

臨床生化学検査の生理的変動幅を利用した
標準化年間変化指数の考案とその応用に関する研究

平成 20 年度

広島大学大学院保険学研究科保健学専攻

松原 朱實

— 目次 —

第1章 序論	
I. 背景	1
II. 目的	6
第2章 臨床生化学検査項目の個体内変動	
I. 目的	7
II. 対象	8
III. 方法	
1. 測定方法および測定項目	8
2. 精度管理	9
3. 解析方法	
1) 生理的変動幅の算出	10
2) 臨床検査値の分布型	11
3) 集団と個人の臨床検査値分布	12
4) 純粋な個体内変動	12
IV. 結果	14
1. 生理的変動幅	13
2. 臨床検査値の分布型	14
3. 集団と個人の臨床検査値分布	15
4. 純粋な個体内変動	24
V. 考察	25
第3章 標準化年間変化指数の考案と保健指導実施における有用性	
I. 目的	27
II. 対象	27
III. 方法	
1. 区分判定による分類	28
2. 区分判定の分析	29
3. 年間変化率と標準化年間変化指数	29
4. 統計処理	30
IV. 結果	
1. 年間変化率と標準化年間変化指数	30
2. 区分 Δ 判定値の変化	30
3. 区分とその判定値変化量と標準化年間変化指数	31
4. 標準化年間変化指数の保健指導実施における有用性	35
V. 考察	36

第4章 標準化年間変化指数の特定健診の保健指導評価への利用	
I. 目的	38
II. 対象	38
III. 方法	38
IV. 結果	39
V. 考察	41
第5章 結語	44
文献	46
謝辞	53
学位論文の基礎となる原著	54

略語一覧

ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (Alanine aminotransferase)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Aspartate aminotransferase)
BMI	体格指数 (Body Mass Index)
BYCR	年間変化率 (Between year change ratio)
CV	変動係数 (Coefficient of variation)
CV _A	測定技術誤差 (Analytical coefficient of variation)
CV _G	個体間変動 (Group coefficient of variation)
CV _I	個体内変動 (Within-individual coefficient of variation)
CV _S	性差を考慮した個体間変動 (Between-sex individual coefficient of variation)
DBP	拡張期血圧 (Diastolic blood pressure)
ERM	酵素標準物質 (Enzyme reference material)
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-glutamyltransferase)
Glu	グルコース (Glucose)
HbA1c	グリコヘモグロビン (Hemoglobin A1c)
HDL-C	高比重リポ蛋白コレステロール (High-density lipoprotein cholesterol)
JSCC	日本臨床化学会 (Japan society of clinical chemistry)
K _t	尖度 (Kurtosis)
LDL-C	低比重リポ蛋白コレステロール (Low-density lipoprotein cholesterol)
SBP	収縮期血圧 (Systolic blood pressure)
SBYCI	標準化年間変化指数 (Standardized between year change index)
SD	標準偏差 (Standard deviation)
SD _w	生理的変動幅 (Within-subject biological variation)
Sk	歪度 (Skew)
Sp	生理的変動幅 (Personal standard deviation)
TCho	総コレステロール (Total cholesterol)
TG	中性脂肪 (Triglycerides)

用語一覧

JSCC 常用基準法	酵素活性の測定用に日本臨床化学会(JSCC)が定めた勧告法で、日常検査法との測定値の互換性をとりやすくした実用的な基準測定法。
JSCC 標準化対応法	日常検査において患者血清を測定した場合、JSCC 常用基準法と比例互換性がとれる日常検査法 (キット)。
平均値 (Mean)	n 個の数値 x 総和を n で割って平均化した値。 $Mean = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$
全体の Mean	各基準個別別に求めた Mean の平均値 (総平均値)。
標準偏差 (SD)	数値の散布度を表わす統計量で、対象となる値 x がその平均値から平均的にどの程度偏位しているかを表す。 $SD = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$
変動係数 (CV)	標準偏差を平均値で除した比率 (%)。単位がなくなるため、異なる計測値の散布度を相対的に比較できる。 $CV = (SD / Mean) \times 100$
生理的変動幅 (Sp)	個体内の生理的変動の大きさを 1 標準偏差 (1SD) で表したものの。
生理的変動幅 (SDw)	分散分析により求めた個体内標準偏差の平均的の値。2 レベル枝分かれ分散分析では、男女差の影響が除外された形で求まる。
個体内変動	同じ人でも、食事、運動、飲酒、体位、バイオリズムなどの採血時の条件によって生じる検査値の変動のおおきさ。
個体間変動	遺伝、年齢、性別、運動習慣など、個人の身体特性や生活習慣によって生じる検査値の変動の大きさ。
施設内変動	同一試料の測定値が、検査施設内の試薬の変化や測定技術上の問題によって生じる変動の大きさ。
年間施設内変動	同一試料の測定値の、検査施設内での年間変動。
施設間差	同一精度管理試料の測定値の施設間での差異。
月別施設間変動	同一精度管理試料の測定値の月別に見た施設間の変動。
ランダムイズ 2 回測定法	自動分析装置の測定値の精密さを実試料 (患者血清) で求める評価法。低濃度から高濃度域 (基準範囲上限の約 5 倍) の 50 件以上

の試料を2分して、それぞれ順序が異なるようにアトランダムに測定する。対応する2つの測定値 (x_i , y_i) の差がその平均値の大きさに関わらずほぼ一定であることをグラフにプロットして視覚的に確認する。以下の式で求めた基準範囲付近の精密度の標準偏差 (SD_D) の許容限界を $1/2Sp$ で判定する。

$$SD_D = \sqrt{\sum(x_i - y_i)^2 / 2n}$$

許容限界

許容しうる限界となる大きさ。

許容誤差限界

測定値の精密さや正確さについて許容しうる誤差の限界値

測定技術誤差

測定技術上の問題で生じる誤差の大きさで、変動係数で表す。

本研究では、同一精度管理試料データをもとに各月別および施設別にクロスチェック検査項目を用いて基準施設（施設A）の測定値に換算し測定値を統一した。また、長期の測定技術誤差（ CV_A ）を管理試料データから算出した。なお、クロスチェックは当該施設と基準施設の精度管理試料データから回帰係数を求め、基準施設に換算する。

2 レベル枝分かれ分散分析

データの変動要因が階層的な構造を持つ場合、各階層の変動には、その下の階層の変動の影響が含まれる。例えば、多数の個体から日を変えて試料を採取し、検査する場合、個体間変動には、個体内変動の成分が含まれ、また個体内変動の中には、測定誤差変動が含まれる。言い換えると、測定誤差が大きいと、見かけ上個体内変動は実際より大きな値になり、また、個体内変動が大きいと、それに応じて、個体間変動幅も大きくなる。このような場合、枝分かれ分散分析を利用すると、各階層の変動要因から、その下の階層の変動要因の影響を取り除き、それ固有の変動の大きさを求めることができ、また、純誤差と比較し、その変動の有意性を調べることができる。2 レベル枝分かれ分散分析を適用するデータでは、変動要因は2階層であり、この例では、個体間変動と個体内変動がそれに相当する。それらに、測定誤差を含めると次の関係を仮定でき、各変動成分に固有の大きさとその有意性を分析できる。

個体間変動→純粋な個体間変動・個体内変動、誤差変動の合成

個体内変動→純粋な個体内変動、誤差変動の合成

解析結果は以下の計算式による分散分析表として表示される。

	平方和 (SS)	自由度 (df)	不偏分散 (MS)	分散比 (F)
グループ間変動	SS_{grp}	$a - 1$	$SS_{grp}/(a - 1)$	MS_{grp}/MS_{subgrp}
サブグループ間変動	SS_{subgrp}	$\sum_{i=1}^a (b_i - 1)$	$SS_{subgrp} / \sum_{i=1}^a (b_i - 1)$	MS_{subgrp}/MS_e
誤差変動	SS_e	$\sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^{b_i} (n_{ij} - 1)$	$SS_e / \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^{b_i} (n_{ij} - 1)$	
総変動	SS_T	$\sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^{b_i} n_{ij} - 1$		

本研究では、まず個体間変動 (CV_G) の最も大きな変動要因である性差変動を、性差を考慮した個体間変動 (CV_S) として求め、次に性の影響のない個体差の大きさを純個体間変動として算出した。そして、残った変動成分 (cCV_I) を粗個体内変動として求めた。

純粋な個体内変動 (純粋な CV_I) 2 レベル枝分かれ分散分析から解析した粗個体内変動から測定技術誤差 (CV_A) を取り除くことにより、純粋な個体内変動 (CV_I) を算出した。

$$\text{純粋な CV}_I = \sqrt{c\text{CV}_I^2 - \text{CV}_A^2}$$

cCV_I : 残差変動, CV_A : 測定技術誤差

主 論 文

第1章 序 論

I. 背景

本邦において、「第一次国民健康づくり対策（昭和53年）」、「第二次国民健康づくり対策（昭和63年）」、「21世紀における国民健康づくり運動－健康日本21－（平成12年）」といった多くの健康づくりのための施策が推進され、健康診断事業が実施されてきた。その中で、生活習慣病に関する一次予防、二次予防施策を推進してきたが、「健康日本21」の中間評価では、糖尿病有病者・予備群の増加、肥満者の増加など生活習慣の改善が見られない、もしくは悪化していると報告されている。そのため、厚生科学審議会地域保健健康増進栄養部会の「今後の生活習慣病対策の推進について（平成17年9月15日）」では、これまでの活動成果から新たな視点で生活習慣病対策を充実・強化することになった。また、「医療制度改革大綱（平成17年12月1日 政府・与党医療改革協議会）」により「生活習慣病予防の徹底」を図るため、平成20年4月から、高齢者の医療の確保に関する法律により、生活習慣病に関する健康診査（特定健診）及び特定健診の結果により健康の保持に努める必要がある者に対する保健指導（特定保健指導）の実施が義務づけられた。さらに、政策目標は、平成20年度と比較して平成27年度には生活習慣病有病者・予備群の25%減少と中長期的な医療費の伸びの適正化が掲げられている。そのためには、医療保険者に対して効果的・効率的な健診・保健指導を実施する必要があり、標準的な健診・保健指導プログラム、健診・保健指導データの管理方策、健診・保健指導の委託基準等の在り方の整理が重要であり、さらに、健診項目や保健指導の標準化による事業の評価の見直しと、継続的な特定健診・特定保健指導のデータ管理が必要である。

成人病と称されてきた疾患は、生活習慣病として糖尿病、高血圧症、脂質異常症、脳卒中、心筋梗塞などの総称名称となった。その中でも、メタボリックシンドロームは、複合型リスク症候群として特に内臓脂肪症候群が注目され、メタボリックシンドロームの疾患概念と診断基準が示された¹⁾。

その中で内臓脂肪型肥満に起因する糖尿病、脂質異常症、高血圧症は予防可能であり、発症後でも、血糖、血圧等をコントロールすることにより、心筋梗塞等の心血管疾患、脳

梗塞等の脳血管疾患、人工透析を必要とする腎不全などへの進展や重症化を予防することは可能であるという考え方が基本となっている。さらに、「標準的な健診・保健指導プログラム（確定版）」では、「これらの概念を導入することにより、内臓脂肪の蓄積、体重増加が血糖や中性脂肪、血圧などの上昇をもたらすとともに、生活習慣病の様々な重症化に至る原因となることを詳細にデータで示すことができるため、健診受診者にとって、生活習慣と特定健診結果、疾病発症との関係が理解しやすく、生活習慣の改善に向けての明確な動機づけができる」としている。

新たな施策として、医療保険者に対して、40～74歳の国民に平成20年度から特定健診の受診が義務化され、保健指導・受診勧奨判定値¹⁾のもと『動機づけ支援』および『積極的支援』といった特定保健指導も義務化された。また、『情報提供』の対象者に対しては「健診結果が正常範囲であり、そのまま維持し悪化させない。『動機づけ支援』対象への移行を低減し、この数値は性別・年代別に各医療保険者で設定する」と規定されており、特定健診結果において、各検査値の具体的な解釈については言及していない。そのため、各健診項目別の判定値の解釈や受診者への説明では、保健指導の上で混乱を招いているのが現状である。

しかし、保健指導判定値は基準範囲の上限（HDL-C は下限）に設定されているが、基準範囲外に達する段階以前に『情報提供』を行い、より早期に予防措置をとることが重要と考える。そのためには、経年的な健診結果値を使用して保健指導者が受診者にその結果の説明をしやすい指標を考案する必要がある。さらに、その指標が特定健診・保健指導のステージの変化予測に有用であれば、予防医学の観点や保健指導の観点から有効であると考ええる。

一方、判定値や基準範囲の概念は、特定健診や病院受診における血液生化学検査値に基づくスクリーニングにより疾病の有無を判断することにある。しかし、判定値は検査項目により各関連学会で、基準範囲は各施設独自あるいは文献参考値を使用しているのが現状であり、施設による違いや文献参考値によってその判断が異なる可能性がある。特に基準範囲は、初回受診時のスクリーニングとしての役割があり、個人の生理的変動幅²⁻¹⁰⁾を保ちながら変動し、個々人の生理的変動幅を包括した母集団の統計学的処理によるスケール幅に

しか過ぎない。再診では基準範囲内であっても、患者毎の前回値を逸脱する時点で何らかの内的・外的要因による変化があると判断することがあるが、その際の判断基準は経験的な要因に大きく依存している。さらに、個体内変動より個体間変動が大きな項目は、個人の固有の基準範囲が必要と報告されているが¹¹⁻¹⁴⁾、現実的には限界がある。

近年、厚生労働省や学会などの研究により、臨床検査値の標準化¹⁵⁻²⁴⁾、全国的な施設間差是正²⁵⁻³⁰⁾、基準範囲の共有化²⁵⁻³²⁾がなされてはいるが、臨床検査値および基準範囲の統一に至っていない。

一方で、生体内での血中成分は、食事³³⁻⁴⁰⁾、運動^{34, 40-46)}、飲酒^{35, 40, 47)}、体位^{35, 40)}、バイオリズム^{12, 38, 40, 48-51)}などの個体内変動と遺伝^{34, 40)}、年齢^{40, 52)}、性別^{35, 40)}などの個体間変動を有しながら、常に変動している。近年、測定技術誤差は試薬や機器の性能の向上と臨床検査技師の努力により、ほぼ無視できるところまで来ている。そのため、測定技術誤差が向上し月間・年間変動が縮小したことで、施設内での臨床検査値は個人の生体内変動を考慮した許容誤差限界^{3-10, 52-56)}で評価できるまでに収束した。しかし、臨床検査値の標準化¹⁵⁻²⁴⁾、全国的な施設間差是正²⁵⁻³⁰⁾がなされているものの、施設間で臨床検査値を共有する際には、測定技術誤差の考慮が必要である。

また、個人の臨床検査値に影響する要因は、大別して個体内変動、個体間変動、測定技術誤差の要因があり、特に個体内変動と個体間変動を合わせて生理的変動幅と呼び、算出方法が様々ある(図1)。

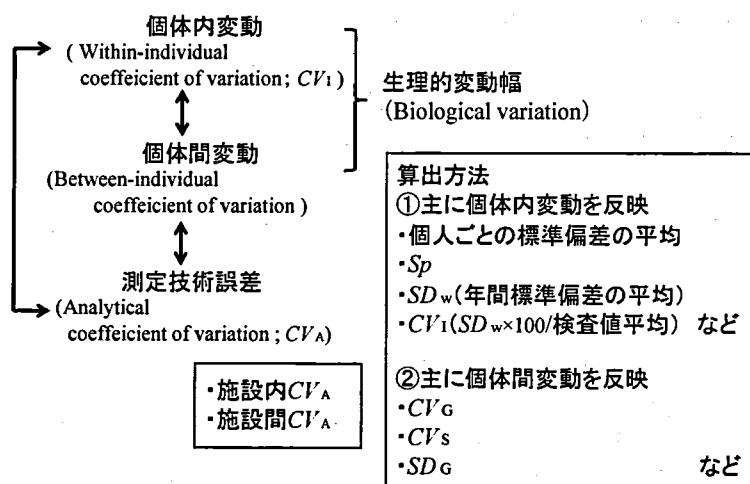


図1. 臨床検査値に影響する主な変動要因

さらに、臨床医学検査の領域では、これら個体内変動が生体内で変動する幅であることから、個体内変動以内の精密さを維持管理することが臨床検査値の精度管理の基本的な考え方となっている。これらの考え方から、血清生化学成分の精度管理成績の評価の基準として、Tonks⁵⁷⁾は「Allowable limits of error (in %) = ±{ (1/4 of the normal range) / Mean of normal range} × 100」を許容誤差の限界と提唱し、その最大値を 10%と定めた。その後、北村⁵⁸⁾や Cotlove ら⁵⁹⁾は個人の生理的変動幅が集団の変動に比べ著しく狭い変動であることに着眼し「要求される測定法の変動係数 (%) = (個人の生理的変動幅の標準偏差/基準範囲の平均値) × 1/2 × 100」を報告し、生理的変動を許容誤差限界として Tonks⁵⁷⁾より純粹に評価される考え方が認知されている。

