

令和元年度～令和3年度 厚生労働科学研究 循環器疾患・糖尿病等生
活習慣病対策総合研究事業(19FA1008)

健康診査・保健指導における健診項目等の 必要性、妥当性の検証、及び地域における健 診実施体制の検討のための研究

研究班のまとめ(「基本的な項目」の部分まで)

岡村智教

(慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学)

第2編 健診

第1章 メタボリックシンドロームに着目する意義

平成17年4月に、日本内科学会等内科系8学会が合同でメタボリックシンドロームの疾患概念と診断基準を示した。虚血性心疾患等の動脈硬化性疾患の主たる危険因子は高LDLコレステロール血症であるが、メタボリックシンドロームは、高LDLコレステロール血症とは独立したハイリスク状態として登場した。

メタボリックシンドロームは、内臓脂肪の蓄積を共通の要因として、血糖高値、脂質異常、血圧高値を呈する病態であり、それぞれが重複した場合は、虚血性心疾患、脳血管疾患等の発症リスクが高く、内臓脂肪を減少させることでそれらの発症リスクの低減が図られるという考え方を基本としている。

すなわち、内臓脂肪の蓄積に起因する糖尿病、脂質異常症、高血圧症は、生活習慣の改善により予防可能であり、また、発症してしまった後でも、LDLコレステロールと同時に、血糖、血圧等をコントロールすることにより、心筋梗塞等の虚血性心疾患、脳梗塞等の脳血管疾患、人工透析を必要とする腎不全等への進展や重症化を予防することが可能であるという考え方である。

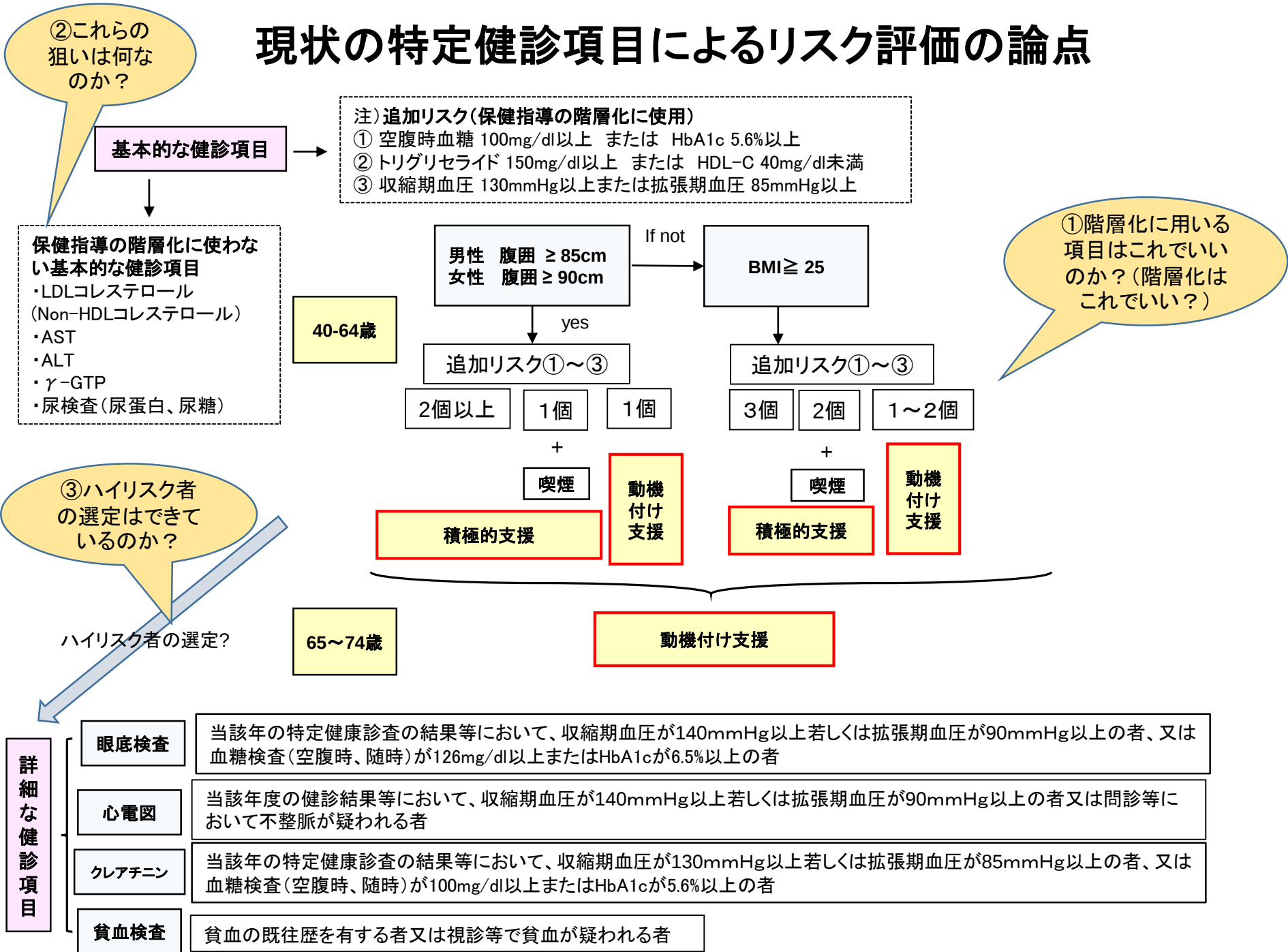
「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」

