

# 基準範囲・臨床判断値

## 要旨

基準範囲は、一定の基準を満たす健常者(基準個体)の検査値分布の中央の95%区間として設定され、検査値を判読する基準(めやす)となる。しかし、正常・異常を区別したり、特定の病態の有無を判断する値ではない。これに対して、臨床判断値は特定の病態について、その診断、予防や治療、予後について判定を行う基準で、診断閾値、治療閾値、予防医学閾値の3つに大別される。基準範囲と臨床判断値とは設定方法が大きく異なる。基準範囲は、健康基準を決めて対象者を募集する実地調査により設定するが、検査結果から潜在病態を除外する必要がある。臨床判断値のうち診断閾値(カットオフ値)は、腫瘍マーカーなど疾患特異性の高い検査に対し、症例対照研究により設定する。治療閾値は、治療介入の必要性を示す限界値で、臨床医学の経験則や症例集積研究により定まる。予防医学閾値(健診基準値)は特定病態の発症リスクを表す検査に対し、コホート研究の結果から専門家の合意により設定される。日常臨床で、基準範囲と混同されやすいのは予防医学閾値である。本稿では、両者の概念・設定法、検査診断上の意義と使い分けについて解説を行う。また臨床判断値との対比のため、日本臨床検査標準協議会による日本共用基準範囲と基準値の男女別年令変化図を提示した。

**キーワード** 個体内変動、カットオフ値、患者対照研究、健診基準値

## 基準範囲 reference interval

### A. 基準範囲の定義

基準範囲とは、健常者から一定の条件(下記)で選んだ個体(基準個体)から測定された、検査値(基準値)の分布中央95%の区間を指す。以前「正常範囲」と呼ばれてきたが、「正常」と「異常」を、必ずしも区別する値ではない。そこで米国臨床検査標準化協議会(CLSI)と国際臨床化学連合(IFCC)による基準範囲設定の国際指針C28<sup>1)</sup>で、その名称に改められた。實際上、(1)上の定義から「基準個体」の5%は異常値をとる、(2)「基準個体」の選別で潜在病態を完全には除外しきれない、(3)個人の「基準範囲」は狭く、基準範囲内でも個人別にみると異常な場合がある、などの理由から「正常範囲」という用語を用いると誤解を生じやすい。

ここで基準範囲の「範囲」としてrangeでなくintervalが用いられたのは、統計学的にrangeは最大値と最小値の差を示すことが多いため、intervalに統一された。

この用語は定量検査に限って用い、定性検査の場合には適用しない。なお、定量検査でも、その検査値の病態変動が、低値側または高値側に限られる場合は、分布の下側または上側5%点の片側限界値をもって基準範囲とする。

### B. 基準個体の選別と潜在病態の除外

基準個体 reference individual とは、健常者のうち当該検査値に影響を及ぼす生理的変動や病態変動の要因を持たない個体を指し、基準範囲の設定対象となる。

CLSIの指針では、対象の選択は募集時に問診票により健康状態からの逸脱をチェックすることになっている

が、決して明確な健康基準があるわけではない。実際上、健常者から注意して除外すべき潜在的な病態は検査項目毎に異なるが、頻度の高い代謝症候群、糖尿病、鉄欠乏性貧血などは、採血・測定後に2次除外する必要がある。そこで考えられた対応法が潜在異常値除外(LAVE)法で、多数の検査が同時に測定されている場合、検査値の相互関連性を利用して、潜在病態を除外することにより、基準範囲設定値を最適化する方法である(図1)<sup>2)~5)</sup>。

### C. 採血条件の制御

採血条件も基準範囲の設定では重要で、いわゆる個体

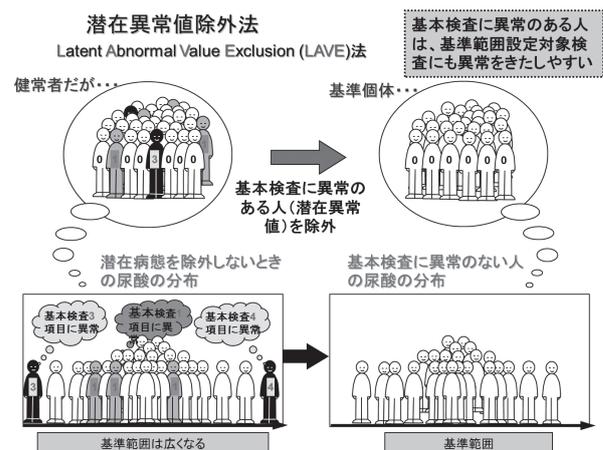


図1 潜在異常値除外法の原理

関連検査の異常値を目安に、潜在病態の影響をできるだけ除外して基準範囲を設定する方法を潜在異常値除外法とよぶ。たとえば、尿酸の基準範囲を設定する場合、頻度の多い潜在病態の存在で、図下左のように基準範囲は広く設定される。しかし、尿酸以外の基本検査に異常のない対象に絞り込むと、尿酸と他検査の異常値の間に関連があれば、基準範囲は狭く計算される。

内変動要因を制御すべく、数日以上持続する強い筋肉労作の影響の排除、日内リズムを考慮した採血時間の設定、基礎条件を得るための適正な絶食(10~14時間)、採血前20分以上の座位安静が必要となる。特に大多数の検査で、体位変化に伴う明瞭な検査値の変動が見られ、立位を長く保った状況下で採血すると座位に比べ検査値に5~10%の+誤差が生じるので注意を要する<sup>7)8)</sup>。

#### D. 基準値の変動要因の解析と層別化

基準値(基準個体の測定値)は、性差、年齢、肥満度、飲酒・喫煙習慣など様々な要因で変動するため、検査項目毎にその要因を重回帰分析で調べる。また、基準範囲の層別化が必要かどうかの判断には、分散分析法で求まる群間差指数が目安になる<sup>4)5)</sup>。変動要因が1つの場合は一元配置分散分析法で、複数ある場合は枝分かれ分散分析法で、各要因変動の大きさを標準偏差(SD)の形で求め、それを要因変動調整後の個体間SDで割ると、群間差指数SD ratio(SDR)が求まる。測定値の偏りに対する許容限界の理論から、 $SDR \geq 0.3$ が基準値層別化の目安となる。

#### E. 基準範囲の統計学的設定法

基準個体から得た測定値(基準値 reference value)の分布から、その中央95%の領域を統計学的に求めて基準範囲とする。しかし、基準値の分布型は通常正規分布でないため、設定は必ずしも容易ではない。このためCLSIの指針では、ノンパラメトリック(NP)法、すなわち、全基準値を大きさ順に並べ、その2.5、97.5パーセントイル値の範囲を基準範囲にすることを推奨している。しかし実際には、2変数Box-Cox式によるべき乗変換法を用いれば、ほとんど全ての臨床検査値は正規分布に変換できる<sup>2)6)</sup>。従って、パラメトリック(P)法すなわち、変換後分布の平均値±1.96標準偏差域を求め、その上下限値を逆変換することで、基準範囲を的確に設定できる(図2)。

#### F. 共用基準範囲の必要性と設定方法の調和化

病院毎に設定されている臨床検査の基準範囲は、全国的に全く不統一である。これは、①「基準個体」の定義が不明確で、潜在病態への対応法が異なる、②検査値の分布型が不明確で、中央95%区間を決める統計処理法が異なる、③基準個体数が少ない、などの理由からである。さらに、設定当時、臨床検査値が標準化されていなかったことも、不統一の原因である。

しかし近年、国際臨床化学連合(IFCC)とその加盟国の協調した努力により、主要な検査の測定法の標準化が世界規模で達成された。これを機会に、基準範囲を多施設共同でより多くのデータから、調和化された手順で設定する必要性が認知され、2005年にIFCCに基準範囲判断値委員会(C-RIDL)が設置された。

現在C-RIDLにおいて、基準範囲設定方法の最適化・調和化が検討され、そのフィールドワークとして、2011年末より世界規模での基準範囲設定プロジェクトが、5大陸19カ国の参加で進行中である。その世界共通のプロトコール<sup>9)</sup>では、SDRによる基準値層別化の判定、LAVE法による潜在病態の除外、P法とNP法の比較などの統計学的方法論の検証が盛り込まれている。

