

[国民健康・栄養調査における食後血糖の測定意義の検討]

国民健康・栄養調査において食後血糖値測定の意義を調査するため、平成9年と14年の糖尿病実態調査、平成15年の国民健康・栄養調査に参加した者のうち過去に糖尿病の治療の既往がない15,369名のデータを再解析した。その結果、食後血糖は典型的な心血管危険因子と良く相関しており地域や個人の健康を推し測る上で意義深い指標と思われた。また血糖値は、食後4時間目以降であれば4時間以前に比較して食後の経過時間の影響を受けにくかった。そのためHbA1cが測定困難な状況下では糖代謝異常者数の推計に用いることも可能と思われた。糖尿病のスクリーニングにおいては食後経過時間を考慮しても食後血糖はHbA1c上の基準値に対して高い特異度と陽性的中率を持つことが判明した。仮に食後4時間目以降で判定する場合はPPG110 mg/dlをカットポイントとすると有効利用できる可能性が示唆された。

A. 目的

わが国では、健康増進施策のひとつとして平成20年4月から新たな健診システムが開始された。健診の根底にメタボリックシンドロームの概念を導入し、各種の生活習慣病の源となるメタボリックシンドロームを未然に防ぐため、生活習慣を改善するための保健指導が行われている。このような一連の施策を推進・評価するため、質の高いデータの収集、経年変化の観察が可能な強固なシステムの構築が求められている。

そこで、本研究では、1. メタボリックシンドロームの病態を individual risk としてとらえ、性別・地域別の特徴を明らかにする、2. 長期的な血糖コントロールの指標として広く用いられている HbA1c 値と脳卒中・冠動脈疾患死亡確率との関連、3. 小児肥満とインスリン抵抗性との関連、4. 糖尿病実態調査における5年間の HbA1c 変化と HbA1c 悪化寄与因子の検討、5. 国民健康・栄養調査において食後血糖値測定の意義、について検討することを目的とした。

B. 研究成果

1. 特定健診のメタボリックシンドローム診断—コンポーネント診断から Individual risk score へ—

【研究目的】

メタボリックシンドロームの概念を導入した特定健診では、基準を超える腹囲あるいは BMI を保有することを必須とし、これに他の構成因子の保有数を追加するという方法で対象者の抽出が行われている。一方、メタボリックシンドローム診断基準に議論が多い理由のひとつとして、各種診断基準の比較・検討が基準値とリスク因子の保有数というコンポーネント診断で行われてきたことが上げられる。

本研究では、メタボリックシンドロームの病態を individual risk としてとらえ、多変量データを構造解析する手法として主成分分析を用いて解析し、性別・地域ごとの特徴を明らかにすることを目的とする。

【対象と方法】

横浜の私立病院(1,210名)と新潟県津南町(1,359名)での特定健診に参加した国民健康保険被保険者のうち40歳~74歳までの2,569名(男977名、女1,592名)を対象に、メタボリックシンドローム関連因子について主成分分析を行った。

第1主成分スコアを Mets Score(メタボリックシンドローム総合指標)と同定し、男女別に①~④を算出した。(カッコ内は解析目的)

- ① Mets Score 算定式の作成
- ② 因子負荷量の算出 (関連因子ごとの相関係数)
- ③ 成分プロット図の作成 (各因子間の関連性の明確化)
- ④ Mets Score の差の検定 (地域別にみたメタボリックシンドローム病態の差異の検討: Mann-Whitney 検定)

メタボリックシンドローム関連因子: 腹囲、BMI、収縮期・拡張期血圧値、中性脂肪、HDL-C、LDL-C、 γ -GTP、空腹時血糖、HbA1c、尿蛋白、脳血管・心血管疾患の既往、喫煙、30分以上の運動習慣、飲酒歴

【結果】

①Mets Score は男性では都市部(横浜市)が有意に高く、女性では農村部(津南町)が有意に高かった。(表1)

②因子負荷量(表2)の解析の結果、メタボリックシンドローム病態には、その関連因子のなかで腹囲(0.814/0.785)、BMI(0.815/0.749)及び中性脂肪(0.665/0.661)が男女とも強く影響していたが、女性では HbA1c(0.325/0.627)も影響していた。(男/女: 因子負荷量 0.6 以上)

③成分プロット図により、腹囲と BMI は男女ともに近接した位置に存在しており、メタボリックシンドロームの病態に強く影響する腹囲と BMI には相同性があり、BMI を腹囲の代替とすることが示唆された。(図1)

【結論】

従来、メタボリックシンドロームの病態を説明するため、多くの研究で因子分析が用いられ

てきた。因子分析の一番の問題点は、最初にデータ構造を仮定する必要があることである。

一方、主成分分析は分布や尺度の影響を受けないことから、最初に因子間の関連性を調査するのに適しているといえる。また関連因子のうち、集団の中でどの因子が強く影響を及ぼすか簡便に比較検討する手法としても主成分分析は有用である。

本研究により、メタボリックシンドローム関連因子として腹囲と同等に BMI は有効であること、これら関連因子の影響度や Mets Score (メタボリックシンドローム総合指標) に地域差、性差がある可能性が示唆された。

2. HbA1c と脳卒中・冠動脈疾患死亡確率との関係

【研究目的】

平成 11 年以降、わが国では HbA1c6.5%以上を糖尿病の補助診断に用いてきた。この度、糖尿病学会「糖尿病診断基準検討委員会」やシンポジウム等での討議を経て 11 年ぶりとなる改訂案がまとめられ、平成 22 年 7 月から採用される見込みである。新たな糖尿病診断基準では、HbA1c が 6.1%以上であれば「糖尿病型」と判定するが、従来と比較してより積極的に HbA1c を診断基準に取り入れた理由として、糖尿病の予防や早期発見と治療開始ができることがあげられる。

本研究ではこの HbA1c カットオフ値を脳卒中・冠動脈疾患死亡確率の関係から検証することを目的とした。

【対象と方法】

対象は平成 13 年の国民健康・栄養調査に協力した者のうち、調査時に貧血がなく、HbA1c が測定されており、心脳疾患に治療を受けたことがない 40-79 歳の男性 971 名、女性 1,578 名である。男女別に 10 年以内に脳卒中・冠動脈疾患死を起こす確率を評価式 (日本動脈硬化学会、NIPPON DATA80) から算出し、HbA1c 基準の 4 群間 (1 群: <5.3%、2 群: 5.3-6.0%、3 群: ≥6.1%、4 群: 治療中) で比較した。

次に、Body Mass Index (BMI)、HDL-C で調整したロジスティック回帰モデルを用いて死亡確率 5%以上予測に関連した HbA1c6.1%以上、5.3-6.0%の 5.3%未満に対する調整後のオッズ比を算出した。

【結果】

男女とも、HbA1c 基準の悪化に伴い年齢、BMI、収縮期血圧、HDL-C、随時血糖値は悪化した (すべて $p < 0.001$)、喫煙習慣に差はなかった。脳卒中、冠動脈疾患による死亡確率は HbA1c 基準が悪化するほど高く (両疾患男女とも $p < 0.001$)、脳卒中では HbA1c の 1 群から 4 群に向け男性で

は 1.7、2.4、3.0、4.2%、女性では 1.8、2.6、3.8、4.1%、冠動脈疾患は男性では 2.0、3.1、3.3、4.7%、女性では 2.4、3.3、4.8、4.7%であった。

HbA1c 5.3%未満に対する 5.3-6.0%、6.1%以上の調整後オッズ比は、脳卒中に関して男性では 1.37 (95%CI : 0.84 -2.24)、2.80 (1.36-5.77)

(Trend $P=0.017$)、女性では 1.49 (1.09-2.04)、2.42 (1.28-4.59) (Trend $P=0.005$)、冠動脈疾患に関して男性では 2.37 (1.25-3.69)、3.06 (1.49-6.29) (Trend $P < 0.001$) 女性では 1.68 (1.28-2.21)、2.33 (1.28-4.25) (Trend $P < 0.001$) であった。

【結論】

全国調査による横断データでは、HbA1c の上昇は脳卒中・冠動脈疾患死亡確率の上昇とよく相関した。脳卒中・冠動脈疾患死亡確率からみて、HbA1c6.1%は糖尿病の (補助) 診断として適切と思われた。

3. 地域の学童健診におけるインスリン抵抗性と肥満の関連についての検討

【研究目的】

地域の学童健診においてインスリン抵抗性と肥満の頻度ならびに両者の関連について検討することを目的とした。

【対象と方法】

新潟県津南町 (人口約 12,000 人) は、県内有数の長寿町として知られる町である。

本研究では、同町における平成 21 年度の中学 3 年生の健診参加者 (参加率 100%) のうち、本人ならびに保護者から同意を得た児童 87 人 (男児: 39 人、女児: 48 人) を対象に、インスリン抵抗性を測定する目的で空腹時採血を行った。

空腹時インスリン値ならびに血糖値より HOMA-R 指数を求め、2.5 以上をインスリン抵抗性有り、肥満度 120%以上を肥満有りとして定義した。男女間の値の比較には、Mann-Whitney 検定を用いた。両者の有所見率の割合を男女別に検討した。また、HOMA-R 指数と肥満度の関係を Spearman の相関係数により男女別に検討した。

本研究は東京慈恵会医科大学の倫理委員会の許可を得て行った。

【結果】

男児の空腹時血糖値、空腹時インスリン値、HOMA-R 指数、および肥満度の中央値 (25-75% 値) は、それぞれ 86 (82-89) mg/dl、6.9 (5.8-8.3) μ IU/mL、1.4 (1.2-1.8)、および 1.4 (-1.4-10.3)% で、女児ではそれぞれ 92 (87-95) mg/dl、5.8 (4.3-7.5) μ IU/mL、1.3 (0.9-1.7)、および -1.5 (-7.8-6.6)% であった。男女間でそ

それぞれの値を比較すると、インスリン値のみ有意に男性で高値であった ($p=0.02$)。

インスリン抵抗性有りとなされた児童の人数 (%) は、男児/女児で 6 (12.8%) / 4 (10.8%) 人で、肥満有りとなされた児童の人数 (%) は、男児/女児で 4 (8.5%) / 5 (13.5%) 人であった。肥満有りかつインスリン抵抗性有りとなされた児童の数は男女ともに各 1 (2.7% / 2.1%) 人のみであった。

男女別に、HOMA-R 指数と肥満度間の相関係数を求めたところ、男児では $r=0.081$ と有意な相関を全く認めなかったが、女児では $r=0.43$ ($p=0.003$) と有意な相関を認めた。

【結論】

地域住民の中学 3 年生ほぼ全員を対象とした調査において、インスリン抵抗性ならびに肥満を有する児童の頻度は男児、女児の約 10% 前後であった。しかし、肥満と診断されることと、インスリン抵抗性有りとな診断されることは、必ずしも一致していなかった。

全児童を対象にした解析を行うと、女児においてのみ肥満度の増加とインスリン抵抗性の増加が有意に関連していた。今後、インスリン抵抗性有りとなされた児童を長期にわたり追跡し、糖尿病の発症と関連するか否かを検討したい。

4. 糖尿病実態調査における HbA1c の 5 年間の変化と HbA1c 上昇寄与因子の検討

【研究目的】

耐糖能障害の有病者数は、世界各地で急速に増加しており我が国も例外ではない。その主たる理由に、加齢と肥満の増加が挙げられる。我が国では、平成 9 年から国民健康・栄養調査の一部として 5 年間隔で糖尿病実態調査が行われ、糖尿病患者数の推定が行われてきた。しかし、糖尿病患者数の推定には糖尿病診断の黄金律である 75g ブドウ糖負荷試験を用いず、代わりに HbA1c が使用されてきた。従来、HbA1c は糖尿病患者の血糖管理指標として使用されるも、糖尿病の診断には用いられなかった。しかし、前述のごとく糖尿病の世界的増加を鑑み、昨年度から、正式に糖尿病の診断テストとして使用することが可能となった。そこで、本研究では、平成 9 年および 14 年の糖尿病実態調査のデータを用いて HbA1c の 5 年間の変化と HbA1c 上昇に寄与する危険因子を解析することを研究目的とした。

【対象と方法】

対象は、平成 9 年と 14 年の糖尿病実態調査に参加した男性 4,439 名、女性 6,716 名。HbA1c で 5 群 (<5.2 、 $5.2-5.5$ 、 $5.6-6.0$ 、 $\geq 6.1\%$ 、治療

中 DM) に分割し、各群の割合を 2 つの調査年で比較した。治療中 DM を除外した後に HbA1c 1% 上昇に対する寄与因子を、説明変数に年齢 (10 年)、Body mass index (BMI) ($1\text{kg}/\text{m}^2$)、収縮期血圧 (SBP) (10mmHg)、総コレステロール (TC) ($1\text{mmol}/\text{l}$)、調査年 (平成 9 年、14 年)、降圧薬 (有・無)、運動習慣 (有・無)、歩数 (1000 歩/日)、喫煙習慣 (有・無)、飲酒習慣 (有・無) を投入し、重回帰分析 (ステップワイズ) を行った。その後、HbA1c $\geq 5.2\%$ に対する寄与因子をロジスティック回帰モデル (ステップワイズ) を用いて分析し、各危険因子の調査年に及ぼす交絡作用を調査した。

【結果】

平成 9 年と平成 14 年の HbA1c 5 群の割合の比較は表 1 に示した。平成 9 年に比較し平成 14 年では男女共 HbA1c <5.2 群の割合は有意に低下、 $5.2-5.5\%$ 群、 $5.6-6.0\%$ 群の割合は有意に上昇、 $\geq 6.1\%$ 群 (= 新 DM) の割合は男性では変化なく女性では有意に低下、治療 DM 群の割合は男性では有意に上昇し女性では不変であった。男性では、平成 9 年に比較して平成 14 年は有意に高齢化、BMI が高く降圧療法者が増加し、喫煙習慣を持つ者が低下、運動習慣を持つ者は有意に増加するも歩数は有意に低下した。女性でも、平成 9 年に比較して平成 14 年は有意に高齢化、降圧療法者が増加、脂質値が悪化、運動習慣を持つ者は増加したが歩数は不変であった。治療中の DM を除外した場合、男女とも HbA1c の中央値は平成 9 年 4.9% から平成 14 年 5.1% に右方偏移した (表 3)。男性では 45 歳前と BMI $30\text{kg}/\text{m}^2$ 未満、女性では 45 歳前と BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 未満では HbA1c は平成 9 年より 14 年において有意に上昇していた。HbA1c の 1% 上昇に有意に寄与する因子は表 4 に示した。男性では年齢、BMI、調査年、収縮期血圧、TC、飲酒習慣無、喫煙習慣有、歩数であり、女性では年齢、BMI、調査年、収縮期血圧、TC、飲酒習慣無であった。ロジスティック回帰モデルを用いて HbA1c $\geq 5.2\%$ に対する寄与因子を解析したが類似した成績であったが、男性では、年齢、BMI、調査年、TC、飲酒習慣無、歩数であり、女性ではこれらの因子に加えて収縮期血圧が挙げられた (表 5)。なお、調査年はこれら有意な寄与因子との間に交絡効果はなかった。

【結論】

糖尿病実態調査の成績から、平成 14 年は平成 9 年に比べて国民全体の HbA1c が上昇、殊に糖尿病を除外した軽症耐糖能障害を持つ者が男性で 10.6%、女性で 10.8% 増加していることが確認された。特に、若年者や BMI では肥満とされない程度の群で 5 年間の HbA1c の上昇が有意であり、今後の糖尿病発症予防のターゲットとして重要

と思われた。一方、新規DM (HbA1c $\geq 6.1\%$) の比率は、男性では不変で女性では低下、治療中DMの比率は男性では上昇し女性では不変であった。HbA1cの上昇には、加齢、BMIのほか、喫煙や心血管危険因子の悪化がそれぞれ独立して関与していた。

【考察】

糖尿病実態調査は横断調査であり、その成績の解釈には限界がある。しかし、本研究においては、糖尿病域のHbA1cを持つ人が増加していないにもかかわらず、境界領域のHbA1cを持つ者が劇的に増加していた。このことは、今後、糖尿病発症者が大きく増加することが危惧された。そのため、国民全体のHbA1cを全体的に数%低下させる、殊に軽度の耐糖能異常のある者を正常耐糖能へ戻すことができれば糖尿病患者数をかなり減少させる可能性が示唆された。本解析で特記すべきことは、男女とも比較的若い年齢層、BMI値では肥満と判定されない(男性30 kg/m²、女性25 kg/m²未満)程度においてHbA1cの有意な上昇がみとめられており、今後の、生活習慣介入のターゲットとして重要な集団と思われた。危険因子の解析からは、加齢やBMIに加えて、血圧、脂質異常など内臓脂肪蓄積を示唆する因子が検出された。なお、歩数増加は男女ともHbA1c上昇に寄与していたが、これはHbA1cが既に少し高い、おそらく肥満のある人は意識的に日常の歩数を増やしていたことを示しているのかもしれない。本研究では現在飲酒習慣があることはHbA1cの上昇に抑制的に関与していた。これは、過去に飲酒習慣があった者は、何らかの健康上問題があったため中止した可能性が示唆された。本研究ではこれら既存の危険因子以外に調査年が危険因子として挙げられたが、これの意味するところは今後の検討課題である。

5. 国民健康・栄養調査における食後血糖値の測定意義の検討

【研究目的】

現代人は1日のほとんどが食後の状態といわれるが、糖尿病の判定に及ぼす食後血糖値 (PPG) の影響は十分検討されていない。一方、HbA1cは昨年春から糖尿病の新診断基準の一つとして採用された。そこで、本研究では、PPGの地域ならびに個人の健康指標としての意義を検証することとした。そのため、PPGとHbA1cの関係を食後時間別に調査した。また、HbA1cで判定される“新規糖尿病 (HbA1c (JDS値) $\geq 6.1\%$)”と“糖尿病の疑いが否定できない (HbA1c 5.6-6.0%)”グループに対するスクリーニングテストとして

