



The logistic regression and ROC analysis of group-based screening for predicting diabetes incidence in four years

Takahashi, Kaoru

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2006-09-25

(Date of Publication)

2012-08-23

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲3722

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1003722>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 78 】

氏 名・(本 籍) 高橋 かおる (兵庫県)
博士の専攻分野の名称 博士(医学)
学 位 記 番 号 博い第1776号
学位授与の 要 件 学位規則第5条第1項該当
学位授与の 日 付 平成18年9月25日

【 学位論文題目 】

The logistic regression and ROC analysis of group-based screening
for predicting diabetes incidence in four years
(集団検診において4年間の糖尿病発症を予測するための
ロジスティック回帰およびROC分析)

審 査 委 員

主 査 教 授 西尾 久秀
教 授 千原 和夫
教 授 熊谷 俊一

はじめに

糖尿病患者数は全世界において著しい増加を示しており、発症の予防に向けて世界的規模での取り組みが急務となっている。わが国の労働安全衛生法は、一般健康診断の血糖検査において、HbA1cを血糖に置き換えてよいと規定している。今回我々は、集団健診を受診した者のうち非糖尿病患者2,659名を対象に、4年間にわたる後向き追跡法による調査を実施し、HbA1cを血糖の代わりに置き換えた集団健診において、糖尿病発症を予測するHbA1cの最適なカットオフ値、および発症の予測に参考となる健診項目を検討した。

対象と方法

対象：1998年4月から2003年12月の間に、財団法人兵庫県予防医学協会が実施した集団健診を受診し、毎年HbA1cと血糖値を測定し、登録時の血糖値が、空腹時採血の場合は125mg/dl以下、随時採血の場合は199mg/dl以下で、HbA1cが3.8%以上、6.4%以下の2,659名を調査対象と設定した。糖尿病発症のゴールド・スタンダードは、追跡期間中に血糖値が空腹時採血の場合は126mg/dl以上、随時採血の場合は200mg/dl以上を示したのが計2回以上であった者、または血糖値がこれらの値を示したのが1回であっても血糖と同時に測定したHbA1cが6.5%以上を示した者と定義した。追跡期間は4.1±0.3年(mean±SD)であった。

解析方法：糖尿病発症を予測する上でHbA1c以外に参考となる登録時の健診および問診項目を探索するために、追跡期間中の糖尿病発症を目的変数としてロジスティック回帰分析を行った。調査項目は、年齢、性別、BMI、現在の喫煙および飲酒、糖尿病家族歴、収縮期血圧、拡張期血圧、HbA1c、AST、ALT、 γ -GTP、総コレステロール、中性脂肪、HDLコレステロール、尿酸、赤血球数、血球容積、血色素量、白血球数の20項目とした。求められたロジスティック回帰関数を用いて、すべての調査対象者の追跡期間中における糖尿病発症を予測する可能性(PP値)を求めた。

以上の結果をもとに、糖尿病発症のゴールド・スタンダードによる発症の有無を加味して、HbA1c、および発症予測PP値の感度と特異度を算出し、HbA1cとPP値のROC曲線を作成した。これら二つの指標を比較するために、

それぞれのROC曲線下面積および95%信頼区間を求めた。また追跡期間中の糖尿病発症を予測するためのHbA1cおよびPP値の最適カットオフ値を求めた。

最後に、発症予測PP値の登録時HbA1cに対する分布を調べるため、X軸を登録時HbA1c、Y軸をPP値として散布図を描いた。また、追跡期間中に糖尿病を発症した群と発症しなかった群に分類してPP値の度数分布を調査した。

結果

4.1年の追跡期間中38名(1.4%)が糖尿病を発症した。

ロジスティック回帰分析 追跡期間中の糖尿病発症を予測する上で、統計学的に有意であった項目は、HbA1c、ALT、 γ -GTPの3項目であった。ロジスティック回帰関数を用いた糖尿病の発症予測PP値を求める関数式は以下の通りとなった。

$PP = 1 / (1 + 1 / \exp(\text{HbA1c} \times 5.175 + \text{ALT} \times 0.013 + \gamma\text{-GTP} \times 0.006 - 31.698))$.

