

14. 経時的繰り返し検査成績のロジスティック 回帰分析による異常の早期発見

1. 目 的

電子計算機技術の発達によって、大量の臨床検査成績の蓄積が可能になった。これをがんのスクリーニングに利用することは重要な研究課題である^{1,2)}。個人の検査値の変動より、異常を発見する方法はいくつか報告がなされている^{3,4)}。個人の臨床検査値の生理的変動範囲は、一般集団のそれよりも狭いことが知られており³⁾、個人の検査値の変動幅が分れば、正常から異常への移行を発見することができる。我々は検査成績の時系列変化を評価することにより、異常を早期に発見する方法を検討した。同一検査を過去に最低4回受診している被検者について、本方法はある一時点の検査成績を評価するよりも、正常から異常への移行を検知できた。本方法の適用として、胃癌死亡者と対照群の経時的検査成績を取り上げた。その結果、正常/異常の判別能力は1回だけの検査値で判定するよりも、経時変化を評価した本方法の方が高かった。

2. 方 法

被爆者データベースより、胃癌で死亡した者と正常者を抽出した。胃癌群は昭和45年4月から昭和58年3月までの間に死亡した者で、死亡診断書に胃癌と記された男女の中から選んだ。そのうち、死亡した日の4年前から2年前までの2年間に受診した被爆者健診の中で、死亡日に最も近い最新の健診日（起算日）より起算して、過去5年間に4回以上検診を受けていた308例である。対照群

は昭和59年9月現在生存していた者で、最終健診日の4年前から2年前までの2年間に受診した被爆者健診の中で、最新の健診日（起算日）より起算して、過去5年間に4回以上健診を受けていた者の中から選んだ。そのうち、5年間のすべての健診で、異常なしと判定された3,002例である。図1に健診履歴の例を示した。

両群とも起算日における年齢は30才以上75才未満に限定した。胃癌群と対照群をそれぞれ無作為に2群に分け、内部データと外部データとした。内部データは胃癌群185名（男104名、女81名）、対照群576名（男237名、女339名）、合計761名で、外部データは胃癌群123名（男68名、女55名）、対照群2,426名（男974名、女1,452名）、合計2,549名であった。内部データは胃癌群と対象群とを判別するロジスティック回帰式を求めるのに使用し、外部データはその有効性、再現性を確認するために使用した。

被爆者健診の検査成績の中から赤血球数（万個/mm³）、血色素量（mg/dl）、赤血球沈降速度の1時間値（mm）に1を加えて対数変換をした値（以下、赤沈値）、収縮期血圧（mmHg）、拡張期血圧（mmHg）の5つの検査値を利用した。これらの検査項目を選択した理由は、

- (1) 胃癌のために貧血を生じ、赤血球数、血色素量は減少すると考えられる。
- (2) 貧血、体重減少、運動量減少などのために血圧は減少すると考えられる。

(3) 赤血球数, 血色素量, 血沈, 血圧は計測が容易であり, 長崎市の原爆被爆者は定期健診でこれらの検査を繰り返しもれなく受けている。

検査成績の経時的変化の特徴を表す指標として, 5年間の平均値, 標準偏差, 回帰係数, 増加傾向と減少傾向を示す isotonic 回帰⁵⁻⁷⁾の有意性検定確率(ロジット変換を行った値)の5つの変数を用いた。経時的変化を表す変数として, 回帰係数と isotonic 回帰を併用した。回帰係数は単位時間当りの平均の変化を示すので, その値は受診期間と受診間隔に大きく依存する。一方, isotonic 回帰は検査値の順序だけを問題にし, 検査値の減少または増加の傾向を検出するので, 受診期間と受診間隔の違いに大きな影響を受けない, 時間軸を加味した変数と, 時間軸の影響をうけない変数の長所を生かし, それらの欠点を相補することに利点がある。これら5つの変数に, 起算日における検査値を加えて, 計6つの変数を5つの検査項目のそれぞれについて求め, 解析した。計算の多くは統計プログラム・パッケージ SAS^{8,9)} および BMDP¹⁰⁾ を使用した。

