

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

学位申請者

山口大学大学院医学系研究科保健学専攻

生体情報検査学領域

川野 伶緒

目次

目次	2
略語一覧	4
第 I 章. 序論	6
1. 背景	6
1-1 特定健康診査・特定保健指導が開始されるまでの経緯	6
1-2 特定保健指導における検査値変化幅の判断基準	7
1-3 個体内変動幅に基づく臨床検査値の変化量の考え方	9
1-4 RCV の問題点	14
2. 目的と意義	15
2-1 目的	15
2-2 意義	15
3. 本論文の構成	16
第 II 章 対象と方法	18
1. 対象データ	18
2. 個体内変動 CV_I 推定に適したデータの抽出	18
3. 検査値レベル別個体内変動の推定	19
3-1 個体内変動相関図の作成	19
3-2 検査値レベル別 SD_I の算出	19
3-3 検査値レベル別 RCV の算出	21
4. 基準範囲中央値に対する個体内変動 CV_I と文献報告 CV_I の比較検討 ..	21
5. 個体内変動の性差の検討	22
6. 有意な個体内変動レベルの推定	22
6-1 多重ロジスティック分析によるメタボスコア算出のためのデータ抽出 ...	22
6-2 メタボスコアについて	24
6-3 メタボスコア sMS の有意な変化量の推定	24
6-4 メタボスコアに基づく最適な信頼限界確率の設定	25
6-5 尤度比と総合誤判定率	25
7. 検査値レベル別個体内変動幅推定のための専用プログラムの開発	26

第Ⅲ章. 結果	30
1. 対象データの検査値分布と年度間 SD 比	30
2. 個体内変動積み上げ図.....	31
3. 基準範囲中央値に対する個体内変動 CV_I と文献報告 CV_I の比較	34
4. 個体内変動幅の性差	35
5. 個体内変動プロフィール図	36
5-1 文献報告値 CV_I と検査値レベル別 CV_I の比較	39
5-2 検査値レベル別 CV_I に基づく $RCV_{X(P\%)}$	40
6. メタボスコアの個体内経年変化	40
7. $RCV_{X(P\%)}$ と検査値の変化量の関係	42
8. $RCV_{X(P\%)}$ に対する最適な信頼限界確率の推定	44
第Ⅳ章 考察	48
1. 後ろ向きデータを利用した検査値レベル別 CV_I 推定の妥当性	48
2. 検査値レベル別 CV_I 値と過去の文献報告 CV_I 値の比較.....	49
3. 検査値レベル別 CV_I と検査値の分布形状との関係	49
4. 検査値レベル別 CV_I に基づく $RCV_{X(P\%)}$ の診断的有用性	50
5. $RCV_{X(P\%)}$ の実用的な信頼限界確率の設定.....	51
第Ⅴ章 結論	53
1. 総括	53
2. 本研究の限界と今後の展望	54
3. 謝辞	54
参考文献	56
付録	59

略語一覧

Alb: アルブミン

ALT: alanine aminotransferase

AST: aspartate aminotransferase

AUC: 曲線下面積

BW: 体重

CL: 信頼限界確率 (confidence limit)

cv: 変動係数 (coefficient of variation)

CV_I: 個体内 CV

DBP: 拡張期血圧

Fe: 鉄

FN: 偽陰性

FP: 偽陽性

GGT: γ -glutamyltransferase

Glu: 空腹時血糖値

Hb: ヘモグロビン

HbA1c: ヘモグロビン A1c

HDL-C: HDL-コレステロール

Ht: ヘマトクリット

LR: 尤度比 (likelihood ratio)

LDH: lactate dehydrogenase

LDL-C: LDL-コレステロール

m: 平均値 (mean)

MLR: 多重ロジスティック回帰
(multiple logistic regression)

MS: 代謝症候群 (metabolic syndrome)

MSi: メタボスコア 改善個体
(improver)

MSni: メタボスコア 非改善個体 (non-
improver)

NPV: 陰性的中率 (negative predictive
value)

PLT: 血小板

PPV: 陽性的中率 (positive predictive
value)

RCV: 基準変化値 (reference change
value)または基準変化量

RCV%: RCV expressed as CV or a
relative change ratio (%)

RCV_{%(95%)}: RCV expressed as CV or a
relative change ratio (%) at
the confidence limit of 95%

RCV_x: RCV expressed as an absolute
change in a given test value

RCV_{x(95%)}: RCV expressed as an absolute
change in a given test value at
the confidence limit of 95%

RI: 基準範囲 (reference interval)

SBP: 収縮期血圧

sd: 標準偏差

SDR: 標準偏差比

SE: 標準誤差

sMS: メタボスコア (metabolic
syndrome score)

TC: 総コレステロール

TG: 中性脂肪 (triglyceride)

TP: 総蛋白 (total protein)

UA: 尿酸

第 1 章

序 論

1. 背景
2. 目的と意義
3. 本論文の構成

第 I 章. 序論

1. 背景

1-1 特定健康診査・特定保健指導が開始されるまでの経緯

現在、生活環境の改善や医学の進歩に伴い、日本は世界で有数の長寿国となっている。その一方で、過剰栄養や高齢化、運動不足等を原因とする生活習慣病が増大し、深刻な社会問題となっている。

これを受け、本邦では様々な国民健康づくり対策が講じられてきた。昭和 53 年 (1978 年) からの「第一次国民健康づくり対策」及び、昭和 63 年 (1988 年) からの「第二次国民健康づくり対策」が実施され、これらの取組みの中で、健康診査体制、健康づくりのための新たな指針等が確立されてきた。この流れを組み、第三次国民健康づくり対策として、「21 世紀における国民健康づくり運動 (健康日本 21)」が定められた。健康日本 21 では、生活習慣病を予防するための行動を国民に促すことにより壮年期での死亡を減らし、介護なしで生活できる健康寿命を延伸し、生活の質の向上を図ることを目的としている。

平成 8 年 (1996 年)、これまで「成人病」と称されてきた糖尿病、高血圧症、脂質異常症、脳卒中、心筋梗塞等の疾患は、生活習慣が発症原因に深く関与している疾患であることや、子供にも成人病と同じような症状が増えたことから「生活習慣病」という総称に変わった。それぞれ単独でもリスクを高める要因であるが、その中でも、高血糖・高血圧・脂質異常症のうち 2 つ以上を合併した状態を代謝症候群 (メタボリックシンドローム (MS)) と呼び、複合するほど相乗的に動脈硬化性疾患の発生頻度が高まることから特に注目された。

平成 14 年 (2002 年)、政府はこれらの発生そのものを防ぐ一次予防を積極的に推進するため、健康増進法を制定し、MS の診断基準が定められた。その後、平成 20 年 (2008 年) 4 月から「高齢者の医療の確保に関する法律」(昭和 57 年法律第 80 号) により、MS の早期発見及び予防・解消に重点を置いた、**特定健康診査・特定保健指導** (以下、**特定健診・特定保健指導**)^[1]が実施されるようになった。それに伴い、効果的な特定健診・特定保健指導を実施するために、それに関わる医師・保健師・管理栄養士等やこのほか事業に関わる者が理解しておくべき基本的な考え方や実施する際の留意点等をまとめた「**標準的な健診・保健指導プログラム【改訂版】**」^[2]が厚生労働省ホームページにて公開されている。

それまでの健診は、各地の市町村が 40 歳以上の者を対象に実施していたが、

特定健診からは、医療保険者が40～74歳の加入者（被保険者及び被扶養者）を対象に実施することが義務付けられた。ここで、医療保険者とは、公的医療保険の健康保険証（組合員証）の発行機関である。例えば、会社員等の健康保険の場合は「健康保険組合」または「全国健康保険協会（協会けんぽ）」、自営業者・退職者・農業従事者等の国民健康保険の場合は「市町村」または「国民健康保険組合」、公務員・教員等の共済組合の場合は「共済組合」が医療保険者である。実施項目は、健康状態・服薬歴・喫煙歴等の生活習慣に関する問診や身体計測・血圧測定・尿検査・血液検査である。場合に応じて、心電図や眼底検査・貧血検査（赤血球・血色素量・ヘマトクリット値）を実施する。

また、平成16年（2008年）より、75歳以上の者が加入する後期高齢者医療制度が開始され、患者の自己負担を除いた医療給付費等の財源は、約5割が公費、約4割が医療保険者（健康保険組合など）からの支援金（後期高齢者支援金）、1割が加入者からの保険料で賄われていた。しかし、平成18年（2006年）の医療保険制度改正において、後期高齢者支援金の加算・減算制度が創設され、具体的には平成25年度から、特定健診・特定保健指導の実施率に基づき、後期高齢者支援金の加算・減算が実施された。ここで、加算の対象は、特定健診又は保健指導の実施率が実質的に0%である保険者で、減算の対象は、特定健診又は保健指導の実施率ともに国が定めた保険者毎の目標実施率を達成した保険者である。

1-2 特定保健指導における検査値変化幅の判断基準

特定保健指導では、特定健診の結果、すなわち腹囲・BMI・空腹時血糖値・脂質・血圧・喫煙歴・年齢のリスク要因の数に基づき層別化を行い、保健指導の必要性の度合いに応じた保健指導対象者の選定及び層別化を行う。その結果、対象者は、①「情報提供」のみを行うレベル、②「情報提供」及び「動機づけ支援」を行うレベル、③「情報提供」及び「積極的支援」を行うレベル、の3種類に区分される。層別化された保健指導対象者に対し、医師や保健師や管理栄養士は対象者の保健指導レベルに合わせた生活習慣を見直す指導等を行う。

保健指導の主な目的は、対象者が自らの生活習慣における課題に気づき、健康的な行動変容の方向性を自らが導き出せるように情報提供を行い、健康的な生活を維持できるよう支援することである。従って、前年度に特定健診・特定保健指導を受診している場合には、その結果を踏まえて結果を評価し、生活習慣改善

につなげる保健指導を行う必要がある。

しかし、各検査項目の測定値の解釈や受診者への説明方法に関して具体的な記載がなく、客観的な評価基準がないことが問題となっている。例えば、標準的な健診・保健指導プログラム【改訂版】^[2]の「第3編 2-3 保健事業（保健指導）の目標設定」より、保健指導レベルに対する目標設定は、「健診結果を正常範囲のまま維持し、悪化させない」や「数値目標は、健診結果の変化、アンケート調査等に基づくものとする。」といった記載に留められており、具体的な数値目標は各医療保険者で設定することとされている。

実際、各年の検査値については、各関連学会で提唱されている判定値や基準範囲に基づき、判断することができる。しかし、各検査値の前年度からの変化について、自然な個体内変動範囲内なのか、それとも指導による有意な変化なのかを判断する際、その判別基準は経験に大きく依存している。

図1は、長期（10年間）にわたり特定健診を受診した個人について、横軸に年度を、縦軸に主要な5つの健診測定値をとり、各測定値の経年変化を折れ線グラフで表した図である。紫色の領域は各検査項目の基準範囲を示している。各検査値の経年推移に注目すると、この症例は徐々に検査結果が良くなっていると判断される。しかし、各年で様々な測定値の変化があり、実際にどの時点で、どの検査項目が有意に変化しているか明確でない。例えば、中性脂肪（TG）に注目すると、2001年は前年に比べ約120 mg/dL減少し、2003年は約30 mg/dL減少している。

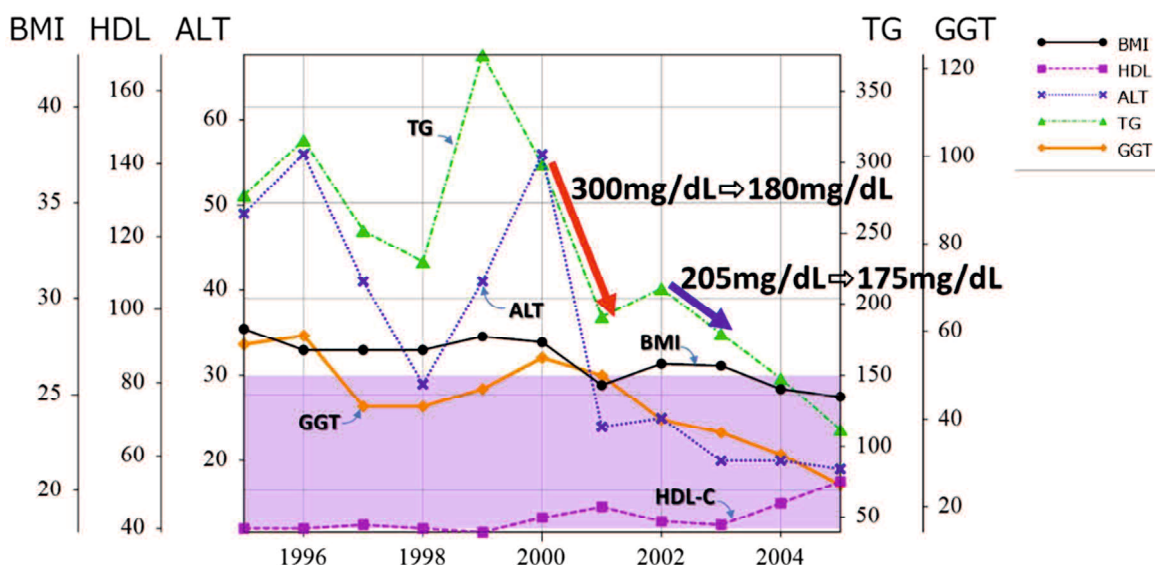


図1. 主要5検査項目の10年間の測定値推移例

長期（10年間）にわたり特定健診を受診した個人について、横軸に年度を、縦軸に主要な5つの健診測定値をとり、各検査値の経年変化を折れ線グラフで表した図である。紫色の領域は基準範囲を示している。徐々に検査結果が良くなっている症例であるが、どの時点で有意に変化しているか明確でない。

1-3 個体内変動幅に基づく臨床検査値の変化量の考え方

一般に、臨床検査値の変化の有意性の判断には、文献に記された生理学的変動幅、すなわち個体内変動係数（CV_I）を目安にすることが国際的に推奨されている。

1-3-1 臨床検査値の変動要因

臨床検査値の変動要因には、生理学的変動（biological variation）、測定前変動（pre-analytical variation）、測定変動（analytical variation）がある。

生理学的変動：個人に内在する恒常的な変動を示す。一般に、影響要因として、食事、運動、飲酒、サーカディアンリズム(概日リズム)等の個体内変動（within-individual variation）と、遺伝、年齢、性別等の個体間変動（between-individual variation）がある。

測定前変動：検体採取時に関連する変動を示す。例えば、採血時の体位、止血帯の装着時間、測定時間、絶食の制御等が影響する。

測定変動：検体測定時に関連する変動を示し、ランダム誤差とも呼ばれる。測定精度の高さ（精密さ）を表す。影響する要因として、キャリブレーション等による系統誤差（systematic error）がある。

これらの変動要因は正規分布すると考えられており、その分布の広がり標準偏差SDで表現することができる。ここで、個体内変動をSD_I、測定前変動をSD_P、測定変動をSD_Aと表す。個人の検査値の変化に関する総変動SD_Tは、次式で表される。

$$SD_T^2 = SD_I^2 + SD_P^2 + SD_A^2 \text{ or } SD_T = (SD_I^2 + SD_P^2 + SD_A^2)^{1/2}$$

前式をCV（=（SD ÷ Mean）×100）に置き換えると次のようになる。

$$CV_T^2 = CV_I^2 + CV_P^2 + CV_A^2 \text{ or } CV_T = (CV_I^2 + CV_P^2 + CV_A^2)^{1/2}$$

ここで、測定前変動 SD_P の多くの要因は、業務手順書による業務の標準化によって最小化されていると仮定すると、前式は単純化できる³⁾。

$$CV_T = (CV_I^2 + CV_A^2)^{1/2}$$

近年、測定変動 CV_A は試薬や測定機器の性能の向上と臨床検査技師の日々の努力により、ほぼ無視できる程度まで減少している。

従って、臨床検査分野において、施設内での臨床検査値は個体内変動を考慮した許容誤差限界を用いて精度管理の評価が行われている。有名なものに **Tonks** の誤差許容限界⁴⁾があり、次式で表される。

$$\text{誤差許容限界} = \pm(\text{基準範囲の } 1/4) \div \text{基準範囲中央値} \times 100 (\%)$$

その限界値を 10%と定めた。これは各検査項目の誤差の許容限界はそれぞれの項目の基準範囲に規制され、基準範囲の幅が小さい項目ほど誤差の許容限界を小さくしなければならないという考えに基づくものである。しかし、北村⁵⁾や **Cotlove**⁶⁾らは、個人の生理学的変動幅が集団の変動に比べ狭い変動であることから、次式を報告した。

$$\text{ばらつきの許容誤差}(CV) = \pm(\text{生理学的変動幅の } SD) \div \text{基準範囲中央値} \times 1/2 \times 100 (\%)$$

すなわち、生理学的変動を許容誤差限界とすることで、**Tonks** 式よりも適切に誤差を評価できる。この考えに基づき、日本臨床化学会、**Westgard**、**Ricos** 等は健常者の生理的な個体内変動、個体間変動から施設間差や、施設内変動に対する許容誤差限界^{7, 8)}を次のように定めている。

精密さの許容誤差限界 CV_A は個体内変動係数 (CV_I) の 1/2 以下とし、施設内変動（内部精度管理）の評価基準とする。

$$CV_A < \frac{CV_I}{2}$$

正確さの許容誤差限界 B_A は個体内生理的変動 (CV_I) と個体間生理的変動 (CV_G) から求めた総変動の 1/4 以下とし、施設間変動 (外部精度管理調査) の評価基準とする。

$$B_A < \frac{\sqrt{CV_I^2 + CV_G^2}}{4}$$

1-3-2 個体内変動幅の報告値

個体内変動幅 CV_I とは、一定の基準で健康と判断された個体 (基準個体) を対象に、一定の期間反復して試料を採取・測定し、個体内変動の平均的な値を変動係数 CV で表した値である。その CV_I の平均的な値がデータベースとして Westgard の Web-site^[9] や、Fraser のテキスト^[10] に提示されている。表 1 に代表的な検査項目の基準範囲中央値に対する CV_I 及び個体内標準偏差 SD_I について、Westgard の提示値、及び日本の 2 つの報告値を例示する^[11, 12]。他にも CV_I の報告例は多数存在する^[7, 13-15]。

	基準範囲 中央値	単位	松原, 市原ら		Westgard		細萱ら	
			CV_I	SD_I	CV_I	SD_I	CV_I	SD_I
AST	20	U/L	15.4	3.1	11.6	2.3	11.9	2.4
ALT	20	U/L	23.6	4.7	23.0	4.6	—	
GGT	40	U/L	17.2	6.9	12.2	4.9	17.2	6.9
HDL	70	mg/dL	8.3	5.8	8.6	6.0	—	
LDL	100	mg/dL	9.3	9.3	8.6	8.6	—	
TG	120	mg/dL	26.0	31.2	22.0	26.4	23.8	28.6
Glu	90	mg/dL	6.2	5.6	6.1	5.5	—	

表 1. 主要検査値の個体内 CV_I と個体内 SD_I の報告値

主要な検査項目の基準範囲中央値に対する個体内変動係数 CV_I と個体内標準偏差 SD_I を報告例別に例示する。それらの値は、報告例によってばらつきが認められる。

1-3-3 基準変化値 RCV

生理学的変動に基づいて検査値の変化の有意性を判断する方法として、Harris らが提唱^[16-18]し、Fraser が臨床検査に応用した基準変化値 (reference change value : RCV^[3, 19-23]) がある。RCV は、ある検査値の個体内変動 (CV_I) が正規分布に従うと仮定した場合、任意の 2 回の測定値の変動幅の 95%信頼区間として求められる。その変動幅を変動係数 (CV) の形で相対変化量として表現すると

$$RCV = \sqrt{2} z_{\alpha} \times CV_I$$

(z_{α} は有意水準 α に対する z 値で、95%信頼区間の場合 $\alpha = 0.05$ となり、 $z_{\alpha} = 1.96$ となる)

となる。この 95%信頼区間を、CV ではなく測定値の変化量として表現すると、測定値レベル X における、2 回の検査値 (x_1, x_2) の変化幅 $|x_1 - x_2|$ (個体内偏差) の 95%信頼区間 RCV_X は、次式で求められる。

$$RCV_X = \sqrt{2} z_{\alpha} (X \times CV_I \div 100)$$

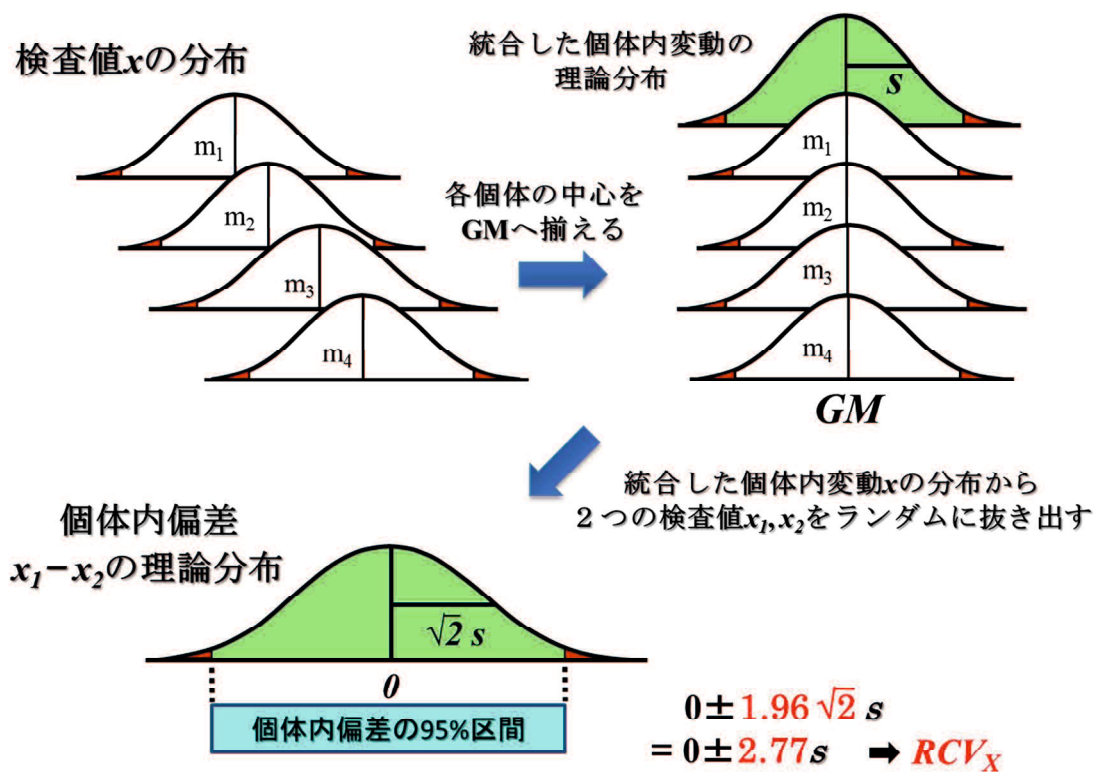


図 2. 個体内変化幅の分布^[24]

一般に同一個体について同じ検査を反復して測定すると、検査値 x の変動は正規分布に従う。しかし分布の中心は個体によって異なる。そこで、各個体の測定値分布の中心を総平均 GM に移動し統合すると、右上に示す個体内変動の分布が得られる。その中心は GM、標準偏差は s で正規分布となる。この s は、全個体の標準偏差の平均的な値を表し、個体内 SD(SDi)とも表記され、一元配置分散分析により簡単に求まる。個体内変動の分布の 95%信頼区間は、 $GM \pm 1.96s$ となる。

下端の図は統合した個体内変動の分布から 2 つの検査値 x_1, x_2 をランダムに抜き出したときの、個体内偏差 $x_1 - x_2$ の理論分布を示す。正規分布の加法性理論により、 $x_1 - x_2$ の分布は正規分布に従い、その中心は 0、標準偏差が $\sqrt{2}s$ となる。その 95%信頼区間は、 $0 \pm 2.77s$ となり、この限界値を RCV_x とする。

すなわち、基準変化値（広義の RCV）には、CV で表す相対変化量 RCV と、検査値の変化量（偏差）で表す RCV_x の 2 つの表現形がある。

本研究では、一般的な RCV について議論する場合を除き、両者を明瞭に区別するために、次のように表現する。

測定値に対する相対的な変化量の P%信頼区間： $RCV\%(P\%)$

検査値の変化量（偏差）の P%信頼区間： $RCV_x(P\%)$

1-3-4 基準変化値 RCV の応用例

Fraser が推定した^[10]検査値の個体内変動 CV_I とその値に基づく $RCV_{\%(95\%)}$ 及び $RCV_{X(95\%)}$ の一覧を表 2 に示す。ここでは、 CV_I が検査値のレベルに依存しないと仮定する。例えば、Fraser の報告値では TG の CV_I は 21.0% であることから、 $RCV_{P(95\%)}$ は 58.2% と計算され、これを男性の基準範囲中央値 80 mg/dL に適用すると、 $RCV_{X(95\%)}$ は $\pm 46.6(80 \times 0.582)$ mg/dL、保健指導範囲中央値 220 mg/dL では、 $\pm 128.1(= 220 \times 0.582)$ mg/dL となる。すなわち、変化量がその範囲内であれば、自然な個体内変動の範囲内であると判断し、範囲外であれば有意な変化であると判断する。

ここで、図 1 で例示した 300 mg/dL から 120 mg/dL 減少した場合と、205 mg/dL から 30 mg/dL 減少した場合の TG の変化の有意性を $RCV_{X(95\%)}$ に基づき判断する。前年度の測定値に対する $RCV_{X(95\%)}$ を算出すると、それぞれ $174.6(= 300 \times 0.582)$ mg/dL と $119.3(= 205 \times 0.582)$ mg/dL となる。両者ともに前年度からの変化量が $RCV_{X(95\%)}$ の範囲内であるため、どちらも有意な変化ではないと判断される。

検査項目	$CV_I(\%)$	$RCV_{\%(95\%)}$	基準範囲	保健指導範囲	受診勧奨範囲
			中央値 $\Rightarrow RCV_{X(95\%)}$	中央値 $\Rightarrow RCV_{X(95\%)}$	中央値 $\Rightarrow RCV_{X(95\%)}$
TG (mg/dL)	21.0	58.2	80 \Rightarrow 46.6	220 \Rightarrow 128.1	350 \Rightarrow 203.7
HDL-C (mg/dL)	7.1	19.7	60 \Rightarrow 11.8	37 \Rightarrow 7.3	34 \Rightarrow 6.7
LDL-C (mg/dL)	8.3	23.0	110 \Rightarrow 25.3	130 \Rightarrow 29.9	160 \Rightarrow 36.8
ALT (U/L)	24.3	67.4	20 \Rightarrow 13.5	40 \Rightarrow 26.9	75 \Rightarrow 50.5
AST (U/L)	11.9	33.0	20 \Rightarrow 6.6	40 \Rightarrow 13.2	75 \Rightarrow 24.7
GGT (U/L)	13.8	38.3	25 \Rightarrow 9.6	75 \Rightarrow 28.7	125 \Rightarrow 47.8
Glu (mg/dL)	6.5	18.0	90 \Rightarrow 16.2	110 \Rightarrow 19.8	135 \Rightarrow 24.3

表 2. Fraser による個体内変動 CV_I に基づく RCV 適用例

Fraser の CV_I 報告値をもとに、 $RCV_{\%(95\%)}$ を算出し、主要な検査項目に対し検査値域別に RCV を算出した。保健指導範囲や受診勧奨範囲の中央値に対する RCV の一部は、実際に利用するには厳しすぎると指摘されており、実用的でない可能性がある。

また RCV は、臨床検査の分野に限らず、高感度トロポニンの測定結果の評価^[25]や、アスリートのドーピング検査結果の判定^[26]、薬剤治療の効果判定^[27]、モニタリング^[28]等、世界的に広く応用されている。

1-4 RCV の問題点

しかし、基準変化値 RCV には問題点があり、その利用には注意が必要である。

例を挙げると、**RCV** は、文献に記された CV_I 値を利用しているため、実際には施設別にその値を求める必要性があることや、測定機器による検査値の違いを考慮していないこと等が議論されている^[29]。

ただし、本研究で重要視している次の問題点について、未だ議論されていない。

- (1) 基準変化値 **RCV** は、文献に記された個体内変動係数 CV_I から求まり、その CV_I 値は基準範囲中央に位置する値を目安に設定されるため、**RCV** も基準範囲中央付近の変動幅を表していることになる。従って、 CV_I 値が検査値レベルで異なる場合には、**RCV** をそのまま適用できない可能性がある。
- (2) 保健指導範囲や受診勧奨範囲、すなわち基準範囲外の検査値に対する CV_I 値の報告例はなく、未知である。従って、**RCV** を特定健診の現場に応用する場合には、その設定が必須となる。
- (3) これまでに文献報告されている CV_I 値は、少数（数例～数十例）のデータから推定されており、誤差を含んである可能性が高い。また、測定回数や期間等の条件も文献によって様々である。
- (4) 本来、**RCV** を利用する目的によって信頼限界確率 **P** は調整するべきであるが、慣例的に **P=95%** が用いられている。

2. 目的と意義

2-1 目的

そこで本研究の主要な目的は、過去 17 年間の大規模長期健診データベースを用いて、対象者を基準範囲内に限らず、保健指導範囲・受診勧奨範囲を含めた、検査値レベル別の個体内変動幅 CV_I （または SD_I ）を推定し、それに基づき検査値レベル別 $RCV_{X(P\%)}$ （または $RCV_{\%(P\%)}$ ）を設定することである。

また、その結果を臨床検査領域へ広く応用すべく、臨床的有用性を評価すると同時に、適切な信頼限界確率 **P** の推定を試みる。

2-2 意義

一般に個体内変動幅 CV_I を求めるには、対象となる検査値が基準範囲内である複数の健常者を前向きにリクルートし、各個体に検査を繰り返し行って測定する。しかし、症例数の確保が困難・コストが非常にかかる等、様々な問題が存

在する。

そこで、本研究では大規模長期健診データベース、いわゆるビッグデータを利用するという新しいアプローチで CV_I の推定を試みる。この場合、特定健診のデータベースであるため、個人の健康・メタボに関する情報をすべて含んでおり、データの的確な処理が可能である。また、多数症例が確保できるため、これまで明らかにできなかった、異常値域を含めた検査値レベル別 CV_I を正確に推定できる。従って、個体内変動に関する新たな特徴が明らかになることが期待される。

3. 本論文の構成

本論文は以下のように構成されている。

第II章では、用いた健診データベースについて概説し、個体内変動幅 CV_I を検査値レベル別に推定した方法について述べる。また、検査値レベル別 CV_I に基づき設定した RCV の評価方法と、その目的を達成するべく作成した外的評価指標、メタボスコアについて述べる。

第III章では、これらの結果について解説する。

第IV章では、従来の個体内変動幅推定方法との違いや、検査値レベル別 CV_I の妥当性を確認するべく行った、文献報告値との比較等について議論する。

第V章は、得られた結果と今後の展望と課題をまとめる。

第 II 章

対象と方法

1. 対象データ
2. 個体内変動 CV_I 推定に適したデータの抽出
3. 検査値レベル別個体内変動の推定
4. 基準範囲中央値に対する個体内変動 CV_I と
文献報告 CV_I の比較検討
5. 個体内変動の性差の検討
6. 有意な個体内変動レベルの推定
7. 検査値レベル別個体内変動幅推定のための
専用プログラムの開発

第Ⅱ章 対象と方法

1. 対象データ

本研究に用いたデータは、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15万件の大規模長期健診データベース（以下、健診データベース）で、約53,000人（男性37,000人、女性16,000人）より構成される。

個人毎に検査値の変動幅を求めるには、一定以上の受診回数が必要であり、本研究では2年以上（最大17年）の受診者を対象とした。ただし、2年しか受診していない個人で、その間隔が5年またはそれ以上ある場合は除外した。従って、この条件に合致する29,454人（男性21,560人、女性7,894人）を基礎データとした。そして、分析対象とした健診検査項目は、次の20項目である。

収縮期血圧（SBP）、拡張期血圧（DBP）、総蛋白（TP）、アルブミン（Alb）、尿素窒素（Urea）、尿酸（UA）、総コレステロール（TC）、TG、HDL-C、LDL-C、ALT、AST、GGT、LDH、ヘモグロビン（Hb）、ヘマトクリット（Ht）、Fe、血小板（PLT）、空腹時血糖（Glu）、ヘモグロビンA1c（HbA1c）

なお、本研究の実施にあたり、東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認（24-357（7123））を得ている。

2. 個体内変動 CV_I 推定に適したデータの抽出

従来法のように対象者の状態をコントロールできないため、健診データベースから個体内変動幅 CV_I を推定するには、 CV_I の推定に影響を与える要因を除外しなければならない。ただし、従来の推定方法のように、健常者に限定してしまうと、保健指導範囲・受診勧奨範囲に該当するデータが除外されてしまう。そこで、基準範囲外、すなわち保健指導範囲・受診勧奨範囲を含めたデータで自然な個体内変動幅を推定するには、データマイニング技術を用いた的確な除外処理が必要である。

まず、前述の29,454人のデータのうち脂質、糖代謝、肝臓、血液、循環、尿酸に関する薬剤服用者を除外した。

次に、大きな体重変化を示す例は、明確な行動変容（運動・食事習慣の変化等）や病態変化があったためと判断され、自然な個体内変動幅の推定には相応しくないと考えられる。そこで、個人毎にBMIのSDを算出し、それが0.5以上の

個体を除外した。この基準は、身長が 150cm(170cm)の場合、体重の変動の 95% 信頼区間が-2.3~2.3(-2.9~2.9)kg に相当する。

以上の条件を適用した結果、29,454 人から、13,545 人(男性 9,587 人、女性 3,958 人)となった。

3. 検査値レベル別個体内変動の推定

3-1 個体内変動相関図の作成

検査項目毎に測定値濃度と個体内変動 SD の関係を明らかにし、その特性を視覚的に捉えるために、13,545 人について、X 軸に個体別平均値 m を、Y 軸に個体別標準偏差 sd を打点した $m-sd$ 図を作成した。

3-2 検査値レベル別 SD_I の算出

次に、検査値の濃度レベル別に SD_I を算出する。まず、図 3 に示すように、 $m-sd$ 図に対し検査値の濃度レベル別に縦ブロックを作成し、そこに含まれるデータをサブセットとする。すなわちサブセットは、検査値 x の分布幅 $X_{max} - X_{min}$ の $ns (= 12)$ 分の 1 の幅を持つブロックに含まれるデータで、図 3 に示す桃色で塗りつぶされた範囲に相当する (下限 $LL = X_{min}$ 、上限 $UL = \frac{X_{max}-X_{min}}{ns}$)。そこに含まれるデータの中央値、すなわち SD_I を求める。

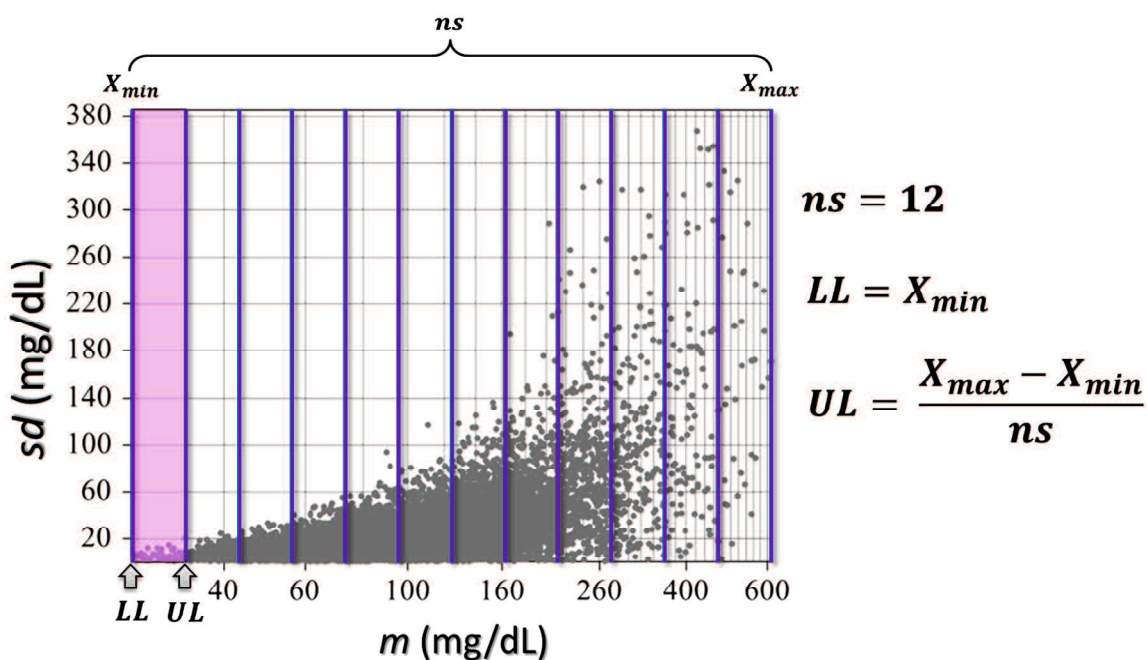


図 3. 検査値レベル別 SD_I 推定値概念図 1

次に、このブロックを k ($=12$) 分の 1 の幅 D ($= \frac{UL-LL}{k}$) だけ高濃度方向へ移動し、下限 $LL' = LL + D$ 、上限 $UL' = UL + D$ の範囲に含まれるサブセットを新たに作成する (図 4)。このサブセットに含まれるデータから、上記同様に SD_I を算出する。この作業を $UL' = X_{max}$ となるまで繰り返し、サブセット毎に SD_I が算出され、検査値レベル別 SD_I 推定値が得られる。

検査値レベル別 CV_I についても同様に推定を行い、 10×12 点の検査値レベル別 CV_I を得た。

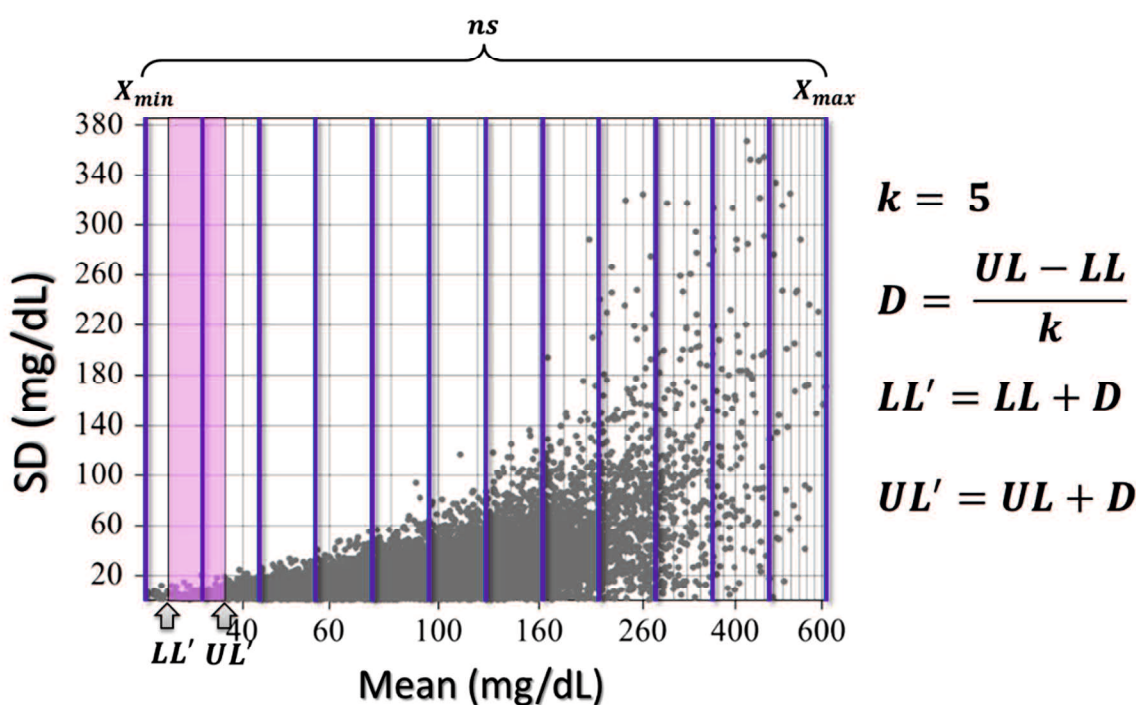


図 4. 検査値レベル別 SD_I 推定値概念図 2

3-3 検査値レベル別 RCV の算出

検査値レベル別に求めた CV_I もしくは SD_I に基づき、検査値レベル別 $RCV_{P\%}$ を信頼限界確率 P 毎に算出した (P=75, 80, 85, 90, 95%)。以降、 $m-sd$ 図 ($m-cv$ 図) 上に RCV を描画したものを個体内変動プロフィール図と呼ぶ。

4. 基準範囲中央値に対する個体内変動 CV_I と文献報告 CV_I の比較検討

本研究では従来とは異なるアプローチで個体内変動 CV_I を推定しているため、文献報告値との比較検討を行う必要がある。

比較対象には、Westgard データベースに掲載されている CV_I 値を利用した。前述のとおり、多くの文献報告値は、数例から数十例の健常者から求められており、測定回数や測定期間が一定ではない。しかし、このデータベースに掲載されている CV_I 値は、複数の文献報告値を症例数や測定回数等によって調整し、統合した値である。従って、この値と本研究で求めた検査値レベル別 CV_I の基準範囲中央付近の CV_I 値を比較する。

5. 個体内変動の性差の検討

個体内変動の性差について検討するべく、 $m-sd$ 相関図を男女別に作成し比較を行った。その詳細は後述するが、個体内変動幅に明確な性差は認められなかった。従って、個体内変動幅の推定には、男女を区別せず、男女を統合したデータで推定を行った。

6. 有意な個体内変動レベルの推定

対象とした 20 健診項目について、指導後の検査値変化の評価の目安となる個体内変動プロフィール図を作成した。しかし、信頼限界確率のうち、どれが最も臨床的に妥当であるかを推定する必要がある。しかしそれを判断する基準がない。

各年の MS かどうかの判断は、5-1 に示す厚生労働省で定められた診断基準に基づき判断することができるが、前年度からどれくらい MS の状態が変化したかを表現することができない。例えば、前年度は MS と診断され、今年度も MS と診断された場合、診断としてはどちらも MS だがどの程度変化があったかは、この情報からはわからない。

そこで、外的評価指標として代謝症候群 MS の改善の程度を表すメタボスコアを多重ロジスティック分析によって作成した。

それを目安に $RCV_{P\%}$ の有用性とその適切な信頼限界確率 P の推定を試みた。

6-1 多重ロジスティック分析によるメタボスコア算出のためのデータ抽出

MS と非 MS の判別に関わる要因（検査項目）を多重ロジスティック分析によって調べるため、解析データとして健診データベースから薬剤使用中でない 21,396 万人を無作為抽出した。そのデータを下記の厚生労働省で定められた MS 診断基準¹⁴⁾に基づき、MS 群と Non-MS（対象）群に分類した。

- (1) 腹囲 ≥ 85 cm（男性）、腹囲 ≥ 90 cm（女性）
- (2) SBP ≥ 130 mmHg もしくは DBP ≥ 85 mmHg
- (3) TG ≥ 150 mg/dL
- (4) HDL-C ≤ 40 mg/dL
- (5) Glu ≥ 110 mg/dL

すなわち、(1)の条件を満たし、(2)~(5)のうち 2 つ以上当てはまる場合に MS

と診断すると、2,847 人が MS 群、それ以外の 18,549 人が Non-MS（対照）群と診断された。この 2 群のデータを用いて多重ロジスティック分析^[30]を行った結果、男性では、年齢・BMI・DBP・SBP・ALT・TG・HDL-C・Glu、女性では BMI・DBP・SBP・TG・HbA1c が判別に最も有用なパラメータと判断された。その結果を表 3 に示す。

男性 データ数 (N= 9,776), AUC= 0.95					
検査項目	β	SE(β)	OR	95% CI	P value
Age	0.022	0.004	1.022	1.014 – 1.031	<0.000
BMI ^{*1}	0.332	0.017	5.256	4.435 – 6.228	<0.000
DBP ^{*2}	0.096	0.008	2.605	2.226 – 3.049	<0.000
SBP ^{*2}	0.062	0.006	1.868	1.676 – 2.081	<0.000
log-TG ^{*3}	1.398	0.092	1.763	1.639 – 1.896	<0.000
HDL-C	-0.041	0.004	0.960	0.952 – 0.968	<0.000
Glu	0.046	0.003	1.047	1.040 – 1.054	<0.000

女性 データ数 (N= 6,861), AUC= 0.99					
検査項目	β	SE(β)	OR	95% CI	P value
BMI ^{*1}	0.402	0.036	7.446	5.247 – 10.56	<0.000
DBP ^{*2}	0.095	0.021	2.584	1.729 – 3.862	<0.001
SBP ^{*2}	0.043	0.012	1.532	1.206 – 1.948	<0.001
log-TG ^{*3}	1.234	0.305	1.649	1.294 – 2.102	<0.000
HbA1c	1.393	0.283	4.025	2.310 – 7.016	<0.000

表 3. 多重ロジスティック回帰分析表

多重ロジスティック回帰分析の解析結果表を示す。

β : 傾き; SE(β): 傾きの標準誤差; OR: オッズ比;

95% CI: 95% 信頼区間; P: 有意確率; AUC: 曲線下面積;

*1: 5 単位変化したときの OR を示す

*2: 10 単位変化したときの OR を示す

*3: 200(mg/dL)から 100(mg/dL)変化したときの OR を示す

その結果より、次式が得られ、各個人の年齢や BMI 及び検査値を代入すると MS 群に属する確率 p が得られる。

$$\text{男性: } X = -29.9 + 0.02(\text{Age}) + 0.33(\text{BMI}) + 0.096(\text{DBP}) + 0.062(\text{SBP}) \\ + 1.40 \log(\text{TG}) - 1.60(\text{HDL} - C) + 0.82(\text{Glu})$$

$$\text{女性: } X = -34.7 + 0.40(\text{BMI}) + 0.094(\text{DBP}) + 0.043(\text{SBP}) + 1.23 \cdot \log(\text{TG}) \\ + 1.39(\text{HbA1c})$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{-x}}$$

(p は MS 群に属する確率である。)

6-2 メタボスコアについて

しかし、MS に属する確率 p 値は 0.0~1.0 の範囲の値をとるが、曲線の両端(0, 1)付近での変化はとらえにくい。言い換えると、毎年、健康な状態を維持している人や、MS が進行した症例では、 p 値は変化しにくくなる。そこで、次の式

$$\text{MS score (sMS)} = \log\left(\frac{p}{1-p}\right)$$

で logit 変換を行うことで p 値の変化を直線的に評価できるようにし、この logit 変換値を、MS の程度を表すメタボスコア (sMS) とした。

6-3 メタボスコア sMS の有意な変化量の推定

sMS の有意な変化量を推定するべく、全個体について sMS を算出した。次に、他の検査項目と同様に、(1) 薬剤服用中でなく、(2) $SD_{\text{BMI}} < 0.5$ の個体に限定し、個体内変動プロフィール図を作成した (図 5)。

図より、sMS の個体内変動幅は検査値レベルに依存せず一定であり、約 0.90 と算出された。すなわち、 $RCV_{X(95\%)}$ は次式で推定できる。

$$RCV_{X(95\%)} = 1.96\sqrt{2} \times SD_I = 2.77 \times 0.90 = 2.5$$

従って、sMS が 2.5 減少すれば MS が有意に改善した、2.5 上昇すれば MS が有意に悪化した、と判断することとした。

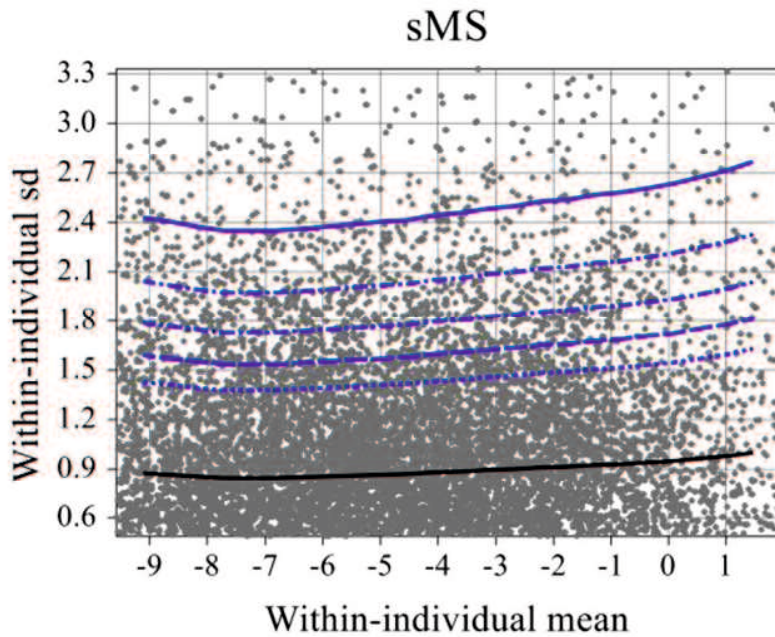


図 5. メタボスコア(sMS)の個体内変動プロフィール図

sMS の個体内変動プロフィールを示す。黒線は、個体内変動 SD_I を、青線はそれぞれ $RCV_{X(P\%)}$ を示している（上から順に $P=95, 90, 85, 80, 75$ ）。黒線より、sMS の個体内変動幅は検査値に依存せず一定であり、その値は約 0.90 と判断される。従って、 $RCV_{X(95\%)}$ は、 $2.5 (= 1.96\sqrt{2} \times SD_I = 2.77 \times 0.90)$ と算出される。

6-4 メタボスコアに基づく最適な信頼限界確率の設定

次に、前年度からの sMS の変化量 (ΔsMS) と、個々の検査値の変化量 (ΔX) を健診データベース上で連続的に調べた。 ΔsMS について、 < -2.5 を改善群、それ以外を非改善群とした。 ΔX について、 $P=75, 80, 85, 90, 95$ の 5 段階で設定した $RCV_{X(P\%)}$ に基づき、MS 群、非 MS 群の判別度を感度・特異度・陽性的中率・尤度比の形で算出した。同時に、有病率に依存しない形で感度・特異度のバランスを評価できる総合誤判定率についても算出した。その結果に基づき、 $RCV_{X(P\%)}$ の診断能を評価した。

6-5 尤度比と総合誤判定率

尤度比とは、尤度（感度や特異度等）の比であり、検査の診断的有用性を表す指標である。ここで、 S_n は感度、 S_p は特異度とすると、尤度比は次式で求められる。

$$\text{尤度比} = \frac{Sn}{1 - Sp}$$

(*Sn*: 感度, *Sp*: 特異度)

一方で、総合誤判定率とは、Linnet K らによって提唱された Loss and Gain 解析^[31]の一つであり、尤度比と同様に、検査の診断的有用性を表す指標であるが、有病率が低い場合に有用な指標とされており、次式で求められる。

$$\text{総合誤判定率} = w \times Pr \times FN + (1 - Pr) \times FP$$

(*w*: 重み, *Pr*: 有病率, *FN*: 偽陰性率, *FP*: 偽陽性率)

ここで、FN は偽陰性率を、FP は偽陽性を表す。*w* は FP より何倍 FN に重み付けするかを表す。本研究では、*w*=5(FN: FP=5: 1)とした。これは、FN の発生イベントを FP の発生イベントに比べ、5 倍重要視することを示す。言い換えると、感度を上げるかわりに特異度を犠牲にする設定である。*Pr* は有病率を表し、本研究では約 0.1 (MS 群 ÷ (MS 群 + MS 非群)) であった。

一般に、総合誤判定率はその値が小さいほど誤判定が少ない、すなわち有用であると判断される。

7. 検査値レベル別個体内変動幅推定のための専用プログラムの開発

これまでに示した計算及び方法は、手計算で行うには非常に複雑かつ煩雑であり再現性の確保が困難である。また、データが大規模であるため、個体内変動プロフィール図等の作成も既存のソフトウェアでは不可能である。そこで本研究では、解析結果の再現性を確保するべく、検査値レベル別個体内変動幅の推定及び検証のための専用プログラムを開発した。

プログラム開発環境は、Visual Studio 2015 を使い、プログラミング言語は C# を用いた。本プログラムは、1) データの読み込み、2) グラフの詳細設定、3) 推定する検査項目の設定の 3 Step より構成される (図 6)。まず、前述で抽出したデータを本プログラムに読み込ませ、データのサブセットの幅を決定する *ns* や信頼限界確率の設定を行う。設定後、「実行」することによって、グラフの作成や後述の検証が行える (図 7、図 8)。

