

日本人における血清亜鉛の基準値設定に関する問題点

荒川 泰昭¹⁾

独立行政法人 労働安全衛生総合研究所 客員

The Matters Pertaining to the Establishment of Japanese Standard Reference Values of Zinc Level in the Serum

Yasuaki Arakawa¹⁾

National Institute of Occupational Safety and Health, Guest

はじめに

近年、わが国における亜鉛欠乏の患者数は従来把握されていた数よりもはるかに多く存在することが日本微量元素学会において指摘されてきた。しかも、亜鉛欠乏症の発症は、血清亜鉛値が従来採用されている基準値の最低値 (65 $\mu\text{g}/\text{dL}$) を超える場合にも多くみられ、臨床研究の積み重ねによる「基準値」の見直しが必要である。

血清亜鉛濃度の健常範囲をエビデンスで確認し設定する根拠としては、栄養学的判定が連続の系であるため、統計学的ならびに確率論的に有効な限界値(範囲)を便宜上設定せざるを得ない。

そこで、血清亜鉛の基準値策定を計画するに当たり、基本的な考え方ならびにわが国における血清亜鉛基準値の採用の現状および問題点について考察した。

1. 基準値設定の考え方

- 1) 基本原則：臨床検査室の質と能力に関する国際標準化機構 (ISO) 15189 (臨床検査室の国際規格) の用語定義 24 「生物学的基準範囲」に従い、95%分布範囲を原則とする。すなわち、統計処理は基準個体が示す検査値 (基準値) の正規分布 95%信頼限界 (中心値 $\pm 2\text{SD}$) で表現される。
- 2) 基準個体および基準母集団：基準個体とは健康の状態が適切に定義された基準に則って選ばれた個体であり、これらすべての基準個体を含む集団を基準母集団という。その中で、性、年齢、飲酒、喫煙習慣、投薬などの健康に関する生活習慣が厳

密に問診などで調査され、かつ検体採取条件を同じくする基準個体の集合を基準標本群と言い、基準範囲設定の母集団となる。

- 3) 基準範囲の設定には、適切な健常人選別基準、採血条件、統計的手法などが必要であり、統計的に安定した値を得るためにはある程度の対象検体数が必要である。
- 4) 母集団の問題：「亜鉛摂取量の不足者が全国民の30%近く存在する」(日本微量元素学会) ということは、母集団自体が問題となる。
(注：基準値とは統計処理上の概念であり、臨床上の正常値とは異なる)

2. 下限値設定の問題点

- 1) 健常血清亜鉛濃度の下限値設定の判断の基礎
血清亜鉛濃度の健常値範囲を 80 ~ 130 $\mu\text{g}/\text{dL}$ としたエビデンスの確認と設定の根拠 (日本微量元素学会)
 - ① 栄養学的判定は連続の系であるため、統計学的ならびに確率論的に有効な、あるいは有意な限界値(範囲)を便宜上設定せざるを得ない。
 - ② 欠乏群(範囲)は精度(敏感度)を向上させるために、より広く設定する。
 - ③ 健常群(範囲)は特異度を向上させるために、より厳しく設定する。
 - ④ 欠乏群の判定は「症状の存在」が必須である。
 - ⑤ 従来、臨床医が判断基準にしている健常下限値：57 ~ 65 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上の 60 ~ 79 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の領域において、高頻度で欠乏症が診断される。
 - ⑥ この設定はとくに臨床診断において留意すべき注意事項であり、検査データの評価基準において特記することを推奨したい。
- 2) 日本微量元素学会提案
 - ① 予防的かつ医療行為のない段階での臨床検査では、より精度ならびに特異度の高い健常値範囲を

¹⁾ 電子メールアドレス：arakawa-yasuaki@nifty.com

80～130 µg/dL（健常下限値を80 µg/dLとする）とし、60～79 µg/dLの領域に対しては「欠乏症状の存在の確認が必須である」ことをただし書きすべきである。あるいは60～79 µg/dLの領域を境界領域（潜在性亜鉛欠乏あるいは亜欠乏状態）と表記し、注意を促すべきである。

- ②治療・診断においては、精度ならびに特異度を向上させるために、欠乏症に対する診断基準として健常値下限をより厳しく80 µg/dLとする。
- 3) 亜鉛欠乏症の臨床症状が明確でない現時点では、下限値の設定は適切でない。（日本臨床検査医学会）
- 4) 亜鉛摂取量の問題：亜鉛不足が30%近く存在する（母集団の問題）。
- 5) 日本衛生検査所協会としては、現時点では日本臨床検査医学会の見解に従う。日本微量元素学会の提案に対して、日本衛生検査所協会からは、現在、日本衛生検査所協会会員センターは統計学的処理にて60～70 µg/dLに設定しており、医学的判断を要することから日本臨床検査医学会の判断に従う旨の回答であった。

3. 測定法による基準値の差異

- 1) 測定法の標準化の必要性：検査施設ごとに行う内部精度管理ばかりでなく、日本医師会、日本臨床検査技師会、日本衛生検査所協会、日本臨床検査化学会、日本臨床検査医学会、国際臨床化学連合（IFCC）などの医療・検査関連団体と組んで、個々の検査施設を対象に共通条件のもとに広域で測定結果を調査し、外部精度管理を行なう。そして、関係団体との相互連携により、標準化への取り組みを具体化する。
- 2) 標準法の選定
 - ①マスク検体の配布と各種測定法による測定値比較ならびに標準法の選定
 - ②標準法採用施設における精度管理
- 3) 国際比較

4. わが国における基準値採用の現状

日本臨床検査医学会の評議員ならびに日本衛生検査所協会加入会員センターに対して行われた基準値の採用状況のアンケート結果を以下にまとめる。（表1参照）

- 1) 基準値の採用：基準値の採用は、文献値、メーカーの基準値に2分される。現在、種々の施設で採用されている基準値の範囲は、59～135、65～110、70～110、66～118、80～130、80～140など59～140 µg/dLの間でばらばらである。
- 2) 測定機関・施設における独自の根拠に基づく基準

値設定：各センターにおいて独自の根拠に基づいて設定された基準値は変更することは難しい。

5. 測定対象の選定

- 1) 健常群の選定
 - ①健常者の定義を明確にし、性、年齢、生活習慣、検体採取条件などを同じくする健常な基準母集団を選別することが重要である。
 - ②健常態あるいは病態の把握が適正か否か。臨床的診断基準が明確か否か。（正常値とは違う：正常の基準や定義があいまい。健康な人が正常である保証はない。）
- 2) 欠乏群の選定：欠乏群の判定は「症状の存在」が必須である。したがって、設定された健常下限値以上であっても、欠乏症状が認知されれば健常性血清亜鉛欠乏（あるいは正血清亜鉛性亜鉛欠乏症）として診断する。ただし、その場合、ただし書きの必要あり。逆に、健常下限値以下で欠乏症状が存在すれば、当然欠乏症として診断される。

6. 血清亜鉛の臨床的意義

- 1) 血清亜鉛濃度が病態あるいは症状発現をどの程度反映しているか。
- 2) 組織亜鉛あるいは作用点での亜鉛状態を血清亜鉛濃度はどの程度反映するか。

7. 組織中亜鉛の臨床的意義と測定法の開発

- 1) 組織亜鉛あるいは作用点での亜鉛状態の把握
- 2) 局所的亜鉛欠乏
- 3) 組織中亜鉛の測定法の開発

8. 国際比較

- 1) 測定法
- 2) 基準値
- 3) 国際標準化：国際標準化機構（ISO）

9. 基準値を変更する場合の問題点

- 1) 日本衛生検査所等を通じて基準値を変更する場合、全国すべての取引先医療機関に対して、変更理由を明らかにした上での変更内容の説明責任が生じる。この点を確実に行わないと過去データとの違いが生じ、臨床現場の混乱を招きかねない。
- 2) 変更理由とその設定方法、設定の基になる数値などの説得力のあるエビデンス（科学論文の作成など）が必要。

参考：基準値範囲設定のための血液提供者の選出基準
健常者ボランティアの個体を確実に特定するために、問診票への記入と面接による確認を行い、生活

習慣、既往歴、ビタミン剤服用などを明確にするるとともに、治療薬服用者、妊娠、CBC異常、尿定性検査異常の例外、タバコ1日20本以上吸う者、肥満を表すBMI指数25以上の者、飲酒・日本酒換算1日2台以上の者を除外する。さらに項目によっては、飲酒する者 (γ -GTP)、食後9時間以内の者 (TG)、

食後3時間以内の者 (GLU)、激しい運動をする者 (CK) も除外した標本を選別する。

また、検体の採血は早朝空腹時を条件とし、測定は同一施設において同一条件のもとで行う。表2に基準範囲設定のための血液提供者の選出基準を示す。

表1 わが国における基準値の採用状況

	基準値の採用	件数
測定については	①自施設で測定	18
	②外注している	24
基準値については	③自施設で設定した基準値を利用	7
	④メーカーの基準値を利用	34

*日本臨床検査医学会の評議員ならびに日本衛生検査所協会加入会員センターに対するアンケート結果

【コメント】

- ・基準値は、59～135 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (BMLの基準値) である。
- ・以前は、自施設で原子吸光法を用いて測定していたが、機器が高額で、検査頻度も低いため、採算が取れず更新できなかった。
- ・原子吸光分析法、基準値 65～110 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (設定根拠は自社SRLの設定) である。
- ・基準値については、外注業者で設定した基準値 (65～110 $\mu\text{g}/\text{dL}$) を利用している。
- ・基準値範囲は、65～110 $\mu\text{g}/\text{dL}$ である。
- ・現在、亜鉛測定はSRLに外注しており、検査方法は原子吸光分析法で基準値はSRL提示の65～110 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を採用している。
- ・(シノテスト) 65～110 $\mu\text{g}/\text{dL}$ である。
- ・引用した66～118 $\mu\text{g}/\text{dL}$ である。
- ・自施設で設定した基準値70～110 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を利用している。
- ・文献等を参考に80～130 $\mu\text{g}/\text{dL}$ としている。
- ・基準値はメーカー指導により80-130 $\mu\text{g}/\text{dL}$ に設定している。
- ・自施設で設定した基準値80～130 $\mu\text{g}/\text{dL}$ である。
- ・自施設で用手法にて測定している。基準範囲は80～140 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で、文献(提要など)を参考に臨床側と協議の上設定したと聞いている。
- ・基準値は自施設で設定した80～140 $\mu\text{g}/\text{dL}$ である。
- ・文献による基準値を採用している。
- ・基準値はメーカーの基準値を採用。メーカーでは時間で異なる基準値を設定しているが、ほとんど朝のため、その時間帯のものを参考にしている。
- ・外注先の基準値を利用している。
- ・4月から、院内測定を開始する予定だが、基準値に関しては臨床側の混乱を避けるために、外部委託会社の値を採用しようと考えている。
- ・SRLに「外注」している。
- ・基準値については、自施設で測定するまで検査委託していたSRLの基準値を利用している。
- ・BMLに外注している。
- ・MBCに外注している。

表2 基準範囲設定のための血液提供者の選出基準

-
- 1) 既往歴なし、あるいは現在治療中の病気がないこと。
何らかの病気で受診中の者、治療中の者、糖尿病、炎症性疾患、肝疾患、痛風例、
M蛋白出現例などの慢性疾患を有する者は除く。服薬をしていないこと。
以下の異常データを有する者（症例）を除く：M蛋白、WBC > 8000/ μ L、CRP 0.3 mg/dL 以上、ChE < 0.6 Δ
pH、TP 6.6 g/dL 以下、Alb 3.8 g/dL 以下、LDH > 470 IU、AST 32 IU 以上かつ ALT 29 IU 以上
 - 2) 血圧正常（最高血圧 159 mmHg 以下、最低血圧 94 mmHg 以下）であること
 - 3) 肥満度正常：痩せや肥満がないこと。BMI = 25 以上の者を除く。
(BMI = 22 に相当する体重を理想とし、その $\pm 10\%$ 以内)
 - 4) 飲酒（日本酒換算 2 合 / 日以下）、あるいは（ビール小瓶 1 本あるいは酒 1 合 / 日以下）、あるいは飲酒して
いないこと。
 - 5) 喫煙（20 本 / 日以下）、あるいは喫煙の習慣がないこと。
 - 6) 尿糖、尿蛋白陰性、血糖値 110 mg/dL 以下、BUN 22 mg/dL 以下
 - 7) Hb 正常（男性 13.0 g/dL 以上、女性 11.0 g/dL 以上）貧血がないこと。
 - 8) 肝機能項目（AST, ALT, γ -GTP）正常
-

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute、臨床・検査標準協会：以前の NCCLS; National Committee for Clinical Laboratory Standards) のガイドラインに準ずる条件を満たし、本人の同意が得られる者とする