の有用性を食後経過時間も考慮して検討した。

【対象と方法】

対象は、平成9年と14年の糖尿病実態調査、平成15年の国民健康・栄養調査に参加した者のうち、過去に糖尿病の治療の既往がなく、HbA1cとPPGが同時に測定されており、食後時間(30分、1、2、3、4、5-6、7-8、8時間以上)の情報を持つ15,369名(男性;5,979名)である。食後時間別に直線回帰モデルを用いてPPGからHbA1cを予測し、HbA1c (JDS値) 6.1%と5.6%に対応するPPGを算出した。また、PPGからHbA1c $\geq 6.1\%$ 、 $\geq 5.6\%$ を予測するReceiver operating characteristic曲線下面積 (AUC) を食後時間別 (≤ 2 時間、3、4時間、 ≥ 5 時間)に比較した。

【結果】

全体の解析の結果

(1) PPGの悪化ともない心血管危険因子は悪化し、食後時間で調整後もこの結果は不変であった(表1)。HbA1cカテゴリとPPGの関係を食後時間別に示す(図1)。いずれの時間でもHbA1cカテゴリの悪化とともにPPGは上昇したが、本傾向は食後時間の経過とともに弱くなった。同一のHbA1cカテゴリ間でPPGを比較すると、食後4時間、5-6時間、7-8時間、8時間以降では有意差がなくなった。直線回帰モデルを用いるとPPGからHbA1cの予測はいずれの食後時間でも有益であった(表2)。

(2) HbA1c $\geq 6.1\%$ 、 $\geq 5.6\%$ を予測するPPGのAUCはそれぞれ81.6-87.2、70.6-74.8と高値に分布し(図2、表3)、食後5時間以前は以降に比べ高かった($p < 0.05$)。最適なカットポイント(感度、特異度)はそれぞれ、108 (64%, 88%)、122 (73%, 89%)、129mg/dl (76%, 85%)であった。本傾向は糖尿病の危険因子(性、年齢、Body Mass Index、血圧、脂質値)と食後時間を組み合わせて分析しても同様の傾向であった。HbA1c 6.1%予測のoptimal point(感度、特異度)は食後時間とともに低下し129 (76%, 85%) \rightarrow 122 (73%, 89%) \rightarrow 108 (64%, 88%)であり5.6%予測では117 (60%, 74%) \rightarrow 111 (59%, 79%) \rightarrow 98 (65%, 65%)であった。

(3) PPG ≥ 200 mg/dlをHbA1c $\geq 6.1\%$ に対するスクリーニングテスト陽性とする、食後経過時間が長いほど陽性的中率(PPV)と特異度は上昇(73.3 \rightarrow 100%、99.3 \rightarrow 100%)し、感度は低下(34.7 \rightarrow 13.9%)した(表4)。PPG ≥ 140 mg/dlをHbA1c $\geq 5.6\%$ に対するスクリーニングテスト陽性とする、食後時間が長いほどPPVと特異度は上昇(49.1 \rightarrow 70.2%、92.1 \rightarrow 99.2%)し、感度は低下(35.6 \rightarrow 11.9%)した。HbA1c $\geq 6.1\%$ とPPG ≥ 200 mg/dl、HbA1c $\geq 5.6\%$ とPPG ≥ 140 mg/dlの判定の合致率は食後時間が長い程低下し、前

者では 30.8→13.9%、後者では 26.0→11.3%であった (表 3)。

食後 4 時間以降のデータ解析の結果

(1) 食後 4 時間以上経過したデータの分析では PPG の悪化するにともない心血管危険因子は悪化した (表 5)。

(2) HbA1c \geq 6.1%の有病率 (5.0%) と近似する PPG は 130mg/dl (有病率 4.9%) 周辺であった。また HbA1c \geq 5.6%の有病率 (14.7%) が近似する PPG は 110mg/dl (有病率 16.3%) 周辺であった (表 6)。

(3) 食後 4 時間目以降では直線回帰モデル HbA1c (%) = 0.019 \times PPG (mg/dl) + 3.273 (R=0.623) で HbA1c 6.1 (5.6) % に対応する PPG は 140 \pm 3 (123 \pm 3) mg/dl であった。

(4) 表 6 に PPG の HbA1c \geq 6.1%、HbA1c \geq 5.6% に対する予測能を示す。食後 4 時間目以降の PPG 110mg/dl をカットポイントとすると HbA1c で糖尿病の可能性のない者を高特異度で抽出可能であった。最適なカットポイント (感度、特異度) は HbA1c 5.6% では 103 mg/dl (56%, 75%)、HbA1c 6.1% では 108 mg/dl (69%, 83%) であった。

【結論】

PPG は心血管危険因子と良く関連したため、地域と個人の健康状況を推し測るために意義深い指標と思われた。また、食後 4 時間目以降であれば食後の経過時間の影響を受けにくく HbA1c が測定困難な状況下では糖代謝異常者の推計に用いることも可能と思われた。また、糖尿病のスクリーニングにおいては、PPG は食後経過時間を考慮してもなお高い特異度と陽性的中率を持ち、仮に食後 4 時間目以降であれば PPG 110 mg/dl をカットポイントとすると有効利用できる可能性が示唆された。

C. 研究発表

1. Nakagami T, Nishimura R, Sone H, Tajima N. Accumulation of cardiovascular risks in Japanese women with abnormal glucose and mild to moderate hypercholesterolemia. *Int J Cardiol*. 2011; 20; 254-256
2. Nakagami T, Yamamoto Y, Fukushima S, Oya J, Iwamoto Y, Uchigata Y. Assessment of cholesterol absorption and synthesis in Japanese patients with type-2 diabetes and lipid-lowering effect of ezetimibe. *J Diabet Metab* 2011; 2; 2-6
3. Nishimura R, Nakagami T, Sone H, Ohashi Y, Tajima N. Relationship between hemoglobin A1c and cardiovascular disease in mild-to-moderate hypercholesterolemic Japanese individuals: subanalysis of a

large-scale randomized controlled trial.

Cardiovasc Diabetol. 2011;10:58-64.

4. Oya J, Nakagami T, Endo Y, Iwamoto Y. Total and differential white blood cell counts, fasting insulin concentrations, and components of metabolic syndrome in Japanese men and women: the Kurihashi Lifestyle Cohort Study. *Journal of Tokyo Women's Medical University* 2011;81: E189-196.
5. 大屋純子、中神朋子、佐々木敏、岩本安彦. 特定健診・特定保健指導区分からみた栄養摂取状況、運動習慣の特徴：栗橋ライフスタイルコホート研究データの検討. *日本病態栄養学会誌* 2011;14 ; 25-32
6. 福嶋清香、中神朋子、山本弥生、遠藤康弘、岩本安彦. HbA1c に関する新たな糖尿病診断区分が空腹時血糖値で規定される糖尿病診断区分に与える影響 栗橋ライフスタイルコホート研究より. *東京女子医科大学雑誌* 2011; 81; E 173-178
7. 中神朋子、岩本安彦. メタボリックシンドローム (第 2 版) -基礎・臨床の最新知見- IV 病態 メタボリックシンドロームに起因もしくは関連する病態とその管理. *糖尿病・耐糖能異常*. *日本臨床* 69: 増刊 1; 388-393
8. Nakagami T, Tajima N, Oizumi T, Karasawa S, Wada K, Kameda W, Susa S, Kato T, Daimon M. Hemoglobin A1c in predicting progression to diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010 : 87 ; 126-131
9. Takaike H, Uchigata Y, Nakagami T, Iwamoto Y. Incidence and development of diabetic microangiopathy of fulminant type 1 diabetes – comparison with non-fulminant type 1 diabetes. *Intern Med* 2010; 49; 1079-1083
10. Oya J, Nakagami T, Sasaki S, Jimba S, Murakami K, Kasahara T, Wasada T, Sekiguchi H, Hasegawa M, Endo Y, Iwamoto Y. Intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study in Japanese men and women. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64; 1179-1185
11. Ning F, Qiao Q, Tuomilehto J, Hammar N, Ho SY, Söderberg S, Zimmet PZ, Shaw JE, Nakagami T, Mohan V, Ramachandran A, Lam TH, Andersson SW, Janus ED, Boyko EJ, Fujimoto WY, Pang ZC; DECODA Study Group. Does abnormal insulin action or insulin secretion explain the increase in prevalence of impaired glucose metabolism with age in populations of different ethnicities? *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26; 245-253
12. Zhang L, Qiao Q, Tuomilehto J, Janus ED, Lam

- TH, Ramachandran A, Mohan V, Stehouwer CD, Dong Y, Nakagami T, Onat A, Söderberg S; DECODE/DECODA Study Group. Distinct ethnic differences in lipid profiles across glucose categories. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95;1793-1801
13. 小島原典子, 中神朋子, 佐川まさの, 齋藤明子, 岩本安彦, 山口直人. 体成分分析装置を用いた内臓脂肪型肥満関連指標の検討. *肥満研究* 2010; 16;113-119
 14. Nakagami T, Tajima N, Oizumi T et al, Hemoglobin A1c in predicting progression to diabetes. *Diabetes Res Clin Prac* 2010; 87;126-31.
 15. Nakagami T, Tajima N, Oizumi T et al, Raised fasting plasma glucose a better predictor of diabetes than the IDF definition of the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Prac* 2009;85;e19-21.
 16. Jimba S, Nakagami T, Oya J, Wasada T, Endo Y, Iwamoto Y. Increase in gamma-glutamyltransferase level and development of established cardiovascular risk factors and diabetes in Japanese adults. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009; 7;411-418.
 17. 荏原太 松平透 西村理明 高橋和子 馬場千恵子 石川眞一郎 田嶋尚子. 新潟県津南町 住民健診からみたメタボリックシンドローム (MetS) 構成因子の男女間比較. *糖尿病*. 52. (supple1) S183, 2009.

