

平成28年3月11日	資料1
第4回特定健康診査・特定保健指導の在り方に関する検討会	

第3回特定健康診査・特定保健指導の在り方に関する検討会の概要

I. 健診項目について

1. 健診項目全般について

- ◎ 内外の診療ガイドライン等で将来の虚血性心疾患や脳血管疾患の発症・死亡を予測する指標（危険因子）として共通しているのは、血圧、喫煙、コレステロール（総コレステロール）、糖尿病であり、これらは虚血性心疾患や脳血管疾患の予防を目的とした健診では必須検査項目とすべき指標である。ただし健診においてコレステロールや糖尿病をどの検査指標で評価するかについて検討を要する。

2. 脂質について

- ◎ 中性脂肪は随時採血であっても虚血性心疾患や脳血管疾患の発症予測能があり、健診項目として活用可能である。
- ◎ non-HDL コレステロールを保健指導対象者の選定に用いる。（空腹時採血であればフリードワルド式で算出される LDL コレステロールも使用可）
- ◎ LDL コレステロール直接測定法を健診項目から廃止し、総コレステロールを健診項目へ追加する。

（中性脂肪について）

- 健常人では血糖値は食後3～4時間程度で上昇し、食事量や前日の飲酒にも影響を受けるため、質問票等を活用して空腹時採血か随時採血かを区別し、食後の経過時間を把握する必要がある。
- 随時採血を実施する場合にも、食直後の採血は避ける必要がある。
- 随時採血であっても、保健指導判定値は150mg/dl として差し支え無い。
（LDL コレステロール/non-HDL コレステロールについて）
- 国際的にはハイリスク者のスクリーニングや国際比較には総コレステロールが用いられている。
- LDL コレステロール直接法はほぼ日本でしか用いられておらず、測定精度に関する懸念が国際的に指摘されていた。
- 国際的な LDL コレステロールの評価はフリードワルド式で行われている。
しかしフリードワルド式は中性脂肪を減じる項を含むため、高トリグリセラ

イド血症や食後の中性脂肪高値の状況での採血では LDL コレステロールを過小評価する可能性がある。

- また日本人の HDL コレステロールは諸外国より高く、総コレステロールのみで評価するとリスクを過大評価してしまう。
- したがって日本人のコレステロールの評価には non-HDL コレステロールが望ましい。
- non-HDL コレステロールは動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 で既にスクリーニングとしての診断基準が示されている。
- ただし適切な試薬を使用して精度管理が行われれば、臨床検査としての LDL コレステロール直接法自体の使用は可能である。
- 一方で LDL コレステロールは、いわゆる悪玉コレステロールとして受診者にある程度定着しており、non-HDL コレステロールについて受診者等の理解を得られる取組が必要である。
- 現在の LDL コレステロールの保健指導・受診勧奨判定値は厳しすぎる。Non-HDL コレステロールの判定値についても、適切な保健指導対象者を選定する観点から、年齢等を考慮することが望ましい。
(総コレステロールについて)
- 総コレステロールは国際的に脂質の疫学調査項目として使用されており、健診項目とすることが望ましい。

3. 肝機能について

- ◎ 肝機能検査は肝機能障害の重症化を早期に評価するための検査である。
- ◎ 特に、虚血性心疾患や脳血管疾患等の発症予測能の低い AST (GOT) は、特定健康診査の健診項目からは廃止することも可能とする。
- ◎ 肝機能検査を実施すべき対象者、検査間隔等は改めて検討する。

- γ -GT (γ -GTP) はアルコールとの相関が明確であるものの、その他の肝機能検査高値に対する保健指導による介入方法は確立されていない。
- 肝機能検査項目の中では、 γ -GT (γ -GTP) が虚血性心疾患や脳血管疾患、糖尿病発症との関連を示す研究報告が最も多い。
- AST (GOT) はメタボリックシンドロームや虚血性心疾患や脳血管疾患との関連に乏しい。
- ALT (GPT) はメタボリックシンドローム該当者に対する保健指導の効果を評価するために有効である。

4. 代謝系について

- ◎ 随時血糖でも虚血性心疾患や脳血管疾患の発症予測能があり、健診項目として活用可能である。
- ◎ 尿糖は健診項目から廃止することも可能とする。

（随時血糖について）

- 糖尿病の臨床診断のフローチャートでも、随時血糖はスクリーニング基準に位置づけられており、健診項目として活用可能である。
- 健常人では血糖値は食直後に上昇し食後約2時間程度で正常化する。随時血糖は測定するタイミングによって値が異なるため、判定値については検討を要する。
- 随時血糖を実施する場合にも、食直後の採血は避ける必要がある。
- 質問票等を活用して空腹時採血か随時採血かを区別する必要がある。

（尿糖について）

- 尿糖は腎臓の排泄閾値に影響を受けること、必ず代謝系の血液検査が実施され、HbA1c 検査も普及してきたことから、健診項目から廃止することは可能である。

（空腹時血糖について）

- 空腹時血糖の保健指導判定値について、現在は100mg/dl としているが、指導効果の高い保健指導対象者を選定する観点から、年齢等を考慮することが望ましい。

Ⅱ. その他

- ◎ 健診項目は基本的な項目と医師の判断に基づき選択的に実施する詳細な健診の項目に区別されているが、健診項目に対応する主たる介入方法の違いに着目して、主として保健指導が必要な者を的確に抽出するための項目と、主として要医療者を抽出する項目に分類してはどうか。

第4回特定健康診査・特定保健指導の在り方に関する検討会の概要

I. 健診項目について

1. 尿腎機能について

- ◎ 尿腎機能検査は腎機能障害の重症化を早期に評価するための検査である。
- ◎ 尿腎機能検査は「基本的な項目」から「詳細な健診の項目」へと位置づけを整理し、検査の対象者を明確とした上で実施することとする。
- ◎ 尿腎機能検査の検査項目、実施すべき対象者、検査間隔等は改めて検討する。

(尿腎機能検査の目的について)

- 尿腎機能は虚血性心疾患や脳血管疾患の発症予測能はあるものの、高血圧や糖尿病に伴う腎機能障害に対する特定保健指導以外の保健指導は有効性が確立されていない。
- 尿腎機能検査は、主として医療機関への受診勧奨の対象者を選定するために実施する検査であるため、「基本的な項目」から「詳細な健診の項目」へと位置づけを整理し、検査の対象者を明確とした上で実施することとする。

(尿腎機能検査の検査項目について)

- 健康診査では感度も重要だが、受診者の不利益を最小化する観点から特異度が高く偽陽性が少ない検査を実施することが望ましい。
- 尿蛋白は起立性蛋白などの偽陽性が知られているが、偽陰性もあることが明らかとなった。
- 血清クレアチニン検査による eGFR は、実測値とのばらつきが大きく偽陽性も多いため、経年変化で判断することが重要である。
- 尿腎機能検査の費用対効果は、血圧高値や高血糖の者に実施するなど対象者の層別化を行えば、十分受け入れられる程度であると推測される。

(尿腎機能の対象者、検査間隔について)

- 尿腎機能障害の者は、特定保健指導対象者である内臓脂肪の蓄積に起因する生活習慣病を有する者と必ずしも一致しないことがある。
- 特定健康診査の趣旨を踏まえると、尿腎機能検査は血圧高値や高血糖の者等に対して実施し、異常と認められる者は、臓器障害が疑われる者として医療機関へ受診勧奨することが重要と考えられる。

- 尿腎機能検査で異常とされた者は医療機関を受診し定期的に検査を実施することが想定されるため、これまで尿腎機能に異常を指摘されていない者を前提に尿腎機能検査を実施する検査間隔については引き続き検討を要する。

2. 血液一般について

- ◎ 血液一般は貧血の重症化を早期に評価するための検査である。
- ◎ 血液一般は健診項目から廃止することも可能とする。

- 血液一般は内臓脂肪の蓄積に起因した生活習慣病ではなく、特定健康診査において実施すべき検査項目とはいえないことから、検査項目から廃止することも可能である。

3. 12誘導心電図について

- ◎ 12誘導心電図は合併症としての心疾患の重症化を早期に評価するための検査であり、血圧高値や不整脈が疑われる者等に対して実施する。
- ◎ 12誘導心電図を実施すべき対象者は、早期に検査を受けることが望ましいことから、次年度に詳細な健診として実施するのではなく速やかな受診勧奨を行う。
- ◎ 特定健康診査において速やかに検査の実施が可能な場合は、引き続き詳細な健診として実施することは妨げない。

- 12誘導心電図で早期発見が期待される介入可能な健康事象には、高血圧による左室肥大や心房細動などの不整脈等がある。
- 臓器障害を評価するための検査であるため、対象者にはできるだけ早期に検査を実施すべきであり、異常を指摘された場合はできるだけ早期の精密検査や医療的な介入が望ましいことから、12誘導心電図は主として医療機関で実施することとし、特定健康診査では基本的に対象者に受診勧奨を行う。
- 一方で定期健康診断のように特定健康診査と同時に12誘導心電図を実施する場合もあることから、速やかに検査の実施が可能な場合は、引き続き詳細な健診として実施することは妨げない。
- 異常を指摘された者は医療的な介入が行われるため、詳細な健診であっても同一人物に毎年実施する必要はなく、数年に一度の実施でもよいのではない。

4. 眼底検査について

- ◎ 眼底検査は合併症としての眼疾患の重症化を早期に評価するための検査である。
- ◎ 眼底検査を実施すべき対象者に対しては、早期の検査が望ましいことから、次年度に詳細な健診として実施するのではなく、対象者を明確とした上で速やかな受診勧奨を行う。
- ◎ 特定健康診査において速やかに検査の実施が可能な場合は、対象者を明確とした上で引き続き詳細な健診として実施することは妨げない。

- 眼底検査で早期発見が期待される介入可能な健康事象には、高血圧や糖尿病に伴う網膜症等がある。
- 臓器障害を評価するための検査であるため、対象者にはできるだけ早期に検査を実施すべきであり、異常を指摘された場合はできるだけ早期の精密検査や医療的な介入が望ましいことから、眼底検査は主として医療機関で実施することとし、特定健康診査では基本的に対象者に受診勧奨を行う。
- 一方で特定健康診査と同時に眼底検査を実施するなど、速やかに検査の実施が可能な場合は、引き続き詳細な健診として実施することは妨げない。
- 異常を指摘された者は医療的な介入が行われるため、詳細な健診であっても同一人物に毎年実施する必要はなく、数年に一度の実施でもよいのではないか。
- 眼底検査の判定は判定医の経験、技量に左右されるため、検査の精度が明確でなく、健診として実施する場合には判定基準の標準化を担保する必要がある。

Ⅱ. その他

- ◎ 健康診査と医療が担うべき役割は区別されるべきである。
- ◎ 例えば、健診の受診を中断している患者や受診中だが適切な管理がされていない患者に対して注意喚起する意味で特定健康診査の検査項目を検討すべきではない。
- ◎ それらの者に対しては医療が担うべき役割として、確実な受診勧奨やガイドラインに基づいた医療を行うべきである。

特定健康診査の健康項目について(尿腎機能・詳細な健診)									
検査項目	検査内容	検査				事後措置(治療・介入)			
		(4)		(5)		(6)		(7)	
		目的(※1)	対象集団	簡便性・安全性	精度/有効性	カットオフ	実施体制	対象者	方法
基本的な項目	尿蛋白(半定量)	腎機能異常の重症化の進展の早期の評価	・現在は40歳から74歳の男女に実施 ・40歳から74歳で詳細な健診として実施する対象者の選定が課題	原検査であり、重篤な副作用等は報告されていない	精度は濃縮尿や希釈尿では過大あるいは過小評価する可能性があることが課題 有効性は確立している	エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013によって示されている	これまでも特定健康診査として実施している	保健指導及び受診勧奨判定値が定められておらず、保健指導方法が明確でないことが課題	受診勧奨者に対する医療は実施可能である
	血清クレアチニン	腎機能異常の重症化の進展の早期の評価	・現在は40歳から74歳の男女に実施 ・40歳から74歳で詳細な健診として実施する対象者の選定が課題	採血検査であり、重篤な副作用等は報告されていない	eGFRは家測値と比べてばらつきが大きく、計算式に年齢が加味されていることから、対象集団によっては過大評価する可能性があることが課題 有効性は確立している	エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013によって示されている	これまでも臨床検査として実施しており、特定健康診査としても実施可能である	保健指導及び受診勧奨判定値が定められておらず、保健指導方法が明確でないことが課題	健診項目に導入した場合、受診勧奨者に対する医療は実施可能である
	ヘマトクリット値	貧血の重症化の進展の早期の評価	・現在は40歳から74歳で、貧血の既往歴を有する者又は採血等で貧血が疑われた者のうち、医師が必要と認める者を実施	採血検査であり、重篤な副作用等は報告されていない	精度/有効性とも確立している	人間ドック成績判定及び事後指導に関するガイドラインによって示されている	これまでも特定健康診査として実施している	保健指導及び受診勧奨判定値が定められておらず、保健指導方法が明確でないことが課題	受診勧奨者に対する医療は実施可能である
詳細な健診の項目	血色素量	貧血の重症化の進展の早期の評価	・現在は40歳から74歳で、貧血の既往歴を有する者又は採血等で貧血が疑われた者のうち、医師が必要と認める者を実施	採血検査であり、重篤な副作用等は報告されていない	精度/有効性とも確立している	人間ドック成績判定及び事後指導に関するガイドラインによって示されている	これまでも特定健康診査として実施している	保健指導及び受診勧奨判定値が定められておらず、保健指導方法が明確でないことが課題	受診勧奨者に対する医療は実施可能である
	赤血球数	貧血の重症化の進展の早期の評価	・現在は40歳から74歳で、貧血の既往歴を有する者又は採血等で貧血が疑われた者のうち、医師が必要と認める者を実施	採血検査であり、重篤な副作用等は報告されていない	精度/有効性とも確立している	人間ドック成績判定及び事後指導に関するガイドラインによって示されている	これまでも特定健康診査として実施している	保健指導及び受診勧奨判定値が定められておらず、保健指導方法が明確でないことが課題	受診勧奨者に対する医療は実施可能である
	12誘導心電図	心疾患の重症化の進展の早期の評価	・現在は40歳から74歳で、前年の健診結果等において①血圧高値、②脂質異常、③血圧高値、④肥満の全ての項目について、一定の基準に該当した者のうち、医師が必要と認める者を実施 ・40歳から74歳で詳細な健診として実施する対象者の選定が課題	非侵襲的な臨床検査であり、重篤な副作用等はない 報告されていない	精度/有効性とも確立している(判定は日本循環器管理研究協議会・電話コード2005で確立している)	循環器病予防ハンドブック(社団法人日本循環器管理研究協議会編)によって示されている	これまでも特定健康診査として実施している	保健指導及び受診勧奨判定値が定められておらず、保健指導方法が明確でないことが課題	受診勧奨者に対する医療は実施可能である
眼底検査	眼底検査	眼疾患の重症化の進展の早期の評価	・現在は40歳から74歳で、前年の健診結果等において①血圧高値、②脂質異常、③血圧高値、④肥満の全ての項目について、一定の基準に該当した者のうち、医師が必要と認める者を実施 ・40歳から74歳で詳細な健診として実施する対象者の選定が課題	侵襲的な臨床検査であるが、重篤な副作用等はない 報告されていない	片眼の測定では眼科疾患の多くを見逃している可能性があること、写真撮影は安定した手技の確保が、判定は判定医の経験・技量に左右されることが課題	循環器病予防ハンドブック(社団法人日本循環器管理研究協議会編)によって示されている	これまでも特定健康診査として実施している	保健指導及び受診勧奨判定値が定められておらず、保健指導方法が明確でないことが課題	受診勧奨者に対する医療は実施可能である

※1 特定健康診査で実施される健康項目の検査の目的には、①特定健康診査の最終エンドポイントである虚血性心疾患、脳血管疾患等の危険因子(糖尿病、高血圧症、脂質異常症)の評価
②生活習慣病の重症化の進展の早期の評価 がある

平成28年3月11日	資料3
第4回特定健康診査・特定保健指導の在り方に関する検討会	

健診項目についての論点 (尿腎機能・詳細な健診)

尿腎機能についての論点

＜尿腎機能の測定について＞

- 尿腎機能検査は、糖尿病等の生活習慣病、虚血性心疾患や脳血管疾患等を発症する可能性の高いハイリスク者を抽出しているか。
- 尿腎機能検査は虚血性心疾患や脳血管疾患等の該当者・予備群を減少させるためではなく、腎機能障害の重症化の進展を早期にチェックするためのものかどうか。
- 尿腎機能検査は「基本的な項目」とすべきか、「詳細な健診の項目」とすべきかについてのよ

うに考えるか。

＜尿蛋白の測定について＞

- 尿蛋白は濃縮尿や希釈尿では過大あるいは過小評価の可能性が指摘されていることから、健診項目としてどのように考えるか。

※第3回特定健康診査・特定保健指導の在り方に関する検討会（平成28年2月2日）で、「尿糖は健診項目から廃止することも可能とする」とされた。

＜血清クレアチニンの測定について＞

- 血清クレアチニンは尿蛋白の測定に比べて精度は確立しているか。
- 血清クレアチニンは年齢や体格の影響があるため、eGFR(推算糸球体濾過量)を用いることがあるが、対象集団によっては過大評価する可能性が指摘されており、健診項目として活用するためには、どのような点に留意すべきか。

(参考)健診・保健指導の在り方に関する検討会 中間とりまとめ

(平成24年7月)

(尿腎機能部分を抜粋)

特定健診・保健指導制度の健診項目については、標準プログラムにおいて「知見を集積し、必要に応じて見直しを行う必要がある」とされている。このうち、制度創設時に必須健診項目としての導入が見送られた血清クレアチニン検査の必要性について、有識者から次の点についてヒアリングを行った上で、議論を行った。

- ・ CKD(慢性腎臓病)は心血管イベント発症や生活習慣病の発症・悪化の原因といえるか。
- ・ 生活習慣改善を目的とした保健指導はCKDに対して有効か。
- ・ 尿蛋白のみの測定でなく、血清クレアチニン値を追加測定する必要性はあるのか。
- ・ 血清クレアチニン検査を行うことで、心血管イベント抑制効果、人工透析低減効果、国民医療費抑制効果があるのか

○ 特定健診の健診項目として、血清クレアチニン検査を追加することの必要性については、次のような議論がなされ、検討会としては健診項目に追加すべきとの結論になった。

- ・ CKDのスクリーニングとしては、尿蛋白の方がより重要である。
- ・ CKDの病期(ステージ)の指標となるeGFR(推算糸球体濾過量)は実測値と比べてばらつきが大きく、腎機能に問題がない者を多く拾い過ぎている。
- ・ 心血管疾患のスクリーニング項目として入れるべきである。
- ・ eGFRはあくまでも推算値であり実測値ではないこと、計算式に年齢が加味されていることを踏まえる必要がある。
- ・ eGFRの限界を十分に理解した上で受診者に説明する必要があるため、保健指導で安易に薬物治療を指導すべきではない。
- ・ 保健指導判定値、受診勧奨値については、性、年齢、体格等を加味して検討すべきである。
- ・ 尿蛋白は腎イベントの早期発見の指標にもなるが、eGFRの場合では、糖尿病性腎症の早期には、正常、または高値をとることに問題がある。
- ・ 保健指導が人工透析の減少に直接有効であったというデータはないが、保健指導対象者にeGFRを説明することにより、血糖、血圧のリスクコントロールの意識が高まり、保健指導の動機づけとして有効である。
- ・ CKDの診断が加われば、原因疾患を踏まえた上で栄養指導ができる。
- ・ クレアチニンの標記を小数点以下一位までとする場合に、eGFRの誤差が大きくなるという点、腎機能低下の原因を考慮する必要性、保健指導の方法、クレアチニンと尿蛋白を同時に測定する必要性については議論が必要である。

詳細な健診の項目（血液一般）についての論点

＜血液一般（ヘマトクリット値、血色素量、赤血球量）の測定について＞

- 血液一般検査は虚血性心疾患や脳血管疾患等の該当者・予備群を減少させるためではなく、貧血の重症化の進展を早期にチェックするためのものでよい。
- 血液一般検査は、詳細な健診の項目（※）として実施しているが、必ずしも特定健康診査で実施される健診項目の検査の目的である最終エンドポイントとしての虚血性心疾患、脳血管疾患等の危険因子（糖尿病、高血圧症、脂質異常症）の評価、生活習慣病の重症化の進展の早期の評価を目的とするものではないと考えられるため、健診項目として見直してはどうか。

※詳細な健診の項目は、前年の健診結果等において、①血糖高値、②脂質異常、③血圧高値、④肥満の全ての項目について一定の基準に該当した者のうち医師が必要と認める者を対象に実施

詳細な健診の項目(12誘導心電図)についての論点

<12誘導心電図の測定について>

- 12誘導心電図は虚血性心疾患や脳血管疾患等の該当者・予備群を減少させるためではなく、心疾患の重症化の進展を早期にチェックするためのものではないか。
- 12誘導心電図は詳細な健診の項目(※)として実施しているが、検査で評価可能な疾患(左室肥大、心房細動等)を踏まえて、実施する対象集団をより明確に規定してはどうか。

※詳細な健診の項目は、前年の健診結果等において、①血糖高値、②脂質異常、③血圧高値、④肥満の全ての項目について一定の基準に該当した者のうち医師が必要と認める者を対象に実施

詳細な健診の項目(眼底検査)についての論点

<眼底検査の測定について>

○ 眼底検査は、片眼の測定では眼科疾患の多くを見逃している可能性があること、写真撮影は安定した手技だが、判定は判定医の経験、技量に左右される可能性があることが指摘されているが、どのように対応することが可能か。

- (例)
- ・健診で実施する眼底検査では両眼に対して検査を実施するか
 - ・健診としての判定は眼科医が実施するか
 - ・血圧、代謝系検査等で受診勧奨値以上の者は眼科医へも受診勧奨とするか 等

