

研究成果報告

課題：臨床検査での超極端値と短期的予後との関連性—横断的縦断的解析とその臨床的意義—

副題：臨床検査データベースの二次利用による極端外れ値と 72 時間後転帰に関する研究

研究課題/領域番号 科研費 基盤研究(C)26460916

自治医科大学附属さいたま医療センター
総合診療科 菅原 斉

1. はじめに

申請者が所属する総合診療科の入院症例の 60%は、救急部からの転科患者であり、臨床検査で極端な異常値（極端外れ値）を示した患者にも、しばしば遭遇する。また、申請者は、血液生化学検査データの各項目で極端な異常値を示しながら、確定診断に至らず、不幸な転帰となった救急部から総合診療科への転科症例を複数経験してきた。このように、プライマリー・ケアの診療では、極端な異常値の解釈に苦慮することがあるが、医療機関で逐次蓄積される大規模な臨床検査データベースは、医療の質を改善する目的には利活用されてこなかった。

極端値は「まれにしかみられない検査値で、統計的に 0.5-1.0 パーセントイル値以下および 99.0-99.5 パーセントイル以上」と定義され（日本臨床 67（増刊 8）：34-37，2009）、パニックデータは「即刻適切な処置をとらなければ、生命が危険にさらされる可能性のある異常検査値」と定義されている（救急医学 15：837-841，1991）。しかし、これらの関連性は一部の検査項目で推測されているだけである。例えば、血色素量（正常値は 14-18 g/dl）の 3.0 g/dl は極端値であるが、急性発症の場合にはパニックデータで、慢性的な場合にはパニックデータではないと考えられる。一方で、血清カリウム値（正常値は 3.6-5.0 mEq/L）の 8.0 mEq/L は、極端値であり、どのような場合もパニックデータと経験的には考えられる。

ここに示したように、著しい検査値の異常が、予後に影響する可能性は推定されてはいた。しかし、それが、パニックデータなのか、実際の予後に関与するのか、また、確定診断名との関連性はあるのかは、プライマリー・ケア領域でも検討されてこなかった。その理由として、電子臨床データにアクセスするためのツールである Research Patient Data Registry (RPDR) が整備されていないために、血液生化学検査データは各医療機関の検査部や検査センターに保存されるだけで、その有効な活用が困難であったからと考えられる。したがって、この目的を達するためには、多数例の系統的なデータ解析と後方視的な症例追跡が必要と考えられる。

一方、健診機関での血液生化学検査データは、日本総合健診医学会や日本ドック学会などで検討されており、実際に申請者らは最近、約 6 万 2 千人の 8 年間に渡る健康診断データの横断的縦断的解析から、肥満だけでなく低体重も蛋白尿や心血管リスクに関連することを見出した(Muneyuki, Sugawara, Kakei, Nakajima, et al. *Kidney International* 2013)。

そこで、本研究の目的は、後方視的に過去 5 年間の血液生化学検査 50 項目（表 1）の極端な異常値が、患者の短期的な予後に関係しているのか、また、その予後に影響した背景因子や交絡因子は何かを解明する。これまで、医療機関における超極端値についての学術的研究はなされておらず、本研究が最初の試みである。

表1 対象とした血液生化学検査データセット(50項目)
血算(WBC, Hb, Plt), 血液ガス(pH), アンモニア, 乳酸, フェリチン, PT, APTT, フィブリノーゲン, FDP, D-ダイマー, AST, ALT, γ -GTP, LD, ALP, CK, アミラーゼ, CRP, Na, K, Cl, Ca, P, 尿酸、総コレステロール, 中性脂肪, HDL-C, 血糖, IRI, 血中Cペプチド, HbA1c, GA, BNP, プロカルシトニン, β 2-ミクログロブリン(尿中, 血中), CH50, (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan, 浸透圧(血漿, 尿), 胸水(pH, ADA, 蛋白, 糖, LD, ヒアルロン酸), 髄液検査一般検査(蛋白, 糖, 細胞数)
略号)PT: prothrombin time, APTT: activated partial thromboplastin time, FDP: fibrin and fibrinogen degradation products, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, γ -GTP: γ -glutamyltranspeptidase, LD: lactate dehydrogenase, CRP: C-reactive protein, IRI: immunoreactive insulin, GA: glycoalbumin, BNP: brain natriuretic peptide, CH50: homolytic complement activity, ADA: adenosine deaminase

2. 目的

- 1) 臨床検査データベースを利用し、血液生化学検査で、極端外れ値を示した患者の検査後 72 時間転帰を明らかにする。
- 2) 超極端外れ高値である随時血糖 (>500 mg/dL)、AST (>3,000 U/L)、CRP (>40 mg/dL)、無機リン (>10 mg/dL)、D-ダイマー (>100 μ g/mL)、LD(>6,000 U/L)の 72 時間転帰の予測モデルを創出する。

3. 方法

- 1) 研究計画書は、自治医科大学附属さいたま医療センター研究倫理審査委員会で承認された(承認番号 Clinical #10-79)。
- 2) 研究デザインは、後ろ向き、単一施設、患者対照型横断研究である。
- 3) 対象は、5年間(2008年から2013年)の血液生化学検査50項目の血液生化学データベースとした。
- 4) 解析: 検査項目毎の数値を降順に並べ、重複採血や誤採血を除いた上位100名と下位100名の72時間後の転帰を診療録から調査し、検査項目毎の検査時心肺停止率(CPA)率とCPA例を除く72時間後死亡率とを比較した。
- 5) 超極端外れ高値である随時血糖 (>500 mg/dL)、AST (>3,000 U/L)、CRP (>40 mg/dL)、無機リン (>10 mg/dL)、D-ダイマー (>100 μ g/mL)、LD(>6,000 U/L)の72時間転帰に関するリスク因子を多重ロジスティック解析と Receiver Operating Characteristic curve (ROC)解析で検討し、予後予測モデルを創出した。72時間後死亡となった確率を p としたときの、対数オッズ $P = \log(p/(1-p))$ を求めた。
- 6) 統計解析は、統計ソフト StatFlex Ver. 7.03 ((Artech Co. Ltd, Osaka, Japan)を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

4. 結果

1) 超極端外れ高値の検査項目毎の死亡率の比較

臨床検査データで超極端外れ高値 100 例の 72 時間後死亡率 (%) は、血液ガス PaCO₂ (67.9), 乳酸 (63.0), 無機リン (IP; 47.1), アンモニア (42.9), 乳酸脱水素酵素 (LD; 42.9), AST (39.0), D-ダイマー (30.0), BUN (26.9), クロール (25.0), ナトリウム (23.7), 血液ガス PaO₂ (22.0), 尿酸 (21.1), クレアチンキナーゼ (CK; 19.1) の順だった。

検査分類	検査項目	極端外れ高値の 72 時間転帰						極端外れ高値		
		転帰不明	採血時 CPA	死亡 (除 CPA)	生存	合計	死亡率	GPA 率	最大値	上位 100 位値
血液ガス	PaCO2	0	72	19	9	100	67.9%	72.0%	250.0	163.2
生化学	乳酸	1	72	17	10	100	63.0%	72.7%	270.0	188.0
生化学	IP	0	83	8	9	100	47.1%	83.0%	29.2	14.4
生化学	アンモニア	1	85	6	8	100	42.9%	85.9%	1,604.0	681.0
生化学	LD	0	30	30	40	100	42.9%	30.0%	80,900.0	11,650.0
生化学	AST	0	18	32	50	100	39.0%	18.0%	37,242.0	4,864.0
凝固系	D ダイマー	0	70	9	21	100	30.0%	70.0%	3,100.0	303.0
生化学	BUN	1	6	25	68	100	26.9%	6.1%	301.0	301.0
生化学	クロール	4	0	24	72	100	25.0%	0.0%	148.0	128.0
血液ガス	ナトリウム	2	8	22	68	100	24.4%	8.2%	184.0	157.0
生化学	ナトリウム	5	2	22	71	100	23.7%	2.1%	193.0	161.0
血液ガス	クロール	2	4	21	73	100	22.3%	4.1%	144.0	124.0
血液ガス	PaO2	2	16	18	64	100	22.0%	16.3%	660.9	404.3
生化学	尿酸	2	3	20	75	100	21.1%	3.1%	57.7	17.1
生化学	CK	6	0	18	76	100	19.1%	0.0%	329,500.0	15,367.0
血液ガス	HCO3-	7	1	16	76	100	17.4%	1.1%	65.6	43.1
血液ガス	BE	8	0	16	76	100	17.4%	0.0%	33.2	15.4
凝固系	FDP	0	75	4	21	100	16.0%	75.0%	6,336.0	710.0
血液ガス	カルシウム (静脈)	4	20	12	64	100	15.8%	20.8%	2.36	1.47
生化学	CRP	4	5	13	78	100	14.3%	5.2%	78.6	39.0
生化学	D-Bil	0	0	14	86	100	14.0%	0.0%	30.27	15.52
生化学	T-Bil	0	0	12	88	100	12.0%	0.0%	43.18	20.56
凝固系	PT-INR	0	14	10	76	100	11.6%	14.0%	129.81	9.00
生化学	随時血糖	8	22	7	63	100	10.0%	23.9%	1,990.0	698.0
生化学	β-D グルカン	0	0	9	91	100	9.0%	0.0%	1,030.0	135.0
生化学	ALT	0	0	9	91	100	9.0%	0.0%	9,400.0	1,887.0
生化学	ALP	9	0	8	83	100	8.8%	0.0%	11,280.0	3,647.0
マーカー	BNP	4	0	6	90	100	6.3%	0.0%	14,767.8	3,843.2
生化学	カルシウム	7	9	5	79	100	6.0%	9.7%	5.5	2.2
凝固系	APTT	0	12	5	83	100	5.7%	12.0%	252.9	200.0

生化学	マグネシウム	0	9	5	86	100	5.5%	9.0%	33.3	4.6
髄液	蛋白	0	0	5	95	100	5.0%	0.0%	4,655.0	133.0
穿刺液	好中球	0	0	5	95	100	5.0%	0.0%	100.0	82.0
穿刺液	好塩基球	0	0	4	96	100	4.0%	0.0%	19.6	0.6
血液ガス	カルシウム(動脈)	6	18	3	73	100	3.9%	19.1%	1.81	1.23
全血	HbA1c (NGSP)	3	0	3	94	100	3.1%	0.0%	20.0	12.8
生化学	リパーゼ	2	0	3	95	100	3.1%	0.0%	3,350.0	146.0
マーカー	フェリチン	2	0	3	95	100	3.1%	0.0%	584,570.7	4,359.5
生化学	血漿浸透圧	1	0	3	96	100	3.0%	0.0%	397.0	325.0
穿刺液	LD	1	0	3	96	100	3.0%	0.0%	43,570.0	586.0
髄液	比重	1	0	3	96	100	3.0%	0.0%	1.039	1.006
凝固系	第8因子	1	0	1	38	40	2.6%	0.0%	180.0	1.0
血液ガス	pH	9	0	2	89	100	2.2%	0.0%	7.829	7.643
全血	異型リンパ球	6	0	2	92	100	2.1%	0.0%	7,895.0	136.0
生化学	クレアチニン	2	3	2	93	100	2.1%	3.1%	87.46	15.14
髄液	クロール	1	0	2	97	100	2.0%	0.0%	182.0	130.0
凝固系	フィブリノーゲン	0	0	2	98	100	2.0%	0.0%	1,607.0	1,005.0
髄液	好中球	0	0	2	98	100	2.0%	0.0%	166,830.0	24.0
生化学	β 2MG	0	0	2	98	100	2.0%	0.0%	133.1	35.1
穿刺液	マクロファージ	0	0	2	98	100	2.0%	0.0%	86.2	8.0
穿刺液	CEA	0	0	2	98	100	2.0%	0.0%	62,820.0	1.7
ホルモン	PTHrP	0	0	2	98	100	2.0%	0.0%	279.0	1.0
穿刺液	赤血球	0	0	2	98	100	2.0%	0.0%	6,000,000.0	330,000.0
髄液	単球	2	0	2	96	100	2.0%	0.0%	10,650.0	106.0
生化学	総タンパク	10	0	1	89	100	1.1%	0.0%	15.6	10.4
マーカー	可溶性 IL-2 レセプター	4	0	1	95	100	1.0%	0.0%	99,900.0	5,270.0
生化学	IgG	1	0	1	98	100	1.0%	0.0%	11,800.0	4,470.0
全血	血沈 (ESR)	1	0	1	98	100	1.0%	0.0%	173.0	132.0
尿	β 2MG	1	0	1	98	100	1.0%	0.0%	372,738.0	26,306.0
生化学	銅	0	0	1	99	100	1.0%	0.0%	231.0	109.0
穿刺液	pH	0	0	1	99	100	1.0%	0.0%	8.0	7.4
穿刺液	アミラーゼ	0	0	1	99	100	1.0%	0.0%	14,600.0	49.0
穿刺液	リンパ球	0	0	1	99	100	1.0%	0.0%	99.4	83.4
穿刺液	形質細胞	0	0	1	99	100	1.0%	0.0%	28.2	1.0
髄液	赤血球	0	0	1	99	100	1.0%	0.0%	87,466.67	1,168.00
生化学	カリウム	2	97	0	1	100	0.0%	99.0%	33.2	11.1
血液ガス	カリウム	0	97	0	3	100	0.0%	97.0%	35.6	10.1
全血	ヘマトクリット	6	8	0	86	100	0.0%	8.5%	73.2	57.5