（循環器病の予防等の推進）

第十二条

国及び地方公共団体は、喫煙、食生活、運動その他の生活習慣及び生活環境、肥満その他の健康状態並びに高血圧症、脂質異常症、糖尿病、心房細動その他の疾病が循環器病の発症に及ぼす影響並びに循環器病を発症した疑いがある場合の対応方法に関する啓発及び知識の普及、禁煙及び受動喫煙の防止に関する取組の推進その他の循環器病の予防等の推進のために必要な施策を講ずるものとする。

現状の特定健診項目によるリスク評価の論点



労働安全衛生法の定期健康診断項目

- ① 既往歴及び業務歴の調査
- ② 自覚症状及び他覚症状の有無の検査
- ③ 身長、体重、腹囲、視力及び聴力の検査
- ④ 胸部エックス線検査及び喀痰検査
- ⑤ 血圧の測定
- ⑥ 貧血検査
- ⑦ 肝機能検査

GOT、GPT、 γ -GTP

- ⑧ 血中脂質検査

LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセライド

- ⑨ 血糖検査(2020年12月の通達でHbA1cで代用可)
- ⑩ 尿検査(尿中の糖及び蛋白の有無)
- ⑪ 心電図検査

黒字	特定健診と共通の項目
青字	特定健診と異なる項目

注) 血清クレアチニンは、医師が必要と認めた場合には実施することが望ましい

* 年齢等により省略できるものがある。

海外の動脈硬化性疾患予防ガイドラインで脳・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)

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
NCEP (フラミンガムスコア) ¹⁾	ATPⅢ 2001	米国	性別、年齢、 <u>総コレステロール</u> 、 <u>喫煙</u> 、 <u>HDLコレステロール</u> 、 <u>血圧区分</u> 、 <u>高血圧の治療状況</u> 、 <u>糖尿病</u>
New Pooled Cohort ASCVD Risk equations ²⁾	ACC/AHAガイドライン2018	米国	性別と人種、年齢、 <u>収縮期血圧</u> 、 <u>高血圧の治療状況</u> 、 <u>総コレステロール</u> 、 <u>HDLコレステロール</u> 、 <u>喫煙</u> 、 <u>糖尿病</u>
SCORE ³⁾	ESC/EAS Guideline 2019	欧州	性別、年齢、 <u>総コレステロール</u> (または <u>総コレステロール/HDLコレステロール</u>)、 <u>収縮期血圧</u> 、 <u>喫煙</u>
QRISK2 ⁴⁾	NICE 2014	英国	性別、年齢、民族、 <u>収縮期血圧</u> 、 <u>高血圧の治療</u> 、 <u>総コレステロール</u> 、 <u>HDLコレステロール</u> 、 <u>糖尿病</u> 、 <u>喫煙</u> 、BMI、 <u>冠動脈疾患家族歴</u> 、 <u>腎臓病</u> 、 <u>心房細動</u> 、 <u>関節リウマチ</u> 、 <u>貧困指数</u>

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

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(2020年3月)

コホート名	リスク評価期間	評価に用いている危険因子	アウトカム(予測対象となるイベント)
NIPPONDATA80 動脈硬化学会ガイドライン2012 ¹⁾	10年	(性別のテーブル)、年齢、喫煙、収縮期血圧、随時血糖、冠動脈疾患はこれに加えて総コレステロール	冠動脈疾患死亡、脳卒中死亡、全脳・心血管疾患死亡が別々のチャートで示されている
久山町	10年	性別、年齢、収縮期血圧(120から20刻みの5区分)、LDLコレステロール、HDLコレステロール、糖尿病、喫煙	冠動脈疾患(心筋梗塞、心突然死、冠血行再建術)の発症、脳卒中の発症
JMSコホート(心筋梗塞)	10年	(性別のテーブル)、年齢、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)	心筋梗塞の発症
JMSコホート(脳卒中)	10年	(性別のテーブル)、年齢、収縮期血圧、喫煙、糖尿病	脳卒中の発症
JALS-ECC	5年	性別、年齢、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、高血圧(グレード1と2)、喫煙、糖尿病	心筋梗塞の発症
茨城県コホート	5~15年	性別、年齢、体重、収縮期血圧、HDLコレステロール、トリグリセライド、AST、血糖値(治療状況含む)、採血条件、喫煙、飲酒	死因別死亡(脳卒中、がん、虚血性心疾患、全循環器疾患、総死亡)
JPHC	10年	年齢、性別、喫煙(男女別にスコア化)、BMI(25~30、30以上)、血圧(降圧薬服用の有無別にスコア化、区分は日本高血圧学会基準を採用)、糖尿病	脳卒中の発症
吹田研究 動脈硬化学会ガイドライン2017 ²⁾	10年	年齢、性別、喫煙、糖尿病、血圧区分(区分は日本高血圧学会基準を採用、ただしII度高血圧以上は1区分)、総コレステロールまたはLDLコレステロール、HDLコレステロール、CKD	冠動脈疾患(心筋梗塞、心突然死、冠血行再建術)の発症
JPHC(コホートII)	10年	年齢(対数値)、性別、喫煙、降圧薬服用の有無、糖尿病の有無、収縮期血圧(対数値)、HDLコレステロール(対数値)、non-HDLコレステロール(対数値、冠動脈疾患のみに使用)	冠動脈疾患(心筋梗塞+心突然死)または脳梗塞の発症
JALS 高血圧学会ガイドライン2019 ³⁾	5年と10年	(全病型で共通)年齢、性別、喫煙、糖尿病、降圧剤服用有無別の血圧区分(区分は日本高血圧学会2014の基準)。心筋梗塞はこれに加えてHDLコレステロールとNon-HDLコレステロール、心筋梗塞+脳卒中の複合アウトカムの場合はHDLコレステロール、全脳・心血管疾患死亡の場合は、HDLコレステロール、eGFR、BMIが予測指標として加わる(ただしBMIは負の関連)。心房細動を含めたモデルもあり(すべての病型と正の関連)	心筋梗塞、脳卒中の発症、全脳・心血管疾患死亡

(ガイドラインで用いられているスコア)

1) NIPPON DATA80 Research Group. *Circ J* 70: 1249-55, 2006

2) Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, et al. *J Atheroscler Thromb*. 2014; 21: 784-98.