HbA1cおよびPPのROC曲線下面積と最適カットオフ値 ROC曲線下面積は、HbA1cが0.933(95%CI; 0.885-0.981)、PPが0.945(0.904-0.987)と、95%CIに重なりがあり、統計的に有意な差は認められなかった。追跡期間中の糖尿病発症を予測する最適な登録時のカットオフ値は、HbA1cが5.3%、PPが0.0435であった。

HbA1cとPPの感度、特異度 糖尿病発症予測のカットオフ値としてHbA1c5.3%を採用した場合の感度は84.2%、特異度は92.1%を示した。同様にHbA1c5.9%(JDSの基準値)を採用した場合の感度は26.3%、特異度は99.7%、PP値0.0435を採用した場合の感度は86.8%、特異度は96.3%を示した。

PPの分布 PP値の散布図では、HbA1c値5.5-6.0%付近で急峻な立ち上がりを示していた。PP値の度数分布では、PP値が最適カットオフ値である0.0435未満を示した者が発症群38名中5名(13.2%)、非発症群2,621名中2,524名(96.3%)、計2,529名と、対象者2,659名のうちの95.1%を占めていた。

考 察

今回我々が算出した4年間の糖尿病発症を予測するHbA1cの最適カットオフ値は5.3%を示し、従来設定されているJDSのカットオフ値5.9%に比べ低い値であった。JDSの基準値と今回我々が求めた最適カットオフ値とは性質が異なるものである。JDSの基準値は、現在の糖尿病をスクリーニングするための値であり、健常人のHbA1c値の分布を利用して算出された値で、その目的に対する有効性は多くの研究者に認められている。それに対し、本研究で算出した値は、現在のHbA1c値の分布を用いて、未来の4年間の糖尿病発症を予測しようとするための値である。さらに、JDSの算出方法は、平均±1.96SDを用いているのに対し、本研究では後向き研究を用いてROC曲線を作成し、最適カットオフ値を求めた。したがって、活用される目的も異なる上に、分析手法も異なることから、全く別の指標と考えるのが適当である。また、対象者の性質が異なることもカットオフ値が異なる一因であろう。本研究の対象者2,659名はJDSの対象者725名より平均年齢が10歳以上若く、男性の比率が高かった。糖尿病への移行につれてHbA1cが次第に上昇する時間的変化を考慮すれば、本研究で求められたHbA1c値の分布は、JDSで用いられた分布よりも過去に位置づけられるとの解釈も可能であり、その分HbA1c値が小さくなっていることが予測される。本研究の対象者からランダムサンプリングによって登録時の年齢、性別の構成をJDSの対象者のそれにほぼマッチングさせた690名でHbA1cの平均±1.96SD値を算出したところ、4.2-5.6%を示し、JDSの基準値4.3-5.8%と類似の結果が得られた。

しかし、今回の対象集団に対して追跡期間中の糖尿病発症を予測するために、登録時にJDSのHbA1cカットオフ値5.9%を採用すれば、その感度は26.3%と低値となってしまう、予防医学的観点からは好ましくない。糖尿病と関係した大血管障害は、血糖値が糖尿病と診断される値に至る前、即ち前糖尿病状態から起こるらしいとする報告もある。健診の有効性を担保するには、従来使用されているJDSのカットオフ値5.9%の多角的な再検討も必要であろう。

HbA1c以外に糖尿病発症を予測する上で有用な健診項目は、ALTとγ-GTPであった。本研究では、HbA1cにALT、γ-GTPを併用し、ロジスティック回帰分析から算出したPP値を用いて糖尿病の発症予測可能性を推定し

た。そしてPP値のROC曲線を作成し、PP値の最適カットオフ値を求め0.0435の点を得た。この最適カットオフ値が0.0435と非常に低い値である原因の一つは、追跡期間中の糖尿病非発症群全2,621名のうち、PP値が0.0435未満であった者が2,524名(96.3%)と大多数を占めていたことであろう。PP値0.0435での糖尿病発症予測の感度は86.8%、特異度は96.3%であり、HbA1c5.3%単独での予測(感度84.2%、特異度92.1%)と比較して、感度、特異度ともに改善した。HbA1c単独の検査項目に依存して、その最適カットオフ値を変化させても、感度と特異度はトレードオフの関係にあり、同時に両方を向上させることは不可能である。しかし、今回得た結果は、ALTやγ-GTPのような他の健診項目を併用することにより、感度、特異度とも向上させることができることを示すものであり、健診の有用性の向上の点で意義深い。

以上により、HbA1c単独で4年経過後の近未来の糖尿病発症を予測する場合には、カットオフ値を5.3%に設定することが望ましいことが示唆された。さらにALTやγ-GTPなど他の健診項目との併用が、発症予測の感度および特異度を向上させ、糖尿病発症予防の一助となる可能性を検証することができた。

