

経時データ解析手法を活用した肝臓専門医紹介の基準値の検討

研究分担者：立道 昌幸	東海大学医学部基盤診療学系衛生学公衆衛生学	教授
研究協力者：深井 航太	東海大学医学部基盤診療学系衛生学公衆衛生学	講師
研究協力者：中澤 祥子	東海大学医学部基盤診療学系衛生学公衆衛生学	助教
研究協力者：古屋 佑子	東海大学医学部基盤診療学系衛生学公衆衛生学	助教
研究協力者：中川 徹	日立健康管理センタ	医師
研究協力者：渡辺 祐哉	日立健康管理センタ	医師

研究要旨：職域集団における肝機能検査後の事後措置には課題があり、その基準値に基づく受診勧奨の不明瞭さが指摘されている。本研究は、その課題解決について一つの知見を得ることを目的に Group-based trajectory modeling（トラジェクトリー解析）を用いて肝機能異常と糖尿病発症の関連性を検討した。対象者は日本国内の製造業グループ企業で、35 歳から 74 歳の男女 29,824 名を対象とした。肝機能検査と糖尿病発症の関連性を調査し、統計学的解析によりトラジェクトリー解析や多重ロジスティック回帰分析を実施した。35-74 歳の ALT 値は 6 つの群に分類され、ALT 高値群ほど糖尿病発症リスクが高く、若年時に高い者ほどリスクが高かった。ALT 値基準値（30U/L）超え回数が増加するほど、糖尿病発症リスクも増加し、設定基準値が高いほど同様の傾向が見られた。AST 値や γ -GTP 値では基準値超え回数とリスク増加の関連性は見られなかった。本研究では、若年時における ALT 高値、ならびに ALT > 30 になる回数が将来の糖尿病の発症を予測する可能性が示唆された。奈良宣言 2023 では、ALT > 30 にて一律に近医受診が推奨されたが、その公衆衛生的な妥当性については、ALT は確かに糖尿病発症の予測能を持つが、肝臓疾患や他の代謝性疾患、さらには、肝イベントや心血管イベントなどハードアウトカムに関して多面的な検討が必要であると考えられた。又基準値超え回数が多いほどリスク増加する傾向があり、経時的な変化も考慮した基準値設定の必要性が示唆された。

A. 研究目的

職域集団における肝機能に関する検査として、一般定期健康診断（労働安全衛生法第 66 条、労働安全衛生規則第 44 条）では、肝機能検査（AST、ALT、 γ -GTP）が実施されている。有所見者は全体の 16.6%（令和 3 年厚生労働省「定期健康診断結果調」）と高い割合を推移している。

一方で、産業保健専門家からは、肝機能検査に対する健診事後措置の判断基準が不明瞭という意見がある。さらに、健康診断データ自体、1 時点（1 年分）のデータのみで判定していることや、全年齢で同じ基準値が使用されていることが現状である。

第 59 回日本肝臓学会総会では「奈良宣

言 2023」が提唱され、血液中の ALT>30U/L 以上の場合、かかりつけ医を受診することが推奨された。本提唱は基準値が明確である一方で、本研究班でも報告されてきたように、肝炎ウイルス検査の実施率が十分でない状況下において、15%を超える有所見者を産業保健の現場で、かかりつけ医に紹介受診勧奨することは現実的とは言えない。また、生産年齢においては、肝がん、肝硬変等の肝臓に関する健康アウトカムが起こる頻度が少ないために、肝機能異常が重要視されにくい可能性もある。以上のことから、産業保健専門職がかかりつけ医や肝臓専門医に紹介する基準値について検討することが重要と考えた。

そこで本研究の目的は、統計学的経時データ解析の比較的新しい手法である Group-based trajectory modeling (以下、トラジェクトリー解析) を用いた肝機能異常の意義の基礎的検討を行うこととした。まず、トラジェクトリー解析を用いて、生産年齢における ALT 値の変化パターンについて検討した。次に、アウトカムとして、対象年齢においては肝臓イベントの発生頻度が少ないことから、本研究では糖尿病の発症に着目することとした。

B. 研究方法

1. 対象者

日本国内の製造業のグループ企業において、2000年から2021年に一般定期健康診断を受診した、35歳から74歳の男女、計29,824名(のべ356,512健診レコード)を対象とした。