3. 結 果

検査項目数5に経時的変化の特徴を表す変数6個を掛けた30個の変数に, 性別(男:-1, 女:+1に変換), および起算日における年齢を加えた, 合計32個の変数を用い, 内部データに対して逐次変数増減ロジスティック回帰分析法を適用した。逐次変数増減ロジスティック回帰分析法の最初のステップで得られる各変数単独での判別能力を表す尤度比検定値(χ^2 , 自由度1)を表1に示す。 χ^2 値の大きい変数ほど判別能力は大きく, $p < 0.05$ のものには*印を付している。

次に因子分析法により, 性別を除く31の説明変数の内部従属関係を解析した。対照群の内部データに対して主成分分析を行い, 引き続きバリマックス回転を行った。その結果, 第1成分に赤血球数, 血色素量, 赤沈の値とそれぞれの平均値の合わせて6項目(赤血球因子と呼ぶ)。第2成分に収縮期血圧と拡張期血圧とそれぞれの平均値の4項目(血圧因子と呼ぶ), 第3, 4, 5, 6, 7成分は収縮期血圧, 拡張期血圧, 赤血球数, 血色素量, 赤沈の変動傾向を示す項目であり, それぞれを, 収縮期血圧傾向因子, 拡張期血圧傾向因子, 血色素量傾向因子, 赤血球数傾向因子, 血沈傾向因子と呼ぶ。第8成分は赤血球数, 血色素量, 赤沈の分散(赤血球分散因子と呼ぶ), 第9成分は血圧の分散(血圧分散因子と呼ぶ)が得られた。これらの因子に年齢を加えて, 全部で10の因子に分解された。

胃がん群の内部データに対しても主成分分析とバリマックス回転を行った。その結果, 成分を構成する変数は正常群と全く同じであったが, 収縮期血圧傾向と拡張期血圧傾向の因子が合併して最大寄与因子を構成しているなど, 因子の寄与度の順序に違いが少しみられた。

因子分析による結果をまとめると, 検査項目に関しては両群とも赤血球数, 血色素量, 赤沈といういわゆる貧血所見と, 血圧の2つのグループに分けられた。また, 経時的な検査値の特徴を表している指標については, 検査値自体の大小を示すグループ, 検査値の増加あるいは減少傾向を示すグループ, そして検査値の分散という3つのグループに分れ, それぞれが独立して受診成績の経時的変化の特徴を保持していることが示唆される。

因子分析により得られた10の変数グループ

より、表1に示した初期 χ^2 値が高い変数を1つずつ選択した。このようにして選択された10個の変数と性別を加えた計11個の変数を、ロジスティック回帰分析の初期変数として与えた。ステップ毎に変数の出し入れを繰り返す逐次変数増減法により、有効な変数の組み合わせを求め、胃がん群と正常群の判別式(式1とする)を求めた。この判別式の値 p は0から1の範囲で得られる。値 p が0に近ければその検査成績は対照群に似ており、1に近ければ胃がん群に似ていると解釈される。最終的に選ばれた変数について、その変数を除いた場合のデータ記述度の低下を表す尤度比検定値 (χ^2 , 自由度1) を表1の右の欄に示した。

内部データを式1に代入して得られた値 p のヒストグラムを図2に示す。判別基準を仮に0.5とすると、胃がん群を正しく異常者と判定できる(真陽性)割合は77.9%であり、対照群を異常者と誤まって判定する(偽陽性)割合は5.0%であった。外部データに対しても、式1を用いて胃がん群と対照群を判別した。それぞれのデータの真陽性と偽陽性の割合を図3に示す。この図は被検者反応特性曲線¹¹⁾(Receiver Operating Characteristic Curve)と呼ばれる。曲線は上方にあるほど、判別が正しく行なわれていることを示す。

これに対して、起算日の1回の検査値だけで異常を検知する方法を検討した。すなわち、検査値の経時的な変化を表す指標を加味せず、起算日における5項目(赤血球数、血色素量、赤沈、収縮期血圧、拡張期血圧)の検査値のみを変数として、胃がん群と正常群のロジスティック回帰分析法による判別式(式2とする)を求めた。内部データに対して、式2をあてはめた場合の値 p のヒストグラムを図4に示した。判別基準を0.5とおくと、真陽性

