原 著

多変量解析法を用いた集団健診総合判定の試み
個人内変動に基づく方法

小 山 裕*

UTILITY OF MULTIVARIATE ANALYSIS IN EVALUATING
THE RESULTS OF HEALTH EXAMINATION ON THE
BASIS OF INTRA-INDIVIDUAL VARIATIONS

Yutaka KOYAMA*

Utility of multivariate analysis in evaluating the values of laboratory tests on the basis of intra-individual variations (IV) was studied. Periodic health examination on workers has many clinical laboratory tests and these values are generally evaluated in comparison with "normal ranges." Recently it has been ascertained that the individual normal ranges were narrower than the populational normal ranges. Although the values of an individual should be estimated with normal ranges of the individual, it is almost impossible to determine the normal ranges from only one or two health examinations conducted per annum at the place of work. The author in his study could easily determine IV with a method using Mahalanobis' distance on a basis of populational normal range. In this method, if many values of a person in the tests vary in several years, the distance becomes larger, and if a value in a test falls outside the normal limit, it also becomes larger. This method makes it possible to detect not only an "abnormal" value out of the normal range but also a large value out of IV. To examine the practical validity of the method, the data of 24 employees (males, 45 to 65 years old) from 3 periodic health examinations and those of 20 persons (males, 48 to 71 years old) from 3 to 6 medical checkups were analyzed with regard to 11 items. It was found that 33 out of 44 persons were abnormal in one or more items and that 10 abnormal persons had large IV. They would be missed in the judgement with the use of only "normal ranges." As the distances were computed by a portable computer with a basic program, the method can be easily used in a small place of work. It is considered that this new method is effective and valuable not only as the screening procedure but also in the evaluation of IV.

Key words: intra-individual variation; health examination; screening; multivariate analysis; Mahalanobis' distance; confidence ellipsoid; portable computer

I. は じ め に

職域における定期健康診断において、多くの検査が実施されているが、その判定は、いわゆる「正常値（健康者集団の95%区間）」との比較によるのが普通である。一般の集団検診のように、過去の情報がない場合には、これを基準として個人の健康状態の判定をせざるをえな

いが、労働衛生現場での個人の健康管理においては、単に「正常値」と検査値を比較するだけでは不十分である。なぜなら、正常値表の値は集団の正常値であって、個人のものではなく、その判定結果は、検査項目ごとの健康者集団中の個人の位置を示すにすぎないからである。その値がその人にとって正常な値なのか異常な値なのかという結論はそこからだけでは導き出せない、個人の正常・異常の判定を行うには各人別々の判定基準としての正常値、すなわち、「集団の正常値」ではなく、「個人の正常値」が必要である¹⁻³⁾。

個人の検査値の変動幅は、集団の正常範囲より狭いと

* 信州大学医学部衛生学教室

平成5年6月15日受付

* Department of Hygiene, Shinshu University
School of Medicine

Received for publication, June 15, 1993

Table 1. Normal ranges of 11 examination items from two laboratories.

Item	Medical checkup		Health examination	
	Male	Female	Male	Female
SBP (mmHg)	100-140	100-149	100-140	100-140
DBP (mmHg)	60-90	60-90	60-90	60-90
RBC ($10^4/\mu\text{l}$)	450-570	360-500	420-560	380-500
Hb (g/dl)	13.0-18.0	12.0-15.0	13.6-17.6	11.2-16.0
GOT (IU/l)	6-40	6-40	8-35	8-35
GPT (IU/l)	4-35	4-35	5-30	5-30
GGTP (IU/l)	2-60	2-60	2-40	2-40
TCHO (mg/dl)	130-220	130-220	130-220	130-220
TG ^a (mg/dl)	32-153	32-153	30-150	30-150
HDL (mg/dl)	40-90	40-90	40-90	40-90
Oilx (%)	-20-20	-20-20	-20-20	-20-20

^a 30-300 mg/dl was used as the normal range when food intake was not controlled.

とが知られているが、検査項目および個人により、非常に狭いものから集団の変動幅である「正常値」の範囲にまたがるものまで、かなり差がみられる³⁻⁷⁾。したがって、「集団の正常値」によって一律に判定するのは問題のあることがわかる。しかしながら、個人の正常値を求めるためには、各個人に対して、多くの検査値が必要であり、一般の事業所における、年1回または2回程度の健診結果からそれを求めるのは困難である。著者は、健診データから個人の大きな変動をとらえるために、パーソナルコンピュータを使って、「正常値」を基準としたマハラノビスの距離（以下、距離）による95%の棄却楕円体を用いる方法を開発した。実際に、某工場の従業員と某病院の人間ドック受診者の3年から6年間の健診データを用いてその有効性を検討した。

II. 方 法

1. 距離の算出と判定

距離は、多変量空間における各変数間の相関を考慮にいれた重心からの確率距離と定義できる。各変数の平均値と標準偏差および変数間の相関係数がわかれば距離が算出できる。距離は変数の数を自由度とする χ^2 分布に従うことがわかっているため、その95%値を棄却限界として判定することにより、危険率5%で異常者の検出が可能となる^{8,9)}。

本法では距離算出のために「正常値」を用いる。ここでは一般的概念である健康者集団の分布の95%信頼区間（平均値 $\pm 1.96 \times$ 標準偏差）を「正常値」とする。検査機関によって使用している「正常値」が違うという問

題があるので、それぞれの機関の「正常値」を用いて、検査値を標準化（正常値の平均値を引いて標準偏差で割る）し、距離を算出した。Table 1に基準として用いた「正常値」を示した。長期間の個人変動をみる場合、検査施設における精度管理が重要になってくる。今回用いた検査値に関して、内部精度管理は常時コントロール血清および血液の測定による $\bar{X}$ -R管理が行われており、外部精度管理も積極的に行われているので、両施設とも精度管理について問題はない。採血条件については人間ドックでは朝の空腹時での採血であるが、職場健診では完全にはコントロールされていないので、朝食をとってきた者については、TGの正常範囲の上限を300 mg/dlとした。

具体的な判定法を以下に示す。

まず、検査項目ごとに「正常値」の平均値と標準偏差を求めて、測定値を標準化する。対数正規分布をしていると考えられる検査項目については、対数変換後の値から平均値と標準偏差を求めた。標準化した各年度の値および年度間の相関係数から距離を算出し、その上側確率を求める。5%未満の場合異常の確率が大いということになる。

個人内変動がほとんどない場合（相関係数 $r=0.99$ ）のある検査について2回の測定値の分布の概念図をFig. 1に示した。 μ はある検査の平均値を、 σ は標準偏差を示している。毎回ごとにみた場合はおのおの平均値を中心に「正常値」を95%範囲（ $\mu \pm 1.96\sigma$ ）として正規分布を示す。2次元での分布はほぼ45度の直線上にのり、95%の棄却楕円は図のようになる。個人内変動がある場

Fig. 1. The relationship between values of a test item from determinations of two occasions. It is assumed that the distribution of data from healthy persons is normal (μ, σ) and their intra-individual variations are very small in the test. Closed circles (●) represent persons with large intra-individual variations.

合、すなわち、2回の検査値に差がみられる場合には、黒丸(●)で示したように楕円から外れ、異常の可能性が高いといえる。

個人内変動が集団の正常範囲に匹敵するほど大きい場合、すなわち、2回の検査値間に相関がみられない場合($r=0$)の概念図を Fig. 2 に示した。各回ごとにみた場合は、やはりおのおの平均値を中心に、「正常値」を95%範囲($\mu \pm 1.96\sigma$)として正規分布を示す。しかし、2回の検査値間に相関がみられないので95%棄却楕円は平均値を中心とした円となる。この場合は、黒丸(●)のように楕円から外れている者は「正常値」から外れている者とほぼ一致する。個人内変動を考慮する必要はない。

実際の検査項目では Fig. 3 のように各回の間にいくらかの相関がみられる(たとえば、 $r=0.7$)、黒丸(●)で示した者は個人内変動が大きいということであり、白丸(○)で示した者は変動は小さいが正常範囲を大きく外れていることを示している。いずれの場合も距離が大きくなり楕円から外れ、異常の可能性が高いといえる。

健康者集団における各回の間の相関係数が求まれば、個人内変動を考慮にいたれた95%の棄却楕円が描ける。この楕円内に入っている者は正常な変動の範囲内にいると判断できる。逆にこの楕円から外れた者は、異常な変動を示している可能性が高いといえる。すなわち、楕円上までの距離を基準として各個人の距離を検定することで、個人内変動と正常値による判定を同時に行うことができる。3回以上の検査値に対しては、3次元以上の95%棄却楕円体または超楕円体が想定され、その表面まで

Fig. 2. The relationship between values of a test item from determinations of two occasions. It is assumed that the distribution of data from healthy persons is normal (μ, σ) and their intra-individual variations are very large in the test. Closed circles (●) represent persons with abnormal value exceeding the normal range. There is no need to take variation into consideration in this case.

Fig. 3. The relationship between values of a test item from determinations of two occasions. Closed circles (●) represent persons with large intra-individual variations. Open circles (○) represent persons with abnormal value exceeding the normal range.

の距離が基準となる。

距離の計算は、パーソナルコンピュータ (NEC, PC-9801FA, および EPSON, PC-386NAR) を用い、BASIC プログラム (MS-DOS 版, N88BASIC による著者のオリジナルプログラム) によった。

2. 対象と解析項目

実際に、某電子機器部品製造工場の男子従業員24名、年齢44~55歳の過去3~5年間定期健診を受けている者と某病院の人間ドックを過去4~6年受診している男子20名、年齢48~71歳、合計44名について本方法で

Table 2. Standard values of the examination items for calculation of Mahalanobis' distance in two laboratories.^a

	Correction factor ^b (A)	Medical checkup				Health examination			
		Male		Female		Male		Female	
		mean	s.d.	mean	s.d.	mean	s.d.	mean	s.d.
SBP (mmHg)	—	120	10.2	120	10.2	120	10.2	120	10.2
DBP (mmHg)	—	75	7.65	75	7.65	75	7.65	75	7.65
RBC (10 ⁴ /μl)	—	510	30.6	430	35.7	490	35.7	440	30.6
Hb (g/dl)	—	15.5	1.27	13.5	0.77	15.6	1.02	13.6	1.22
GOT ^c (IU/l)	5	1.778	0.907	1.778	0.907	2.250	0.587	2.250	0.587
GPT ^c (IU/l)	3	1.733	0.884	1.733	0.884	1.994	0.664	1.994	0.664
GGTP ^c (IU/l)	1	2.039	1.040	2.039	1.040	1.832	0.935	1.832	0.935
TCHO (mg/dl)	—	175	23.0	175	23.0	175	23.0	175	23.0
TG ^c (mg/dl)	0	4.248	0.399	4.248	0.399	4.206	0.411	4.206	0.411
						(4.552)	0.587	4.552	0.587) ^d
HDL (mg/dl)	—	65.0	12.8	65.0	12.8	65.0	12.8	65.0	12.8
OI _x (%)	—	0.0	10.2	0.0	10.2	0.0	10.2	0.0	10.2

^a Calculated from the normal ranges. ^b For normalizing the distribution of the items. ^c Log value (ln(value-A)). ^d Used when food intake was not controlled.

判定を試みた。

一般に行われている定期健康診断項目のうち、以下のものを解析に用いた。すなわち、収縮期血圧（以下、SBP）、拡張期血圧（以下、DBP）、赤血球数（以下、RBC）、血色素量（以下、Hb）、血清 glutamic oxalacetic transaminase 活性（以下、GOT）、血清 glutamic pyruvic transaminase 活性（以下、GPT）、血清 gamma-glutamyl transpeptidase 活性（以下、GGTP）、血清総コレステロール値（以下、TCHO）、血清トリグリセライド値（以下、TG）、HDL コレステロール値（以下、HDL）、および肥満度（以下、OI_x）の 11 項目である。

OI_x については、多くの指標が提案されており、どれが体脂肪率をうまく表しているか意見の分かれるところである^{10,11}が、ここでは最も一般的に使われている BMI（ケトレー指数）によった¹²。ただし、BMI をそのまま用いるのではなく 22BMI（ある身長に対して BMI が 22 になる体重）を標準体重として、その ±20% を正常範囲とした。計算式を以下に示した。ここで SW は標準体重を、W は実測体重（kg）を、H は身長（m）を示す。

$$SW = 22 \times H^2$$

$$OI_x(\%) = [(W - SW) / SW] \times 100$$

上記検査項目のうち、健常者集団の GOT、GPT、GGTP および、TG の分布は対数正規分布と考えられる

ので^{1,9,13,14} 測定値を対数変換して用い、他の項目は正規分布とみなした^{1,9,14,15}。

Ⅲ. 結 果

まず、距離の算出には、各検査項目について基準となる集団の平均値と標準偏差、ならびに、年度間の相関係数が必要である。平均値と標準偏差については「正常値」を基準にして次に示した式から算出した⁹。

$$\text{平均値} = (A1 + A2) / 2$$

$$\text{標準偏差} = (A2 - \text{平均値}) / 1.96$$

ここで、A1、A2 はそれぞれ正常範囲の上限値と下限値を表す。

相関係数については、データのそろっている 3 年間（1990 年～1992 年）の値のうち、対象者 44 名の各検査値から異常値と思われる値、すなわち平均値 ± 2.58 × 標準偏差の範囲（99% 信頼区間）を外れる値を除いたものを用いて各年度間ごとに算出し、その平均値を年度間の相関係数とした。基準として用いた各検査項目の「正常値」の平均値と標準偏差を Table 2 に、相関係数を Table 3 に示した。

距離により判定した結果を Table 4 に示した。対象者 44 名中 33 名（75%）が少なくとも 1 項目以上で異常の疑いありとして検出された。

項目別にみていくと、血圧（SBP、DBP）では 13 名

Table 3. Between-year correlation coefficients (r) of the examination items.

	SBP	DBP	RBC	Hb	GOT	GPT	GGTP	TCHO	TG	HDL	Olx
r^a	0.50	0.30	0.75	0.80	0.70	0.70	0.80	0.80	0.70	0.80	0.80
N^b	33	36	38	41	40	35	36	28	25	39	42

^a Average of coefficients for three years. ^b Number of subjects without abnormal value used in the calculation of r . Men only.

Table 4. Details of 33 subjects judged as abnormal with the new method.

Abnormal items	No. of subjects ^a
Outside of normal range	
high SBP and/or DBP	10
high GOT, GPT and/or GGTP	9
high TCHO and/or TG	19
low HDL	2
Large intra-individual variation	
SBP or DBP	3
GOT, GPT or GGTP	5
TCHO or TG	4
HDL	1

^a Some showed more than one abnormal item.

が検出され、うち 10 名は高値によるものであった。残り 3 名は「正常値」内であったが変動が大きいということで検出された (SBP : 109→138 mmHg, DBP : 70→90 mmHg, DBP : 60→88 mmHg)。SBP で検出された者について 1991 年と 1992 年の関係を Fig. 4 に示した。黒丸 (●) で示したように、両年度とも「正常値」の範囲内には入っているが、変動が大きいために棄却楕円からは外れていることがわかる。この者について 5 年間の変動の様子を Fig. 5 に示した。本法により、1991 年から 1992 年にかけての大きな変動が検出されたのがわかる。

貧血検査 (RBC, Hb) では 2 名が検出されたが、1 名は RBC 高値、1 名は RBC の変動大による者であった (558→486×10⁴/μl)。両者とも医師の判定の結果異常なしとされた。

肝機能検査 (GOT, GPT, GGTP) では 14 名が検出された。うち 9 名は高値による者であった。残り 5 名が「正常値」内かわずかに上回る程度であるが、変動が大きいということで検出された (GOT : 9→22 IU/l; GPT : 5→15 IU/l, GGTP : 58→20 IU/l, GPT : 10→35 IU/l, GPT : 8→28 IU/l, GGTP : 9.6→49 IU/l)。この 5 名のうち 2 名は低値での変動および低下ということで

Fig. 4. The 95% confidence ellipse for SBP. Although the SBP values (●) in 1991 and 1992 are within the normal range, the person is outside of the ellipse due to large intra-individual variations.

Fig. 5. Change of the SBP values of a person with large intra-individual variations from 1988 to 1992.

