11], we also plotted the trajectories of WC in the present study.

2. Materials and methods

2.1. Study design

We used data from the Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health (J-ECOH) Study, which is an ongoing cohort study among workers from several companies in Japan. Under the Industrial Safety and Health Act, nearly all workers in the participating companies attend their annual health checkup. They also completed a questionnaire that covered medical history and health-related lifestyle at the health checkup each year. Detailed information about the J-ECOH Study can be found in previous papers [12,13]. To date, annual health checkup data between January 2008 and December 2016 or between April 2008 and March 2017 have been collected. The study protocol, including the consent procedure, was approved by the Ethics Committee of the National Center for Global Health and Medicine, Japan.

2.2. Participants

We extracted 2008–2016 health checkup data. The initial health checkup was mainly conducted in 2008. Because two companies had a great deal of missing data in 2008, we used 2009 or 2010 health checkup data (one company each) as the initial health checkup. Eligible participants were 20–64 years of age at the initial health checkup and had prediabetes defined by American Diabetes Association criteria [14]. Of the 28,961 people with prediabetes, we excluded those with missing information on BMI, WC, smoking, hypertension, or dyslipidemia at the initial health checkup ($n = 1450$). In addition, we excluded people with a self-reported history of cancer or cardiovascular disease at the initial health checkup ($n = 776$). We also excluded people who did not have any health checkup data between 2009 (2010 or 2011 for two companies) and 2016 or who had health checkup data but did not receive any glucose measurement ($n = 1575$), as we could not ascertain their glycemic outcomes (progressed to diabetes, remained with prediabetes, or returned to normoglycemia). Because at least two measurements of BMI and WC were required for studying trends longitudinally, we further excluded people who had only one measurement before the diagnosis of diabetes or before the last health checkup for those who did not develop diabetes ($n = 2215$). Finally, 22,945 participants remained in the analysis.

2.3. Health checkup

The participants in the J-ECOH Study underwent routine physical and laboratory examinations each year. In brief, the physical examinations included items such as body height, weight, WC, and blood pressure. Blood pressure was measured with the participants in a sitting position using an automatic blood pressure monitor. The data on smoking status, history of cardiovascular disease (stroke and ischemic heart disease) and cancer, and use of anti-

hypertensive, anti-diabetic, and lipid-lowering medications were obtained by a self-administered questionnaire. The laboratory examinations included items such as blood glycemia and lipids. Plasma glucose was measured with either the enzymatic or glucose oxidase peroxidative electrode method. HbA1c was measured using a latex agglutination immunoassay, high-performance liquid chromatography, or the enzymatic method. Triglyceride, low-density lipoprotein-cholesterol, and high-density lipoprotein-cholesterol levels were measured with the enzymatic method. All of the laboratories involved in the health check-ups of the participating companies received satisfactory scores (rank A or a score >95 out of 100) from external quality control agencies.

2.4. Glycemic outcomes of prediabetes

Using data collected after the initial health checkup, glycemic outcomes of prediabetes were classified as progressed to diabetes, remained with prediabetes, or returned to normoglycemia. Diabetes was defined as either fasting plasma glucose ≥ 126 mg/dL, a random plasma glucose level ≥ 200 mg/dL, HbA1c $\geq 6.5\%$, or receiving medical treatment for diabetes according to the American Diabetes Association criteria [14]. People who did not progress to diabetes during the observation period were classified as 'remained with prediabetes' or 'returned to normoglycemia', based on their last health checkup data. 'Remained with prediabetes' was defined as fasting plasma glucose 100–125 mg/dL and/or HbA1c 5.7–6.4%, and 'returned to normoglycemia' was defined as fasting plasma glucose <100 mg/dL and HbA1c <5.7% [14].

2.5. Assessment of BMI and WC

The body height and weight were measured using a scale while the participant wore light clothes and no shoes. BMI was calculated as the weight in kilograms divided by the square of the height in meters. In stratified analyses, BMI at initial health checkup was divided into three groups (<23, 23–27.5, and ≥ 27.5 kg/m²) according to the Asian BMI criteria [15]. WC was measured at the umbilical level using a measuring tape, with the subjects in the standing position [16]. In stratified analyses, WC at initial health checkup was divided into two groups (<90 cm or ≥ 90 cm for men, <80 cm or ≥ 80 cm for women) [17].

2.6. Covariates

The fixed covariates included sex and worksite. The time-dependent covariates included age, smoking, hypertension, and dyslipidemia. Hypertension was defined as a systolic blood pressure ≥ 140 mmHg, diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg, or receiving medical treatment for hypertension [18]. Dyslipidemia was defined as a triglyceride level ≥ 150 mg/dL, low-density lipoprotein-cholesterol level ≥ 140 mg/dL, high-density lipoprotein-cholesterol level <40 mg/dL, or as receiving medical treatment for dyslipidemia [19].

2.7. Statistical analysis

The characteristics of the study participants at the initial health checkup and the last health checkup were described as means for continuous variables and percentages for categorical variables. Trajectories of BMI and WC were modeled using a backward timescale. For participants who progressed to diabetes, year 0 was the year of the health checkup when diabetes was first identified. For those who did not develop diabetes during the observation period, year 0 was the year of the last health checkup. Participants were then tracked backward to the initial health checkup. For example, a participant who was identified as having diabetes in the

2012 health checkup (year 0) had a maximum of four BMI measurements: BMI in 2011 (year –1), 2010 (year –2), 2009 (year –3), and 2008 (year –4).

First, we plotted the least-square means and 95% confidence intervals (CIs) of BMI and WC during the study period according to glycemic outcomes of prediabetes (progressed to diabetes, remained with prediabetes, and returned to normoglycemia), using linear mixed models for repeated measures. The linear mixed model accommodates within-subject correlations and unequal numbers of observations per subject [20]. Interaction terms for time by glycemic outcomes of prediabetes were included.

Second, we evaluated slopes (annual change rate) of BMI and WC change over time using a piecewise linear mixed model that allows the slope to differ among time segments [20]. The entire observation period was divided into two time segments (one knot at year –7) because we observed that the change in the least-square means of BMI and WC between year –8 and year –7 was somewhat different from the change between year –7 and year –1. We did not investigate weight change in the last year (from year –1 to 0) before diabetes diagnosis because patients may experience weight loss during this period [21]. Given that the observation period between year –8 and year –7 was short, and almost half of the people did not have data at year –8 (for people who progressed to diabetes, only approximately 10% had data at year –8), the estimated slopes for year –8 and year –7 may have limited clinical meaning. Thus, we mainly reported annual change rates and 95% CIs from year –7 and year –1 in the present study. To examine whether the annual change rate in BMI and WC over time differed by sex, initial BMI, and WC, we tested the interactions of sex*time (P for interaction = 0.57), initial BMI*time (P for interaction = 0.007), and initial WC*time (P for interaction <0.001). Based on the statistical significance of the interaction terms, we included the initial BMI*time and initial WC*time in the model. To show the effect of initial BMI and WC, stratified analyses were conducted. We adjusted all analyses for worksite, sex, and time-varying variables, including age, smoking, hypertension, and dyslipidemia.

Because the linear mixed model can handle missing data and <5% of BMI, WC, and covariate values were missing in our study, we chose not to impute values. All statistical analyses were performed using SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA). A two-sided $P < 0.05$ was considered statistically significant.

3. Results

Of the 22,945 people with prediabetes at the initial health checkup, 2972 progressed to diabetes, 15,267 remained with prediabetes, and 4706 returned to normoglycemia during the observation period. Among the people who progressed to diabetes, the proportions of people who had 2, 3, 4, 5, 6, 7, or 8 BMI (WC) measurements before diagnosis were 24 (25), 20 (20), 14 (14), 13 (12), 12 (12), 10 (10), and 7 (7)%, respectively; for people who remained with prediabetes, the corresponding proportions were 6 (6), 8 (8), 7 (7), 7 (8), 11 (11), 15 (16), and 46 (44)%, respectively; And for people who returned to normoglycemia, the corresponding proportions were 3 (3), 5 (6), 7 (7), 8 (8), 13 (13), 17 (17), and 47 (46)%, respectively.

Table 1 shows the characteristics of study participants at the initial health checkup and the last health checkup. Compared with people who remained with prediabetes or returned to normoglycemia, people who progressed to diabetes had a higher prevalence of smoking and higher means of WC, BMI, blood pressure, triglyceride, and blood glucose at both the initial health checkup and the last health checkup. The longitudinal changes in blood pressure, lipids, and blood glucose were provided in Supplemental Figures S1–S7. People who progressed to diabetes had a gradual increase

Table 1
Characteristics of study participants at the initial health checkup and the last health checkup.

