

表6 運用上使用している基準値

検査項目	
BMI	19.8～24.1
収縮期血圧	140未満
拡張期血圧	90未満
白血球数	4000～9000
赤血球数(万)	M:410～550 F:380～500
ヘモグロビン量(g/dl)	M:13.5～18.(F:12.0～15.0
ヘマトクリット値(%)	M:40～52 F:34.5～48
GOT	8～40
GPT	5～35
γ-GTP	59未満
総コレステロール(mg/dl)	140～219
中性脂肪(mg/dl)	35～149
HDLコレステロール(mg/dl)	40～80
尿酸(mg/dl)	M:3.5～7.5 F:2.5～6.0
空腹時血糖(mg/dl)	70～110
HbA1c(%)	2～6

表7-1 1999年度基本統計量(反復切断処理結果) <疾病者・有所見者を含む> Nは反復切断後の件数

項目名	性別	年齢	正規				対数			
			N	AV	SD	AV-1.96	AV+1.96	AV	AV-1.96	AV+1.96
BMI	男	~29	841	21.81	2.85	16.23	27.39	21.71	16.74	28.15
		30~39	1332	22.74	2.92	17.01	28.47	22.58	17.51	29.13
		40~49	1093	23.01	2.80	17.52	28.49	22.90	17.99	29.15
		50~59	545	23.05	2.68	17.79	28.31	22.94	18.17	28.95
		60~	39	22.35	3.34	15.80	28.90	22.12	16.57	29.53
sBP	男	~29	843	120.4	11.8	97.3	143.6	120.0	98.5	146.1
		30~39	1329	120.4	11.8	97.2	143.5	120.1	98.6	146.3
		40~49	1088	121.8	13.7	95.0	148.7	121.4	97.0	151.9
		50~59	546	126.0	15.8	95.0	157.0	125.2	97.6	160.7
		60~	39	130.3	16.4	98.2	162.4	130.5	99.8	170.8
dBP	男	~29	841	69.9	8.4	53.4	86.3	69.6	54.6	88.8
		30~39	1326	72.6	9.5	53.9	91.3	72.3	55.4	94.3
		40~49	1091	76.2	11.0	54.6	97.7	75.5	56.7	100.4
		50~59	548	79.0	10.9	57.6	100.3	78.3	59.6	103.0
		60~	39	77.5	10.3	57.2	97.7	76.8	58.9	100.1
TC	男	~29	307	184.2	32.1	121.2	247.1	182.6	128.5	259.6
		30~39	758	199.2	34.4	131.8	266.7	197.1	139.7	278.2
		40~49	1085	202.3	32.6	138.4	266.3	200.9	145.0	278.3
		50~59	545	206.1	31.9	143.6	268.6	204.6	150.4	278.3
		60~	39	211.2	34.4	143.8	278.5	208.4	149.8	289.9
TG	男	~29	295	99.5	52.3	-3.0	202.0	93.4	29.4	296.4
		30~39	722	121.0	59.7	4.1	238.0	117.0	37.8	362.1
		40~49	1050	117.3	57.2	5.3	229.4	110.8	37.7	326.0
		50~59	520	108.1	46.9	16.1	200.0	109.7	37.1	324.2
		60~	38	96.0	44.9	8.1	183.9	86.2	32.9	225.6
HDL-C	男	~29	242	52.52	13.00	27.04	77.99	51.23	30.86	85.03
		30~39	741	50.99	11.18	29.08	72.91	50.21	32.07	78.60
		40~49	1082	54.32	12.78	29.26	79.37	53.12	33.44	84.40
		50~59	543	54.93	13.38	28.70	81.15	53.76	33.13	87.23
		60~	39	57.38	16.23	25.58	89.19	55.01	30.15	100.35
AST (GOT)	男	~29	266	20.9	5.4	10.3	31.6	20.9	11.8	36.9
		30~39	669	22.2	6.0	10.4	34.1	22.8	11.8	44.1
		40~49	1045	22.4	5.8	10.9	33.8	22.0	13.0	37.2
		50~59	517	22.5	5.9	11.0	34.1	22.1	13.1	37.2
		60~	38	24.4	7.9	8.9	39.9	23.3	13.1	41.6

表7-2 1999年度基本統計量(反復切断処理結果) <疾病者・有所見者を含む> Nは反復切断後の件数

項目名	属性		正規					対数	
	性別	年齢	N	AV	SD	AV-1.96	AV+1.96	AV	AV+1.96
ALT (GPT)	男	~29	247	26.2	14.6	-2.5	54.8	24.2	7.7
		30~39	654	27.9	13.8	0.9	55.0	27.9	8.4
		40~49	1038	25.2	11.2	3.3	47.1	24.2	9.3
		50~59	507	22.0	8.0	6.2	37.8	22.5	9.1
		60~	34	23.7	14.6	-5.0	52.5	20.5	7.3
γGTP	男	~29	229	24.5	12.2	0.6	48.4	25.0	7.3
		30~39	619	34.3	19.9	-4.8	73.4	33.7	8.3
		40~49	988	35.1	19.6	-3.4	73.6	35.1	8.8
		50~59	492	36.7	21.2	-5.0	78.3	35.3	9.2
		60~	33	38.2	28.1	-16.8	93.2	33.9	8.1
BS	男	~29	219	88.9	7.6	74.0	103.9	88.7	74.9
		30~39	488	91.1	7.9	75.7	106.6	91.0	76.7
		40~49	1057	93.9	8.6	77.0	110.8	93.9	78.1
		50~59	516	96.9	10.4	76.5	117.3	96.9	77.7
		60~	37	94.4	12.0	70.9	118.0	93.7	73.4
RBC	男	~29	292	500.3	30.4	440.7	559.8	500.0	442.3
		30~39	465	494.3	33.6	428.4	560.2	493.8	431.5
		40~49	1088	484.4	36.2	413.4	555.4	483.5	416.7
		50~59	546	477.8	35.8	407.6	548.0	477.7	415.0
		60~	38	466.0	41.6	384.4	547.6	464.2	390.0
Hb	男	~29	294	15.44	0.86	13.74	17.13	15.42	13.83
		30~39	462	15.33	0.90	13.56	17.10	15.31	13.62
		40~49	1087	15.19	0.93	13.37	17.01	15.17	13.46
		50~59	546	15.09	0.91	13.30	16.87	15.06	13.39
		60~	39	14.80	1.10	12.65	16.96	14.76	12.77
Ht	男	~29	198	46.02	2.75	40.62	51.41	45.98	40.97
		30~39	389	45.92	2.78	40.47	51.37	45.88	40.75
		40~49	964	45.64	2.82	40.12	51.16	45.56	40.34
		50~59	489	45.24	2.69	39.98	50.50	45.19	40.11
		60~	25	43.72	2.19	39.42	48.02	43.67	39.62

Table 1. Examples of Possible Exclusion Criteria

Alcohol consumption	Illness, recent
Blood donor	Lactation
Blood pressure, abnormal	Obesity
Drug abuse	Occupation
Drugs, prescription	Oral contraceptives
Drugs, over the counter	Pregnancy
Environment	Surgery, recent
Fasting or nonfasting	Tobacco use
Genetic factors	Transfusion, recent
Hospitalization, current/recent	Vitamin abuse

