医学検査のあゆみ－38

日本における主要な臨床検査項目の共用基準範囲について

康　東　天（かん どん ちょん）
Kang Dongchon

はじめに

日常診療で、血液生化学を主とする臨床検査は常に参考にしている不可欠な検査である。日常現場では、そのような検査報告書の下限値または上限値を超えた検査結果項目の値にまず注目し、臨床的病態やその経過を考えるのが一般的であろう。しかしながら報告書に記載されている下限値と上限値がどのように決定され臨床検査的に何を意味するかについて意識している医師（ましてや患者）はおそらく少ないように思われる。大部分の検査項目については、臨床検査医学的用語としての基準範囲が採用されており、施設によっては一部の検査項目で、基準範囲の代わりに臨床判断値に基づいた上下限値が記載されている。両者の意味の違いは何であるのかを正しく理解していないことに起因して、少なからぬ混乱も診療と検査の現場で生じている。

それに加え近年、特に地域連携診療や大規模疫学調査の進展に伴い、診療においても臨床研究においても、臨床検査データは時間的空間的に、つまり個人の過去の検査データと現在の検査データが医療機関をまたいで、正確かつ有効に利用できるものであることがますます求められるようになってきた。そのためには、検査値の時間的空間的比較性の保証とその判断基準の統一が必須である。

I. 基準範囲とは

検査報告書に記載される上下限値は、しばしば「基準値」と呼ばれている。基準値という言葉はそれが一般的に持つ意味合いから、特に患者や一般の人たちからは、その範囲内にあれば健康で、なければと不健康（または病気）であると誤解されることが多い。臨床検査の専門家にとっては常識であると思われるがあらためて述べると、飲酒や喫煙などの生活習慣が一定基準を満たし、診断された疾患がないなど、自覚的にも他覚的にも健康な個人（健常人）を、基準範囲を決めるにあたっては基準個体と呼ぶ。基準個体を一定数集めて、ある検査項目について検査し、それぞれの基準個体の検査測定値（臨床検査医学用語で基準個体値）の分布が正規分布の時に、中央値±2SD（中央値を含む95％）の範囲が基準範囲である。つまり、その検査項目に関して、厳密な基準に従った、一般的に言えば非常に健康と言える基準個体の人たちの大部分（95％）が含まれる検査値の範囲である（**図1**）。その範囲内にあるとそ

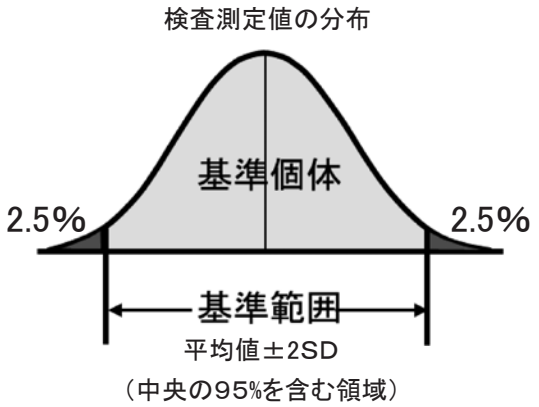

図1　基準範囲の概念図
大多数の健康な人の検査値が基準範囲内に入る。

九州大学大学院医学研究院臨床検査医学／九州大学病院検査部
〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1
Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
Kyushu University Graduate School of Medical Sciences
Kyushu University Hospital
(3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan)

の検査に関して“健常”である確率が高いと言えるが、その定義から言って逸脱しているからといって“健常でない”とは必ずしも言えない。また、健常群と疾患群はその裾の部分において必ず一部オーバーラップしているので（**図 2**）、範囲内にあるから“健常”であるとも必ずしも言えない。

Ⅱ. 臨床判断値とは何か

基準範囲はその定義からある特定疾患に関して得られたデータではなく、疾患に関連した臨床情報を加味したものでもない。一方で、ある特定疾患の病態の判断を目的に定められたものが臨床判断値である。その疾患に罹患しているかを判定するための診断閾値（diagnostic threshold）、治療目標の目安となる治療閾値（treatment threshold）、将来その疾患になるリスクが高いかを判断する予防医学的閾値（prophylactic threshold）などが代表的なものである。これらはすべて、その疾患群の臨床的、疫学的観察に基づき、その疾患に特化した判断値であり、その疾患の関連学会などのガイドラインとして報告されるのが一般的である。

このことからもわかるように、ある検査項目の基準範囲は、その検査項目に関連した病態を全体として反映したものであると考えるのが妥当である。**臨床判断値はそれが目的とした疾患のみに適用**されるものである。ある一つの検査項目がある一つの疾患病態だけを反映することはありえないので、日常の検査において臨床判断値だけを用いて診療することは、他の病態との関連を見落とす危険性があり、臨床判断値と基準範囲は臨床検査値の正しい解釈に共になくてはならないものと考える。一例を述べると、

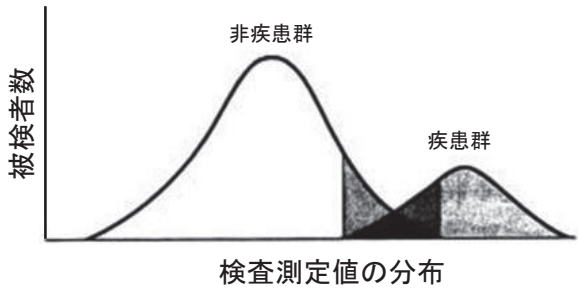

図 2　健常群と疾患群検査測定値の一般的分布パターン

実際的には健常群と疾患群の検査測定値分布は必ず一部重なっている。

医療機関において広く利用されている血清コレステロール値の臨床判断値は、動脈硬化性疾患の予防のための日常診療に非常に重要である。しかし、血清コレステロールは動脈硬化のリスク因子を目的としてのみ測定されているわけではなく、様々な病態を反映しうる。例えば、甲状腺機能低下症やネフローゼ症候群で高値を示す。臨床検査値の評価には、特定の疾患だけに注目しない幅広い視野も必要であろう。

Ⅲ. 共用基準範囲はどのように作られたのか

このように、基準範囲は規定に従って統計的に計算されるものであるので、施設間で比較可能な測定値が得られる（commutable）検査法を用い、一定の精度保証がなされていれば、どの施設で基準範囲を決めても一つの検査項目には一つの基準範囲が得られるはずである。ところがやや古いものだが 2015 年の日本衛生臨床検査技師会の約 3000 施設の医療機関のサーベイによれば、日本ではほとんどの検査項目で 100 を超える「基準範囲」が存在している（**図 3**）。このことは多くの医療機関が基準範囲を正しく決定できていないか、正しい基準範囲でないものを引用して使用していることを示している。そこで、筆者らは、検査情報の共有を担保でき、日本中で共通して利用できる基準範囲の作成に取り組み、これを**共用基準範囲**と名付けた。

共用基準範囲設定において、当時すでにあった 3 つの独立した大規模プロジェクト、つまり IFC-APFCB アジア地域基準範囲設定プロジェクト[1]、福岡県 5 病院会[2]、日本臨床衛生検査技師会[3] のデータを利用した。これら 3 つのプロジェクトは実施時期、測定法、基準個体収集基準、そして測定医療機関も異なったものであったが、基準個体の選択基準、測定法、その精度管理法などの情報が整備された優れたプロジェクトであった。特に強調すべきは、それぞれのプロジェクトにおける基準個体検体の測定機関において、精度管理用共通サンプルを用いた精度保証が徹底されていたことである。各測定施設における commutable な測定値の確保は、多施設プロジェクトにおける信頼性を担保する鍵となる。

3 つのプロジェクトの合計約 9,000 人の基準個体から、共通の条件で、かつ年齢性別分布がそろうように基準個体を選択し直し、結局合計約 6,000 人の

項目	性別	施設数	種類
Glucose	MF	3298	129
TP	MF	3221	85
Alb	MF	3172	120
UN	MF	3222	129
CRE	MF	688	85
	M	2668	135
	F	2659	125
UA	MF	866	118
	M	2490	165
	F	2476	161
Tcho	MF	3120	122
TG	MF	3208	163
LDL-C	MF	3586	120
HDL-C	MF	1612	158
	M	1627	167
	F	1618	185
T.Bil	MF	3209	44
D.Bil	MF	2567	31
Na	MF	3179	74
K	MF	3186	70
Cl	MF	3180	71
Ca	MF	2995	145
IP	MF	2430	100
Mg	MF	1241	73
Fe	MF	415	120
	M	2091	220
	F	2084	225
HbA1c	MF	3115	96
AST	MF	3259	135
ALT	MF	2818	146
LD	MF	3195	263
ALP	MF	3166	279
GGT	MF	1660	206
	M	1685	190
	F	1689	165
CK	MF	765	255
	M	2525	231
	F	2522	192
AMY	MF	3142	316
ChE	MF	2213	339
	M	621	70
	F	617	72

図３　全国使用基準範囲調査

日本臨床衛生検査技師会サーベイ2015より引用。

これまでにない多数の基準個体データを得た（**図４**）。

このように３つのプロジェクトを合体させることで、厳格な条件で選ばれたこれまでにない多数の基準個体数を確保できたことが、臨床で頻用されている基本検査40項目について、性別や年齢別に分類しても十分に統計的に信頼に足る解析を可能にした。

まず、共通基準で選択し直した基準個体データを用いて、もともとの３つのプロジェクトの母集団ごとに、基準範囲を統計的に計算した。すべての検査項目において、３つの母集団から計算された基準範囲は統計学的に有意差が認められなかったことから、異なった母集団から得られた測定データであるが、相互にcommutableな測定値であるこが確認された。そこで、３つのプロジェクトデータを統合し、最終的に共用基準範囲とした[4)]。性差が認められたものには性別の基準範囲が示されている。共用基準範囲の一覧表とその利用法は、日本臨床検査標準協議会（JCCLS）内のURL（https://www.jccls.org/wp-content/uploads/2020/11/public_20190222.pdf）に詳しく説明されている。

Ⅳ. 共用基準範囲の特長

日本中で共通して使用可能：基準個体データが多数あることから６つの地域に分けても地域間差を高い信頼性をもって統計学的に検証することが出来た。どの地域間においても統計学的有意差が認めら

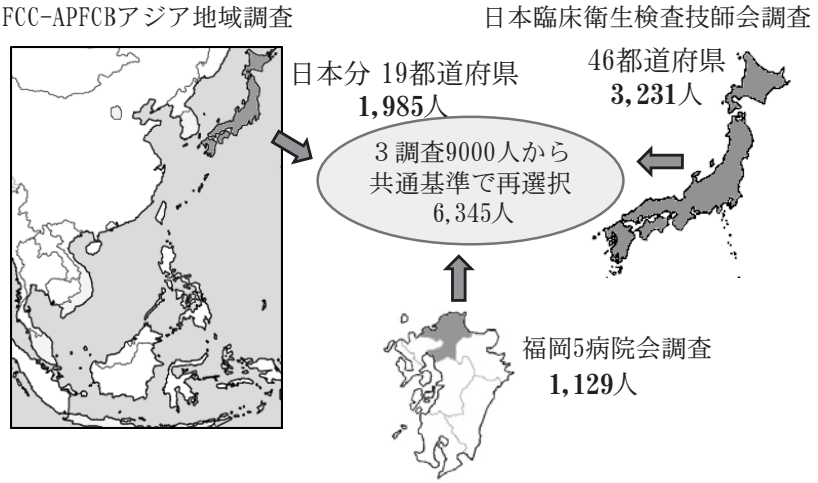

図４　３プロジェクトの基準個体数、収集地域、統合基準個体数

IFCC-APFCBアジア地域調査はIFCCのC-RIDL委員会のプロジェクトとして、Asia Pacific Federation of Clinical Biochemistry（APFCB）の協賛のもと実施された基準範囲プロジェクトで、そのうち日本の基準個体のみが共用基準範囲に用いられた。

れなかったことから（**図 5**）、少なくとも日本においては基準範囲に事実上地域差がないことが分かった。現在の日本国内での人の流動性の高さ、生活の様式とレベルの均一性を考えると合理的な結果である思われる。「全国で統一的に使える基準範囲が存在する」ことが非常に高い信頼性をもって、初めて実証できたことは大きな成果である。

唯一バリデーションされた基準範囲：一般にレベルと信頼性の高い疫学的研究として認められるためには、必ず独立した他の母集団でのバリデーションが求められる。今回の基準範囲設定は多数の基準個体を用いた疫学的研究ともいえる。共用基準範囲は、時間的空間的に異なる集団のデータでありながら、3 つのプロジェクト母集団ごとの基準範囲に統計学的には有意差が認められなかった。2 つどころか 3 つの異なる大規模母集団でバリデーションされた、極めて信頼性の高い基準範囲となっていることは非常に大きな意義がある。

V. 基準範囲の未来：直接法と間接法

項目の拡大と定期的検証：共用基準範囲で定められた 40 項目は、いずれも臨床の現場で頻用される基本検査項目とも言うべきものばかりである。しかしながら、日常診療の検査はこの 40 項目だけではカバーできない。大学病院や国立病院などの大規模医療機関でオーダー数の多い順に検査項目を並べてみた結果、約 130 項目で総オーダー数の 95％以上を占めることが分かった（未発表）。つまり、130 項目程度を網羅出来れば、日常診療のほとんどの検査に対して信頼できる基準範囲を提供できる。臨床で使用されるすべての検査項目で、共用基準範囲に相当するレベルの基準範囲を決めることは実際的に不可能であるが、この項目数が臨床検査の専門家が今後臨床検査結果の信頼性を高め、医療の質を高めるために必要な基準範囲項目数として目指すべき目標

