

# 検査データの読み方と考え方

**要旨** 臨床検査には偽陽性や偽陰性が存在する。したがって、検査が陽性であれば疾患がある、陰性であれば疾患がないと直ちに結論することはできない。

診断的検査では、検査における偽りの出現頻度は感度・特異度、尤度比、ROC 曲線という診断特性指標として表わされる。これと患者の有疾患確率とを用いて、検査結果の意義を定量的に把握できる（仮説演繹法、オッズ・尤度比法）。

近年では、検査のエビデンスである診断特性情報が蓄積されてきており、検索も容易となった。しかし、その利用においては注意すべきピットフォールが存在する。

また、日常検査のように多目的に利用される検査は、その解釈が単純ではない。したがって、正しい判読にはトレーニングが必要であり、その方法としては Reversed Clinico-Pathological Conference (RCPC) が有効である。

**キーワード** 感度・特異度、尤度比、検査前確率、検査後確率、reversed clinico-pathological conference (RCPC)

## はじめに

臨床検査は疾患の診断や重症度判定、予後予測、治療の有効性の判定など多様な病態判断に用いられる。しかし、目的とする病態を 100% 正しく判別できる検査はほとんどなく、種々の要因による偽陽性や偽陰性が含まれる。

したがって、検査結果を的確に解釈するためには、個々の検査が背景とする病態生理学的メカニズムの理解に加え、目的とする病態での検査値変動の頻度と程度、検査対象である被験者の背景因子など、さまざまな情報を統合した判断が必要になる。検査データの判読は医師とし

ての知識と経験に基づく高度な専門的技術といえる。

しかし、個人の経験に基づく判断は時に先入観や固定観念により誤った方向に向かう危険性があり、新しい検査や経験の少ない病態では判断が困難となる。このような落とし穴に陥らないために、検査データを正しく解釈するプロセスを把握しておく必要がある。

## Step 1. 偽陽性と偽陰性の頻度を知る

病態診断に用いる検査（診断的検査）では、検査の診断特性は偽陽性・偽陰性の頻度で示される。これは **図 1**

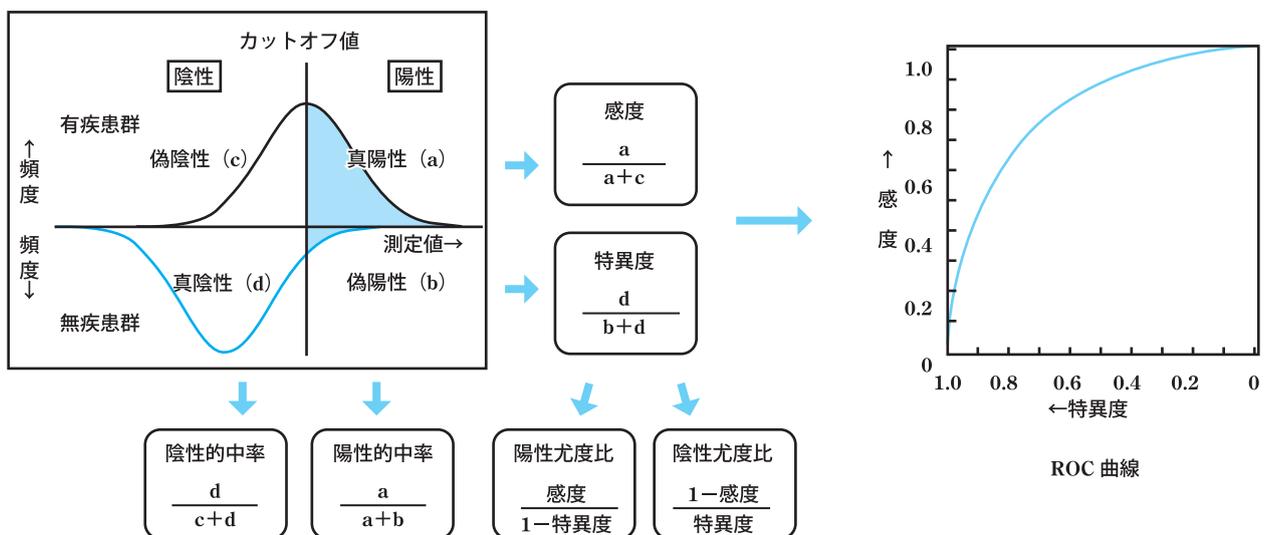


図 1 検査の診断特性指標

診断特性指標は定量的検査では感度と特異度、尤度比として求める。定量的検査ではカットオフ値による感度、特異度の変化をプロットした ROC 曲線が検査特性を示す。

のように診断目的とする病態を有する集団と、有さない集団での検査結果の集計から得られるリサーチエビデンスである。

検査の診断特性は感度と特異度という2つの指標として求める<sup>1)</sup>。感度が高い検査は目的疾患を見逃すこと(偽陰性)が少なく、特異度が高い検査は偽陽性が少ない。

結果が数値で得られる定量的検査では、陽性判定基準(カットオフ値)によって感度・特異度は変動するので、カットオフ値を変えて感度、特異度がどう変化するかをプロットしたROC曲線が検査の診断特性を示す。

感度と特異度は同時に高いことが望ましいが、両者は損益の関係にあり、どちらかが高くなるようなカットオフ値を設定すれば、他方が低下する。このため、両者を組み合わせて同時に評価するのが望ましい。この指標として用いられるのが尤度比(Likelihood ratio; LR)である。尤度比は「有疾患群である結果をとる確率と無疾患群で同じ検査結果をとる確率の比」として定義される。定性検査では検査陽性の場合の尤度比(陽性尤度比LR+)は感度/(1-特異度)で、検査陰性の場合の尤度比(陰性尤度比LR-)は(1-感度)/特異度となる。

定量的な検査では、理論上、尤度比は測定値におけるROC曲線の接線の傾き( $\tan \theta$ )となるが、現実的には測定値を複数の層に分け、層毎の尤度比を算出する<sup>2)</sup>。表1に層別尤度比の具体例を示した<sup>3)</sup>。尤度比は目的疾患に対する鑑別能がない検査では1となり、数値が大きいほど0に近いほど鑑別能力が優れている(検査の切れ味がよい)ことを示す。

## Step 2. 検査結果の的中率の特性を知る

臨床の間では、検査結果が陽性なら目的疾患である可能性はどの程度か、陰性なら疾患は否定できるか、という点が重要である。これは図1で検査陽性者、陰性者をそれぞれ縦方向に集計した指標で、的中率と呼ばれる。

的中率が感度・特異度と異なるのは、対象に占める有

表1 層別尤度比の例—鉄欠乏性貧血における血清フェリチン濃度の診断特性(文献3)を一部改変

| 血清フェリチン値<br>(ng/mL) | 鉄欠乏性貧血      |              | 層別尤度比 |
|---------------------|-------------|--------------|-------|
|                     | あり          | なし           |       |
| < 15                | 474 (58.6%) | 20 (1.1%)    | 51.9  |
| 15~25               | 117 (14.5%) | 29 (1.6%)    | 8.83  |
| 25~35               | 58 (7.2%)   | 50 (2.8%)    | 2.54  |
| 35~45               | 36 (4.4%)   | 43 (2.4%)    | 1.83  |
| 45~100              | 76 (9.3%)   | 308 (17.4%)  | 0.53  |
| ≥ 100               | 48 (5.9%)   | 1320 (74.7%) | 0.08  |
| 計                   | 809人(100%)  | 1770人(100%)  |       |

疾患者の割合(有病率)によりその値が大きく変動する点である。図2に検査陽性の場合の的中率の有病率による変化を示した。

このように、的中率は有病率により大きく異なるが、図2で注目すべき点は、有病率が低くなると陽性的中率は著しく低下することである。この偽陽性の増加はまれな病態に対するスクリーニングや検診で問題となる。また、検査の無差別な濫用は有病率の低い集団への実施となるため、多くの偽陽性が生じることを意味する。

## Step 3. 診断プロセスを確率的に捉える

検査のエビデンスである診断能指標と的中率の特性を診療の場で活用するためには、臨床診断を確率的に捉える仮説演繹法という考え方を理解する必要がある。

仮説演繹法では図3のように患者の主訴、病歴と身体所見から鑑別の対象となる疾患リストを作り(診断仮説の生成)、1つめの鑑別疾患である確率(検査前確率)を推定する。次いでその疾患を除外する、あるいは確定診断するためにどのような検査を行えば良いかを考えて検査を行う。得られた検査結果によって検査前確率を修正し検査後確率を求める。検査後確率が十分高くなれば確定診断(rule in)として治療を開始する。一方、検査後確率が十分低くなれば除外診断(rule out)として次の疾患を同じ手順で鑑別する、というプロセスを繰り返す。

ここで、確定診断とは患者が鑑別対象となった疾患を持つ確率を、自信を持って治療を開始できると判断できるレベル(治療閾値)まで引き上げることである。一方、除外診断とはその疾患について鑑別を行う必要がないと判断できるレベル(検査閾値)まで引き下げることである(図4)。検査後確率が治療閾値と検査閾値の間に留まれば、さらに鑑別のための検査が行われる。

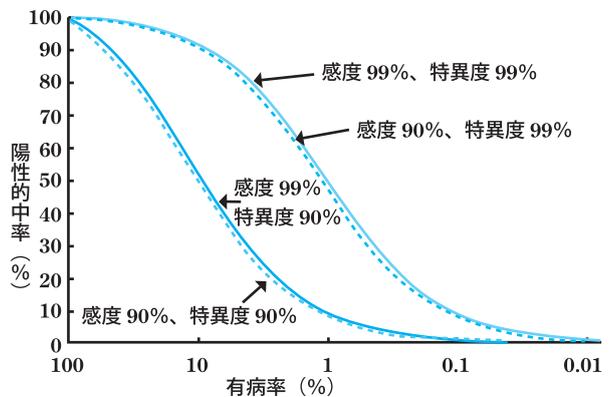


図2 有病率(検査前確率)による陽性的中率の変化

診断能の優れた検査でも有病率が低くなると陽性予測値は低くなる。陽性予測値は特異度の高い検査ほど高く、感度の影響は少ない。

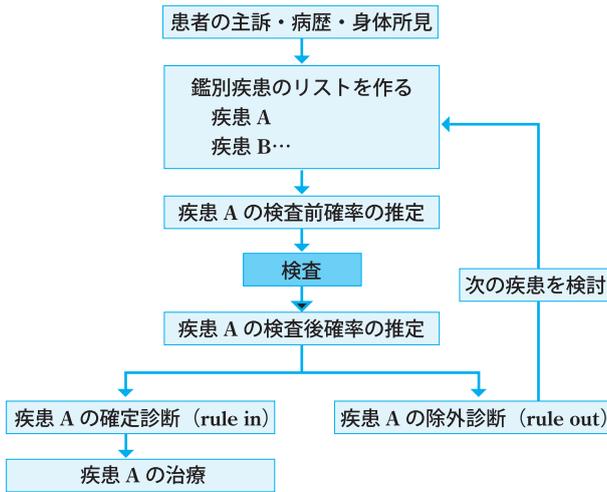


図3 仮説演繹法による診断プロセスの考え方 (文献4) を改変)

#### Step 4. 検査後確率の推定に診断特性を使う

仮説演繹法では検査前の有疾患確率から検査結果によって修正された検査後の有疾患確率を求めなければならない。これは、検査前確率を有病率と捉えれば Step 2 の的中率と全く同様であり、

$$[\text{検査後オッズ}] = [\text{検査前オッズ}] \times [\text{尤度比}]$$

という関係式を利用するオッズ・尤度比法を利用することで定性検査のみならず定量検査でも検査後確率を求めることができる<sup>2)</sup>。

ここでオッズ (odds) とは、ある事象が起こる確率  $p$  とそれが起こらない確率の比 ( $p/(1-p)$ ) である。したがって、検査前オッズとは「疾患を有する確率と有さない確率の比」である。検査後確率は検査後オッズ /  $(1 + \text{検査後オッズ})$  で求められる。図5に実際の計算例を示した。定量的検査では一つのカットオフ値で集計

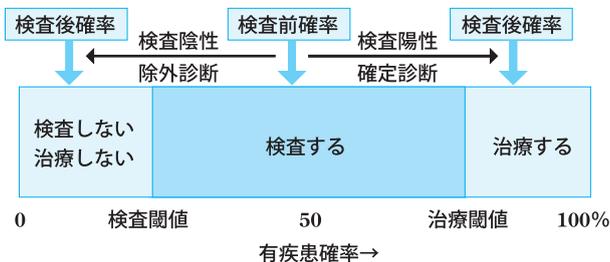


図4 検査による確率の変化

検査診断とは検査前確率を検査により修正し、除外診断あるいは確定診断といえる確率まで変化させることである。検査閾値や治療閾値は目的疾患の重症度、予後、検査の有用性と侵襲性、治療の有効性などにより疾患毎に決まる。また、患者の嗜好でも変化しうる。

された感度・特異度による推定は過誤の原因となるので、本例のように必ず層別尤度比を利用して検査後確率を求めるべきである。

一般に、検査前確率が高い時には確定診断 (rule in) に向けて疾患の確率を大きく上げる特異度が高い (偽陽性の少ない) 検査を行って陽性結果を得ることが重要である (Specificity-Positive rule in なので SpPin と覚える)。尤度比では 10 以上の検査がこれに相当する。

一方、検査前確率が低い時には感度の高い (偽陰性の少ない) 検査を行って陰性結果を得ると除外診断 (rule out) に向けて確率を大きく下げることができる (Sensitivity-Negative rule out なので SnNout と覚える)。尤度比では 0.1 以下の検査がこれにあたる。

このように、検査の診断特性を把握しておく、眼前の患者の検査結果の持つ意味を定量的、具体的に評価できる。また、検査実施前にその検査が陽性・陰性であった場合に疾患確率をどの程度変えるのか、それが二次検査や治療の方針をどう変えるかを考えることによって無駄な検査を省き、効率的に検査を利用できる。

#### エビデンスを用いた検査解釈の注意点

診断特性に基づく検査データの読み方、考え方について基本を述べた。この概念はわが国でもいわゆる EBM の普及とともに広く浸透した。また、診断特性情報の蓄積と情報技術の進歩によって、診療の場での利用も可能になった。特に系統的レビューや Cochrane Library などの二次峻別情報源の確立は良質で信頼に足るエビデンスへのアプローチを容易にした<sup>5)</sup>。

しかし、内的妥当性の高いエビデンスであっても、それを眼前の患者へ適応する際にはチェックすべきポイントが多くある。主な点を表2にまとめた。

特に注意すべき点は性・年齢・採取条件などによる検

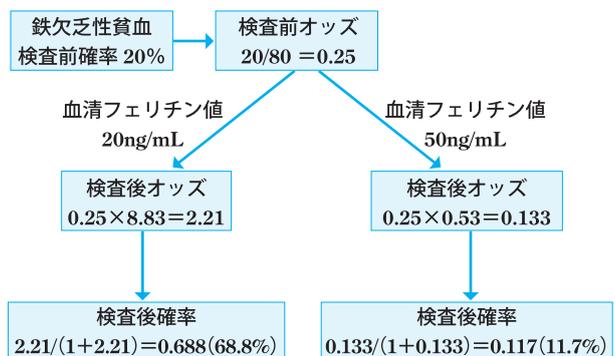


図5 オッズ・尤度比法による検査後確率の推定

鉄欠乏性貧血の可能性が 20%と考えられる患者に対し、血清フェリチンを測定した結果による検査後確率の変化。検査前オッズを算出し、表1の層別尤度比を用いて検査後オッズを求め、次いで検査後確率を求める。

表 2 エビデンスの利用時に確認すべきチェックポイント

| ポイント             | 確認すべき事項   |
|------------------|---|
| 疾患スペクトラムと評価タイミング | 感度・特異度は対象疾患の重症度・評価のタイミングにより変化する。文献データは適切に層別化されており、眼前の患者へ適応できる情報か。               |
| 生理的変動(性・年齢)      | 多くの臨床検査は性・年齢により測定値が変動する。この点が考慮されたエビデンスになっているか。                                  |
| 生理的変動(採取条件)      | 一部の臨床検査は採取・保存条件により測定値が変動する。文献データと眼前の患者の採取・保存条件は同質か。                             |
| 測定法・施設間変動        | 標準化されていない検査項目(特に免疫学的測定法を用いたもの)では測定法・測定機器間変動が依然として大きいものがある。文献データは同一の測定値と評価できるのか。 |

検査値の生理的・生物学的変動の存在である。質が高いとされる2次峻別情報であっても検査値の変動要因として重要な生理的変動が考慮されていない場合が少なくない。

さらに検査値には測定技術上の誤差も加わることから検査値にはある程度の変動幅が存在することも認識しておく必要がある。また、依然として施設、測定系による測定値差を解消できていない検査項目があることにも注意が必要である。

### エビデンスがない検査をどう判読するか

検査のエビデンスは新しい検査を中心に蓄積されているが、汎用される日常検査は利用目的が多様であることもあって具体的なエビデンスを欠くものが多い。したがって、その解釈は知識と経験に多分に依存する。しかし、最初に述べたような独りよがりの解釈とならないためには、適切な教育・学習の機会が必須と言える。そのトレーニング法としては reversed clinico-pathological

conference (RCPC) が有効である。RCPC では、自らの検査値解釈と、提供される expert opinion、提示される病態との対応を比較、確認できる。その結果を検査値判読に生かすことで、効率よく日常検査の判読技術を Brush up できる。

### 参考文献

- 1) 松尾収二. 検査の診断能力の評価. 臨床検査情報学. 臨床病理レビュー 113 2000; 34-50.
- 2) Straus SE, et al. Clinical epidemiology: A basic science for clinical medicine, 4th ed. Little Brown, Boston 2011; 137-67.
- 3) Guyatt GH, et al. Laboratory Diagnosis of Iron-deficiency anemia: An overview. J Gen Intern Med 1992; 7: 145-53.
- 4) 野口善令. 検査のエビデンス. EBM ジャーナル 2007; 8 (3): 4-8.
- 5) 三宅一徳. 今、臨床検査のエビデンスを見直す. 臨床病理 2017; 65 (9), 1046-50.