○ 眼底検査は虚血性心疾患や脳血管疾患等の該当者・予備群を減少させるためではなく、眼疾患の重症化の進展を早期にチェックするためのものでよいか。

○ 眼底検査は、詳細な健診の項目(※)として実施しているが、検査で評価可能な疾患(糖尿病性網膜症、高血圧性網膜症等)の特性を踏まえて、実施する対象集団をより明確に規定してはどうか。

※詳細な健診の項目は、前年の健診結果等において、①血糖高値、②脂質異常、③血圧高値、④肥満の全ての項目について一定の基準に該当した者のうち医師が必要と認める者を対象に実施

(参考)「詳細な健診」項目について

以下の判定基準に該当する者のうち、医師が必要と認める者については、詳細な健診を実施する(基準に該当した者すべてに対して当該健診を実施することは適当ではなく、受診者の性別、年齢等を踏まえ、医師が個別に判断する必要がある)。その際、健診機関の医師は、当該健診を必要と判断した理由を医療保険者へ示すとともに、受診者に説明すること。

なお、他の医療機関において実施された最近の検査結果が明らかで、再度検査を行う必要がないと判断される者、現に糖尿病、高血圧症、脂質異常症、虚血性心疾患、脳血管疾患等の疾患により医療機関において管理されている者については、必ずしも詳細な健診を行う必要はなく、現在の症状等を踏まえ、医師が個別に判断する必要がある。また、健康診査の結果から、直ちに医療機関を受診する必要がある者については、確実な受診勧奨を行い、医療機関において、診療報酬により必要な検査を実施する。

(1) 12誘導心電図

○ 前年の健診結果等において、①血糖高値、②脂質異常、③血圧高値、④肥満の全ての項目について、以下の基準に該当した者

(2) 眼底検査

○ 前年の健診結果等において、①血糖高値、②脂質異常、③血圧高値、④肥満の全ての項目について、以下の基準に該当した者

(3) 貧血検査

○ 貧血の既往歴を有する者又は視診等で貧血が疑われる者

【判定基準】

①血糖高値	a 空腹時血糖	100mg/dl以上	又は	b HbA1c (NGSP)	5.6%以上
②脂質異常	a 中性脂肪	150mg/dl以上	又は	b HDLコレステロール	40mg/dl未満
③血圧高値	a 収縮期血圧	130mmHg以上	又は	b 拡張期血圧	85mmHg以上
④肥満	a 腹囲 男性85cm以上、女性90cm以上	又は	b BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$		

【標準的な健診・保健指導プログラム【改訂版】(平成25年4月 厚生労働省健康局)より抜粋】

「特定健診・保健指導における 健診項目等の見直しに関する研究」

研究代表者 永井 良三 自治医科大学

健診項目等の検討

分科会リーダー

岡村 智教 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学

磯 博康 大阪大学大学院医学系研究科

津下 一代 あいち健康の森健康科学総合センター

苅尾 七臣 自治医科大学内科学講座循環器内科学

三浦 克之 滋賀医科大学医学部公衆衛生学

宮本 恵宏 国立循環器病研究センター予防健診部

石川 鎮清 自治医科大学医学教育センター

施策実効性の検討

分科会リーダー

尾形 裕也 東京大学政策ビジョン研究センター

古井 祐司 東京大学政策ビジョン研究センター

基本項目の考え方(再掲)

高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、喫煙は脳・心血管疾患の発症予測に用いられる基本指標である。

- ◆ 米国、英国、欧州、日本の脳・心血管疾患発症・死亡リスクに共通して用いられているのは、血圧、糖尿病(血糖値)、コレステロール(総コレステロールなど)、喫煙であり、欧米ではHDLコレステロールが含まれる。
- ◆ 国内で開発された脳・心血管疾患発症・死亡リスクもほぼ同様の危険因子を選定している。
- ◆ また、既存の臨床試験で血圧、糖尿病(血糖値)、コレステロールへの治療介入により脳・心血管疾患が予防できることが示されている。また内外のほぼすべてのコホート研究で喫煙は脳・心血管疾患のリスクであることが示され、また禁煙期間に応じて脳・心血管疾患のリスクが低下するという研究報告も多くある。
- ◆ したがって、これらの項目は健診を行う際の基本項目であり、健康日本21の目標にもなっている。
- ◆ これ以外の項目については個々に検証していく。

検証項目各論1(肝機能検査)→前回報告済み

検証項目各論2:腎機能検査

文献レビューの結果

選定条件、①国内のコホート研究、②エンドポイントが脳・心血管疾患、糖尿病、腎機能の低下(透析含む):エンドポイントの質も吟無、③一次予防のセッティング(脳・心血管疾患の既往者や糖尿病患者ではない地域住民または職域集団)とし、該当する研究をレビューした(PubMed)。その結果、101件の論文がヒットした。その結果10件の論文が選定された。またそれ以外に独自にハンドサーチを行いさらに1件を追加しエビデンステーブルを作成した。

検査項目	文献数	検査項目詳細	アウトカム	細目別文献数	アウトカムと有意な関連を認めた文献数
腎機能	11	蛋白尿	→ 腎機能低下・透析	3	3
		蛋白尿・アルブミン尿	脳・心血管疾患	3(2)	3
		CKD・クレアチニン	脳・心血管疾患	7(2)	7

()内は他の文献とテーマが重複している文献の数を示す

蛋白尿は腎機能の低下を予測し、CKD(慢性腎臓病)は脳・心血管疾患の発症・死亡を予測するという文献が多く、日本人一般集団において、腎機能異常が将来のリスクを予測するのは明らかと考えられた。

アブストラクトテーブル

○尿腎機能：尿蛋白、血清クレアチニン

論文	対象	アウトカム	結果
Irie F, et al. 2006	40歳から79歳の住民健診受診者 96,739人 (男性32,904人、女性63,835人)	死亡、死因別死亡	蛋白尿、血清クレアチニン上昇、GFR低下、およびその組合せはCVD死亡、層死亡に有意にリスクとなっていた。
Nagata M, et al. 2013	40歳から89歳の職域及び地域住民	心血管死亡、冠動脈疾患死亡、脳卒中死亡	低eGFRは心血管死亡のリスクになっていた。 尿蛋白ありでもリスクの上昇を認めたが、交互作用は見られなかった。

アブストラクトテーブル

○尿腎機能：尿蛋白

論文	対象	エンドポイント	結果
Iseki K, et al. 1996	18歳以上の住民健診受診者 107,192人(男性51,122人、女性56,070人)	透析導入	検尿によるスクリーニングでは、蛋白尿、血尿、拡張期血圧が透析導入に対して有意にリスクとなっていた。
Iseki K, et al. 2003	20歳以上の住民健診受診者 106,177人(男性50,584人、女性55,593人)	透析導入	検尿によるスクリーニングでは、蛋白尿、血尿が透析導入に対して有意にリスクとなっていた。
Ninomiya T, et al. 2005	40歳以上の一般住民 2,634人(男性1,110人、女性1,524人)	心血管疾患発症、冠動脈疾患発症、脳梗塞発症、脳卒中発症	CKDは心血管疾患のリスク(男性では冠動脈疾患、女性では脳梗塞)。
Konta T, et al. 2013	40歳以上の一般住民 3,445人(男性1,552人、女性1,893人)	総死亡、循環器疾患死亡、循環器疾患以外の死亡	アルブミン尿は総死亡、循環器疾患死亡のリスクとなっていた。

アブストラクトテーブル

○尿腎機能：血清クレアチニン

論文	対象	アウトカム	結果
Ninomiya T, et al. 2005	40歳以上の一般住民 2,634人(男性1,110人、女性1,524人)	心血管疾患発症、冠動脈疾患発症、脳梗塞発症、脳卒中発症	CKDは心血管疾患のリスク(男性では冠動脈疾患、女性では脳梗塞)。
Nakamura K, et al. 2006	全国から無作為抽出された30歳以上の地域住民(循環器疾患の既往と降圧剤服薬者を除く) 7,316人(男性3,047人、女性4,269人)	総死亡、心血管疾患死亡、脳卒中死亡、心臓病死亡	CKDは循環器疾患死亡に対して独立したリスクであった。(Cockcroft-Gault式でも同様に解析しているが、その場合GFR<15でのみ有意となっていた)
Nakayama M, et al. 2007	35歳以上の一般住民 1,977人(男性731人、女性1,246人)	症候性脳卒中発症、総死亡	腎機能低下は症候性脳卒中中の有意なリスクとなっていた。(Cockcroft-Gault式でCrclを計算しており、eGFRは計算していない)
Imai E, et al. 2008	40歳以上の住民健診受診者 120,727人(男性39,510人、女性81,217人)	eGFRの低下	eGFRは平均で年0.36mL/min/1.73m ² 低下する。日本人は外国人に比べてeGFRの低下速度が速い。(健診を初回と10年後に受診した対象者eGFR値より低下速度を推計したもの)
Kokubo Y, et al. 2009	30歳から79歳の地域住民 5,494人(男性2,570人、女性2,924人)	脳卒中発症、心筋梗塞発症	都市部の日本人ではCKDは脳・心血管疾患の危険因子であり、特に高血圧群でリスクが高かった。
Ohsawa M, et al. 2013	18歳以上の一般住民 24,560人(男性8,368人、女性16,192人)	総死亡、心筋梗塞発症、脳卒中発症	CKDは心筋梗塞のリスクになっていた。GFRを計算する際にMDRD法よりCKD-EPI法の法がよかったとされているが、有意となる項目には違いはなかった。

メタボリックシンドロームの有無によってCKDの有病率に差はない

対象集団名	集団特性	調査年度	平均年齢	対象者数	MetS有病率(%)	MetS中のCKD有病率(%)	非MetS中のCKD有病率(%)
男性							
協和町(CIRCS研究)	地域住民	2009-2010	61.1	768	22.5	12.1	11.4
吹田研究	地域住民	2010-2011	64.9	574	33.6	18.7	15.2
鶴岡コホート	地域住民	2012-2013	60.1	2,071	20.3	13.8	11.1
H市	地域住民	2012-2013	64.8	2,628	26.3	20.8	13.3
O市	地域住民	2011	64.5	726	16.5	26.7	18.8
神戸研究	ボランティア	2010-2011	60.9	341	5.6	10.5	11.2
D社	企業	2012	49.5	9,310	22.8	10.6	7.1
T社	企業	2012	49.7	32,907	8.2	8.0	4.9
女性							
協和町(CIRCS研究)	地域住民	2009-2010	60.3	1,102	4.8	15.1	8.7
吹田研究	地域住民	2010-2011	64.1	895	7.6	22.1	11.6
鶴岡コホート	地域住民	2012-2013	61.6	2,259	9.1	15.5	11.5
H市	地域住民	2012-2013	65.2	4,098	9.3	16.7	12.4
O市	地域住民	2011	62.3	1,139	4.7	11.1	14.1
神戸研究	ボランティア	2010-2011	58.0	773	1.2	0	7.3
D社	企業	2012	43.7	479	0.0	0	3.8
T社	企業	2012	48.3	14,985	1.8	8.4	5.1

注)メタボリックシンドロームは日本基準で判定。慢性腎臓病(CKD):推算糸球体濾過量(eGFR)<60mL/min: eGFR=194×(Creatinine-1.094)×(年齢-0.287)(女性:×0.739)にて算出。

厚生労働科学研究補助金 特定健診・保健指導における健診項目等の見直しに関する研究
平成26年度 総括・分担研究報告書(研究代表者:永井良三):疫学グループ総括報告2, p223-230.

随伴する危険因子数が多いとCKD有病率も増加するが危険因子を伴わないCKDも約5～10%程度ある。

対象集団名	集団特性	調査年度	平均年齢 (標準偏差)	対象者数	危険因子の個数			
					0	1	2	3+
					CKD (eGFR<60で定義)の有病率			
男性								
協和町(GIRCS研究)	地域住民	2009-2012	61.2 (9.0)	776	10.6	12.8	10.4	12.1
吹田研究	地域住民	2010-2011	64.9(6.7)	548	8.2	17.8	23.2	28.0
NIPPONDATA2010	地域住民	2010	60.8 (9.3)	822	10.3	5.6	17.3	20.7
鶴岡コホート	地域住民	2012-2013	59.9 (8.7)	1,963	8.6	10.3	12.5	12.7
H市	地域住民	2012-2013	64.4 (8.6)	2,289	7.7	13.3	14.6	17.7
愛知市町村	地域住民	2011	64.5 (8.1)	726	14.0	19.5	23.7	34.3
神戸研究	ボランティア	2010-2011	60.9 (9.0)	341	10.7	12.6	7.5	18.5
D社	企業	2012	49.3 (5.8)	21,548	6.4	7.5	11.1	17.5
T社	企業	2012	49.7 (6.3)	32,857	4.3	6.1	9.7	15.6
JMSコホートⅡ	地域住民	2010-2013	61.6 (8.9)	2,194	4.1	10.1	12.7	16.7
女性								
協和町(GIRCS研究)	地域住民	2009-2012	60.3 (8.2)	1,105	7.4	8.3	12.8	12.7
吹田研究	地域住民	2010-2011	64.2(6.9)	876	8.7	15.6	26.1	23.5
NIPPONDATA2010	地域住民	2010	60.0 (9.3)	1,039	7.3	8.3	10.5	18.4
鶴岡コホート	地域住民	2012-2013	61.5 (8.1)	2,202	8.2	13.0	13.3	15.1
H市	地域住民	2012-2013	65.0 (7.4)	3,840	9.2	13.1	14.8	16.9
愛知市町村	地域住民	2011	62.3 (8.5)	1,139	9.6	15.9	20.5	20.3
神戸研究	ボランティア	2010-2011	58.0 (8.7)	773	7.3	9.4	2.9	0.0
D社	企業	2012	44.7 (4.6)	1,410	4.3	7.5	9.5	13.3
T社	企業	2012	48.0 (5.8)	14,756	5.2	9.0	10.9	16.3
JMSコホートⅡ	地域住民	2010-2013	60.6 (9.3)	2,697	5.7	9.3	13.1	16.7

注)メタボリックシンドロームは日本基準で判定。慢性腎臓病(CKD):推算糸球体濾過量(eGFR)<45mL/min or 60mL/min: eGFR=194×(Creatinine-1.094)×(年齢-0.287) (女性:×0.739)または蛋白尿十以上で定義。危険因子は、血圧高値、高血糖、高TG、低HDL、肥満(ウエスト日本基準以上)の5つをカウント。

平成25-27年度厚生労働科学研究補助金 特定健診・保健指導における健診項目等の見直しに関する研究(研究代表者:永井良三):疫学グループ総合報告(作成中)

CKDの有無で血圧高値と耐糖能異常の有病率に差はない

(男性)

対象集団名	平均年齢	対象者数	CKD有病率		CKD +		CKD -		血圧高値または耐糖能異常の有病率の差 (%)
			%		血圧高値または耐糖能異常の有病率 (%)		血圧高値または耐糖能異常の有病率 (%)		
協和町(CIRCS研究)	61.1	768	11.6		88.8		84.0		4.8
吹田研究	64.9	574	16.4		95.7		92.5		3.2
JMSコホートII	61.6	536	6.9		95.3		88.4		6.9
鶴岡コホート	60.1	2,071	11.6		90.9		83.6		7.3
H市	64.8	2,628	15.3		96.5		89.6		6.9
O市	64.5	726	20.1		80.8		80.3		0.5
神戸研究	60.9	341	11.1		60.5		57.1		3.4
D社	49.5	9,310	7.9		84.6		76.6		8.0
T社	49.7	32,907	5.2		57.9		44.8		13.1

(女性)

対象集団名	平均年齢	対象者数	CKD有病率		CKD +	CKD -		血圧高値または耐糖耐機能異常の有病率の差 (%)
			%			血圧高値または耐糖耐機能異常の有病率 (%)	血圧高値または耐糖耐機能異常の有病率 (%)	
協和町(CIRCS研究)	60.3	1,102	9.0		85.9	71.7	14.2	
吹田研究	64.1	895	12.4		89.2	81.9	7.3	
JMSコホートII	60.6	1,102	6.2		83.9	78.8	5.1	
鶴岡コホート	61.6	2,259	11.9		82.5	74.4	8.1	
H市	65.2	4,098	12.8		95.4	88.4	7.0	
O市	62.3	1,139	14.0		79.9	73.9	6.0	
神戸研究	58.0	773	7.2		58.9	48.9	10.0	
D社	43.7	479	3.8		66.7	37.0	29.7	
T社	48.3	14,985	5.1		41.1	27.8	13.3	

注) 血圧高値: 収縮期血圧 $\geq$ 130mmHg、拡張期血圧 $\geq$ 85mmHg、降圧剤の内服のいずれか、耐糖能異常: 空腹時血糖 $\geq$ 100mg/dL、HbA1c(NGSP) $\geq$ 5.6%、糖尿病薬の内服のいずれか。慢性腎臓病(CKD): 推算糸球体濾過量(eGFR) $<$ 60mL/min: eGFR $=194 \times (\text{Creatinine}-1.094) \times (\text{年齢}-0.287)$ (女性: $\times 0.739$)にて算出。

厚生労働科学研究補助金 特定健診・保健指導における健診項目等の見直しに関する研究
平成26年度 総括・分担研究報告書(研究代表者: 永井良三): 疫学グループ総括報告2, p223-230.

eGFR(<60)でCKDの判定を行った場合、蛋白尿だけの 時と比べて有所見者が10%増加する(地域集団)

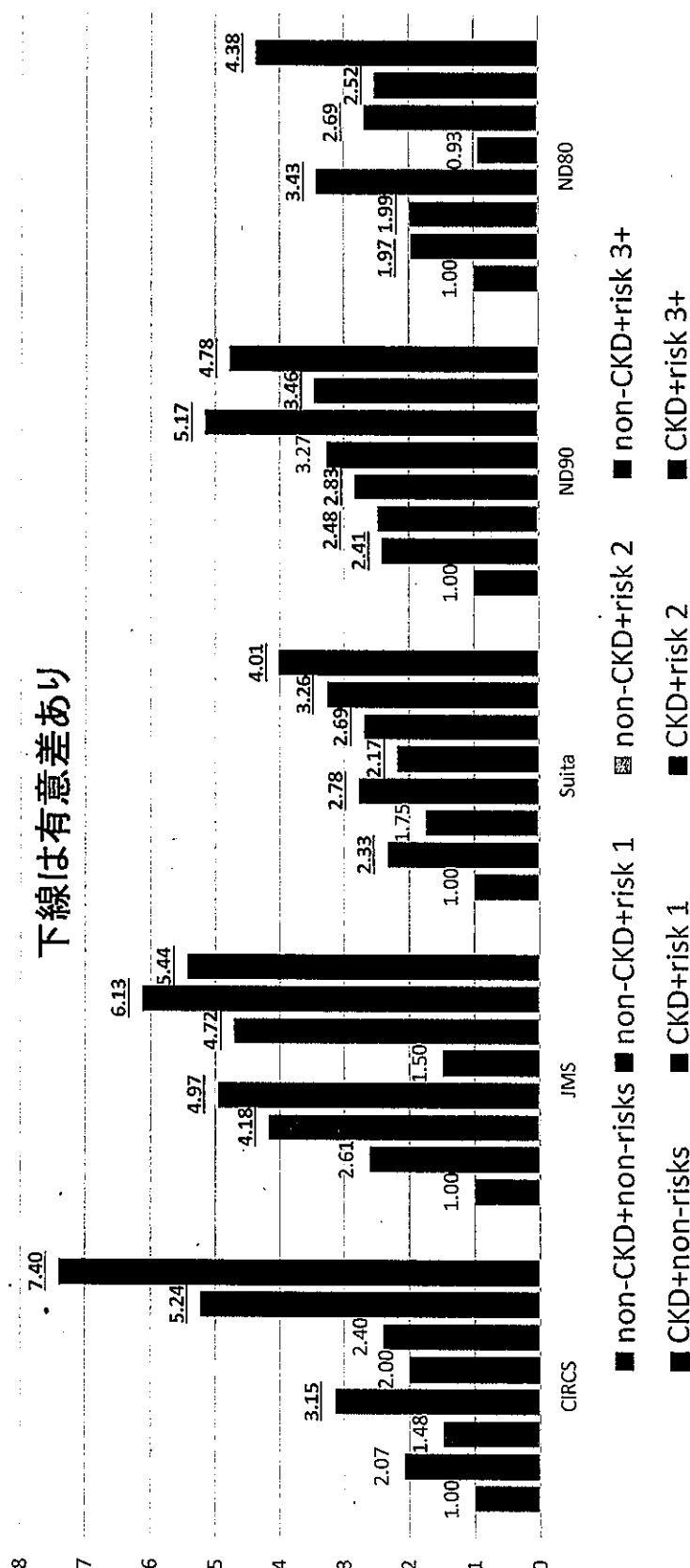
対象集団名	対象者数	CKD+蛋白尿 (%)	蛋白尿 only (%)	CKD only (%)	蛋白尿 (再掲)(%)	CKD(再掲) (%)
協和町(CIRCS研究)	1,870	0.7	1.6	9.4	2.2	10.1
吹田研究	1,469	1.9	3.0	12.0	4.9	13.9
鶴岡コホート	4,330	1.1	2.5	10.7	3.6	11.8
H市	6,726	1.5	5.2	12.2	6.7	13.7

注)慢性腎臓病(CKD):推算糸球体濾過量(eGFR)<60mL/min: eGFR=194×(Creatinine-1.094)×(年齢-0.287)(女性:×0.739)にて算出。蛋白尿は+以上。

厚生労働科学研究補助金 特定健診・保健指導における健診項目等の見直しに関する研究
平成26年度 総括・分担研究報告書(研究代表者:永井良三):疫学グループ総括報告2, p223-230.

