

## 長寿医療研究開発費 2024年度 総括研究報告

測定値変動性理論を応用した体重の測定値レベル別基準変化量の推定および  
分割時系列デザインを用いた ALP 測定法変更による因果効果の推定 (23-4)

主任研究者 川野 伶緒 国立長寿医療研究センター 品質管理・情報解析部  
DM/生物統計室 (室長)

### 研究要旨

本検討では、1. 測定値変動性理論を応用した体重の測定値レベル別基準変化量の推定  
および 2. 分割時系列デザインを用いた ALP 測定法変更による因果効果の推定を実施す  
る。前者は臨床検査医学領域で開発した方法論を応用した体重の基準変化量の推定、後  
者は測定法に依存した測定値の高値化がどの程度改善されたかを調査する。なお、本報  
告書は 3 年計画の 2 年目の報告書である。

### 主任研究者

川野 伶緒 国立長寿医療研究センター 品質管理・情報解析部  
DM/生物統計室 (室長)

### A. 研究目的

#### 1. 測定値変動性理論を応用した体重の測定値レベル別基準変化量の推定

フレイルとは、高齢期に生理的予防能が低下することでストレスに対する脆弱性が亢  
進し、生活機能障害、要介護状態、死亡などの転帰に陥りやすい状態である。その定義  
にはFriedらの表現型に基づく Cardiovascular Health Study (CHS)基準と、Rockwood  
らの障害累積型に基づく Frailty Index (FI)がある。CHS基準はFIに比べて項目数も少な  
く簡便であることから、世界中で広く用いられ、本邦でもこれをもとにJ-CHS基準が開  
発されている。一方で、各項目の評価基準は研究ごとに設定されることが多く、特に体  
重減少においてはカットオフ値やタイムライン設定が様々である。これを統一するには  
「健常者ではどれくらい体重が減少すれば有意と考えるべきか？」を客観的に評価でき  
る**基準変化量**に関するエビデンスが必要であると考えた。

#### 2. 分割時系列デザインを用いたALP測定法変更による因果効果の推定

アルカリフォスファターゼ (ALP) 検査の測定法には JSCC 法と IFCC 法が存在する。  
日本国内では 9 割を超える施設で JSCC 法が採用されいたが、国際標準である IFCC 法

と比べ、対象者の疾患とは無関係に、胎盤型では低くおよび小腸型では高く測定されるという問題点があった。特に健診において影響があると考えられる小腸型においては、高脂肪食の影響により血液型がBもしくはO型の者においてその傾向が高いとされてきたが、絶食状態においてもALPが疾患とは無関係に高値となる場合があるとされている。そのため、国際標準であるIFCC法へ単純に換算することはできず、治験等の国際的な検討において問題となっていた。これらの問題を解消するべく、2020年にJSCC法からIFCC法へ移行することとなった。原理上、血液型の影響等が解消されたが実際、どの程度の影響があったのかを調査する。

## B. 研究方法

### 1. 測定値変動性理論を応用した体重の測定値レベル別基準変化量の推定

本研究は既存の人間ドックデータ（約60万件）の提供を受けて実施する後向き調査研究である。主担当者は実施計画の立案と倫理審査承認等、適切に対応し本研究を開始する。本研究は体重の基準変化量の推定を主たる目的とする。まず基準変化量（Reference Change Value; RCV）<sup>1</sup>とは、Fraserらが測定値変動性の理論に基づき提案した、臨床検査値の自然な変化量の95%信頼区間の限界値であり、以下で求めることができる。

$$RCV = 2^{1/2} \times Z \times (CV_I)^{1/2}$$

ここでZは標準正規分布の上側2.5%点、CV<sub>I</sub>は個体内変動幅である。しかし、一般にCV<sub>I</sub>は健常者を対象に前向きに繰り返し測定することで点推定されるが、コスト面の問題から少数例で実施されることが多く推定精度が低い、かつ研究デザインの煩雑さから効率的ではない。そこで我々は生化学検査項目を対象に健診データベースを活用してCV<sub>I</sub>を推定する方法論<sup>2,3</sup>を開発した。これは個体別平均と変動係数の関係から、検査値レベル別にCV<sub>I</sub>を連続推定する手法である。従来の研究デザインによる問題点を解消し、かつデータ数の問題から検討できていなかったCV<sub>I</sub>の検査値レベル依存性や変動要因の検討を可能とする。本検討ではこの手法を応用して体重のCV<sub>I</sub>及びRCVを推定する。その方法を適用するにあたり、受診回数や服薬状況などの対象者の抽出条件の検討や、性別や年齢など個体内変動幅の推定に影響を与える因子の探索などの基礎的な検討を行う。特に体重は行動変容による影響を受けるため、健診で得られている運動習慣等に関する情報からCV<sub>I</sub>推定に適した個体の抽出条件を検討する。次年度はこれらの基礎的な検討を踏まえ、体重のCV<sub>I</sub>およびそれに基づくRCVを推定する。