米国臨床病理学会 (College of American Pathologists:CAP) は測定誤差のゴールとして、健康者集団のスクリーニングを目的とした検査室内の長期的な精密度の基準を個体内変動と個体間変動の和の 1/2 とし、個人の経過観察を目的とした短期的な精密度の基準を個体内変動の 1/2 とし、The goal for long-term day-to-day laboratory imprecision- $CV \leq 1/2 \{ CV^2 \text{ (within-subject)} + CV^2 \text{ (between-subject)} \}^{1/2}$ 、The goal for short-term laboratory imprecision- $CV \leq 1/2 CV \text{ (within-subject)}$ を勧告した⁶⁰⁾。また、多くの先行研究⁶¹⁻⁶⁶⁾により施設内・施設間精度管理に許容誤差限界の概念が確立されてきた。欧州臨床化学試薬・装置評価機構 (European Group for the Evaluation of Reagents and Analytical Systems in Clinical Chemistry) は、測定法の精密さの基準を Total imprecision $\leq 1/2$ within-subject of biological variation と勧告した⁶⁵⁾。

このように、個体内変動に基づいて精度管理の評価に許容限界を求める概念が定着し、生理的変動幅の 1/2 を測定技術誤差 (分析誤差) の限界とする精密さ (施設内精度) の評価とできるようになった。それに伴い、生理的変動の算出が重要視され、報告されている²⁻¹⁰⁾。

しかし、生理的変動幅は、測定の許容誤差限界⁵⁶⁾に利用される重要な指標となっているが、短期や長期の観察期間の違い、あるいは個人ごとの SD の平均値^{2,6,8,10)}や一元配置分散分析による個人内の変動の SD を算出^{3-5,9)}、これらを Sp 、 SD_w 、 CV_i などで表現するなど、前述した歴史的変遷はあるものの統一されず現在に至っている。近年、その生理的変動幅は基準個体の平均値に差異が認められるため、SD より CV での算出が個体内変動を表す指標として妥当であるとの報告⁵⁶⁾や日常検査データの技術的信頼性 (精密さと真度) を評価

する際の規格として許容誤差限界が報告されているが⁵⁶⁾、一定の見解には至っていない。

以上のように生理的変動に関する指標とその解析方法は様々であるが、精度管理を行った上で、測定技術誤差や個体間変動を考慮した純粋な個体内変動については不明である。

従来、生理的変動（個体内変動）は年間の変動としての概念があり、臨床検査値の精度を評価する際の判定基準に許容誤差限界として利用されてきた。しかし、本来の個体内変動の概念は、日常生活において健常な個体内では生理的に一定の幅で変動しており、逆に、この一定の幅を逸脱すると何らかの異常な変動要因があると判断できる重要な指標でもある。そして、本研究で求められる個体内変動は、1年間の個体内の変動を反映しており、この本来の特性を考えると、年1回の特定健診の保健指導における評価に応用できると考えた。特定健診の保健指導において、保健指導や受診勧奨の判定値は判定基準に過ぎず、前年度からの臨床検査値の変動は考慮されていない。そして、前年度からの臨床検査値の変化率は、経時的な変動を把握できると考えた。しかし、項目により個体内変動の幅に差異があるため、前年度からの変化率の大小だけでは生理的な変動か病態的な変動かが判断できないことから、年間の個体内変動を考慮した判定が必要である。

そこで、毎年1回以上の割合で受診が義務付けられた健診において、個人の臨床検査値の変化を的確にとらえるには、長期的な個体内変動を判断の目安にすることや、個体内変動を考慮した特定健診結果の各検査値の具体的な解釈が必要になる。しかし現在では、具体的な解釈のための指標がなく、臨床検査値と生理的変動を熟知した臨床検査技師の立場から、新たに純粋な個体内変動を考慮した指標の考案とその有効性の検討が急務である。

Ⅱ. 目的

本研究の目的は以下である。

- 1) 測定技術誤差と個体間変動を考慮した純粋な個体内変動を明らかにする (第2章)。
そのために、生理的変動を臨床検査値の分布特性により検証し、測定技術誤差と個体間変動を考慮した純粋な個体内変動を明らかにする。
- 2) 純粋な個体内変動を利用した標準化年間変化指数を考案する (第3章)。
- 3) 特定健康診断結果判定推移における
標準化年間変化指数の特性を明らかにする (第3章)。
- 4) 特定健康診断受診結果に
標準化年間変化指数を利用し、臨床的意義を検討する (第4章)。

第2章 臨床生化学検査項目の個体内変動

I. 目的

個人の臨床検査値に影響する要因は、大別して個体内変動、個体間変動、測定技術誤差である。近年、測定技術誤差は、技術の進歩や臨床検査技師の努力により、ほぼ除外できるところまで縮小した。また、個体内変動と個体間変動を総称して生理的変動と呼ぶが、第1章で前述したごとく許容誤差限界などに利用される生理的変動は広義の個体内変動として使われてきた。しかし、狭義の個体内変動は、個体間変動と測定技術誤差を取り除いた純粋な個体内変動である。すなわち、純粋な個体内変動を求めるためには、個体間変動として最も影響される性差や測定技術誤差を考慮する必要がある。

個体内変動は、測定の許容誤差限界に利用される重要な指標となっているが、短期や長期の観察期間の違い、あるいは算出方法が個人ごとの標準偏差の平均値^{2,8,10)}や一元配置分散分析を利用して求め^{3-5,9)}、その名称も算出方法により Sp 、 SD_w 、 CV_i など様々に表現されている。生理的変動に関する指標とその解析方法は様々であるが、精度管理を行った上で、測定技術誤差や個体間変動を考慮した純粋な個体内変動については不明である。

そこで、本章の目的は以下である。

- 1) 生理的変動幅 (SD_w 、 CV_i) を算出する。
- 2) 臨床検査値の分布特性により、生理的変動幅の算出方法が個体内変動を表す指標として妥当であるかを明らかにする。
- 3) 測定技術誤差と個体間変動を考慮した純粋な個体内変動を求める。

II. 対象

対象は、20～58歳健常男女136名（男性60名、女性76名）とし、その内訳は研究開始時において20歳代39名（男性16名、女性23名）、30歳代37名（男性20名、女性17名）、40歳代42名（男性16名、女性26名）、50歳代18名（男性8名、女性10名）であった。

なお対象者の抽出は、事前に研究の趣旨を説明し、同意の得られた広島県臨床生化学研究会「もみじ会」に所属している8施設の会員とその家族からとした。

III. 方法

1. 測定方法および測定項目

1999年7月から2000年6月の期間に、毎月採血を実施した。採血は、原則的に早朝空腹時としたが、できない場合は朝食後6時間以上を確認した上で昼食前に採血した。食後時間や概日周期の時間的条件を統一するため、対象者ごとに同一条件下で採血を実施した。なお、年齢、BMI、喫煙歴、習慣的な飲酒、特に妊娠および前日の過度な飲酒、運動、投薬の影響が明確であったデータを臨床病理学的な削除対象とした。

血液生化学検査項目は、特定健診検査項目であるTG、HDL-C、LDL-C、AST、ALT、GGT、Glu、HbA1cとした。LDL-CはFriedewald式「 $LDL-C = TChol - TG/5 - (HDL-C)$ 」⁶⁷⁾で求めるためTCholを追加した。なお、LDL-CはFriedewald式で算出したが、TGが400mg/dl以上あるいはTCholがTGより低値を示すとLDL-Cが低値あるいは負になる報告⁶⁸⁻⁷¹⁾があるため、これらの場合は統計学的処理の対象から削除した。

血液生化学検査の測定は、8施設（施設A～H）で日常検査として使用している各試薬および測定機器をそれぞれ使い、各試薬の測定原理を表1に示した。酵素項目のAST、ALT、GGTはJSCC常用基準法を用い、検量および正確度確認試料としてERM(ERM990707:(財)日本臨床検査薬協会)^{15,19,22)}をキャリブレーターとし正確度が校正されたJSCC標準化対応法^{16,17,21)}として行った。その他の検査項目は、各試薬メーカー指定のパラメーターに従い、標準液で校正し測定した。

各施設で対象者を毎月1回10～20日のいずれか設定した任意日に1年間採血し、溶血を回避するため15分静置後1時間以内に遠心分離を行ない測定した。ただし、HbA1cは翌日、LDL-Cは-80℃で凍結しそれぞれ1施設で一括して測定した。

表1. 測定原理・試薬一覧

項目	施設 A	施設 B	施設 C	施設 D	施設 E	施設 F	施設 G	施設 H
AST	JSCC法	JSCC法	JSCC法	JSCC法	JSCC法	JSCC法	JSCC法	
ALT	JSCC法	JSCC法	JSCC法	JSCC法	JSCC法	JSCC法	JSCC法	
GGT	JSCC法	JSCC法	JSCC法	JSCC法	JSCC法	JSCC法	JSCC法	
CRE	酵素法	酵素法	酵素法	酵素法	酵素法	酵素法	酵素法	酵素法
UA	酵素法	酵素法	酵素法	酵素法	酵素法	酵素法	酵素法	酵素法
TCho	酵素法	酵素法	酵素法	酵素法	酵素法	酵素法	酵素法	酵素法
HDL-C	直接法	直接法	直接法	直接法	直接法	直接法	直接法	
LDL-C							直接法	
TG	酵素法	酵素法	酵素法	酵素法	酵素法	酵素法	酵素法	酵素法
Glu	GOD電極法	GOD電極法	HK-UV法		GOD電極法	HK-UV法	HK-UV法	HK-UV法
HbA1c	HPLC法							

JSCC法: JSCC標準化対応法, 直接法: Homogeneous法, GOD: Glucose oxidase,

HK-UV: Hexokinase-ultraviolet, HPLC: High performance liquid chromatography

2. 精度管理

各施設で患者血清50検体を用い、ランダムイズ2回測定法^{脚注1)}による測定値の差のSDを求め、自動分析法で得られる測定値の精密さが許容誤差限界の1/2 Sp³⁾以内にあることを確認した。その上で、酵素3項目はERMの認証値を目標値として5重測定によるキャリブレーション法で正確度の保証を確認した。以後この条件により、施設内精度管理は各施設任意の管理血清を10日間5重測定し、施設間・年間精度管理は同一管理試料としてL-コンセーラI、IIEX(日水製薬)の2濃度を用い毎月の採血と同時に5重測定し、1年間の平均値、標準偏差および変動係数を求め精度管理保証の確認を行った(表2)。

脚注1) ランダムイズ2回測定法

自動分析装置の測定値の精密さを実試料(患者血清)で求める評価法。低濃度から高濃度域(基準範囲上限の約5倍)の50件以上の試料を2分して、それぞれ順序が異なるようにオートランダムに測定する。対応する2つの測定値(x_i, y_i)の差がその平均値の大きさに関わらずほぼ一定であることをグラフにプロットして視覚的に確認する。以下の式で求めた基準範囲付近の精密度の標準偏差(SDD)の許容限界を1/2Spで判定する。

$$SD_D = \sqrt{\sum(x_i - y_i)^2 / 2n}$$

日本臨床検査自動化学学会: 日常検査法の性能試験法マニュアル,
日本臨床検査自動化学学会誌, 27:10-11, 2002 参照

表2. 年間施設内・月別施設間変動一覧

項目	単位	年間施設内				月別施設間			
		平均値	標準偏差	変動係数	許容誤差限界	平均値	標準偏差	変動係数	許容誤差限界
AST	U/l	35.2~37.3	0.54~1.29	1.45~3.47	5.0	35.9~36.7	0.73~1.46	2.51~4.96	7.4
ALT	U/l	32.6~34.1	0.48~1.40	1.44~4.23	5.0	32.6~33.8	0.58~1.57	1.31~4.81	10
GGT	U/l	46.6~50.9	0.89~1.43	1.87~2.92	5.0	47.7~49.2	0.55~2.71	1.15~4.66	10
TCho	mg/dl	114.7~122.7	0.80~2.71	0.67~2.22	3.4	119.3~120.6	1.66~4.91	1.38~4.08	4.5
HDL-C	mg/dl	29.0~31.5	0.70~1.42	2.27~4.76	4.2	29.0~31.0	0.62~2.48	2.04~5.02	6.0
LDL-C	mg/dl	49.8~50.4	2.02~2.57	2.20~4.97	4.6				-
TG	mg/dl	57.8~63.1	0.75~3.13	1.21~4.32	5.0	59.5~62.4	0.93~3.86	1.46~5.16	10
Glu	mg/dl	93.8~98.8	0.79~3.00	0.84~3.04	2.9	94.7~97.1	1.47~3.33	1.53~3.48	2.3
HbA1c	%	6.02	0.29	4.75	-				-

平均値, 標準偏差, 変動係数: 8施設における最小値~最大値
許容誤差限界(%): 文献 56 参照

精度管理において許容誤差限界を逸脱した月のデータを削除対象とするため、先行研究における許容誤差限界⁵⁶⁾を参考に評価した。その結果、年間施設内変動係数では最大値は Glu: 3.04%、HDL-C: 4.76%、LDL-C: 4.97%であり、それぞれの許容誤差限界と比較し大きく、月別施設間変動係数では最大値は Glu: 3.48%と許容誤差限界より大きかった。そのため、該当月の施設の対象データのみ削除した。

3. 解析方法

1) 生理的変動幅の算出

① 生理的変動幅 (SD_w)

毎月の採血による臨床検査値の年間の標準偏差を個人毎に求め、その標準偏差の平均値を算出した (SD_w)。

② 個体内変動 (CV_i)

各臨床検査値の個人における個体内変動 CV_i を以下の式にて算出した。

$$CV_i = (SD_w / \text{各検査項目の平均値}) \times 100$$

算出された生理的変動幅の各検査値は、性差の比較を Mann Whitney test を用いて有意差検定を行った。さらに、BMI は 25 を境にその前後、喫煙歴の有無で喫煙歴の有無で Student t test により有意差検定を行った。

なお統計処理は、統計ソフトウェア (StatFlex for Windows Ver.6.0 ・アーテック製) を使用し有意水準 5%未満とした。

2)臨床検査値の分布型

対象者 136 名の臨床検査値を月別に分割して以下の解析を行った。

有意な性差を認める検査項目は、性別ごとに Box-Cox 変換式を用いて最尤推定法^{13, 40, 72)}にて行い、正規分布への変換に必要なべき乗値 p を推定することにより分布型の判定を行った (図 2)^{14, 72)}。すなわち、測定値を x 、変換後の値を X として、 X の分布を最も正規分布に近似させうる p を求めたが、この際変換原点 a は、 p を推定後に a を平均値 -4 標準偏差の位置にセットする操作を反復することで、 p の最適化を計った。一般に、元の測定値 x が正規分布の場合 $p=1.0$ 、対数正規分布の場合 $p=0.0$ となるが、 p の推定値がその値になることはほとんどなく、正規分布への変換に必要な p を推定し、分布を正規型 ($0.7 \leq p < 1.2$)、平方根正規型 ($0.4 \leq p < 0.7$)、対数正規型 ($p < 0.4$) に分類した。

