

厚生労働科学研究 H25－循環器等(生習)－一般－013

# 「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

## 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

# 発症予測能の検討

特定健診制度の背景に基づいて、将来の脳・心血管疾患および糖尿病を予測できる指標であるかという観点から、これらをアウトカムとしたコホート研究をレビューした。

1. 内外の診療ガイドラインおよび国内の脳・心血管疾患発症・死亡予測のための発症予測ツールを検証し、共通して用いられている項目を確認した(基本項目)。
2. 上記に該当しない検査項目については脳・心血管疾患と糖尿病の発症予測能について文献をレビューした。国内のコホート研究で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)のものとした(検証項目)。

# アメリカ、欧州、イギリス、日本の診療ガイドラインに用いられている リスク評価ツールとそれに用いられている危険因子(検査項目): 共通しているものを赤字で図示

リスク予測ツール	関連ガイドライン		評価に用いている危険因子
NIPPONDATA80 <sup>1)</sup>	日本動脈硬化学会 2012	日本	性別、年齢、 <b>総コレステロール</b> 、 <b>喫煙</b> 、 <b>収縮期血圧</b> 、 <b>随時血糖</b>
NCEP (フラミンガムスコア) <sup>2)</sup>	ATP III 2001	米国	性別、年齢、 <b>総コレステロール</b> 、 <b>喫煙</b> 、 <b>HDLコレステロール</b> 、 <b>血圧区分</b> 、 <b>高血圧の治療状況</b> 、 <b>糖尿病</b>
New Pooled Cohort ASCVD Risk equations <sup>3)</sup>	ACC/AHAガイドライン 2013	米国	性別と人種、年齢、 <b>収縮期血圧</b> 、 <b>高血圧の治療状況</b> 、 <b>総コレステロール</b> 、 <b>HDLコレステロール</b> 、 <b>喫煙</b> 、 <b>糖尿病</b>
SCORE <sup>4)</sup>	ESC/EAS Guideline 2011	欧州	性別、年齢、 <b>総コレステロール</b> (または総コレステロール/ <b>HDLコレステロール</b> )、 <b>収縮期血圧</b> 、 <b>喫煙</b>
QRISK2 <sup>5)</sup>	NICE 2014	英国	性別、年齢、民族、 <b>収縮期血圧</b> 、 <b>高血圧の治療</b> 、 <b>総コレステロール</b> 、 <b>HDLコレステロール</b> 、 <b>糖尿病</b> 、 <b>喫煙</b> 、BMI、冠動脈疾患家族歴、腎臓病、心房細動、関節リウマチ、貧困指数

1) NIPPON DATA80 Research Group. *Circ J* 2006; 2) NCEP Adult Treatment Panel III. *JAMA* 2001; 3) Goff DC Jr, et al. *J Am Coll Cardiol* 2014; 4) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Atherosclerosis* 2011; 5) Hippisley-Cox J, et al. *BMJ* 2008.  
ただし5)はGPを受診した人のフォローアップ

NIPPONDATA80(日本動脈硬化学会2012)とSCORE(ESC/EAS 2013)では糖尿病はそれだけでハイリスク扱いなので評価因子には用いない。NCEP(ATP III 2001)では糖尿病は二次予防扱いなのでやはり評価因子に含まれない。逆に言うと確実かつ強力なリスクと考えられている。

# 国内の脳・心血管疾患発症・死亡予測のための発症予測ツールの一覧

開発された研究名	リスク評価期間	評価に用いている危険因子(健診項目)	予測対象イベント
NIPPONDATA80 <sup>1)</sup> (再掲)	10年	(性別のテーブル)、年齢、 <u>収縮期血圧、総コレステロール、喫煙、随時血糖</u>	冠動脈疾患、脳卒中、全脳・心血管疾患の各死亡
久山町研究 <sup>2)</sup>	10年	性別、年齢、 <u>収縮期血圧、LDLコレステロール、HDLコレステロール、糖尿病、喫煙</u>	心筋梗塞の発症、心突然死、新規の冠血行再建術、脳卒中の発症
JMSコホート(心筋梗塞) <sup>3)</sup>	10年	(性別のテーブル)、年齢、 <u>総コレステロール、収縮期血圧、喫煙(男性のみ)、糖尿病(女性のみ)</u>	心筋梗塞の発症
JMSコホート(脳卒中) <sup>4)</sup>	10年	(性別のテーブル)、年齢、 <u>収縮期血圧、喫煙、糖尿病</u>	脳卒中の発症
JALS-ECC研究 <sup>5)</sup>	5年	性別、年齢、 <u>総コレステロール(またはNon-HDLコレステロール)、HDLコレステロール、血圧カテゴリー、喫煙、糖尿病</u>	心筋梗塞の発症
JPHC研究 <sup>6)</sup>	10年	性別、年齢、 <u>血圧カテゴリー、高血圧内服、糖尿病、喫煙、BMI</u>	脳卒中の発症
吹田研究 <sup>7)</sup>	10年	性別、年齢、 <u>血圧カテゴリー、LDLコレステロール、HDLコレステロール、糖尿病、喫煙、慢性腎臓病</u>	心筋梗塞の発症、心突然死、新規の冠血行再建術

1) NIPPON DATA80 Research Group. Circ J 2006; 2) Arima H, et al. Hypertens Res 2009; 3) Matsumoto M, et al. J Epidemiol 2009; 4) Ishikawa S, et al. J Epidemiol 2009; 5) Tanabe N, et al. Circ J 2010; 6) Yatsuya H, et al. Stroke 2013; 7) Nishimura K, et al. J Atheroscler Thromb 2014

## 診療ガイドラインや脳・心血管疾患の発症・死亡予測に用いられている危険因子（健診・問診項目）のまとめ

- ◆ 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／LDLコレステロール）、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。

# 基本項目各論1:脂質異常症

## ◆基本的な項目(各国共通)

総コレステロール、HDLコレステロール

## ◆メタボリックシンドロームの構成要素

HDLコレステロール

トリグリセライド(実際は随時採血で行われている保険者はないか?)

## ◆日本のみで使用

LDLコレステロール

→欧米でも治療の際には最も重要な指標となるがスクリーニングには用いていない。

→国際的にはフリードワルド式で計算して求める

(総コレステロールからHDLコレステロールおよびトリグリセライドの5分の1を引く。ただし空腹かつトリグリセライド 400mg/dl未満でしか計算式を使えない)。

→直接測定法があるがほぼ日本でしか使われていない。またその測定精度について疑義が出されている。

→寺本班からの報告へ

# 基本項目各論2：糖尿病等

## ◆ 基本的な項目（各国共通）

糖尿病は必ず含まれる（別格のハイリスク状態と見なされている場合も多い）。  
ただし検査法については明示されていない場合がある。

## ◆ メタボリックシンドロームの構成要素

オリジナルの基準では空腹時血糖を用いることになっている。

## ◆ 特定健診での現状

現状では空腹時血糖かHbA1cのいずれかになっている。

→実際は随時血糖になっている保険者はないか？

→HbA1cと血糖値の検査料の単価には差がある。

→日本人を対象とした一般集団のコホート研究で、空腹時血糖、随時血糖、HbA1cのいずれも脳・心血管疾患の発症・死亡を予測する（ただしHbA1cについては、市町村の健診等で普及したのは2000年以降であり、追跡期間が短いため国内のエビデンスは多くない→ただし複数存在はしている）。

## ◆ 尿糖

いずれかの血液検査で糖尿病等の判定がされるのであれば、この検査を実施する意義があるのか疑問である。

# 糖尿病と脳・心血管疾患の発症・死亡

## -日本人の一般集団(地域住民)のコホート研究-

### 「糖尿病」の判定に用いた指標

#### 1. 75グラム糖負荷試験

- 1) Fujishima M, et al. *Diabetes* 1996; 45 (Suppl 3): S14 – S16. 久山町研究
- 2) Tominaga M, et al. *Diabetes Care* 1999; 22: 920 – 924. 舟形町研究
- 3) Doi Y, et al. *Stroke* 2010; 41: 203–209. 久山町研究