2. 曝露変数

血液検査の肝機能検査 (ALT、AST、 γ -GTP 値)。

3. アウトカム

血液検査の HbA1c、空腹時血糖値、および問診票における糖尿病の治療有無から算出した、新たな糖尿病発症 (HbA1c \geq 6.5% OR 空腹時血糖値 \geq 126mg/dl OR 糖尿病治療開始)。

4. 交絡因子

研究対象期間中に初めて受診した健康診断 (ベースライン値) の年齢、性別、BMI。

5. 統計学的解析

1) 血液検査の経時データ解析

①トラジェクトリー解析：変化パターン
研究対象期間中に3年度分以上の血液検査データが得られた者に対して、潜在変数モデルの一つであるトラジェクトリー解析を、SAS Proc Traj (Jones BL, 2001) プロシージャを用いて実施した。

②基準値超え頻度

また、肝機能検査 (ALT、AST、 γ -GTP 値) の基準値をそれぞれ、31, 41, 51, …, 81, 100, 200とした時に、期間中に基準値を一度でも超えた回数を個人毎に算出した。なお、期間中に糖尿病を発症した場合には、発症前年度までの回数とした。

2) 糖尿病リスクとの関連

新たな糖尿病発症のリスクを算出するため、参照群 (①トラジェクトリー解析では ALT 低値群、②基準値超え頻度では基準値超えなし (Never Exceeded, N.E.)) に対するリスクを、多重ロジスティック回帰分析を用いてオッズ比を算出した。

C. 結果

1. トラジェクトリー解析による ALT 値の 35-74 歳の変化パターン (図 1, 2)

トラジェクトリー解析により、ALT 値の変化パターンは 6 群に分類された。全体として、年齢が上昇するにつれて、ALT 値は下がる傾向がみられた。若年層で最も高かった群でも、ALT 値の下がる傾向がみられたが、高齢になっても高値を維持していた。

糖尿病発症リスクとの関連については、基本的にベースライン時点で ALT 高値群ほどオッズ比が高い結果が得られた。若年時に ALT 高値だが、年齢が上昇するにつれ、正常域内に下がった群においても、同様の結果が得られた。

また、年齢区分毎にトラジェクトリー解析でパターン分類を行っても、各年齢区分の若年時に ALT 高値だった群ほど、糖尿病発症リスクは高いオッズ比を示した。

2. 肝機能検査の基準値超え (表 1)

ALT 値については、より高い基準値を設定し、その基準値超えが期間中に一度でもみられた場合に、糖尿病発症リスクは高いオッズ比がみられた。特に、ALT 値が 100 オーバーになるまでは、オッズ比は linear に上昇した。

一方で、AST 値、 γ -GTP 値については、基準値によらず、基準値超えがみられた者において糖尿病発症リスクは高かったが、基準値を高く設定した場合との関連はみられなかった。

3. ALT 値の基準値超え回数 (図 3)

ALT 値について、基準値を 31, 41, 51, …, 100 と設定した場合の、期間中に

基準値超え回数を曝露因子として、糖尿病発症リスクを検討したところ、回数が 1, 2, 3 回と多くなるほど高いオッズ比を示した。また、設定した基準値が高いほど、同様の傾向がみられた。

D. 考察と結論

トラジェクトリー解析により、肝機能検査の値の経年的な変化パターンを分類することができた。一方で、職域集団においては、ドラスティックに値が変化するパターンを十分に捉えきることはできなかった。原則的には、若年時に ALT 値が高い者ほど糖尿病発症リスクは高い結果であった。ALT 値 31 以上の場合の、糖尿病発症リスクは、年齢、性別、BMI 調整後においても、オッズ比 2.18 (95% CI 2.01-2.37) と有意に高かった。しかしながら、その有所見率の高さから、一概に奈良宣言 2023 にあるように、ALT>30 の者すべてを、かかりつけ医に受診勧奨することには検討の余地がある。

個々の血液検査データを分析したところ、基準値ラインを超えたり、翌年には正常域に戻ったりするケースが多数みられた。そのため、基準値超えの回数をリスク要因とした解析においては、その頻度が多くなるほど、糖尿病発症リスクが高まる可能性が示唆された。この傾向は、ALT 値において最も顕著であった。

以上から、かかりつけ医、あるいは肝臓専門医に紹介する際の基準値には、1 回限りの血液検査のみで判断するだけでなく、経時的な変化をも考慮した基準値も必要であると考えられた。本研究は、単一企業グループにおける解析結果であり、選択

バイアスも否定し得ないことから、今後、別の集団における検討も必要である。

E. 政策提言および実務活動

なし

F. 研究発表

1. 発表論文

なし

2. 学会発表

なし

3. その他

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図 1. トラジェクトリー解析による ALT 値の 35-74 歳の変化パターン