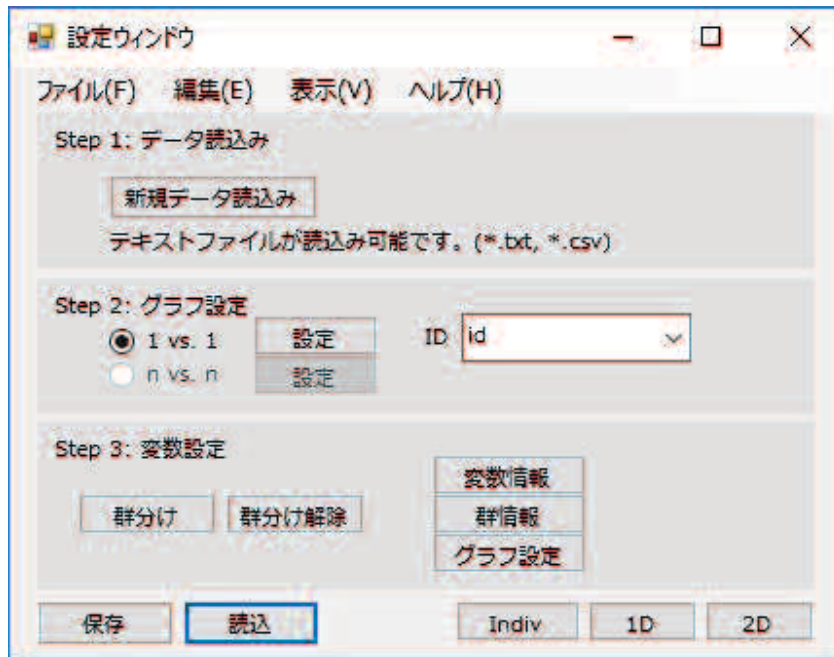


図 6. 専用プログラムのスクリーンショット 1

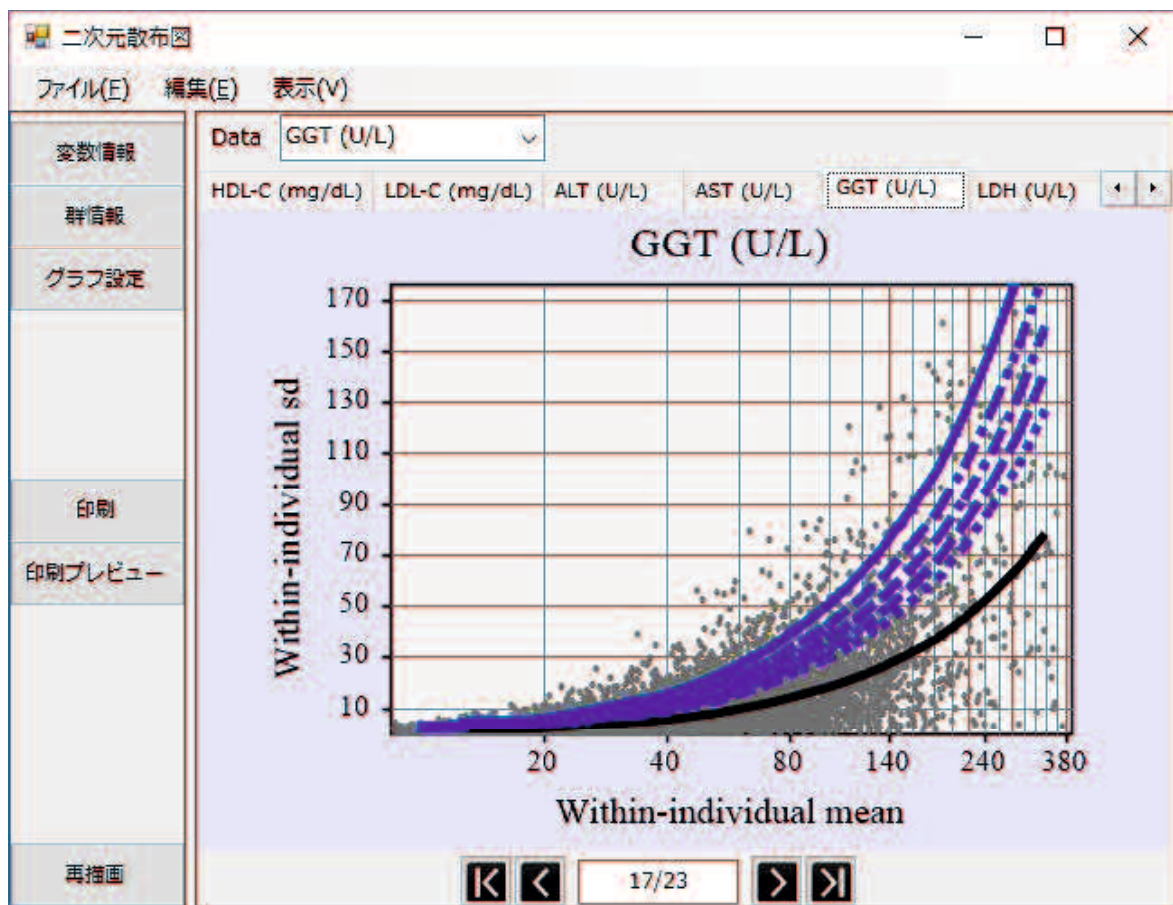


図 7. 専用プログラムのスクリーンショット 2

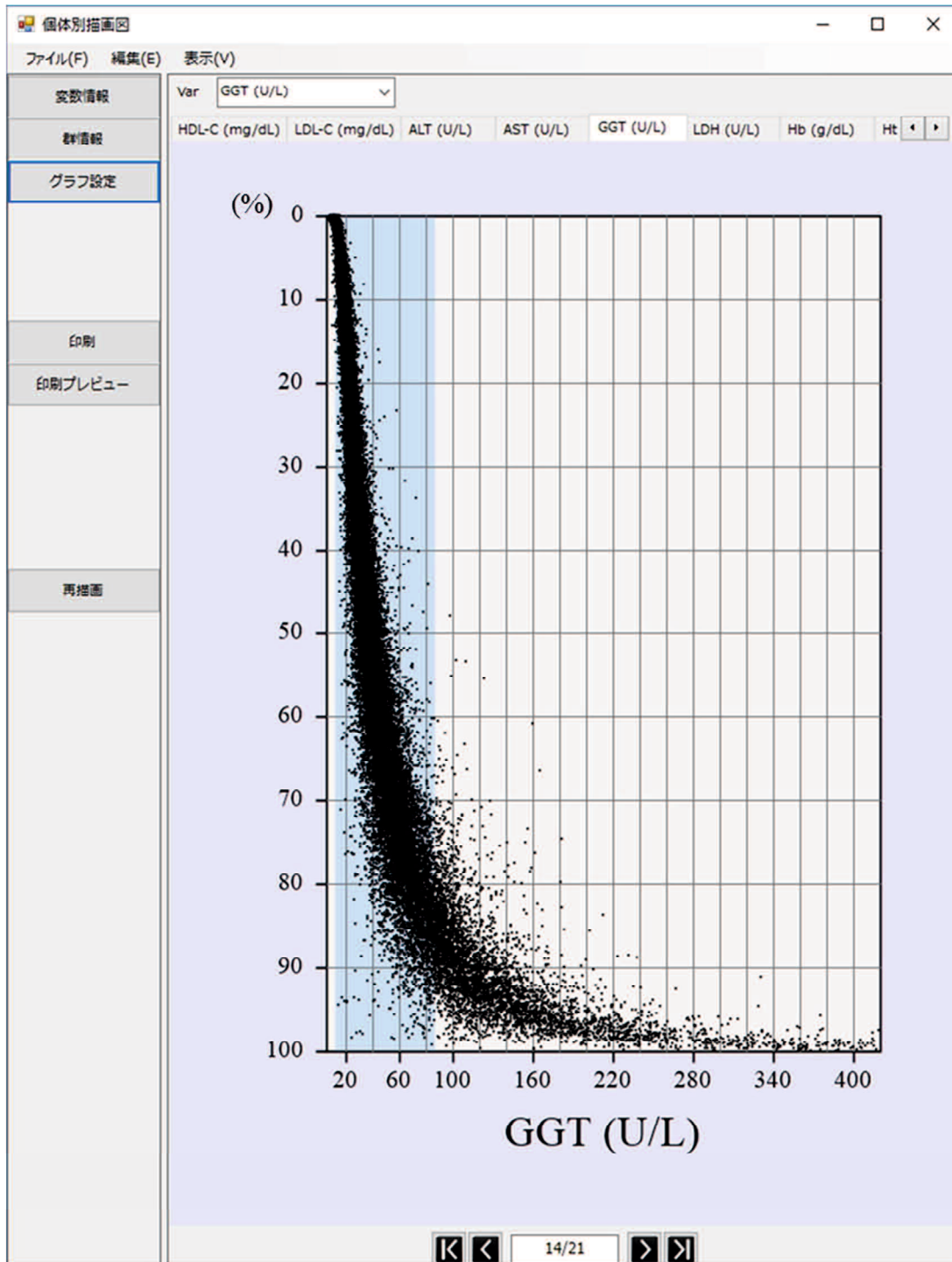


図 8. 専用プログラムのスクリーンショット 3

第 III 章

結果

1. 対象データの検査値分布と年度間 SD 比
2. 個体内変動積み上げ図
3. 基準範囲中央値に対する個体内変動 CV_I と
文献報告 CV_I の比較
4. 個体内変動の性差
5. 個体内変動プロフィール図
6. メタボスコアの個体内経年変化
7. $RCV_{X(P\%)}$ と検査値の変化量の関係
8. $RCV_{X(P\%)}$ に対する最適な信頼限界確率の推定

第Ⅲ章. 結果

1. 対象データの検査値分布と年度間 SD 比

本研究に用いた基礎データ 29,454 人（男性 21,560 人、女性 7,894 人）の基本統計量と基準範囲を表 4 に示す。

なお、検査値が経時(経年)的に変化していないかどうかを確認するため、全検査項目について一元配置分散分析 (ANOVA) を行い、年度間 SD 比(SDR)^[32, 33] を求めた (表 4 に示す)。ここで SDR とは、ANOVA より得られる年度間 SD と基準範囲の 4 分の 1 の幅の比から求められ、相対的なばらつきの程度を表す。その値が小さいほど誤差が小さいと判断でき、その許容限界値は 0.3 である。対象とした検査項目の SDR はすべて 0.3 未満であったことから、個体内変動幅の推定への影響は最小限であると判断した。

検査項目	n	検査値分布		基準範囲		SDR
		中央値 (中央95%)		男性	女性	
性別						
男性	21,560					
女性	7,894	—	—	—	—	—
年齢 (年)	29,454	46	30–68	—	—	0.03
BMI (kg/m ²)	29,452	22.7	17.5–29.5	—	—	0.03
腹囲 (cm)	29,452	82	65–99	—	—	0.02
DBP (mmHg)	29,452	73	55–96	55.8–97.1	50.4–88.9	0.12
SBP (mmHg)	29,452	117	92–146	94.9–148.2	88.1–139.0	0.14
TP (g/dL)	29,165	7.2	6.6–7.9	6.49–7.87		0.15
Alb (g/dL)	29,165	4.3	3.9–4.8	3.98–4.84		0.17
Urea (mg/dL)	26,851	14.0	8.0–21.0	8.01–20.01		0.14
UA (mg/dL)	29,452	5.7	3.0–8.4	3.6–7.9	2.7–5.9	0.07
TC (mg/dL)	29,402	205.1	147–279	155.2–257.4	151.7–263.9	0.10
TG (mg/dL)	29,452	90.3	36–309	43.4–208.8	32.7–136.3	0.13
HDL-C (mg/dL)	29,452	58.0	36–96	40.6–93.3	49.5–106.0	0.13
LDL-C (mg/dL)	24,881	120.0	67–182	73.9–179.6	65.0–173.0	0.07
ALT (U/L)	29,452	19	9–71	10.6–37.8	7.7–24.1	0.11
AST (U/L)	29,452	21	13–45	14.1–30.7	12.4–26.1	0.09
GGT (U/L)	29,452	30	11–181	12.6–87.0	9.0–37.5	0.15
LDH (U/L)	29,096	172	127–235	127–225	123–220	0.09
Hb (g/dL)	29,452	14.7	11.8–16.9	13.7–16.3	12.0–14.5	0.17
Ht (%)	29,452	43.5	36.1–49.9	40.6–47.8	36.1–43.3	0.22
Fe (μg/dL)	27,535	112.2	40.2–198.6	51–190	33–179	0.07
PLT (10 ⁹ /L)	29,452	22.8	15.0–33.5	15.8–34.8		0.14
Glu (mg/dL)	29,452	94.0	80–123	83.7–113.9	78.5–105.1	0.06
HbA1c (NGSP) (%)	29,169	5.5	4.9–6.5	4.79–6.01	4.81–6.02	0.18

表 4. 基礎データの検査値分布と SDR

基礎データの検査値分布と基準範囲を表に示す。同時に SD ratio (SDR)を示す。SDRとは、一元配置分散分析より得られる年度間 SD と基準範囲の 4 分の 1 の幅の比から求められ、相対的なばらつきの程度を表す。すべての検査項目で、許容限界値 0.3 を下回っていることから年度間差は最小限であると考えられる。

2. 個体内変動積み上げ図

基礎データに除外基準(1) 薬剤使用中、(2) $SD_{BMI} \geq 0.5$ を適用すると、次のとおり人数が減少した。

除外基準適用前：総数 29,454 人（男性 21,560 人、女性 7,894 人）

除外基準適用後：総数 13,545 人（男性 9,587 人、女性 3,958 人）

作成したので一部例示する（付録 1 に、全検査項目の男性及び女性の個体内変動積み上げ図を付録する）。図 10 に示す TC と HDL-C は、測定値の分布が正規分布に近似する検査項目であり、各個人の分布幅が濃度レベルによらず一定である。一方、図 11 に示す ALT や GGT は、測定値の分布が対数正規分布に近似する代表的な検査項目であるが、明らかに検査値の濃度レベルによって分布幅の大きさが異なっている。例えば、ALT の低濃度域では分布幅が狭いが、青色で示す基準範囲の外側の高濃度域では、その幅が広がっている。従って、個体内変動幅の推定値を求める際に、対数正規分布に近似する検査項目は、濃度レベル別にその推定を行う必要がある。

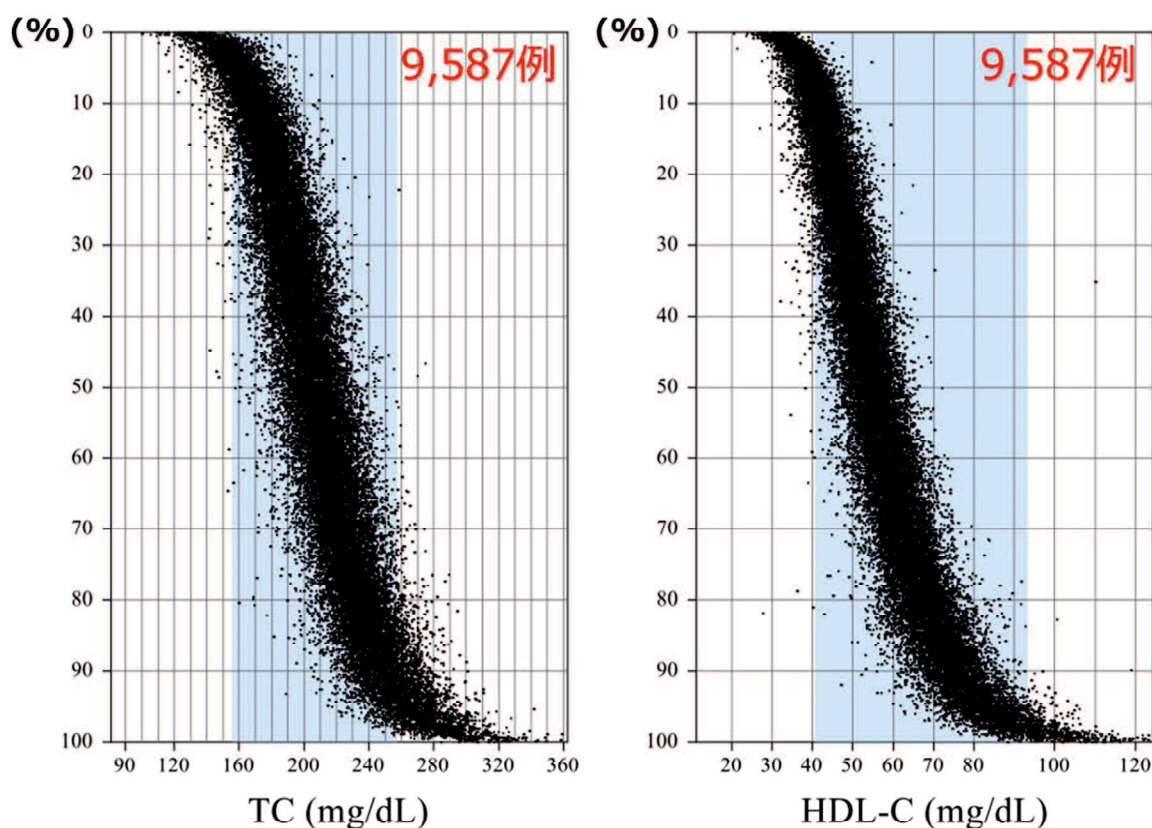


図 10. 検査値分布が正規分布に近似する場合の個体内変動積み上げ図

除外処理後の 9,587 例(男性)の TC(mg/dL)と HDL-C(mg/dL)について、個体内変動積み上げ図を例示する。これらは測定値が正規分布に近似する代表的な項目である。測定値の平均値の高低にかかわらずその分布幅が一定であることがわかる。

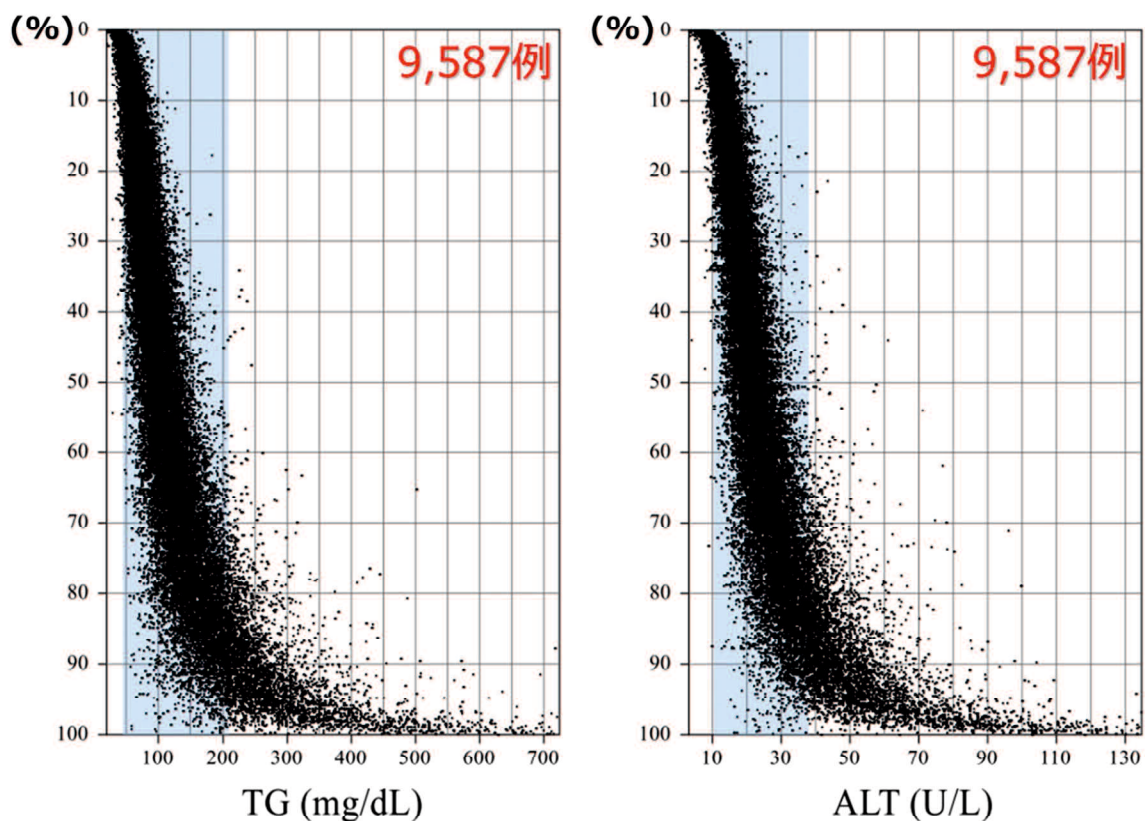


図 11. 検査値分布が対数正規分布に近似する場合の個体内変動積み上げ図

除外処理後の 9,587 例(男性)の TG(mg/dL)と ALT(U/L)について、個体内変動積み上げ図を例示する。これらは測定値が対数正規分布する代表的な項目である。測定値の平均値が低値である個体は分布幅が非常に狭く、高値であるほど分布幅が広いことがわかる。

3. 基準範囲中央値に対する個体内変動 CV_I と文献報告 CV_I の比較

本研究で求めた検査値レベル別 CV_I の基準範囲中央付近の値と Westgard データベースに示された CV_I 値の比較を表 5 に示す。

両者を比較すると、PLT と HbA1c を除き、臨床的に有意な違いは認められなかった。例えば、GGT の CV_I について、本研究で求めた値は 12.0%、Westgard の値は 13.4%であり、その値は近似している。従って、妥当な結果が求まっていると考えられる。

検査項目	基準範囲中央値	単位	本研究		Westgard 報告値	
			CV _I	SD _I	CV _I	SD _I
TP	7.0	g/dL	2.5	0.2	2.8	0.2
Alb	4.5	g/dL	3.6	0.2	3.2	0.1
Urea	14.0	mg/dL	11.9	1.7	12.1	1.7
UA	5.0	mg/dL	7.0	0.4	8.6	0.4
TC	200	mg/dL	5.70	11.4	5.95	11.9
TG	70	mg/dL	18.2	12.7	19.9	13.9
HDL-C	70	mg/dL	6.1	4.3	7.3	5.1
LDL-C	110	mg/dL	7.8	8.6	7.8	8.6
ALT	16	U/L	16.0	2.6	19.4	3.1
AST	19	U/L	9.7	1.8	12.3	2.3
GGT	20	U/L	12.0	2.4	13.4	2.7
LDH	170	U/L	5.3	9.0	8.6	14.6
Hb	1.5	g/dL	2.40	0.03	2.85	0.04
Ht	43	%	2.5	1.1	2.7	1.2
Fe	670	μg/dL	22.0	147.3	26.5	177.4
PLT	23.0	10 ⁹ /L	6.5	1.5	9.1	2.1
Glu	90	mg/dL	3.7	3.3	5.6	5.0
HbA1c	5.50	%	2.9	0.2	1.9	0.1

表 5. 基準範囲中央値に対する個体内変動 CV_I と文献報告 CV_I の比較

本研究で求めた検査値レベル別個体内変動 CV_I の基準範囲中央付近の値と Westward の報告値を表に示す。PLT と HbA1c を除き、両者は近似している。

4. 個体内変動幅の性差

個体内変動の男女差を調べるため、データを男女別に仕分けし、それぞれの個体内変動プロフィール図を同グラフ上に描画した。図 12 は、HDL-C と TG について、男性 (9,587 例) と女性 (3,958 例) の個体内変動プロフィール図を、それぞれ青色と赤色で重ね書きした図である。それぞれの検査値レベル別 CV_I は濃度レベルによらず合致しており、男女差が認められなかった。このことから、個体内変動において、男女差を考慮する必要はないと考えられた。

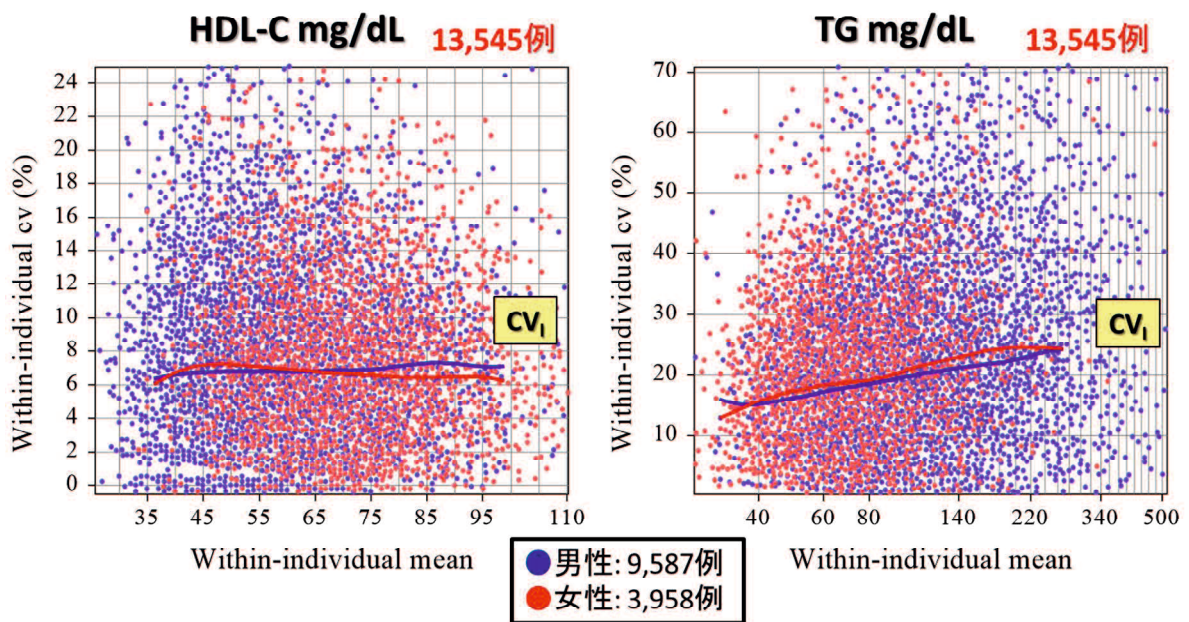


図 12. 男女を区別して描いた個体内変動プロフィール図

HDL-C と TG の個体内変動プロフィール図を、男女別に色分けを描画している。青色が男性（9,587 例）、赤色が女性（3,958 例）を示している。各個体内変動プロフィール図の SD50% の個体内変動曲線に注目すると、個体内変動幅は濃度レベルによらず一致していることが認められる。すなわち、濃度別個体内変動幅を推定する際に、男女差を考慮する必要がないと考える。

