 原 著

順天堂医学 42(3)
p. 349~356 (1996)

自動血球計数器による血球計測値に関する検討
(第二報) 白血球系・血小板系計測値項目の基準範囲設定と
血小板系計測値の相関関係に関する検討
——WBC・PLT・Pct・MPV および PDW について——

Reference values for laboratory hematology tests using
the automated hematology analyzer system COULTER STKS
Part 2 ; A study on hematological reference intervals for white blood cell,
platelet count, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width,
including a study of platelet measurements

田 部 陽 子*

YOKO TABE, M. D.

佐 藤 尚 武*

NAOTAKE SATO, M. D.

三 宅 一 徳*

KAZUNORI MIYAKE, M. D.

1992 年, 順天堂医院臨床検査部への自動血球計算/白血球分類装置コールター-スタック-S (COULTER STKS) 導入を機に, 同装置による血球計測値に関して基準範囲の統計学的設定を行った. 本報では, 白血球数 (WBC) および血小板系計測値——血小板数 (PLT)・血小板クリット (Pct)・平均血小板容積 (MPV)・血小板サイズ分布幅 (PDW)——に関して検討した. 統計学的検討により得られた基準範囲は従来の参考値より若干の変化が認められた. さらに PLT と MPV の相関関係を検討し, PLT の減少に伴う MPV・PDW の変化について考察した. PLT 値と MPV 値の間には負の相関関係が認められ, MPV の正常域は PLT-MPV ノモグラム上で帯状範囲としてあらわすことができた. MPV ノモグラムを参考にしながら PLT・MPV を把握することは, 病態の推定や血小板減少性疾患の診断, 経過観察を行う上で有用な指標となると考えられ, 臨床面での有効利用が期待される.

キーワード: 血小板クリット, 平均血小板容積, 血小板サイズ分布幅, 基準範囲

Key words: plateletcrit (Pct), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), reference interval

緒 言

1992 年, 順天堂医院臨床検査部に自動血球計算/白血球分類装置コールター-スタック-S

(COULTER STKS) を導入したのを機に, 基準範囲の再設定を試みた. 本報では白血球系および血小板系計測値 (WBC・PLT・Pct・MPV・PDW) について検討した結果を報告する. また血小板系計測値の相関関係を検討し, 新たな指標である MPV・PDW の臨床的な活用の可否について検討したのであわせて報告する.

* 順天堂大学医学部臨床病理学講座

Department of Clinical Pathology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan.

[Oct. 26, 1995 原稿受領] (Dec. 21, 1995 掲載決定)

表-1 白血球および血小板系諸値の分布型（変数変換）および正規化検定（歪度・尖度・ χ^2 検定）結果

(男性 336例)

(女性 193例)

	性別	べき乗変換変数 ($a=$) ¹⁾	χ^2 検定 χ^2 値 (p=)	歪度	尖度
WBC	M	0.5	12.314 (0.0907)	0.116	2.815
	F	0.5	10.496 (0.1622)	0.273	3.523
PLT	M	0.8	12.151 (0.0957)	0.155	2.658
	F	0.5	8.172 (0.3176)	-0.242	4.213
Pct	M	1.0	8.128 (0.3214)	0.325	2.960
	F	0.5	9.010 (0.2519)	0.107	3.427
MPV	M	0.5	6.534 (0.4790)	0.017	2.994
	F	0.5	7.429 (0.3857)	0.255	3.541
PDW	M	0.0	13.291 (0.0653)	0.098	3.504
	F	0.0	10.209 (0.1770)	-0.125	2.752

1) : べき乗変換変数； X^a ($a=$)

M : Male F : Female

表-2 白血球および血小板系諸値の男女差検定
(Mann-Whitney 検定) 結果

(男性 336例)

(女性 193例)

	Mann-Whitney 検定 U 値 (p=)
WBC	26244.0 (0.0003)
PLT	30722.0 (0.4823)
Pct	28863.0 (0.0550)
MPV	28004.5 (0.0151)
PDW	29751.0 (0.1952)

対象と方法

白血球系および血小板系計測値の基準範囲設定に関しては、第一報と同様の対象と方法を用いた。さらに、これより得られた血小板系計測値データに基づき PLT・Pct・MPV・PDW についてスピアマンの順位相関係数を用いて各項目間の相関をみた。データ処理には Stat Flex (View Flex 社) を利用した。

結 果

1. 白血球系・血小板系計測値の基準範囲

WBC・PLT・Pct・MPV・PDW について、最も正規分布に近くなるべき乗変換変数とその際の χ^2 適合度検定、歪度・尖度検定の結果を表-1 に示した。正規化の可否の基準に関しては、第一報で示したと同じ値を χ^2 適合度検定、歪度・尖度検定にそれぞれ適用した。

男女差の検定に関しては、Mann-Whitney 検定の結果を表-2 に示した。

表-3 にこの結果得られた測定値の下限值・上限値および平均値を示し、表-4 には今回設定を試みた基準範囲と現行の当院参考値、検査会社の参考値を示した。

以下項目ごとに結果を示す。

1) 白血球数 (WBC)

正規化に関しては問題はなく、95%信頼域は、男性 $4.1 \sim 10.1 \times 10^9 / L (= \times 10^3 / \mu l)$ 、女性 $3.6 \sim 9.3 \times 10^9 / L (= \times 10^3 / \mu l)$ であった。明らかな性差が認められた。

2) 血小板系計測値 (PLT・Pct・MPV・PDW)

PLT・Pct・MPV については、いずれも正規化に

表-3 白血球および血小板系測定値 (上限値・下限値) および平均値

(男性 336例)

(女性 193例)

	性別	測定値 (平均±2SD)		平均値
		下限値	上限値	
WBC ($\times 10^9/L$) (= $\times 10^3/\mu l$)	M	4.077	10.14	6.358
	F	3.674	9.237	5.884
PLT ($\times 10^9/L$) (= $\times 10^3/\mu l$)	M	147.3	333.3	233.4
	F	151.3	354.0	233.4
	T	152.6	346.5	231.7
Pct (%)	M	0.133	0.278	0.205
	F	0.140	0.295	0.210
	T	0.133	0.283	0.208
MPV (fl)	M	7.415	10.61	8.725
	F	7.684	10.74	8.908
	T	7.509	10.70	8.783
PDW (%)	M	15.40	17.04	16.14
	F	15.48	17.30	16.05
	T	15.42	17.10	16.15

M: Male F: Female T: Total

* 性差を認めない項目,あるいは性差が軽微である項目については全体の測定値・平均値を付記した。

表-4 基準範囲の比較 (今回設定・現行 他)

	性別	今回設定	現行	検査会社 A
WBC($\times 10^9/L$) (= $\times 10^3/\mu l$)	M	4.1~10.1	4~8	3.9~9.8
	F	3.7~9.2		3.5~9.1
PLT ($\times 10^9/L$) (= $\times 10^3/\mu l$)	T	153~347	150~400	
	M			131~362
	F			130~369
Pct (%)	T	0.13~0.28		
MPV (fl)	T	7.5~10.7	7.0~11.0	
PDW (%)	T	15.4~17.1	15.0~18.0	

M: Male F: Female T: Total

* 各群の基準範囲は,表-3で示した値に基づいて決定した。

関しては問題はなく,MPVに統計学上のわずかな性差を認めたが,PLTとPctでは明らかな性差は認められなかった。男性・女性・全体の95%信

図-1 PLT-MPV

相関係数 $r_s = -0.471$ ($n = 525$)

頼域は,PLTでそれぞれ $147 \sim 333 \times 10^9/L$ ($= \times 10^3/\mu l$) $151 \sim 354 \times 10^9/L$ ($= \times 10^3/\mu l$) $153 \sim 347 \times 10^9/L$ ($= \times 10^3/\mu l$), Pctでは $0.13 \sim 0.28\%$ $0.14 \sim 0.30\%$ $0.13 \sim 0.28\%$, MPVは $7.4 \sim 10.6 fl$ $7.7 \sim 10.7 fl$ $0.1 \sim 0.3 fl$ であった。PDWについても男女それぞれの正規化は可能で95%信頼域は男性 $15.4 \sim 17.4$ 女性 $15.5 \sim 17.3$ となり,明らかな性差は認められなかった。全体では正規化が困難であったためパーセントイル法でもとめた95%信頼域は $15.4 \sim 17.1$ となった。

2. 血小板系計測値の相関関係

PLT・Pct・MPV・PDWの各項目間の相関関係を示す散布図を図-1～図-6に示した(相関関係を付記した)。

以下項目ごとに結果を示す。

1) PLT-MPV (図-1)

相関係数 -0.471 でかなり強い負の相関関係を認めた。

2) PLT-PDW (図-2)

相関係数 -0.241 で弱い負の相関関係を認めた。

図-2 PLT-PDW

相関係数 $rS = -0.241$ ($n=524$)

図-4 PLT-Pct

相関係数 $rS = 0.890$ ($n=525$)

図-3 MPV-PDW

相関係数 $rS = 0.219$ ($n=526$)

図-5 Pct-PDW

相関係数 $rS = -0.164$ ($n=526$)

3) MPV-PDW (図-3)

相関係数 0.219 で弱い正の相関関係を認めた。

4) PLT-Pct (図-4)

相関係数 0.890 で強い正の相関関係を認めた。

5) Pct-PDW (図-5)

相関係数 -0.164 で相関関係を認めなかった。

図-6 Pct-MPV

相関係数 $rS = -0.071$ ($n=527$)

6) Pct-MPV (図-6)

相関係数 -0.071 で相関関係を認めなかった。

考 察

1. 白血球系・血小板系計測値の基準範囲

基準範囲を設定する上で重要な因子である対象例数については、十分な例数を満たしており問題はないと考えられた。検体の採取条件に関しては、白血球数では食後、運動による増多が認められることが知られているが¹⁾、普通の運動や食事などでの影響はないとされる²⁾。また日内変動については、午前には低値、午後には高値(午前8時頃最低値・午後6時頃最高値)を示すとされている他¹⁾、季節の変動(冬期高値・夏期低値)も報告されているが⁵⁾、今回の検体は日常業務時間内に採取されており、採取時期に季節的な偏りもないため、病院内での採血条件との普遍性はあるものと考えられた。

対象の年齢層については、成人白血球数に関して、白血球(分画)百分率では加齢による変化が

報告されているものの³⁾⁴⁾、白血球数の加齢に伴う変化は認められないと考えられている¹⁾²⁾³⁾。血小板数についても加齢により軽度の減少傾向を認めるとする報告がある一方で³⁾、加齢による変化を認めないとするものも多い²⁾⁴⁾。また実際には血液検査全般に関して基準範囲を500例以上の多数例から求める場合、集団構成の偏りは容認しうるとされており⁴⁾、今回得られた基準範囲を老年者に適用することにも大きな問題はないと考えられた。

以下項目別に考察を述べる。

1) 白血球数(WBC)

白血球数では上記のような生理的変動が報告されている他、ストレスや喫煙による増多が知られている⁵⁾。設定した基準範囲では若干の性差を認めたが、これは近年自動血球計数器により、多くのサンプルを対象とするようになってからの報告ではしばしばみられる³⁾。今回認められた性差は上、下限値ともにそれぞれの境界値の約10%と小さいものであった。しかし、白血球数の臨床的許容限界は5%とする報告があり⁶⁾、性差は設定すべきと考えた。

2) PLT・Pct・MPV・PDW

血小板数(PLT)は、加齢による減少傾向の有無の他²⁾³⁾⁴⁾、季節の変動(秋季に高く・春季に低い)を報告しているものもあるが、基準範囲の設定あるいは結果の解釈を行う際に、考慮を要するほどの生理的変動はないと考えるのが一般的である¹⁾。また測定法や用いる標準物質の違いによっても得られる値に差があることが知られている⁴⁾。性差については、女性が男性をわずかに上回るとの報告があるが³⁾⁴⁾、今回設定した基準範囲は、従来のものと同様に性差を認めなかった。上限値は従来の参考値と比較してかなり低い値になった。

血小板の粒度分布をみるにあたっては、平均血小板容積(MPV)・血小板サイズ分布幅(PDW)・血小板クリット値(Pct)などが必要となる。今回PctとPDWは有意な性差を認めなかった。MPVについては検定上ごくわずかに性差を認めたものの、MPVはPLTとの逆比例関係のもとでその正

常値が把握されるという特殊な性格を持つ指標であることが知られており⁶⁾, 臨床的な基準値としてはあえて性差を示す必要性はないと考えられた. MPV・PDW・Pctの基準範囲は従来のものと大きなズレはみられなかった.

2. 血小板系計測値の相関関係

自動血球計数器では, 血小板系計測値は PLT と MPV の実測値に基づいて得られる. PLT と MPV は Bessman によってノン・リニアな逆比例関係にあることが示唆されており, 健常人では両者は MPV ノモグラム上で帯状の正常域内に入るとされる⁷⁾. 今回の検討結果によると, PLT と MPV との間にはかなり強い負の相関が存在した. これは Bessman の主張を裏づけるものである. MPV ノモグラムの正常域内にある健常人で認められる PLT と MPV 相関の機序に関して, 健常人では PLT が減少すれば, 血小板造血刺激によって機能の良い大型血小板が産生されることが知られている⁸⁾. 地中海沿岸住民に存在するといわれる体質性血小板減少症では個々の血小板が大型化して代償されているとの報告がある (= 地中海大型血小板症)⁸⁾. Renata は, 血小板サイズと止血機能に関して *in vitro* では大型血小板が小型血小板の約 4 倍の粘着能を示したとし, 血小板サイズの分布については, 小型血小板は全体の約 24%, 中型血小板は約 47%, 大型血小板は約 29% であったと報告している⁹⁾. 止血効果は血小板の絶対数よりも血液の単位量別の血小板の総量で決まるのである⁸⁾.

今回の検討では, PLT と PDW の間に弱い負の相関を認め, MPV と PDW の関係では弱い正の相関を認めた. このように PLT・MPV・PDW には相互の関連性が認められた.

これらの血小板系計測値を臨床指標として用いる際, PLT と MPV の逆比例関係から逸脱する MPV の解釈として, PLT 低値の患者では MPV 高値であれば血小板破壊性の要因が考えられ, MPV 低値であれば骨髓の抑制が考えられる⁷⁾. 土田は, 急性骨髓性白血病治療中の症例に関して骨髓機能回復を示唆する所見として PLT の回復

に先立って MPV の上昇を認めたと報告しており¹⁰⁾, MPV の上昇が骨髓機能回復の予想の手がかりになると考えられる. また慢性骨髓性白血病や特発性血小板減少症などでは特徴的なノモグラム座標を示す. このように MPV ノモグラムは骨髓機能を反映し, 臨床診断の参考となり得る. この他 Timothy は, 臨床的診断が困難な新生児のコアグラゼ陰性ブドウ球菌敗血症において, PLT 減少がみられない場合でも MPV が有意に上昇し, 診断上重要な指標となるとも報告している¹¹⁾. しかし一方で, MPV は幅広い分布状態を示すことが知られており, 健常人でもノモグラム正常域からはずれる MPV 測定値は文献域で 20.8% 認められる⁷⁾. このことより MPV はある時点での単一の測定値を持ってその高低を評価するのではなく, 個人の正常域を把握し, その中での増減とノモグラム上での変化を見るべきである. さらに MPV は PDW とともに室温放置によって値が変動することが知られており, 抗凝固剤による影響の把握や, 測定条件の設定など検体への配慮が必要となる. 石井は MPV の経時的变化に関して, 採血後 3 時間から 6 時間まで安定した値を示し, 抗凝固剤では ACD/EDTA-2 Na で経時的な MPV 増加が少なかったと報告している¹²⁾.

結 語

今回の検討によって得られた白血球系・血小板系計測値の基準範囲は, 第一報で示した赤血球系計測値の場合と同様, 従来の基準範囲に比較して若干の相異を示し, 新しい自動血球計数装置導入を機に基準範囲の再考を行うことの妥当性を示すものと考えられた.

また, 血小板系計測値の相互関係については, PLT と MPV の間には負の相関関係が認められ, MPV 値を MPV ノモグラムを参考にした上で臨床面で活用すべきであるとする Bessman の主張を追認する結果となった. 現在, 血小板系の検査データの中で, わずかに血小板数のみが臨床検査上有用な指標として用いられ, その他の情報は有

効に活用されているとはいいい難い状況であるが、今後 MPV 値を PLT 数と組み合わせて利用すれば、血小板異常を示す疾患の診断や経過観察上有用な情報となり得ると考えられた。

稿を終えるにあたり、ご指導・ご校閲を賜った猪狩淳教授に深謝いたします。またデータの使用を許可して下さった本学健康管理室西條 敬室長、データ収集に協力していただいた大竹主任をはじめとする本院血液検査室技師の方々に感謝いたします。

文 献

- 1) 三浦 亮：白血球数・白血球百分率，臨床医，**19**，増刊号，786～787，1993
- 2) 寺田秀夫：白血球数——正常値と異常値の間——その判定と対策，日野原重明，河合 忠編：171～175，中外医学社，東京，1973
- 3) 高松典通：山本祐子，小野村よ志，他：小型自動血球計数器による血液学的検査の基準値の設定及び加齢に伴う測定値の変化，Sysmex Journal，**15**：15～165，1992
- 4) 佐藤尚武：日常検査の正常値と主な変動要因—正常値ガイドブック—その臨床応用—，林 康之，玄番昭夫著：208，宇宙堂八木書店，東京，1986
- 5) IFCC：Approved recommendation (1988) on the theory of reference values, Part 3. Preparation of individuals and collection of specimens for the production of reference values, J. Clin. Chem. Clin. Biochem., **26**：593～598，1988
- 6) 渡辺清明，巽 典之，三輪史朗：血球計測値の臨床的許容限界—JCCLSからの提唱，臨床病理，**42**：764～766，1994
- 7) Bessman, J.D.：血液学分析の最新技術—From Coulter. **1**：1～12，日科機，東京，1985
- 8) Bessis, M：血液細胞へのダイナミックアプローチ，文光堂，東京，1985
- 9) Renata, P. *et al.*：Adhesion efficiency, platelet density and size. British Journal of Haematology, **82**：715～720，1992
- 10) 土田博之，滝本房寿，岩沢光子：Coulter Counter model S-PLUSによる血小板変動—From Coulter. **3**：29～35，日科機，東京，1985
- 11) Timothy, A. *et al.*：Mean platelet volume during coagulase-negative staphylococcal sepsis in neonates. Am. J. Clin. Pathol., **99**：69～71，1993
- 12) 石井 清，近藤裕之，荒井宏和，他：血小板測定値におよぼす抗凝固剤の影響，臨床病理，**88**：962～969，1988

Original Paper

Summary

Reference Values for Laboratory Hematology Tests Using
the Automated Hematology Analyzer System COULTER STKS
Part 2; A Study on Hematological Reference Intervals for White Blood Cell,
Platelet Count, Plateletcrit, Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width,
Including a Study of Platelet Measurements

Hematological reference intervals were established by using COULTER STKS (automatic blood cell counter and cell analyzer based on flow system). For establishment of reference intervals, 529 healthy samples were obtained from 336 males and 193 females between 18 and 67 years. Sex dependent differences in the reference intervals of WBC were calculated. No sex difference was observed in the reference intervals of PLT, Pct, MPV and PDW. In the statistical treatment adjustment by the X^P -Type variable transformation was often necessary to obtain the normal distribution. The reference intervals for PDW were generated by the non-parametric (percentile) method instead of the parametric method because of the strong deviation in the distribution pattern. Some differences were observed between these reference values and the previous ones. The differences supposedly depend on the reference individuals and method of laboratory tests and/or amount of data. The findings suggest the adequacy of resetting the reference intervals. Automated hematology analyzers provide some indexes of platelet measurements such as mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW). MPV distribution is increased in association with the decrease in platelets (PLT). These new variables may be useful in the initial classification of platelet disorders and other disease.

Key words : plateletcrit (Pct), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), reference interval

YOKO TABE, M. D. NAOTAKE SATO, M. D. KAZUNORI MIYAKE, M. D.
Department of Clinical Pathology, Juntendo University
School of Medicine, Tokyo, Japan.