

平成25年度人間ドック健診の追跡調査・分析に基づく
標準的検査基準値及び有用性に関する調査研究小委員会報告

日本人間ドック学会の健診基本項目の基準範囲

人間ドック健診の追跡調査・分析に基づく標準的検査基準値及び有用性に関する調査研究小委員会

実行委員長 渡辺清明

はじめに

平成25年、日本人間ドック学会(以下、人間ドック学会)は健康保険組合連合会(以下、健保連)と共同で「人間ドック健診の追跡調査・分析に基づく標準的検査基準値及び有用性に関する調査研究小委員会(以下、本委員会)」を設置した。初年度の本委員会の活動において、人間ドック健診受診者150万人の健診結果データをベースに統計学的な解析を行い、人間ドック学会の定める基本検査の基準範囲(以下、本基準範囲)を策定した。なお、本委員会の構成員は末尾に記載した。

ご承知の会員の方もいると思うが、平成26年4月に本研究結果の中間報告を、厚生労働省の記者会見で行ったところ、その翌日に、多くのマスコミが「人間ドック学会、健康基準を緩和」、「健康基準広げます」などの新聞やテレビ報道がなされたため、話題として全国レベルで広がった。さらに、「健康基準の緩和を安易に報じるな」と日本医師会、日本医学会の専門の医師からもご批判を受けた。これらのすべての原因は、「基準範囲の意味の誤解」から始まっており、実行委員長としてその説明に多くの労力を費やした。

その後、平成26年11月に、本基準範囲の最終研究結果が本委員会で承認された。大変幸いにも、この研究結果は、平成27年4月に国際誌 *Clinica Chimica Acta* (以下、CCA)¹⁾ に受理され、国際的にも認知された。

しかし、本論文においては基準範囲が国際標準のSI単位で標記されている。そのため、例えばコレステロールなどの単位はmol/Lとなっており、日常用いられるmg/dLとは異なっている。また、

CCAに掲載の論文(以下、CCA論文)では、初めの論文¹⁾の一部の項目に解析不備があり、修正された基準範囲の表が後のCCA論文²⁾に追加掲載された。さらに、本基準範囲については、本委員会の学術委員長の山門 實先生が健保連と本学会による事業報告書³⁾に正式に報告しているが、報告書であるため普遍的に引用するのが困難である。邦文の総説でも、本基準範囲は報告されているが^{4,5)}、基準範囲が男女別や年代別に異なった複数の表に記載されているため、一覧表としてひと目で分かる形にはなっていない。そこで、今般、篠原本学会理事長より、本基準範囲を統一した形でかつ簡便に引用できる形にした報告書を作成するよう要請を受けた。

以上より、本基準範囲を委員会報告として簡潔に本誌に掲載することとなった。

なお、本研究の目的、方法、結果、考察の詳細については、原則としてオリジナルのCCA論文^{1,2)}を、和文では既述の報告書³⁾や総説^{4,5)}を参照していただきたい。

1. 基準範囲とは何か

基準範囲は通常検査表内の検査値のすぐそばに記載されていて、多くの臨床医や健診をされている先生は、検査の測定値と基準範囲を見比べて、検査値が異常か否かを大まかに判断している。ただ、基準範囲は多くは検査を実施している臨床検査室が作成し、臨床医が作成したものではないため、医療従事者にとってその意味が大変誤解を招き易いものとなっている。したがって、ここではまず、基準範囲の定義、予防医学的閾値との違い、

作成の必要性について述べる。

1) 定義

約50年前から、臨床検査の結果判定には臨床検査医学上「正常値」という用語が使用されていたが、「この値のなかであれば正常であり、病気でない」と誤認されることがあり、不適切とされていた。そこで、1987年にInternational Federation of Clinical Chemistry(IFCC)がreference value(基準値)という用語を新たに導入して⁶⁾、後に、WHOが認知した。その後、検査値は一定の幅のなかであれば良いという観点から、reference interval(基準範囲)が国際的な用語となった。1995年には米国の臨床検査の標準化を行っている機関であるNational Committee for Clinical Laboratory Standards(NCCLS)から、基準範囲のガイドライン⁷⁾が発刊され、臨床検査値を判断する目安として世界的に広く用いられている。

ここで決められた基準範囲の定義は、「可及的厳密に医学的に判定されたいわゆる健康人の検査測定値を統計学的に解析し、測定値分布の中央部分の95%の測定値を含む範囲」である⁷⁾。つまり、検査値の基準範囲とは、「いわゆる健康人の95%は検査値がこの範囲にある」ということである。したがって、我が国でも多くの臨床検査室では、現在この国際定義に準拠した形で基準範囲を作成し、検査値の判断目安として臨床医などに提供している。

2) 予防医学的閾値との違い^{4,5)}

実際の医療の現場では、臨床検査値を読む場合に、医師が疾患予防や診断のために設定している検査の判断値である予防医学的閾値がある。つまり、それは専門学会などが疫学的調査研究に基づいて示した疾患の予防、診断および治療判定のための検査判断値である。具体的には、日本動脈硬化学会や日本糖尿病学会などから、コレステロールや血糖の値について設定されている。すなわち、予防医学的閾値は疾患の診断特に予防のために、その領域の専門家が作成した検査閾値である。

一方、基準範囲はいわゆる健康人のデータであり、測定された患者の検査値がこれとどの程度異なるかをみて、医師が異常か否かを区別するもの

である。したがって、基準範囲は予防医学的閾値と違って病気のリスクを示す疾患判別や予防には用いられない。

つまり、基準範囲と予防医学的閾値は定義が全く異なるものであり、これらを同一視して医学的に比較はできない。この違いの認識不足が原因で、基準範囲騒動が生じたと思われるので、ここは大変重要なポイントである。

3) なぜ新たな基準範囲が必要か

では、今何故予防医学的閾値ではなく、基準範囲の作成が必要なのであろうか。

臨床検査の専門学会である日本臨床検査医学会では、医学生が医師国家試験に必要な検査の基準範囲を100強とし、その数値を報告している⁸⁾。それによると、100強の医療の基本検査の基準範囲のなかで、専門学会からのガイドラインで示されている予防医学的閾値を用いているのはコレステロールや血糖など僅か7%程度に過ぎない。そのため、臨床検査の90%以上は臨床判断値でなく、基準範囲を用いて医師が判別せざるをえない状況にある。したがって、今のところ基準範囲は日常診療において不可欠のものとなっている。

しかし、このように頻用されている基準範囲にも問題点がある。

第一は、多くの血液検査などの基準範囲は、全国の医療あるいは健診機関によりまちまちとなっていることである。

第二に、人間ドックなどの健診では基準範囲が使用されているが、その際、健診受診者をベースにして求めた基準範囲は存在しない。

第三に、最近でも100万人以上の母集団から、可及的厳密に選択された集団を用いて作成した基準範囲はない。また、我が国では、全国どこの医療施設・健診施設でも使用可能な共用基準範囲としては今まで複数の報告があるが、母集団の数が少ない、あるいは選別法の厳密さが必ずしも十分でない。

第四は、基準範囲には男女差と年齢差が明らかなものがあるが、これらが十分に設定されていない。今後、高齢者が増えるので、その基準範囲の設定が強く望まれている。

表1 日本人間ドック学会基本臨床検査の基準範囲(文献2より一部改変)

| 項目 | 単位 | 男女共通 | | 男性 | | 女性 | |
|------------------------------------|---------------------------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|
| | | 年齢 | 基準範囲 | 年齢 | 基準範囲 | 年齢 | 基準範囲 |
| 血清総蛋白 | g/dL | 30-80 | 6.5~7.9 | | | | |
| アルブミン | g/dL | | | 30-44 | 4.1~4.9 | | |
| | | | | 45-64 | 4.0~4.8 | 30-80 | 3.9~4.8 |
| | | | | 65-80 | 3.9~4.7 | | |
| クレアチニン | mg/dL | | | 30-80 | 0.66~1.09 | 30-80 | 0.47~0.81 |
| eGFR | mL/min/1.73m ² | | | 30-44 | 63~107 | 30-44 | 64~116 |
| | | | | 45-64 | 55~98 | 45-64 | 55~103 |
| | | | | 65-80 | 50~93 | 65-80 | 52~97 |
| 尿酸 | mg/dL | | | 30-80 | 3.6~7.9 | 30-80 | 2.7~5.9 |
| 総コレステロール | mg/dL | | | | | 30-44 | 144~237 |
| | | | | 30-80 | 155~257 | 45-64 | 158~280 |
| | | | | | | 65-80 | 177~281 |
| HDL コレステロール | mg/dL | | | 30-80 | 41~93 | 30-80 | 50~106 |
| LDL コレステロール | mg/dL | | | | | 30-44 | 61~150 |
| | | | | 30-80 | 74~180 | 45-64 | 73~185 |
| | | | | | | 65-80 | 84~189 |
| LDL コレステロール (Friedewaldの計算式による) | mg/dL | | | | | 30-44 | 68~148 |
| | | | | 30-80 | 80~172 | 45-64 | 76~185 |
| | | | | | | 65-80 | 93~187 |
| Non HDL コレステロール | mg/dL | | | | | 30-44 | 78~161 |
| | | | | 30-80 | 94~195 | 45-64 | 89~206 |
| | | | | | | 65-80 | 107~207 |
| 中性脂肪 | mg/dL | | | 30-80 | 43~209 | 30-80 | 33~136 |
| 総ビリルビン | mg/dL | 30-80 | 0.41~1.65 | | | | |
| AST | U/L | | | | | 30-44 | 12~24 |
| | | | | 30-80 | 14~31 | 45-64 | 13~30 |
| | | | | | | 65-80 | 15~31 |
| ALT | U/L | | | 30-80 | 11~38 | 30-80 | 8~24 |
| γ-GT | U/L | | | 30-80 | 13~87 | 30-80 | 9~37 |
| | | | | | | 30-44 | 100~242 |
| | | | | 30-80 | 122~300 | 45-64 | 110~326 |
| アルカリホスファターゼ | U/L | | | | | 65-80 | 122~343 |
| | | | | | | | |
| 空腹時血糖 | mg/dL | | | 30-80 | 84~114 | 30-80 | 79~105 |
| HbA1c | % | | | | | 30-44 | 4.81~5.94 |
| | | | | 30-80 | 4.79~6.01 | 45-64 | 4.87~6.08 |
| | | | | | | 65-80 | 4.78~5.83 |
| 赤血球数 | 10 ⁴ /μL | | | 30-80 | 432~528 | 30-80 | 387~478 |
| 白血球数 | /μL | 30-80 | 3200~8300 | | | | |
| 血色素量 | g/dL | | | 30-80 | 13.7~16.3 | 30-80 | 12.0~14.5 |
| ヘマトクリット値 | % | | | 30-80 | 41~48 | 30-80 | 36~43 |
| 血小板数 | 10 ⁴ /μL | 30-80 | 15~33 | | | | |

以上より、人間ドックなどの全健診機関に適用可能な、かつ男女別および年齢別の基準範囲の設定が必要となっているため、今回の基準範囲の策定を行った。

2. 基準範囲の作成方法

1) 対象検査項目

本学会が定める基本検査項目のなかから表1に示した27項目を対象とした。

2) 健康人の検査結果の抽出方法および統計学的解析方法

これについては、文献¹⁻⁵⁾に詳細が記載されているので参照いただきたい。

3. 今回作成した基準範囲

1) 基準範囲の男女別、年齢別の分布図

代表例として、図1にコレステロール(HDLおよびLDLコレステロール)の基準範囲の分布を示した。HDLコレステロールの基準範囲では、男女差(女性の方が男性より高値)はあるが年齢差は認めなかった。LDLコレステロールでは、女性では45歳以上で増加を認め明らかに年齢差は認

めたが、男性では年齢差を認めていない。このように検査項目によって男女差や年齢差は異なり、基準範囲の年齢分布や男女差はまちまちの結果であった。

2) 人間ドック学会の基本検査項目の基準範囲

得られたすべての検査の基準範囲は表1に示した。

従来の基準範囲では、明確にされていなかった男女差が、特に尿酸、中性脂肪、HDLコレステロール、ALT、 γ -GT、空腹時血糖、eGFRなどで示された。また、男性ではアルブミン、eGFR、女性ではAST、HbA1c、総コレステロール、LDLコレステロール、アルカリホスファターゼ、eGFRなどの項目で年齢差が明らかであった。この年齢別の基準範囲の設定も特記すべきことであり、特に、65~80歳の高齢者の基準範囲はCCA論文には記載がないが、今後の高齢者医療に有用と考えて委員会で策定したものを表に追記してある。また、CCA論文には平均赤血球容積などの赤血球恒数検査の基準範囲も記載があるが、これらは本学会の基本検査項目に含まれていないため削除した。

3) 考察

健診受診者をベースに、かつ大規模な集団から

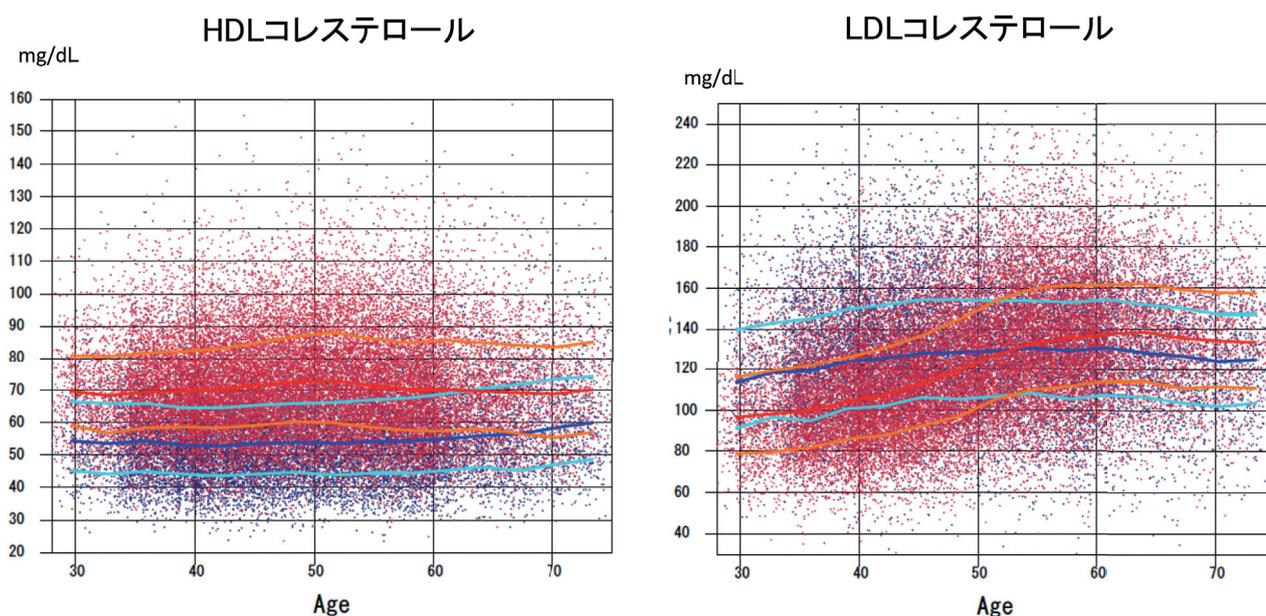


図1 コレステロールの基準範囲

青のドット：男性
 赤のドット：女性
 青の実線：男性の平均値
 赤の実線：女性の平均値
 水色の実線：男性の上限値と下限値
 橙色の実線：女性の上限値と下限値

抽出された個体から作成した基準範囲は今までにない。したがって、今後、本基準範囲が全国のどの健診施設でも共用可能な検査の基準範囲として、活用される可能性はあると思われる。ここでのポイントは、臨床検査の基準範囲が、実は全国でばらばらであるので、統一した基準範囲を男女別、年齢別に作成したということにある。

ただし、以下の点は注意を要するところである。

医療で用いられている臨床検査は数多くあるが、臨床判断値が示されている臨床検査が一部にある。したがって、大部分の臨床検査値の判断には基準範囲が用いられているが、血圧、コレステロール、血糖など予防医学的閾値が設定されている検査値については臨床判断値を用いて判定すべきである。ここが、今回の基準範囲の誤解を防ぐ最大のポイントである。

なお、基準範囲は元々IFCCで臨床検査を対象に定義付けられているので、臨床検査の範疇にない血圧とBMIについて臨床検査の基準範囲と同様に取り扱うのは妥当性に欠ける。したがって、表1からは血圧、BMIは削除してある。また、Friedewaldの式によるLDLコレステロール、Non HDLコレステロールについては今後LDLコレステロールに代わって使用される可能性があるので追加した。

なお、先述のように、本研究結果は国際誌のCCAに掲載された。基準範囲は先に述べたように元々IFCCが提唱し、WHOも認知して世界に普及した臨床検査の判別のための指標である。実は、CCAは現在IFCCのofficial journalであり、基準範囲に関する元締め団体の医学雑誌である。そういう意味では、本研究結果で示された基準範囲が国際的に認知されたと考えている。

また、日本臨床検査標準協議会からも同様な臨床検査の基準範囲が最近報告されているが⁹⁾、これは、この機関のホームページに掲載されているものの、本基準範囲のように国際的な医学雑誌には掲載されていない。

おわりに

人間ドック学会の基本検査の基準範囲を国際的

定義に基づいて、約150万人の人間ドック受診者から抽出した健康個体を用いて設定した基準範囲を示した。

今回の基準範囲は、全国の特に人間ドックなどの健診施設で共用可能であり、今まで設定されていなかった男女別、年齢別の基準範囲も有用になる可能性があると思われる。

ただ、この場合、基準範囲の定義の正しい理解が必要であり、特に予防医学的閾値との違いを厳密に勘案することが大変重要である。

なお、本基準範囲については第56回日本人間ドック学会学術大会(2015年、横浜)の会員集会において発表した。

◆本委員会の構成員(所属は平成25年度当時のもの)

学術委員長

山門 實(三井記念病院総合健診センター 特任顧問)

実行委員長

渡辺清明(東京臨床検査医学センター 理事長)

委員

市原清志(山口大学医学部病態検査学講座検査管理学 教授)

加藤公則(社団法人新潟県労働衛生医学協会 医長)

高谷典秀(医療法人社団同友会 理事長)

富田照見(一般財団法人関西労働保健協会 理事長)

石川良樹(みずほ健康保険組合大手町健康開発センター 所長)

松本義幸(健康保険組合連合会 参与)

小松原祐介(健康保険組合連合会 保健事業グループマネージャー)

文 献

- 1) 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: 105-114.
- 2) Yamakado M, Ichihara K, Matsumoto Y, et al: Erratum to "Derivation of gender and age-specific reference intervals from fully normal Japanese individuals and the implications for health screening" [Clin. Chim. Acta 447 (2015) 105-114]. Clin Chim Acta 2016; 456: 180-183.
- 3) 山門 實: 医療保障総合政策調査・研究基金事業 平成25-26年度事業報告書概要。人間ドック健診の追跡調査・分析に基づく標準的検査基準値および有用性に関する

- る調査研究事業実績報告書, 2015, 1-23.
- 4) 渡辺清明: 健診・人間ドックと臨床検査 臨床検査の基準範囲 正しい理解の必要性について. 臨床検査 2015; 59: 548-554.
 - 5) 渡辺清明: 人間ドック学会の健診基本項目の“基準範囲”. 医学のあゆみ 2016; 256: 987-992.
 - 6) Solberg HE: Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. Clin Chim Acta 1987; 165: 111-118.
 - 7) NCCLS: How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; Approved Guideline. NCCLS Document C28-P Vol.12 No.2, 1995.
 - 8) 日本臨床検査医学会標準化委員会: 学生用共通基準範囲の考え方と利用時の留意事項. 臨床病理 2011; 59: 400-408.
 - 9) 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案－解説と利用の手引き－. 2014, http://www.jccls.org/techreport/public_comment_201405.pdf