(3,488字)

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 1777 号	氏 名	高橋 かおる
論文題目 Title of Dissertation	The logistic regression and ROC analysis of group-based screening for predicting diabetes incidence in four years 集団検診において 4 年間の糖尿病発症を予測するためのロジスティック回帰および ROC 分析		
審査委員 Examiner	主 査 Chief Examiner 副 査 Vice-examiner 副 査 Vice-examiner	西尾 久英 千原 和夫 熊谷 俊一	
審査終了日	平成 18 年 7 月 19 日		

(要旨は1,000字~2,000字程度)

近年の糖尿病患者の急増を受けて、わが国の労働安全衛生規則では1999年に一般健康診断に血糖検査が追加された。そこでは「血糖検査はグルコース量の検査によるほか、HbA1cの検査によることも差し支えない」と明記されている。しかし、HbA1cの明確な基準値は示されていない。そこで今回研究者らは、HbA1cを血糖値の代わりに測定した集団健診において、近未来の糖尿病発症を予測するために、HbA1cの最適カットオフ値を求めるとともに、HbA1c以外に参考となる健診項目の探索を行った。本研究は、経年の健診データを利用した、日本ではまだ報告されていない、日本人を対象としたHbA1cおよびその他の検査項目による糖尿病発症予測を目的とした後ろ向きコホート研究である。

対象は、1998年4月から2003年12月の間に毎年健康診断でHbA1cと血糖値を測定し、登録時の血糖値が、空腹時採血の場合は125mg/dl以下、随時採血の場合は199mg/dl以下で、HbA1cが3.8%以上、6.4%以下、血色素量が10.0g/dl以上の2,659名とした。性別は、男性1740名、女性617名であった。登録時年齢は平均42.2±11.2歳であった。糖尿病発症のゴールド・タンダードは、追跡期間中に血糖値が空腹時採血の場合は126mg/dl以上、随時採血の場合は200mg/dl以上を示したのが計2回以上であった者、または血糖値がこれらの値を示したのが1回であっても血糖と同時に測定したHbA1cが6.5%以上を示した者と定義した。平均追跡期間は4.1±0.3年であった。追跡期間中、38名が糖尿病を発症した。

まず、糖尿病発症を予測する上でHbA1c以外に有用な項目を探索するために、ロジスティック回帰分析を行った。目的変数は追跡期間中の糖尿病発症とし、説明変数は登録時の年齢、性別、糖尿病家族歴、喫煙、飲酒、血圧、BMI、HbA1c、AST、ALT、γ-GTP、総コレステロール、中性脂肪、HDLコレステロール、尿酸、赤血球数、血球容積、血色素量、白血球数とした。その結果、最終的に有意な項目としてHbA1c、ALT、γ-GTPが同定され、同

297

時にそれら3項目のロジスティック回帰関数が求められた。

次に、求められたロジスティック回帰関数をもとにロジスティック回帰式を作成し、以下の式で個々の糖尿病発症予測可能性 (PP 値) を算出した。

$$PP = 1 / [1 + \exp\{- (HbA1c \times 5.175 + ALT \times 0.013 + \gamma\text{-GTP} \times 0.006 - 31.698)\}]$$

そして3項目を併用したPP値のROC曲線、HbA1c単独のROC曲線を作成し、PP値とHbA1cそれぞれの最適カットオフ値を求めた。その結果、PP値の最適カットオフ値は0.0435、HbA1cは5.3%と算出された。

最後に、求められた最適カットオフ値の感度と特異度を算出した。登録時のHbA1c 5.3%以上を追跡期間中の糖尿病発症予測陽性とした場合の感度は84.2%、特異度は92.1%であった。同様にPP値0.0435以上を陽性とした場合の感度は86.8%、特異度は96.3%であり、HbA1c 5.3%単独での予測に比較して、感度、特異度の両者ともに改善を認めた。通常、感度と特異度はトレードオフの関係にあり、HbA1c1項目だけのカットオフ値を変化させても感度、特異度の両者ともに向上させることは不可能である。しかし、本研究では、ロジスティック回帰から求めたALT、 γ -GTPの値を併用することにより、感度、特異度の両者ともに向上させることができ、糖尿病発症予防の一助となることが示唆された。

本研究は、健診データに基づいて糖尿病発症予測の可能性を研究したものであるが、糖尿病の発症予測には、HbA1c1項目以外に、従来ほとんど報告されなかった肝機能項目 (ALT、 γ -GTP) をも含むパラメーターが有用であることを示す重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。