

長寿医療研究開発費 2025年度 総括研究報告（総合報告）

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3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）

研究期間 2023年4月1日～2026年3月31日

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法が採用されていたが、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して。まず基準変化量（Reference Change Value; RCV）¹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_Iは個体内変動幅である。しかし、一般にCV_I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_Iを推定する方法論^{2,3}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_I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_I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_I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_I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_I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⁴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

これまでに、倫理審査委員会承認、データクレンジング、抽出条件の検討、変動要因等の基礎的検討、体重の統計学的有意な変化量の推定を実施した。本年度中に予定した検討を順調に進めており、進捗は良好である。主たる検討項目である体重の統計学的有意な変化量について、個体内変動幅 (within-individual CV; CV_i) 及び基準変化量 (reference change value; RCV) を40-90kgの範囲で測定値レベル別に連続的に算出した。その結果の一部を例示すると、男性60kgではそれぞれ2.2%と2.3kg、女性60kgでは2.6%と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が明らかとされた。この成果を第71回日本臨床検査医学会学術集会（2024/11）にて発表した。内外の発表を通して、年齢による違いについても検討する

必要があると判断し、追加検討を行った。得られた結果の概要を以下に示す。

研究協力者の所属する新潟大学にて倫理審査を受け承認された（2023-0336）。研究対象者は、新潟県労働衛生医学協会で実施・保管されている、2013年から2022年の人間ドック受診者データ（606,274件）のデータである。CV_I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。その背景情報を表1に示す。

Characteristic N = 46,685	
受診回数	
2	13,114 (28%)
3	8,703 (19%)
4-	24,868 (53%)
性別	
男性	24,314 (52%)
女性	22,371 (48%)
年齢グループ	
45歳未満	18,396 (39%)
45歳以上	28,289 (61%)
レコード数は211,534件	

表 1. 研究対象者の背景情報の集計－測定法別

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_I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_I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_Iを個人別平均値で除さないSD_I（within-individual SD）を示す（図1）。

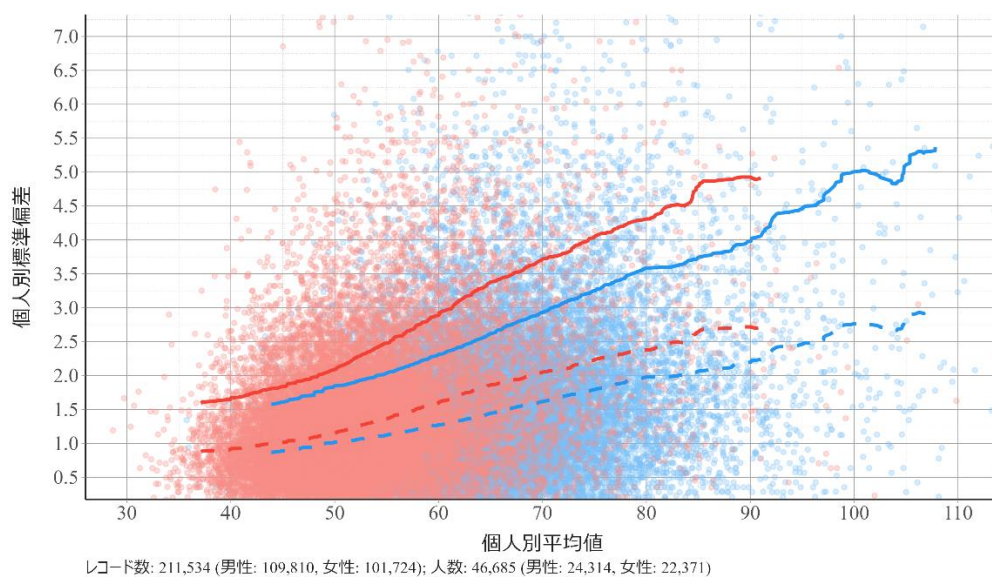


図1. 固体内変動プロット, 男女別

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SDI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が明らかとされた。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。

次に追加検討事項である年齢による影響について検討した結果を示す（図2）。

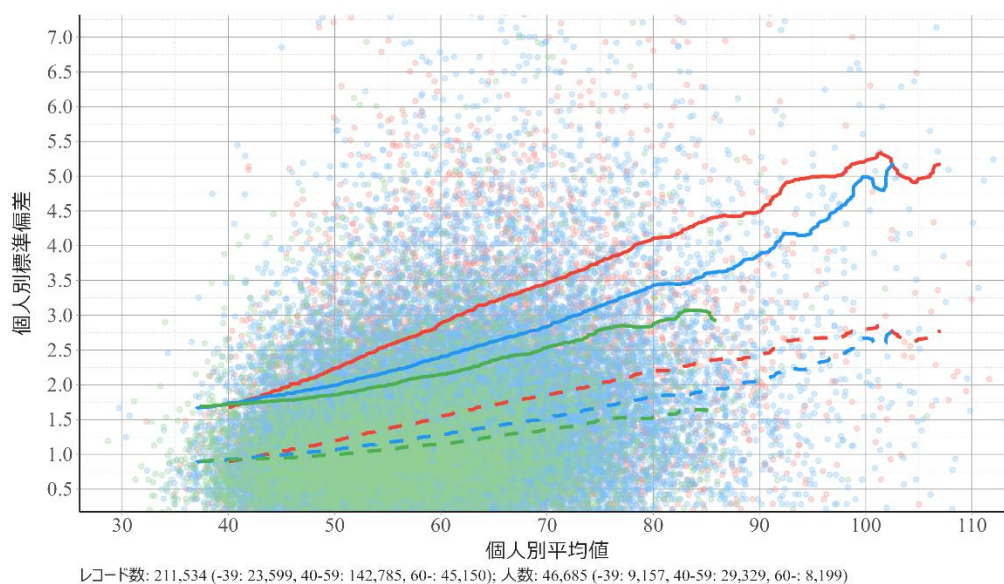


図2. 固体内変動プロット，年代(-39, 40-59, 60-)別

プロットおよび線色は赤が40歳未満、青が40歳以上60歳未満、緑が60歳以上である。この図から、年齢のカテゴリが上位になることに伴い、変動幅が小さく安定することがわかる。これは過食や行動変容など生活習慣が大きく変化しなくなることによる影響であると考えた。

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

(主担当：川野)

これまでに、倫理審査委員会承認、データクレンジング、対象者定義の検討、解析モデルの構築を実施した。解析から、疾患と関連しないALP高値化の割合が測定法変更によってどう変化したかについて、Controlled ITS解析によって検討し、BもしくはO型の群で-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にした。この成果を日本臨床化学会 第63回年次学術集会（2023/10）にて発表し、学会賞 Young investigator awardを受賞した。本検討は主たる解析等が完了しており、現在論文作成中である。本報告書作成時点において、アクセプトには至っておらず2025年度中のアクセプトを目指して進めている。これまでに受けている指摘として、周期性の影響について検討不足であったため、現在追加解析を実施しており、完了次第投稿を進める。これまでに得られた結果の概要を以下に示す。

研究協力者の所属する新潟大学にて倫理審査を受け承認された（2021-0320）。研究対象者は、新潟県労働衛生医学協会で実施・保管されている、2017年から2021年の人間ドック受診者データ（299,799人）のデータである。本検討では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。その背景情報をALPの測定法別（表1）及び年別（表2）に示す。なお、本データにおけるALP測定法のJSCC法からIFCC法への変更日は、2021年4月1日であった。

Characteristic	JSCC法, N = 231,849 [†]	IFCC法, N = 57,434 [†]
女性	88,978 (38.4%)	22,086 (38.5%)
年齢	55 ± 11	55 ± 11
年代別		
-39	16,628 (7.2%)	3,722 (6.5%)
40-64	170,385 (73.5%)	41,820 (72.8%)
65-	44,836 (19.3%)	11,892 (20.7%)
血液型		
A	87,964 (37.9%)	21,802 (38.0%)
B	52,059 (22.5%)	12,851 (22.4%)
O	68,254 (29.4%)	16,888 (29.4%)
AB	23,572 (10.2%)	5,893 (10.3%)
Body Mass Index	23.0 ± 3.6	23.1 ± 3.6
AST, U/L	21 (18, 25)	21 (18, 25)
ALT, U/L	18 (14, 26)	19 (14, 27)
γ-GT, U/L	28 (19, 47)	27 (18, 45)
ALP, U/L	202 (168, 242)	67 (56, 80)
肝機能異常なし	183,290 (79.1%)	45,875 (79.9%)

[†] n (%); Mean ± SD; Median (IQR)

表 1. 研究対象者の背景情報の集計－測定法別

Characteristic	2017, N = 48,636 [†]	2018, N = 58,948 [†]	2019, N = 58,086 [†]	2020, N = 57,046 [†]	2021, N = 56,928 [†]	2022, N = 9,639 [†]
女性	18,832 (38.7%)	22,551 (38.3%)	22,349 (38.5%)	21,900 (38.4%)	21,913 (38.5%)	3,519 (36.5%)
年齢	54 ± 10	55 ± 11	55 ± 11	55 ± 11	55 ± 11	56 ± 11
年代別						
-39	3,739 (7.7%)	4,330 (7.3%)	4,084 (7.0%)	3,843 (6.7%)	3,750 (6.6%)	604 (6.3%)
40-64	36,530 (75.1%)	43,321 (73.5%)	42,482 (73.1%)	41,771 (73.2%)	41,479 (72.9%)	6,622 (68.7%)
65-	8,367 (17.2%)	11,297 (19.2%)	11,520 (19.8%)	11,432 (20.0%)	11,699 (20.6%)	2,413 (25.0%)
Body Mass Index	22.9 ± 3.5	23.0 ± 3.5	23.0 ± 3.6	23.1 ± 3.6	23.1 ± 3.6	23.4 ± 3.7
AST, U/L	21 (18, 25)	21 (18, 25)	21 (18, 25)	21 (18, 26)	21 (18, 25)	22 (18, 26)
ALT, U/L	18 (14, 26)	18 (14, 26)	18 (14, 26)	19 (14, 27)	19 (14, 27)	20 (15, 28)
γ-GT, U/L	28 (19, 46)	28 (19, 47)	28 (18, 47)	27 (18, 46)	27 (18, 45)	28 (19, 48)
肝機能異常なし	38,559 (79.3%)	46,577 (79.0%)	45,788 (78.8%)	45,035 (78.9%)	45,618 (80.1%)	7,588 (78.7%)

[†] n (%); Mean ± SD; Median (IQR)

表 2. 研究対象者の背景情報の集計一年別

これらの結果より、測定法によって背景情報に違いはないことが明らかとなったため、当該施設における対象者の特性は経年で安定していることがわかった。

次に、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」は以下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。

GGT(U/L): 女性 9 to 32, 男性 13 to 64

JSCC ALP(U/L): 106 to 322

IFCC ALP(U/L): 38 to 113

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 1 に示す。

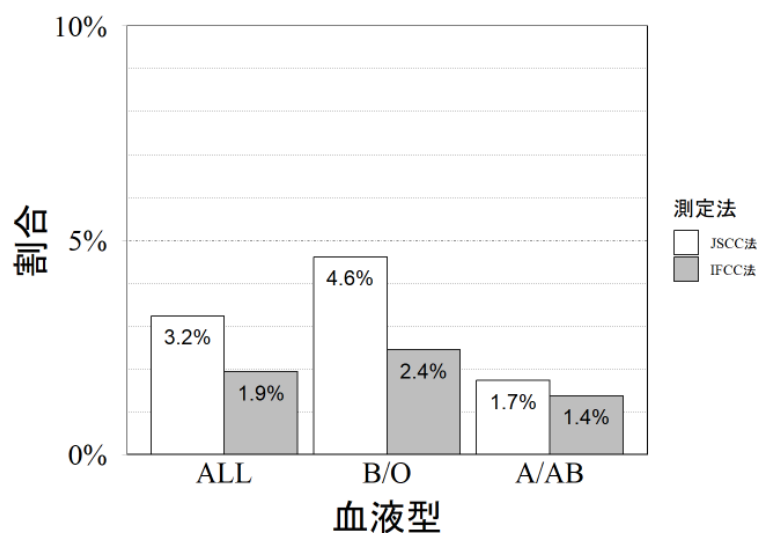


図 1. 肝機能検査異常なしの集団における ALP 基準範囲上限を超えた者の割合－測定法別、血液型別

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。

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、すなわち疾患と関連しない ALP 高値化の割合が、測定法の切り替えによりどのように変化したかを図示した (図 2)。横軸を時間 (単位: 月)、縦軸を月別の ALP 測定値が基準範囲上限を超えた割合とした分布図であり、B/O 型群を赤、A/AB 型群を黒、IFCC 法の期間をグレイで示している。

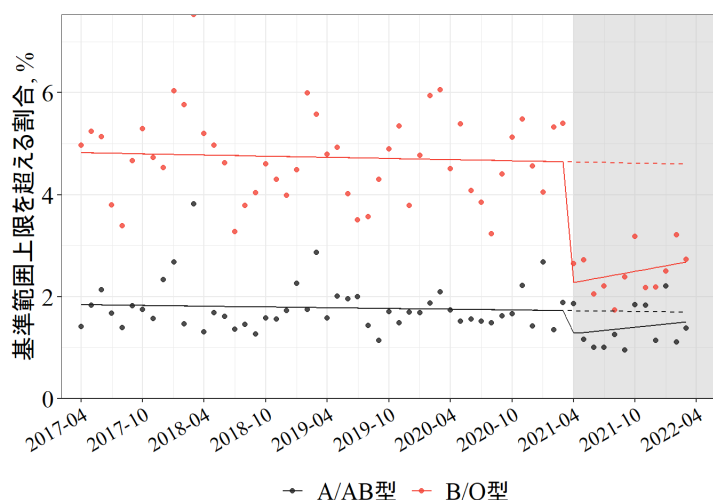


図 2. 肝機能検査異常なしの者における ALP 測定値が基準範囲上限を超える割合の変化 - 血液型別（周期性の考慮なし）

IFCC 法への切り替えによって、両群の差が小さくなっていることが分かる。これらを統計的に検討するべく、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をアウトカムとした Controlled-ITS 解析を実施した。その結果を表 2 に示す。

Characteristic	Beta	95% CI [†]	p-value
Treatment Pre- Trend	0.00	-0.02, 0.01	0.7
Treatment Post- Level Change	-0.43	-1.3, 0.48	0.3
Treatment/Control Pre- Level Difference	3.0	2.4, 3.5	<0.001
Treatment Post- Trend Change	0.01	-0.16, 0.19	0.9
Treatment/Control Pre- Trend Difference	0.00	-0.02, 0.02	0.9
Treatment/Control Post- Level Difference	-1.8	-3.1, -0.48	0.008
Treatment/Control Post- Trend Difference	-0.03	-0.27, 0.22	0.8

[†] CI = Confidence Interval

表 3. Controlled ITS 解析結果

結果より、測定法変更による効果は、BもしくはO型の群で-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。なお、傾きの変化の差は-0.03%(95%信頼区間 -0.27 to 0.22, p=0.8)であり、有意な差は認められなかった。

以下は、周期性を考慮したモデルによる感度解析の結果である。

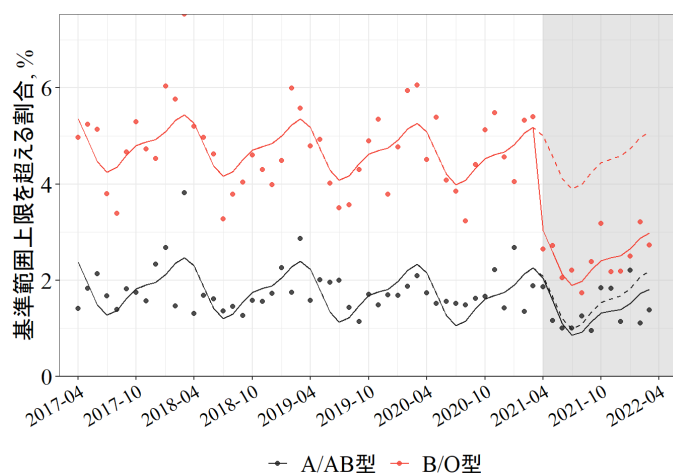


図 3. 肝機能検査異常なしの者における ALP 測定値が基準範囲上限を超える割合の変化 - 血液型別（周期性の考慮あり）

結果より、測定法変更による効果は、BもしくはO型の群で-1.9%(95%信頼区間 -2.9 to -0.97, $p<0.001$)減少したことを明らかとした。なお、傾きの変化の差は0.02%(95%信頼区間 -0.11 to 0.15, $p=0.8$)であり、有意な差は認められなかった。

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

本研究では、臨床検査医学領域で用いられる測定値変動性理論を体重データに応用し、測定値レベル別の基準変化量（RCV）を推定した。その結果、体重の測定値レベルに応じて RCV が異なることが明らかとなり、体重に関する効果指標を設定する際には、変化前の体重水準を考慮する必要があることが示された。

さらに、性別や年齢によって個体内変動幅の推定値が異なる可能性も示唆された。この点は興味深く、一般に臨床検査値の個体内変動幅は性差・年齢差の影響が小さいため、これらを調整しないことが多い。しかし本研究の結果は、体重の個体内変動幅を推定する際には、性別と年齢を同時に調整する必要性があること、さらには禁煙状況や受診間隔など、他の複数の要因も考慮すべきであることを示している。

また、得られた推定値は、既存の体重に関する指標と比較するとやや大きめの基準であると考えられた。たとえば、厚生労働省が提示する特定保健指導（第4期）のアウトカム指標では体重 2 kg 減少が基準とされており、日本糖尿病学会が示す減量目標も実質的に 2 kg 減少である。これらと比較すると、本研究で推定された RCV はより厳しい基準となる可能性がある。

以上より、当初予定していた単変量による層別推定では限界があることが明らかとなった。体重の変動特性をより適切に表現するためには、複数の要因を同時に扱える新たな統計モデルによる推定が必要であると考えられる。客観的な体重の基準変化量の設定に向け、引き続き検討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。

本研究の背景には、「体重減少の評価基準が研究ごとに異なり、カットオフ値や評価タイムラインが統一されていない」という課題があった。これを解決するには、「健常者ではどの程度の体重変化を有意とみなすべきか」を客観的に示す基準変化量（RCV）のエビデンスが必要であると考えていた。しかし、本検討の範囲では、この研究目的を十分に達成するには至らなかった。一方で、体重の測定値レベル依存性、性別・年齢による個体内変動幅の違い、既存指標との乖離など、今後のモデル構築に不可欠となる新たな知見が得られた。これらの知見は、より精緻な評価基準の確立に向けた重要なステップであり、引き続き多変量モデルを含む追加検討を重ねる必要がある。

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にすることができた。

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

2023年度

- 1) 川野伶緒. 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)

2024年度

- 1) 川野伶緒. 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)

2025年度

- 1) 川野伶緒. 疾患と関連しない ALP 測定値の高値化に対する測定法変更の効果. JH リトリート 2025. (2025/06/07)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし