

〈特集：臨床検査値、基準値の標準化〉

## 共有基準範囲の設定

山本 慶和<sup>1)</sup>、細萱 茂実<sup>2)</sup>、大澤 進<sup>3)</sup>、市原 清志<sup>4)</sup>、日臨技・検査値標準化部会

### JAMT project for the derivation of reference intervals in Japan

Yoshikazu Yamamoto<sup>1)</sup>, Shigemi Hosogaya<sup>2)</sup>, Susumu Osawa<sup>3)</sup>, Kiyoshi Ichihara<sup>4)</sup> and  
Session for Clinical laboratory Standards of JAMT

**Summary** To obtain reliable laboratory test results anytime or anywhere, the JAMT (Japanese Association of Medical Technologists) and the JCCLS (Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards) have been proceeding with a revised standardization of clinical laboratory tests. Therefore it has been considerably achieved in Japan. However, the reference intervals of laboratories often differ. This study aimed to establish reliable reference intervals in Japan. A total of 105 laboratories, in which the traceability was assured by carefully measuring certified reference materials took part in this project. A total of 3371 reference individuals (male 1348, female 2023) was used for a derivation of the reference intervals based on the parametrical method. The ANOVA clarified that there were obvious inter-gender differences in 12 items and between-age differences in 16. The most important finding of this study showed that no existence of regional distribution examined any where in Japan.

**Key words:** Common reference interval, National multicenter study, Standardization; Nest ANOVA

#### I. 緒言

日本臨床衛生検査技師会（日臨技）と日本臨床検査標準協議会（JCCLS）は共同して、臨床検査が、いつ、どこで実施されようとも、信頼性の高い検査結果が得られるよう、臨床検査の

標準化を進めてきた。平成19年度からは、日臨技の主導により臨床検査データ標準化を実現するための基幹施設ネットワークを改めて構築し、血中32成分を対象として、全国的な標準化を実現するための新たな事業を開始した<sup>1), 2), 3)</sup>。具体的には、全国47都道府県技師会より本事業に対

<sup>1)</sup>天理よろづ相談所病院 臨床病理部  
〒632-8552 天理市三島町200

<sup>2)</sup>香川県立保健医療大学大学院保健医療学研究科臨床検査学分野

<sup>3)</sup>九州大学大学院医学研究院保健学部門検査技術科学専攻分野

<sup>4)</sup>山口大学医学系研究科保健学専攻生態情報検査学

<sup>1)</sup>Department of Clinical Pathology, Tenri hospital, Tenri, Japan, <sup>2)</sup>Graduate School of Health Sciences, Kagawa Prefectural University of Health Sciences, Takamatsu, Japan, <sup>3)</sup>Institute of Health Science, Kyusyu University, Hukuoka, Japan, <sup>4)</sup>Faculty of Health Sciences, Ymaguchi University, Ube, Japan

する理解と協力を得、地域における標準化活動の中核となる171基幹施設が参加し、日臨技の検査値標準化部会と連携し、臨床検査データの信頼性確保のための標準化に取り組んできた。

日臨技・検査値標準化部会では“本邦において広く共有できる基準範囲の設定”を6つの事業（①全国・地域別精度管理調査WG、②外部精度管理データ処理システムWG、③標準化継続WG、④共有基準範囲WG、⑤精度保証施設認証制度WG、⑥臨床検査精度マネジメント教本WG）の1つと位置づけて準備を進めてきた<sup>1)</sup>。この事業の特徴はトレーサビリティが確保された全国の多数の基幹施設による測定および臨床検査関連に従事する全国の健常者ボランティア20歳から60歳の大規模な基準個体によって基準範囲を設定するところにある。

## II. 目的

日臨技の外部精度管理調査に見られるように検査データの施設間差は小さくなってきたにも拘らず、基準範囲は相変わらず施設によってばらばらな状態である。また、これまでに報告された基準範囲は一施設<sup>4,5,6,7)</sup>によるか、あるいは複数施設のデータのある管理試料にてデータ補正<sup>8)</sup>して設定されたものであった。この事業の特徴は、精度管理調査および検査値標準化事業によって信頼性が確保された全国の多数の基幹施設によって基準範囲を設定する点である。この

事業の目的は全国の臨床検査に関係する健常者ボランティアを基準個体として、本邦において広く共有できる基準範囲を設定し臨床現場で活用する<sup>1)</sup>ことにある。

## III. 対象および方法

### 1. 基準範囲設定の企画

本事業は平成20年8月に検査値標準化部会の下部組織として基準範囲設定WGが設置された。平成21年3月に日臨技・精度保障事業部・検査値標準化部会・基準範囲設定WGの企画案として承認された。基準範囲設定WGは平成21年5月に全国の基幹施設に基準範囲設定に関する説明会を行った。基準範囲設定WGは平成21年8月に都道府県技師会および基幹施設に基準範囲設定の協力要請書および実施手順書を配布した。

平成22年2月までに北海道から鹿児島県までの全国105の基幹施設より協力が得られた。

### 2. 対象項目

基準範囲設定の対象項目は認証標準物質が整備されている28項目、および、測定頻度が多い日常検査7項目（計算3項目）とした。

CBC: WBC、RBC、Hb、Ht、PLT、(MCV、MCH、MCHC)、Enzymes: AST、ALT、ALP、LD、GGT、CK、AMY、ChE、Lipids: TG、TCho、HDL-C、LDL-C、Electrolytes: Na、K、Cl、Ca、IP、FE、carbohydrates: Glu、HbA1c、Miscellaneous: TP、Alb、CRE、UN、UA、T-Bil、D-Bil、Proteins: CRP、IgG、IgA、IgMとした。

### 3. 対象

健常ボランティアは全国の臨床検査技師を中心に医療関係の業務に携わる人とし、本活動に対して同意が得られた健常ボランティア年齢18歳から65歳を対象とした。測定されたデータ（基準個体）の個人が特定されないよう属性とデータは切り離し処理した。

基準範囲設定における除外対象者の基準は、1) 慢性疾患（糖尿病、高血圧、高脂血症、痛風、うつ状態など）で定期的に薬物治療を受けている。2) 入院を要する急性疾患や手術から回復後2週間以内。3) 妊娠中または分娩後1年以内とした。調査票には年齢、身長、体重、飲

#### 対象項目

WBC: white blood cell count	MCV: mean corpuscular volume
RBC: red blood cell count	MCH: mean corpuscular hemoglobin
Hb: hemoglobin	MCHC: mean hemoglobin concentration
Ht: hematocrit	
Plt: platelet count	
AST: aspartate aminotransferase	GGT: gamma-glutamyltranspeptidase
ALT: alanine aminotransferase	CK: creatine kinase
ALP: alkaline phosphatase	AMY: amylase
LD: lactate dehydrogenase	ChE: Cholinesterase
TG: triglyceride	HDC-C: HDL-Cholesterol
TCho: total Cholesterol	LDL-C: LDL-Cholesterol
Na: sodium	IP: inorganic phosphate
K: potassium	Mg: magnesium
Cl: chloride	Fe: iron
Ca: calcium	
Glu: glucose	CRE: creatinine
TP: total protein	UN: blood urea nitrogen
Alb: albumin	UA: uric acid
CRP: C-reactive protein	IgA: immunoglobulin A
IgG: immunoglobulin G	IgM: immunoglobulin M
HbA1c: hemoglobin A1c	
T-Bil: total bilirubin	D-Bil: direct bilirubin

酒、喫煙、運動習慣および絶食時間、採血時間の各項目を調査した<sup>8)</sup>。

#### 4. 試料の採取および測定

ボランティアには、採血数日前より強い運動を避け、採血前夜10時以降の飲食、飲酒（水分補給は可）を禁じ、採血前10時間以上絶食を依頼した。採血前5～10分間座位安静後に全血でトータル9 ml（CBC用2 ml、血糖・HbA1c測定用2 ml、化学・免疫5 ml）を採取した。

末梢血検査およびは血糖・HbA1cは速やかに測定した。血清は採血後30分間放置後遠心分離（3000g 10分間）後、速やかに測定した。測定は各基幹施設において実施し、測定された個々の値を基準値とした。

#### 5. 測定基幹施設の精確さの確認

基幹施設の正確さおよび施設内再現精度の確認は平成21年6～12月の期間に実施した。正確さには日臨技臨床検査データ標準化事業の常用参照標準物質 [ReCCS社製 (Reference Material Institute for Clinical Chemistry Standardization)] を5重測定した。JCCRM521：UN、UA、CRE、GLU、JCCRM223-25：TCho、TG、HDL-C、LDL-C、JCCRM321-5、324：Ca、Na、K、Cl、IP、JCCLS CRM001b、2b：AST、ALT、CK、ALP、LD、GGT、AMY、ChE、IRMM ERM DA470k：ALB、CRP、IgG、IgA、IgMおよびJCCRM423-3：HbA1cを用いた。施設内再現精度の確認には化学項目は毎週1日2重測定を17週間、血算およびHbA1cは10月5日から11月6日の間に1日2回測定を20日間の測定を行った。試料は日臨技サーベイ試料同規格の管理血2種類および管理血球2種類を用いた。正確さおよび施設内再現精度の許容限界は日本臨床化学会が提示するBA%、CVA%および日本臨床衛生検査技師会が提示する技術水準に基づいた<sup>9,10)</sup> (表1)。

#### 6. 統計処理

##### 1) 施設間変動、性別間変動、年齢間変動<sup>11,12)</sup>

基準値の変動は3段枝分かれ分散分析を用いて性別間変動、年齢間変動、施設間変動（あるいは地域間変動）および残差変動（個体間変動に相当）として評価した。各変動SD/残差変動SD比（SDR）が0.3を超える場合は有意な差が認

められるかどうか分布図およびSDの大きさにて評価した。地域間の区分は基幹施設を北海道、東北、関東甲信越、東海、近畿、中国、四国および九州の8地域にサブグループとし、年齢は20～29、30～39、40～49、50～59歳の4サブグループとした。

#### 7. 基準範囲の算出

##### 1) 2次除外

基準個体から異常値を除外するために、4SD以上のデータおよび検査診断上の異常レベル、貧血、炎症に係る項目を以下のごとく除外した：TP $\leq$ 6.3、 $\geq$ 8.4 g/dl、Alb $\leq$ 3.7、 $\geq$ 5.3g/dl、T-Bil $\geq$ 2.0 mg/dl、WBC $\leq$ 1.5 $\times$ 10<sup>3</sup>/ $\mu$ l、IgG $\geq$ 2000 mg/dlおよびIgA $\geq$ 1000 mg/dl、RBC F $\leq$ 330 $\times$ 10<sup>4</sup>/ $\mu$ l、Hb F $\leq$ 10 g/dl、MCV F $\leq$ 70 fl、UA $\leq$ 1.5、 $\geq$ 9.0 mg/dl、TG $\geq$ 300 mg/dl、TCho $\geq$ 300 mg/dl、Glu $\geq$ 121 mg/dl、GGT $\geq$ 100 U/L、ALT $\geq$ 60 U/L、CK $\geq$ 350 U/L、CRP $\geq$ 0.8 mg/dl、BMI $\leq$ 14、 $\geq$ 30 Kg/m<sup>2</sup>およびアルコール $\geq$ 40 g/日。

次に、欠損データ（未測定、精確さによる除外）5項目以上の検体を除外した。基準範囲算出の基準個体の構成を、男女比は4：6および年齢サブクラス構成を均等割り付けとした。

##### 2) 基準範囲の算出

基準範囲の算出には潜在異常値除外法<sup>13)</sup>を用い、男女混合、男女別および年齢別の条件にて

表1 正確さ、施設内変動除外基準

項目	採用除外基準 %		項目	採用除外基準 %	
	正確さ	施設内再現性		正確さ	施設内再現性
TP	3.5	2.0	AST	3.6	3.6
Alb	5.9	3.0	ALT	4.9	3.6
CRE	7.3	5.3	GGT	3.5	3.8
UN	6.0 #	3.5 #	ALP	5.5	3.9 #
UA	6.5 #	4.3	LD	3.1	3.4 #
TG	5.0	3.0	ChE	6.3	2.6 #
TCho	4.5 #	3.4	CK	4.7	3.3
HDL-C	5.0	4.2 #	Amy	4.4	4.2 #
LDL-C	4.5	4.6 #	CRP	11.1	5.0
Na	1.4	1.1	IgG	5.4	5.0
K	2.3	2.6	IgA	5.2	5.0
Cl	2.4	2.0	IgM	7.2	5.0
Ca	0.4 mg	2.9	WBC	5.0	3.6
IP	5.1	3.8 #	RBC	2.0	2.1
FE	3.9	3.5	Hb	2.0	1.8
Glu	3.2	2.9 #	Ht	3.0	
HbA1c	3.7	3.2	MCV		1.5
T.Bil		5.0	PLT	6.0	4.6

#：日本臨床化学会 BA%、CVA% マーク無：日臨技のState of art 他

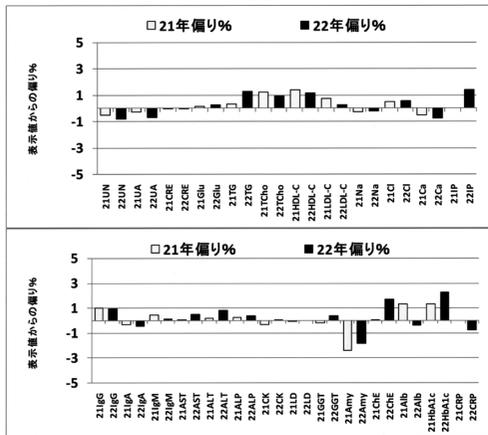


図1 基幹施設における常用参照標準物質の測定値の正確さの評価。  
平成21、22年度の常用参照標準物質の表示値と測定値の偏り%。

算出した。項目ごとの基準値の分布を調整Box-Coxべき乗変換法（市原法<sup>14)</sup>）を用い正規分布型に変換し、パラメトリック法で求めた。除外関連項目はTP、Alb、UA、Glu、TG、TCho、HDL-C、T-Bil、AST、ALT、LD、GGT、CRP、WBC、RBC、Hb、MCVの17項目とした。

#### Ⅳ. 結果および考察

2008年より3年間、基幹施設はトレーサビリティ体系の整備、正確さの確認、長期精密さの維持のために常用参照標準物質、管理試料およびヒトプール血清を用いて標準化活動を行ってきた。これは、地域の施設へ正確さを伝達するために（いわゆるパッチワーク方式）、基幹施設のデータがトレーサブルな状態であることを確認するものであった。この3年間の事業によって基幹施設の正確さが確保されてきた。そこで、日臨技の標準化プロジェクトの一つに全国で共有できる基準範囲（20～60歳）の設定の企画が2009年よりスタートした。

##### 1. 基準個体

2009年10月より2010年2月の期間に北は北海道、南は鹿児島から105の基幹施設の協力がえられた。健常ボランティア数は5,758人であった。2次除

表2 a 基準範囲算出時の基準個体（2次除外後）

地区	基幹施設	男性	女性	合計
北海道	4	94	160	254
東北	13	104	302	406
関東甲信越	26	360	835	1195
東海	15	308	619	927
近畿	10	188	310	498
四国	7	78	181	259
中国	10	113	262	375
九州	20	261	549	810
合計	105	1506	3218	4724

基準個体：2次除外、欠損データ5項目（未測定、  
精確さ許容限界外）以上を除外後

表2 b 基準範囲算出時の基準個体

年齢	M：F = 4：6 割り付け	
	M	F
20-29	348	522
30-39	328	492
40-49	343	515
50-59	329	494
小計	1348	2023
合計	3371	

外（4,724人）および基準個体構成の調整によって、基準範囲算出の対象は3,371人となった。性別、年齢および地域の構成は表2に示した。

##### 2. 基幹施設の正確さおよび施設内再現精度の評価

これまでの基準範囲設定の報告は多くが1施設によって求められてきたが、本プロジェクトは多数の基幹施設によって基準範囲を求めるものであり、基幹施設の正確さおよび施設間変動の大きさが基準範囲に影響を及ぼすか否かが重要課題の一つであった。

基幹施設の正確さは2009年、105基幹施設（2010年：47施設）の常用参照標準物質の測定結果を表示値との偏り%で評価した。偏り（b）はAMYの-2.4%以外は±1.5%未満であった。105基幹施設における常用参照標準物質の平均値とその表示値との偏りは小さく（偏りの総平均-0.1%）、基幹施設の正確さが確保されていることを物語る結果であった。また、参加施設数は異なるものの2年間における偏りは変動を認めなかった（図1）。

許容限界を超えたものは正確さでは18項目（32施設、平均48件）、施設内再現精度は15項目

表3 性別、年齢、地域間および施設間変動の検定一覧

項目	性別SDR	年齢SDR	地域間SDR	施設間SDR	項目	性別SDR	年齢SDR	地域間SDR	施設間SDR
TP	0.00	0.19	0.13	0.29	AST	0.44	0.27	0.00	0.14
Alb	0.45	0.36	0.16	0.27	ALT	0.78	0.30	0.00	0.13
CRE	1.75	0.28	0.12	0.00	LD	0.14	0.37	0.07	0.24
UN	0.37	0.36	0.00	0.14	ALP	0.49	0.30	0.00	0.07
UA	1.36	0.11	0.08	0.15	GGT	0.90	0.41	0.03	0.17
T-Bil	0.20	0.19	0.08	0.28	ChE	0.64	0.31	0.04	0.20
D-Bil*	0.21	0.13	0.08	0.24	CK	0.76	0.18	0.04	0.08
D-Bil**	0.30	0.19	0.00	0.00	Amy	0.12	0.00	0.06	0.12
Glu	0.32	0.41	0.15	0.26	CRP	0.15	0.41	0.08	0.23
Na	0.53	0.33	0.10	0.40	IgG	0.28	0.09	0.00	0.17
K	0.21	0.00	0.07	0.23	IgA	0.15	0.14	0.07	0.13
Cl	0.12	0.18	0.14	0.46	IgM	0.62	0.30	0.02	0.07
Ca	0.30	0.18	0.13	0.44	WBC	0.11	0.13	0.09	0.22
IP	0.30	0.31	0.02	0.27	PLT	0.24	0.11	0.02	0.25
Mg	0.08	0.08	0.27	0.25	RBC	1.26	0.21	0.12	0.27
FE	0.33	0.08	0.03	0.12	Hb	1.50	0.07	0.07	0.21
TG	0.67	0.47	0.10	0.21	Ht	1.50	0.09	0.13	0.32
TCho	0.04	0.55	0.06	0.16	MCV	0.27	0.18	0.06	0.24
HDL-C	0.58	0.11	0.07	0.20	HbA1c	0.09	0.46	0.00	0.25
LDL-C	0.27	0.47	0.00	0.16	BMI	0.60	0.28	0.03	0.14

\*: 化学酸化法、\*\*: 酵素法

表4 Naにおける施設間SDRの大きさと基準範囲上下限の関係

施設間SDR	施設間SD	総誤差変動	下限	上限
0.60	0.90	1.75	136.6	143.4
0.50	0.75	1.68	136.7	143.3
0.40	0.60	1.62	136.8	143.2
0.30	0.45	1.57	136.9	143.1
0.20	0.30	1.53	137.0	143.0
0.10	0.15	1.51	137.0	143.0
0.00	0.00	1.50	137.1	142.9
上下限: mmol/L		平均値: 140.0	残差SD: 1.50	

(19施設、平均40件)があり、該当データを基準個体値から削除した。

### 3. 施設間および地域間変動の確認

3段枝分かれ分散分析による性別、年齢間、施設間および地域間変動の結果を表3に示した。本邦において広く共有できる基準範囲の設定が本研究の目的であり、地域間差の評価は重要な課題であった。まず、基準値の施設間変動を評価し、次に地域間変動を評価した。評価にはSDR(各要因SD/残差SD)が0.3以上<sup>11)</sup>の場合、データ分布、分布範囲などを考慮した。

施設間変動では、施設間SDR(施設間SD/残差SD)が0.3以上はNa、Cl、Ca(0.4~0.5)の3項目あった。Naをモデル(平均値140 mmol/l、残差SD 1.5 mmol/l)に施設間SDRが0.0から0.6の範囲における基準範囲の上下限値の変化を計算した(表4)。SDR 0.0における基準範囲の上下

表5 試薬間、方法間および機種間変動

項目	試薬・機種SDR	項目	試薬・機種SDR	項目	試薬・機種SDR
TP	0.13	ALT	0.13	FE	0.06
Alb	0.22	ALP	0.07	CRP	0.17*
CRE	0.12	LD	0.10	IgG	0.03*
UN	0.08	GGT	0.12	IgA	0.03*
UA	0.20	CK	0.03	IgM	0.00*
TG	0.17	Amy	0.03	WBC	0.14#
TCho	0.12	ChE	0.11	RBC	0.13#
HDL-C	0.00	Na	0.22#	Hb	0.10#
LDL-C	0.00	K	0.13#	Ht	0.19#
T-Bil	0.17*	Cl	0.24#	MCV	0.22#
Glu	0.12	Ca	0.30	PLT	0.20#
AST	0.11	IP	0.15	HbA1c	0.15*

数値: 試薬SDR \* : 方法SDR # : 機種SDR

岡田 元、基準範囲に影響を与える因子—測定原理の違いによる影響—基準範囲の実践マニュアル(日本臨床検査自動化学会誌。2011, Vol. 36, Suppl 1に印刷予定)より一部改編して引用

限は $140 \pm 1.96 \times 1.5$ とした。SDRが0.5の場合、SDRが0.0より上下限値は、それぞれ0.4 mmol/l わずかに広くなり、理論的にはSDRが0.0に比して11.8%基準範囲の幅(片側5.9%)が広がった。全項目の平均施設間SDRが0.20の上下限と比較するとSDR0.5では0.3 mmol/lとわずかに広がった。このように、有意な広がりを認めなかった。表5の試薬間、方法間および機器間変動に示すように、Na、Clは機器間差変動にも有意な差は認めなかった。Caは試薬間SDRが0.30とわずかな差があることを示唆する結果であった。また、この3項目基準範囲の幅が狭いこともSDRが大きくなった要因と推定され、基準範囲

の設定に重大な影響は与えるものではなかった。

次に、地域間変動の評価は施設間変動と同様の3段枝分かれ分散分析にて検定した。その結果、いずれの項目にも有意差を認めなかった(表3)。Ichiharaら<sup>7)</sup>もアジア地域間変動を認めたが、日本(北海道から沖縄県の50施設)では95項目において地域間変動を認めなかったと述べている。本結果およびIchiharaの結果は全国で統一した基準範囲の設定の可能性を示唆する重要なものであった。

#### 4. 測定変動における試薬メーカー間、方法間および機種間変動

測定変動における試薬メーカー間、方法間および測定機種間変動について、枝分かれ分散分析によって評価した。その結果を表5に示した。試薬メーカー間変動ではAlbのBCG、BCP、BCP改良試薬メーカー間変動をみたがSDRは0.22であり(図2b)、HDL-CおよびLDL-Cの試薬メーカー間SDRのいずれも0.00であった(図2a)。試薬方法間変動では、T-Bil、HbA1c、IgG、IgA、および、IgMの方法間SDRはそれぞれ0.17、0.17、0.04、0.04および0.04であった。機種間変動にお

いては、電解質の3項目、CBCの5項目の機種間SDRは0.14~0.24であった(図2c)。これらの測定変動は施設間変動に含まれるものと思われ、施設間変動に有意な変動を認めるものがほとんどなく、試薬メーカー間、方法間、機種間変動が小さいことを示唆するものであった。

#### 5. 調整Box-Coxべき乗変換によるデータの正規分布化

基準範囲算出時に得られたデータ分布を調整Box-Coxべき乗変換による正規化されたパラメータ一覧を表6に示した(対象は男性)。図3にべき乗変換係数p値順に変換前の分布図を示した。図4に変換前後の分布図を示した。

尖度±3、歪度±0.3が正規性の指標とすると、TG、HbA1cの尖度が4.29、4.03、D-Bilの歪度が0.4を超えていた。その他の尖度、歪度ともに適正な値をとり、全項目が適切に正規分布型に変換されていた。

#### 6. 基準範囲の計算

表7に男女混合、男女別基準範囲を示した。TG、AST、ALT、GGTおよびLDL-Cはメタボリ

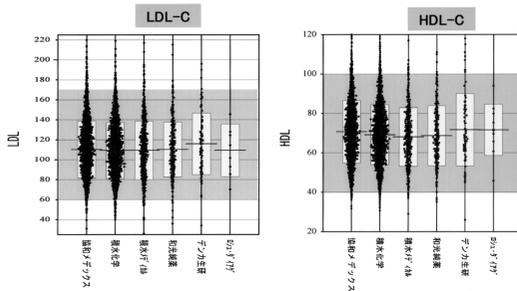


図2a LDL-CおよびHDL-Cの試薬間変動

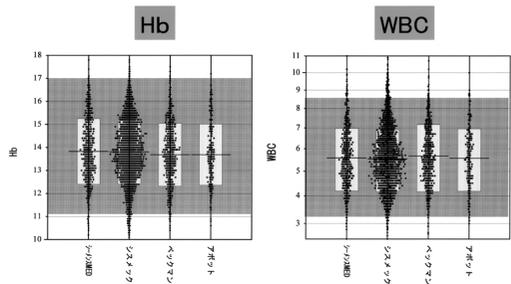


図2c HbおよびWBCの機種間変動

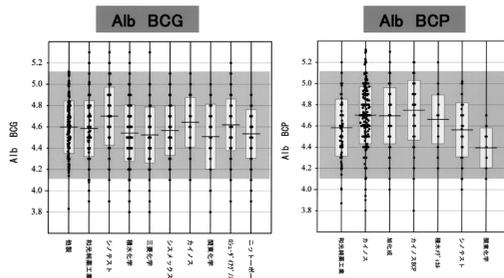


図2b AlbにおけるBCG法、BCP法の試薬間変動

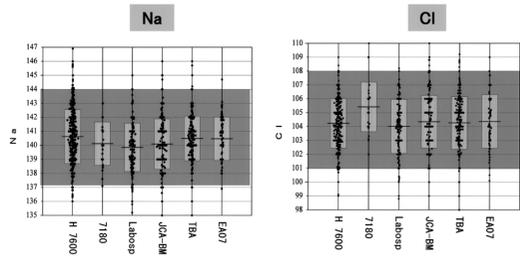


図2d NaおよびClの機種間変動

各図のバックグラウンドのスマークは、基準範囲を示す。各試薬毎の範囲は、平均値±1SDの範囲を示す。

表6 男性基準個体における調整Box-Coxべき乗変換による正規化

項目	p	a	Skew	Kurt	項目	p	a	Skew	Kurt
TP	0.98	6.0	-0.04	2.89	Na	0.82	136	0.03	2.96
Alb	1.17	3.6	-0.02	2.64	K	0.28	2.9	-0.18	3.48
CRE	0.65	0.54	-0.01	3.11	Cl	1.01	96	0.07	3.13
UN	0.49	7.4	-0.10	2.89	Ca	0.75	8.4	-0.05	2.87
UA	1.04	1.6	0.00	3.09	IP	0.84	1.9	-0.07	3.26
TG	0.05	22	-0.37	4.29	Mg	1.06	1.6	0.11	2.75
TCho	0.88	83	0.07	2.86	FE	0.49	32	-0.10	3.06
HDL-C	0.68	30	0.08	3.02	CRP	0.32	0.00	0.20	3.91
LDL-C	0.71	30	-0.04	2.88	IgG	0.68	719	-0.01	3.00
T-Bil	0.47	0.2	-0.02	2.79	IgA	0.48	47	-0.12	2.91
D-Bil*	0.61	0.0	0.40	3.46	IgM	0.28	21	-0.07	3.16
D-Bil**	0.73	-0.1	-0.23	3.65	WBC	0.54	3	-0.04	2.98
Glu	0.90	65	0.00	2.91	RBC	1.14	365	0.05	3.00
AST	0.07	3	-0.15	3.15	Hb	1.24	12	0.06	3.02
ALT	0.16	7	-0.26	3.37	Ht	1.16	36	0.07	2.89
ALP	0.37	20	0.12	3.28	MCV	0.75	80	-0.03	3.07
LD	0.41	68	-0.01	3.19	MCH	0.92	26	-0.03	3.18
GGT	0.03	9	-0.13	3.04	MCHC	1.26	30	0.09	2.84
CK	0.16	40	-0.30	3.88	PLT	0.64	11	0.05	3.29
AMY	0.30	27	-0.16	3.49	HbA1c	0.65	4	-0.27	4.03
ChE	0.84	139	0.08	3.23	BMI	0.56	15	-0.03	3.33

\*: 酵素法、\*\*: 化学酸化法 p: べき乗、a: 原点、Skew: 歪度、Kurt: 尖度

表7 基準範囲一覧

Item	Unit	性別 指数	年齢別 指数	total				男性				女性			
				n	下限	中央値	上限	n	下限	中央値	上限	n	下限	中央値	上限
TP	g/dL	0.00	0.19	2632	6.6	7.3	8.0	1077	6.7	7.3	8.0	1555	6.6	7.3	8.0
Alb	g/dL	0.45	0.36	2526	4.1	4.6	5.1	1028	4.2	4.7	5.2	1498	4.0	4.5	5.0
CRE	mg/dL	1.75	0.28					1057	0.65	0.83	1.06	1546	0.46	0.61	0.78
UN	mg/dL	0.37	0.36	2559	8	12	20	1043	9	13	21	1517	7	12	19
UA	mg/dL	1.36	0.11					1068	3.8	5.9	8.0	1555	2.6	4.1	5.6
TG	mg/dL	0.67	0.47					722	41	82	222	1110	30	58	124
TCho	mg/dL	0.04	0.55	2614	140	193	264	1061	135	196	262	1553	142	192	264
HDL-C	mg/dL	0.58	0.11					1026	39	61	91	1502	50	73	104
LDL-C	mg/dL	0.27	0.47	2248	62	108	170	835	63	115	176	1416	61	105	164
T-Bil	mg/dL	0.20	0.19	2481	0.4	0.8	1.5	986	0.4	0.8	1.5	1502	0.4	0.8	1.4
D-Bil*	mg/dL	0.21	0.13	1897	0.0	0.1	0.3	757	0.0	0.1	0.3	1154	0.0	0.1	0.2
D-Bil**	mg/dL	0.30	0.19	607	0.0	0.2	0.4	253	0.0	0.2	0.5	356	0.0	0.2	0.4
Glu	mg/dL	0.32	0.41	1704	76	91	107	695	78	93	110	1008	75	90	105
AST	U/L	0.44	0.27	2336	12	19	30	874	13	20	32	1460	12	18	27
ALT	U/L	0.78	0.30	2333	8	15	35	879	10	19	42	1457	7	13	27
ALP	U/L	0.49	0.30	2628	107	182	318	1072	122	202	330	1554	104	167	299
LD	U/L	0.14	0.37	2602	124	165	226	1063	125	167	224	1539	123	165	224
GGT	U/L	0.90	0.41					861	12	23	65	1460	9	15	38
CK	U/L	0.76	0.18					1056	61	116	257	1528	43	80	157
AMY	U/L	0.12	0.00	2549	45	77	140	1042	42	75	137	1506	46	79	138
ChE	U/L	0.64	0.31	2469	208	308	466	1006	234	346	470	1460	200	289	425
Na	mEq/L	0.53	0.33	2402	137	141	144	985	138	141	145	1416	137	140	144
K	mEq/L	0.21	0.00	2559	3.6	4.1	4.8	1044	3.7	4.2	4.9	1518	3.6	4.1	4.8
Cl	mEq/L	0.12	0.18	2276	101	104	108	925	100	104	108	1349	101	105	108
Ca	mg/dL	0.30	0.18	2244	8.7	9.4	10.1	910	8.9	9.5	10.2	1334	8.7	9.3	10.1
IP	mg/dL	0.30	0.31	2562	2.7	3.6	4.5	1044	2.6	3.5	4.5	1519	2.9	3.7	4.6
FE	μg/dL	0.33	0.08	2518	32	98	181	1020	53	105	187	1489	26	90	177
CRP	mg/dL	0.15	0.41	2529	0.00	0.04	0.18	1051	0.00	0.04	0.18	1453	0.00	0.03	0.15
IgG	mg/dL	0.28	0.09	2049	867	1247	1724	874	845	1192	1661	1173	908	1286	1762
IgA	mg/dL	0.15	0.14	2024	94	204	393	857	97	215	407	1166	92	196	377
IgM	mg/dL	0.62	0.30	1969	39	106	249	837	36	82	188	1125	52	127	265
WBC	10 <sup>3</sup> /mL	0.11	0.13	2488	3.3	5.4	8.6	1019	3.5	5.5	8.6	1469	3.2	5.3	8.5
RBC	10 <sup>7</sup> /mL	1.26	0.21					1086	431	498	560	1501	385	440	498
Hb	g/dL	1.50	0.07					1083	13.5	15.3	16.9	1508	11.0	13.2	14.8
Ht	%	1.50	0.09					1059	40.6	45.4	49.9	1477	34.7	39.8	44.4
MCV	fl	0.27	0.18	2568	82	91	98	1075	85	91	99	1497	81	91	98
MCH	pg			2516	27	30	33	1055	28	31	33	1472	26	30	33
MCHC	%			2528	31	33	35	1056	32	34	35	1471	31	33	35
PLT	10 <sup>7</sup> /mL	0.24	0.11	2573	15.8	24.1	35.3	1049	15.3	23.2	33.9	1522	16.4	24.8	35.8
HbA1c	%	0.09	0.46	2462	4.6	5.0	5.6	992	4.6	5.1	5.6	1470	4.5	5.0	5.5

D-Bil\*: 酵素法、D-Bil\*\*: 化学酸化法、†: メタボリックシンドローム除外条件

性別指数、年齢別指数は、それぞれ性別SDR、年齢別SDRを示す。

ックシンドロームの病態識別値との関係を考慮するため、BMI $\geq$ 26 Kg/m<sup>2</sup>、アルコール $\geq$ 25 g/日あるいは毎日飲酒を除外して基準範囲を設定した。

7. 性別、年齢間

性別および年齢別基準範囲の設定の候補となる項目は、性別SDR 0.3以上は20項目、年齢別SDR 0.3以上は16項目あった(表3)。性年齢別分布図(図5)、SDから判断すると性別基準範囲を考慮する項目はCRE、UA、Hb、Ht、RBC、GGT、ALT、ALP、CK、TG、ChE、IgMおよびHDL-C (SDR: 1.75~0.49)を挙げることができた。年齢別基準範囲を考慮する項目はTCho、TG、LDL-C、HbA1c、GGT、Glu、LD、UN、ALT、ALP、LD、IPおよびIgMを挙げることができた。しかし、SDRが0.3未満のRBC、CKでは男性だけであるが年齢とともに前者は減少、後者は上昇傾向を認めた。

基準個体の分布型は年齢による変動は表8に示すように、主に5つのパターン分類した。このパターンは河口ら<sup>19)</sup>の報告を参考に分類したが、RBCのパターンが異なっていたが、他の項目はほぼ同様な見方であった。TG、AST、ALT、GGTおよびLDL-CはBMI、飲酒の影響によって男性特有な変動を示し、女性特有な変動ではAlb、CaおよびIPは加齢に伴い低下し、50歳を過ぎると上昇し、ALP、ChEおよびNaは45歳ごろまで安定でその後上昇するパターンを示した。

8. その他の個体間変動

BMI、飲酒、喫煙および運動習慣の個体間変動について、枝分かれ分散分析および重回帰分析によってそれぞれ男女別々に評価した。その結果を表9、10に示した。BMI SDRでは、TG、HDL-C、LDL-C、ALおよびChEが0.30を超えた。飲酒SDRは、GGTのみが0.30を超えていた。喫

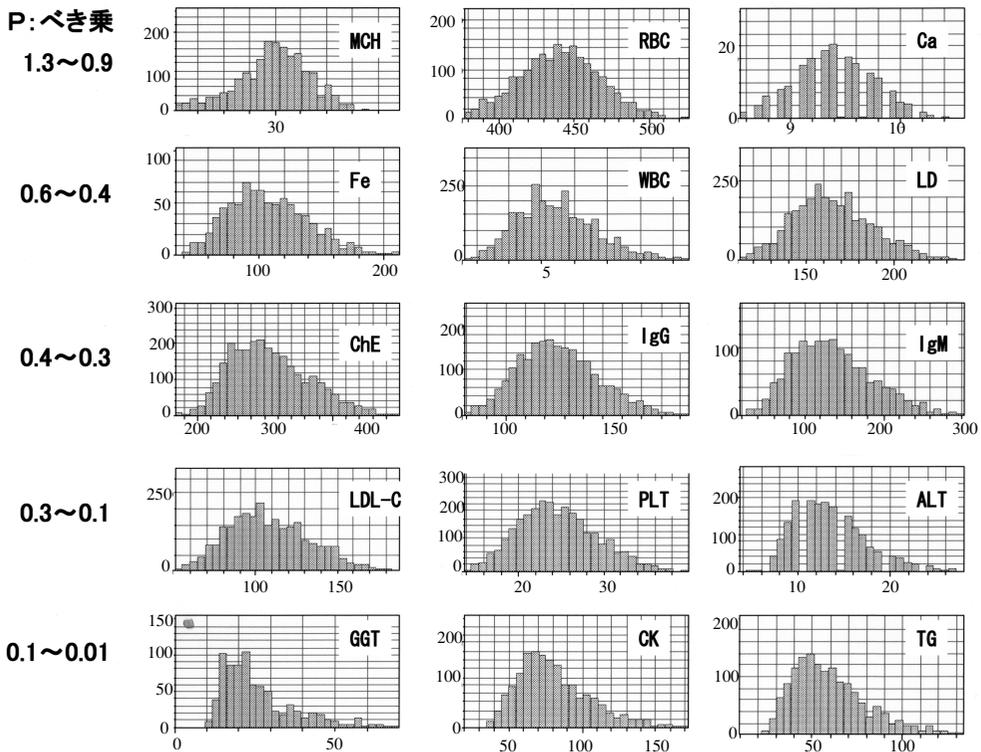


図3 調整Box-Coxべき乗変換のべき乗指数順にみた基準個体の変換前の分布型。  
 P: べき乗の数値; 横3項目(例1.3~0.9 MCV、RBC、Ca)のP値。横軸: 各項目濃度、活性値を示す、表示はべき乗。縦軸: 濃度。

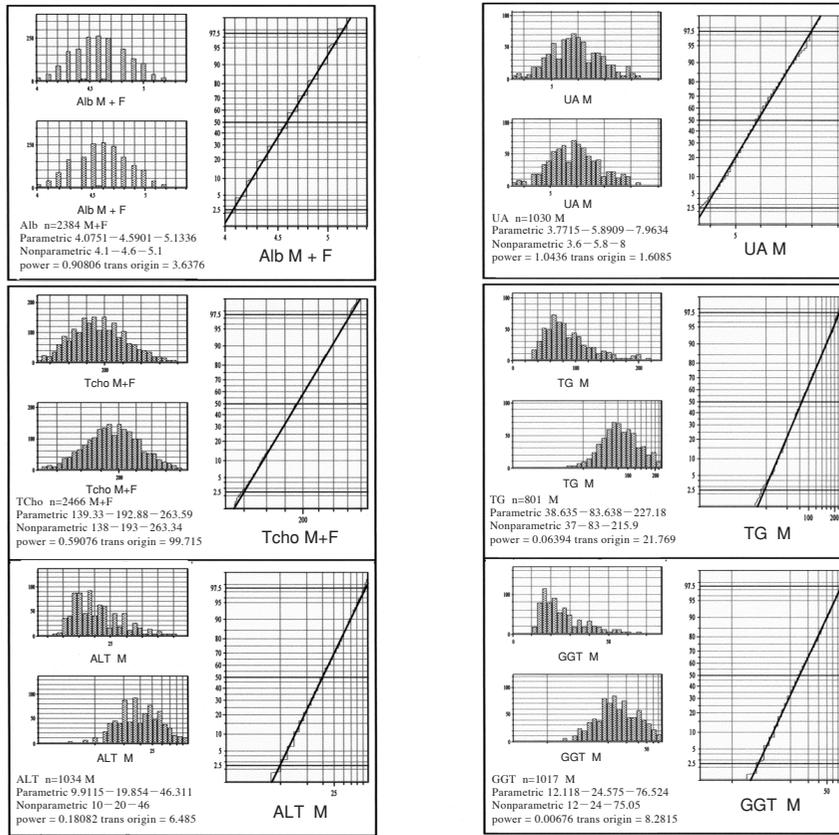


図4 元データの分布図と調整Box-Coxべき乗変換後の正規化した分布図。  
 左上段よりAlb、UA、Tcho、TG、ALT、GGT。各ヒストグラムの上段が変換前、  
 下段が変換後、右図が累積度分布図。各図の横軸：濃度、活性値、縦軸：頻度。

煙習慣ではIgG、WBC、MCVおよびTPにおいてSDRが0.30を超えていた。運動習慣ではCKの0.27が最高であった。これらの項目について重回帰分析にて各要因の関係性を標準偏回帰係数で比較した。BMIが飲酒習慣より相対的に影響していた項目はTG、LDL-C、ALT、ChEおよびCRPであり、BMIが負の要因となった項目はHDL-C、MCVであった。飲酒の影響はGGTが強く、HDL-Cは0.16と比較的低かった。運動はCRE、CKが0.17、0.18と低い関係性を認めた。喫煙はIgGが負、WBC、MCVが高い係数であった。

また、図6abに示すごとく、男性でBMIの影響はよく表われBMIが大きくなるに従い上昇傾向を示した。飲酒習慣ではGGTのみ明らかな傾向が見られた(図未提示)。運動では男性のCK、CREで上昇傾向、WBCでは男女とも弱い減少傾

表8 年齢・性差別変動パターン

加齢変化	男女とも	男性のみ	女性のみ
変動なし	WBC FE IgG IgA T.Bil HDL-C AMY K CI	Na Hb Ht CK ALP	RBC Glu
穏やかな上昇	UN CRE CRP AST LD MCV	UA Glu	GGT TG Tcho LDL-C
穏やかな減少	TP PLT	Ca IP IgM RBC Alb	
男女特有な変動		GGT ALT ChE TG LDL-C Tcho	UA ALP ChE CK Alb Ca IP IgM Na Hb Ht

向が見られた。喫煙習慣では男女ともIgG、HDL-Cで減少傾向、WBC、MCVは弱い上昇を認めた。

文献

- 1) 日臨技・検査値標準化WG: 平成21年度 日臨技

生物試料分析

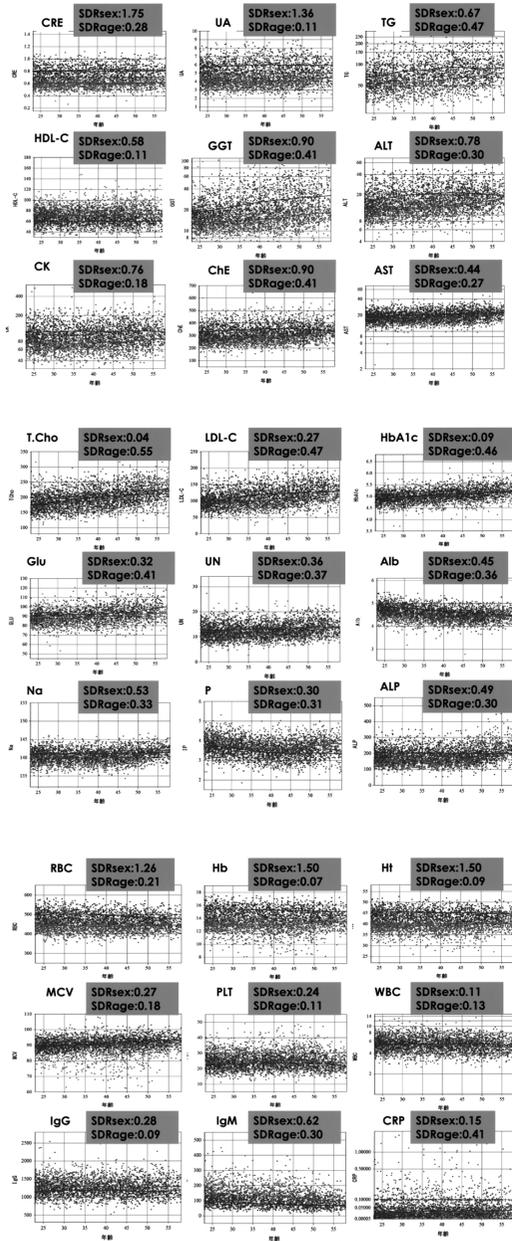


図5 基準個体値と性別・年齢別の分布図

臨床検査データ標準化事業報告書。日本臨床衛生検査技師会, 24-26, 143-147, 148-150, 2010.

- 2) 日臨技・臨床検査データ共有化部会: 臨床検査データ共有化ガイドライン, 医学検査, 55: 1246-1251, 2006.
- 3) 日臨技・臨床検査データ共有化部会: 臨床検査データ共有化マニュアルー都道府県基幹施設用・参加

表9 枝分かれ分散分析によるBMI、飲酒習慣、運動習慣および喫煙習慣変動の評価

項目	BMI SDR		飲酒SDR		運動SDR		喫煙SDR	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
TP	0.00	0.07	0.21	0.00	0.00	0.22	0.32	0.15
Alb	0.00	0.14	0.10	0.00	0.00	0.05	0.09	0.28
CRE	0.17	0.04	0.06	0.00	0.15	0.17	0.10	0.11
UN	0.00	0.08	0.16	0.00	0.00	0.09	0.17	0.00
UA	0.29	0.21	0.13	0.22	0.00	0.09	0.00	0.00
TG	0.36	0.34	0.00	0.00	0.00	0.02	0.12	0.00
TCho	0.12	0.12	0.00	0.00	0.07	0.00	0.00	0.20
HDL-C	0.38	0.29	0.17	0.20	0.14	0.11	0.16	0.22
LDL-C	0.35	0.27	0.00	0.16	0.00	0.00	0.00	0.19
Glu	0.00	0.08	0.00	0.00	0.14	0.00	0.14	0.15
AST	0.00	0.11	0.03	0.02	0.08	0.00	0.10	0.00
ALT	0.40	0.16	0.00	0.01	0.12	0.00	0.00	0.00
GGT	0.24	0.10	0.32	0.21	0.21	0.13	0.00	0.00
CK	0.03	0.00	0.16	0.00	0.27	0.19	0.00	0.00
ChE	0.36	0.31	0.20	0.00	0.00	0.09	0.06	0.07
CRP	0.08	0.25	0.04	0.06	0.00	0.22	0.00	0.00
IgG	0.09	0.00	0.15	0.11	0.00	0.17	0.35	0.40
IgA	0.00	0.07	0.10	0.00	0.00	0.07	0.25	0.06
WBC	0.23	0.22	0.00	0.01	0.09	0.00	0.37	0.29
MCV	0.00	0.00	0.27	0.13	0.00	0.08	0.40	0.20
HbA1c	0.15	0.15	0.19	0.18	0.00	0.09	0.15	0.14

表10 重回帰分析によるBMI、飲酒習慣、運動習慣および喫煙習慣変動の評価（男性のみ）

項目	R	標準偏回帰係数（偏相関係数）				
		年齢	BMI	飲酒	運動	喫煙
TP	0.16	-0.12		-0.09		
Alb	0.30	-0.30				
CRE	0.23		0.16	-0.07	0.17	
UN	0.27	0.24		-0.10	0.05	
UA	0.27		0.25	0.11		
TG	0.43	0.21	0.28	0.07		
TCho	0.36	0.29	0.17		0.08	
HDL-C	0.38		-0.32	0.16	0.08	-0.14
LDL-C	0.40	0.26	0.28			
Glu	0.26	0.26				
AST	0.18	0.13		0.10		
ALT	0.34	0.10	0.31			
GGT	0.43	0.24	0.21	0.23		
CK	0.20		0.08		0.18	
ChE	0.33	0.05	0.30	-0.12		
CRP	0.28	0.15	0.21			
IgG	0.30	0.04		-0.09		-0.27
IgA	0.22	0.08		-0.07	-0.05	-0.18
WBC	0.36		0.20		-0.09	0.30
MCV	0.41	0.33	-0.14			0.28
HbA1c	0.35	0.28	0.16	-0.07		

施設用一。医学検査, 55: 1252-1263, 1264-1276, 2006.

- 4) 日本臨床化学会・QM専門委員会: 福岡県における臨床化学28項目の基準範囲と標準化。臨床化学, 30: 171-184, 2001.
- 5) 仁科甫啓, 倉田 満, 他: 潜在異常値除外法による大規模健診データからの基準範囲設定。臨床化学, 39: 276-281, 2010.
- 6) Matsubara A, Ichihara K, et al.: Determination of reference intervals for 26 commonly measured biochem-

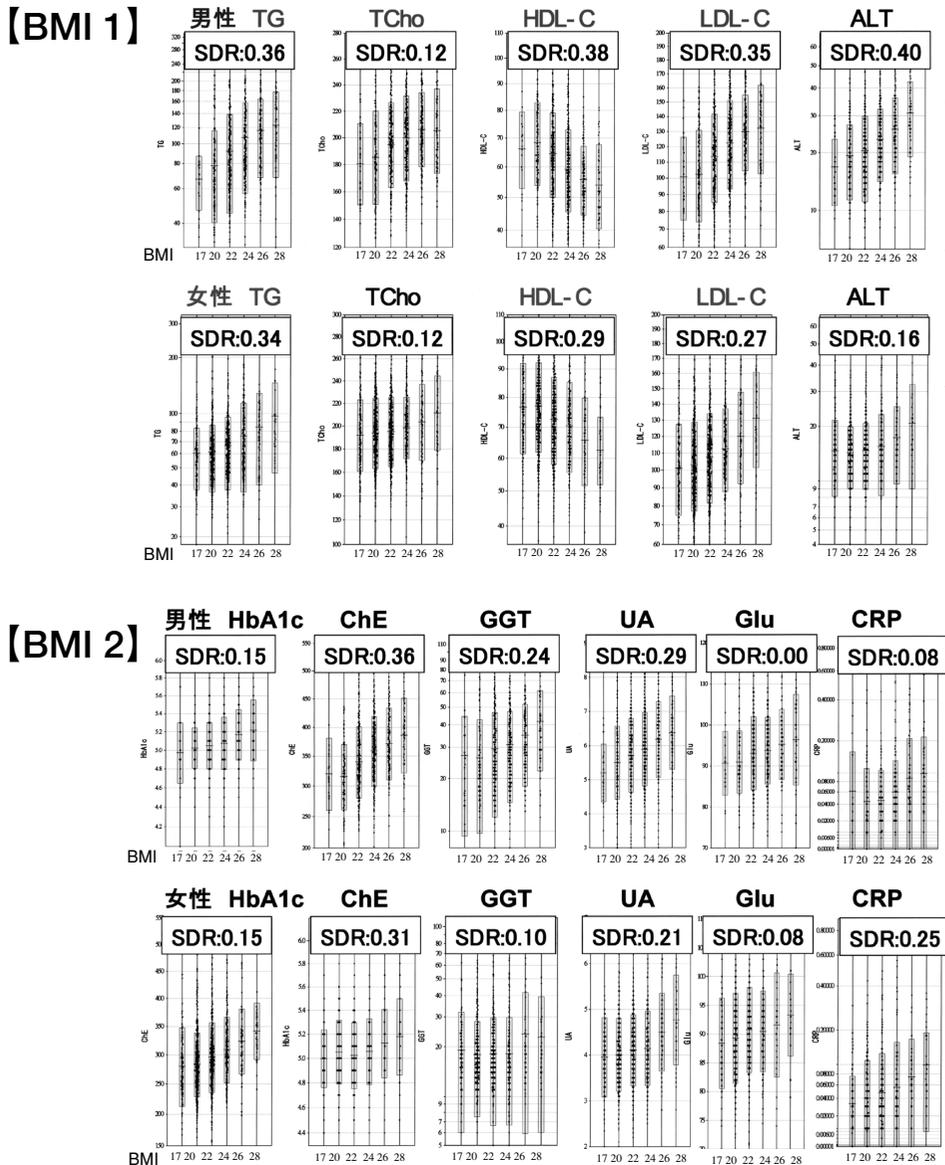
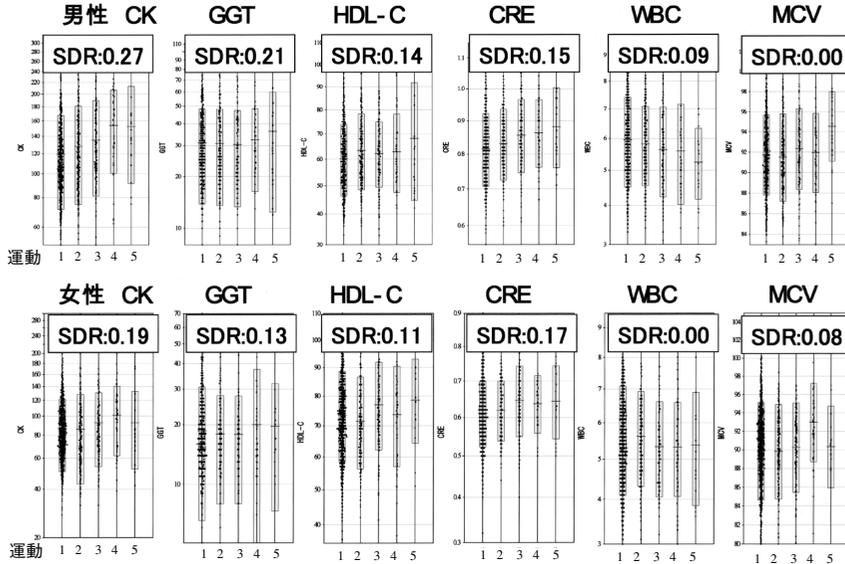


図 6 a 性別各項目におけるBMIの固体間変動  
上段：男性、下段：女性。横軸：BMI（18～30）、縦軸：各項目の濃度、活性値

- ical analytes with consideration of long-term within-individual variation. Clin Chem Lab Med, 45: 691-698, 2008.
- 7) Ichihara K, Mori K, et al.: The Asian project for collaborative derivation of reference intervals: the strategy and overview of the results. Clin Chem Lab Med, (in press)
  - 8) NCCLS C28-A2: How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory. 2nd

- edition. Approved Guideline. Villanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standard, 2000
- 9) 日臨技・精度管理調査評価検討・試料検討WG: 臨床検査精度管理調査の定量検査評価法と試料に関する日臨技指針. 医学検査, 57: 109-117, 2008.
  - 10) 日本臨床化学QM委員会: 生理的変動に基づいた臨床化学検査36項目における測定の特許誤差限界. 臨床化学, 35: 144-153, 2006.

【運動】



【喫煙】

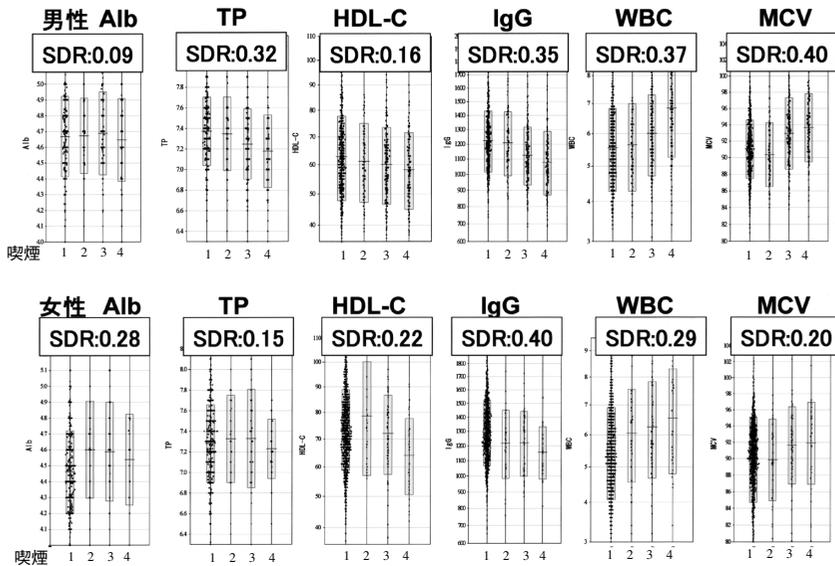


図 6 b 性別各項目における運動および喫煙習慣の個人間変動。

上段：男性、下段：女性。横軸：上図が運動習慣 (1: ない、2: 1回/週、3: 2-3回/週、4: 4-5回/週、5: 毎日)。下図が喫煙習慣 (タバコ 1: ない、2: 1-10本/日、3: 11-20本/日、4: 21-50本/日)、縦軸：各項目の濃度、活性値。

- 11) Ichihara K, Boyd JC: An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals IFCC Document. *Clin Chem Lab Med*, 48: 1537-1551, 2010.
- 12) Ichihara K, Itoh Y, et al.: Sources of Variation of Commonly Measured Serum Analytes in 6 Asian Cities and Consideration of Common Reference Intervals. *Clin Chem*, 54: 356-365, 2008;
- 13) 市原清志, 松田信義: 潜在基準値抽出法の理論とその検査情報学的意義. *臨床病理*, 44: 245-259, 1995.
- 14) 市原清志: *バイオサイエンスの統計学*. 南江堂, 262-283, 1990
- 15) 河口勝憲: 生理的変動要因 メタボリックシンドローム健診検査技術マニュアル. *検査と技術*, 35: 1062-1076, 2007.