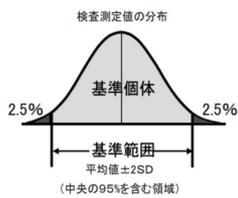


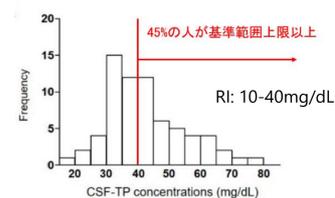
目的

- 一般的に、検査値の基準範囲 (reference interval : RI) は、健康と考えられる対象者の測定値分布の中央95%の区間を算出して設定されることが多い (参考図1) ¹⁾。しかし、現在使用されているRIの中には、現実の検査分布と合わないものも少なくない。例として、我々は脳脊髄液 (CSF) 中のタンパク濃度は、日本人健康高齢者の45%がRI上限以上であり、RIを見直す必要があることを報告している (参考図2) ²⁾。
- 歴史的に、脂質関連検査値のRIは冠動脈疾患の予防医学的な観点から設定されており、健康者の分布から算出されるRIとは異なる。
- 我々は、2022年の本学会で、当法人で臨床試験の事前検査を受けた日本人健康成人データより算出した総コレステロール (TC) のRIについて発表した (参考図3, 参考表1) ³⁾。その結果、従来のRI (120-219mg/dL) では、若年健康者でも10%以上、中高年者では男性で30%以上、女性で50%以上がRI上限を超えることがわかった。
- 2015年に日本臨床検査標準協議会 (JCCLS) は健康成人のデータ分布より算出したRIを発表しており、TCのRIは我々が算出した若年者のRIと近い値であった (参考図3)。
- 脂質検査のうちLDL-コレステロール (LDL-C)、HDL-コレステロール (HDL-C)、中性脂肪 (TG) も臨床試験・治験中の被験者の健康管理において重要である。現在は従来のRI (LDL-C : 65-139mg/dL, HDL-C : 男性45-85mg/dL, 女性40-95mg/dL, TG : 30-49mg/dL) を採用している。当法人では健康成人対象の第1相試験を多数実施しているが、従来のRIではRI上限からの逸脱者が多く、臨床試験への参加の適否を決定する判断基準として適切かどうかについては検討が必要と考えている。そこで当法人で臨床試験の事前検査を受けた日本人健康成人データよりLDL-C, HDL-C, TGのRIを算出し、先行研究と比較検討した。

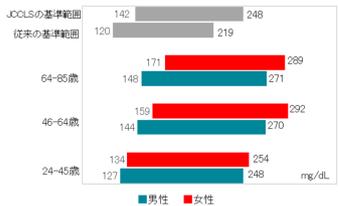
参考図1. 基準範囲の概念図¹⁾



参考図2. 日本人健康高齢者の脳脊髄液中のタンパク濃度²⁾



参考図3. 当法人の健康成人データ分布から算出された総コレステロール値のRI³⁾



参考表1. 当法人データにおける総コレステロール値のRI上限を超える健康成人の割合³⁾

年齢(歳)	男性		女性			
	20-45	46-64	65-85	20-45	46-64	65-85
従来の基準範囲 上限超 > 219 mg/dL	11.4%	35.1%	35.1%	13.7%	53.7%	63.1%
JCCLS基準範囲 上限超 > 249 mg/dL	2.7%	11.4%	9.8%	3.5%	20.8%	27.8%

JCCLS : 日本臨床検査標準協議会

方法

医療法人相生会の保有する2010-2020年の13,283名 (男性10,505名、女性2,778名) のデータを用いて、RI上限と下限の推定のためにClinical Laboratory Standard Institute (CLSI) の指針に準じて、LDL-C, HDL-C, TGの2.5パーセントイルと97.5パーセントイルを算出した。外れ値の検出のためにHornの外れ値検出方法を用いて、Box-Cox変換後にQ3(上位四分位点) + 1.5 × (四分位範囲) を超えたデータは除外した。

結果

図1. LDL-C, HDL-C, TGの分布

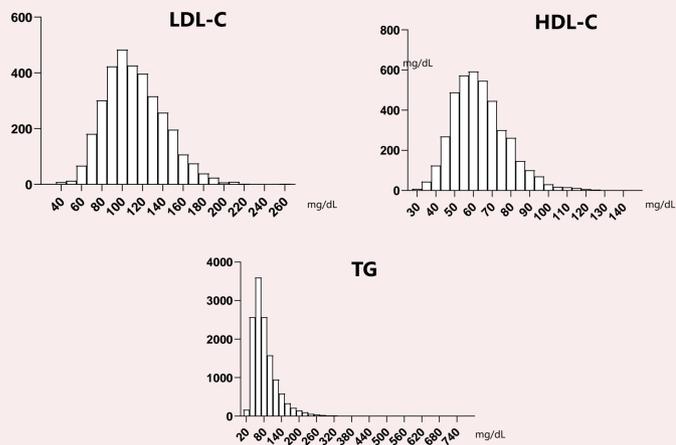


表1. LDL-C, HDL-C, TG値の2.5及び97.5パーセントイルと現在の当法人の基準範囲及びJCCLSの基準範囲

	年齢	男性		女性		現行の基準範囲	JCCLSの基準範囲
		n	2.5-97.5パーセントイル	n	2.5-97.5パーセントイル		
LDL-C (mg/dL)	20-45	2701	63-169	326	66-165	65-139	65-163
	46-64	128	67-191	87	76-191		
	65-85	44	90-202	40	87-205		
HDL-C (mg/dL)	20-45	3107	39-90	405	49-108	45-85	男性:38-90 女性:48-103
	46-64	175	34-98	94	49-119		
	65-85	149	41-118	118	48-109		
TG (mg/dL)	20-45	9546	32-202	1964	30-150	30-149	男性:40-234 女性:30-117
	46-64	210	37-284	574	35-196		
	65-85	390	44-231	295	40-233		

表2. LDL-C, TG, HDL-C値の現在の当法人の基準範囲及びJCCLSの基準範囲から外れる者の割合

	年齢	男性		女性	
		現行のURL*を超える者の割合 (%)	JCCLSのURL*を超える者の割合 (%)	現行のURL*を超える者の割合 (%)	JCCLSのURL*を超える者の割合 (%)
LDL-C	20-45	15.1	3.9	14.1	3.1
	46-64	40.6	14.1	42.5	19.5
	65-85	45.5	13.6	68.3	36.6
TG	20-45	7.6	1.4	2.6	6.2
	46-64	26.5	10.7	10.0	19.2
	65-85	18.1	2.8	11.1	20.9
	年齢	現行のLRL**未満の者の割合 (%)		JCCLSのLRL**未満の者の割合 (%)	
		現行のLRL**未満の者の割合 (%)	JCCLSのLRL**未満の者の割合 (%)	現行のLRL**未満の者の割合 (%)	JCCLSのLRL**未満の者の割合 (%)
HDL-C	20-45	2.7	1.3	0.2	1.5
	46-64	7.4	6.8	0	1.1
	65-85	2.0	0	0	0.8

* URL : 基準範囲上限、** LRL : 基準範囲下限、JCCLS : 日本臨床検査標準協議会

表3. 海外の先行研究におけるデータ分布より算出された基準範囲

LDL-C	国・地域	性別	年齢(歳)	n	2.5パーセントイル (mg/dL)	97.5パーセントイル (mg/dL)
LDL-C	アジア ⁴⁾	男	20-65	594	71	188
		女	20-65	969	63	173
	ケニア ⁵⁾	男	18-65	260	62	186
		女	18-44	174	58	162
HDL-C	ケニア ⁵⁾	男	45-65	99	66	190
		女	18-29	401	38	147
	デンマーク ⁶⁾	男	30-49	791	51	166
		女	≥50	910	65	193
TG	国・地域	性別	年齢(歳)	n	2.5パーセントイル (mg/dL)	97.5パーセントイル (mg/dL)
TG	アジア ⁴⁾	男	20-65	1283	34	82
		女	20-65	1628	41	99
	ケニア ⁵⁾	男女	18-65	259	27	66
	デンマーク ⁶⁾	男	≥18	1082	32	84
女		≥18	1053	38	99	
LDL-C	アジア ⁴⁾	男	20-65	588	43	245
		女	20-65	961	35	148
	ケニア ⁵⁾	男女	18-44	285	42	230
		男女	45-65	154	49	328
デンマーク ⁶⁾	男女	≥18	2148	45	336	

結果・考察

- LDL-C, HDL-C, TGの分布は、右に少し裾を引く分布であった (図1)。
- 本研究による20-45歳のRIは、LDL-C : 男性63-169mg/dL, 女性66-165 mg/dL, HDL-C : 男性39-90mg/dL, 女性49-108mg/dL, TG : 男性32-202mg/dL, 女性30-150mg/dLであり、若年者においても当法人の現行RIよりも広がった。高齢者ではさらにRI上限は高かった (表1)。
- 本研究で算出したRIは、JCCLSのRIに近く (表1,2)、データ分布より算出した諸外国の報告とも近似していた (表3)。
- 現行のRI上限を超える者の割合は、LDL-Cでは20-45歳においても男女とも15%程度であり、46歳以上では40%以上であった。TGでは20-45歳男性で7.6%、46歳以上では男性で20%、女性で10%程度が逸脱しており、LDL-C, TGでは健康者でもRI上限からの逸脱者が相当数いた (表2)。

結論

本研究による脂質検査のRIは、冠動脈疾患の予防医学的なRIよりも広く、データ分布より算出した先行研究結果とも近似していた。従来のRIでは、LDL-CとTGで健康成人でも逸脱例が多かった。そのため、臨床試験における参加基準や有害事象の判定では、年齢別や性別のデータ分布から算出されるRIを用いる方が異常値かどうかの判定目的により適している可能性が考えられた。

参考論文

- 康東天, 医学検査のあゆみ 68 (2), 2022.
- Yoshihara T et al. IJERPH. 17;18(16):8683, 2021.
- 横枕早紀, 吉原達也ら, 日本人健康成人の総コレステロールの基準範囲についての考察. 第43回日本臨床薬理学会学術総会, 2023.
- Ichihara K et al. Clin Chem Lab Med, 51 (7), 1429-1442, 2013.
- Omuse G et al. PLoS One. 9;15(7), e0235234, 2020.
- Bruun-Rasmussen NE et al. Scand J Clin Lab Invest. 81(2), 104-111, 2021.

[ハンドアウト]



過去1年間において、本演題発表に関連して、開示すべきCOI (Conflict of Interest)関係にある企業等はありません。

