

令和 4 年 5 月 8 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K19436

研究課題名（和文）総合健診における検査値の有意な変化量推定の新しいアプローチとその有用性の評価

研究課題名（英文）Novel method for derivation of within-individual CV from a health screening database

研究代表者

川野 伶緒（Kawano, Reo）

広島大学・病院（医）・講師

研究者番号：00744210

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,000,000円

研究成果の概要（和文）：総合健診の役割は、問診や基準検査実施を通して、精度の高い判定を行うこと、さらには治療が必要な者・生活指導が必要な者とそうでない者に振り分けを行うことにある。そのため臨床検査値に基づいて判定する際、前回値との比較は非常に重要である。人間ドック学会では基本検査項目に対する判定区分が示されている一方で、前回値からの変化量が自然な変動範囲内か、臨床的に悪化もしくは改善しているかを判断する基準は示されていない。そこで本研究は検査値の変化量の有意性を客観的に判断できる新たな指標を健診データベースを用いて推定した。また、その推定のための方法論を新たに考案した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた検査値レベル別の個体内変動幅及びそれに基づく基準変化値(RCV)は、検査値変化量の有意性を客観的に判断できる新たな指標である。人間ドック学会の基本検査項目に対する判定区分に応じた形式で成果を取りまとめたため、今後広く利用されることが期待される。

また、本研究は臨床検査値の個体内変動幅の研究の深化に貢献する。具体的には、健診データベースを利活用し、個体内変動幅を検査値レベルに対し連続的に推定する改良法を開発した。先行研究に対し、分割幅可変アルゴリズム及び重み付き推定を取り入れることで、効率的かつ安定した推定と推定範囲の拡大を可能とした。

研究成果の概要（英文）：Health check-ups are designed not only to detect medical issues, but also to identify risk factors and illnesses before they start to cause problems. However, it is not easy to judge a significance of change observed within each individual. Therefore, it is essential to have specific criteria for evaluating whether any between-year change observed in each screening test is practically significant or not.

In this study, we tried to estimate level-specific within-individual variation or reference change values for health-screening tests from a large long-term health-screening database. For this purpose, researchers invented an efficient and stable method for estimating within-individual variation.

研究分野：臨床検査医学、生物統計学

キーワード：総合健診 基準範囲 個体内変動幅 RCV 変化量の有意性評価

1. 研究開始当初の背景

総合健診の役割は、問診や基準検査実施を通して、精度の高い判定を行うこと、さらには治療が必要な者・生活指導が必要な者とそうでない者に振り分けを行うことにある。臨床検査値に基づいて判定する際、特に何回か受診を重ねている場合、前回値との比較は非常に重要である。しかし、前回値からの変化量が自然な変動範囲内か、臨床的に悪化もしくは改善しているかを判断する基準は示されていない。例えば、LDL コレステロールについて、前年度 140mg/dL だった値が 160 mg/dL になった場合、+20 mg/dL を「有意」な悪化とするかどうかは、実施者の判断に任されてきた。

臨床検査値の変化の有意性の客観的判断には、個人の繰り返し測定の結果から推定される個体内変動幅 (within-individual CV; CV_i) に基づいて設定される基準変化値 (reference change value: RCV)¹ を利用することが国際的に推奨されている。しかし、この概念そのものは古くから存在するが、臨床ではあまり利用されていないのが現状である。

そこで本研究では、臨床的に意義のある変動なのか、それとも自然な変動なのかを客観的に判断できる新たな指標を健診データベースから推定し、臨床に応用できるかを検証する。

2. 研究の目的

本研究の目的は、過去 24 年間(1995 年～現在まで)の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、異常値域(保健指導範囲および受診勧奨範囲)を含めた検査値レベル別 CV_i を新たに広範囲に推定し、それに基づき検査値レベル別 RCV を設定することである。また、検査値レベル別 RCV を臨床へ広く応用するべく、臨床的有用性を検証する。

3. 研究の方法

本研究は、東京慈恵会医科大学附属病院の健診受診者の匿名化された既存情報を用いる後向き調査研究である。倫理審査委員会にて、実施計画の承認を受け、本研究を開始した。分析対象とした検査項目は、収縮期血圧、拡張期血圧、総たんぱく、アルブミン、クレアチニン、eGFR、尿酸、HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、AST、ALT、GGT、空腹時血糖、HbA1c (NGSP)、白血球、血色素量、血小板である。

健診データベースには、食生活や行動変容など、CV_i の推定には適さない値が多く含まれているため、先行研究²を参考に対象者の抽出条件の検討を行った。次に、異常値域に対する個体内変動幅をより広域に推定するために、健診データベースを応用した個体内変動幅の推定方法を改良した。具体的には個体内変動幅を検査値レベルに対し連続的に推定する際の分割幅を可変とするアルゴリズムの開発、及び受診回数による重み付き推定を取り入れた方法を考案した。また、CV_i の推定に影響を与えると考えられた性差や年齢差による影響度を調査した。有意に影響を与えると判断された要因については対象者を層別化して CV_i を推定する。例えば、性別に有意性が認められた場合は、男女別に CV_i を推定して報告することになる。推定した検査値レベル別の個体内変動幅の妥当性は既存の文献報告値と比較して検討した。また、推定した個体内変動幅に基づいて算出した RCV の有用性に関しては、メタボリック症候群の程度を表す総合指標をロジスティック回帰モデルから算出し、その変化量を検査値レベル別 RCV でどの程度捉えられるかをコンピュータシミュレーションで確認した。

4. 研究成果

本研究の成果は以下の通りである。

- (1) 健診データベースを用いた個体内変動幅の推定方法について、提案した改良方法によって個体内変動幅を効率的かつ安定して推定できることを明らかとした。これによって、より広域の異常値に対する個体内変動幅の推定を可能とした。
- (2) 個体内変動幅の推定に影響を与えると考えられる性別及び年齢について、その程度を基準範囲の標準偏差 SD に対する比、すなわち SD ratio によって定量的に評価した(表 1)。その結果、いずれの検査項目においても、影響しないことを明らかとした。これにより、性別及び年齢を区別せず、個体内変動幅の推定が行えることを定量的に示した。
- (3) 推定した個体内変動幅を Westgard ら³の報告値と比較することで、新たに開発した個体内変動幅の推定アルゴリズムの妥当性を検証した。その結果、両者に大きな差は認められず、提案法は妥当な推定が行えることを明らかとした。
- (4) コンピュータシミュレーションの結果、改良前と同様にメタボリック症候群の変化を捉えられることを明らかとした。また RCV の信頼限界確率の設定は 80% とすることで最も感度と特異度をバランス良く捉えられることも確認できた。
- (5) これらの結果に基づき、検査値変化量の有意性を客観的に判断できる新たな指標を提案した(表 2)。なお、人間ドック学会の基本検査項目に対する判定区分に応じた形式で成果を取りまとめたため、今後広く利用されることが期待される。

以上の成果を各関連学会で報告した。

< 引用文献 >

- 1 Fraser CG. Reference change values. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* 2011; 50 (5): 807-812.
- 2 Kawano R, Ichihara K, Wada T. Derivation of level-specific reference change values (RCV) from a health screening database and optimization of their thresholds based on clinical utility. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* 2016; 54 (9): 1517-1529.
- 3 Westgard QC. Desirable specifications for total error, imprecision, and bias, derived from intra- and inter-individual biologic variation. 2021.

表 1. 性別及び年齢の個体内変動幅の推定に与える影響度の評価

Test item	Typical level	Sex			Age		
		Category	CV ₁	SDR	Category	CV ₁	SDR
収縮期血圧, mmHg	110	男性	5.6	0.01	40歳未満	5.2	0.12
		女性	5.7		65歳以上	6.4	
拡張期血圧, mmHg	70	男性	5.9	0.00	40歳未満	5.6	0.09
		女性	6.1		65歳以上	6.8	
HDLコレステロール, mg/dL	68	男性	7.4	0.03	40歳未満	7.5	0.03
		女性	7.1		65歳以上	6.7	
LDLコレステロール, mg/dL	115	男性	8.2	0.00	40歳未満	8.4	0.02
		女性	8.4		65歳以上	7.5	
中性脂肪, mg/dL	72	男性	19.2	0.07	40歳未満	19.6	0.00
		女性	19.3		65歳以上	17.9	
AST (GOT), U/L	19	男性	11.1	0.06	40歳未満	10.8	0.01
		女性	10.3		65歳以上	9.8	
ALT (GPT), U/L	16	男性	16.8	0.09	40歳未満	17.7	0.06
		女性	17.3		65歳以上	15.4	
γ-GT (γ-GTP), U/L	20	男性	11.7	0.05	40歳未満	11.9	0.00
		女性	12.3		65歳以上	10.4	
空腹時血糖, mg/dL	93	男性	4.1	0.04	40歳未満	4.0	0.01
		女性	4.0		65歳以上	3.7	
HbA1c (NGSP), %	5.4	男性	2.5	0.02	40歳未満	2.6	0.09
		女性	2.4		65歳以上	2.0	

検査項目とその代表的な検査値に対する個体内変動幅 CV₁ を要因別に推定した結果である。SDR は一般に 0.3 未満であればその影響度は低いと判断され、いずれにおいてもその基準を大きく下回っていることが確認できる。SDR: standard deviation ratio for between-sex or -age variations.

表 2. 人間ドック学会判定区分別に準じた検査値変化量の有意性判定基準

Test item		A 異常なし	B 軽度異常	C 要検査・生活改善	D 要精密検査・治療
収縮期血圧, mmHg	RCV _x	11.5	12.3	12.8	14.4
	X	(110)	(130)	(140)	(160)
拡張期血圧, mmHg	RCV _x	7.7	8.2	8.6	9.3
	X	(70)	(85)	(90)	(100)
HDLコレステロール, mg/dL	RCV _x	8.5		6.0	5.9
	X	(68)		(37)	(34)
LDLコレステロール, mg/dL	RCV _x	17.4	18.3	20.0	21.0
	X	(115)	(130)	(160)	(180)
中性脂肪, mg/dL	RCV _x	25.9	66.6	169.3	277.4
	X	(72)	(200)	(400)	(500)
AST (GOT), U/L	RCV _x	3.8	7.0	9.6	17.9
	X	(19)	(33)	(40)	(55)
ALT (GPT), U/L	RCV _x	5.1	9.7	12.1	16.8
	X	(16)	(35)	(45)	(55)
γ-GT (γ-GTP), U/L	RCV _x	4.5	20.0	26.6	33.3
	X	(20)	(70)	(90)	(110)
空腹時血糖, mg/dL	RCV _x	6.9	7.1	7.5	8.0
	X	(93)	(105)	(120)	(130)
HbA1c (NGSP), %	RCV _x	0.2	0.2	0.2	0.3
	X	(5.4)	(5.7)	(6.0)	(6.5)

人間ドック学会で示されている判定区分に準じた、検査値変化量の有意性の判定基準である。それぞれ推定した個体内変動幅に基づいて算出された RCV と、それに対応する検査値を示した。RCV 値を越えて悪化、もしくは改善すれば統計学的に有意な変化であったと判断できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 川野伶緒, 和田高士, 加藤智弘
2. 発表標題 人間ドックデータベースを利用した個人別検査値変化量の有意性評価基準の確立
3. 学会等名 第62回日本人間ドック学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川野伶緒, 和田高士, 加藤智弘
2. 発表標題 人間ドックデータベースを利用した臨床検査レベル別個体内変動幅の新規推定法の開発
3. 学会等名 第68回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川野伶緒
2. 発表標題 人間ドックデータベースを活用した検査値レベル別個体内変動幅の推定
3. 学会等名 日本臨床疫学会 第4回年次学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------