	Progressed to diabetes		Remained with prediabetes		Returned to normoglycemia	
	Initial health checkup	Last health checkup	Initial health checkup	Last health checkup	Initial health checkup	Last health checkup
N	2972		15,267		4706	
Men, %	92.9		89.8		85.2	
Age, mean (SD), years	48.2 (7.2)	52.5 (7.1)	47.8 (7.8)	54.4 (7.2)	45.2 (8.0)	52.0 (7.6)
Current smoker, %	44.0	34.4	38.8	30.7	36.3	30.6
FPG, mean (SD), mg/dL	108.2 (8.7)	125.2 (14.6)	102.0 (7.4)	105.2 (7.6)	98.0 (7.3)	93.5 (4.9)
HbA1c, mean (SD), %	5.9 (0.3)	6.3 (0.6)	5.7 (0.3)	5.7 (0.3)	5.6 (0.3)	5.5 (0.2)
BMI, mean (SD), kg/m ²	25.2 (3.7)	26.0 (4.2)	23.8 (3.1)	24.2 (3.3)	23.3 (3.2)	23.2 (3.1)
WC, mean (SD), cm	87.7 (9.3)	89.9 (10.3)	84.0 (8.5)	84.7 (8.8)	82.3 (8.9)	81.7 (8.4)
SBP, mean (SD), mmHg	127.5 (15.8)	129.2 (15.4)	123.1 (14.9)	125.2 (14.9)	120.5 (15.1)	122.1 (15.3)
DBP, mean (SD), mmHg	81.3 (10.5)	82.0 (10.1)	78.4 (10.2)	79.3 (10.1)	76.4 (10.4)	76.9 (10.8)
Hypertension, %	34.0	53.3	22.9	44.6	16.9	36.9
Antihypertensive treatment, %	17.9	30.0	11.3	21.2	7.3	13.4
TG, mean (SD), mg/dL	159.3 (123.8)	171.2 (143.7)	132.1 (91.9)	131.6 (92.4)	121.4 (81.5)	115.6 (83.6)
HDL, mean (SD), mg/dL	53.8 (14.2)	53.8 (14.6)	56.9 (14.7)	58.0 (15.3)	58.4 (15.4)	60.4 (15.9)
LDL, mean (SD), mg/dL	128.2 (30.7)	129.7 (31.0)	125.6 (29.6)	126.6 (29.6)	120.8 (29.2)	122.7 (29.4)
Dyslipidemia, %	64.1	71.3	52.5	58.2	44.4	47.8
Lipid-lowering treatment, %	10.1	19.2	6.3	13.6	3.9	8.6

BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; SBP, systolic blood pressure; TG, triglyceride; WC, waist circumference.

in blood glucose from 7 years to 1 year prior to diagnosis, and people who returned to normoglycemia had a slight decrease in blood glucose (Supplemental Figures S1 and S2). No distinct difference in trajectories of blood pressure or lipids was observed among prediabetic people who progressed to diabetes, people who remained with prediabetes, and those who returned to normoglycemia (Supplemental Figures S3–S7).

Figure 1 shows BMI trajectories prior to the diabetes diagnosis or the last health checkup for those who did not develop diabetes. The annual change rate of BMI was different among the three groups ($P < 0.001$ for glycemic outcome*time interaction). People who progressed to diabetes had a significantly larger increase in mean BMI from 7 years to 1 year prior to diagnosis than people who remained with prediabetes (0.20 [95% CI: 0.15 to 0.24] vs 0.06 [0.04 to 0.08] kg/m² per year, $P < 0.001$), whereas the annual change rate was not statistically significant among people who returned to normoglycemia (−0.04 [−0.09 to 0.002] kg/m² per year, $P < 0.001$ vs people who remained with prediabetes).

Figure 2 displays BMI trajectories stratified by BMI at the initial health checkup. Table 2 shows that people who later developed diabetes had a larger annual increase in mean BMI than those who remained with prediabetes in each BMI group (0.20 [0.11 to 0.29] vs 0.09 [0.06 to 0.12] kg/m² per year for BMI <23 kg/m² group, $P = 0.018$; 0.13 [0.07 to 0.20] vs 0.05 [0.02 to 0.07] kg/m² per year for BMI 23–<27.5 kg/m² group, $P = 0.016$; 0.25 [0.16 to 0.35] vs 0.05 [−0.01 to 0.10] kg/m² per year for BMI ≥27.5 kg/m² group, $P < 0.001$). People who returned to normoglycemia had a similar annual increase in mean BMI (0.06 [0.01 to 0.11] kg/m² per year, $P = 0.37$) to people who remained with prediabetes in the BMI <23 kg/m² group. On the other hand, people who returned to normoglycemia had a constant mean BMI over time (−0.03 [−0.09 to 0.02] kg/m² per year, $P = 0.013$ vs people who remained with prediabetes) in the BMI 23–<27.5 kg/m² group, and a decrease in mean BMI (−0.16 [−0.28 to −0.05] kg/m² per year, $P = 0.002$ vs people who remained with prediabetes) in the BMI ≥27.5 kg/m² group.

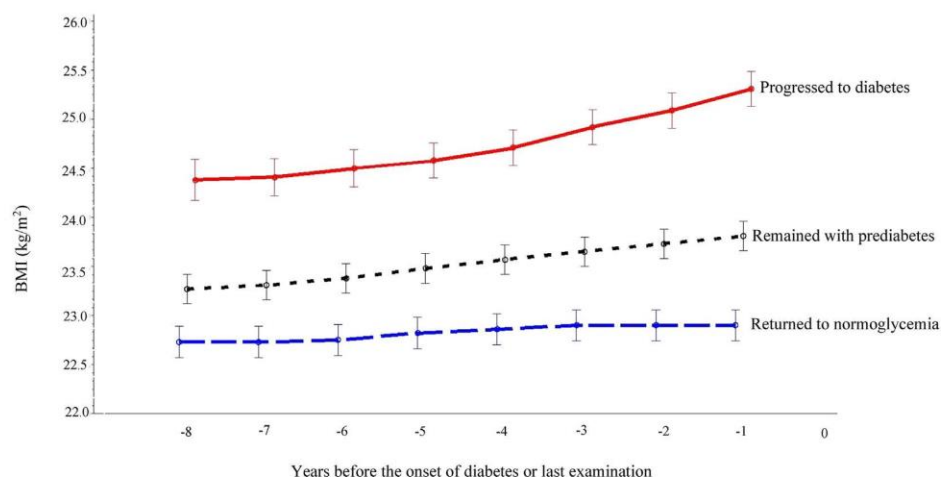


Fig. 1. Trajectories of body mass index (BMI) before the onset of diabetes or the last health checkup. Solid line (red), people who progressed to diabetes; dotted line (black), people who remained with prediabetes; dashed line (blue), people who returned to normoglycemia. Adjusted for worksite, sex, and time-varying age, smoking, hypertension, dyslipidemia, time, and time*glycemic outcomes of prediabetes. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

Please cite this article as: Hu H et al., Trajectories of body mass index and waist circumference before the onset of diabetes among people with prediabetes, Clinical Nutrition, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.12.023>

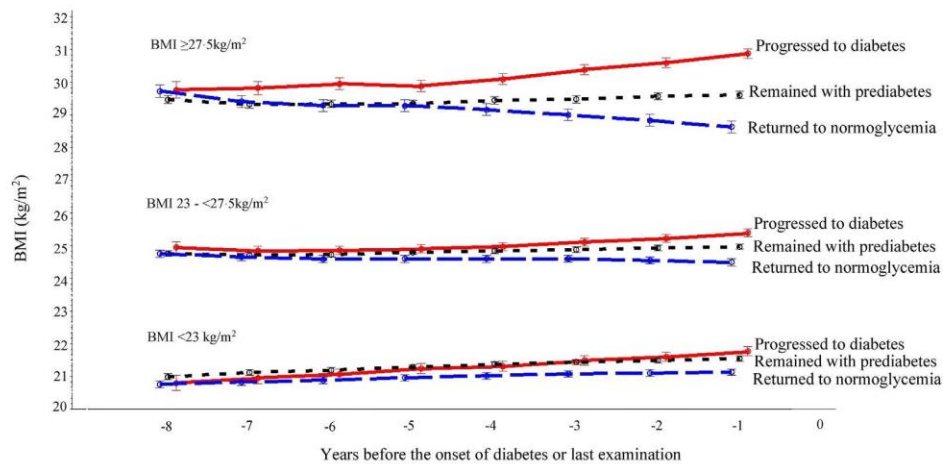


Fig. 2. Trajectories of body mass index (BMI) before the onset of diabetes or the last health checkup stratified by BMI at the initial health checkup. Solid line (red), people who progressed to diabetes; dotted line (black), people who remained with prediabetes; dashed line (blue), people who returned to normoglycemia. Adjusted for worksite, sex, and time-varying age, smoking, hypertension, dyslipidemia, time, and time*glycemic outcomes of prediabetes. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

Table 2

Annual mean change in BMI and WC (95% confidence interval) before the onset of diabetes or last health checkup.

