

臨床検査値の基準範囲とその 加齢変化に関する検討

西田 敏信

徳島大学医療技術短期大学部衛生技術学科：徳島市蔵本町3-18-15（〒770-8509）

Key Words

基準範囲 加齢変化 加齢変化図(鑄型) 臨床検査値

はじめに

臨床検査業務の重要なポイントの一つは、真の値を正確に、精密に、素早く報告することである。また、検査を受けた人にとって望ましい判定基準を提供することも極めて重要である。

一方、臨床検査値は、遺伝(个体差, 性別, 種族差) 生活環境(食事, 姿勢, 運動, 飲酒, 喫煙, 職業, 風土) 時間(日内, 日差, 季節, 年齢, 性周期, 妊娠) 等種々の要因により変化することが知られている。しかしながら、性、年齢等で細分化された基準範囲に関する報告例は少ない^{1,2)}。多くの施設では、理想的な健常者に対するただひとつの基準範囲を設定し、すべての受診者にこの判定基準の適用を強いていることが多い。この背景には、要因別のデータ解析に膨大な数の臨床検査データが必要であること、及び、データを解析するための適切な道具(パソコンとソフトウェア) が少ないことが挙げられる。

著者は、スクリーニング検査として頻繁に利用される血液学検査と臨床化学検査の32項目について、集団健診等の受診者から選択した多数の健常者データを中心に、性、年齢別の基準範囲を計算した。この時、分布型として、正規分布、平方根正規分布、対数正規分布型の3つの分布型に分類し、一連のデータ処理をパソコン上で実行できるアプリケーションを開発した。得られた性、年齢別の基準範囲を用いその加齢変化に

ついて検討したので紹介したい。

“正常値”、“臨床参考値”、“基準範囲”という言葉の意味

“正常値”という言葉は、報告された数値を解釈するための尺度という本質を正確には表していない。“正常値”という言葉は、多くの人により種々の場面で用いられている。非常に便利であるが、反面その意味する内容は不明確である。また、“臨床参考値”は、受診者(患者) のデータから健常者を選択できると仮定して計算した正常値(正常範囲) を言い、極めて矛盾した論理に基づいている。多くの施設では、臨床参考値を計算し、臨床上一問題がないと判断された場合に、正常値(基準範囲) として運用されている。

このような現状の下、NCCLS(米国臨床検査標準委員会) より厳密に定義された“基準範囲”を用いることが提唱され、これを採用することが世界的にも支持されている。NCCLSが示した基準範囲の設定に関する要点としては、以下の4点が重要である。(1) 健常者の選択基準、(2) 検体の採取、分析の方法、(3) 統計処理の方法、(4) 上記の過程を文書で明確に記述することである。このガイドラインでは基準値の設定法は規定されているが、個々の施設での運用に関する規定は含まれていない。各施設が共通の基準範囲を、施設で使用するためにはまだまだ解決しなければならない多くの問題点がある。しかしながら、膨大な集団

健診データから総合評価等で厳密に健常者を選択した臨床検査データを用いた場合、本法で得られる結果は、NCCLSのガイドラインに沿って計算された値(基準範囲)に一致すると考えられる。

年齢別基準範囲計算方法

1. プログラム開発の目的

- ・多数の人の多項目の臨床検査値から年齢別基準範囲を計算する。
- ・多施設の年齢別基準範囲を施設間で詳細に比較、検討する。
- ・地域差等、性、年齢以外の要因が臨床検査値に及ぼす影響を検討する。

以上を検討することを目的として、1施設の基準範囲を一括して計算するための方法を考案した³⁻⁶⁾。ここでは4施設合計約14万件から、年齢別基準範囲が容易に計算できることを確認した。以下にこのプログラムの実行の手順について示す。

2. 手順

1) 準備

(1) データの収集

多項目の臨床検査値と属性(性、年齢、部門別総合評価等)を有する多数の人の臨床検査データ(10項目以上、1万件以上)を収集した。

検査項目を Hgb, Hct, RBC, WBC, PLT, MCV, ALP, GGT, ALT, AST, ChE, LD, LAP, CK, Amy, UN, Cre, UA, D-Bil, T-Bil, FBS, TP, Alb, ZTT, T-Cho, HDL-C, TG, Ca, P, Na, K, Cl の順に入力した。これら32項目以外の項目のデータがある場合、Clの後に入力した。最後尾に性、年齢、部門別総合評価等のデータを入力した。

(2) 健常者の選択

集団健診データから年齢別基準範囲(平均値及び中央部の95%を含む範囲、以下95%信頼区間と略する)を計算する時、部門別の総合評価を利用できる場合と利用できない場合とがあった。部門別の総合評価を利用できる場合、これを基にして健常者データを選択した。次いで、これら両者に対し、多項目の臨床検査値から異常と判定できる人のデータを削除した。

