

コホート研究による肝機能検査 成績と肝疾患発症との関連性

(研究課題番号 03670272)

平成 3、4 年度科学研究費補助金
(一般研究 C) 研究成果報告書

平成 5 年 10 月

研究代表者 稲 葉 裕
(順天堂大学医学部衛生学教室)

研究課題名

コホート研究による肝機能検査成績と肝疾患発症との関連性

研究課題番号 03670272

研究組織

研究代表者：稲葉裕（順天堂大学医学部・教授）

研究分担者：菊地正悟（順天堂大学医学部・講師）

高橋美智子（順天堂大学医学部・助手）

研究協力者：白石安男（順天堂大学医学部・大学院生）

高木廣文（統計数理研究所・助教授）

佐藤俊哉（統計数理研究所・助教授）

縣 俊彦（東京慈恵医大・講師）

研究経費

平成3年度 700,000 円

4年度 600,000 円

計 1,300,000 円

研究発表

第52回日本公衆衛生学会総会で口頭発表し、J. of Epidemiology に投稿の予定である。

目 次

I 緒 言	1
II 対象および方法	1
III 結 果	3
1)対象集団の概要	3
2)肝機能検査値の年次推移	3
3)肝機能検査値の分布	4
4)肝疾患の頻度	4
5)特定の異常値を設定した場合の相対危険	4
6)異常値の基準を変化させた場合の相対危険の変化	5
IV 考 察	5
V ま と め	7
VI 謝 辞	8
VII 文 献	9

表および図

I . 緒 言

一般にわが国では、健康診査の形で肝機能検査が数多く実施されているが、検査時点での異常値のみが注目され、長期にわたって観察が行われた研究はそれ程多くない。

我々は山梨県東山梨郡勝沼町および大和村において、1973年より実施されている健康診査における肝機能検査データに注目し、本研究に着手した。

勝沼町は人口約9,000、大和村は人口約2,000であり、30歳以上の人口は各々約4,000人、約1,000人である。この町村では、従来からすぐれた健康管理がされており、個人別のファイルが作成されている。

勝沼町では、国保の加入率が約60%と高く、国保のレセプトにより罹患状況がある程度把握できた。また両町村とも保健婦が長く勤務しており、死亡と死因の統計も十分に把握されていた。大和村では人口が少ないこともあり、一人の勤務保健婦が入院するような疾病に関しては、ほぼ正確に把握されていた。

このような背景をもとに1989年から我々は検診検査成績および疾病、死亡のコンピューター入力を開始し、これを利用し本研究を実施することにした。

II . 対象および方法

2町村の昭和48年～平成3年（1973～1991）の健診受診者約3500名を対象とした。健診の記録から肝機能検査として硫酸亜鉛混濁反応（ZTT）、血清トランスアミナーゼ値（GOT, GPT）および総コレステロール値（TCH）を取り上げた。

研究の対象としては、観察期間中の健診受診回数が2回以下の者は除外した。

昭和48年を観察開始時とし、罹患は国保レセプトおよび健康記録、死亡は町村の死亡記録を用いて調査した。肝疾患としては肝硬変・肝がんのみを取り上げた。

観察人年の計算は以下の2とおりの方法で行った。

①昭和48年からそれ以後初めて異常値が記載された時または異常値の無い場合は平成3年まで（途中転出者もしくは死亡者は転出もしくは死亡の時まで）を正常値期間とし、異常値がある場合は、異常値が記載された時から平成3年まで（途中転出者もしくは死亡者は転出もしくは死亡の時まで）を異常値期間とした。

②昭和48年以後平成3年までに、初めて検査値のある時からそれ以後初めて異常値が記載された時または異常値の無い場合は平成3年まで（途中転出者もしくは死亡者は転出もしくは死亡の時まで）を正常値期間とし、異常値がある場合は、異常値が記載された時から平成3年まで（途中転出者もしくは死亡者は転出もしくは死亡の時まで）を異常値期間とした。

この人年法による観察期間で、期間中に罹患死亡の確認できた数を除し、異常群と正常群の各々について罹患率と死亡率を算出した。さらに異常群での率を正常群での率で除し相対危険を算出した。罹患率・死亡率の統計的検定はコホート調査における人一時データの比率の検定を行なった。

また各検査項目につき異常値の基準を変化させた場合の相対危険の変化について検討した。

III . 結 果

1) 対象集団の概要

表1に勝沼町（以下K町という）および大和村（以下Y村という）の対象者の性・年齢分布を示す。これは一度でも町村の検診を受診した者であり、年齢は昭和48年末時点での年齢である。昭和48年10月1日推計人口は、K町で男4,348、女4,731、Y村で男1,124、女1,122である。途中の転入・転出もあるため、正確には算出できないが、健診受診者は男で約27%、女で約35%である。次に各検査項目を3回以上受けたことのある者の性・年齢分布を表2-5に示す。この場合の年齢は、最初にその検査を受けた年の年齢である。最初の頃は年によって検査項目の変更がある他、多少記入もれ等の存在も考えられる。

2) 肝機能検査値の年次推移

各検査値について、町村別、性別に平均値の年次推移をみたものを図1-8に示す。対象者は表2-5の3回以上受診者である。Y村は総数が少ないため、変動が大きい。平均値は受診者の年齢にも影響されるため、正確な比較はできないが、血清コレステロール値は、1977年以前の値にバラツキが大きく、1978年以後は安定している。女性の方が男性より高値を示すのは、閉経期以後の女性が多いためと考えられる。

GOT、GPTの変動は、異常な高値を示す受診者の影響が考えられる。平均値が20前後で、300～400の数値が時々出現することがある。全体の印象として、Y村の方に高い傾向がある。1979年のY村の女性の高い数値は、異常な高値を示す一例の影響である。

3) 肝機能検査値の分布

図9-16は、検査値の分布を男女別に示したものである。

TCHは、男女ともほぼ正規分布の形をとり、平均値では男がやや高いが、範囲（最大値と最小値の差）は、女の方が大きい。GOT、GPTはともに左に偏位した一峰性の曲線を示す。ともに男の平均値がやや高い。ZTTは右にすその長い分布を示す。女の方の平均値がやや高い。

臨床的によく使用される異常値を設定した分布状態を表6に示す。

4) 肝疾患の頻度

今回の対象の中で確認された肝疾患（肝硬変・肝がん）を表7に示す。罹患で確認された肝硬変が14例、肝がんが7例、死亡で確認された者は各々2例ずつであった。山梨県の死亡統計¹⁾では、1990年で肝硬変126例（人口10万対14.8）、肝がん245例（同28.7）である。今回の対象人口を2500人とする、肝がんはすべて死亡と考えて人口10万対36となり、肝硬変はその約2/1、人口10万対18が死亡率とすると、4.5例が死亡（症例16例中の28%）となる。一応了解できる範囲と考える。

5) 特定の異常値を設定した場合の相対危険

Ⅱで述べたような2種類の解析を実施した結果を表8、9に示す。

方法①では、対象者すべてが、昭和48年時点で肝疾患に罹患していなかったと仮定するため、分母が大きくなり、リスクが実際より低く算出されることになる。

方法②では、特に異常者の分母が小さくなり、罹患率、死亡

率がかなり高くなる傾向がある。いずれにしても、相対危険が最も大きいのは、G O Tの異常であり、T C HとZ T Tでは、かなり小さい。

6) 異常値の基準を変化させた場合の相対危険の変化

異常値の基準は、便宜的に臨床上の経験から、設定されているものであり、健康診断から、長期の予後を予測するためのものではない。そこで、今回の目的に添う形の異常値の設定を決めるために、異常値の基準を少しずつ変えることにより、相対危険の変化をみることを試みた。図17-20に男女別に示した。

いずれの検査値も、異常値の基準が高くなるにつれて、相対危険も上昇し、このような形での異常値の基準の設定は困難であることが示された。これは、最初に健診を受診した時にすでに疾患を持っている者が含まれていることも一つのバイアスになっていると考えられ、今後さらに工夫する必要があると考えている。

IV . 考 察

わが国では、集団検診の形で、採血による肝機能検査が古くから行われてきた。その目的とするところは、異常者の早期発見ということで、異常値のカットオフ値に関心は持たれているものの、横断的な研究にとどまるものが多く、長期にわたってフォローする体制はあまり考えられてこなかった。²⁾

今回対象とした町村は、昭和48年の検診時点から、個人ごとにデータを記入したファイルを作成し、経時的な検索が可能となる体制が作られていた。さらに、K町では国保加入率が高く、

国保レセプトによる疾患の調査も許可された。Y村は、人口が少なく、一人の保健婦が、入院するような疾患の発生をすべて確認できるという利点があった。もちろん、古いデータは、コンピューターに記録されていたわけでもなく、国保の加入率も60%程度であることを考えると、罹患、死亡の記録が100%把握できてるとはいえない。

今回把握された肝硬変16（死亡2例を含む）、肝がん9（死亡2例を含む）という数値は人口のサイズから考えて、この町村が特に肝疾患多発地域でないことから、ほぼ妥当な値といえよう。

肝機能検査として、今回は四項目のみとり上げた。大きな理由は、長期にわたり測定結果が存在するという点である。

TCHに関しては、肝機能というより、動脈硬化の指標として使用されてきた。しかし、最近では悪性新生物との関係も注目されており、国際的にみても長期のフォローアップ研究がいくつかある。

死因別にみた最近の報告では³⁻⁴⁾、いずれも血清総コレステロール値の低い群に、肝がん、肝硬変死亡が高い傾向を認めている。今回の我々の結果では、逆に、血清総コレステロールの高い群に肝硬変の罹患率、死亡率が高い傾向を示した。TCHの測定法は、1976年代より酵素法が主流となり⁵⁾、それまでの化学的測定法より若干低い数値を示すことも知られている。今回の経年推移の結果では、あまりはっきりした傾向は認めなかったが今後検討していく必要がある。

GOT, GPTに関しては、長期の集団フォローアップの報告はほとんどない。臨床的には、肝機能の良い指標とされており、今回の結果でもかなり低い値（30～40）をカットオフ値と

して設定しても、相対危険が高くなることが示されており、集団健診の成績を注意深く見守っていく必要のあることが示唆される。

ZTTに関しては、やはり集団を長期にフォローしたデータはないが、GOT、GPT程には鋭敏ではないので、他の項目と組み合わせて、評価をしていくことが望ましいのではないかとと思われる。

カットオフ値の設定にあたっては、平均値を求める法、個人の正常値を考慮して設定する法なども考えたが、今回は最も単純なやり方のみを報告した。

今後の検討課題として、上記の他に、これらの検査項目の組み合わせによる相対危険の動き、肝疾患のみでなく、他の多くの疾患を対象とした時の相対危険の推定などが残されている。

V. ま と め

昭和48年～平成3年の健診受診者のうち3年以上健康診断を受けたことのある者は、約 2,500人であった。この集団からの肝硬変、肝がんの発生は計25人であった。

肝機能検査4種（ZTT、GOT、GPT、TCH）の平均値の年次推移を検討し、受診人数の関係でバラツキが多いが、特に年次を区切ったの検討は必要ないと考えた。

各種検査値の分布は、それぞれ特徴ある分布を示したが、カテゴリーに区切って、人年法により比較する形で処理をした。

人年法では、対象者すべてを昭和48年時点で正常群として処理したもの（方法①）と検診の値のある時から、コホートに加えた形のもの（方法②）を算出した。いずれにおいてもGOT

が高い相対危険を示し、T C H、Z T Tでは相対危険は低値であった。

異常値の基準を変化させて相対危険を算出する手法により、適切な異常値基準を見出す試みたが、異常値基準が高くなるにつれて相対危険も指数関数的に高くなる傾向が認められ、適切な値を得ることはできなかった。

