

may have decreased in Japan throughout the period surveyed in this study¹⁶). Improvements in blood pressure control during this period are a possible reason for this reduction¹⁶); however, the increase in HDL demonstrated in this study may be an additional factor causing this change. If there is a prolonged effect of HDL elevation in reducing CHD, further effects of this trend may become apparent in the near future. It is important to confirm whether this increasing trend is a reality in Japan, determine what caused this large change and identify the possible consequences for Japanese public health.

Acknowledgment

The authors are grateful to Dr. Kazumasa Yamagishi at the University of Tsukuba and Dr. Hiroyasu Iso at Osaka University for their helpful discussion. They also thank Dr. Kunihiro Nishimura at NCVC and Dr. Hidenori Arai at Kyoto University for kindly providing background information for the data analysis.

Funding Sources

MEXT-Supported Program for the Strategic Research Foundation at Private Universities (Japan), Grant-in-aid from MEXT Japan.

Conflict of Interest Disclosure

None.

References

- 1) Huxley RR, Barzi F, Lam TH, Czernichow S, Fang X, Welborn T, Shaw J, Ueshima H, Zimmet P, Jee SH, Patel JV, Caterson I, Perkovic V, Woodward M: Isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol are associated with an increased risk of coronary heart disease: an individual participant data meta-analysis of 23 studies in the Asia-Pacific region. *Circulation*, 2011; 124: 2056-2064
- 2) Katanoda K, Matsumura Y: National Nutrition Survey in Japan--its methodological transition and current findings. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2002; 48: 423-432
- 3) Katanoda K, Nitta H, Hayashi K, Matsumura Y: Is the national nutrition survey in Japan representative of the entire Japanese population? *Nutrition*, 2005; 21: 964-966
- 4) Yamamoto A, Nakamura H, Yasugi T, Mabuchi H, Kita T, Matsuzawa Y, Nakaya N, Saito S, Horibe H: Current state of and recent trends in serum lipid levels in the general Japanese population. Research Committee on Serum Lipid Level Survey 1990 in Japan. *J Atheroscler Thromb*, 1996; 2: 122-132
- 5) Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, Mabuchi H, Teramoto T, Sasaki J, Nakaya N, Itakura H, Ishikawa Y, Ouchi Y, Horibe H, Kita T: Serum lipid survey and its recent trend in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb*, 2005; 12: 98-106
- 6) Kadono A, Yamagishi K, Sankai T, Umesawa M, Cui R, Imano H, Ohira T, Kiyama M, Kitamura A, Wakabayashi Y, Nakamura M, Iso H: A 20-year trends in serum HDL-cholesterol in a community: The CIRCS Kyowa Study (abstract) [in Japanese] *J Epidemiol* 2013; 23 (suppl 1): 96
- 7) Miida T, Nishimura K, Okamura T, Hirayama S, Ohmura H, Yoshida H, Miyashita Y, Ai M, Tanaka A, Sumino H, Murakami M, Inoue I, Kayamori Y, Nakamura M, Nobori T, Miyazawa Y, Teramoto T, Yokoyama S: A multicenter study on the precision and accuracy of homogeneous assays for LDL-cholesterol: Comparison with a beta-quantification method using fresh serum obtained from non-diseased and diseased subjects. *Atherosclerosis*, 2012; 225: 208-215
- 8) Dati F, Tate J: Reference Materials for the Standardization of the Apolipoproteins A-I and B, and Lipoprotein(a). *eJ Int Fed Clin Chem*, 2002; 13: <http://www.ifcc.org/ifccfiles/docs/1303200103.pdf>
- 9) Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H, Irie T, Uekama K, Kayahara N, Miyachi K: Direct measurement of high-density lipoprotein cholesterol in serum with polyethylene glycol-modified enzymes and sulfated alpha-cyclodextrin. *Clin Chem*, 1995; 41: 717-723
- 10) Huang YC, Kao JT, Tsai KS: Evaluation of two homogeneous methods for measuring high-density lipoprotein cholesterol. *Clin Chem*, 1997; 43: 1048-1055
- 11) Sakai Y, Itakura K, Kanada T, Ebata N, Suga K, Aikawa H, Nakamura K, Sata T: Quantitation of apolipoprotein A-I in pooled human serum by single radial immunodiffusion and sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis. *Anal Biochem*, 1984; 137: 1-7
- 12) Carroll MD, Kit BK, Lacher DA, Shero ST, Mussolino ME: Trends in lipids and lipoproteins in US adults, 1988-2010. *JAMA*, 2012; 308: 1545-1554
- 13) Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, Cleeman JI, Gordon DJ, Wolz M, Grundy SM, Johnson CL: Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002. *JAMA*, 2005; 294: 1773-1781
- 14) Schaefer EJ: Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr*, 2002; 75: 191-212
- 15) Matsumura Y: Nutrition trends in Japan. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2001; 10 Suppl: S40-47
- 16) Ueshima H: Explanation for the Japanese paradox: prevention of increase in coronary heart disease and reduction in stroke. *J Atheroscler Thromb*, 2007; 14: 278-286

Supplementary Table 1. Number of case samples (n) for HDL-C in each study

Year	NHNS		SRL		Hiroshima		Niigata		BQ		NCUH		NCVCH		CIRCS	MHLWJ
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Ref. 6	Ref. 4 and 5
1984			983	983												
1985			1205	1071												
1986			1168	935												
1987			1242	980												
1988			848	882												
1989	2750	4167	4056	5393												
1990	3371	4745	6352	7215												
1991	3521	5033	8062	8512												
1992	2940	4303	10960	11274												
1993	2618	3917	10321	10632							23492	27772				
1994	2083	3279	11597	11180			181782	86779			24007	27857				
1995	1823	2975	7080	7980			178522	85308			22372	26210				
1996	2209	3431	5461	6006			181103	88378			9194	9169				
1997	2503	3797	5444	6999	1337	660	185679	88719			9142	7827				
1998	2691	4029	6401	9142	1360	598	176125	86221			7845	7446				
1999	2293	3591	7767	9449	1525	749	170871	82774			7813	7483				
2000	2316	3326	3584	3199	1444	653	168874	83892			7820	7671				
2001	2126	3357	2324	1802	1490	703	169774	82827			8514	8647				
2002	2124	3183	2708	2640	1473	681	162309	78926			8967	9153				
2003	2078	3151	2041	2375	1505	704	146517	72089			11874	13171				
2004	1220	1912	1629	1384	1577	751	145241	71123			9396	10154				
2005	1521	2273	1447	1280	1523	711	146498	69303			9952	10199	20833	13451		
2006	1703	2504	1184	941	1687	714	143343	69010			14187	14575	21264	14629		
2007	1602	2368	918	952	1560	777	144260	71409			17417	18000	13934	10447		
2008	1817	2630	1192	952	1368	547	150931	79452			19652	19806	32969	20856		
2009	1738	2558	905	727	1130	415	145893	79337			23289	23033	35307	20378		
2010			1097	824	1102	411	142370	78465	36	26	26149	26095	37175	20724		
2011			869	614			141558	79224			26749	26369	39423	22589		
2012											28980	27858	27696	16261		

Supplementary Table 2. Number of case samples (n) in the apoA-I study

Year	SRL apoA-I	
	Male	Female
1984	286	227
1985	512	525
1986	650	723
1987	983	1185
1988	1203	1339
1989	1568	1881
1990	2363	2890
1991	3226	3472
1992	3458	4005
1993	3130	3439
1994	3152	3519
1995	3563	3500
1996	3355	3402
1997	2562	2376
1998	2902	2904
1999	2625	2615
2000	2748	2618
2001	1994	2114
2002	2008	2021
2003	1554	1541
2004	1727	1589
2005	1932	1595
2006	1699	1514
2007	2103	1888
2008	2078	1681
2009	2411	1931
2010	2619	1870
2011	2772	1866

Supplementary Table 3. Assay systems, Reagents and CDC or other Standardization

Year	SRL							Niigata	NCUH
	HDL-C (CDC)			ApoA-I (International Standardization)				HDL-C (CDC)	HDL-C (CDC)
	Reagent	System	Standard	Correlation*	Reagent	System	Correlation	Reagent	Reagent
1984	W-MnCL	Techni-con AA			SRID				
1985					ApoA-I Auto Daiichi	Cobas	$y=0.96x+1.13,$ $r=0.974$		
1986	Heparin-Ca		Preiset Cholestrin	$y=0.96x+1.02,$ $r=0.992$					
1987		H705		$y=1.04x-1.37,$ $r=0.995$					
1988						H7150	$y=0.98x+1.0,$ $r=0.974$		
1989									
1990									
1991		H7150		$y=0.97x+2.06,$ $r=0.998$					
1992									
1993									
1994									
1995						H7170	$y=0.99x+2.5,$ $r=0.988$		
1996	HDL-C Auto Daiichi	H7170	HDL-C Auto CAL	$y=0.95x+4.9,$ $r=0.994$					
1997	Choles Test HDL		Choles Test HDL CAL	$y=0.99x-0.1,$ $r=0.992$	ApoA-I AutoN Daiichi		$y=0.82x-0.55,$ $r=0.998$	Choles Test HDL	
1998						BM12	$y=1.01x-0.554,$ $r=0.998$		
1999									
2000			Coles Test Calibrater	$y=1.01x-0.0,$ $r=0.992$					Choles Test N HDL
2001	Choles Test N HDL			$y=0.98x+1.18,$ $r=0.997$				Choles-Test N HDL	
2002									Determi-ner LHDL
2003									
2004									Denka EX-N
2005									
2006									
2007		BM8060		$y=1.003x+1.18,$ $r=0.998$					
2008						BM8040	$y=1.03x-3.87,$ $r=0.999$		
2009									
2010									
2011									
2012									

The NCVCH and CIRCS data are qualified by CDC standardization.

*Validation for changing assay systems/reagents.

特定保健指導の効果評価と対照設定の方法に関する研究

岡山 明¹⁾ 奥田奈賀子²⁾ 中村 幸志³⁾ 三浦 克之⁴⁾
 安村 誠司⁵⁾ 坂田 清美⁶⁾ 日高 秀樹⁷⁾ 岡村 智教⁸⁾
 西村 邦宏⁹⁾

抄 録

【目的】 特定健診結果を用いて特定保健指導の指導効果を明らかにするには、指導を行った群と比較可能な対照の設定が重要である。通常は特定保健指導に参加しなかった者を対照とするが生活習慣や意欲が異なっている可能性がある。そこで本研究では傾向性スコアを用いた対照群設定の意義を検討する。また傾向性スコアに基づいた対照を簡単な手順で設定できる方法を開発する。

【方法】 保険者の協力を得て収集した特定健診・特定保健指導結果データセットから平成20年度に積極的支援に階層化された対象者のうち翌年の特定健診結果がありかつ22の標準問診票について全て回答した者を抽出して分析対象とした(33,009名)。特定保健指導結果があり1回以上の支援記録がある者を支援あり(1,114名)とし、それ以外を支援なし(31,895名)と分類した。支援あり群と支援なし群で平成20年度の健診成績および翌年の検査成績との差を比較した。対照は全ての支援なし群を用いる方法、ロジスティック回帰分析による傾向性スコアで選定する方法、線形回帰分析により選定する方法の3つを用いた。

【結果】 支援なし群全体を対照群として比較すると、支援あり群は問診結果において、喫煙率、朝食を取らない習慣が有意に低く(すべて $P < 0.001$)、保健指導への意欲は有意に高かった($P < 0.001$)。翌年の検査成績では両群ともに腹囲・体重減少が観察されたが、支援あり群の方が有意に大きかった($P < 0.001$)。支援により翌年の最大、最小血圧、脂質、肝機能検査に有意な改善が見られた。傾向性スコアに基づき設定した対照群を用いると平成20年度の成績の差は少なくなった。翌年との差は腹囲、体重、最大血圧、およびHDLコレステロールで支援あり群で有意に改善したが支援なし群全体を対照とした場合より小さかった。

【結論】 特定保健指導の効果分析で非参加者全体を対照と設定するのは不適切であり、本論文で示した方法など特性の類似した対照を選択する必要があると考えられた。
 (総合健診, 2014; 41: 418-427.)

キーワード 特定健診、特定保健指導、効果評価、傾向性スコア

▶▶▶ はじめに

平成20年度から特定健診・保健指導制度が導入され、保健指導の効果評価を健診結果や医療費を用い

て行うことが求められている¹⁾。保健指導の効果を評価する研究では一般的に対照をあらかじめ設定して行う²⁾。特定保健指導制度では支援対象者は特定健診の結果に基づいて選定(階層化)するため、効果評価に階層化年度の健診結果を用いた場合「平均への回帰」を考慮する必要が生じるなど慎重な分析態度が求められる³⁾。また同じ階層に分類された者であっても、指導の参加者と非参加者の特性が同じである保証はない。

保健指導などの介入効果を適正に判定する手法として無作為割り付け(RCT)²⁾や施設割り付け⁴⁾が実施されてきたが、対照をあらかじめ設定することが困難な場合には同一の母集団から類似した特性を持つ対照を選定することで比較性を担保する方法が

〔論文受付日：2013年11月19日〕〔論文受理日：2014年3月11日〕

- 1) 結核予防会第一健康相談所
- 2) 国立健康・栄養研究所
- 3) 金沢医科大学公衆衛生学
- 4) 滋賀医科大学公衆衛生学
- 5) 福島県立医科大学公衆衛生学
- 6) 岩手医科大学衛生学公衆衛生学
- 7) 滋賀医科大学糖尿病腎臓神経内科
- 8) 慶應大学衛生学公衆衛生学
- 9) 国立循環器病研究センター

開発された⁵⁾。この方法では集団全体において参加の有無を目的変数、問診や臨床検査項目を説明変数としてロジスティック回帰分析を行い、その回帰係数に基づき対象者全てで参加確率を計算して、ある参加者の確率に近いものに高いスコア（傾向性スコア）を与え対照を選定する方法である。統計ソフトによってはこうした操作を自動的に行う方法もあるが、保健事業でこれを行うことは一般的ではない。

本研究では実際の特定健診・保健指導データを用いて特定保健指導参加者から得られた翌年度の健康診断結果の値の変化の評価結果が、対照の設定方法でどう変化するか検討する。まず単純に保健指導の有無で分類した場合の特定保健指導の効果を評価する。次にロジスティック回帰の結果に基づき保健指導参加の傾向性スコアから対照を設定するプログラムを作成し、このプログラムにより設定した対照を用いた場合の評価を行う。同様に線形回帰モデルを用いて回帰係数を計算し特性が類似した対照を設定した場合の評価を行う。さらにこれら2つの方法で設定した対象の特性を非参加者全体の場合と比較する。

▶▶▶ 対象と方法

保険者の協力によって得られた平成20年度の特定健診受診者で積極的支援に階層化された者（77,912名）のうち平成21年度にも受診した者39,553名を分析対象とした。このうち平成20年度の22の標準問診項目のいずれかが記入されていなかった6,544名を除外した。さらにデータマージによって結合した特定保健指導データを参照し保健指導の実施の有無を区分した。研究に使用した項目は22の標準問診票の回答状況、性別（男性を1、女性を2）、年齢及び特定健診で測定された血液検査項目とした。22の標準問診の回答は、特定健診のデータ標準形式¹⁾をそのまま用いた。

下記の方法により分析対象を、支援あり群と支援なし群に分類した。特定保健指導データがある者のうち、初回面接のみで終了したものは支援なし群とした。特定保健指導の実施回数が1回以上ある者、または実施ポイントが記載されていた者を支援あり群とした。特定保健指導データがない者は支援なしとした。最終的な分析対象者は支援あり群1,114名、支援なし群は31,895名となった。保健指導の参加の要因を検討するため保健指導参加の有無を目的変数

としたロジスティック回帰分析と線形回帰分析を行った。説明変数は、検査成績および22の標準問診の回答より、単変量解析の結果有意であった項目とした。

統計解析

統計解析およびデータ処理にはSPSS V21 (IBM)を用いた。傾向性スコアの計算とそれに基づく対照設定はSPSSのシンタックスを作成しておこなった(図1)。最初に支援あり群においてシリアル番号を変数CASENとして作成した。支援なし群の変数CASENは999999とした。プログラムに基づく割り付け結果は変数Pnumに支援あり群となった1ケースと選択された3例の対照にケースの変数CASENと同じ番号が記録されるようにした。次に支援あり群の1ケースの参加スコア、年齢、性別、施設IDを取得して年齢が±5歳以内、性別・施設が同じ条件で参加スコアの近い順に支援なし群を並べ、最もスコアの近いもの3例を対照に採用するプログラムとした。これを支援あり群の全てのケースで繰り返し支援あり群と対照のペア(1:3)を作成した。同一施設内で対照群が3例得られない場合は得られた例数をそのまま用いた。支援なし群全体を用いた解析とともに、これらのペアについて平成20年度と21年度の健診成績を比較した。カテゴリー変数についてはカイ2乗検定を、連続変数について初年度属性の平均値の比較にはt検定を、翌年の健診成績との差の平均値の比較にはpaired-t検定を用いた。

▶▶▶ 結果

表1は保健指導の対象となった者(支援あり群、1,114名)と保健指導の対象とならなかった者全体(支援なし群、31,895名)について平成20年度特定健診結果、および翌年の健診結果との差を比較した結果を示す。支援あり群の方が喫煙率が有意に低く($P<0.001$)、20歳から10kg以上体重が増加した人の率も高かった($P=0.001$)。就寝2時間前以内に食事をする率は有意に低く($P=0.041$)、朝食を週3回以上抜く率も有意に低かった($P<0.001$)。保健指導を希望する率は支援あり群で68.2%、支援なし群では54.0%と大きく異なっていた($P<0.001$)。検査成績では最大血圧(SBP)が支援あり群のほうがやや高い傾向がみられたが有意ではなかった($P=0.056$)。空腹時血糖、GPTは逆に有意に低かった($P<0.001$)。

図1

SPSS によるロジスティック回帰分析または線形回帰分析に基づく傾向性スコアにより支援あり 1 例に対して 3 例の対照を設定するシンタックス

```

*対照設定前にあらかじめ設定しておくべき変数
caseN:支援あり群内のシリアル番号、支援なし群では 999999 を入れる
serial: ファイル内の総ケースにおけるシリアル番号
group:施設番号 (実施施設ごとに番号を設定)
age:年齢 (歳)
*プログラムで生成される変数
cnum:作業用に用いる CASEN と同じ番号
Pscore: 計算された傾向性スコア
Pnum: ペアリングされた支援あり例と対照例に同じ特定の番号が設定される

*****
*線形回帰モデルを用いた傾向性スコアの計算を行う
*線形回帰モデルによる回帰係数を記録する。
*係数は定数、変数 1、変数 2・・・に対する係数
compute rg0=1.919.
compute rg1=0.0004.
compute rg2=0.009.
compute rg3=-0.007.
compute rg4=0.009.
compute rg5=-0.009.
compute rg6=0.019.
compute pscore =rg0+ rg1* (年齢) + rg2* (性別) + rg3* (喫煙の有無) + rg4*H20q9
(10kg 以上の増加) + rg5* (朝食を抜く) + rg6* (保健指導の意欲) .
*実際に使用するデータセットの変数名を設定する
*****
*ロジスティック回帰式を用いた傾向性スコアの計算を行う
compute rg0=1.755.
compute rg1=0.013.
compute rg2=-0.287.
compute rg3=0.219.
compute rg4=-.316.
compute rg5=-0.304.
compute rg6=-0.598.

compute pscore =rg0+ rg1* (年齢) + rg2* (性別) + rg3* (喫煙の有無) + rg4*H20q9
(10kg 以上の増加) + rg5* (朝食を抜く) + rg6* (保健指導の意欲) .
*実際に使用するデータセットの変数名を設定する
compute pscore =1/(1+exp(-pscore)).
*****
*対照設定のための前処理 (線形、ロジスティック回帰共用)
*対照設定の前に作業用変数を生成する
compute cnum=999999.
if(casen>0) cnum=casen.
compute pnum=0.
execute.

compute mscore=0.
compute msex =0.
compute mcasen=0.

```

```

compute mage =0.
compute object =0.
compute dscore =0.
compute mgroup=0.
execute.

*****
*対照設定の為のプログラム本体
*必要な例数だけコピーして作成する。
delete variable mcasen mscore msex mage object dscore mgroup.
sort cases by cnum.
compute object=999999.
if (cnum=1) object=1.
execute.
if (cnum=999999) object=%casenum.
execute.
sort cases by object.
execute.
if(cnum=1) mgroup=group.
leave mgroup.
if(cnum=1) mcasen=casen.
leave mcasen.
if(cnum=1) mscore=pscore.
leave mscore.
if(cnum=1) mage=age.
leave mage.
if(cnum=1) msex=sex.
leave msex.
execute.
If(object>0) dscore=abs(pscore - mscore) + trunc(abs(mage - age)/5)*100+
abs(msex-sex)*1000 + abs(mgroup-group)*10000.
if (object=999999) dscore=999999.
execute.
sort cases by dscore.
compute recno=%casenum.
if(recno<5 or cnum=1) and dscore<100) pnum=mcasen.
if(pnum>0) cnum=9999999.
if (casen=999999 and pnum<1) cnum=999999.
execute.
sort cases by cnum.
if (cnum>0 and cnum<999999 and pnum=0) cnum=%casenum.
if(pnum>0) cnum=9999999.
if (casen=999999 and pnum<1) cnum=999999.
execute.

*プログラム終わり
*****

```

翌年の検査成績との差では、支援あり群で腹囲、体重がそれぞれ 1.93cm、1.49kg 減少していたのに対し、支援なし群では 0.48cm、0.30kg の減少にとどまっていた。同様に支援あり群で最大血圧、最小血圧ともに有意に低下が大きかった。支援あり群のほうが HDL コレステロールは有意に上昇し、中性脂肪は有意に低下していた。GPT、γ-GT は支援あり群のほうが有意に低下していた。GOT も同様の傾向を示したが有意ではなかった。空腹時血糖の変化の差は有意でなく、HbA1c では両群で翌年上昇傾向であったものの、支援あり群の方が上昇幅は有意に小

さかった。以上から開始時特性においても翌年の検査結果との差においても支援あり群と支援なし群では有意に異なっていると考えられた。

表 2 には、支援あり群、支援なし群全体のデータを用いて参加の有無を目的変数とした単変量解析で有意であった項目と年齢性別を説明変数として行った多変量ロジスティック回帰分析の結果を示した。保健指導参加のオッズ比は年齢が高くなること、女性であること、現在喫煙習慣がないこと、20歳からの体重増加があること、保健指導の希望があると高く、朝食欠食がないことで高かった。多変量ロジス

表1 特定健診結果で積極的支援に階層化された者の基本特性と翌年の健診結果との差。特定保健指導の有無による比較。(平成20年, 21年特定健診結果)

	支援あり	支援なし	P 値
例数	1,114	31,895	
基本特性			
男性の率	90.7%	91.3%	0.444
年齢(歳)(標準偏差)	51.8 (6.4)	51.4 (6.4)	0.085
服薬治療(高血圧)あり	0.0%	0.0%	—
服薬治療(糖尿病)あり	0.0%	0.0%	—
服薬治療(脂質異常)あり	0.0%	0.0%	—
既往歴(脳血管)あり	0.7%	0.5%	0.322
既往歴(心血管)あり	1.6%	1.6%	0.936
既往歴(腎不全人工透析)あり	0.1%	0.2%	0.647
貧血あり	2.9%	2.3%	0.218
喫煙あり	56.1%	63.4%	<0.001
20歳からの10Kg以上の体重増加あり	79.3%	74.7%	0.001
週に30分以上の運動習慣あり	17.9%	16.5%	0.207
一時間以上の歩行又は身体活動あり	25.4%	24.5%	0.475
同年齢と比較して歩行速度が早い	42.5%	42.9%	0.825
この一年以内に3Kg以上の体重変化	30.1%	30.2%	0.927
人と比較して食べる速度が速い	37.4%	39.6%	0.195
就寝前二時間以内の食事あり	40.6%	43.7%	0.041
夕食後の間食あり	18.8%	17.4%	0.219
朝食を抜くことが週3回以上あり	24.1%	32.8%	<0.001
睡眠が十分とれている	67.0%	62.5%	0.003
保健指導の希望あり	68.2%	54.0%	<0.001
一日あたり飲酒量(合/日)	1.14 (0.99)	1.18 (1.00)	0.228
BMI(kg/m ²)	26.20 (2.61)	26.29 (2.83)	0.294
腹囲(cm)	91.80 (5.69)	92.03 (6.22)	0.224
SBP(mmHg)	134.17 (17.41)	133.15 (17.57)	0.056
DBP(mmHg)	83.39 (11.77)	83.46 (11.79)	0.847
HDLC(mg/dL)	52.15 (12.89)	51.78 (12.70)	0.328
LDLC(mg/dL)	136.31 (32.04)	136.16 (33.48)	0.886
TG(mg/dL)	195.27 (120.8)	191.71 (136.6)	0.390
GOT(IU/L)	25.95 (13.90)	26.79 (15.88)	0.080
GPT(IU/L)	32.17 (20.26)	34.92 (25.93)	p<0.001
γGT(IU/L)	67.28 (82.27)	69.77 (73.60)	0.268
FBS(mg/dL)	105.03 (23.52)	108.11 (26.99)	p<0.001
HbA1c(JDS, %)	5.45 (0.81)	5.47 (0.92)	0.655
翌年の健診結果との差			
腹囲(cm)	-1.93 (4.22)	-0.48 (4.32)	p<0.001
体重(kg)	-1.49 (3.04)	-0.30 (2.65)	p<0.001
BMI(kg/m ²)	-0.50 (1.08)	-0.09 (0.93)	p<0.001
SBP(mmHg)	-2.36 (14.65)	0.09 (14.70)	p<0.001
DBP(mmHg)	-1.40 (9.78)	-0.16 (9.95)	p<0.001
HDLC(mg/dL)	0.96 (6.91)	0.38 (6.93)	0.006
LDLC(mg/dL)	-1.46 (22.80)	-0.73 (22.77)	0.297
TG(mg/dL)	-22.48 (116.9)	-10.35 (124.4)	0.001
GOT(IU/L)	-1.20 (11.27)	-0.37 (14.26)	0.076
GPT(IU/L)	-3.92 (15.71)	-1.58 (24.10)	0.001
γGT(IU/L)	-5.10 (68.43)	-1.87 (40.38)	0.011
FBS(mg/dL)	-0.21 (21.92)	0.13 (19.55)	0.592
HbA1c(JDS, %)	0.004 (0.57)	0.068 (0.52)	0.005

平均値(標準偏差)。P値はカイ2乗検定またはt検定(翌年との差はpaired-t検定)による。

表2 特定保健指導（積極的支援）参加の有無を目的変数としたロジスティック回帰法による多変量解析結果（変数減少法）。多変量調整オッズ比、95%信頼区間、有意確率（P 値）。単変量解析で有意であった項目と年齢、性別を説明変数に採用した（平成20年特定健診結果より）

	Odds 比	95% 信頼区間	P 値
(定数)			<0.001
年齢（歳）	1.013	(1.003~1.025)	0.012
性別（男=1、女=2）	1.332	(1.035~1.816)	0.028
喫煙あり	.803	(0.699~0.922)	0.002
20歳からの10kg以上の体重増加あり	1.372	(1.161~1.620)	<0.001
朝食を抜くことが週3回以上ある	.738	(0.632~0.863)	<0.001
保健指導の希望あり	1.819	(1.578~2.097)	<0.001

表3 特定保健指導（積極的支援）参加の有無を目的変数とした線形回帰法による多変量解析結果（変数減少法）。回帰係数、95%信頼区間、有意確率（P 値）。単変量解析で有意であった項目と年齢、性別を説明変数に採用した（平成20年特定健診結果より）

	回帰係数	95% 信頼区間	P 値
定数	1.919	(1.896~ 1.943)	<0.001
年齢（歳）	0.0004	(0.000~ 0.001)	0.039
性別（男=1、女=2）	0.0087	(0.000~ 0.017)	0.051
喫煙あり	-0.0073	(-0.012~-0.003)	0.002
20歳からの10kg以上の体重増加あり	0.0095	(0.004~ 0.015)	<0.001
朝食を抜くことが週3回以上ある	-0.0094	(-0.014~-0.005)	<0.001
保健指導の希望あり	0.019	(0.014~ 0.023)	<0.001

ティック回帰分析による R 二乗値は0.021であった。

表3は同様に行った線形回帰分析の結果を示した。結果はロジスティック回帰分析とはほぼ同じ傾向を示した。保健指導への参加の要因は年齢が高くなること、女性であることなど有意な変数は同じであった。一方統計モデルの適合性を示す R 二乗値は0.005とロジスティック回帰より低い傾向がみられた。多変量ロジスティック解析、多変量線形回帰分析ともに検査結果で有意に関連するものはなかった。

表4はロジスティックモデルに基づく傾向性スコアを計算して、支援あり1例に対して同一施設から最大3例の対照（LG支援なし群）を選択したもののについて、支援の有無別に集計したものである。支援あり群1,114名に対してLG支援なし群3,008名が選択された。支援あり群では年齢がやや有意に高かった（ $P=0.037$ ）。喫煙者はLG支援なし群と比較して有意に少なかった。また朝食を抜く習慣および保健指導に対する希望は支援ありとLG支援なし群に差がある傾向が見られたが有意ではなかった。検査成績ではGPT、空腹時血糖、およびHbA1cが支援あり群で有意に低かったが、それ以外では有意な差は見られなかった。翌年の検査結果との差では、

腹囲、体重は両群で減少したが、支援あり群の方が差は有意に大きかった。最大血圧の低下は支援あり群の方が有意に大きかったが最小血圧では有意な差は見られなかった。HDLコレステロールの上昇も支援あり群で有意に大きかった。表1で観察された中性脂肪やHbA1cの変化量の有意差は、LG支援なし群との比較では有意ではなくなった。

表5では同様に線形回帰分析を用いて検討した結果を示す。支援あり1例に対して同一施設から最大3例の対照（LN支援なし群）を選択した。支援あり群1,114名に対し支援なし群は2,992名選択された。支援あり群で年齢が有意に高かったことを除くと22の標準問診で群間に有意な差は見られなかった。検査成績ではGOT、GPTと空腹時血糖、HbA1c以外では有意差はなかった。翌年との差では支援あり群とLN支援なし群で腹囲および体重、最大血圧、最小血圧およびHDLコレステロールで有意差が見られたが、群間の差は、支援なし群全体と比較した表1より縮小していた。その他の結果では有意な差は見られなかった。

表 4 特定保健指導（積極的支援）参加者（支援あり群）とロジスティック回帰分析により得た傾向性スコアを用いて選択した比較対照（LG 支援なし群）の基本特性と翌年の健診結果との差（平成20年、21年特定健診結果）

	支援あり	LG 支援なし	P 値
例数	1,114	3,008	
基本特性			
男性	90.7%	92.5%	0.061
年齢、歳（標準偏差）	51.8 (6.4)	51.3 (6.2)	0.037
服薬治療（高血圧）あり	0.0%	0.0%	—
服薬治療（糖尿病）あり	0.0%	0.0%	—
服薬治療（脂質異常）あり	0.0%	0.0%	—
既往歴（脳血管）あり	0.7%	0.5%	0.428
既往歴（心血管）あり	1.6%	2.2%	0.307
既往歴（腎不全人工透析）あり	0.1%	0.2%	0.564
貧血あり	2.9%	2.4%	0.353
喫煙あり	56.1%	59.6%	0.041
20歳からの10Kg以上の体重増加あり	79.3%	78.2%	0.471
週に30分以上の運動習慣あり	17.9%	17.3%	0.627
一時間以上の歩行又は身体活動あり	25.4%	24.0%	0.351
同年齢と比較して歩行速度が早い	42.5%	43.3%	0.663
この一年以内に3Kg以上の体重変化	30.1%	30.2%	0.941
人と比較して食べる速度が速い	37.4%	38.6%	0.526
就寝前二時間以内の食事あり	40.6%	40.9%	0.869
夕食後の間食あり	18.8%	19.8%	0.483
朝食を抜くことが週3回以上ある	24.1%	26.9%	0.071
睡眠が十分とれている	67.0%	64.9%	0.222
保健指導の希望あり	68.2%	65.3%	0.081
一日あたり飲酒量（合/日）	1.14 (0.99)	1.16 (0.98)	0.559
BMI (kg/m ²)	26.20 (2.61)	26.16 (2.70)	0.661
腹囲 (cm)	91.80 (5.69)	91.86 (6.03)	0.744
SBP (mmHg)	134.17 (17.41)	134.25 (18.03)	0.907
DBP (mmHg)	83.39 (11.77)	83.51 (12.25)	0.768
HDLC (mg/dL)	52.15 (12.89)	51.45 (12.12)	0.104
LDLC (mg/dL)	136.31 (32.04)	136.34 (33.75)	0.980
TG (mg/dL)	195.27 (120.76)	197.15 (148.29)	0.705
GOT (IU/L)	25.95 (13.90)	26.83 (13.91)	0.072
GPT (IU/L)	32.17 (20.26)	34.16 (21.41)	0.007
γGT (IU/L)	67.28 (82.27)	69.57 (81.15)	0.422
FBS (mg/dL)	105.03 (23.52)	107.56 (28.79)	0.014
HbA1c (JDS, %)	5.45 (0.81)	5.56 (1.04)	0.020
翌年の健診結果との差			
腹囲 (cm)	-1.93 (4.22)	-0.48 (4.79)	<0.001
体重 (Kg)	-1.49 (3.04)	-0.31 (2.56)	<0.001
BMI (kg/m ²)	-0.50 (1.08)	-0.09 (0.89)	<0.001
SBP (mmHg)	-2.36 (14.65)	-1.20 (14.82)	0.025
DBP (mmHg)	-1.40 (9.78)	-0.77 (10.11)	0.070
HDLC (mg/dL)	0.96 (6.91)	0.32 (7.04)	0.009
LDLC (mg/dL)	-1.46 (22.80)	-0.55 (22.44)	0.255
TG (mg/dL)	-22.48 (116.89)	-16.35 (132.73)	0.174
GOT (IU/L)	-1.20 (11.27)	-0.57 (11.09)	0.137
GPT (IU/L)	-3.92 (15.71)	-2.10 (37.06)	0.111
γGT (IU/L)	-5.10 (68.43)	-2.74 (46.34)	0.206
FBS (mg/dL)	-0.21 (21.92)	0.99 (21.70)	0.142
HbA1c (JDS, %)	0.00 (0.57)	0.03 (0.60)	0.357

平均値（標準偏差）。P 値はカイ 2 乗検定または t 検定（翌年との差は paired-t 検定）による。

表5 特定保健指導（積極的支援）参加者（支援あり群）と線形回帰分析により得た傾向性スコアを用いて選択した比較対照（LN 支援なし群）の基本特性と翌年の健診結果との差（平成20年、21年特定健診結果）

	支援あり	LN 支援なし	P 値
例数	1,114	2,992	
基本特性			
男性の率	90.7%	92.5%	0.052
年齢	51.8 (6.4)	51.3 (6.3)	0.031
服薬治療（高血圧）あり	0.0%	0.0%	—
服薬治療（糖尿病）あり	0.0%	0.0%	—
服薬治療（脂質異常）あり	0.0%	0.0%	—
既往歴（脳血管）あり	0.7%	0.6%	0.729
既往歴（心血管）あり	1.6%	1.8%	0.694
既往歴（腎不全人工透析）あり	0.1%	0.3%	0.350
貧血あり	2.9%	2.6%	0.598
喫煙あり	56.1%	58.5%	0.175
20歳からの 10Kg 以上の体重増加あり	79.3%	78.4%	0.552
週に30分以上の運動習慣あり	17.9%	18.6%	0.617
一時間以上の歩行又は身体活動あり	25.4%	25.5%	0.949
同年齢と比較して歩行速度が早い	42.5%	44.2%	0.344
この一年以内に 3Kg 以上の体重変化	30.1%	29.6%	0.742
人と比較して食べる速度が速い	37.4%	39.3%	0.317
就寝前二時間以内の食事あり	40.6%	41.3%	0.698
夕食後の間食あり	18.8%	20.9%	0.138
朝食を抜くことが週三回以上あり	24.1%	22.2%	0.176
睡眠が十分とれている	67.0%	64.4%	0.132
保健指導の希望あり	68.2%	66.8%	0.381
一日あたり飲酒量（合/日）	1.14 (0.99)	1.18 (1.00)	0.195
BMI (kg/m ²)	26.20 (2.61)	26.17 (2.74)	0.746
腹囲 (cm)	91.80 (5.69)	91.87 (6.04)	0.735
SBP (mmHg)	134.17 (17.41)	134.61 (18.12)	0.490
DBP (mmHg)	83.39 (11.77)	83.60 (12.27)	0.608
HDLC (mg/dL)	52.15 (12.89)	51.55 (12.12)	0.162
LDLC (mg/dL)	136.31 (32.04)	135.35 (33.13)	0.408
TG (mg/dL)	195.27 (120.76)	195.24 (136.46)	0.995
GOT (IU/L)	25.95 (13.90)	26.92 (14.01)	0.049
GPT (IU/L)	32.17 (20.26)	34.24 (23.14)	0.008
γGT (IU/L)	67.28 (82.27)	70.73 (81.44)	0.229
FBS (mg/dL)	105.03 (23.52)	107.72 (28.17)	0.008
HbA1c (JDS, %)	5.45 (0.81)	5.59 (1.08)	0.006
翌年の健診結果との差			
腹囲 (cm)	-1.93 (4.22)	-0.54 (5.05)	P<0.001
体重 (Kg)	-1.49 (3.04)	-0.39 (2.62)	P<0.001
BMI (kg/m ²)	-0.50 (1.08)	-0.12 (0.92)	P<0.001
SBP (mmHg)	-2.36 (14.65)	-0.94 (14.77)	0.006
DBP (mmHg)	-1.40 (9.78)	-0.67 (10.11)	0.036
HDLC (mg/dL)	0.96 (6.91)	0.39 (6.76)	0.015
LDLC (mg/dL)	-1.46 (22.80)	-0.43 (22.22)	0.192
TG (mg/dL)	-22.48 (116.89)	-17.93 (124.47)	0.290
GOT (IU/L)	-1.20 (11.27)	-0.65 (12.10)	0.221
GPT (IU/L)	-3.92 (15.71)	-2.84 (19.78)	0.101
γGT (IU/L)	-5.10 (68.43)	-4.01 (47.49)	0.563
FBS (mg/dL)	-0.21 (21.92)	0.89 (21.72)	0.178
HbA1c (JDS, %)	0.004 (0.57)	0.019 (0.63)	0.620

平均値（標準偏差）。P 値はカイ 2 乗検定または t 検定（翌年との差は paired-t 検定）による。

▶▶▶ 考 察

特定保健指導制度では効果を評価することが求められているが、制度上の制約から単純な比較では効果を十分比較できないことが明らかになっている。そのため同一階層化となった対象者との比較など様々な手法が考案されているが、比較対照の特性が参加群と同一であるかどうかは明らかではない。

一方臨床疫学分野では、参加者と非参加者に同一の間診や検査を実施し参加する要因を分析した上で参加要因がよく似た非参加者を対照群として分析する方法 (Propensity analysis) が開発され、広く利用されるようになった⁵⁾。しかし保健事業の現場でこれらの統計手順を実施して効果を検証することは容易ではない。そこで比較対照とする非参加者データ選択の手順を容易に行えるよう自動化した SPSS のシンタックス (プログラム) を作成し、通常非参加者全体を対照とした場合に加えて、ロジスティック回帰および線形回帰分析を用いて保健指導への参加要因が類似している非参加者を個別に選定した効果評価を行った。

分析の結果から単純に非参加者全体を対照とした場合でも腹囲や体重の改善評価には大きな影響はないことが明らかになった (図 2)。しかし最大血圧や GPT の評価においては、非参加者全体を比較対象とすると改善効果が多めに見積もられる可能性が

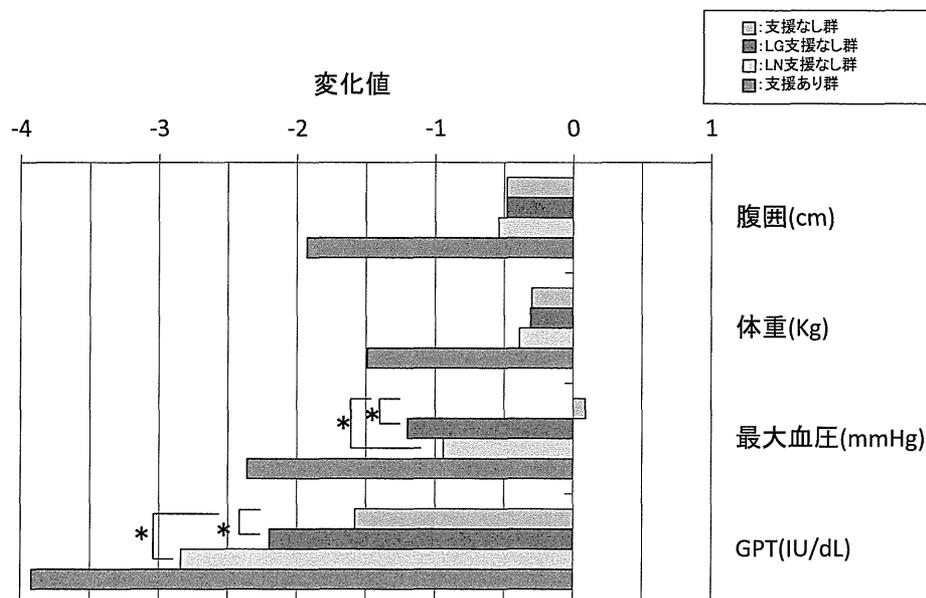
示された。傾向性スコアの計算に用いた 2 つの方法のうちロジスティック回帰の方が R 二乗値が高く妥当性が高い可能性があるが、ロジスティック回帰と線形回帰から得られた対照の特性はよく類似しており、どちらを用いても大きな差はないと考えられた。

特定保健指導の効果分析では、支援対象を抽出するために用いた特定健診での検査結果を再度ベースライン値として用いる評価方法を使用する。そのため評価の際に平均への回帰を除く必要があり、対照を設定した評価が必須となる。これを適切に評価するためには、支援を行った対象者と特性の類似した比較対照を抽出する方法で評価することが望ましいことが確認された。

本研究では平成 20 年と平成 21 年両年度を受診し、平成 20 年健診で積極的支援該当と階層化された実際の例を用いて積極的支援の保健指導効果がどの程度あるかを検討することが出来た。その結果ロジスティック回帰による LG 支援なし群との比較が可能となり、腹囲と体重の実質的な減少度はそれぞれ 1.39cm と 1.11kg と考えられた。これに対応して最大血圧は 1.42mmHg、GPT 1.08U/dL 対照より多く低下していた。

傾向性スコアに基づくマッチングを行うには複雑なデータ操作が必要であるため、研究当初はデータベースソフトを用いた処理を想定して準備を進めた。しかし特定健診の間診の回答状況を見ると欠損値が

図 2 平成 21 年度健診結果と平成 20 年度健診結果との差



特定保健指導参加者を支援あり群、非参加者全部対照としたものを支援なし群、ロジスティック回帰分析による対照を LG 支援なし群、線形回帰分析による対照を LN 支援なし群とした。*: 支援なし群 vs. LG 支援なし群、支援なし群 vs. LN 支援なし群の比較で有意差あり (p<0.01)

多く、データベースでも欠損値を考慮した操作が必要であること、また統計ソフトに格納したデータをいったんデータベースに格納して再度統計ソフトに戻す際には変数の型が意図せず変更されてしまう可能性も考えられた。そこで広く使用されている統計ソフトである SPSS のシンタックスを用いて SPSS 内部で全ての操作を行うことを試みた。

SPSS はケース毎の変数間での操作を前提としており、一部のケースの変数情報を抽出して他のケースの係数を計算するなどの操作を行うことは一般的ではない。しかし条件に当てはまる最初のケースの値を保持して、他の全てのケースにも適用できる LEAVE コマンドを活用すれば、支援あり群の個々のケースの値と他のケースの値との差を計算することが出来た。更に SORT コマンドを用いるとケースの抽出と該当する対照候補の抽出および選択が可能となることが明らかとなった。最終的に自動的に SPSS 内で複数ケースに対して条件に合致するペアを作成することが出来ることを明らかにした。また一旦設定した対照例を次のケースでは選択から除外するなどの処理も自動で行えることを確認した。

この仕組みに更にループ構造を持たせ一括処理する試みを行ったが、SPSS のループ内では SORT コマンドが動作しないことが明らかになった。最終的には作成したプログラムを支援あり群のケース分羅列することで、対照を自動的に設定するシステムを構築することが出来た。

本研究を通じ、我々は回帰係数をそのまま記入すれば、対照となるケースを選択できるプログラムを開発した。これを用いれば統計ソフト SPSS だけで傾向性スコアを考慮した対照を選択することができるので、保健事業評価の際の有力なツールになると考えられる。

▶▶▶ 謝 辞

本研究は日本総合健診医学会平成23年度学術研究助成の補助を受けた「健診結果を用いた特定保健指導実施効果の評価システム開発に関する研究」(岡山 明)の一環として実施した。データセットは平成20~22年政策科学総合研究事業「医療保険者による特定健診・特定保健指導が医療費に及ぼす影響に関する研究」(平成20-政策-一般-014: 研究主任者 岡山 明)、23~25年政策科学総合研究事業(政策科学推進研究事業)「特定保健指導の階層化基準外の者の保健指導の有効性に関する研究」(平成23-政策-一般-003研究主任者: 岡山 明)で収集管理したものの一部を用いた。

著者の COI (conflict of interest) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし

▶▶▶ 参考文献

- 1) 厚生労働省: 特定健康診査等実施計画作成の手引き, 第2版, 2013. (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/shakaihoshou/iryouseido01/pdf/info03g-1.pdf>)
- 2) Okayama A: Effect of lifestyle modification programs for hypercholesterolemia, a review. *Jpn J Cardio Prev* 2005; 40: 212-18.
- 3) Linden A: Assessing regression to the mean effects in health care initiatives. *BMC Med Res Methodol* 2013; 13(1): 119.
- 4) 岡山 明, 高橋ヤエ, 西 信雄, 坂田清美: 岩手県矢巾町における国保個別健康支援プログラムの医療経済評価に関する研究. *日本医事新報* 2005; 4248: 22-8.
- 5) Hozawa A, Kuriyama S, Watanabe I, Kakizaki M, Ohmori-Matsuda K, Sone T, et al: Participation in health check-ups and mortality using propensity score matched cohort analyses. *Prev Med* 2010; 51(5): 397-402.



ABSTRACT

Method for Evaluating Health Promotion Programs Using Propensity Score

Akira Okayama¹⁾, Nagako Okuda²⁾, Koshi Nakamura³⁾, Katsuyuki Miura⁴⁾,
Seiji Yasumura⁵⁾, Kiyomi Sakata⁶⁾, Hideki Hidaka⁷⁾, Tomonori Okamura⁸⁾,
Kunihiro Nishimura⁹⁾

1) *The first Institute for Health promotion and practice, JATA*

2) *National Institute of Health and Nutrition*

3) *Department of Public Health, Kanazawa Medical University*

4) *Department of Public Health, Shiga University of Medical Sciences*

5) *Department of Public Health, Fukushima Medical University*

6) *Department of Public Health and Hygiene, Iwate Medical University*

7) *Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical Sciences*

8) *Department of Public Health and Hygiene, Keio University Medical School*

9) *National Cardiovascular Research Center*

Evaluating the performance of a health promotion program to lower the risk of cardiovascular disease requires comparison with a suitably selected reference. Typically, the reference includes easily accessible participants who declined or were not enrolled in the intervention program. Unfortunately, the selected reference often fails to be comparable for many of the risk factor attributes that might determine the success or failure of the intervention. In response, we developed a propensity score that results in a reference sample with features that are similar to those enrolled in the health promotion program.

Participants who received repeat physical examinations in Japan from 2008 to 2009 were identified as candidates for enrollment in an intensive health promotion program to lower the risk of cardiovascular disease (N = 33,009). Those who attended at least one session of the health promotion program were selected as the intervention group (N = 1,114). The remainder were selected as reference group I (N = 31,895). Among the latter, those with a high propensity for enrollment into the intervention group based on a logistic regression model were selected as reference group II (N = 3,008). A group III reference was similarly defined based on a linear regression propensity score (N = 2,992). Characteristics of the intervention and reference groups were compared.

In the intervention group, subjects were younger and less likely to smoke cigarettes or eat breakfast than reference group I (P<0.001). Declines in body weight, waist circumference, and blood pressure between the repeated examinations from 2008 to 2009 were significantly greater in the intervention versus reference group I. Other than age, differences between the intervention and reference groups II and III failed to persist.

In conclusion, identifying a reference group based on a propensity score results in a group of individuals with characteristics similar to those enrolled in a health promotion program. Comparison of the reference and intervention groups could result in improved assessments of the performance of health promotion programs.

(HEP. 2014;41:418-427.)

KEY WORDS

health promotion program, propensity score, SPSS, evaluation

Original Article

The Relationship between Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Ligands Containing Apolipoprotein B and the Cardio-Ankle Vascular Index in Healthy Community Inhabitants: The KOBE Study

Daisuke Sugiyama^{1,2}, Aya Higashiyama^{2,3,4}, Ichiro Wakabayashi³, Yoshimi Kubota^{2,3}, Yoshiko Adachi³, Akiko Hayashibe³, Kuniko Kawamura², Kazuyo Kuwabara¹, Kunihiro Nishimura^{2,4}, Aya Kadota^{2,5}, Yoko Nishida², Takumi Hirata², Hironori Imano^{2,6}, Naomi Miyamatsu^{2,7}, Yoshihiro Miyamoto^{2,4}, Tatsuya Sawamura⁸ and Tomonori Okamura^{1,2}

¹Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan

²Foundation for Biomedical Research and Innovation, Kobe, Japan

³Department of Environmental and Preventive Medicine, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan

⁴Department of Preventive Medicine and Epidemiologic Informatics, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan

⁵Center for Epidemiologic Research in Asia/Department of Public Health, Shiga University of Medical Science, Shiga, Japan

⁶Department of Social and Environmental Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan

⁷Department of Clinical Nursing, Shiga University of Medical Science, Shiga, Japan

⁸Department of Vascular Physiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan

Aims: Lectin-like oxidized low-density lipoprotein (LDL) receptor-1 ligands containing apolipoprotein B (LAB) and lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) are known as LOX-1-related modified LDL indicators. These indicators play an important role in the early phase atherosclerosis, but the relationship between these indicators and subclinical atherosclerosis, as represented by the cardio-ankle vascular index (CAVI), has not been assessed. We herein investigated the association of LOX-1-related modified LDL indicators and the CAVI in healthy, Japanese urban community inhabitants who were considered to be at low risk for cardiovascular disease (CVD).

Methods: The participants were 515 healthy Japanese (310 men and 205 women) without a history of CVD, cancer or the use of medication for hypertension, diabetes or dyslipidaemia. To estimate the association between LOX-1-related modified LDL indicators (LAB, soluble form of LOX-1 (sLOX-1)) and the CAVI, we performed multivariable linear regression analyses with possible confounders such as the serum LDL cholesterol level.

Results: The plasma LAB showed a positive association with the CAVI in men (standardized coefficient: 0.11, $p=0.04$). This relationship was not observed in women. On the other hand, no clear association was observed between the CAVI and the plasma sLOX-1 level in either sex.

Conclusions: The plasma LAB levels may represent a useful marker for detecting potential atherosclerosis in healthy individuals considered to be at low risk for atherosclerosis and CVD. Further studies are needed to confirm the present findings.

J Atheroscler Thromb, 2015; 22: 499-508.

Key words: Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1 ligand containing ApoB, Cardio-ankle vascular index, Community-based study

Introduction

Endothelial dysfunction is currently considered to be an early phase in the development of atherosclerosis;

the oxidative modification of low-density lipoprotein (LDL) is considered to play a key role in endothelial dysfunction¹⁾. Lectin-like oxidative LDL receptor-1 (LOX-1) is the receptor for oxidative and/

or modified LDL in endothelial cells²), and both LOX-1 and its ligands containing apolipoprotein B (LAB) are involved in endothelial dysfunction^{3, 4}. Because a specific ELISA assay for LAB using a monoclonal anti-ApoB antibody can recognize ApoB-48 and ApoB-100, as well as recombinant LOX-1⁵), this assay can measure the biological activity of ApoB-containing lipoprotein based on its binding to LOX-1. This parameter reflects the atherogenicity of whole modified LDL better than one specific antigenic determinant of oxidized LDL^{6, 7}). Therefore, this ELISA assay is thought to be suitable for evaluating the biologic activity of atherogenic lipoproteins. In fact, recent studies have shown that the soluble form of LOX-1 (sLOX-1) and LAB both are possible biomarkers of not only the risk of cardiovascular disease (CVD), but also subclinical atherosclerotic disease⁸⁻¹¹).