### 2. ALP測定法の変更による影響の調査

本研究は2017年から2022年の人間ドックデータ（約29万件）の提供を受けて実施する後向き調査研究である。主担当者は実施計画の立案と倫理審査承認等、適切に対応し

本研究を開始する。IFCC法への変更による測定値への影響を評価するため、JSCC法で問題とされていた、血液型に依存した疾患とは関連しないALP高値化の割合に対する測定法変更の因果効果を推定する。本検討では血液型に依存した疾患とは関連しないALP高値化の割合を、「肝機能異常なしの者を対象に、月別のALP測定値が基準範囲上限を超えた割合」と定義した。それをアウトカムとした分割時系列デザイン<sup>4</sup>を用いて解析する。

1. Fraser CG. Reference change values. Clin Chem Lab Med. 2011;50(5):807-12.
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. Clin Chem Lab Med. 54(9):1517-1529;2016.
3. Kawano R, Wada T, Kato T. Ningen Dock Database-based Criteria for Assessing the Significance of Changes in Test Values of Each Individual. Ningen Dock Int. 10(1):50-61;2022.  
(<https://doi.org/10.11320/ningendockitn.ND22-036>)
4. Xiao H, Augusto O, Wagenaar BH. Reflection on modern methods: a common error in the segmented regression parameterization of interrupted time-series analyses. Int J Epidemiol. 2020;50(3):1011-5.

#### (倫理面への配慮)

本計画で検討する課題は、いずれも既存情報の提供を受けて実施する後向き研究である。したがって人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に基づき倫理審査等、適切に対応した上で、研究を遂行する。

### C. 研究結果

#### 1. 測定値変動性理論を応用した体重の測定値レベル別基準変化量の推定

倫理審査委員会の承認を受けデータ提供を受けた後、年度別データの統合、データクレンジングが完了した。このデータを解析用基本データセットとし、次に示す抽出条件に該当する者を対象に個体内変動幅を推定した。CV<sub>I</sub>の推定に適した対象者を抽出する必要があるため、2回以上の受診歴があり薬物治療中でないことを基本とし、変動幅推定に影響を与えると考えた禁煙した者と受診間隔が5年以上の者を除外した。その結果、抽出された集団(211,534件、46,685人)を解析対象とした。

次に解析対象者の体重について、個人別平均値と個人別変動係数をもとに体重の測定値レベル別にCV<sub>I</sub>を連続的に推定し、RCVを算出した。ここで変動係数CVは標準偏差を平均値で除して計算され、単位に依存しない相対的ばらつきを表す指標である。CV<sub>I</sub>はどの程

度変動すれば有意であるかを直感的に解釈し難いため、以下ではCV<sub>I</sub>を個人別平均値で除さないSD<sub>I</sub> (within-individual SD) を示す (図1)。

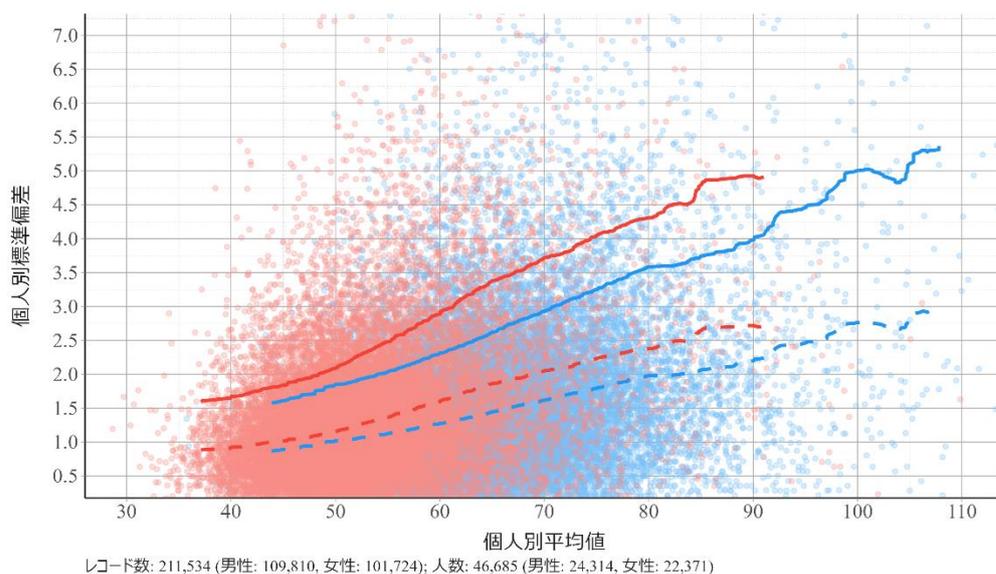


図 1. 研究対象者の背景情報の集計—測定法別

これは横軸を個人別平均値、縦軸を個人別標準偏差とし、男女別にプロットした図である。1点1点が個体を表す。またその上に示す破線がSD<sub>I</sub>であり、実線がRCVである。プロットおよび線色は赤が女性、青が男性である。それぞれの人数は図下部に示すとおりである。この図から、特定の体重における統計学的有意な変化量を読み取ることができる。例を示すと、男性60kgではそれぞれ2.3kg、女性60kgでは2.9kgであり、それ以上の変化であれば有意な改善（もしくは悪化）であると判断されることを明らかとした。