Table 2. Examples of Possible Partitioning Factors

Age	Posture when sampled
Blood group	Race
Circadian variation	Sex
Diet	Stage of menstrual cycle
Ethnic background	Stage of pregnancy
Exercise	Time of day when sampled
Fasting or nonfasting	Tobacco use
Geographic location	

Table 3. Summary of Critical Factors

Biological Factors	Methodological Factor	Sources of Variability and Standardization
<ul style="list-style-type: none"> • Metabolic • Hemodynamic • Enzyme induction • Cell damage 	<ul style="list-style-type: none"> • Specimen collection • Specimen transport • Specimen handling 	<ul style="list-style-type: none"> • Specific factors (supine vs. upright) • Multiple factors (see Table 2)

Table 4. Preanalytical Factors for Consideration

Subject Preparation	Specimen Collection	Specimen Handling
<ul style="list-style-type: none"> • Prior diet • Fasting vs. nonfasting • Abstinence from pharmacologic agents • Drug regimen • Sampling time in relation to biological rhythms • Physical activity • Rest period before collection • Stress 	<ul style="list-style-type: none"> • Environmental conditions during collection • Time • Body posture • Specimen type • Collection site • Site preparation • Blood flow • Equipment • Technique 	<ul style="list-style-type: none"> • Transport • Clotting • Separation of serum/plasma • Storage • Preparation for analysis

図1-1 労働衛生機関のReference Interval
 (『総合精度管理事業参加機関の臨床検査の基準値調査結果』(平成12年度全衛連)より抜粋・加工)

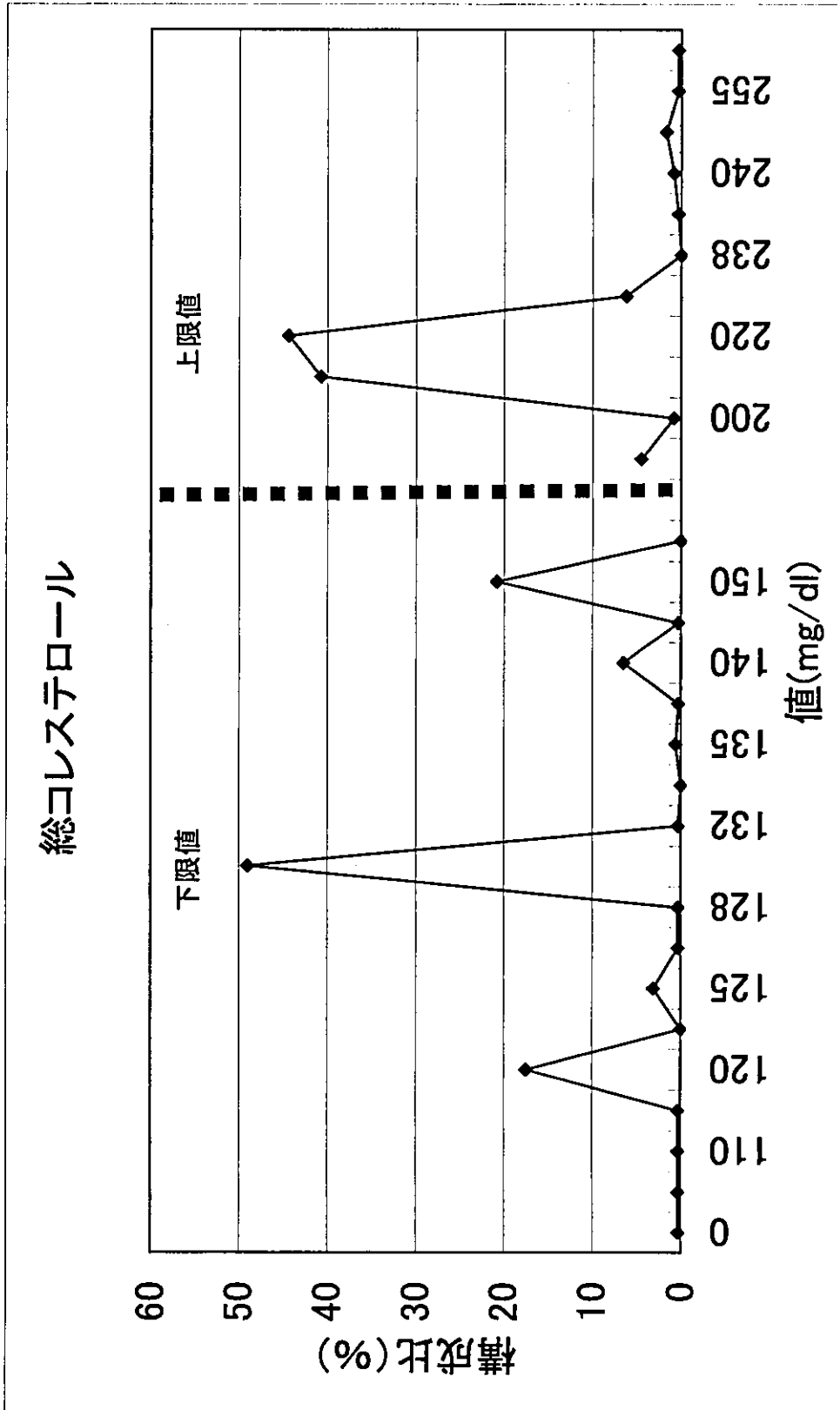


図1-2 労働衛生機関のReference Interval
 (『総合精度管理事業参加機関の臨床検査の基準値調査結果』(平成12年度全衛連)より抜粋・加工)

