

臨床検査値の性差開始年齢

分担研究者 名取 道也（国立成育医療センター 副院長）

研究要旨： 病態を診断し治療方針を決定していくためには、血液等から得られる検査値は不可欠であるが、検査値における性差は起きるとすれば何歳から発生するかについては研究が少ない。我々は、一般的に行われる検査項目の一部について、0歳から20歳の年齢範囲で性差が存在するか、存在する場合は出生から小児・思春期・成人期に至るどの時期かについて検討を行った。26の検査項目において、性差の有無、ある場合のその発生年齢について10項目で性差が存在すること及びその開始時期を示した。しかし性差が存在する理由については説明が困難なものが多い。

A. 研究目的

ヒトに性差があることに疑いをはさむ人はいないと考えるが、外見的なもの、運動能力に関するものに始まり、解剖学的性差も当然のこととして理解されてきた。医学の分野において性差を明確に考慮して研究が行なわれたり、診療の中でそれを念頭において方針を決定することは、明確な意識の中では行われていない部分もあった。

病態を診断し治療方針を決定していくためには、血液等から得られる検査値は不可欠であるが、多くの項目において性差が存在することは知られている。例えば各種ホルモン値やヘモグロビン値などはその代表であるが、脂質などにも性差が認められることは知られている。一方年齢による数値の変化もよく知られているが、新生児におけるビリルビン値、免疫グロブリン値から始まり、 γ グルトアミルトランスフェラーゼ（ γ -GT）やプレアルブミンなどにも成

長にともなう変化が知られている。女性をとりあげてみると閉経前後における検査値の変動も既知の事実である。

検査値における性差は起きるとすれば何歳から発生するかについては研究が少ない。我々は、一般的に行われる項目の一部について、性差が存在するか、存在する場合は出生から小児・思春期に至るどの時期かについて検討を行った。

B. 研究方法

小児の臨床検査の基準値については、1996年に日本人小児の臨床検査基準値が報告されているが他には研究がない。当センターでは新たに基準値を作成することを目的として、2003年3月から2005年6月の間に当センター病院を受診した患者のデータ約30万件を解析した。病院を受診する患者のデータは当然のことながら異常値を含む場合が想定されるため、潜在基準値

抽出法を用いて健常とみなせる測定値を、性別、年齢別に抽出した。そしてその年齢分布を3次スプライン関数で平滑化して性別・年齢別基準範囲を設定した(田中敏章、山下 敦、市原清志、河合 忠。小児臨床検査基準範囲)。

本研究において検討をなした項目は、血液検査で5項目、生化学21項目である。

WBC、RBC、Hb、Ht、Plt
T-Bil、GOT、GPT、LDH、ALP、 γ -GT、ChE、TP、Alb、Glb、A/G、TChol、BUN、Cre、UA、Na、Cl、K、Ca、IP、CPK

今回の検討では幾つかの項目においては、基準値の設定ができなかった。例えばアミラーゼなどのように症例数が不足した場合、 α フェトプロテインのように他の測定値と関連がない独立した検査項目、また当院に多くの患者が予想される好酸球数などでは潜在異常値の除去が困難であった。

(倫理面への配慮)

本研究はデータを匿名化してから解析を行なった。なお当センター病院医療情報管理委員会の審査を受けてから開始した。

C. 研究結果

(1) 潜在異常値除外法について

検査データは病院を受診する患者の数値であり、それぞれの検査結果には疾患による異常な数値が存在する可能性は低くない。潜在異常値除外法はそれを前提に正常範囲を推定しようとするものであるが、詳細は日本小児科学会雑誌に投稿中の田中らの論文を参照されたい。

(2) 性差を認めなかった項目

データを1歳毎に区切り、その年齢に所属する数値の中央値につき、一方の性の数

値が小さいほうの性の数値より10%以上大きい場合にその年齢から差ありとした。26項目のうち性差を認めなかった項目はWBC、Plt、T-Bil、LDH、ChE、TP、Alb、Glb、A/G、TChol、BUN、Na、Cl、K、Ca、IPであった。例としてWBCを図1に示す。

(3) 性差を認めた項目

1歳毎の年齢の数値の中央値につき10%以上の違いを示して差ありとした項目はRBC、Hb、Ht、GOT、GPT、ALP、 γ -GT、Cre、UA、CKである。結果を中央値、下限値、上限値で示す(図2-11)

D. 考察

今回測定値に性差を認めた項目を図で示したが、差がある、なしの基準をどう設定するかは大きな問題である。さらにはその差の開始時期をどのように設定するかはより複雑な問題と考える。

今回は中央値の10%以上の差をもってありとする基準としたが、10項目全てにおいて男性が高い値を示した。この10項目において10%の差が発生した年齢及びグラフから視覚的に差を認めた年齢を図12に示す。なお括弧内は5%の差を認めた年齢である。

最初にここに表れた数値の違いを「差」と認識すべきかの問題がある。「差」として認識すべきかは、「差」の定義の妥当性に始まり最終的にはその認識が臨床上意味を持つかによる。臨床で多くの検査値を扱う株式会社SRLによれば、今回の検討で性差を認めないとした項目のうちWBC、Plt、ChEについて性差ありとしている。また性差を認めるとした項目のうちGOT、

GPT、ALP において性差を認めないとしている。この会社におけるあり、なしの基準は健康なボランティア男女各 100 人のデータで 5%水準で有意な差を認めた場合と定義している。なお成人を対象としており年齢は考慮していない。同様の基準、即ち 5%水準で有意な差を認めるかについて、GOT を例にとってみた。2000 年に 4 歳であった男児 599 例と女児 536 例を比較すると、差を認める ($F=4.94$, $P=0.027$)。これは大きい N を持って研究を行った場合に統計学的数値をどのように臨床に還元するべきかの問題と考えられる。

一方今回の結果から何歳から差があるとして、それを臨床に還元するべきか、また差が存在するとしたらその理由が説明可能かなどについてはさらに検討を行う必要がある。今回差があった項目のうち、GOT、GPT は細胞からの逸脱酵素と位置付けられており、男子で細胞の破壊がより亢進しているとの考えは理解が困難である。また LDH には差が認められていないことも細胞からの逸脱では説明が困難と考える。ALP が思春期に低下を開始して性差を示し、成人期ではその差が消失するとすれば、成長に伴う生理的低下が女子のほうで早く終了することを意味し、説明できる可能性がある。同様の傾向は CK でも認められる。CK は筋肉細胞の破壊のマーカーとして使用されているが、男性のほうがホルモン作用により筋肉量が多い、女性より筋肉細胞が破壊する機会が多いなどの説明は理解

される可能性もある。どちらも分画のデータがあればより説明が可能になると思われる。

RBC、Hb、Ht に性差があることは良く知られているが、MCV、MCH、MCHC には性差はない。性差は RBC においては 9 歳頃より発生しているように思われるが、月経の発来による失血だけで説明が可能かは不明である。

E. 結論

26 の検査項目において、性差の有無、ある場合のその発生年齢について 10 項目で明らかにした。しかしその理由については説明が困難なものが多い。

F. 研究協力者

田中敏章 (国立成育医療センター)

G. 参考文献

橋本信也監修：最新 臨床検査の ABC、日本医師会 2006、

H. 健康危険情報

なし

I. 研究発表

なし

J. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1 白血球

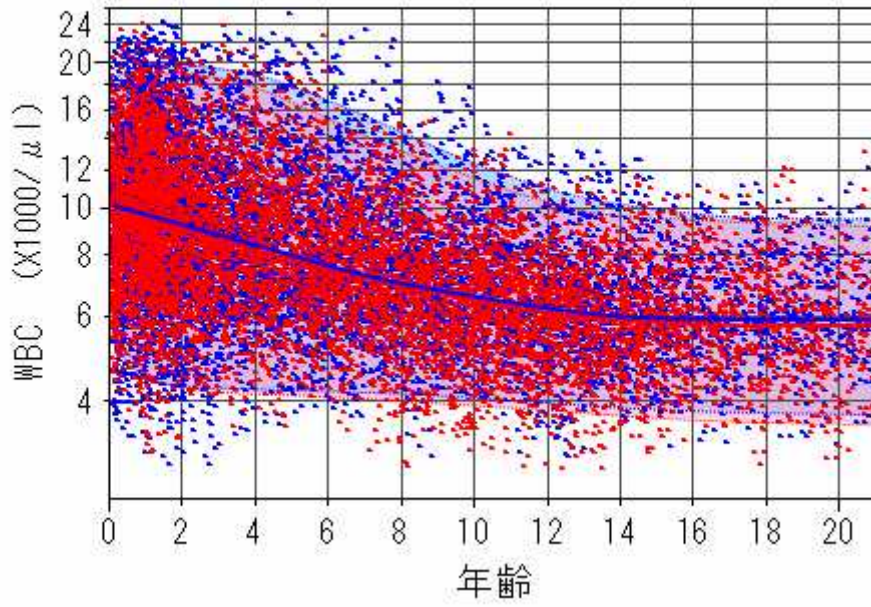


図2 赤血球

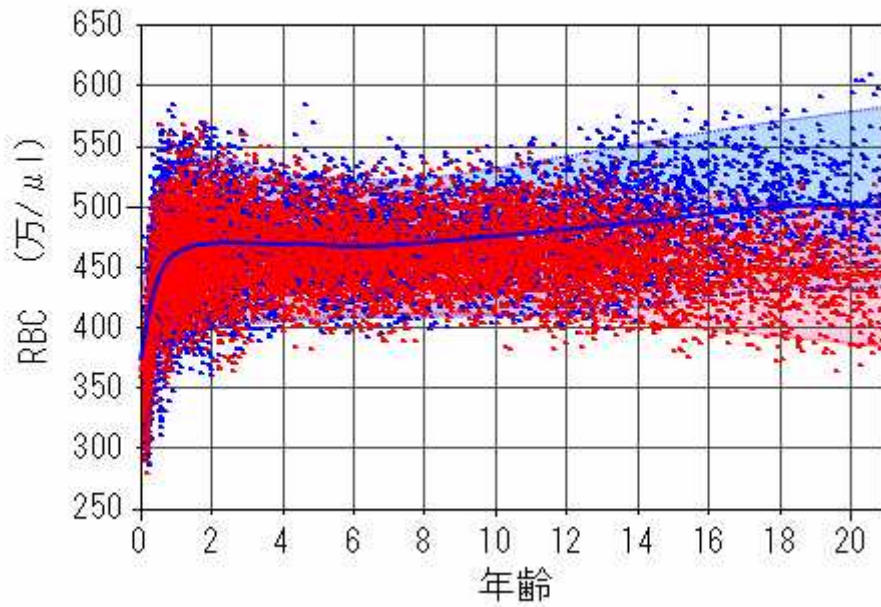


図3 ヘモグロビン

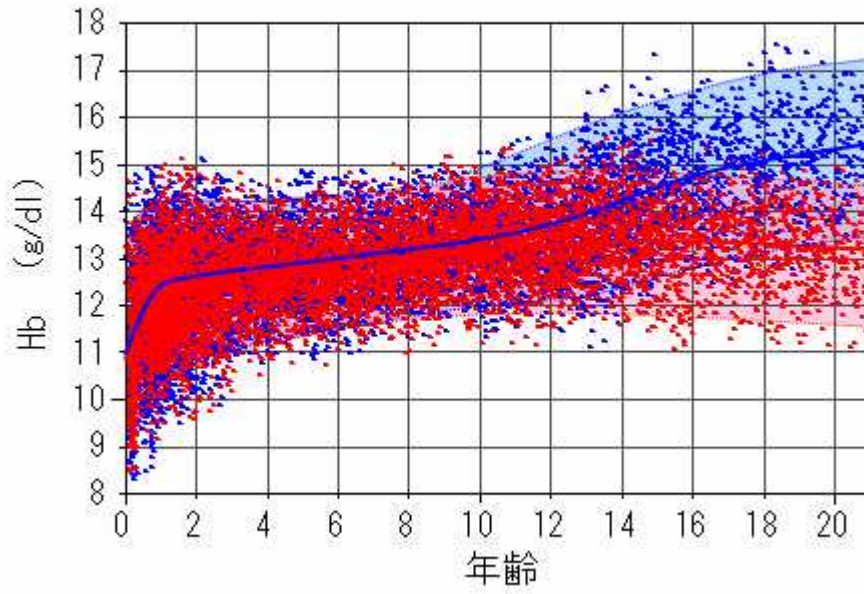


図4 ヘマトクリット

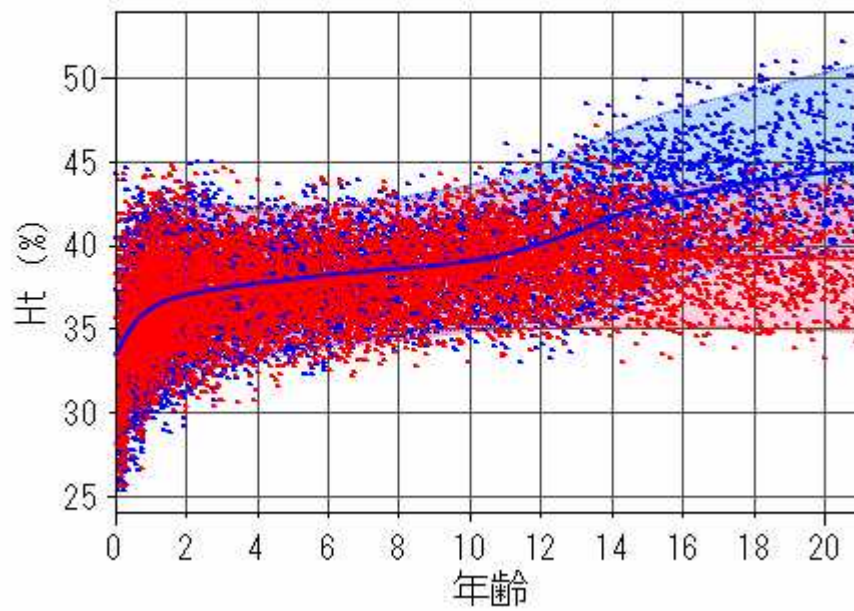


図5 GOT (n=18531)

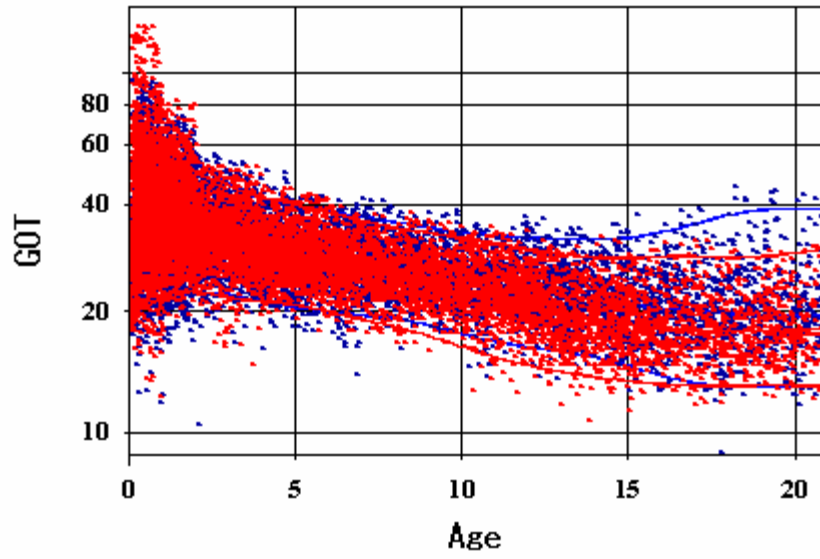


図6 ALT

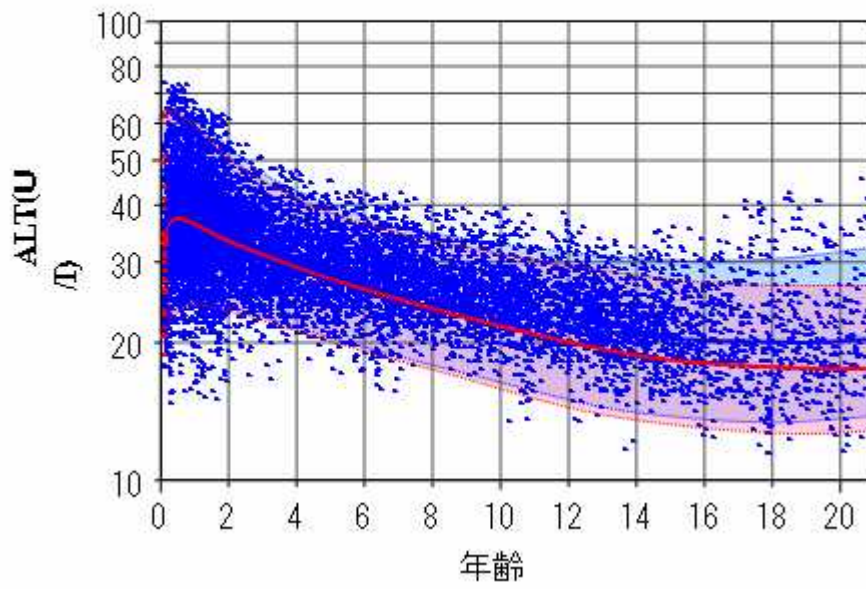


図7 ALP

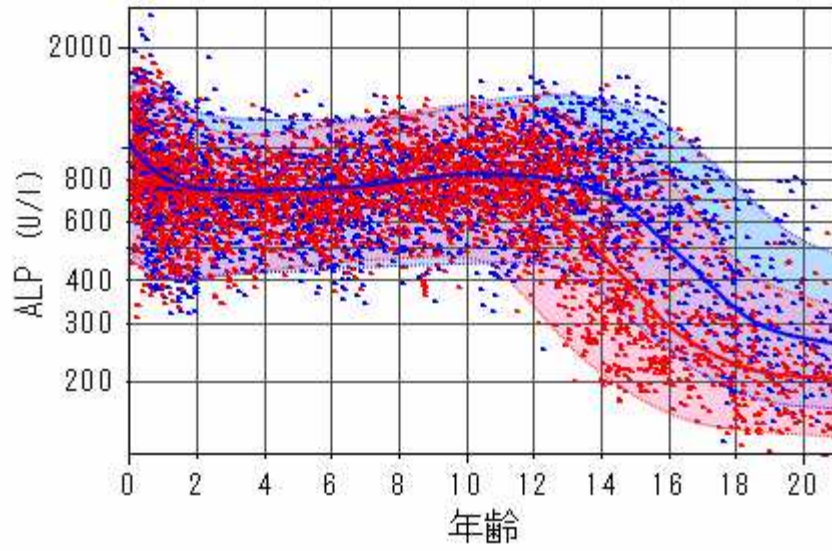


図8 GGT

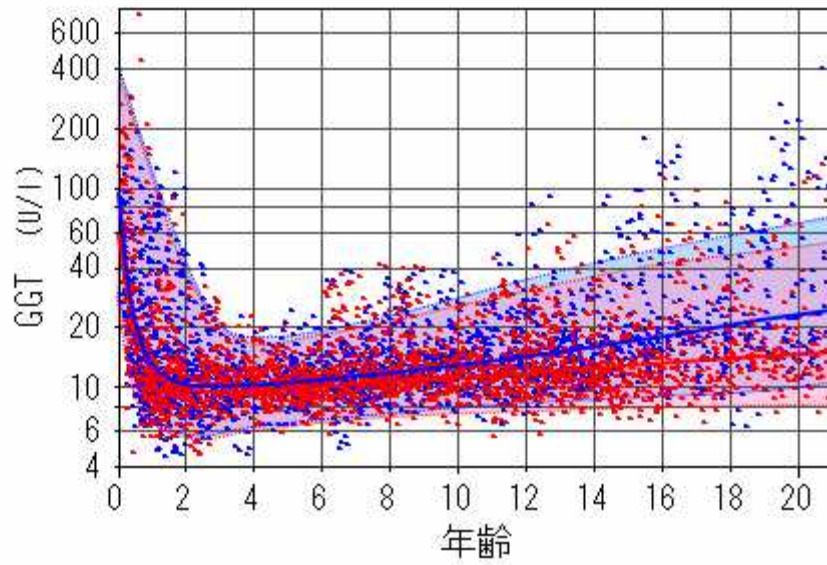


図9 クレアチニン

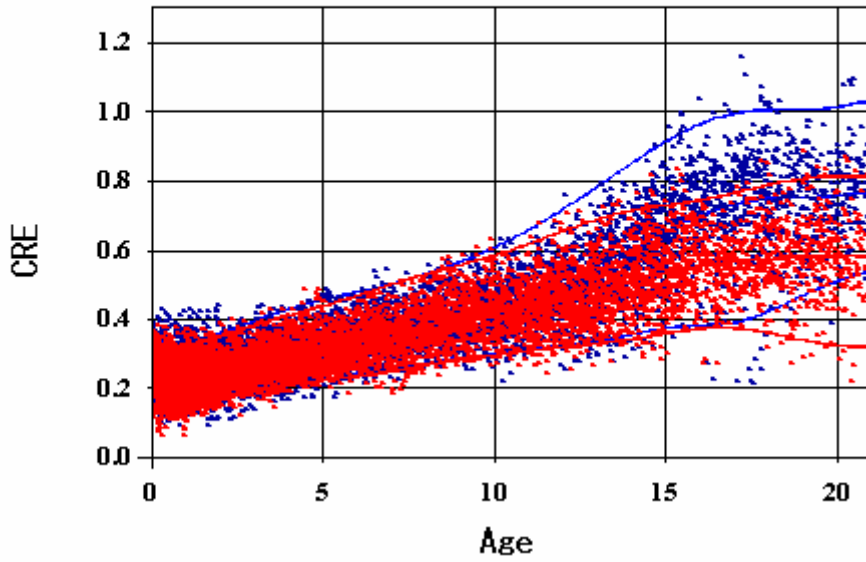


図10 尿酸

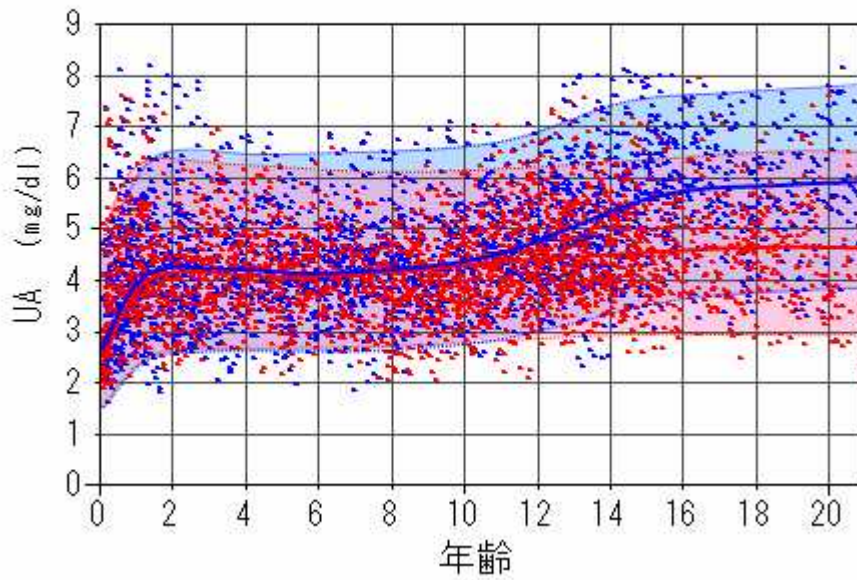


図11 CK

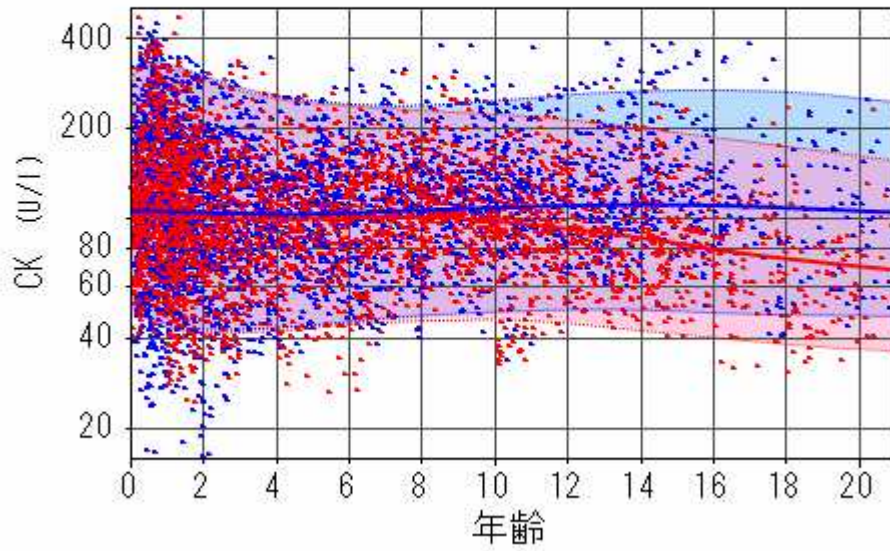


図12

	10%差発生年齢	視覚的差発生年齢 (5%差発生年齢)
WBC	-	
RBC	17	9(11)
Hb	17	11(13)
Ht	16	11(12)
GOT	14	8(7)
GPT	10	8(6)
ALP	12	10(9)
GGT	6	6(5)
CRE	13	11(12)
UA	13	11(12)
CPK	9	7(8)