#### 2. 空腹時血糖

- 4) Kokubo Y, et al. *Hypertens Res* 2010; 33(12):1238-43. 吹田研究

#### 3. 随時血糖

- 5) Iso H, et al. *Diabetologia* 2004; 47: 2137–2144. CIRCS研究
- 6) Kadowaki S, et al. *Diabetologia* 2008; 51: 575–582. NIPPON DATA80



# 糖尿病と脳・心血管疾患の発症・死亡

-日本人の一般集団(地域住民)のコホート研究(続き)-

## 4. ヘモグロビンA1c

- 7) Nakanishi S, et al. *Diabetologia* 2005; 48 :230–234 12. 放影研コホート
- 8) Sunaga K, et al. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 310–316 富山市民の追跡
- 9) Watanabe M, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 88: e20–e23. 吹田研究
- 10) Sakurai M, et al. *Diabetes Care* 2013; 36(11):3759-65. NIPPON DATA90
- 11) Ikeda F, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2013 Nov 7; 12:164. 久山町研究
- 12) Goto A, et al. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(17): e785. JPHC研究

いずれの指標を用いても「糖尿病領域」では、有意な脳・心血管疾患のリスク上昇を認める！

# 検証項目各論1：肝機能

## 文献レビューの結果（肝機能）

**AST/ALT**: PubMed; 107件がヒットし3件が該当／医中誌; 419件がヒットし1件が該当。

**γ-GTP**: PubMed; 糖尿病をエンドポイントとすると1034件の文献がヒットし10件が該当、脳・心血管疾患をエンドポイントとすると137件がヒットし3件が該当した。それぞれのエビデンステーブルを作成して内容を吟味した。

検査項目	文献数		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
AST(GOT)	3(3)	→	糖尿病・耐糖能異常	2(2)	0
		→	脳・心血管疾患	1(1)	1(1)*
ALT(GPT)	4(3)	→	糖尿病・耐糖能異常	3(2)	3
		→	脳・心血管疾患	1(1)	1(1)*
γ-GTP	13(2)	→	糖尿病・耐糖能異常	10(2)	9
		→	脳・心血管疾患	3	3

( )内は他の文献とテーマが重複している文献の数を示す

\* 曝露要因がhigh AST and/or high ALTの文献が一つあり(医中誌から検索された1件)

# アブストラクトテーブル

## ○肝機能: AST(GOT), ALT(GPT)

論文	対象	エンドポイント	結果
Nakanishi N, et al. 2004	建設会社の事務職員 3,260人(男性3,260人)	糖尿病発症	GOT, GPT高値は将来の糖尿病発症と関連するが、他の肝酵素値を調整するとGOTでは関連が見られなくなった。またGPTでも最も高値である31以上の群でのみ将来の糖尿病発症と有意な関連がみられた。
Oka R, et al. 2010	職員健診を受診した公立学校職員 4,165人(男性2,229人、女性1,936人)	2型糖尿病の発症	NFG群に比べ血糖値が正常高値以上の群では、糖尿病の発症リスクが高く、血糖カテゴリーごとでもALTが高いほどリスクが高かった。
Oka R, et al. 2014	職員健診を受診した公立学校職員のうち糖負荷試験を受けベースライン時に耐糖能異常がなかった者 594人(男性594人)	耐糖能異常	ALT高値は耐糖能異常なしの日本人男性において将来のIGTと独立に関連していた。
岩井伸夫ら. 1993	鳥取県の某健康増進センターでの健康診断	循環器疾患死亡	GOTまたは/かつGPTが40IU/L以上であることは、総死亡や悪性新生物や循環器疾患による死亡リスクの有意な上昇と関連があった。

