

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 川野 伶緒

〔題名〕

健診データベースを利用した検査値レベル別基準変化量の推定とその閾値の最適化

〔要旨〕

【背景・目的】2008年4月より法令に基づき、代謝症候群(MS)を対象とした特定健診及び保健指導が開始され、医療保険者は40~74歳の被保険者への実施が義務付けられている。保健指導に際し、検査の前回値からの変化量が自然な個体内変動範囲内か、指導で有意に変化したかを客観的に判断することが重要である。それには検査値の個体内変動係数(CV_I)に基づき、前回値からの変化幅の95%信頼区間として算定される基準変化量(reference change value: RCV)の利用が提唱されている。しかし、RCVの問題点として、(1)文献のCV_I報告値に依存し、そのCV_Iは少数の健常者から推定されているため、推計誤差が大きい、(2)特定健診で問題となる異常値域(保健指導・受診勧奨範囲)にそのまま適用可能かどうかは検証されていない、(3)通常通り、RCVの信頼限界確率Pに95%(RCV_{P%}と表現)を用いると、検査値に相当大きな変化が起こらないと有意と判定されず、病気の予防・早期発見を目的とする健診の現場では利用しにくい、等が挙げられる。そこで、大規模な健診データベースを利用し、主要臨床検査についてレベル別CV_Iを異常値域も含めて推定を試みた。また、そのCV_Iに基づくRCV_{P%}の実用的な信頼限界を検討した。

【方法】東京慈恵会医科大学附属病院総合健診・予防医学センターにおいて、過去17年(1995~2011年)間で蓄積された約15万件の健診データベースを用い、20項目の検査について、2年以上反復検査されている29,454人のデータから検査値レベル別CV_Iを推定した。次に、MS改善の有無の判別を目的とした各検査のRCV_{P%}のための最適なP値を推定すべく、MSの程度を表すメタボスコア(sMS)を多重ロジスティック分析により作成した。そして、各受診者のsMS値の前年度からの変化量(ΔsMS)と、各検査の変化量(Δ検査)の関係を調べた。ここで、ΔsMSの有意域をRCV_{95%}で求め、ΔsMSがそれを超えて改善した受診者をMS改善群、それ以外を非改善群とした。そして、各検査に対し、Δ検査の有意性を5段階のRCV_{P%}(P=75, 80, 85, 90, 95)で判断した場合の、MS改善の判別能(感度・特異度・陽性的中率・尤度比・誤判定率)を算出した。これにより、どのRCV_{P%}が健診に最適であるかを評価した。

【結果】各検査のレベル別CV_Iを異常値域も含め推定したところ、検査値が正規分布的に分布する場合、CV_Iの検査値レベル依存性を認めなかったが、対数正規分布型の場合、CV_Iに検査値レベル依存性を認めた。健診データベースを用いたシミュレーションで、MSの改善の有無を5段階のRCV_{P%}で判別したところ、P=95%の場合、どの検査においても、特異度は高くなるが、感度が極端に低く健診には不適と判断された。しかし、P=80~90%としてRCV_{P%}を設定すれば、MSの改善を判別する感度が十分に高まり、かつ特異度の低下が最小限となることが明らかとなった。

【結論】検査毎に異常値域を含めたレベル別CV_Iを推定した結果、検査値分布が対数正規分布型の場合には、レベル別CV_Iに基づきRCV_{P%}の調整が必要なことを明らかにした。また、検査値の有意な変化の判断には、P=80~90%のRCV_{P%}を利用すれば、特定健診における検査値の改善もしくは悪化の判断・指導をより適切に行えると考えられる。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1490 号	氏 名	川野 伶緒
論文審査担当者	主査教授	田中 伸明	
	副査教授	西川 潤	
	副査教授	山本 健	
	副査教授	市原 清志	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
健診データベースを利用した検査値レベル別基準変化量の推定とその閾値の最適化			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Deviation of level-specific reference change value (RCV) from a health screening database and optimization of their thresholds based on clinical utility. (健診データベースを利用した検査値レベル別基準変化量の推定とその閾値の最適化)			
掲載雑誌名 Clin Chem Lab Med 第 54 巻 第 9 号 P. 1517 ~ 1529 (2016年 2月 17日 オンライン掲載)			
(論文審査の要旨)			
学位論文審査会では、健診における検査値の変化の有意性の判断に関して、その指標として提唱されている基準変化量 (reference change value: RCV) の原理と問題点が示され、川野伶緒氏の考案した新法とその有意性の検証結果が発表された。学術発表の経験を積んでおり、工夫されたスライドでわかりやすい内容であった。発表後の質疑応答は次の通りである。			
1. <u>本研究で得られた成果は一般性があるか？同様に測定機器が変わっても利用可能か？</u> 返答: 対象とした健診項目の多くは標準化されており、機器の性能向上からその測定誤差は、事実上無視できる程度である。また、発表では示さなかったが、基礎検討にて検査値の経年安定性に問題がなく、個体内変動に男女差がないことを確認している。このため、研究成果には一般性があり、他の施設でも応用可能であると考えている。			
2. <u>研究課題名に”特定健診”が記載されていないが問題ないか？</u> 返答: 特定健診のデータを用いて、検査値レベル別個体内変動を推定し、かつデータに基づくシミュレーションにてその有用性の検証を行った。しかし、研究成果である検査値レベル別個体内変動の特性には一般性があり、特定健診に限定されず、広く臨床応用可能と判断している。従って、本研究課題名の修正は必要ないと考えている。			
3. <u>特定健診以外の状況で RCV の信頼限界確率に 95%を用いると、同様に保守的な判断になると考えて良いか？</u> 返答: 本研究では、特定健診における検査値レベル別 RCV の最適な信頼限界確率は 80~90%であることをシミュレーション結果から得た。この際、RCV の適正の判断に、外的指標としてメタボリックシンドローム (メタボ) の状態を示すメタボスコアを用いた。このため、メタボを反映しない検査項目では、メタボスコア以外の外的指標を作成する必要があり、検査項目毎にその利用目的に応じて信頼限界確率を設定する必要がある。しかし、メタボ非関連検査に対する、今回のシミュレーション結果から、RCV の信頼限界確率に 95%を用いると、極めて保守的な判断になっている。このため、病気のスクリーニングを目的に検査を実施する場合、より低い信頼限界確率の利用が必要と考えている。			
4. <u>研究成果のインパクトはどの程度か？</u> 返答: 本研究の成果を論文投稿した際、この領域の専門家より、以下のコメントを頂き、高評価を得た。今後はさらなる検討を行い、学会発表や論文等にて公表していきたいと考えている。 コメント: This article is really original. Very few articles are related to the interpretation of laboratory data as part of periodic health examinations (health-check screening). This paper is a significant milestone to improve the interpretation of laboratory tests.			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。