また、分布型特性の指標となる歪度 (Sk) と尖度 (Kt) および中央値、下限値、上限値を求めた。分布の非対称性を検討するために、 Sk を指標に正規分布など左右対称分布 ($Sk = 0$)、右裾広がり分布 ($Sk < 0$)、左裾広がり分布 ($0 < Sk$) に分類した。さらに、分布の裾の長さを検討するために、 Kt を指標に正規分布 ($Kt = 3$)、対数正規分布など裾広がり分布 ($3 < Kt$) に、ドーム型の分布など両裾が途切れた分布 ($Kt < 3$) に分類した。

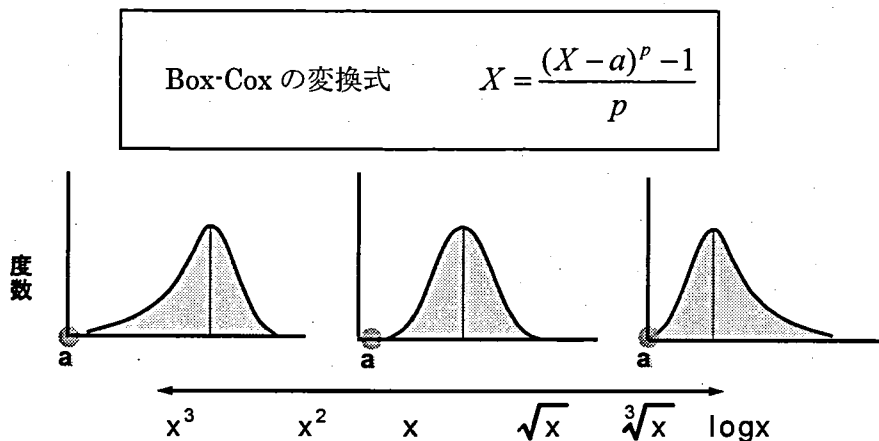


図2. べき乗変換による分布の正規化^{14, 72)}

3) 集団と個人の臨床検査値分布

集団の分布型と個人の分布型との関係を視覚的に確認するため、統計ソフトウェア (StatFlex for Windows Ver.6.0 ・アーテック製) を用いて、個人別の年間平均値で昇順に並べ個人の1年間の臨床検査値をプロットし集団と個人の分布を、また全体と男女を分けてヒストグラムも作成し併記した。

4) 純粋な個体内変動

今回の母集団は少なく解析因子を増やすと統計学的処理に耐えられず、また20～59歳を対象としているため対象項目では年齢の影響が少ないと考える。そこで、測定技術誤差と個体間変動を考慮した純粋な個体内変動を算出するために、以下の統計処理を行った。

まず、精度管理 (表2) において施設間差が大きな項目は、同一精度管理試料データをもとに各月別、施設別、検査項目別にクロスチェックを行い基準施設 (表1の施設A) の測定値に換算し、測定値を統一した。また、長期の測定技術誤差 (CV_A) を同一管理試料データから算出した。なお、クロスチェックは当該施設と基準施設の同一精度管理試料データから回帰係数を求め、基準施設に換算した。

次に、統計ソフトウェア (StatFlex for Windows Ver.6.0 ・アーテック製) を用いて、2レベル枝分かれ分散分析を実施した。個体間変動 (CV_G) の最も大きな変動要因である性差変動を、性差を考慮した個体間変動 (CV_S) として求め、次に性の影響のない個体差の大きさを純個体間変動として算出した。そして、残った変動成分 (cCV_I) を粗個体内変動として求めた。

2レベル枝分かれ分散分析から解析した粗個体内変動から測定技術誤差 (CV_A) を取り除くことにより、純粋な個体内変動 (CV_I) を算出した。

$$\text{純粋な } CV_I = \sqrt{cCV_I^2 - CV_A^2}$$

cCV_I : 残差変動, CV_A : 測定技術誤差

(用語一覧参照)

IV. 結果

1. 生理的変動幅

生理的変動幅は、項目すべてにおいてBMIが25以上と未満および喫煙の有無には有意差を認めなかった。

表3に各検査値の平均、個人の年間標準偏差の平均 (SD_w) および個体内変動 (CV_I) を示した。この場合、有意な性差を認めた項目は、男女別に、基準個体内の SD_w および CV_I をそれぞれ個人の生理的変動幅として設定した (表3)。

有意な性差を認めた項目は、全体の $Mean$ ではAST、ALT、GGT、HDL-C、TGで、 SD_w ではAST、ALT、GGT、TGであったのに対し、 CV_I ではALT、GGT、TGであった。

表3. 生理的変動幅一覧

項目	単位	全体				男性				女性			
		n	Mean	SD_w	CV_I	n	Mean	SD_w	CV_I	n	Mean	SD_w	CV_I
AST	U/l	133	19.4 *	3.11 *	16.03	59	20.7	3.30	15.94	74	18.4	2.96	16.06
ALT	U/l	133	18.5 *	4.80 *	25.90 *	59	21.7	5.10	23.52	74	16.0	4.56	28.46
GGT	U/l	133	29.3 *	5.75 *	19.62 *	59	42.0	8.33	19.81	74	19.2	3.70	19.24
TCho	mg/dl	136	189.6	13.12	6.92	60	189.7	12.75	6.72	76	189.5	13.41	7.08
HDL-C	mg/dl	124	63.8 *	5.24	8.21	54	57.1	4.77	8.35	70	69.0	5.61	8.13
LDL-C	mg/dl	131	107.7	10.30	9.56	58	111.0	10.43	9.39	73	105.1	10.21	9.71
TG	mg/dl	136	85.4 *	24.27 *	28.42 *	60	105.4	31.95	30.31	76	69.7	18.21	26.13
Glu	mg/dl	136	90.3	5.58	6.18	60	88.6	5.72	6.45	76	89.5	5.11	5.71
HbA1c	%	136	4.97	0.18	3.62	60	4.97	0.17	3.47	76	4.96	0.18	3.66

Mean: 健常人の平均値、 SD_w : 個人の年間標準偏差の平均値、 CV_I : 個体内変動

*: 性差に有意差を認めたもの ($p < 0.05$)

2. 臨床検査値の分布型

有意な性差を認めた項目は男女別にし、集団の臨床検査値の分布型の分析結果を示した(表4)。

べき乗値 p において、正規型 ($0.7 \leq p < 1.2$) は HDL-C (女性)、LDL-C (男女)、HbA1c (男女)、平方根正規型 ($0.4 \leq p < 0.7$) は AST (男女)、ALT (男女)、HDL-C (男性)、Glu (男女)、対数正規型 ($p < 0.4$) は GGT (男女)、TG (男女) であった。

歪度 Sk を指標に用いると、正規分布など左右対称分布 ($Sk = 0$) は AST (男性)、ALT (男性)、GGT (女性)、LDL-C (男女)、Glu (男女) HbA1c (男女)、右裾広がり分布 ($Sk < 0$) は AST (女性)、GGT (男性)、HDL-C (男女)、TG (男女)、左裾広がり分布 ($0 < Sk$) は ALT (女性) であった。

尖度 Kt を指標に用いると、正規分布 ($Kt = 3$) は LDL-C (男女)、対数正規分布など裾広がり強い分布 ($3 < Kt$) は AST (女性)、GGT (男女)、TG (男女)、Glu (男女)、ドーム型の分布など両裾が途切れた分布 ($Kt < 3$) は AST (男性)、ALT (男女)、HDL-C (男女)、HbA1c (男女) であった。

表4. 集団測定値の分布型一覧

項目	単位	性別	n	べき乗値 p	原点	下限値	中央値	上限値	歪度 Sk	尖度 Kt
AST	U/L	男	511	0.59	10.88	13.28	19.48	28.51	0.01	2.89
		女	660	0.53	9.80	11.50	16.83	25.41	-0.21	3.08
ALT	U/L	男	495	0.46	7.10	9.42	19.72	39.51	-0.02	2.61
		女	650	0.48	5.84	7.49	13.79	25.07	0.27	2.85
GGT	U/L	男	503	0.07	11.75	14.16	26.61	86.31	-0.38	4.15
		女	660	0.29	9.78	10.34	15.63	33.03	-0.02	3.33
HDL-C	mg/dl	男	455	0.45	34.28	38.34	55.80	89.40	-0.17	2.90
		女	600	1.08	19.75	42.37	69.45	95.36	-0.09	2.66
LDL-C	mg/dl	男+女	1117	0.73	38.05	60.87	104.41	83.05	-0.01	3.00
TG	mg/dl	男	475	0.24	44.48	48.50	85.06	222.67	-0.32	3.13
		女	646	0.19	28.40	32.21	58.13	157.68	-0.43	4.04
Glu	mg/dl	男+女	1154	0.58	73.10	77.46	89.24	106.79	-0.04	3.05
HbA1c	%	男+女	1012	1.01	3.72	4.26	4.90	5.54	-0.04	2.90

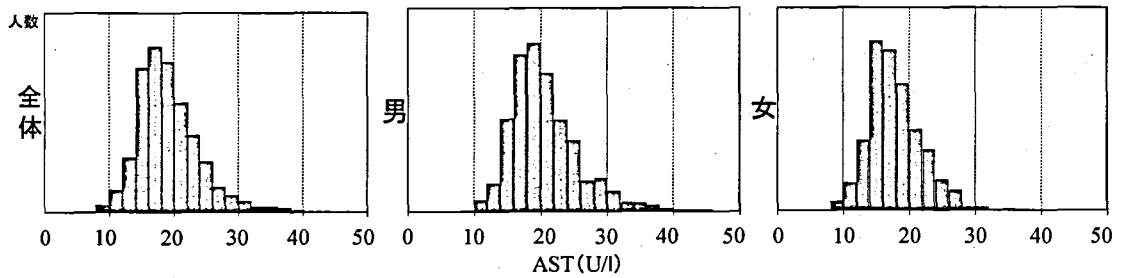
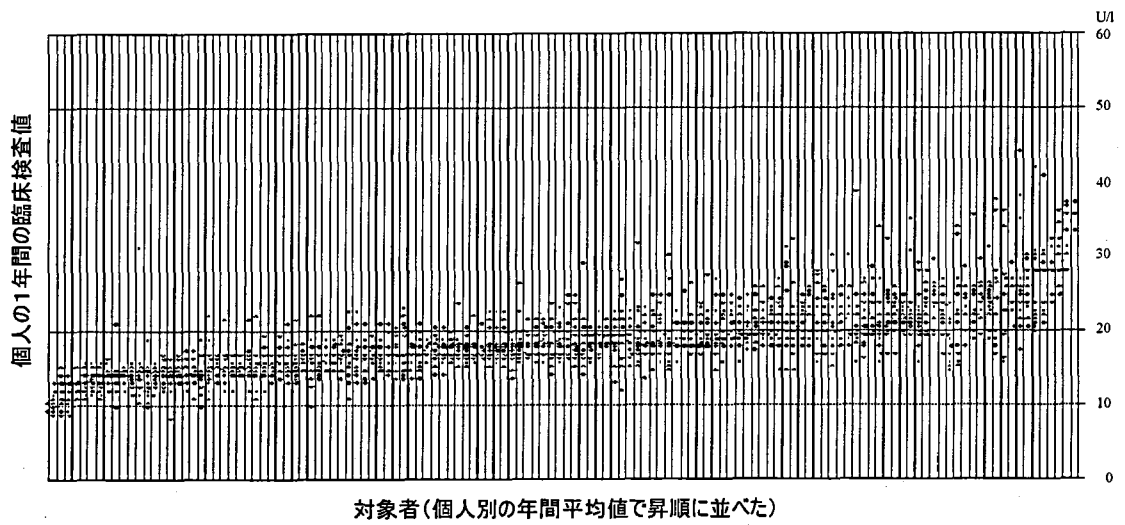
3. 集団と個人の臨床検査値分布

個人の分布と集団の分布およびヒストグラムをそれぞれ図3に示した。

各項目の基準個体の臨床検査値の分布型を視覚的に比較すると、正規型に属する HDL-C、LDL-C、HbA1c では、どの個体もその平均値に関係なく臨床検査値の変動幅が一定していた。

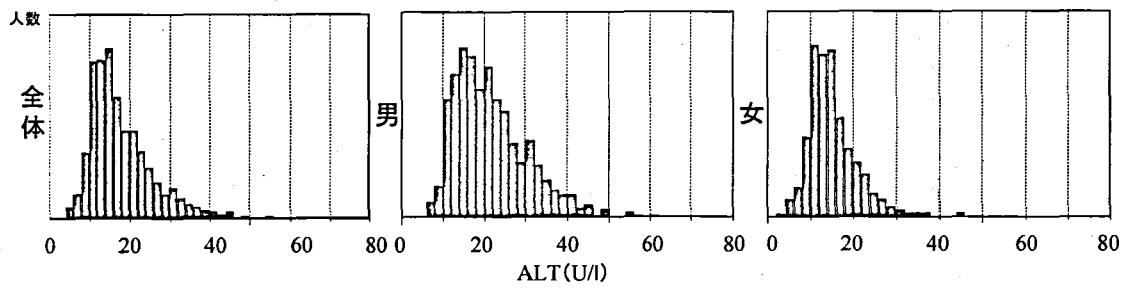
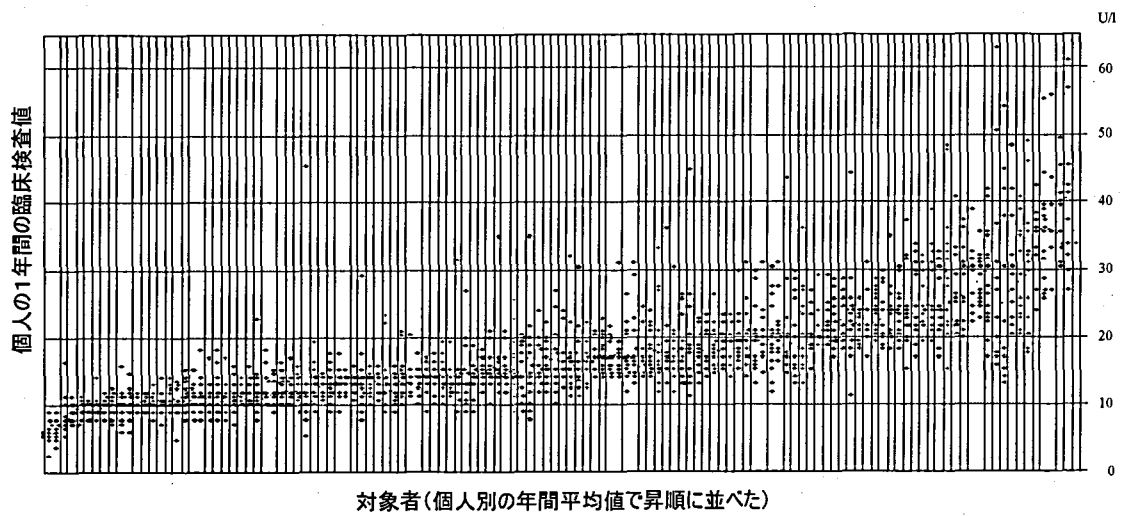
また、対数正規型に属する ALT、GGT、TG では、平均値の低い個体では変動幅が狭く、その平均値が大きくなるにつれ、変動幅が広がっていた。平方根正規型に属する Glu では、その分布は両者の中間を示した。しかし、AST において男性は対数正規型に対し、女性は正規型となり、全体では対数正規型であった。

べき乗値、歪度、尖度、個人の臨床検査値の分布型を総合的に判断すると、集団の臨床検査値の分布型はさまざまあるが、HDL-C、LDL-C、HbA1c は正規型に、ALT、GGT、TG は対数正規型に、AST は男女で分析方法により正規型と対数正規型に分かれ、Glu は平方根正規型であった。したがって、平方根正規型である Glu 以外は、どの検査項目でも正規型あるいは対数正規型であった。