5. 個体内変動プロフィール図

個体内変動幅に男女差がないことから、最終的に、男女を合わせた 13,545 人のデータをもとに、20 検査項目について個体内変動プロフィール図を SD と CV の 2 通りの表現で作成した（付録 2・3 に、20 検査項目の個体内変動プロフィール図を付録する）。

また個体内変動プロフィール図から、各検査項目の代表的な値に対する有意な変化量 ($RCV_{x(P\%)}$) を信頼限界確率毎に一覧にまとめた（表 6）。例えば、GGT について、前回値が 20 U/L だった場合、信頼限界確率 75, 80, 85, 90, 95% の確率をもって有意と判断される変化量はそれぞれ、5.45, 6.08, 6.88, 7.78, 9.35 である。同様に、130 U/L だった場合はそれぞれ、50.93, 56.72, 63.69, 72.77, 86.74、変化すれば有意と判断される。

検査項目	単位	代表値	RCV _{x(75%)}	RCV _{x(80%)}	RCV _{x(85%)}	RCV _{x(90%)}	RCV _{x(95%)}
DBP	mmHg	60	5.78	6.44	7.24	8.29	9.86
		70	6.13	6.83	7.68	8.78	10.47
		80	6.66	7.44	8.35	9.52	11.35
		90	7.70	8.57	9.61	10.98	13.11
SBP	mmHg	80	7.16	7.95	8.94	10.19	12.18
		90	7.86	8.79	9.83	11.24	13.42
		100	8.74	9.73	10.96	12.51	14.90
		110	9.40	10.49	11.77	13.47	16.01
TP	g/dL	6.5	0.25	0.28	0.31	0.35	0.42
		7.0	0.27	0.30	0.34	0.39	0.46
		7.5	0.30	0.33	0.37	0.42	0.50
		8.0	0.31	0.34	0.38	0.44	0.52
Alb	g/dL	4.0	0.23	0.26	0.29	0.33	0.40
		4.3	0.26	0.29	0.33	0.37	0.44
		4.7	0.26	0.29	0.33	0.38	0.45
		5.0	0.23	0.26	0.29	0.33	0.40
Urea	mg/dL	11.0	2.14	2.38	2.68	3.07	3.65
		13.8	2.51	2.79	3.14	3.59	4.27
		16.5	2.97	3.31	3.72	4.25	5.06
		19.3	3.43	3.83	4.29	4.91	5.85
UA	mg/dL	5.0	0.57	0.63	0.71	0.81	0.97
		5.9	0.62	0.69	0.77	0.89	1.05
		7.6	0.74	0.83	0.93	1.06	1.26
		8.4	0.79	0.89	0.99	1.13	1.35
Hb	g/dL	1.25	0.06	0.06	0.07	0.08	0.10
		1.30	0.06	0.06	0.07	0.08	0.10
		1.35	0.06	0.06	0.07	0.08	0.10
		1.40	0.06	0.06	0.07	0.08	0.10
Ht	%	38	1.80	2.00	2.25	2.57	3.06
		40	1.73	1.93	2.17	2.48	2.95
		42	1.72	1.92	2.16	2.46	2.93
		44	1.74	1.94	2.18	2.49	2.96
TC	mg/dL	200	18.16	20.23	22.73	25.97	30.94
		225	20.01	22.29	25.04	28.61	34.09
		250	21.86	24.35	27.35	31.25	37.24
		275	23.04	25.67	28.83	32.94	39.25
TG	mg/dL	150	48.07	53.55	60.15	68.73	81.90
		200	68.36	76.16	85.55	97.75	116.48
		250	91.45	101.88	114.44	130.76	155.81
		300	114.15	127.17	142.85	163.22	194.49

検査項目	単位	代表値	RCV _x (75%)	RCV _x (80%)	RCV _x (85%)	RCV _x (90%)	RCV _x (95%)
HDL-C	mg/dL	30	3.68	4.10	4.61	5.26	6.27
		40	4.66	5.19	5.83	6.66	7.94
		45	5.14	5.73	6.43	7.35	8.76
		55	6.05	6.74	7.57	8.64	10.30
LDL-C	mg/dL	115	14.32	15.95	17.92	20.47	24.40
		135	15.92	17.74	19.93	22.77	27.13
		155	17.30	19.27	21.65	24.74	29.48
		175	18.88	21.04	23.63	27.00	32.17
ALT	U/L	20	6.46	7.26	8.11	9.31	11.08
		40	14.90	16.63	18.67	21.36	25.47
		60	24.35	27.09	30.47	34.80	41.52
		80	34.15	38.04	42.74	48.81	58.11
AST	U/L	20	3.79	4.21	4.75	5.40	6.43
		30	7.78	8.68	9.73	11.15	13.25
		35	10.52	11.70	13.16	15.05	17.92
		45	16.34	18.21	20.45	23.39	27.86
GGT	U/L	20	5.45	6.08	6.88	7.78	9.35
		50	16.29	18.07	20.40	23.28	27.66
		90	33.09	36.85	41.30	47.28	56.32
		130	50.93	56.72	63.69	72.77	86.74
LDH	U/L	150	13.18	14.75	16.57	18.89	22.53
		180	16.13	17.93	20.15	23.02	27.44
		200	18.97	21.09	23.71	27.09	32.30
		220	22.64	25.18	28.29	32.30	38.51
Fe	μg/dL	60	30.83	34.35	38.58	44.09	52.53
		70	32.44	36.13	40.59	46.38	55.26
		80	33.81	37.66	42.31	48.34	57.60
		90	35.82	39.90	44.82	51.22	61.03
PLT	10 ⁹ /L	180	18.38	20.50	22.97	26.29	31.33
		220	21.62	24.10	27.05	30.92	36.82
		260	25.38	28.29	31.83	36.29	43.30
		300	29.31	32.61	36.63	41.92	49.92
Glu	mg/dL	90	5.49	6.11	6.87	7.85	9.35
		95	5.75	6.40	7.19	8.22	9.79
		100	6.02	6.70	7.53	8.61	10.25
		105	6.53	7.27	8.17	9.33	11.12
HbA1c	%	4.9	0.23	0.26	0.29	0.33	0.39
		5.4	0.23	0.26	0.29	0.33	0.40
		5.9	0.25	0.28	0.31	0.36	0.43
		6.4	0.35	0.39	0.44	0.50	0.60

表 6. 代表値に対する信頼限界確率別 RCV_x(P%)値の一覧

主要な健診検査項目について、代表的な検査値レベルに対する

RCV_{X(P%)}を5つの信頼限界確率 (P=75, 80, 85, 90, 95) を用いて求めた。検査値の前年度からの変化量がRCV_{X(P%)}値を超えた場合に、有意な変化と判断する。

5-1 文献報告値 CV_Iと検査値レベル別 CV_Iの比較

図13は、TP, HDL-C, TG, GGTについて個体内変動幅プロフィール図をCVで表現した図である。WestgardのCV_Iを黒色、検査値レベル別CV_Iを赤色で示し、比較している。TP, HDL-Cは、どの検査値レベルにおいても両者がほぼ一致しており、CV_Iに検査値レベル依存性がなく、一定であることがわかる。一方、TG, GGTについて、検査値レベル別CV_Iは検査値に依存してCV_Iが変化しており、検査値濃度が高くなるほど増加している。また、この傾向は、ALT, AST等でも認められた。すなわち、検査値分布が対数正規分布に従う検査項目では、個体内変動幅が検査値レベルによって変化することが明らかとなった。

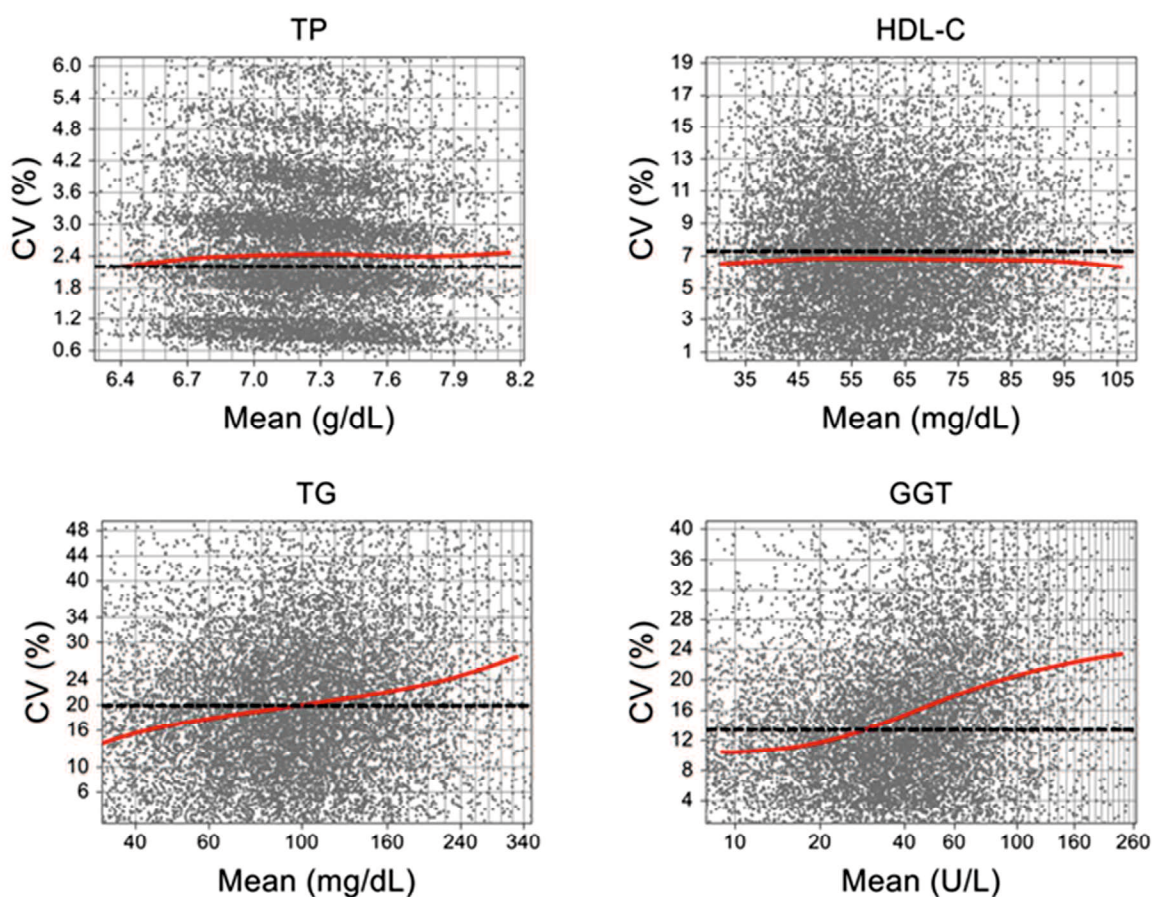


図13. 個体内変動プロフィール図 (CV)

TP, HDL-C, TG, GGTについて個体内変動幅プロフィール図をCVで表現した図である。CV_Iについて、Westgardの提示値を黒色、本研究で求めた値を赤色で示す。TP, HDL-Cは、どの検査値レベルにおいて

も両者がほぼ一致しており、 CV_I に検査値濃度依存性がない。一方、TG、GGTは、Westgardの提示値が一定であることに對し、検査値レベル別 CV_I は検査値に依存して CV_I が増加する。

5-2 検査値レベル別 CV_I に基づく $RCV_{X(P\%)}$

図14は、TGについて個体内変動プロフィール図をSDで表現した図である。本研究で推定した検査値レベル別 CV_I に基づき計算した $RCV_{X(75-95\%)}$ を青色で示している。例えば、160 mg/dLにおける $RCV_{X(75-95\%)}$ はそれぞれ、51.8, 57.7, 64.8, 74.1, 88.3 mg/dL である。同様に、310 mg/dL について、119.4, 133.0, 149.4, 170.7, 203.4 mg/dL と読み取れる。

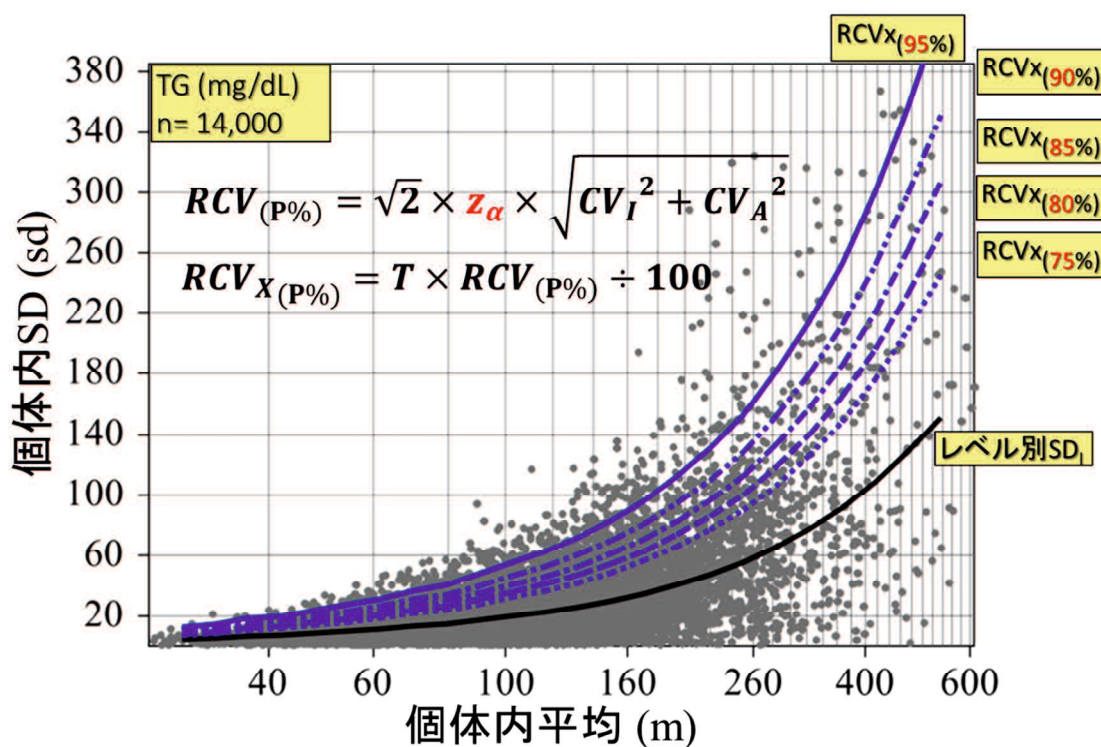


図 14. TG の個体内変動プロフィール図 (SD)

TGについて、個体内変動プロフィール図をSDで表現した図である。黒線で示す検査値レベル別 CV_I から求めた $RCV_{X(P\%)}$ を青線で示している。それぞれの信頼限界確率Pは、75, 80, 85, 90, 95%である。

6. メタボスコアの個体内経年変化

外的評価指標として作成したメタボスコアの算出例を図15、図16に示す。長期にわたり特定健診を受診した2例について、測定値 (BMI、TG、HDL-C、ALT、GGT) の経年変化を示している。横軸は年度、縦軸は検査値、紫色の領域

が各検査値の基準範囲である。ここで、前述の式に各年度の測定値を代入すると、赤線で示すメタボスコアが算出される。なお、MS が悪化した場合、メタボスコアは上昇し、MS が改善した場合、減少する。

図 15 は、この個体の検査値が全体的に年々よくなっており、これに伴いメタボスコアも漸減、すなわち MS が改善していることがわかる。対照的に、図 16 は、年々、検査値が悪化し、同時にメタボスコアが上昇し、MS が悪化している。これらの例から、多変量から算出されるメタボスコアは、単変量では捉え難い MS の変化を的確に反映していると考えられる。

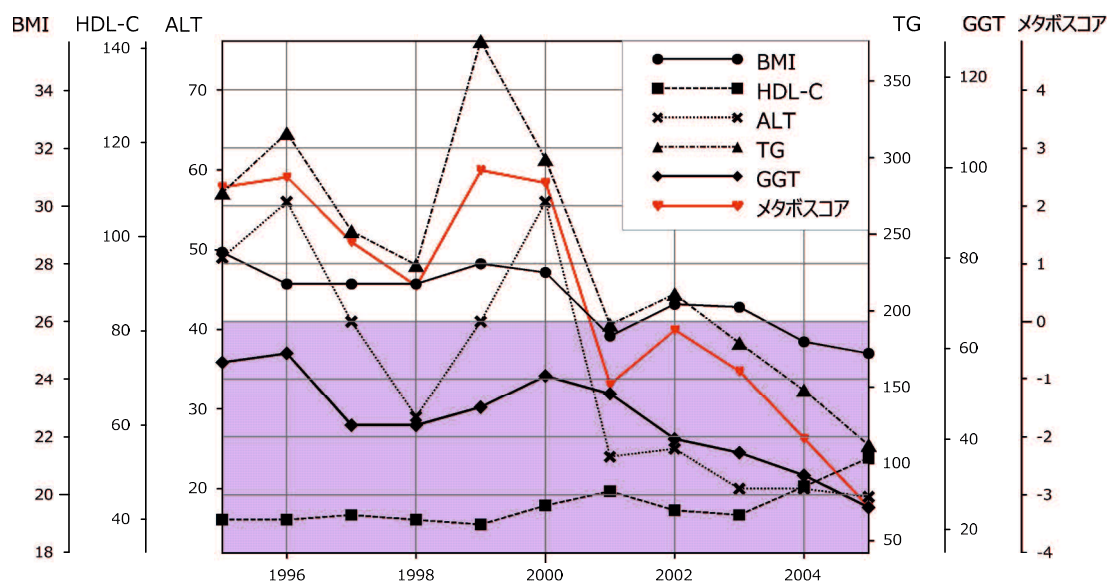


図 15. 健診検査値とメタボスコア(sMS)の経年変化図 (例 1)

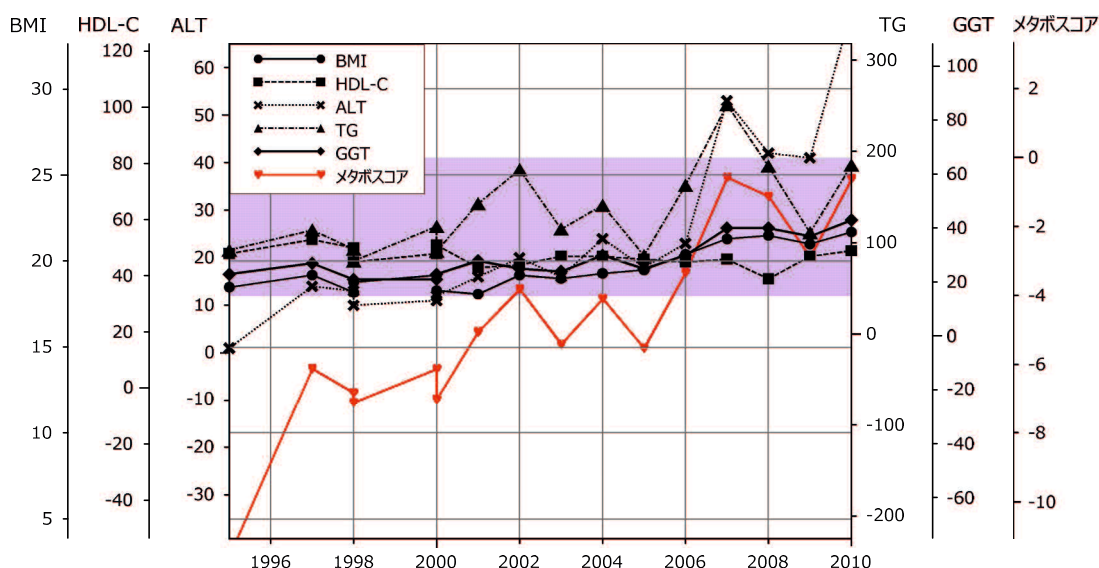


図 16. 健診検査値とメタボスコア(sMS)の経年変化図 (例 2)

7. $RCV_{X(P\%)}$ と検査値の変化量の関係

図 17 は薬剤治療中でない症例の TG について、X 軸に前年度の検査値、Y 軸に前年度からの変化量を個人毎に算出し、打点した図である。その打点の種類は sMS の変化量 (ΔsMS) によって区別しており、有意に MS が改善した例 ($\Delta sMS < -2.5$) を青色、改善したが有意とはいえない例 ($-2.5 \leq \Delta sMS < 0$) を薄青色、悪化した症例を×マークで表している。同時に、検査値レベル別 CV_1 に基づき算出した $RCV_{X(P\%)}$ (信頼限界確率 $P=75, 80, 85, 90, 95\%$) を描画している。言い換えると、 ΔsMS の値から有意に MS の状態が改善したと考えられる個体を、各 $RCV_{X(P\%)}$ でどれほど検出できるかを可視化した図である。

この図より、 $RCV_{X(95\%)}$ では、そのラインを下回った個体、すなわち有意に変化したと判断される個体 (青色) に注目すると、MS 改善群の一部しか捉えられていないことがわかる。

このことから、MS の早期発見・予防を目的としている特定健診には、適していないことが明らかとなった。

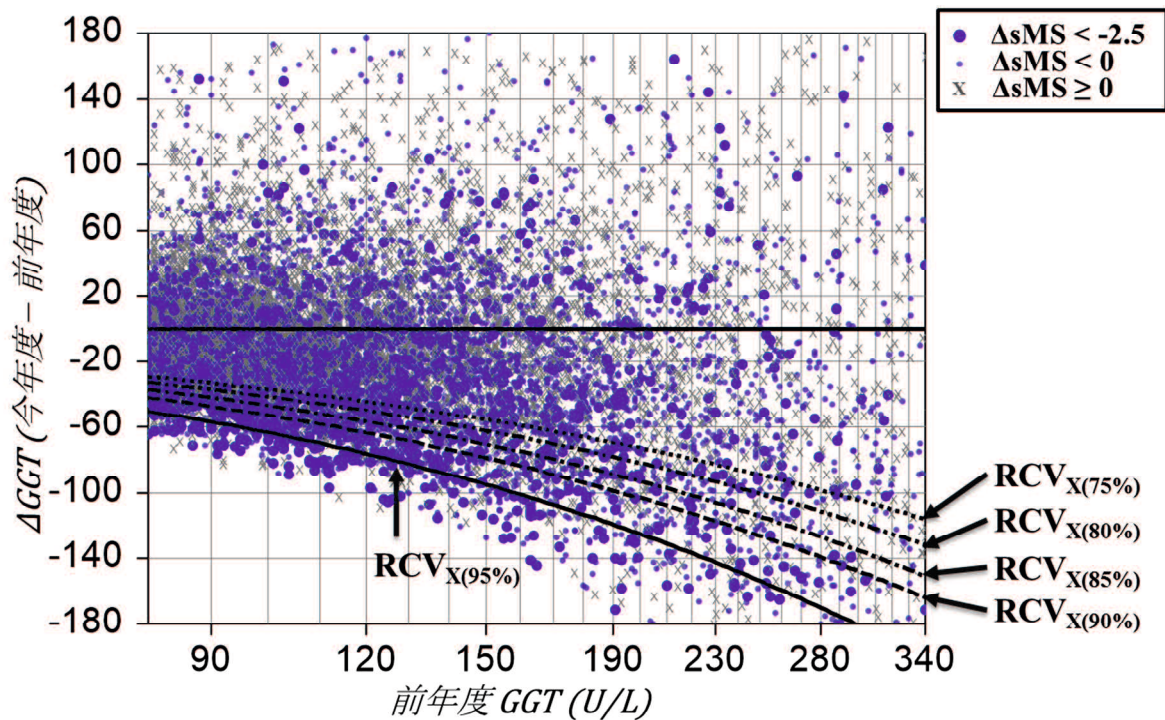
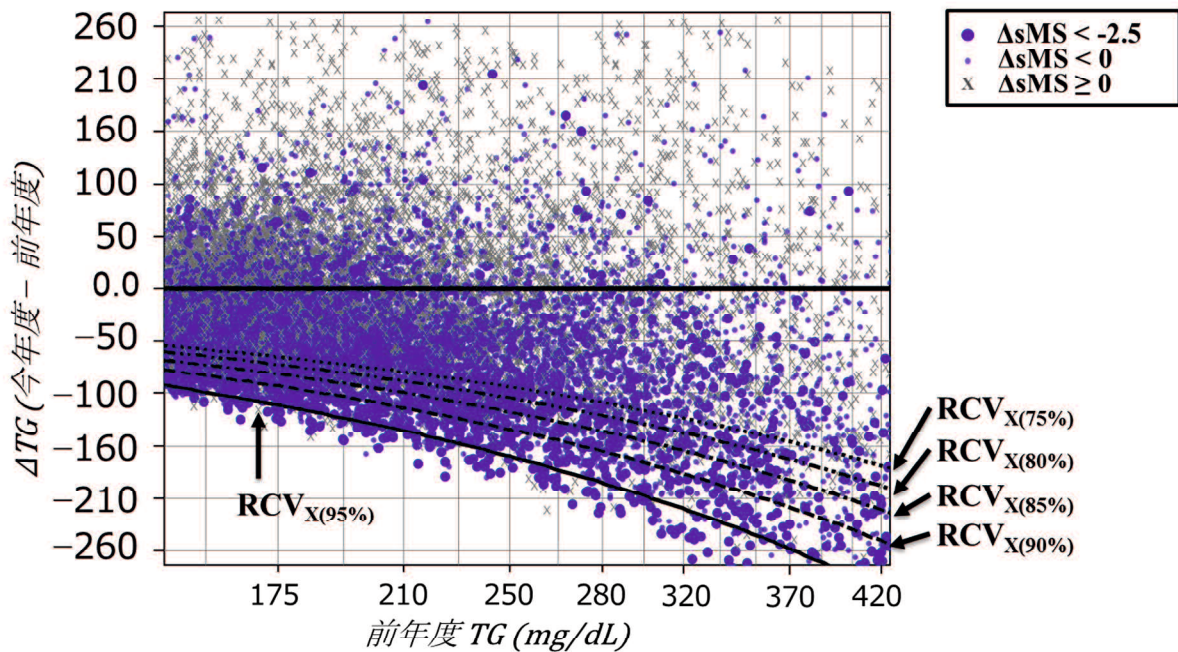