他の危険因子の合併個数が多いCKDは脳・心血管疾患の高リスクであるが、合併していない場合のハザード比は有意なリスク上昇を示さない集団もある

図1. 日本人住民コホート集団におけるCKD (eGFR<60) と他の危険因子の個数別にみた脳・心血管疾患の発症・死亡リスク: 男性

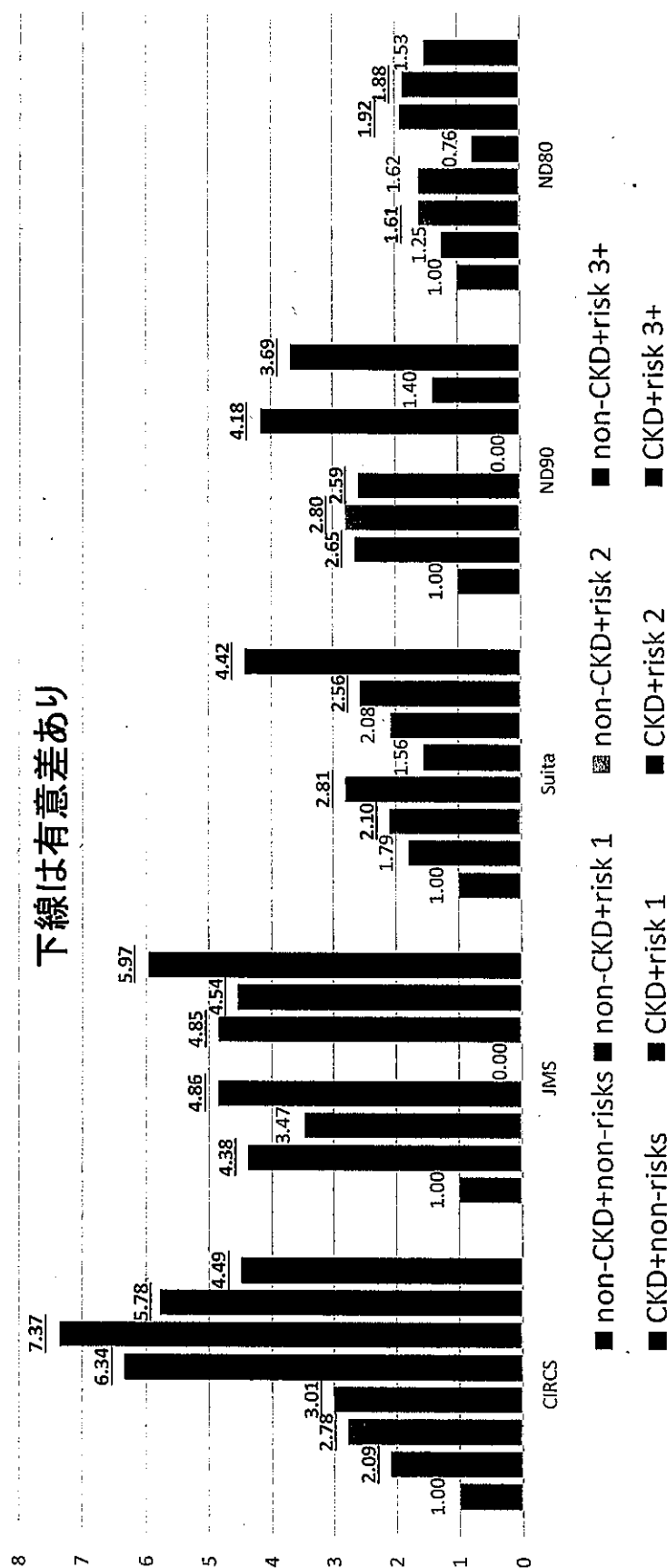


参照群はnon-CKDかつ危険因子0個。
危険因子は、血圧高値 (SBP ≥ 130 mmHg or DBP ≥ 85 mmHg)、高血糖 (空腹時血糖 ≥ 110 mg/dl)、高TG (TG ≥ 150 mg/dl)、低HDL (HDL < 40 mg/dl)、肥満 (ウエスト日本基準以上、ウエストがないコホートはBMI ≥ 25 kg/m²)、高コレステロール血症 (LDLコレステロール ≥ 160 mg/dl)、LDLがないコホートは総コレステロール ≥ 240 mg/dl) の6個からカウントした。下線は有意差あり。年齢、飲酒、喫煙は調整。

平成25-27年度厚生労働科学研究補助金 特定健診・保健指導における健診項目等の見直しに関する研究 (研究代表者: 永井良三): 疫学グループ総合報告 (作成中)

男性と同様だが、他の危険因子を伴わないCKDのハザード比は男性より低い傾向を示した(CIRCS研究を除く; CKD without Risk Factorのイベント数=3例)。

図2. 日本人住民コホート集団におけるCKD (eGFR<60) と他の危険因子の個数別にみた脳・心血管疾患の発症・死亡リスク: 女性



参照群はnon-CKDかつ危険因子0個。
危険因子は、血圧高値 (SBP ≥ 130 mmHg or DBP ≥ 85 mmHg)、高血糖 (空腹時血糖 ≥ 110 mg/dl)、高TG (TG ≥ 150 mg/dl)、低HDL (HDL < 40 mg/dl)、肥満 (ウエスト日本基準以上、ウエストがないコホートはBMI ≥ 25 kg/m²)、高コレステロール血症 (LDLコレステロール ≥ 160 mg/dl)、LDLがないコホートは総コレステロール ≥ 240 mg/dl) の6個からカウントした。下線は有意差あり。年齢、飲酒、喫煙は調整。

平成25-27年度厚生労働科学研究補助金 特定健診・保健指導における健診項目等の見直しに関する研究 (研究代表者: 永井良三): 疫学グループ総合報告 (作成中)

関連学会におけるCKDの取り扱い

1. 日本糖尿病学会

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013

(8. 糖尿病腎症の治療)

早期腎症の発症予防: 厳格な血糖、血圧管理

早期腎症の治療: ACE・ARBによる治療、減塩

顕性腎症: ACE・ARBによる治療、降圧、減塩、タンパク制限食

2. 日本高圧学会

高血圧治療ガイドライン2014

(3. 治療の基本方針)

蛋白尿・アルブミン尿、低いeGFR(<60)、慢性腎臓病、確立された腎疾患は「臓器障害」で高リスク。血圧が140/90以上であれば直ちに降圧薬治療の対象。

3. 日本動脈硬化学会

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012

(13. 慢性腎臓病(CKD))

CKDは高リスク病態であり、LDLコレステロール 120mg/dL未満を含めた包括的リスク管理が推奨される。

検証項目各論：詳細項目と上下肢血圧比(ABI)

文献レビューの結果(選定条件は腎機能等と同様)

- ◆貧血検査(ヘモグロビン)については脳・心血管疾患との関連を示唆するエビデンスがない。
- ◆心電図は様々な所見が脳・心血管疾患を予測していた(最多は心房細動)。
- ◆眼底異常やABI も脳・心血管疾患を予測していたが、ABIについてのエビデンスは少ない。

検査項目	文献数	検査項目詳細	アウトカム	細目別文献数	アウトカムと有意な関連を認めた文献数
貧血検査	0		→ * 注1)		0
心電図	21	ST変化	→	脳・心血管疾患	4(2)
		左室高電位・左室肥大	→	脳・心血管疾患	3(1)
		QT延長	→	脳・心血管疾患	3(1)
		心房細動	→	脳・心血管疾患	4(2)
		期外収縮	→	脳・心血管疾患	2
		心拍数	→	脳・心血管疾患	2
		J点・ブルガダ型	→	脳・心血管疾患	2
		左胸ブロック	→	脳・心血管疾患	1
		Q波	→	脳・心血管疾患	1
		時計回り回転	→	脳・心血管疾患	1
		スコア化	→	脳・心血管疾患	1
眼底検査	8 #		→	脳・心血管疾患	8 #
ABI	2		→	脳・心血管疾患	2

()内は他の文献とテーマが重複している文献の数を示す

注1)脳・心血管疾患や糖尿病、腎機能との関連を示す文献なし。貧血が総死亡や要介護と、多血症が大腸がんに関連するという論文が1件ずつあり

2つのコホート内症例-対照研究を含む

アブストラクトテーブル

○12誘導心電図

論文	対象	アウトカム	結果
Tanizaki Y, et al. 2000	40歳以上の住民 1621人	脳梗塞発症	日本人はラクナ梗塞の発症が最も多く、そのリスク因子として高血圧、ST変化、糖尿病、肥満、喫煙であった。また心原性塞栓の危険因子として心房細動のハザード比は非常に大きかった。
Fujita Y, et al. 2001	40歳から64歳の住民健診受診者 573人(男性573人)	総死亡	心拍数の上昇は総死亡に関連した独立した予後規定因子であることがわかった。
Ohira T, et al. 2003	40歳から69歳の地域住民 10,741人(男性4,205人、女性6,536人)	脳梗塞、脳出血、未分類の脳卒中発症	Minor ST-T変化は中年日本人男性においては脳卒中発症リスクを上昇させる予後規定因子であるが、女性ではこの傾向はない。Major ST-T変化では両性において有意な予後規定因子であることがわかった。
Nakanishi S, et al. 2004	地域住民 3,543人	全死亡、循環器疾患死亡、冠動脈疾患死亡	QTc延長は予後を規定する独立した因子である。
Okamura T, et al. 2004	30歳以上の地域住民 10,546人(男性4,640人、女性5,906人)	全死亡、循環器疾患死亡、冠動脈疾患死亡、脳卒中死亡	安静時心拍数の増加は長期的予後を規定する因子である。
Horibe H, et al. 2005	地域住民 9,638人	全死亡	ミネソタコードでコーディングされた心電図異常所見は長期的予後を規定する独立した因子であることがわかった。
Nakamura K, et al. 2006	30歳以上の地域住民 6,688人(男性2,853人、女性3,835人)	循環器疾患死亡、脳卒中死亡、心臓病死亡	LVHIは収縮期血圧を調整しても循環器疾患死亡を予測しうる。また正常血圧群よりも高血圧群の循環器疾患死亡との関連が強かった。

アブストラクトテーブル

○12誘導心電図

論文	対象	アウトカム	結果
Ohsawa M, et al. 2007	30歳以上の住民健診受診者 9,483人 (男性 4,154人、女性5,329人)	脳卒中死亡、循環器疾患死亡、全死亡	心房細動は脳卒中死亡、循環器疾患死亡、全死亡に関与する危険因子である。
Tsuji H, et al. 2008	地域住民 13,904人	全死亡、循環器疾患死亡	フルガダ型波形の心電図は予後増悪因子ではないことがわかった。
Ishikawa J, et al. 2009	地域住民 10,755人	脳卒中、心筋梗塞発症	CP-LVHとSL-LVHの両者は、交絡因子について補正後も脳梗塞の予後予測因子である。
Higashiyama A, et al. 2009	地域住民 8,254人 (男性3,694人、女性4,645人)	全死亡、循環器疾患死亡、冠動脈疾患死亡、脳卒中死亡	Moderate to severe q波は心血管疾患の既往の内健常者集団において、予後を規定する危険因子であることがわかった。
Horise H, et al. 2010	地域住民 11,158人 (男性4,333人、女性 6,825人)	心臓疾患死亡	男性健常者において、PVCは心臓疾患死亡のリスク因子であるが、女性ではこのような関係性が認められなかった。
Maebuchi D, et al. 2010	地域住民 2,439人 (男性987人、女性1,452人)	冠動脈疾患発症、脳血管疾患発症、循環器疾患発症	男性ではQT延長が、心脳血管疾患の発症のリスク因子となっているが、女性ではこのような関係性が認められなかった。
Rumana N, et al. 2011	地域住民 8,572人	循環器疾患死亡、冠動脈疾患死亡、脳卒中死亡	R波増高の有無に関わらず、ST-T変化は循環器疾患死亡に対する予後不良因子であることがわかった。
Nakamura Y, et al. 2012	地域住民 9,067人	全死亡、循環器疾患死亡、冠動脈疾患死亡、心不全死亡、脳卒中死亡	時計回り回転は予後不良因子、反時計回り回転は予後龍光院市であることを示した。

○12誘導心電図

論文	対象	アウトカム	結果
Hisamatsu T, et al. 2013	一般住民 7,630人	循環器疾患死亡、冠動脈疾患死亡	J点上昇は循環器疾患死亡及び冠動脈死亡に対して独立した予後規定因子である。
Nakamura Y, et al. 2013	地域住民 9,090人 (男性4,000人、女性5,090人)	全死亡、循環器疾患死亡	LBBBは交絡因子について補正後も独立した予後規定因子であることがわかった。
Inohara T, et al. 2013	地域住民 7,692人 (男性3,191人、女性4,501人)	全死亡、循環器疾患死亡	APCIは他の心電図所見を含めた心血管リスクファクターで調整しても全死亡及び循環器疾患死亡を予測しうる。また正常血圧群よりも高血圧群の循環器疾患死亡との関連が強かった。
Inohara T, et al. 2014	地域住民 16,816人 (男性7,173人、女性9,643人)	循環器疾患死亡、冠動脈疾患死亡、心不全死亡、脳卒中死亡	個々の心電図所見は蓄積的に循環器疾患死亡に影響を与えうる。
Ishikawa J, et al. 2014	地域住民 12,490人 (男性4,911人、女性7,579人)	循環器疾患死亡、冠動脈疾患死亡、脳卒中死亡	循環器疾患死亡と脳卒中死亡はバゼット補正のQTc時間が延長する毎に頻度の増加が認められる一方で、心臓突然死の頻度はU型を示した。
Ohsawa M, et al. 2015	地域住民 23,634人 (男性8,086人、女性15,548人)	心血管死、脳梗塞関連死亡、心突然死、総死亡	心房細動がない場合と比べて、心房細動ありの心血管死亡に対する相対リスクは約4倍であった。70歳未満では、脳梗塞関連死亡は14.5倍、70歳以上でも5倍であった。

アブストラクトテーブル

○眼底検査

論文	対象	アウトカム	結果
Shimamoto T, et al. 1989	40歳から69歳の地域住民 2,257人(コホート前期)、2,711人(コホート後期)	脳出血発症、脳梗塞発症	眼底の高血圧性変化は、血圧とは独立した脳出血及び脳梗塞発症の有意の危険因子である。
北村明彦ら. 1990	40歳から69歳の地域住民 2,242人(コホート前期)、2,653人(コホート後期)	脳梗塞発症	眼底異常は、高血圧とともに、脳梗塞発生に最も寄与するリスクファクターのひとつである。
山海知子ら. 1992	40歳から69歳の地域住民 7,452人	脳卒中発症(脳出血、脳梗塞)	穿通枝系脳梗塞では眼底異常のみ比較強い関連を示した。脳出血、皮質枝系脳梗塞では関連はみられなかった。
桂敏樹ら. 1994	30歳から59歳の地域住民 2,112人	死亡(脳血管疾患、心疾患)	脳血管疾患死亡について、眼底所見は有意なリスク要因とならなかった。しかし眼底所見が心疾患死亡のリスク要因となることが示された。
佐野琢也ら. 1994	70歳から75歳の地域住民 241人(男性96人、女性145人)	脳卒中発症	眼底所見(細動脈拡張、動脈血柱反射増強、動脈交叉現象、網膜出血)と脳卒中発症との関連性が示唆された。
鈴木賢二. 1996	30歳以上の企業経営者と従業員 34,895人	動脈硬化性疾患発症(狭心症、心筋梗塞、TIA、RIND、脳梗塞、脳出血)	眼底、心電図異常の相対危険率は正常に対して高く、高血圧や総コレステロール等の異常所見の合併により相加相乗的にリスクが増加した。
Nakayama T, et al. 1997	40歳から79歳の地域住民 87,890人(男性29,917人、女性57,973人)	脳卒中死亡、心臓病死亡	眼底所見の異常は、血圧などの従来のリスクファクターとは独立したリスクファクターであることが明らかとなった。
Sairenchi T, et al. 2011	30歳から79歳の地域住民 5,494人(男性2,570人、女性2,924人)	脳卒中発症、心筋梗塞発症	軽症の高血圧性網膜症は、性別、高血圧の有無によらず循環器疾患死亡の独立したリスクファクターである。

詳細項目の補足(1)

心房細動

文献数も多く、レビューしたいいくつかのコホート研究では、ハイリスクで予後に大きな影響を与えるという理由で解析から除外されている場合もあった。本邦一般集団での持続性心房細動の有病率は、50歳を超えると1~2%、70歳代前半では2~4%である^{1,2}。適切な抗凝固療法で60%リスクが低下するというメタアナリシスがある³。

- 1) Inoue H, et al. Int J Cardiol 2009; 137: 102-7.
- 2) Ohsawa M, et al. J Epidemiol 2005; 15: 194-6.
- 3) Hart RG, et al. Ann Intern Med 2007; 146: 857-67.

貧血

ヘマトクリットに関しては脳・心血管疾患と関連するというエビデンスはあるが^{4,5}、検査室を持たない施設での健診では赤血球数と同様、検査として使えないためヘモグロビンに着目したためレビューから外した。

- 4) Kiyohara Y, et al. Stroke 17; 687-692, 1986.
- 5) Gotoh S, et al. Atherosclerosis; 242: 199-204, 2015.

ABI(Ankle Brachial Pressure Index)

非侵襲性であり新たな臓器障害のスクリーニング手段となり得るが、一般集団でのエビデンスは少ない。

詳細項目の補足(2)

老人保健法基本健診(1983～2007)における心電図と眼底検査位置づけ

◆高血圧の重症度評価としての検査。

血圧が高い人にのみ心電図と眼底検査を実施

第 I 期(1986年まで):

一般診査: 血圧、検尿 / 精密診査: 心電図、眼底、貧血検査
臓器障害の判定(心電図→左室肥大、眼底検査→細動脈硬化)。

→文献レビューにおける心電図 L-high-RやST-T、眼底所見については、高血圧の臓器障害のリスクを評価していると考えられるため、脳・心血管疾患のリスク上昇は当然である。高血圧治療ガイドライン2014では、左室肥大(心電図)、眼底(高血圧性網膜症)は臓器障害で高リスクとされており、血圧が140/90以上であれば直ちに降圧薬治療とになっている。

平成28年3月11日

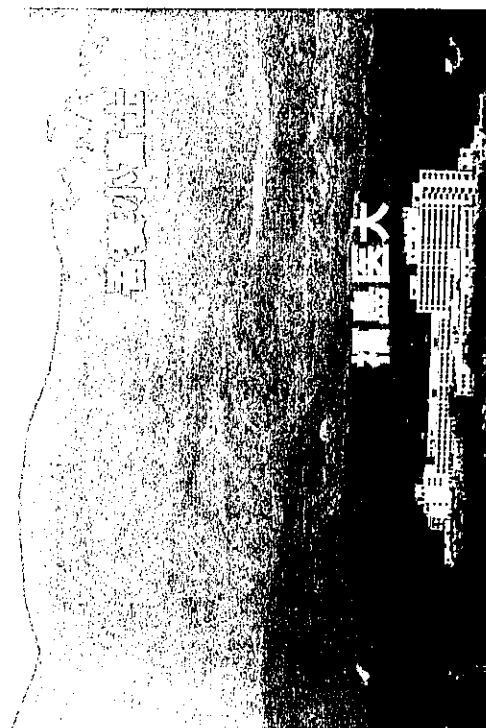
資料5

第4回特定健康診査・特定保健指導の在り方に関する後討会

特定健診における慢性腎臓病(CKD)関連検査項目 (尿蛋白、血清Cr値)測定の意味 ～日本における公的研究成果を踏まえて～

2016年3月11日 @厚労省

福島労災病院院長、福島県立医科大学特任教授
渡辺 毅



特定健診とCKDに関する公的研究事業

平成20～22年度 厚労省 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
今後の特定健康診査・保健指導における慢性腎臓病(CKD)の位置付けに関する検討 (研究代表者：渡辺 毅)

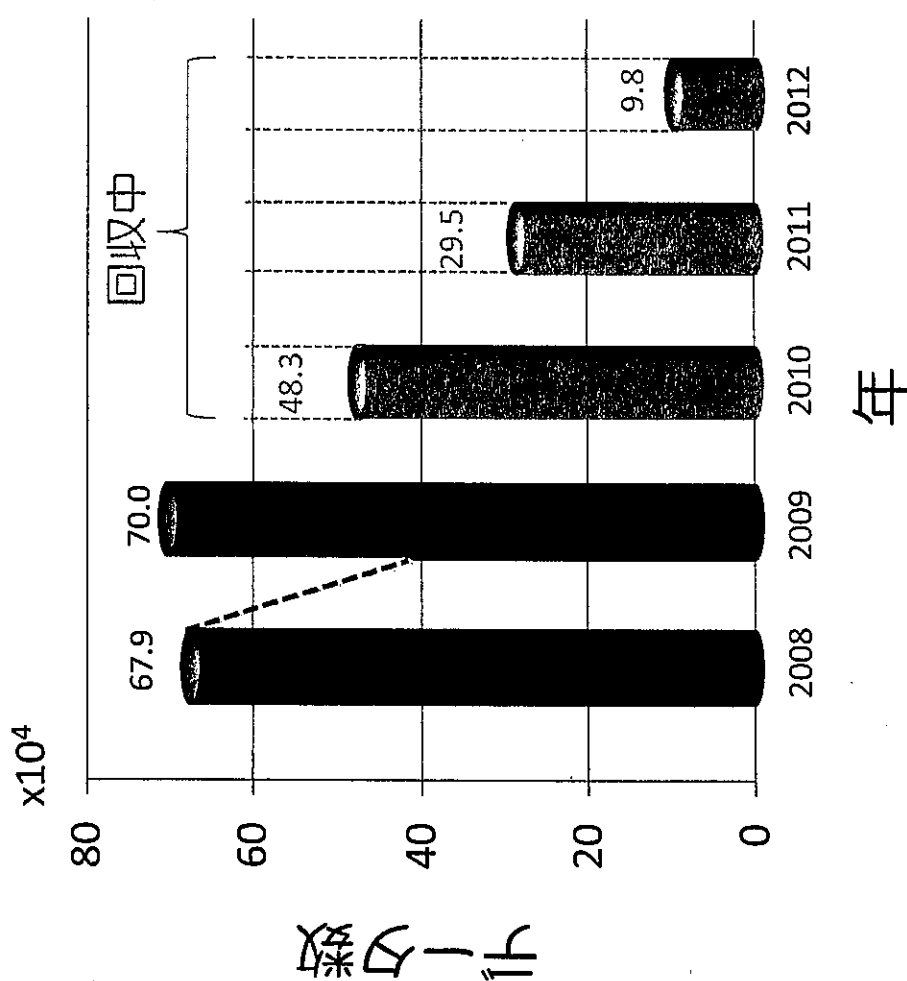
平成22～24年度 厚労省 腎疾患対策研究事業
CKD進展予防のための特定健診と特定保健指導のあり方に関する研究
(研究代表者：木村健二郎)