# アブストラクトテーブル

## ○肝機能: $\gamma$ -GT( $\gamma$ -GTP)

論文	対象	アウトカム	結果
Nakanishi N, et al. 2003	大手建設会社に勤務する男性職員 (IFG、糖尿病、高血圧内服治療中、肝炎治療中、GOTが正常上限値の3倍以上、冠動脈疾患や脳卒中の既往ありに該当する者は除外) 2,918人 (男性2,918人)	IFG発症、2型糖尿病発症	日本人中年男性において、血清 $\gamma$ -GTP値が増加するごとに、IFGおよび2型糖尿病の発症リスクが増加した。血清 $\gamma$ -GTP値によるIFGあるいは2型糖尿病発症の相対リスクの増加は、肥満男性においてより顕著であった。
Nakanishi N, et al. 2004	大手建設会社に勤務する男性職員 (ベースライン時でメタボリックシンドロームまたは糖尿病を発症していない者。循環器疾患の既往がある者、GPTが正常上限値の3倍以上の者、肝炎治療中の者を除く) 2,957人 (男性2,957人)	メタボリックシンドローム発症と2型糖尿病発症	中年日本人男性において、 $\gamma$ -GTPはメタボリックシンドロームと2型糖尿病の重要な発症予測因子であることが示唆された。
Takahashi K, et al. 2006	研究期間内に健診を受けた者 (Hb9.9g/dL以下、もしくは6.5以上、もしくは空腹時血糖126mg/dl以上の者は除外。) 2,659人 (男性1,720人、女性617人)	糖尿病の発症	HbA1c単独の予測モデルに比べて、HbA1cにGPT、 $\gamma$ -GTPを組み合わせた予測モデルの方が、糖尿病の発症の予測精度が高かった。
Hozawa A, et al. 2007	全国から無作為抽出された300箇所の地域住民 (循環器疾患既往あり、GOT $\geq$ 50U/L、GPT $\geq$ 50U/Lの者を除く) 6,846人 (男性2,724人、女性4,122人)	循環器疾患死亡	飲酒率が非常に低い日本人女性において、 $\gamma$ -GTPは循環器疾患死亡を予測することができた。
Doi Y, et al. 2007	地域住民を対象としたコホート研究の参加者 (久山町研究)	糖尿病発症	血清 $\gamma$ -GTP値は既知の危険因子とは独立して、一般住民集団における糖尿病発症の有力な予測因子であることが示唆された。
Sato KK, et al. 2008	関西地域職域健診男性 (2型糖尿病患者を除く) 8,576人 (男性8,576人)	2型糖尿病発症	日本人男性において、 $\gamma$ -GTP値、アルコール消費量ともに、独立して2型糖尿病発症と関連があった。 $\gamma$ -GTP値が最も高い群に属する非飲酒者では、2型糖尿病発症の危険が高かった。

# アブストラクトテーブル

## ○肝機能: $\gamma$ -GT( $\gamma$ -GTP)

論文	対象	アウトカム	結果
Jimba S, et al. 2009	健診受診者のうち、必要なデータが完備している成人受診者(教師、警察官、工場労働者、会社員) 1,514人(男性1,075人、女性439人)	2型糖尿病発症、IFG発症	$\gamma$ -GTPの上昇は糖尿病、IFGの発症に関連していた。
Fujita M, et al. 2010	千葉市住民で1995~2005年に老人保健法下での健診に参加した者(糖尿病の定義を満たす者は除く) 36,873人(男性8,081人、女性28,792人)	糖尿病発症	性別に関係なく、また交絡因子を調整後においても、 $\gamma$ -GTP高値は糖尿病発症リスクの上昇と関連することが、中高年日本人集団において示唆された。この関連は飲酒者より非飲酒者により明瞭であることも示唆された。また、女性において、 $\gamma$ -GTPが最も低い群では肥満は糖尿病発症の危険因子ではなかった。
Hozawa A, et al. 2010	家電メーカー勤務の常勤男性(糖尿病の既往がある者は除外) 3,095人(男性3,095人)	糖尿病発症	飲酒習慣や肥満度に関わらず、 $\gamma$ -GTP値が高い群で糖尿病発症のリスクは高かった。また飲酒習慣と糖尿病発症リスクの関連も検討したところU型の関係を示したが、肥満があるもしくは $\gamma$ -GTP値が高い場合には、少量から中等量飲酒者の糖尿病発症リスクは低くなかった。
Shimizu Y, et al. 2010	秋田県、茨城県、高知県、大阪府の一地域に居住する住民 9,752人(男性3,471人、女性6,281人)	全脳卒中、出血性脳卒中、虚血性脳卒中の死亡及び発症	日本人女性では、非飲酒者においても、血清 $\gamma$ -GTP値は全脳卒中と虚血性脳卒中のリスクと関連があった。
Oka R, et al. 2014	健康診断で糖負荷検査を受けた公立学校教員(HbA1c6.9%以上、胃摘出術を受けた者、抗がん剤服用中の者、B型肝炎ウイルス抗原陽性者、C型肝炎ウイルス抗体陽性者は除く) 594人(男性594人)	空腹時高血糖罹患、耐糖能異常罹患	$\gamma$ -GTP高値はIGT、IFG罹患の危険因子であると考えられた。
Kashima S, et al. 2013	健診に参加したボランティア集団	2型糖尿病の発症	糖尿病の発症予測には、空腹時血糖とHbA1cで十分であり、本研究で検討された肝機能を含む他の因子は糖尿病発症を予測するためには臨床の場では必要ないと考えられた。