図 17. TG 及び GGT の偏差プロフィール図

TG 及び GGT について、薬剤治療中でない症例を対象に、X 軸に前年度の測定値を、Y 軸に前年度からの変化量を個人毎に算出し打点している。打点の種類は sMS の変化量 (ΔsMS) によって、有意に MS が改善した例 ($\Delta sMS < -2.5$) を青色、改善したが有意とはいえない例 ($-2.5 \leq \Delta sMS < 0$) を薄青色、悪化した症例を X マーク、に区別している。図上の各線は、信頼限界確率 P を 75, 80, 85, 90, 95% で設定した $RCV_{X(P\%)}$ を表している。一般に広く利用されている $RCV_{X(95\%)}$ を用いる

と、有意に MS が改善した症例をほとんど捉えられていないことがわかる。

8. $RCV_{X(P\%)}$ に対する最適な信頼限界確率の推定

信頼限界確率 $P=75, 80, 85, 90, 95$ の 5 段階で設定した $RCV_{X(P\%)}$ の診断的有用性を評価すべく、方法で示した手順に従い、MS 改善群・MS 非改善群において、 $RCV_{X(P\%)}$ で陽性・陰性と診断される割合から、感度・特異度・陽性的中率・尤度比・総合誤判定率を算出した。9 検査項目について、その結果を表 7 に示す。 $RCV_{X(P\%)}$ に対する最適な P 値は、尤度比と総合誤判定率に基づき評価を行う。尤度比はその値がより高値であるほど、総合誤判定率はその値がより低値であるほど、感度と特異度のバランスがよいと評価するため、それぞれ赤色で示している。

TG について、一般に利用されている $P=95\%$ の $RCV_{X(95\%)}$ に注目すると、特異度が 99.4% と非常に高いが、感度が 7.5% と極端に低い。同様に、ALT の特異度と感度は、それぞれ 10.3% と 97.4% であった。この傾向は他の検査項目でも認められた。

信頼限界確率 P を下げることで感度が上がるが、それに伴い特異度の値が減少するため、感度と特異度のバランスを評価する尤度比と総合誤判定率に基づき、 $RCV_{X(P\%)}$ の最適な P 値がどこかを評価する。ただし、前述のとおり、尤度比は有病率（ここでは MS の割合(約 10%)）の影響を強く受けてしまい、すべての項目において、 $P=95\%$ が最適という結果を示している。一方で有病率を考慮した評価が可能な総合誤判定率では、TG についてその値が最も低くなるのは $P=75\%$ である。すなわち、 $RCV_{X(75\%)}$ を利用すれば、最もバランスよく検査値の有意な変化を捉えられることを示す。同様に ALT で最も低いのは $P=85\%$ であり、信頼限界確率を 80% まで下げると、特異度の減少を最小限に抑え、かつ感度を明瞭にあげられるとわかった。

しかし、HDL-C や LDL-C、HbA1c では、 P 値を下げてても総合誤判定率が減少しなかった。この事実は、検査値が MS の変化と直接関連しない検査項目では、sMS の変化を目安により最適な P 値を決定できないことを示している。

検査項目	単位	対象範囲		n	RCV _{X(P%)}	ΔsMS<-2.5				
		下限	上限			感度	特異度	陽性的中率	尤度比	総合誤判定率
DBP	mmHg	80	120	24,875	RCV _{X(95%)}	0.443	0.961	0.568	11.28	6.28
					RCV _{X(90%)}	0.583	0.924	0.472	7.67	5.54
					RCV _{X(85%)}	0.642	0.897	0.421	6.24	5.43
					RCV _{X(80%)}	0.685	0.872	0.383	5.33	5.46
					RCV _{X(75%)}	0.766	0.818	0.329	4.21	5.62
SBP	mmHg	125	175	28,555	RCV _{X(95%)}	0.355	0.967	0.549	10.87	7.03
					RCV _{X(90%)}	0.512	0.928	0.445	7.14	6.17
					RCV _{X(85%)}	0.630	0.882	0.375	5.35	5.82
					RCV _{X(80%)}	0.670	0.862	0.352	4.85	5.78
					RCV _{X(75%)}	0.714	0.836	0.327	4.34	5.82
TG	mmol/L	1.695	4.859	16,640	RCV _{X(95%)}	0.075	0.994	0.616	13.34	9.36
					RCV _{X(90%)}	0.226	0.967	0.453	6.91	8.33
					RCV _{X(85%)}	0.343	0.930	0.371	4.91	7.83
					RCV _{X(80%)}	0.455	0.887	0.325	4.02	7.49
					RCV _{X(75%)}	0.545	0.843	0.294	3.48	7.37
HDL-C	mmol/L	0.59	1.29	23,876	RCV _{X(95%)}	0.326	0.882	0.202	2.77	8.85
					RCV _{X(90%)}	0.397	0.839	0.184	2.47	8.92
					RCV _{X(85%)}	0.436	0.802	0.168	2.20	9.20
					RCV _{X(80%)}	0.474	0.773	0.160	2.09	9.35
					RCV _{X(75%)}	0.505	0.746	0.154	1.99	9.52
LDL-C	mmol/L	2.58	5.17	40,910	RCV _{X(95%)}	0.165	0.927	0.127	2.26	9.66
					RCV _{X(90%)}	0.207	0.893	0.110	1.94	9.85
					RCV _{X(85%)}	0.244	0.862	0.102	1.77	10.05
					RCV _{X(80%)}	0.290	0.833	0.100	1.74	10.10
					RCV _{X(75%)}	0.318	0.805	0.095	1.63	10.32
ALT	U/L	30	100	18,521	RCV _{X(95%)}	0.103	0.974	0.278	3.90	9.44
					RCV _{X(90%)}	0.213	0.930	0.232	3.07	9.12
					RCV _{X(85%)}	0.302	0.887	0.208	2.67	9.01
					RCV _{X(80%)}	0.377	0.841	0.189	2.36	9.11
					RCV _{X(75%)}	0.434	0.798	0.174	2.14	9.31
GGT	U/L	80	340	12,400	RCV _{X(95%)}	0.134	0.972	0.323	4.76	9.17
					RCV _{X(90%)}	0.256	0.931	0.271	3.69	8.69
					RCV _{X(85%)}	0.327	0.899	0.246	3.24	8.55
					RCV _{X(80%)}	0.400	0.863	0.227	2.92	8.46
					RCV _{X(75%)}	0.461	0.827	0.211	2.66	8.50
Glu	mmol/L	5.0	9.4	65,375	RCV _{X(95%)}	0.157	0.951	0.176	3.17	9.32
					RCV _{X(90%)}	0.219	0.918	0.152	2.65	9.30
					RCV _{X(85%)}	0.272	0.888	0.141	2.44	9.29
					RCV _{X(80%)}	0.313	0.862	0.133	2.27	9.35
					RCV _{X(75%)}	0.356	0.831	0.124	2.10	9.49
HbA1c	%	5.5	11	21,648	RCV _{X(95%)}	0.200	0.916	0.169	2.38	9.51
					RCV _{X(90%)}	0.275	0.874	0.157	2.17	9.53
					RCV _{X(85%)}	0.320	0.847	0.152	2.09	9.55
					RCV _{X(80%)}	0.369	0.816	0.147	2.00	9.63
					RCV _{X(75%)}	0.424	0.774	0.139	1.88	9.83

表 7. 信頼限界確率別 RCV_{X(P%)}の有用性評価結果

有意に MS が改善した例 (ΔsMS<-2.5) を改善群、それ以外を非改善とし、各 RCV_{X(P%)} (P=75, 80, 85, 90, 95) がどれだけその判別を行えるかについて、感度・特異度・陽性的中率・尤度比・総合誤判定率で評価した。RCV_{X(P%)}に対する最適な P 値は、尤度比と総合誤判定率に基づき評価を行い、前者はより高値であるほど、後者はより低値であるほど、感度と特異度のバランスがよいと評価するため、それぞれ赤色で示してい

る。一般に利用されている $P=95\%$ では、どの検査項目でも特異度が高い一方で、感度が非常に低いことがわかる。

第 IV 章

考察

1. 後ろ向きデータを利用した

検査値レベル別個体内変動幅 CV_I 推定の妥当性

2. 検査値レベル別 CV_I 値と過去の文献報告 CV_I 値の比較

3. 検査値レベル別 CV_I と検査値の分布形状との関係

4. 検査値レベル別 CV_I に基づく $RCV_{X(P\%)}$ の診断的有用性

5. $RCV_{X(P\%)}$ の実用的な信頼限界確率の設定

第IV章 考察

1. 後ろ向きデータを利用した検査値レベル別 CV_I 推定の妥当性

一般に個体内変動幅 CV_I は、該当する検査値が基準範囲内である複数の健常者の繰り返し測定から推定する。しかし、この方法に基づき、本研究で最も重要な目的である、検査値レベル別個体内変動幅 CV_I の推定を行うには、次の理由から症例の確保が困難であることが明白である。まず、安定した、誤差の少ない CV_I の推定には、十分な症例数の確保や測定回数及び測定期間の設定、その期間中の医薬品の使用不可や行動変容の制限等が必要不可欠である。しかし、検査値レベル別に実施するには、それだけコストと時間がかかる。また、異常値域も含めるとなると、健常者であるがゆえに実施可能であった医薬品の使用及び行動変容の制限は倫理的な観点から実現は困難である。

一方で、後ろ向き調査データを用いて CV_I を推定する場合、十分な症例数、測定回数の確保が容易である。ゆえに、本研究では、大規模かつ長期間の健診データベースを利用し、検査値レベル別 CV_I 推定を試みた。

ここで、健診データベースを用いる際に懸念されることとして、当該施設における検査値の長期安定性の確保が挙げられる。これには、対象とした全 20 検査項目について一元配置分散分析 (ANOVA) を行い年度間 SDR^[32]を算出し、すべての検査項目が限界値である 0.3^[33]未満を下回っていることを確認した。従って、 CV_I 推定への影響は最小限であると判断された。また、別の懸念事項として、健診データベースであるがゆえに、保健指導によって大きく行動変容した個体や、薬剤による治療介入が実施された個体が含まれている。それには、BMI の変化が大きい個体や薬剤を使用している個体を除外することで、 CV_I 推定への影響を低減した。

さらに、本研究では CV_I 推定への男女差の影響についても検討を行った。一般に、UA や HDL-C は測定値の分布に男女差があるとされているが、男女別に検査値レベル別 CV_I を推定し、検査値レベル別に CV_I を比較すると両者は近似していた。これは従来、全く議論されておらず本研究で初めて明らかとなった。この結果から、 CV_I の推定に男女差を区別する必要はなく、統合して扱えることがわかった。

個体あたりの受診 (測定) 回数の条件について、詳細は割愛したが研究当初からの検討項目であった。初期には安定した CV_I を推定するため、最低 4~6 回の

受診を条件としていたが、その条件で抽出された例数は、検査値レベル別に CV_I を推定するには明らかに不十分な例数であった。そこで、2~6回それぞれで個体内変動幅を推定したところ、全条件において CV_I の値が近似していた。すなわち、この測定回数の条件による違いは、分散には影響するが、 CV_I のように分布の中心を求める場合には影響しないことがわかった。従って、本研究では、最低2回受診を条件とした。

これらの結果を踏まえ、対象とした20健診項目について、検査値レベル別 CV_I を推定し、指導後の検査値変化の評価の目安となる個体内変動プロフィール図を作成した。

2. 検査値レベル別 CV_I 値と過去の文献報告 CV_I 値の比較

本研究では従来とは異なるアプローチで CV_I を推定しているため、検査値レベル別 CV_I の妥当性を確認するべく、その基準範囲中央付近の CV_I と複数の文献報告値をとりまとめた Westgard のデータベース^[9]に提示された CV_I の比較を行った。表5に18検査項目についてそれぞれの値をまとめているが、PLTとHbA1c以外の項目について両者は非常に一致している。PLTについて、我々の CV_I は6.5%であり、Westgardの値よりも非常に低い値を示した。つまり、非常に精度のいい結果を示しており、測定機器の改善を反映していると考えられる。HbA1cについて、Westgardの報告値1.9%は、7件の文献報告値を例数等で重み付け平均した結果であり、その報告値の分布範囲は1.7~9.8%^[35-40]であった。また、これらの文献は、その条件が一定ではなく、観察期間が数週間から数ヶ月、例数も数例から数十例であったため、安定した CV_I が求まっていない可能性がある。一方で我々の CV_I は前述の条件設定に基づいて求まっており、症例数も非常に多いため、Westgardの値に比べ再現性が高いと考えられる。

以上から、本研究で推定した検査値レベル別 CV_I 値は再現性・信頼性が高く、妥当な値であると考えられる。

3. 検査値レベル別 CV_I と検査値の分布形状との関係

また、本研究で推定した検査値レベル別個体内変動 CV_I と文献報告 CV_I 値を比較することで、検査値レベル別 CV_I と検査値の分布形状との関係を調べた。

まず、対象とした20健診項目のうち、SBP, DBP, TP, Alb, Urea, UA, TC, HDL-C, LDL-C, LDH, Hb, Ht, Fe, PLT, Glu, HbA1cについては、 CV_I は検査値

レベルによって一定であるという従来の考え方が正しいことを示した。一方で、TG, AST, ALT, GGT について、検査値レベルが高くなるに伴い、 CV_I も増加する傾向が明らかとなった。この 2 つの検査項目群の違いとして、前者はその分布形状に歪み（左右非対称度）が少なく、正規分布に近似している検査項目であり、後者は分布の歪が強く、対数正規分布に近似している検査項目である。このことから、検査値の分布の歪が強い検査項目は、検査値レベル別 CV_I を推定する必要性があり、それに基づいて算出される RCV も調整しなければならないことを明らかとした。また、本研究では対象としていないが、炎症マーカーである CRP やアルカリフォスファターゼ(ALP)など、臨床検査ではその測定値が正規分布しない検査項目が多く、同様に検査値レベル別 CV_I に基づき、RCV を調整する必要があると考える。

4. 検査値レベル別 CV_I に基づく $RCV_{X(P\%)}$ の診断的有用性

一般に、RCV は SD_I に基づいて決まり、ある検査値の個体内変動 CV_I が正規分布に従うと仮定した場合、任意の 2 回の測定値の差の理論分布の 95% 信頼区間から求められる ($\sqrt{2} \times 1.96 \times SD_I$)。一般に利用されている 95% 以外にも算出は可能である。実際、RCV の考え方を提唱した Fraser らは、RCV の信頼限界確率によって、80% (likely)、90% (more likely)、95% (very likely)、99% (virtually certain) のような 4 段階の意味付けをしている^[3, 23]。しかし、95% 以外が有意な変化量の限界値として妥当であるか検討した論文は我々の知る限りではない。従って、本研究では、信頼限界確率を 95% から 75% まで変化させ、 $RCV_{P\%}$ の診断的有用性の検証を試みた。

本研究では、特定健診の情報を用いており、対象とした検査項目の多くが栄養マーカーであるため、MS の程度を表すメタボスコア (sMS) を外的評価指標とした。sMS は、多重ロジスティック回帰で判別式を作成し、男性は年齢, BMI, SBP, DBP, TG, HDL-C, Glu から、女性は BMI, SBP, DBP, TG, HDL-C, HbA1c から構成される。その判別精度を表す曲線下面積 (AUC) は非常に高く、男性では 0.94、女性では 0.98 であった。従って、sMS を用いれば、個体の総合的な栄養状態を鋭敏に捉えることができると考え、 $RCV_{X(P\%)}$ の適切な信頼限界確率 P の推定に用いた。なお、sMS の有意な変化量、すなわち有意に MS が改善したと判断する基準は、sMS の $RCV_{X(95\%)}$ より -2.5 とした。

RCV_{X(P%)}のMS改善群 ($\Delta_sMS < -2.5$) とMS非改善群の判別精度は、感度・特異度・陽性的中率・尤度比・総合誤判定率にもとづいて評価した。この結果から、P値を95%に設定した場合、すなわちRCV_{X(95%)}では、有意と判断する検査値の変化量が非常に厳しく設定され、特異度が高い一方で、常に感度が低いことを明らかとした。例えばTGについて、RCV_{X(95%)}で検査値の変化の有意性を判断した場合、特異度は99.4%と非常に高いが、感度はわずか7.5%であった。一方で、P値を85%もしくは80%まで下げると、わずかに特異度が減少するが、感度はそれぞれ29.7%もしくは40.2%まで上昇する。この傾向は、SBP, DBP, GGTで認められた。

以上から、一般に利用されているP=95%に基づくRCV_{X(P%)}はその幅が広く、早期発見・治療を目的とした特定健康診査等には必ずしも適切な設定ではないことを明らかとした。従って、RCV_{X(P%)}の信頼限界確率を95%以下としたほうがより効果的な評価が行えると考ええる。

5. RCV_{X(P%)}の実用的な信頼限界確率の設定

以上の結果を踏まえ、特定健康診査の重要な目的である代謝症候群(メタボリックシンドローム(MS))の早期発見・予防という観点から、感度に重きを置いた設定が重要であると考え、RCV_{X(P%)}の実用的な信頼限界確率Pの設定を試みた。

ここで、感度・特異度のバランスを評価する指標である尤度比は、有病率を反映しないため、本研究で対象としたMSのように有病率が低いと正しく解析できない可能性がある。実際上、健診データベース全体の約1割程度であり、常にP=95%が最も効率よく検査値の変化の有意性を判別できるという結果を示した。そこで、本研究では、有病率を反映した解析方法として、Loss and Gain 解析^[31]から求まる総合誤判定率を採用した。感度に重きを置いた、すなわち偽陰性率を減少するように設定を行った。その結果、感度を上昇させ、特異度の減少を最小限に抑えることができる信頼限界確率Pは、80~90%であることがわかった。

第 V 章

結論

1. 総括
2. 本研究の限界と今後の展望
3. 謝辞

第V章 結論

1. 総括

本研究では、大規模長期健診データベースを利用し、異常値域を含めた検査値レベル別個体内変動 CV_I を推定した。また、検査値の有意な変化量を視覚的に判断できる個体内変動プロフィール図を作成した。

本研究で推定した検査値レベル別 CV_I と文献報告 CV_I 値を比較し、検査値レベル別 CV_I と検査値の分布形状との関係を調べた。その結果、 CV_I 値が検査値レベルに依存して変化することを明らかとした。分布の歪みが少なく、正規分布に近似した形状をとる SBP, DBP, TP, Alb, Urea, UA, TC, HDL-C, LDL-C, LDH, Hb, Ht, Fe, PLT, Glu, HbA1c について、その CV_I は検査値レベルによって変化せず、一定であることを示した。一方で、検査値分布の歪みが大きく、対数正規分布に近似した形状をとる TG, ALT, AST, GGT では、検査値レベルに依存して CV_I 値が変化することを明らかとした。従って、検査値が正規分布しない検査項目では、検査値レベル別 CV_I に基づき RCV を調整する必要があることを明らかとした。一般に臨床検査において、検査値が正規分布しない検査項目が多いため、RCV を臨床応用する上で重要な知見である。

なお、男女別に描画した HDL-C や TG の個体内変動プロフィール図から、一般に測定値の男女差が認められる項目であるにも関わらず、個体内変動幅は両方で差を認めないことが分かった。この事実は、個体内変動の大きさの分析を行う上で極めて重要であり、個体内変動の分析を男女別々に行う必要がないことを明確に示した。

次に、健診で用いる検査について、その $RCV_{X(P\%)}$ の最適な信頼限界確率 P 値を設定するには、MS の変化の程度を表す外的評価指標が必要である。そこで、特定健診のデータを用いており、対象とした検査項目の多くが栄養マーカーであるため、MS の程度を表すメタボスコア (sMS) を外的評価指標とした。それを目安に、どの P 値が臨床的に妥当であるかをシミュレーションで検討した。その結果、一般に利用されている P=95% に基づく $RCV_{X(P\%)}$ はその幅が広く、早期発見・治療を目的とした特定健康診査等には必ずしも適切な設定ではないことを明らかとした。また、Loss and Gain 解析から、P=80~90% を用いれば、

特異度の減少を最小限に抑えつつ、感度が明瞭に上がることを明らかとした。このため、 $P=95\%$ とする場合に比べ、検査値の改善を積極的に褒め、逆に悪化に対する指導を早期に効果的に行えると考える。

ただし、HDL-C や LDL-C、HbA1c は、検査値が MS と関連して変化しないため、sMS では有用な信頼限界確率を推定できなかった。しかし、他の検査項目と同様に 80~90%を利用することで、特定健康診査が目的とする病気の早期発見及び予防をより適切に行えると考える。

最後に、 $RCV_{X(P\%)}$ について、どの信頼限界確率を利用するかは、その利用目的に応じて調整するべきである。そこで、本研究結果を広く利用していただけるよう、本研究で対象とした健診検査項目について、代表的な検査値レベルに対する $RCV_{X(P\%)}$ を 5 段階の信頼限界確率 ($P=75, 80, 85, 90, 95$) について示したので利用されたい (表 6)。

2. 本研究の限界と今後の展望

本研究では、大規模長期健診データベースを利用し、従来とは異なるアプローチで、異常値域も含めた検査値レベル別体内変動幅 CV_I を推定した。しかし、健診データベースであるがゆえに、異常値域に分布する個体の例数は限られており、十分な分析を行えなかった。従って、保健指導範囲及び受診勧奨範囲に対するレベル別 CV_I をより安定して算出するには、さらなる例数の集積が必要と考える。

また、メタボスコア sMS を目安として $RCV_{X(P\%)}$ の信頼限界確率 P を推定できなかった LDL-C や HbA1c などの検査項目は、MS 以外の要因で測定値が変化するため、sMS とは異なる外的評価指標を作成する必要があると考えた。

3. 謝辞

本研究の実施及び分析や論文作成にあたり終始熱心なご指導を頂いた山口大学大学院医学系研究科保健学系学域 市原 清志 特命教授並びに 山本 健 教授に感謝の意を表します。また、共同研究者である東京慈恵会医科大学健康医学センター 和田高士教授には、調査のあり方や結果の臨床的妥当性についてご指導をいただきました。ここに感謝いたします。

高田桂佑さんを始め大学院生の方々等市原研究室のメンバーには常に刺激的な議論を頂き、最良の結果を導くことができました。ありがとうございます。

参考文献

1. Syndrome CtEDSfM. Definition and the diagnostic standard for metabolic syndrome. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. 2005;94:794-809 (in Japanese).
2. 厚生労働省 . 健診・保健指導のあり方 . Available at: http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/seikatsu/. [Accessed: 1 Dec 2016].
3. Fraser CG. Reference change values. *Clin Chem Lab Med*. 2011;50(5):807-12.
4. Tonks DB. A study of the accuracy and precision of clinical chemistry determinations in 170 Canadian laboratories. *Clin Chem*. 1963;9:217-33.
5. 北村元仕. 精度管理の方法と問題点 -臨床化学検査. *医学のあゆみ*. 1996;59:383-94.
6. Cotlove E, Harris EK, Williams GZ. Biological and analytic components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. 3. Physiological and medical implications. *Clin Chem*. 1970;16(12):1028-32.
7. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, Minchinela J, Perich C, Simon M. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest*. 1999;59(7):491-500.
8. 日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会. 生理的変動に基づいた臨床化学検査 36 項目における測定の特容誤差限界. *臨床化学*. 2006;35:144-53.
9. Westgard QC. Desirable specifications for total error, imprecision, and bias, derived from intra- and inter-individual biologic variation. Available at: <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>. [Accessed: 4 Sep 2015].
10. Fraser CG. *Biological Variation: From Principles to Practice*. AACC, Washington DC. 2001.
11. Matsubara A, Ichihara K, Fukutani S. Determination of reference intervals for 26 commonly measured biochemical analytes with consideration of long-term within-individual variation. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(5):691-8.
12. 細萱茂実. 個人の生理的変動幅の推定と特容誤差限界. *検査と技術*. 1996;24:993-9.
13. Banfi G, Del Fabbro M. Biological variation in tests of hemostasis. *Semin Thromb Hemost*. 2008;34(7):635-41.
14. Fraser CG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1989;27(5):409-37.
15. Plebani M, Lippi G. Improving the post-analytical phase. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(4):435-6.
16. Harris EK. Some theory of reference values. I. Stratified (categorized) normal ranges and a method for following an individual's clinical laboratory values. *Clin Chem*. 1975;21(10):1457-64.

17. Harris EK. Some theory of reference values. II. Comparison of some statistical models of intraindividual variation in blood constituents. *Clin Chem.* 1976;22(8):1343-50.
18. Queralto JM, Boyd JC, Harris EK. On the calculation of reference change values, with examples from a long-term study. *Clin Chem.* 1993;39(7):1398-403.
19. Plebani M, Lippi G. Biological variation and reference change values: an essential piece of the puzzle of laboratory testing. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(2):189-90.
20. Biosca C, Ricos C, Jimenez CV, Lauzurica R, Galimany R. Are equally spaced specimen collections necessary to assess biological variation? Evidence from renal transplant recipients. *Clin Chim Acta.* 2000;301(1-2):79-85.
21. Lassen JF, Kjeldsen J, Antonsen S, Hyltoft Petersen P, Brandslund I. Interpretation of serial measurements of international normalized ratio for prothrombin times in monitoring oral anticoagulant therapy. *Clin Chem.* 1995;41(8 Pt 1):1171-6.
22. Fraser CG, Hyltoft Peterson P, Larsen ML. Setting analytical goals for random analytical error in specific clinical monitoring situations. *Clin Chem.* 1990;36(9):1625-8.
23. Fraser CG. Improved monitoring of differences in serial laboratory results. *Clin Chem.* 2011;57(12):1635-7.
24. Kawano R, Ichihara K, Wada T. 健診における検査値の有意な変化幅とは. *臨床病理.* 2016;64(3):284-97.
25. Christ M, Bertsch T, Popp S, Bahrmann P, Heppner HJ, Muller C. High-sensitivity troponin assays in the evaluation of patients with acute chest pain in the emergency department. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(12):1955-63.
26. Zorzoli M. The Athlete Biological Passport from the perspective of an anti-doping organization. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(9):1423-5.
27. Lippi G, Targher G. Glycated hemoglobin (HbA1c): old dogmas, a new perspective? *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(5):609-14.
28. Wallemacq PE. Therapeutic monitoring of immunosuppressant drugs. Where are we? *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(11):1204-11.
29. Fuentes-Arderiu X, Padro-Miquel A, Rigo-Bonnin R. Disadvantages of using biological variation data for reference change values. *Clin Chem Lab Med.* 2011;50(5):961; author reply 3-4.
30. 市原清志. 多重ロジスティック分析による診断的有用性の評価法. *臨床検査 (増刊号).* 2005;49(12):1341-53.
31. Linnet K. A review on the methodology for assessing diagnostic tests. *Clin Chem.* 1988;34(7):1379-86.
32. Ichihara K, Boyd JC, Intervals ICoR, Decision L. An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(11):1537-51.

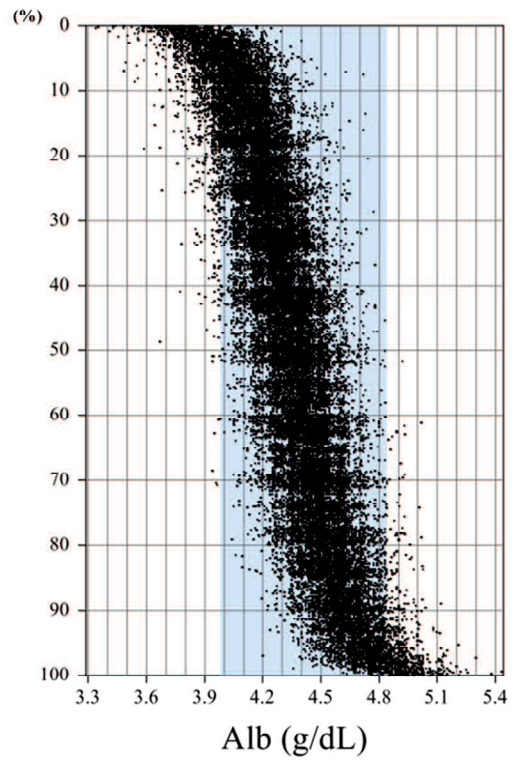
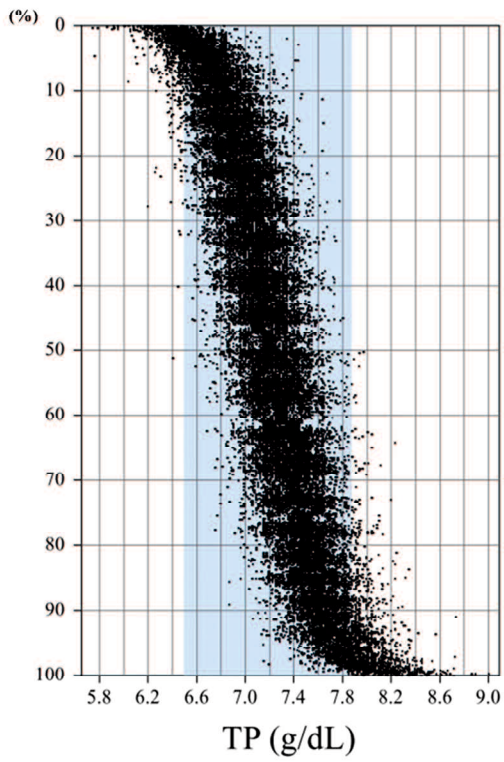
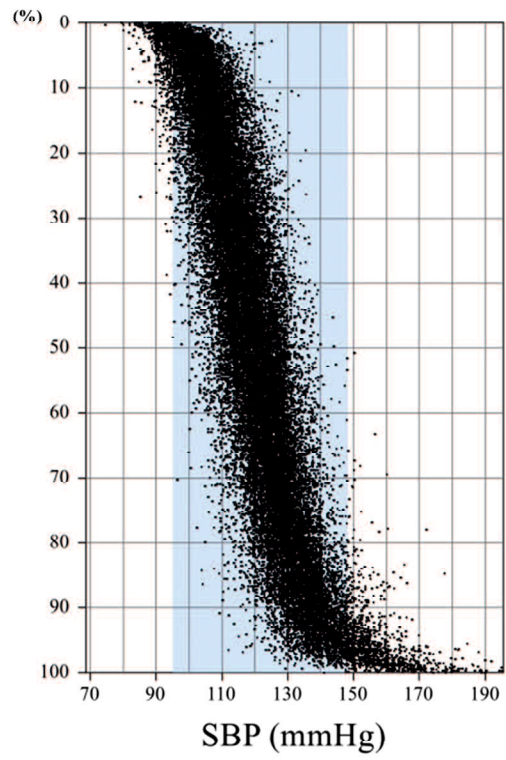
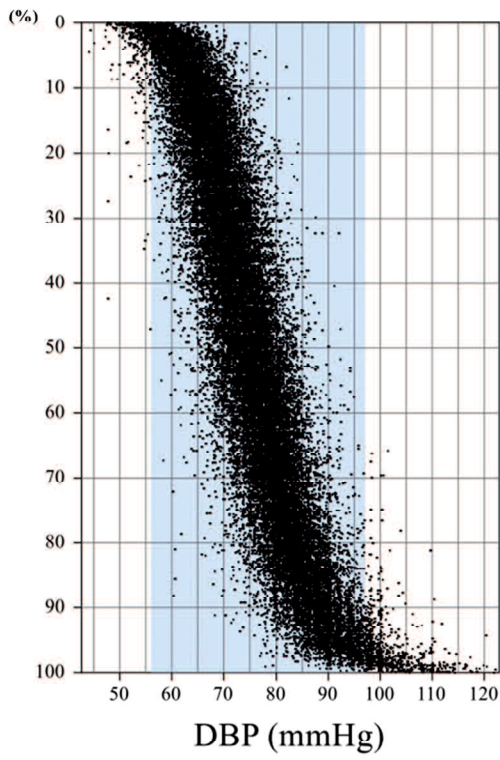
33. Ichihara K. Statistical considerations for harmonization of the global multicenter study on reference values. *Clin Chim Acta*. 2014;432:108-18.
34. 市原清志 河. エビデンスに基づく検査診断実践マニュアル. 日本教育研究センター 2011. 1~463 p.
35. Costongs GM, Janson PC, Bas BM, Hermans J, Brombacher PJ, van Wersch JW. Short-term and long-term intra-individual variations and critical differences of haematological laboratory parameters. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1985;23(2):69-76.
36. Dot D, Miro J, Fuentes-Arderiu X. Within-subject biological variation of hematological quantities and analytical goals. *Arch Pathol Lab Med*. 1992;116(8):825-6.
37. Fraser CG, Wilkinson SP, Neville RG, Knox JD, King JF, MacWalter RS. Biologic variation of common hematologic laboratory quantities in the elderly. *Am J Clin Pathol*. 1989;92(4):465-70.
38. Maes M, Scharpe S, Cooreman W, Wauters A, Neels H, Verkerk R, De Meyer F, D'Hondt P, Peeters D, Cosyns P. Components of biological, including seasonal, variation in hematological measurements and plasma fibrinogen concentrations in normal humans. *Experientia*. 1995;51(2):141-9.
39. Pineda-Tenor D, Laserna-Mendieta EJ, Timon-Zapata J, Rodelgo-Jimenez L, Ramos-Corral R, Recio-Montealegre A, Reus MG. Biological variation and reference change values of common clinical chemistry and haematologic laboratory analytes in the elderly population. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(4):851-62.
40. Statland BE, Winkel P, Harris SC, Burdsall MJ, Saunders AM. Evaluation of biologic sources of variation of leukocyte counts and other hematologic quantities using very precise automated analyzers. *Am J Clin Pathol*. 1978;69(1):48-54.

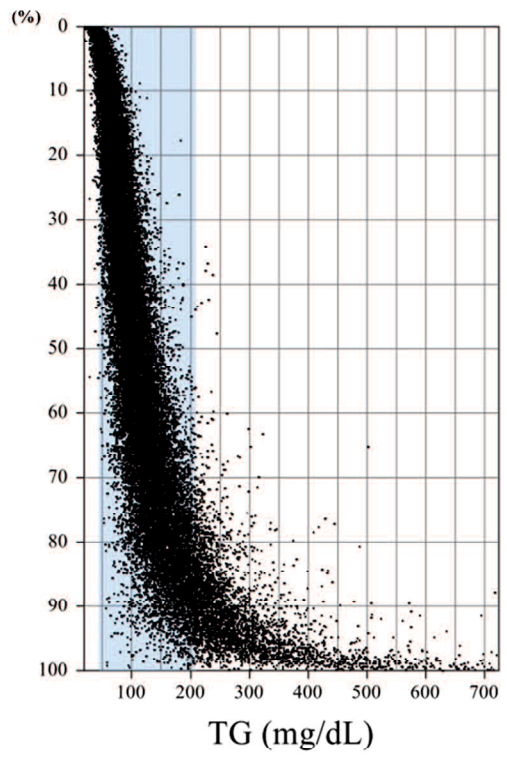
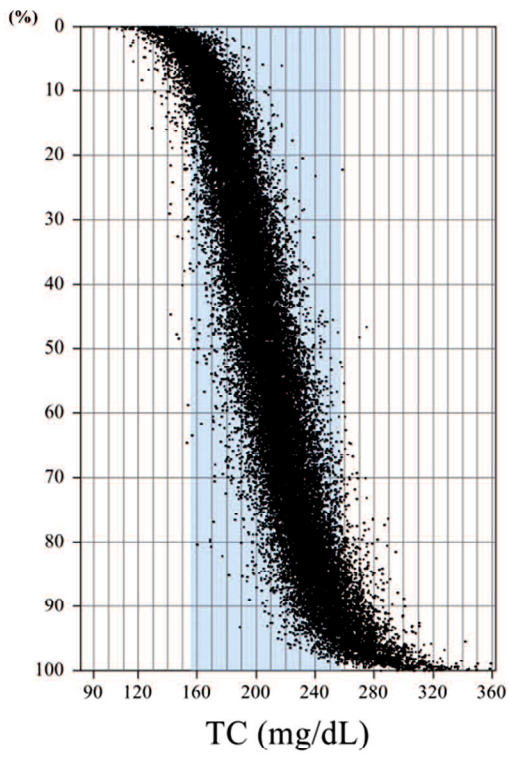
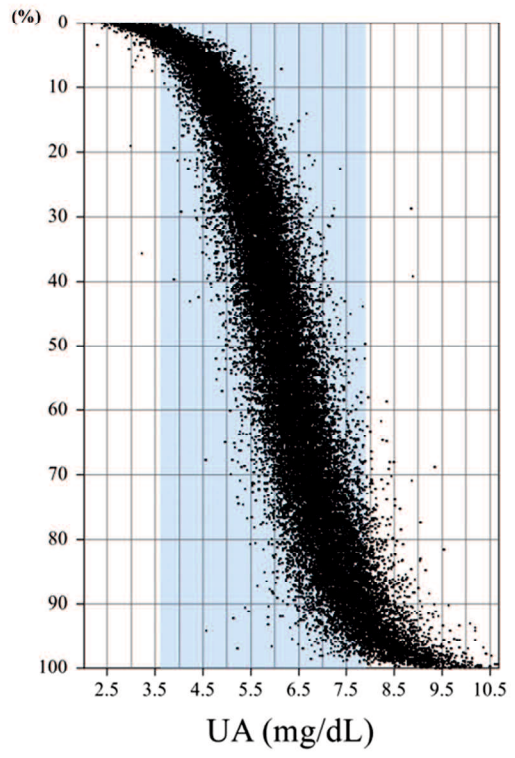
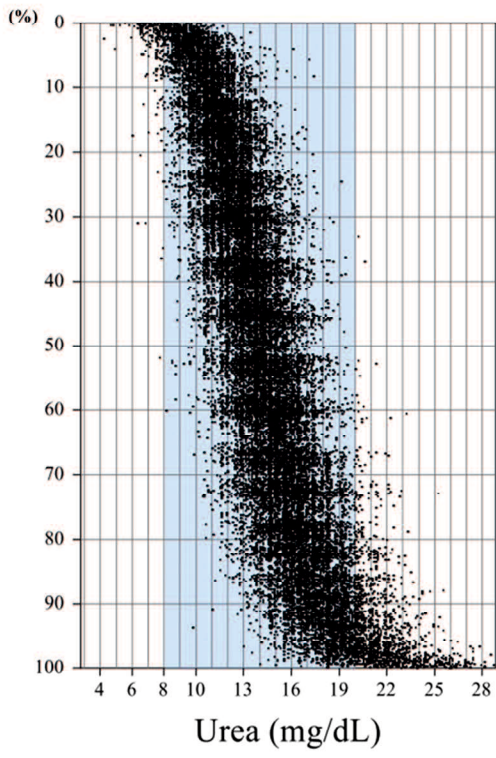
付録

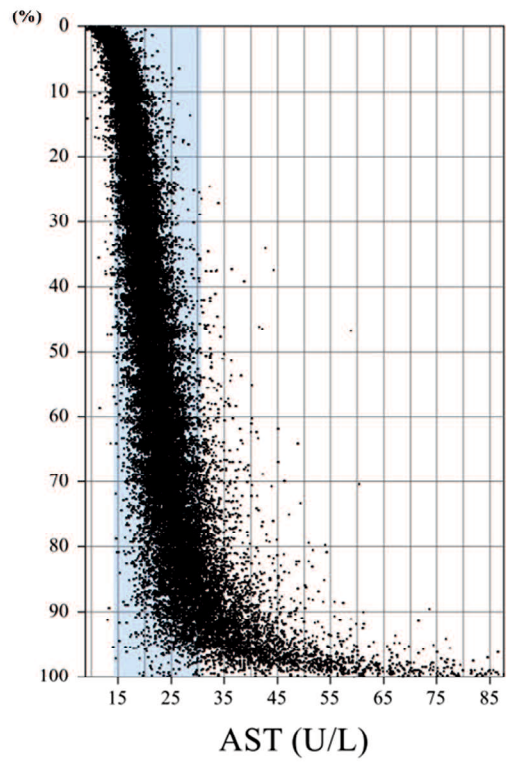
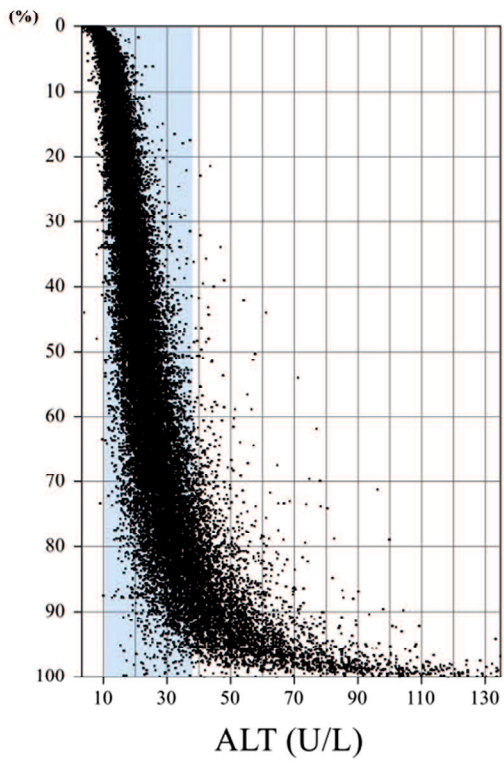
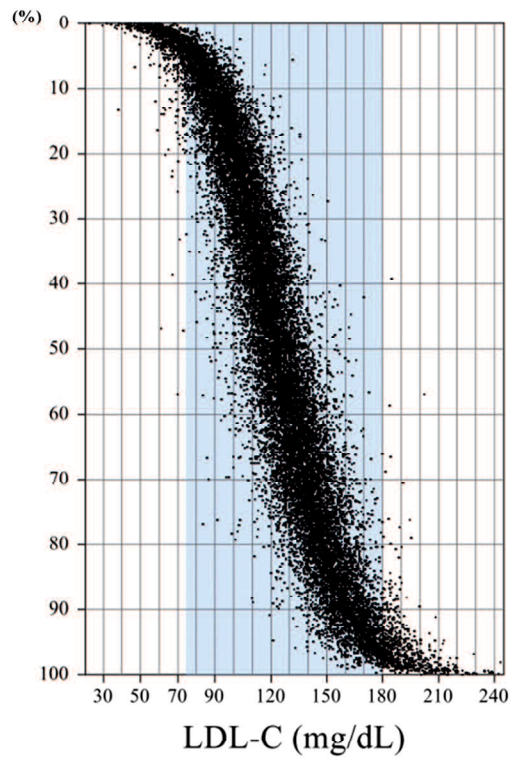
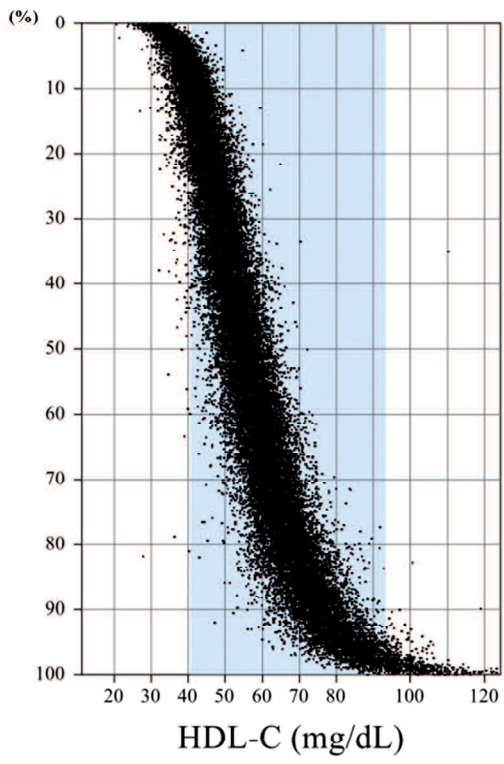
大規模長期健診データベースから、2年以上の受診歴があり、薬剤を使用しておらず、観察期間内のBMIの標準偏差SDが0.5未満である者を抽出した。その13,545人（男性9,587人、女性3,958人）の測定値から、個体内変動積み上げ図と個体内変動プロフィール図を作成したので、その結果を付録1、2、3に示す。

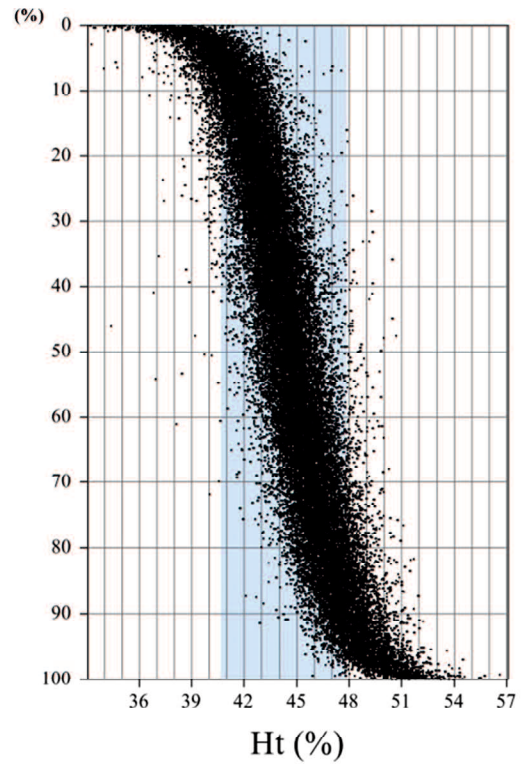
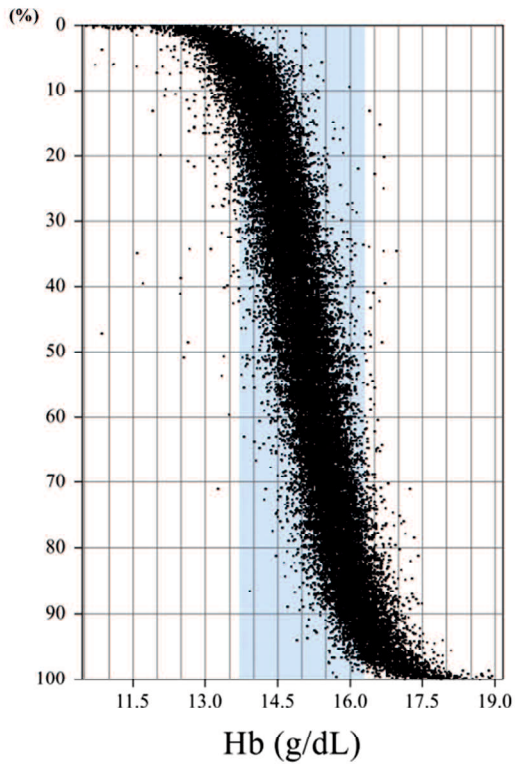
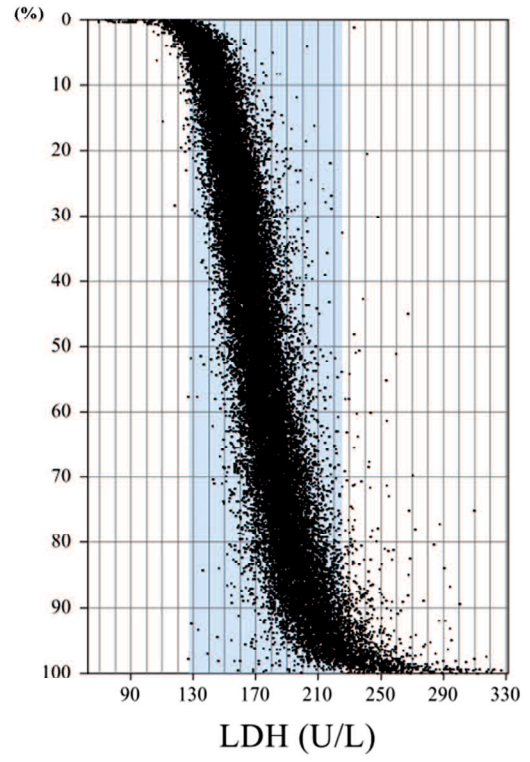
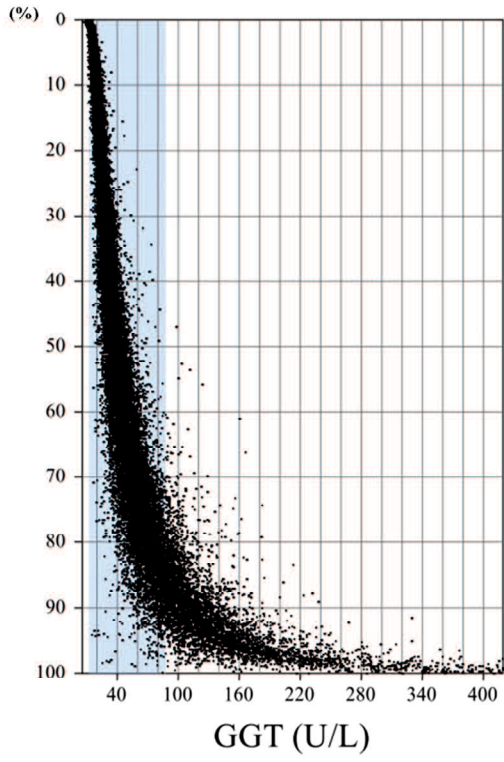
付録1 個体内変動積み上げ図

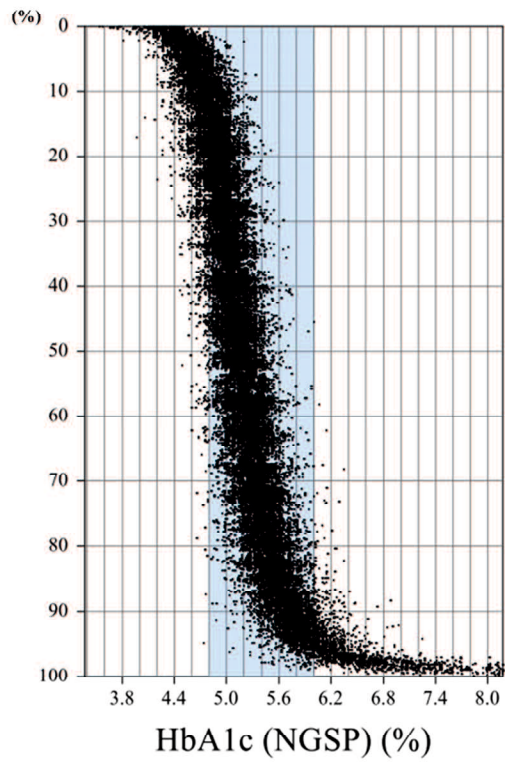
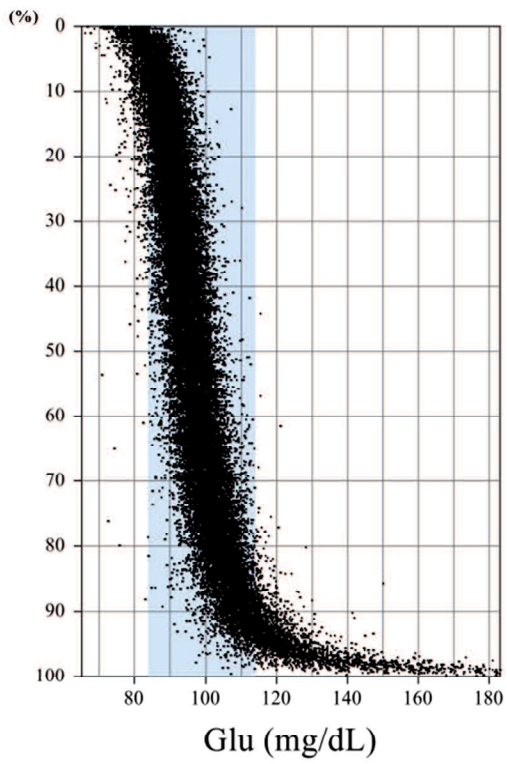
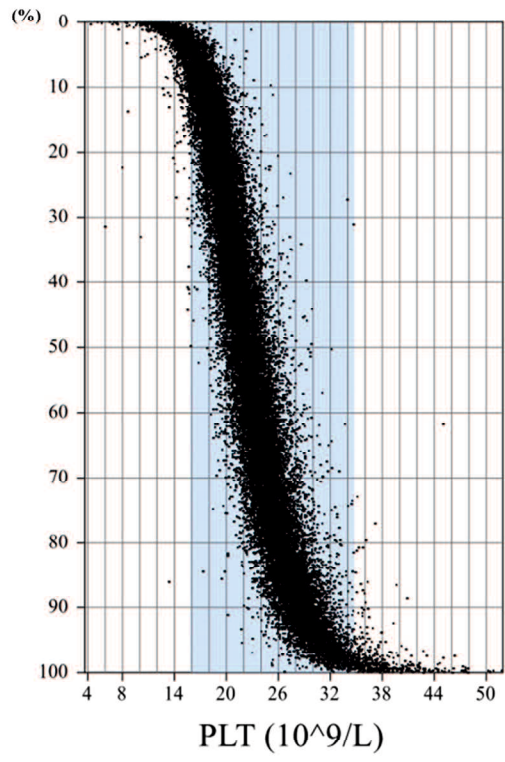
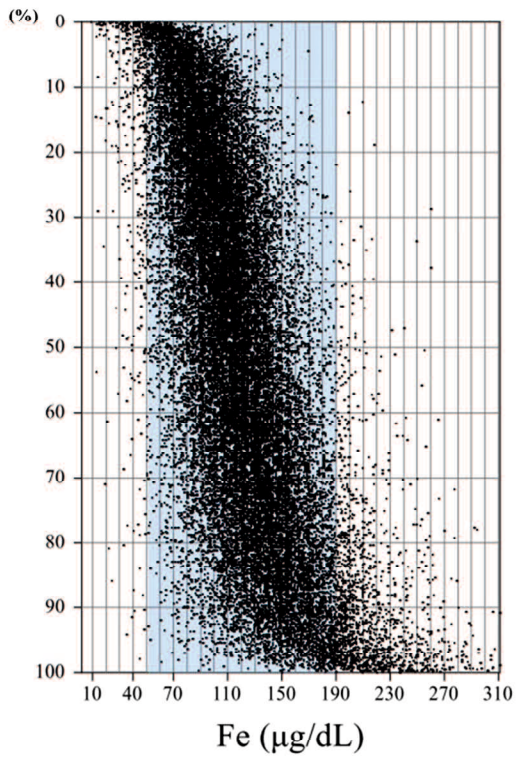
個体内変動積み上げ図とは、各個人の年毎の検査値を垂直線上に打点し、それを上方から下方へ個体別平均値で昇順に並べた図である。ここに示すは、男性（9,587人）及び女性（3,958人）の結果である。青色もしくは赤色に塗りつぶされている領域はそれぞれ男性もしくは女性の基準範囲を示す。