病院患者データは全員が異常者と考えられ、そのことから健常者を選択することは不可能であった。その施設の臨床参考値(平均値及び95%信頼区間)の加齢変化を知るため、明らかに異常と判定できる人のデータを削除し、比較的健常人のデータを選択した。この健常者選択の手法については後に詳細を記載する。

(3) データ: 鋳型(Template, 相対値)

これまでに著者が蓄積した成績から、年齢別基準範囲を成人女性値を基準とする相対値(成人女性20~40歳までの平均的な値を100とする)で表現した。この性、年齢別基準範囲(平均値、95%信頼区間)を相対値で示したTemplate(相対値)を用いた。0~100歳までの男女各32項目を準備した^{7,8)}。

2) 計算結果

(1) 成人女性値

多数の人の多項目の臨床検査データから、20~40歳までの人のデータを選択し、それらを一括して成人の基準範囲を計算した。男女それぞれの計算結果(平均値、95%信頼区間及び標本数等)を保存した。この女性の平均値を成人女性値(成人20~40歳の女性の全データから計算した平均値、項目ごとに1個)とした。

(2) 鋳型(Template, 絶対値)

上記鋳型(Template, 相対値)と成人女性値からTemplate(絶対値)を計算し保存した。これは、その施設の各項目ごとに仮に設定した年齢別基準範囲である。

(3) 異常値項目数

収集した人のデータ1件ごとに臨床検査値から“適”(計算に用いる)か“否”(計算に用いない)かを判定するため、異常値項目数(2SDN)を計算した。この異常値項目数は、4個の因子TestNo, 2SDNo, GGNo, 2SDRatioを含む*。本法は基準範囲計算に用いるか否かの判定を行う選択基準**を5段階設定し、選択基準が厳しいものから順に5回実行した。

(4) 度数分布

正しい計算が行われていることを確認するため、年齢別基準範囲計算プログラム中で計算した度数分布の一部を保存した。5段階の選択基準それぞれに対応した5個の計算結果を保存した。必要に応じ、このデータから度数分布図を作成できる。

(5) 年齢別基準範囲

性、年齢別に一括して計算した年齢別基準範囲を保存した。5段階の選択基準それぞれに対応した5個の計算結果を保存した。

(6) 性、年齢別件数

上記5段階の選択基準それぞれに適すると判定された臨床検査データの性、年齢別データ件数を保存した。

*

TestNo : 臨床検査値として数値が入力されている項目の数。

2SDNo : Template(絶対値)からはみ出している項目の数
(狭義の異常値項目数)。

GGNo : GGT, ALTについて、Template(絶対値)の上限値を越えている項目の数(0 - 2)。

2SDRatio : 異常値項目数の比率((2SDNo / TestNo) × 100)。検査した項目の数のうちTemplate(絶対値)からはみ出している項目の数のパーセントを示し、この値が大きい程その人は異常とした。

**

20項目の検査値が入力されている場合、異常項目数が2, 3, 4, 6, 10個であれば異常項目率1(15, 20, 30, 50)%となる。本法は、プログラム中に5段階の選択基準、異常項目率が0 - 10%, 0 - 15%, 0 - 20%, 0 - 30%, 及び0 - 50%を設定し5個の異なる標本を選択した。

健常者データの選択基準

1. 標本の選択基準

健常者を選択するための判断基準として、絶対的判断基準と相対的判断基準の2種類を考慮した。絶対的判断基準は、身体どこかに異常のあるなしを判断するための基準とした。今回用いた集団健診データの総合評価がこれに該当するものとし、異常ありと判定された人のすべてのデータを削除した。この絶対的判断基準は、健常者とそうでない者との区分方法が明確に設定されていなければならない。

一方、臨床検査値から判断する場合、絶対的な基準を設定できなかった。その原因として、基準範囲設定法が統一されていないこと、あるいは臨床検査値に施設間差のあること等があげられる。また、多項目の検

査を実施しても、すべて95%信頼区間に入る異常者を削除することはできなかった。逆に、健常者を5%以上削除することもあった。臨床検査値のみによる選択基準の設定は、基準範囲を参考にして画一的でなく柔軟性を持たせることが必要であった。健常者の選択は、年齢別基準範囲計算法の前段階で行う方法と、年齢別基準範囲計算法の中で行う方法とがあった。以下に4段階の異常者データ削除のステップを設定し、その概要を図1に示した。

1) 総合所見による削除

身体一般、呼吸器、消化器、循環器等約20項目の総合所見から、健常者データを選択した。例えば、6段階表示(A:異常なし, B:軽度の異常があるが日常生活に差し支えない, C:わずかに異常があるので将来も経過をみていく必要がある, D:さらに精密検査がある, E:日常生活上の注意と嚴重な経過観察を要する, F:要治療)でA, Bと判定された所見のみの人の人データを選択した。