VI . 謝 辞

本研究の実施にあたり、資料の提供および調査へのご協力を下さった山梨県勝沼町および大和村の役場の方々、保健婦の方々に感謝します。

なお、本研究の一部は、平成3年度4年度文部省科学研究費がん特別研究総括班内「コホート研究による発がん要因の評価に関する研究」（青木國雄 班長）および平成4年度文部省統計数理研究所共同研究A「地域健診結果判定のための新しい方法論の開発」（代表者 稲葉裕）の補助を受けた。

VII . 文 献

- 1) 山梨県厚生部：山梨県衛生統計年報 1992年度版
- 2) 林康之：検査成績と正常値の解釈. 正常値 第3版. 小酒井望・阿部正和編、373～379、医学書院. 1968
- 3) Smith G.D, Shipley M.J, Marmot M.G, Rose G. :
Plasma cholesterol concentration and mortality.
JAMA, 267:70～76,1992
- 4) Neaton J.D, Blackburn H, Jacobs D, et al. (Multiple
Risk Factor Intervention Trial Research Group) :
Serum cholesterol level and mortality findings for
men screened in the Multiple Risk Factor
Intervention Trial. Arch Intern Med, 152:
1490～1500,1992
- 5) 加瀬澤信彦：コレステロールおよびコレステロールエステ
ル比. 正常値 第3版. 小酒井望・阿部正和編、141～149,
医学書院. 1968

表1. 対象者の性年齢分布(全体)

(3回以上受診者)

年齢	K町		Y村		合計		計
	男	女	男	女	男	女	
15～19	48	31	8	2	56	33	89
20～24	74	127	6	21	80	148	228
25～29	101	177	15	18	116	195	311
30～34	154	194	19	48	173	242	415
35～39	168	223	25	41	193	264	457
40～44	183	263	30	52	213	315	528
45～49	208	247	50	65	258	312	570
50～54	130	200	28	49	158	249	407
55～59	95	132	32	23	127	155	282
60～64	45	60	22	23	67	83	150
65～69	14	14	16	14	30	28	58
70～74	3	6	4	5	7	11	18
75～79	2	1	1	2	3	3	6
80～84	0	0	1	0	1	0	1
85～89	0	0	0	1	0	1	1
計	1,225	1,675	257	364	1,482	2,039	3,521

(年齢は昭和48年(1973年)現在)

表 2. 対象者の性年齢分布（血清総コレステロール値）

年齢	K 町		Y 村		合計		計
	男	女	男	女	男	女	
15～19	6	1	0	0	6	1	7
20～24	22	12	0	0	22	12	34
25～29	40	26	2	4	42	30	72
30～34	41	130	3	12	44	142	186
35～39	104	182	7	27	111	209	320
40～44	140	204	21	33	161	237	398
45～49	133	217	17	43	150	260	410
50～54	146	193	17	47	163	240	403
55～59	121	168	30	30	151	198	349
60～64	105	118	14	10	119	128	247
65～69	37	32	8	5	45	37	82
70～74	17	9	3	4	20	13	33
75～79	3	1	0	1	3	2	5
計	915	1,283	122	216	1,037	1,509	2,546

（年齢は最初の健診受診時）

表 3 . 対象者の性年齢分布 (血清 G O T 値)

年齢	K 町		Y 村		合計		計
	男	女	男	女	男	女	
15～19	6	1	0	0	6	1	7
20～24	22	11	0	0	22	11	33
25～29	40	24	1	7	41	31	72
30～34	41	125	4	12	45	137	182
35～39	95	175	6	32	101	207	308
40～44	137	196	15	24	152	220	372
45～49	135	213	13	35	148	248	396
50～54	147	196	17	36	164	229	393
55～59	123	176	27	37	150	213	363
60～64	105	118	18	22	123	140	263
65～69	39	34	7	9	46	43	89
70～74	18	9	4	3	22	12	34
75～79	4	1	1	2	5	3	8
計	912	1,276	113	219	1,025	1,495	2,520

(年齢は最初の健診受診時)

表4. 対象者の性年齢分布（血清G P T値）

年齢	K町		Y村		合計		計
	男	女	男	女	男	女	
15～19	6	1	0	0	6	1	7
20～24	22	11	0	0	22	11	33
25～29	40	24	1	7	41	31	72
30～34	41	125	4	12	45	137	182
35～39	95	175	6	32	101	207	308
40～44	137	196	15	23	152	219	371
45～49	134	213	13	35	147	248	395
50～54	147	193	17	36	164	229	393
55～59	123	176	27	37	150	213	363
60～64	104	118	18	22	122	140	262
65～69	40	34	7	9	47	43	90
70～74	18	9	4	3	22	12	34
75～79	4	1	1	2	5	3	8
計	911	1,276	113	218	1,024	1,494	2,518

（年齢は最初の健診受診時）

表 5. 対象者の性年齢分布（血清 Z T T 値）

年齢	K 町		Y 村		合計		計
	男	女	男	女	男	女	
15～19	6	1	0	0	6	1	7
20～24	19	11	0	0	19	11	30
25～29	39	24	1	1	40	25	65
30～34	34	125	2	1	36	126	162
35～39	94	175	2	5	96	180	276
40～44	118	196	7	22	125	218	343
45～49	144	213	6	12	150	225	375
50～54	148	193	14	26	162	219	381
55～59	122	176	13	24	135	200	335
60～64	110	118	11	14	121	132	253
65～69	39	34	10	3	49	37	86
70～74	19	9	3	3	22	12	34
75～79	4	1	1	2	5	3	8
計	896	1,239	70	113	966	1,352	2,318

（年齢は最初の健診受診時）

表 6 . 肝機能検査異常値の頻度

総コレステロール	250mg/dℓ 未満	250mg/dℓ 以上	
男	9 3 0	1 1 7	
女	1, 2 6 7	2 6 7	
計	2, 1 9 7	3 8 4	
G O T	60単位未満	60～100未満	100単位以上
男	1, 0 2 3	8	4
女	1, 5 1 5	6	1
計	2, 5 3 8	1 4	5
G P T	60単位未満	60～100未満	100単位以上
男	1, 0 1 7	1 2	4
女	1, 5 1 1	1 0	1
計	2, 5 2 8	2 2	5
Z T T	12単位未満	12単位以上	
男	8 9 7	7 7	
女	1, 2 1 2	1 6 4	
計	2, 1 0 9	2 4 1	

表 7. 肝硬変・肝癌の頻度

	K 町		Y 村		計		計
	男	女	男	女	男	女	
罹患 肝硬変 肝癌	6	6	2	0	8	6	14
	4	2	1	0	5	2	7
死亡 肝硬変 肝癌	0	1	1	0	1	1	2
	0	1	1	0	1	1	2
3 回以上の健診受診者を対象							

表 8 肝機能検査と肝がん・肝硬変の罹患率・死亡率（方法①）

罹患率			死亡率			罹患率			死亡率		
G O T 異常 (60以上)	87.6 (6/685)	42.4 (3/707)	G P T 異常 (60以上)	48.6 (4/823)	23.9 (2/838)						
正常	11.7 (55/47,046)	8.71 (41/47,097)	正常	12.2 (57/46,881)	8.95 (42/46,935)						
相対危険	7.49**	4.87**	相対危険	4.00*	2.67*						
G O T 異常 (100以上)	185.2 (4/216)	88.9 (2/225)	G P T 異常 (100以上)	148.7 (4/269)	72.2 (2/277)						
正常	12.0 (57/47,526)	8.83 (42/47,586)	正常	12.0 (57/47,435)	8.84 (42/47,496)						
相対危険	15.4**	10.1**	相対危険	12.4**	8.17**						
γ-GT 異常 (250以上)	20.7 (11/5,304)	18.8 (10/5,327)	Z T T 異常 (12以上)	30.7 (9/2,936)	20.2 (6/2,966)						
正常	11.9 (51/42,899)	8.15 (35/42,949)	正常	9.52 (39/40,979)	6.34 (26/41,013)						
相対危険	1.74	2.30*	相対危険	3.22*	3.19*						

(1 万人年対)

*はP<0.05で有意, **はP<0.01で有意

表 9 肝機能検査と肝がん・肝硬変の罹患率・死亡率（方法②）

	罹患率	死亡率		罹患率	死亡率
G O T異常 (60以上)	120.5 (3/249)	45.9 (1/218)	G P T異常 (60以上)	73.5 (2/272)	40.7 (1/246)
正常	5.80 (18/31,008)	1.20 (3/24,944)	正常	6.14 (19/30,959)	1.21 (3/24,890)
相対危険	17.24**	39.01**	相対危険	10.81**	36.56**
G O T異常 (100以上)	333.3 (2/ 60)	178.6 (1/ 56)	G P T異常 (100以上)	259.7 (2/77)	137.0 (1/ 73)
正常	6.09 (19/31,197)	1.19 (3/25,106)	正常	6.10 (19/31,154)	1.20 (3/25,063)
相対危険	43.4**	164.8**	相対危険	36.27**	117.99**
γ-G T異常 (250以上)	4.13 (1/2,421)	6.76 (1/1,479)	Z T T異常 (12以上)	18.6 (3/1,609)	—
正常	6.56 (20/30,494)	1.20 (3/25,032)	正常	5.97 (15/25,123)	—
相対危険	0.79	5.62	相対危険	3.09	—

(1 万人年対) *はP<0.05で有意, **はP<0.01で有意

図1 血清総Cholesterol値の性別年次推移(K町)

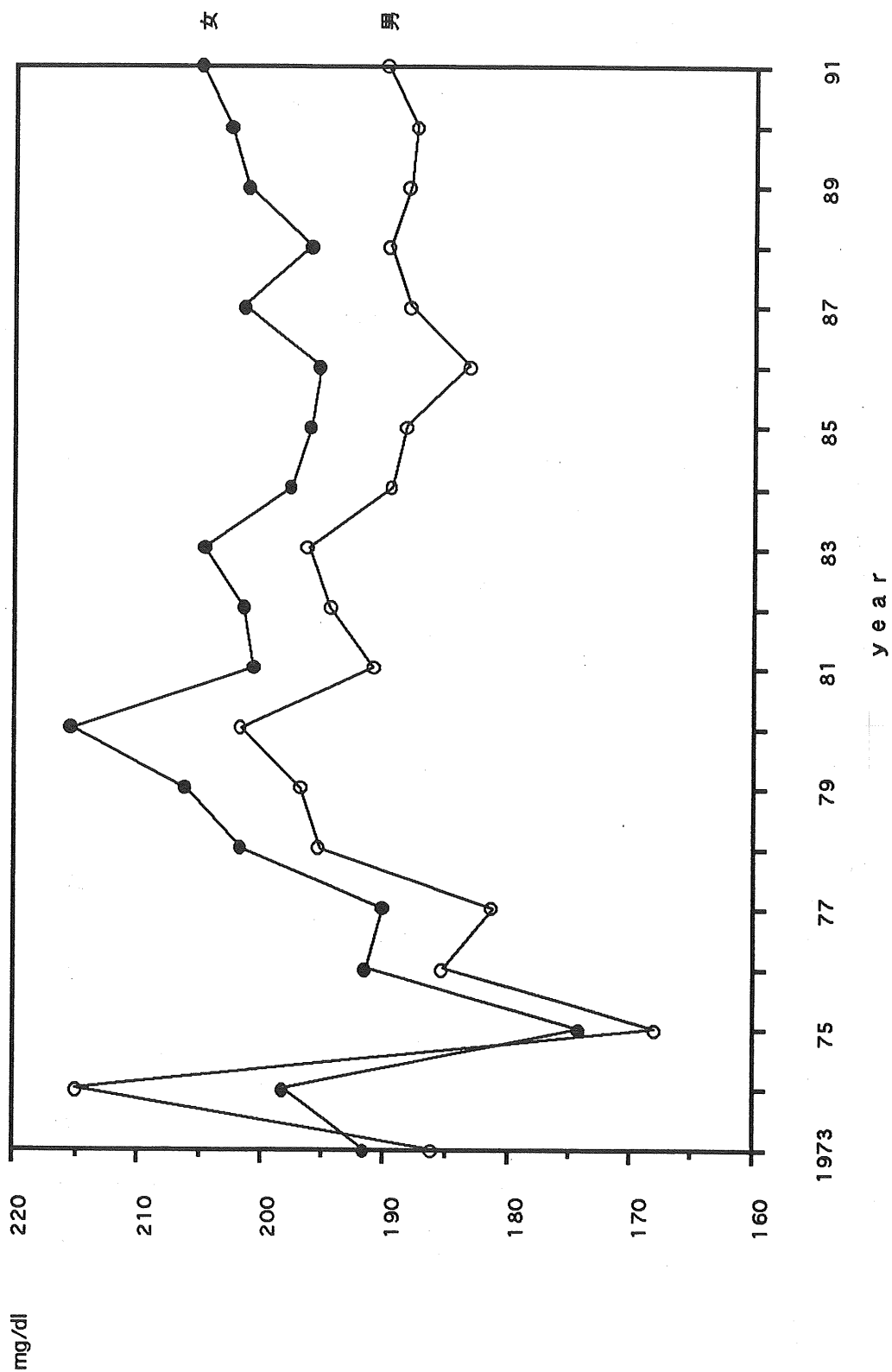


図2 血清総Cholesterol値の性別年次推移(Y村)