表1 解析対象者のBaseline Data

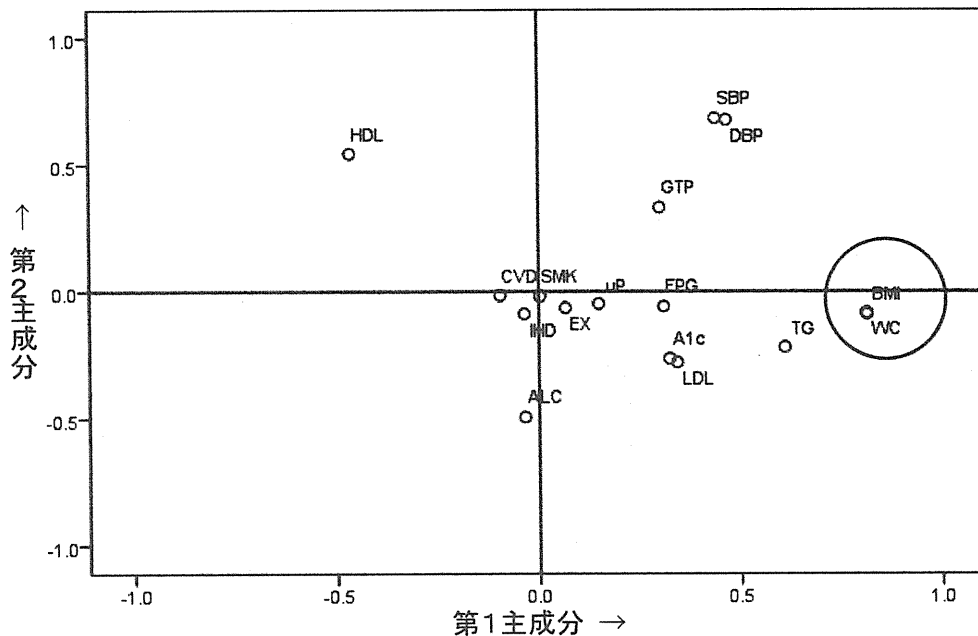
	横 浜		津 南		合 計	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
N	410	800	567	792	977	1592
Age	60.9±10.49	55.5±10.88	57.8±14.74	58.3±14.63	59.1±13.21	56.9±12.95
BMI	23.5±2.81	21.5±3.27	22.7±3.19	22.6±3.30	23.0±3.06	22.1±3.33
Waist circumference(cm)	85.1±7.82	80.2±9.35	82.6±8.72	82.3±9.61	83.6±8.44	81.3±9.54
Systolic Blood Pressure (mmHg)	131.5±18.21	123.1±20.19	131.4±18.12	125.4±17.91	131.4±18.16	124.2±19.12
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	82.4±11.27	77.6±10.56	80.0±11.17	75.3±10.49	81.0±11.27	76.5±10.58
Total Cholesterol (mg/dl)	210.9±36.65	214.8±36.18	196.6±35.95	207.3±35.62	209.5±39.85	215.9±38.03
HDL-Cholesterol (mg/dl)	57.1±14.25	70.0±16.14	56.7±14.62	61.4±13.82	56.9±14.45	65.8±15.62
LDL-Cholesterol (mg/dl)	127.3±34.53	127.1±33.70	123.6±34.50	132.3±34.88	125.2±34.55	129.7±34.37
Triglyceride (mg/dl)	132.2±88.62	88.4±48.24	140.2±100.55	116.6±72.9	136.9±95.72	102.4±63.30
TG/HDL-C	2.7±2.33	1.4±1.13	2.9±2.75	2.1±1.91	2.8±2.58	1.8±1.61
HbA1c (%)	5.3±2.31	5.1±0.58	5.3±0.65	5.3±0.72	5.3±1.57	5.2±0.67
γ-GTP (IU/l)	52.9±58.60	25.1±18.67	50.1±82.74	22.1±19.15	51.5±70.25	23.6±18.91
Smoking (%)	112(9.3)	81(6.7)	210(37.1)	56(7.1)	323(12.6)	137(5.3)
Alcohol (%)	280(23.1)	323(26.7)	287(50.7)	62(7.8)	713(27.8)	554(21.6)
Medication for Hyperlipidemia(%)	32(2.6)	69(5.7)	51(9.0)	121(15.3)	84(3.3)	190(7.4)
Medication for Hypertension(%)	72(6.0)	89(7.4)	128(22.6)	171(21.6)	200(7.8)	260(10.1)
Medication for diabetes(%)	26(2.1)	12(1.0)	32(5.7)	36(4.6)	58(2.3)	48(1.9)

表2 因子負荷量

Mets 関連因子	男性		女性	
	主成分 1	主成分 2	主成分 1	主成分 2
腹囲(実測)	0.814	-0.083	0.785	-0.062
BMI	0.815	-0.088	0.749	-0.066
収縮時血圧	0.44	0.684	0.591	0.573
拡張期血圧	0.468	0.678	0.466	0.721
中性脂肪	0.611	-0.219	0.665	-0.16
HDL-C	-0.466	0.544	-0.552	0.4
LDL-C	0.343	-0.279	0.531	0.067
γ -GTP	0.301	0.331	0.302	0.366
空腹時血糖	0.31	-0.058	0.522	-0.255
HbA1c	0.325	-0.265	0.627	-0.261
尿蛋白	0.149	-0.048	0.167	0.03
既往 脳血管疾患	-0.095	-0.015	-0.036	0.178
既往 心血管疾患	-0.036	-0.088	-0.142	0.19
喫煙	0.004	-0.018	0.14	0.006
30分以上の運動習慣	0.066	-0.064	-0.083	-0.026
飲酒	-0.034	-0.494	0.203	-0.361

図1 男女別成分プロット図

男性



Mets関連因子	略語
腹囲	WC
BMI	BMI
収縮期血圧	SBP
拡張期血圧	DBP
中性脂肪	TG
HDL-C	HDL
LDL-C	LDL
γ -GTP	GTP
空腹時血糖	FPG
HbA1c	A1c
尿蛋白	u-P
既往脳血管疾患	CVD
既往心血管疾患	IHD
喫煙	SMK
30分以上の運動	EX
飲酒	ALC