生化学	GA	2	1	0	97	100	0.0%	1.0%	78.7	44.5
生化学	アルブミン	0	1	0	99	100	0.0%	1.0%	7.1	5.6
全血	HbF	4	0	0	96	100	0.0%	0.0%	27.7	5.2
全血	網状赤血球	2	0	0	98	100	0.0%	0.0%	49.0	14.0
全血	赤血球	7	0	0	93	100	0.0%	0.0%	884	645
全血	好酸球	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	4,257.0	529.0
生化学	Cペプチド	2	0	0	98	100	0.0%	0.0%	70.38	9.39
生化学	ホモシステイン	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	166.5	15.9
生化学	HDL-C	3	0	0	97	100	0.0%	0.0%	217.0	133.0
生化学	LDL-C	0	0	0	97	97	0.0%	0.0%	891.0	272.0
生化学	T-CHO	7	0	0	93	100	0.0%	0.0%	1,216.0	445.0
生化学	中性脂肪	6	0	0	94	100	0.0%	0.0%	4,419.0	1,303.0
生化学	γ -GTP	5	0	0	95	100	0.0%	0.0%	5,774.0	1,667.0
生化学	アミラーゼ	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	4,814,900.0	4,151.0
穿刺液	蛋白	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	9.0	5.2
穿刺液	ADA	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	503.5	22.5
穿刺液	細胞数	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	2,850,000.0	8,400.0
穿刺液	ヒアルロン酸	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	3,030,000.0	17,400.0
穿刺液	好酸球	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	76.6	2.6
尿	浸透圧	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	1,039.0	525.0
尿	蓄尿- β 2MG	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	144,150.0	29,874.0
ホルモン	FT4	2	0	0	98	100	0.0%	0.0%	6.00	3.78
ホルモン	FT3	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	30.0	21.9
ホルモン	TSH	2	0	0	98	100	0.0%	0.0%	578.246	86.152
ホルモン	PTH intact	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	3,160.0	482.0
ホルモン	インスリン	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	10,310.0	63.1
免疫	CH50	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	81.3	57.1
免疫	C4	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	147.0	42.0
免疫	EBVCAIgM	4	0	0	96	100	0.0%	0.0%	160.0	10.0
免疫	EBVEBNAI g G	6	0	0	94	100	0.0%	0.0%	320.0	80.0
免疫	C3	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	367.0	151.0
免疫	P-ANCA	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	2,660.0	23.0
免疫	C-ANCA	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	3,500.0	10.0
免疫	IgD	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	5,020.0	0.6
免疫	IgA	2	0	0	98	100	0.0%	0.0%	9,740.0	797.0
免疫	IgM	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	10,100.0	460.0
免疫	EBVCAIgG	2	0	0	98	100	0.0%	0.0%	20,480.0	640.0
免疫	GAD 抗体	2	0	0	98	100	0.0%	0.0%	120,000.0	3.4
免疫	IgE	3	0	0	97	100	0.0%	0.0%	155,000.0	5,100.0

免疫	EBVDNA	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	1,100,000.0	31.0
----	--------	---	---	---	-----	-----	------	------	-------------	------