3) Harada A, Ueshima H, Kinoshita Y, et al. *Hypertens Res* 2019; 42: 567-579.

「基本的な健診項目」のうち内外の脳・心血管疾患予防(糖尿病は細小血管障害の予防もメイン)ガイドラインやリスクスコア、法制度の記載から見て必須のもの(基幹項目)

1) 高血圧: 血圧測定 ← 降圧治療

2) 糖尿病: 血糖値、HbA1c ← 血糖コントロール

3) 脂質異常症: LDLコレステロール ← 管理目標値の達成(スタチン投与)

注) リスク評価としてはHDLコレステロール(薬物療法のターゲットにならない)

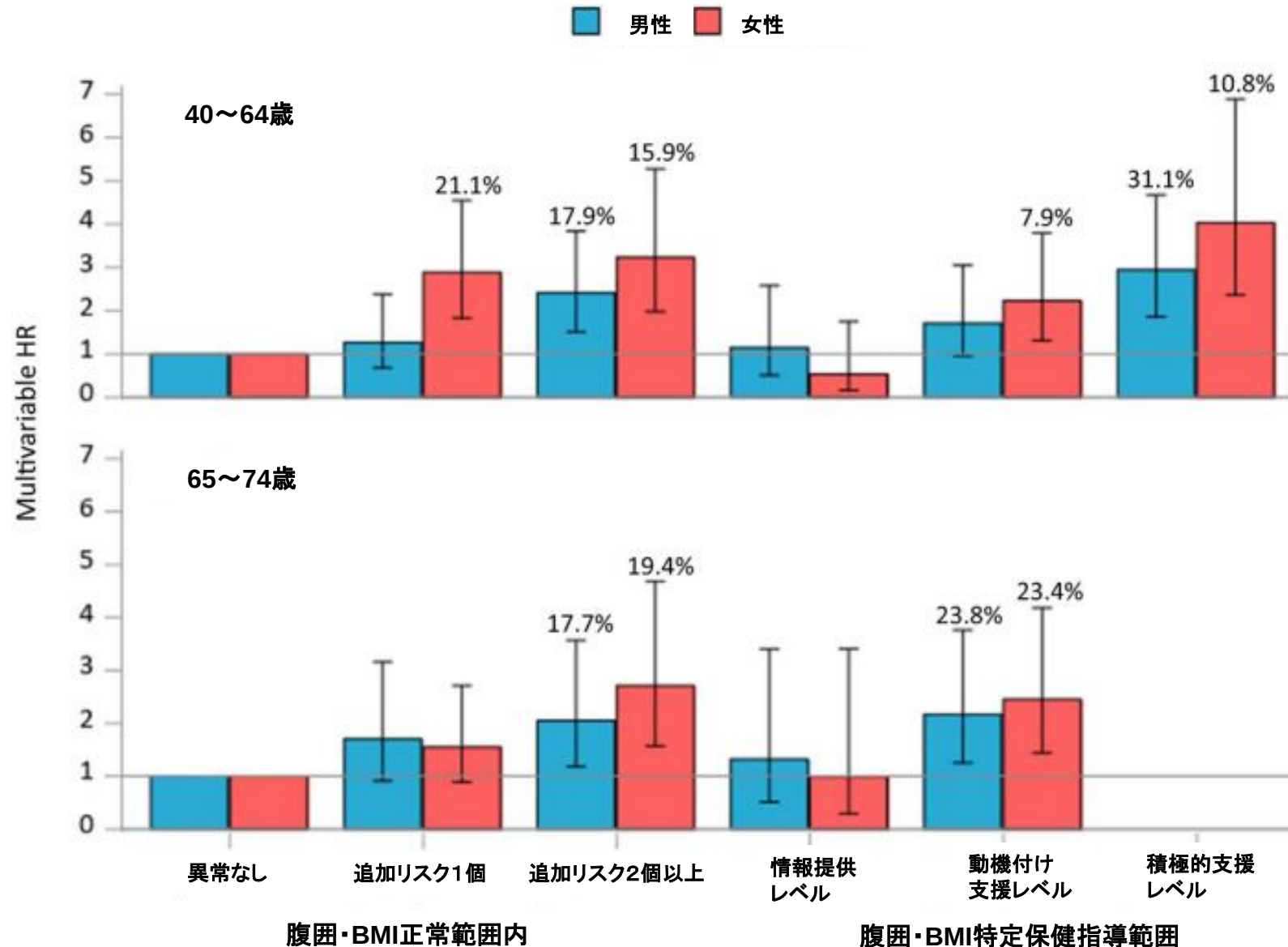
注) トリグリセライドの治療(HDLコレステロールとセットで考える)

4) 喫煙: 喫煙歴の聴取 ← 禁煙指導

上記は観察研究と介入研究(無作為化比較対照試験)が合致。禁煙は無作為化比較対照試験ができないが禁煙者と喫煙継続者のリスクを比較した研究が大昔から数多くあり、いつでもどこでも合致する。

5) メタボリックシンドロームの階層化に必要な項目: 法的なもの、上記1)～4)と脂質異常症以外の追加リスクはほぼ共通。

日本の特定健診の基準による脳・心血管疾患発症の相対リスク(HR)と人口寄与危険割合 -10コホートからの住民集団約3万人の9年追跡-



* 脳・心血管疾患
虚血性心疾患と脳卒中

* 人口寄与危険割合
全員が「異常なし」だった場合と比べて、各グループの追加リスク等で脳・心血管疾患の患者数がどの程度増えているのかを示している。

Iso H, ...Okamura T, et al.
J Am Heart Assoc 2021;10(23):
e020760.

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版(案)

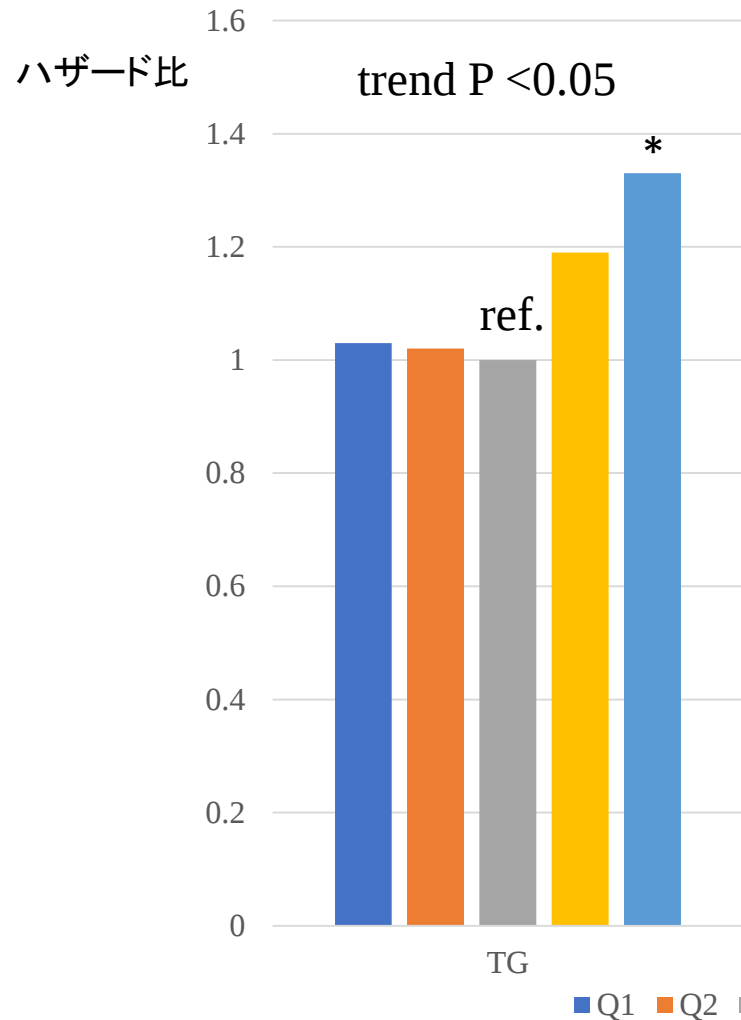
表. 脂質異常症診断基準案

LDLコレステロール (LDL-C)	140 mg/dL以上	高LDLコレステロール血症
	120～139 mg/dL	境界域高LDLコレステロール血症**
HDLコレステロール (HDL-C)	40 mg/dL未満	低HDLコレステロール血症
トリグリセライド (TG)	150 mg/dL以上 (空腹時採血*)	高トリグリセライド血症
	175 mg/dL以上 (随時採血*)	
Non-HDLコレステロール (Non-HDL-C)	170 mg/dL以上	高non-HDLコレステロール血症
	150～169 mg/dL	境界域高non-HDLコレステロール血症**

* 基本的に10時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。空腹時であることが確認できない場合を「随時」とする。

** スクリーニングで境界域高LDL-C血症、境界域高non-HDL-C血症を示した場合は、高リスク病態がないか検討し、治療の必要性を考慮する。

空腹時トリグリセライドと梗塞性疾患(冠動脈疾患+脳梗塞)の発症：吹田研究 (1989-2013)

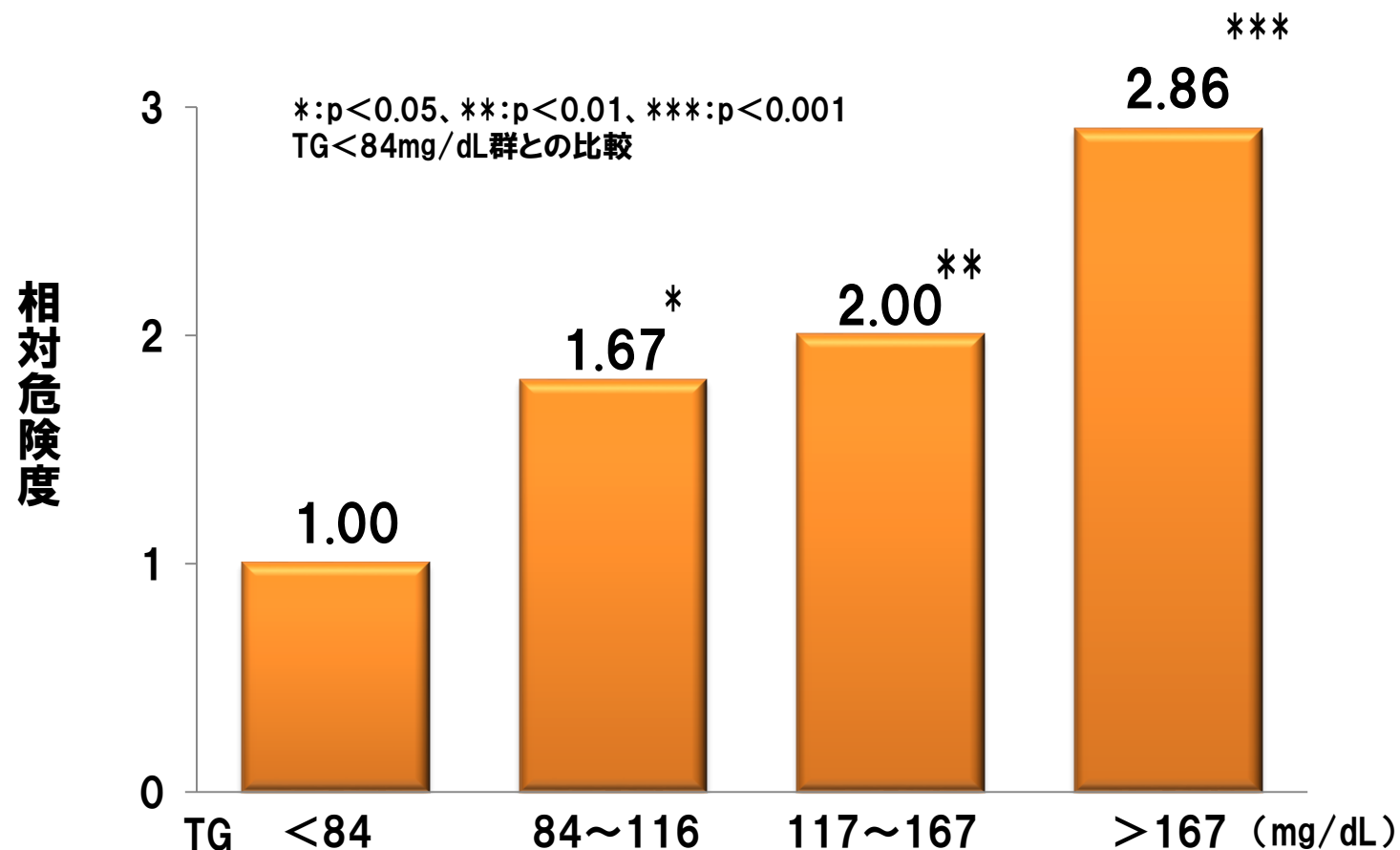


性別、年齢、高血圧、糖尿病、脂質異常症の治療、喫煙、飲酒、BMI、LDLコレステロールを調整した発症リスクを算出。

Higashiyama A, Wakabayashi I, Okamura T, et al.
The Risk of Fasting Triglycerides and its Related Indices for Ischemic Cardiovascular Diseases in Japanese Community Dwellers: the Suita Study. *J Atheroscler Thromb.* 2021; 28: 1275-1288, 2021.

空腹時トリグリセライド (mg/dL)の5分位; Q₁ 15-65, Q₂ 66-86, Q₃ 87-112, Q₄ 113-154, Q₅ 155-

非空腹時のトリグリセライドと冠動脈疾患発症リスク（日本人）

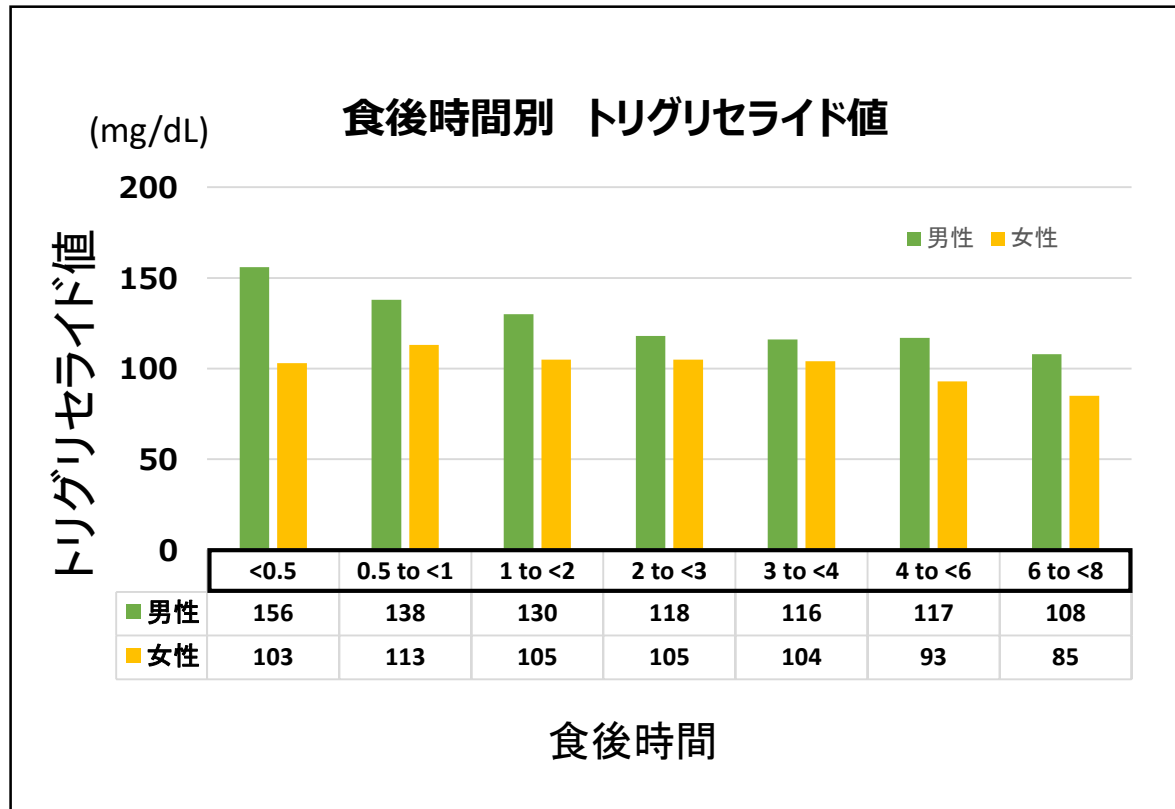


方 法: 1975~1986年に循環器健診を受けた40~69歳の住民のうち、冠動脈疾患既往のある61例、およびトリグリセリド値に欠測があった241例を除いた11,068例(男性4,452例、女性6,616例)を1997年末まで平均15.5年間追跡した。

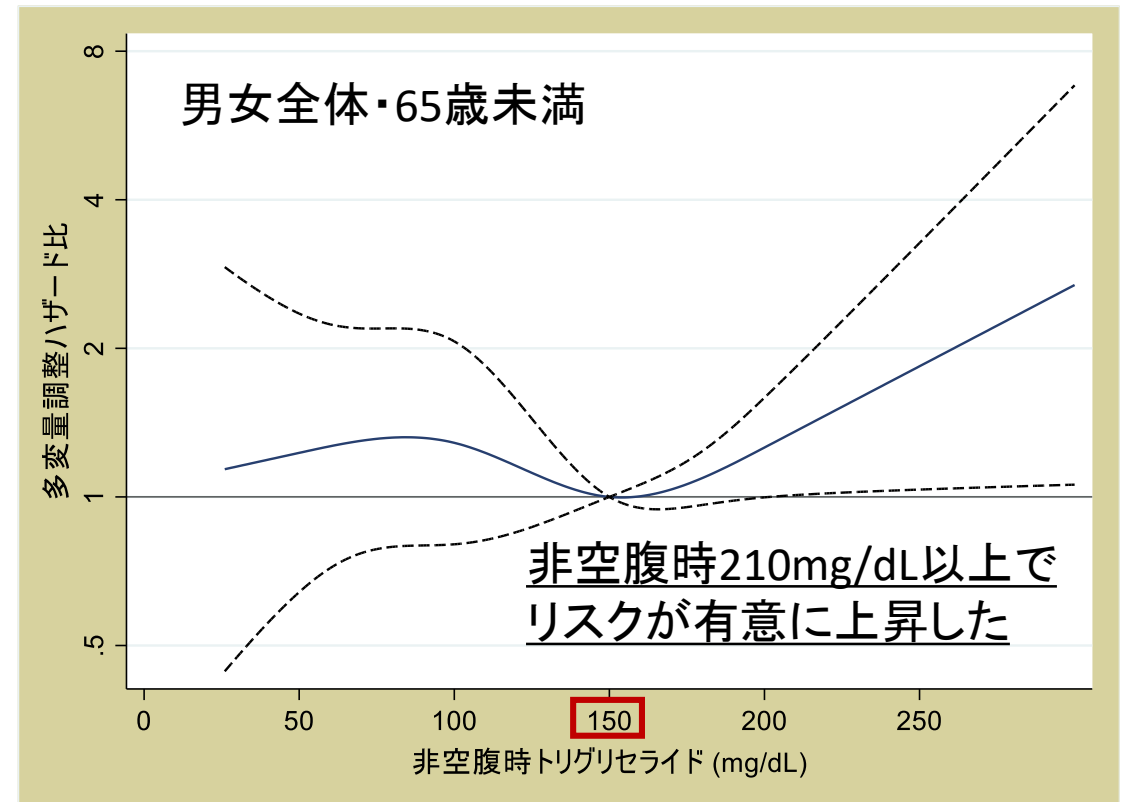
非空腹時のトリグリセライドと脳・心血管疾患死亡リスク（日本人）

～NIPPON DATA90: 6,831名の男女、追跡期間約18年～

食後時間とトリグリセライド



トリグリセライドと 脳・心血管疾患死亡リスク



性、年齢、BMI、喫煙、飲酒、高血圧、糖尿病、総コレステロール、HDL-Cを調整

- 国内のコホート研究では、非空腹時トリグリセライド166～210mg/dlから動脈硬化性疾患の発症・死亡リスクが上昇する。
- 国外では非空腹時TGの診断や治療のカットオフ値として、175mg/dL (EAS) や 180mg/dL (the Athens Expert Panel)、200mg/dL (AHA) が推奨されている。

Miller M, et al. Circulation 2011
Nordestgaard BG, et al. Eur Heart J 2016

EAS : 欧州動脈硬化学会、EFLM : 欧州臨床化学・臨床検査医学連合

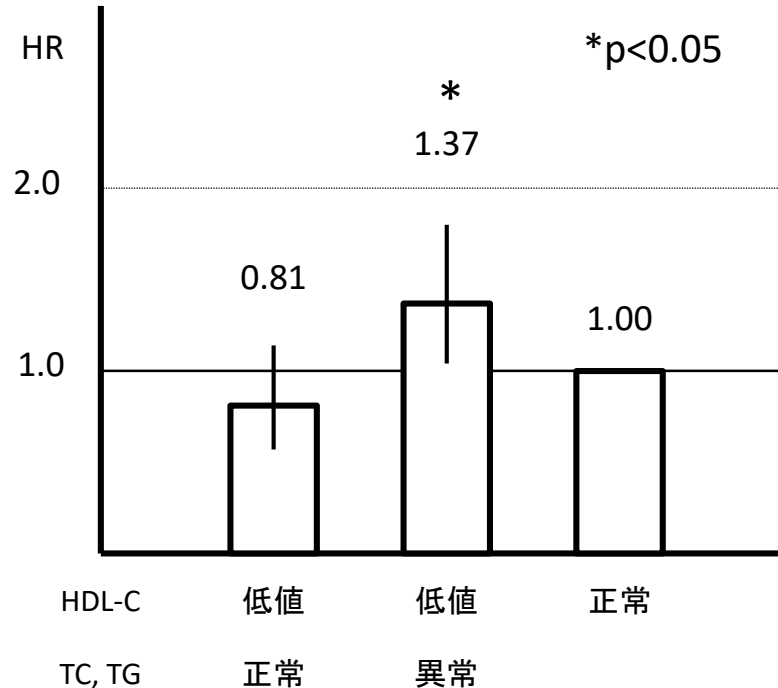
	非空腹時 (mg/dL)	空腹時 (mg/dL)
TG	≥175	≥150
TC	≥190	≥190
LDL-C	≥115	≥115
RLP-C	≥35	≥30
non-HDL-C	≥150	≥145
Lp (a)	≥50	≥50
ApoB	≥100	≥100
HDL-C	≤40	≤40
ApoA1	≤125	≤125

Nordestgaard BG, et al. Eur Heart J 2016

HDL-C低値のみでは冠動脈疾患死の危険因子ではない

EPOCH-JAPAN (日本の9コホート、41,206人を12年追跡)

Hirata T, Okamura T, et al. *Eur J Epidemiol* 32: 547-557, 2017.



■ HDL-C低値

男性40 mg/dL未満、女性50 mg/dL未満

■ TCまたはTG高値

TC 240 mg/dL以上 (おおむねLDL-C 160 mg/dL以上)、TG 150 mg/dL以上のいずれかを満たす

性別・年齢・BMI・収縮期血圧・喫煙歴・飲酒歴で調整、コホートで層別化

[動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022版案: 関連記載 第3章1-5]

(前略) 低HDL-C については有効な薬剤があまりないこと、HDL-C だけ低く他の脂質異常を伴わない場合は冠動脈疾患のリスクが高くないという報告もあることから、LDL-C、non-HDL-C、TG の管理を行った上で、基本的には生活習慣の改善で対処すべきである。

HDL上昇で心血管疾患の予防を目指した無作為化比較対照試験

1) CETP阻害薬

- ① ILLUMINATE試験 : Torcetrapib → 動脈硬化性疾患 25%上昇
N Engl J Med. 2007; 357: 2109-22.
- ② dal-OUTCOMES試験 : Dalcetrapib → 効果なし
N Engl J Med 2012; 367: 2089-99.
- ③ ACCELERATE試験 : Evacetrapib → 効果なし
N Engl J Med 2017; 376: 1933-1942.
- ④ REVEAL試験 : Anacetrapib → 動脈硬化性疾患 9%減少
N Engl J Med 2017; 377: 1217-1227

2) ナイアシン

- AIM-HIGH試験 : ナイアシン → 効果なし
N Engl J Med 2011; 365: 2255-67.

→ REVEAL試験のAnacetrapibは脂肪組織に残留することがわかり結局、市販薬としては上市されず。

高血圧治療ガイドライン2014

成人における血圧値の分類(mmHg)

	分類	収縮期血圧	拡張期血圧
正常域血圧	至適血圧	<120	かつ <80
	正常血圧	120-129	かつ/または 80-84
	正常高値血圧	130-139	かつ/または 85-89
高血圧	I 度高血圧	140-159	かつ/または 90-99
	II 度高血圧	160-179	かつ/または 100-109
	III 度高血圧	≥180	かつ/または ≥110

成人における血圧値の分類(mmHg)

分類	収縮期血圧	拡張期血圧
正常血圧	<120	かつ <80
正常高値血圧	120-129	かつ <80
高値血圧	130-139	かつ/または 80-89
I 度高血圧	140-159	かつ/または 90-99
II 度高血圧	160-179	かつ/または 100-109
III 度高血圧	≥180	かつ/または ≥110

注) 日本の労働者81,788人(20~64歳)を追跡した前向きコホート研究(J-ECHO研究)で拡張期血圧 80mmHg未満を基準1.0とすると、脳・心血管疾患の発症(死亡含む)の相対危険度(HR)は、80-84で1.58、85-89で2.26、90-99で2.85、100-109で2.88、110以上で5.65であった(いずれも有意差あり)。Submitted: 国立国際医療センター疫学予防研究部 溝上哲也部長、帝京大学医学部衛生学公衆衛生学 大久保孝義主任教授から提供)

基幹項目以外の健診項目の検証

文献レビュー「文献の選定基準」

①国内のコホート研究、②アウトカムが脳・心血管疾患、糖尿病、腎機能の低下（透析含む）、③初発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。PubMedで検索（論文数が少ない場合は医中誌でも検索）、④検索期間（制限なし）

疫学調査・データ解析を実施したコホート集団

吹田研究、CIRCS研究、高島研究、神戸研究、羽曳野研究、鶴岡メタボローム研究等
NIPPON DATA（厚生科研 三浦班の協力）

EPOCH JAPAN（厚生科研 岡村班→村上班の協力）

1. 基幹項目以外の基本項目について

肝機能検査 (AST/ALT/ γ -GTP) に関する文献レビューと疫学データ解析

1) 文献レビュー

◆ AST/ALT

666件の論文が候補となり、内容を精査すると12件が選定条件に該当する論文であった。

◆ γ -GTP

252件の論文が候補となり、内容を精査すると17件が選定条件に該当する論文であった。

2) 疫学データ解析

複数の地域住民集団で肝機能検査と脳心血管疾患や糖尿病との関連を検討した。

(まとめ) γ -GTPは、脳・心血管疾患や糖尿病との関連が複数の前向き研究で確認された。次いでALTと糖尿病の関連を検証した論文も複数見られた。一方、ASTについてはエビデンスが乏しい。なお γ -GTP、トリグリセライド、BMI (body mass index)、腹囲から計算されるFLI (Fatty liver index) と糖尿病の発症との関連が複数報告されていた。

補足：現状の健診項目から計算して使用できる指標

1) 脂肪肝の評価：

①FLI(前述)：**Fatty Liver Index**: 糖尿病発症と関連

→ 腹囲、BMI、 γ -GTP、TG(空腹)

現状の基本項目のみで計算可能

②FIB-4

→ AST、ALT、血小板数、年齢

現状の基本項目では計算できない

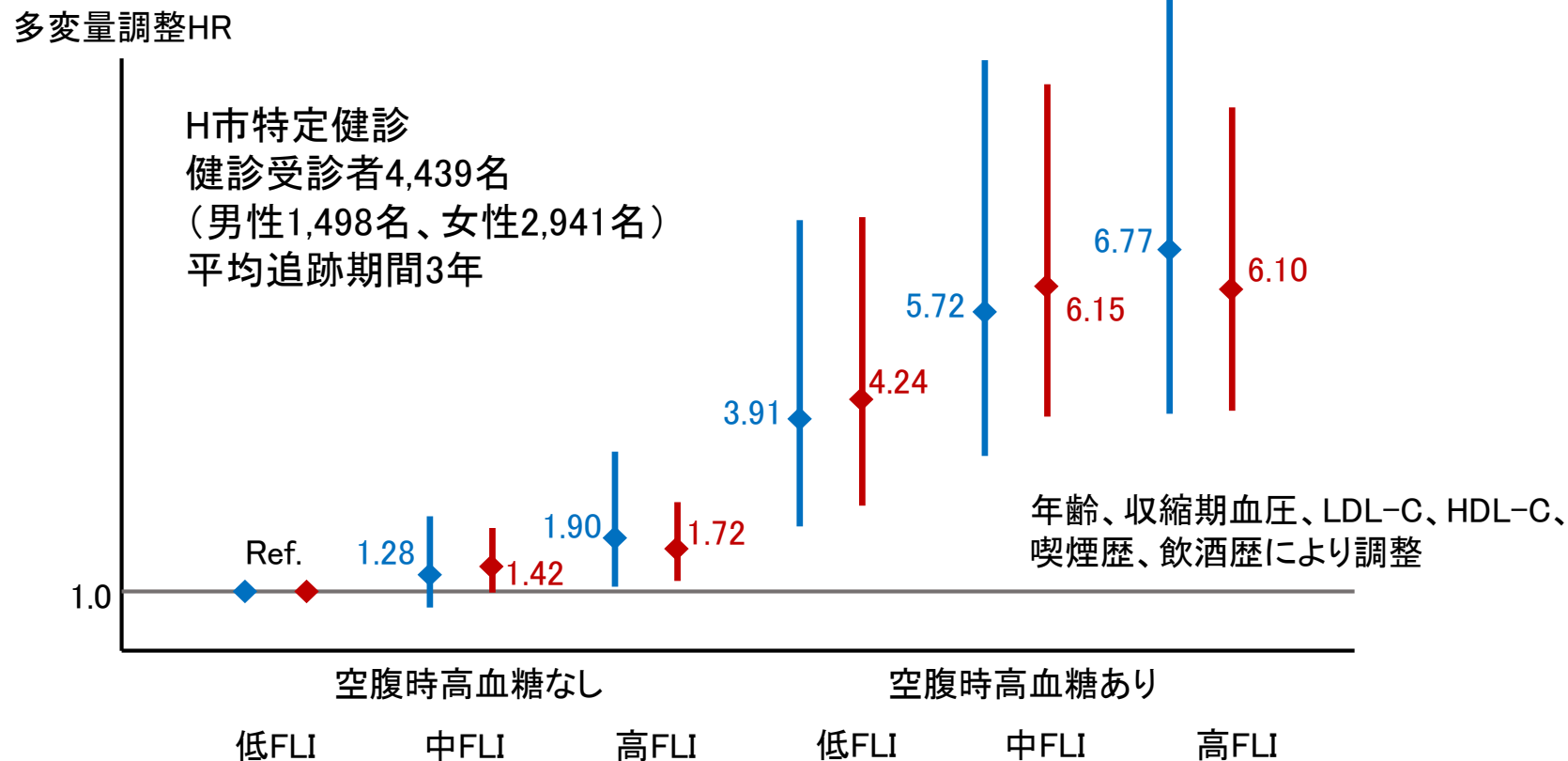
2) 心血管疾患や糖尿病などの発症スコア

個々の危険因子を別々に評価するよりも効率的(ガイドラインにも採用)。

吹田スコア、JALSスコア、NIPPON DATAチャート、久山スコアなど。

→問題点：絶対リスクの罨(年齢の影響が多大)

脂肪肝指数 (FLI) と糖尿病の発症 ～空腹時高血糖の有無・男女別～



- ◆ 脂肪肝指数 (FLI) は糖尿病の発症と関連し、FLIが将来の糖尿病発症を予測する指標として有用
- ◆ 空腹時高血糖を有さなくてもFLIが高いと糖尿病を発症しやすい

2. 検証した現状の詳細項目

○生理検査

- 1) 心電図
- 2) 眼底検査

○血液検査

- 1) クレアチニン(eGFR)
- 2) 貧血検査

3. 新しい健診項目候補・手技として研究班で検討したもの

(検体検査)

・血液検査

BNP・NT-ProBNP

高感度CRP

脂質詳細検査 (small dense LDL、酸化変性LDL、リポ蛋白分画)

・尿検査

尿中微量アルブミン

尿中ナトリウム・カリウム (クレアチニン)

(生理検査)

頸動脈超音波検査

PWV

CAVI

FMD

(検査手技)

指先採血

(その他)

インピーダンス法による内臓脂肪測定