	Progressed to diabetes		Remained with prediabetes		Returned to normoglycemia	
	Year -8 to -7	Year -7 to -1	Year -8 to -7	Year -7 to -1	Year -8 to -7	Year -7 to -1
BMI (kg/m ²)	-0.02 (-0.21 to 0.18)	0.20 (0.15–0.24)	-0.09 (-0.13 to -0.04)	0.06 (0.04–0.08)	-0.20 (-0.28 to -0.12)	-0.04 (-0.09 to 0.002)
Stratified by BMI at the initial health checkup						
<23 kg/m ²	0.11 (-0.23 to 0.45)	0.20 (0.11–0.29)	0.15 (0.09–0.20)	0.09 (0.06–0.12)	0.09 (0.004–0.18)	0.06 (0.01–0.11)
23–<27.5 kg/m ²	-0.10 (-0.37 to 0.16)	0.13 (0.07–0.20)	-0.11 (-0.16 to 0.05)	0.05 (0.02–0.07)	-0.18 (-0.28 to -0.08)	-0.03 (-0.09 to 0.02)
≥27.5 kg/m ²	-0.06 (-0.44 to 0.32)	0.25 (0.16–0.35)	-0.30 (-0.41 to -0.19)	0.05 (-0.01 to 0.10)	-0.51 (-0.73 to -0.30)	-0.16 (-0.28 to -0.05)
WC (cm)	-0.33 (-0.90 to 0.25)	0.38 (0.32–0.45)	-0.24 (-0.37 to -0.12)	0.05 (0.03–0.08)	-0.44 (-0.67 to -0.21)	-0.21 (-0.25 to -0.16)
Stratified by WC at the initial health checkup						
<90 cm (80 cm for women)	0.22 (0.53–0.97)	0.38 (0.30–0.46)	0.33 (0.21–0.46)	0.12 (0.10–0.15)	0.29 (0.08–0.50)	-0.02 (-0.06 to 0.03)
≥90 cm (80 cm for women)	-0.87 (-1.74 to 0.01)	0.38 (0.28–0.48)	-0.82 (-1.03 to -0.61)	-0.02 (-0.06 to 0.02)	-1.16 (-1.57 to -0.75)	-0.40 (-0.47 to -0.32)

Adjusted for worksite, sex, initial BMI (WC), initial BMI (WC)*glycemic outcomes of prediabetes, and time-varying age, smoking, hypertension, dyslipidemia, time, time*initial BMI (WC), time*glycemic outcomes of prediabetes, and time*initial BMI (WC)*glycemic outcomes of prediabetes.

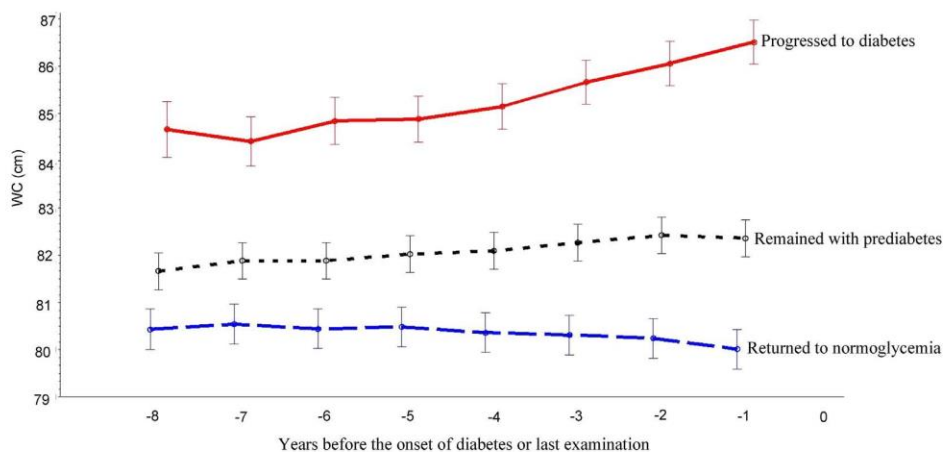


Fig. 3. Trajectories of waist circumference (WC) before the onset of diabetes or the last health checkup. Solid line (red), people who progressed to diabetes; dotted line (black), people who remained with prediabetes; dashed line (green), people who returned to normoglycemia. Adjusted for worksite, sex, and time-varying age, smoking, hypertension, dyslipidemia, time, and time*glycemic outcomes of prediabetes. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

Please cite this article as: Hu H et al., Trajectories of body mass index and waist circumference before the onset of diabetes among people with prediabetes, Clinical Nutrition, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.12.023>

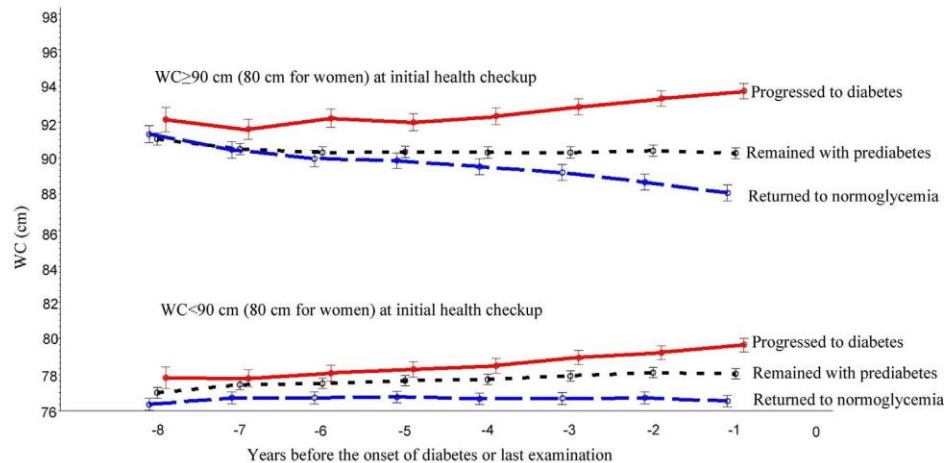


Fig. 4. Trajectories of waist circumference (WC) before the onset of diabetes or the last health checkup stratified by WC at the initial health checkup. Solid line (red), people who progressed to diabetes; dotted line (black), people who remained with prediabetes; dashed line (blue), people who returned to normoglycemia. Adjusted for worksite, sex, and time-varying age, smoking, hypertension, dyslipidemia, time, and time*glycemic outcomes of prediabetes. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

Figures 3 and 4 show trajectories of WC. People who progressed to diabetes had a larger annual increase in WC compared with people who remained with prediabetes (0.38 [0.32 to 0.45] vs 0.05 [0.03 to 0.08] cm per year, $P < 0.001$), regardless of whether they had central obesity (WC ≥ 90 cm for men or 80 cm for women) at the initial health checkup (Table 2). A constant mean WC over time was observed among people who had no central obesity and later returned to normoglycemia (-0.02 [-0.06 to 0.03] vs 0.12 [0.10 to 0.15] cm per year for people who had no central obesity and remained with prediabetes, $P < 0.001$), whereas an annual decrease in WC was observed among those who had central obesity and later returned to normoglycemia (-0.40 [-0.47 to -0.32] vs -0.02 [-0.06 to 0.02] cm per year for people who had central obesity and remained with prediabetes, $P < 0.001$).

4. Discussion

Our results from over 20,000 prediabetic people with repeat BMI and WC measurements show that both mean BMI and WC increased faster and reached higher values in people who progressed to diabetes than that in people who remained with prediabetes. Among people who returned to normoglycemia, mean BMI and WC remained almost the same over time, except for those with obesity. To our knowledge, this is the first study to report trajectories of BMI and WC among prediabetic people with different glycemic outcomes.

We observed that prediabetic people who later developed diabetes experienced a greater annual increase in BMI and WC than those who did not. Two previous studies have examined weight change in relation to the progression from prediabetes to diabetes [10,11], although their findings are not directly comparable to those of the present study due to the difference in study design and data analysis. Using the BMI and WC assessed at the baseline visit and the visit when diabetes was screened, a French cohort study ($n = 979$) found that prediabetic people with greater increase in weight and WC had higher odds of developing diabetes [11]. In contrast, a small study in Singapore ($n = 297$) reported that people who developed diabetes appeared to have a smaller weight gain than those who remained with prediabetes (2 and 3 kg, respectively) [10]. However, both studies were based on weight and WC

measured only at two time points [10,11]. People who developed diabetes between the two visits may have experienced weight loss due to the disease itself and/or dietary instructions [21]. It should be noted that neither of the two previous studies provided information on the longitudinal change in BMI or WC before the development of diabetes due to the lack of data in the years prior to diagnosis [10,11]. We used data repeatedly collected in the years before a diabetes diagnosis to depict the trajectories of BMI and WC. Several findings from our analysis bear mention. First, the annual change rate of BMI among people who developed diabetes was approximately three times that of people who remained with prediabetes (0.20 [0.15 to 0.24] vs 0.06 [0.04 to 0.08] kg/m^2 per year, $P < 0.001$). A more distinct difference in trajectories of WC was observed, with the annual change rate of WC among people who developed diabetes being about seven times that of people who remained with prediabetes (0.38 [0.32 to 0.45] vs 0.05 [0.03 to 0.08] cm per year, $P < 0.001$). Weight gain is an established risk factor for diabetes [12,22]. In addition, these distinct trajectories in our study suggest that monitoring BMI and/or WC over time can help identify those at a higher risk of diabetes. Second, the larger annual increase among prediabetic people who later developed diabetes (vs people who remained with prediabetes) was observed in all BMI and WC subgroups, indicating that preventing weight gain could help prediabetic people minimize the risk of developing diabetes, regardless of whether they are obese.