平成24～26年度 厚労省 腎疾患実用化研究事業
特定健康診査による個人リスク評価に基づく、保健指導と連結した効果的な慢性腎臓病(CKD)地域連携システムの制度設計 (研究代表者：渡辺 毅)

平成27～29年度 AMED 腎疾患対策実用化研究事業
慢性腎臓病(CKD)進行例の実態把握と透析導入回避のための有効な指針の作成に関する研究 (研究代表者： 山縣邦弘)：CKD疫学調査分科会

平成27～29年度 公益財団法人 日本腎臓財団助成研究
CKD発症進展予防のための特定健診データベース解析に基づく包括的地域保健医療連携システムの確立 (研究代表者： 旭 浩一)

平成24～26年度 厚労省 腎疾患実用化研究事業 データ収集状況(2008年～)



- 約60% の受診者が翌年連続して受診。
→個人突合により個人の経年的観察が可能
- 縦データで約225万件 (2013年11月現在)、最長4年間の観察
が可能な標準解析ファイルを作成

新しい生活習慣病関連因子とCKD発症・進展との関連を検証

- **蛋白尿と腎機能(eGFR)別の危険因子像** (Iseki K et al. *Clin Exp Nephrol* 16: 244-249, 2012)
- **腎疾患病歴のハイリスク抽出での有用性** (Ichikawa K et al. *Clin Exp Nephrol* 15:841-847, 2011)
- **高血圧前症 (prehypertension) とCKD** (Yano Y et al. *Kidney Int* 81: 293-299, 2012)
- **前糖尿病状態 (prediabetes) と蛋白尿** (Sato Y et al. *Nephrol Dial Transplant* 27: 3862-3868, 2012)
- **脈圧と蛋白尿** (Yano Y et al. *Diabetes Care* 35: 1310-1315, 2012)
- **10年間の体重増加とCKD** (Wakasugi M et al. *Clin Exp Nephrol* 16: 259-268, 2012)
- **一般住民CKDの血圧管理の実態** (Konta T et al. *Am J Hypertens* 25: 342-347, 2012)
- **BMIと蛋白尿** (Sato Y et al. *Clin Exp Nephrol* 18: 75-86, 2014)
- **γ-glutamyltransferaseと蛋白尿** (Ishigami T et al. *Clin Exp Nephrol* 18: 899-891, 2014)
- **TG/HDL-C比とCKD** (Tsuruya K et al. *Atherosclerosis* 233: 260-267, 2014)
- **低尿酸血症と腎機能低下** (Wakasugi M et al. *Am J Nephrol* 41: 138-146, 2015)
- **5つの健康習慣 (禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事)と回復性睡眠** (Wakasugi M, Narita I et al. *PLoS One* 9: e108718, 2014)
- **食習慣と蛋白尿** (Kanno M et al. In preparation)
- **肥満度別の運動習慣の蛋白尿の頻** (Nagasawa Y et al. *J.Ather.Thromb.* 2015 [Epub ahead of print])
- **CKD有病率の地域差と生活習慣病診療実態** (安田ら,第57回日本腎臓学会学術総会)
- **血清Cr値未測定でのCKD見逃し率推定** (Uchida D et al. *Clin Exp Nephrol* 19: 474-480, 2015)

諸因子の腎・心血管・死亡アウトカムの予知能力の検証が目的

- ・ **高血圧前症 (prehypertension) から高血圧症への進展とCKD発症リスク**
(Yano Y, Fujimoto S et al. *J Hypertens* 32: 2371-2377, 2014)
- ・ **血圧レベル、蛋白尿の腎機能変化への影響** (Hirayama A et al. *Am J Hypertens* 28: 1150-1156, 2015)
- ・ **健診間の血圧変動とCKD, DMの新規発症リスク**
(Yano Y et al. *Hypertension*, 66: 30-36, 2015)
- ・ **血清尿酸値と腎機能変化**
(Kamei K T et al. *Nephrol Dial Transplant* 29: 2286-2292, 2014)
- ・ **低尿酸と腎機能低下**
(Wakasugi M et al. *Am J Nephrol* 41: 138-146, 2015)
- ・ **TG/HDL-C比とCKD新規発症**
(Tsuruya K et al. *Am J Kid Dis* 66: 972-983, 2015)
- ・ **肥満、非肥満におけるeGFRの心血管イベント発症予測における意義**
(Sato Y et al. *Clin Exp Nephrol* 18: 75-86, 2014)
- ・ **eGFR年間低下率とCVD新規発症**
(Nagai K et al. *Nephrology* 19: 574-580, 2014)
- ・ **日本人GFR推算式とCKD-EPI式によるeGFRのCVD新規発症予測能**
(Terawaki H et al. *Clin Exp Nephrol* 9: 387-394, 2015)
- ・ **動脈硬化危険因子のガイドライン順守率の年次変化**
(Hasegawa K et al. *J Atheroscler Thromb*. in press, 2016)

医療経済解析論文

- ・ **検尿、Cr検査の寿命延長に対する費用対効果**
(Kondo M et al. *Clin Exp Nephrol* 16: 279-291, 2012)
- ・ **特定健康診査によるCKD早期発見・早期治療の財源影響**
(Kondo M et al. *Clin Exp Nephrol* 2014 Feb 11 [Epub ahead of print])
- ・ **蛋白尿と腎機能(eGFR)の医療費への影響**
(Iseki K et al. *Clin Exp Nephrol* 17: 372-378, 2013)

英製健康飲取者のアウトカム

調査票／調査年	ファイル		データ件数
	名称	総バイト数	
死亡票			
平成20年	h20shibo.txt	193,183,737	1,116,669
平成21年	h21shibo.txt	193,207,438	1,116,806
平成22年	h22shibo.txt	202,894,227	1,172,799
平成23年	h23shibo.txt	212,122,393	1,226,141

[illegible][illegible]

多一供製省務圖

自治体、保険者より受診者の死亡情報を追加入手

市町村名, 性別, 生年月日, 死亡年月日から突合が可能となった

人口動態調査死亡個票データ(2008.4.1-2012.12.31)と特定健診データの突合

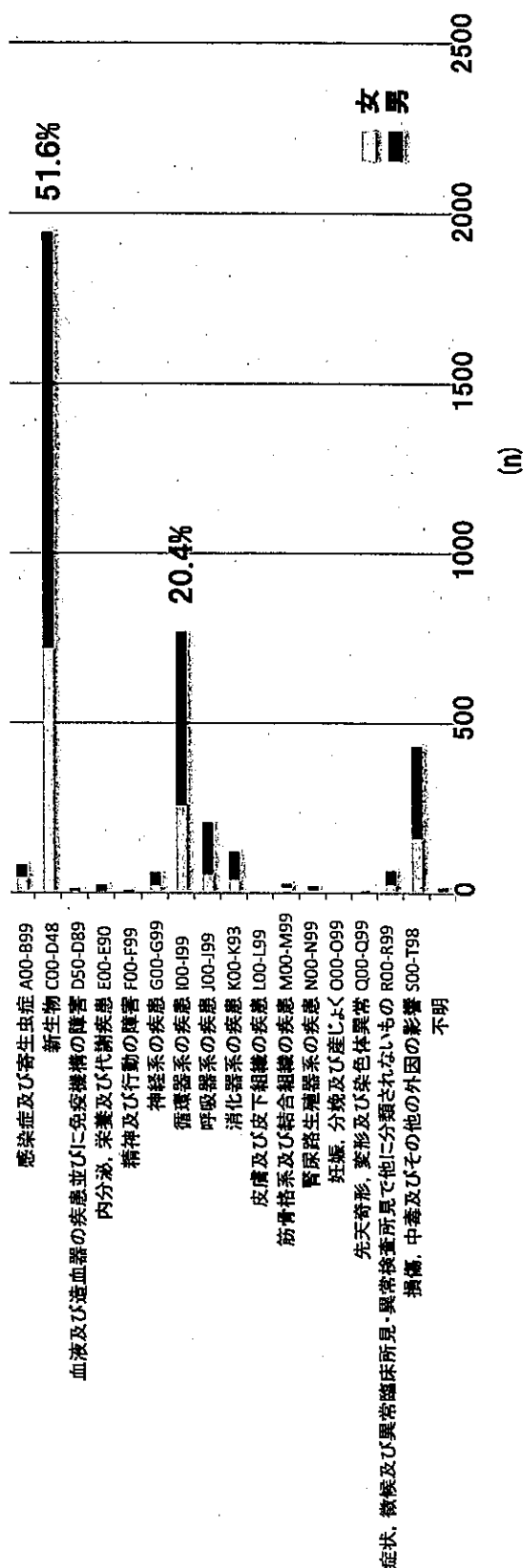
2008年度特定健診受診者数
(協力保険者(市町村)の所属府県別)

府県名(協力市町村数)	女性	男性	総計
福島(2)	16,211	10,632	26,843
茨城(9)	23,905	16,063	39,968
大阪(1)	9,989	5,778	15,767
福岡(29)	66,812	42,271	109,083
宮崎(8)	20,570	13,731	34,301
沖縄(39)	38,022	31,313	69,335
総計	175,509	119,788	295,297

2008.4.1~2012.12.31の
死亡者数(府県別)

府県名	女性	男性	総計
福島	133	292	425
茨城	177	337	514
大阪	128	183	311
福岡	464	783	1,247
宮崎	167	249	416
沖縄	270	581	851
総計	1,339	2,425	3,764

死因(ICD10疾病分類(大分類)別)



健診で実施すべき検査と医療で実施すべき検査について

- 特定健診でCKDのスクリーニングと重症度判定による保健指導/受診勧奨の適応判定に尿蛋白と血清クレアチニン(S_{cr})検査に基づく推定糸球体濾過量(eGFR)の両者が必須である。
- 標準的な健診・保健指導プログラム【改訂版】では、尿蛋白(-)で、かつeGFR $50 \sim 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ の者は生活習慣の改善について情報提供を行うこととされており、重症度判定を踏まえて情報提供を含めた保健指導対象者の選定を行うためには S_{cr} 検査が必要である。
- 受診勧奨後は尿蛋白(アルブミン)定量、 S_{cr} (eGFR)の再検と、必要に応じて精密な腎機能検査と尿検査と同時に病因検索のための諸検査を実施し、腎専門医への紹介後は腎生検などの特殊検査が検討される。

特定健診における腎機能 (eGFR) と蛋白尿程度別のCKD頻度

平成21～23年厚生労働省科研費補助研究(遡辺班):全国の特定健診コホート群のデータ(N=332,174)の解析

蛋白尿(試験紙法)

		A1			A2	A3	
		-	+-	1+	2+over	ALL	
G1	optimal	90-	15.70%	1.30%	0.55%	17.74%	
G2	mild	60-89	59.40%	5.27%	2.28%	67.76%	
G3a	mild-moderate	45-59	10.63%	1.18%		12.94%	
G3b	mild-moderate	30-44				1.29%	
G4	severe	15-29				0.20%	
G5	kidney failure	<15				0.07%	
	All		86.64%	7.92%	3.75%	1.70%	100.00%

eGFR, ml/min/1.73m²

蛋白尿陰性・疑陽性
12.78%

CKD合計
18.33%

CKDのステージ別・年齢別の蛋白尿罹患率

尿蛋白検査のみではCKDの70%以上を見逃す可能性
特に高齢者CKDの発見には血清クレアチニンの測定が重要

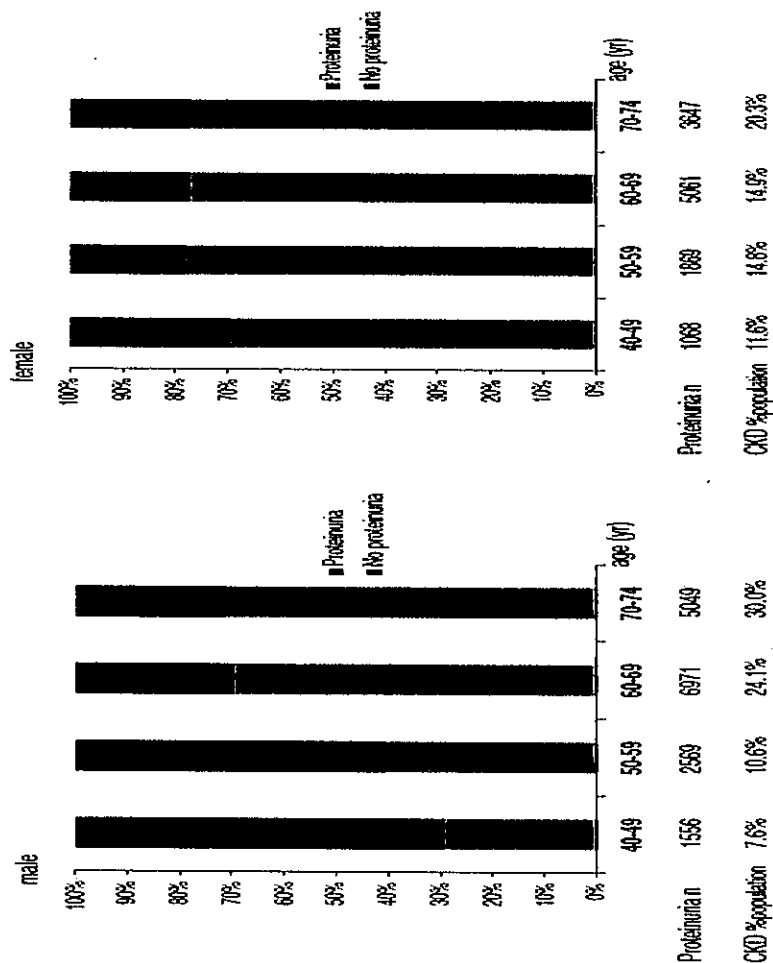
CKDステージ別

Table 2 Distribution of GFR category and proteinuria in subjects with CKD

CKD	Proteinuria	Total
	Negative or trace 1+ or more	
GFR category, n (%)		
G1	- 4,164 (100)	4,164
G2	- 15,489 (100)	15,489
G3a	63,279 (91.8) 5,627 (8.17)	68,906
G3b	5,637 (77.0) 1,683 (23.0)	7,320
G4	404 (40.6) 592 (59.4)	996
G5	186 (44.2) 235 (55.8)	421
G3a-G5	69,506 (89.5) 8,137 (10.5)	77,643
Total	69,506 (71.4) 27,790 (28.6)	97,296

CKD chronic kidney disease

年齢別



Uchida D et al. Clin Exp Nephrol 19: 474-480, 2015

尿蛋白と推定糸球体濾過量Scrを用いた保健指導/受診勧奨判定値（案）について

標準的な健診・保健指導
プログラム

【改訂版】

尿蛋白及び血清クレアチニンに関するフィードバック文例集

※血清クレアチニンを測定している場合に使用してください。

【健診判定と対応の分類】

健診判定 (eGFRの単位: ml/min/1.73m ²)		尿蛋白(一)	尿蛋白(±)	尿蛋白(+)	尿蛋白(+)以上
異常 ↑	eGFR<50	①腎臓病を 受診して 尿の再検査を			
	50≤eGFR<60	②腎臓病を 受診して 尿の再検査を			
	60≤eGFR	④今後も継続して 健診受診を			
正常 ↓					

「CKD」(慢性腎臓病)とは?

尿蛋白陽性または腎機能低下(糸球体濾過量<60 ml/min/1.73m²未満)が3ヶ月以上続く場合等を指します。

腎臓の働き(糸球体濾過量、GFR)はどのように評価するのでしょうか?

血清クレアチニンと年齢および性別から推定糸球体濾過量(eGFR)を計算します。

正常はおおよそ100 ml/min/1.73m²です。

CKD対策でのかかりつけ医と腎専門医の医療連携

表 17 腎臓専門医への紹介基準

原疾患	尿蛋白区分	A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)	正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
		30未満	30～299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他	尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
		0.15未満	0.15～0.49	0.50以上
		正常または 高値	*1	紹介
		正常または 軽度低下	*1	紹介
GFR区分 (mL/分/1.73m ²)	G1	正常または 高値		
	G2	正常または 軽度低下		
	G3a	軽度～ 中等度低下	50～59 40～49	紹介
	G3b	中等度～ 高度低下	30～44 30～39	紹介
	G4	高度低下	15～29	紹介
	G5	末期腎不全	<15	紹介

3か月以内に30%以上の腎機能の悪化を認める場合は腎専門医へ速やかに紹介すること

*1: 血尿と蛋白尿の同時陽性の場合には紹介

*2: 尿所見正常の場合、腎臓専門医への紹介は、安定した70歳以上の患者ではeGFR40mL/分/1.73m²としてもよい

(日本腎臓学会編 CKD診療ガイド2012より) ¹²

CKD対策での医療連携における腎専門医受診頻度

腎臓専門医への受診間隔（月）（かかりつけ医へは随時）

原疾患	尿蛋白区分	A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)	正常	微量アルブミン尿 30～299	顕性アルブミン尿 300以上
		30未満		
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他	尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
		0.15未満	0.15～0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分/1.73m ²)	G1 正常または 高値	>90	≤6	≤3
	G2 正常または 軽度低下	60～89	≤6	≤3
	G3a 軽度～ 中等度低下	45～59	≤6	≤3
	G3b 中等度～ 高度低下	30～44	≤3	≤3
	G4 高度低下	15～29	≤3	1
	G5 末期腎不全	<15	1	1

(KDIGO CKD guideline 2012を日本人用に改変)

(日本腎臓学会編 CKD診療ガイド2012より) ¹³

尿蛋白及び S_{cr} 検査が対象とする疾患について

- 尿蛋白は糸球体疾患のマーカーであり、 S_{cr} (eGFR)は腎機能(糸球体濾過量)のマーカーである。
- 尿蛋白と S_{cr} に基づくeGFRは末期腎不全及び心血管イベントの発症予知因子である。
- 糸球体疾患である各種腎炎、糖尿病性腎症などは尿蛋白(アルブミン)が早期マーカーであるが、糖尿病性腎症でも蛋白尿陰性でeGFRが低下する例があり、糖尿病腎症病期分類が2013年改変された。
- 血管性/間質性腎疾患である腎硬化症、虚血性腎症、薬剤性腎障害、多発性嚢胞腎、急速進行性腎炎(血管炎)などは尿蛋白陰性で腎機能が低下するのでeGFRが診断マーカーである。

原疾患別の慢性腎臓病（CKD）の特徴

○慢性腎臓病（CKD）

- ・(1) 病理、画像診断、血液・尿異常で腎障害の存在（特に、アルブミン（蛋白）尿）、
- (2) GFR低下（60 ml/min/1.73m²）のいずれかまたは両方が、3カ月間以上持続する病態
- ・日本のCKDの有病者数は1330万人と推定

○原疾患別の透析導入患者の特徴（透析新規導入患者数は平成24年は36,377人/年）

1. 糖尿病性腎症（新規導入患者15,809人（43.5%）、維持透析患者数は11.8万人）
 - ・高血糖による糸球体細小血管障害が主で、糸球体硬化が主病変
 - ・アルブミン尿が早期診断マーカーと考えられてきたが、陰性でもGFR低下例がある。
 - ・eGFRが正常でも大量の蛋白尿（ネフローゼ症候群）を呈することがある
 - ・蛋白尿陽性例は、腎、心血管及び生命予後が悪い
2. 慢性糸球体腎炎（新規導入患者6,466人（17.8%）、維持透析患者数は9.8万人）
 - ・IgA腎症、膜性腎症、膜性増殖性腎炎などの糸球体原発の各種腎炎の総称
 - ・早期診断には尿検査（血尿、蛋白尿、沈査など）が有効
 - ・早期なら免疫抑制療法（ステロイドや免疫抑制剤）が有効で、導入数は減少傾向
3. 腎硬化症（新規導入患者5,151人（14.2%）、維持透析患者数は2.8万人）
 - ・腎髄質の細小動脈硬化による虚血からネフロンの破壊と腎間質線維化が起こる
 - ・蛋白尿が陰性（軽度）で、緩徐にGFRが低下する例が多い
 - ・高血圧が原因と考えられ、高齢化によって増加傾向

尿蛋白及び S_{Cr} 検査が対象とする疾患について

付表：糖尿病性腎症病期分類（改訂）とCKD重症度分類との関係

糖尿病性腎症(糸球体疾患)病期分類に、尿中アルブミン(蛋白)値とeGFRが必要

アルブミン尿区分	A1	A2	A3
尿アルブミン定量 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr) (尿蛋白定量) (尿蛋白/Cr比) (g/gCr)	正常アルブミン尿 30未満	微量アルブミン尿 30-299	顕性アルブミン尿 300以上 (もしくは高度蛋白尿) (0.50以上)
GFR区分 (mL/分 /1.73m ²)	第1期 (腎症前期)	第2期 (早期腎症期)	第3期 (顕性腎症期)
≥90	→	→	→
60~89	→	→	→
45~59	→	→	→
30~44	→	→	→
15~29	→	→	→
<15 (透析療法中)	→	→	→