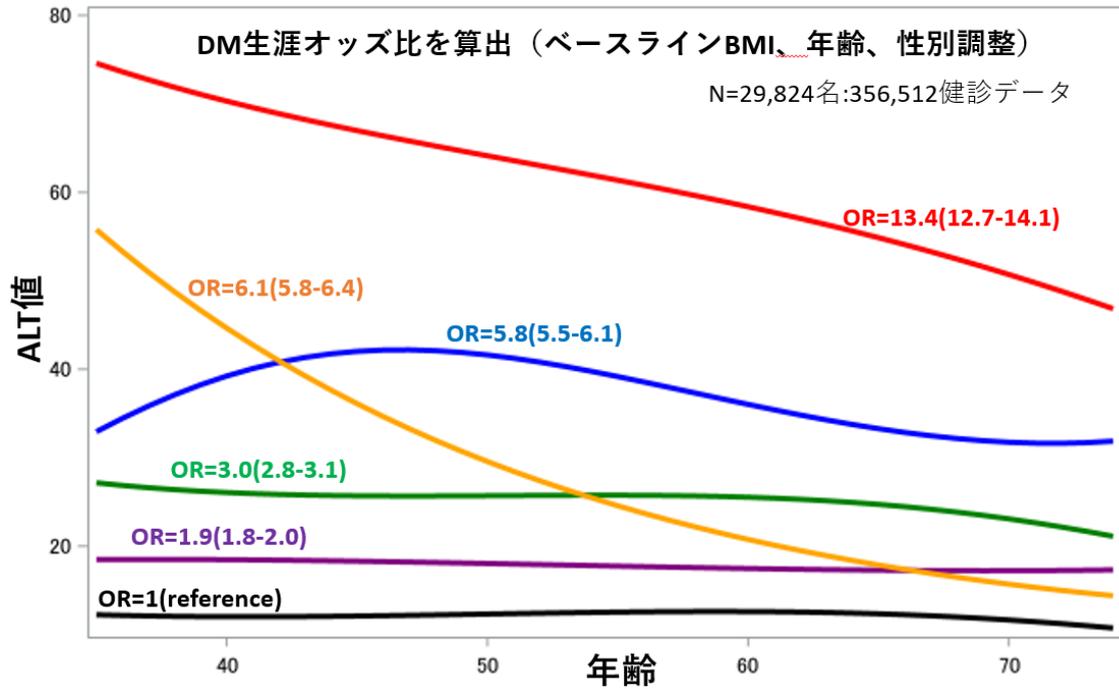
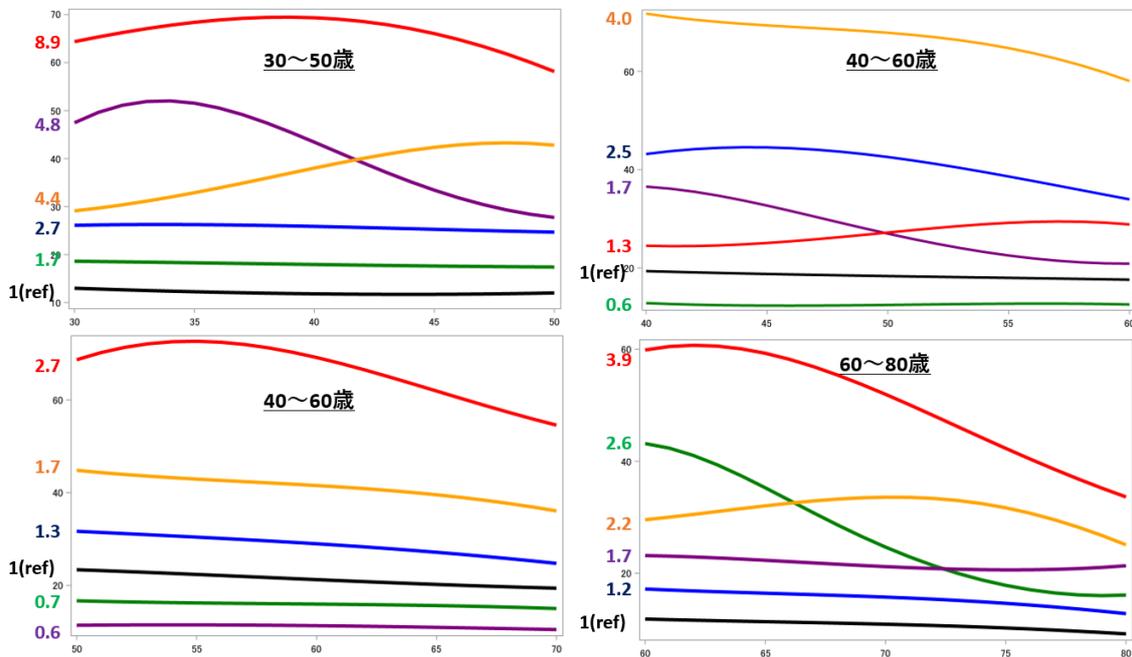


