

## 検査データの意義：基準値・パニック値について

[要旨] 基準範囲とは、生理的変動因子(運動、食事、飲酒、喫煙、ストレスなど)を有する個体を除いた健常者から得られた検体について測定した測定値分布の95%信頼区間を表す。したがって、健康な生活を送っている人でも5%は範囲外となる。極端値・極異常値はまれにしかみられない検査値で、統計的には0.5~1.0パーセンタイル値以下、99.0~99.5パーセンタイル値以上の値を想定している。一方、パニック値 panic value は「生命が危ぶまれるほど危険な状態にあることを示唆する異常値で直ちに治療を開始すれば救命しうるが、その診断は臨床的な診察だけでは困難で検査によってのみ可能である」とされる。パニック値は病院の状況によって異なり、臨床医と協議の上で各施設ごとに決定され、迅速・確実に臨床医に伝達される方法を構築する必要がある。

[キーワード] 正常値, 基準範囲, 病態識別値, 極端値, パニック値

### 正常値か基準範囲か

#### A. 正常と異常

T 自動車の営業課長 A さんはバリバリの営業マンですが、会社の健診で「肝機能異常、高脂血症」といわれ心配になって高校の同級生である E 病院の F 先生を訪れました。

A: 健診で肝機能異常といわれたが、どうして血液の検査で肝臓の状態がわかるんだ?

F: 肝臓の細胞には AST(GOT) とか ALT(GPT) といった酵素が他の臓器に比べて多く含まれており、肝臓の細胞が壊れると細胞の中の AST や ALT が血中に放出されて血清中の値が上昇するので肝臓が傷害されているのがわかる。だから、AST と ALT が高値を示すほどたくさんの肝細胞が壊れていることにもなる。また、 $\gamma$ GT という酵素はアルコールを飲むと肝臓が刺激されてたくさん造られ血清中の値が増加するためアルコールによる肝傷害の目安になる。

A: どの程度の値が異常なのか?

F: 実はこれが難しい。今までの正常値の決め方は「健康な(そうな)人」をたくさん集めて測定し、上下の2.5%の人が示した値を除いて95%の人が

入る範囲を正常値としてきた。ということは上下の2.5%は健康な(そうな)人でも異常になってしまうことになる。100人中2~3人は健康な(そうな)人でも正常値を超えることがあり得るんだ。1000人に1人の割合で出現する値なら明らかに異常といえるんだけどね。ALTを例にすると30U/lまでは正常範囲、40U/l程度までは健康な(そうな)人でもあり得る(もちろん肝臓の悪い人もだけど)、40U/l以上では異常となり肝臓が悪い可能性が高いことになる。だから、検査結果が正常値上限の場合は、1回だけの検査ではなく経過を追ってもう一度検査した方がよい。経過によって上昇する場合は要注意だね。

A: さっきからどうして「健康な(そうな)人」を強調するんだ?

F: 病院で健康な(そうな)人をたくさん集めて正常値を作ろうとすると、職員が対象になるから若い看護師さんの占める割合が多くてどうしても若い女性に偏った正常値になってしまう。また飲酒( $\gamma$ GTなど)や喫煙(CEAなど)が検査値に影響する項目もある。だから本当に正しい正常値を作ろうとすると酒もたばこもやらない健康人を何千人も集めてその95%が占める範囲を知る必要があ

る。20～50歳の男性で酒もたばこもやらない人を集めるのは大変だ。

A：そうか、男ばかりで飲兵衛グループのT自動車の社員は正常値を作るには不適當な集団なんだ。

F：ということになるね、病院もだけど。そこで、今、検査を研究している学会(日本臨床化学会、日本臨床検査医学会)や検査を担当する臨床検査技師の団体(日本臨床衛生検査技師会)では全国規模で正常値を作る作業を進めているんだ。

A：正常値も難しいんだ。でもちょっと待ってくれ。うちの課で健診でコレステロールが高いといわれたやつは、俺一人ではなくて何人もいたぞ。3人中1人はそうだ。異常値を示すのは100人中2～3人といったじゃないか。

F：コレステロールの正常値をさっきのような方法(95%の人が入る範囲)で決めると、正常値の上限は実は250mg/dl程度になるんだ。しかし、今までのいろいろな調査の結果、コレステロール値が220mg/dlを超えると動脈硬化による心筋梗塞の死亡率が急激に増加するため動脈硬化学会で220mg/dl以上を高コレステロール血症としたんだ。本来なら正常値(上限)ではなく、食事指導や投薬などの治療が必要な値(要治療値)だね。

A：正常値でも病気の可能性はあるんだ。そういえばうちの部長は健診の胃内視鏡で早期胃癌が見つかったと言っていたが健診の血液検査では何の異常もなかったなあ。

F：CEA(癌胎児性抗原)は腫瘍マーカーと言って進行した胃癌などでは高値を示すけど、早期の癌では正常値を示すことの方が多いんだ。だから、「正常値内＝病気でない」とは必ずしも言い切れず、「異常値＝病気」と言うわけでもない。もちろんすべての検査項目が正常値内であれば病気の可能性は少ないけどね。正常値は病気の有無を判断する一つの物差しにすぎない。だから、今は「基準範囲」というんだ。検査値が正常というところ何もないところはないと誤解する人が多いからね。

A：じゃあ、基準範囲は大人も子供も同じなんだ。

F：いや実は違うんだ。例えばALP(アルカリホスファターゼ)という酵素は肝臓、骨、小腸など

いろいろな臓器に存在している。大人では肝臓が主で、胆石や膵癌で胆管が詰まると刺激されて血清中に出でて値は上昇する。ところが子供では身長が伸びている間は骨のALPがどんどん造られ、血清中のALPは病気が無くても、大人の4～5倍程度に上昇するんだ。だから本当は子供では年齢別(厳密には体格別)の基準範囲が必要なんだけどまだきちんとしたものは無い。お年寄りの場合は、体力の個体差が大きくて、とても年齢別の基準範囲はできない。

A：ちょっと待ってくれ。それじゃ検査をしても意味が無いじゃないか。

F：基準範囲は一つを目安で、むしろ大切なのは個人の正常値と思うよ。健康で生活をしている時の値とどの程度違っているか、変化しているかを早く知ることが病気の早期発見・早期治療につながってくる。それに検査の目的は病気の有無を知るだけではないよ。病気の重症度・進行状況の確認や治療効果を判定したり、薬の副作用のチェックにも役だっているんだ。

A：東京から転動してきたアルコール好きの人間が $\gamma$ GTを気にしてるんだ。同時期に検査を受けても東京と名古屋で値が違うといっているけどそんなことがあるのかい。

F：血糖とかコレステロールなど濃度(mg/dl)で表示される項目は絶対的な重さという基準があるので、どんな方法ではかっても、どこでもほぼ同じ値が出るんだ。だけど酵素項目(AST, ALT, ALP,  $\gamma$ GTなど)は活性単位といって酵素の活力を評価するので、測定する時にどんな試薬を使うかによって値が異なってくる。U/l(血清1リットルあたりのinternational unit: 国際単位)という単位は同じでも測定試薬により違いがあり、どこの施設ではかっても同じ値というわけにはいかない。

A：じゃあ、病院や診察所を受診するたびに検査をしなければいけないのかい？

F：それでは不便なので、検査を研究している学会(日本臨床化学会、日本臨床検査医学会)や検査を担当する臨床検査技師の団体(日本臨床衛生検査技師会)では標準的な測定法を決めて、それができるだけ試薬を合わせようとしてるんだ。

A：そうなれば全国どこでも，病院でも診療所でも健診センターでも同じ値になるわけだ。

F：測定値が全国でほぼ同じとなればどこでも，いつでも，誰でも共通の診断基準が使える。カード化した保険証にそれぞれの検査結果を電子化して保存しておけば，いつでも利用できる。もうすぐそんな時代になると思うよ。（名古屋掖済会病院広報誌より抜粋）

## B．言葉の定義

基準範囲の設定およびその利用に関する用語および意味<sup>1)</sup>

- ・基準個体(reference individual)：生体内成分の修飾因子を特定した健康な個人。これには健康状態や生理的要因，生活習慣等が規定される。
- ・基準値(reference value)：基準個体から得た測定値。用いる測定法に対しても，測定法の原理，試薬や装置等の測定条件が厳密に規定される。
- ・基準範囲(reference interval)：基準個体から得た基準値を用いて，統計的に求めた基準分布の中心の95%の基準値が含まれる範囲。基準個体がほぼ近似する場合は，個々の施設で求めなくても，施設あるいはグループによって求めたものを代表させ，これを共通に用いることができる。
- ・診断値，診断判断値(diagnostic value)：特定の疾患であるかどうかを判断する値。診断に関する意志決定の一つとしてもちいられるもの。この値の設定には疾患群の2SDの範囲の上方値または下方値，健康群と疾患群の二つの分布の交点の座標の値，ヒストグラムによる値およびROC(receiver operating characteristic, 受信者動作特性)分析による値，などがある。
- ・緊急異常値(critical value)：即時に治療を必要とする重篤な状態を表していると判断される値。
- ・異常値(abnormal value)：病的な状態あるいは過誤を表していると判断される値。

## C．基準値には2つある<sup>2)</sup>

### 狭義の基準値

基準個体から得られた個々の測定値で，その分布から基準範囲を設定する。

### 広義の基準値

特定の臨床的目的で意志決定をするために基準となる値で，「意志決定値」，「診断値」，「病態識別値」，「臨床判断値」，「カットオフ値」，「治療域値」などと呼ばれる。

たとえば，日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002では，年齢，性別を問わず，高脂血症の診断基準として，総コレステロール 220 mg/dl以上，LDL コレステロール 140 mg/dl以上，HDL コレステロール 40 mg/dl未滿，トリグリセリド 150 mg/dl以上が設定されている。この診断基準値は，動脈硬化性疾患の発症リスクから疫学的に求められた値である。一方，基準範囲は基準個体から得られた狭義の基準値を統計的に処理して求められ，その上限は加齢とともに上昇し，成人では診断基準値を上回っている(特に，更年期後の女性では，半数が総コレステロール 220 mg/dl以上を示す)。診断基準値を満たした症例では，加齢，高血圧，糖尿病などの冠危険因子数から患者カテゴリーを分類し，カテゴリー別に脂質管理目標値を設定している(例えば，冠危険因子が3つあれば，総コレステロールの管理目標値は200 mg/dl未滿となる)。また，血清尿酸値には明らかな性差がある(男性；3.6～8.0 mg/dl，女性；2.3～5.5 mg/dl)。尿酸は溶けにくい物質で，溶解度を超えて析出した尿酸塩により痛風や腎障害をきたす。このため，日本痛風・核酸代謝学会では，性・年齢を問わず血漿中の尿酸溶解濃度である7.0 mg/dlを正常上限とし，これを超えるものを高尿酸血症と定義した。尿酸値8.0 mg/dl以上で薬物治療を考慮し，治療目標値を6.0 mg/dlとしている。

したがって，基準範囲(統計的に求めた値)と様々な病態識別値(恣意的な値)が混在した一覧表を作成する時は，全体の表題は「基準値一覧」(基準値は広義)としてもよいが，その中に基準範囲と「診断基準値」や「治療目標値」などもその旨を明記して，併記すべきである。福岡県の標準化プロジェクト<sup>3)</sup>では，総コレステロールの基準範囲128～256 mg/dl，病態識別値128～219 mg/dl，尿酸(男)の基準範囲3.6～8.0 mg/dl，上限値7.0 mg/dlと病態識別値を付記している。

## 極端値とパニック値

### A. 極端値(極異常値)とパニック値の定義

極端値、極異常値とパニック値は区別して用いる必要がある(表1)。極端値、極異常値はまれにしかみられない検査値で、統計的には0.5~1.0パーセンタイル値以下、99.0~99.5パーセンタイル値以上の値(細萱)<sup>4)</sup>を想定している。一方、パニック値 panic value はLundbergによれば「生命が危ぶまれるほど危険な状態にあることを示唆する異常値で直ちに治療を開始すれば救命しうるが、その診断は臨床的な診察だけでは困難で検査によってのみ可能である」とされる<sup>5)</sup>。緊急異常値 critical values(日本臨床病理学会第2回特別例会)<sup>6)</sup>や要緊急治療異常検査値(千代)<sup>7)</sup>とも呼ばれる。

検査室の立場からいえば、極端値は検査データの統計的処理で設定可能であるが、パニック値の設定項目と設定値は臨床医との協議が不可欠ともいえる。また、極端値には、検体採取条件などの分析前誤差 pre analytical phase error や検査過誤に起因する値も含まれ、検査室としてはパニック値として報告する前に確認が必要となる。

### B. パニック値の運用<sup>8)</sup>

パニック値は迅速・確実に臨床医に伝達されるべきである。現在では、検査データはリアルタイムに病棟・外来に設置された端末や迅速結果報告書で報告される施設が多い。オンラインで報告されているが、臨床側で検査データが確認され有

効な対応が行われているかどうかは必ずしも保証はされていない。日常の報告ルートではなく、電話やFAXなどにより臨床側に迅速かつ確実に報告される必要がある。しかし、報告する検査室にも報告を受ける臨床側にも負担となるため、極端値を呈した患者のデータをすべて臨床側に速報する必要はないと思われる。パニック値と極端値は、検査項目や設定値が重なる場合もあるが、極端値を呈する患者が、必ずしも、生命が危ぶまれるほど危険な状態にあるとは限らない。CK高値、ALP高値、など短期予後との関連に乏しい項目や急性膵炎におけるAMYのように重症度と値が相関しない項目もある。T-Bilのように臨床症状から異常値が推定できる場合もある。Lundbergのパニック値 panic value の定義に従えば、パニック値として臨床医に速報すべき項目は限定してよいと考えられる(表2)。外来患者と入院患者とでは設定値を変えることが望ましい項目もあり、診察所見や検査情報が十分得られない外来患者では報告回数がやや多くなるような設定がよい。急性期か慢性期かにより設定値を変える必要もある。透析患者でのUN・CREのように、前回値との比較により速報する必要のない場合もある。運用前に、各施設において妥当な項目と設定値を検討し、臨床医と検査室とで協議しておく必要がある。決定したらそれを漏らさず速報する体制を構築すべきである。速報したりしなかったりでは、臨床側に混乱と不信を招きかねない。この報告には確実に臨床医に届く方法(電話による主治医への直接

表1 パニック値と極端値

<p>パニック値 panic value ; 生命が危ぶまれるほど危険な状態にあることを示唆する異常値 直ちに治療を開始すれば救命しうる 診断は臨床的な診察だけでは困難で、検査によってのみ可能 (Lundberg)</p> <p>緊急異常値 critical values(日本臨床病理学会第2回特別例会) 要緊急治療異常検査値(千代)</p> <p>極端値、極異常値 ; まれにしかみられない検査値 統計的には0.5~1.0パーセンタイル値以下、 99.0~99.5パーセンタイル値以上(細萱)</p>
--

表2 パニック値一覧

項目	基準値	単位	パニック値
臨床化学			
CRE	~ 1.20	mg/dl	3.0 <
Na	135 ~ 147	mEq/l	120 > , 160 <
K	3.6 ~ 5.0	mEq/l	2.5 > , 6.0 < (外来)・7.0 < (入院)
Ca	8.0 ~ 10.3	mg/dl	6.0 > , 12.0 <
AST	8 ~ 35	U/l	1000 <
ALT	4 ~ 30	U/l	1000 <
LD	120 ~ 230	U/l	1000 <
Glu	60 ~ 110	mg/dl	50 > , 350 < (外来)・500 < (入院)
血液・凝固			
WBC	4.5 ~ 7.7      4.3 ~ 7.3	10 <sup>3</sup> /μl	1.5 > , 20.0 <
Hb	13.5 ~ 15.7      11.5 ~ 13.9	g/dl	5.0 > , 17.0 <
PLT	194 ~ 339	10 <sup>3</sup> /μl	30 > , 1000 <
PT-INR	0.9 ~ 1.1		2.0 <
血液ガス			
pH	7.35 ~ 7.45		7.2 > , 7.6 <
PCO <sub>2</sub>	35 ~ 45	Torr	20 > , 50 < (急性)・70 < (慢性)
PO <sub>2</sub>	75 ~	Torr	50 > (急性)・40 > (慢性)
HCO <sub>3</sub>	23 ~ 28	mEq/l	15 > , 40 <

報告，主治医に連絡するように注記した報告書の発行，など)が必要である。まず，検査室での検査過誤の否定や検体採取条件を確認する必要はあるが，いたずらに再検査に時間を費やすより，臨床状況の確認を兼ねて，電話で連絡するのがよい。そこに臨床側とのコミュニケーションが生まれる。

### C. パニック値の実際

参考として名古屋掖済会病院のパニック値を示す(表2)。この値は，各施設の状況によって異なり，臨床医と協議の上，各施設ごとに決定すべきものである。

#### 参考文献

- 1) 日本臨床化学会標準品情報専門委員会: 標準に関する用語(Ver. 2.4). 臨床化学 25: 126 ~ 134, 1996
- 2) 日本臨床検査医学会標準委員会基準値・基準範囲特別委員会: 「基準値」, 「基準範囲」について - 日本臨床検査医学会からの提言 - . 臨床病理 45: 1154 ~ 1159, 2002
- 3) 日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会: 福岡県における臨床化学 28 項目の基準範囲と標準化 - 「臨床化学検査および基準範囲の統一化プロジェクト」プロジェクト報告 -. 臨床化学 35: 171 ~ 184, 2001
- 4) 細萱茂実, 多田正人, 山崎浩和, 他: 緊急検査値の分布に基づいた critical value 設定の試み. JJCLA 26: 166 ~ 169, 2001
- 5) Lundberg GD: Panic values five years later. Lab Observer 9: 27 ~ 34, 1977
- 6) 日本臨床病理学会第 2 回特別例会: シンポジウム 救急検査における panic values の臨床的意義. 臨床病理 31 臨時号: 71 ~ 169, 1983
- 7) 千代孝夫, 田中孝也: 緊急検査におけるパニック値の設定とその評価. 救急医学 13: 833 ~ 839, 1989
- 8) 日本臨床検査自動化学会科学技術委員会: 極端値・パニック値対応マニュアル. JJCLA 30(Suppl. 1), 2005