2) 肝機能異常者データの削除

肝機能異常等で他の項目よりも早く異常高値を示すことが多いGGT, ALTの2項目について異常高値

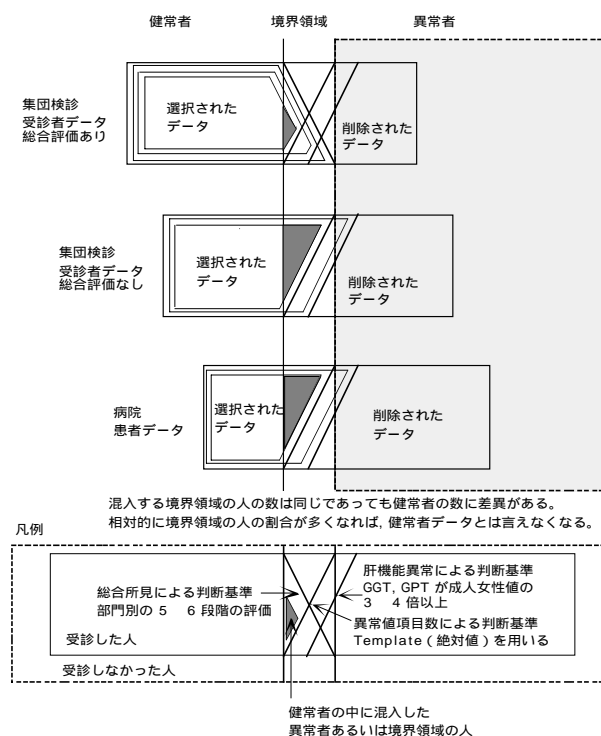


図1. 年齢別基準範囲を求めるための健常者の選択基準

の人のデータを削除した。ここでは、成人女性値(20~40歳の女性の平均的な値)の3~4倍(1例としてGGT, ALTのそれぞれが40, 45IU/L)以上を示す人のデータを削除した。

3) 鑄型による削除

Template(絶対値)と多項目の臨床検査値を比較し異常値項目数を計算した。あらかじめ設定した基準(プログラム上5段階設定した)に合致しない人のすべてのデータを削除した。例えば、20項目中異常値項目数(2SDNo)が2(3, 4, 6, 10)個以上の人のすべてのデータを除外し、年齢別基準範囲を計算した。

4) 反復切断補正法による削除

性、年齢、項目ごとに $\pm 3SD$ を越えるデータ(その項目のデータのみ)を除外し、95%信頼区間を計算した。ただし、切断係数 $t=2.0$ 、補正係数 $C(t)=1.14$ とした。

2. 異常値項目数と累積度数率の関係(図2)

施設により異常値の混入量が著しく異なることがわかった。累積度数率の中央部(40~90%)で、2SDRatio値(異常項目率)はほぼ直線的に推移することがわかった。2SDRatio値を選択基準とすることによって、異常値混入量が異なるどのような施設の臨床

検査データにでも対応し得るものと考えた。

また、施設間で比較するための年齢別基準範囲計算の目安として、総合評価を用いて健常者を選択した時は2SDRatio=10, 15, 集団健診データであるが総合評価が利用できなかった時は2SDRatio=15, 20, 病院患者データを用いた時は2SDRatio=20, 30を適用するのが妥当と考えた。

施設Aの集団健診データ2万件以上から総合評価で約45%が選択された。次に、選択基準として、2SDRatio=15を用いた場合、健診受診者全体の約35%が計算の対象であった。一方、総合評価で健常者を選択しなかった施設Aの集団健診データATには健診受信者全体の約75%が選択された。これに選択基準2SDRatio=15を適用した場合、健診受診者全体の約65%が計算の対象となった。これらのパーセント値(全体の35%と65%)が示すように、臨床検査値から削除できないが約20項目の総合評価で削除される多数の受診者が存在することに留意しなければならない。しかし、多数の人のデータを削除した場合としない場合の両者間で得られた年齢別基準範囲は、多くの項目でほとんど影響しないこともわかった。

