

# 小児期の臨床検査の正常値に関する研究

( 分担研究：小児期の成人病危険因子の效果的  
検出方法の開発に関する研究 )

河 合 忠  
中 村 みちる

**要約：**正常値は、得られた検査結果が正常か異常かを判断するための“物指し”である。その背景にはさまざまな問題点が内在している。とくに小児科においては、多くの検査項目で成人とは大きく異なり、発育とともに変動する。しかも、正常試料の入手に困難があり、各施設毎に正常値を求めることはまず不可能である。そのために、臨床の現場に役立つ正常値または臨床参考値を求めることが必要である。

**見出し語：**小児，正常値，臨床検査

## 1. はじめに

臨床検査に限らず他の医学的情報についてもいえることだが、ある1人の患者から得られた情報について判断を下し、次の医療行為に移るためには、まず健康時のパターンを念頭においてそれと比較する。すなわち、得られた検査結果が正常か異常かを判断する“物指し”が絶対に必要である。この“物指し”の役目をするのが正常値である。ということは、正常値が不明であれば異常、すなわち病的状態を見分けることはできないはずである。

このように患者を正確に把握するのに欠くことのできない基本的な尺度である正常値であるが、

残念ながら決して絶対的なものではない。

小児期の成人病危険因子の検出方法を開発するには、各年齢層の小児についての正常値を決定することが重要である。

## 2. 正常値の一般的な決め方

“正常値”とは、一般に正常人に特有な数値または性状と定義されている。それでは一体“正常人”とはどのような人なのだろうか。正常人とは、結局、「医師が客観的に病気であると判断できない人」ということになる。したがって、正常人を選ぶ場合どこまで積極的に詳しく検査して病的な人を除外するかによっていわゆる“正常人”の対象が違ってくることになる。

一般には、選ばれた正常人集団について測定した数値を“正常値”または“正常範囲”として用いている。とはいっても、正常人を決めるのに正常値が必要であり、正常値を決めるのに正常人が必要なわけで、結局どこまでいっても厳密に定義しえない宿命をもっている。

### 3. 正常値の性格

前述のようにして選ばれた正常人集団についての測定値の分布をみると、正規分布をとるもの（たとえば、Hb・赤血球数・血清蛋白・血糖その他多くの化学成分）と対数正規分布をとるもの（たとえば、尿素窒素・血清コレステロール・トランスアミナーゼ・アルカリホスファターゼなど）とがある。これらの正常人の値を推計学的に処理して得られる平均値（ $m$ ）と標準偏差（ $\sigma$ ）から、次のような範囲を慣習的に正常範囲とよんでいる。

$$\text{正常値} = m \pm 2\sigma$$

したがって、通常われわれがいう正常値というのは単一の数値ではなく、ある正常人集団の95.4%を包含する範囲を意味している。ということは、厳密にふるい分けられ正常人と認定された人の4.6%は正常範囲に入らないことになる。そこで、 $\pm 3\sigma$ の範囲を越えるものは異常値とし、 $2\sigma$ と $3\sigma$ の間に入るものを疑惑値・境界値などによぶこともある。

このように、正常値には幅があるのが特徴であるが、何故このような幅ができるのだろうか。それに影響を及ぼす因子として、①技術的変動、②個人間変動、③個人内変動の3つがある（表1）。

表1 正常値変動の要因

種 類	要 因
1. 技術的変動	a) 固有誤差：測定方法・測定器具など b) 技術誤差：測定技術 c) 技術的失敗
2. 個人間変動	a) 遺伝：個体差・性格・人種差 b) 生活環境：地域差・食習慣・職業 c) 時間：年齢
3. 個人内変動	日内・日差・季節・食餌・体位・運動・性周期・妊娠など

2と3をまとめて生理的または生物学的変動とよぶ。

### 4. 測定値の技術的変動

いま、まったく同じ検体を2分し、別々に検査したとすると、連続量で成績が得られる場合には、2つの測定値が完全に一致することはきわめて稀であって、少しずつ違った値の得られるのが普通である。同じ検査室で同じ測定者が測定した場合でも少しずつ異なった数値が得られるのであるから、別の検査室で測定した場合には測定値の差はさらに大きくなるわけである。このような技術的変動は以下のように大きく3つに分けて考えることができる。

**固有誤差：**ある成分について測定しようとするとき、その測定方法に特有な誤差を固有誤差とよび、これには測定器具による誤差と測定方法による誤差がある。臨床検査に使われる機械および器具が違えば当然測定成績に影響を及ぼすことは容易に理解できよう。これらの固有誤差は測定者の熟練によってもまったく改善しえないものであるから、1つの検査を採用するにあたっては両者の選び方に十分慎重でなければならない。

**技術誤差：**これは測定技術に由来するものであるから、技術者の熟練によってずいぶん改善する性質のものである。

**技術的失敗：**測定者も人間である以上、精神的および肉体的条件により無意識のうちに不注意か

ら失敗を起こすこともある。

このような技術的変動が大きければ、生体内のこまかい動きを捕えることができない。そこで、現在では、再現性のよい機械をできるだけ多く使い、人間の誤りを最小限に食い止めるために客観的な成績管理方式がいろいろ取り入れられている。

## 5. 測定値の生理的変動

人間の代謝過程はきわめて恒常性の高いものであるが、これはあくまでもある生理的変動域を出ないということであって、いろいろな体液成分がある一定の濃度にがっちり固定しているというわけではない。むしろ、ある一定の範囲内で変動しうるために、いろいろな急激な環境の変化にも対応しうるとも考えられるのである。

生理的あるいは生理学的変動とよばれるものには、それぞれの個人によって差の認められる個人間変動と、同一個体でもいろいろな条件によって差のみられる個人内変動とに大別することができる。

**個人間変動：**性別・人種別・年齢別に差が認められる成分がある。

上記のような既知の要因をまったく除外してもなお原因不明（おそらく遺伝性）の個体差が認められる。

**個人内変動：**採血部位・採血時間・体位・季節などの差によっても種々の体内成分が変動することはよく知られている。

このように、生理的変動の明らかな成分については、それぞれ検査材料の採取条件を設定し、別々に正常範囲を定めて日常診断における“物指し”としているわけである。通常個人内変動がある場合には、その変動が最小になるような条件を

選び、その条件の下ではじめて個人間変動あるいは病的変動を検討しうる。

## 6. 個人の正常値の必要性

前述のような生理的変動をきたす要因を取り除いても、なお個人差があって集団正常値にはかなりの幅がある。ところが、臨床医学の対象は個人であり、一人一人の個体について独自の判断が要求される。

個人における生理的変動の大きさから次のように分類される。

(1) 個人差が大きく、個人内変動が集団正常値の幅に比べてはるかに小さいもの。たとえば、血清アルカリホスファターゼ・トランスアミナーゼ・アミラーゼ・コレステロールなど。

(2) 個人差が少なく、個人変動が集団正常値の幅にほぼ接近しているもの。たとえば血清電解質・蛋白・尿素窒素・尿酸など。

(3) 両者の中間的性質を示すもの。

個人差の少ない(2)の場合においては、集団の正常値がおよそそのまま個人の正常値として使用することができる。おそらく、(2)の群に属する成分は、生体における調節機構が強く働いており、それだけにわずかの増減も生命維持に重大な影響を及ぼすのである。

一方、(1)に属するものは酵素が多いのが注目される。しかも、これらの成分については個人の正常値の幅と集団の正常値の幅との間に大きな開きがある。したがって、臨床的な意味づけのうえできわめて大きな問題を提起している。

患者一人一人を扱う臨床医学においては、その患者自身がまったく健康であったときの測定値こそ真の“物指し”たりうるはずである。近年、個

人の健康管理に対する関心がたかまり、わが国においても人間ドックが行われるようになってきたが、これはとりもなおさず、潜在疾患の早期発見とともに個人の健康時の数値を記録し、将来病気になる場合に十分参考にしようとの意図からはじまったものである。

とはいっても、すべての患者について個人の正常値を設定することはむづかしく、とくに急激な成長をとげている小児期ではきわめて困難であり、やむなく集団正常値に依存しなければならない。

#### 7. 集団正常値の問題点

従来用いられている集団正常値は、前述のようにいわゆる“正常人集団”から採取された多数の検査材料についてごく短時日のうちにまとめて測定することが多い。それらの測定値を推計学的に処理して平均値と標準偏差を求め、慣習的に ( $m \pm 2SD$ ) の範囲を正常値としている。しかし、毎日連続的に測定する場合の技術的変動は、同じ日にまとめて測定する場合の技術的変動よりも大きいのが普通である。ましてや、測定者が変わる場合にはさらに技術的変動の幅が大きくなる。したがって、一般に用いられている集団正常値には真の技術的変動が反映されていないことになる。

また、集団正常値では、一般に入院患者と外来患者でみられるような採血時の体位の違い、季節的変動、日差変動などがほとんど考慮されていないのが実情であろう。そうすると、日常診療に用いられている臨床検査における真の変動係数を知るには、実際にルーチンの業務として行われ、そして病棟や外来に報告されている患者自身についての検査成績を利用する必要があると思われる。

すなわち、同じ母集団について、同一測定法によって測定したとしても、その検査室での技術的変動域が大きければ大きいほど、いわゆる正常範囲は大きくなるはずである。また、正確度が異なれば当然正常範囲の平均値が異なってくるはずである。このような考え方に立って提唱されたのが Hoffmann らの方法による患者データを用いる臨床参考範囲である。

#### 8. 臨床参考範囲 (clinical reference range) とは

臨床検査において日常業務が安定した精度を出すようになった状態で、ある時期に行った全測定値を利用するが、一応推計学的には1つの母集団について約500検体以上が必要である。これらの測定値の度数分布からモード（最頻数）を中心とした正規分布群 (modal Gaussian distribution) を抽出し、それについて平均値、標準偏差を求め95.4%の度数を包含する範囲を臨床参考範囲とするわけである。正規分布群を抽出するには、推計学的に電子計算機で行うが、詳細は省略する。

理論的背景：この方法では2つの前提条件が成立すると仮定に立って推計学的処理が展開されているので、それを十分に理解しておく必要がある。

連続量で表現される定量検査のうち、日常広く使用されているものについて、すべての依頼検体の測定値の度数分布を描いてみると、正規分布とはならず、モード（最頻数）の一方または両側に尾を引いた分布を示す。

第1の前提条件としては、全測定値の分布で高い頻度を示すのが“正常値”を代表すると考えるわけである。たしかに、とくに業務量を制限しない中央検査室で、しかも日常検査として病態診断

のスクリーニングの目的で広く使われている検査項目についてみると、全依頼検体の40~80%は従来参考書に記載されている集団正常値に含まれる測定値を示す。したがって、このような場合には第1の前提条件が成立すると考えてよかろう。もちろん、患者の病態から判断してとくに選択して行われる特殊検査項目については異常値の頻度がかなり多いので、この前提条件はあてはまらない。つまり、母集団の性格を十分吟味したうえでこの方法を利用することが必要であるし、またこの方法による分析成績を考えなければならない。

第2の前提条件としては、正常値が正規分布をとると仮定していることである。たしかに厳密に選ばれた正常人についての測定値の分布は正規型をとるものが大部分である。ときに正規分布をとらない結果が得られることがあるが、それがまったく正常集団であるという確証もなく、終局的には“正規型をとる”という確証もないが、“正規型をとらない”という確証もないことになる。それならば、現時点で、正規型をとるものが多く、しかも正規型の推計処理が最も単純であるから、第2の前提条件を満足すると考えるのもあながち的はずれていないとはいえないであろう。しかし、もともと異常集団である患者群を対象とするところに無理があるので、慎重に研究を進める必要があろう。

## 9. 今後への対策

いわゆる“正常人集団”について求める正常値を、各検査室ごとに求めておくことが望ましいことはいうまでもない。しかし、現実的に、厳密に選ばれた正常人集団から血液や尿などの検査材料を入手することは容易なことではない。また、多

数の検査項目について正常人集団の測定値を求めることは、労力や経費のうえでかなり困難を伴うことである。したがって、多くの検査室では文献や参考書やキットの添付文書から引用しているのが実情である。そのような現状では、検査測定上の精度管理が進んで、施設間の測定値のばらつきがかなり改善されているにもかかわらず、臨床の場での検査成績の有用性がいまだ改善されていないといわざるをえない。

臨床参考範囲の考え方は確かに注目すべきものであるが、いまだ普遍的な方法が設定されていない。そこで、現実には、健康診断のときに得られる血液や尿を利用してできるだけ多くの検体を収集し（できれば各母集団に50例以上が望ましい）、それについて得られた測定値を利用するのが良い。これについても、乳幼児、小児ではきわめてむづかしい問題があって、各施設毎に決めることは不可能である。多数の機関が共同して正常試料を集め、それらを同じ検査機関で測定して正常値を求める。しかる後に、その正常値を基礎に各検査室の固有の技術的変動を考慮に入れて、それぞれの施設における正常値を求めてゆくように努力しなければならない。



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用 論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:正常値は,得られた検査結果が正常か異常かを判断するための“物指し”である。その背景にはさまざまな問題点が内在している。とくに小児科においては,多くの検査項目で成人とは大きく異なり,発育とともに変動する。しかも,正常試料の入手に困難があり,各施設毎に正常値を求めることはまず不可能である。そのために,臨床の現場に役立つ正常値または臨床参考値を求めることが必要である。