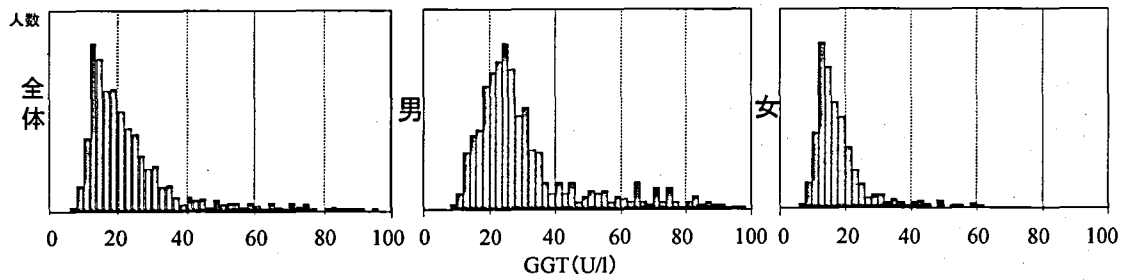
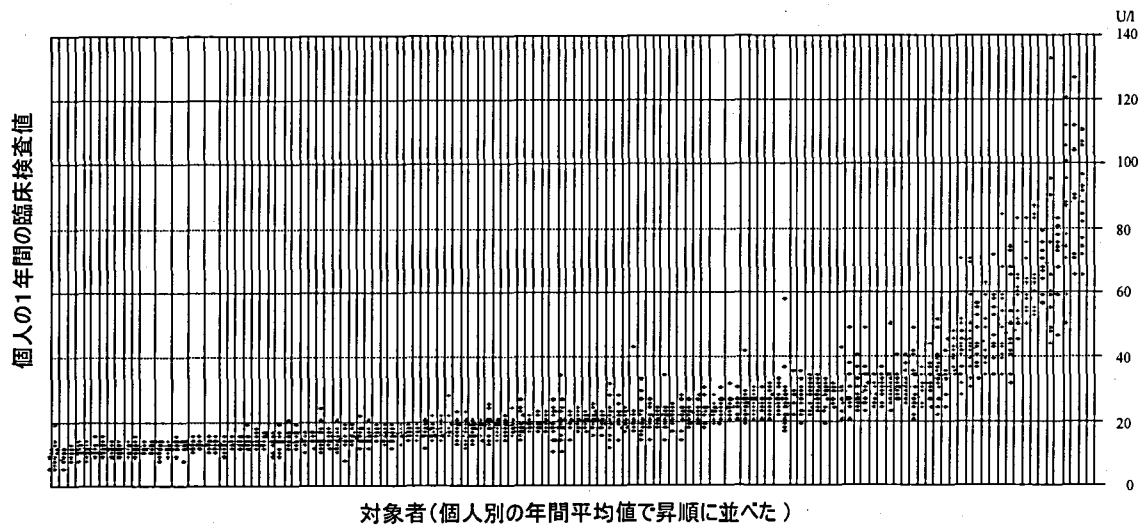
属性	べき乗値 p	歪度 Sk	尖度 Kt
男	0.59	0.01	2.89
女	0.53	-0.21	3.08

図3-1. 集団と個人の分布型 (AST)



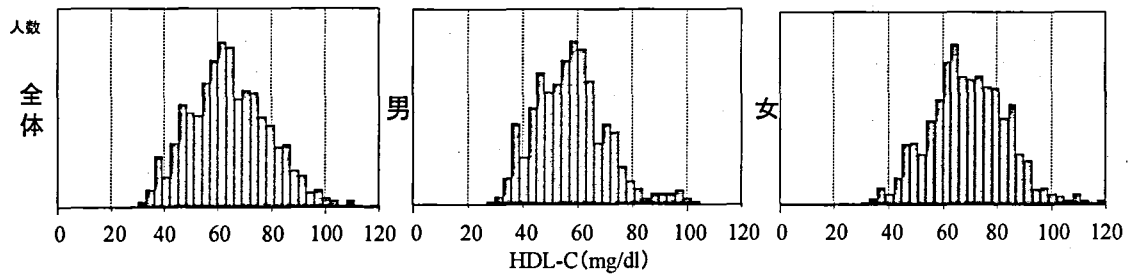
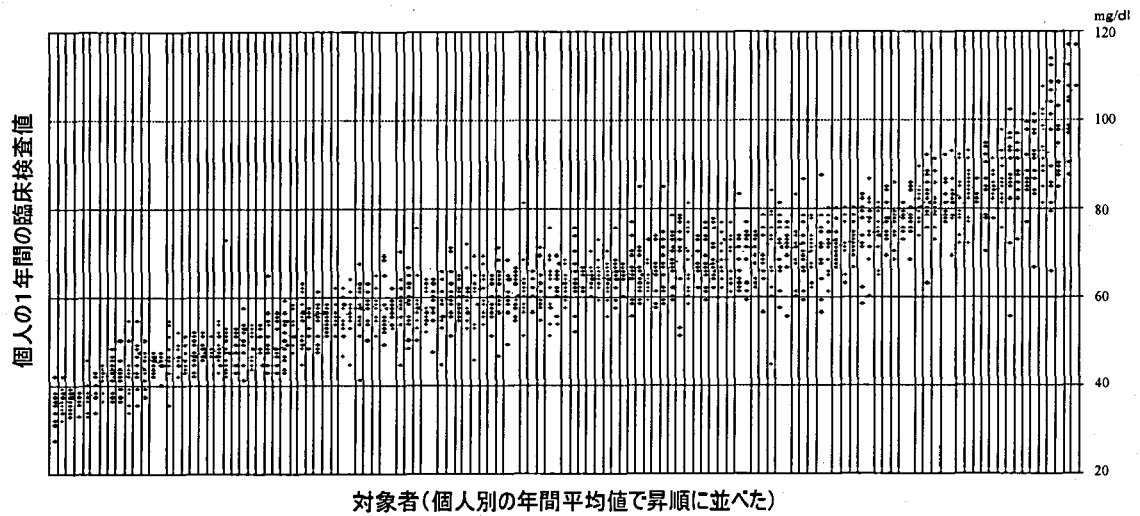
属性	べき乗値 p	歪度 Sk	尖度 Kt
男	0.46	-0.02	2.61
女	0.48	0.27	2.85

図3-2. 集団と個人の分布型(ALT)



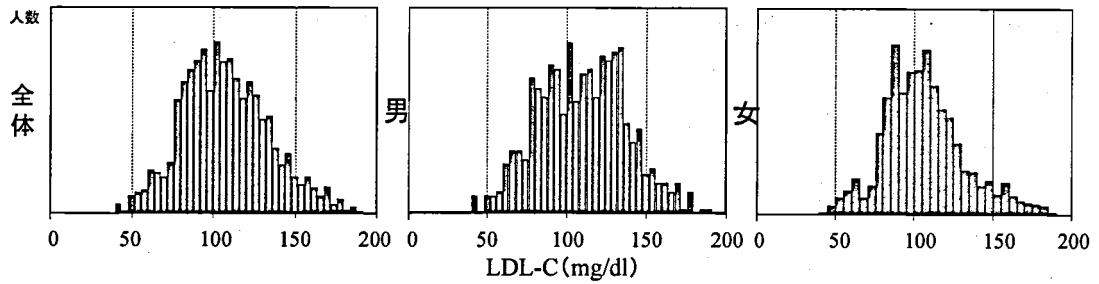
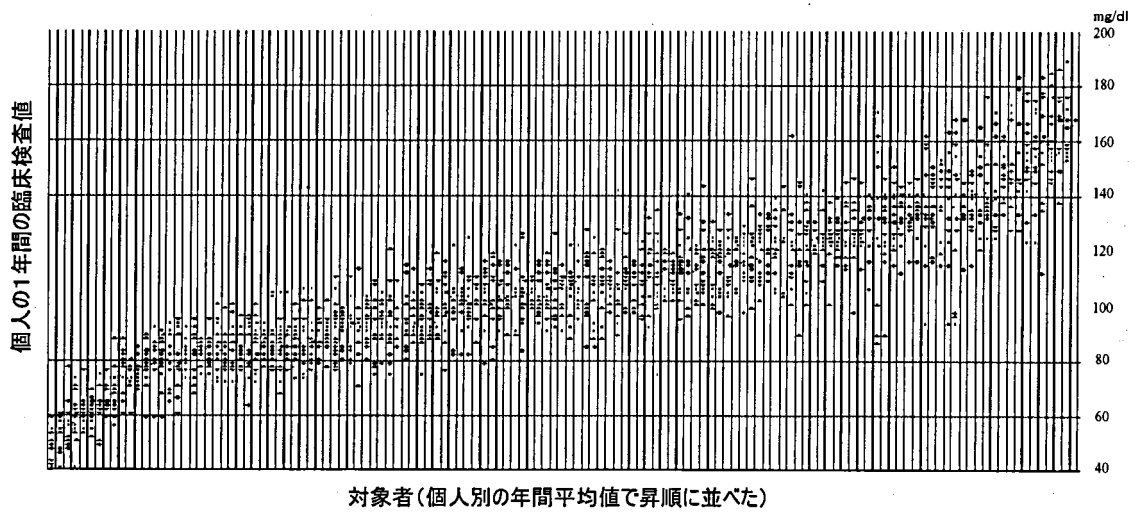
属性	べき乗値 p	歪度 Sk	尖度 Kt
男	0.07	-0.38	4.15
女	0.29	-0.02	3.33

図3-3. 集団と個人の分布型(GGT)



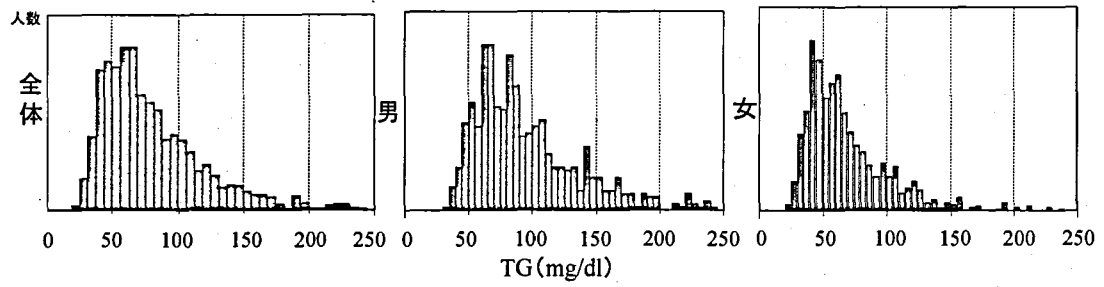
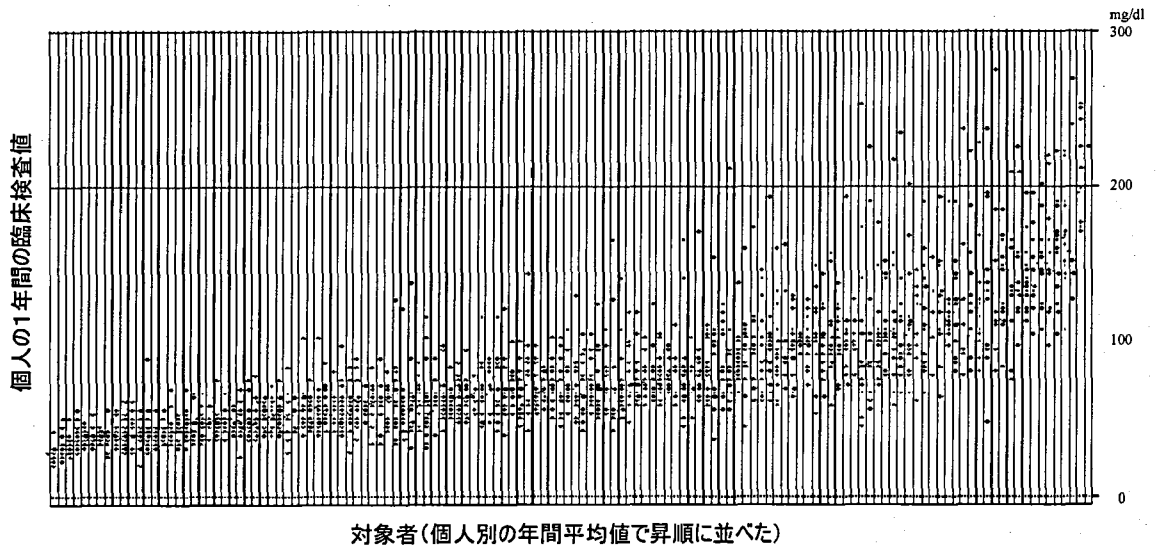
属性	べき乗値 p	歪度 Sk	尖度 Kt
男	0.45	-0.17	2.90
女	1.08	-0.09	2.66

図3-4. 集団と個人の分布型(HDL-C)



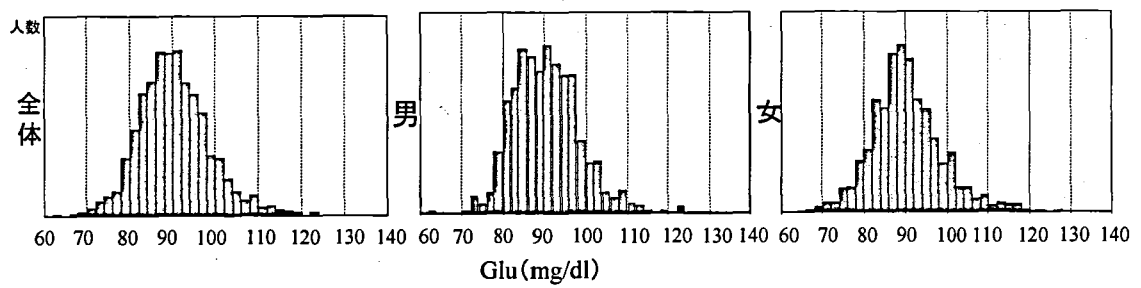
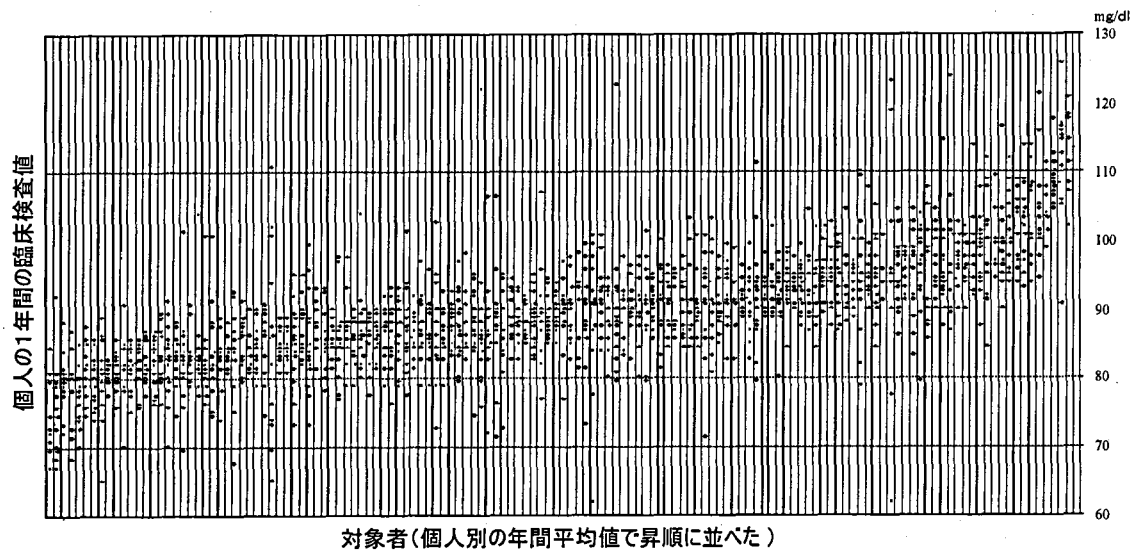
属性	べき乗値 p	歪度 Sk	尖度 Kt
男+女	0.73	-0.01	3.00

図3-5. 集団と個人の分布型(LDL-C)



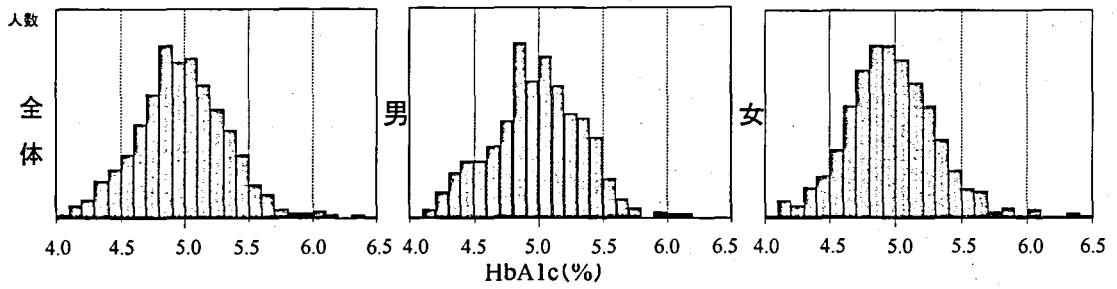
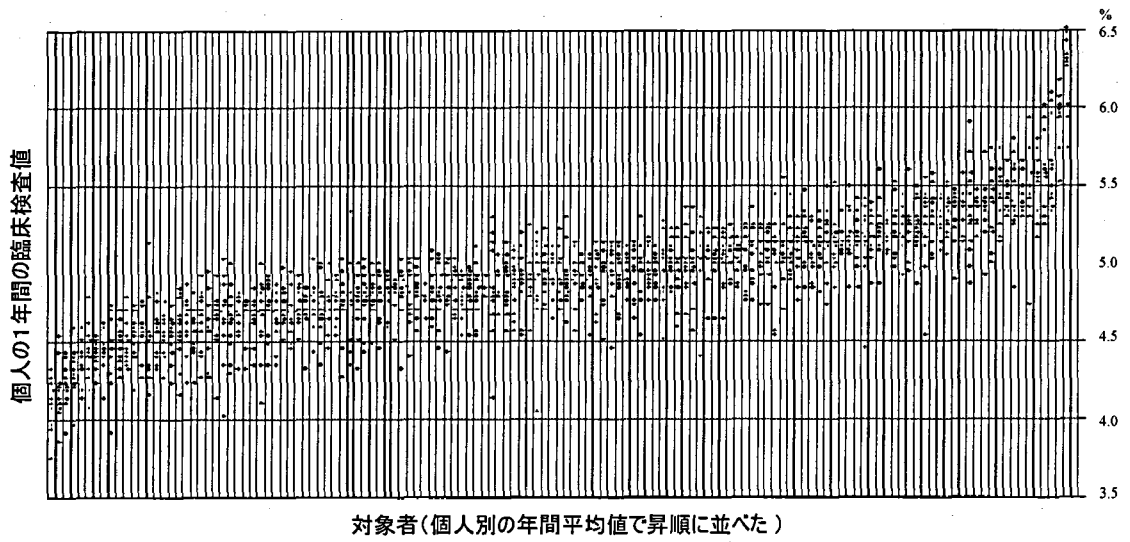
属性	べき乗値 p	歪度 Sk	尖度 Kt
男	0.24	-0.32	3.13
女	0.19	-0.43	4.04

図3-6. 集団と個人の分布型(TG)



属性	べき乗値 p	歪度 Sk	尖度 Kt
男+女	0.58	-0.04	3.05

図3-7. 集団と個人の分布型(Glu)



属性	べき乗値 p	歪度 Sk	尖度 Kt
男+女	1.01	-0.04	2.90

図3-8. 集団と個人の分布型(HbA1c)

4. 純粋な個体内変動

表5に測定技術誤差 (CV_A)、性差を考慮した個体間変動 (CV_S)、個体間変動 (CV_G) 純粋な個体内変動 (純粋な CV_I) を示した。

CV_A は、TCho1.43%~LDL-C4.63%の範囲となり、施設内の許容誤差限界内に収まった。

性差を考慮した個体間変動は、ALT、GGT、TG が20%を超え、有意な性差を認めた。TCho、LDL-C、Glu は0.01%以下で性差による個体間変動を認めなかった。

純粋な CV_I は Glu:6.19%~TG:26.31%の範囲で、表3のそれと比較しても TCho、HDL-C、Glu 以外で、より小さい純粋な CV_I が算出された。

表5. 純粋な個体内変動 脚注2) %

項目	n	測定技術 誤差	性差を考慮し た個体間変動	個体間差	残差変動	純粋な 個体内変動
		CV_A	CV_S	CV_G	cCV_I	純粋な CV_I
AST	1104	2.39	10.11	18.59	15.56	15.38
ALT	1116	2.85	24.40	35.06	23.8	23.63
GGT	1176	2.51	39.68	47.43	17.35	17.17
TCho	1308	1.43	<0.01	14.88	7.24	7.10
HDL-C	840	3.62	12.86	20.06	9.06	8.31
LDL-C	971	4.63 ‡	<0.01	22.93	10.42	9.33
TG	1176	3.10	24.33	38.14	26.49	26.31
Glu	1008	2.09	<0.01	7.22	6.53	6.19

‡: 一括測定誤差

脚注2)同一精度管理試料データをもとにクロスチェックを行い基準施設の測定値に換算し、長期の測定技術誤差 (CV_A) を算出した。2レベル枝分かれ分散分析により、個体間変動 (CV_G) の最も大きな変動要因である性差変動を、性差を考慮した個体間変動 (CV_S) として求め、次に性の影響のない個体差の大きさを純個体間変動として算出した。そして、残った変動成分 (cCV_I) を粗個体内変動として求めた。

2レベル枝分かれ分散分析から解析した粗個体内変動から測定技術誤差 (CV_A) を取り除くことにより、純粋な個体内変動 (CV_I) を算出した。

$$\text{純粋な } CV_I = \sqrt{cCV_I^2 - CV_A^2}$$

cCV_I : 残差変動, CV_A : 測定技術誤差 (用語一覧参照)

V. 考察

全体の平均値の比較では、AST、ALT、GGT、HDL-C、TG で有意な性差を認め（表3）、性差を考慮した個体間変動（CV_s）は、ALT、GGT、TG が大きかった（表5）。なお、SD_wと CV_sは男女別で算出したが、特定健診の判定値には男女別の判定値がなく、2レベル枝分かれ分散分析で、最も大きい変動要因の性差も考慮して純粋な個体内変動を求めた。なお、その他の個体間差の要因には、遺伝^{34,40}、年齢^{40,52}などがあるが、本研究ではほぼ無視できる値であった。また、CV_sもクロスチェックによる基準施設に換算することにより収束した。測定技術誤差と性差を考慮した個体間差を加味したことで、CV_s（表3）と比べ、TChoやHDL-Cは大きかった。

生理的変動の大きさを表す CV_sの大きさを検査項目間で比較すると、それが15%以上と特に大きい項目は、TG、ALT、GGT、ASTの順で、特にTGやALTは20%以上であった（表5）。これら生理的変動を大きくする要因として、食事を含めた日内リズムの大きさが関係しているTGやGlu^{36,39,40}、食事の長期的な影響が強く認められるTG、ALT、GGT^{35,40}、強い運動の影響が変動に依存しているAST^{35,40,45}、閉経や50歳以上の女性の加齢に認められるTChoやALT^{6,34,40}などがあるが、季節的変動は本研究の対象項目では認めなかった^{4,6,73}。これらの項目では、採血条件をできるだけ厳しく設定し^{34,35,38,40}、その変動幅を抑える必要があり、採血条件の制御が悪いと臨床検査値結果の解釈が困難となる。そのため、本研究の採血は、原則的に早朝空腹時としたが、できない場合は朝食後6時間以上を確認した上で昼食前に採血し対象者ごとに毎月同一条件下で実施した。

また、この純粋な CV_sは、Westgardの報告⁷⁴の CV_sに比べて大きかったが、その原因は年齢層が不明である点と観察期間が主に3~6ヶ月に相当する既報告値⁷⁵⁻⁷⁸などの平均値であるのに対し、本研究の観察期間が1年間と長かったためと考える。一方、細萱らの報告³の CV_sは、HDL-C、LDL-Cの算出が無く、さらに観察期間が毎年1回7年間と長期であり、年齢層が不明であった。

本章では、個人の生理的変動として代表的な SD_w、CV_sを算出したが、臨床検査値の分布特性ではGlu以外は正規型と対数正規型となった。一般に、平方根正規型では平均値の大小に関わらず SD_wは一定であるが、対数正規型では平均値が小さいと SD_wは小さく、平均

値が大きくなるに従いSDwも大きくなるため、SDの平均値で求めても限界がある。しかし、CVIで求めることで、特に基準範囲内ではより平均値の影響を受け難いと判断した。また、測定技術誤差と個体間変動を考慮した純粋な個体内変動を求め、先行研究^{3, 74)}と比較しても個体内変動を表す指標として妥当であると判断した。

近年、個体内変動より個体間変動が大きな項目は、個人間の固有の基準範囲が必要と報告されている¹¹⁻¹⁴⁾。すなわち、個体内・個体間変動がともに小さい項目は共通の判定値が使用できるが、個体内・個体間変動がともに大きい項目は判定値の幅が広くなり、個体内変動が小さく個体間変動が大きな項目は個人の判定値が必要であると考えられる。しかし、実際には判定値を個体ごとに設定するのは難しく、特定健診・保健指導および受診勧奨判定値も腹囲以外では性別の考慮もなく共通の判定値が設定されているのが現状である。これに対し、本研究では健常な男女136名を1年間毎月採血したデータにより、純粋な個体内変動を求めることができたが、実際には繰り返し採血など対象者に対する身体的および経済的な負担が大きく、常に個人の生理的変動幅は経年的に変動しているため、個々人の個体内変動を求めるには限界がある。そのため、本研究で求められた純粋なCVIは、臨床検査値の個体内変動要因を解釈する上で、母集団を反映した代表的な値として使用できると考える。

そこで、毎年受診する健診における臨床検査値の変化を把握するには、個体内変動を考慮した特定健診結果の具体的な解釈が必要になる。しかし、具体的な解釈のための指標がなく、新たに純粋な個体内変動を考慮した指標を考案する必要があると考える。

第3章 標準化年間変化指数の考案と保健指導実施における有用性

I. 目的

特定健診・保健指導において、判定値は指導や受診が必要な判定基準であり、年間の変動要因は考慮されていない。前年度からの変化率を算出することで、各検査項目の年間変動の推移が明確になる。しかし、個体内変動は項目により差異があり、変化率の大小だけでは判断できないため、年間の個体内変動を考慮した判定基準が必要であると考えられる。

そこで、個体内変動を考慮した標準化年間変化指数を考案し、保健指導実施における有用性を検討する。

II. 対象

対象データは、2000年から2007年の8年間に4回以上連続（連続健診受診一人当たり平均6.64回、のべ1010件）して健診を受診した21～59歳男女152名（健診最終受診年齢 男性77名：30歳代14名、40歳代27名、50歳代36名、女性75名：20歳代8名、30歳代15名、40歳代22名、50歳代30名）とした。

対象項目は、身長、体重、BMI、SBP、DBP、TCho、TG、HDL-C、LDL-C、AST、ALT、GGT、Glu、HbA1c、喫煙歴とした。

なお対象は、事前に研究の趣旨を説明し同意の得られた広島大学病院職員および旧広島県臨床生化学研究会「もみじ会」の健診データより抽出した。

本研究は、広島大学大学院保健学研究科心身機能生活制御科学講座倫理委員会の承認（2007.8.9 No.0723）を得た。

Ⅲ. 方法

対象者の健診データを個人別および各受診年度に分割した。

分析に用いたデータの年齢構成は、男性では 20 歳代 45 件、30 歳代 99 件、40 歳代 220 件、50 歳代 145 件、のべ 509 件、女性では、20 歳代 80 件、30 歳代 99 件、40 歳代 184 件、50 歳代 138 件、のべ 501 件であった。

1. 区分による分類

標準的な健診・保健指導プログラム確定版¹⁾に基づく「保健指導対象者の選定と階層化の方法」および「特定健診判定値」を参考に、0 群から IV 群の区分に分類した。なお、特定健診開始前の対象データであるため、腹囲測定（判定基準：男性 ≥ 85 cm、女性 ≥ 90 cm）が実施されておらず、男女とも BMI ≥ 25 をその代用として用いた（図 4）。

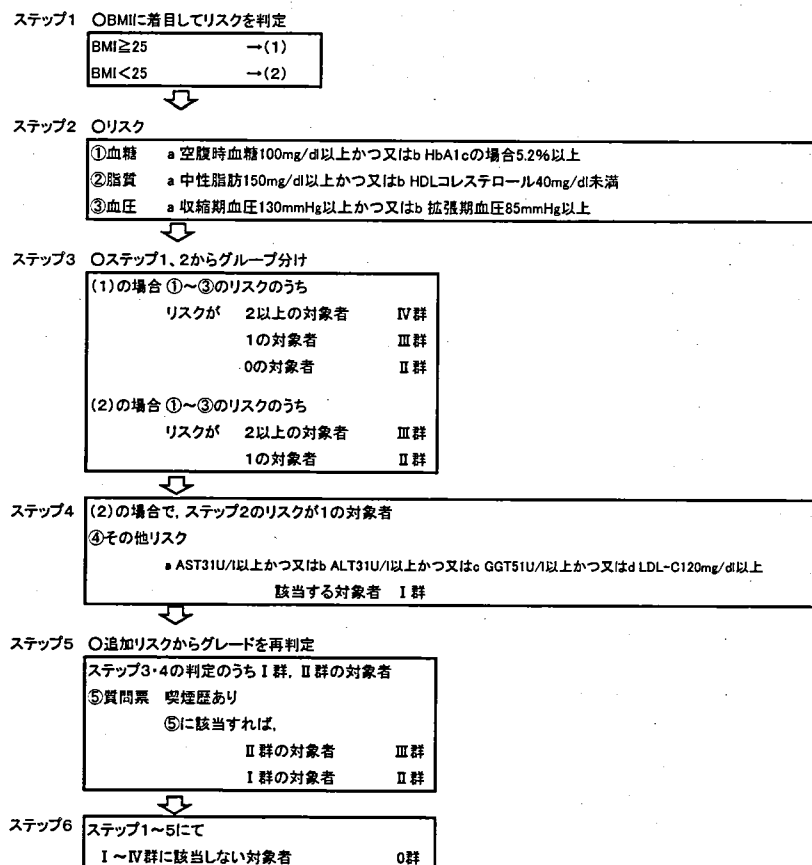


図4. 区分判定の基準(文献¹⁾を参照)

2. 区分判定の分析

5つの区分のうちどの群に属するかの判定（5段階の区分判定の算定）は、年度毎に行った。

区分判定の変化は、前年度判定からの変化をΔ判定として算出し、-4～+4の範囲で分類した。たとえば、前年度の区分判定Ⅰ群がⅢ群に変化したときΔ判定=+2、また前年度の区分判定Ⅱ群が0群になるとΔ判定=-2とした。

3. 年間変化率と標準化年間変化指数

前年度よりも健診検査値が何%変化しているかを各健診項目（SBP、DBP、体重、BMIおよび健診検査8項目）について年間変化率（BYCR）（式Ⅰ）を算出した。このBYCRを純粋なCV_iで除して標準化した値を標準化年間変化指数（SBYCI）として算出した（式Ⅱ）。

この場合、純粋なCV_iは、第2章で求めた純粋な個体内変動のAST:15.38%、ALT:23.63%、GGT:17.17%、TChol:7.10%、HDL-C:8.31%、LDL-C:9.33%、TG:26.31%、Glu:6.19%を用いた。

$$\text{BYCR} = \frac{(\text{今年度健診値} - \text{前年度健診値}) \times 100}{\text{今年度健診値}} \quad \dots \text{式Ⅰ}$$

$$\text{SBYCI} = \left\{ \frac{(\text{今年度健診値} - \text{前年度健診値})}{(\text{今年度健診値})} \times 100 \right\} / \text{純粋な個体内変動}$$
$$= \frac{\text{BYCR}}{\text{純粋なCV}_i} \quad \dots \text{式Ⅱ}$$

なお初年度は基礎値となるため算出せず、2年目以降の数値を用いてBYCRおよびSBYCIを算出した。

4. 統計処理

各項目の SBYCI と Δ 判定値の群間の比較は、Kruskal Wallis 検定を用いて解析した。

判定値変動の推定に最も関連する健診検査値の SBYCI を検討するため、 Δ 判定=0 を含めた全対象と、 Δ 判定=0 を除いた対象で重回帰分析を行った。その際、 Δ 判定値を目的変数に、要因分析で重要な年齢、性別は偏り制御変数に、健診 8 項目の SBYCI を説明変数として、ステップワイズにより行った。

統計処理は、統計ソフトウェア (StatFlex for Windows Ver.6.0 ・アーテック製) を使用し、有意水準 5%未満とした。

IV. 結果

図 4 の分類に従い 5 つの区分のうちどの群に属するかの判定は、年度毎に行った。その結果、0 群 682 件、I 群 110 件、II 群 106 件、III 群 26 件、IV 群 86 件 (合計 1010 件) を解析対象とした。

1. 年間変化率と標準化年間変化指数

BYCR や SYBCI の算出件数は、区分の IV 群 75 件、III 群 23 件、II 群 89 件、I 群 93 件、0 群 579 件、のべ 859 件であった。

2. 区分 Δ 判定値の変化

健診時点での区分 (0~IV 群) の変化量、すなわち Δ 判定値が上昇する例は、 Δ 判定=+1 が 4.3%、+2 が 3.5%、+3 が 0.9%、+4 が 0.5%であった。逆に、 Δ 判定値が下降する例は、 Δ 判定=-1 が 4.1%、-2 が 2.2%、-3 が 0.8%、-4 が 0.1%であった。その変化の内訳は、上昇は 0 群から下降は 0 群への移行が 90%以上と大部分であった。

3. 区分とその判定値変化量と標準化年間変化指数

AST、ALT、GGT、TCho、TG、Glu の各 SBYCI は、区分間に有意差を認めた ($p < 0.05$) を認めた (表 6)。

各健診検査項目の SBYCI を Δ 判定値別に、箱髭図で示した (図 5)。この場合の箱髭図は、最大値、最小値、中央値、25%点 (第 1 四分点)、75%点 (第 3 四分点) を示した。

なお、 Δ 判定 ± 3 、 ± 4 は件数が極端に少ないため作図には加えなかったが、統計学的処理では除外せずそのまま利用した。特に AST、ALT、GGT、TCho、TG、Glu では SBYCI の中央値が Δ 判定値とともに上昇が認められた。また、健常者における SBYCI の 95%信頼区間は、健診検査項目によらず $-2.82 \sim +2.82$ であり、 ± 2.82 の範囲を許容管理範囲^{脚注 3)} とみなし、図の中央の背景に淡灰色で示した。實際上箱髭図の中央 50%の領域は ± 2.82 の範囲に完全に収まった。また、上下の髭の両端 (最大・最小値) の部分は $-7 \sim +9$ の範囲に分布したが、その範囲内にほとんど収まった。

各健診検査項目別の SBYCI が、 ± 2.82 の占める割合を算出すると、AST : 93.4%、ALT : 92.9%、GGT : 91.2%、TCho : 93.8%、HDL-C : 92.3%、LDL-C : 89.2%、TG : 92.0%、Glu : 85.8%であった。

表6. 区分判定と健診項目の SBYCI の関連

項目	全区分 (自由度 $df=4$)		0群以外の区分 (自由度 $df=3$)	
	統計量(H)	危険率(p)	統計量(H)	危険率(p)
AST	12.99	0.011	9.98	0.019
ALT	17.42	0.002	12.93	0.005
GGT	24.35	<0.001	19.52	<0.001
TCho	34.67	<0.001	31.78	<0.001
HDL-C	1.98	0.740	1.47	0.688
LDL-C	6.19	0.186	5.86	0.119
TG	15.36	0.004	12.52	0.006
Glu	47.98	<0.001	45.95	<0.001

脚注 3) 2つの値 X_2 と X_1 の標準偏差 SD は、その平均値を \bar{X} として次式で求まる。

$$SD = \sqrt{\frac{\sum(X_i - \bar{X})^2}{2-1}} = \sqrt{(X_1 - \bar{X})^2 + (X_2 - \bar{X})^2} = \frac{|X_2 - X_1|}{\sqrt{2}}$$

ここで、上式の第 2 項に $\bar{X} = (X_2 - X_1)/2$ を代入すると、第 3 項が得られる。従って、2つの値の偏差 $|X_2 - X_1|$ は、その SD の $\sqrt{2}$ 倍となる。

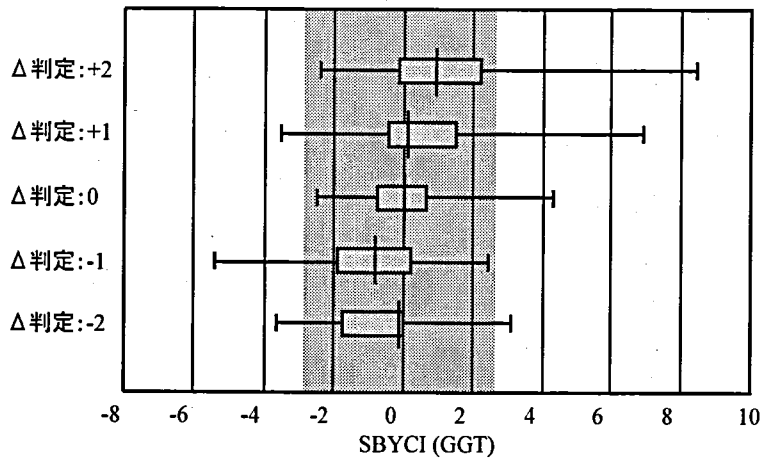
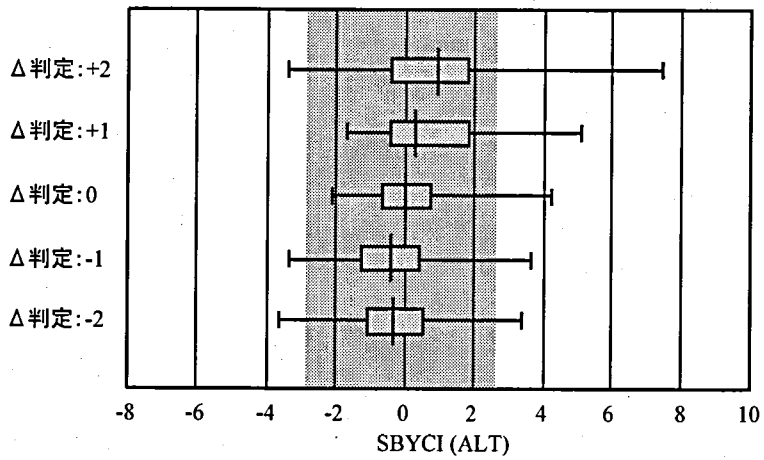
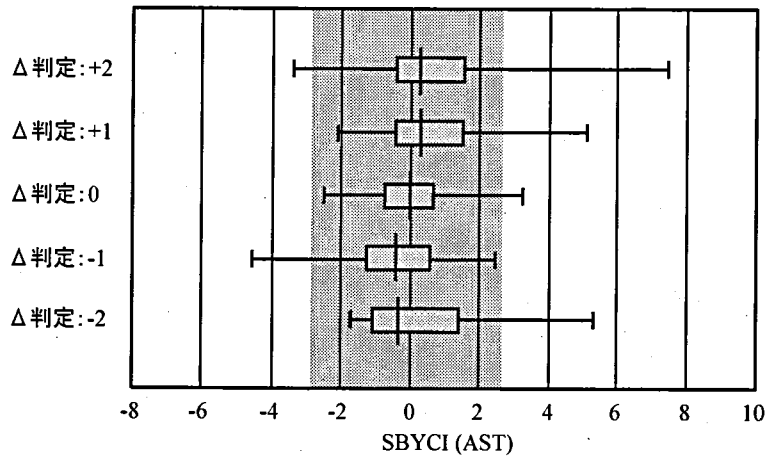
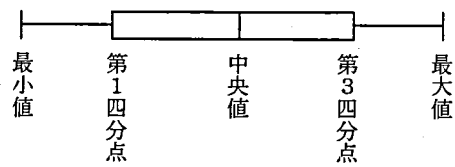


図5-1. Δ判定値別の健診検査項目 SBYCI(AST、ALT、GGT)



許容管理範囲: ±2.82(淡灰色)

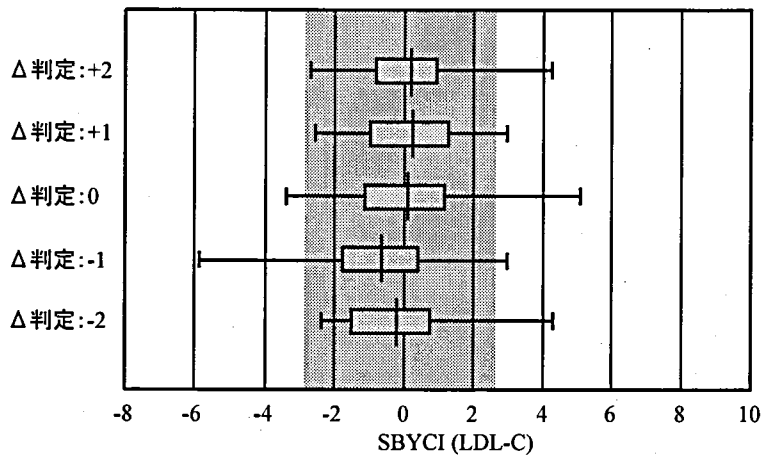
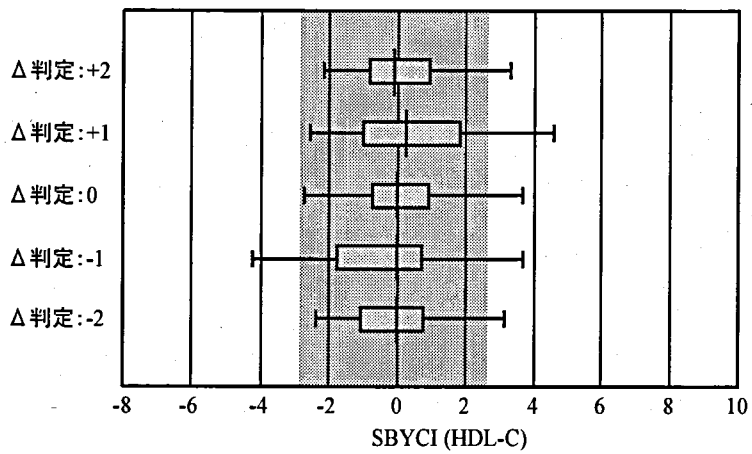
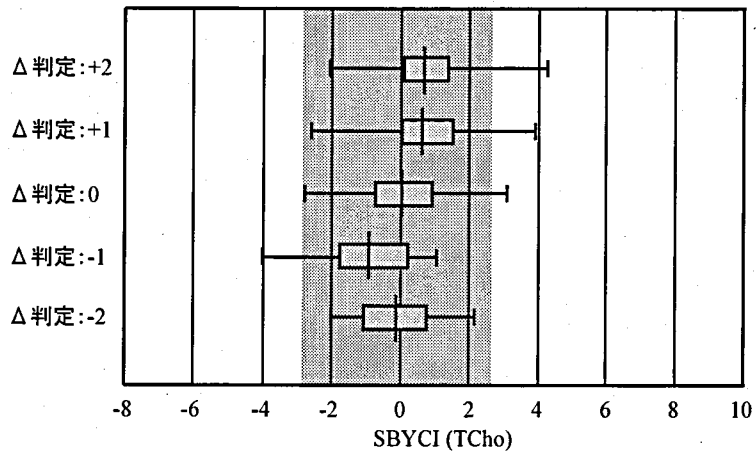
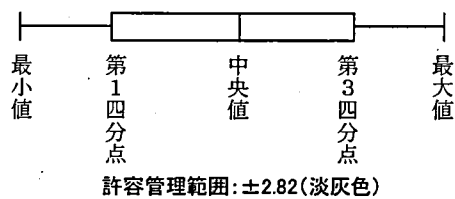


図5-2. Δ判定値別の健診検査項目 SBYCI(TChol、HDL-C、LDL-C)



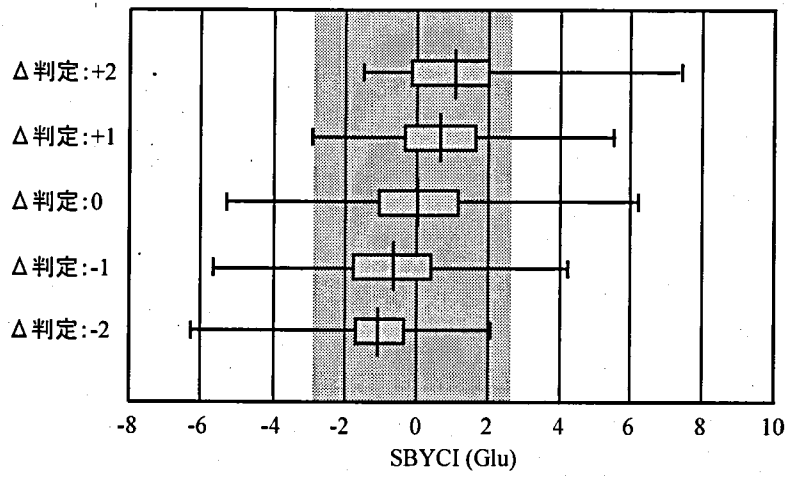
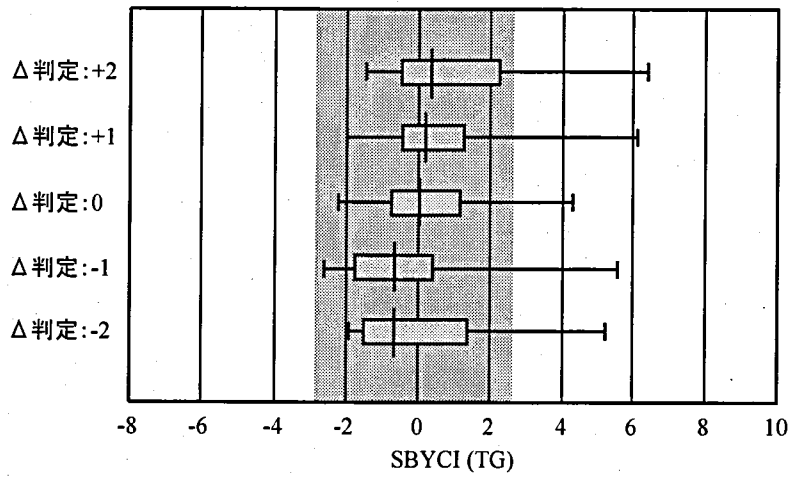
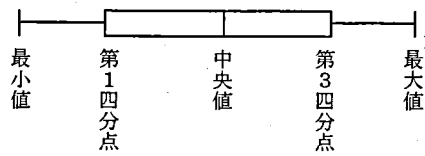


図5-3. Δ判定値別の健診検査項目 SBYCI(TG、Glu)



許容管理範囲: ±2.82(淡灰色)

4. 標準化年間変化指数の保健指導実施における有用性

重回帰分析による Δ 判定値と健診検査項目の SBYCI の関連を、上段が全対象データで、下段が Δ 判定=0 のデータを除いて変化例限定で示した (表7)。

その結果、全対象データでは ALT、TG、TCho Glu の順で、 Δ 判定=0 を除いた変化例限定では TCho、HDL-C、Glu、TG、ALT の順で SBYCI が有意に Δ 判定値と関連した ($p < 0.05$)。

表7. 重回帰分析による Δ 判定値と健診検査項目の SBYCI の関連

目的変数: Δ 判定値(全対象者)

$R=0.2967$, $n=818$, $F=11.17186$ ($df1=7$, $df2=810$), $p < 0.00001$

次数	変数名	回帰係数(β)	回帰係数の標準 偏差($SE(\beta)$)	t値	自由度(df)	危険率(p)
0		-0.201	0.155			
1	性別	0.078	0.056	1.384	810	0.167
2	年齢	0.002	0.003	0.661	810	0.509
3	TCho	0.042	0.019	2.171	810	0.030
4	TG	0.077	0.016	4.733	810	<0.001
5	ALT	0.089	0.018	4.805	810	<0.001
6	Glu	0.039	0.012	3.390	810	<0.001

目的変数: Δ 判定値(Δ 判定=0を除く)

$R=0.5805$, $n=158$, $F=9.46453$ ($df1=8$, $df2=149$), $p < 0.00001$

次数	変数名	回帰係数(β)	回帰係数の標準 偏差($SE(\beta)$)	t値	自由度(df)	危険率(p)
0		-0.292	1.077			
1	性別	0.241	0.275	0.876	149	0.382
2	年齢	-0.002	0.018	0.120	149	0.905
3	TCho	0.285	0.104	2.733	149	0.007
4	HDL-C	-0.230	0.097	2.367	149	0.019
5	ALT	0.155	0.065	2.391	149	0.018
6	Glu	0.198	0.055	3.588	149	<0.001
7	TG	0.159	0.069	2.306	149	0.023