On the other hand, since pathological studies have shown that atherosclerosis of the aorta preceded effects in other organs^{12, 13}), the cardio-ankle vascular index (CAVI) is considered to be a useful screening tool for subclinical atherosclerosis^{14, 15}). The CAVI is also a novel arterial stiffness parameter^{16, 17}) that is associated with CVD¹⁸⁻²⁰). In a recent clinical report, the serum LAB was associated with an increased intima-media thickness (IMT) in Caucasian men in the US, but not in Japanese men¹¹). Since the absolute risk for CVD in Japanese men is lower than that in men in the US²¹), a more sensitive measurement, such as the CAVI, may be more suitable for detecting potential atherosclerosis in Japanese people.

Accordingly, we conducted this cross-sectional study to investigate the association between LOX-1-related modified LDL indicators (LAB, sLOX-1) and the CAVI in Japanese urban community inhabitants considered to be healthy and at lower risk for CVD than the general population.

Methods

Study Participants

This study is based on data from the baseline survey of the Kobe Orthopedic and Biomedical Epidemiological study (the KOBE study). The KOBE study is a population-based cohort study; one of its endpoints is the incidence of lifestyle-related diseases

such as hypertension, diabetes mellitus and dyslipidaemia. All study participants were volunteers, who resided in Kobe City (one of the major cities in the Kansai area, which is the second largest urban area in Japan). The subjects ranged in age from 40-74 years old. The KOBE participants had to meet the following criteria: 1) no current medication use for hypertension, diabetes mellitus or dyslipidaemia; and 2) no history of CVD or cancer. The details of the KOBE study were reported elsewhere²²). Informed consent was obtained from each participant in writing. As part of the baseline survey of this cohort study, the CAVI was assessed in 549 individuals from July 2010 to December 2011. Of these, 17 participants were excluded; 16 had incomplete data and one had a high triglyceride level (≥ 400 mg/dL). Seventeen additional participants were excluded because they had a history of using medication for hypertension, diabetes mellitus or dyslipidaemia after the recruiting process. The remaining 515 individuals (310 men and 205 women) were included in this study. The present study was approved by the Ethics Committee at the Institute of Biomedical Research and Innovation.

Data Collection and Standardization

The study participants were asked to respond to questionnaires about lifestyle-related factors, such as the use of medications, smoking (current smoker or not) and alcohol consumption (current drinker or not). The body mass index (BMI) was calculated as the weight (kg) divided by the height squared (m^2). After a five minute rest period, the blood pressure was measured twice in each participant using an automatic sphygmomanometer (BP-103i II; Nihon Colin, Tokyo, Japan), and the mean value for each participant was recorded.

Blood samples were obtained from all participants after they had fasted for at least 10 h, and blood samples were tested in the commissioned clinical laboratory centre (SRL Inc., Tokyo, Japan). The haemoglobin A1c (HbA1c) level was measured by the latex coagulating method. Enzymatic methods were used to measure the serum total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and triglyceride levels. The LDL cholesterol (LDL-C) level was calculated by Friedewald's formula. The serum high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP, mg/L) level was measured by a BN II nephelometer (Dade Behring, Deerfield, IL, USA).

The plasma LAB levels were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)⁵). The intra- and inter-assay coefficients of variance (CV) for LAB were 2.2% and 13.1%, respectively ($n=26$). The

Address for correspondence: Daisuke Sugiyama, Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, Keio University 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

E-mail: dsugiyama@z8.keio.jp

Received: June 9, 2014

Accepted for publication: September 28, 2014

Table 1. The characteristics of the study participants

	Men	Women
Number of participants	310	205
Age (years)	61 ± 9	63 ± 8
BMI (kg/m ²)	23 ± 3	21 ± 2
SBP (mmHg)	123 ± 17	117 ± 18
DBP (mmHg)	78 ± 10	71 ± 10
HbA1c (%)	5.2 ± 0.5	5.2 ± 0.3
TC (mg/dL)	204 ± 28	226 ± 32
HDL-C (mg/dL)	61 ± 14	72 ± 15
TG (mg/dL)	88 (63, 120)	74 (56, 96)
LDL-C (mg/dL)	122 ± 27	137 ± 29
HR (beat/min)	58 ± 9	61 ± 8
Current smoker (%)	10	1.5
Current drinker (%)	76.8	33.2
hs-CRP (mg/L)	0.29 (0.14, 0.54)	0.24 (0.10, 0.55)
LAB (μg/L)	22700 (18090, 30470)	24660 (18090, 32240)
sLOX-1 (ng/L)	113 (93, 141)	116 (100, 140)
CAVI	8.0 ± 0.9	7.9 ± 0.9

BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, TC: total cholesterol, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, TG: triglyceride, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, HR: heart rate, hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein, LAB: lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) ligand containing apolipoprotein B, sLOX-1: soluble form of LOX-1, CAVI: cardio-ankle vascular index

The values were expressed as the means ± standard deviation (SD) or medians (interquartile ranges) for continuous variables, and as percentages for categorical variables.

plasma sLOX-1 levels were measured by a sandwich ELISA using two types of monoclonal antibodies against the extracellular domain of LOX-1¹⁰. The blood collection tubes for LAB and sLOX-1 were identical to those used for blood glucose; the tubes contained sodium fluoride, heparin sodium and ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA-2Na). The intra- and inter-assay CVs for sLOX-1 were 2.4% and 7.8%, respectively ($n = 26$).

The CAVI was measured using a VaSera CAVI instrument (Fukuda Denshi Co. Ltd., Tokyo, Japan). After a five minute rest, the CAVI was assessed, and the heart rate was measured simultaneously. The CAVI was calculated using the formula below:

$$\text{CAVI} = a \{ (2\rho / \Delta P) \times \ln (P_s / P_d) \text{PWV}^2 \} + b$$

where P_s is the systolic blood pressure, P_d is the diastolic blood pressure, PWV is the pulse wave velocity, ΔP is $P_s - P_d$, ρ is the blood density and a and b are constants. The VaSera is equipped with both measurement and calculation systems, which allowed for automatic calculation of the CAVI.

Statistical Analysis

Sex-specific analyses were performed. The basic

characteristics were expressed as the means ± standard deviation (SD) or medians (and interquartile ranges) for continuous variables, and as percentages for categorical variables. The correlation between the LAB and sLOX-1 (both log-transformed) was estimated by Pearson's product-moment correlation in each sex. The sex-specific CAVI was also compared by tertiles of the LAB or sLOX-1 using an analysis of covariance after adjusting for age, BMI, systolic blood pressure, heart rate, HbA1c, current smoking status and current alcohol consumption (drinker or not).

Univariable linear regression analyses were performed to determine the relationships between the CAVI and the variables used in multivariable models (LAB, sLOX-1, age, BMI, systolic blood pressure, heart rate, HbA1c, current smoker or not, current alcohol drinker or not, LDL-C, hs-CRP and HDL-C). The LAB, sLOX-1 and hs-CRP were log-transformed in all of the regression analyses. Multiple adjustments were also performed with linear regression models to estimate the association between LAB and sLOX-1 and the CAVI.

Model 1 included the age, BMI, systolic blood pressure, heart rate, HbA1c, current smoking status and current alcohol consumption. Model 2 included

Table 2. The results of the univariable linear regression analyses for the relationship between the CAVI and the variables used in the multivariable models

	Men			Women		
	Coefficient	95%CI	<i>p</i> value	Coefficient	95%CI	<i>p</i> value
Ln LAB	0.525	0.260 to 0.790	<0.001	0.112	-0.159 to 0.383	0.415
Ln sLOX-1	0.212	-0.070 to 0.493	0.140	-0.133	-0.397 to 0.131	0.322
Age	0.061	0.052 to 0.071	<0.001	0.067	0.054 to 0.079	<0.001
BMI	-0.023	-0.062 to 0.017	0.258	-0.048	-0.098 to 0.001	0.056
SBP	0.015	0.009 to 0.021	<0.001	0.017	0.010 to 0.024	<0.001
HR	0.014	0.003 to 0.026	0.017	0.017	0.002 to 0.032	0.024
HbA1c	0.420	0.228 to 0.612	<0.001	0.556	0.182 to 0.930	0.004
Current smoker	0.235	-0.586 to 0.115	0.188	-0.845	-1.861 to 0.171	0.103
Current drinker	-0.170	-0.419 to 0.079	0.180	-0.114	-0.375 to 0.146	0.388
LDL-C	0.001	-0.003 to 0.005	0.616	0.003	-0.002 to 0.007	0.209
Ln hs-CRP	0.186	0.090 to 0.281	<0.001	0.168	0.072 to 0.263	0.001
HDL-C	-0.008	-0.015 to 0.000	0.037	-0.009	-0.017 to -0.001	0.026

CAVI: cardio-ankle vascular index, 95%CI; 95% confidence interval, LAB; lectin-like oxidized LDL receptor 1 (LOX-1) ligand containing apolipoprotein B, sLOX-1; soluble form of LOX-1, BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, HR: heart rate, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein, HDL-C; high density lipoprotein cholesterol

the variables in Model 1, plus the serum LDL-C levels. In Model 3, the hs-CRP was added to the variables in Model 2. Model 4 included all of the variables in Model 3, as well as the HDL-C. The adjusted coefficient of determination (adjusted R-squared) was also calculated for each model.