と偽陽性の割合はそれぞれ80.5%と14.1%であった。内部データと外部データに対して、式2を用いて胃がん群と対照群を判別した場合の被検者反応特性曲線を図5に示す。

図3および図5を観察すると、内部データと外部データによる被検者反応特性曲線は共に似たパターンを示している。このことは、式1、式2の判別式は再現性があり、信頼性があることを示している。

図3および図5の外部データの被検者反応特性曲線を比較すると(図6)、式1で求めた曲線の方が上方にある。このことは、検査値の経時的な変化を表す変数を加えた方が、1回の検査値のみの場合よりも、正常/異常の判別力が優れていることを示している。真陽性が80% (偽陰性が20%) となるようにした場合、図6より偽陽性は式1で6.4%、式2で14.3%となり、経時的な検査成績を判別に用いた方が精密検査にまわす被検者数が少なくなり、健診スクリーニングの精度が向上する。

4. 考 察

死亡の4年前から2年前までの間に起算日を選んだ理由は、その時期がおおむね胃集検で胃がんの存在を発見できる時期と考えられ、また、がん健診受診者の追跡調査より、健診受診後2年目まではがん死は少ないが、3ないし4年目になると多発するという報告¹²⁾からである。

検査値の生理的変動幅を示す個人別標準偏差により基準化した値を用いて、異常を検出するいくつかの研究もなされている。個人別の標準偏差が分かっていたら、正常から異常への移行を早期に発見することができる。ところが、個人別の正常な標準偏差を求めるに

は多数回の検査データが必要であり、容易ではない。ここで示した方法は過去4回の検査成績があれば正常／異常の区別に用いることができ、個人別標準偏差を用いるものよりも、検査データを入手し易いという面で実用性が高いと思われる。

5. 被爆者健診への応用

実際に被爆者健診において、ロジスティック回帰分析法を要精密検査者のスクリーニングに応用するために、次の点を改善した。被爆者健診の検査項目には尿検査（尿ウロビリノーゲン，尿蛋白，尿糖）のように－，±，＋の符合で値が表現されるものもあるため，これらを判別に利用する方法について検討した。また，対象となる疾病群については死亡診断書により8つのグループに大別し，判別分析法およびクラスター分析法を用いて，本手法の適用可能範囲について検討した。

符合の－（正常），±，＋，≡，≡をそれぞれ1，2，…，5の値に変換し，isotonic回帰の有意性検定確率を求めた。その際，全ての検査機会に＋と判定された者と，－と判定された者は，検査回数と同じであればisotonic回帰では等しく扱われてしまう。そこで，isotonic回帰は順序のみを考慮し，その間隔には影響されないという性質を利用し，最初の検査値は正常であったと仮定し，初回の検査の前に正常（－）の成績を余分に追加して計算を行った。

判別の対象となる疾病群は用いる検査成績の変化が類似している必要がある。異常群は国際疾病分類¹³⁾の大分類の中の次の8つの疾病分類から，判別可能と思われるものを選択した。すなわち，

(1) 伝染病および寄生虫病

- (2) 新生物
- (3) 内分泌，栄養および代謝の疾患
- (4) 血液および造血器の疾患
- (5) 循環器系の疾患
- (6) 呼吸器系の疾患
- (7) 消化器系の疾患
- (8) 泌尿器系の疾患

