

「正常値」を考える

* 検査情報解析学 Dec. 3, 2012

中澤 港

Minato NAKAZAWA

<minato-nakazawa@people.kobe-u.ac.jp>



「正常値」の考え方

- 正しく測れたとして、測定値には「正常範囲」が存在→疾病やハイリスク者の検出に役立つ
- 正常範囲はどうやって決める？
 - パタン1：健康な集団 (healthy volunteer) について測定し、その多くの人が入る範囲を「正常」とする。外れたら「異常」
 - 「多くの人が入る」は、例えば平均 $\pm 2SD$ とか $3SD$
 - より小さな標本内の人、母集団の代わりとしての大標本の平均 $\pm 3SD$ 外ということは滅多に起こらない(正規分布なら上下各 0.135 %のみ)ので、たぶん異常であろうという推論
 - パタン2：healthy volunteer の測定値と病気と診断されている人の測定値の分布を比べるか ROC 分析で最適カットオフを探索
 - パタン3：先進国(とくに米国)の集団のパタン1の正常範囲が人類の正常範囲であると見なす。NCHS や NHANES 標準
 - パタン4：機能に障害が出る濃度以下を欠乏、機能に障害が出る濃度以上を過剰とみなす(4' 投与に反応したら欠乏とみなす)

パターン1の実例

- <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000001t3so.html>
↑ 平成22年乳幼児身体発育調査の概況
- 平成17年国勢調査区から層化無作為抽出で3000地区、調査期間内に生後14日から2歳の乳幼児、3000地区中900地区については2歳以上就学前幼児も調査。また、産科を標榜し病床もある病院のうち平成22年度医療施設基本ファイルから抽出した150病院で出生し平成22年9月に1ヶ月健診を受けた乳児を調査。
- 身長、体重、胸囲などについて、異常値と上下0.01%に当たった外れ値を除き、LMS法で補正して平滑化。3パーセンタイルから97パーセンタイルまで、中央値を含む何段階かの成長曲線を計算。身長と体重の関係に二次式を当てはめた身長体重曲線は肥満とやせの判定用に利用

“ウォーターローによる低栄養の分類” “Community Nutritional Assessment”

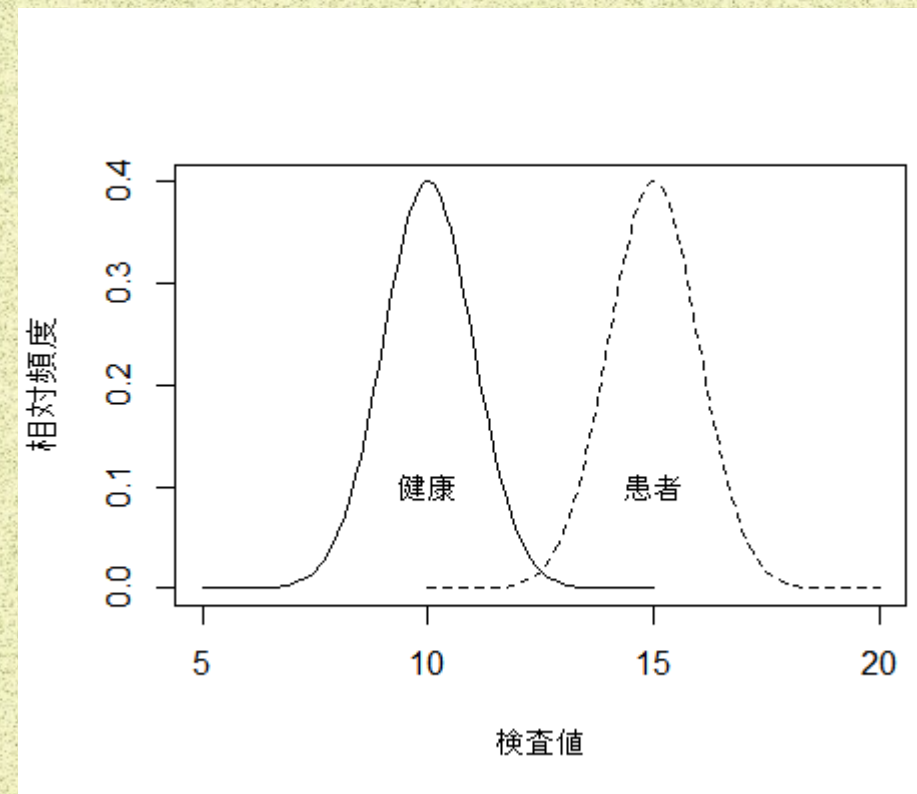
- WT to HT が 80 パーセントイル未満だと「痩せ (wasted)」と評価される。短期的な低栄養を示すとされる。
- HT to age が 90 パーセントイル未満だと「短軀 (stunted)」と評価される。長期的な低栄養を示すとされる。
- 両方該当すると wasted and stunted であり、栄養状態にかなり問題がある可能性がある→ハイリスク
- 遺伝的な違いを無視している。とくに米国 NCHS のデータを途上国に使うと(パタン3), 遺伝的に成長が遅いだけであっても, wasted や stunted の割合が高い(成人男性の身長が 160cm に達しないようなところでは, 80 %が stunted という報告もある……意味?)

パターン2は分布がはっきり違えば有効

- <http://minato.sip21c.org/screening2011.pdf>
↑ スクリーニングとROC分析について参照
- Healthy Volunteer (以下健常者群)と患者群の測定値について右下図のような分布なら12.5より大きければ健康である可能性がきわめて低いとわかる

● しかしもっと分布が重なっていたらどこを正常上限にしたらいいか決定困難

● 有名な解法の1つがROC



ROC

- <http://oku.edu.mie-u.ac.jp/~okumura/stat/ROC.html>
三重大学奥村先生の非常にわかりやすく詳しい解説
- 健常者群と患者群について一連の測定値があるとき、正常値の上限(あるいは下限, 以下閾値)を変化させてみると, 2群それぞれの陽性・陰性の判定も変化する。正常値の上限を全員の最大値より大きくすると, 全員が正常となってしまうし, 全員の最小値より小さくすると全員が異常となってしまう。検査の意味がない。
- 患者群の中で陽性となる人の割合(真陽性率)を感度, 健常者群の中で陰性となる人の割合を特異度というが, 1から特異度を引いた値(偽陽性率)を横軸にとり, 感度を縦軸にとって, 閾値を最小値から最大値まで変化させて描くカーブをROC曲線という。
- ROC曲線が一番左上に近いところが最適閾値。ROC曲線は, 左上に近いほど(AUCが大きいほど)良い

パタン4

- 例えば、血液のヘモグロビン濃度は、WHOの基準では授乳も妊娠もしていない成人女性 120g/L，成人男性 130g/L 以上が正常値とされている。110g/Lでもほとんど機能障害は起こらないが、鉄欠乏性貧血であれば鉄剤投与によってヘモグロビン濃度は上昇するし、葉酸欠乏なら葉酸投与，タンパク欠乏であればタンパク投与によりヘモグロビン濃度は上昇する
- 投与して増加するということは、投与しない状態では不足していたのだという推論
- しかし、hypoferremic adaptation hypothesis (Susan Kent や Oppenheimer が提唱)では、マラリア流行地の人は血清鉄を低く抑えることにより感染が重症化しないように適応している可能性がある。「不足」か？
- <http://minato.sip21c.org/iron.pdf>

正常値はハイリスクアプローチ向け

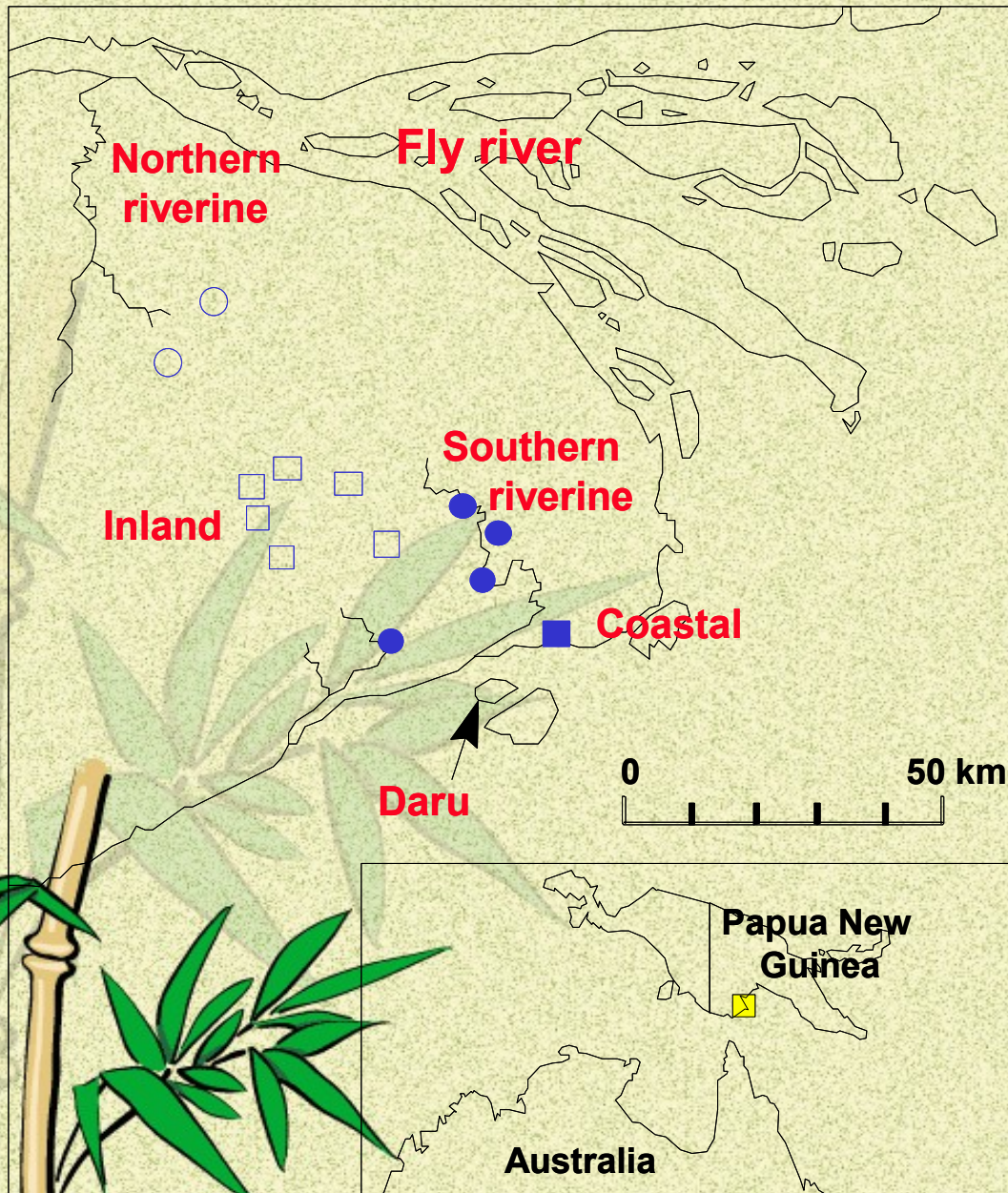
- 例えば、栄養失調の子どもを検出し、適切に栄養補給することで、子どもの死亡率は低下する。子ども全部に栄養補給するより、効率よく死亡率を低下させられる
- 例えば、先進国における高血圧は、確かに高い方が心血管疾患や脳血管疾患のハイリスクグループだが、それほど顕著なリスクの差はない
 - むしろ、ポピュレーションアプローチによって、集団全体の血圧分布を低い方にずらす方が有効。この場合は、正常範囲に入っているかどうかよりも、分布の位置の方が重要
- 日本のメタボリックシンドロームの基準では、予備軍を入れると中年男性の半分以上が異常になってしまうのでハイリスクアプローチには不適

表現型＝遺伝＋環境

- 異なる遺伝的バックグラウンドをもつ人々について、同じ表現型を「正常」といえるのか？ 欧米中心主義に過ぎないのではないか？
 - (例)日本人やピマにおける Trp64Arg は「異常」か？
 - (例)ピグミーやネグリトなど遺伝的に低身長なのは「異常」か？
- 異なる環境で暮らす人々について、同じ表現型を「正常」といえるのか？
 - (例)マラリア蔓延地帯での HbS やサラセミアは「異常」か？ 貧血は「異常」か？ (cf. S. Kent の説)



PNG Gidra の血清生化学検査値



* 以下, 重くなるので, web
公開版では写真は skip 。

村ごとの詳細地図も skip 。

体格と栄養状態の概況

- 秤量法で推定された摂取エネルギーは成人男性1人一日当たり2500～3000 kcal，タンパク質も十分，脂質は先進国の半分
- 成長はやや遅く，小柄だが筋肉質
- 詳しくは， Suzuki T, Ohtsuka R "Population Ecology of Human Survival" Univ. Tokyo Press を参照されたい



血清生化学検査値 (1)

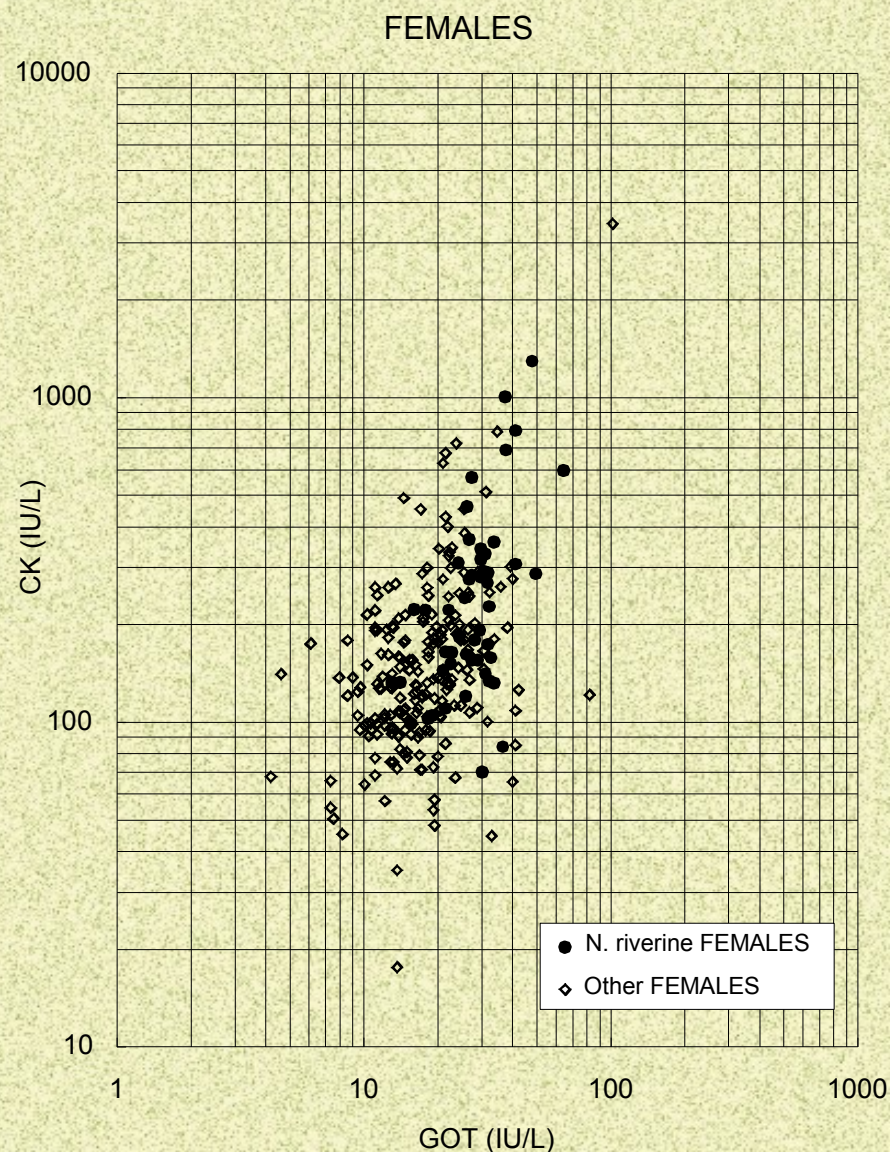
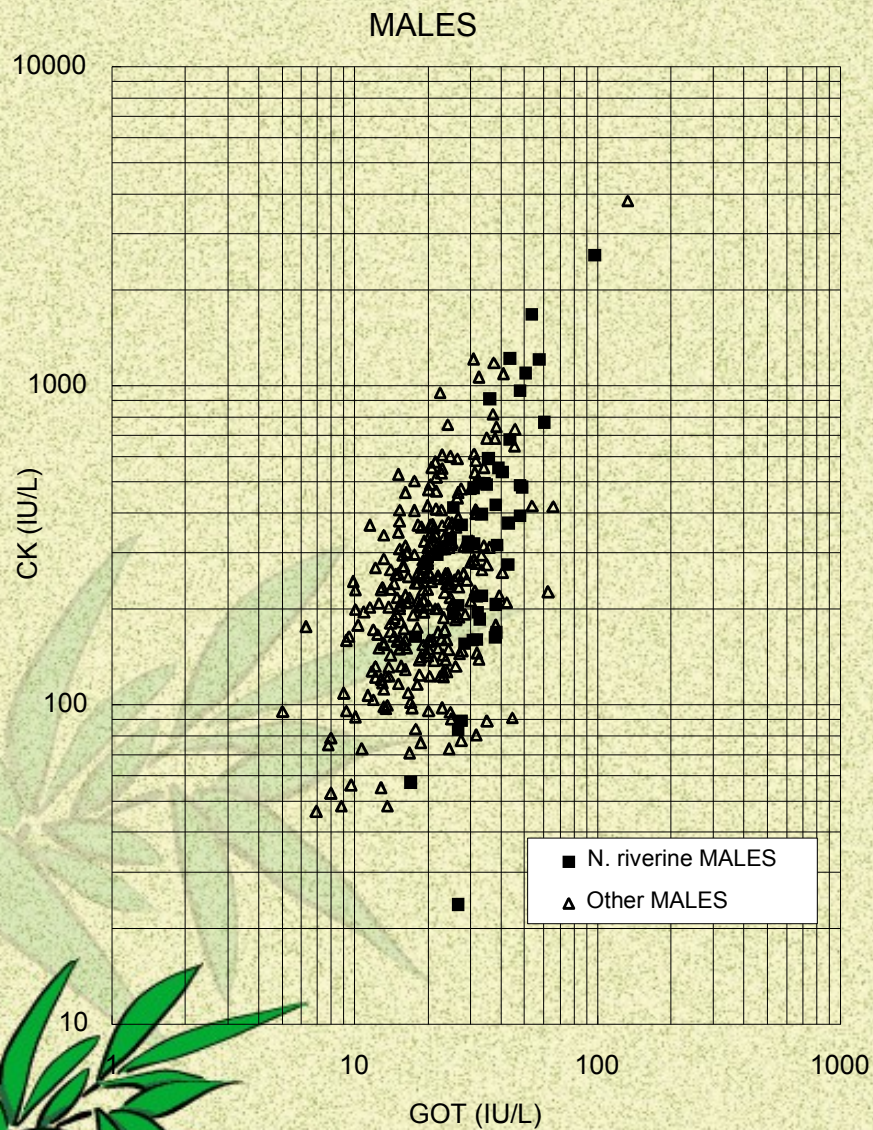
Table 1. The 10th and 90th percentiles of serum biochemical data

Indices*	Male			Female			Total		
	N	percentiles		N	percentiles		N	percentiles	
		10th	90th		10th	90th		10th	90th
γ GTP (IU/L)	231	9.0	23.5	288	7.4	17.1	519	7.7	20.0
ALP (IU/L)	231	41.6	79.2	288	36.0	77.1	519	37.1	78.5
AST (IU/L)	231	11.9	35.4	288	10.5	31.0	519	10.7	32.7
ALT (IU/L)	231	6.5	23.2	288	6.3	19.5	519	6.3	20.9
LDH (IU/L)	231	158.0	260.0	287**	158.0	252.0	518	158.0	256.0
CK (IU/L)	231	99.0	528.0	288	72.0	315.0	519	79.0	454.0
BUN (mg/L)	231	69.0	219.0	288	64.0	214.0	519	67.0	217.0

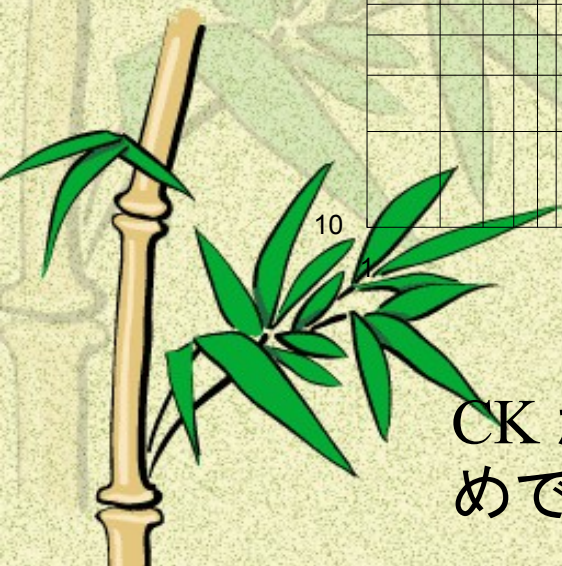
* Abbreviations used in the all tables: γ GTP, γ -glutamyl transpeptidase; ALP, alkaline phosphatase; AST, aspartate amino-transferase; ALT, alanine amino-transferase; LDH, lactate dehydrogenase; CK, creatine kinase; BUN, blood urea nitrogen.

** One of the samples had insufficient content.

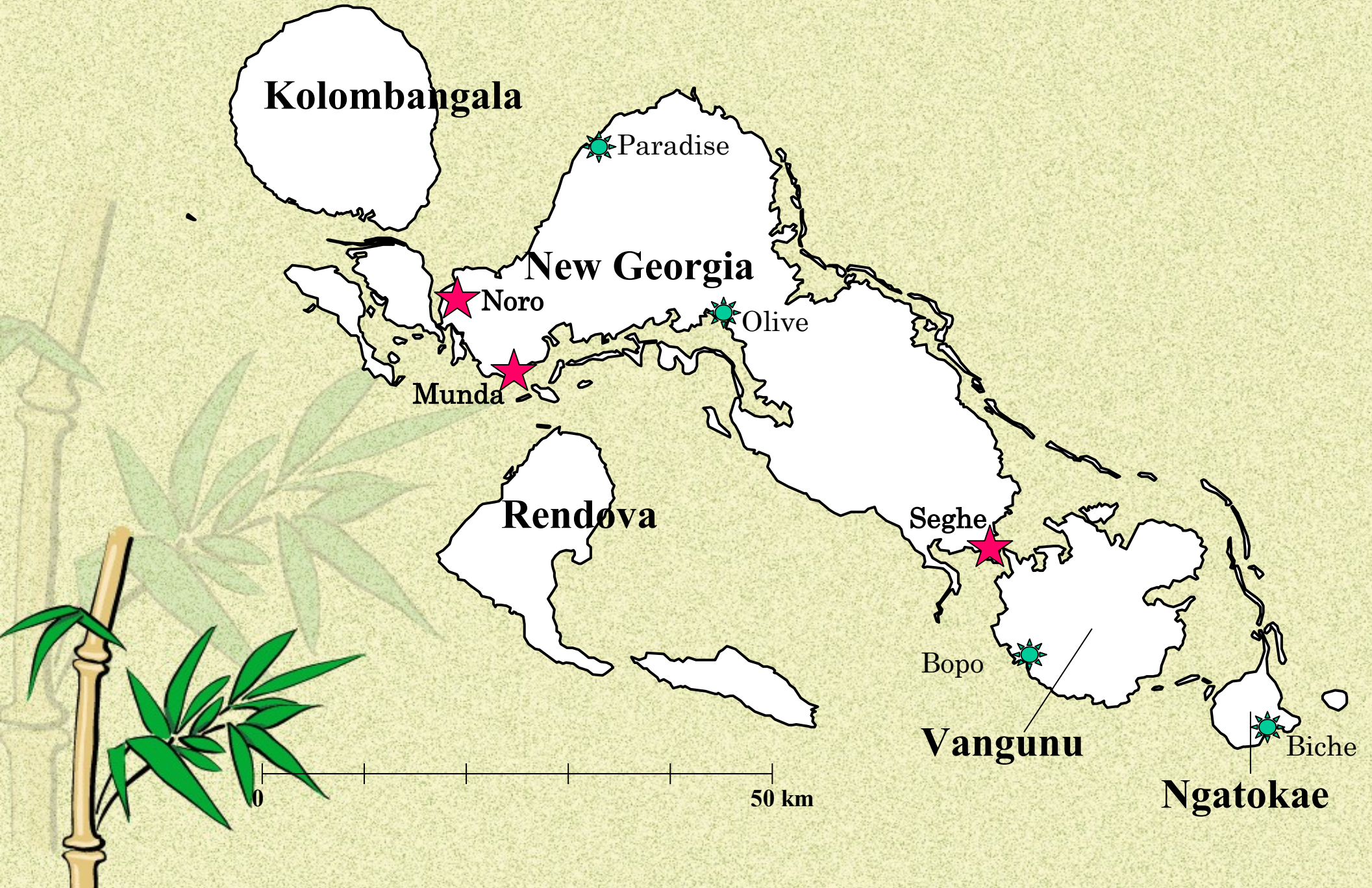
血清生化学検査値 (2)



CKが高いが病的なものではなく、筋肉量が多く代謝が活発なためではないかと思われる



ソロモン諸島ウェスタン州 4 村落の尿検査



対象4村落の概況

項目	パラダイス村	オリヴェ村	ビチェ村	ボポ村
言語族	クサゲ	ロヴィアナ	マロヴォ	ヴァングヌ
村の成立	1958年	1972年	100年以上前	1924 - 26年
キリスト教宗派	CFC	CFC	SDA	UC
部族集団数	4	3	1	1
現在人口	783	382	101	52
世帯数	84	49	23	9
森林伐採	1980年代	2企業が実施中	1990年代+隣村	なし
植林	CW / 個人	CW / 個人	なし	なし
米食	なし	2 - 3回 / 週	3 - 4回 / 週	3 - 4回 / 週
尿検査対象者	成人のみ	成人のみ	全員	全員
男性対象者数	119/140	73/79	38/44	27/29
女性対象者数	127/139	67/68	39/44	17/21

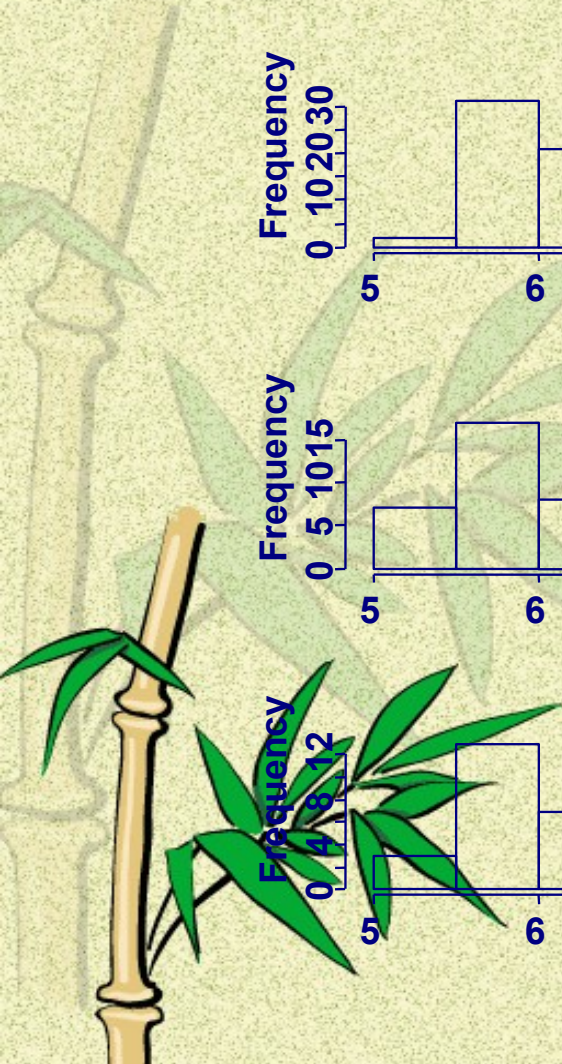
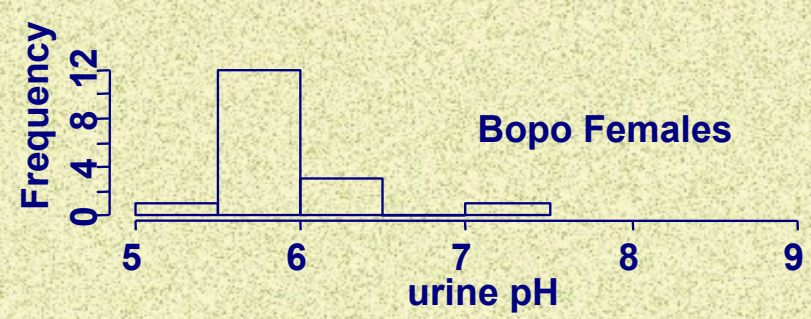
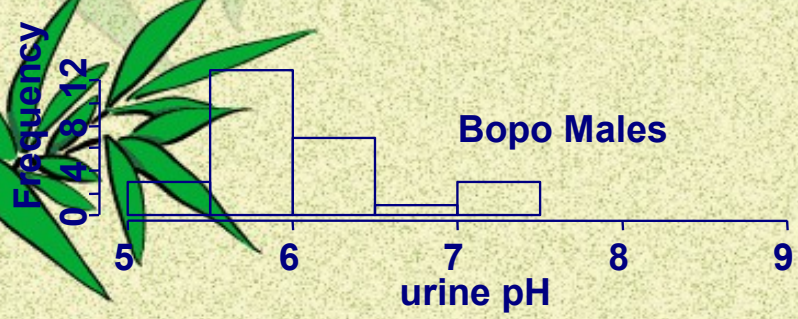
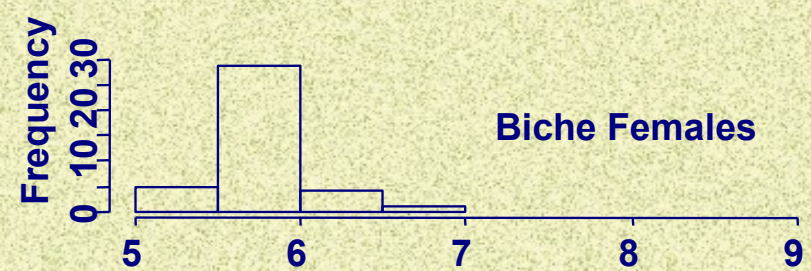
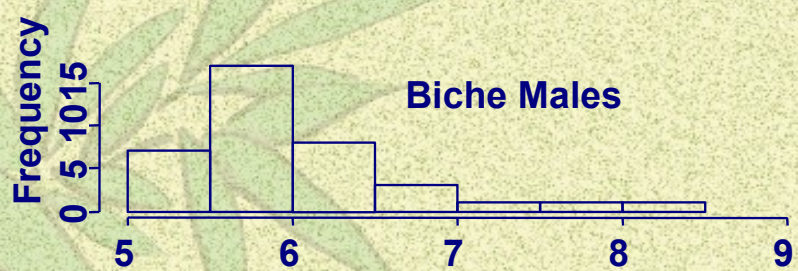
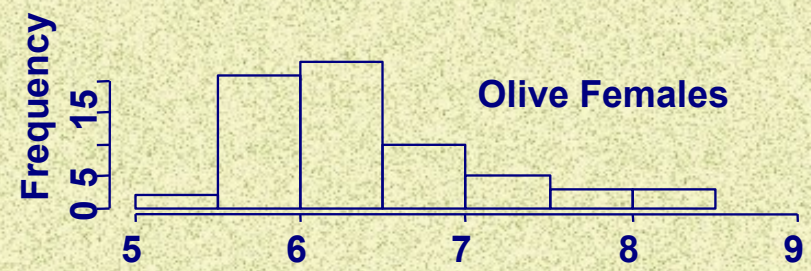
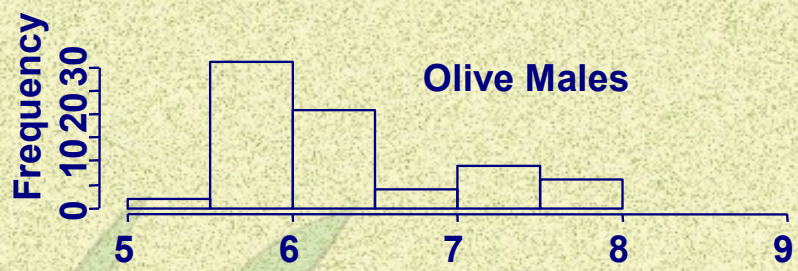
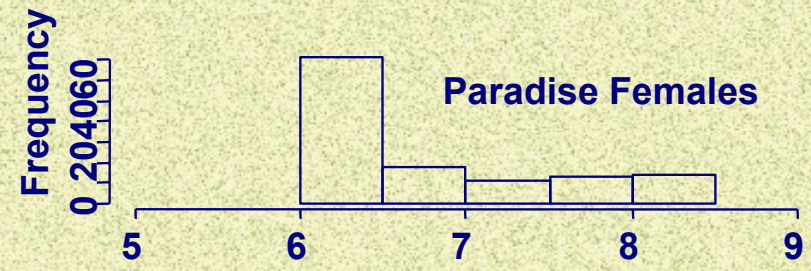
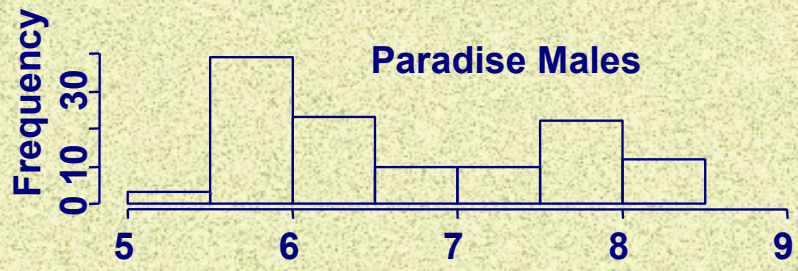


性・村落別陽性(±は含まない)出現頻度と尿pH(平均±SD)

検査項目	パラダイス村		オリーブ村		ビチュ村		ボポ村	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
グルコース	1	3	1	1	0	0	0	0
ビリルビン	0	0	1	0	0	0	0	0
ケトン体	1	0	0	0	1	0	0	0
潜血 ¹	2	7	3	8	0	1	2	1
タンパク	1	3	0	0	1	0	1	1
ウロビリノーゲン	0	0	1	0	0	1	0	0
亜硝酸塩	1	2	1	2	0	0	0	1
白血球	3	7	5	5	0	4	0	0
pHレベル	6.9±1.0	6.9±0.9	6.5±0.7	6.6±0.7	6.2±0.8	6.0±0.4	6.2±0.7	6.1±0.5
検査総数	119	127	73	67	38	39	27	17

¹女性は月経血による偽陽性の可能性がある。

性・村落別尿中 pH レベルの分布



ソロモン諸島ウェスタン州4 村落調査のまとめ

- 尿検査陽性の出現割合は全体として低く、健康である。
- 尿路感染症有病割合もそれほど高くない。
- pHレベルの村落間差の原因：パラダイス村では、サツマイモと魚を主とした食生活を維持しているためと示唆される



測定値そのものの「正しさ」

- 正しく測れているとは、妥当性 (validity), 正確さ (accuracy), 精度 (precision) があること
- 妥当性とは？ 測りたいモノを測れていること
- 正確さとは？ 系統的なズレが少ないこと。標準物質 (reference material) で確認
- 精度とは？ 偶然誤差が少ないこと。duplicate や triplicate で差がないことで確認
- この3つは区別しておくべき



妥当性が問題になる場合

• パプアニューギニアの Gidra の血清鉄について研究したとき

- 当初, 血清鉄濃度は, ICP-AES の測定値を利用
- 査読で reject
- 血清中には溶血して赤血球から出てきた鉄などもあるため, それを含まないように処理して公定法で測らないと妥当性がない



全体のまとめ

- 「正常値」には幅がある。
 - 検査値は環境と遺伝両方の影響を受ける
 - 個人の検査値が異常であるかどうかを検出するためには、その集団固有の「正常範囲」を設定すべき
 - 健康指標を使って集団の健康状態を評価する際には、単一の指標値に機械的に「正常範囲」を適用して異常値を示す人の割合を示すのでは不十分。複数の指標値を組合せ、検査値以外の情報も考慮した判断が必要
- 検討の前提として、測定値そのものが正しいこと(妥当性, 正確さ, 精度ともに)が必須