R: 重相関係数、n: データ数、F: F検定結果

V. 考察

対象者の健診データを受診年度別に、特定健診・保健指導プログラムの保健指導判定値を参考に、0群～IV群の区分に分類した。本研究の対象者は、広島大学病院職員および旧広島県臨床生化学研究会「もみじ会」会員で、医療従事者あるいは病院職員であるため予防医学の意識が強く、特に女性の半数は看護師であるため立ち時間などを含めた運動量が多かった。そのため、他の職種の事業所における健診と比べ、区分の高いステージに判定される割合が低かった。従って、判定値の増減例が少なく、それぞれの指標の保健指導実施における有用性の評価を的確に行うには必ずしも適正なデータであったとは言えないが、結果的には予測通りの解析結果を得ることができた。

本研究では、BYCR を純粋な CVI で除し SBYCI を求めることで、健診検査項目の種類によらず、ほぼ同じ基準で、検査結果の変化率を評価できるようになった。実際、のべ 859 件の健診結果から SBYCI の保健指導実施における有用性を検討したが、AST、ALT、GGT、TCho、TG、Glu の SBYCI は区分との間に有意な差を認めた。また、SBYCI の箱髴図の髴部分の範囲は判定区分にもよるがほとんどの検査項目で、おおむね ± 2.82 の範囲に収まった。さらに、箱髴図の中央の 50%の領域は全て SBYCI 値の ± 2.82 の領域（図 5 淡灰色）内に入っており、実際に検査値の大きな変動があった例を考慮しても、その領域を許容管理範囲にすればよいと考えられる。今回のデータで SBYCI が ± 2.82 内に入る割合は Glu が最も少なく 85.8%、最も多いのが TCho で 93.8%と良好であった。

つぎに、複数の検査の SBYCI を組み合わせて、 Δ 判定値をどの程度的確に予測可能で、かつ、どの検査の SBYCI が Δ 判定値により強く関連しているかをみるため、重回帰分析を行った。その結果、 Δ 判定値とは ALT、TG、TCho、Glu の順でより強く、関連することが明らかとなった。また、 Δ 判定=0 の例を除くと、TCho、HDL-C、Glu、TG、ALT、の順でより強い関連性を示し、 Δ 判定値の予測精度を示す重相関係数の値は、 $R=0.5805$ と比較的良好な値となり、SBYCI の保健指導実施における有用性が実証された。

しかし、本研究の分析対象例で、各検査値の SBYCI の経年変化を見ると、それが一貫して上昇する例は少なく、上昇や下降を繰り返しドリフトしながら全体としてはステージが

上昇していく例が多かった。また、0群であっても Δ 判定値が大きく上昇する例もあった。その点からも前年の健診値との比較や継続的なモニターが重要である。本研究のSBYCI評価法は、簡便な計算式を用いた指標であり、純粹なCI₁で標準化し検査項目共通の基準で判定でき、 Δ 判定値の予測に有用であると考ええる。

そこで、特定健診保健指導の評価指標として考案したSBYCIが有用であるかを評価するため、実際の症例を用いて、特定健診・保健指導判定値を参考にした評価法とSBYCI評価法で比較して検討する。

第4章 標準化年間変化指数の特定健診の保健指導評価への利用

I. 目的

本章では、健診結果を基に、特定健診・保健指導判定値および SBYCI を利用し、その臨床的意義を検討する。

II. 対象

第3章の対象者のうち、II群から2年連続IV群であった40歳代女性1例を対象とした。本研究は、広島大学大学院保健学研究科心身機能生活制御科学講座倫理委員会の承認(2007.8.9 No.0723)を得た。

III. 方法

2003年から2006年の4年間の健診値において、特定健診・保健指導判定値を参考にした評価法および SBYCI での評価法により比較した。

判定値評価法は判定値および1年目から4年目の健診値を、SBYCI 評価法はそれぞれの年ごと(1~2年目、2~3年目、3~4年目)の数値を示す。

IV. 結果

判定値評価法では、1年目でBMI : 25.3 kg/m²であるためII群となった。また、2年目ではBMI < 25kg/m²となり、TG : 335 mg/dl、HbA1c : 5.2%と上昇し、脂質と糖質の2つのリスクがあり、II群と判断した。3年目では、再びBMI : 25.7 kg/m²となり、TGが前年度335から153 mg/dlに大幅に下降したものの判定値を超え、TG : 153 mg/dl、Glu : 187 mg/dl、HbA1c : 5.3%と前年度より大幅に上昇し、脂質と糖質の2つのリスクがありIV群となった。4年目では、BMI : 26.6kg/m²となり、TG : 450 mg/dl、HDL-C : 33 mg/dl、Glu : 102 mg/dl、HbA1c : 5.3%が判定値を逸脱し、TGとHDL-Cが悪化したものの、その他の項目は前年度より下降し改善したが、脂質と糖質の2つのリスクがあり、改善傾向を示したものの依然としてIV群と判断した。

それに対し、SBYCI評価法の1-2年目では、HDL-C : -6.4、AST : 3.3、ALT : 3.1、GGT : 5.3、Glu : 3.6の5項目が許容管理範囲±2.82を大きく逸脱し、悪化傾向を示した。2-3年目では、TG : -4.5、HDL-C : 3.3の2項目が改善されたものの、AST : 5.3、ALT : 3.6、GGT : 4.2、Glu : 7.6の4項目は許容管理範囲を1-2年目よりさらに大きく逸脱し悪化と判断した。3-4年目は、HDL-C : -9.5以外はTCho : -4.6、LDL-C : -13.1、AST : -41.3、ALT : -45.2、GGT : -28.5、Glu : -13.5と許容管理範囲を負側に大きく逸脱し、大幅に改善傾向を認めた(表8)。

表8. 経年的健診結果およびSBYCI値

	健診結果					SBYCI値		
	判定値*1	1年目	2年目	3年目	4年目	1-2年目	2-3年目	3-4年目
身長 cm	-	154	154	154	154	-	-	-
体重 kg	-	60	59	61	63	-	-	-
BMI kg/m ²	25	<u>25.3</u>	24.9	<u>25.7</u>	<u>26.6</u>	-	-	-
SBP mmHg	130	108	110	102	100	-	-	-
DBP mmHg	80	73	76	68	62	-	-	-
HDL-C mg/dl	40	66	43	59	<u>33</u>	<u>-6.4</u>	<u>3.3</u>	<u>-9.5</u>
LDL-C mg/dl	120	<u>124</u>	<u>141</u>	<u>182</u>	82	1.3	2.4	<u>-13.1</u>
TG mg/dl	150	95	<u>335</u>	<u>153</u>	<u>450</u>	2.7	<u>-4.5</u>	2.5
Glu mg/dl	100	77	99	<u>187</u>	<u>102</u>	<u>3.6</u>	<u>7.6</u>	<u>-13.5</u>
HbA1c %	5.2	5.1	<u>5.2</u>	<u>5.3</u>	<u>5.3</u>	-	-	-
TCho mg/dl		209	251	272	205	2.4	1.1	<u>-4.6</u>
AST U/l	31	15	30	<u>169</u>	23	<u>3.3</u>	<u>5.3</u>	<u>-41.3</u>
ALT U/l	31	12	<u>45</u>	<u>327</u>	28	<u>3.1</u>	<u>3.6</u>	<u>-45.2</u>
GGT U/l	51	12	<u>142</u>	<u>495</u>	<u>84</u>	<u>5.3</u>	<u>4.2</u>	<u>-28.5</u>
喫煙歴	-	-	-	-	-	-	-	-
区分判定		II群*2	II群*3	IV群*4	IV群*4			

*1: 保健指導判定値¹⁾

区分判定は図4に基づき判定

*2: BMI \geq 25, リスク0

*3: BMI $<$ 25, リスク2

*4: BMI \geq 25, リスク2

アンダーライン: 保健指導判定逸脱値および許容管理範囲逸脱値

V. 考察

II群からIV群に移行した症例は、判定値評価法およびSBYCI評価法による比較を行った。

判定値評価法では、1年目でBMI ≥ 25 kg/m²だったがリスクが0ためII群となり、2年目ではリスクが2つあるもののBMI < 25 kg/m²であったため同様にII群となった。しかし、2年目では前年度の体重が1kg減少しただけでBMI < 25 kg/m²となり、リスクはあるもののIV群にはならなかった。これは、『メタボリックシンドローム』を判定する際にも、ステップ1で腹囲測定（判定基準：男性 ≥ 85 cm、女性 ≥ 90 cm）を必須条件にしている限り、同様な現象は起こり得る危惧がある。また、3年目ではBMI ≥ 25 kg/m²とリスクが2つでIV群となり、4年目では大幅に改善傾向が認められたが依然としてIV群となった。これらの現象が、各健診項目別の判定値の解釈や受診者への説明において、保健指導の上で混乱を招いている原因の一つと考える。なお、本研究の区分を保健指導対象者の具体的な選定・階層化の方法¹⁾に対応させると、IV群は積極的支援レベルに、以下III群から保健指導レベルが低下し、II群はほぼ情報提供レベルに相当する。

それに対し、SBYCI評価法では、1-2年目で既に悪化傾向を示唆しており、2-3年目ではさらに悪化と判断できた。さらに、3-4年目で許容管理範囲を大幅に下回ったため改善傾向が示唆された。このことから、判定値だけの判断では限界があり、SBYCI評価法では前年度からの健診値の変化による解釈が早めの判断に繋がる利点と考える。

また、SBYCI評価法において、第3章の重回帰分析でTCho、HDL-C、Glu、TG、ALTの順で有意差があったことから、この5項目に着眼して判断すると、1-2年目でHDL-C、ALT、Gluおよび2-3年目でALT、Gluが許容管理範囲を超えて逸脱し、3-4年目ではTCho、ALT、Gluが許容管理範囲を大きく下回った。項目数だけでなく、Gluが1-2年目3.6、2-3年目7.6、3-4年目-13.5とSBYCIの数値にも着眼する必要があると考える。

つぎに、判定値評価法において2~4年目の推移を比較すると、TGが335、153、450 mg/dl、GGTが142、495、84 U/lと大きく変動しているのに対し、SBYCI評価法においてはTGが2.7、-4.5、2.5、GGTが5.3、4.2、-28.2と許容管理範囲を逸脱はしているがその変動は比較的小さい。すなわち、BYCRは前年度特定健診値からの変化率を算出しているため、純粋な

CVIが大きなTG、ALT>20%やAST、GGT>15%の項目ではBYCRは大きく変動するが、その割にSBYCI値が小さかった。逆に、Gluの純粋なCVIは6.19%と最も小さいことからSBYCI値では変動を相対的により鋭敏に反映し、重回帰分析における Δ 判定=0を除いた変化例限定（表7）において有意（ $p<0.001$ ）であったことから言える。

さらに、判定値評価法は、各健診項目が保健指導判定値を超えるだけの判断によるため、単位も含めた判定値を記憶する必要がある、前年度特定健診値が大幅に上昇していても保健指導判定値を超えなければ特定保健指導は必要ないと判断される。

それに対し、SBYCI評価法は、前年度からの変化率を純粋なCVIで除して標準化することで個体内の変動を反映しながら各検査項目が同じ許容管理範囲の基準で評価できる（図6-1）。また、正常範囲内であっても前年度健診値が大きく変化し、許容管理範囲を逸脱した時点を判断することで、早めに区分の変動が予測できる（図6-2）。さらに、健診値が上昇し許容管理範囲を正側に大きく逸脱したときは悪化を、逆に負側に大きく逸脱したときには改善を、それぞれ予測できる利点がある。しかし、正常範囲を逸脱し高値を維持したままで前年度健診値から変化が無ければ、SBYCIは小さくなり許容管理範囲内になる欠点も有している（図7）。

これらのことから、今年度の健診値での判定値評価法とSBYCI評価法を組み合わせることにより、特定健診の臨床検査値の変動をよりの確にさらに簡便に判断でき、受診者にも説明しやすいことから、特定健診での保健指導評価の有用性はさらに高くなると考える。

しかし、本研究の対象者は少なく、かつ医療関係者で予防医学に対する意識レベルが高く区分が0群で約7割を占めたことから、今後は広範囲に対象者を増やし保健指導実施における有用性を検討していく必要があると考える。

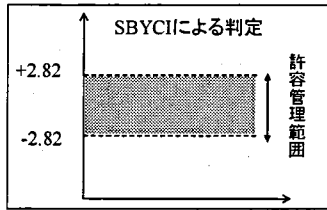
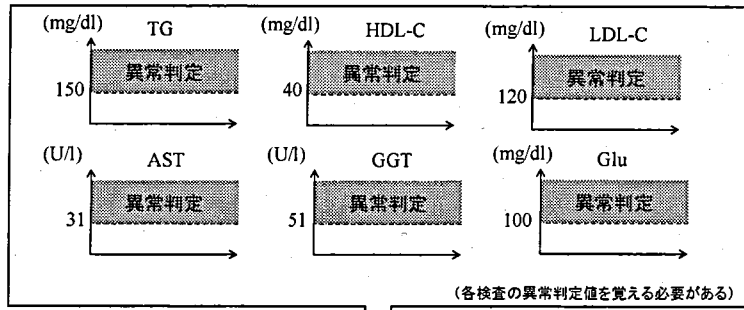
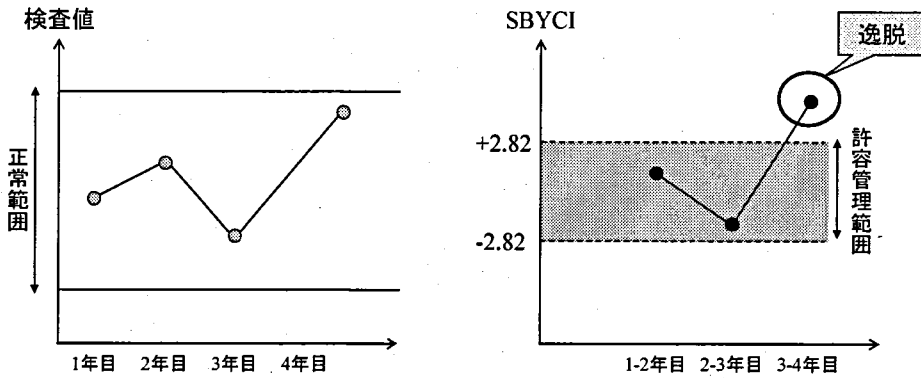
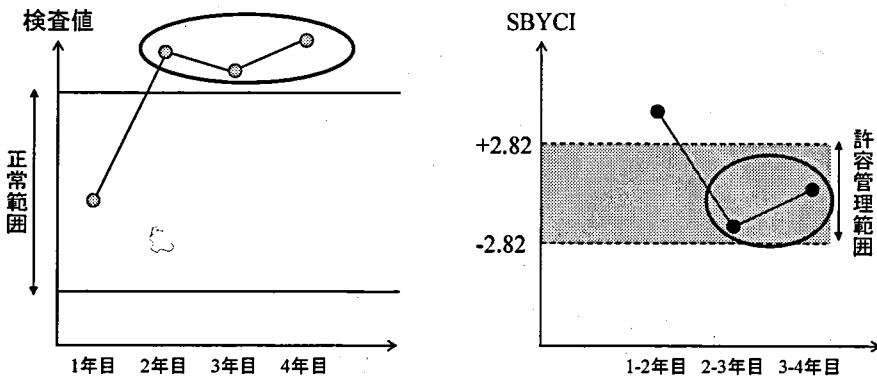