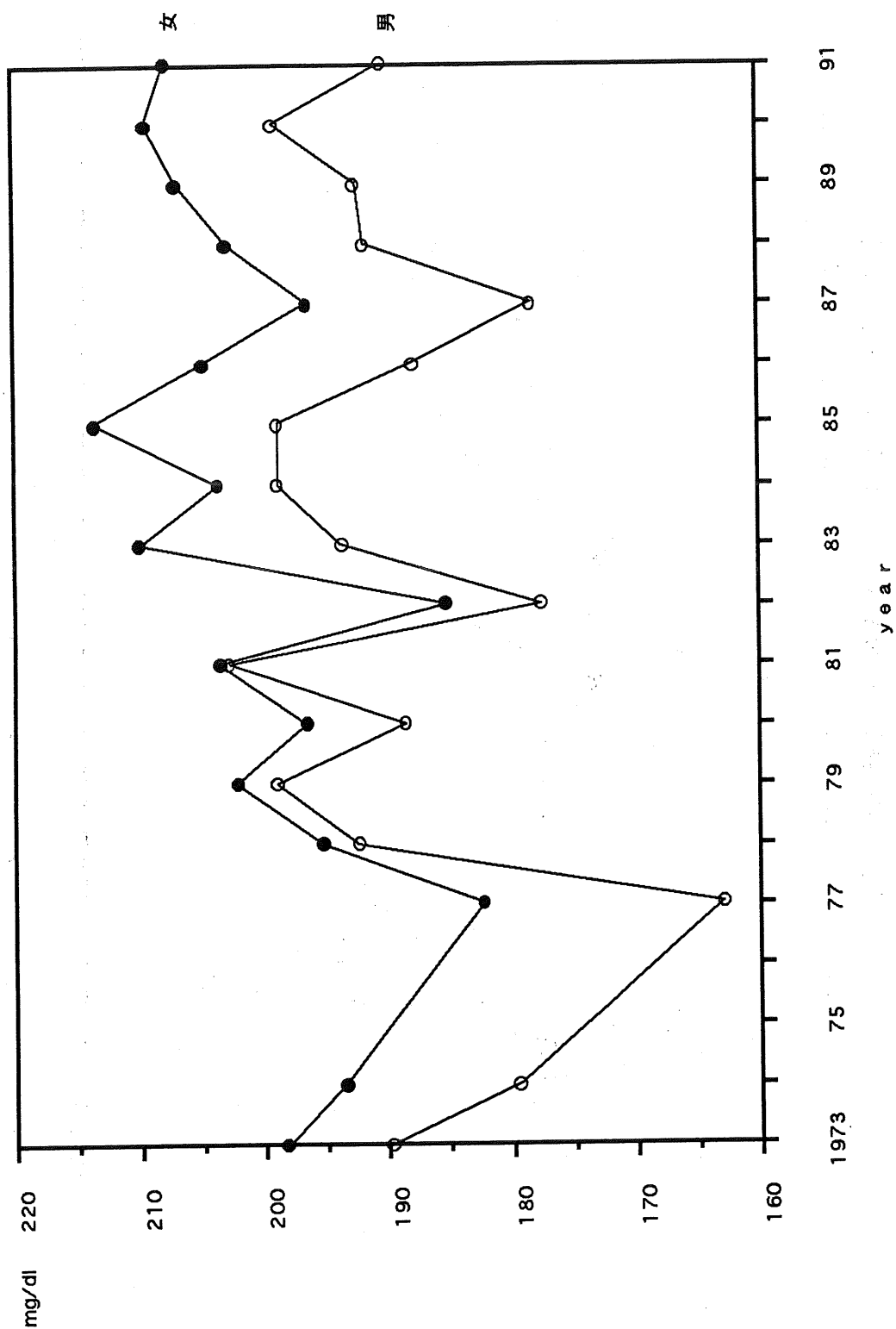


図3 血清GOT値の性別年次推移(K町)

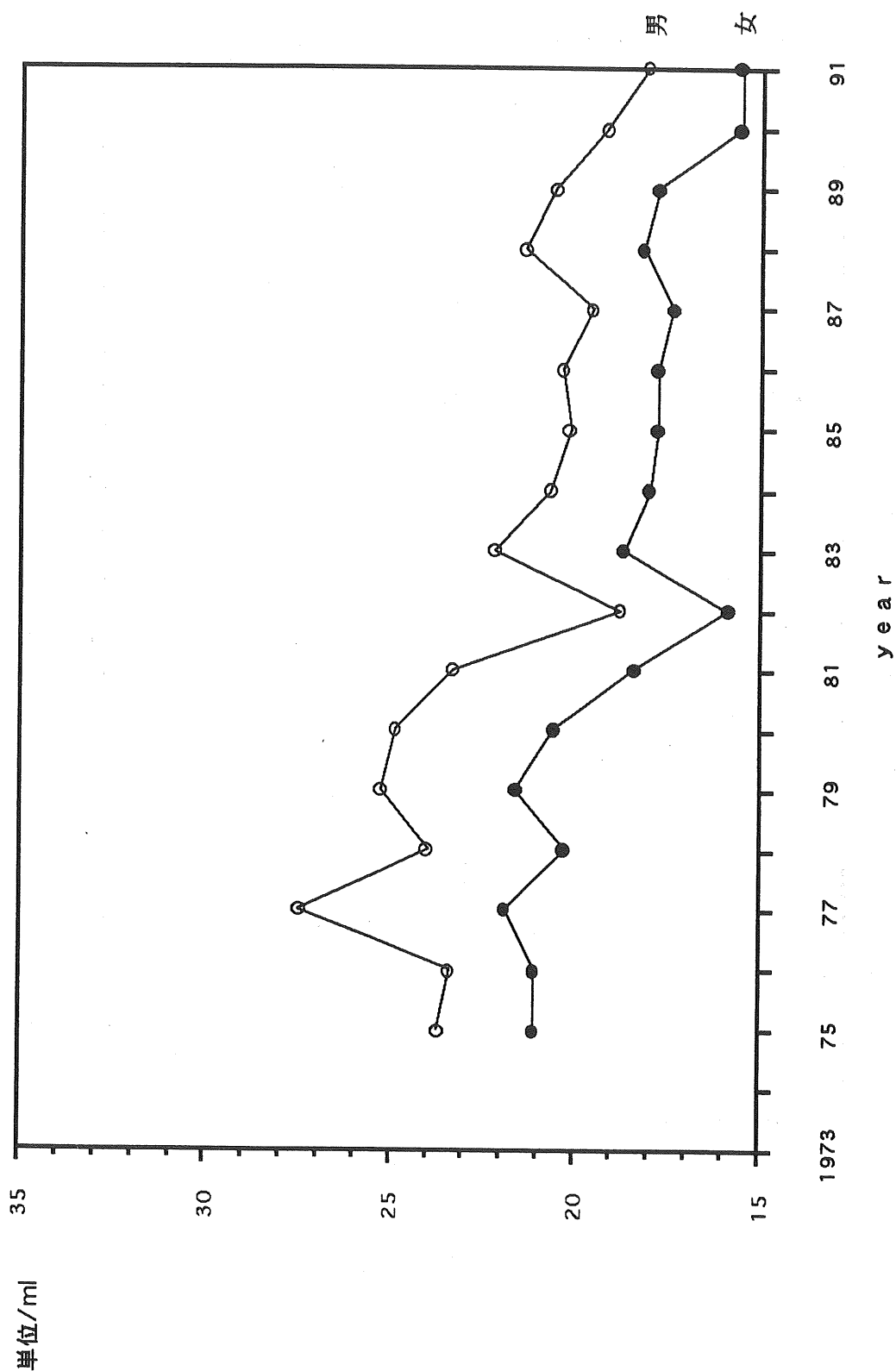


図4 血清GOT値の年次推移(Y村)

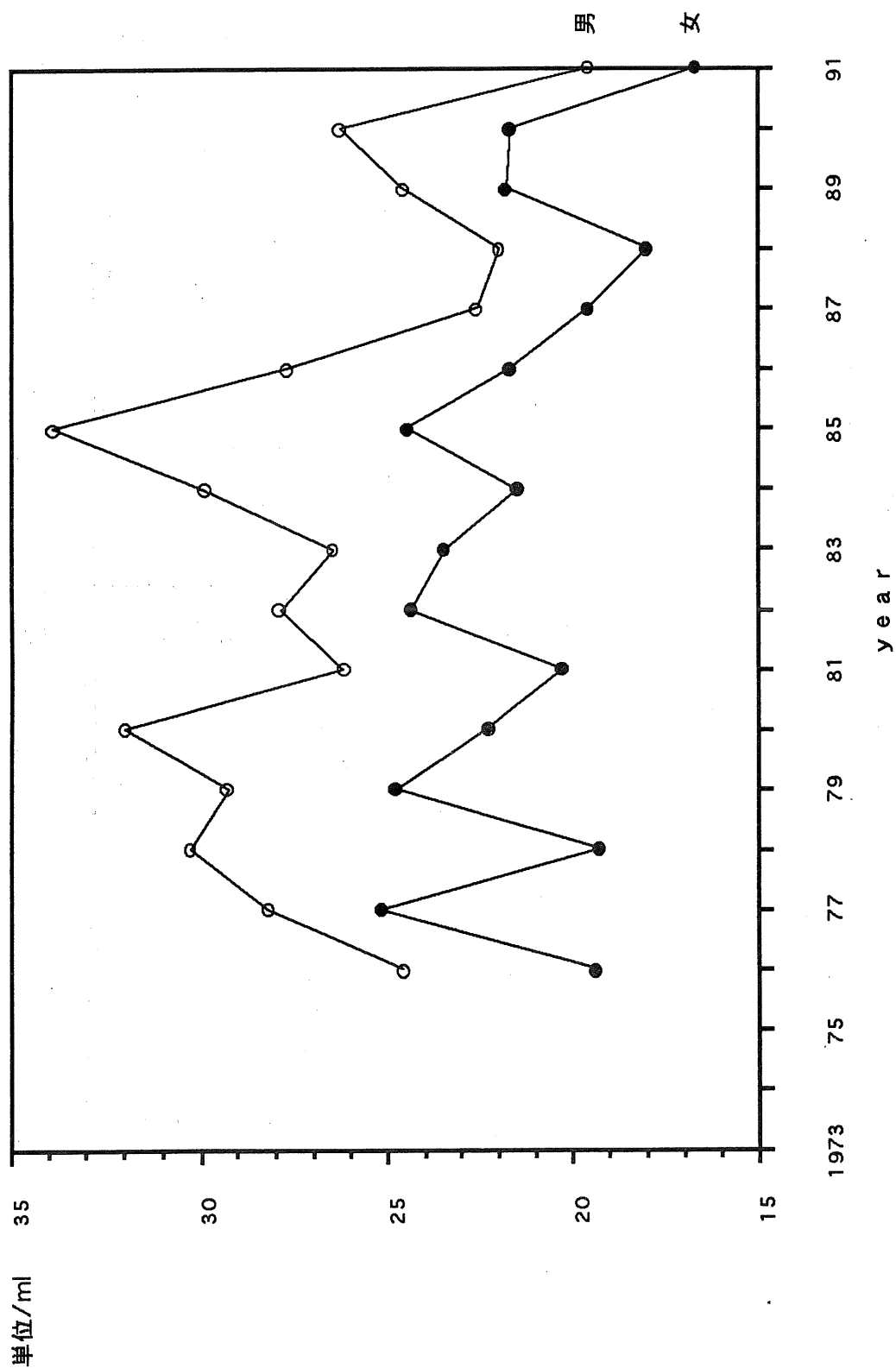


図5 血清GPT値の性別年次推移(K町)