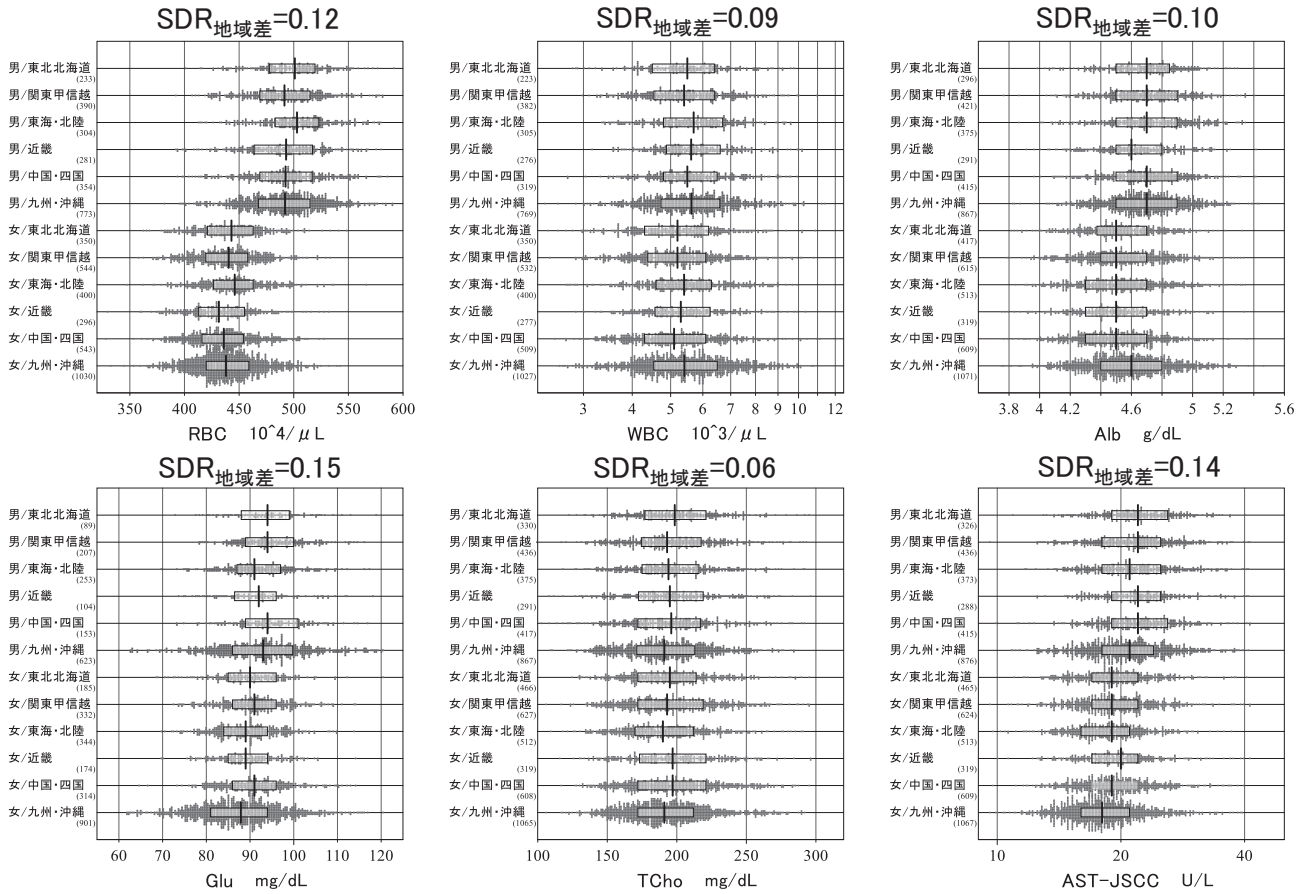

図 5　基準範囲の地域間差検証

代表的な検査項目について、分布を男女別に分布を示している。群間差指数（SDR）が0.5以上の場合、有意差があると判定。山口大学市原教授作図を了承を得て引用（一部改変）。

と言えるであろう。

生活様式や栄養状態、衛生環境の変化によって、その国民の健康状態は変化する。基準範囲は大多数の健康人の検査測定値の分布で定義されるから、一度決定しても永遠に使えるものではなく、時代や環境によって変化していくものである。分かりやすい例を挙げれば、戦後すぐのまだ栄養状態が十分ではない時代には全般的に日本人のコレステロール値は低く、栄養状態の向上と食生活の欧米化に伴い高コレステロール値の方向にシフトし、その結果として心筋梗塞などの動脈硬化性疾患も増えていった。つまり、戦後しばらくの時代はコレステロールの基準範囲は今よりも低かったはずである。このように、基準範囲は定期的な検証が必要で、おそらくは10年に一度程度の検証が本来望ましいと言われている。しかしながら、全国を網羅し数千人規模の基準個体を集め、血液を採取し、多数の医療機関を巻き込み40項目にわたる測定結果を得る作業は非常な労力、時間が掛かる作業である。3つのプロジェクトに要した費用が数億円になる、大変大きなプロジェクトであったことを考えると、到底10年毎にはできない。

基準範囲決定法：共用基準範囲は古典的正統的な基準範囲の定義に従った方法論に基づいて決定された。つまり、事前に一定の基準に基づいた健常人である基準個体を選び、基準個体の測定値である基準値を求め、その分布から統計学的に決められたものである。世界的に広く利用されている米国Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）の2010年版Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline Third Edition[5]、いわゆるEP28-A3c文書では、Direct Sampling Technique（直接法）と記載されている方法である。CLSIは90%信頼区間を確保するために必要なサンプル数として最低120を推奨している。より狭い信頼区間を確保するためには700は必要との報告もある。これでも、性別、年齢別、地域別などサブクラスでの基準範囲を統計的信頼性を持って求めるには到底足りない。共用基準範囲のように約9000人の基準個体サンプル数を集めて、ようやく誰もが信頼できる全国共通の基準範囲を策定できたわけである。このようなプロジェクトは一医療機関では決して出来るはずはなく、大規模研究費に基づく国家レベルのプロジェクトでないと実行不可能である。そしてこの方法でも、基準個体の収集が非常に困難な、新生児～乳幼児や高齢者の基準範囲を求めるのは現実的に無理と言わざる得ない。

このように広い地域で共通して利用できる基準範囲の項目数を大幅に拡大したり、乳幼児や高齢者の基準範囲を求めたりするのは古典的な直接法では余りにもハードルが高いことから、IFCCの基準範囲臨床判断値委員会（Committee on Reference Intervals and Decision Limits, C-RIDL）はより低いコストと労力でサンプル数を確保できるIndirect Sampling Technique（間接法）に重きを置く方向で次期CLSIのガイドラインを改訂しようとしている。共用基準範囲の改訂や拡張に関しては、将来的に間接法に頼らざるを得ないのではないかと考えている。しかしその前提として、間接法の統計的手法が直接法によって一度はバリデーションされなければならないだろう。

Ⅵ. 共用基準範囲の活用

共用基準範囲は日本全国で使用できることを科学的に担保した初めての基準範囲である。実際、ほとんどの医療機関、検査センターで用いられているこの40項目の測定法は、共用基準範囲に適合すると思われるので、共用基準範囲は速やかに全国に広まるであろうと予想していたが、様々な理由でなかなか広まらず、採用医療機関は20%程度にとどまっている。開業医を中心とした実地医療家の間で用いられている「基準値表」には、真の基準範囲と臨床判断値が混在しており、医師の間でさえ基準範囲と臨床判断値の意義の違いに対する理解が不十分である場合が多い。特にコレステロールを中心とした臨床判断値は、治療開始閾値であったり治療目標値であったりするので、治療開始を患者に説明する大きなよりどころとなっているが、共用基準範囲の上限値が臨床判断値より高いために、現場医師の間で患者の混乱を危惧する声が強い。基準範囲表に両者を明確に区別する形で、臨床判断値も併記するのが望ましいと個人的には考えている。

おわりに

現在の医療財政の逼迫をみても、効率的な医療の

推進のために、今後、医療機関の特性に合わせた地域の連携、分業体制の構築はますます進んでいかざるを得ない。そのためには、特に臨床検査等の医療情報の施設間互換性は患者病態のスムーズな共通理解に欠かせず、患者負担の軽減にもつながる。共用基準範囲は、そのような問題解決に大きく貢献できるであろう。そして臨床検査を含む医療情報の標準化は、基礎医学研究、創薬、保健行政の発展ために強く求められている。くり返しになるが、共用基準範囲は全国で使用できることが科学的に明確に示された、日本で唯一の基準範囲である。これが、速やかに広く採用されれば医療の標準化にも大きく貢献できる。

日常で高頻度に使われている臨床検査は40項目だけではない。今後共用基準範囲の項目の拡大が期待されている。さらに、高齢社会の進行に対応して、70歳代以上の高齢者に対する信頼性の高い共用基準範囲の作成も強く望まれることから、間接法による新しい基準範囲の設定法確立が必要になるであろう。

謝　辞

共用基準範囲の作成に尽力していただいたJCCLS基準範囲共用化委員会の委員の先生方に、深く感謝いたします。

文　献

1）Ichihara K, Ceriotti F, Tam TH, et al., The Asian project for collaborative derivation of reference intervals:(1)strategy and major results of standardized analytes. Clin Chem Lab Med 2013; **51**: 1429-1442.

2）Kinoshita S, Toyofuku M, Hamasaki N, et al. Standardization of laboratory data and establishment of reference intervals in the Fukuoka prefecture: A Japanese perspective. CIin Chem Lab Med 2001; **39**: 256-226

3）Yamamoto Y, Hosogaya S, Osawa S, Ichihara K, et al., Nationwide multicenter study aimed at the establishment of common reference intervals for standardized clinical laboratory tests in Japan. Clin Chem Lab Med 2013; **51**: 1663-1672.

4）Ichihara K, Yamamoto Y, Hotta T, Hosogaya S, Miyachi H, Itoh Y, Ishibashi M, Kang D on behalf of the Committee on Common Reference Intervals, Japan Society of Clinical Chemistry. Collaborative derivation of reference intervals for major clinical laboratory tests in Japan. Ann Clin Biochem 2016; **53**: 347-356.

5）Horowitz GL, Altaie CS, Boyd JC, et al., Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline Third Edition, CLSI document, EP28-A3c Vol. 28 No. 30, 2010