一方、このように多段階の選択基準を設定しても男

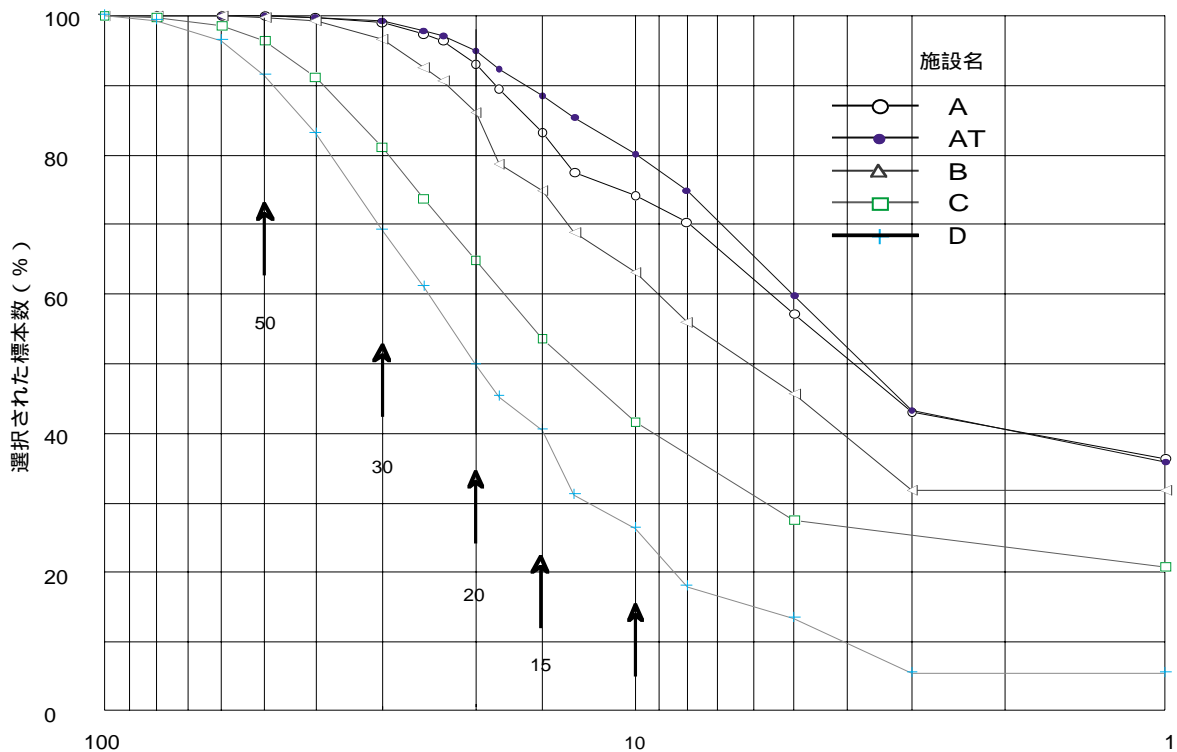


図2. 異常値項目数(2SDRatio)と累積度数率の関係

性GGT, ALT及びTG等ではこの健常者選択基準では不十分であり, さらに別の因子を考慮しなければならないことがわかった。

度数分布

本法は, 反復切断補正法で95%信頼区間を計算する前に度数分布を計算した。この度数分布の級の数に150個とした。入力された臨床検査値がこの範囲に入るように項目ごとに, 最小値と級幅を設定した。正しい計算が行われていることを確認するため, あるいは必要に応じて度数分布図を参照できるように, 途中経過の度数分布のデータの一部を保存することは既に述べた。

図3は, 選択基準2SDRatioが10から50に変わっても, 度数分布図のパターンに差異は認められず, 同じ分布型を示すことを示している。女性ALP, 男性Creでは, 異常値混入量が増えても度数分布は変化しないことから, 異常値の出現する順位が他の項目より遅い

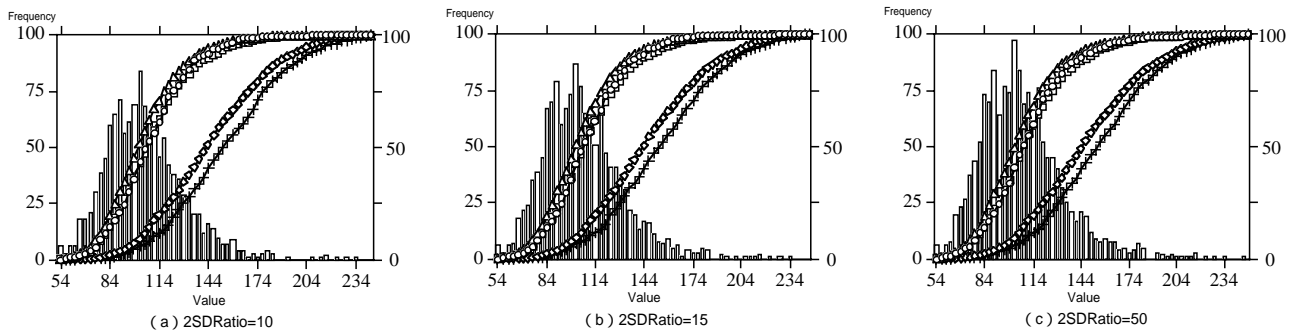
ことを示唆している。女性ALPで高齢者(50~59歳, 60~69歳)の累積度数率は50歳以下(20~29歳, 30~39歳, 40~49歳)のそれらと異なる傾きを示し, 若干異なる分布型を示すことがわかった。

年齢別基準範囲の比較

5段階の選択基準それぞれに対応する年齢別基準範囲から任意に選択した2個と, Template(絶対値, Template(相対値)と成人女性値から計算した各施設独自の年齢別基準範囲)の3者を比較した。Template(絶対値)は, 年齢別基準範囲を施設間で比較するための対照とした。このTemplate(絶対値)は年齢別基準範囲と大きく乖離しないこと, 特に, 両者の平均値の加齢変化が一致し, 臨床検査値の加齢変化に普遍性のあることをまず確認した。

異常者データの混入量(混入率, %)が異なる4施設5個の臨床検査データから計算した結果を男女それぞれについて図4に示した。選択基準が異なる(すな

女性：ALP



男性：Cre

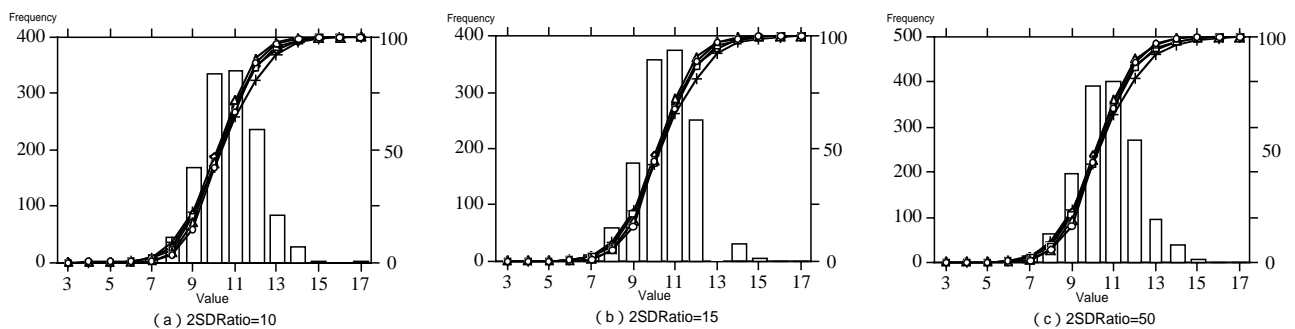


図3. データATから計算した30~39歳の度数分布図及び5個の年代の累積度数率

女性のALPと男性のCreについて, 5段階の選択基準のうち2SDRatio=10, 15, 50の3個の結果を示した。累積度数率; ◻ : 20~29歳, ◻ : 30~39歳, ◻ : 40~49歳, ◻ : 50~59歳, ◻ : 60~69歳

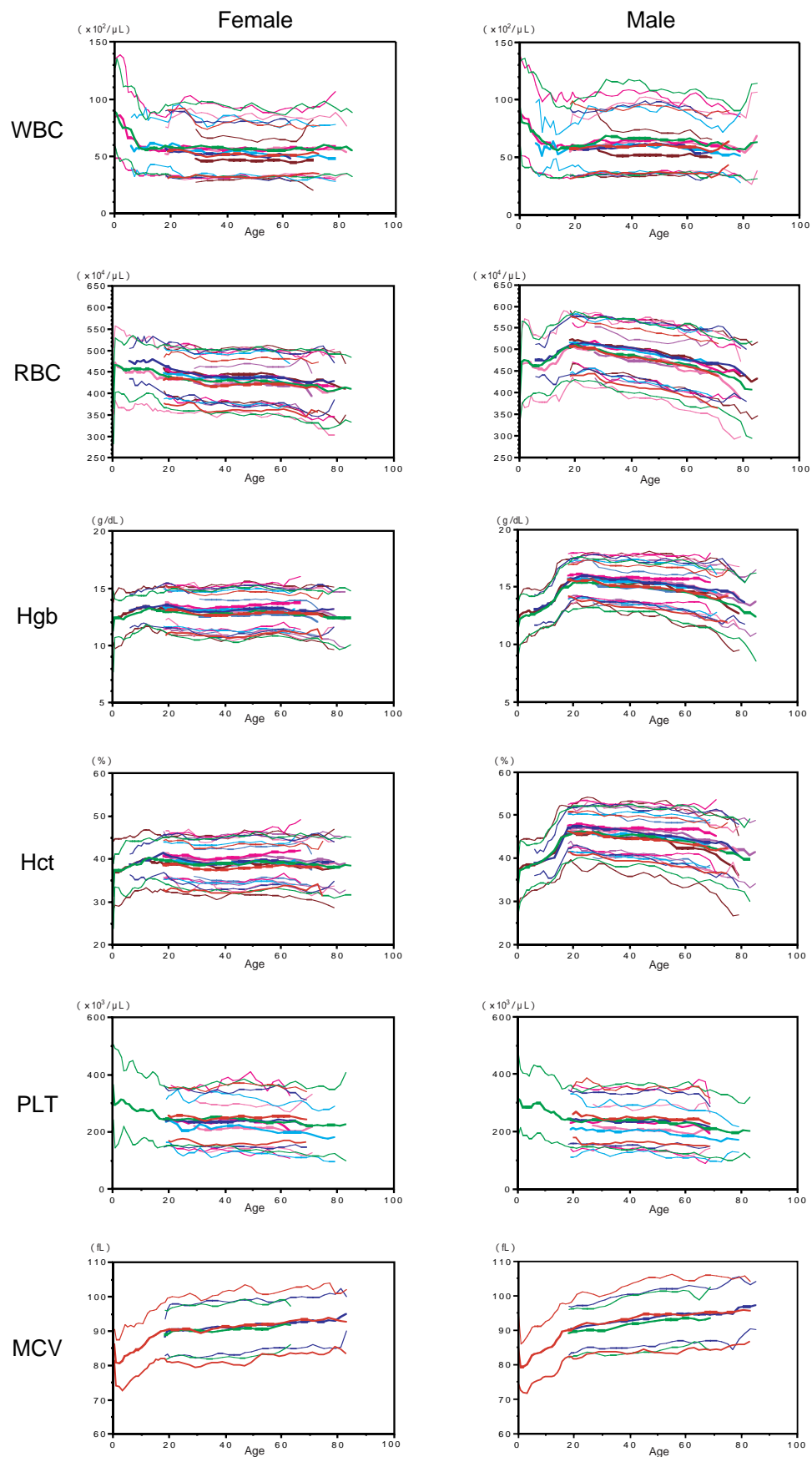


図4. 年齢別基準範囲

太線:基準範囲(平均値), 細線:基準範囲(上, 下限値), 9施設を色で区分している

わち、異常値混入量が異なる)母集団から計算した年齢別基準範囲に著しい差異が認められず、多くの項目で3者の一致することが確認できた。3者が一致しない例として、異常値の混入量が著しく高値側に偏っている男性のGGT、ALT及びTG等があった。また、病院患者データではCre、Alb等の95%信頼区間が著しく広がっていた。

集団健診データ(A、AT)から計算したそれぞれの選択基準での年齢別基準範囲を比較した場合、データAの件数はデータATの件数の約1/2と標本数が著しく異なるため、両者の年齢別基準範囲に若干の差異があった。しかし、年齢別基準範囲を加齢変化として認識すれば、多くの項目で両者の差異は極めて僅かな差異にすぎないことがわかった。病院患者データ(C、D)から、非常に広い年齢区間(0~90歳頃まで)の加齢変化を知ることができた。この年齢別の値(臨床参考値)は健常者データから得られる基準範囲とは異なる性質のものであるが、信頼性の高い平均値の加齢変化に明らかな差異は認められなかった。その施設の実態(臨床検査値の加齢変化)をかなり正確に反映しているものと考えられ、病院患者データから多くの情報が得られた。

以上のことから、本法は臨床検査値の加齢変化及びその施設間差ならびに地域差等を検討するのに非常に有用な年齢別基準範囲計算法であることがわかった。

年齢別基準範囲計算法の妥当性の検証

1. 層別化、分布型

得られた基準範囲を用いて健常者を選択した標本を基にして、性、年代別にその分布型を再検討した結果は、仮の基準範囲を用いて推定した結果とほぼ同等であり、今回用いた分布型が適切であったことを確認した。しかし、推定した分布型が最適であること、及び小児から高齢者まで項目ごとに性、年齢を問わず同じ分布型を選択することが適切であること等を歪度、対象性等で数値化し明確に判定することはできなかった。今後の課題として残されている。

また、男性のGGT、ALTの分布型は異常高値の比率が著しく多く、分布型を特定することは困難であっ

た。むしろ、健常者であるための絶対的基準(カットオフ値)を明確にすることが何よりも重要であると考えられた。また、TGは食事の影響を考慮するファクターを必要とし、分布型を推定することは困難であった。

2. 年齢別基準範囲

Template(絶対値)と本法で計算した年齢別基準範囲とを比較した。この時、平均値の年齢による変化を加齢変化として認識した。施設により収集した標本の性質が大きく異なるにもかかわらず加齢変化はほぼ一致しており、臨床検査値の加齢変化に普遍性のあることがわかった。しかし、95%信頼区間の広さは、病院患者データで広がる項目が多く認められた。

極わずかに認められる施設間の加齢変化の差異は、現時点においてこの方法で計算することに差し障りのあるほど大きくはないと考えられた。しかし、この僅かな差異は、誤差に由来するのか、あるいは現時点で不明な因子によるのかを判別することはできなかった。今後、さらに多くの施設のデータで種々の検討を重ねなければならない。

3. 健常者の選択

異常者データを効率良く削除することが得られた計算値の信頼性を高めるための最善の方法である。しかし、基準範囲計算法の中で異常者データを削除することは、著しく乖離した場合を除き困難であった。本法は、健常者データの選択基準をすでに説明した手順に従って4段階で実施した。集団健診データを用いた場合(データAT、B)、計算結果と仮の設定値(Template、絶対値)とがほとんどの項目で良く一致しており、目的とする年齢別基準範囲が計算できることがわかった。この結果、臨床検査値から健常者データを選択することがある程度可能であると考えられた。ただし、男性のGGT、ALT及びTG等では一部の異常高値を削除するための因子が必要であった。

病院患者データ(データC、D)から、いわゆる基準範囲を計算するための健常者の選択については全く考慮していない。集められた母集団が示す臨床検査値の加齢変化を知るため、相対的基準で比較的健常者と判定された人のデータを選択し、それらの標本が示す95%信頼区間を計算した。

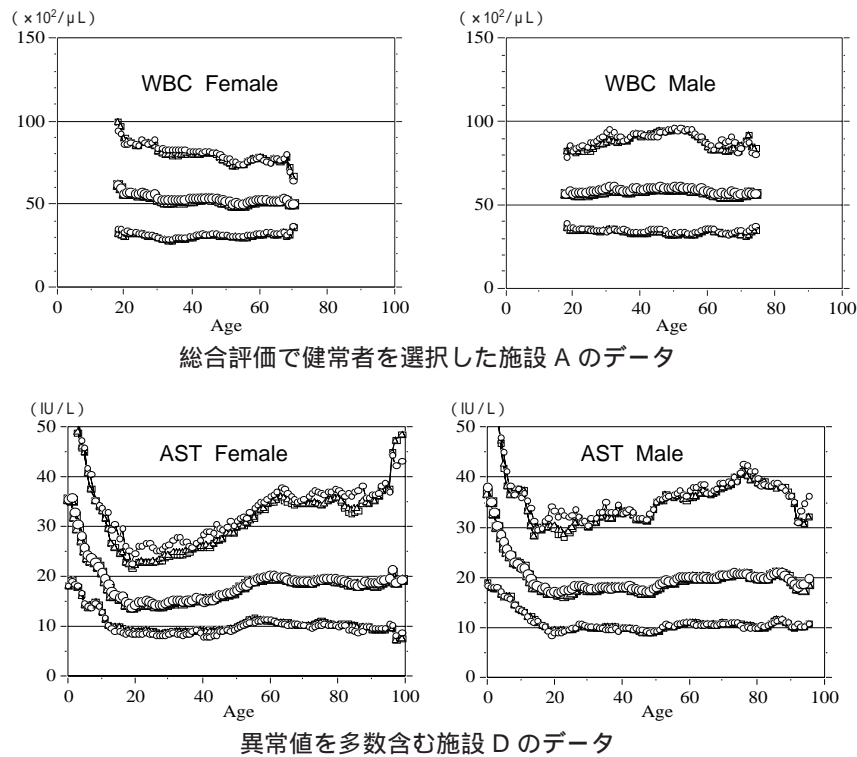


図 5. 施設 A 及び D のデータにおける反復切断補正の実施回数の効果
 5 回反復した時得られる 1, 3, 5 回目の計算結果の比較
 ○ : 1 回目の切断補正前, □ : 3 回目の切断補正後, △ : 5 回目の切断補正後

4. 反復切断補正法

反復切断補正法で切断補正を実行する時の切断係数を 2.0 とした。これは分布の中央部の 95% に入る標本を計算の対象とした。平均値を中心に標準偏差の 2 倍 ($\pm 2SD$) を越える異常値を削除でき、妥当な係数と考えている。正規化されたデータであれば低値側と高値側からそれぞれ約 2.5% が除外され、削除されるデータが多すぎるとは考えられない。

図 5 に切断補正を 5 回反復し、途中経過 (1, 3 回目) と最終結果 (5 回目) を比較した結果を示す。切断補正前の計算結果と 3 回目の切断補正後の計算結果から、平均値よりもむしろ 95% 信頼区間、特に上限値にわずかな差異が認められた。この傾向は集団健診データよりも病院患者データの方がより顕著であった。病院患者データは異常値の混入量が多いためである。反復切断は 3 回目以降両者の 95% 信頼区間はほとんど変化せずほぼ収束していることがわかったが、念のため 5 回実行した。

基準範囲の設定が困難である GGT の場合、集団健診データであっても切断回数と共に 95% 信頼区間は

徐々に収束するが、5 回以上収束するまで反復したとしても 5 回目の結果との差異は大きくはなかった。

5 回目以降の結果が変動する場合、計算に用いた標本の性質を考慮すべきである。すなわち、異常者データの混入量が多く、前提条件 (選択条件、分布型等) と矛盾することが主因と考えられる。