旧・糖尿病腎症
病期分類

新・糖尿病腎症
病期分類

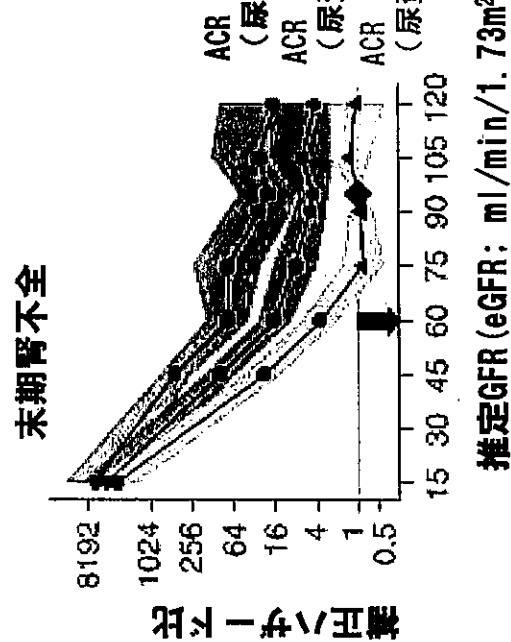
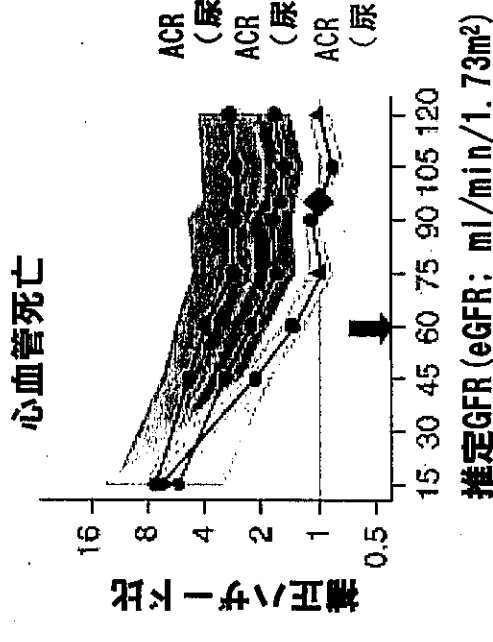
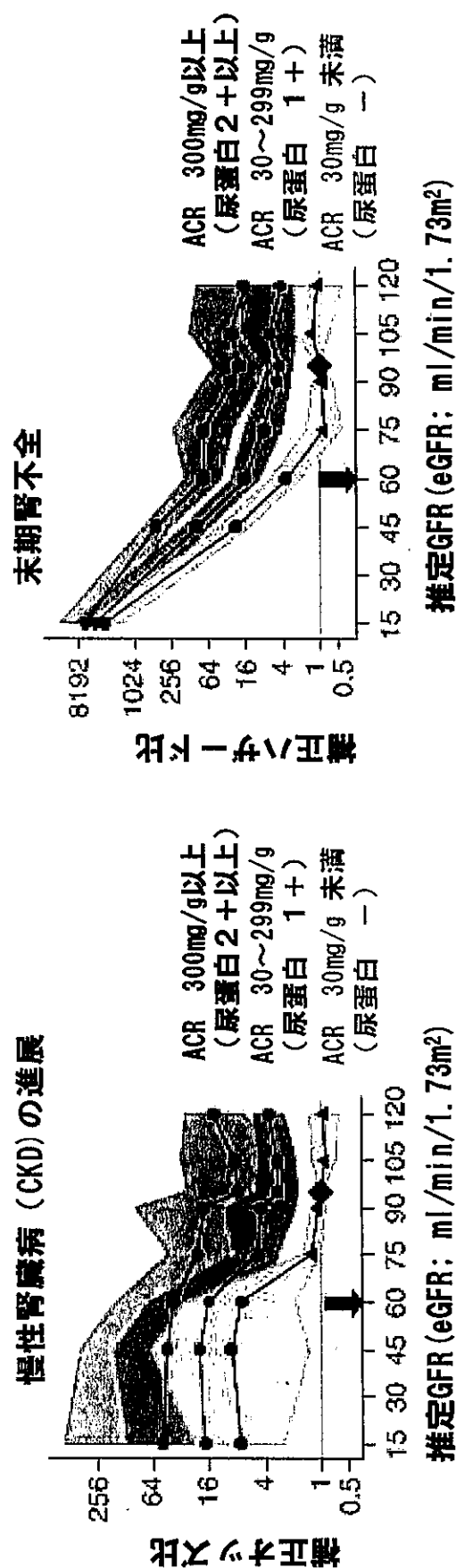
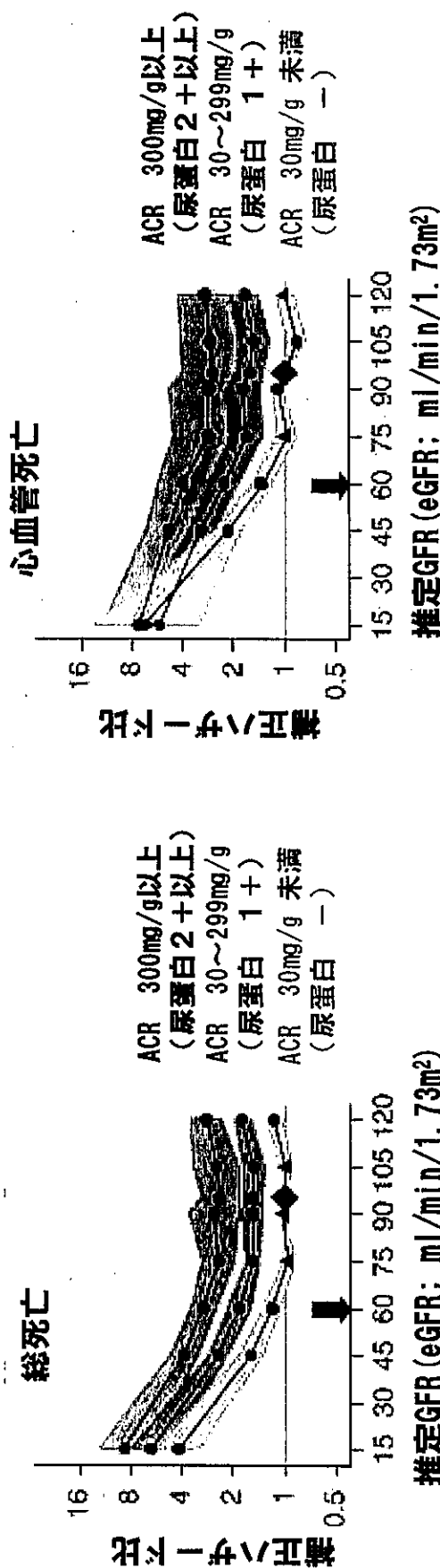
(2013年12月 糖尿病性腎症合同委員会)

尿蛋白検査の精度について

- 尿蛋白は全てのキットが、(1+)がアルブミン30mg/dl相当となるよう標準化されている。
- 健診においては、尿蛋白(1+)以上は異常アルブミン尿と一致するためCKDのスクリーニングは使用可能で、末期腎不全と心血管イベント発症の予知のエビデンスが多数あり、医療経済的な財政削減効果も示されている。一方、尿蛋白(-)でも30%程度は異常アルブミン尿が存在し、感度における欠点がある。
- 医療現場では、尿の希釈・濃縮(飲水状態)によって尿蛋白濃度は変化するため、尿蛋白定性検査のみでは尿蛋白(アルブミン)の1日排泄量の把握には問題があるので、尿蛋白(アルブミン)定量値を尿Cr値での補正值(mg/g・Cr)をマーカーとする。

アルブミン尿の程度による腎機能 (eGFR) 別のイベント発症率

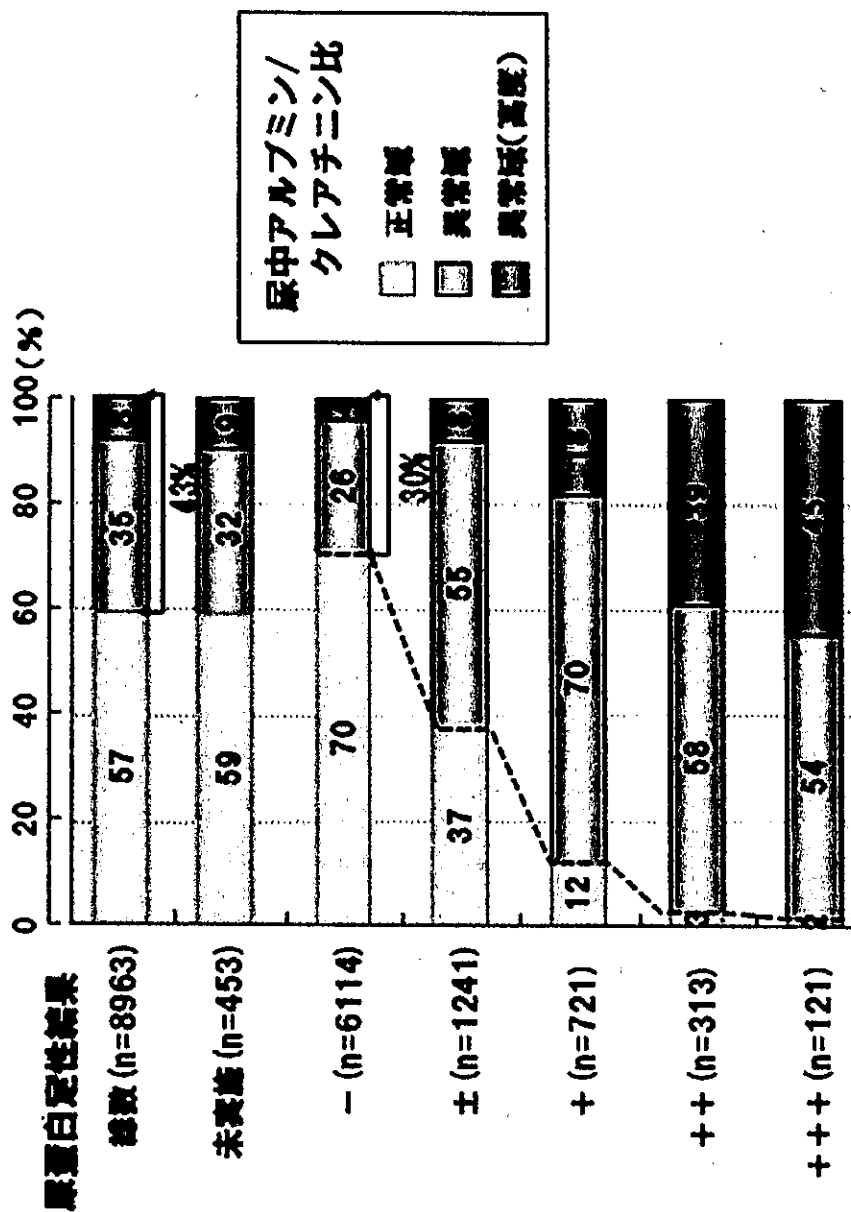
～全世界45コホート1,555,332人のメタ解析による補正ハザード比～



ACR: 尿中アルブミン/クレアチニン比

尿蛋白検査の精度について

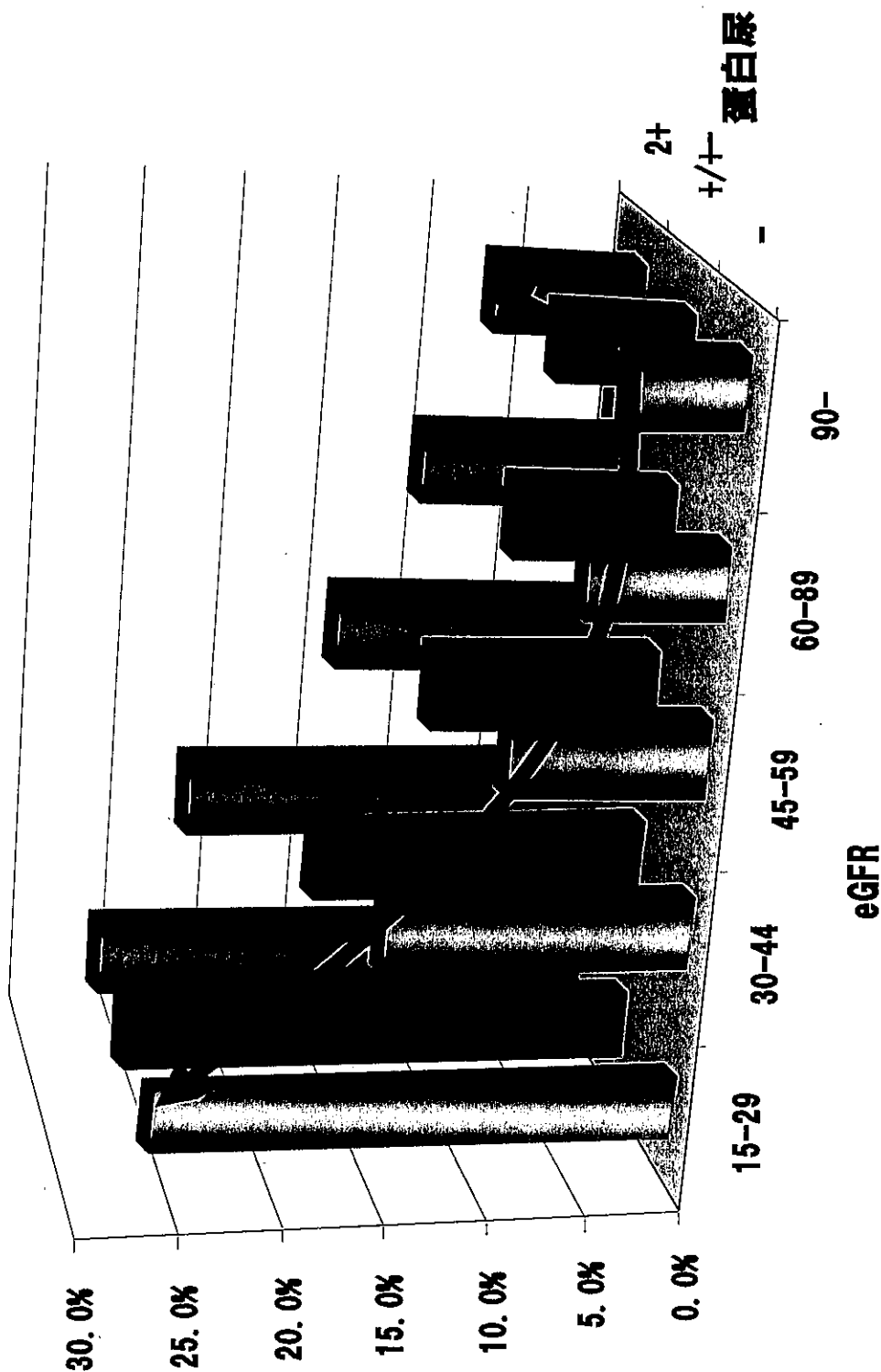
尿中アルブミン/クレアチニン比定性検査と AVA-E
尿蛋白定性検査結果の関係(高血圧患者での検討)



(Tani Y et al. Clin. Nephrol. 84 (11), 270-273, 2015より)

心血管イベント既往への蛋白尿と腎機能低下の影響

～腎機能低下、蛋白尿は独立の心血管危険因子～



平成21～23年厚生省科研費補助研究(渡辺班)による全国の特定健診コホート群のデータ
(N=332,174)の解析結果 Iseki K et al. Clin Exp Nephrol 16: 244-249, 2012

2008年特定健診受診者の蛋白尿と年間死亡率（～2011年）の関係 ～沖縄と福島市の比較～

沖縄

	生存者	死亡者	合計
女性	37861	194	38055
男性	30948	459	31407
合計	68809	653	69462

福島市

	生存者	死亡者	合計
女性	10505	62	10567
男性	6822	159	6981
合計	17327	221	17548

尿蛋白 (定性)	生存者	死亡者	合計	年間 死亡率
—	56956	460	57416	0.80
±	6800	85	6885	1.23
+	2985	51	3036	1.68
++	1247	33	1280	2.58
+++	476	14	490	2.86
未測定	345	10	355	
合計	68809	653	69462	

尿蛋白 (定性)	生存者	死亡者	合計	年間 死亡率
—	15757	177	15934	1.11
±	876	17	893	1.90
+	492	13	505	2.57
++	172	11	183	6.01
+++	29	3	32	9.38
未測定	1		1	
合計	17327	221	17548	

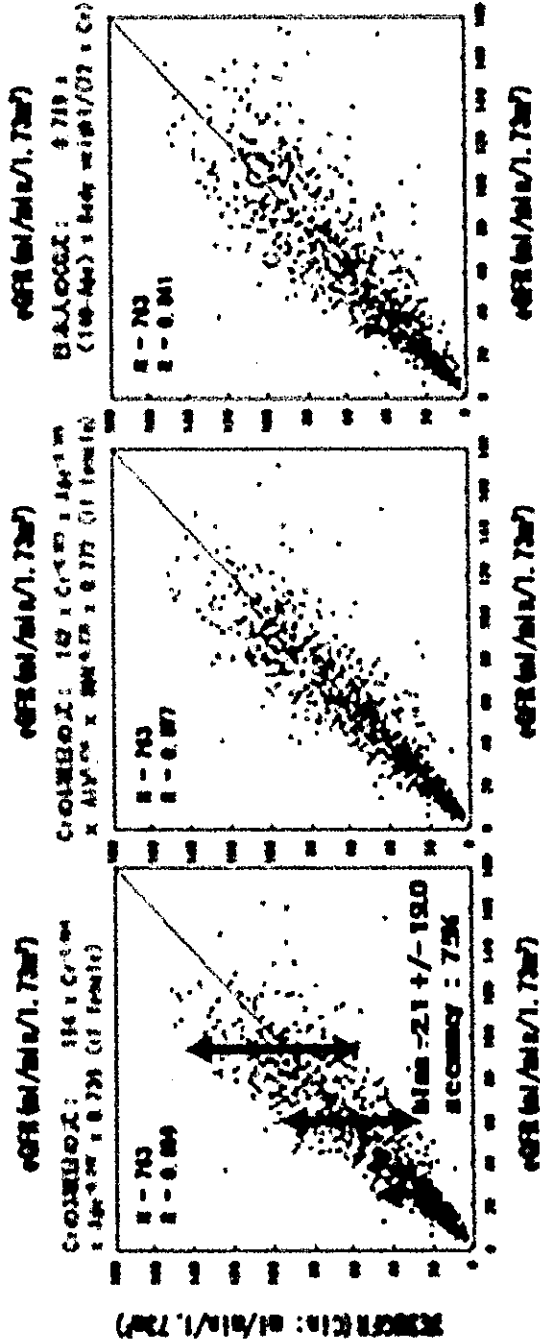
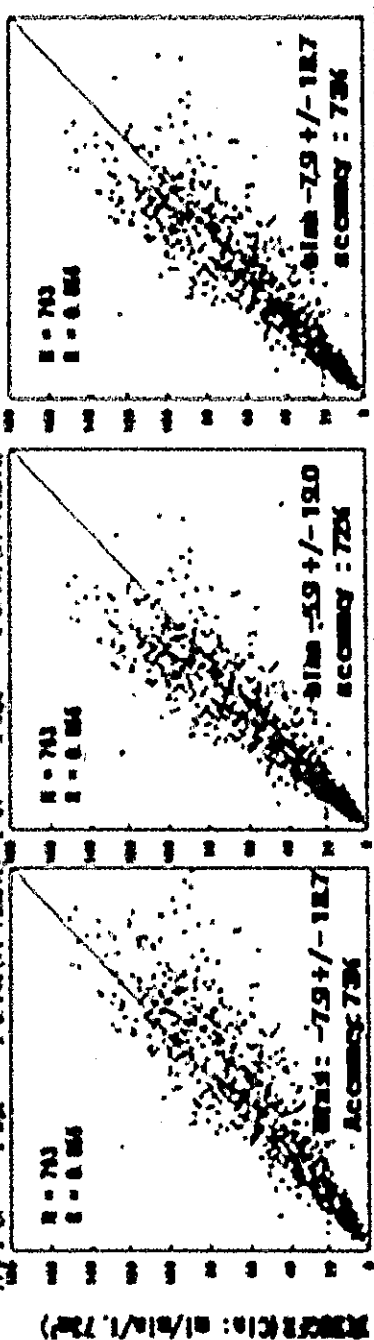
S_{cr} 検査とeGFR推算式の精度について

- S_{cr} は全国的に酵素法に統一化され、測定キット誤差は臨床上問題ないとされている。
- S_{cr} 値は腎機能以外に筋肉量に依存しているので、その絶対値は腎濾過量と乖離する可能性がある。
- 腎機能評価には、 S_{cr} 値、年齢、性別を変数としたeGFR推算式が複数考案されている。下記の日本の推算式は、バイアス(eGFR-測定GFR)が -2.1 ± 19.0 、精度(測定GFRの15または30%の範囲内の割合)75%程度で、CKDの領域ではより精度が高い。
$$eGFR(\text{mL/分}/1.73\text{m}^2) = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \text{ (女性は} \times 0.739 \text{)}$$
- 日本人用のeGFR及びその低下速度は、末期腎不全及び心血管イベントの予知マーカーとなることが証明されている。

S_{Cr}に基づく糸球体濾過量推算式の精度について

種々の推算式より得たeGFRと実測GFR(Cin)の関係

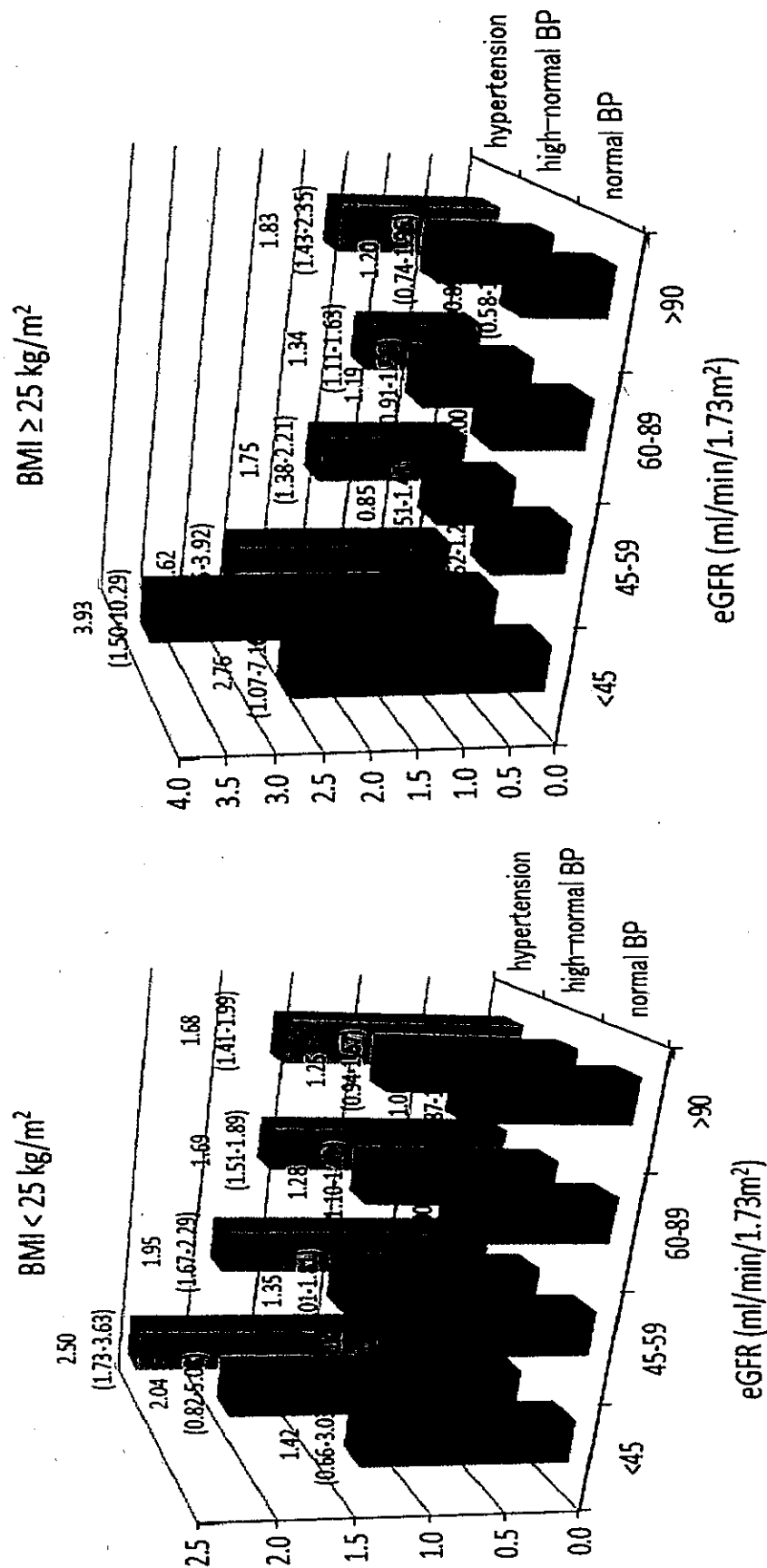
種々のスクレアチニンによるMOSBY式 日本人のGFRとMOSBY式 日本人のGFRとMOSBY式
 $173 \times C_{Cr}^{-1.75} \times 1.73 \text{ (ml/min)}$ $173 \times C_{Cr}^{-1.75} \times 1.73 \text{ (ml/min)}$ $173 \times C_{Cr}^{-1.75} \times 1.73 \text{ (ml/min)}$



bias: (eGFR - mGFR) ml/min/1.73m² accuracy: (percentage of estimates within 15% or 30% of mGFR)

Matsuo S et al. Am J Kidney Dis. 2009 Jun; 53 (6):982-92より改変.