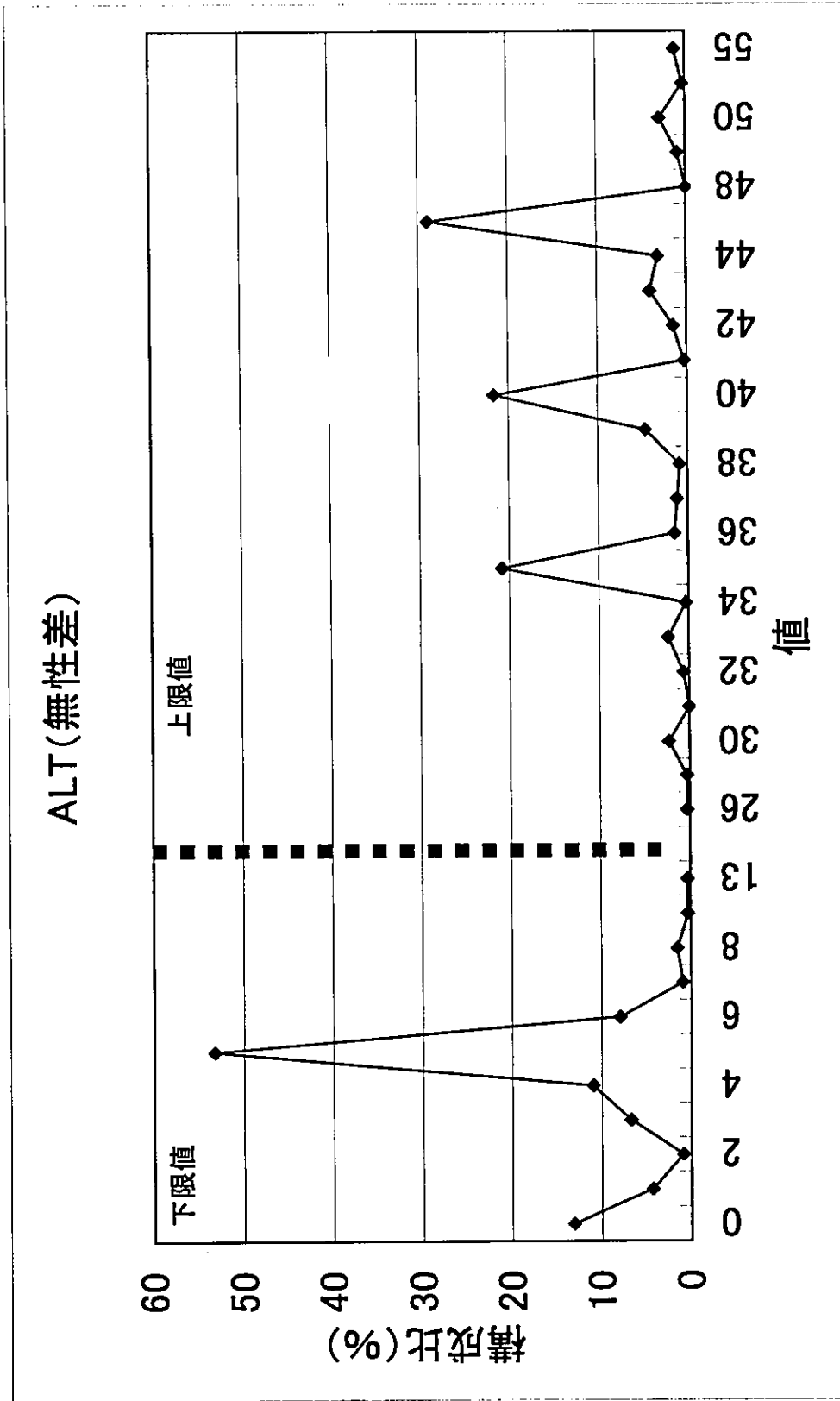


図1-3 労働衛生機関のReference Interval
 (『総合精度管理事業参加機関の臨床検査の基準値調査結果』(平成12年度全衛連)より抜粋・加工)