Our results showed that people who returned to normoglycemia had a slight increase in BMI over time in the BMI $< 23 \text{ kg/m}^2$ group (0.06 [0.01 to 0.11] kg/m^2 per year), a constant BMI in the BMI 23– $< 27.5 \text{ kg/m}^2$ group (-0.03 [-0.09 to 0.02] kg/m^2 per year), and an annual decrease in the BMI $\geq 27.5 \text{ kg/m}^2$ group (-0.16 [-0.28 to -0.05] kg/m^2 per year), while people who remained with prediabetes had a slight increase in BMI in all three BMI groups (0.05–0.09 kg/m^2 per year). WC also changed differently over time among people who had no central obesity and later returned to normoglycemia (-0.02 [-0.06 to 0.03] cm per year) and those who had central obesity and later returned to normoglycemia (-0.40 [-0.47 to -0.32] cm per year). Previous studies have reported differences in weight change between obese and nonobese prediabetic people who returned to normoglycemia, although different obesity definitions were used [8,9]. Using BMI assessed only at the

baseline visit and the visit 7 years later, a German study ($n = 405$) showed that among obese people, BMI decline ($\leq -1 \text{ kg/m}^2$), but not stable BMI (> -1 , but $\leq 1 \text{ kg/m}^2$), increased the probability of returning from prediabetes to normoglycemia compared with people who had BMI increase ($> 1 \text{ kg/m}^2$) [8]. In contrast, among overweight people with prediabetes, both BMI decline and stable BMI were significantly associated with restoring normoglycemia compared with subjects who had BMI increase [8]. A Japanese study ($n = 731$) showed that weight change was significantly associated with reversion to normoglycemia in subjects who were obese or tended toward obesity but not in normal weight or slim individuals [9]. Both studies assessed BMI only at two time points with a long interval (7 years) or very short interval (only 1 year) [8,9]. With a large sample size and annual data on both BMI and WC for up to 8 years, our findings provided strong evidence that losing weight could help obese people restore normoglycemia from a prediabetes state, whereas maintaining current weight may help normal weight and overweight people return to normoglycemia.

Our study has many strengths, including the large sample size ($n = 22,945$); a maximum of 8 years of observation period; the fact that BMI, WC, and diabetes status were assessed every year; and the use of a mixed linear model that accounts for the interrelationship between within-individual repeated measures. Our study also has limitations. First, we were not able to describe sex-specific trajectories because of the low proportion of women (approximately 10%) in the study. Although our study found no interaction between sex and time, suggesting that sex does not influence the change of BMI over time, caution may be still needed when applying our findings to women. Second, while we adjusted for a range of confounders, we cannot rule out residual confounding by unmeasured covariates such as diet and physical activity. Besides, the transition from prediabetes to diabetes can also be influenced by environmental factors and genetic and hereditary factors. The lack of these data did not allow us to control these factors in our study. Third, participants were informed about their annual health checkup results, and we cannot exclude the possibility that people with prediabetes might change lifestyle or may have started taking anti-diabetic drugs in response to the examination results. Fourth, misclassification may exist due to the lack of data on 2-h plasma glucose concentrations. Last, our study is a Japanese occupational cohort, so our findings may not be generalizable to the general population or other racial/ethnic groups.

In conclusion, we observed distinct trajectories of BMI and WC among prediabetic people who progressed to diabetes, people who remained with prediabetes, and those who returned to normoglycemia. This suggests that monitoring BMI and/or WC over time can help to identify people at high risk of developing diabetes. Our results indicate that avoiding weight gain could help prediabetic people minimize the risk of developing diabetes, regardless of whether they are obese. Losing weight could help obese people restore normoglycemia from a prediabetic state, whereas maintaining current weight may help nonobese people return to normoglycemia.

Funding

This research was supported by the Industrial Health Foundation, Industrial Disease Clinical Research Grants (grant numbers 140202-01, 150903-01, 170301-01), Japan Society for the Promotion of Science KAKENHI (grant number 16H05251), and Grant of National Center for Global Health and Medicine (grant number 28-Shi-1206).

Author contributions

SD and T Mizoue were involved in the design of the study as the principal investigators. TN, TH, SY, ME, TK, AN, TI, MY, HO, T Miyamoto, KT, AU, T Ogasawara, NS, AH, SN, MS, T Murakami, IK and SD collected health checkup data. T Mizoue and KK created database. HH conducted data analysis. YK provided support in statistical analysis methods. HH drafted the report. SC, TS and other authors contributed to the interpretation of study findings and had the opportunity to review and revise the manuscript. All authors were involved in the revision of the manuscript and approved the final manuscript.

Conflict of interest

The authors declare there is no conflict of interest.

Acknowledgements

We thank Dr. Toshiteru Okubo (Chairperson of Industrial Health Foundation) for scientific advice on the conduct of J-ECOH Study; Maki Konishi (National Center for Global Health and Medicine) for data management; and Rika Osawa (National Center for Global Health and Medicine) for administrative support.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.12.023>.

References

- [1] Yip WCY, Sequeira IR, Plank LD, Poppitt SD. Prevalence of pre-diabetes across ethnicities: a review of impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT) for classification of dysglycaemia. *Nutrients* 2017;9:E1273.
- [2] Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;379:2279–90.
- [3] Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343–50.
- [4] Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
- [5] Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:152–62.
- [6] Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2102–7.
- [7] Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1783–9.
- [8] Kowall B, Rathmann W, Heier M, Holle R, Peters A, Thorand B, et al. Impact of weight and weight change on normalization of prediabetes and on persistence of normal glucose tolerance in an older population: the KORA S4/F4 study. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:826–33.
- [9] Shimizu S, Kawata Y, Kawakami N, Aoyama H. Effects of changes in obesity and exercise on the development of diabetes and return to normal fasting plasma glucose levels at one-year follow-up in middle-aged subjects with impaired fasting glucose. *Environ Health Prev Med* 2001;6:127–31.
- [10] Wong MS, Gu K, Heng D, Chew SK, Chew LS, Tai ES. The Singapore impaired glucose tolerance follow-up study: does the ticking clock go backward as well as forward? *Diabetes Care* 2003;26:3024–30.
- [11] Gautier A, Roussel R, Ducluzeau PH, Lange C, Vol S, Balkau B, et al. Increases in waist circumference and weight as predictors of type 2 diabetes in individuals with impaired fasting glucose: influence of baseline BMI: data from the DESIR study. *Diabetes Care* 2010;33:1850–2.
- [12] Hu H, Nagahama S, Nanri A, Tomita K, Akter S, Okazaki H, et al. Duration and degree of weight change and risk of incident diabetes: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *Prev Med* 2017;96:118–23.

Please cite this article as: Hu H et al., Trajectories of body mass index and waist circumference before the onset of diabetes among people with prediabetes, *Clinical Nutrition*, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.12.023>

- [13] Hu H, Nakagawa T, Honda T, Yamamoto S, Nanri A, Konishi M, et al. Metabolic syndrome over four years before the onset of cardiovascular disease: nested case-control Study. *Circ J* 2018;82:430–6.
- [14] American Diabetes Association. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes—2017. *Diabetes Care* 2017;40:S1–135.
- [15] World Health Organization. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363:157–63.
- [16] Matsushita Y, Tomita K, Yokoyama T, Mizoue T. Relations between waist circumference at four sites and metabolic risk factors. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:2374–8.
- [17] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on Epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood Institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation* 2009;120:1640–5.
- [18] Shimamoto K, Ando K, Fujita T, Hasebe N, Higaki J, Horiuchi M, et al. The Japanese society of hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res* 2014;37:253–390.
- [19] Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, et al. Executive summary of the Japan atherosclerosis society guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan –2012 version. *J Atheroscler Thromb* 2013;20:517–23.
- [20] Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. Smoothing longitudinal data: semi-parametric regression models. In: Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH, editors. *Applied longitudinal analysis*. Hoboken: John Wiley & Sons; 2011. p. 553–79.
- [21] Looker HC, Knowler WC, Hanson RL. Changes in BMI and weight before and after the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1917–22.
- [22] Wei GS, Coady SA, Reis JP, Carnethon MR, Coresh J, D'Agostino Sr RB, et al. Duration and degree of weight gain and incident diabetes in younger versus middle-aged black and white adults: ARIC, CARDIA, and the framingham heart study. *Diabetes Care* 2015;38:2042–9.