問題なしとされたが、残り 3 名は上昇傾向がみられたので経過観察が必要とされた。GPT で変動の大きかった者 2 名について 5 年間の変動の様子を Fig. 6 に示した。いずれの値も「正常値」内かわずかに越える程度であったが変動が大きいために検出されたことがわかる。GPT について、1988 年から検査値のある 33 名について、1988 年と 1992 年の関係を Fig. 7 に示した。7 名が「正常値」を大きく外れる (●) か、変動大 (◎) により棄却楕円から外れているのがわかる。

血中脂質検査 (TCHO, TG) では 23 名が検出された。ほとんどが高値により検出された者であるが、TCHO で

Fig.6. Changes of the GPT values of persons with large intra-individual variations from 1988 to 1992.

Fig.7. The 95% confidence ellipse for GPT. Open circles (○) represent persons with normal values; closed circles (●) represent persons with abnormal values; concentric circles (◎) represent persons with large intra-individual variations.

3名, TG で1名がほぼ正常範囲に入っているが変動が大きいことにより検出された (TCHO: 158→204 mg/dl, 174→219 mg/dl, 222→134 mg/dl, TG: 70→160 mg/dl). HDL では3名が検出された。低値による者が2名, 変動大による者が1名であった (81.5→44.8 mg/dl)。低値の1名と変動大の1名は TCHO でも高値であった。

IOx で検出された者はいなかった。+21% の者が1名いたが変動がほとんどなく検出されなかった。ただし, その者は SBP, DBP, および TCHO 高値で検出されていた。

本方法により, 個人内変動が大きいということで検出された者は44名中10名, 延べ13項目であった。

IV. 考 察

30年ほど前 Williams¹⁵⁾ が生体の生化学的成分について大きな個体差の存在することを証明して以来, 多くの研究者によって生体情報の個体差が報告され¹⁶⁾, 個人内変動が, 個人間変動である集団の正常範囲と違って, 幅

の狭いことが報告されてきた¹⁻⁷⁾。これは, 集団が個人の集合であることを考えると当然のことであり, 集団の正常範囲である, いわゆる「正常値」によって個人の健康状態を判定するのは便宜的な仮の方法であることがわかる。

Harris¹⁷⁾ が述べているように個人の値は自己回帰モデルを使って表されるが, 測定間隔が半年以上のように長い場合には自己相関係数 (自己回帰係数) をゼロとしてホメオスタティックモデルを考えれば良い。このモデルを基に個人内の変動を求める。

Harris and Yasaka の方法¹⁸⁾を用いると測定誤差を求めなくても個人の年度間の値の差の評価が可能である。

Demacker ら¹⁹⁾のように, 変動係数から個人の変動を評価しているものもある。そのほかにも, 個人内変動を求めるための試みがされている^{19, 20)}。

しかし, これらの方法では, 正確な基準値を求めるには, いずれも多数の健康者の長期間の検査値が必要である。現実的に判定に使えるような変動の基準値を作ることとは, きわめて困難である。この問題を, 著者は, 集団の正常値を利用し, 多次元正常範囲の概念を使うことで解決した。確かに, 集団の正常値自体に多くの問題を含んでいるが²¹⁾, 健康者集団を基にして決定され, 修正されながら今日にいたるものであり, 我々が客観的な基準として利用できるものはこれしかない。

長期のデータの蓄積が可能な場合, 本法と他の方法とどちらが優れているかという点については, 基本的には大差はない考える。なぜなら, 個人の変動についての考え方はともにホメオスタティックモデルに基づいており, 集団の変動から個人の変動を推定するという考えも共通しているからである。個人についてのデータの蓄積があれば, 個人の正常値の設定が可能であり個人内変動の問題は解決するが, 現段階では不可能であろう。

棄却楕円を用いた試みとして, 中川ら²²⁾の報告があるが, 一般に用いられるにはいたっていない。

本法では, 基準として健康者集団の 95% 信頼区間を「正常値」として用いているが, その健康者を選ぶのに基準となる「正常値」が必要であるという自己矛盾の問題があり²¹⁾, その信頼性にも少し問題がある。しかし, 臨床検査にたずさわる多くの研究者により正常値を求める努力が続けられている^{21, 23)}。今後データの蓄積により, より正確な基準値が報告されればそれを用いることにより, 本法の判定精度も向上される。さらに, 本距離の算出は実際の測定値ではなく標準化した値 (偏差) を用いているので, 検査施設による違いや途中での測定法の変更にも柔軟に対応できる。

個人内の変動が大きいということが何を意味しているのかという問題もある。現段階では医学的な意義について明確なことは言いえないが、個人内の大きな変動は、生体への負荷に対する正常な反応の場合と病態による場合が考えられる。健診の目的は異常の可能性のある者を抽出することである。本法はそのためのスクリーニング法である。大きな変動が異常な反応によるものかどうかの決定のために、再検または精検による診断を必要とするのは当然のことである。

本法では、データが3回以上ある場合に、そのうちの2回の関係では棄却橢円から少し外れていても全体としては橢円体（または超橢円体）の中に入り、検出されないことがある。これはデータが多くなれば正常者を異常とする誤り（foles-positive）が減ることを示している。また、距離のみでは検査値の変化の様子がわかりにくいので、検出された者について Fig.5 や Fig.6 で示したような経年変化をパソコンで描かせて判定の助けとしている。

最近では、検査データをオンラインでパソコンのハードディスク等に落とせるシステムもできている。外部の検査機関を利用する場合でもデータを磁気ディスクに入れて提供できるところも増えている。検査結果がデータファイルとしてパソコンに保存されていれば、忙しい健康管理業務の中でも簡単に利用することができる。したがって、本方法は個人変動に基づいた集団健診の総合判定法として有用であると考えられる。

さらに、本法と検査項目間の相関を考慮した総合判定法⁹⁾とを併用することにより、生体の時系列的変動と検査項目間のバランスの崩壊を同時に検出することが可能である。

当然のことながら、総合判定値は個人の健康管理における一つの目安にすぎない。各個人に対するきめ細かな観察・対応が必要である。しかし、多人数を、経年的に管理していく労働衛生の現場において、個人の健康度の判定法として、距離を利用した本法は、何年にもわたる多項目の検査値をみながら、医師が頭の中で総合判定をしていくという労力を軽減し、よりきめ細かな個人管理への助けとなる。

なお、対象者が44歳以上の中高年者で、44名と少なく、すべて男性であるため、今回求めた年度間の相関係数の推定値は現段階での参考値であり普遍的なものではない。今後データを増やしてより正確な年度間の相関係数を求める必要がある。ただし、参考のために、某事業所の、異常の認められなかった22～60歳の男性216名と20～54歳の女性53名の2回のデータから求めた相関

係数と比較したところほぼ同じ値を示していたので、使用に際して大きな問題はないと思われる。また、すべての検査項目で異常のなかった者は44名中11名（25%）と少なく、現時点で要治療または治療中の者が11名（25%）であった。なんらかの異常のあるものが多かったが対象集団の年齢構成を考えると、特に異常者の集団ということではない。一般定期健康診断において法令で血液検査等をはっきり義務づけられているのが35歳および40歳以上の中高年齢者であるため、まったく異常のない者は少なく、また、一般事業所で若年時のデータを得るのは困難である。早期に個人の異常な変動をとらえるためには若年時からの継続的な検査が必要であろう。

V. ま と め

マハラノビスの距離を用いた、個人内変動に基づく健診の自動判定法を開発した。本法の特徴は以下のとおりである。

- 1) 各年度の検査値が「正常値」内であっても、個人内変動が大きい場合には距離が大きくなって検出される。
- 2) 検査値が「正常値」を大きく外れる場合も距離が大きくなって検出される。
- 3) 最近のデータの蓄積のあることが望ましいが、距離の算出は個人について各検査項目で2回以上の測定値があれば可能である。
- 4) 距離の算出はパーソナルコンピュータで行えるので、一般の事業所で簡単に利用できる。
- 5) 距離は、偏差により算出されるので、検査方法の違うデータも一緒に扱える。
- 6) 以上より、本法は集団健診結果の判定法として有効である。

本稿の作成に当たりご助言をいただいた当講座の村山忍三教授ならびに、朴虎東氏、王瑞生氏をはじめご協力いただいた各位に深謝申し上げます。

なお、本論文の要旨は第66回日本産業衛生学会（1993、横浜）で発表された。

文 献

- 1) 北村元仕. 血清化学検査の正常値をめぐる諸問題. 生体の科学 1970; 21: 306-314.
- 2) Tango T. An interpretation of normal ranges based on a new concept 'individual difference quotient' of clinical laboratory data. Med Inform 1981; 6: 161-174.
- 3) 林 康之. 検査成績と正常値の解釈. 小酒井望, 阿倍正

- 和, 編. 正常値 (第3版). 東京: 医学書院, 1983: 373-379.
- 4) Harris EK. Effects of intra- and interindividual variation on the appropriate use of normal ranges. *Clin Chem* 1974; 20: 1535-1542.
 - 5) Demacker PNM, Schade RWB, Jansen RTP, Van't Laar A. Intra-individual variation of serum cholesterol, triglycerides and high density lipoprotein cholesterol normal humans. *Atherosclerosis* 1982; 45: 259-266.
 - 6) 北村元仕. 血清化学成分の生理的変動. 小酒井望, 阿倍正和, 編. 正常値 (第3版). 東京: 医学書院, 1983: 380-386.
 - 7) 土井陸雄. 検診における正常値とカットオフ値. 臨床検査 1990; 34: 1078-1082.
 - 8) 芳賀敏郎. 判別関数. 奥野忠一, 久米 均, 芳賀敏郎, 吉澤 正, 編. 多変量解析法 (改訂版). 東京: 日科技連, 1986: 259-273.
 - 9) 小山 裕. マハラノビスの距離を用いた集団健診総合判定の試み. 産業医学 1992; 34: 448-456.
 - 10) Smalley KJ, Knerr AN, Kendrick ZV, Colliver JA, Owen OE. Reassessment of body mass indices. *Ann J Clin Nutr* 1990; 52: 405-408.
 - 11) Kawada T, Suzuki S. Significance of two obesity indices, Broka-Katsura and Quetelet, compared with Abdel-Malek index. *Jpn J Ind Health* 1993; 35: 38-39.
 - 12) Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chron Dis* 1972; 25: 329-343.
 - 13) 春日誠次, 原田二郎. 「健康人」による正常値の設定と
 病院患者検査値との比較観察および分布についての考察. 臨床病理 (増刊) 1979; 38: 190-201.
 - 14) 野間昭夫. HDL コレステロール. 小酒井望, 阿倍正和, 編. 正常値 (第3版). 東京: 医学書院, 1983: 150-154.
 - 15) Williams RJ. *Biochemical individuality*. Texas: University of Texas Press, 1956.
 - 16) Fraser CG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1989; 29: 409-437.
 - 17) Harris EK. Some theory of reference values. II. Comparison of some statistical models of intraindividual variation in blood constituents. *Clin Chem* 1976; 22: 1343-1350.
 - 18) Harris EK, Yasaka T. On the calculation of a "reference change" for comparing two consecutive measurements. *Clin Chem* 1983; 29: 25-30.
 - 19) 浅井正樹, 林 良子, 伊藤香芳里, 浅井紀一. Coulter Counter SPII による血球計数項目の個人生理的変動. *JJCLA* 1985; 10: 284-289.
 - 20) Shahangian S, Fritsche HA Jr, Hughes JJ, Johnston DA. Methods for determining "reference changes" from serial measurements: plasma lipid-bound sialic acid. *Clin Chem* 1989; 35: 972-974.
 - 21) 臼井敏明. 正常値の概念. 臨床病理 (特集) 1990; 84: 31-38.
 - 22) 中川陽子, 佐藤章夫, 村山忍三. 血液値の生理的動揺とその健康診断における意義について. 日衛誌 1975; 30: 211.
 - 23) 臼井敏明. 臨床検査における正常値の設定方法. 臨床ME 1980; 4: 186-191.

著者への通信先: 小山 裕, 〒390 松本市旭 3-1-1 信州大学医学部衛生学教室 *Reprint requests to Department of Hygiene, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1, Asahi, Matsumoto, 390 Japan (Y. Koyama)*