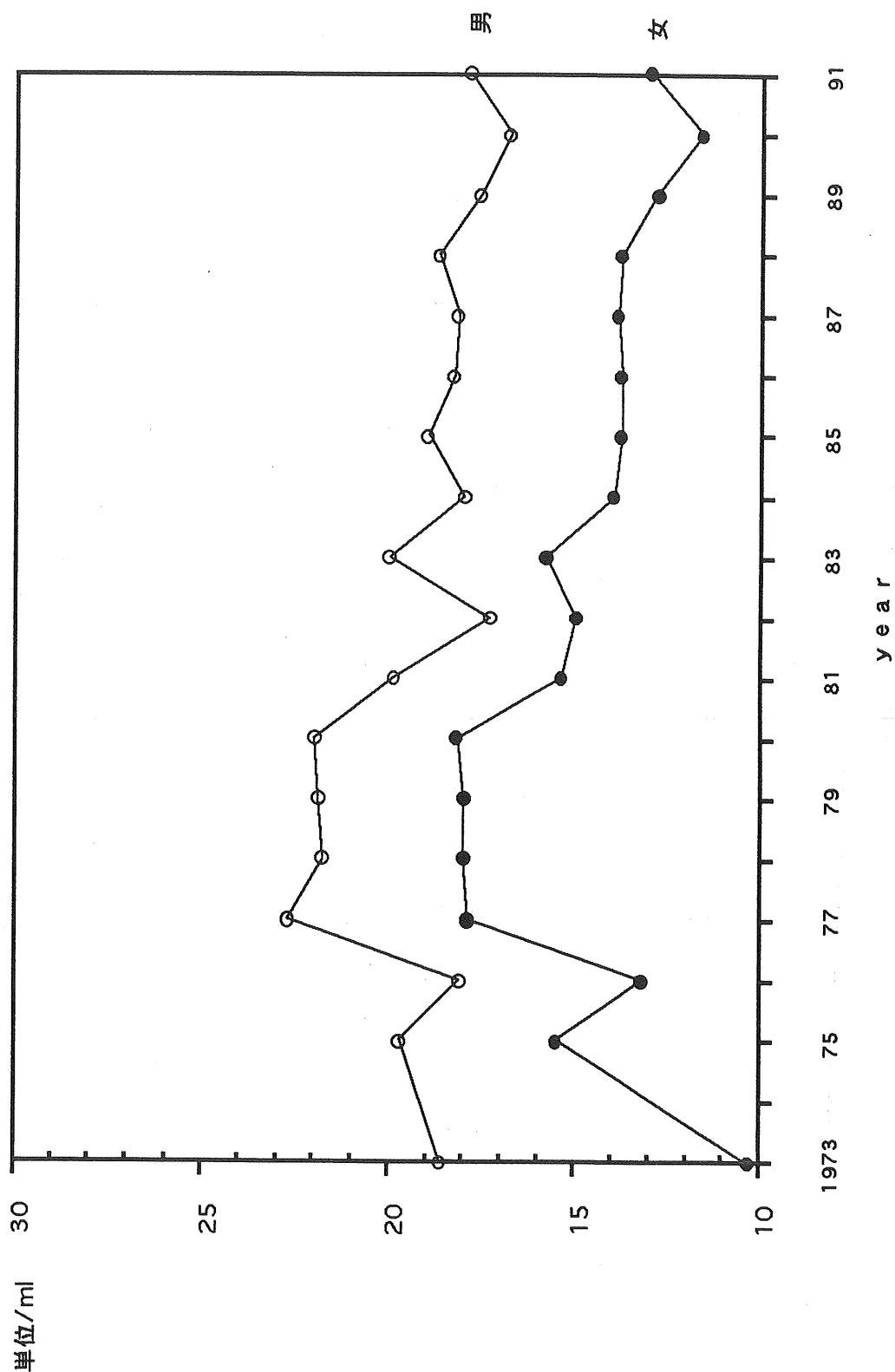


図6 血清GPT値の性別年次推移(Y村)

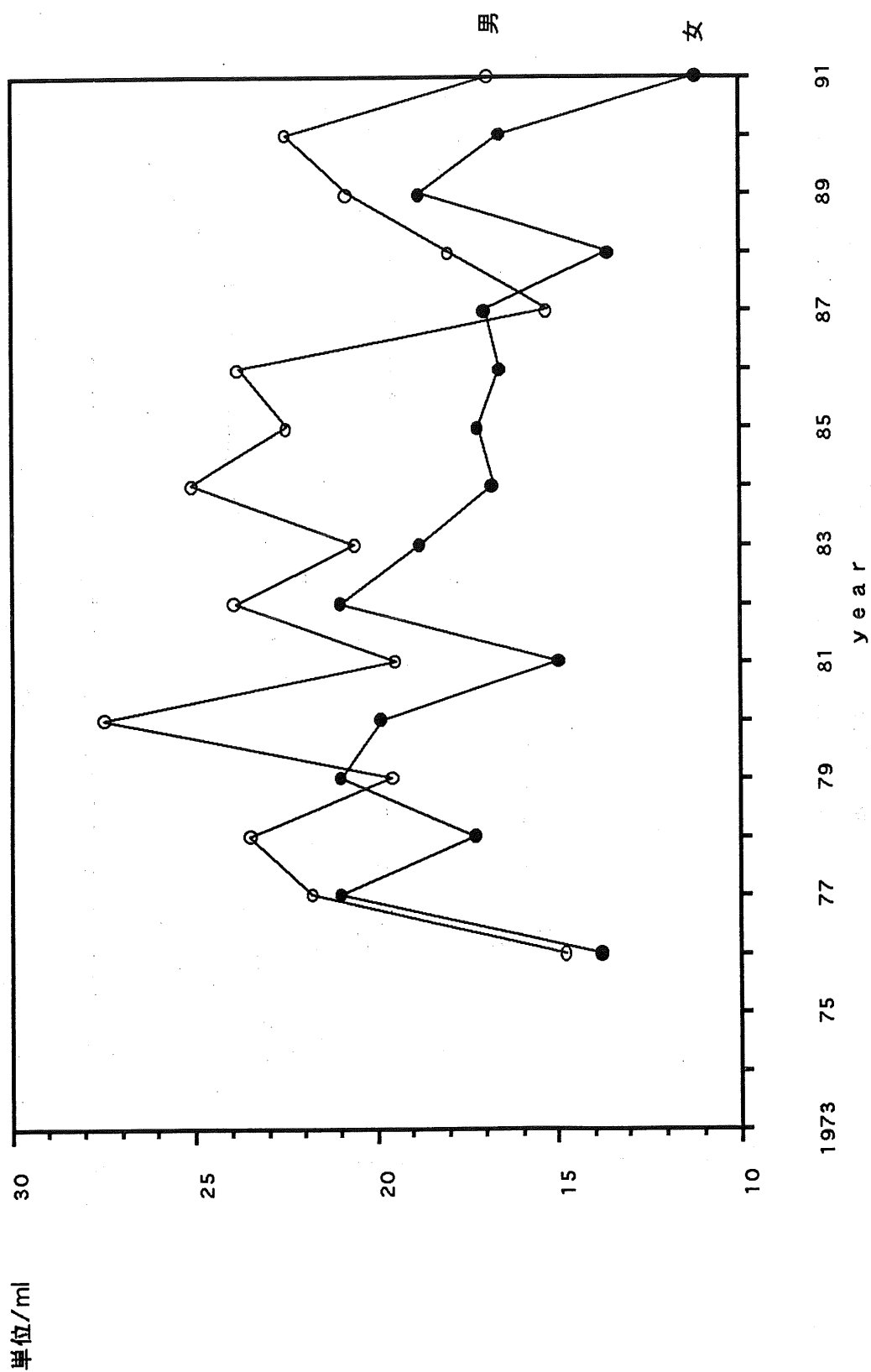


図7 血清ZTT値の性別年次推移(K町)

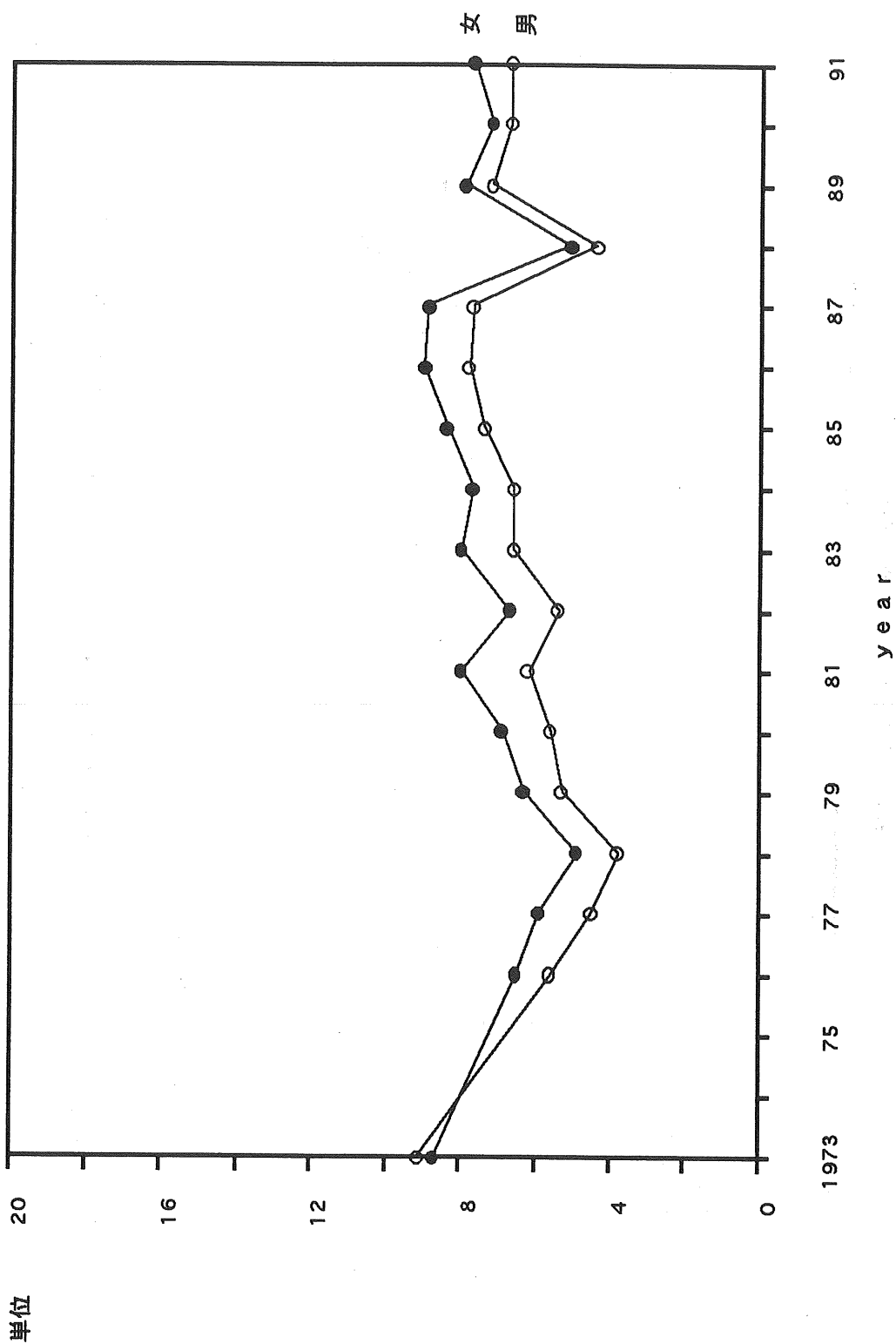


図8 ZTT値の性別年次推移(Y村)

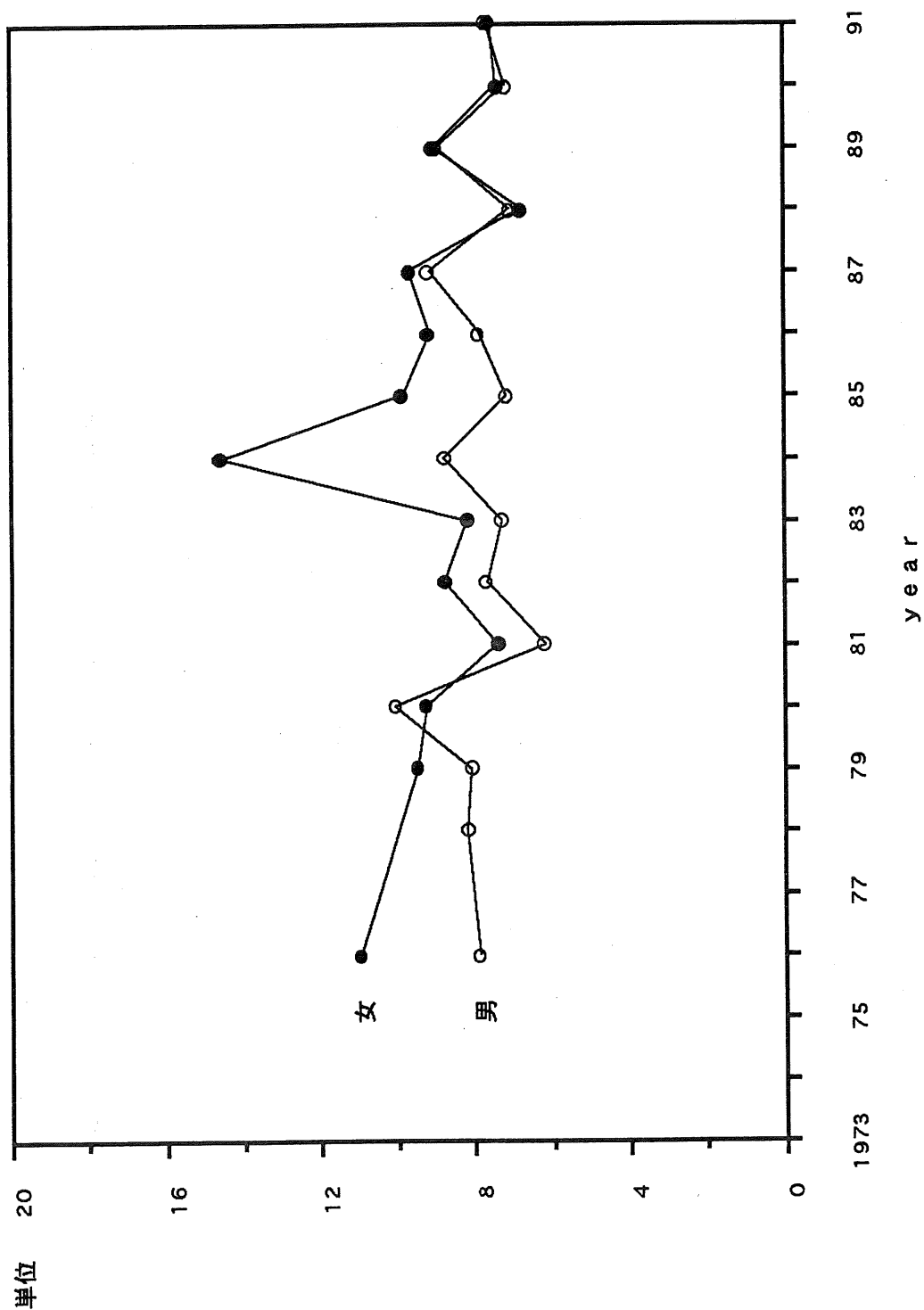
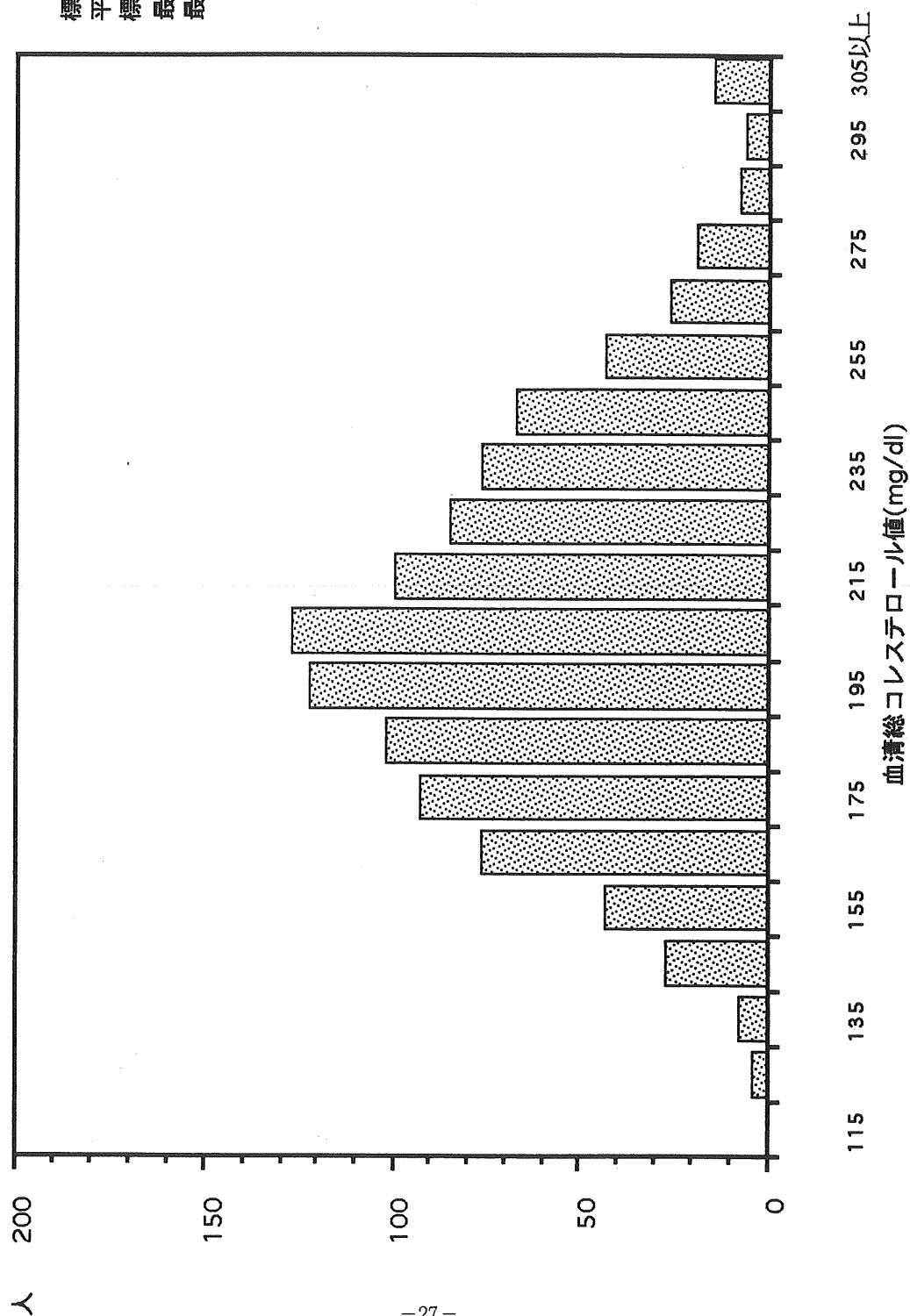


図9 血清総コレステロール値度数分布 (男)



標本数 : 1047
 平均値 : 206.67
 標準偏差 : 35.61
 最小値 : 126.33
 最大値 : 347.20

図10 血清コレステロール値度数分布 (女)

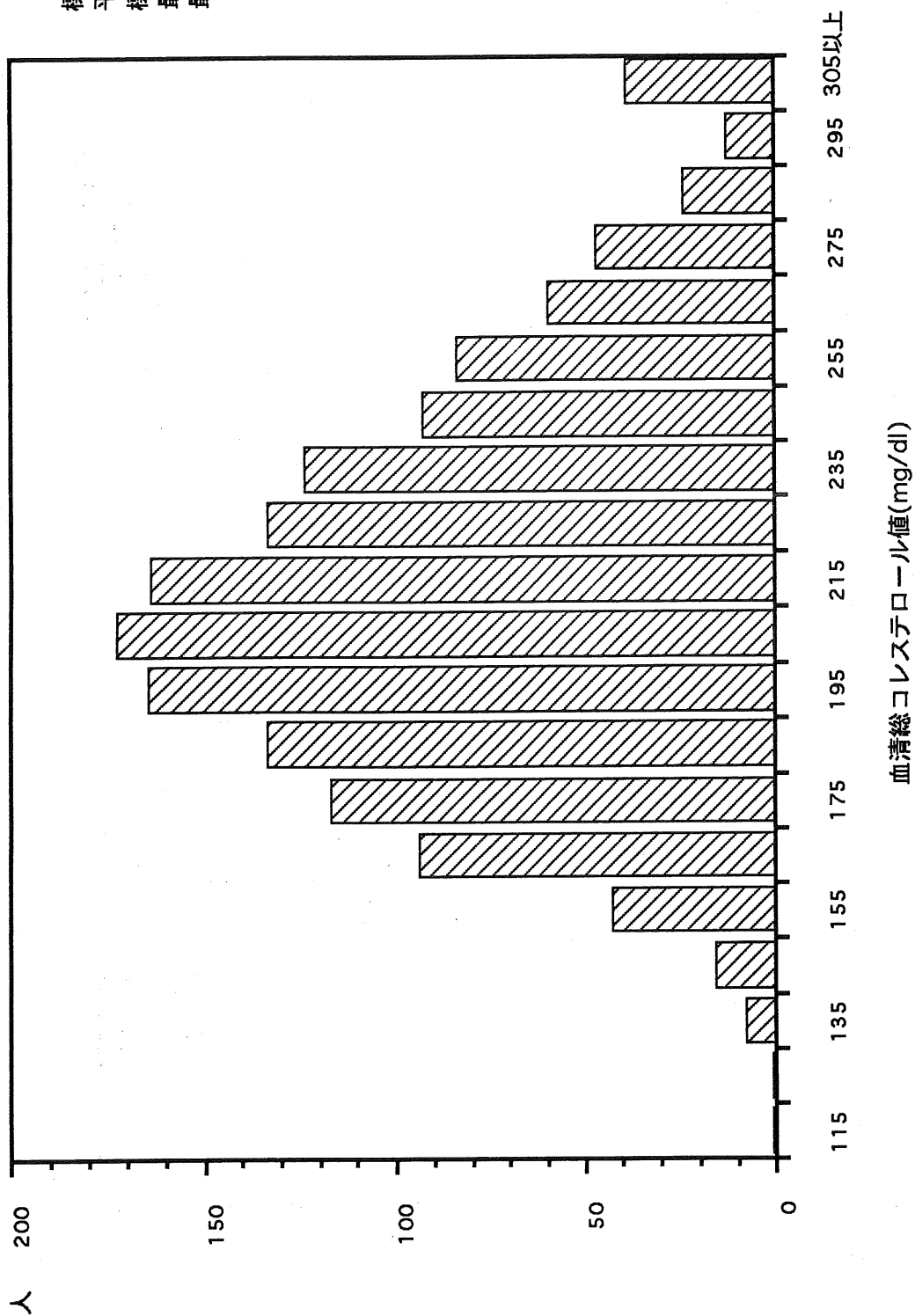


图11 血清GOT值度数分布 (男)

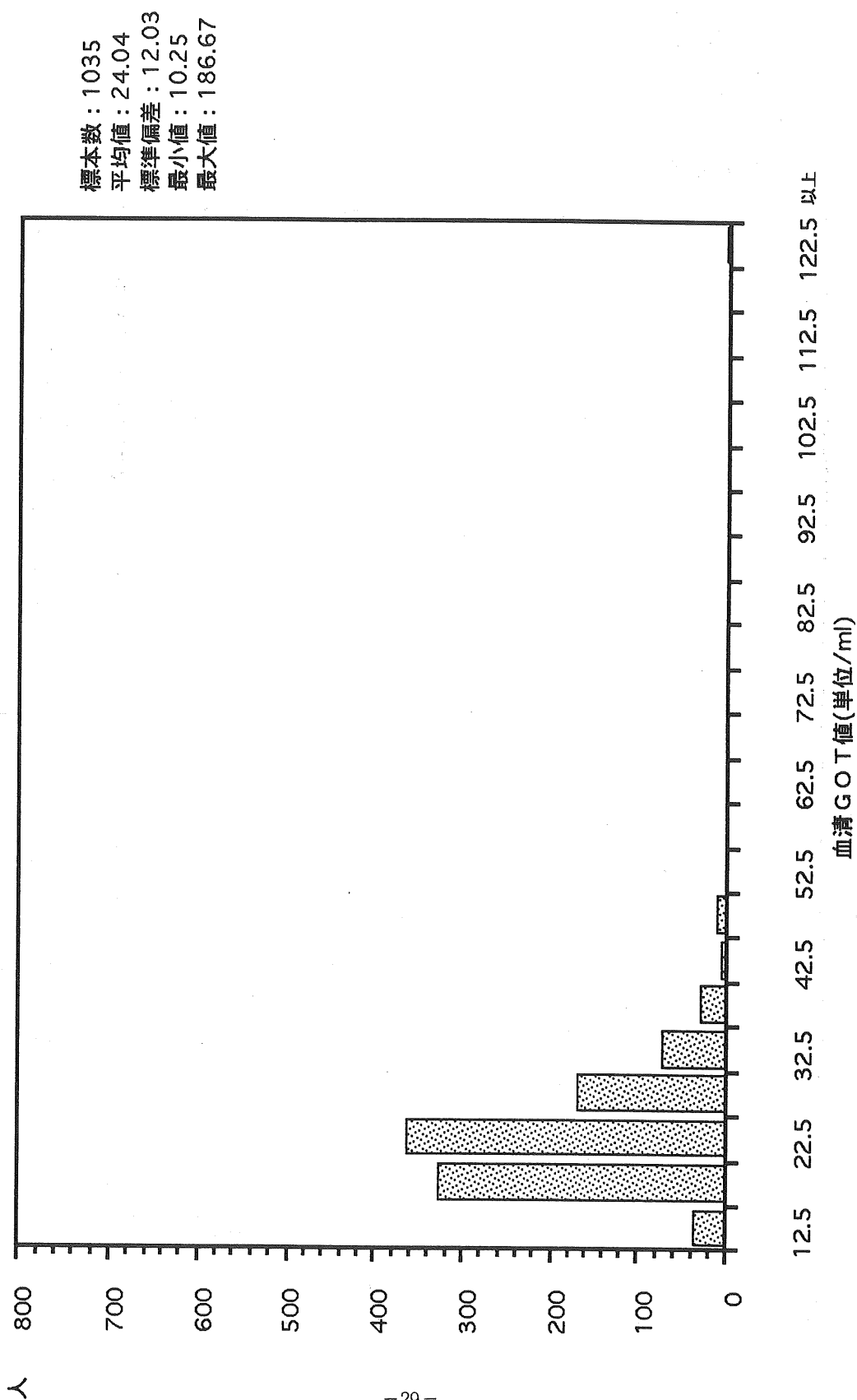


图12 血清GOT值度数分布 (女)

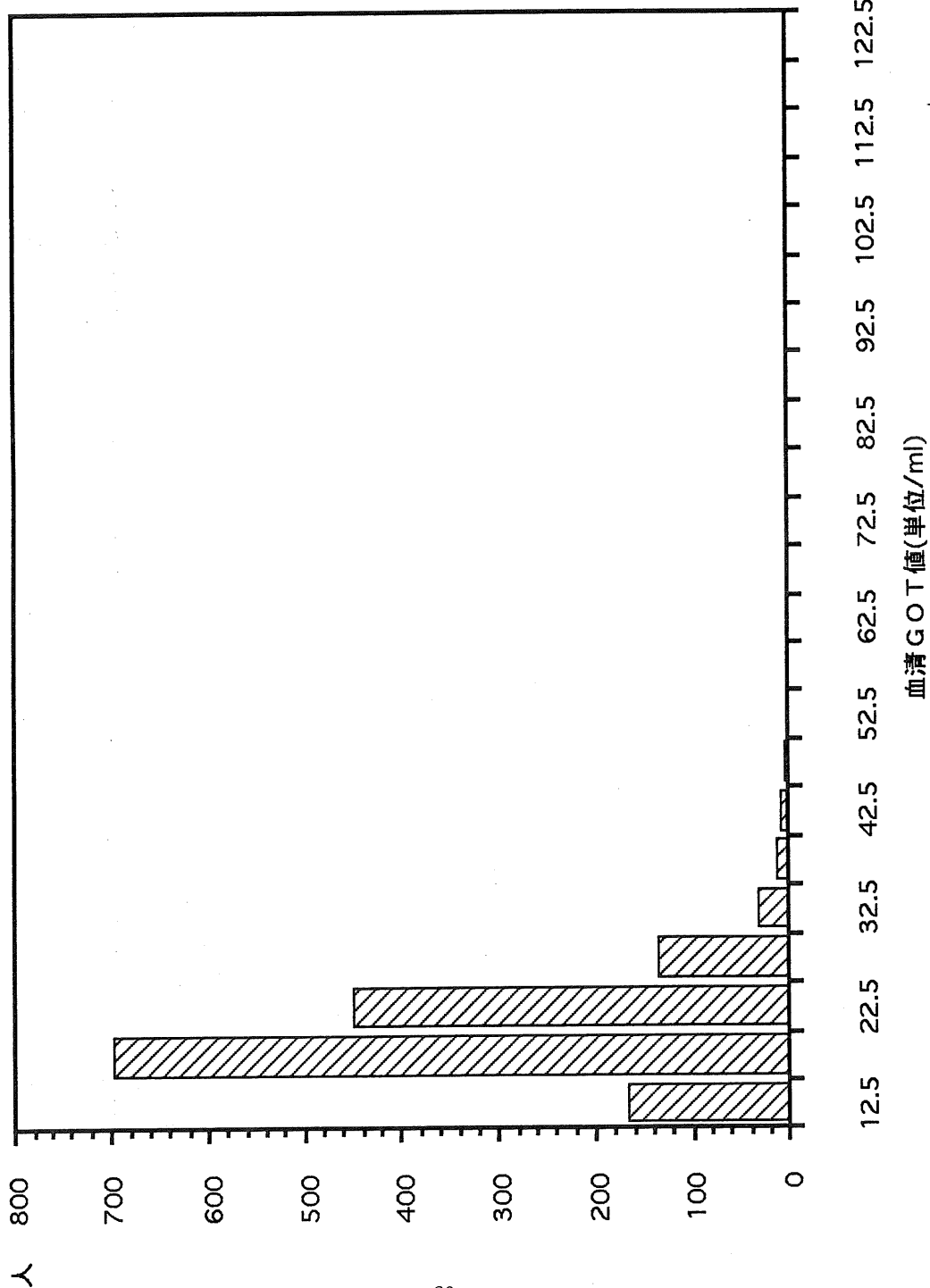


图13 血清GPT值频数分布 (男)

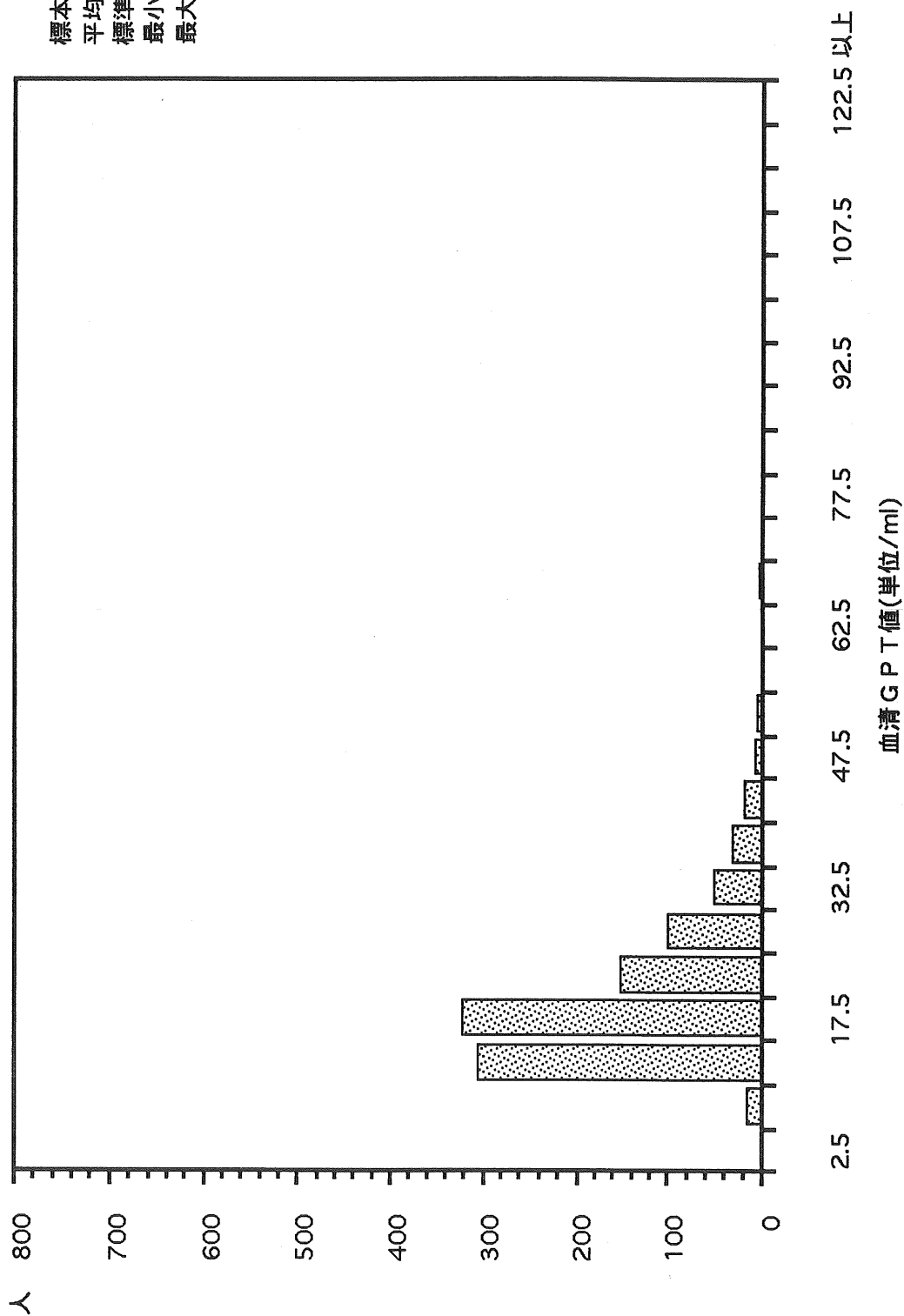


图14 血清GPT值频数分布 (女)

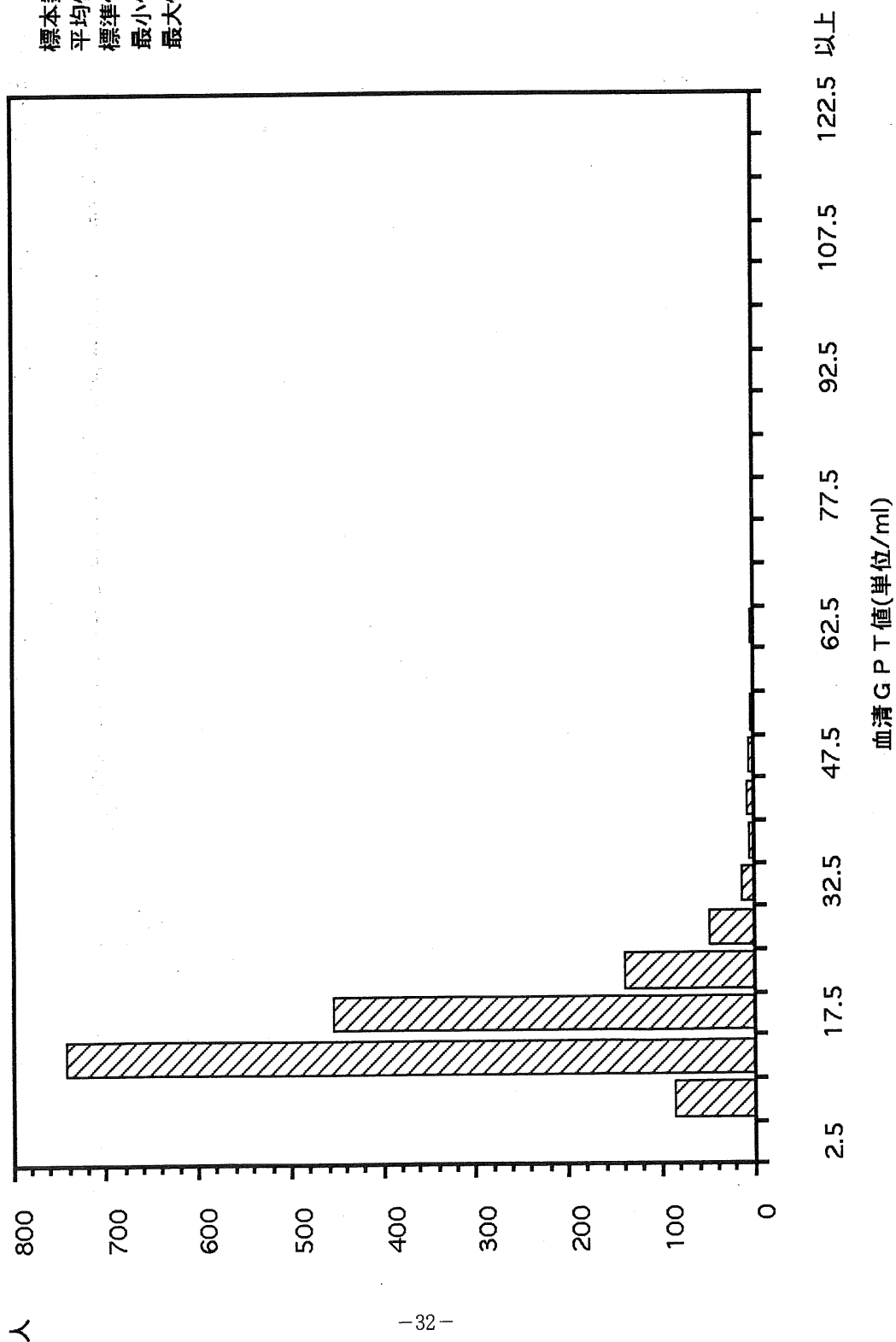


图15 血清ZTT值度数分布 (男)

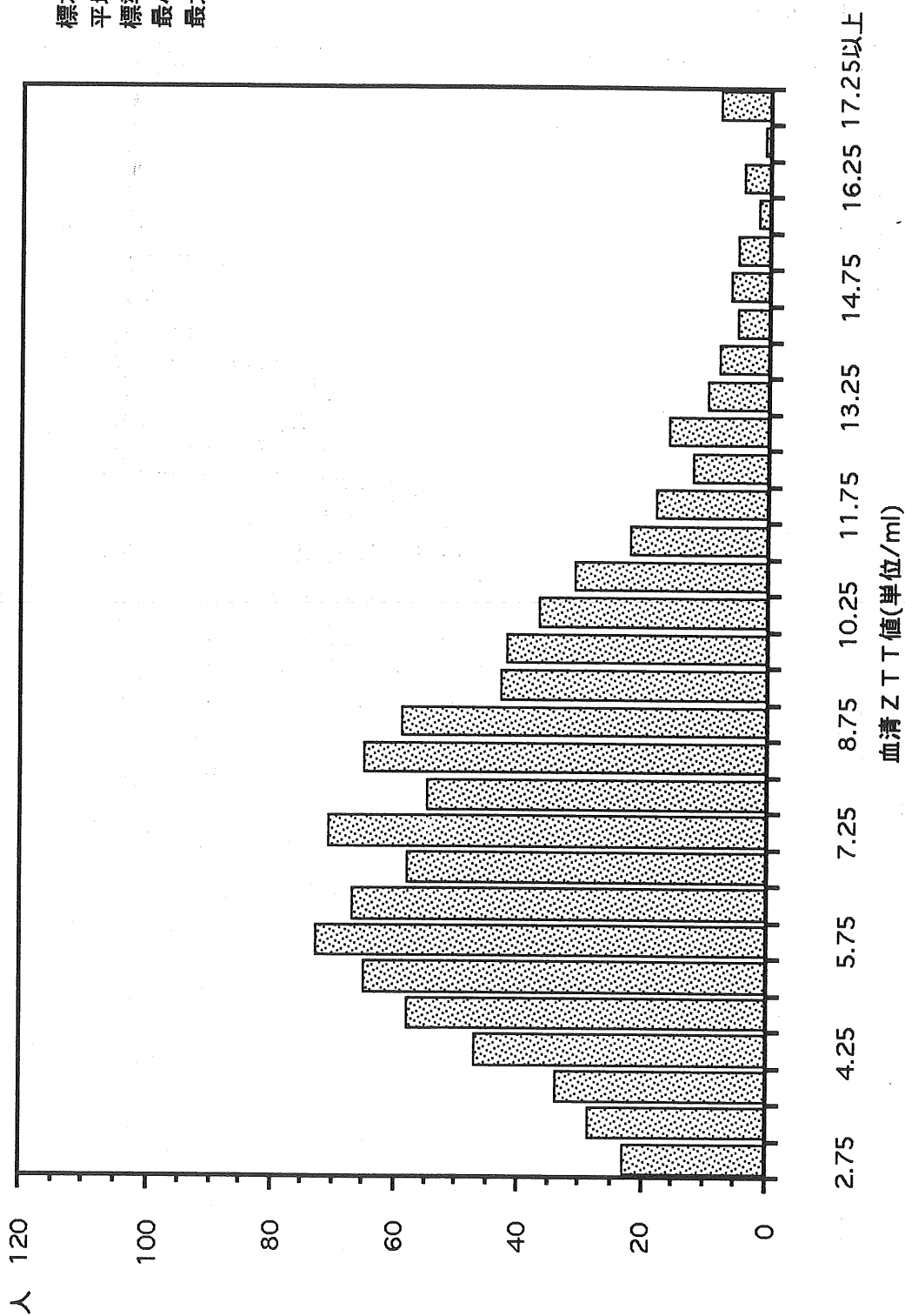


图16 血清ZTT值度数分布 (女)

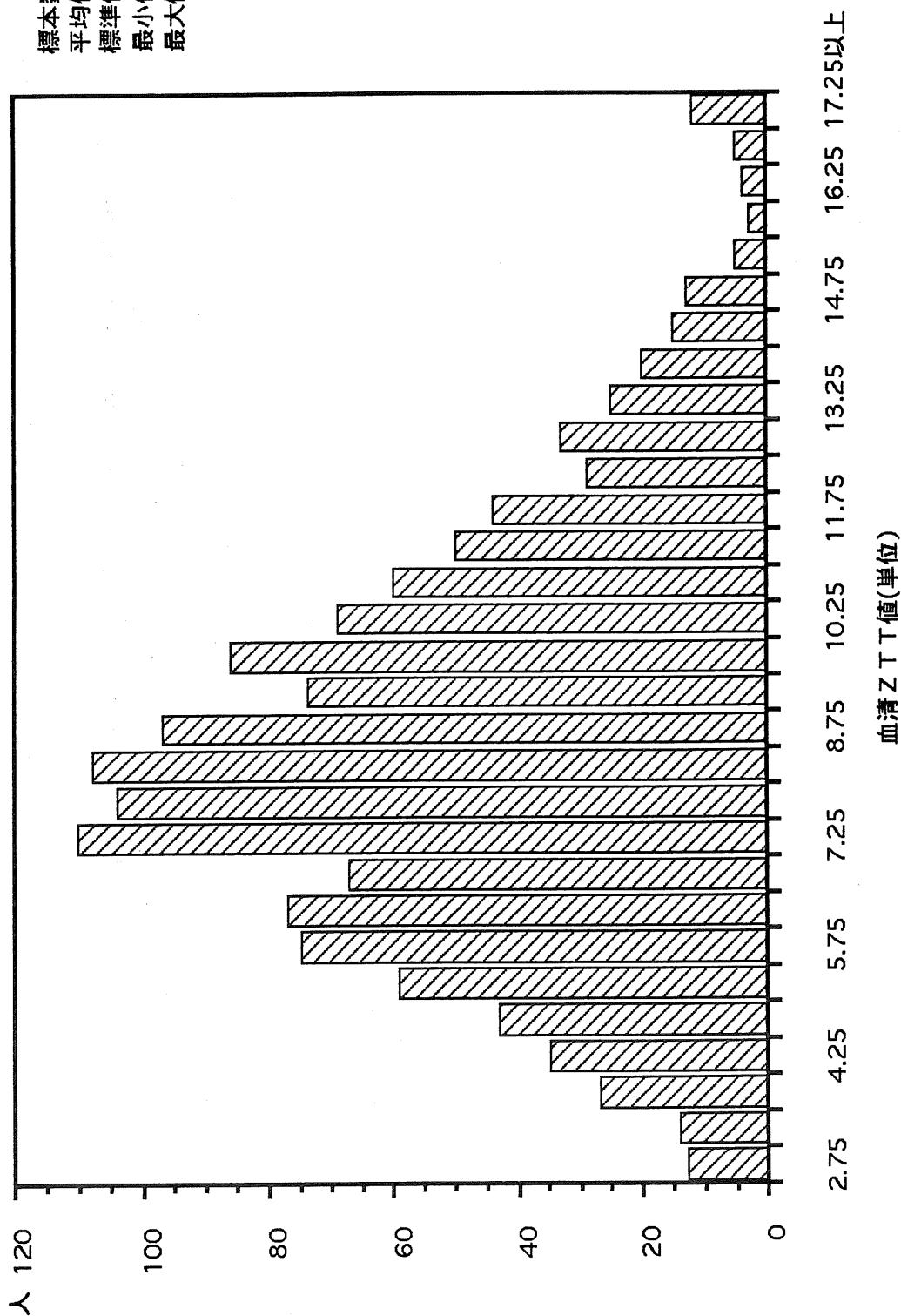


図17 血清総コレステロール値と相対危険(罹患率)

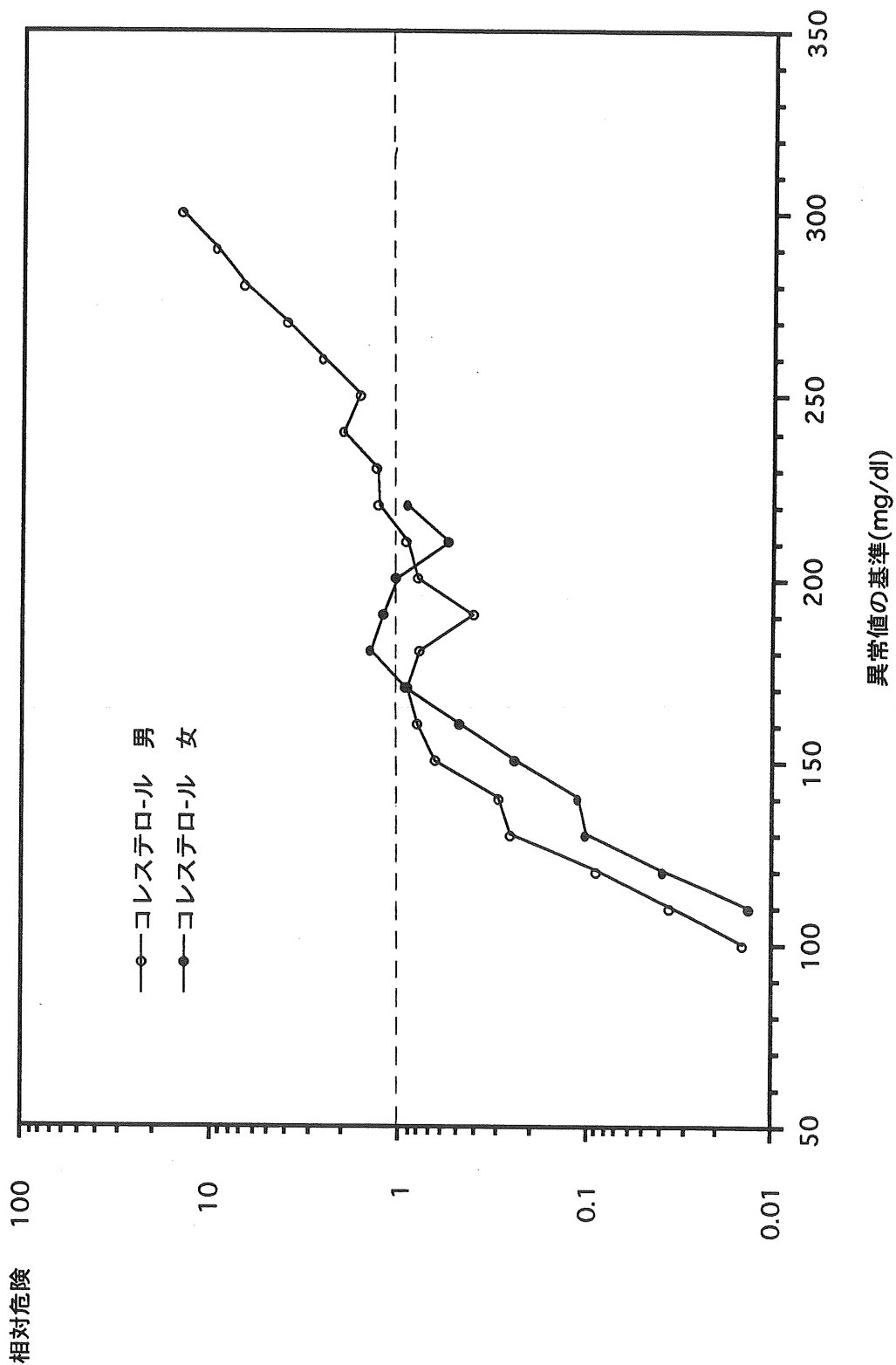


図18 血清GOT値と相対危険(罹患率)

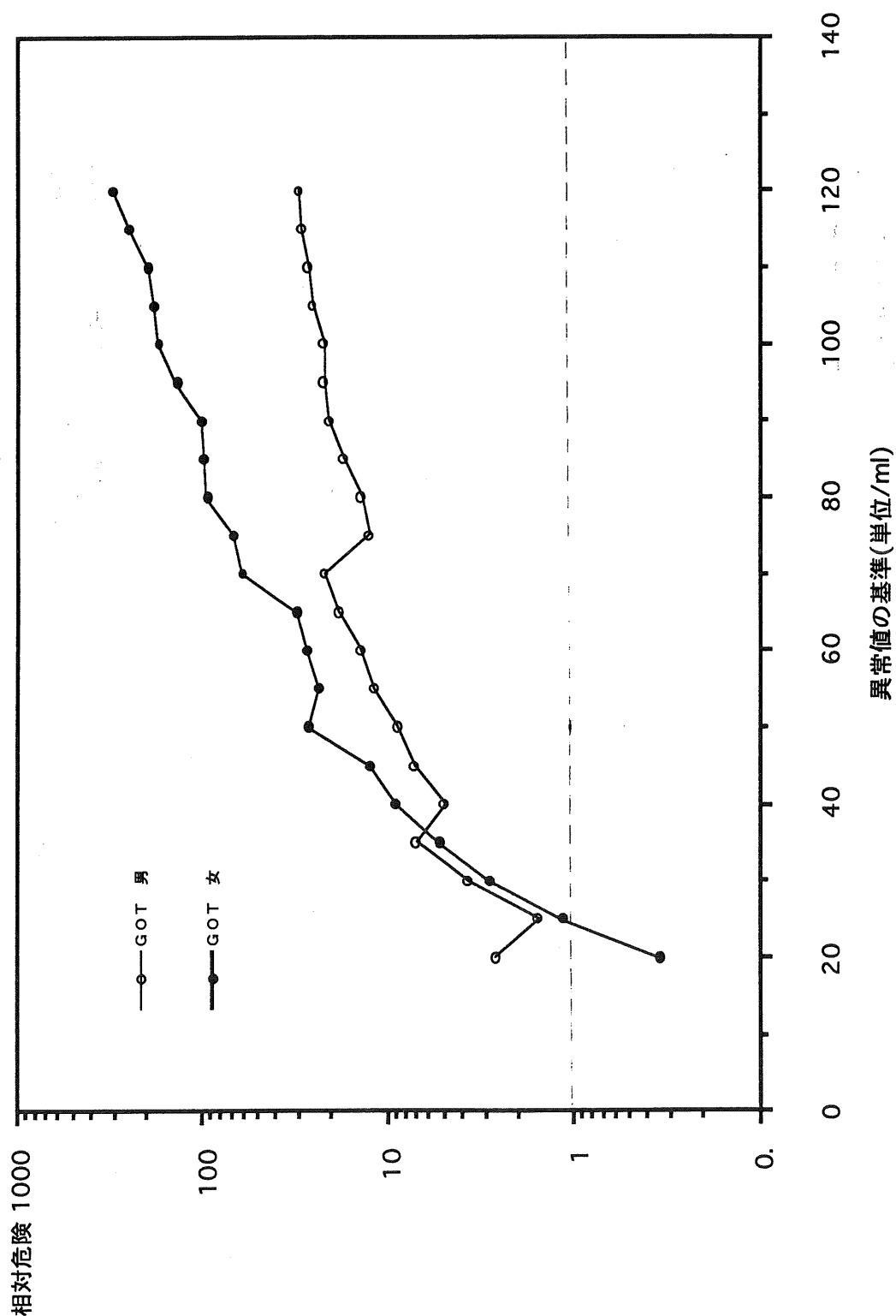


図19 血清GPT値と相対危険(罹患率)

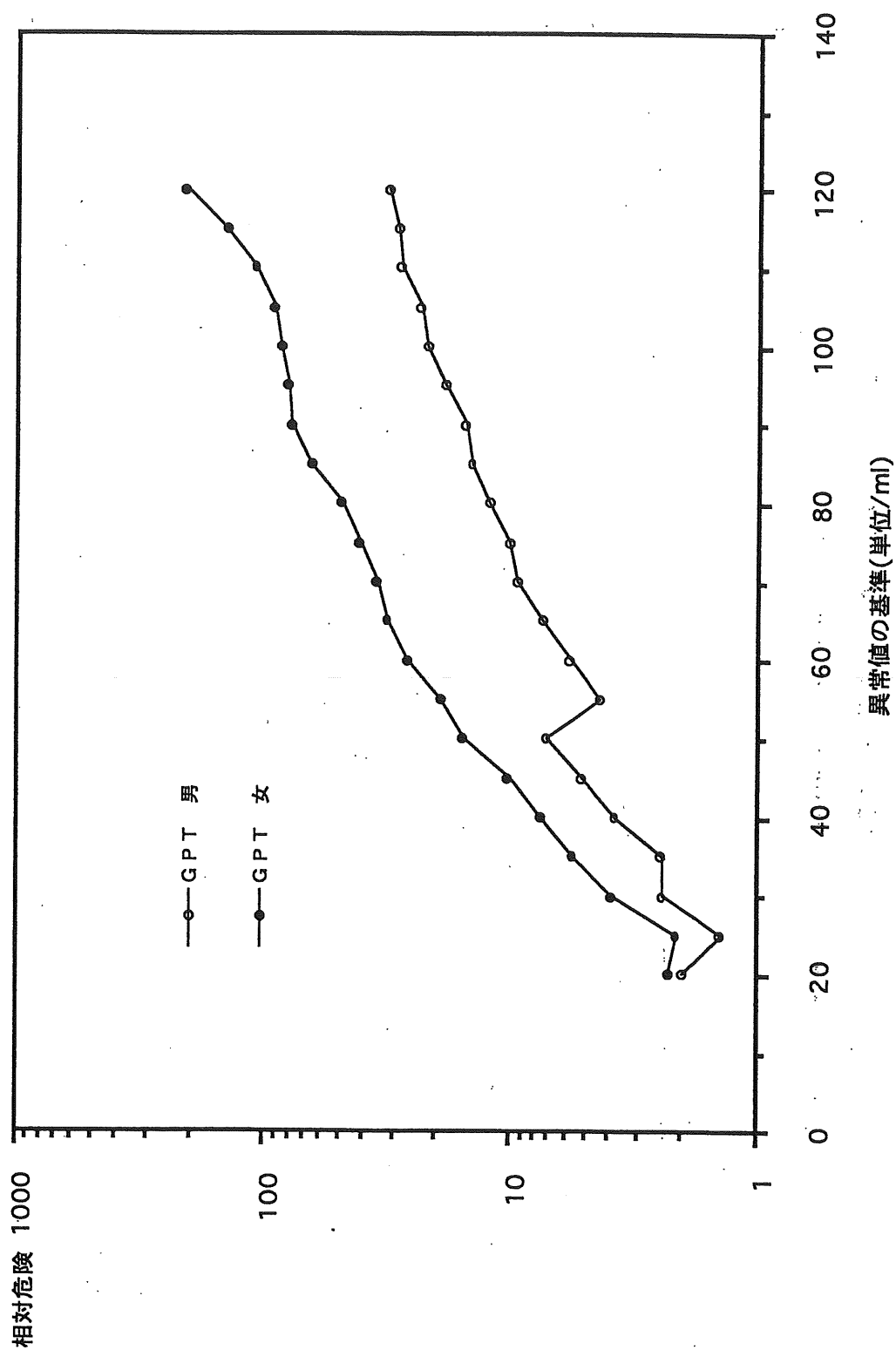


図20 血清ZTT値と相対危険(罹患率)