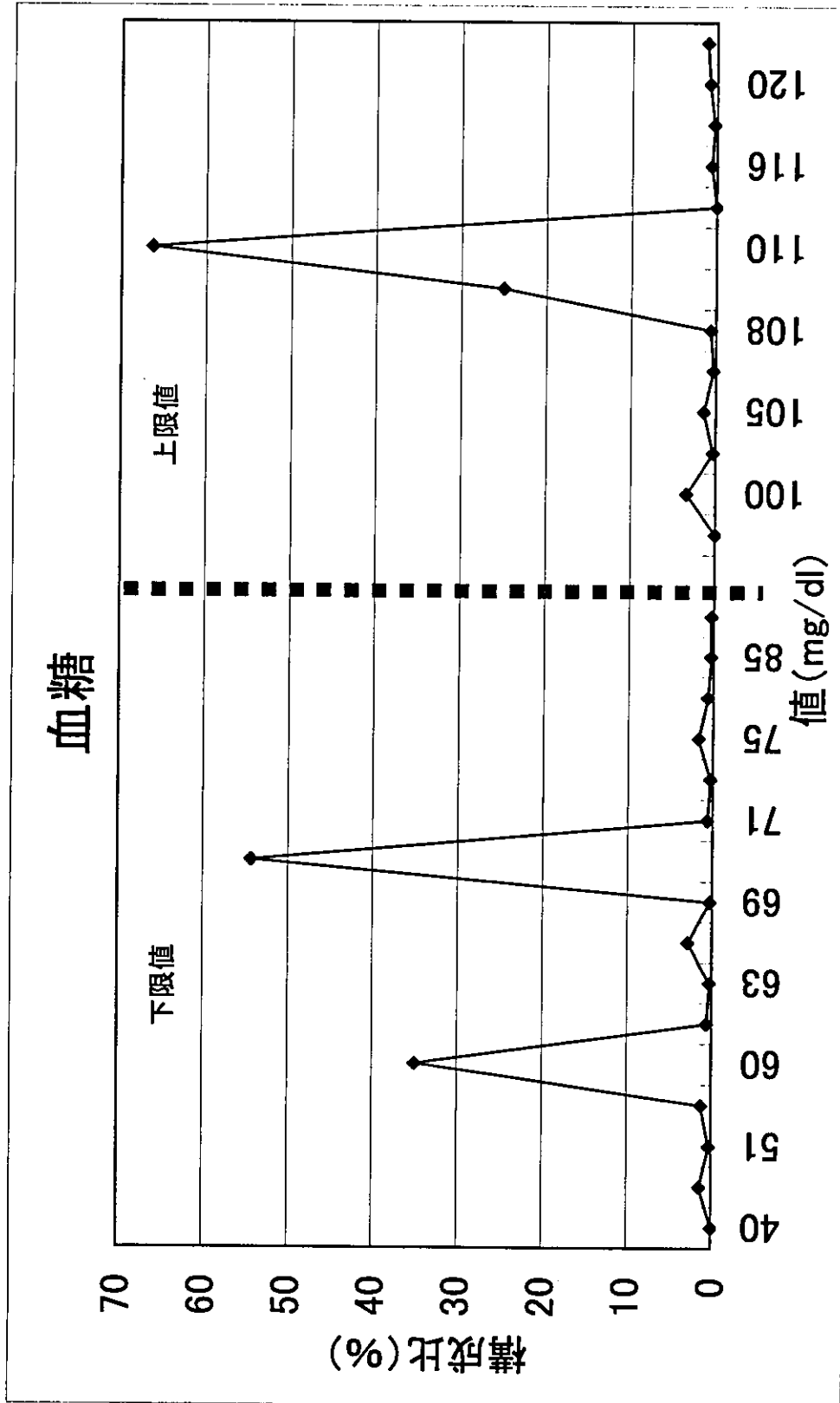


図2-1 sBP 個人値AVのヒストグラム

男性、N4以上、疾病なし

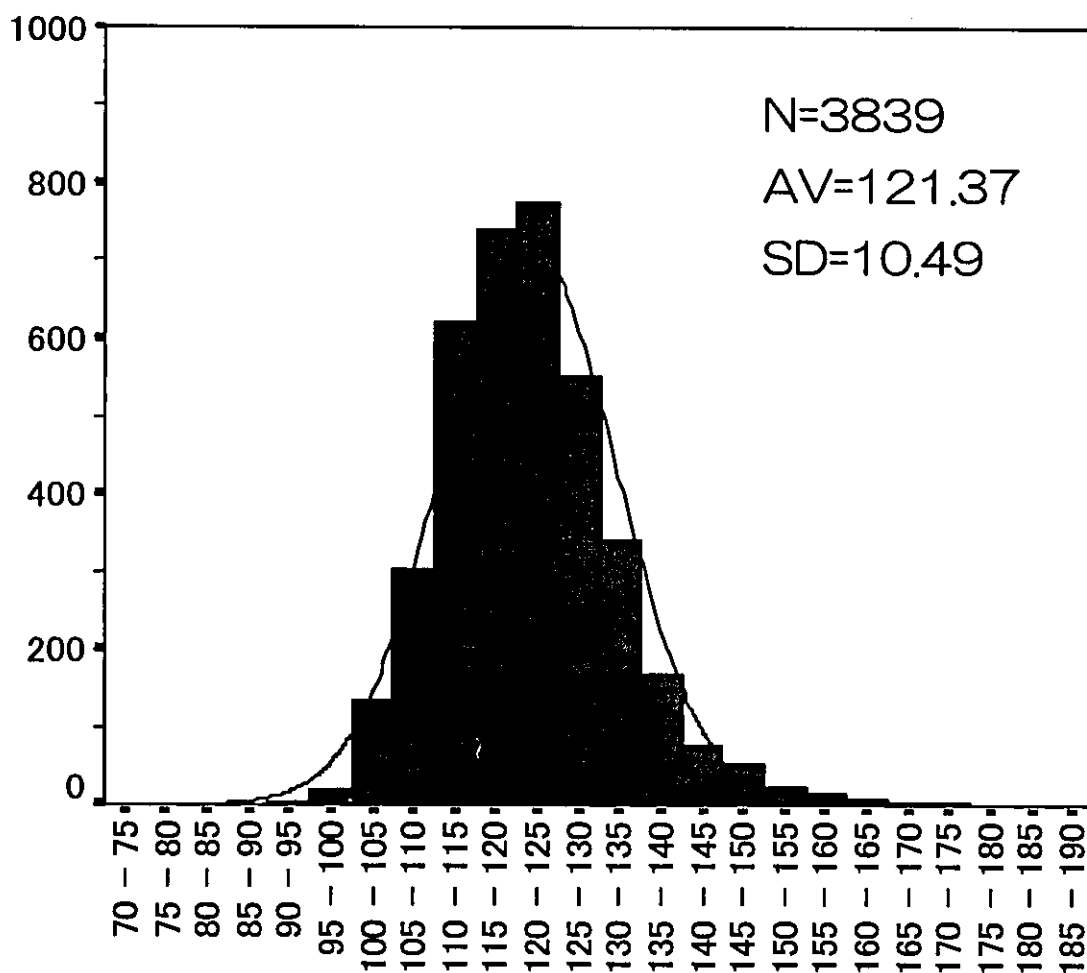


図2-2 sBP 個人値SDのヒストグラム

男性、N4以上、疾病なし

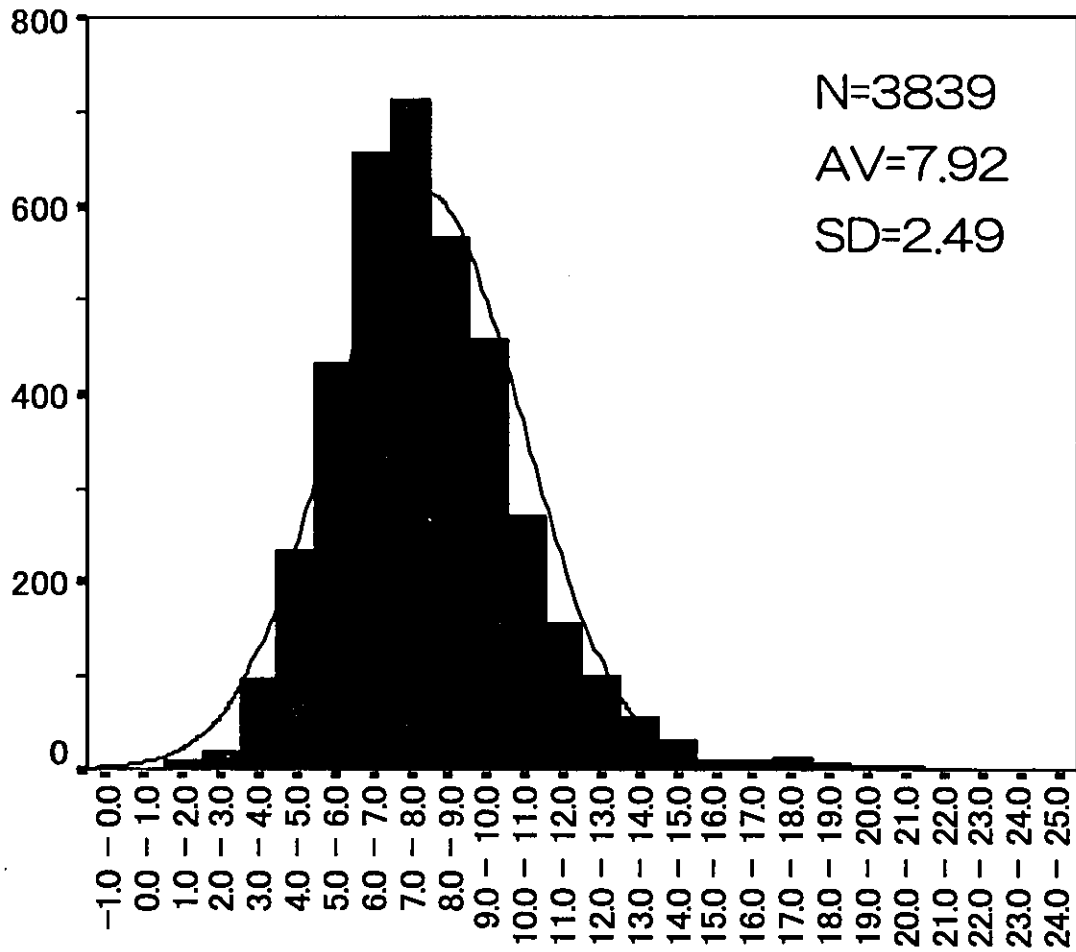


図3-1 BS 個人値AVのヒストグラム