[Original]

Occupational Health Services Improve Effective Coverage for Hypertension and Diabetes Mellitus at Japanese Companies

Katsuyori HASHIGUCHI^{1,2*}, Tomohisa NAGATA¹, Koji MORI¹, Masako NAGATA^{1,3}, Yoshihisa FUJINO⁴, and Masato ITO^{2,4}

¹ Department of Occupational Health Practice and Management, Institute of Industrial Ecological Sciences, University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

² Panasonic Health Insurance Organization Health Management Center, Moriguchi 570-8540, Japan

³ Occupational Health Data Science Center, University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

⁴ Department of Environmental Epidemiology, Institute of Industrial Ecological Sciences, University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

Abstract : The World Health Organization (WHO) aims to enable all people to receive health services, and has proposed effective coverage (EC) as an index for this aim. EC refers to “the fraction of potential health gain that is actually delivered to the population through the health system, given its capacity,” and is used to indicate the percentage of the population whose diseases are well controlled among those who require treatment or are receiving treatment. This study aimed to evaluate the effects of occupational health services on EC. We hypothesized that occupational health services provided to employees by full-time occupational health practitioners, such as occupational physicians and occupational health nurses, improve EC for hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia compared to those services provided by part-time occupational health practitioners. We conducted a cross-sectional study to analyze the results of general medical examinations, personnel information, and medical expense claims in fiscal year 2011. A total of 91,351 male employees at a company group participated in the study. The EC for hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia was measured and compared between the employees in workplaces with occupational health practitioners (OH group) and the employees in workplaces without occupational health practitioners (non-OH group). The EC for hypertension and diabetes mellitus was significantly greater in the OH group than in the non-OH group (aOR: 1.41, 95% CI: 1.20–1.66 for hypertension; aOR: 1.53, 95% CI: 1.17–2.00 for diabetes mellitus), while the EC for hyperlipidemia was comparable (aOR: 1.11, 95% CI: 0.92–1.34). Occupational health services provided by full-time occupational health practitioners greatly improve health management after a medical examination.

Keywords : UHC, EC, cross-sectional study, medical claim, occupational health practitioner.

(Received April 1, 2019, accepted June 20, 2019)

*Corresponding Author: Katsuyori HASHIGUCHI, Panasonic Health Management Center, Panasonic Health Insurance Organization. 5-55 Sotojima-cho, Moriguchi 570-8540, Japan, Tel: +81-06-6992-7070, Fax: +81-06-6992-5212, E-mail: hashiguchi.katsuyori@jp.panasonic.com

Introduction

The Industrial Safety and Health Act of Japan requires employers to provide their employees with annual general medical examinations and requires employees to undergo them. The objectives of the general medical examination are to assess fitness to work and the risk of cerebrocardiovascular disease. To attain these objectives, the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) established ordinances regarding mandatory tests required in medical examinations, including blood pressure, blood glucose, and lipid testing, which is a risk factor of cerebrocardiovascular disease [1]. These objectives can be attained if employees take appropriate action to prevent diseases based on the results of their general medical examination. To enable a high-risk approach for the prevention of cerebrocardiovascular disease based on the results of general medical examinations, employees who are found to require treatment must visit medical institutions and undergo diet therapy, exercise therapy and other appropriate treatment to maintain their condition at target levels.

Many employers commission third parties to conduct medical examinations due to a lack of facilities or personnel [2]. The third parties notify the employees of the results of the medical examination using their own formats, and advise them to visit medical institutions, improve their lifestyle, or take appropriate action, but many employees who are told they require treatment do not visit medical institutions [3]. To resolve this issue, the Industrial Safety and Health Act was established to urge employers to have physicians and nurses provide advice about health management to their employees [1]. The MHLW has issued "Guidelines on measures to be taken by employers based on results of health examination", which recommends employers to encourage their employees to undergo re-examinations or more detailed examinations or to visit medical institutions based on the results of their medical examination [4].

Aono *et al* reported that in small-to-medium-sized workplaces with more than 50 employees, the number of employees who underwent detailed examinations was significantly higher when nurses provided advice regarding health management [5]. Advice regarding health management is therefore expected to

increase the number of employees who visit medical institutions. Such advice and increased numbers of visits would be useless, however, if continuous treatment and proper health management did not reduce the risk of cerebrocardiovascular disorders. The quality of medical services by physicians is thought to have a marked effect on whether or not high-risk employees continue treatment and make the required lifestyle changes. Additionally, various factors related to occupational health services, including improvement in health literacy through health education and work environments that encourage employees to visit medical institutions, may also be important factors [6, 7].

The World Health Organization (WHO) recommends that effective coverage (EC) be used over crude coverage (CC) as an index for the universal health coverage (UHC) of national/regional medical systems [8]. In health terms, those who require specific medical services are defined by the term "need", users of medical services by "use", and the percentage of those who show therapeutic effects by "quality". CC is defined as "use/need". This suggests that CC improves as health services improve. While a high CC is great, medical services do not always lead to preferable therapeutic outcomes due to a number of factors, including problems with the quality of medical services and user awareness. The WHO defines EC as $CC \times \text{quality}$, which refers to "the fraction of potential health gain that is actually delivered to the population through the health system, given its capacity" [9]. EC was first used in Mexico to assess the medical services in each state [10], and it has been used mainly in developing countries since then [11, 12]. EC can also be used as an index for other contexts and subjects; it has been used to improve treatment for and prevention of non-infectious diseases in developed countries [13].

Few studies have assessed the usefulness of occupational health services. Large-scale research that compared the incidence of myocardial infarction between employees at large workplaces employing full-time occupational physicians and local residents showed that the incidence of myocardial infarction was lower among the male employees at large workplaces than among the local residents [14]. Similar results were also obtained in large-scale research comparing the mortality from myocardial infarction between em-

employees at large workplaces employing full-time occupational physicians and local residents [15], although the results of these studies may have been affected by socioeconomic differences and job type, including differences in income and educational standards.

The present study was conducted to evaluate the effects of occupational health services based on objective information, including data from medical claims of the employees of a large company group. The Industrial Safety and Health Act of Japan requires the employment of full-time occupational physicians at workplaces with more than 1,000 employees and those with more than 500 employees engaged in special operations [1]. Many workplaces with fewer employees also employ full-time occupational health nurses. We hypothesized that occupational health services provided at workplaces employing full-time compared to part-time (one day a week or one day a month) occupational health practitioners (occupational physicians and occupational health nurses) would improve the EC for hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia.

Methods

Study design and participants

We conducted a cross-sectional analysis of general medical exam data, human resources information, and medical claims data (inpatient and outpatient) from April 2011 to March 2012 of 90,658 male employees at a general electrical manufacturer in Japan. We excluded male employees over 60 years old ($n=429$) because they are beyond the basic retirement age in Japan and only continue to work if they desire and if they do not have significant health problems. We also excluded male employees under 39 years old ($n=33,646$) because their lifestyle-disease prevalence is relatively low. We also excluded 579 employees who had a lack of medical examination data and personal data. Additionally, because occupational health practitioners advised employees to visit medical institutions and continue to receive treatment for the prevention of stroke and myocardial infarction, those who were found to have any of the following diseases at the time of medical examination were also excluded from the analyses: myocardial infarction ($n=557$); stroke ($n=357$);

malignant tumors ($n=558$); and kidney failure/dialysis ($n=843$). The remaining 53,720 employees were analyzed in the present study. A flow diagram of the participants in this study is shown in Fig. 1.

Our research protocol was approved by the Ethics Committee of Medical Research, University of Occupational and Environmental Health, Japan (H29-023).

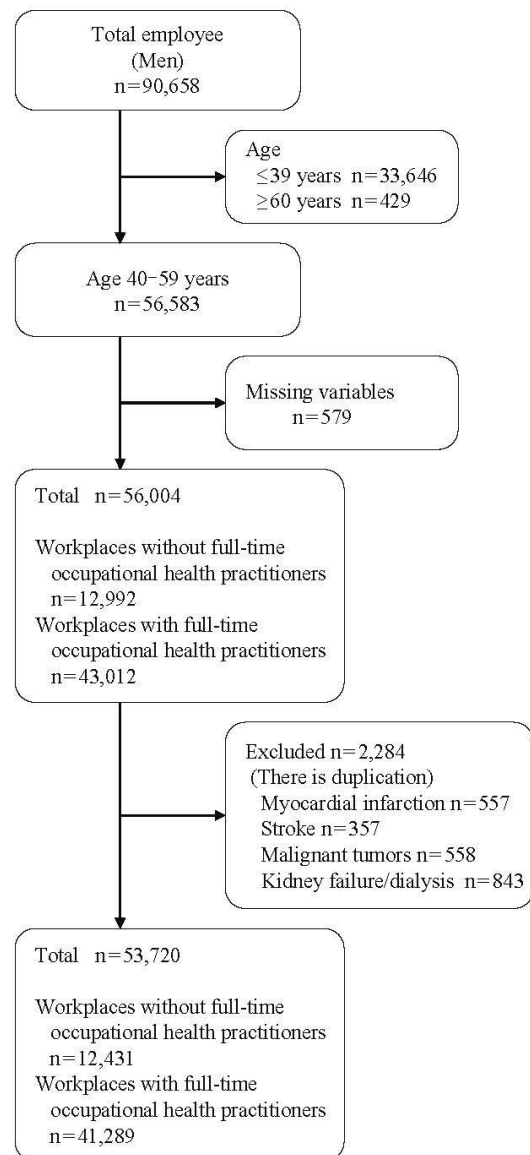


Fig. 1. Schematic diagram depicting study population.

Presence or absence of occupational health practitioners

The company had 1,359 business sites in fiscal year (FY) 2011. Workplaces in Japan with 50 or more employees are legally required to employ occupational physicians, and, as mentioned above, workplaces with more than 1,000 employees and those with more than 500 employees engaged in special hazardous operations are legally required to employ full-time occupational physicians [1]. Of the company's 1,359 sites, 265 sites employed neither occupational physicians nor nurses (8,559 employees), 146 sites employed part-time occupational physicians or nurses (3,872 employees), 393 sites employed part-time occupational physicians and full-time occupational health nurses (14,690 employees), and 555 sites employed both full-time occupational physicians and occupational health nurses (26,599 employees).

The company notifies each employee of the results of their medical examination, and the employees are classified under "hospital visit needed (treatment is needed at a medical institution)", "health management needed (although no treatment is needed, lifestyle must be improved)", or "no abnormalities". At workplaces with full-time occupational health practitioners, the occupational health practitioners ensure that those classified under "hospital visit needed" have visited medical institutions, and they provide advice regarding health management to those classified under "health management needed". In contrast, close follow up of employees at workplaces without full-time occupational health practitioners is difficult. In this study, workplaces with full-time occupational health practitioners (occupational physicians or occupational health nurses) were classified into the OH group (948 workplaces, 41,289 employees), and workplaces without full-time occupational health practitioners into the non-OH group (411 workplaces, 12,431 employees).

Health information

The following information was obtained from routine medical examinations conducted in FY 2011 and used for analyses: attributes (sex, age, and occupation categories); a self-administered questionnaire that included smoking status, current oral medications (blood pressure-lowering drugs, blood glucose-lowering drugs or insulin injections, and cholesterol- or neutral fat-

lowering drugs) and disease history (myocardial infarction, stroke, malignant tumors, and kidney failure/dialysis); and objective test results (body mass index (BMI), smoking habits, occupation type, fasting blood glucose (FBG), lipids (low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and triglycerides), systolic blood pressure, and diastolic blood pressure).

Workers were grouped by age according to five-year categories. Occupation was grouped as sales, research and development, and product, or office work and others. Smoking status was categorized as smoker, ex-smoker, or non-smoker. BMI was categorized as <18.4, 18.5–24.9, 25.0–29.9, 30.0–34.9, or $\geq 35.0 \text{ kg/m}^2$.

Socio-economic information

We extracted data on employees' standard monthly remuneration for FY2011, which is determined by health insurance unions as the total monthly income binned according to 50 appropriate categories for calculation of insurance premiums and benefits. The average standard monthly remuneration among employees of the participating company were divided into low ($\leq 410,000$ yen), middle (410,000–560,000 yen), and high ($> 560,000$ yen).

Records of visits to medical institutions

To determine whether employees visited the required medical institutions, we referred to medical expense claims for the date of hospital visit, the name of the disease, medical fees, and other information. Medical expense claims of inpatients and outpatients between April 1, 2011 and March 31, 2012 were used to confirm that employees had visited a medical institution and had received the explanation that hypertension, diabetes mellitus or hyperlipidemia was suspected. We did not check whether or not employees had properly taken the oral drugs prescribed. Those who were treated for these diseases were referred to as "use (hypertension)", "use (diabetes mellitus)", and "use (hyperlipidemia)".

Crude coverage (CC) and effective coverage (EC)

Effective coverage is defined as the fraction of potential health gain that is actually delivered to the population through the health system, given its capacity [9]. It

is comprised of three factors: "Need", "Use", and "Quality". In this study "Need" refers to employees who need medical services; "Use" refers to received medical services among those who need them; and "Quality" refers to the rate at which level of health improves with medical service. Those who required medical services for hypertension, diabetes mellitus or hyperlipidemia were determined by the following criteria:

"Need (hypertension)": systolic blood pressure ≥ 160 mmHg, diastolic blood pressure ≥ 100 mmHg, or treatment with oral antihypertensive drugs.

"Need (diabetes mellitus)": FBG ≥ 160 mg/dl or a history of treatment with hypoglycemic drugs or insulin.

"Need (hyperlipidemia)": LDL-cholesterol ≥ 160 mg/dl, HDL-cholesterol < 35 mg/dl, triglyceride ≥ 300 mg/dl, or treatment with oral cholesterol-regulating drugs.

Those who met any of these criteria were classified under "hospital visit needed" on the basis of the results of their medical examination and were noted as requiring consultations with full-time occupational health practitioners at the participating company.

Those who were well controlled for hypertension, diabetes mellitus or hyperlipidemia were determined by the following criteria:

"Effectiveness (hypertension)": systolic blood pressure < 140 mmHg and diastolic blood pressure < 90 mmHg.

"Effectiveness (diabetes mellitus)": FBG < 126 mg/dl.

"Effectiveness (hyperlipidemia)": LDL-cholesterol < 140 mg/dl, HDL-cholesterol ≥ 40 mg/dl, and triglycerides < 150 mg/dl.

CC refers to the percentage receiving medical services among those who require specific medical services, and was calculated by the following formula:

Crude coverage (CC) = Use/Need.

The quality refers to the percentage showing therapeutic effects among those who use medical services, and was calculated by the following formula:

Quality = Effectiveness/Use.

EC refers to the quality and was calculated by the following formula:

Effectiveness (EC) = CC * Quality = Effectiveness/Need.

Statistical analyses

The percentage of employees in the OH group and non-OH group was determined according to age, BMI, smoking status, job classification and average standard

monthly remuneration. CC and EC were calculated for the OH group and non-OH group. The odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (CI) were determined by whether or not employees who were found to require medical services (need) actually did visit medical institutions, and were compared between the OH group and non-OH group using logistic regression for hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia. Age, average standard monthly remuneration and job classification were adjusted, and multilevel analyses were performed using each employee as the primary level and each workplace as the secondary level of analysis. The OR and its 95% CI were also determined in regard to whether or not diseases were well controlled in employees who were found to require medical services (need), and were compared between the OH group and non-OH group using logistic regression for hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia. Age, standard monthly remuneration and job classification were adjusted, and multilevel analyses were performed as described above.

Results

The employees' characteristics are shown in Table 1. Of the 53,720 employees, 12,431 comprised the non-OH group and 41,289 comprised the OH group. The proportion of obese individuals (BMI ≥ 25.0) in the non-OH group was slightly higher than in the OH group. The proportion of smokers was also higher in the non-OH group than in the OH group. The majority of employees in the non-OH group were engaged in sales, as opposed to research and product development and office/other work. The lowest standard monthly remuneration was higher in the non-OH group, while the highest standard monthly remuneration was lower in the non-OH group than in the OH group.

Both CC and EC in hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia were higher in the OH group. The ORs for whether or not employees who were in need of medical treatment visited medical institutions for hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia are shown in Table 2. The number of employees who visited medical institutions for treatment of hypertension was significantly higher in the OH group than in the non-OH group (aOR = 1.28, 95% CI = 1.07 – 1.54).

There were no significant intergroup differences in the number of employees who visited medical institutions for treatment of diabetes mellitus or hyperlipidemia (diabetes mellitus: aOR = 1.17, 95% CI = 0.85–1.62; hyperlipidemia: aOR = 1.00, 95% CI = 0.89–1.13).

The odds ratio for whether or not diseases were well controlled among employees who were found to require medical treatment for hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia is shown in Table 3. Hypertension and diabetes mellitus were more effectively controlled in the OH group than the non-OH group (hypertension: aOR = 1.41, 95% CI = 1.20–1.66; diabetes mellitus: aOR = 1.53, 95% CI = 1.17–2.00). In contrast, there were no significant intergroup differences for the control of hyperlipidemia (aOR = 1.11, 95% CI = 0.92–1.34).

Discussion

This study found that daily occupational health services provided at workplaces by full-time occupational health practitioners such as occupational physicians and occupational health nurses improved the CC and EC for hypertension and the EC for diabetes mellitus, but did not significantly affect the CC for diabetes mellitus. There were no significant inter-group differences in the CC or EC for hyperlipidemia.

Objective data on the difference in the occupational health service between the OH group and the non-OH group were available, but the company had a headquarters function that directed full-time occupational health practitioners and instructed them in the implementation of certain occupational health services, whereas part-time practitioners worked at their own discretion without any instructions from the headquarters, or many of them did not have sufficient time for such services that were available at the sites with full-time practitioners. It is possible that the CC and EC were affected more by the difference in the activities between the two groups rather than by the existence of full-time versus part-time practitioners.

The CC for hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia in the non-OH group were 79%, 87% and 33%, respectively. These values were higher than those reported by Yamaguchi *et al* [16] and Fukuda [3], which may have been due to differences in criteria for hospital visit recommendations. The former

Table 1. Baseline characteristics of employees

	Workplace without full-time occupational health practitioners	Workplace with full-time occupational health practitioners
Number of subjects	12,431	41,289
Age categories (%)		
40–44	16.4	9.8
45–49	33.6	34.0
50–54	27.2	34.1
55–59	22.8	22.2
BMI (%)		
≤ 18.4	2.6	2.8
18.5–24.9	64.0	67.8
25.0–29.9	28.2	25.5
30.0–34.9	4.5	3.4
≥ 35.0	0.7	0.6
missing	0.1	0.0
Smoking status (%)		
Non-smoker	47.1	44.3
Ex-smoker	10.6	18.9
Smoker	42.1	36.6
Missing	0.2	0.1
Job classification (%)		
Sales	37.3	10.5
Research and development, and product	29.0	64.0
Office work and others	33.7	25.5
Standard remuneration monthly fee (JPY) (%)		
Low ≤ 410,000	35.4	23.2
Middle 410,000–560,000	41.6	34.8
High > 560,000	23.0	42.0

study reported that less than 50% of employees visited medical institutions among those who were suspected of having diabetes mellitus based the results of occupational medical examinations, while the latter reported that 50%, 30% and 3% of employees visited medical institutions among those who were suspected of having diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia, respectively, based the results of medical examinations conducted by health insurance unions

Table 2. Odds ratios for whether or not employees found to require medical treatment visited medical institutions for hypertension, diabetes mellitus, and hyperlipidemia

	Number needing treatment	Number visiting medical institutions for treatment	Crude coverage* (%)	Odds ratio for visiting medical institutions for treatment			
				adjusted OR**	95%CI	<i>p</i>	
Hypertension							
Workplaces without full-time occupational health practitioners	1461	1148	78.6	reference			
Workplaces with full-time occupational health practitioners	4661	3901	83.7	1.28	1.07	1.54	0.008
Diabetes mellitus							
Workplaces without full-time occupational health practitioners	474	411	86.7	reference			
Workplaces with full-time occupational health practitioners	1300	1149	88.4	1.17	0.85	1.62	0.331
Hyperlipidemia							
Workplaces without full-time occupational health practitioners	2905	959	33.0	reference			
Workplaces with full-time occupational health practitioners	9363	3267	34.9	1.00	0.89	1.13	0.977

*: Crude coverage: Number visiting medical institutions for treatment / Number needing treatment \times 100, **: Univariate logistic regression analysis adjusted for age, job type and standard remuneration monthly fee, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval

Table 3. Odds ratios for whether or not diseases were well controlled among employees found to require medical treatment for hypertension, diabetes mellitus, and hyperlipidemia

	Number needing treatment	Number with effective control	Effective coverage* (%)	Odds ratio for effective control			
				adjusted OR**	95%CI	<i>p</i>	
Hypertension							
Workplaces without full-time occupational health practitioners	1461	682	45.7	reference			
Workplaces with full-time occupational health practitioners	4661	2611	56.6	1.41	1.20	1.66	<0.001
Diabetes mellitus							
Workplaces without full-time occupational health practitioners	474	89	18.8	reference			
Workplaces with full-time occupational health practitioners	1300	345	26.5	1.53	1.17	2.00	<0.001
Hyperlipidemia							
Workplaces without full-time occupational health practitioners	2905	203	7.0	reference			
Workplaces with full-time occupational health practitioners	9363	817	8.7	1.11	0.92	1.34	0.283

*: Effective coverage: Number with effective control / Number needing treatment \times 100, **: Univariate logistic regression analysis adjusted for age, job type and standard remuneration monthly fee, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval

on employees over the age of 40 years at small-to-medium-sized workplaces. This suggests that medical interventions and advice regarding health management by part-time occupational physicians were effective even in the non-OH group.

We found that the CC for hypertension was greater in the OH group. This is likely attributable to thorough instructions provided by full-time occupational health practitioners after medical examinations. Studies have reported that a significantly greater number of employees at small-to-medium-sized workplaces visit medical institutions for detailed examinations after receiving such instructions from public health nurses [5], and that a higher number of employees visit medical institutions when the public health center issues a letter of introduction after an adult medical examination [17]. The present study found no differences in the CC for diabetes mellitus between the OH group and non-OH group, with the CC for diabetes mellitus being 87% in the non-OH group. This suggests that the majority of employees visit medical institutions based only on instructions written in medical examination reports.

In contrast, the CC for hyperlipidemia was 33% in the non-OH group and 35% in the OH group, indicating that occupational health services had no effect on subsequent health-promoting actions. Tateishi *et al* reported that while experienced occupational physicians advised employees to reduce their workload when either their blood pressure or blood glucose level was abnormally high, few occupational physicians advised employees to do so when their blood lipid levels were abnormally high. This suggests that some occupational health practitioners may not be keen to provide advice or instructions regarding blood lipid levels [18]. Furthermore, even when occupational health practitioners do provide advice to employees with hyperlipidemia, those employees are not inclined to receive such treatment. Tatemichi *et al* reported that when health experts advised employees at large workplaces who were found to require treatment for hypercholesterolemia to start drug therapy following a lack of response to three-month dietary therapy, approximately 50% agreed to receive drug therapy, while one-third of those who did not agree to receive drug therapy also rejected dietary therapy [19]. This was

likely because employees with hypercholesterolemia have fewer subjective symptoms than those with other diseases and are unlikely to exhibit presenteeism despite poorly controlled cholesterol levels [20].

"Quality", a feature of EC that is affected by the quality of medical services, refers to the percentage who show therapeutic effects among those who use medical services, with those showing therapeutic effects defined by those whose medical condition is well controlled by treatment. The role of occupational health practitioners is to advise those who are found to require treatment based on the results of a medical examination to visit medical institutions and undergo appropriate treatment, rather than to provide treatment. The EC for hypertension and diabetes mellitus improved in the OH group, and the OR was greater for EC than for CC, which suggests that occupational health services contribute to the management of diseases even after medical treatment has started. The Industrial Safety and Health Act requires employees to take appropriate action regarding their work based on physicians' advice if the results of their medical examination suggest that their disease is poorly controlled. Therefore, employees must consider their health and reduce their workload even if they are receiving medical treatment [1, 4]. Occupational physicians and other occupational health practitioners often examine the progress of treatment and provide advice to employees in cooperation with physicians. Thorough health management is thought to contribute to the improvement of EC, especially in workplaces employing full-time occupational health practitioners. Tateishi *et al* reported that in cases of either abnormal blood pressure or blood glucose levels, occupational physicians should advise employers to reduce the affected employees' workload [18]. Employers are responsible for reducing employees' workload, and may be blamed for the occurrence of overwork-related hypertension, diabetes mellitus, other cerebrocardiovascular diseases or death if work conditions are poor.

At workplaces with well-established occupational health service systems, the human resources department and executive officers are likely to take appropriate action for health management based on advice from occupational physicians, while this is unlikely to occur at workplaces without occupational physicians,

leading to insufficient advice regarding health management and instructions for hospital visits. Occupational health services are provided by a team comprised of occupational physicians, occupational health nurses, and other staff members. In particular, occupational physicians have been required to perform a wide range of tasks in recent years [21]. Occupational health services include medical examinations, follow-ups based on the results of medical examinations, establishment of a health committee, health education, industrial hygiene education, and mental health services. The level of health literacy of employees is related to healthy lifestyle habits, including regular eating habits, regular exercise, and a smoke-free lifestyle [6]. Various occupational health services have improved the health literacy of employees in the OH group, enabling them to check the results of their medical examination, to voluntarily visit medical institutions, and to receive appropriate management of treatment, regardless of whether or not they were directly given such instructions from occupational health practitioners. There were no significant differences in the EC for hyperlipidemia between the OH group and non-OH group. The “quality” was 21% for the non-OH group and 25% for the OH group. Tatemichi *et al* reported that approximately 50% of patients with hypercholesterolemia who had started drug treatment after a medical examination discontinued hypercholesterolemia treatment within three years [22]. This suggests that those who are found to require treatment for hyperlipidemia based on the results of a medical examination are unlikely to visit medical institutions or to continue treatment.

Whether or not employees visit medical institutions after a medical examination is affected by various work and personal factors. Tsuda *et al* reported that when employees who were suspected of having diabetes mellitus were advised to visit medical institutions, those who could easily take a day off and those with well-managed jobs were more likely to do so. Those who worked 61 hours or more a week were less likely to visit medical institutions than those who worked less than 61 hours a week [23]. Goto *et al* reported that the factors for employees visiting medical institutions as advised after a medical examination despite not having visited a medical institution in the past three years

included living alone, having a personal physician, low job demand, and lower-rated health [7]. It is important to continue treatment after the initial visit to a medical institution, even among those with low incidence of complications and low mortality rates. Goto *et al* also reported that there was no relationship between shift-work, overtime work, stress, or other work factors, and whether or not employees continued treatment [7]. Sato *et al* reported that full-time employees who had some symptoms were more likely to visit medical institutions if they did less overtime work, and that they were more likely to take supplements if they did more overtime work [24]. Azami *et al* reported that among employees with diabetes mellitus, those who did not visit medical institutions had higher HbA1c than those who did visit medical institutions, and that working long hours and having holidays other than Sunday increased the risk of not visiting medical institutions [25]. This suggests that better occupational health services and work environments that enable employees to engage in both treatment and work are essential for improving EC.

The present study has several limitations. The purpose of this study is to clarify the impact of differences in comprehensive occupational health services due to the presence or absence of full-time occupational health practitioners, but some objective data on the services, such as minutes spent with each employee, were not available. We adjusted for job type and standard monthly remuneration in our analyses as these may affect CC and EC and because they differed between the OH group and non-OH group, but because there was no information on other work or personal conditions, there is a possibility that other work and personal conditions may have affected the results of the study as confounding factors. We identified items for “need” by referring to the results of medical examinations and medical interview sheets from 2011, and identified items for “use” through medical expense claims from 2011. Therefore, depending on when the medical examination was performed, information on treatment in employees who were found to require treatment may not have been taken into consideration. Furthermore, because we examined employees from only one company group, our results may not be generalizable. However, an advantage of this study was that we identified treatment and outcomes by referring

to objective data such as medical expense claims and the results of medical examinations.

The Industrial Safety and Health Act requires that all employees undergo medical examinations, regardless of the size of their workplace. However, only a limited number of workplaces employ full-time occupational physicians, occupational health nurses and other occupational health practitioners. Workplaces with more than 50 employees are required to employ part-time occupational physicians, while those with fewer than 50 are unlikely to have occupational health practitioners to check the results of employees' medical examinations. The results of this study suggest that occupational health service systems greatly affect employees' health-related actions, such as visiting a medical institution and receiving appropriate health management after a medical examination. Appropriate action is therefore required to improve health management among employees of small-to-medium-sized workplaces.

Acknowledgement

The present study was supported by a UOEH Research Grant for Promotion of Occupational Health 2016–2017 from the University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan, and by an Industrial Disease Clinical Research Grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Government of Japan (170301).

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW): Ordinance on Industrial Safety and Health. MHLW, Tokyo <https://www.jaish.gr.jp/anzen/hor/hombun/hor1-2/hor1-2-1-m-0.htm> (in Japanese) (Accessed 1 Feb 2019)
2. National Federation of Industrial Health Organization: Greeting. National Federation of Industrial Health Organization, Tokyo <http://www.zeneiren.or.jp/about/index.html> (in Japanese) (Accessed 1 Feb 2019)
3. Fukuda H (2016): Evaluation and future tasks of specified health examination and specific health guidance at health insurance associations based on employers and enterprises. *Hoken No Kagaku* 58: 162–171 (in Japanese)
4. Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) (2008): Guidelines on measures to be taken by employers based on results of health examination. MHLW, Tokyo <https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11202000-Roudoukijunkyou-Kantokuka/shishin.pdf> (in Japanese)
5. Aono Y, Aisaka A, Gohno M, Hida T & Shimizu T (2000): Visiting a doctor by individuals who need medical diagnosis after screening and kinds of screening. *Sangyo Igaku Journal* 23(5): 43–49 (in Japanese)
6. Ishikawa H, Nomura K, Sato M & Yano E (2008): Developing a measure of communicative and critical health literacy: A pilot study of Japanese office workers. *Health Promot Int* 23: 269–274
7. Goto E, Ishikawa H, Okuhara T, Kato M, Okada M & Kiuchi T (2018): Factors associated with adherence to recommendations to visit a physician after annual health checkups among Japanese employees: A cross-sectional observational study. *Ind Health* 56: 155–159
8. Shengelia B, Tandon A, Adams OB & Murray CJ (2005): Access, utilization, quality, and effective coverage: An integrated conceptual framework and measurement strategy. *Soc Sci Med* 61: 97–109
9. Ng M, Fullman N, Dieleman JL, Flaxman AD, Murray CJ & Lim SS (2014): Effective coverage: A metric for monitoring universal health coverage. *PLoS Med* 11: e1001730. doi: 10.1371/journal.pmed.1001730
10. Lozano R, Soliz P, Gakidou E, Abbott-Klafter J, Feehan DM, Vidal C, Ortiz JP & Murray CJ (2006): Benchmarking of performance of Mexican states with effective coverage. *Lancet* 368: 1729–1741
11. Rubinstein A, Zerbino MC, Cejas C & López A (2018): Making universal health care effective in Argentina: A blueprint for reform. *Health Syst Reform* 4: 203–213
12. Leslie HH, Malata A, Ndiaye Y & Kruk ME (2017): Effective coverage of primary care services in eight high-mortality countries. *BMJ Glob Health* 2: e000424. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000424
13. Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K *et al* (2011): Delivering affordable cancer care in high-income countries.

- Lancet Oncol 12: 933–980
14. Hirobe K, Terai T, Fujioka S, Goto K & Dohi S; 3M-Study Project Committee of the Japan Association of Occupational Physicians “San-yu-kai” (2005): Morbidity of Myocardial Infarction Multicenter Study in Japan (3M Study): Study design and event rates for myocardial infarction and coronary death by age category in Japanese workers. *Circ J* 69: 767–773
 15. Horie S, Sone S, Nakano S, Taguchi M & Hirobe K (2005): Investigation of occupational mortality rate for 5 years in a workplace where a dedicated industrial physician is located. *Sangyo Eiseigaku Zasshi* 47(suppl): 442 (in Japanese)
 16. Yamaguchi N, Okubo T, Yamamura J, Takahashi K, Nakamura R & Funatani F (1990): A prospective study of access to medical services following a community-based screening program. *Nihon Koshu Eisei Zasshi* 37: 281–288 (in Japanese)
 17. Adachi T, Matsumoto K, Irisawa Y, Ikuta J, Tashiro T, Konishi E, Okuma C, Yokota T & Tagami A (1989): Referral compliance improved by a letter of introduction to a specific physician following mass screening. *Nihon Koshu Eisei Zasshi* 36: 413–420 (in Japanese)
 18. Tateishi S, Watase M, Fujino Y & Mori K (2016): The opinions of occupational physicians about maintaining healthy workers by means of medical examinations in Japan using the Delphi method. *J Occup Health* 58: 72–80
 19. Tatemichi M, Hamaguchi T, Hashira M *et al* (2002): Acceptability and long-term compliance with drug treatment for hypercholesterolemia in Japanese male workers: I. Acceptability of drug treatment. *J Occup Health* 44: 166–175
 20. Burton WN, Chen CY, Conti DJ, Schultz AB, Pransky G & Edington DW (2005): The association of health risks with on-the-job productivity. *J Occup Environ Med* 47: 769–777
 21. Mori K (2018): Current status and issues for the role of occupational health physicians in Japan. *JMA J* 1: 15–21
 22. Tatemichi M, Hamaguchi T, Hashira M *et al* (2002): Acceptability and long-term compliance with drug treatment for hypercholesterolemia in Japanese male workers: II. Long-term compliance with drug treatment. *J Occup Health* 44: 307–314
 23. Tsuda K, Tsutsumi A & Kawakami N (2004): Work-related factors associated with visiting a doctor for a medical diagnosis after a worksite screening for diabetes mellitus in Japanese male employees. *J Occup Health* 46: 374–381
 24. Sato K, Yamazaki S, Hayashino Y, Takegami M, Tokuda Y, Takahashi O, Shimbo T, Hinohara S, Fukui T & Fukuhara S (2011): Associations between hours worked, symptoms and health resource utilization among full-time male Japanese workers. *J Occup Health* 53: 197–204
 25. Azami Y, Morita K, Nakada A & Suzuki M (2000): The factors associated with visiting a doctor for male diabetes workers. *Practice* 17: 177–182 (in Japanese)

産業保健サービスの存在は企業における高血圧および糖尿病のEffective Coverageを向上させる

橋口 克頼^{1,2}, 永田 智久¹, 森 晃爾¹, 永田 昌子^{1,3}, 藤野 善久⁴, 伊藤 正人^{2,4}¹産業医科大学 産業生態科学研究所 産業保健経営学²パナソニック健康保険組合 健康管理センター³産業医科大学 産業保健データサイエンスセンター⁴産業医科大学 産業生態科学研究所 環境疫学

要 旨：WHOは「各国・地域において、人々が経済的困難を伴わず保健医療サービスを楽しむこと」を目標としており、その指標としてEffective Coverage (EC)という概念を提唱している。ECとは“その国または地域における健康システムを通して、実際に人々に健康増進をもたらすことができる割合”と定義されており、産業保健の場面では治療が必要、もしくは治療を受けているうち、適切に疾病管理されている率に該当すると考えられる。本研究では産業保健サービスの効果を評価することを目的とし、「常勤の産業保健スタッフ(産業医または産業看護職)による労働者への産業保健サービスの提供は、高血圧、糖尿病、脂質異常症の各項目について、ECを向上させる」という仮説をたてて検証した。2011年度の一般健康診断、人事情報、及びレセプトからの個々のデータを分析した横断的研究である。特定の大規模企業グループの91,351人の男性労働者を対象とした。常勤の産業保健スタッフがいる事業場に所属する労働者(OH群)とそれ以外の事業場に所属する労働者(non-OH群)において高血圧、糖尿病、脂質異常症の各項目別にECを算出し、比較した。OH群はnon-OH群に比べて、高血圧・糖尿病において有意にECが高率であったが、脂質異常症については有意な差を認めなかった(高血圧aOR 1.41: 95%CI 1.20-1.66, 糖尿病aOR 1.53: 95%CI 1.17-2.00, 脂質異常症aOR 1.11: 95%CI 0.92-1.34)。常勤の産業保健スタッフによる産業保健サービスの提供は、健康診断後の適切な管理に大きく影響する。

キーワード：UHC, EC, 横断的研究, 診療報酬明細書, 産業保健スタッフ。

JUOE(産業医大誌) 41(3): 271 - 282 (2019)