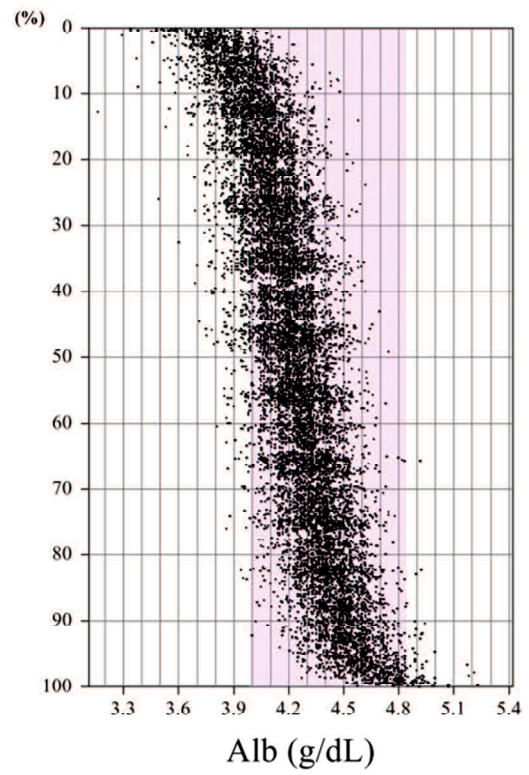
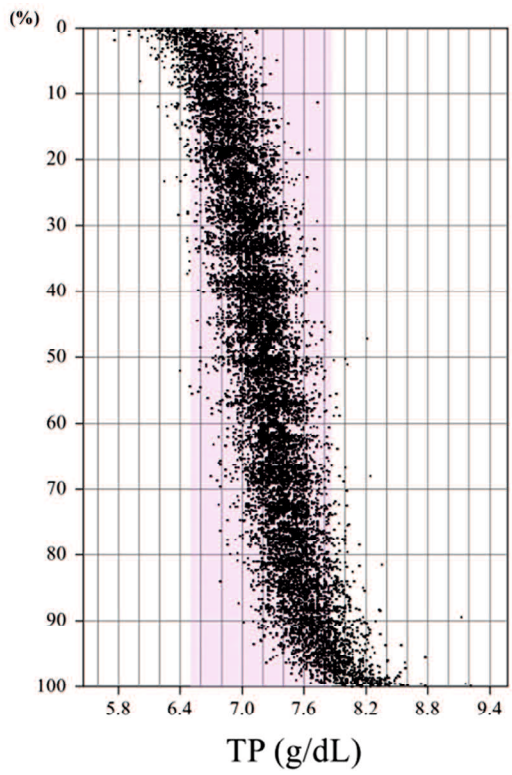
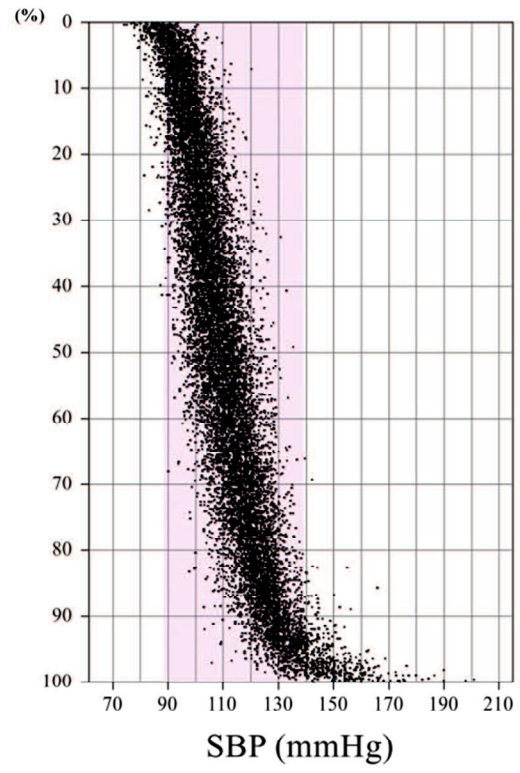
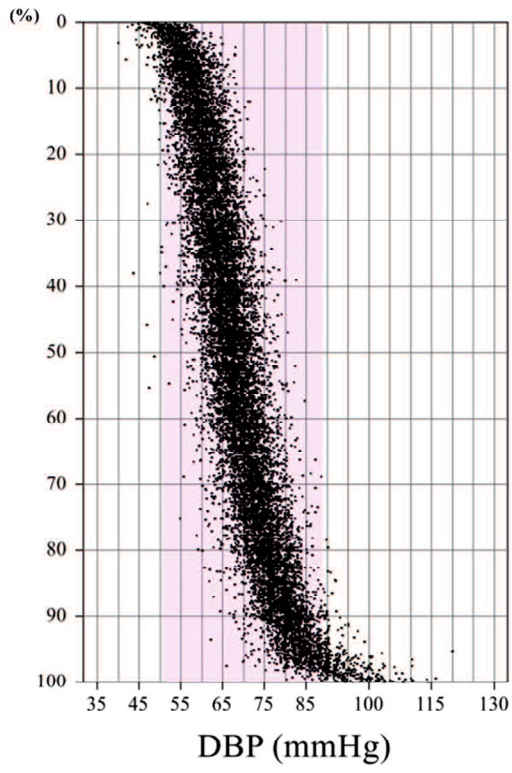


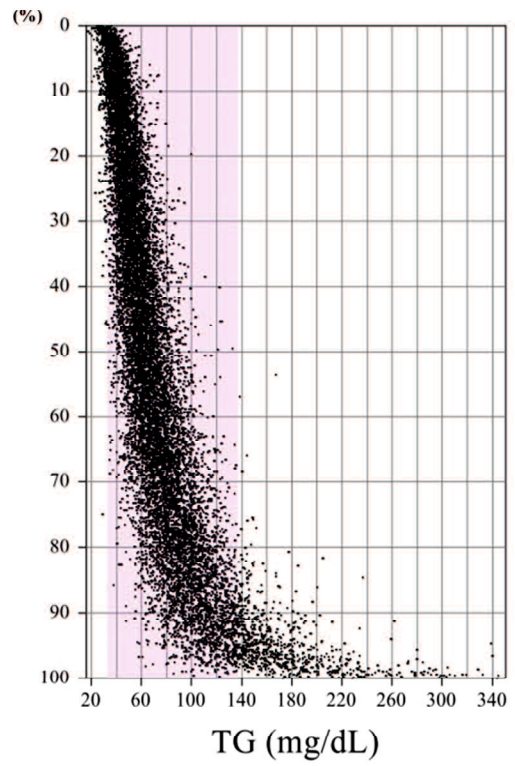
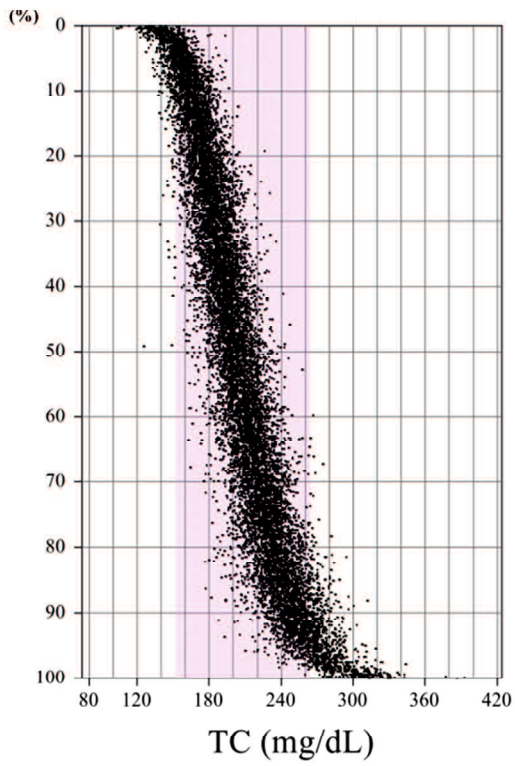
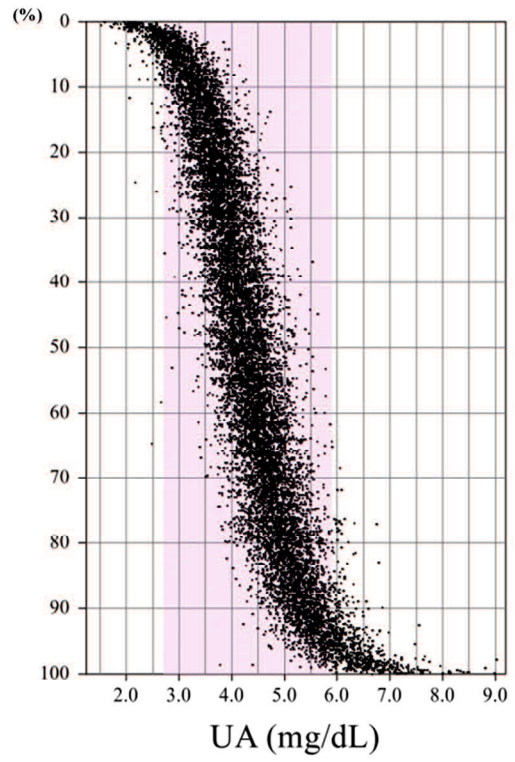
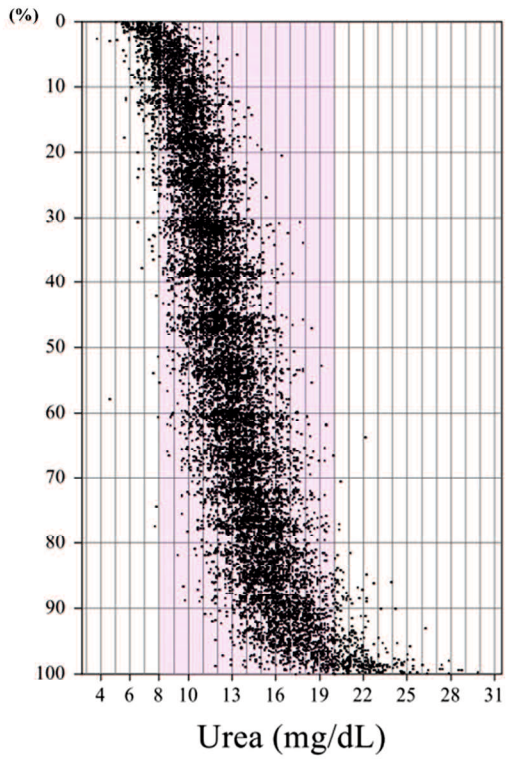


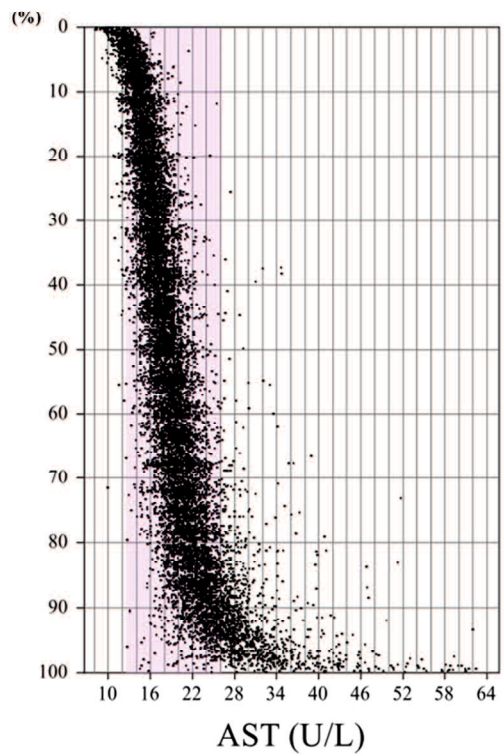
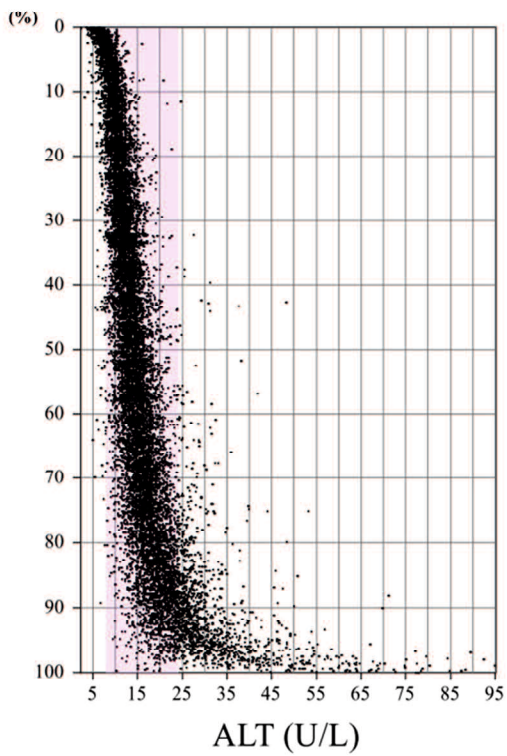
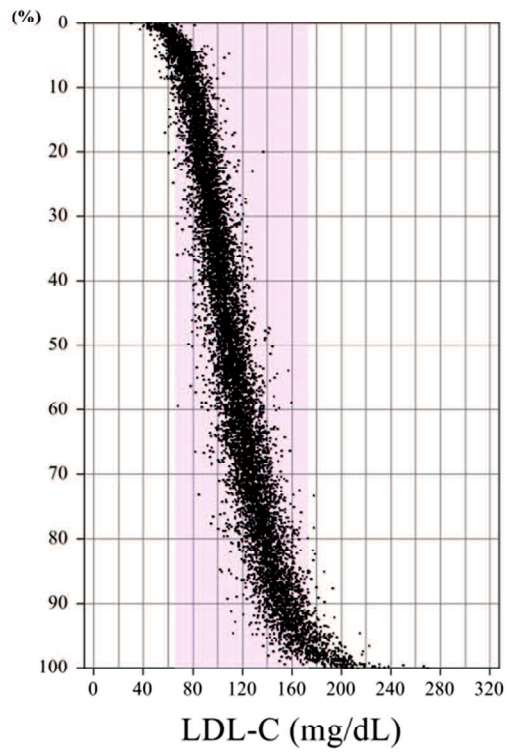
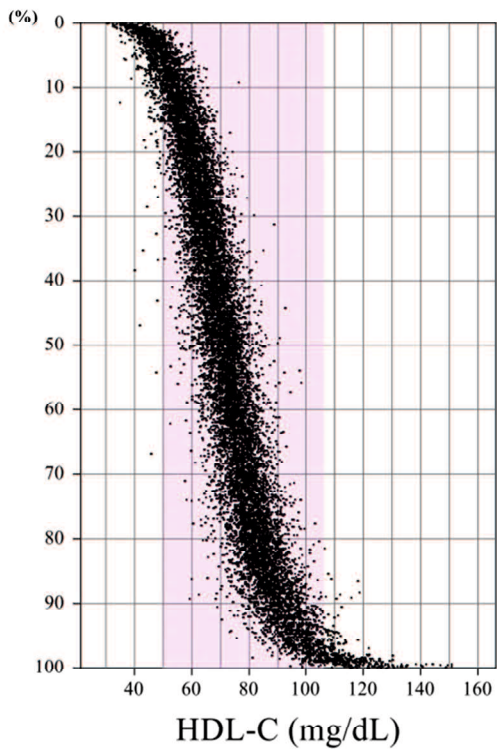


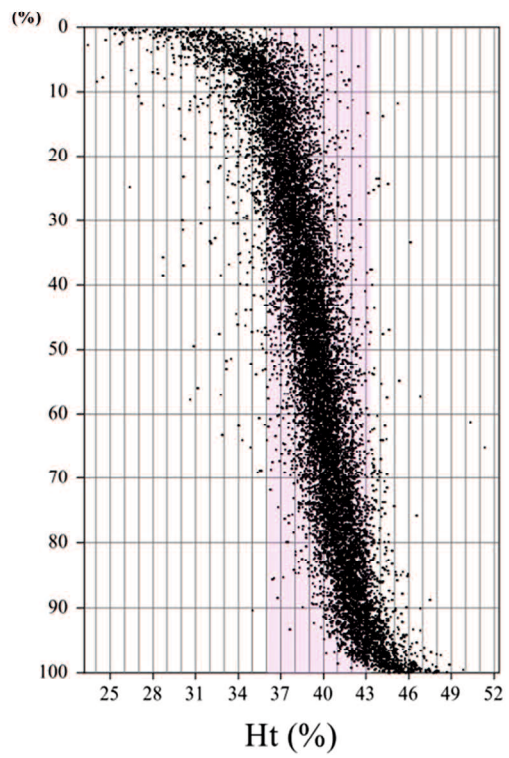
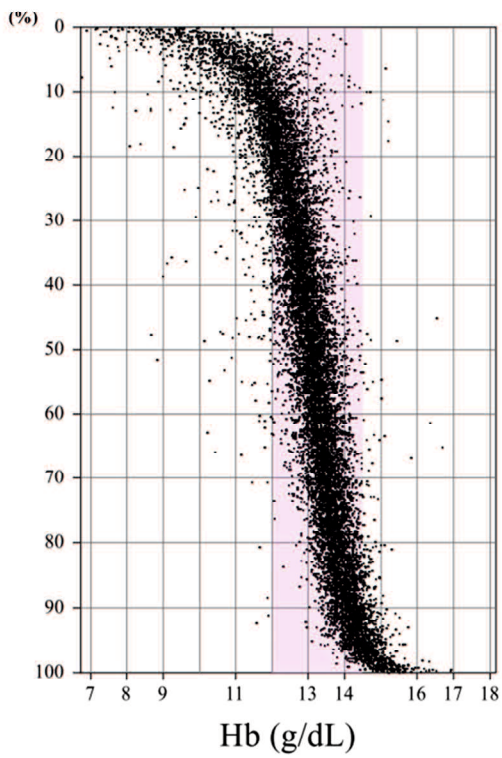
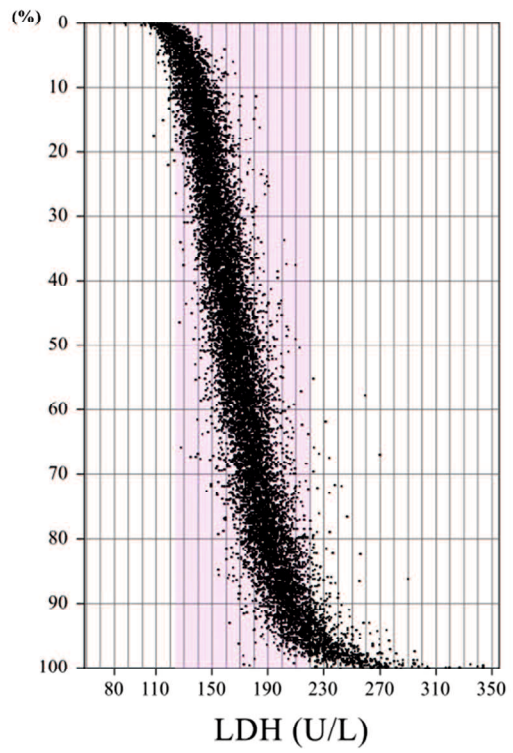
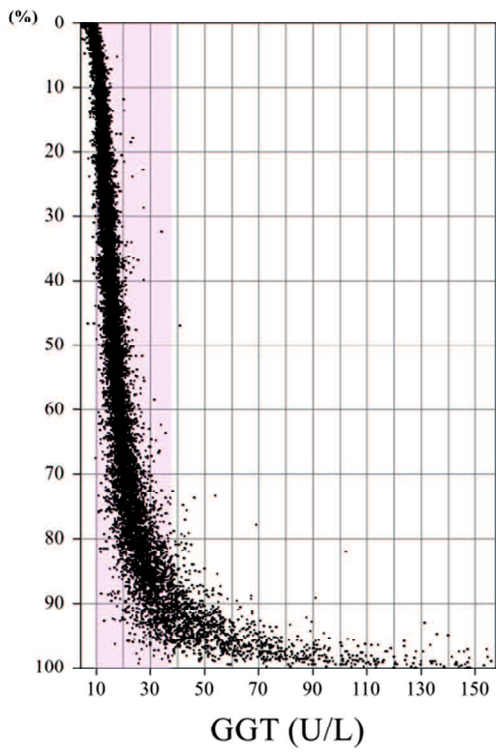


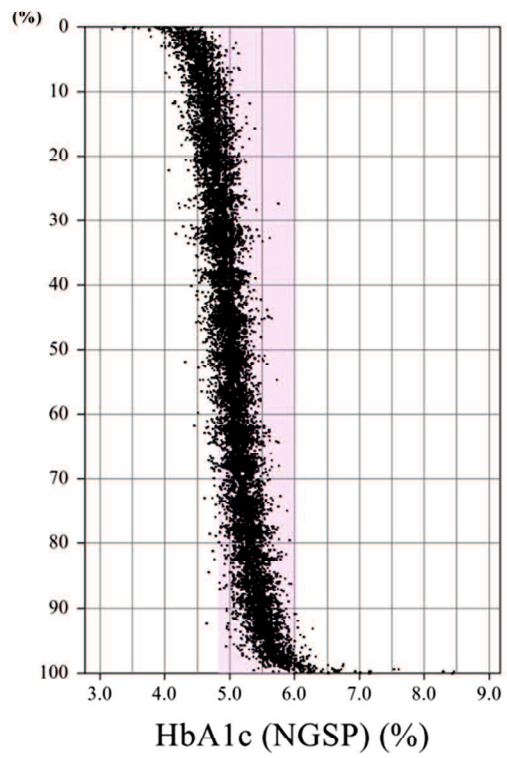
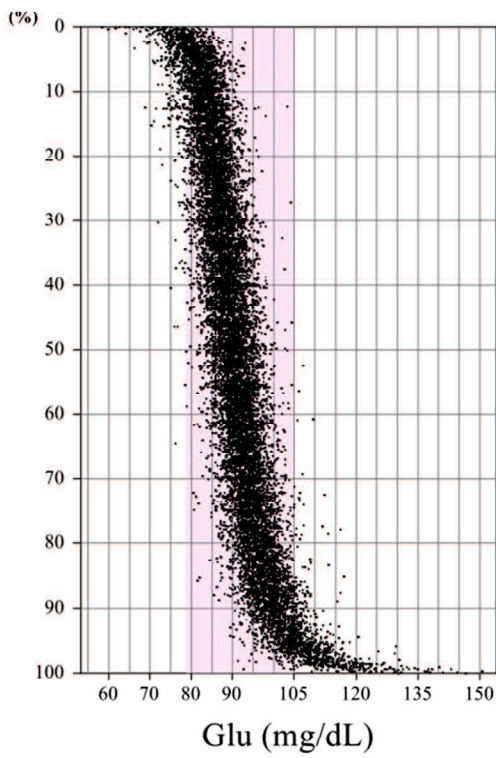
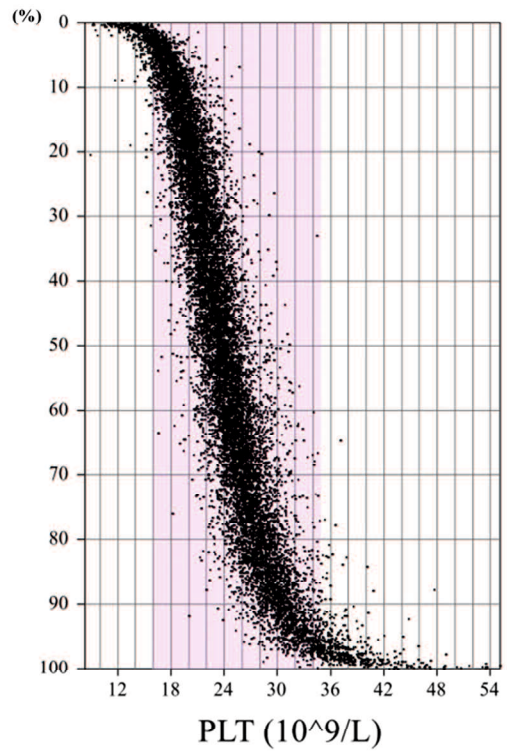
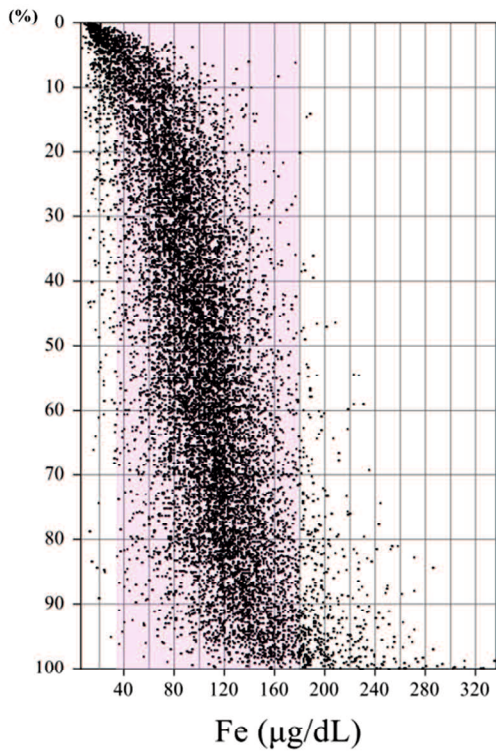