である。正常群と，この8つの死因別の異常群を分類するために，判別分析およびクラスター分析を行い，死亡前の検査成績の変化の傾向が類似している疾病を求めた。

まず，SASにより判別分析を行ない，得られた正準変数の行列より正常群ベクトルを原点として各疾病の互の角度を求めた〔表2〕。その結果，(2)新生物，(5)循環器系の疾患，(6)呼吸器系の疾患，(7)消化器系の疾患の4つは互の角度が24.7°から45.3°の間（表中の下線部分）にあった。さらに，各疾病間の距離をSASによりクラスター分析を行なった。図7に各クラスターの関連を示す木構造を示す。この結果から，これら4疾患は互いに近い位置にあることが分った。このことは，これら4疾患で死亡した者の検査値の働きが，同一の傾向を示すことを示唆している。また，全員死亡原因の96%はこれら4疾患であった。4疾患をまとめて異常群とし，ロジスティック回帰分析法により正常群と判別する式を求めた。判別式に含まれる変数は連続量検査項目（赤血球数，白血球数，血色素量，血沈1時間値，収縮期血圧，拡張期血圧）に関しての5年間の平均値，標準偏差，回帰係数，増加傾向と減少傾向を示すisotonic回帰の有意性検定確率（ロジット交換を行った値）および起算日における検査値の36変数と，離散量である尿検査（尿ウロビリノーゲン，尿蛋白，尿糖）に関しての増加傾向を示すisotonic回帰の有意性

検定確率（ロジット変換を行った値）と起算日における検査値の6変数，性別および起算日における年齢の合計44個変数から選択した。

図8は判別式に検査値を代入して得られた値のヒストグラムを示す。両群の判別基準を0.5とすると，異常群を正しく異常群と判別する割合（真陽性）は77.2%，正常群を誤って異常群と判別する割合（偽陰性）は16.7%であった。

被爆者健診では同一人物が繰り返し受診しており，各検査時毎に判別式の値を計算することができる。従って，ある個人の検査成績が，正常から異常に移行するのにつれて，式の値も0から1へ上昇していく。判別式の値が上昇し始めるか，あるいは高値を示す場合には精密検査を実施する必要がある。判別式は一度作成すれば，以後の計算は比較的簡単に行える。「被爆者健診データ表示システム」には，判別式の値を求める計算プログラムが試験的に組み込まれており，個人別にグラフにして表示することができる。（森 弘行）

文 献

- 1) S. Hinohara, T. Takahashi, S. Suzuki, M. Niwa: Evaluation of AMHTS for the early detection of gastric cancer - with special reference to blood tests, *Med. Inform.* 8, 89-93, 1983.
- 2) Y. N. Lee, H. J. Van Peenen, F. R. Watson: Chemical and hematological screening in patients with malignant and nonmalignant conditions, *J. Surg. Oncol.* 15, 43-51, 1980.
- 3) E. K. Harris, T. Yasaka, M. R. Horton, G. Shakarji: Comparing multivariate and univariate subject-specific reference regions for blood constituents in healthy persons, *Clin. Chem.* 28, 422-426, 1982.
- 4) K. Nakano, T. Yasaka, M. Shinbori, M. Tamura: Risk factors for gastric cancer: a multivariate analysis of five-years' observation in the PL health control system and its applications, *Med. Inform.* 6, 115-130, 1981.
- 5) R. E. Barlow, D. J. Bartholomew, J. M. Bremner, H. D. Brunk: *Statistical Inference under Order Restrictions. The Theory and Application of Isotonic Regression.* New York: John Wiley & Sons., 1972.
- 6) A. Kudo, S. Sawabuchi, J. R. Choi: Test of normal means in the absence of independent estimator of variance. *Commun. Statist. Theor. Meth.*, A10(7), 659-668, 1981.
- 7) A. Kudo, J. S. Yao: Tables for testing ordered alternatives in an analysis of variance without replications. *Biometrika*, 69, 1, pp237-238, 1982.
- 8) W. J. Dixon, M. B. Brown, L. Engelman, J. W. Frane, M. J. Hill, R. I. Jennrich, J. D. Toporek: *BMDP Statistical Software*, (University of California Press, Los Angeles), 1983.
- 9) *SAS User's Guide: Basics*, Version 5 ed., (SAS Institute Inc., Cary, NC), 1985.
- 10) *SAS User's Guide: Statistics*, Version 5 ed., (SAS Institute Inc., Cary, NC), 1985.
- 11) M. H. Zweig, E. A. Robertson: Why we need better test evaluations. *Clin.*

B. 疫学的研究

Chem. 28, 1272-1276, 1982.

会第 13 回大会講演集。62, 1985.

12) 高橋明子, 鈴木荘太郎, 中村とよ子, 高橋為生, 日野原茂雄, 松山正也: 受診回数よりみた癌有率の検討。日本自動化健診学

13) 厚生省大臣官房統計情報部: 疾病, 障害および死因統計分類提要第 1 巻, 厚生統計協会, 188-202, 1979.

表 1. ロジスティック回帰による変数の尤度比検定値 (x^2 , 自由度 1)

変数		初期 x^2	最終 x^2
赤血球	起算日の値	83.92 *	
	平均値	42.07 *	9.84 *
	標準偏差	130.18 *	25.92 *
	回帰係数	85.80 *	17.31 *
	増加 isotonic 回帰検定	54.57 *	
	減少 isotonic 回帰検定	85.96 *	
血色素量	起算日の値	19.24 *	
	平均値	7.70 *	
	標準偏差	201.80 *	39.19 *
	回帰係数	51.37 *	9.94 *
	増加 isotonic 回帰検定	41.16 *	15.83 *
	減少 isotonic 回帰検定	50.01 *	
血沈 1 時間値	起算日の値	129.22 *	
	平均値	163.98 *	25.09 *
	標準偏差	87.60 *	
	回帰係数	1.53	
	増加 isotonic 回帰検定	1.05	
	減少 isotonic 回帰検定	5.65 *	14.22 *
収縮期 血圧	起算日の値	341.51 *	
	平均値	483.77 *	92.48 *
	標準偏差	281.40 *	
	回帰係数	2.47	
	増加 isotonic 回帰検定	1.65	
	減少 isotonic 回帰検定	1.73	
拡張期 血圧	起算日の値	122.01 *	
	平均値	222.04 *	
	標準偏差	110.25 *	4.65 *
	回帰係数	7.86 *	
	増加 isotonic 回帰検定	1.89 *	
	減少 isotonic 回帰検定	13.54 *	
性別		25.78 *	20.75 *
年齢		508.60 *	47.20 *

(* $p < 0.05$)

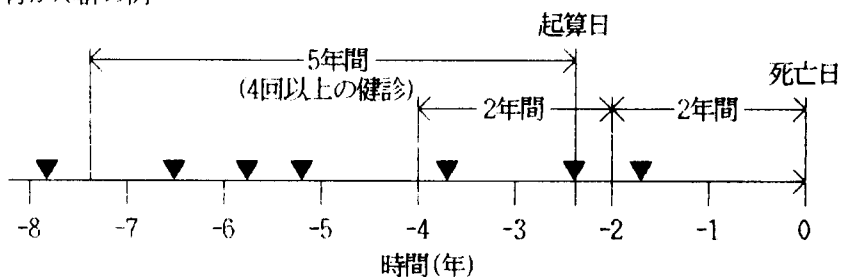
表 2. 疾病グループ間の角度

死 因	(2)	(5)	(6)	(7)	(1)	(3)	(4)	(8)
(2) 新生物	0.0							
(5) 循環器系	24.7	0.0						
(6) 呼吸器系	30.5	33.1	0.0					
(7) 消化器系	38.1	45.3	46.6	0.0				
(1) 伝染病, 寄生虫病	60.7	58.2	61.2	66.1	0.0			
(3) 内分泌, 栄養, 代謝	52.8	51.1	71.1	54.3	66.1	0.0		
(4) 血液, 造血器	57.7	61.6	63.1	58.9	73.3	36.5	0.0	
(8) 性尿器系	47.2	45.8	50.8	53.0	69.1	68.9	62.4	0.0

(正常群を原点とする)

▼ : 健診日

胃がん群の例



対照群の例

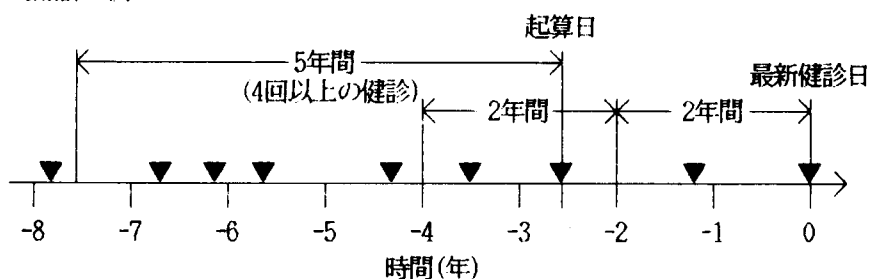


図 1. 胃がん群と対照群の健診履歴の例

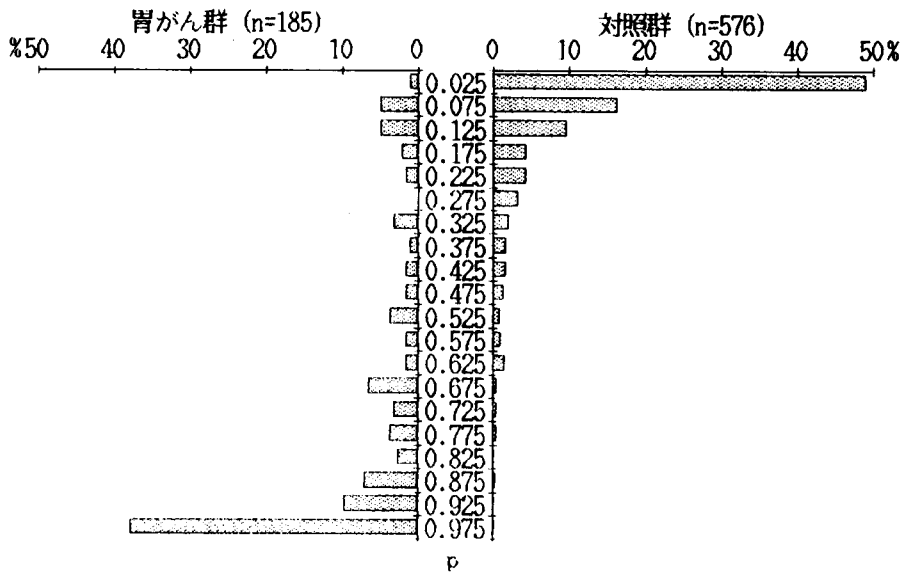


図2. 検査値（内部データ）の経時的変化を含む判別式（式1）の値（p）の分布

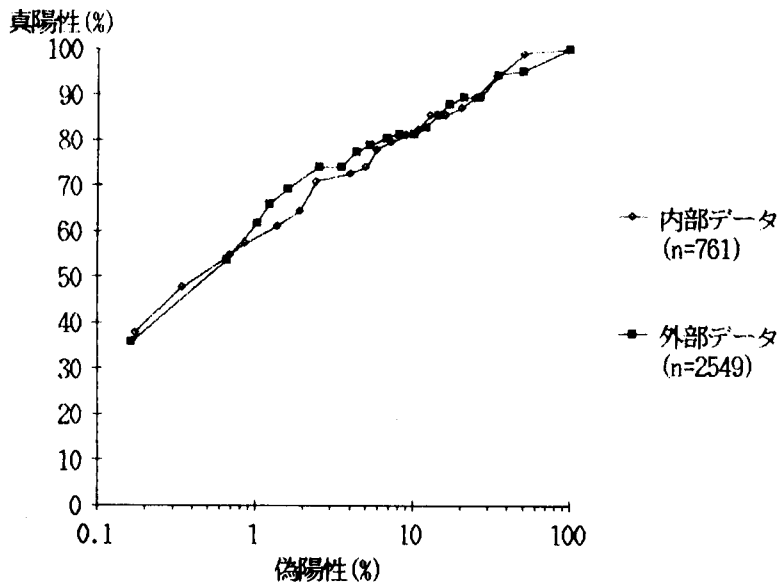


図3. 経時的変化を含む判別式（式1）による被検者応答特性曲線の比較

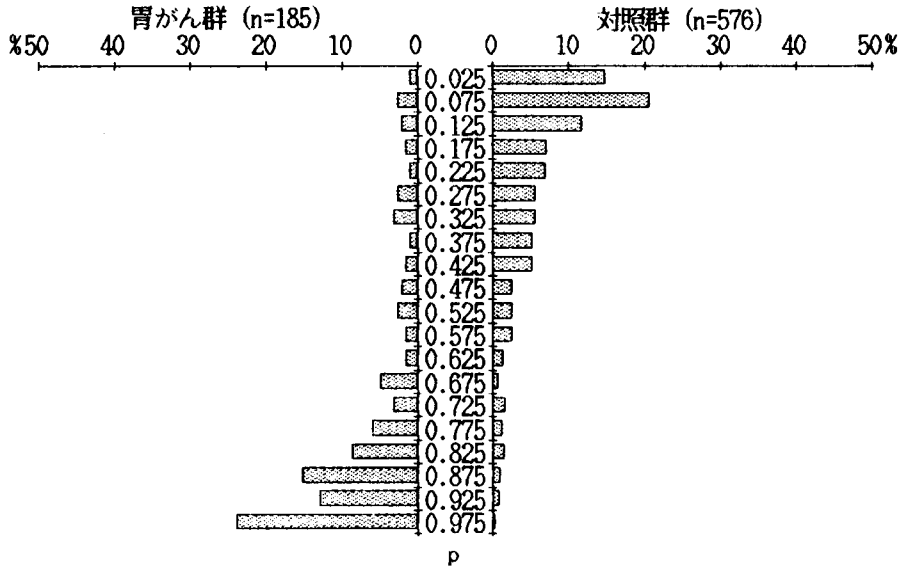


図 4. 検査値 (内部データ) の経時的变化を含まない判別式 (式 2) の値 (p) の分布

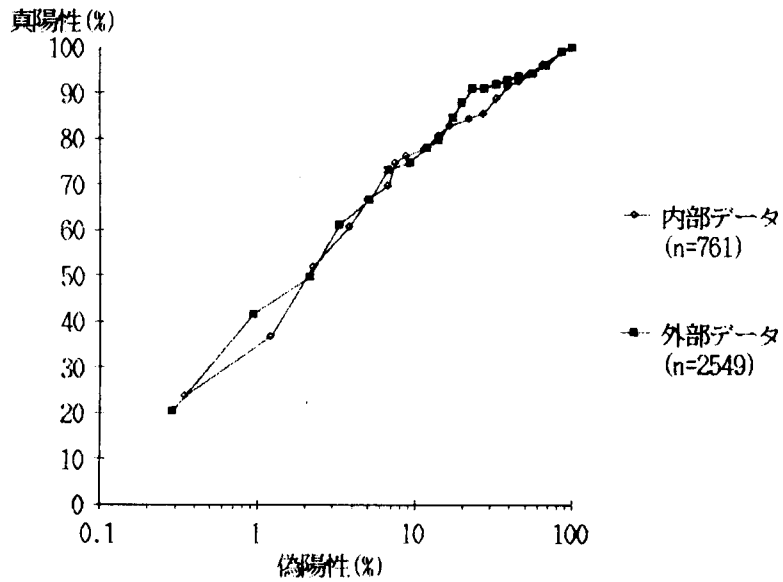


図 5. 経時的变化を含まない判別式 (式 2) による被検者応答特性曲線の比較

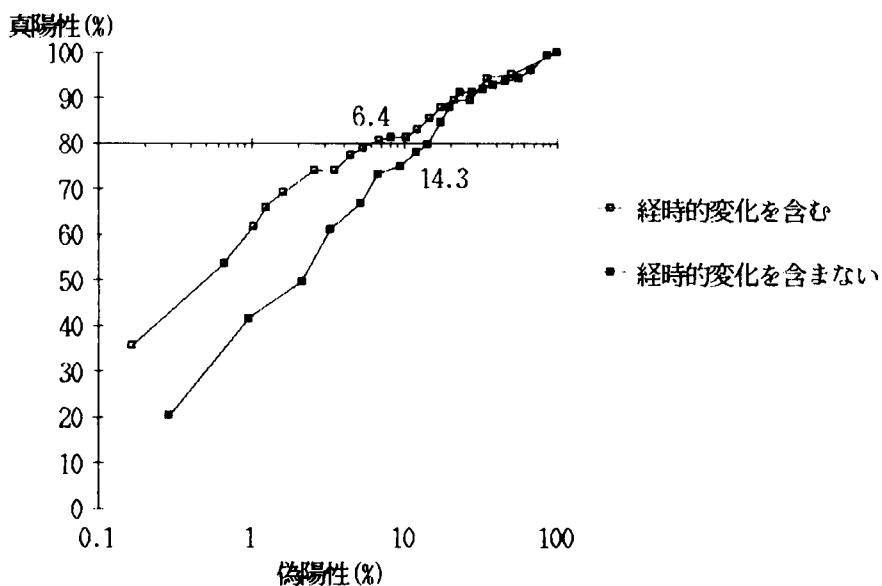


図6. 検査値（外部データ）について，経時的变化を含めた場合と含まない場合の判別能力の比較

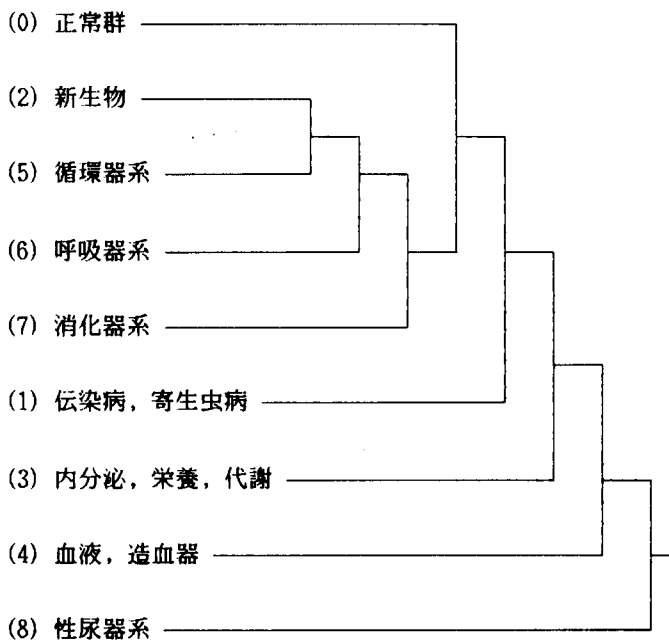


図7. 疾病間の距離のクラスター分析による木構造

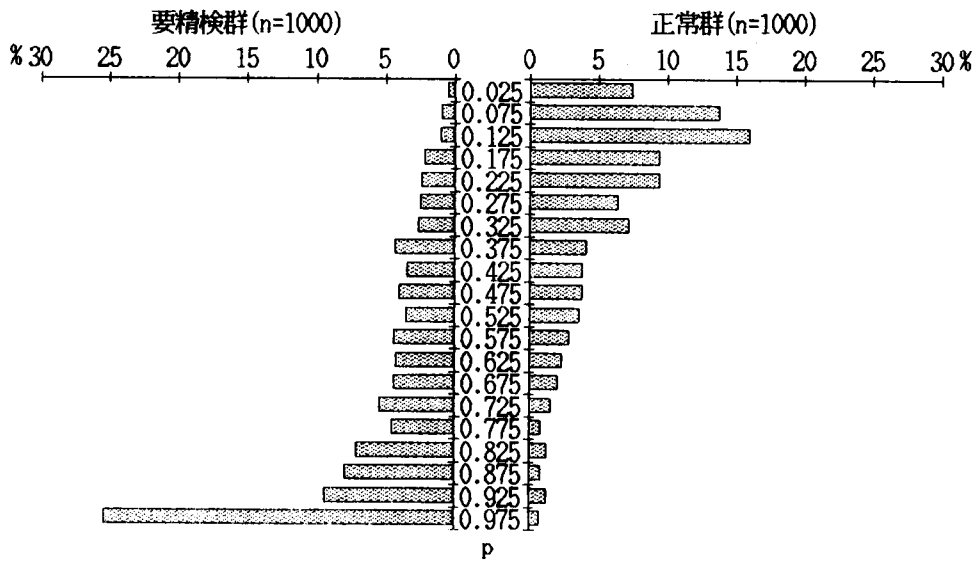


図 8. 要精検群と正常群の判別式の値の分布