推定腎濾過量(eGFR)の新規心血管発作予知能力 ~新規心血管発作発症オッズ比の肥満者と非肥満者の比較~

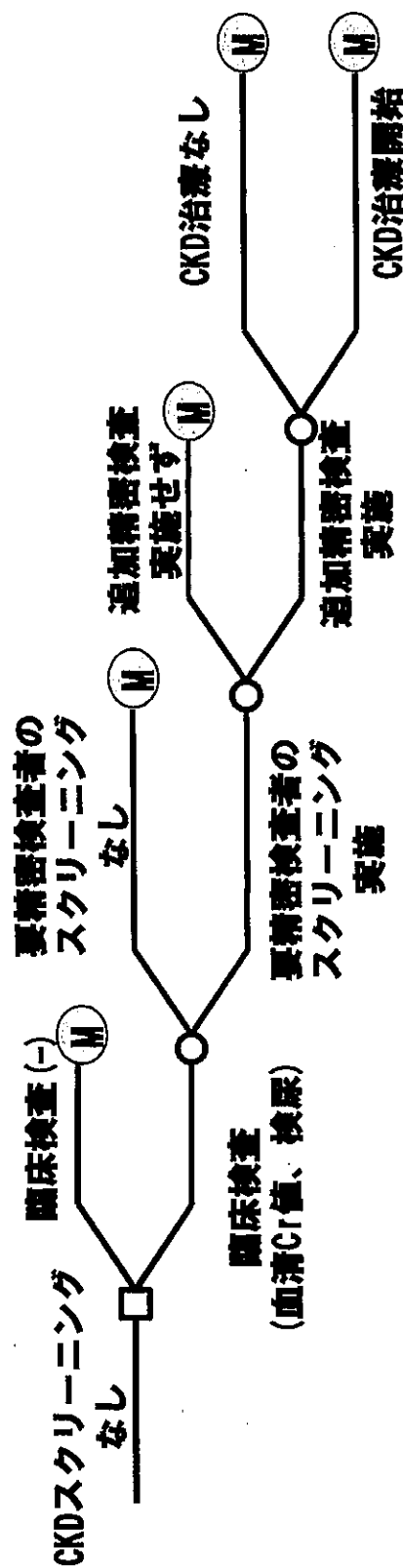


特定健康診査の腎機能検査項目変更(追加)の医療経済解析法

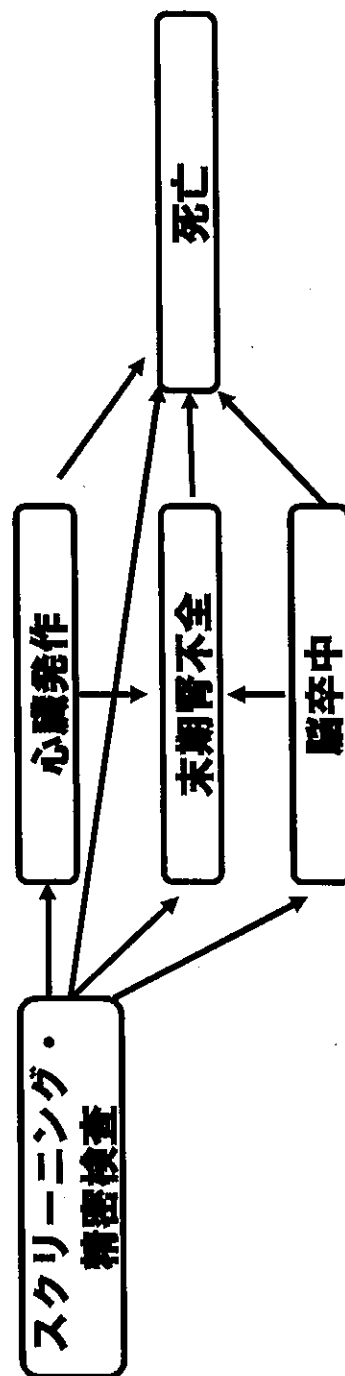
Kondo M et al. Clin Exp Nephrol 16: 279-291, 2012

下記のような経済モデルを作成し、現状の検尿必須・血清Cr65.4%実施から、
 1) 血清Cr必須追加、2) 血清Crのみ必須化(検尿廃止)への増分費用効果比(ICER)を
 推定。確率や費用は、サーベイ、既存データの再分析、文献からデータを得る。

(a) Decision Tree



(b) マルコフモデル (M)



特定健診における腎機能検査の財源影響分析

Kondo M et al. *Clin Exp Nephrol* 18: 885-891, 2014

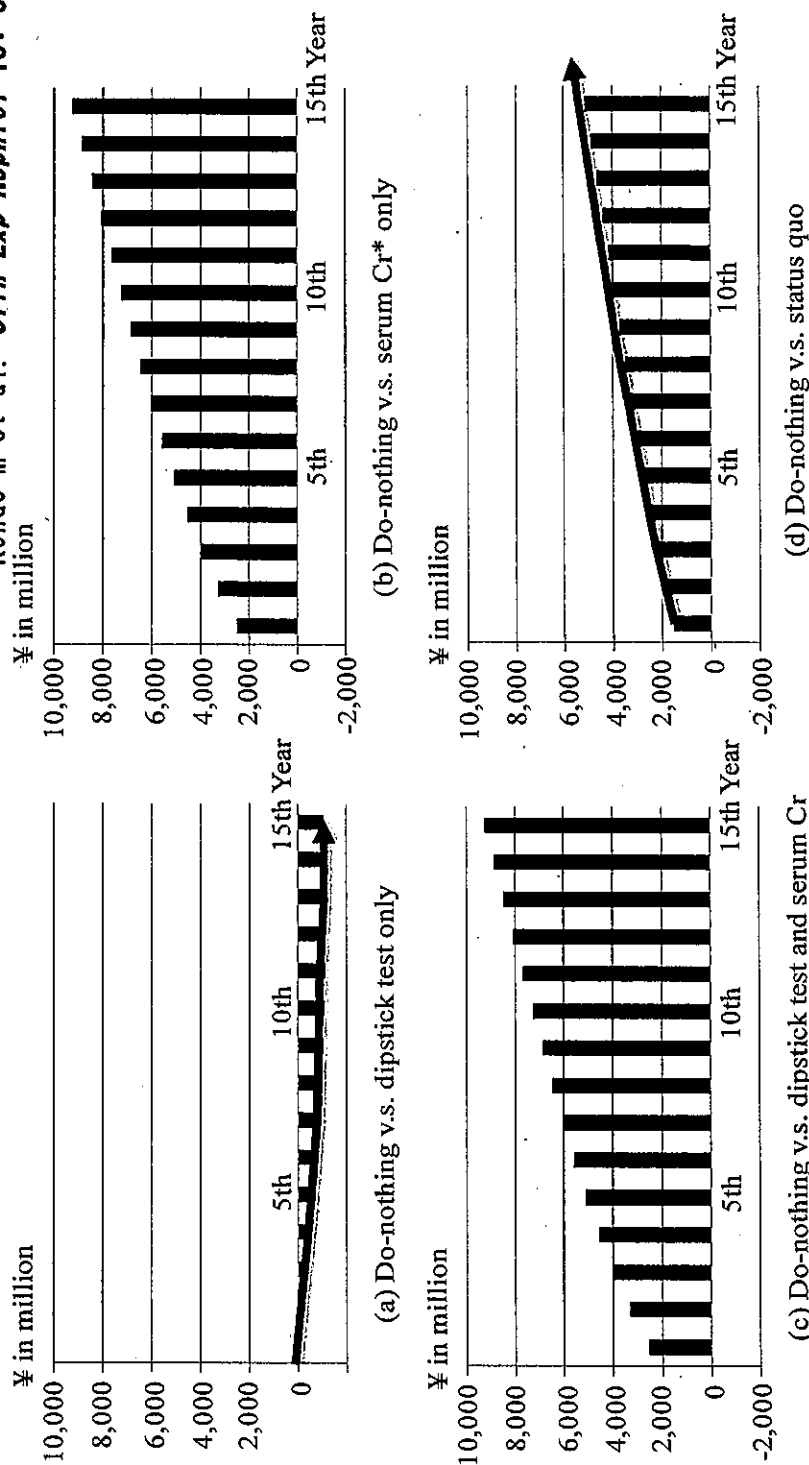


Figure 1 Budget impact model estimators

Figure 1: 特定健診で腎機能検査を行わない(Do-nothing)場合と(a)尿蛋白のみを行う場合、(b)血清クレアチニンのみを行う場合、(c)尿蛋白と血清クレアチニンの両方を行う場合、(d)現状である尿蛋白を全対象者で行い血清クレアチニンを60%の対象者で行う場合、を比較した財源影響分析の結果

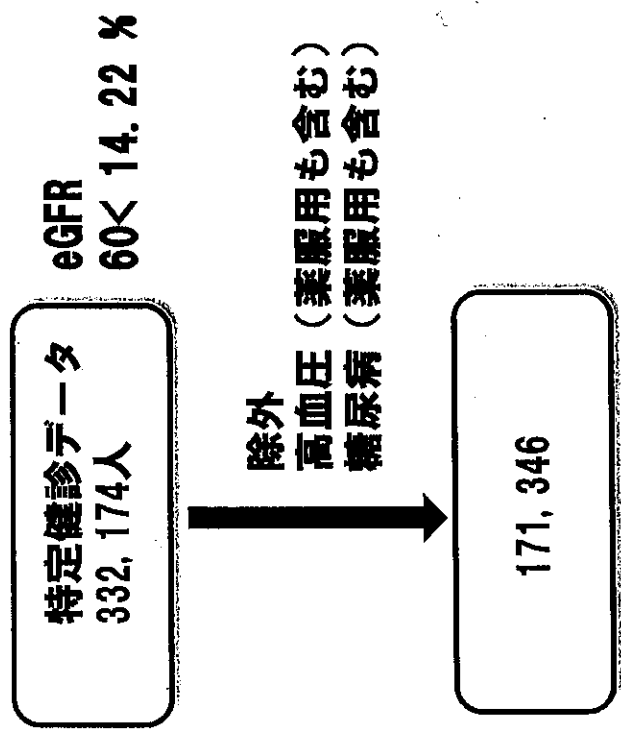
(a)では、2年目から財源影響が負となっており、いわゆる医療費の削減が生じる。9年目以降では年間10億円程度の削減が生じる。しかし、(b)、(c)、(d)では財源影響は正となっており、10年目にはそれぞれ、72億円、72億円、39億円の医療費の増大が生じる。

血圧・血糖などで把握可能なCKD予備群以外に 尿腎機能検査を行うべき対象集団について

- 糖尿病、高血圧、肥満を除外した特定健康診査受診者の約11%がCKDと考えられる。
- 日本透析医学会の統計では、新規透析導入の原疾患の中で、糖尿病性腎症と腎硬化症を併せて57%前後であり、肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症のスクリーニングのみでは、透析導入に進展する者のうち多くを見逃す可能性がある。
- 糖尿病、高血圧、メタボリックシンドロームなどに比べて、腎疾患の既往の問診はCKDを補足することで有用であることが示された。

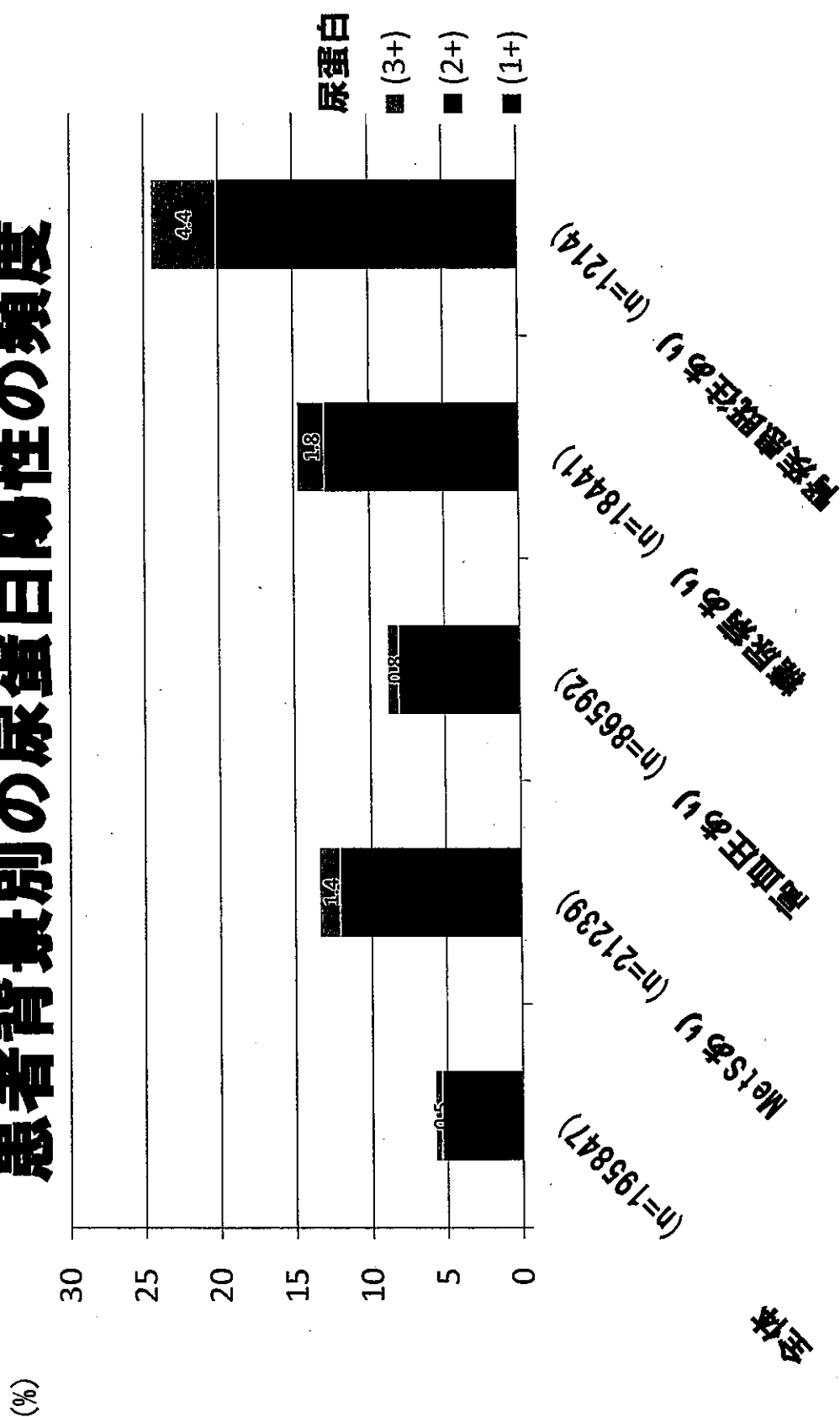
血圧・血糖などで把握可能なCKD予備群以外に 尿腎機能検査を行うべき対象集団について 非糖尿病・非高血圧の特定健診受診者におけるCKD3以上の頻度

平成21～23年厚生省科研費補助研究(渡辺班):全国の特定健診コホート群のデータ(N=332,174) の解析



eGFR			
60<	19, 590		11. 43%
60-	151, 756		
総計	171, 346		
BMI25以上を除く			
eGFR			
60<	15, 409		10. 97%
60-	125, 002		
総計	140, 411		
尿蛋白1+以上を除く			
eGFR			
60<	18, 627		11. 19%
60-	147, 885		
総計	166, 512		
BMI25以上、尿蛋白1+以上を除く			
eGFR			
60<	14, 732		10. 77%
60-	122, 109		
総計	136, 841		

血圧・血糖などで把握可能なCKD予備群以外に 尿腎機能検査を行うべき対象集団について 患者背景別の尿蛋白陽性の頻度



腎疾患既往あり群は、尿蛋白（1+以上）の頻度が最も高い

Ichikawa K et al. Clin Exp Nephrol 15: 841-847, 2011

尿腎機能検査を実施すべき頻度について

○ CKD(eGFR $\leq$ 60mL/分/1.73m²)の集団では、2年間で30%以上のeGFRの低下は有意な末期腎不全の予測因子であることが示されている(Coresh J, et al. JAMA 2014)。

○ 特定健診受診者での腎機能の経年的な低下が心血管病の新規発症の新規発症の独立した危険因子である(Nagai K et al. Nephrology 19: 574-580, 2014)

○ 肥満、血糖高値、血圧高値、脂質異常など疾患予備群や生活習慣の乱れを持つ集団は、CKD及び心血管イベント発症危険群であり、毎年の検査が望ましいと考えられる。

○ CKDとして診療されている集団には、通院継続の確認のみで良いのではないか？この仮説を我々の経年的特定健診受診者のデータベースで検証する予定である。

特定健診受診者のアウトカム

経年的腎機能変化と心血管病新規発症

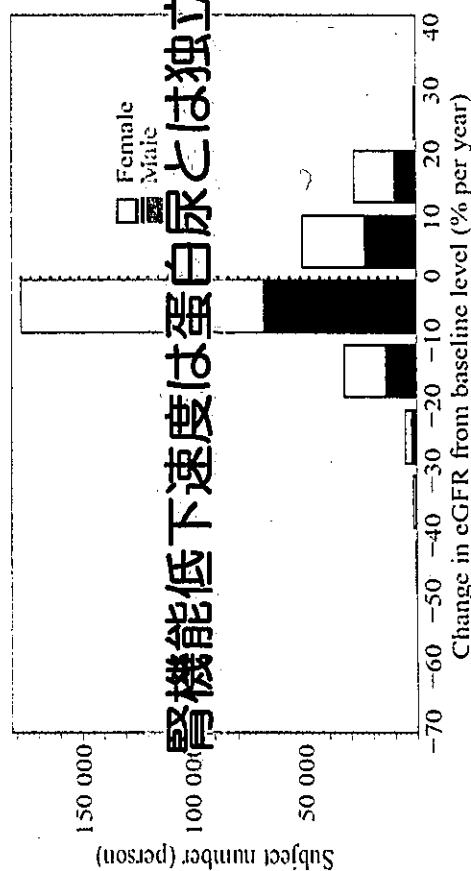
- 2008～2010年度の間、特定健診を複数回受診した者の縦断的観察
- 観察人年: 521,123 人年
- CVD (脳卒中または虚血性心疾患): 特定健診問診票 (自己申告) で受診初年度病歴で既往がなく、その後の健診時に既往有と申告されたもの
- 観察期間中12,041 名が心血管病を発症した (23/1000人年)