2) 超極端外れ高値の検査項目毎のCPA率の比較

臨床検査データで超極端外れ高値 100 例の検査時心肺停止率(CPA 率)(%)は、カリウム(99.0)、アンモニア(97.0)、IP(83.0)、FDP(75.0)、乳酸(72.7)、血ガス PaCO₂(72.0)、D-ダイマー(70.0)、LD(30.0)、随時血糖(23.9)、カルシウム(20.8)、AST(18.0)、血液ガス PaO₂(16.3)、PT-INR(14.0)、APTT(12.0)の順だった。

検査分類	検査項目	極端外れ高値の72時間転帰						極端外れ高値		
		転帰不明	採血時 CPA	死亡 (除 CPA)	生存	合計	死亡率	CPA 率	最大値	上位 100 位値
生化学	カリウム	2	97	0	1	100	0.0%	99.0%	33.2	11.1
血液ガス	カリウム	0	97	0	3	100	0.0%	97.0%	35.6	10.1
生化学	アンモニア	1	85	6	8	100	42.9%	85.9%	1,604.0	681.0
生化学	IP	0	83	8	9	100	47.1%	83.0%	29.2	14.4
凝固系	FDP	0	75	4	21	100	16.0%	75.0%	6,336.0	710.0
生化学	乳酸	1	72	17	10	100	63.0%	72.7%	270.0	188.0
血液ガス	PaCO ₂	0	72	19	9	100	67.9%	72.0%	250.0	163.2
凝固系	D ダイマー	0	70	9	21	100	30.0%	70.0%	3,100.0	303.0
生化学	LD	0	30	30	40	100	42.9%	30.0%	80,900.0	11,650.0
生化学	随時血糖	8	22	7	63	100	10.0%	23.9%	1,990.0	698.0
血液ガス	カルシウム (静脈)	4	20	12	64	100	15.8%	20.8%	2.36	1.47
血液ガス	カルシウム (動脈)	6	18	3	73	100	3.9%	19.1%	1.81	1.23
生化学	AST	0	18	32	50	100	39.0%	18.0%	37,242.0	4,864.0
血液ガス	PaO ₂	2	16	18	64	100	22.0%	16.3%	660.9	404.3
凝固系	PT-INR	0	14	10	76	100	11.6%	14.0%	129.81	9.00
凝固系	APTT	0	12	5	83	100	5.7%	12.0%	252.9	200.0
生化学	カルシウム	7	9	5	79	100	6.0%	9.7%	5.5	2.2
生化学	マグネシウム	0	9	5	86	100	5.5%	9.0%	33.3	4.6
全血	ヘマトクリット	6	8	0	86	100	0.0%	8.5%	73.2	57.5
血液ガス	ナトリウム	2	8	22	68	100	24.4%	8.2%	184.0	157.0
生化学	BUN	1	6	25	68	100	26.9%	6.1%	301.0	301.0
生化学	CRP	4	5	13	78	100	14.3%	5.2%	78.6	39.0
血液ガス	クロール	2	4	21	73	100	22.3%	4.1%	144.0	124.0
生化学	尿酸	2	3	20	75	100	21.1%	3.1%	57.7	17.1
生化学	クレアチニン	2	3	2	93	100	2.1%	3.1%	87.46	15.14
生化学	ナトリウム	5	2	22	71	100	23.7%	2.1%	193.0	161.0
血液ガス	HCO ₃ ⁻	7	1	16	76	100	17.4%	1.1%	65.6	43.1
生化学	GA	2	1	0	97	100	0.0%	1.0%	78.7	44.5