男性、N4以上、疾病なし

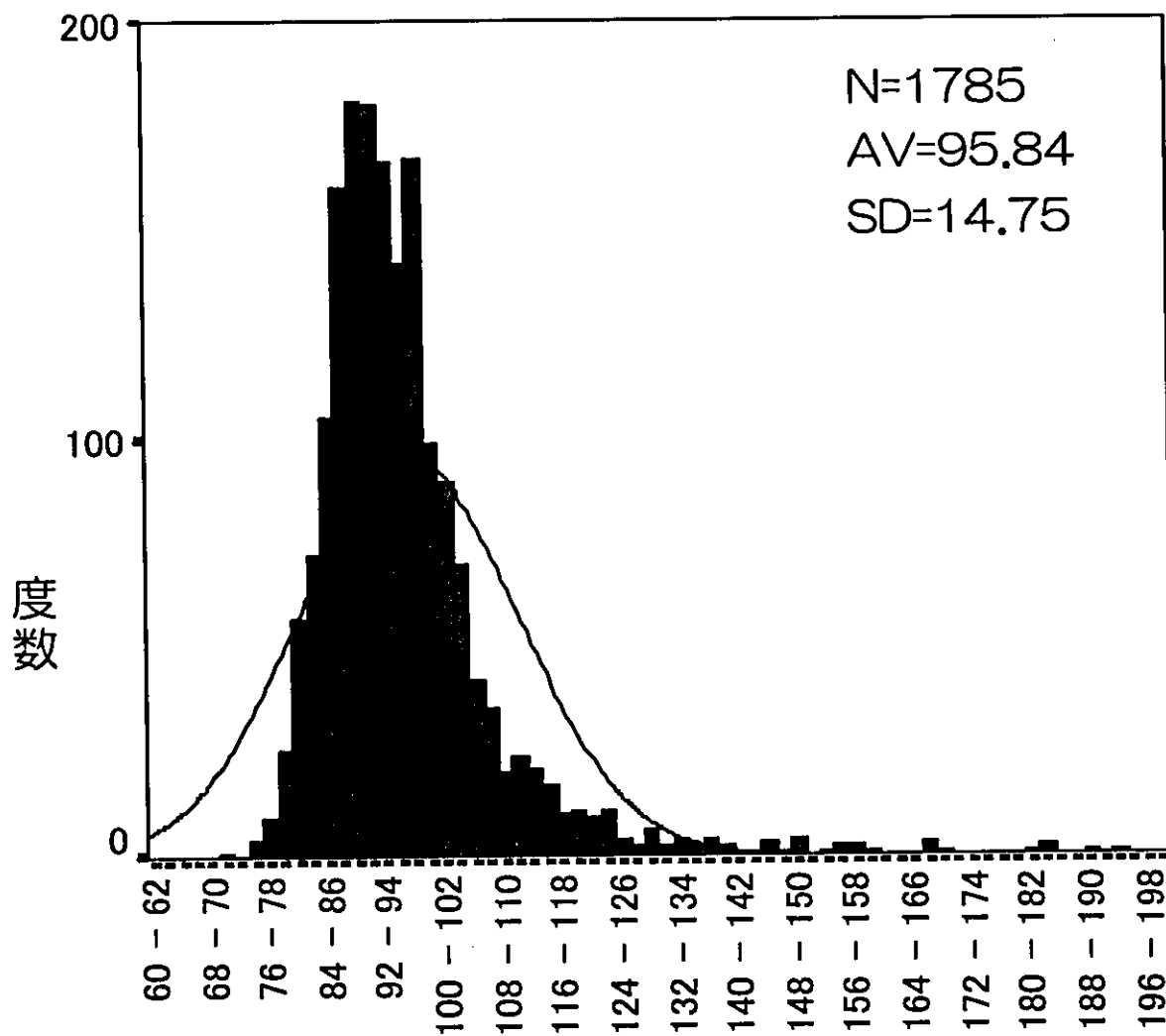


図3-2 BS 個人値SDのヒストグラム

男性、N4以上、疾病なし

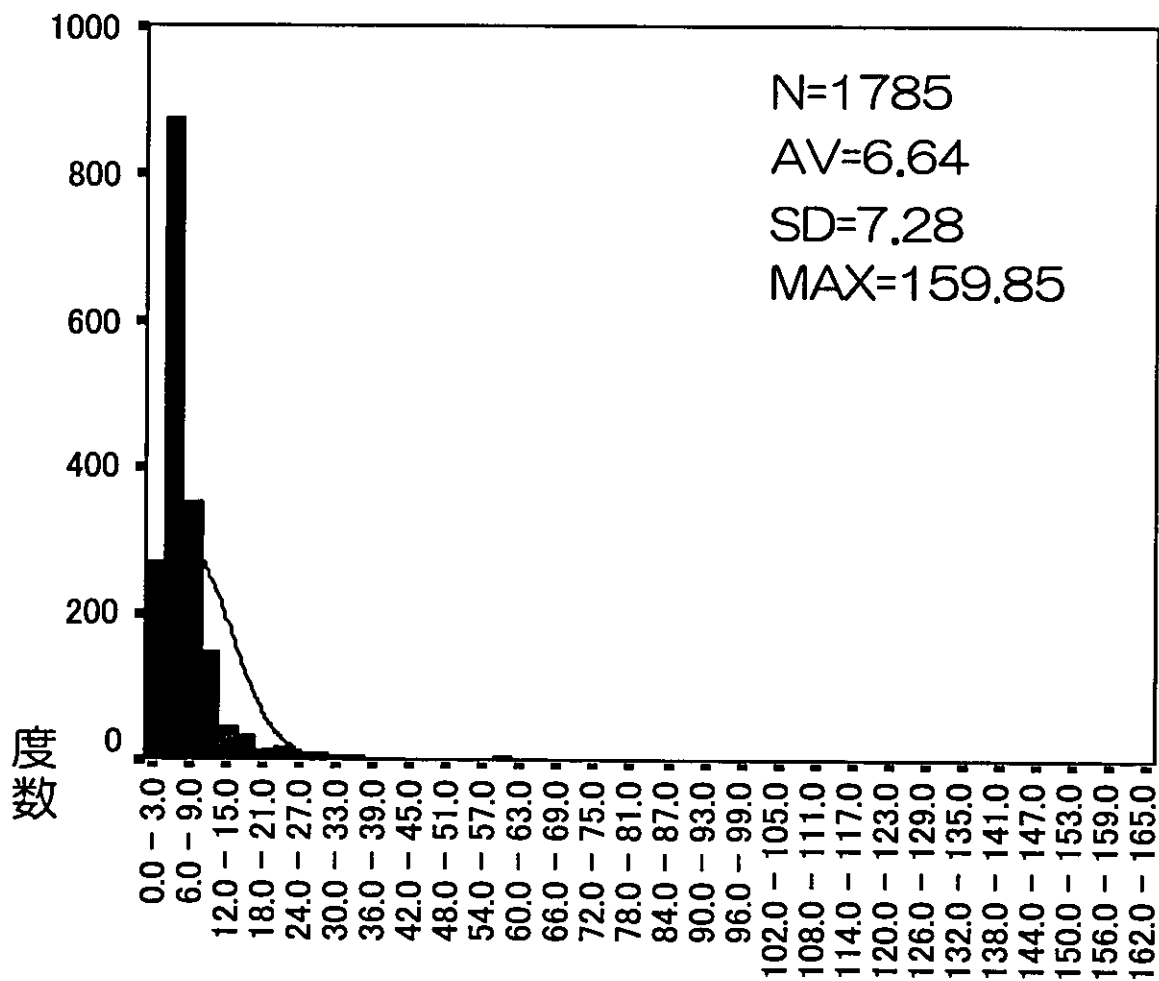


図4-1 sBP 個人値AV、SDの散布図

男性、N4以上、疾病なし N=3839
141.93(1.96SD)

131.86(1SD)