図6-1. SBYCIのメリット



正常範囲内でSBYCIが±2.82より逸脱
 ⇒ 検査値が異常値に移行する可能性

図6-2. SBYCIのメリット



正常範囲を逸脱した状態が複数年持続
 SBYCIが低値を示す

図7. SBYCIのデメリット

第5章 結 語

- I. 健常男女 136 名を対象に、1 年間毎月採血による血液生化学検査を行い、個人の生理的変動を臨床検査値の分布特性で検証し、測定技術誤差と性差を考慮した純粋な個体内変動を求めた (第 2 章)。
- 1) HDL-C、LDL-C、HbA1c は正規型に、ALT、GGT、TG は対数正規型に、AST は男女で分析方法により正規型と対数正規型に分かれ、Glu は平方根正規型であった。したがって、平方根正規型である Glu 以外は、どの検査項目でも正規型あるいは対数正規型であった。
- その結果、生理的変動幅の算出は、 SD_w より CV_i が個体内変動を表す指標として妥当であると判断した。
- 2) 測定技術誤差と性差を考慮した純粋な個体内変動 (CV_i) は、AST は 15.38%、ALT 23.63%、GGT は 17.17%、TCho は 7.10%、HDL-C は 8.31%、LDL-C は 9.33%、TG は 26.31%、Glu は 6.19%であった。
- II. 純粋な個体内変動を利用した標準化年間変化指数 (SBYCI) を考案し、過去 8 年間に 4 回以上連続して健診を受診した成人 152 名のデータを対象に SBYCI の保健指導実施における有用性を検討した (第 3 章)。
- 1) AST、ALT、GGT、TCho、TG、Glu の各 SBYCI は、区分間に有意差を認めた ($p < 0.05$)。
- 2) 各健診項目別の SBYCI が許容管理範囲 ± 2.82 の占める割合は、85.8~93.8%であった。
- 3) 重回帰分析による Δ 判定値と健診検査項目の SBYCI では、全対象データで ALT、TG、TCho、Glu の順で、 Δ 判定 = 0 を除く対象で TCho、HDL-C、Glu、TG、ALT の順で SBYCI が有意に関連した ($p < 0.05$)。

Ⅲ. Ⅱ群から2年連続Ⅳ群であった40歳代女性1例を対象に、SBYCIの保健指導評価への使用意義を検討した(第4章)。

判定値評価法とSBYCI評価法を組み合わせることにより、健診臨床検査値の変動をよりの確にかつ簡便に判断でき、特定保健指導評価方法における有用性はさらに高くなることが示唆された。

本研究の結果を利用することで、メタボリックシンドローム発症の予測が可能となれば、2008年度から義務付けられたメタボリックシンドローム予防のための健診・保健指導、ひいては国民の健康保持に寄与するところ大であると考ええる。

文献

1. 厚生労働省・健康局. 標準的な健診・保健指導プログラム(確定版). 2008 [cited 2008 2/15]; Available from:
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/seikatsu/index.html>
2. 飯塚儀明,堀越晃: 臨床化学成分における個人の生理的変動幅. 医学検査, 41: 1708-1714, 1992
3. 細萱茂実,久米章司: 個人の生理的変動幅の推定と許容誤差限界. 検査と技術, 24: 993-999, 1996
4. 湯浅恒代,谷川桃代,森本雅美 他: 長期間(13ヵ月)の観察から算出した個人測定値の生理的変動幅. 医学検査, 46: 720-725, 1997
5. 細萱茂実,内藤勝人,坂本美穂子 他: 免疫血清成分の生理的個体間・個体内変動と許容誤差限界. 臨床病理, 47: 875-880, 1999
6. 松原朱實: 広島県における多施設で測定した酵素28項目の個人の生理的変動幅の設定と許容誤差限界の有用性の評価. 生物試料分析, 27: 221-227, 2004
7. 飯塚儀明,市川里美,澤畑辰男 他: 臨床化学成分における精密さの許容限界(第1報). 医学検査, 51: 886-891, 2002
8. 飯塚儀明,市川里美,澤畑辰男 他.: 臨床化学成分における精密さの許容限界(第2報). 医学検査, 51: 892-897, 2002
9. 和田結,辛島貴人,井上恵 他.: 血液凝固検査・血球計数・生化学的検査の生理的変動幅と許容誤差限界の設定. 臨床化学, 32: 200-209, 2003
10. Matsubara, A.,Fukutani, S.: Setting within-subject biological variation at medical institutions in Hiroshima prefecture. Global Standardization and Advanced Quality Management: 102-105, 2001
11. 北村元仕: 個人の正常値と個体差. 日本医師会雑誌, 90: 1119-1128, 1983
12. 市原清志: 正常値(基準値・基準範囲)・異常値に対する考え方. 日本臨床, 53: 9-28, 1995

13. 三宅紀子: メタボリックシンドローム健診検査技術マニュアル 個人の基準範囲の概念. 検査と技術, 35: 1053-1060, 2007
14. 松原朱實,市原清志: メタボリックシンドローム健診検査技術マニュアル 個人基準範囲の概念と分布型—個人の分布特性から個人基準範囲の設定意義. 検査と技術, 35: 1235-1244, 2007
15. 日本臨床化学会: ヒト血清中酵素活性測定の勧告法総論. 臨床化学, 18: 211-225, 1989
16. 日本臨床化学会: ヒト血清中酵素活性測定の勧告法 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 臨床化学, 18: 226-230, 1989
17. 日本臨床化学会: ヒト血清中酵素活性測定の勧告法 アラニンアミノトランスフェラーゼ. 臨床化学, 18: 250-254, 1989
18. 日本臨床化学会試薬専門委員会: 血清グルコース測定勧告法. 臨床化学, 20: 247-254, 1991
19. 日本臨床化学会酵素専門委員会: 血清中の酵素活性測定標準化の推進に関する指針. 臨床化学, 23: 335-340, 1994
20. 桑克彦: 酵素検査標準化の動向 標準化への体系化 酵素検査におけるトレーサビリティ. 臨床検査, 37: 473-478, 1993
21. 日本臨床化学会酵素専門委員会: ヒト血清中酵素活性測定の勧告法 γ -グルタミルトランスフェラーゼ. 臨床化学, 24: 106-121, 1995
22. 日本臨床化学会学術連絡委員会: 常用酵素標準物質の規格. 臨床化学, 25: 135-148, 1996
23. 片山善章,栢森裕三,大矢秀和: 血清中の中性脂肪濃度測定の勧告法. 臨床化学, 25: 39-51, 1996
24. Ichihara, K.,Kawai, T.: Determination of reference intervals for 13 plasma proteins based on IFCC international reference preparation (CRM470) and NCCLS proposed guideline (C28-P, 1992): a strategy for partitioning reference

- individuals with validation based on multivariate analysis. J Clin Lab Anal, 11: 117-124, 1997
25. ISO15189. 2007 Medical laboratory—Particular requirements for quality and Competence 「臨床検査室—品質と能力に関する特定要求事項」英和対訳版. (財)日本規格協会, 2007
 26. 福岡県医師会. 臨床検査精度管理調査「検査値統一化マニュアル」. 1999
 27. 島健二: 徳島県における検査測定値の施設間差是正の試み. 徳島県医師会報: 24-26, 1990
 28. 千葉県臨床衛生検査技師会(千葉県検査値統一委員会). 千葉県検査値統一化マニュアル. 1999
 29. 熊本県医師会精度管理専門員会(標準化ワーキンググループ). 熊本県臨床化学検査値「標準化マニュアル」. 2000
 30. 木下幸子, 豊福美津子, 飯田廣子 他.: 福岡県における臨床検査測定値標準化の現状. 臨床病理, 49: 512-521, 2001
 31. 日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会: 福岡県における臨床化学検査28項目の基準範囲と標準化—「臨床化学検査及び基準範囲の統一化プロジェクト」プロジェクト報告—. 臨床化学, 35: 171-184, 2001
 32. 社団法人日本臨床衛生検査技師会臨床検査データ共有化部会: 臨床検査データ共有化ガイドライン. 医学検査, 55: 1246-1251, 2006
 33. Wissner, H.: Paraeanalytische Faktoren bei der Harnanalytik.: Guder, W., G., Lang, H. (eds.): Pathobiochemie und Funktionsdiagnostik der Niere. p. 171-182, Springer Verlag, Berlin, heidelberg, New York, 1989
 34. 河口勝憲, 市原清志: メタボリックシンドローム健診検査技術マニュアル 生理的変動要因. 検査と技術, 35: 1062-1076, 2007
 35. 高木康: 生理的変動因子. 浜崎直孝, 高木康(編): 臨床検査の正しい仕方 検体採取から測定まで. p. 1-6, 克誠堂出版, 東京, 2008

36. 松原朱實: 臨床生化学検査項目における生理的変動 食事の影響. 生物試料分析, 28: 320-326, 2005
37. 大月和宣: 成人男性の非肥満 非常習飲酒家における脂肪肝の生活習慣病に及ぼす影響. 健康医学, 18: 174-176, 2003
38. 渡辺直樹,辻直樹 検査をするタイミング. 濱崎直孝, 高木康 (編): 臨床検査の正しい仕方 検体採取から測定まで. p. 11-13, 克誠堂出版, 東京, 2008
39. 高田耕基: 食後高脂血症と動脈硬化 食後高脂血症とLPL. 動脈硬化, 25: 377-382, 1998
40. 松原朱實: 短期および長期の生理的変動とその利用. 医療と検査機器・試薬, 31: 693-700, 2008
41. Alexander, S.: Physiologic and biochemical effects of exercise. Clin Biochem, 17: 126-131, 1984
42. Clausen, T.,Everts, M.E.: Regulation of the Na,K-pump in skeletal muscle. Kidney Int, 35: 1-13, 1989
43. Don, B.R.,Sebastian, A.,Cheitlin, M. et al.: Pseudohyperkalemia caused by fist clenching during phlebotomy. N Engl J Med, 322: 1290-1292, 1990
44. Priest, J.B.,Oei, T.O.,Moorehead, W.R.: Exercise-induced changes in common laboratory tests. Am J Clin Pathol, 77: 285-289, 1982
45. 河口豊,市原清志,河口勝憲 採血の上腕運動に伴う生化学検査値の変動. 臨床検査, 42: 819-822, 1998
46. 鈴木政登: 運動負荷と血液性状の変化. Modern Physician, 13: 155-159, 1993
47. Statland, B., Whinkel,P.: Selected Pre-Analytical Sources of Variation., John Wiley & Sons Ltd, 1981
48. Nicolau, G.Y.,Haus, E.,Lakatua, D.J. et al.: Circadian periodicity of the results of frequently used laboratory tests in elderly subjects. Endocrinologie, 21: 3-21, 1983

49. 河口豊,市原清志,濱野政弘 他.: 生化学検査値の日内リズムとその再現性. 臨床検査, 41: 345-352, 1997
50. 松原朱實: 臨床生化学検査項目における生理的変動 概日周期. 生物試料分析, 28: 327-334, 2005
51. 濱崎直孝: 採血時の姿勢や駆血帯による測定値の変化. 濱崎直孝, 高木康 (編): 臨床検査の正しい仕方 検体採取から測定まで. p. 13-21, 克誠堂出版, 東京, 2008
52. 西田敏信: 臨床検査値の加齢変化. 臨床検査, 45: 353-358, 2001
53. Morrison, B.,Shenkin, A.,McLelland, A. et al.: Intra-individual variation in commonly analyzed serum constituents. Clin Chem, 25: 1799-1805, 1979
54. Pocock, S.J.,Ashby, D.,Shaper, A.G. et al.: Diurnal variations in serum biochemical and haematological measurements. J Clin Pathol, 42: 172-179, 1989
55. Choudhury, N.,Wall, P.M.,Truswell, A.S.: Effect of time between measurements on within-subject variability for total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol in women. Clin Chem, 40: 710-715, 1994
56. 日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会: 生理的変動に基づいた臨床化学検査36項目における測定の許容誤差限界. 臨床化学, 35: 144-153, 2006
57. Tonks, D.B.: A study of the accuracy and precision of clinical chemistry determinations in 170 Canadian laboratories. Clin Chem, 9: 217-233, 1963
58. 北村元仕: 精度管理の方法と問題点—臨床化学検査. 医学のあゆみ, 59(別冊) : 383-394, 1996
59. Cotlove, E.,Harris, E.K.,Williams, G.Z.: Biological and analytic components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. 3. Physiological and medical implications. Clin Chem, 16: 1028-1032, 1970
60. 市原清志: 基準範囲と生体リズム. 臨床検査, 45: 617-631, 2001

61. Harris, E.K., Kanofsky, P., Shakarji, G. et al.: Biological and analytic components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. II. Estimating biological components of variation. *Clin Chem*, 16: 1022-1027, 1970
62. Gowans, E.M., Hyltoft Petersen, P., Blaabjerg, O. et al.: Analytical goals for the acceptance of common reference intervals for laboratories throughout a geographical area. *Scand J Clin Lab Invest*, 48: 757-764, 1988
63. Fraser, C.G., Hyltoft Petersen, P., Libeer, J.C. et al.: Proposals for setting generally applicable quality goals solely based on biology. *Ann Clin Biochem*, 34 (Pt 1): 8-12, 1997
64. Fraser, C.G., Petersen, P.H.: Analytical performance characteristics should be judged against objective quality specifications. *Clin Chem*, 45: 321-323, 1999
65. Stockl, D., Baadenhuijsen, H., Fraser, C.G. et al.: Desirable routine analytical goals for quantities assayed in serum. Discussion paper from the members of the external quality assessment (EQA) Working Group A on analytical goals in laboratory medicine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 33: 157-169, 1995
66. Elevitch, R.: College of American Pathologists-Conference on analytical goals in clinical-Chemistry, at Aspen-Colorado. Skokie, Ill-College of American Pathologists, 1976
67. Friedewald, W.T., Levy, R.I., Fredrickson, D.S.: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 18: 499-502, 1972
68. Warnick, G.R., Knopp, R.H., Fitzpatrick, V. et al.: Estimating low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald equation is adequate for classifying patients on the basis of nationally recommended cutpoints. *Clin Chem*, 36: 15-19, 1990

69. 岡崎三代: 臨床化学とHPLC リポ蛋白. 臨床検査, 40: 1281-1292, 1996
70. 杉内博幸: リポ蛋白コレステロール直接測定法の原理と諸問題. 臨床病理: 126-139, 1999
71. 松原朱實,杉本好,神辺眞之: LDL-コレステロール直接測定法の基礎的検討 Friedewald法・HPLC法との比較. 医学検査, 48: 277-281, 1999
72. 市原清志. 標本の分布型とその検定法. バイオサイエンスの統計学. p. 261-287, 南江堂, 1990
73. 松原朱實: 広島県における多施設で測定した酵素6項目の個人の生理的変動幅の設定と許容誤差限界の有用性の評価. 生物試料分析, 25: 367-373, 2002
74. Westgard-web-site. [cited 2008 2/15]; Available from: <http://www.westgard.com/guest17.htm>
75. Van Steirteghem, A.C.,Robertson, E.A.,Young, D.S.: Variance components of serum constituents in healthy individuals. Clin Chem, 24: 212-222, 1978
76. Costongs, G.M.,Janson, P.C.,Bas, B.M., et al.: Short-term and long-term intra-individual variations and critical differences of clinical chemical laboratory parameters. J Clin Chem Clin Biochem, 23: 7-16, 1985
77. Raun, N.E.,Moller, B.B.,Back, U. et al.: On individual reference intervals based on a longitudinal study of plasma proteins and lipids in healthy subjects, and their possible clinical application. Clin Chem, 28: 294-300, 1982
78. Ford, R.P.: Essential data derived from biological variation for establishment and use of lipid analyses. Ann Clin Biochem, 26: 281-285, 1989

謝辞

御指導と御高閲を賜りました稲水 惇教授をはじめ関川清一講師、高橋 真助教（広島大学大学院保健学研究科心身機能生活制御科学講座）ならびに御助言を賜りました小林敏生教授、梯 正之教授、川真田聖一教授、松川寛二教授（広島大学大学院保健学研究科）、市原清志教授（山口大学医学部保健学科病態検査学講座）に深謝申し上げます。

また、大学院博士課程入学の動機を頂きました大成浄志名誉教授（広島大学）、川口浩太郎教授（兵庫医療大学リハビリテーション学部理学療法学科）に感謝申し上げます。

最後に、本研究に対し、ご理解とご協力を頂きました広島大学病院職員および旧広島県臨床生化学研究会「もみじ会」の皆様に心よりお礼申し上げます。

第3章の研究は、平成19年度科学研究費補助金（奨励研究）（課題番号：9927015）の助成を得て行ったものである。