女性

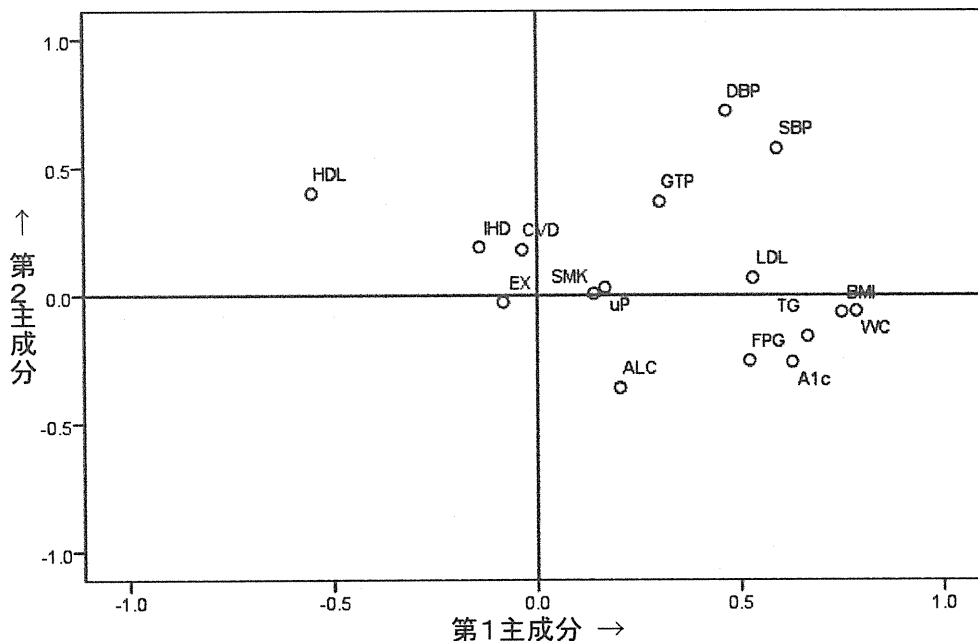


表 3. 研究対象者の特徴

	平成 9 年	平成 14 年	P-value
男性			
人数	2,358	2,081	
年齢 (歳)	52.7 (16.0)	56.1 (16.0)	<0.001
BMI (kg/m ²)	23.2 (3.1)	23.8 (3.2)	<0.001
SBP (mmHg)	138 (20)	137 (19)	N.S.
DBP (mmHg)	83 (12)	83 (11)	N.S.
降圧薬 (有)	19.6	25.5	<0.001
TC (mmol/l)	5.16 (0.89)	5.19 (0.88)	N.S.
喫煙習慣 (有)	52.3	42.0	<0.001
飲酒習慣 (有)	52.3	49.7	N.S.
運動習慣 (有)	29.0	31.9	0.036
歩数 (歩/日)	7,995 (4,777)	7,495 (4,413)	<0.001
HbA1c のカテゴリ別分布 (%)			
<5.2	1,525 (64.7%)	1,062 (51.3%)	<0.001
5.2-5.5	386 (16.4%)	516 (24.9%)	<0.001
5.6-6.0	176 (7.5%)	201 (9.7%)	0.008
≥6.1	102 (4.3%)	110 (5.3%)	N.S.
治療 DM	169 (7.2%)	182 (8.8%)	N.S.
合計	2,358 (100%)	2,071 (100%)	
治療 DM 除外後 HbA1c 中央値 (範囲, %)	4.9 (3.3-15.9)	5.1 (3.6-13.5)	
治療 DM 除外後 HbA1c 平均値 (%)	5.0 (0.7)	5.2 (0.6)	<0.001
女性			
人数	3,598	3,118	
年齢 (歳)	51.1 (16.3)	54.4 (16.2)	<0.001
BMI (kg/m ²)	22.8 (3.5)	23.0 (3.6)	N.S.
SBP (mmHg)	132 (22)	131 (22)	N.S.
DBP (mmHg)	78 (12)	78 (12)	N.S.
降圧薬 (有)	18.6	23.2	<0.001
TC (mmol/l)	5.34 (0.95)	5.42 (0.92)	<0.001
喫煙習慣 (有)	11.1	10.0	N.S.
飲酒習慣 (有)	8.8	8.5	N.S.
運動習慣 (有)	24.8	28.8	<0.001
歩数 (歩/日)	7,380 (3,874)	7,306 (4,008)	N.S.
HbA1c のカテゴリ別分布 (%)			
<5.2	2,307 (64.1%)	1,639 (52.9%)	<0.001
5.2-5.5	738 (20.5%)	903 (29.2%)	<0.001
5.6-6.0	279 (7.8%)	339 (10.9%)	<0.001
≥6.1	136 (3.7%)	88 (2.8%)	0.047
薬物治療 DM	140 (3.9%)	128 (4.1%)	N.S.
合計	3,598 (100%)	3,097 (100%)	
治療 DM 除外後 HbA1c 中央値 (範囲, %)	4.9 (3.1-15.0)	5.1 (3.5-14.5)	
治療 DM 除外後 HbA1c 平均値 (%)	5.0 (0.7)	5.2 (0.5)	<0.001

表 4. HbA1c 1%上昇に関連した重回帰分析

	β	SE	P-value
男性			
年齢 (10 年)	0.108	0.007	<0.001
BMI (1 kg/m ²)	0.032	0.003	<0.001
SBP (10 mmHg)	0.012	0.006	0.046
TC (1 mmol/l)	0.084	0.012	<0.001
喫煙 (yes vs. no)	0.066	0.021	0.002
飲酒 (yes vs. no)	-0.077	0.021	<0.001
歩数 (1000 歩/日)	0.005	0.002	0.044
調査年 (2002 vs. 1997)	0.151	0.021	<0.001
R square	0.123		
Adjusted R square	0.121		
女性			
年齢 (10 年)	0.063	0.005	<0.001
BMI (1 kg/m ²)	0.028	0.002	<0.001
SBP (10 mmHg)	0.021	0.004	<0.001
TC (1 mmol/l)	0.057	0.008	<0.001
飲酒 (yes vs. no)	-0.084	0.025	0.001
調査年 (2002 vs. 1997)	0.140	0.014	<0.001
R square	0.148		
Adjusted R square	0.147		

モデルから除外項目は、男性では運動習慣と降圧療法、女性では運動習慣、歩数、降圧療法、喫煙習慣

表 5. HbA1c \geq 5.2 %に対する寄与因子

	男性	女性
年齢 (10 年)	1.49 (1.42-1.56)	1.35 (1.29-1.40)
BMI (1 kg/m ²)	1.10 (1.07-1.12)	1.11 (1.09-1.13)
歩数 (1000 歩/日)	1.02 (1.00-1.03)	1.02 (1.00-1.03)
TC (1 mmol/l)	1.34 (1.24-1.45)	1.04 (1.01-1.07)
飲酒		
なし	1.00	1.00
過去	1.26 (0.98-1.63)	1.12 (0.98-1.63)
現在	0.88 (0.76-1.02)	0.73 (0.60-0.89)
調査年 (2002 vs. 1997)	1.61 (1.41-1.85)	1.53 (1.37-1.70)
SBP (10 mmHg)		1.12 (1.06-1.20)

除外項目：男性では収縮期血圧、運動習慣、喫煙習慣、降圧療法、女性では降圧療法と喫煙習慣。
調査年とその他の変数の間に交絡作用はなし

表 6. PPG と危険因子の調整*平均値 (標準誤差)の比較

	PPG (mg/dl) の 5 分位					P-value
	<89	89-94	95-101	102-113	≥114	
人数	3,813	2,837	3,207	3,126	3,186	
年齢 (歳)	47 (0.3)	48 (0.3)	52 (0.3)	57 (0.3)	62 (0.3)	<0.001
BMI (kg/m ²)	22.3 (0.06)	22.8 (0.06)	23.1 (0.06)	23.3 (0.06)	23.6 (0.06)	<0.001
SBP (mmHg)	126 (0.4)	128 (0.4)	131 (0.4)	136 (0.4)	141 (0.4)	<0.001
DBP (mmHg)	77 (0.2)	79 (0.2)	80 (0.2)	81 (0.2)	81 (0.2)	<0.001
TC (mg/dl)	199 (0.6)	201 (0.7)	205 (0.6)	206 (0.6)	205 (0.6)	<0.001
HDL (mg/dl)	65 (0.4)	63 (0.4)	62 (0.4)	60 (0.4)	58 (0.4)	<0.001
TG (mg/dl)	121 (1.7)	125 (1.7)	135 (1.6)	143 (1.7)	156 (1.7)	<0.001
HbA1c (%)	4.9 (0.01)	5.0 (0.01)	5.1 (0.01)	5.2 (0.01)	5.7 (0.01)	<0.001

*:食後経過時間で調整

表 7. 直線回帰による HbA1c 6.1%, 5.6%に対応する食後血糖値

食後経過時間	人数	R	補正 R ²	β	constant	分散分析	HbA1c 6.1%	HbA1c 5.6%
							PPG (mg/dl)	PPG (mg/dl)
30 分	1,227	0.615	0.378	0.232	3.672	p <0.001	188	150
1 時間	948	0.586	0.343	0.219	3.814	p <0.001	188	147
2 時間	1,656	0.685	0.468	0.244	3.702	p <0.001	177	140
3 時間	2,456	0.689	0.474	0.265	3.623	p <0.001	168	134
4 時間	2,985	0.653	0.426	0.297	3.475	p <0.001	159	129
5-6 時間	4,390	0.624	0.389	0.359	3.175	p <0.001	147	122
7-8 時間	1,257	0.599	0.359	0.419	2.79	p <0.001	142	121
8 時間以降	450	0.507	0.255	0.397	2.905	p <0.001	145	122
合計	15,369							

表 8. 食後時間別にみた HbA1c 6.1%、5.6%を予測する ROC 曲線下面積とその比較

	HbA1c = 6.1%	HbA1c = 5.6%
食後 30 分、1 時間、2 時間	87.2 (84.4-90.1)	73.1 (71.9-75.3)
食後 3 時間、4 時間	86.1 (83.4-88.7)	74.8 (72.9-76.6)
食後 5-6 時間、7-8 時間、>8 時間	81.6 (78.6-84.6)	70.6 (68.5-72.6)

表 9. PPG \geq 200 (140)mg/dl を HbA1c \geq 6.1 (5.6)% に対するスクリーングテストとした場合の食後経過時間の影響

	HbA1c = 6.1%			HbA1c = 5.6%		
	感度 (%)	特異度 (%)	PPV (%)	感度 (%)	特異度 (%)	PPV (%)
食後 30 分、1 時間、2 時間	34.7	99.3	73.3	35.6	87	49.1
食後 3 時間、4 時間	23.6	99.9	96.3	24.7	97.5	68.2
食後 5-6 時間、7-8 時間、>8 時間	13.9	100	100	11.9	99.2	70.2

表 10. 食後 4 時間目以降のデータを有する 9,082 人における PPG と心血管危険因子の平均値 (標準偏差) の比較

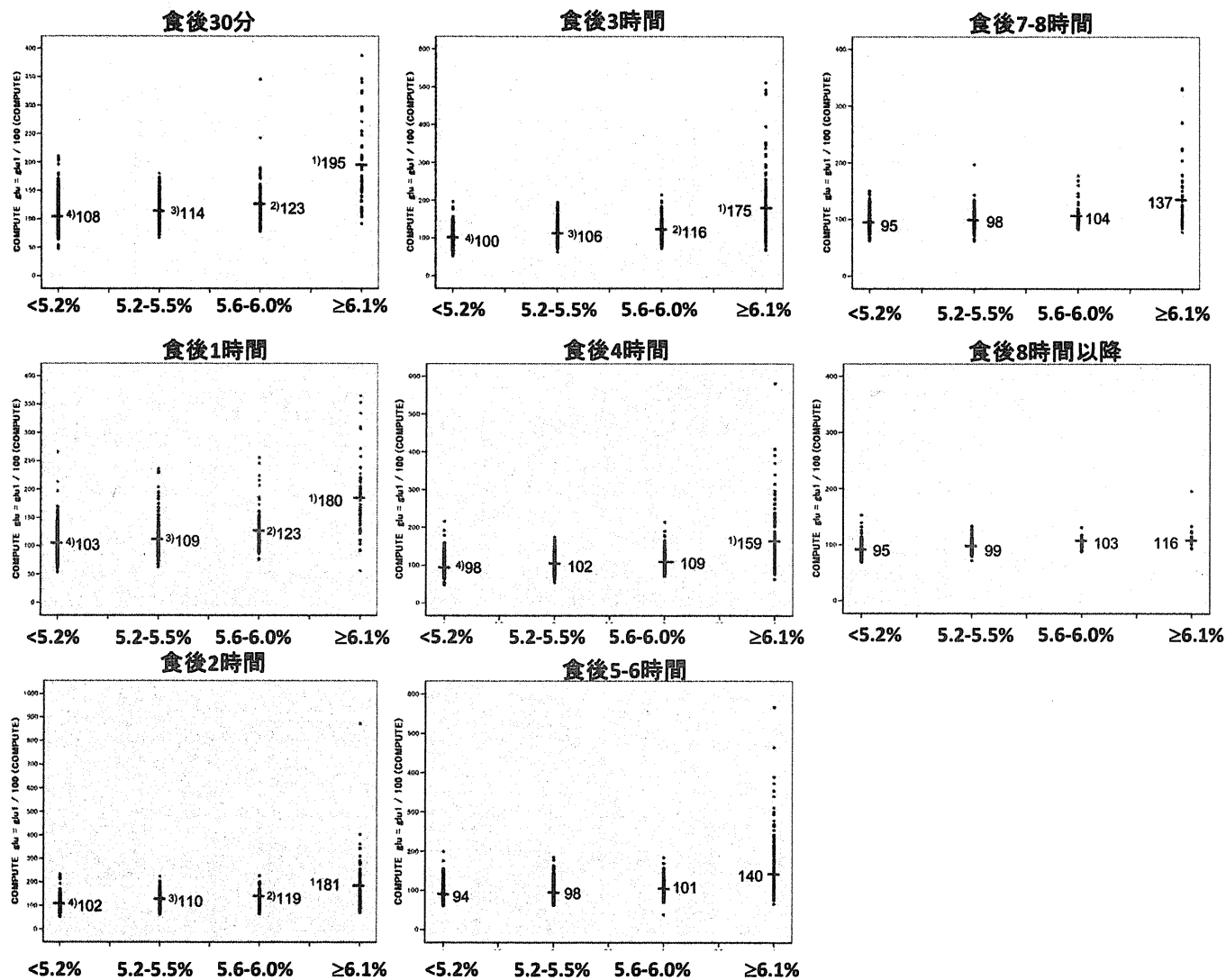
	PPG (mg/dl) の 5 分位					P-value
	<88	88-92	93-98	99-106	\geq 107	
人数	1,717	1,589	2,115	1,779	1,882	
年齢 (歳)	47 (16)	48 (16)	50 (15)	55 (15)	60 (15)	<0.001
BMI (kg/m ²)	22.3 (3.2)	22.7 (3.2)	23.1 (3.3)	23.2 (3.3)	23.5 (3.7)	<0.001
SBP (mmHg)	127 (19)	128 (20)	130 (20)	135 (21)	140 (21)	<0.001
DBP (mmHg)	78 (12)	79 (12)	80 (12)	82 (12)	82 (12)	<0.001
TC (mg/dl)	200 (35)	202 (34)	205 (36)	208 (36)	206 (37)	<0.001
HDL (mg/dl)	64 (16)	64 (15)	63 (15)	61 (16)	59 (16)	<0.001
TG (mg/dl)	119 (88)	118 (80)	127 (89)	137 (85)	150 (102)	<0.001
HbA1c (%)	4.9 (0.4)	5.0 (0.4)	5.0 (0.4)	5.1 (0.4)	5.6 (1.1)	<0.001

表 11. 食後 4 時間目以降のデータを有する 9,082 人の HbA1c \geq 6.1%、HbA1c \geq 5.6% 予測のための PPG のパフォーマンス

PPG (mg/dl)	CUT-POINT 以上の割合 (%)	HbA1c \geq 6.1%			HbA1c \geq 5.6%		
		感度 (%)	特異度 (%)	PPV (%)	感度 (%)	特異度 (%)	PPV (%)
100	37.3	81.9	65.1	11.0	63.9	67.3	25.2
110	16.3	65.8	86.3	20.1	40.7	87.9	36.6
120	8.3	53.6	94.1	32.1	26.7	94.8	47.0
126	5.9	48.3	96.3	40.7	-	-	-
130	4.9	44.8	97.7	45.4	-	-	-
140	3.2	36.4	98.5	56.3	-	-	-
200	0.8	16.1	99.9	97.3	-	-	-

HbA1c \geq 6.1% の比率 = 5.0%、HbA1c \geq 5.6% の比率 = 14.7%

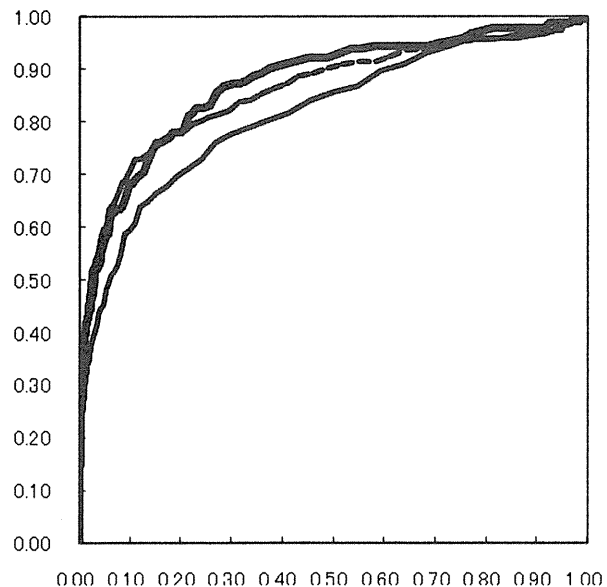
図2. 食後時間別、HbA1c カテゴリと平均食後血糖値の関係



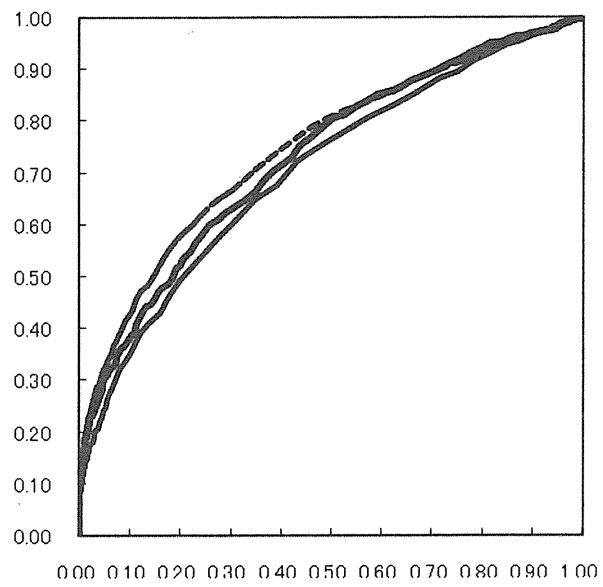
1~4: $p < 0.05$, 参考は 各 HbA1c カテゴリで 8 時間以上経過群

図3. HbA1c から”新規糖尿病(HbA1c $\geq 6.1\%$)” “糖尿病の疑いを否定できない状態(HbA1c $\geq 5.6\%$)”を予測する PPG の Receiver Operating Characteristic 曲線

A) HbA1c $\geq 6.1\%$ を予測する PPG



B) HbA1c $\geq 5.6\%$ を予測する PPG



太線： 食後 30 分、1 時間、2 時間、点線：食後 3 時間、4 時間、細線：食後 5-6 時間、7-8 時間、>8 時間

分担研究総合報告書

平成 21～23 年度 厚生労働科学研究費補助金

「健康増進施策推進・評価のための健康・栄養モニタリングシステムの構築」

血液検査指標のモニタリングシステムの構築と特定健診への支援

研究分担者 中村 雅一 大阪府立健康科学センター 脂質基準分析室 室長

研究要旨

健康増進施策推進・評価のための健康・栄養モニタリングシステムを構築する一環として、分担研究者は「血液等の検査及び各調査の精度管理手法」の部門を担当し、以下の2点の成果が得られた。

① 国の健康・栄養調査と都道府県が国の上乘せ調査として実施する健康・栄養調査を対象とした血液検査指標 14 項目の連続性・比較可能性を判断できるようにするための長期モニタリングシステムを新たに構築し、その成果を論文化(投稿中)した。

② 特定健診の対象項目とされる LDL コレステロールの正確さを検証することを目的として、日本動脈硬化学会が設定した研究組織に参加し、LDL コレステロールの基準分析法である Beta-quantification 法を運用して LDL コレステロールの目標値を提供し、その成果を論文化(投稿中)した。

A. 目的

国及び都道府県等の各自治体において健康増進施策を効果的に推進するためには、対象となる地域住民の健康・栄養状態を長期間にわたって経年的にモニタリングすることが重要とされる。本研究班では、調査協力率の向上を含め、都道府県レベルでのデータ活用の充実を目指し、従来から実施されてきた国及び都道府県の健康・栄養調査に関する手法を見直して、一層改善するための検討を進めた。

その具体的内容は、[1]対象者の抽出方法及び協力の依頼方法、[2]データ収集の枠組み、[3]血液等の検査及び各調査の精度管理手法、[4]簡便な食事調査手法、[5]新たな調査設計に対応した統計学的手法、[6]調査データの都道府県健康増進計画への有効活用の6課題である。研究目的は、現状を把握し、それに詳細な解析を加え、従来にも増して適切で有効な対応策を検討する点にある。

分担研究者は、上記の6課題のうち、[3]の「血液等の検査及び各調査の精度管理手法」を分担した。その研究目的を達成するために、① 国民健康・栄養調査と都道府県健康・栄養調査における

血液検査指標の連続性・比較可能性を判断できる長期モニタリングシステムを構築すること、並びに、② 直接法によるLDLコレステロール値の正確性を検証するために日本動脈硬化学会が設定した研究組織に参加することを通じて、特定健診プログラムの円滑な運営を支援し、下記のような成果を得た。

B-1. 研究成果

① 長期モニタリングシステムの構築

【対象と方法】

分担研究者は、2008年にわが国の国民健康・栄養調査における血液検査指標の経年比較を可能とするモニタリング手法の試案を発表した(1)。その後、都道府県健康・栄養調査の測定成績が国民・健康栄養調査の上乗せ成績として活用できる道が開けたことや対象となる検査項目の増加や特定健診(Metabolic Syndrome-Focused Health Checkups Program in Japan)の全国展開などの要素が加わったことにより、今回、新たに「国民健康・栄養調査と都道府県健康・栄養調査における血液検査指

標の連続性・比較可能性を判断できる長期モニタリングシステム」を提言することとした。

国民健康・栄養調査は、毎年1回、原則として11月に全国300調査地区を対象に厚生労働省が実施する政府統計事業の一つである。都道府県健康・栄養調査は、国民健康・栄養調査の上乗せ調査として国民健康・栄養調査とほぼ同時期に都道府県が独自に実施している。国民健康・栄養調査の全部と都道府県健康・栄養調査の一部の血液検査は、(株)エスアールエル(〒192-0031 東京都八王子市小宮町153)が受託し、分析している。エスアールエルは、日本医師会(Japan Medical Association, JMA)による臨床検査精度管理調査(External Quality Assessment of Clinical Laboratory by JMA)とCDC/CRMLNによる脂質標準化プログラム(Lipid Standardization Program by CDC/CRMLN)という2種類の外部精度評価プログラム(External Quality Control Assurance Program)に定期的に参加し、第三者機関による客観的評価を受けてきた。本研究の対象期間は、1999年から2010年までの最近12年間とした。対象項目は、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪、総蛋白、アルブミン、クレアチニン、ブドウ糖、 γ -GT(γ -GTP)、尿酸、尿素窒素、AST(GOT)、ALT(GPT)、及び、HbA_{1c}の14項目とした。

2010年版の日本医師会の臨床検査精度管理調査の評価方法(2)によれば、1) 調査参加施設が採用した測定法別に中心から3標準偏差(SD)以上偏位する値を1回切断し、平均値とSDを求め、測定法別の変動係数(CV)を計算する、2) CVの小さいものから順に測定法を並べ、3) 80%の施設が含まれるところまでの上位の測定法に限定し、4) 3)の方法を利用している施設のデータを対象に総平均を求め、また、一元配置分散分析法を適用して方法内変動を計算し、それをSDの形で表して共通CVを求め、5)共通CVを報告単位幅で補正した新しい補正共通CVを求める。このような反復切断補正法により得られた調整平均値とエスアールエ

ルの測定値の両者から試料別の%バイアスを計算し、複数検体の%バイアスの平均値を正確度(accuracy)の指標とした。一方、精密度(precision)については、臨床検査精度管理調査に記載されているSDは調査参加施設全体のバラツキを示すものであり、エスアールエルの精密度そのものを表現するものではないので、国民健康・栄養調査と都道府県健康・栄養調査の検体がエスアールエルで測定された11月分を含む1ヶ月分の2濃度の内部精度管理血清の測定値の提供を受け、1日当たり1個の測定値(n=1)を20日間、無作為に抽出して、その平均値とSDから精密度の指標としてCVを計算した。次に、正確度と精密度の両者から総合誤差(Total Error, TE)を計算した(3, 4)。総合誤差の計算では、米国のNational Cholesterol Education Program(NCEP)やCDCの脂質標準化プログラムで利用されている計算式(総合誤差=%バイアスの絶対値+1.96×20日間のCV)を用いた(5-7)。

血液検査指標の総合誤差の許容範囲は、nonparametric Bootstrap method (BC_a method)(8)により算出した最近12年間の中央値の80%信頼限界の上限値未満に設定した。Bootstrap法による解析はSAS(version 9.13, SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)で行った。非許容範囲は、米国のCollege of American Pathologists(CAP)で採用されている評価基準(9)を参考にして、許容範囲のカットオフ値の2倍以上に設定した。許容範囲と非許容範囲の間は境界範囲と設定した。

脂質の測定精度に関する判定は、NCEPの判定基準に従った。それによれば、総コレステロールでは正確度が目標値(target value)の $\pm 3\%$ 以内、精密度はCVで3%以下、総合誤差は9%以下とされる。HDLコレステロールでは正確度が目標値の $\pm 5\%$ 以内、精密度はCVで4%以下、総合誤差は13%以下とされる。LDLコレステロールでは正確度が目標値の $\pm 4\%$ 以内、精密度はCVで4%以下、総合誤差は12%以下と規定される(10)。

【結果】

1999年から2010年に至る最近12年間に国民健

康・栄養調査で対象とされた血液検査指標の項目と測定された検体数の年次別変遷を表1(国民健康・栄養調査における血液検査指標)に示した。それによれば、毎年測定対象とされた項目は、血液化学検査では総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、総蛋白、ブドウ糖の5項目、血液検査ではRBCとヘモグロビンの2項目であった。その他の項目は、調査年の必要に応じて測定対象とされたものである。

日本医師会の臨床検査精度管理調査に基づくエスアールエルの測定精度を表2(SRLの日本医師会による外部精度管理成績)に示した。血液検査指標の測定精度(performance)として、正確度はJMA/%Biasで、精密度はSRL/CVで示し、この両者から総合誤差を計算してSRL/TE,%とした。測定精度毎に、1999年から2010年に至る12年間の中央値(80% confidence limit: 80%CL)を算出し、80%CLの列に示した。その計算結果を基に3段階方式(acceptable, fairly-acceptable, unacceptable)の判断基準を設定し、Proposed TE Criteriaの列に示した。その結果、境界範囲を含めた新しい総合誤差の許容範囲の上限値は、総コレステロールが5.7%、HDL コレステロールは9.9%、LDL コレステロールは10.0%、中性脂肪は10.4%、総蛋白は6.6%、Albuminは7.6%、クレアチニンは10.8%、ブドウ糖は6.5%、 γ -GT(γ -GTP)は9.7%、尿酸は7.7%、尿素窒素は8.7%、AST(GOT)は9.2%、ALT(GPT)は9.5%、及び、HbA_{1c}は6.5%となった。総合誤差の許容範囲の上限値は、2011年から2015年までの今後5年間のモニタリングに使用するためのものであって、過去に遡って適用するものではない。

総合誤差の上限をどこまで許容するのかという目安として、今日、世界的に広く普及している臨床検査精度管理調査である米国のCAPで採用されている評価基準(evaluation criteria)の許容限界(evaluation limit)の片側50%の値を採用し(1)、それを表2のCAP TE Criteriaの列に示した(9)。ただし、CAPでは、 γ -GT(γ -GTP)の許容範囲は標準偏差で

表現されているが、Peer Groupの成績から計算したところ、7.5%に相当するので、これを採用した。総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロールの3項目についてはCDCの標準化で使用されている判定基準を採用し、それを表2のCDC TE Criteriaの列に示した(10)。

総合誤差が許容範囲あるいは境界範囲を満たした場合に、調査成績の経年的な連続性と比較可能性があると判断することとした。総合誤差が非許容範囲と判定された場合は、測定値を慎重に取り扱うべきであろう。

CDC/CRMLNの脂質標準化プログラムに基づくエスアールエルの総コレステロール、HDL コレステロール及びLDL コレステロールの測定精度を表3(SRLのCDC/CRMLNによる脂質標準化成績)に示した。正確度はCDC/%Biasで、精密度はCDC/CVで、総合誤差はCDC/TE,%で示した。その結果、いずれの標準化の実施年においても、エスアールエルの測定精度は判定基準を満たしていた。

都道府県が独自に実施してエスアールエルに委託する血液検査は、国民健康・栄養調査用の分析装置(MUQSラボに設置された日本電子のBM8060の1号機)と共通使用されるように、厚生労働省とエスアールエルとの間で合意されている。この措置により、都道府県健康・栄養調査成績は、国民健康・栄養調査と同じ水準でモニタリングすることが可能となり、国民健康・栄養調査の上乗せ資料として活用できる道が開かれている。2007年の調査によれば、都道府県が独自に血液検査を実施しているケースは、47都道府県のうちの25府県(53.2%)であり、残りの22都道府県は血液検査を実施していなかった。25府県のうち、エスアールエルに検査を委託しているのは21府県であり、残りの4県は地元の検査センターに委託していた。エスアールエルに検査委託をした21の府県からは計15,096検体の依頼があった。これは国民健康・栄養調査における最近12年間の平均検体数(4704検体)(表1)の3.2倍に相当し、有効利用に値する。た

だし、エスアールエルから地元の分析施設に乗り換える場合や、逆に地元の分析施設からエスアールエルに委託するケースが今後ありうることから、都道府県の健康・栄養調査成績を上乗せ資料として活用する際には、どの検査機関で分析されたのかという点を確認した上で利用すべきである。本論文では、エスアールエルで委託分析されたケースのみを対象とした。

【考察】

国民健康・栄養調査成績と都道府県健康・栄養調査成績を対象とした新しいモニタリングシステムの構成要素について、以下に考察した。

(a) 日本医師会による臨床検査精度管理調査の反復切断補正法による測定値を正確度の指標とすることについて：

精度管理調査の中で最も発達したシステムである標準化においては、目標値は世界的に容認された絶対基準分析法(definitive method)や基準分析法(reference method)で求められる。したがって、その正確性に疑義をはさむ余地は極めて小さい。これに対して、日本医師会の臨床検査精度管理では、全参加施設の測定値を集計してから、統計学的に処理された調整平均値を求め、これを正確度の指標として代用している。これに類似した方式は、欧米の外部精度管理システムでも採用されているデータ処理法の一つであり、極端な外れ値(outliers)や錯誤による誤報告などを統計的に除外して、正確度の指標としての信頼性を向上させる方法の一つとされる(11, 12)。このような調整平均値は、理化学的に規定すれば正確度そのものを意味するものではないが、サーベイにおける合意値(consensus value)として実用的な見地から採用されることが多い。合意値は、欧米においても基準分析法が確立されていないか、もしくは、確立されていても操作上の複雑性と技術的困難さから運用されない場合には、しばしば正確度の代用として利用される。この意味において、日本医師会による臨床検査精度管理調査のような3000施設にも達する多くの施設が参加する合意値を、正確度

の指標として用いることに異存はない。しかしながら、この方式の欠陥は、測定値が時代によって多用される日常分析法の影響をまともに受ける点にある。たとえば、新しい測定原理に基づいた分析法が開発され、利便性と経済性から臨床検査室が一斉に採用するようになると、平均値の変動が観察される場合がある。最近の例を挙げれば、HDLコレステロールの場合、従来から多用されたポリアニオン(polyanion)とカチオン(cation)を用いる沈殿分離法(precipitation method)から、新しく開発された界面活性剤を用いる直接法(homogeneous method)に切り替わって、多くの分析室が一斉に使用を開始した時点から、HDLコレステロール値の年齢別平均値が変動した事例の報告がある(13)。この場合の測定値の変動は、測定原理と反応性の違いから発生しているものと考えられる。一方、糖尿病や腎疾患対策として最近クレアチニンの精密分析が求められているが、その濃度を決定するキャリブレーションの表示値が、これまでの水溶性の標準液からGC-IDMS法によって確定された高い正確性を持つ血清ベースの標準物質に切り代わりつつある。また、クレアチニンの測定法が従来のJaffe法から酵素法に切り代わる事例が多い(14)。この場合の測定値の変動は、標準物質の値付け方法と測定法の違いから発生するものであろう。以上のようなケースに出会うと、retrospective case control study などでは、過去に収集された成績との間に臨床検査由来の不連続性が認められ、経年観察をする上で影響を被る。以上のことから、合意値を正確度の代わりとして採用する場合、測定法の変更や標準物質の切り替えや自動分析装置の更新などの変動要因には常に注意を払う必要がある。本研究においては、これらの変動要因の追跡調査を綿密に実施することにより、臨床検査由来と考えられる不連続性の回避に努めた。相関関係(相関係数、回帰式)や管理血清の変動を詳細に観察することによって、引継ぎが順調に行われたかどうかを検証することにより測定値の変動への対応は可能であろう。

(b) エスアールエルの内部精度管理血清の変動係数を精密度として使用することについて：

精密度は分析室自体の測定値の再現性(バラツキ)を知るための指標である。本研究では、総合誤差を計算式から求める方法を行ったので、その際の CV は内部精度管理血清の 20 日間の単一(n=1)測定値に限定した。CV はエスアールエルの 2 種類の市販の内部精度管理血清から計算した。ただし、内部精度管理血清の濃度によって CV が 10% 以上の食い違いを示した場合には、大きいほうの CV を採用することとした。

(c) 総合誤差の信頼限界について：

本研究では、最近 12 年間の精度管理成績を基に、今後 5 年間における総合誤差の目標設定を行った。具体的には、12 年間の総合誤差の 80%信頼限界の上限値を許容限界と設定し、それ以上の総合誤差を観測した場合には、境界範囲および非許容範囲として注意喚起を行なうこととした。この目標設定で境界範囲もしくは非許容範囲に入る確率は、測定精度が過去 12 年間と同じ場合でも 10%に留まる。毎年、測定精度が改善されていくとすれば、今後 5 年間の総合誤差は概ね許容範囲に入ることが期待される。精度管理の考え方では、絶対的な品質の基準があるわけではなく、基準の設定と達成が繰り返し行なわれる日常の努力によって、品質が改善されるものであろう。われわれが設定した、過去のデータを基に今後 5 年間の目標設定を行ない、その後、5 年毎に再設定を行って調整するというモニタリングシステムは、精度管理の考え方に沿った取り組みであると考えられる。

(d) 脂質標準化プログラムの成績とその解釈：

最近 12 年間における脂質の標準化では、エスアールエルの総コレステロールと HDL コレステロールと LDL コレステロールの正確度、精密度、総合誤差は、いずれも CDC の判定基準を満たした(表 3)。このことから、国民健康・栄養調査成績の全部と都道府県健康・栄養調査の一部における脂質 3 項目は、欧米諸国の成績と相互比較することが可能である。ただし、LDL コレステロールにつ

いては、最近 9 年間の成績しかないので、参考程度に留めるのが望ましい。

【結論】

本研究では、外部精度管理から得られる正確度と内部精度管理から得られる精密度を基に、国民健康・栄養調査と都道府県健康・栄養調査における血液検査指標 14 項目の総合誤差を計算した。総合誤差の許容範囲は、Bootstrap法により算出した最近 12 年間の中央値の 80%信頼限界の上限値未満に、非許容範囲はその 2 倍の値以上に設定した。許容範囲と非許容範囲の間は境界範囲と設定した。今後、総合誤差をこの 3 段階方式の判断基準を持つモニタリング方式に適用することによって、血液検査指標の連続性・比較可能性を判定し、調査成績の有効活用を図る。総合誤差の判断基準は 5 年毎に更新するのが望ましい。

本論文は、疫学関連の英文誌に投稿中である。

【文献】

- (1) Nakamura M, Sato S, Shimamoto T, Konishi M, and Yoshiike N: Establishment of long-term monitoring system for blood chemistry data by the National Health and Nutrition Survey in Japan. *J Atheroscler Thromb*, 2008; 15:244-249
- (2) Annual report on the external quality assessment of clinical laboratory by Japan Medical Association, 2010
- (3) Westgard JO, Carey RN, and Wold S: Criteria for judging precision and accuracy in method development and evaluation. *Clin Chem*, 1974; 20:825-833
- (4) Bachorik PS and Ross JW: National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of low-density lipoprotein cholesterol: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. *Clin Chem*, 1995; 41:1414-1420
- (5) NCCLS: Precision performance of clinical chemistry devices-second editions; Tentative