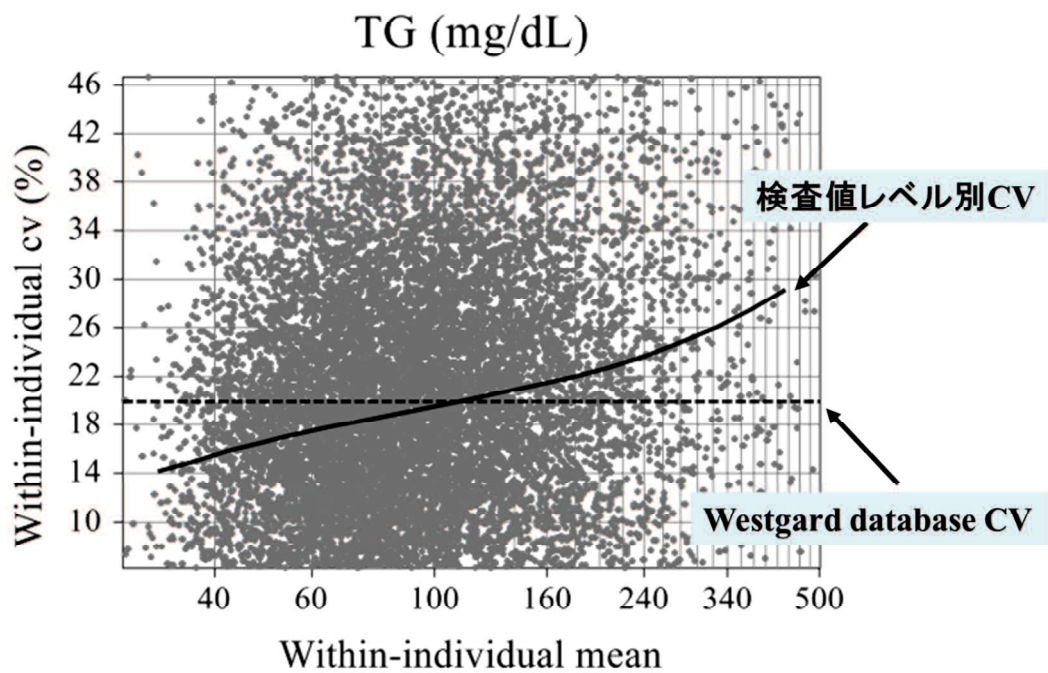


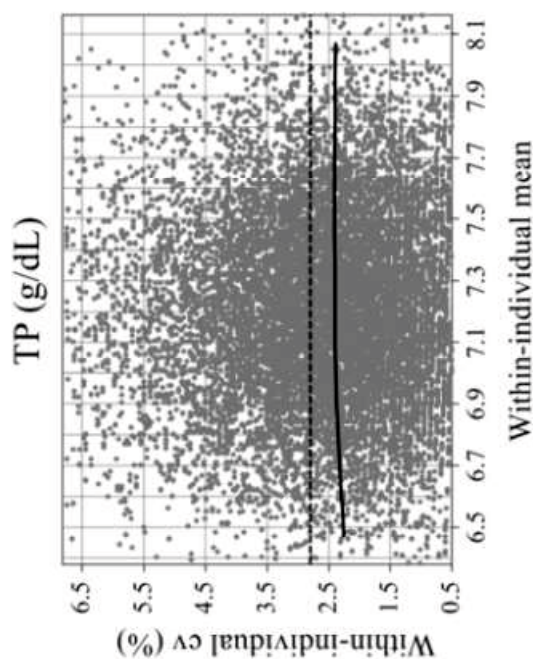
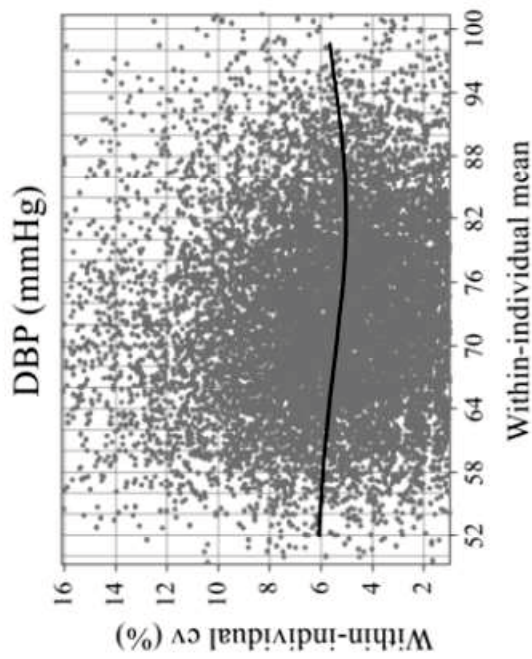
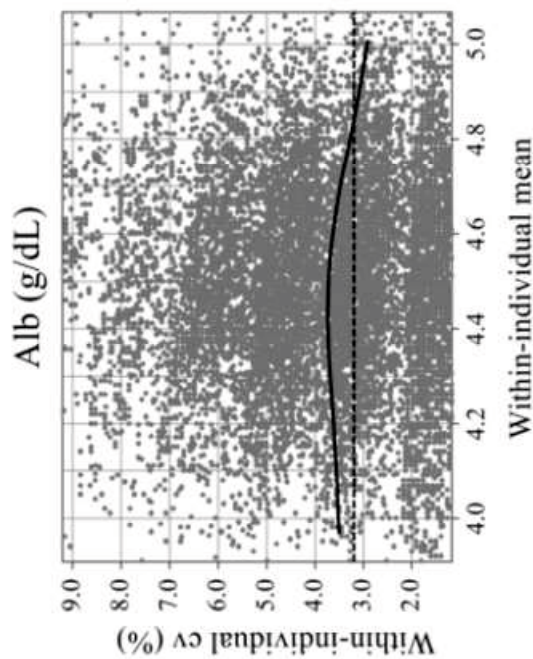
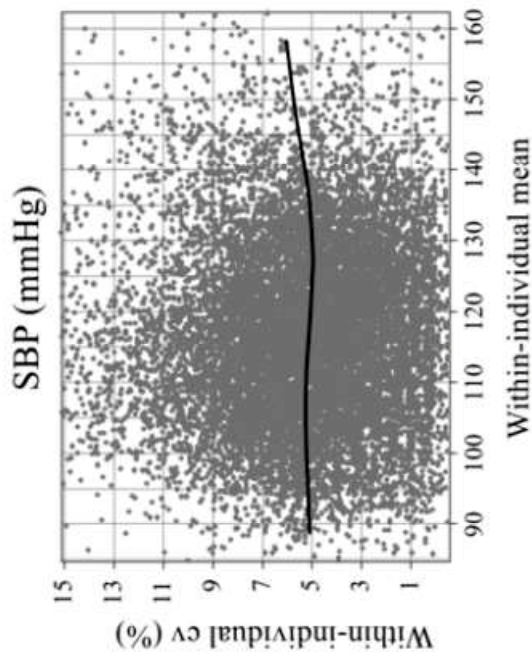


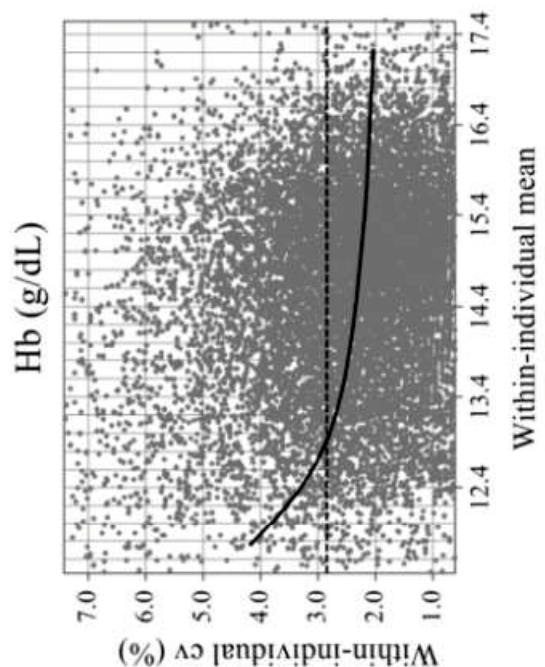
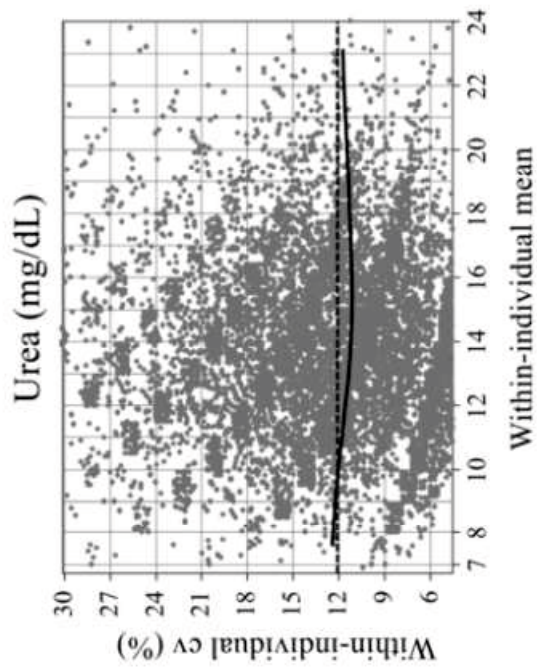
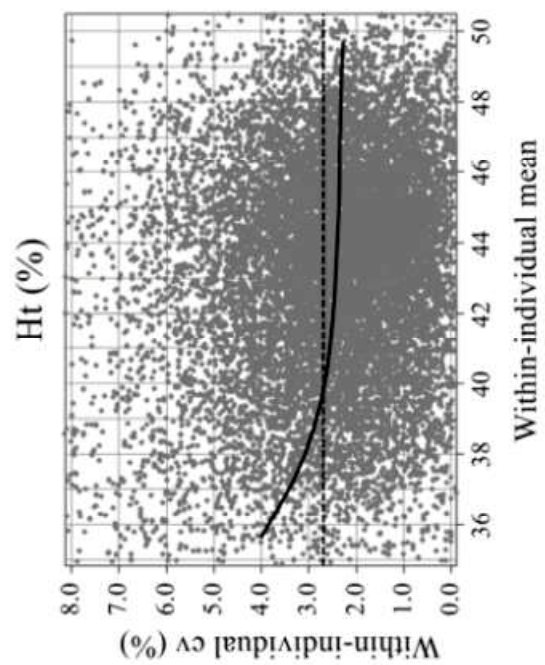
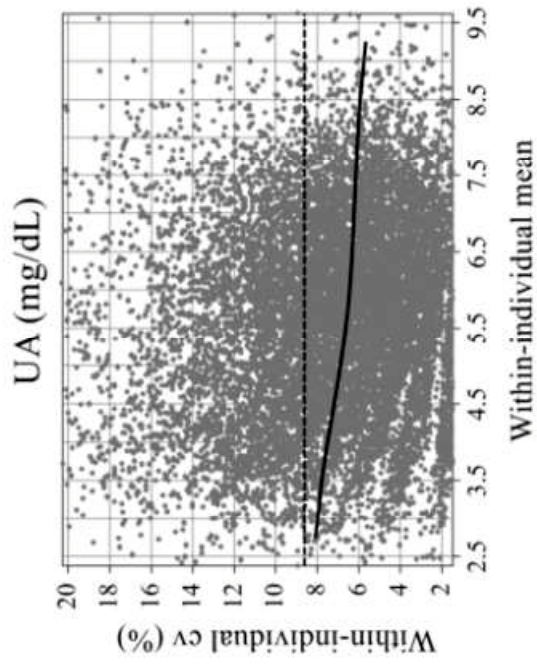


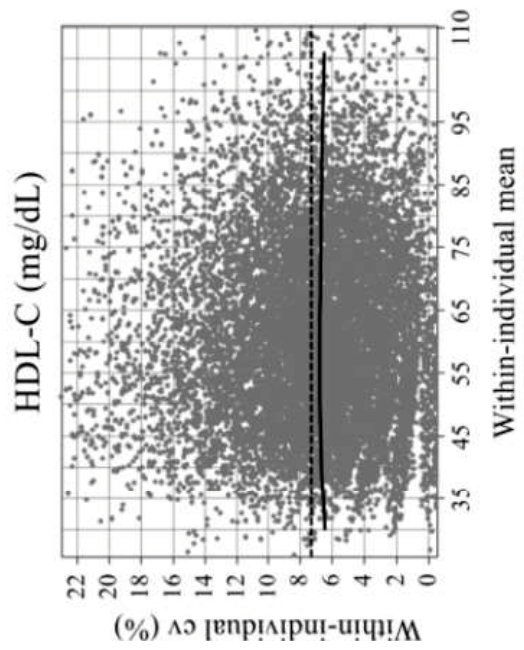
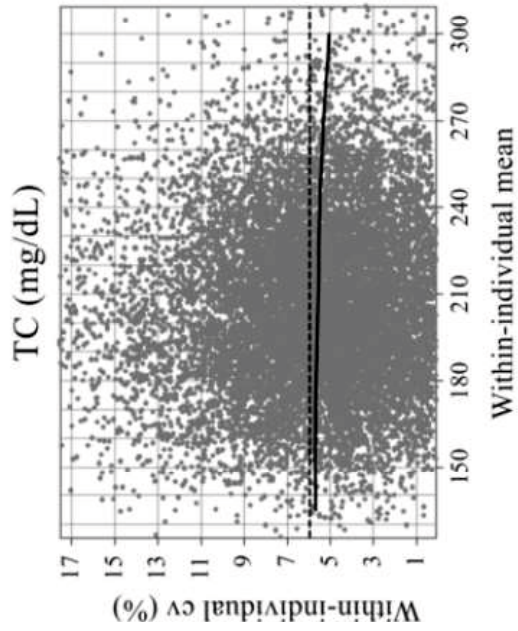
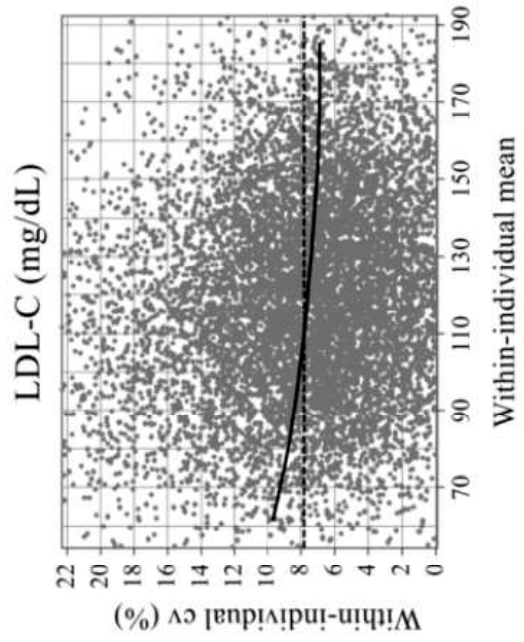
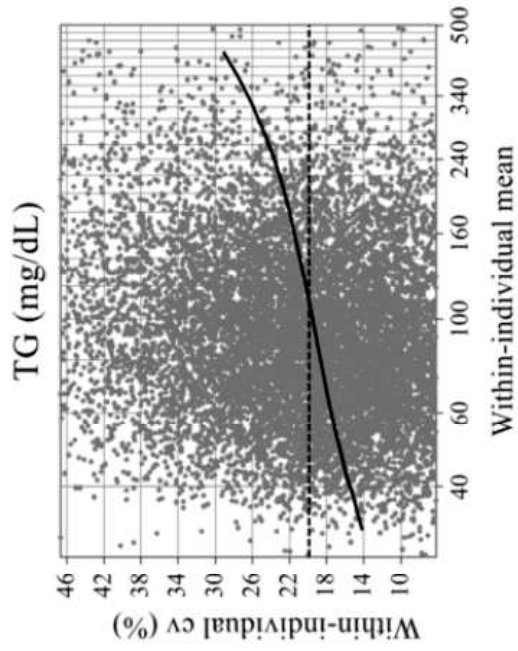
付録2 個体内変動プロフィール図 (CV)

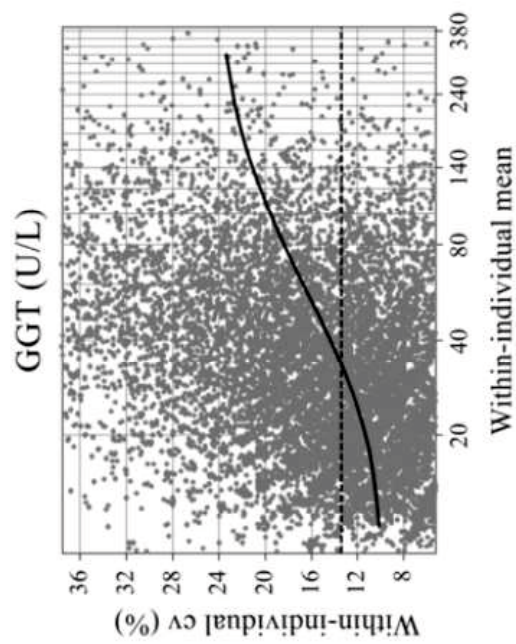
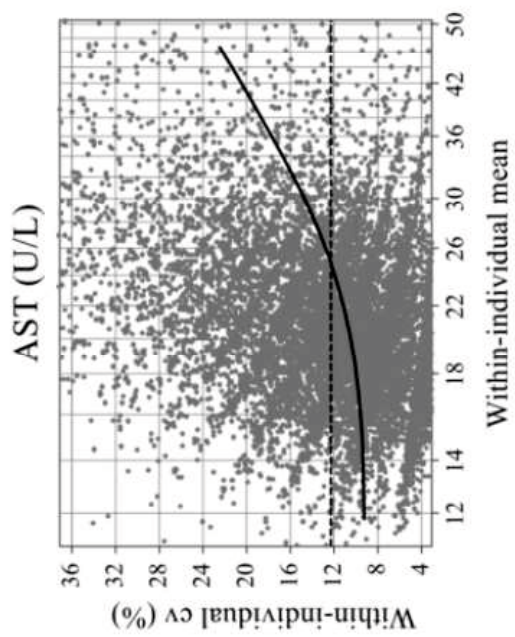
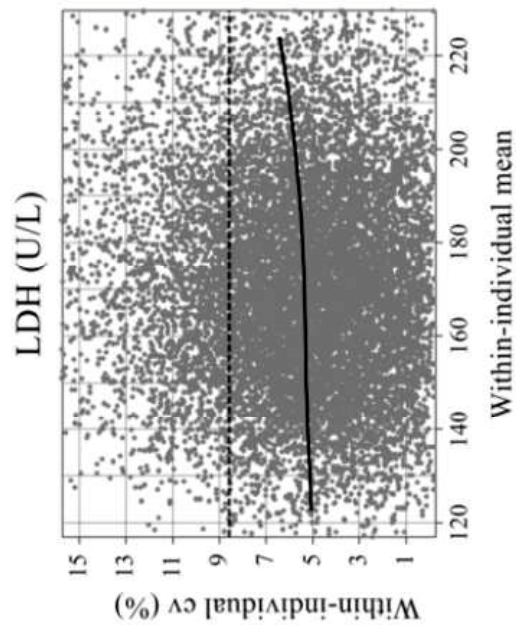
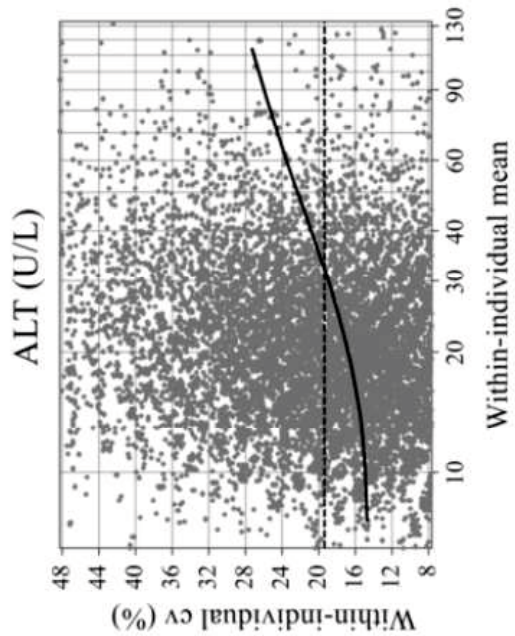
個体内変動プロフィール図 (CV) は、個人別の平均値 M と CV を二次元散布図で表した図である。同時に、本研究で推定した検査値レベル別 CV_I を実線、Westgard データベースに提示されている CV_I を破線で描画している。後者は、検査値レベルによって一定と考えられているため、常に X 軸に対して平行である。

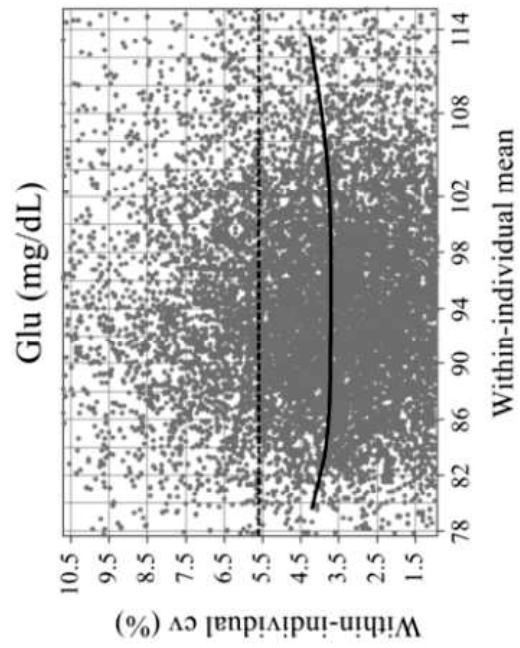
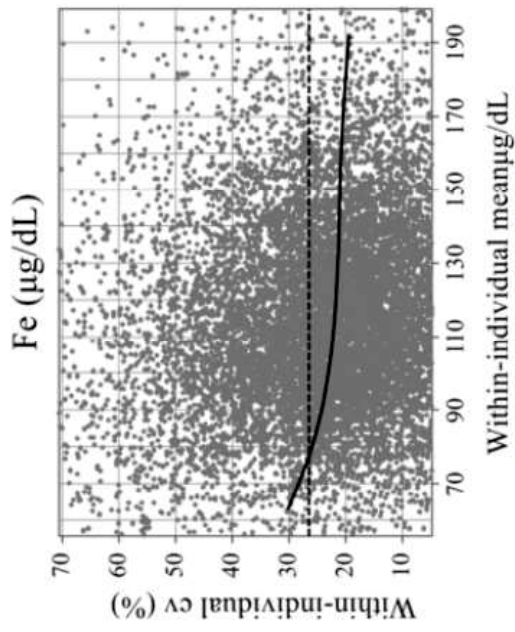
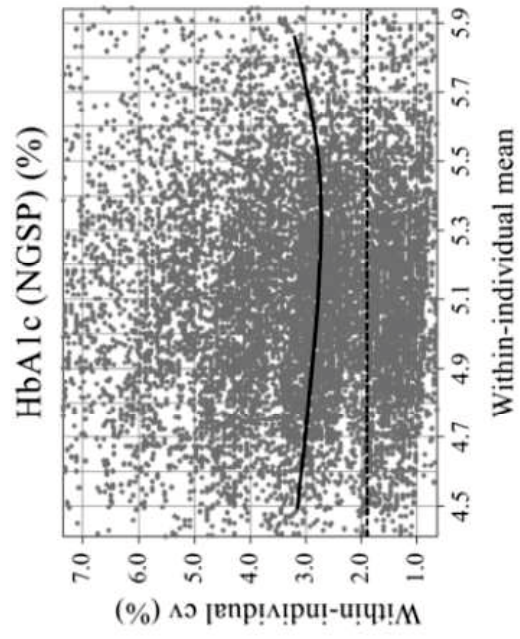
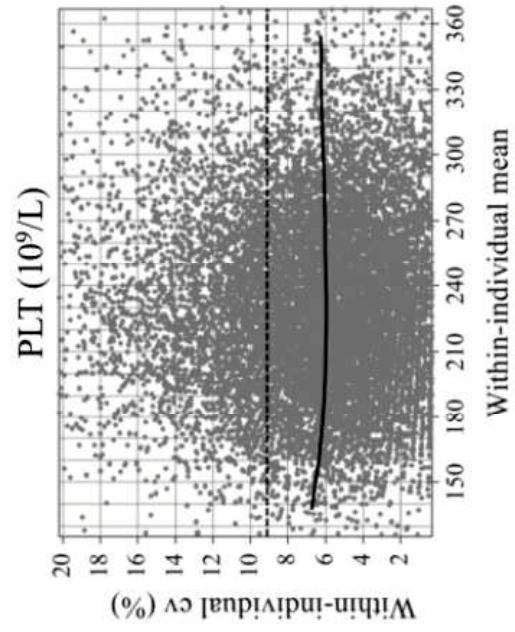












付録3 個体内変動プロフィール図 (SD)

個体内変動プロフィール図 (SD) は、個人別の平均値 M と SD を二次元散布図で表した図である。従って、付録2 に示す個体内変動 CV を別の表現である SD で表現した図である。青い曲線について、下方から順に信頼限界確率 $P=75, 80, 85, 90, 95\%$ における $RCV_{x(P\%)}$ を示している。一般に、個体内変動幅 SD_I と呼ばれている値は、分布中央のレベル別 SD_I に相当する。