なお、CLSIの指針では基準範囲設定の最小データ数を120(男女別の場合240)としているが、世界規模調査では、最小数を250(男女で500)としており、実際には500~3,200(平均940)/国の規模で実施されている。

2014年の5カ国のデータを用いた中間解析では、代謝関連検査、筋肉マーカーや炎症マーカー検査では、LAVE法利用の有効性が確認された。また、極端値が存在する場合、P法では分布の中央部を重視した回帰処理を行い、正規変換後に $mean \pm 2.57SD$ (分布の両端1%)の切断を行うため、NP法とは異なりそれらの影響を受けにくいことが示された<sup>5)</sup>。また、2016年の12カ国のデータに基づく中間解析では、P法の適用で求まる分布型を表す、べ

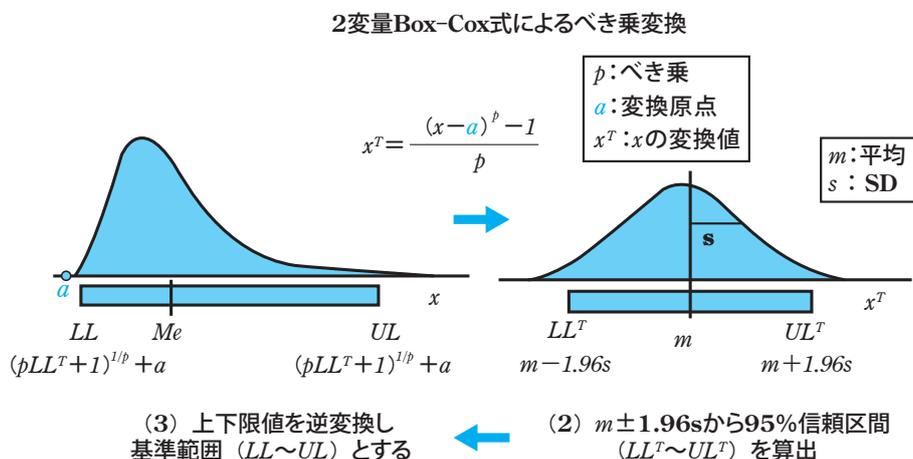


図2 パラメトリック法による基準範囲設定手順

表1 日本の共用基準範囲

2014/02/21 (2021年ALP変更)

Item	Unit	男女差 指数	男 女				男 性				設定 基準	閉経	女 性				設定 基準
			n	下限	中間値	上限	n	下限	中間値	上限			n	下限	中間値	上限	
WBC	10 <sup>3</sup> /μL	0.13	3944	3.3	5.4	8.6	1749	3.5	5.5	8.7	(4)		2195	3.2	5.3	8.6	(4)
RBC	10 <sup>6</sup> /μL	1.17	4046	3.93	4.60	5.52	1790	4.35	4.95	5.55	(4)		2256	3.86	4.38	4.92	(4)
Hb	g/dL	1.49	4070	11.8	14.0	17.0	1799	13.7	15.3	16.8	(4)		2271	11.6	13.2	14.8	(4)
Ht	%	1.39	4071	35.9	41.9	50.5	1796	40.7	45.3	50.1	(4)		2274	35.1	39.8	44.4	(4)
MCV	fL	0.21	4053	83.6	91.3	98.2	1792	84.6	91.5	98.6	(4)		2258	83.2	91.0	97.8	(4)
MCH	pg	0.11	4077	27.5	30.6	33.2	1801	28.3	30.9	33.4	(4)		2277	26.9	30.3	32.9	(4)
MCHC	g/dL	0.19	4021	31.7	33.5	35.3	1773	32.0	33.8	35.4	(4)		2248	31.5	33.3	35.0	(4)
PLT	10 <sup>3</sup> /μL	0.18	3977	158	236	348	1762	157	231	346	(4)		2219	160	241	353	(4)
TP	g/dL	0.02	5188	6.6	7.3	8.1	2286	6.6	7.3	8.1	(1)		2901	6.6	7.3	8.1	(1)
Alb	g/dL	0.19	5232	4.1	4.6	5.1	2311	4.2	4.7	5.2	(1)		2921	4.0	4.5	5.1	(1)
Glb	g/dL	0.08	5235	2.2	2.8	3.4	2303	2.1	2.7	3.3	(1)		2933	2.2	2.8	3.5	(1)
A/G		0.41	5404	1.32	1.71	2.23	2373	1.38	1.79	2.31	(1)		3028	1.30	1.65	2.13	(1)
UN	mg/dL	0.35	5179	8	12	20	2275	9	13	21	(1)		2878	8	12	19	(1)
Cr	mg/dL	1.62	5188	0.5	0.7	1.1	2281	0.65	0.84	1.07	(1)		2899	0.46	0.62	0.79	(1)
UA	mg/dL	1.25	3442	2.8	4.6	7.8	1479	3.7	5.8	7.8	(2)		1962	2.6	4.0	5.5	(2)
Na	mmol/L	0.44	5019	138	141	145	2225	138	142	146	(1)		2788	137	141	145	(1)
K	mmol/L	0.24	5178	3.6	4.1	4.8	2284	3.7	4.2	4.8	(1)		2895	3.6	4.1	4.7	(1)
Cl	mmol/L	0.18	5001	101	104	108	2174	100	104	108	(1)		2827	101	105	108	(1)
Ca	mg/dL	0.32	4923	8.8	9.4	10.1	2138	8.9	9.5	10.1	(1)		2784	8.7	9.3	10.0	(1)
IP	mg/dL	0.36	5188	2.7	3.7	4.6	2285	2.6	3.5	4.5	(1)		2901	2.9	3.8	4.7	(1)
Glu	mg/dL	0.35	2972	73	91	109	1206	75	93	113	(1)		1769	71	89	105	(1)
TG	mg/dL	0.61	3142	33	65	172	1312	40	83	234	(2)	all	1855	30	57	117	(1)
												前	1072	30	55	113	
												後	801	37	69	159	
TC	mg/dL	0.00	3397	142	189	248	1451	140	191	250	(2)	all	1946	143	188	246	(1)
												前	1142	137	182	242	
												後	868	161	212	276	
HDL-C	mg/dL	0.63	5152	41	65	100	2262	38	58	90	(1)		2885	48	71	103	(1)
LDL-C	mg/dL	0.24	3068	65	106	163	1344	70	112	172	(2)	all	1723	63	101	151	(1)
												前	1055	62	98	149	
												後	806	73	122	178	
TB	mg/dL	0.16	3329	0.4	0.8	1.5	1413	0.4	0.8	1.6	(1)		1916	0.4	0.7	1.4	(1)
AST	U/L	0.36	5229	13	20	30	2307	14	21	32	(1)	all	2927	13	19	28	(1)
												前	2057	12	18	26	
												後	900	14	20	31	
ALT	U/L	0.69	3432	8	15	36	1477	10	19	42	(2)	all	1950	7	13	23	(1)
												前	1147	7	14	24	
												後	855	9	16	31	
LD	U/L	0.09	5217	124	165	222	2304	127	168	225	(1)	all	2910	123	163	220	(1)
												前	2039	122	158	208	
												後	881	137	178	240	
ALP (JSCC)	U/L	0.46	5095	106	189	322	2270	124	209	346	(1)	all	2829	105	172	304	(1)
												前	1987	100	164	266	
												後	869	114	202	352	
ALP (IFCC)	U/L	0.46	5095	38	66	113	2270	43	73	121	(1)	前	1987	35	57	93	(1)
												後	869	40	71	123	
												all	1956	9	16	34	
γGT	U/L	0.77	3400	9	19	47	1453	13	25	64	(2)	前	1107	9	16	34	(1)
												後	849	10	19	53	
												all	1741	201	286	421	
ChE	U/L	0.65	3099	208	311	469	1355	240	349	486	(1)	前	1217	200	278	400	(1)
												後	525	211	312	463	
												all	2870	47	79	138	
AMY	U/L	0.15	5132	44	77	132	2269	42	75	128	(1)		2900	41	76	153	(1)
CK	U/L	0.77	5197	45	90	216	2292	59	113	248	(1)	all	2900	41	76	153	(1)
												前	2023	40	73	138	
												後	890	44	85	188	
CRP	mg/dL	0.19	3212	0.00	0.03	0.14	1376	0.00	0.04	0.16	(2)		1838	0.00	0.02	0.14	(2)
Fe	μg/dL	0.31	4001	40	97	188	1832	51	103	190	(3)		2173	33	91	179	(3)
IgG	mg/dL	0.27	4881	861	1245	1747	2115	839	1197	1678	(1)		2756	906	1283	1793	(1)
IgA	mg/dL	0.15	4835	93	208	393	2083	98	219	414	(1)		2745	91	199	371	(1)
IgM	mg/dL	0.71	4816	36	106	245	2094	33	81	183	(1)		2725	50	128	269	(1)
C3	mg/dL	0.19	2363	73	99	138	1082	74	103	140	(1)		1280	72	97	135	(1)
C4	mg/dL	0.19	2351	11	19	31	1079	12	20	32	(1)		1272	11	18	30	(1)
HbA1c	%	0.08	2534	4.9	5.4	6.0	1078	5.0	5.5	6.1	(1)		1454	4.9	5.4	6.0	(1)

水色の網掛け 共用基準範囲 (n: 計算に利用されたデータ数 男女別指数 ≥ 0.5 で男女別の基準範囲を設定した)

設定基準 (1) 生化学の除外基準項目の異常値数 1 つ以内

設定基準 (2) BMI ≥ 26、飲酒量 ≥ 25 g を除外、かつ生化学の除外基準項目の異常値数 1 つ以内

設定基準 (3) MCV ≤ 85 未満を除外、かつ生化学の除外基準項目の異常値数 1 つ以内

設定基準 (4) 血球項目内相互除外 + 生化学の除外基準項目の異常値数 1 つ以内

生化学除外基準項目 (計 13 項目) Alb、Glb、UA、TG、TC、HDL-C、LDL-C、AST、ALT、LD、γGT、CK、CRP

き乗値が国によらず、検査項目毎にほぼ一定であることから、P法の信頼性が示された<sup>6)10)</sup>。さらに、上記検査項目に対し、LAVE法の適用の必要性が確認された。一方、調和化プロトコルの採用と、共通パネル血清の比較測定による厳密は基準値の国際比較により、多くの検査で大きな国間差が示され、“世界共通”の基準範囲設定が可能な検査は限られることが示された。しかし最終的な判断は、全19カ国のデータが出揃ってからとなる。なお、設定に必要なデータ数については、米国でサブ解析が行われ、総数250以下では、基準範囲の精度が悪く、特にNP法でその傾向が強いことが示された<sup>11)</sup>。

国際規模調査のもう一つの大きな成果は、検査値への性差、年齢差、喫煙の影響はほぼ国によらず一定であるが、唯一肥満度(BMI)の影響が、国によって大きく異なることである。日本人はBMIが少しでも変化すると、HDL-コレステロール(HDL-C)、ALT、GGT、中性脂肪(TG)は明瞭に変化するが、アラブ人や黒人ではあまり影響を受けないことが示され興味深い<sup>12)</sup>。

### G. 日本の共用基準範囲

アジア太平洋臨床生化学会は2009年IFCCのC-RIDLと共同で、東・東南アジア7カ国64施設の協力を得て、共用基準範囲設定調査を実施した。主要72検査項目を対象に、全ての血清試料を日本で一括測定した<sup>13)</sup>。また、標準化対応検査は全て基準測定操作法の測定値に校正した。その結果、22項目で明瞭な国間差を認めたが、日本国内ではどの検査にも地域差を認めなかった。また日本臨床衛生検査技師会では、臨床検査の標準化が達成されたことを前提に、全国105の基幹臨床検査室で健常者を募り基準範囲の設定を行った<sup>14)</sup>。除外基準として、両調査ともに、14日以内の入院歴、BMI  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ 、飲酒量  $\geq 75 \text{ g}$  エタノール換算/日、喫煙  $> 20$  本/日の緩い条件としたが、慢性疾患に対する定期服薬がないことを絶対条件とした。また福岡5病院会は1995年に共通基準範囲を設定し、2004年に標準化達成のため10年目の検証を行っていた<sup>15)</sup>。そこで2011年、日本臨床化学会(JSCC)に共用基準範囲設定委員会が発足し、2012年に3調査結果を統合、年齢調整後に総計6,450例の基準個体のデータに、LAVE法を適用(他の検査の異常値が1つ以内である個体に限定)し、生化学検査・末梢血検査の計40項目の基準範囲がP法により設定された<sup>16)17)</sup>。その結果を表1に記す。この基準範囲は、ほぼ全国的に標準化が達成された検査項目を対象としており、外部精度管理調査で標準化に確認ができておれば、全国の病院で広く利用できる共用基準範囲である。

一方、JSCCのプロジェクトとは別に、日本人間ドック学会(JSND)では、検査の標準化が達成されたことを前提に、全国188カ所の健診施設から、統一形式で収集した健診検査データ150万件を利用し、いわゆるデー

タマイニング法により基準範囲を設定した<sup>18)</sup>。ここで、健常の基準には、定期的な服薬治療を受けておらず、重篤な既往歴がなく、BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$ 、収縮期血圧130 mmHg未満、拡張期血圧85 mmHg未満、飲酒量酒一合/日未満、喫煙しないという厳しい条件(A基準)を置いた。さらにLAVE法を最も厳しい基準で適用し、主要9検査項目(アルブミン、尿酸、血糖、TG、HDL-C、LDL-C、コレステロール(LDL-C)、AST、ALT、GGT)に、当該項目以外で1つでも異常値があればその人を除外した(A基準該当者の45%を除外)。この厳選された健常者(“fully normal” individuals)のデータから、生化学検査・末梢血検査計20項目の基準範囲がP法により設定された。

2つのプロジェクトのアプローチ(一次調査 vs 健診結果の2次利用)は異なるが、得られた基準範囲には、結果的に大差がないことが判明した。このことから、対象者の選別を少し緩い条件で行っても、LAVE法の適用で関連検査値に異常がないことを保証すれば、妥当な基準範囲が得られると考えられる。

### 臨床判断値 clinical decision limits

臨床判断値は、臨床検査値を用いて、特定の病態に関して、その診断・予防や治療・予後について判定を行う際の基準となる値である。臨床的意義と値の設定法から、診断閾値(カットオフ値)、治療閾値、予防医学的閾値の3つに大別される。

#### A. 診断閾値 diagnostic threshold

##### (カットオフ値 cutoff value)

診断閾値は、特定の疾患や病態があると診断する検査の限界値で、その疾患に特異性が高い検査に対して設定される。カットオフ値とも呼ばれる。通常、症例対照研究により、疾患・非疾患群の検査値の分布を調べ、最適な位置に設定される。

診断閾値が重要となる代表的な検査項目は、前立腺癌に対するPSA、肝癌に対するAFP、バセドウ病に対する抗TSHレセプター抗体などである(図3)。

#### B. 治療閾値 therapeutic threshold

治療閾値は、緊急検査等において、治療介入の必要性を示す限界値である。長期の臨床医学の経験則や症例集積研究で定まる。治療閾値の代表例は、腎不全に対し透析を施行すべきクレアチニン値、補正すべきカリウム・カルシウム値、などである(図4)。

#### C. 予防医学的閾値 prophylactic threshold

特定の疾患の発症リスクが高いと予測され、予防医学の見地から一定の対応が必要とみなす判定値である。コホート研究の結果に基づき、検査値レベルと発症率の関係から、当該疾患の専門家の合意(コンセンサス)により設定される。

予防医学的閾値の代表例は、代謝症候群を対象とし

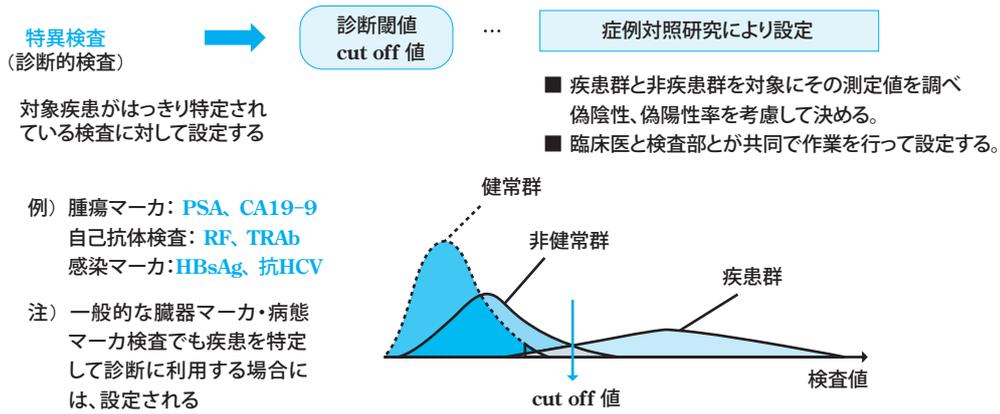


図3 診断閾値の概念と設定法

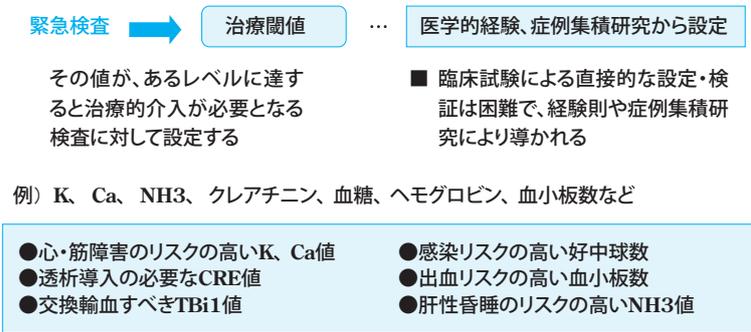


図4 治療閾値の概念と設定例

た特定健診の血糖、LDL コレステロール、中性脂肪の検査値に対する判定値である。健診基準値とも呼ばれ、後述のごとく基準範囲と混同されることが多い(図5)。

### 基準範囲と臨床判断値の比較 (表2)

#### A. 設定のための研究デザイン

基準範囲は、健常者に生理的に認められ、その値が様々な病態で変化する体液成分の検査に対して設定される。化学スクリーニング検査、末梢血検査など、大多数の検査がその対象となる。その設定では、健常者から明らかな病気を持つ者(慢性・急性疾患で治療中)や生活習慣や身体計測値に極端な偏りを有するものを除外する形で基準個体を選別する。そして、その測定値の分布から基準範囲を導く。この研究デザインは、実地調査 field survey (対象集団から偏り無く標本抽出してその特性を分析する横断的研究)に該当する。基準範囲の設定は、臨床検査部門の重要な役割である。

3つの臨床判断値の設定に関わる研究デザインを整理すると次のようになる。

診断閾値(カットオフ値)は、特異検査に対し、症例対照研究により設定する。すなわち疾患の有無を絶対的

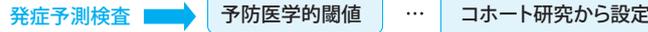
な基準(gold standard)で区別して集めた疾患群と非疾患群について、検査値の分布を比較し、カットオフ値を段階的に変化させて、偽陽性率・偽陰性率を調べ、両者が最適となる位置に設定する<sup>19)</sup>。通常、臨床医と検査部の協同作業で設定する。

治療閾値は、倫理的観点から臨床研究では決められず、長期の臨床医学の経験則で定まり、医学の常識となっていることが多い。従って、研究デザインは症例集積研究ということになる。

予防医学閾値は、生活習慣病などの頻度の多い疾患のリスク因子と見なされる検査に対して設定され、これには特定の疾患を将来起こしうる集団を経時的に観察し、検査値のレベルと発症率の関連を調査する必要がある。従って、研究デザインはコホート研究の形をとる。その研究は当該領域の臨床医や疫学研究者により実施され、検査側の直接的な関与はない。

#### B. 設定値の対象疾患

基準範囲は、診断の目安として利用され、特定の疾患の識別を前提としたものではない。このため、設定値は一般性を持つ。一方、臨床判断値の中の診断閾値と予防医学閾値は、設定対象とした疾患に対して有効であるが、



生活習慣病など、頻度の多い疾患のリスク因子と見なされる検査に対して設定される

例) 特定健診に含まれるALT、GGT、HDL-C、LDL-C、TG、など

- 特定の疾患を将来起こしうる集団を経時的に観察し、検査値のレベルと発症率の関連を調査して設定
- 予防医学のポリシーが合致し、測定値が標準化されていれば、設定値を共有できる。

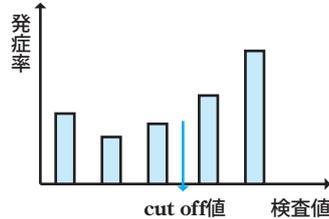


図 5 予防医学閾値の概念と設定法

表 2 基準範囲と臨床判断値の比較

	基準範囲	臨床判断値		
		診断閾値 (カットオフ値)	治療閾値	予防医学閾値 (健診基準値)
概念	検査を判読する際の目安となる、健常者の測定値の分布幅。	特定の疾患群と非疾患群とを判別するための、検査の最適なカットオフ値。“最適”の目安は、検査実施のポリシー(有病率、偽陽性・偽陰性率のコストに依存)により変わる。	医学的な介入を必要とする検査の閾値。	疫学調査研究から将来の発症が予測され、予防医学的な見地から一定の対応が求められる検査の閾値。
設定値の一般性 (対象疾患)	設定値は特定の疾患の識別を前提としたものではなく、一般性を持つ。	設定値は、特定された疾患に対してのみ有効である。	検査値がそのレベルにあること自体が要介入病態であり、原疾患に依存しないという意味で一般性を持つ。	設定値は、特定された疾患に対してのみ有効である。
対象検査	健常者に生理的に認められ、その値が様々な病態で変化する検査(一般検査)に対して設定される。なお、ホルモン検査は、対象疾患が限定される場合もあるが、生理的に認められるので、基準範囲が設定される。	検査が対象とする、病態がはっきり特定されており、それに対する特異的な検査(疾患特異検査)の場合に設定する。例えば、健常者では微量しか検出できない、腫瘍マーカー、自己抗体検査、感染マーカーなど。ただし、一般的な臓器マーカーや病態マーカー検査でも、検査対象の疾患群を特定すれば設定できる。	その値が、あるレベルに達すると治療的介入が必要となる検査。緊急検査の多くでその設定が必要となる。例えば、カルシウム、NH3、血糖、ヘモグロビン、血小板数など	生活習慣病など、頻度の多い疾患のリスク因子と見なされる検査に対して設定される。例えば、ALT、γ-GT、LDL-コレステロール、中性脂肪、尿酸など。
設定対象集団 (研究デザイン)	健常者から一定の除外基準を設けて選別した基準個体(実地調査 field survey)	特定の病態の有無を絶対的な基準(gold standard)で区別して集めた疾患群と非疾患群(症例対照研究)	なし。倫理的な観点から、臨床研究による直接的な設定・検証は困難で事例報告から判断。(症例集積研究)	特定の疾患を将来起こしうる集団を経時的に観察し、検査値のレベルと発症率の関連を調査(コホート研究)
算出法	基準個体の測定値の95%信頼区間(測定値を正規分布に変換後、平均値±1.96標準偏差を求め、その上下限値を逆変換して決定)	検査の感度・特異度、疾患群の有病率、偽陽性・偽陰性のコストを考慮して設定	医学的経験則(多数の臨床事例から要介入と判断される検査の閾値を専門家が経験的に設定)	検査値のレベルで層別化して求めた相対リスクから、専門家のコンセンサスで決定
設定値の共用性	測定値の標準化により設定値を共有できる。標準化されていない場合も、共通試料を比較測定し、回帰直線による変換を行えば、値の伝達は可能である。	設定値は、検査を利用する、施設の患者特性・ポリシーによって変化するため、そのまま共用できるとは限らない	測定値の標準化により設定値を共用できる	予防医学のポリシーが合致し、測定値が標準化されておれば、設定値を共有できる。

他の疾患では別の閾値が必要となり一般性を持たない。しかし、治療閾値は、検査値がそのレベルにあること自体が要介入の病態であり、設定値は原疾患に依存せず一般性を持つ。

### C. 設定値の共用性

基準範囲は、測定値が標準化され、基準値に地域差がなければ共用可能である。

臨床判断値のうち、診断閾値は、検査を利用する状況(対象疾患の有病率、偽陰性・偽陽性のコスト)によって変化する<sup>19)</sup>。専門外来では有病率が高いので、偽陰性が減るように閾値を低めに設定、逆に有病率の低い健診では、偽陽性が多くなり過ぎないように、高めに設定する。よって、診断閾値は共用できるとは限らない。また、特異検査の多くは検査が標準化されておらず、測定法が変われば設定値を共用できない。

治療閾値と予防医学閾値は、測定値が標準化されておれば共用できる。實際上、対象検査の多くは測定値が標準化されている。

### 基準範囲と臨床判断値の相違点と利用上の注意

基準範囲と混同されやすいのは臨床判断値のうち予防医学閾値である。

實際上、臨床の現場では、検査部で設定した基準範囲の下限値または上限値が臨床判断値と合致していないと、疑問を投げられるケースが多い。しかし、診断の目安としての基準範囲と、将来、特定の病気が起こるかどうかの目安とする予測医学閾値とは設定手順や用途が大きく異なることは上述の通りである。以下、混同を避けるべく、両者の相違点を整理すると次のようになる。

#### A. 臨床判断値では、検査の変動要因は考慮されていない

臨床判断値(予防医学閾値)は、その適用対象となる疾患の専門医が、臨床経験と疫学研究の結果に基づき、互いのコンセンサスの結果として決めている。よって、その値は信頼性が高く、状況によらず一律に適用すべきと考えがちである。ただ、検査値には明瞭な年齢差や性差が存在する。したがって、臨床判断値の意味が年齢・性でどのように異なるかが重要となるが、臨床指針では考慮されていない。この点は、[図6](#)の性別年齢変化図<sup>17)</sup>に臨床判断値(水平破線)を記したので、確認されたい。また、食事・体位・ストレスなど採血前変動要因の制御法が明確に示されていない点にも注意が必要である。

#### B. 基準範囲を利用する場合、その設定条件を理解する

一方、基準範囲の設定では、対象となる基準個体の選定条件と採血条件が明示されるようになったので、それを理解すれば基準範囲をよりの確に利用できる。

最近ではLAVE法を適用し、関連検査の異常値をめやすに基準個体の絞り込みがよりの確に行われている。このため、基準範囲の“健常”の目安としての信頼性が高まっ

たといえる。もちろん、潜在病態を完全には除外できているわけではないが、基準範囲は、ほぼ妥当な健常者が示す値(基準値)の標準的な範囲を示していると解釈できる。また少なくとも、年齢・性別の基準値のプロフィールが明確に示されるようになった([図6](#))。基準範囲の利用では、そのプロフィールに照らした判読が重要となる。なお、[図6](#)では、関連検査に異常値を含まない個体の検査値だけを専用のプログラムを用いて選択的に打点されている。よって、各検査のプロフィールは、より妥当な基準値の分布を表していると解釈できる。

#### C. 臨床判断値を超えるが基準範囲内の値の解釈

常に問題になるのは、臨床判断値を超えるが、基準範囲内のグレーゾーンの値の解釈である。基準範囲の設定では、健常者の絞り込みが不十分な可能性があり、実際には、関連の健康特性や検査所見が重要であり、介入にはそれらを考慮した総合的な解釈が求められる。この観点から、前述したごとく、日本人間ドック学会では特定健診のデータ150万件を利用し、最初から健常者を厳しい条件(薬剤服用(-)、BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>、喫煙(-)、飲酒 < 1合/日、血圧 < 130/85 mmHg)で選別した。さらに、LAVE法で、他の検査の何れにも基準範囲外の値がない条件を適用して基準範囲を設定した<sup>18)</sup>。[図7](#)には、この健常者絞り込み過程をLDL-C、TG、UA、ALTを例に示す。いずれの検査値も、厳しい絞込にも拘わらず臨床判断値を超える確率は高く、グレーゾーンの幅も広い。しかしその領域の値は、この調査研究では「健常」としか言えず、いわゆる「未病」として、自然経過を見ることになる。なお、同学会の基準範囲と緩徐な健常者選別基準を用いた共用基準範囲には大差はなく、結局グレーゾーンの解釈は、関連の健康特性や検査所見を参考に判断することになる。

#### D. 臨床判断値があれば基準範囲は不要か？

代謝関連検査などで、臨床判断値が臨床のガイドラインに記されておれば、基準範囲の設定は不要と考えがちである。例えば、LDLコレステロール(LDL-C)の臨床判断値は、日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドライン<sup>19)</sup>では、140 mg/dLとなっており、それを基準範囲上限値として表記するケースが多い。しかし、LDL-Cは動脈硬化とは無関係に、胆道閉塞、ネフローゼ、甲状腺機能低下症などでも上昇し、この場合140 mg/dLを目安にそれらの病態を診断するよりも、予防医学の観点を入れず、基準範囲上限値を用いるほうが妥当と思われる。また、臨床判断値とは反対側の基準範囲下限値も臨床的には重要で、LDL-Cの場合、栄養不良や甲状腺機能亢進症において低下する状態を診断するのに必要となる。従って、たとえ臨床判断値が設定されていても、基準範囲は、様々な病態において検査値を解釈する目安となるので、その設定は不可欠である。

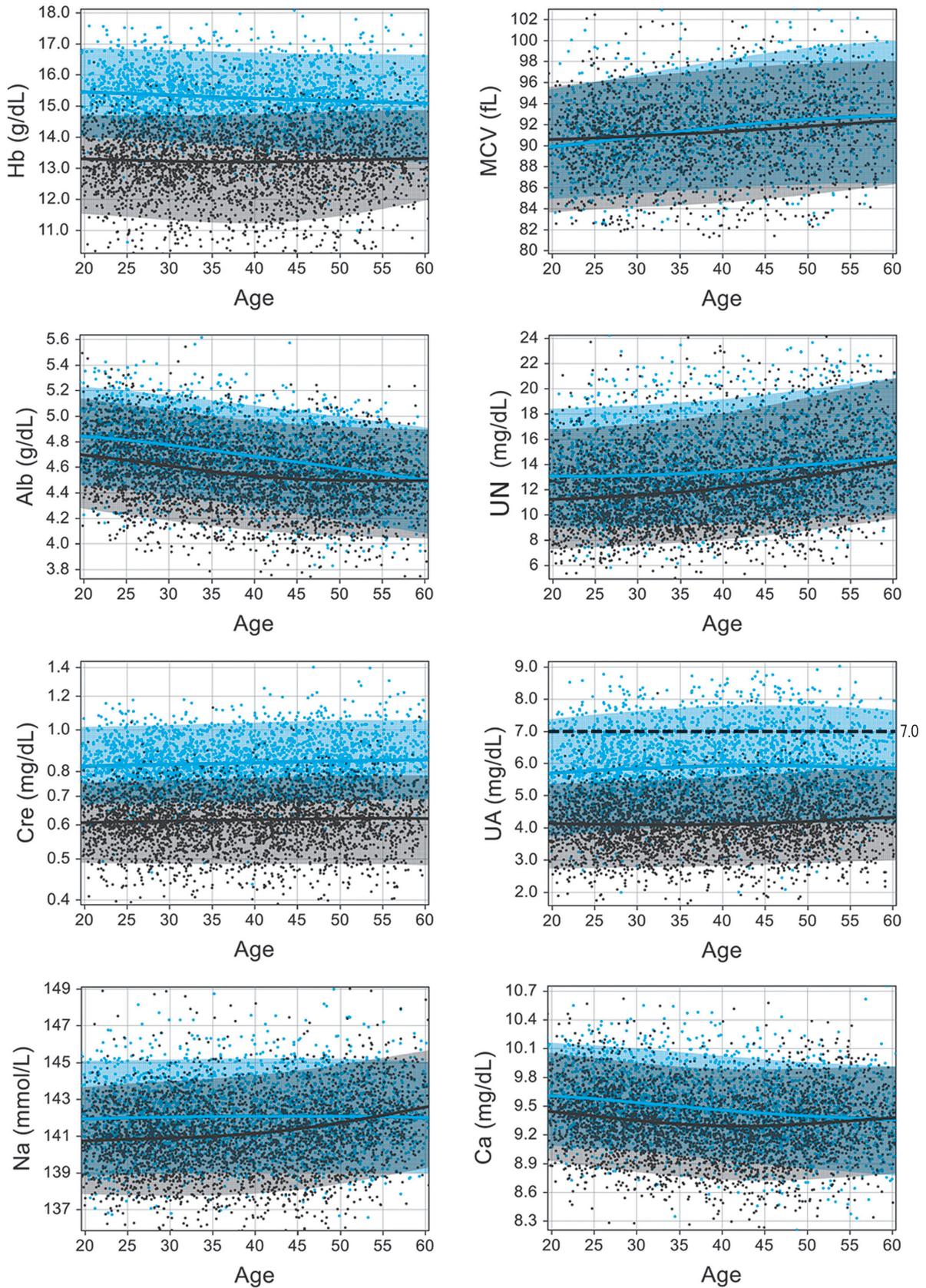
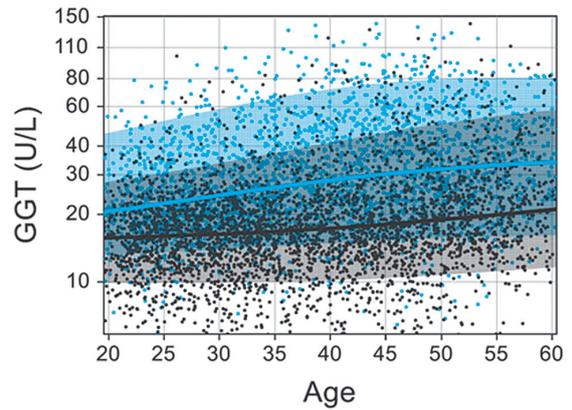
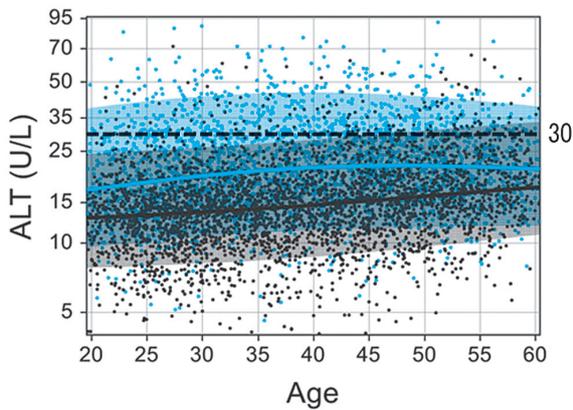
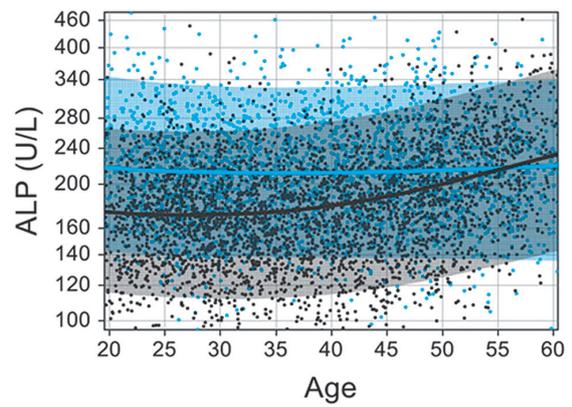
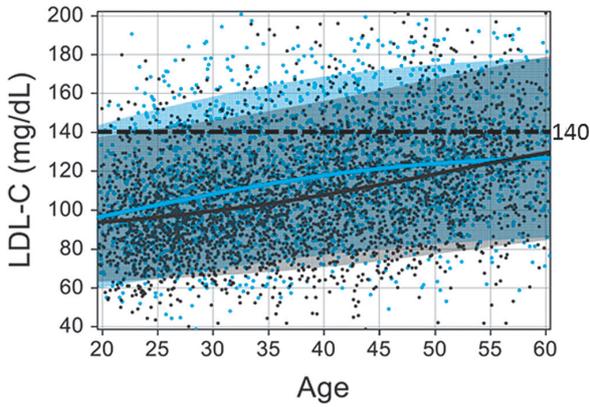
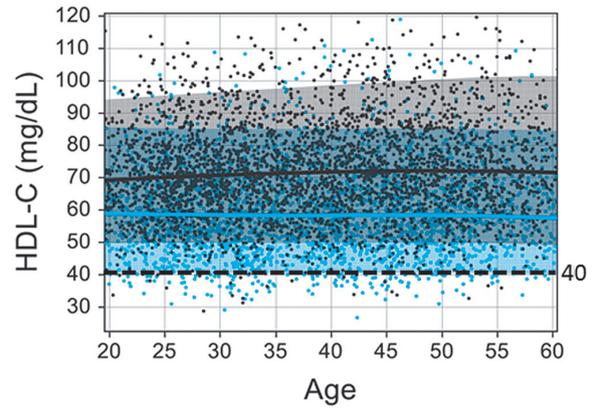
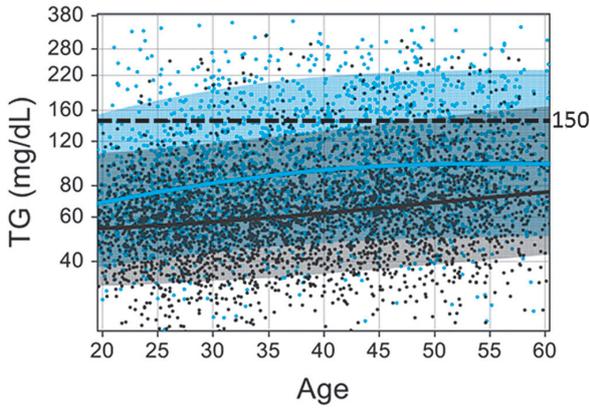
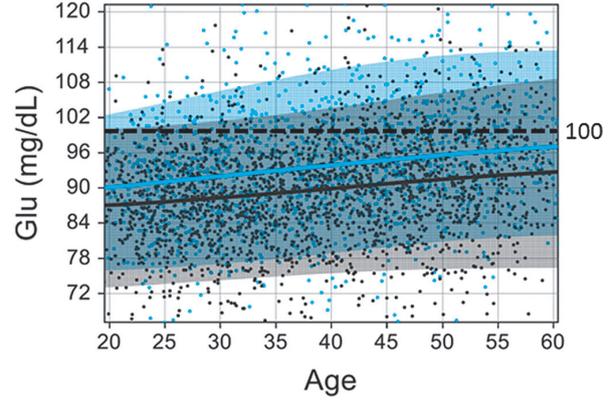
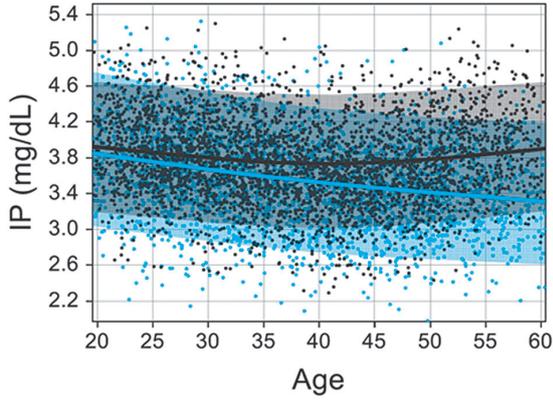


図6 基準値の性別・年齢変化

JSCCの共用基準範囲プロジェクトで得られたデータを男女別に、年齢と検査値の関係を、主要な16検査項目についてプロットした(男性:青、女性:黒)。この際、主要な検査値に異常のある個体を、専用のプログラムを使って除外したため、実打点数は元の6,350点から約15%減少している。各図中に、移動平均平滑加法で求めた各年齢の男女の中央値をそれぞれ青・黒の実線で、中央90%の領域を青・灰色の背景色で記した。また、Glu、TG、LDL-C、HDL-Cについては、臨床判断値を黒の水平線(破線)で記した。



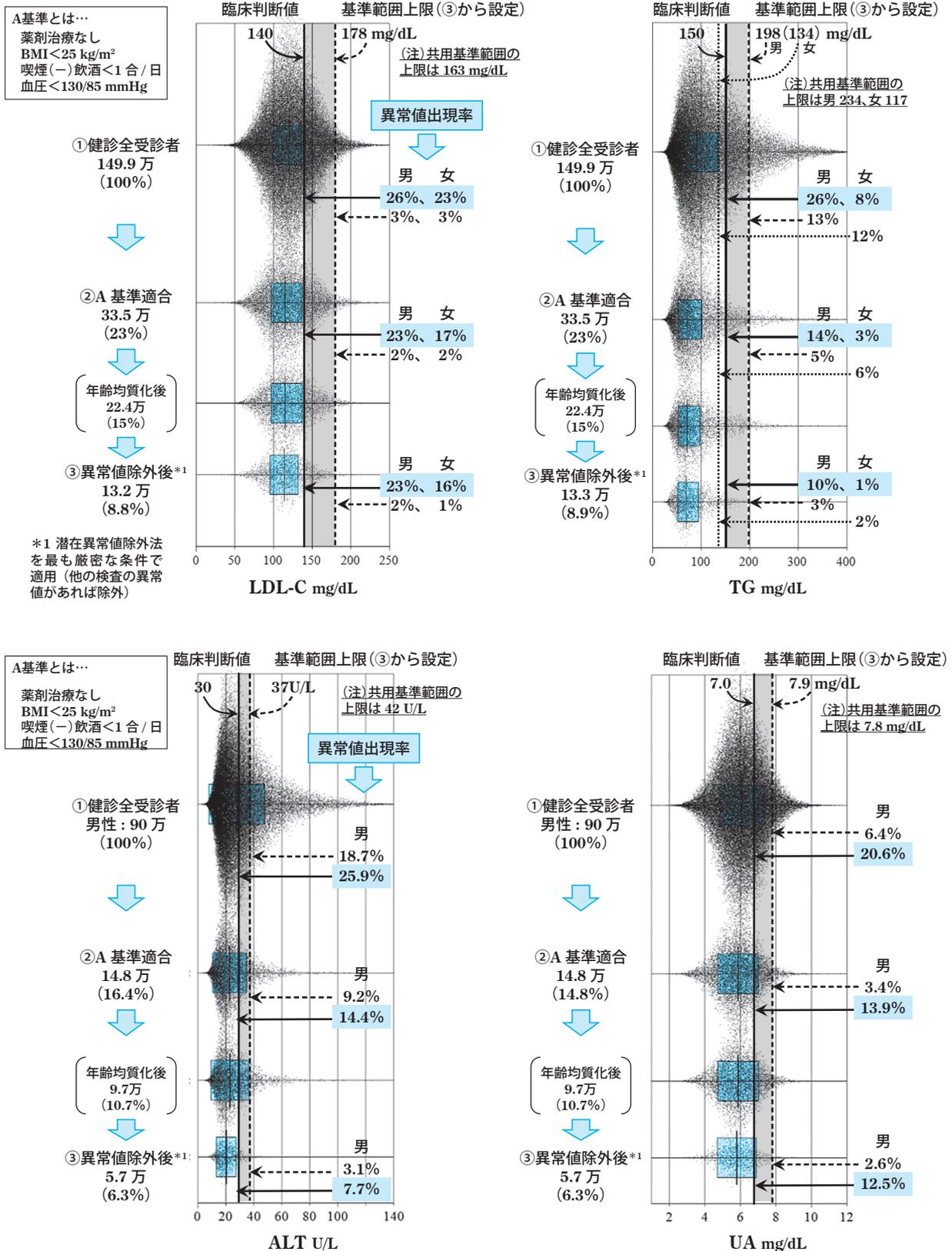


図7 臨床判断値と基準範囲の不一致域(グレーゾーン)の解釈

日本人間ドック学会は、共用基準範囲設定時の健常者の選別基準が緩いため、2015年独自に特定健診150万件の検査情報を利用して基準範囲の設定を行った<sup>18)</sup>。ここでは、4つの検査についてその設定過程を示す。対象とした健常者は、図中に示すA基準により厳しい条件で選別され、かつ潜在異常値除外法を使い、他の検査に異常値のない受診者に絞り込んで基準範囲が設定された。各検査の臨床判断値と基準範囲上限値にかなりの開きがある。ここで問題となるのが、両者の不一致部分(グレーゾーン)の解釈である。通常は医療介入の必要性を、生活習慣や他の検査値、身体計測値を参考に判断する必要がある。しかし、この調査研究では厳密な選別条件を採用しており、グレーゾーン内の受診者は“多変量的”に健常とみなせるので、いわゆる「未病」と解釈され、慎重な対応が求められる。

もう一つ重要な観点は、臨床判断値が性差を考慮していないことに起因する問題である。TGの臨床判断値は150 mg/dLで、それは女性の共用基準範囲上限値117 mg/dLより高い、またUAの臨床判断値の7 mg/dLも、女性の基準範囲上限値5.5 mg/dLより遙かに高い。このため、性差を無視して臨床判断値を一律“基準範囲”としてしまうと、女性では、基準範囲からのずれを見逃すことになるので注意が必要である。

實際上、**図8**に例示するが、実臨床では、尿酸の検査値は痛風やメタボのような栄養過多病態よりも、腎機能障害、循環不全、白血病急性期などで明瞭に上昇する。よって、臨床判断値を病態によらず適用すると異常値の出現率が過剰となり混乱を招くことになる。なお、日本肝臓学会は、ALTで肝疾患を早期診断するための臨床判断値として、 $> 30$  U/Lを2023年に提唱した<sup>24)</sup>。しかし、実際には栄養過多以外でも、ALTの変動を特徴とする疾患が多く存在するため、対象病態によらず臨床判断値を基準にすると異常値の出現率が高くなるので注意を要する。

## おわりに

基準範囲と臨床判断値(予防医学閾値)の混同は、日本に限らず世界中で起こっている。その理由は、臨床判断値は“正常値”であり、健康であるために満たすべき値という固定観念が、特に臨床家の間で根強いためである。實際上、臨床判断値が設定されている検査については、基準範囲ではなくその“正常値”を示すべきと考える向きが多い。残念ながら、CLSIの基準範囲設定ガイドライン<sup>1)</sup>では、そうするように推奨している。このような理由から、臨床判断値で基準範囲を置き換えていない日本の共用基準範囲の採用を躊躇する医療機関や検査センターが多い。しかし、臨床判断値にこだわる場合、その検査の基準範囲だけを置き換えればいいのだが、むしろ共用基準範囲を採用しない弊害は、現行の基準範囲が自施設で厳密に設定しておらず、幾つかの検査で偏位しているために診療に支障をきたしている点である<sup>20)</sup>。従って、標準化が達成されているにも拘わらず、共用基準範囲の採用を躊躇している施設は、是非、現行の基準範囲が共用基準範囲のそれとずれていないことを確認し、仮にずれを認める場合、その項目だけでも共用基準範囲を

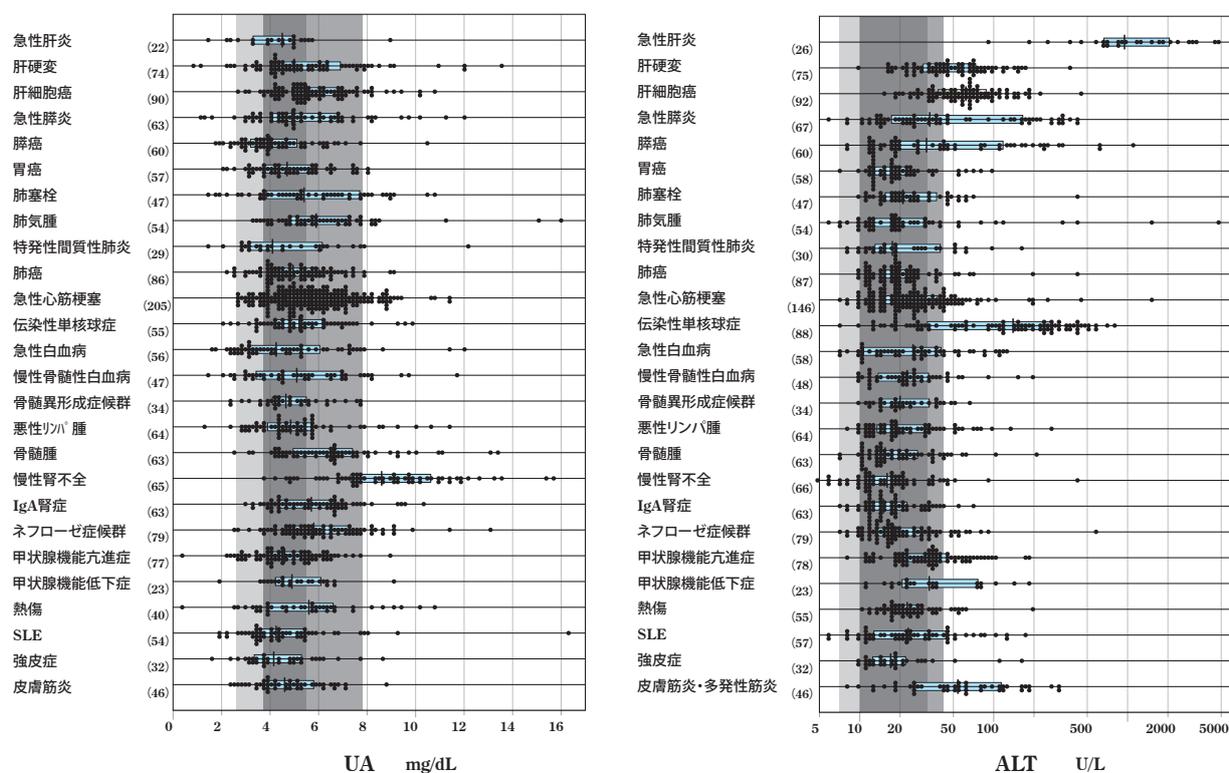


図8 主要病態の検査値プロフィールの解釈で基準範囲を利用

筆者は42疾患の典型例計2,350例を対象に初入院未治療時点の主要な検査データを収集した<sup>22)23)</sup>。ここでは、尿酸(UA)とALTを例に、病態診断において基準範囲が果たす役割を臨床判断値と対比して示す。背景の灰色帯は男性、淡灰色帯は女性の基準範囲を示す。基準範囲上限値は、各疾患におけるUAやALTの特徴的な病態変動の把握に役立つことが多い。また尿酸は下限値も栄養状態の把握に重要となる。一方、臨床判断値は、栄養過多のない病態では診断の参考にはならず、基準範囲上限として臨床判断値を採用すると、異常値が増え混乱を招くことになる。

採用するのが妥当と思われる。

### 参考文献

- 1) CLSI C28-A3: Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline - third edition -. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
  - 2) Ichihara K, Kawai T. Determination of reference intervals for 13 plasma proteins based on IFCC international reference preparation (CRM470) and NCCLS proposed guideline (C28-P;1992): trial to select reference individuals by results of screening tests and application of maximal likelihood method. J Clin Lab Anal 1996; 10(2): 110-7.
  - 3) 市原清志. 潜在基準値法による日常検査情報の活用. 臨床検査 2005; 49(12): 1471-85.
  - 4) Ichihara K, Boyd JC. An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals. Clin Chem Lab Med 2010; 48(11): 1537-51. \*\*
  - 5) Ichihara K. Statistical considerations for harmonization of the global multicenter study on reference values. Clin Chim Acta 2014; 432: 108-18.
  - 6) Ichihara K, Yamashita T, Kataoka H, et al. Critical appraisal of two Box-Cox formulae for their utility in determining reference intervals by realistic simulation and extensive real-world data analyses. Comput Methods Programs Biomed 2023; 242: 107820.
  - 7) 市原清志, 河口勝憲. エビデンスに基づく検査診断実践マニュアル. 大阪: 日本教育研究センター; 2011.
  - 8) Shimizu Y, Ichihara K, Kouguchi K. Time required for resetting postural effects on serum constituents in healthy individuals. Clin Chim Acta 2017; 472: 131-5.
  - 9) Ozarda Y, Ichihara K, Barth JH, et al. Protocol and standard operating procedures for common use in the worldwide multicenter study on reference values. Clin Chem Lab Med 2013; 51: 1027-40. \*\*
  - 10) Ichihara K, Ozarda Y, Barth JH, et al. A global multicenter study on reference values: 1. Assessment of methods for derivation and comparison of reference intervals. Clin Chim Acta 2017; 467: 70-82. \*\*
  - 11) Klee GG, Ichihara K, Ozarda Y, et al. Reference Intervals: Comparison of Calculation Methods and Evaluation of Procedures for Merging Reference Measurements From Two US Medical Centers. Am J Clin Path 2018; 150: 545-54.
  - 12) Ichihara K, Ozarda Y, Barth JH, et al. A global multicenter study on reference values: 2. Exploration of sources of variation across the countries. Clin Chim Acta 2017; 467: 83-97. \*\*
  - 13) 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(7): 1429-42. \*\*
  - 14) Yamamoto Y, Hosogaya S, Osawa S, 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(8): 1663-72.
  - 15) Kinoshita S, Toyofuku M, Iida H, et al. Standardization of laboratory data and establishment of reference intervals in the Fukuoka prefecture: a Japanese perspective. Clin Chem Lab Med 2001; 39(3): 256-62.
  - 16) 日本臨床検査標準化協議会基準範囲共用化委員会. 日本における主要な臨床検査項目の共用基準範囲案一解説と利用の手引き—  
<[http://www.miyazaki-mt.or.jp/JCCLS/public\\_comment\\_201405.pdf](http://www.miyazaki-mt.or.jp/JCCLS/public_comment_201405.pdf)> (Access: 2018/03/08)
  - 17) Ichihara K, Yamamoto Y, Hotta T, et al. Collaborative derivation of reference intervals for major clinical laboratory tests in Japan. Ann Clin Biochem 2016; 53(Pt 3): 347-56.
  - 18) Yamakado M, Ichihara K, Matsumoto Y, et al. Derivation of gender and age-specific reference intervals from fully normal Japanese individuals and the implications for health screening. Clin Chim Acta 2015; 447: 105-14, 2015.
  - 19) 市原清志. エンザイム免疫アッセイにおける基準範囲ならびにカットオフ値の設定とその問題点. 日本臨床 1995; 53(9): 2220-30.
  - 20) 山下静也. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版の改訂ポイント.  
<[https://e-mr.sanofi.co.jp/-/media/EMS/Conditions/eMR/products/praluent/downloads/ALI\\_17\\_06\\_1451.pdf](https://e-mr.sanofi.co.jp/-/media/EMS/Conditions/eMR/products/praluent/downloads/ALI_17_06_1451.pdf)> (Access: 2018/03/08)
  - 21) 市原清志. 臨床判断値の概念・用途、基準範囲との相違点. 臨床病理 2018; 66(8): 884-90.
  - 22) Ichihara K, Sato K. Evidence-based laboratory interpretation system built on a large collection of case records with well-defined diagnosis. Clin Chem Lab Med 2001; 39(11): 1033-44.
  - 23) 市原清志, 河口勝憲. 検査診断実践マニュアル. 大阪: 日本教育研究センター; 2011.
  - 24) 日本肝臓学会「奈良宣言 2023」  
<[https://www.jsh.or.jp/medical/nara\\_sengen/iryuu.html](https://www.jsh.or.jp/medical/nara_sengen/iryuu.html)> (access: 2024/08/05)
- \*\* IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL) document.