短 報

検査成績の長期間観察による個体内変動の検討

Study on Personal Variance of Laboratory Data from Long Term Observation

野田治代, 鷺崎 誠
伊勢丹健康管理センター

Haruyo NODA, Makoto WASHIZAKI
Isetan Health Institute

キーワード: Personal variance, Normal range, Laboratory tests, Long term observation

通常, 生化学検査値は『正常値 (基準範囲)』で判定されるが, 正常値をはずれる検査値については, 臨床的診断がつく場合はよいが, 診断がつかずに経過観察とする場合は対応に苦慮している。生化学検査値には『個体差』が存在する^{1,2)}と言われているが, 健康診断の結果の判定には, 個体差の検討データが不十分のため, 集団から求めた正常値 (以下『集団正常値』) を用いざるを得ないことに起因しているものと考えられる。すでに臨床では集団正常値使用の是非が議論され, 個人別正常値が提案されている^{3,4)}が, その作成には予め相当数の測定値の蓄積が必要であり⁵⁾, 臨床現場での個人別正常値を作成することは困難と言われる。北村²⁾や土井⁶⁾は個人別正常値を報告したが, このデータは病院や大学職員の短期間の検査データの蓄積から得られたものである。職域健診での多量で且つ長期間に渡るデータ蓄積は, 個人別正常値を作成するのに最適な状況である。そこで我々は10年間のデータ蓄積が出来たこと, 精度管理で分析誤差の把握が出来ていること, 健常者の選定が可能なことを根拠に『個体内変動』を検討した。

対 象

40歳以上を対象とする成人病健診を連続10回 (10年) 以上受診した集団 (男173名, 女180名) から健常者を選んだ。但し, 次のいずれかにあてはまる場合は対象から除外することとした。即ち問診表などによる既往歴も含め, 炎症性疾患, 貧血, 腎機能異常, 高血圧症, 極度の肥満, 服薬, 喫煙20本以上, 病休などの疾病情報のある場合, 検査項目 (TP, ALB, BUN, UA, T-CHO, TG, GLU, T-BIL, TTT, ZTT, ALP, GOT, GPT,

LDH, γ -GT, CHE) のうち正常値 (基準範囲) を極度に越える値を示した場合である。以上の除外基準に該当しない者を健常者と定義することで, 男25名 (57.0 ± 5.4 歳), 女43名 (52.3 ± 2.9 歳) を対象とした。

方 法

対象者の健診時期は2-4月で, 各個人では一定月である。血液採取条件は, 採血前12時間の絶飲食, 採血時刻は午前10-11時, 採血直前10-15分の安静時間確保, 21G採血針使用など溶血防止の各種留意事項は臨床検査室の指導下で厳密に管理した。測定は施設内で行い東芝TBA 880を使用, 精度管理用試料はベックマン (デジション-レベルI) である。

測定原理は, 総蛋白: ビューレット法, アルブミン: BCP法, 尿素窒素: Urease GLDH UV法, 尿酸: Uri-case POD法, 総コレステロール: 酵素法, 中性脂肪: 酵素法, 血糖: GOD法, 総ビリルビン: Jendrassik法, TTT: 肝機能研究班標準法, ZTT: 肝機能研究班標準法, ALP: Kind-King法, GOT: UV法, GPT: UV法, LDH: UV法, γ -GT: GSCC法, コリンエステラーゼ: オルトトルオイルコリンCOD法である。

検討手法はE. K. Harris⁵⁾の方法で, 各被検者の測定値の平均値と標準偏差を求め, 次に標準管理用血清の標準偏差から測定値に含まれる分析誤差を求め, 同時点における補正を行った。E. K. Harrisらの示す個人の個体内変動値PERSONAL-VARIANCE (SP)⁵⁾は, 測定値の標準偏差SD^Tと手技上の誤差 (分析誤差) SD^Lから $SP^2 = (SD^T)^2 - (SD^L)^2$ の式を用いて算出した。

結 果

Fig. 1は総蛋白の結果を上段に男子25名, 下段に女子43名について, 10年の蓄積データから平均値 ± 1 SPを横棒状棒で示した。個人の値は各々特有に狭い範囲に局限して分布している。更に従来の正常値 (図中縦破線) との比較でも狭い範囲に局限していることが分る。なお, 図中最上部に実験誤差の分布を示した。

Table 1は今回検討した16項目に於けるSP値を示す。各SP値共に北村の値に近いが, 我々の値が小さい傾向にある。なお血糖は北村の報告にはない。

考 察

職域健診では正常値 (基準範囲) に関する認識が低く, 作成方法を利用者が十分認識していない。検査結果の正常域を決める際に文献値をそのまま用いる場合や, 当該集団の測定値の分布から, 独自に正常値 (基準範囲) を決める場合が多い⁷⁾。独自の集団正常値作成は飯塚, 久米らの最尤変換法が最良であるが⁸⁾, この方法で作成する施設は少ない。次にFig. 1で検査値における個人値の分布領域が『集団正常値』の分布領域より狭いことを示した。これは『集団正常値』で個人の検査値を判定することが無理であることを指摘する論拠である。臨床特

1994年8月4日受付; 1995年6月12日受理

連絡先: 野田治代 〒160 新宿区新宿5-16-10 伊勢丹健康管理センター。Correspondence to: H. Noda, Isetan Health Institute, 16-10, 5-chome, Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

Fig. 1. "Profile" of Total Protein (TP) level of normal subjects (upside 25 males, downside 43 females). Individual's mean (dot) $\pm$ 1 SP (bar) are shown for each subjects during the 10 years. The abscissa shows TP level (g/dl). Dotted line shows reference interval.

に循環器臨床分野ではすでに総コレステロールが集団正常値にとらわれず判定されており、200 または 220 mg/dl が上限値とされる^{9,10)}。この 200, 220 mg/dl はどの施設でも正常範囲に含まれている。このような状況の中で総コレステロール値の判定は、1) 要治療域との比較、2) 個人の生理的変動幅との比較、3) 肥満度との比較、4) 関連する高脂血症の指標項目の値との比較、5) 個人の正常値との比較、6) 集団正常値との比較の順に行う必要があらう。単純に集団の正常値との比較は、潜在的な異常を見逃すことになる。また、本来異常がなくても単純に集団正常値域をはずれたために異常と判断されることもある。このような検査値の判定の方法は、他の項目についても設定が可能であるが、現状では高脂血症についての総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL-コレステロールについては健診時には適用可能である^{10,11)}。職域健診分野の検査値判定に関する問題は、測定値が正常値を越える時に、それを裏付けする臨床所見や自覚症などが無い場合が多い。経過観察で数ヶ月後の再検査実施でも、同様な測定値を示し、再検査の繰り返ししが長期間続く例があり、これは正常値に起因する問題と考える。

Table 1 の個体内変動値 (SP 値) は、北村²⁾の値に近いが、やや小さい傾向がある。その原因は病院職員を対象者に 1 年半の実験結果からの報告であるため、健康者の選択と観察期間の差が原因に考えられる。

以上の結果、個々人の検査値を判断する場合にはこの個体内変動値を判定に利用する方法が集団正常値で判定する方法より適切であると考えている。即ち、集団正常

Table 1. List of Personal Variance (SP)

Test	Units	Personal Males	Variance Females
ALB	g/dl	0.27	0.26
TBIL	mg/dl	0.30	0.32
TP	g/dl	0.34	0.33
TTT	U	0.29	0.40
UA	mg/dl	0.56	0.50
ALP	K. A. U.	0.67	0.74
ZTT	U	0.78	0.73
γ GT	IU/l	2.98	0.68
UN	mg/l	2.43	2.36
GPT	IU/l	2.74	2.08
GOT	IU/l	3.23	2.78
GLU	mg/dl	7.33	7.48
TCHO	mg/dl	15.82	18.29
TG	mg/dl	23.33	14.66
LDH	IU/l	30.05	27.35
CHE	IU/l	35.10	32.22

ALB: Albumin, TBIL: Total bilirubin, TP: Total protein, TTT: Thymol turbidity test, UA: Uric acid, ALP: Alkaline phosphatase, ZTT: Zinc turbidity test, γ GT: γ Glutamyl-L-cysteinyl-glycine, UN: Urea nitrogen, GPT: ALT: Alanin amino transferase, GOT: AST: Aspartate aminotransferase, GLU: Glucose, TCHO: Total cholesterol, TG: Triglycerides, LDH: Lactate dehydrogenase, CHE: Cholinesterase.

値による判定で正常となる場合でも、個体内変動値を逸脱することもあり、逆に集団正常値から異常と判断し、無用な再検を繰り返さねばならない場合もある。個体内変動値逸脱時点の確認は予防医学上極めて有用との結論に到った。また個人別正常値設定には予め測定値の蓄積が必要で、臨床での実行は困難とされるが、終身雇用形態をとる事業所の職域健診では条件が整っている。即ち、常時のデータ蓄積、生活全般を含む十分な問診情報、勤務状況等の把握が可能で、有利な条件を活用することを提案する。

本稿の一部は第 62 回日本産業衛生学会総会において報告した。本研究にあたり故北村元仕先生 (勤 緒方医学化学研究所)、桑 克彦先生 (筑波大学) のご助言をいただいたことを記し感謝する。

文 献

- Williams GZ. Am J Clin Path 1962; 37: 121-124.
- 北村元仕. 臨床化学分析 I 総論. 日本分析化学会編. 分析ライブラリー 3. 東京: 東京化学同人, 1966: 74-77.
- 林 泰之, ほか. 臨床病理 1979; 38: 172-189.
- 施楽正登, ほか. 臨床検査 1980; 24: 91-94.
- Harris EK. Clinical Chemistry 1970; 16: 1022-1027.
- 土井陸雄. 臨床検査 1990; 34: 1078-1082.
- 三浦 裕, 吉田 浩. 臨床病理 1992; 40: 811-819.
- 飯塚越功, 久米 均, 北村元仕. 臨床病理 1979; 27: 158-162.
- The Expert Panel. Report of the national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Arch Intern Med 1988; 148: 36-69.
- 中村治雄, 八杉忠男, 武内 望. 動脈硬化 1990; 18: 1069-1073.
- 八杉忠男, 中村治雄, 武内 望. 動脈硬化 1990; 18: 1075-1079.