To evaluate the collinearity between variables, especially the LDL-C and LAB or sLOX-1 in regression models, we estimated the variance inflation factor (VIF) in each Model. If the estimated VIF for one variable is over 10, there is strong possibility of the existence of collinearity²³. All statistical analyses were performed using the R version 3.0.1 software program (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). The significance level was set at $p < 0.05$, and all statistical tests were two-tailed.

Results

Table 1 shows the characteristics of study participants. The mean age was 61 ± 9 years in men and 63 ± 8 years in women. The median LAB ($\mu\text{g/L}$) was 22,700 (18,090, 30,470) in men and 24,660 (18,090, 32,240) in women. The median sLOX-1 (ng/L) was 113 (93, 141) in men and 116 (100, 140) in women. Neither the LAB nor sLOX-1 was significantly different between the genders. The correlations between the LAB and sLOX-1 were not significant in either gender ($r=0.04$, $p=0.47$ in men and $r=0.05$, $p=0.51$ in women). The mean blood pressure and HbA1c did not meet the criteria for hypertension or diabetes. The

mean LDL-C levels in women were higher than those in men, but did not reach the abnormal range. The current smoking rate was 10.0% in men and 1.5% in women, and the current drinking rate was 76.8% in men and 33.2% in women. The mean CAVI was 8.0 ± 0.9 . The CAVI values did not differ significantly between men and women (8.0 ± 0.9 and 7.9 ± 0.9 , respectively).

The results of the univariable linear regression analyses for the relationship between the CAVI and the variables used in the multivariable models were presented in **Table 2**. There was a significant positive association between the LAB and CAVI in men, but not in women. On the other hand, there were no associations between the sLOX-1 (log-transformed) and CAVI in either men or women.

The associations between the LAB (log-transformed) and CAVI in the multivariable linear regression models are presented in **Table 3**. After stratification by sex, statistically significant positive associations were shown in all three models for men. The coefficients or standardized coefficients in all models for men were not very different. In contrast, no associations were observed in any of the models for women. The plasma sLOX-1 (log-transformed) was also not associated with the CAVI in any model of the sex-specific analyses (**Table 4**). The serum LDL-C levels were not significantly associated with the CAVI in any of the results for model 2. Even if hs-CRP was added as an independent variable in the multivariable linear regression models, the results remained unchanged

Table 3. The results of the multivariable linear regression analyses for the relationship between the LAB and the CAVI

		Coefficient	95%CI	Standardized Coefficient	<i>p</i> value	VIF
Men						
Model 1	Ln LAB	0.232	0.008 to 0.456	0.096	0.042	1.120
Adjusted R-squared: 0.389						
Model 2	Ln LAB	0.255	0.005 to 0.506	0.106	0.046	1.398
	LDL-C	-0.001	-0.004 to 0.003	-0.021	0.685	1.325
Adjusted R-squared: 0.387						
Model 3	Ln LAB	0.264	0.015 to 0.513	0.109	0.038	1.399
	LDL-C	0.000	-0.004 to 0.002	-0.029	0.572	1.333
	Ln hs-CRP	0.087	0.007 to 0.168	0.100	0.033	1.121
Adjusted R-squared: 0.395						
Model 4	Ln LAB	0.247	-0.004 to 0.498	0.102	0.053	1.420
	LDL-C	-0.001	-0.005 to 0.002	-0.031	0.550	1.334
	Ln hs-CRP	0.081	0.000 to 0.162	0.093	0.051	1.146
	HDL-C	-0.004	-0.011 to 0.003	-0.055	0.290	1.378
Adjusted R-squared: 0.395						
Women						
Model 1	Ln LAB	0.038	-0.177 to 0.253	0.019	0.727	1.092
Adjusted R-squared: 0.424						
Model 2	Ln LAB	0.008	-0.235 to 0.251	0.004	0.949	1.392
	LDL-C	0.001	-0.003 to 0.005	0.034	0.598	1.487
Adjusted R-squared: 0.422						
Model 3	Ln LAB	-0.001	-0.242 to 0.240	-0.001	0.993	1.393
	LDL-C	0.001	-0.003 to 0.005	0.042	0.512	1.491
	Ln hs-CRP	0.092	0.011 to 0.172	0.129	0.026	1.184
Adjusted R-squared: 0.434						
Model 4	Ln LAB	-0.081	-0.326 to 0.164	-0.041	0.516	1.488
	LDL-C	0.002	-0.002 to 0.006	0.052	0.416	1.496
	Ln hs-CRP	0.091	0.012 to 0.170	0.129	0.024	1.184
	HDL-C	-0.008	-0.015 to -0.002	-0.142	0.011	1.153
Adjusted R-squared: 0.449						

95%CI: 95% confidence interval, LAB: lectin-like oxidized LDL receptor-1 ligand containing apolipoprotein B, CAVI: cardio-ankle vascular index, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein, HDL-C; high density lipoprotein cholesterol
Variables for Model 1: age, body mass index, systolic blood pressure, heart rate, HbA1c, current smoker or not, current alcohol drinker or not and LAB (log-transformed).

Variables for Model 2: Model 1 + LDL-C

Variables for Model 3: Model 2 + hs-CRP

Variables for Model 4: Model 3 + HDL-C

(Model 3 in **Table 3** and **Table 4**). Moreover, these results were also similar when the serum HDL-C levels were added to both linear regressions (Model 4 in **Tables 3** and **4**).

The multivariable adjusted CAVI levels tended to be higher according to LAB tertile in men, but this

trend was not significant ($p=0.15$, ANCOVA, **Fig. 1**). The estimated VIFs indicated that there was little evidence for the existence of collinearity. The estimated VIFs for LAB, sLOX-1, LDL-C, hs-CRP and HDL-C are shown in **Tables 3** and **4**. In addition, the VIFs for the other variables were not over 1.5 (data not shown).

Table 4. The results of the multivariable linear regression analyses for the relationship between the sLOX-1 and the CAVI

		Coefficient	95%CI	Standardized coefficient	<i>p</i> value	VIF
Men						
Model 1	Ln sLOX-1	-0.071	-0.299 to 0.158	-0.028	0.542	1.061
			Adjusted R-squared: 0.381			
Model 2	Ln sLOX-1	-0.066	-0.296 to 0.163	-0.026	0.571	1.068
	LDL-C	0.001	-0.002 to 0.004	0.023	0.623	1.069
			Adjusted R-squared: 0.380			
Model 3	Ln sLOX-1	-0.067	-0.295 to 0.161	-0.027	0.563	1.068
	LDL-C	0.001	-0.003 to 0.004	0.016	0.723	1.074
	Ln hs-CRP	0.085	0.004 to 0.166	0.097	0.040	1.120
			Adjusted R-squared: 0.387			
Model 4	Ln sLOX-1	-0.068	-0.300 to 0.160	-0.027	0.559	1.068
	LDL-C	0.000	-0.003 to 0.004	0.011	0.817	1.084
	Ln hs-CRP	0.077	-0.004 to 0.159	0.089	0.064	1.143
	HDL-C	-0.005	-0.011 to 0.002	-0.067	0.195	1.358
			Adjusted R-squared: 0.388			
Women						
Model 1	Ln sLOX-1	-0.091	-0.294 to 0.112	-0.048	0.376	1.026
			Adjusted R-squared: 0.426			
Model 2	Ln sLOX-1	-0.089	-0.292 to 0.114	-0.046	0.389	1.028
	LDL-C	0.001	-0.002 to 0.005	0.034	0.551	1.169
			Adjusted R-squared: 0.424			
Model 3	Ln sLOX-1	-0.092	-0.293 to 0.109	-0.048	0.367	1.028
	LDL-C	0.001	-0.002 to 0.005	0.040	0.482	1.171
	Ln hs-CRP	0.092	0.012 to 0.172	0.128	0.024	1.183
			Adjusted R-squared: 0.436			
Model 4	Ln sLOX-1	-0.057	-0.258 to 0.144	-0.030	0.575	1.050
	LDL-C	0.001	-0.002 to 0.004	0.032	0.574	1.175
	Ln hs-CRP	0.091	0.012 to 0.170	0.128	0.025	1.184
	HDL-C	-0.008	-0.014 to -0.001	-0.129	0.019	1.103
			Adjusted R-squared: 0.449			

95%CI: 95% confidence interval, sLOX-1: soluble form of lectin-like oxidized LDL receptor-1, CAVI: cardio-ankle vascular index, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol

Variables for Model 1: age, body mass index, systolic blood pressure, heart rate, HbA1c, current smoker or not, current alcohol drinker or not and sLOX-1 (log-transformed).

Variables for Model 2: Model 1 + LDL-C

Variables for Model 3: Model 2 + hs-CRP

Variables for Model 4: Model 3 + HDL-C

Discussion

In the present cross-sectional study of healthy Japanese community-dwellers who were considered to be at low risk for atherosclerosis, there were positive associations between the CAVI and LAB, especially in

men. Moreover, the positive associations between the LAB and the CAVI were not changed after adjustment for the LDL-C. These tendencies were not changed with further adjustment for the levels of hs-CRP and HDL-C. On the other hand, no clear association between sLOX-1 and the CAVI was observed in either