＜教育講演（第34回年次学術集会より）＞

血液検査値に偏差値をつける

城 真範

Deviation in blood test values

Masanori Shiro

Summary　We assessed consistency in statistical distribution of parameters of general health examination test data, facilitating the comparison of abnormality levels across blood test values with different absolute measures. To elucidate the statistical distribution of blood test values in disease-free adults, we optimized parameters by assuming 11 types of statistical distributions and applied kernel density estimation to transform University of Tsukuba Hospital medical checkup data into a continuous distribution. Using the three-parameter log-normal distribution model, which adjusts for absolute value shifts and best represents blood test values, we estimated the distribution of 24 blood test parameters stratified by sex. A comparison across three datasets, University of Tsukuba Hospital medical checkup data, National Health and Nutrition Examination Survey, and a prior study, revealed variations in the approximate shapes of the estimated distributions, attributed to distinct medical characteristics of the subjects in each dataset. We analyzed several parameters using the variance-covariance matrix and validated our results with mean corpuscular volume (MCV) data. We intend to expand our dataset by broadening the age range and adding more parameters.

Key words: blood test values, lognormal distribution, covariance, exclusion criteria

Ⅰ．はじめに

本報告はすべて静脈血の検体検査値（以下「血液検査値」）についてであり、日本国内での現状と調査を対象とする。本報告の主要な貢献は、血液検査値がその検査項目によらず従うと推定される統計分布を明らかにし[1]、それを使って血液検査値の統計のペアが従う同時分布を明らかにし[2]、また、階級の少ない既知の報告から統計分布を再構成[3]したことである。

1. 背景

多くの国民は定期的に健康診断を受診し、いくつかの項目の血液検査の数値結果を得る。健康維持のためには各自がその値や変動に留意すべきだが、血液検査値は検査項目によって絶対値が大きく異なり、他の検査項目の値と比べて値がどの程度標準的な値から異なっているの

国立研究開発法人産業技術総合研究所 人間情報インタラクション研究部門 脳数理研究グループ
〒305-8568 茨城県つくば市梅園1-1-1 中央事業所2群

連絡先：城 真範
Tel: +81-80-2216-9113
E-mail: shiro@aist.go.jp

Mathematical Neuroscience Research Group, Human Informatics Interaction Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology
Central 2, 1-1-1 Umezono, Tsukuba, Ibaraki, 305-8568 Japan

か、変動が大きいか小さいかといった理解は、何らかの医学教育を受けた者でなくては難しい。臨床現場においても個別化医療の文脈において血液検査値が標準的な値からどの程度異なっているかが明瞭であれば、それによって検査項目間、他者と比較も可能になり、異なる血液検査項目間の相関や因果を推定することで状況の的確な理解や状態変化の予測につながる可能性がある。

この標準的な値は臨床現場では基準値と呼ばれ、基準値は、基準範囲（健常とされるヒトの測定値の分布幅）と臨床判断値（臨床的に診断、治療、予後の判断を下す閾値）に大別される[4]。特に基準範囲（reference interval）は一定の基準を満たし、疾患名をもたない者の検査値分布の中央95%区間を数値範囲として算出したものである。しかし、中央95%区間という情報だけから数値結果の良し悪しを定量的に評価することは難しい。なぜなら血液検査値が従う統計分布は多くが非線対称であり、そのような分布では基準範囲のみから最頻値、期待値、標準偏差などの重要な統計量は得られないからである。その結果、Fig. 1に示すように仮に数値結果が基準範囲（図中のUL、LLで示される範囲）の中心にあったとしても、統計的な位置としては中心に位置しない状況が発生する。統計的な位置は典型的には偏差値によって与えられ、その計算には検査項目毎に血液検査値が従う統計分布の積分値が必要である。もちろんこうした分布は基準値を設定する際の疫学調査で得られているはずだが、調査結果の分布そのものが公開されることはほとんどない。

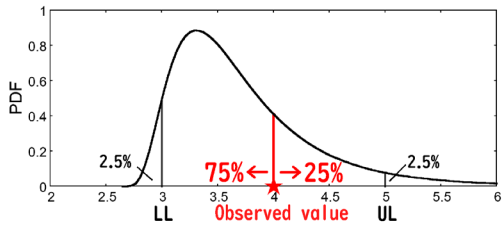

Fig. 1　非対称な統計分布において基準範囲の中心にある観測値が分布の中心にはない例。横軸は値で縦軸は確率密度(PDF)。図のLL(3)とUL(5)が基準範囲である場合、観測値(Observed value)がその中心の4であっても分布の形状が非対称であるなら観測値は分布の中心にはない。

2. 先行研究

こうした問題意識に基づく調査研究は古くからなされており、現在では市原らによる修正Box-Cox変換を用いた方法がいくつかの検査項目の基準値を決める際に使われている[5-7]。修正Box-Cox変換とは、得られた統計分布xを式1による変換で正規分布x'に近似する変換である。通常は正規分布に近似したあとに中心95%区間をとり、これを基準範囲とする。

$$x' = \frac{(x-a)^p - 1}{p} (p \neq 0),\ x' = log\,(x-a)\ (p = 0) \quad （式 1）$$

市原らによる貢献は多岐に渡るが、本研究では特に次の二点に着目したい。それは検査値の分布をいったん統計分布に直して考察するというアイデアそのもの、および修正Box-Cox変換によって多くの血液検査値が正規分布に変換されるという事実である。前者は統計的な外れ値を除外するために重要であり、また数学的な関数によって分布を表現することで、個人情報が暴露されるリスクなく分布を公開することが可能となり、定量的な議論の基盤を提供していると言える。後者はより重要で、検査項目によらない統計分布の存在を示唆している。市原らはアジア全域を対象とした大規模調査[7]を実施して基準値の比較をおこない、日本においては医療機関等で広く使われる共用基準範囲[4]の確立に重要な貢献をした。

しかしながら血液検査値の偏差値を求めるという観点からは、修正Box-Cox変換のパラメータ数と構造には課題がある。まず式2は市原らの報告[5]をもとに正規分布に対して修正Box-Cox変換の逆変換を施して、血液検査値が従う分布を再構成したものである。この分布は正規分布由来の μ と σ の他に、修正Box-Cox変換のパラメータであるpとmが独立に存在していて4パラメータをもつ。偏差値を求めるためには確率密度関数の積分が必要だがp=1以外の場合、式2の積分を一般的な形で求めることは難しい。利用の現場で数値積分を毎回実行することは非現実的である。また現代の統計学は正規分布を前提とした結果が多く、それらの結果を援用するためには、血液検査値が従う分布が、何らかの形で過不足なく正規分布に変換できること、すなわち分布の本質的なパラメータが正規分布に紐

づく二つのみであることが望ましい。実際、正規分布ついての積分は各種計算機言語でも標準的に提供されていることが多いため、実装や改良が容易である。

$$f(x;\mu,\sigma,p,m)=\frac{(x-\mu+4\sigma)^{p-1}}{\sqrt{2\pi}\sigma}exp\{-\frac{((x-\mu+4\sigma)^{p-1}/p-m)^2}{2\sigma^2}\}\ (p\neq 0)\ (式\ 2)$$

式2で示される分布は負の値を自明に排除し、非線対称分布を広く表現できる利点がある。この分布では最頻値が分布の中心より左側にある分布も右側にある分布も表現できるが、現実の血液検査値が従う分布は最頻値が分布の中心より左側にあるものが圧倒的に多い。すなわち式2の分布は血液検査値を表現する観点からは表現能力が過剰である可能性がある。血液検査値を表現するために最適な統計分布を、よく知られた分布の中から横断的に調べて最適なものを見つけられれば、正規分布を対象とした研究結果と結びつけて血液検査値の統計をより精緻化し、一層定量的な議論ができるようになる可能性がある。また、分布の知られていない生代謝物質についても、平均値や四分位点など数個の特徴的な値から検査値が従う分布を推定できるようになるだろう。

Ⅱ．研究１：血液検査値が従う統計分布

1. 目的

本研究ではまず、疾患名のついていない成人について男女別に、実際に得られた血液検査値から適切な分布を探索ことを目的とする。分布はパラメータ数が4以下の数理的特性のよく知られた統計分布から選択し、できるだけ正規分布に対応するように構成することに留意する。

2. 方法

実際に得られた血液検査値として、筑波大学附属病院で2017年1月から2018年末までに得られた健康診断の結果（以下、CUTHと呼ぶ）から24種（男女別を考慮すると48種）の血液検査項目（BRC、Hb、Ht、TP、Alb、AST、ALT、γGT、ALP、AMY、LD、TC、TG、HDL-C、LDL-C、Cr、UA、Na、K、Cl、Ca、HbA1c、Glu、CRP）を選択した。20歳以上の男性518名、女性512名で平均年齢60.72歳である。検査法は「つくば臨床検査教育・研究センター」が公開している[8]。

数理的特性のよく知られた統計分布として、統計ソフトウェアであるR[9]の標準環境で提供されている統計分布10種（ロジスティック分布、F分布、ワイブル分布、ガンマ分布、正規分布、コーシー分布、対数正規分布、カイ二乗分布、ポアソン分布）と式2の分布（修正Box-Cox変換が前提とする統計分布）、および値の絶対値方向に自由度を加えた3パラメータの対数正規分布(lnorm3)の合計12種の分布を仮定した。lnorm3は実際には式3で与えられる。

$$lnorm3(x;\mu,\sigma,d)=\frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}(x-d)}exp\{-\frac{(ln(x-d)-\mu)^2}{2\sigma^2}\}\ (式\ 3)$$

まず、CUTHのデータから1人あたり1レコードの血液検査値を抽出しノンパラメトリックな分布を構成した後、ガウシアンカーネルを使ったカーネル密度推定[10]によってこれを10,000点の擬似連続関数で表現し、12種の分布それぞれについてNelder-Mead法[11]を使って10,000点の値の自乗誤差の和を最小化し、CUTHに適合する最良のパラメータセットを決めた。最良のパラメータセットにおいて誤差が最小になった統計分布を最良の統計分布とし、検査項目毎に最良の統計分布を選定した。

3. 結果

Table 1に示す結果を得た。本研究の範囲ではlnorm3が最適であることが明らかとなった。また、lnorm3によってCUTHの分布を近似した結果の例をFig. 2に示す。 ここでFは女性、Mは男性のデータを示す。得られた全パラメータはデータベースとして公開した[12]。

Table 1　最適な分布であった検査項目数

分布	最適な分布であった検査項目数
lnorm3	17
ロジスティック分布	8
F分布	7
式2 （修正Box-Cox変換の逆変換）	6
ワイブル分布	5
ガンマ分布	3
正規分布	2
コーシー分布	0
対数正規分布	0
カイ二乗分布	0
ポアソン分布	0

4. 議論

式2は独立なパラメータ数が4つあり分布に対する表現能力は極めて高いが、そのぶんパラメータの最適化がしにくいことが明らかとなった。パラメータ最適化は計算機の計算能力より初期値のとりかたに強く依存するため、本研究では初期値を様々に変えて調べたが、式2において最適な初期値のとりかたは自明ではなく、今後初期値のとりかたを考察することでより適切な最適化ができる余地はある。

一方で、対数正規分布は「日本における主要な臨床検査項目の共用基準範囲」[4]で修正Box-Cox変換の他に「対数変換」として並列提示されている分布である。今回はその対数正規分布を3パラメータに拡張したものが最適な分布であると結論された。lnormは3つのパラメータをもつため式2よりパラメータ数が一つ少ない。式2には過剰な自由度が想定されていたため、lnorm3のほうが血液検査値に対してはより適正な分布である可能性がある。またパラメータが3つであることは、平均値と基準範囲だけが示されていればlnorm3を仮定することで分布が完全に推定できることを意味する。

パラメータの性質に着目すると、lnorm3のパラメータの一つであるdは単に分布を横軸方向にシフトする効果しかなく分布形状に影響を与えない。また対数正規分布に従う確率変数の対数をとったとき、対応する分布は正規分布に従うため、対数正規分布の二つのパラメータ（μとσ）は正規分布の二つのパラメータに完全に対応する。この性質は既知の正規分布についての知見を有効に利用できることを示唆している。

留意点として、本結果は1名あたり1レコードのデータを用いた結果であり、特定の個人に着目した変動は分布の全体を渡らず、その変動幅は小さい。ただしその傾向は明確ではない。

Ⅲ．研究２：同時分布の構成

1. 目的

血液検査値の中には値が相関するものがあり、その情報も有用である。例えば随時血糖値とHbA1cは強く相関することが示唆される。二種類の検査項目の同時分布を考えると、おもに

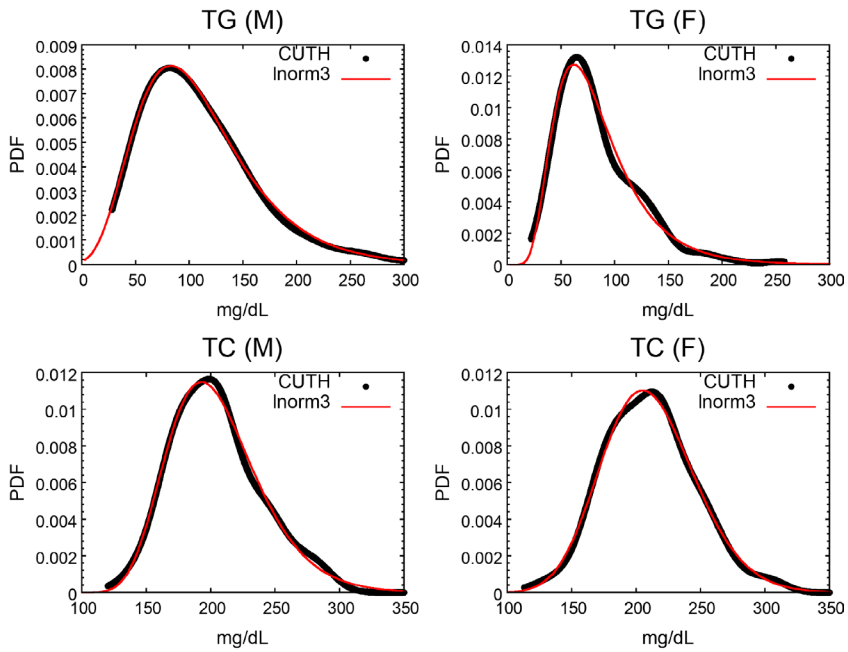

Fig. 2　lnorm3によって近似された分布の例（男女別のTGおよびTC）。横軸は検査値(mg/dL)で縦軸はその確率密度。黒点は筑波大学附属病院で得られた検診結果の分布、赤線はそれをパラメータの3つある対数正規分布（式（３））で近似した結果。よく合っている。

二つの問題が発生する。同時分布の種類は検査項目数の自乗程度になるため、分布を構成するためのデータ数が不足するという問題、および同時分布の種類が多すぎると人間が簡便に理解しにくいという問題である。このため本研究では健康診断の結果ではなく、二つの医療機関で得られたデータ数の多い入院患者の血液検査値を利用し、lnorm3を仮定して血液検査値の同時分布を作成する。lnorm3は正規分布と対応づけられるので、Graphical LASSO(GLASSO)[13]というデータ正則化の方法が利用できる。この方法は正規分布を仮定したデータに係数αを掛けた線形正則化項を加え、関係性の弱いノード間を切断し、見通しの良いネットワークを可視化する方法である。αを調整することで切断のしきい値を調整できるが、正規分布と対応がつかない分布では適用できない。本研究ではこれを使って検査項目間の関連の強さを視覚化し、その妥当性を確認する。

2. 方法

次の二つのデータセットを用いた。2013 年から 2018 年に得られた筑波大学附属病院全科入院患者（20 歳以上、102,830 名）の血液検査値から男性70種、女性77種（以下、TBAと呼ぶ）および、2010年4月から2021 年3月までに得られた自治医科大学附属病院循環器内科入院患者及び外来患者（20 歳以上、25,058 名）の血液検査値から男性38種、女性29種（以下、JICと呼ぶ）である。これらは全レコードの中から、日内変動が知られた検査項目、白血球分画の絶対数測定値、有核赤血球、JDS 基準の HbA1c、各カットオフ値とコントロール値算出用データ、男女毎に最低 2,000 サンプルが得られてない検査項目をぞれぞれ除外することで得られた。まず研究1と同様に1人あたり1レコードの血液検査値からlnorm3のパラメータを構成し、パラメータdの値を決定した。この時点で平均赤血球容積（MCV）が式4によってHtとRBCと関係づけられることを確認した。

$$\mathrm{MCV}\sim\mathrm{Ht}(\%)/\mathrm{RBC}(\times 10^4/\mu\mathrm{L})\times 1{,}000 \quad (式\ 4)$$

次に、1人あたり1レコードの血液検査値のペアを抽出し、検査項目に応じたdの値を減算してから対数をとり、値のペアの分散共分散行列を構成した。スパース化の程度αを決めるため、

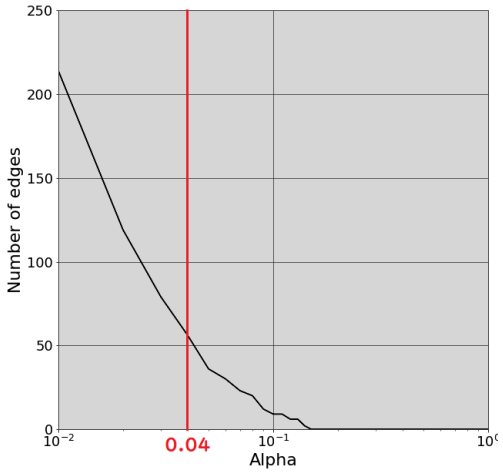

Fig. 3　GLASSOにおけるしきい値決定のためのα値とエッジ数の関係（TBA女性データ）。横軸はαでこれは正則化の強さを示す。縦軸は検査項目間の関係の強さを示すグラフのエッジ本数。αが大きいとエッジが切断されてスパースになる。本研究ではエッジが50本になるα(0.04)を選択した。

TBA の女性データをもとに、Fig. 3に示すようにαとグラフの枝の関係を調べ、枝が50 本程度になるαを0.04と選定し、TBAの男性データ、JICのデータにも共通に利用した。python3用のscikit-learn ライブラリに含まれるsklearn.covariance.graphical_lasso関数を利用し、可視化を行った。

3. 結果

MCVとHt、RBCとの関係をTable 2にまとめる。MCVの値と、HtとRBCから得られた推定値が約2％以内で一致していることを確認した。続いてGlassoの結果をFig. 4に示す。上から順にJIC(女性)、JIC（男性）、TBA（女性）、TBA（男性）の順である。赤が正の相関、青が負の相関、線の太さが相関の強さを示す。

Table 2　MCVに対して、HtとRBCから計算によって求められる値との比較。

Data	RBC	Ht	Ht/RBC $\times 10^4$	MCV	Ratio
TBA(F)	4.38	39.08	89.32	90.74	0.9843
TBA(M)	4.70	42.62	90.73	92.14	0.9847
JIC(F)	4.23	38.60	91.31	93.20	0.9797
JIC(M)	4.57	42.51	93.13	94.67	0.9837

4. 議論

結果は共同研究者の医師1名による検討で、

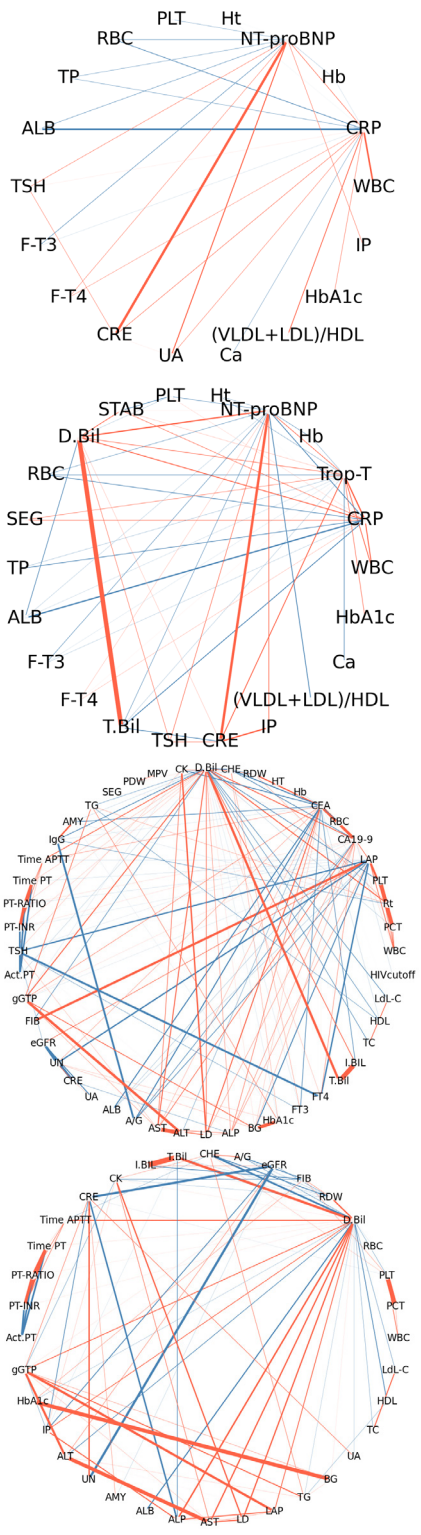

Fig. 4　GLASSOによって可視化された血液検査間の相関の強さ。各検査項目の略称は文献2)を参照。

概ね妥当と判断された。特にTBAについてはASTとALTとgGTP、HbA1cと随時血糖値などに強い正の相関がみられ、eGFRとBUNあるいはCREの間に負の相関が見られた。JICについてはNT-proBNPとCREの間に強い正の相関がみられ、これは心腎連関[14]を示していると考えられる。JICは循環器内科の患者データであり、臨床的な特性を反映した結果と考えられる。なおJICの男性のみでT.BilとD.Bil間に強い正相関が見られたが、この点は今後理由の検討を要すると判断された。

Ⅳ. 研究３：既知の公開データからの分布の構成と検討

1. 目的

lnorm3は3パラメータであるため、それを仮定することで独立な三つ（平均値と基準範囲のみ）以上の特徴点が示されている既知の報告から分布を再構成することができる。本研究では既知の三種の公開データとCUTHから得られたパラメータの比較により、推定されたパラメータの安定性を確認する。もし比較の結果、異なる点があればその検討を行う。

2. 方法

市原らの先行研究からAlb、AST、ALT、γGT、AMY、LD、TC、TG、HDL-C、LDL-C、Cr、UA、Na、K、Cl、Ca、CRP、JgG、IgA、IgM、C3、C4について20歳から65歳までの2,082名の日本人のデータ（以下Ichiharaと呼ぶ）、「日本における主要な臨床検査項目の共用基準範囲」[4]からBRC、Hb、Ht、TP、Alb、AST、ALT、γGT、ALP、AMY、LD、TC、TG、HDL-C、LDL-C、CK、Cr、UA、Na、K、Cl、Ca、HbA1c、Glu、CRP、JgG、IgA、IgM、C3、C4についてのデータ（以下JCCLSと呼ぶ）、厚生労働省が公開している国民健康・栄養調査[15]の平成30年の「第2部　身体状況調査の結果」からAST、ALT、γGT、TC、TG、HDL-C、LDL-C、Cr、UAについて20歳以上の日本男性7,632名、女性10,796名のデータ（以下、NHNSと呼ぶ）、それぞれをlnorm3を仮定して分布を再構成した。Ichihara、JCCLSのデータセットはデータ収集にあたって喫煙の有無等健常者とみなす基準（本報告ではこれを除外クライテリアと称する）を設けてス

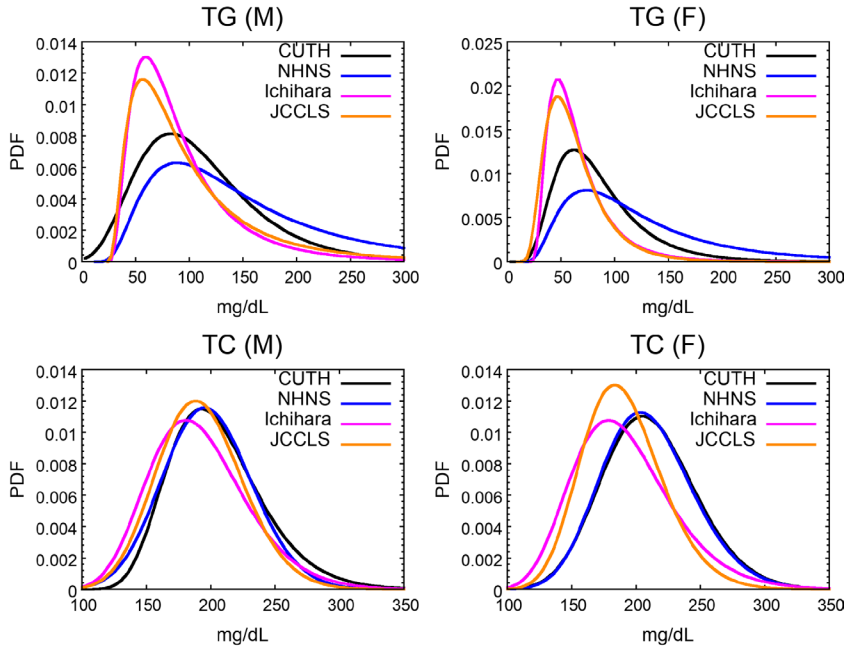

Fig. 5　既知の公開データから構成した分布の例（男女別のTGおよびTC）。横軸は検査値（mg/dL）で縦軸はその確率密度。黒線は筑波大学附属病院で得られた検診結果から作った分布、NHNSは国民健康・栄養調査の公開結果から構成した分布、Ichiharaは市原らの先行研究の結果から構成した分布、JCCLSは「日本における主要な臨床検査項目の共用基準範囲」で公開されている結果から構成した分布である。分布はすべて3パラメータの対数正規分布（式（3））で近似した。

クリーニングを行っている。NHNSのデータは問診に基づく服薬の有無で公表データが分かれている[16]が、服薬者を除外しないデータを利用した。また、NHNSには検査項目毎に利用した検査法が明示されている。

3. 結果

結果の一部としてFig. 2と同じ検査項目についてFig. 5に示す。

全体的な傾向として若干異なる分布が得られた。比較可能なデータがあるものについては、AST (M)、AST (F)、ALT (M)、γ GT (F)、γ GT (M)、Cr (F)、UA (M)、HDL-C (M)以外において、CUTHとNAHSが似た傾向、IchiharaとJCCLSが似た傾向となった。

4. 議論

結果でみられた傾向について定量化と原因の検討を行った。まずCUTH、NHNS、Ichihara、JCCLS の分布を 10,000 点の数値列で表現し、4つの分布の全ペアについて、10,000 点の単純差の合計を「距離」と定義して、ペアのある検査項目すべてについて距離を計算した。そしてペア (CUTH, NHNS) とペア (Ichihara, JCCLS) を Near なペア、それ以外を Far なペアとして距離の分布を可視化した。Nearなペアは62個、Farなペアは114個であった。可視化の結果をFig. 6に示す。Farなペアの平均距離は0.335であり、Nearペアの平均距離は0.179であった。これら2つの分布が等しいとする仮説はp値0.001以下、効果量0.767で棄却された。

両ペアの相違点としては修正Box-Cox変換の利用の有無と除外クライテリアの設定が考えられるが、本研究では除外クライテリアの設定に着目した。IchiharaとJCCLSのペアではどちらも実験参加者の中から健常者とみなす基準を設けているため、得られた結果は除外クライテリアを設定しない場合に比べて検査項目毎に健康とみなせる側にシフトしていると考えられる。そこでIchiharaとJCCLSのペアで再構成された

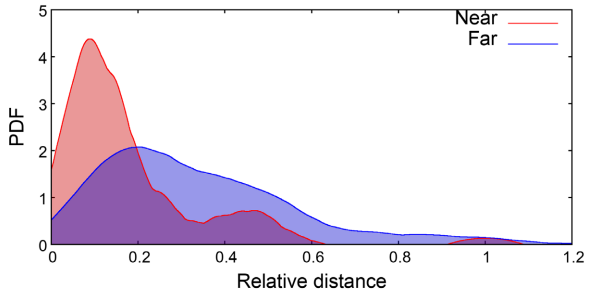

Fig. 6　Nearと定義したペアとFarと定義したペアそれぞれの相対距離の分布。横軸が相対距離で縦軸は確率密度関数。オレンジはNearと定義したペア、青はFarと定義したペアである。

lnorm3の期待値がCUTHとNHNSのペアで再構成されたlnorm3の期待値を基準として、検査項目毎に健康とみなせる側にシフトしているかどうかを検討した。lnorm3の期待値は式5で与えられる。

$$EXP(lnorm3) = exp\,(\mu + \sigma^2/2) + d \quad (式\ 5)$$

結果として、男女別48項目の臨床検査項目のうち、AST（F）、Hb（F）、Ht（F）、ALP（M）の4項目を除く44項目で医師が健康とみなした側に期待値がシフトしていた。この結果から、両ペアの差異は除外クライテリアに起因する可能性があることが示唆される。

Ⅴ．結論

静脈血の検体検査値について、疾患名のない成人における血液検査値の統計分布が3パラメータの対数正規分布を利用することで適切に再構成できることを示し、それを用いて絶対値の異なる検査項目間の値を偏差値を用いて比較可能にした。さらに筑波大学附属病院と自治医科大学附属病院のデータそれぞれについて平均赤血球量（MCV）データを用いて再構成された分布の妥当性を検証した上で、分散共分散行列を構成し、相関の程度を可視化した。筑波大学附属病院の健康診断データ、国民健康・栄養調査、先行研究の4つのデータセットで比較したところ、推定された分布のおおよその形状にばらつきがあり、それぞれのデータセットに含まれる対象者の医学的特徴に起因することを推定した。本研究は年齢別の分布について考慮していないため、今後は年齢別の分布の構成、また大規模データの利用によるパラメータの精緻化等を試みたい。

倫理的配慮・謝辞

本研究は筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会（R1-080）及び自治医科大学臨床研究等倫理審査委員会（臨大16-変059・臨大15-096）の承認を受けている。本報告は香川璃奈氏（産総研・筑波大学）、讃岐勝氏（筑波大学）、興梠貴英氏（自治医科大学附属病院）、古川哲氏（産総研・経済産業省）、赤穂昭太郎氏（産総研）、佐藤洋氏（産総研）との共同研究に基づく。本研究の一部は科研費(JP19K19347、JP21K12068)、JST未来社会創造事業(JP19211284)、および産総研次世代治療・診断技術研究ラボの補助を受けた。本報告書の作成には関口祐氏（産総研）の助力を頂いた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

文献

1）Shiro, Masanori and Kagawa, Rina: Validity of Lognormal Distribution in Analyzing Laboratory Test Values. Studies in Health Technology and Informatics, 290: 1066-1067, 2022.

2）古川 哲、香川 璃奈、興梠 貴英、城 真範、赤穂昭太郎: 血液検査値の同時分布の可視化, 第41回医療情報学連合大会予稿集（4-C-3-06）, 2021.

3） Kagawa, Rina and Shiro, Masanori: Effect of exclusion criteria on the distribution of blood test values. arXiv preprint arXiv:2206.08056, 2022.
4） 日本臨床検査標準協議会 基準範囲共用化委員会 (編): 日本における主要な臨床検査項目の共用基準範囲 ―解説と利用の手引き―, 2022. [https://www.jccls.org/wp-content/uploads/2022/10/kijyunhani20221031.pdf (cited 2024-Aug-23)]
5） Ichihara, Kiyoshi and Kawai, Tadashi: 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. Journal of clinical laboratory analysis, 10, 2: 110-117, 1996.
6） Ichihara, Kiyoshi and Boyd, James C and IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL): An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals. Clinical chemistry and laboratory medicine, 48, 11: 1537-1551, 2010.
7） Ichihara, Kiyoshi and Ceriotti, Ferruccio and Tam, Tran Huu and Sueyoshi, Shigeo and Poon, Priscilla MK and Thong, Mee Ling and Higashiuesato, Yasushi and Wang, Xuejing and Kataoka, Hiromi and Matsubara, Akemi and others: The Asian project for collaborative derivation of reference intervals:(1) strategy and major results of standardized analytes, 51, 7: 1429-1442, 2013.
8） ラボ内実施の検査項目. [https://www.tsukuba-i-lab.com/kentai-kensa/kensa-annai.html (cited 2024-Aug-23)]
9） The R Project for Statistical Computing. [https://www.r-project.org/ (cited 2024-Aug-23)]
10） Silverman, B. W: Density estimation for statistics and data analysis. Monographs on Statistics and Applied Probability. Chapman & Hall, London, 1986.
11） Nelder, John A and Mead, Roger: A simplex method for function minimization. The computer journal, 7, 4: 308-313, 1965.
12） Shiro, Masanori and Kagawa, Rina: Standard Distributions of Blood Tests for Public Use. [https://doi.org/10.5281/zenodo.3841232 (cited 2024-Aug-23)]
13） Friedman, Jerome and Hastie, Trevor and Tibshirani, Robert: Sparse inverse covariance estimation with the graphical lasso. Biostatistics, 9, 3: 432-441, 2008.
14） Claudio Ronco, Mikko Haapio, Andrew A. House, Nagesh Anavekar, and Rinaldo Bellomo: Cardiorenal syndrome. Journal of the American College of Cardiology, 52 (19) 1527–1539, 2008.
15） 厚生労働省: 国民健康・栄養調査. [https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html (cited 2024-Aug-23)]
16） 厚生労働省: 調査の概要, [https://www.mhlw.go.jp/content/001066873.pdf (cited 2024-Aug-23)]