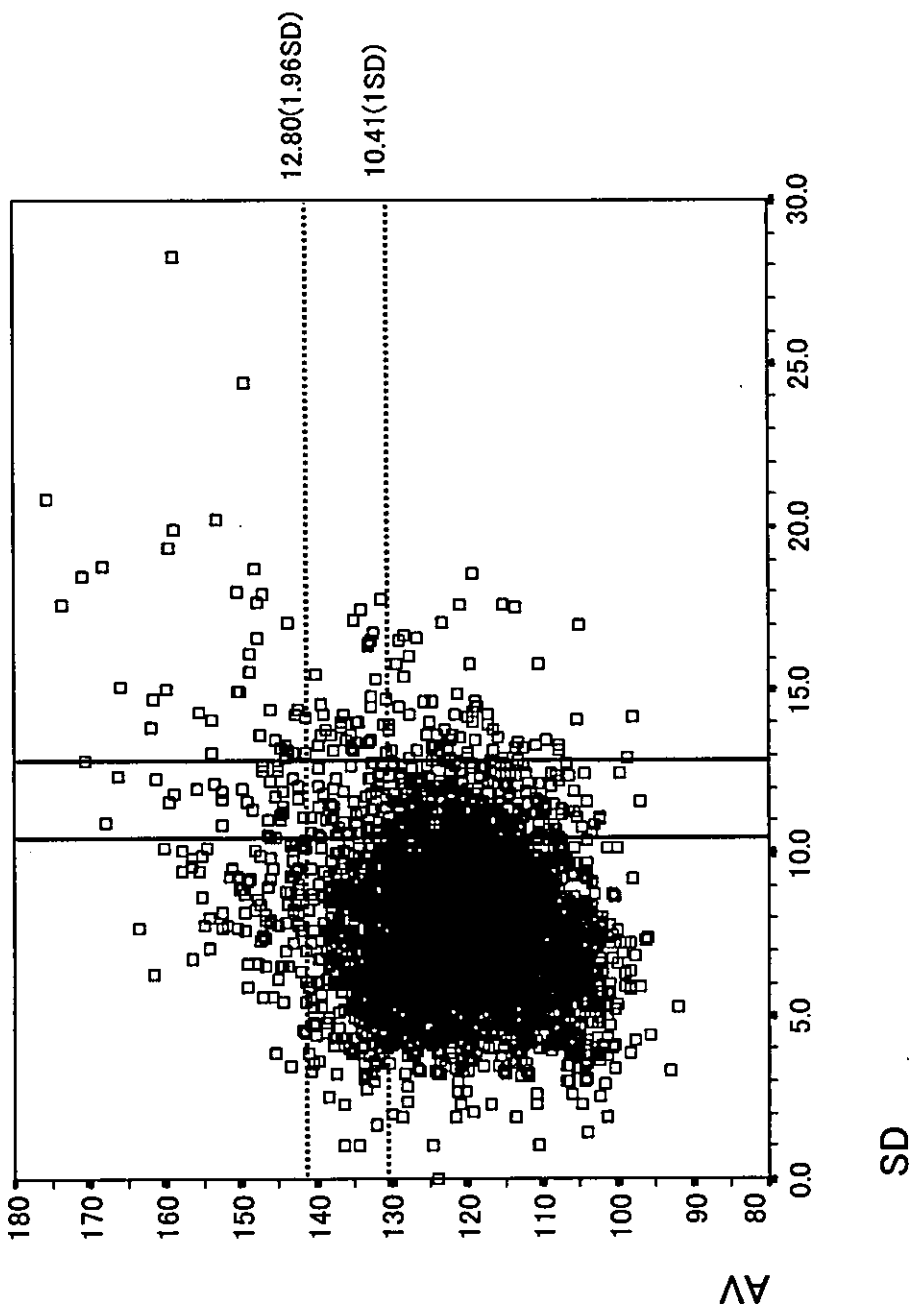


図4-2 BS 個人値AV、SDの散布図

男性、N4以上、疾病なし N=1785

8.7(1SD) 17.0(1.96SD)

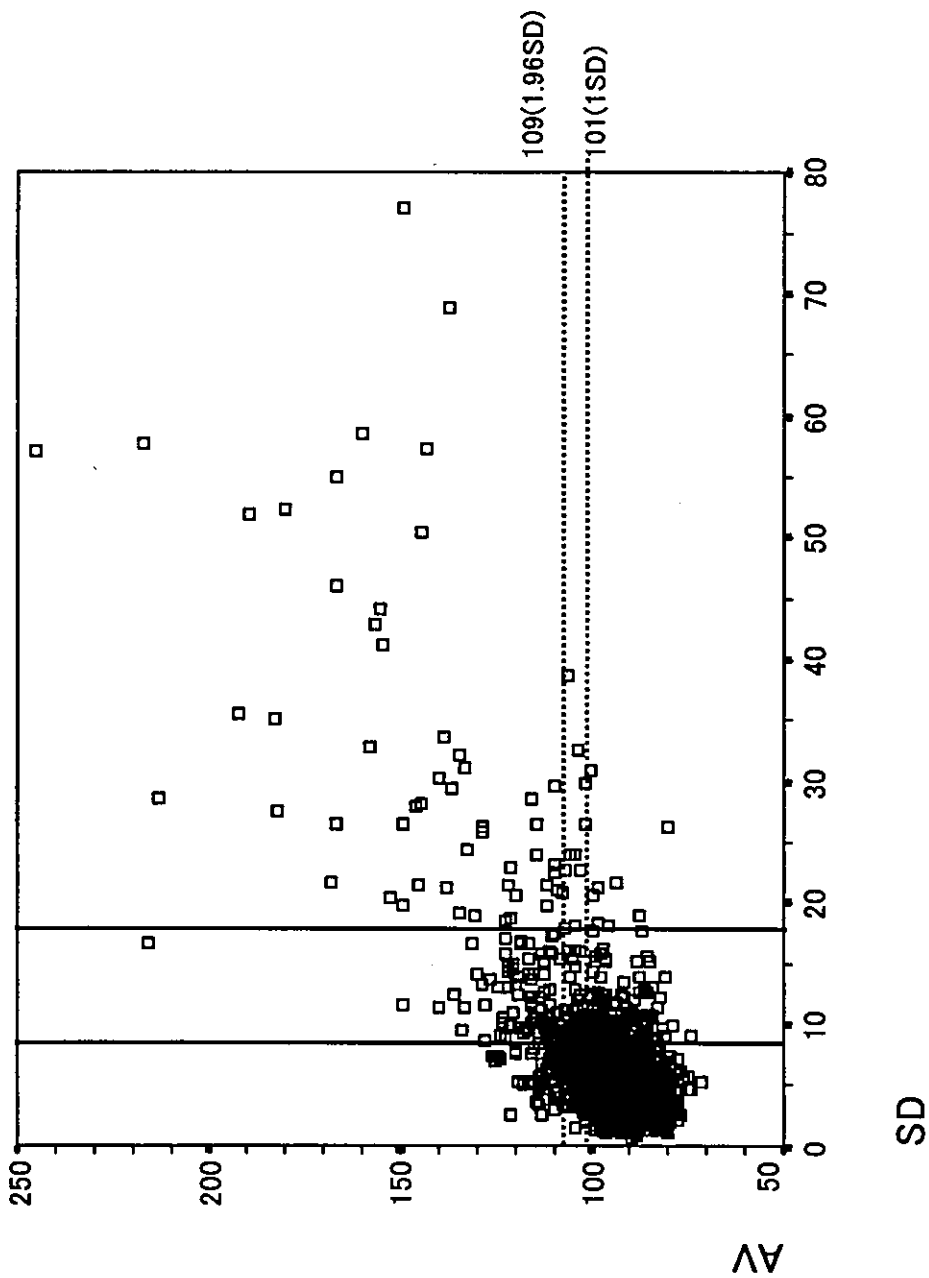
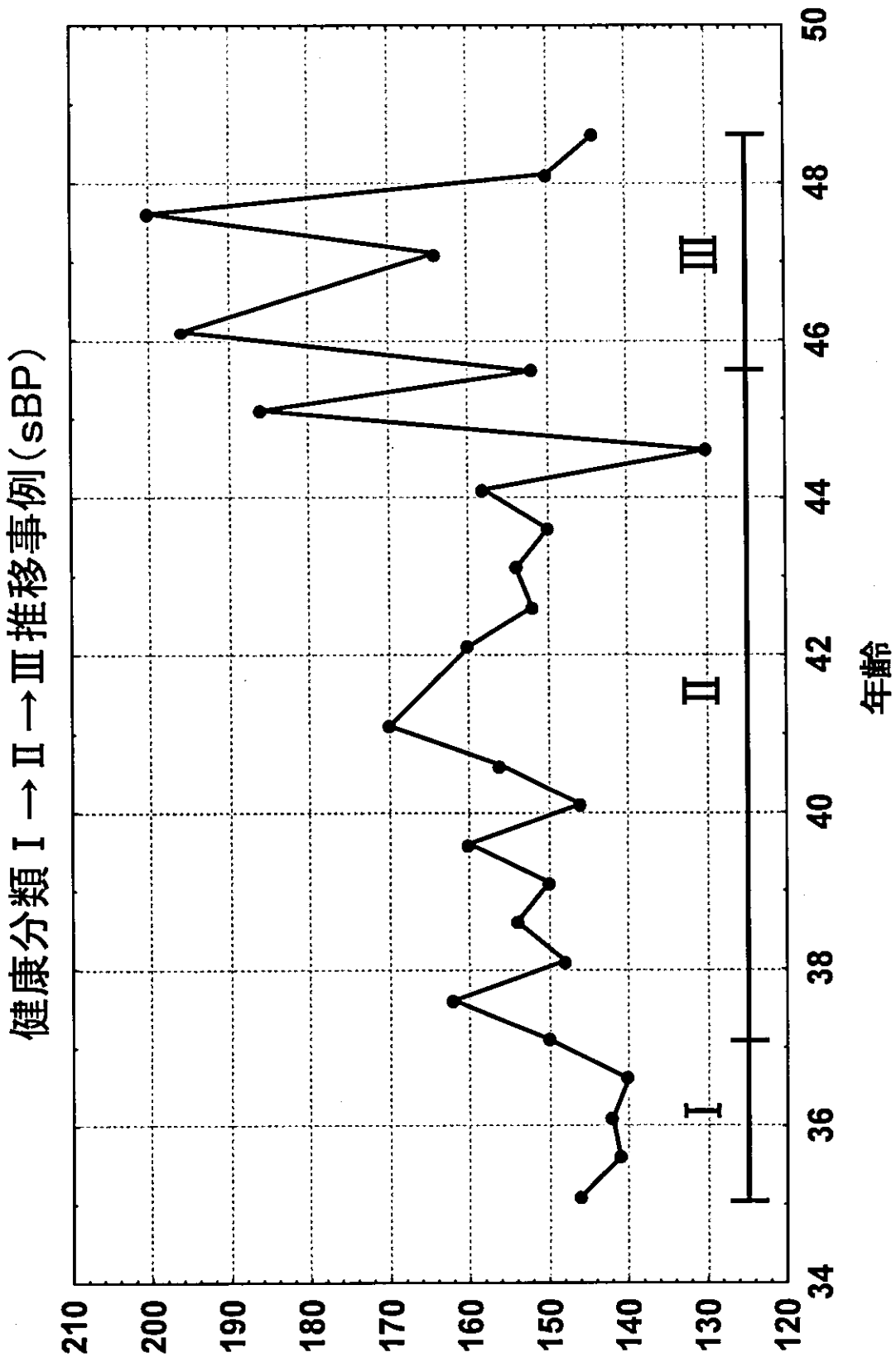