CVD発症に対する調整ハザード比

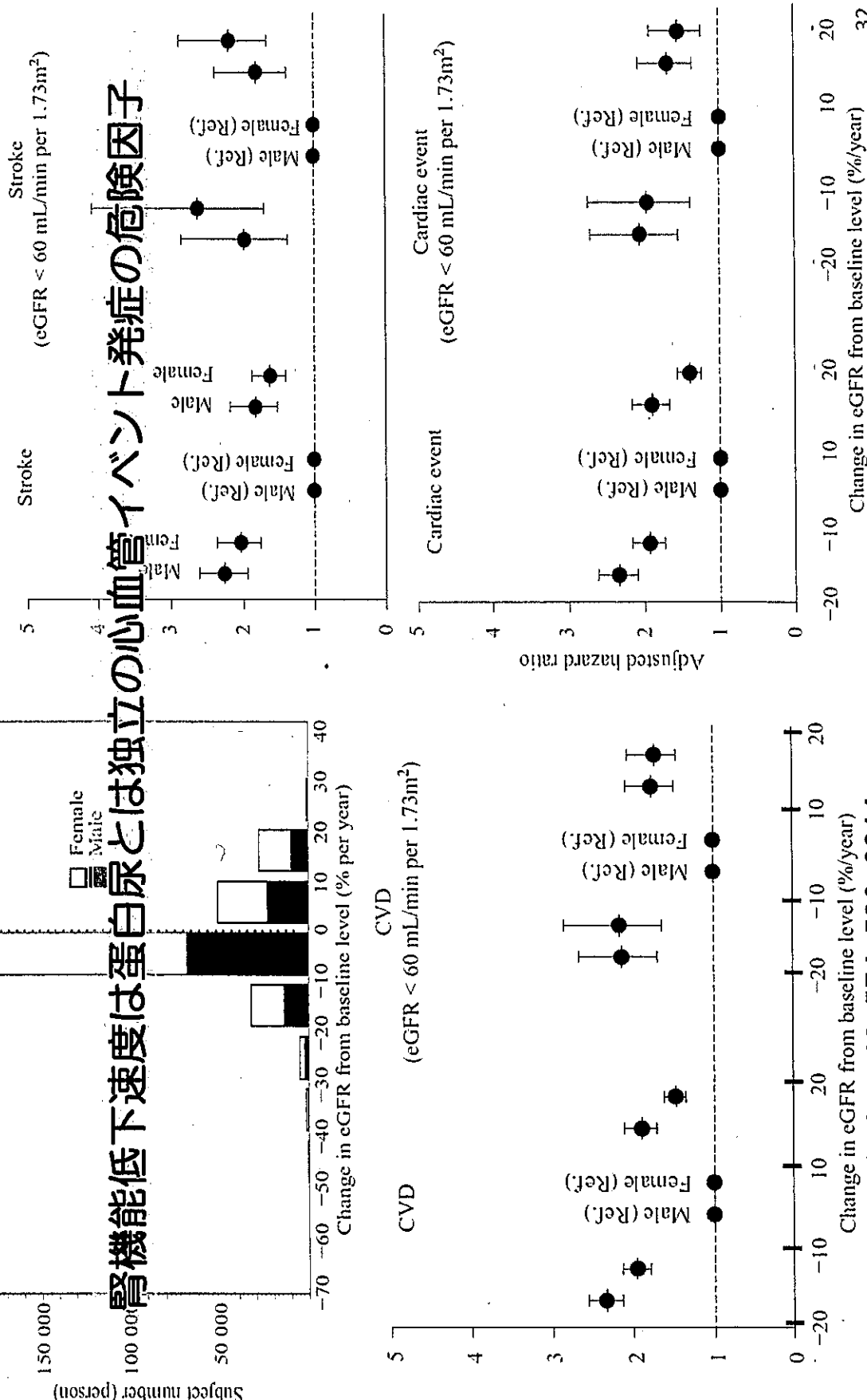
Risk factor	Hazard ratio for the incidence of CVD					
	Male			Female		
	HR	C.I. (95%)	P	HR	C.I. (95%)	P
Low eGFR (eGFR < 60 ml/min/1.73m ²)	1.21	1.13 - 1.29	<.0001	1.18	1.09 - 1.26	<.0001
Proteinuria (+ or more)	1.33	1.21 - 1.46	<.0001	1.19	1.05 - 1.35	0.01
Untreated HTN (SBP ≥ 140 or DBP ≥ 90 mmHg)	1.05	0.93 - 1.17	0.46	1.06	0.92 - 1.21	0.41
Treated HTN (SBP < 140 and DBP < 90 mmHg)	1.81	1.69 - 1.94	<.0001	1.87	1.76 - 2.00	<.0001
HTN with treatment (SBP ≥ 140 or DBP ≥ 90 mmHg)	1.56	1.45 - 1.68	<.0001	1.61	1.49 - 1.73	<.0001
Hypertriglyceridemia (TG ≥ 200 mg/dl)	1.00	0.91 - 1.10	0.98	1.11	0.99 - 1.24	0.07
HyperLDL (LDL ≥ 140 mg/dl)	1.04	0.97 - 1.12	0.24	0.94	0.88 - 1.01	0.11
LowerHDL (HDL ≤ 40 mg/dl)	1.00	0.77 - 1.30	0.99	1.00	0.81 - 1.25	0.98
Lipid-lowering drugs (yes)	1.22	1.13 - 1.32	<.0001	1.17	1.10 - 1.24	<.0001
Hyperglycemia (FBS ≥ 126 mg/dl)	1.02	0.91 - 1.15	0.73	1.06	0.91 - 1.24	0.43
Hypercholesterolemia (yes)	1.26	1.14 - 1.40	<.0001	1.26	1.12 - 1.42	<.0001
Smoking (years, >10)	1.01	1.01 - 1.02	0.02	1.07	1.07 - 1.08	<.0001
Age (+1 kg/m ²)	1.01	1.01 - 1.02	0.02	1.01	1.01 - 1.02	0.01
BMI (-10 % per year)	1.23	1.18 - 1.28	<.0001	1.14	1.10 - 1.18	<.0001
Δ GFR						

腎機能の経年的な低下が心血管病の新規発症の新規発症の独立した危険因子
経年的な血清クレアチニン濃度の測定が重要

腎機能(eGFR)の年間低下速度の 心血管イベント新規発症への影響



腎機能低下速度は蛋白尿とは独立の心血管イベント発症の危険因子



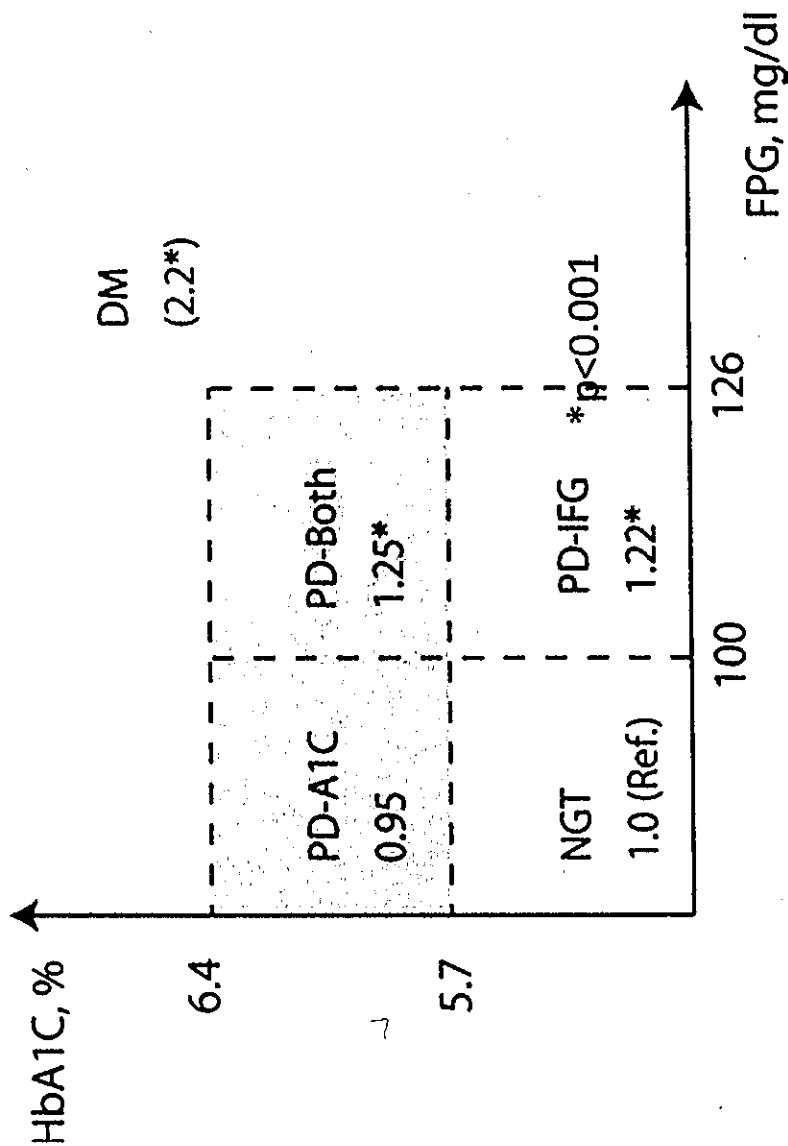
前糖尿病と蛋白尿

前糖尿病 (IFT)

FPG: 100–125 mg/dL (IFG) and/or

HbA1c: 5.7–6.4% (corresponding to the IFG)

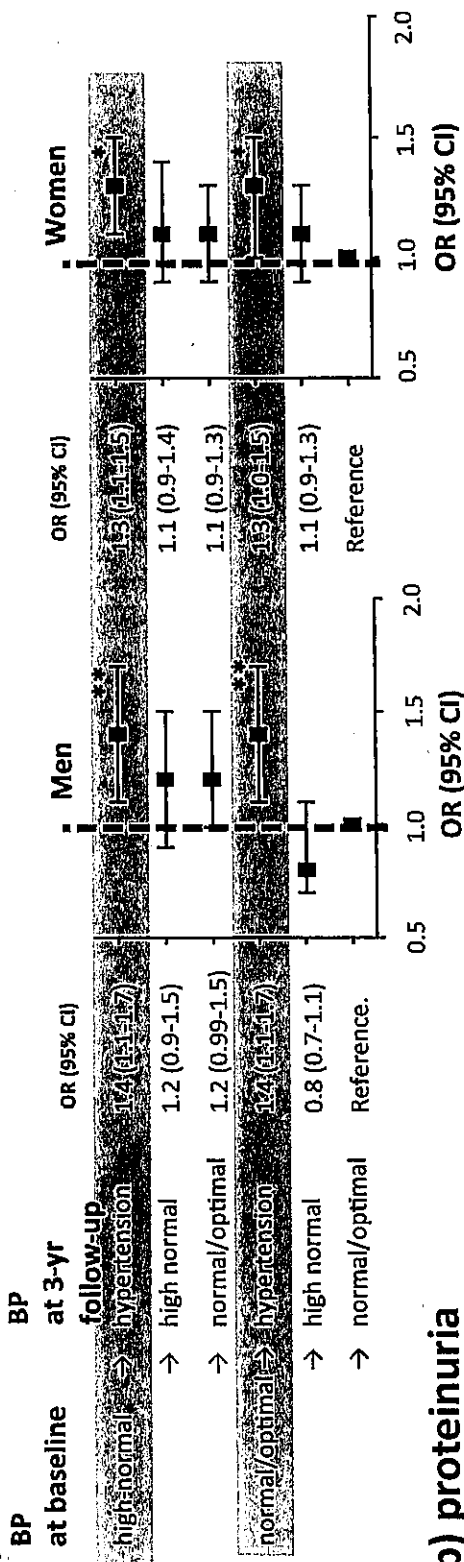
OR for proteinuria according to subclass of prediabetes



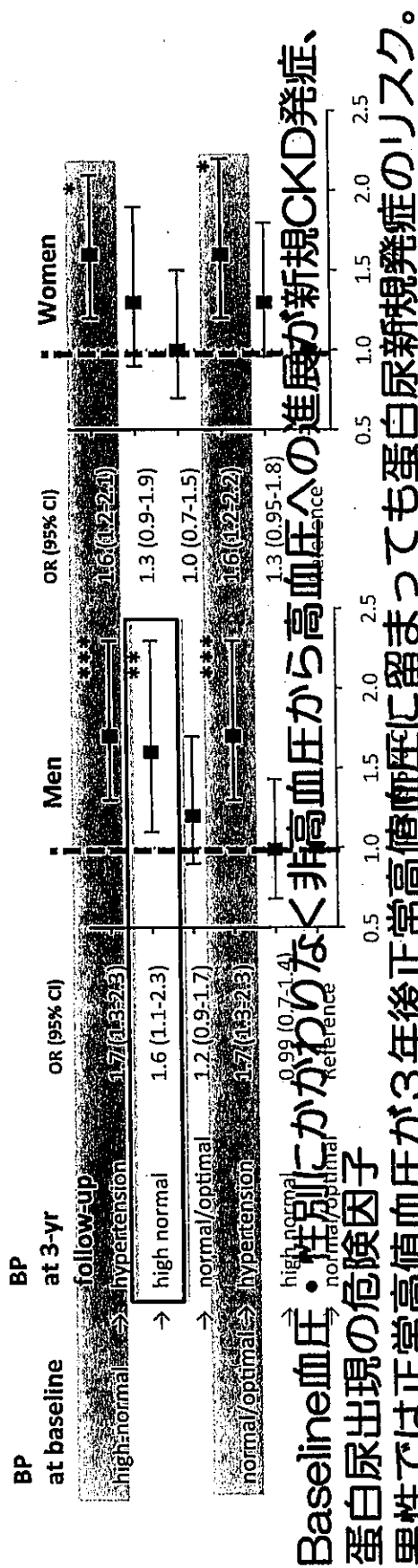
高血圧前症とCKD新規発症

ベースライン血圧（非高血圧）ごとに3年間経年観察した際のCKD(a)と蛋白尿(b)の新規発症（ロジスティック回帰分析）

(a) CKD



(b) proteinuria



Baseline血圧・性別にかかわらず、高血圧から高血圧への進展が新規CKD発症、蛋白尿出現の危険因子
男性では正常高値血圧が3年後正常高値血圧に留まっても蛋白尿新規発症のリスク。

The analysis was adjusted for age and BMI.

optimal BP (<120/80 mmHg); normal BP (120-129/80-84 mmHg); high-normal BP (130-139/85-89 mmHg); hypertension ($\geq 140/90$ mmHg)

* $P < 0.05$ vs. reference; ** $P < 0.01$ vs. reference; *** $P < 0.001$ vs. reference. Yano Y et al. *J Hypertens* 32: 2371-2377, 2014

特定保健指導以外のCKDに効果的な介入方法について

○ 血圧(塩分制限を含む)、血糖、肥満、禁煙、節酒等の特定保健指導以外にCKDに対する非薬物的介入は、蛋白制限、薬剤使用の注意(NSAIDsの使用控え)などである。このうち、蛋白制限食に関しては、非糖尿病CKDに対する腎保護効果は有意(Cochrane Database of Systematic Reviews. (3):CD001892, 2009)、糖尿病腎症では有意差は認めなかったというメタ解析結果がある(Cochrane Database of Systematic Reviews. (4):CD002181, 2007)。

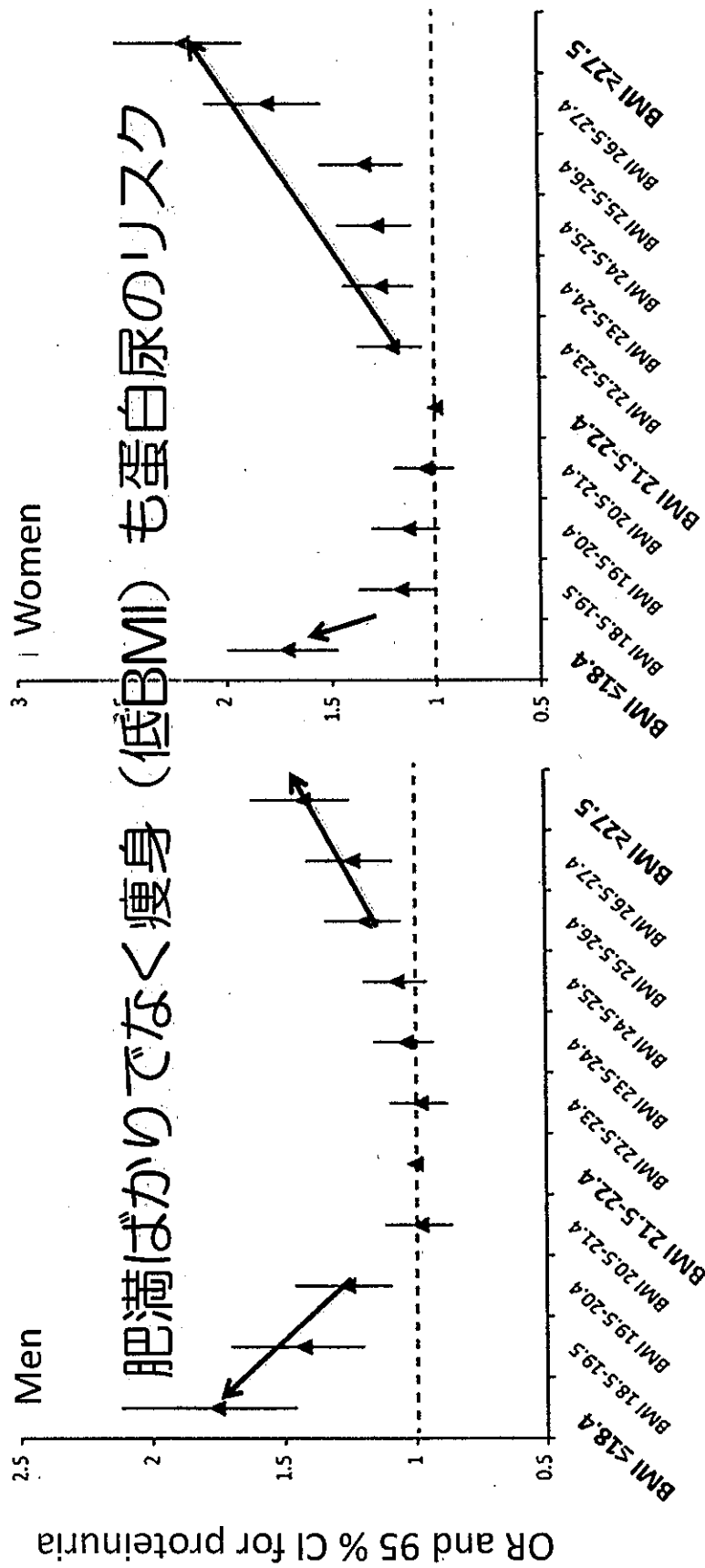
○ CKDの病因に対する薬物治療として、糖尿病、高血圧の薬物療法以外に各種腎炎など免疫学的腎疾患に対する免疫抑制療法の有用性のエビデンスが多数あり、これらの疾患で経年的に透析導入遅延効果が示されている。

○ CKD3b期以降のCKDに共通の腎不全病態改善のための薬物治療として、貧血に対するエリスロポエチン治療、カルシウム/リン代謝異常に対するリン吸着薬、カリウム吸着レジンの使用、活性炭(クレメジン)の使用で末期腎不全及び心血管イベント抑制効果が証明されている。

○ CKD対策には、医師、管理栄養士などの非薬物介入チーム医療と腎臓専門医とのかかりつけ医の地域医療連携による腎保護のエビデンスがある(From-J)。

BMIと蛋白尿新規発症

BMI層別にみた尿蛋白陽性 ($\geq 1+$) のオッズ比(多変量ロジスティック回帰)



Adjusted for age, waist circumference, eGFR, SBP, FPG, TG, LDL cholesterol, use of antihypertensive, antidiabetic, or antihyperlipidemic medication, and lifestyle factors (drinking, smoking)

Sato Y et al. *Clin Exp Nephrol* 18: 75-86, 2014

2年間の縦断観察でもBMIと蛋白尿出現の関連はU字型を呈した

体重増加 (20歳時から10kg以上) とCKD

- 40-59歳の特定健診受診者 (n=49261) につき横断的に観察
- CKDの頻度

- 体重増加あり 11.8% vs 体重増加なし 8.3%, $p < 0.0001$ [女性]
- 体重増加あり 12.2% vs 体重増加なし 9.2%, $p < 0.0001$ [男性]

性・サブグループ (BMI, 腹囲, MetS) 別にみた体重増加のCKDのオッズ比

Gender and subgroup	Number of participants	Odds ratio (95% CI)	p value
Women			
Body mass index (kg/m ²)			
<25	22,363	1.13 (0.99-1.27)	0.06
25+	5,788	1.08 (0.88-1.33)	0.44
Waist circumference (cm)			
<90	23,656	1.15 (1.03-1.29)	0.01
90+	4,495	1.23 (0.97-1.55)	0.08
Metabolic syndrome?			
No	24,216	1.05 (0.92-1.19)	<0.0001
Yes	1,933	1.55 (1.04-2.31)	0.03
Men			
Body mass index (kg/m ²)			
<25	13,500	1.00 (0.87-1.14)	0.98
25+	7,610	0.90 (0.76-1.07)	0.24
Waist circumference (cm)			
<85	10,247	0.94 (0.79-1.12)	0.50
85+	10,863	1.05 (0.91-1.20)	0.50
Metabolic syndrome?			
No	10,979	1.23 (1.07-1.39)	0.001
Yes	10,131	1.04 (0.92-1.18)	0.50

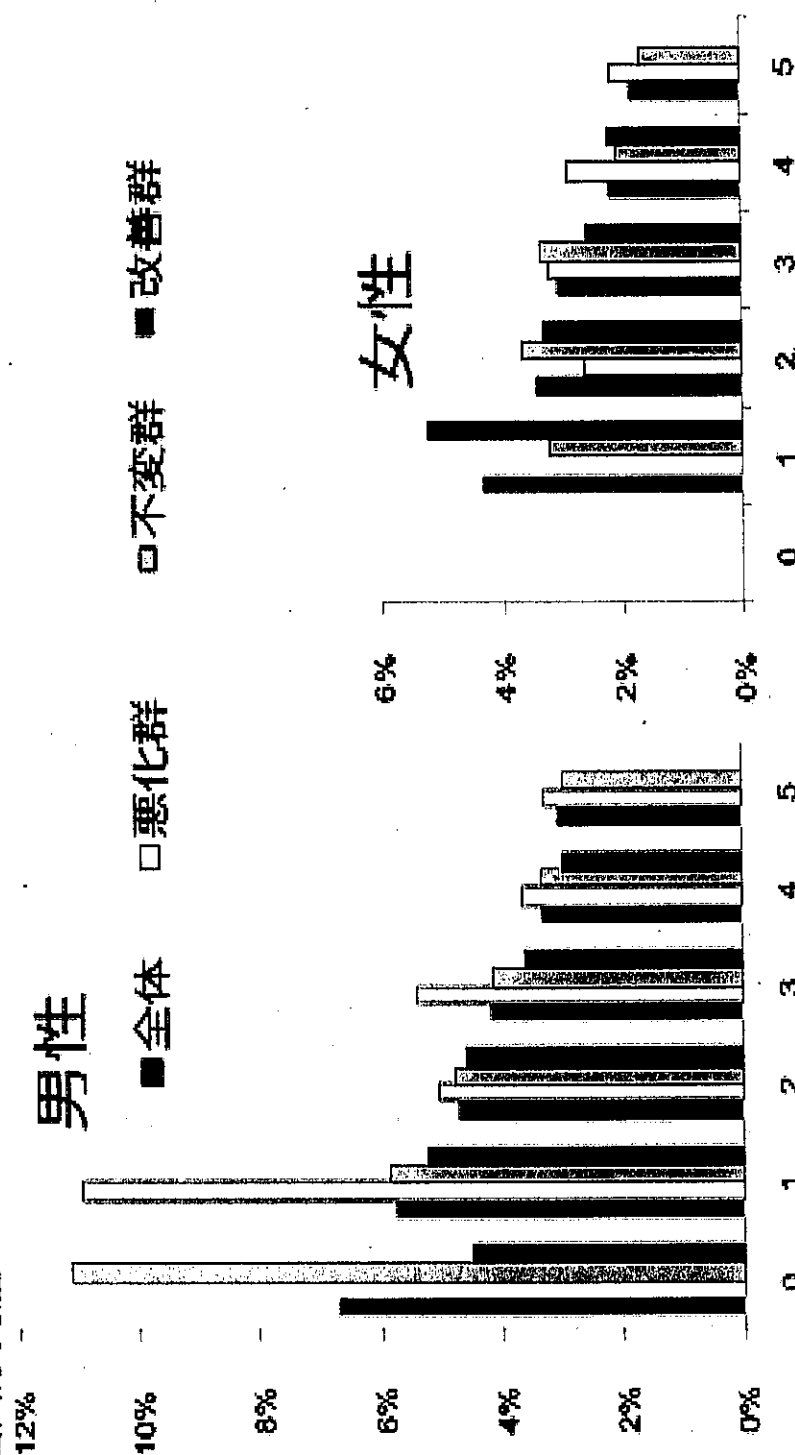
メタボのない群では20歳からの体重増加がCKDの関連因子

place of residence, hypertension, diabetes, and hypercholesterolemia Wakasugi M et al. Clin Exp nephrol 16, 259-268, 2012

健康習慣(禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事)と蛋白尿

新潟大学医学部総合研究科腎・膠原病内科学 若杉 三奈子、成田 一衛

蛋白尿発症



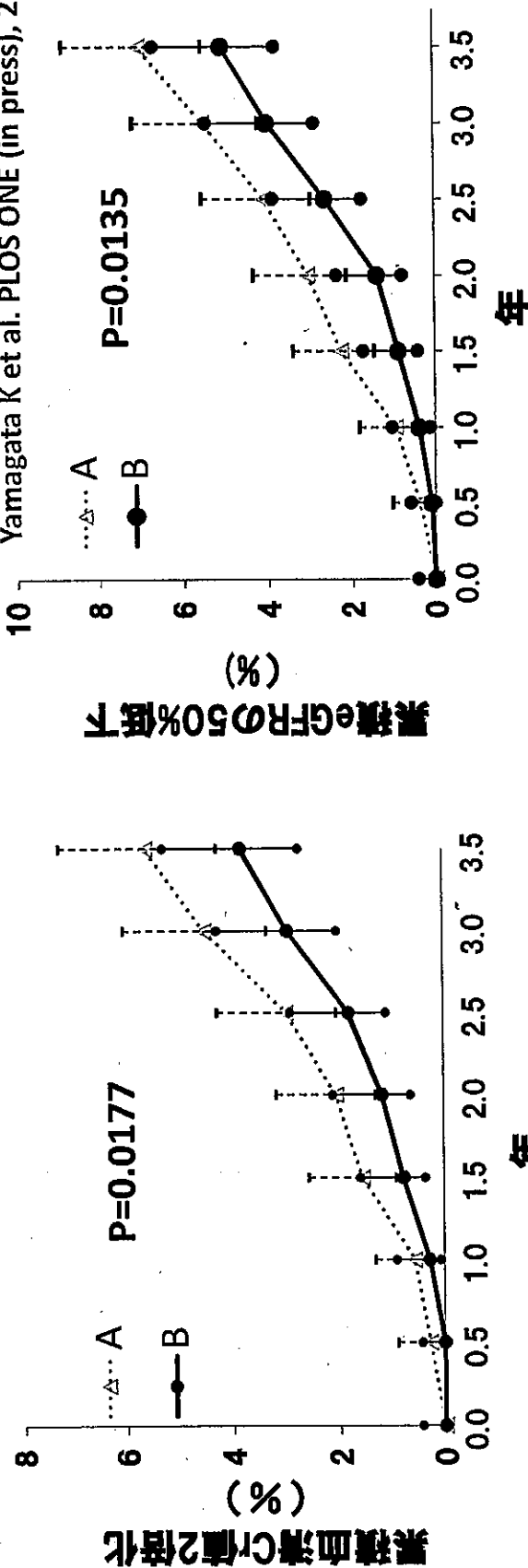
研究開始時の5つの健康習慣の遵守数

5つの健康習慣と蛋白尿発症

男女とも、研究開始時の5つの健康習慣の遵守数が多いほど、蛋白尿発症率が低かった(■; P for trend < 0.001)。研究開始時の遵守数が同じでも、1年後の遵守数の変化により、蛋白尿発症率は異なっていた

戦略研究FROM-Jの非薬物介入効果の腎機能群間比較

Yamagata K et al. PLOS ONE (in press), 2016



Group A: 通常介入群 Group B: 積極介入群

各群での薬物使用頻度の研究期間での推移

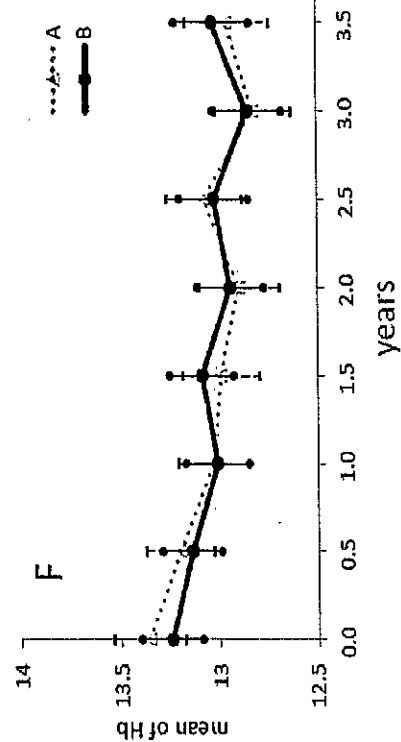
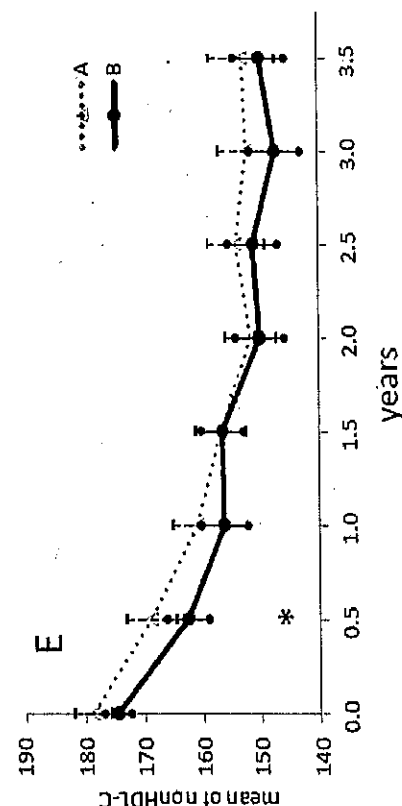
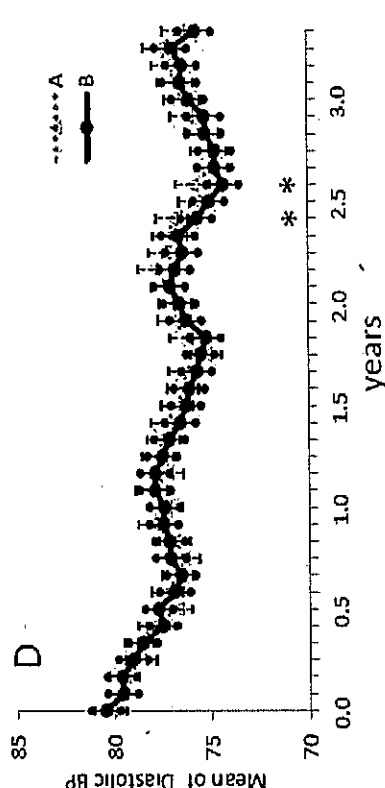
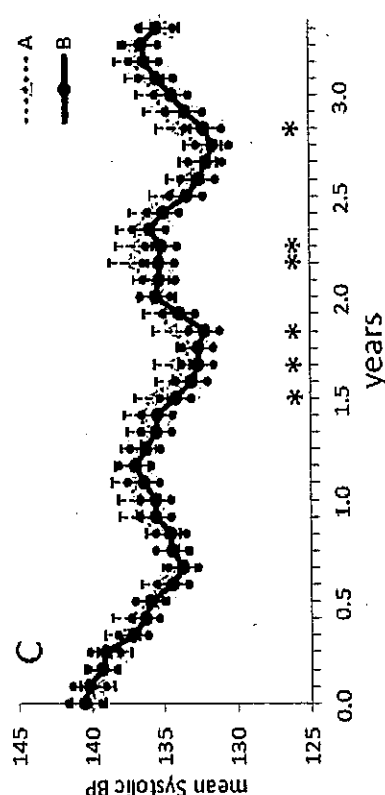
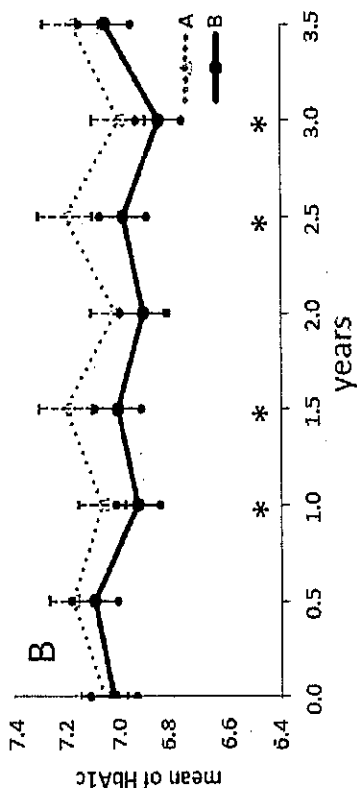
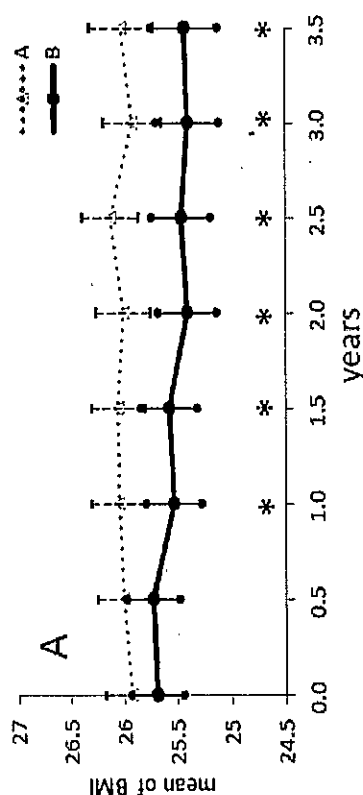
Study period years	anti-hypertensives(%)		oral anti-DM (%)		anti-hyperuricemia (%)		Statin (%)		ESA (%)	
	Group A	Group B	Group A	Group B	Group A	Group B	Group A	Group B	Group A	Group B
0.0	87.07	88.29	46.49	45.74	21.19	27.65	39.73	39.62	1.20	0.60
0.5	89.62	90.59	46.35	45.79	22.96	29.46	41.51	40.99	1.14	0.98
1.0	91.22	90.73	46.16	45.69	24.86	30.62	44.88	42.60	1.46	1.03
1.5	91.81	91.54	46.14	45.82	25.80	32.30	46.52	43.39	1.69	0.97
2.0	90.50	91.05	46.72	45.73	27.13	34.19	46.23	43.14	2.06	1.29
2.5	88.13	88.31	47.19	46.05	27.43	35.18	46.78	43.38	2.15	1.33
3.0	87.96	87.43	47.08	45.12	27.25	35.72	46.72	42.77	1.95	1.41

DM: diabetes mellitus

群間の薬物使用に有意差なし

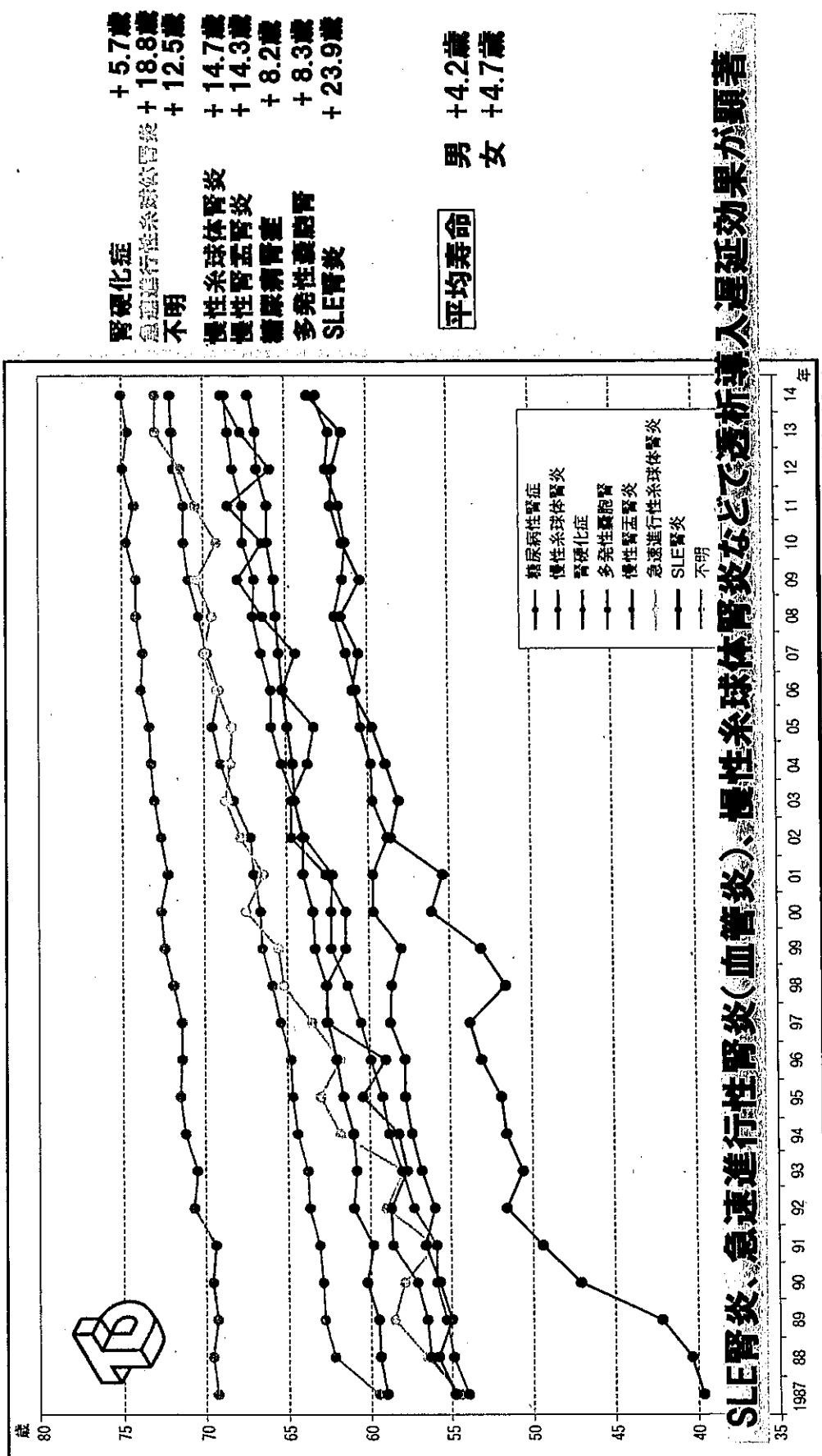
戦略研究FROM-Jの非薬物介入効果の腎機能群間比較

Yamagata K et al. PLOS ONE (in press), 2016



わが国の新規透析導入患者の主要疾患別の平均年齢推移と過去27年間の増加

(4) 導入患者の主要原疾患別の平均年齢推移 (図表11)



平成28年3月11日	資料6
第4回特定健康診査・特定保健指導の在り方に関する検討会	

脳心血管病予防に関する包括的 リスク管理チャート2015

寺本 民生
(帝京大学医学部)

脳心血管病

予防に関する

包括的リスク 管理チャート 2015

本チャートは、脳心血管病の予防を目的とし、
関連学会の診療ガイドライン等を
総合的に活用するためのツールとして作成しました。
健診などで偶発的に脳心血管病リスクを指摘され
来院する患者を主な対象としますが、
すでにリスク因子加療中の患者に対しても
管理状態の評価ツールとして
活用が可能となるように作成しました。



編集

日本内科学会 日本疫学会 日本高血圧学会 日本循環器学会 日本腎臓学会 日本体力医学会 日本糖尿病学会
日本動脈硬化学会 日本脳卒中学会 日本肥満学会 日本老年医学会 日本医学会 日本医師会

各疾患に対する薬物の選択と留意点

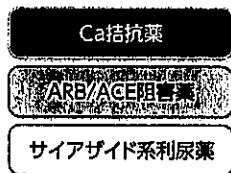
1. 高血圧

主要降圧薬の積極的適応

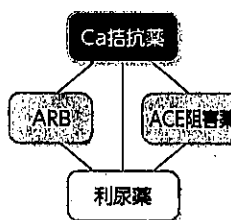
	Ca拮抗薬	ARB/ ACE阻害薬	サイアザイド系 利尿薬	β遮断薬
左室肥大	●	●		
心不全		● ^{*1}	●	● ^{*1}
頻脈	● 非ジヒドロピリジン系			●
狭心症	●			● ^{*2}
心筋梗塞後		●		●
CKD (蛋白尿-) (蛋白尿+)	●	●	●	
脳血管障害 慢性期	●	●	●	
糖尿病/MetS ³		●		
骨粗鬆症			●	
誤嚥性肺炎		● ACE阻害薬		

*1 少量から開始し、注意深く増量する。*2 冠脈性狭心症には注意。
*3 MetSはメタボリックシンドローム

第一選択薬
(積極的適応がない場合)



2剤の併用



ARBとACE阻害薬の併用は一般的に用いられないが、腎保護のために使用するときは、腎機能、高K血症に留意して慎重に行う

主要降圧薬の禁忌や慎重投与となる病態

	禁忌	慎重使用例
Ca拮抗薬	徐脈 (非ジヒドロピリジン系)	心不全
ARB	妊娠 高K血症	腎動脈狭窄症 ^{*4}
ACE阻害薬	妊娠 血管神経性浮腫 高K血症 特定の膜を用いる アフレシス/ 血液透析 ^{*5}	腎動脈狭窄症 ^{*4}
サイアザイド系 利尿薬	低K血症	痛風 妊娠 耐糖能異常
β遮断薬	喘息 高度徐脈	耐糖能異常 閉塞性肺疾患 末梢動脈疾患

*4 両側性腎動脈狭窄の場合は原則禁忌。
*5 高血圧治療ガイドライン2014のACE阻害薬を参照

日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン2014より引用改変

2. 糖尿病

2型糖尿病の病態



日本糖尿病学会 糖尿病治療ガイド 2014-2015より引用改変

図に示した薬剤のうちから、個々の患者病態に合わせて選択する。その際に副作用として低血糖や体重増加には特に注意する。

3. 脂質異常症

	適応	禁忌・慎重投与	重大な副作用
スタチン	高LDL-C血症	肝障害、妊婦・授乳婦、シクロスポリン等との併用	横紋筋融解症
陰イオン交換樹脂(レジン)	高LDL-C血症	胆道閉塞、ジギタリス・ワルファリン等との併用	腸閉塞
小腸コレステロールトランスポーター阻害薬	高LDL-C血症	肝障害	横紋筋融解症
フィブラート系	高TG血症	肝障害、腎障害、妊婦・授乳婦	横紋筋融解症
ニコチン酸誘導体	高TG血症	重症低血圧、出血時	肝障害(スタチンとの併用時)
プロブコール	高LDL-C血症、黄色腫	心室性不整脈、妊婦	QT延長に伴う心室性不整脈、消化管出血
多価不飽和脂肪酸	高TG血症	出血	

LDL-Cが高い場合: 高LDL-C血症に対する第1選択薬はスタチンである。リスクに応じた管理目標に従い小腸コレステロールトランスポーター阻害薬やレジンの併用を考慮する。妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性において薬物療法が必要な場合には、レジンが第一選択薬である。TGが高い場合は、フィブラート系薬剤などを単剤または併用で選択する。

日本動脈硬化学会 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド2013年版より引用改変