

## 検査データの読み方と考え方

[要 旨] 近代的名医の条件は「検査を的確にオーダーしその結果をうまく臨床に生かすことができること」と言っても良いくらい、現在の医療は臨床検査なくしてはあり得ない。しかしながら、毎年次々と開発される検査をうまく使いこなすことは、大変難しい。その理由の一つは検査の性能や使い方に関する臨床的なエビデンスが乏しいことであり、 unnecessary 検査などによる医療費の無駄遣いや検査結果の解釈の間違いによる誤診などがしばしば見受けられる。

医学の進歩は多くの疾患の原因の解明とそれに基づく病因検査法をもたらしているが、遺伝性疾患や感染症などを除いて多くの疾患では、それだけで診断が確定できる検査(感度 100%, 特異度 100%)は存在しない。図1に示すように、疾患は生体に正常でない状態(病態)をもたらし、その病態は臨床症状(異常な所見)とともに検査の異常として表れる。この臨床症状を手がかりに検査の異常をとらえ、その裏にある病態とその原因となっている疾患を確定するのが、検査診断である。この検査診断には、知っておくべき知識やピットホールが多く存在する。

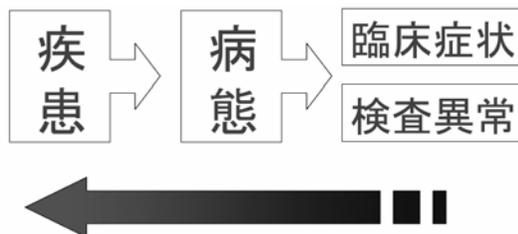
[キーワード] 感度, 特異度, 基準範囲, 検査診断, 陽性的中率

検査値は基準範囲を参考に判断する。検査値は変動し誤差をもつ

血糖値 150mg/dl は、正常か? 異常か? この検査値を読む場合まずその検査の正常値を参照にして判断する。ところがその個人の正常値(健常なときの値)が測定され記録されていることはまれであるので、集団の正常値を参考に判断する。集団の正常範囲は、通常多数の健常個体の検査値の平均  $\pm 1.96SD$  を用いることが多く、この範囲には健常者の中央の 95% が含まれる。逆に 5% の健常者はこの範囲に含まれず、被験者の検査値がこの範囲にあるからといって健常であることを保証するものではないので、基準範囲という名称が使われている。

血糖値 150mg/dl は、正常か? 異常か? もちろんこれは採血時の条件によって異なるので、空腹時であれば異常であるが、食後 2 時間値であれば正常と考えられる。このように多くの検査値には生理的あるいは生物学的変動があり、さらに採取条件や測定技術上の誤差が加わることから、検

査値にはある程度の変動幅がある。このように採血の条件や検査法を確認することも重要である。



### 検査診断

図1 検査の異常と検査診断学

感度と特異度, 偽陽性と偽陰性

異常検査値から疾患を推察するときには、疾患群でのその検査値の分布を知る必要がある。図 2a に示すように、疾患群と正常者(非疾患群)がある値で完全に区別されるのが理想的な検査であり、その検査の値のみでその疾患の有無が診断さ

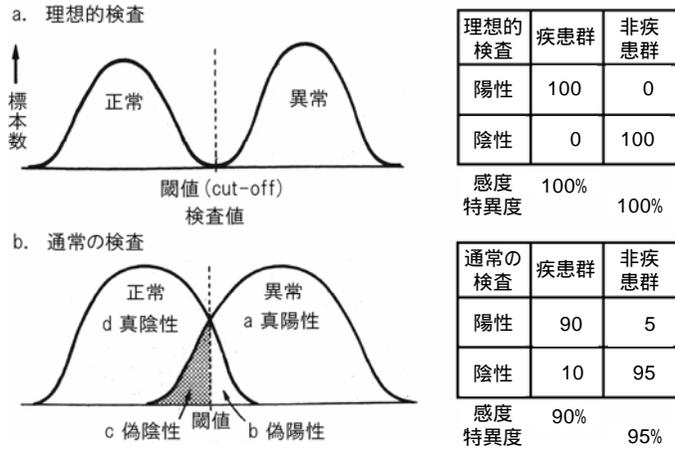


図2 理想的検査と通常の検査、感度と特異度

れる<sup>2)</sup>。ところが現実の検査では、図2bのように両群間でオーバーラップが存在する。ある値(閾値)をもって両者を区別した場合、当然、異常値を呈する正常群(偽陽性者)と正常値にとどまる患者(偽陰性者)が存在することとなる。疾患群で陽性となる割合を感度(真の陽性率)、非疾患群で陰性である割合を特異度(真の陰性率)という。理想的な検査は感度特異度ともに100%であるが、図2bのように疾患群の90%が異常を示し、非疾患群の95%が閾値内であれば、感度90% 特異度95%となる。

感度の高い検査でスクリーニングし特異度の高い検査で診断を確定する

感度と特異度はその検査の固有の性能であり、検査データを読むとき、この性能を知ることが大変重要である。そのことを全身性エリテマトーデス(SLE)を疑ったときの検査の使い方を例に示す。SLEの診断には抗核抗体は必須であり、抗核抗体には関節蛍光抗体法による抗核抗体(FANA)と、抗dsDNA抗体や抗Sm抗体などの疾患特異的抗核抗体がある。関節痛を訴える若い女性を診てSLEを疑ったとき、とりあえずFANAをするべきか、それとも抗dsDNA抗体や抗Sm抗体などを速やかに行うべきかを考えてみる<sup>3)</sup>。

FANA	FANA		抗Sm抗体		
	SLE	対照疾患	抗Sm抗体	SLE	対照疾患
陽性	99	20	陽性	30	1
陰性	1	80	陰性	70	99

感度(真陽性率)	99%	30%
特異度(真陰性率)	80%	99%
尤度比(陽性結果LR+)	4.95	30
尤度比(陰性結果LR-)	0.0125	0.707

図3 SLE診断におけるFANAと抗Sm抗体の感度/特異度と尤度比

図3に示すように、感度も特異度も高い検査(理想的には両者とも100%)が望ましいが、現実的にはそのようなものはなく、FANAは感度99%とSLEでの陽性率は高いが、他の多くの膠原病でも陽性となるため特異度は80%と低い<sup>4)</sup>。一方、抗Sm抗体はSLEでの感度は30%と低いが、他の疾患ではまず陽性にならないので特異度は99%と高い。感度と特異度が分かれば、尤度比(likelihood ratio; LR)が計算される。尤度比は陽性や陰性の検査結果を得た時に、どれくらいその疾患である確率(オッズ)が高くなったか(あるいは低くなったか)を示す係数である。FANAはSLE患者では99%が陽性(真の陽性率)であり、対照

感度99% 特異度80%			感度30% 特異度99%		
FANA	SLE	対照	抗Sm抗体	SLE	対照
+	495	1900	+	150	95
-	5	7600	-	350	9405
	500	9500		500	9500

陽性的中率 =  $\frac{495}{2395} = 0.207$       陽性的中率 =  $\frac{150}{245} = 0.612$

検査後確率(陰性結果) =  $\frac{5}{7605} = 0.0007$       検査後確率(陰性結果) =  $\frac{350}{9755} = 0.036$

図4 検査後確率(SLEの検査前確率 5%)

疾患では20%で偽陽性となるので、FANA検査の結果が陽性の場合SLEである確率は  $99 \div 20 = 4.95$  倍高くなる(陽性結果の尤度比LR+という)。陰性結果の尤度比(LR-)は、SLEで陰性となる率(偽陰性率)1%を対照疾患の陰性率(真の陰性率)80%で除した値0.0125であり、結果が陰性の場合SLEである確率は0.0125倍低下する。一方、抗Sm抗体は陽性のときの尤度比(LR+)は30と高いが、陰性の時の尤度比(LR-)は0.707である。

検査の結果どの程度診断が確定するかを知るためには、検査前にどれくらいSLEである可能性があるか(検査前確率)が重要である。この関節痛を訴える若い女性ではSLEも疑われる程度であるので、検査前確率を5%として計算してみる(図4)。10,000人の集団を考えた場合、検査前確率が5%なら、SLE患者が500人含まれ、SLEでない人が9,500人いると計算される。FANAは感度99%特異度80%なので、SLE500人の99%の495人が陽性(真陽性)となるとともに、SLEでない9,500人の20%の1,900人も陽性(偽陽性)となる。10,000人のなかで、両者の合計2,395人が陽性となるが、この陽性者のうちSLEである確率(陽性的中率)は、 $495/2,395 \times 100 = 20.7\%$ と計算される。それに対し、抗Sm抗体は感度は30%と低いの特異度は99%と高いので、陽性的中率は61.2%と高くなる。

このことから、「まず抗Sm抗体を検査すべきである」と結論したくなるが、もちろんこれは誤っている。その理由は、抗Sm抗体を検査して陽性になるとSLEの確率は飛躍的に高くなるが、陽

	SLE	対照		SLE	対照
+	1500	50	1550	+	3
-	3500	4950	8450	-	7
	5000	5000	10000		10

陽性的中率 =  $\frac{1500}{1550} = 0.968$       =  $\frac{3}{103} = 0.029$

図5 SLE診断における抗Sm抗体の用い方

性結果が期待される率(陽性期待値)は2.45%(10,000人中245人)である。それに対して、FANAの陽性期待値は約24%とそれなりに高い。いずれにせよ結果は陰性となることが多いので、そのときのことを考えてみよう。FANAで陰性結果を得たときはSLEである確率は  $5/7605 \times 100 = 0.07\%$ となり、(SLEでの感度はもう少し低いとの報告もあるので、少なくとも活動期の)SLEはほぼ否定できる。一方、抗Sm抗体はほとんどは陰性結果となり、その場合はSLEである確率は3.6%となり、検査前確率5%とほとんど変わらない。このような理由から、まずFANAをすべきであるというのが正解である<sup>5)</sup>。

次に抗Sm抗体のような特異度の高い検査をどのように使って診断に結びつけるのかを考えてみたい。陽性的中率は検査前確率の影響を受ける。図5に示すように、関節痛の患者さんが蝶形紅斑を伴っているとするとSLEである確率は50%程度と高く、ほとんど症状のない患者であればSLEである確率は0.1%程度であろう。この両者に抗Sm抗体検査をした場合、前者では15.5%で陽性となる可能性があり、陽性の場合的の中率が96.8%となり、ほぼ診断が確定する。一方検査前確率が0.1%の場合には、陽性期待値も1%程度と低く、陽性結果を得てもほとんどは偽陽性である。このように特異度の高い検査は、高い検査前確率のもとで行ってこそ、高い陽性期待値と陽性的中率が得られ、診断確定へと結びつく。

FANAのように感度の高い検査は陰性の時に疾患を否定し、抗Sm抗体のように特異度の高い検

査は陽性の時に疾患を支持する(SnNoutとSpPin)。このようなことから一般に、検査前確率の低いときには感度の高い検査でスクリーニングし、マーカー抗体など特異度の高い検査は検査前確率を高くした上で診断確定を目的に使用する。

高い陽性的中率を得て診断確定するためには

それではどのようにすれば検査前確率が高くなるのかについて、述べたい。ある患者の検査前確率を算定するためには、臨床疫学的な基礎データが必要である。虚血性心疾患などでは、胸痛を訴える患者について虚血性心疾患である確率が統計学的に集計報告されており、その症状と患者の性別年齢から検査前確率が求められる<sup>6)</sup>。一方、膠原病患者などでは、臨床症状が多彩であるとともに、その出現の仕方も多様であることから、個々の患者における検査前確率を推定しうる臨床疫学的データが乏しい。関節痛を主訴とする患者について考えると、関節痛は多くのリウマチ性疾患に共通する症状である。そこで皮膚関節症状、全身症状、臓器症状などの臨床所見から候補の疾患を絞ってゆくことが、検査前確率を高めてゆくこととなる。関節炎はSLEには感度は高いが特異度の低い症状であるが、蝶形紅斑など特異度が高い症状を存在すればSLEの存在を強く支持する<sup>6)</sup>。同様、腎障害や漿膜炎などの病変は比較的SLEに特異性が高い臓器病変であり、その存在もSLEの検査前確率を高める。

特異的な所見が乏しい(疾患が絞り切れていない)状況では、基本的検査 I (外来でどのような初診患者にも行うべき検査)<sup>7)</sup>に、抗核抗体(FANA)やリウマトイド因子(RF)など感度の高い検査を加えて、スクリーニングする。ここで重要なことは、検査の組み合わせの効率を考えることである。感度や特異度が不十分な検査でも、組み合わせることにより診断や絞り込みの効率が格段に高くなる。詳細は別紙を参照されたいが、単純に検査を組み合わせるだけでは必ずしも効率が上がらない。強く関連する検査を組み合わせても、診断効率は上がらない。互いに独立の情報を持ち、かつ適度な関連のある検査を組み合わせる良い<sup>6)</sup>。

相関係数 $r$ が0.8以上の検査を同時に行う意味は薄く、相関が $0.2 < |r| < 0.6$ となる検査を組み合わせる意義が大きいとされる。

実際の個々の症例では、臨床所見を参考に基本的検査を核に他の検査をうまく組み合わせ、効率良く候補の疾患を絞り込むことにより、検査前確率を格段に高めることが可能となる。

### 診断の確定

診断は、広く疾患を想定した上で、問診で病歴を知り、理学的所見などの情報を得て、基本的検査を行い、候補疾患を絞り込み仮の診断をつける。その上で特異度の高い検査を行い、診断を確定する(図6)。疾患によってはこれらを組み合わせる診断基準にあてはめて診断し、生検など侵襲的な検査によって初めて確定診断されるということもある。

自己免疫疾患の診断確定のため有用な自己抗体検査はマーカー抗体と呼ばれるが、必ずしも感度は高くなく特異度も決して100%ではない。従って特異的検査が陽性であるからといって診断が確定するものでもないし、陰性だからといって否定するものでもない。多くの膠原病の診断は、症状や臓器病変をもとに、マーカー抗体を参考にして、診断基準(分類基準)に照らし合わせて行うことが多い。しかしながら、どんなに優れた診断基準でも感度100%、特異度100%ではなく、もちろん偽陽性や偽陰性が存在する。

病理組織生検は特異度が高く、そのみで診断を確定できる場合もある検査である。リンパ節、皮膚、筋、血管、腎、肺、小唾液腺、腎、心筋、神経、その他腫瘍などが対象となりうる。しかしながら、その診断効率を向上させるためには、臨床所見や臓器機能検査あるいは画像検査などから病変部位を推定し、適切な部位とタイミングで施行することが重要である。

### 参考文献

- 1) 河合 忠：検査値を正しく理解するために。異常値の出るメカニズム第3版(河合 忠，屋形稔編)，東京：医学書院，1994，pp. 1-6。

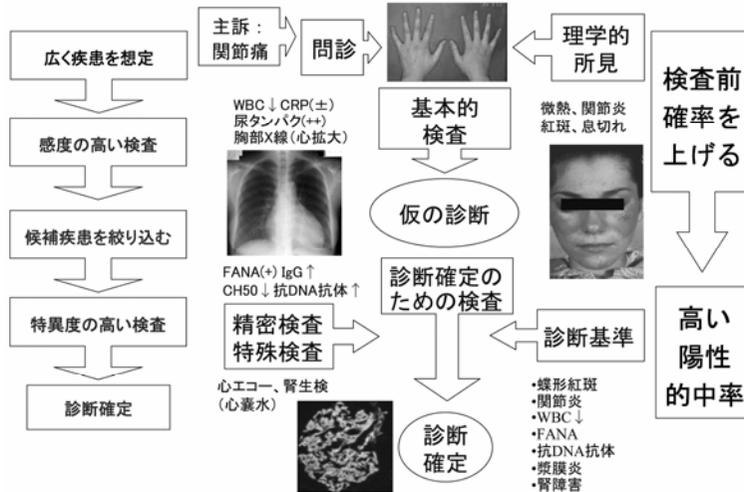


図6 関節炎を主訴とする患者がSLEと診断されるまで

- 2) 大生定義：臨床疫学 - 臨床研究への入門. 診断. 診断と治療. 86:1811-1822, 1998.
- 3) 熊谷俊一：EBMと膠原病診断. 日本醫事新報. 3997:1-7, 2000.
- 4) Seth, M., et al.: Systemic lupus erythematosus. In Diagnostic Strategies for Common Medical Problems. American College of Physicians, Philadelphia, 1991, pp. 337-346.
- 5) 市原清志：検査診断ロジック, 現代医療, 33(7):1655-1672,
- 6) 熊谷俊一：EBMとリウマチ診療. リウマチ科. 24(1):46-54, 2000.
- 7) 桑島 実：基本的検査. 日本医師会雑誌. 123:935-938, 2000.