図5 個人子一々推移事例(sBP)



職域における健康診断のあり方と精度管理に関する研究

分担研究者 吉田 勝美 聖マリアンナ医科大学 予防医学教室教授

研究要旨

前年度は健診データにおける個人毎の推移値を解析し、発症予見性の指標を探る調査を行った。本年度は二つの側面から経年的な個人内での変動を用いた健診結果評価法を検討した。一つは、発症直前の血圧及び総コレステロール値を調整して、それ以前の値を考慮した際の発症予見性について検討した。もう一つは、血圧高値発症直前の血圧値を調整して、発症に至るまでの血圧変動の評価の有用性について検討した。

研究協力者

伊津野 孝 東邦大学医学部衛生学教室 助教授

佐々木敏雄 バイオコミュニケーションズ株式会社 企画室長

小林 祐一 HOYA株式会社グローバル本社 産業医

座間 聡子 HOYA株式会社グローバル本社 産業医

柴山 順子 バイオコミュニケーションズ株式会社 企画室主任

防のためにはさらに進んで発症以前の段階からの個人への健康教育が求められ、そのためには発症前における発症のリスク評価・リスク管理が必要とされる。本研究では健診の連続受診者における高血圧、高脂血症発症の予見方法に関する評価を目的とした。

B. 研究方法

Matched Pair を基に、発症直前の血圧及び総コレステロール値を調整して、それ以前の値を考慮した際の発症予見性について検討した。もう一つは前述とは異なる集団で、高血圧発症直前の血圧値を調整して、発症に至るまでの血圧変動の評

A. 研究目的

健診は疾病の早期発見・早期治療を目的としたものであるが、一次予

価の有用性について検討した。

まず、某健診機関受診者のうち、7年連続の受診者で血圧、総コレステロール(TC)の測定値、治療歴のデータの揃った男性2,318名を対象とした。解析方法は1年目に血圧は140mmHg未滿かつ高血圧の治療を受けていない者のうち、7年目の受診までに高血圧(収縮期血圧(SBP)が140mmHg以上または高血圧の治療を開始した者)を発症した者をケースとし、発症しなかった者をコントロールとした。同じくコレステロール値が1年目に220mg/dl未滿かつ高脂血症で治療していない者のうち、高コレステロール血症(総コレステロール(TC)220mg/dl以上または高脂血症の治療を開始した者)を発症した者をケース、発症しなかった者をコントロールとした。これらのケースとコントロールによる **matched case-control study** を高血圧と高コレステロール血症でそれぞれ行った。(表 A-1)

もう一つの方法は、血圧値について、某製造業の健診受診者データ(表 B-1)を用い、**Matched Pair**(図 B-1)を基本として、個人毎の推移値について、移動平均(MA;AV)、標準偏差(SD)、一次回帰直線の勾配(SLOPE)を算出し、比較作業を行った。対象項目はsBP(収縮期血圧)を用いた。血圧高値者(Hypertensive)

とする定義は、sBP値が140 mmHgを超え、かつ140 mmHgを超えた値以降の2個分を含めた計3個分のsBP平均値が140 mmHgを超える者とする。また、高値開始前件数が5個以上、開始を含め開始後3個、計8個以上件数がある者を対象とする。正常者(Reference)の定義は、sBP値が140 mmHgを超えない者で、問診情報から高血圧症の病歴がない者とした。**Matched Pair** 対照群の抽出は、性別、年齢が一致することを前提とし、**Hypertensive** と定義する1回前(発症直前)のsBP値のレベルがReferenceと一致(±2mmHg)するものとした。なお、何らかの介入が加わっている可能性のある人は除いているので、上記の要件が満たされる標本数は110組となった。

C. 研究結果

1. 健診連続受診者における高血圧、高脂血症発症リスクの評価

(1) マッチングの成功率

マッチングの成功率は観察開始後1年目はSBP、TCともに約80%の成功率であったが、観察年数が増えるほどマッチングの成功率は上昇した。(表 A-2)

(2) 観察年ごとのSBPの推移(表 A-3)(図 A-1)

(3) 観察年ごとのTCの推移(表

A-4) (図 A-2)

(4) ケースとコントロールの検査値の対応ある差の検定 (表 A-5)

SBP、TC とも発症前の 2,3,4 年目はケースとコントロールの検査値の差が大きく、5 年目、6 年目になると差が小さくなることが明らかとなった。

(5) 発症前の検査値で発症を判別する感度と特異度から ROC (Receiver Operating Characteristics) 曲線と AUC(Area Under Curve)を求めた。(図 A-3、A-4)

AUC より、SBP、TC とも発症 2,3,4 年前の値が発症の判別能力が高いことが明らかとなった。

(6) コンディショナルロジスティック分析 (表 A-6、A-7)

独立変数として、SBP、TC の発症前の各値と 3 回の検査値による平均値、標準偏差、3 回目と 1 回目の検査値の差を変数として分析した。コンディショナルロジスティック分析の結果では、SBP では、発症前 1 年から 4 年とも検査値の平均値が取り込まれ、TC では発症前 1~4 年では、発症 4 年前の時点での前後の検査値の標準偏差が取り込まれた。発症前 1~3 年では、発症 1、2 年前の検査値が取り込まれた。発症前 1~2 年ではそれぞれの年の検査値、

発症 2 年前の時点での平均値が取り込まれた。発症前 1 年では、平均値と傾きが取り込まれた。

2. 血圧高値発症前の Matched Pair による血圧変動の評価

(1) Matching 時点における Hypertensive Group から見る sBP のデータレベルは図 B-2 に示す通り、各レベルに広範囲に分布しており、140mmHg 付近に偏在していなかった。

(2) ペアの各回の平均値(表 B-2、図 B-3)は、Matching point において Hypertensive では 130.8mmHg とそれ以前の値よりわずかに低めであり、Reference は 130.3 mmHg でそれ以前の推移値より約 5~6mmHg と高値になっている。これは、Matching のため Hypertensive に合わせて Reference のやや吊り上った一点のデータを選択したことによって生じているものである。提供データの範囲では個人毎のデータ保存期間や件数に制約があるので、それが選択の限界となっている。

(3) 個人毎の各移動平均(MA,AV)、標準偏差(SD)及び一次回帰によ

る勾配(SLOPE)の算出は、発症前 (Matching point 以前) 3 個を対象とし、Hypertensive group、Reference group のペアを対照としてそれぞれ Pre.2-4、Pre.3-5、Pre.4-6、Pre.5-7 の 4 点について実施した。そのうち Pre.3-5 を例にとると、Pre.3-5 は Matching point の 2~4 回前の個人値についてペアとの対比を示しているものであるが、個人値 AV(図 B-4)は Hypertensive が Reference より高値側にシフトしており、発症前から既に高値になっていることが読み取れる。個人値 SD(図 B-5)は Hypertensive では 10mmHg 以上で Reference に比して出現頻度が高くなっており、変動が大きいものが含まれていることが分かる。個人値 SLOPE(図 B-6)については Hypertensive と Reference との差がみられなかった。

(4) Hypertensive group における Pre.2-4、Pre.3-5、Pre.4-6、Pre.5-7 の 4 点について、各々の移動平均による個人値 AV の推移比較(表 B-3, 図 B-7)、個人値 SD の推移比較(表 B-4, 図 B-8)、個人値 Slope の推移比較(表 B-5, 図 B-9)を行った。個人値 AV の

推移では、早期の d:Pre.5-7 は低値側で高い%となっており、この時点ではまだデータが低い傾向にあることが分かる。それ以降の c:Pre.4-6、b:Pre.3-5、a:Pre.2-4の方が高値側へシフトしており、発症に近づくに従って上昇していることが分かる。個人値 SD の推移では、発症に近づくに従って僅かながら分散が大きい方にシフトしているが、明確なものではない。SLOPE の推移比較では時期による差が殆どみられなかった。

D. 考察

1. 健診連続受診者における高血圧、高脂血症発症リスクの評価

発症 1 年前の検査をマッチングさせたケースコントロール研究では、高血圧と高コレステロール血症の発症は発症前 2~4 年前の検査値、特に平均値が重要であることが明らかとなった。

2. 血圧高値発症前の Matched Pair による血圧変動の評価

Matching 前の各々の移動平均の Hypertensive group と Reference group のペア比較から、個人値 AV は、発症時期に近づくに従って Hypertensive の方が Reference より高値での出現頻

度が高くなっており、高値に進行していることが悪化へ向かっていると同義であることを示している。個人値 SD も、発症時期に近づくに従って Hypertensive の方が Reference に比してわずかに高い方へシフトしており、分散が大きくなることが悪化へ向かっていると考えられる。個人値 SLOPE ではペア間の差がみられなかった。

次に、Hypertensive group の Matching 前 3 個の各 4 点における移動平均の時期による比較において、個人値 AV では、早期 (d:Pre.5-7) は低値に分布していたが時間経過とともに高値側へシフトし、発症に近づくに従って値が上昇していることが分かる。個人値 SD では、発症に近づくに従って僅かながら変動が大きい方にシフトしているが、明確なものではない。個人値 SLOPE では時期による差が殆どみられなかった。

E. 結論

1. 健診連続受診者における高血圧、高脂血症発症リスクの評価

高血圧と高コレステロール血症の発症は発症前 2~4 年前の検査値、特に平均値が重要であることが明らかとなった。健診連続受診者においては、単年度の検査値の高低によ

る判定だけでなく、数回の検査値の変動によって将来の発症が評価されることより、健診の保健指導にも有用な手法となるものと期待される。

2. 血圧高値発症前の Matched Pair による血圧変動の評価

血圧値は個人特性が大きいことから、集団値から傾向を把握するのは困難とされているが、個人値をベースにすると、個人値の AV について評価の有用性が確認された。

発症前 4~6 個前 (Pre.4-6) の値から、個人値の AV が上昇し始めている。健診受診者の受診期間は個人毎に異なり、半年毎に受診する人と 1 年毎に受診する人が混在しているため、発症前の期間の換算を Pre.4-6 について実施すると、約 2 年半から 4 年前となるので、この時期から個人値の AV が上昇し始めたことになる。SD については今回のデータ条件では明確な傾向が現れなかった。これは、もっと以前のデータを組み込めないことが影響している。

上述 1 の健診連続受診者における高血圧、高脂血症発症リスクの評価と手法は異なるが、同じような結果が得られ、高血圧症については、約 2 年半から 4 年前という長期間の pre stage があることから、それを

見出し、予防対策が十分に立てられると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし。

2. 学会発表

Izuno T, Nakazono T, Yoshida K,
Sugita M. Evaluation of
individual reference value from
viewpoint of health promotion.
International Health Evaluation
Association (IHEA)2003.
United State, Atlanta

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。