## 2. 分割時系列デザインを用いたALP測定法変更による因果効果の推定

本検討では2017年から2021年の人間ドック受診者データ（299,799人）のデータを用いた。そのうち、主たる解析項目であるALP測定値及び血液型が測定されており、かつ胎盤型ALPへ影響する妊娠者ではない者（289,283名）を解析対象とした。

病態とは無関係のALP測定高値化を検討するため、本検討における「病態とは無関係である」は次のように定義して検討した。「肝機能異常なし」の定義：ALP検査は肝機能検査の1つであるため、肝機能検査であるγ-GTの測定値が基準範囲内である者を肝機能に異常がない者と定義する。なお、本検討における基準範囲には、一般社団法人日本臨床検査医学会の共用基準範囲を用いた。この定義に該当する者を対象に、ALP基準範囲上限を超えた者の割合を測定法別、血液型別に算出した。その結果を図2に示す。

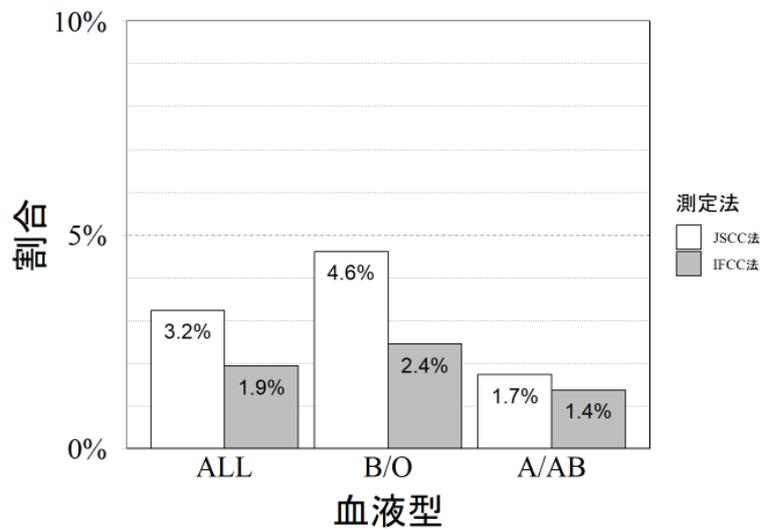


図2. 肝機能検査異常なしの集団におけるALP基準範囲上限を超えた者の割合—測定法別、血液型別

JSCC法は全体で3.2% (5,920/183,290)、B/O型で4.6% (4,410/95,741)、A/AB型で1.7% (1,510/87,549)であった。IFCC法は全体で1.9% (883/45,875)、B/O型で2.4% (583/23,911)、A/AB型で1.4% (300/21,964)であった。

アウトカムについて分割時系列デザインを用いて解析した結果、BもしくはO型の群でアウトカムが-1.8%(95%信頼区間 -3.1 to -0.48, p=0.008)減少したことを明らかとした。

#### D. 考察と結論

##### 1. 測定値変動性理論を応用した体重の測定値レベル別基準変化量の推定

体重の測定値レベルに依存してRCVが異なることから、体重に関する効果指標では変化前の体重に応じた設定が必要であると考えられた。一方でこの推定値自体はいくつかの体重に関する指標と比較した際、少し大きめな基準であると考えられる。たとえば厚生労働省から出されている特定保健指導の第4期のアウトカム指標では体重2kg減少、糖尿病学会が提示している体重の減量目標でも実質的に2kg減少である。この点について、異なる除外条件で推定した際に結果が変わらないのかを調査して明らかにする予定である。

##### 2. 分割時系列デザインを用いたALP測定法変更による因果効果の推定

人間ドックは絶食条件下での測定であるため高脂肪食によるALP測定値への影響は少ないと考えられたが、集計結果から両測定法において疾患とは関連しないALP上昇が認められた。解析の結果からアウトカムの統計学的有意な減少が認められ、JSCC法からIFCC法へ変更したことによる効果を明らかとすることができた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 川野侖緒. ALP 測定法の IFCC 法移行による疾患と関連しない ALP 高値化に対する因果効果の評価. 日本臨床化学会 第 63 回年次学術集会 (2023/10/27-28)
2. 川野侖緒. 体重の測定値レベル別基準変化量の推定. 第 71 回日本臨床検査医学会学術集会 (2024/11/28-30)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし