

## 長寿医療研究開発費 2023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 1 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。

$$RCV = 2^{1/2} \times Z \times (CV_1)^{1/2}$$

ここでZは標準正規分布の上側2.5%点、CV<sub>1</sub>は個体内変動幅である。しかし、一般にCV<sub>1</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>1</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>1</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>1</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>1</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>1</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>1</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。現在、解析データの基礎となるデータベースの構築作業を進めている。具体的には年度別データの統合、データクレンジング、抽出プログラムの作成である。

### 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

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 $\gamma$ -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。

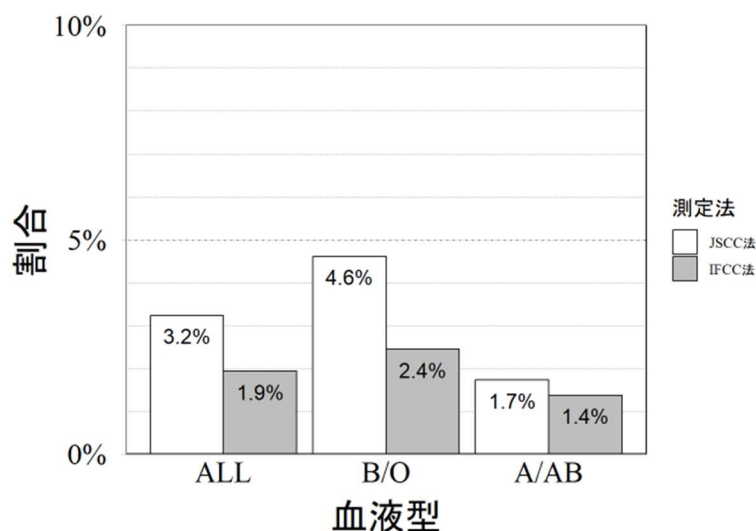


図1. 肝機能検査異常なしの集団におけるALP基準範囲上限を超えた者の割合—測定法別、血液型別

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。

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

本検討は現在、データベース構築中であるため考察および結論はない。

##### 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

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし