

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：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
研究協力者：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
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
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
研究協力者：酒井 洸典	東海大学医学部基盤診療学系衛生学公衆衛生学
研究協力者：中川 徹	日立健康管理センター
研究協力者：渡辺 祐哉	日立健康管理センター

研究要旨：職域における肝機能検査の基準値設定や事後措置の基準は明確でなく、健診結果に基づいた適切な受診勧奨が課題となっている。本研究の目的は、Group-based trajectory modeling（トラジェクトリー解析）を用いて肝機能異常の長期的な変化パターンを解析し、それらが糖尿病発症リスクとどのように関連するかを明らかにすることであった。対象者は、日本国内の製造業グループ企業に勤務する30歳から64歳の男女24,380名（のべ296,171件の健康診断データ）とし、肝機能検査結果と糖尿病発症の関係を統計学的に解析した。解析の結果、ALT値は6群、AST値は3群、 γ -GTP値は4群に分類され、特にALTの変化パターンが糖尿病発症リスクと強く関連していた。持続的に高ALT値を示す群が最も高い糖尿病リスクを有しており、若年期にALTが高く、その後低下する群も同様にリスクが高かった。また、ALT基準値超えの頻度が増えるほど糖尿病発症リスクが増加する傾向が見られた。さらに、FIB-3とFIB-4の比較により、FIB-3はFIB-4と高い一致率を示し、年齢による影響を受けにくい指標であることが示された。これにより、職域健診における肝線維化リスク評価において、FIB-3の活用が有望であることが示唆された。本研究の結果は、職域健診における肝機能異常の管理に新たな視点を提供し、経時的な評価を取り入れた基準値の設定や事後措置の方針を検討する上での重要な知見となる。また、FIB-3やFIB-4といった非侵襲性の肝線維化マーカーを、職域の健康診断で評価するためには、血小板値の導入が不可欠である。今後は、肝機能異常を持続する従業員に対するフォローアップ体制の確立や、専門医紹介の適切な基準の策定が求められる。

A. 研究目的

職域における健康診断では、肝機能検査（AST、ALT、 γ -GTP）が実施されており、有所見者は15.9%と依然として高水準にある（令和5年厚生労働省「定期健康診断結果調」）。しかし、産業保健の現場においては、肝機能異常をどの基準で事後措置へと結びつけるべきか明確でないという課題が指摘されている。また、健康診断の評価は通常1時点（1年分）のデータに基づいており、年齢に応じた基準値の設定がなされていないのが現状である。

これまでの研究では、肝機能異常が将来的な健康リスクに及ぼす影響を評価するために、横断的な基準値設定が主流であった。しかし、生産年齢における肝機能異常の臨床的意義をより精緻に評価するには、個人の経時的な肝機能変化を考慮する必要がある。

本研究の目的は、統計学的経時データ解析手法であるGroup-based trajectory modeling（以下、トラジェクトリー解析）を用いて、肝機能異常の意義について基礎的な検討を行うことである。具体的には、①トラジェクトリー解析を用いて、肝機能異常（AST、ALT、 γ -GTP）のアウトカムとして糖尿病の発症リスクを明らかにすること、②生産年齢における非侵襲性線維化

マーカー（FIB-4、FIB-3）の分布を検討したうえで、FIB-4/FIB-3の変化パターンと糖尿病の発症リスクとの関連を評価することを目的とする。これにより、職域健診において、肝機能検査の結果に基づいた適切な事後措置の判断基準を検討することを目指す。

B. 研究方法

①AST、ALT、 γ -GTPトラジェクトリー解析

1. 対象者

日本国内の製造業グループ企業において2000年から2021年の間に実施された定期健康診断データを使用した。対象者は、初回受診時に糖尿病の診断がなく、30歳から64歳の男女であり、追跡期間中に少なくとも4回以上の健康診断データがある24,380名（のべ296,171件の健診データ）を分析対象とした。

2. 曝露変数

肝機能検査の主要指標として、血液検査における肝酵素値（ALT、AST、 γ -GTP）の値の長期的な変化パターンを明らかにするため、潜在クラス分析の一つであるトラジェクトリー解析を用いた。

3. アウトカム

新規の糖尿病発症をアウトカムとし、以下の基準のいずれかを満たした場合に糖尿病発症と定義した：

- HbA1c \geq 6.5%
- 空腹時血糖値 \geq 126 mg/dL
- 糖尿病の治療開始（問診票に基づく）

4. 交絡因子

以下の交絡因子を考慮し、多重ロジスティック回帰分析にて調整した：

- ベースライン時の年齢
- 性別
- BMI
- 喫煙歴（現在・過去・なし）
- 飲酒歴（頻度・量）

5. 統計学的解析

(1) トラジェクトリー解析：肝機能指標の経時的変化パターンの同定

肝機能指標（ALT、AST、 γ -GTP）の経時的

な変化パターンを同定するため、トラジェクトリー解析を適用した。具体的には、SASのProc Trajマクロ（Jones BL, 2001）を用いて、軌跡群の数を2～6グループの範囲で探索し、線形・二次・三次の関数モデルを検討した。モデルの適合度は、ベイズ情報量規準（BIC）、グループサイズ（ \geq 5%）、および各グループへの割り当て確率（平均 \geq 0.7）に基づき評価した。

(2) 基準値超え頻度解析

肝機能指標の基準値超過が糖尿病リスクに与える影響を評価するため、各指標（ALT、AST、 γ -GTP）について、以下の閾値（U/L）を設定し、個人ごとに追跡期間中に基準値を超えた回数を算出した。

- ALT: 31, 41, 51, …, 81, 100, 200
- AST: 31, 41, 51, …, 81, 100, 200
- γ -GTP: 31, 41, 51, …, 81, 100, 200

糖尿病発症者については、発症前年度までの基準値超過回数を算出し、非発症者と比較した。

(3) 糖尿病リスクとの関連解析

糖尿病リスクを評価するため、以下の2つの方法でロジスティック回帰分析を行い、オッズ比（OR）と95%信頼区間（CI）を算出した。

トラジェクトリー解析：参照群としてALT低値群を設定。

基準値超え頻度解析：参照群として「基準値超えなし（Never Exceeded, N.E.）」群を設定。

調整モデルは以下の通りとした：

- Model 1: 未調整
- Model 2: 年齢・性別で調整
- Model 3: モデル2+喫煙・飲酒で調整

性別による層別解析を行い、トラジェクトリーグループごとの糖尿病リスクの一貫性を確認した。さらに、糖尿病発症リスクに対する肝機能異常の閾値の影響を評価するため、異なるALTカットオフ値（ \geq 40 U/L, \geq 50 U/L など）で解析を行った。

統計解析は、SAS 9.4（SAS Institute, Cary, NC, USA）を用いて実施した。

②非侵襲性線維化マーカー（FIB-4、FIB-3）の分布の検討とトラジェクトリー解析

1. 対象者

本研究では、日本国内の製造業グループ企業において2021年度（2021年4月1日～2022年3月31日）に実施された定期健康診断データを使用した。対象者は、30歳から70歳の男女であり、以下の除外基準に該当しない12,622名の健康診断データを分析対象とした。

除外基準：同一年度内に二次健診を受診した者（n = 85）、30歳未満（n = 74）および70歳超（n = 1,361）、B型肝炎ウイルス（HBs抗原）陽性者（n = 74）、C型肝炎ウイルス抗体陽性者（n = 64）、肝疾患治療中の者（n = 102）、癌の既往歴がある者（n = 472）。

2. 曝露変数

以下の肝線維化マーカー指標を用いた。

– FIB-4指数：(年齢 [歳] × AST [IU/L]) / (血小板数 [10⁹/L] × √ALT [IU/L])

– FIB-3指数：5 × ln (AST [IU/L]) – 2 × ln (ALT [IU/L]) – 0.18 × (血小板数 [10⁴/μL]) – 5

FIB-4のカットオフ値として1.30、2.01、2.67を、FIB-3のカットオフ値として3.41を用いた。

3. アウトカム

FIB-3とFIB-4の一致度、およびFIB-3の高い陰性的中率（NPV）を評価し、肝線維化リスク評価におけるFIB-3の有用性を検討した。

4. 交絡因子

交絡因子として、以下を多変量ロジスティック回帰分析で調整した：年齢、性別、BMI、喫煙歴、飲酒歴。

5. 統計学的解析

(1) FIB-3とFIB-4の検討

FIB-3およびFIB-4のカットオフ値を超えた割合を10歳刻みの年齢層ごとに算出した。

FIB-3とFIB-4のカットオフ値を基にクロス集計を行い、Prevalence-adjusted Bias-adjusted Kappa (PABAK) を用いて一致度を評価した。

FIB-4のカットオフ値（1.30, 2.01, 2.67）を基準としてFIB-3のNPV（陰性的中率）を算出した。NPVは、「FIB-4が基準値未満の個体のうち、FIB-3も3.41未満である割合」と定義した。

(2) FIB-4、FIB-3のトラジェクトリーと糖尿病リスクとの関連解析

「①AST、ALT、γ-GTPトラジェクトリー解析」と同じ対象者・方法で解析を実施した。

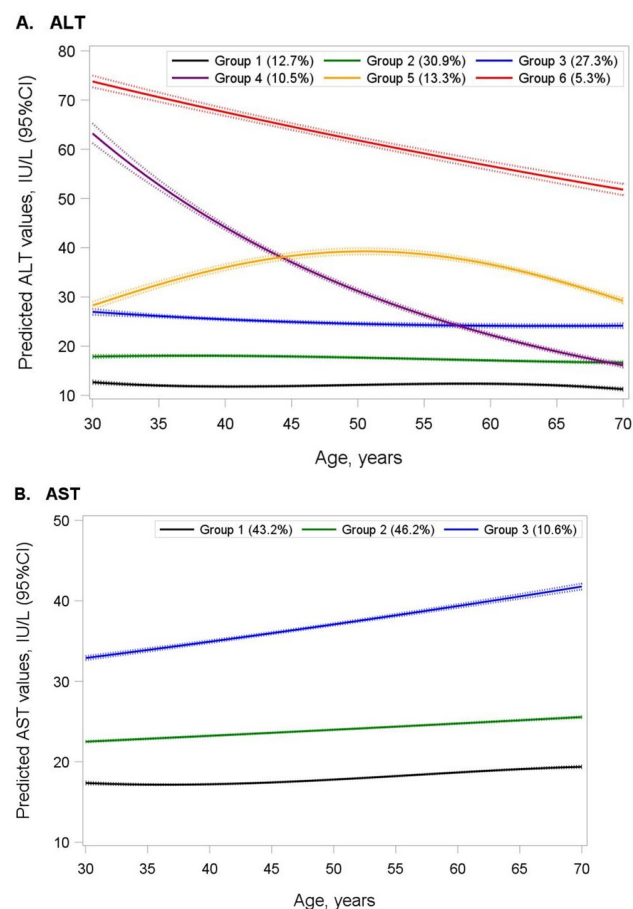
C. 研究結果

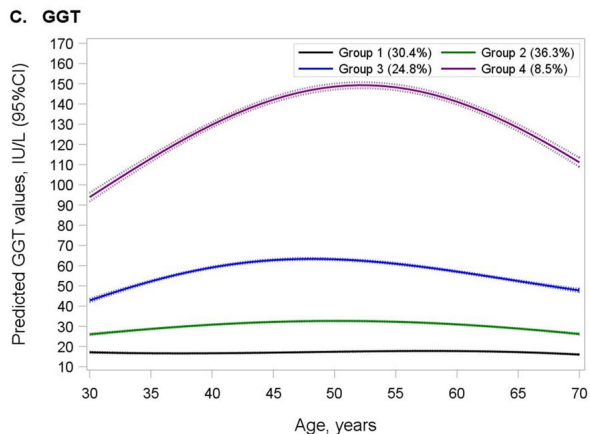
検討①：AST、ALT、γ-GTPトラジェクトリー解析

(1) 肝機能酵素のトラジェクトリー解析（図1）

トラジェクトリー解析の結果、ALTは6群、ASTは3群、γ-GTPは4群に分類された。ALTに関しては、約12.7%が低値（10-15 IU/L）を維持する群、30.9%が中程度（15-20 IU/L）、27.3%が20 IU/L以上を維持する群であった。また、10.5%は若年時に高値を示しながら年齢とともに低下する群、13.3%は50歳前後でピークに達する群、5.3%は高値を維持しつつ徐々に減少する群であった。ASTおよびγ-GTPについても、異なる年齢パターンが確認された。

図1. AST、ALT、γ-GTPの年齢パターン

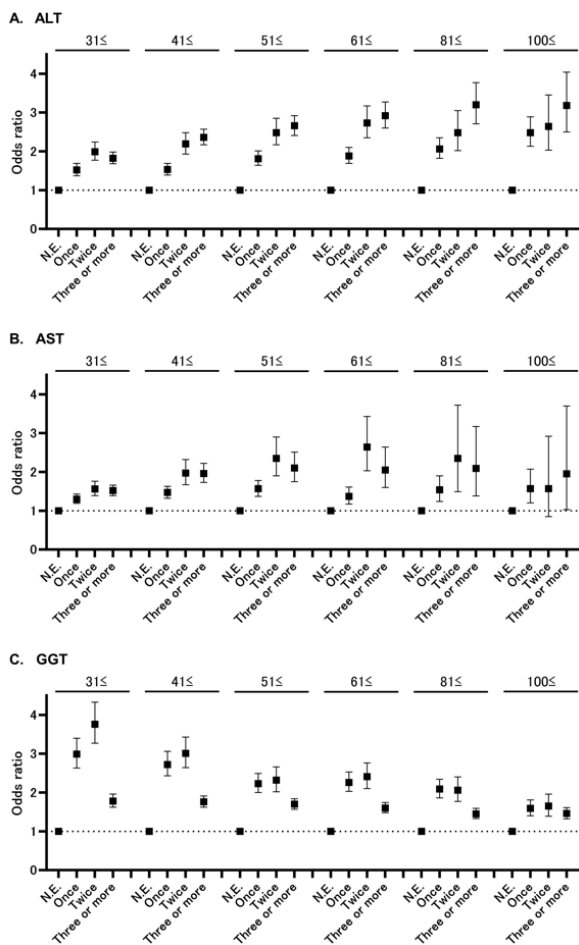




(2) 基準値超え頻度と糖尿病リスク (図2)

ALTにおいて、基準値を超える頻度が増えるほど糖尿病リスクが上昇する傾向がみられた。ASTおよびγ-GTPにおいても、一定の閾値を超える頻度が増えるほど糖尿病リスクが上昇したが、ALTほど明確な傾向はみられなかった。

図2. 基準値超え頻度と糖尿病リスク



(3) 肝機能トラジェクトリーと糖尿病リスク (図3)

ALT、AST、γ-GTPのすべてにおいて、トラジェクトリー群ごとに糖尿病リスクが有意に異なった。ALTでは、若年時の高値群（グループ4, 5）は異なるパターンを示しつつも、糖尿病リスクが類似していた（グループ4: OR=4.48, 95% CI: 4.27-4.71; グループ5: OR=4.54, 95% CI: 4.33-4.75）。一貫して高値を示すグループ6は最も高いリスクを示した。

図3. 肝機能トラジェクトリーと糖尿病リスク

肝機能トラジェクトリーと糖尿病リスク, OR (95% CI)							
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6	P for trend
ALT							
Model 1	1 (reference)	2.04 (1.95-2.13)	3.21 (3.07-3.35)	6.16 (5.88-6.46)	6.28 (6.00-6.57)	13.7 (13.1-14.5)	<.01
Model 2	1 (reference)	1.80 (1.72-1.88)	2.80 (2.67-2.92)	5.49 (5.24-5.76)	5.49 (5.24-5.75)	13.2 (12.6-14.0)	<.01
Model 3	1 (reference)	1.73 (1.66-1.82)	2.51 (2.40-2.63)	4.48 (4.27-4.71)	4.54 (4.33-4.75)	9.48 (8.98-9.99)	<.01
AST							
Model 1	1 (reference)	1.55 (1.52-1.58)	3.70 (3.60-3.80)	-	-	-	<.01
Model 2	1 (reference)	1.48 (1.45-1.51)	3.75 (3.65-3.85)	-	-	-	<.01
Model 3	1 (reference)	1.41 (1.38-1.44)	3.13 (3.04-3.22)	-	-	-	<.01
GGT							
Model 1	1 (reference)	2.26 (2.20-2.32)	3.54 (3.45-3.64)	4.99 (4.83-5.15)	-	-	<.01
Model 2	1 (reference)	2.13 (2.07-2.19)	3.30 (3.20-3.39)	4.67 (4.51-4.84)	-	-	<.01
Model 3	1 (reference)	1.96 (1.91-2.02)	2.96 (2.87-3.05)	4.35 (4.19-4.51)	-	-	<.01

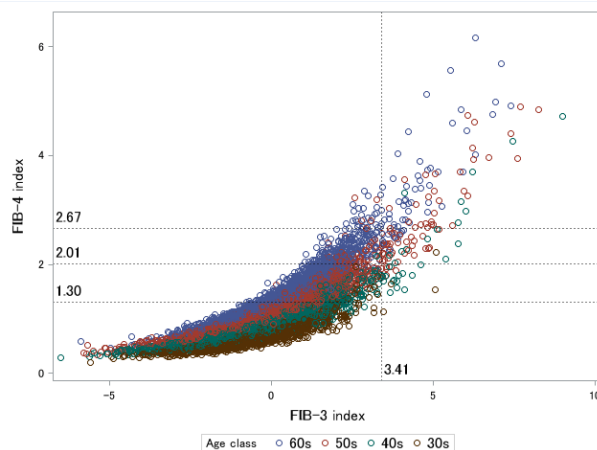
検討②: FIB-4、FIB-3の検討とトラジェクトリー解析

(1) FIB-3とFIB-4の検討

解析対象者12,622名のうち、28.7% (n = 3,623) がALT > 30 IU/Lを示した。FIB-4のカットオフ値を超える割合は、年齢が上昇するにつれて増加した。FIB-4が1.30を超えたのは23.0%、2.01を超えたのは3.8%、2.67を超えたのは0.9%であった。一方、FIB-3 ≥ 3.41の割合は全体で1.3%と低く、年齢による増加はほとんどみられなかった。

FIB-3とFIB-4の散布図では、FIB-3が上昇するとFIB-4も上昇する傾向がみられたが、特に50~60歳代でこの関係が顕著であった (図4)。

図4. FIB-4とFIB-3の散布図 (年代別)



FIB-3とFIB-4のカットオフ値の一致度をPABAKで評価したところ、多くの年齢群で高い一致率(0.64~1.00)を示した。特にALT>30においては、FIB-4 ≥ 2.67のNPVは98.2%であった(図5)。

図5. ALT>30におけるFIB-4とFIB-3の一致率

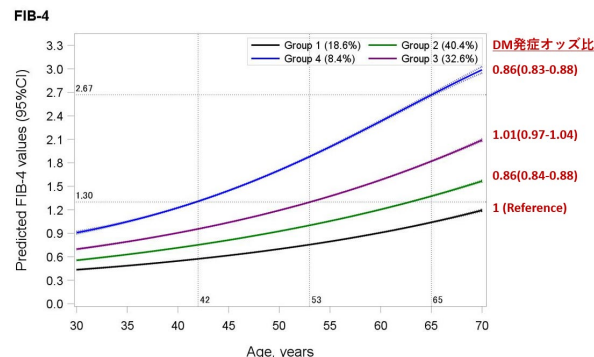
Age class	FIB-3≥3.41	FIB-4≥2.67		PABAK (95% CI)	NPV
		(-)	(+)		
30s	(-)	508	0	—	99.6%
	(+)	2	0	—	
40s	(-)	1079	0	0.97	98.3%
	(+)	19	4	(0.95-0.98)	
50s	(-)	1336	1	0.96	97.8%
	(+)	30	21	(0.94-0.97)	
60s	(-)	575	3	0.95	98.0%
	(+)	12	33	(0.93-0.98)	
Total	(-)	3498	4	0.96	98.2%
	(+)	63	58	(0.95-0.97)	

FIB-4が陰性だが、FIB-3が陽性になる、いわゆる偽陽性の関連要因としては、年齢、AST値、GGT値、飲酒量(140g/w以上)が有意な関連を示した。

(2) FIB-4、FIB-3のトラジェクトリーと糖尿病リスクとの関連

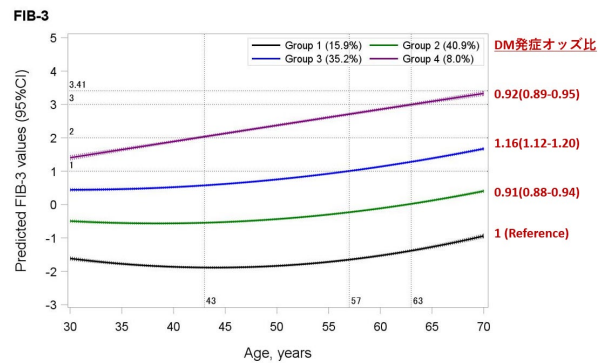
FIB-4のトラジェクトリーパターンを同定したうえで、糖尿病をアウトカムとしたリスクの関連を検討したが、明らかな関連は見られなかった(図6)。

図6. FIB-4トラジェクトリーと糖尿病発症の関連



同様に、FIB-3のトラジェクトリーパターンを同定したうえで、糖尿病をアウトカムとしたリスクの関連を検討したが、明らかな関連は見られなかった(図7)。

図7. FIB-3トラジェクトリーと糖尿病発症の関連



D. 考察

本研究では、職域における健康診断データを活用し、経時データ解析手法であるトラジェクトリー解析を用いて肝機能指標と糖尿病リスクの関連を明らかにした。従来の横断的な評価では、単一時点の肝機能異常のみが指標とされ、異常値の持続性や経時的変化は考慮されていなかった。本研究の結果により、肝酵素値の経時的な変化が、職域では重要なアウトカムである糖尿病リスクと強く関連することが示された。

特に、若年時にALTが高値を示すことが、糖尿病の高リスクであった。年齢とともに低下するグループにおいても、持続的な高値群と同様に糖尿病リスクが高いことが明らかとなった。これは、一時的な肝機能異常の有無だけでなく、その経時的な推移を考慮することで、より精度の高いリスク評価が可能であることを示唆している。職域から肝臓専門医の紹介にあたっては、入手可能な過去の健診データも可能な限り考慮すべきであると考えられた。

さらに、FIB-4およびFIB-3の解析において、FIB-3は年齢の影響を受けにくく、職域健診における補助指標として有用である可能性が示された。従来、FIB-4は年齢の影響を強く受けるため、高齢者において肝線維化リスクを過大評価する可能性が指摘されていた。本研究では、FIB-3がFIB-4と高い一致率を示すとともに、NPVが高いことが確認され、肝線維化リスクを評価する上での信頼性が示された。

本研究の知見は、職域健診における肝機能異常の管理に新たな視点を提供する。これまでの横断的な基準値による評価から、経時的な変化を考慮したリスク層別化が可能となり、より適切な事後措置が可能になると考えられる。今後は、肝機能異常を持つ従業員に対して、持続的な異常の有無を考慮したフォローアップの方法

を検討し、適切な専門医紹介の基準を確立することが求められる。

学会総会抄録集 P260, 2024

E. 結論

本研究では、経時データ解析手法であるトラジェクトリー解析を用い、肝機能指標と糖尿病リスクの関連を明らかにした。従来の横断的な評価では捉えられなかった肝機能異常の持続性と変化パターンが糖尿病発症リスクに与える影響を示した。特に、若年期にALTが高くその後低下する群においても、持続的な高値群と同等の糖尿病リスクが認められたことは、単一時点の測定に依存せず、経時的な評価の必要性を示唆するものである。

また、FIB-3はFIB-4と高い一致率を示し、年齢の影響を受けにくい指標であることが確認された。これにより、職域健診における肝線維化リスク評価において、FIB-3の活用が有望であることが示唆された。このためには、職域健診における血小板値の導入が不可欠になる。

本研究の結果は、職域健診における肝機能異常の管理に新たな視点を提供するものであり、今後は、持続的な異常を示す従業員に対するフォローアップ方法や、専門医紹介の基準の確立が求められる。加えて、肝機能異常の長期的な健康影響を明らかにするためのさらなる研究が必要である。

F. 政策提言および実務活動

<政策提言>

なし

<研究活動に関連した実務活動>

なし

G. 研究発表

1. 発表論文

なし

2. 学会発表

深井航太、中澤祥子、古屋佑子、酒井洸典、本多融、中川徹、林剛司、是永匡紹、立道昌幸. 肝機能検査の経年変化パターンと糖尿病リスク：コホート研究のトラジェクトリー解析 第83回日本公衆衛生

3. その他

なし

H. 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