## GOT(AST)とGPT(ALT)の組み合わせによる構成割合

◆AST(GOT)、GPT(ALT)の各有所見者の重複をみると、10集団中8集団でAST(GOT)のみ異常の有所見率が最も低かった(橙色)。

F-1. GOT(AST)とGPT(ALT)の組み合わせによる構成割合(男女計)

対象集団名	対象者数	Both high (%)	Only high GOT (%)	Only high GPT (%)	Both Normal (%)
		High GOT (>30) High GPT (>30)	High GOT (>30) Normal GPT (≤30)	Normal GOT (≤30) High GPT (>30)	
協和町(CIRCS研究)	1,870	10.3	4.6	7.0	78.2
吹田研究	1,469	9.4	9.2	2.6	78.8
高島研究	4,144	6.6	4.3	5.4	83.7
JMSコホート II	1,638	8.4	4.3	5.3	82.0
鶴岡コホート	4,330	9.1	4.7	6.4	79.8
羽曳野コホート	6,726	8.5	5.1	4.5	81.9
O市	1,865	6.1	2.8	4.3	86.8
神戸研究	1,114	4.2	3.1	4.3	88.4
D社	9,789	13.4	2.1	17.2	67.2
T社	47,892	7.4	1.6	11.5	79.6

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.

## GOT(AST)とGPT(ALT)の組み合わせによる メタボリックシンドロームの有病率(男女計)

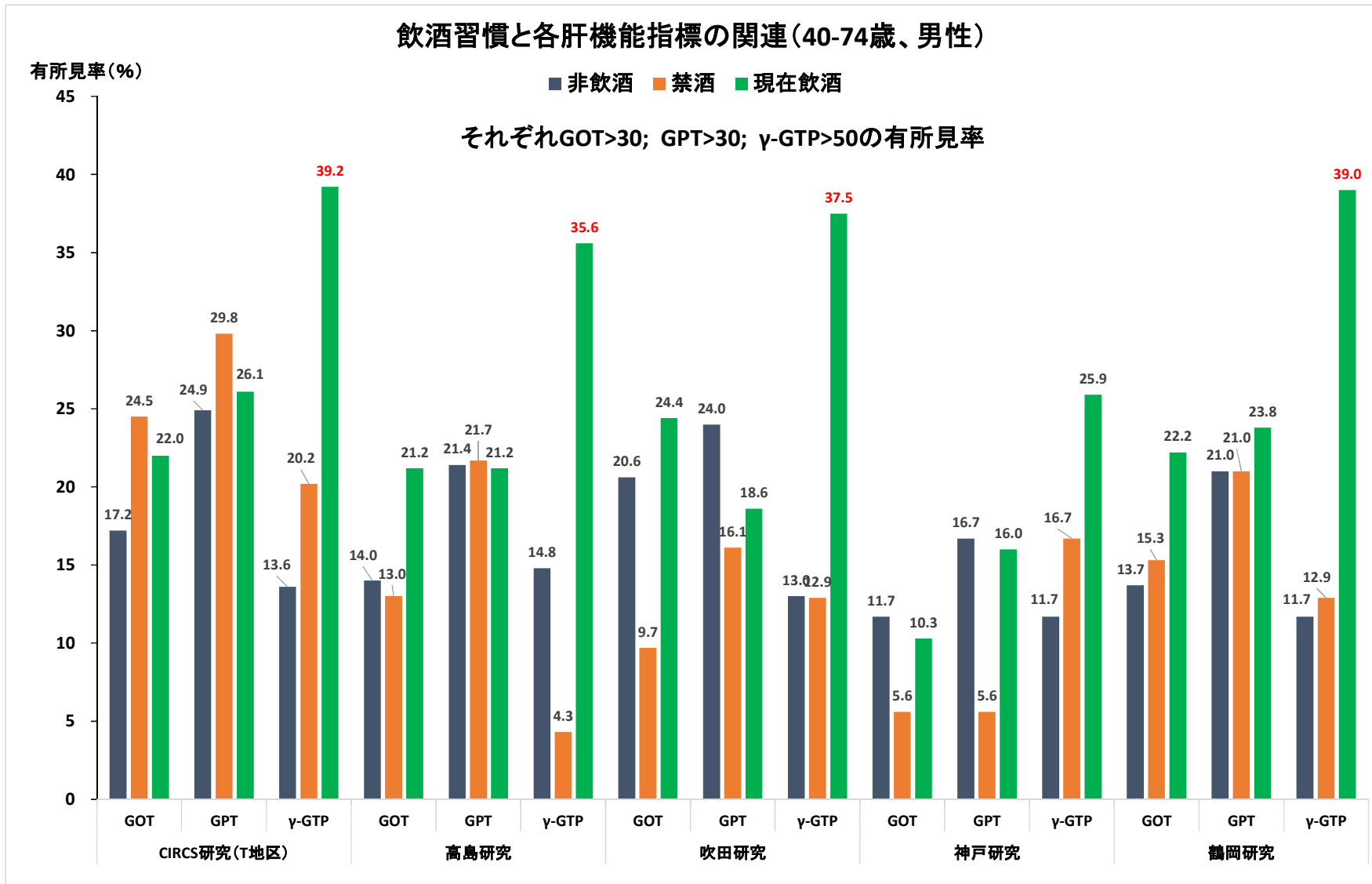
◆すべての集団において、肝機能異常を示す3群の中でASTのみ異常群のメタボリックシンドローム有病率が最も低く、4集団では正常群(both normal)よりも低かった(橙色)。

F-2. GOT(AST)とGPT(ALT)の組み合わせによるメタボリックシンドロームの有病率(男女計)

対象集団名	対象者数	Both high (%)		Only high GPT (%)		Both Normal (%)
		High GOT (>30) High GPT (>30)	Only high GOT (>30) Normal GPT (≤30)	Only high GPT (>30) Normal GOT (≤30)	High GOT (>30) High GPT (>30)	
協和町(CIRCS研究)	1,870	28.1	4.7	30.8	8.8	
吹田研究	1,469	41.6	19.1	32.3	14.3	
高島研究	4,144	26.0	7.0	28.0	10.0	
JMSコホートII	1,638	36.8	11.6	35.3	11.8	
鶴岡コホート	4,330	33.7	11.9	32.9	10.9	
羽曳野コホート	6,726	38.6	14.4	38.6	12.5	
O市	1,865	25.4	19.2	16.3	7.5	
神戸研究	1,114	12.8	0	6.3	1.9	
D社	9,789	47.1	15.1	33.4	13.8	
T社	47,892	23.5	5.7	14.5	3.5	

注)メタボリックシンドロームは日本基準で判定。

# γ-GTPは飲酒習慣と明確な関連を示す



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27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(作成中)