図 2. トラジェクトリー解析による ALT 値の年齢区分別の変化パターン



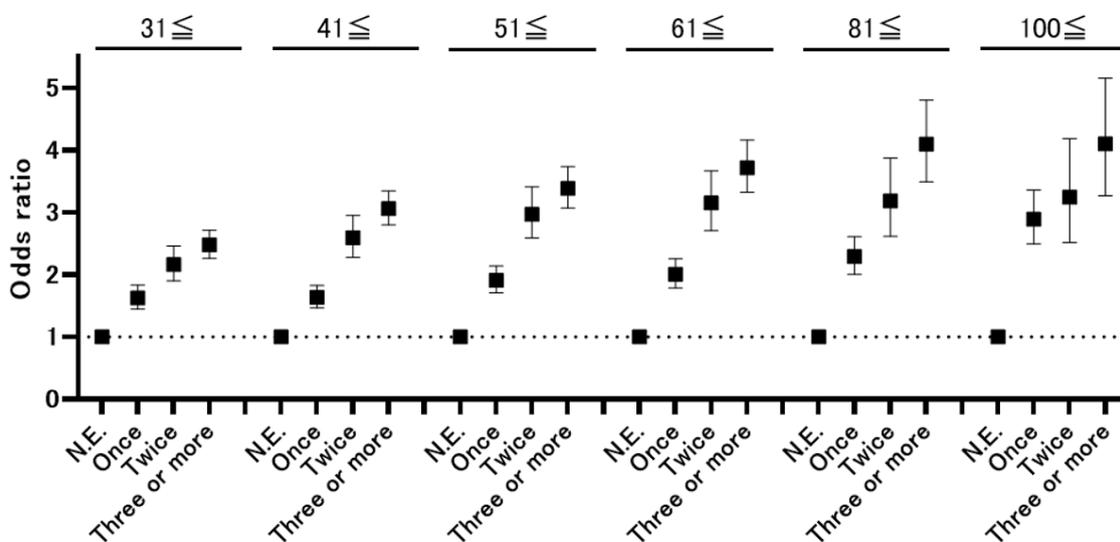
※ALT 低値群を参照群 (1(ref)) とした際の糖尿病発症オッズの点推定値を表示

表 1. 肝機能検査の基準値超え（1 回以上）と糖尿病発症リスク

ALT			AST			GGT		
値	オッズ比	(95%CI)	値	オッズ比	(95%CI)	値	オッズ比	(95%CI)
31 ≤	2.18	(2.01-2.37)	31 ≤	1.66	(1.54-1.78)	31 ≤	2.36	(2.13-2.61)
41 ≤	2.44	(2.26-2.63)	41 ≤	1.89	(1.74-2.05)	41 ≤	2.23	(2.06-2.43)
51 ≤	2.67	(2.47-2.88)	51 ≤	2.04	(1.85-2.26)	51 ≤	2.02	(1.87-2.18)
61 ≤	2.77	(2.56-3.01)	61 ≤	1.85	(1.64-2.09)	61 ≤	1.92	(1.79-2.07)
81 ≤	2.89	(2.63-3.19)	81 ≤	1.70	(1.42-2.04)	81 ≤	1.66	(1.54-1.79)
100 ≤	3.19	(2.84-3.59)	100 ≤	1.57	(1.23-1.99)	100 ≤	1.49	(1.38-1.62)
200 ≤	2.11	(1.46-3.06)	200 ≤	1.33	(0.71-2.47)	200 ≤	1.23	(1.08-1.41)

※3 年以上受診者を対象とし、ベースライン時点で糖尿病有病者は除外、途中糖尿病発症者は発症前のみをカウント。

図 3. ALT 値の基準値超え回数と糖尿病発症リスク



※N. E. : Never Exceeded（基準値超えなし）。ベースライン時点の年齢、性別、BMI により調整。