結 論

基準範囲を計算する場合、健常者の選択が最重要課題である。個々の項目の計算結果の信頼性に影響する要因として、性、年齢による層別化と度数分布にどの型をあてはめるか (分布型の推定) が非常に重要であることがわかった。ここに示すように、一定水準以上の標本を選択 (集団健診データで約 50%) し、度数分布図から 95% 信頼区間を計算する本法では異常値の混入量が多少変化しても計算値はあまり変化しないことがわかった⁹⁾。

今回著者が注目した平均値は、層別化した標本が示す度数分布の中央値にほぼ等しい。また、この平均値

は推定した分布型の差異によらずほぼ同じ値になり、度数分布を代表する値として最も適切であるとした。この平均値の加齢変化を施設別に計算し、施設間で比較した。また、施設間差のみならず地域性等の検討にも利用できることから、臨床検査データの性質を全く問わずスクリーニング検査として広く実施されている血液学検査及び臨床化学検査データから、臨床検査値の加齢変化に影響する要因の検討に有用な年齢別基準範囲計算法であることがわかった。しかし、あくまでもここに用いた鑄型(Template)が信頼できるとの仮説に基づいていることに留意しなければならない。

また、今回は紹介していないが、個体内変動幅についても検討を行っている¹⁰⁾。個体差の大きい項目では、特定個人の分布領域と基準範囲の広さが著しく異なり、集団の基準範囲では正確な判定ができない場合がある(例:身長、体重、ALP)。社会人の集団健診の結果判定時に、前5回の臨床検査データから推定される個体内変動幅を用いれば、より正確な判定ができると考えられる。

今後、本法で得られる加齢変化を考慮し、より信頼性の高いTemplate(相対値)を作成したいと考えている。更に、変動要因として、性、年齢の次に重要と考えている体格(肥満度)について検討する予定である。また、設定された基準範囲を全国の施設で共通に使用できることを確認するためには、異なる地域の検体を同一施設で測定したデータを検討することが必要となる。

謝辞

これまでに集団健診等のデータの利用等に関して、快く了解いただき、ご協力いただいた各施設の皆様に対し、改めて深謝致します。

* なお、本総説はすでに下記ホームページ上に公開している内容をシスメックス株式会社の要望により一部改めて執筆したものである。また、より詳細なデータ(テキスト、PDF、ムービー等)を本ホームページにて公開しているので、ご興味のある方は参照していただきたい。

URL : <http://www.medsci.tokushima-u.ac.jp/~nishida/>

文 献

- 1) 西田敏信：臨床検査値の加齢変化，1～100，徳島大学歯学部附属病院，徳島，1993．
- 2) 西田敏信，中村観善：臨床化学検査19項目における正常値及び性差の加齢変化，医学検査41：173～181，1992．
- 3) 西田敏信：正常値計算に適する標本を選択するために用いた年齢別正常値(Template)及び多施設の年齢別正常値の互換性に関する検討，臨床病理(補冊)44：271，1996．
- 4) 西田敏信：臨床検査32項目の加齢変化：施設間の互換性及び3次スプライン関数による簡易表示法，日本臨床病理学会中四国支部会誌11：40，1996．
- 5) 西田敏信：多項目の臨床検査値から性、年齢、項目ごと一括して正常値を計算する方法の検討：年齢別正常値を鑄型として用いる方法，日本臨床病理学会中四国支部会誌11：41，1996．
- 6) 西田敏信：BASIC言語で作成した年齢別の臨床参考値計算アプリケーション(Template T.N. Method)，生物試料分析(抄録集)20：77，1997．
- 7) 西田敏信，中村観善，小谷準：スプライン関数による年齢別正常値の近似に関する検討，医学検査42：1755～1758，1993．
- 8) 西田敏信：臨床検査32項目の加齢変化，施設間の互換性及び3次スプライン関数による簡易表示法，メディヤサークル41：11～24，1996．
- 9) 西田敏信，中村観善：正常値設定における異常値の混入と分布型の選択が及ぼす影響の比較，衛生検査39：1838～1842，1990．
- 10) 西田敏信，中村観善，坪崎英治：人間ドック受診者データから設定した基準範囲及び個体内変動幅ならびに両者の比較 - 成人男女50歳，臨床検査28項目について - ，医学検査46：116～124，1997．

Reference Intervals in Clinical Laboratory Testing Values and their Age-Related Changes

Toshinobu NISHIDA

Medical Technology, School of Medical Science, The University of Tokushima

3-18-15 Kuramoto-cho, Tokushima 770-8509

Key Words

Reference Interval, Age-Related Changes, Chart of Age-Related Changes(Template),

Clinical Laboratory Testing Values