生化学	アルブミン	0	1	0	99	100	0.0%	1.0%	7.1	5.6
生化学	クロール	4	0	24	72	100	25.0%	0.0%	148.0	128.0
生化学	CK	6	0	18	76	100	19.1%	0.0%	329,500.0	15,367.0
血液ガス	BE	8	0	16	76	100	17.4%	0.0%	33.2	15.4
生化学	D-Bil	0	0	14	86	100	14.0%	0.0%	30.27	15.52
生化学	T-Bil	0	0	12	88	100	12.0%	0.0%	43.18	20.56
生化学	β -D グルカン	0	0	9	91	100	9.0%	0.0%	1,030.0	135.0
生化学	ALT	0	0	9	91	100	9.0%	0.0%	9,400.0	1,887.0
生化学	ALP	9	0	8	83	100	8.8%	0.0%	11,280.0	3,647.0
マーカー	BNP	4	0	6	90	100	6.3%	0.0%	14,767.8	3,843.2
髄液	蛋白	0	0	5	95	100	5.0%	0.0%	4,655.0	133.0
穿刺液	好中球	0	0	5	95	100	5.0%	0.0%	100.0	82.0
穿刺液	好塩基球	0	0	4	96	100	4.0%	0.0%	19.6	0.6
全血	HbA1c (NGSP)	3	0	3	94	100	3.1%	0.0%	20.0	12.8
生化学	リパーゼ	2	0	3	95	100	3.1%	0.0%	3,350.0	146.0
マーカー	フェリチン	2	0	3	95	100	3.1%	0.0%	584,570.7	4,359.5
生化学	血漿浸透圧	1	0	3	96	100	3.0%	0.0%	397.0	325.0
穿刺液	LD	1	0	3	96	100	3.0%	0.0%	43,570.0	586.0
髄液	比重	1	0	3	96	100	3.0%	0.0%	1.039	1.006
凝固系	第8因子	1	0	1	38	40	2.6%	0.0%	180.0	1.0
血液ガス	pH	9	0	2	89	100	2.2%	0.0%	7.829	7.643
全血	異型リンパ球	6	0	2	92	100	2.1%	0.0%	7,895.0	136.0
髄液	クロール	1	0	2	97	100	2.0%	0.0%	182.0	130.0
凝固系	フィブリノーゲン	0	0	2	98	100	2.0%	0.0%	1,607.0	1,005.0
髄液	好中球	0	0	2	98	100	2.0%	0.0%	166,830.0	24.0
生化学	β 2MG	0	0	2	98	100	2.0%	0.0%	133.1	35.1
穿刺液	マクロファージ	0	0	2	98	100	2.0%	0.0%	86.2	8.0
穿刺液	CEA	0	0	2	98	100	2.0%	0.0%	62,820.0	1.7
ホルモン	PTHrP	0	0	2	98	100	2.0%	0.0%	279.0	1.0
穿刺液	赤血球	0	0	2	98	100	2.0%	0.0%	6,000,000.0	330,000.0
髄液	単球	2	0	2	96	100	2.0%	0.0%	10,650.0	106.0
生化学	総タンパク	10	0	1	89	100	1.1%	0.0%	15.6	10.4
マーカー	可溶性 IL-2 レセプター	4	0	1	95	100	1.0%	0.0%	99,900.0	5,270.0
生化学	IgG	1	0	1	98	100	1.0%	0.0%	11,800.0	4,470.0
全血	血沈 (ESR)	1	0	1	98	100	1.0%	0.0%	173.0	132.0
尿	β 2MG	1	0	1	98	100	1.0%	0.0%	372,738.0	26,306.0
生化学	銅	0	0	1	99	100	1.0%	0.0%	231.0	109.0
穿刺液	pH	0	0	1	99	100	1.0%	0.0%	8.0	7.4

穿刺液	アミラーゼ	0	0	1	99	100	1.0%	0.0%	14,600.0	49.0
穿刺液	リンパ球	0	0	1	99	100	1.0%	0.0%	99.4	83.4
穿刺液	形質細胞	0	0	1	99	100	1.0%	0.0%	28.2	1.0
髄液	赤血球	0	0	1	99	100	1.0%	0.0%	87,466.67	1,168.00
全血	HbF	4	0	0	96	100	0.0%	0.0%	27.7	5.2
全血	網状赤血球	2	0	0	98	100	0.0%	0.0%	49.0	14.0
全血	赤血球	7	0	0	93	100	0.0%	0.0%	884	645
全血	好酸球	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	4,257.0	529.0
生化学	Cペプチド	2	0	0	98	100	0.0%	0.0%	70.38	9.39
生化学	ホモシステイン	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	166.5	15.9
生化学	HDL-C	3	0	0	97	100	0.0%	0.0%	217.0	133.0
生化学	LDL-C	0	0	0	97	97	0.0%	0.0%	891.0	272.0
生化学	T-CHO	7	0	0	93	100	0.0%	0.0%	1,216.0	445.0
生化学	中性脂肪	6	0	0	94	100	0.0%	0.0%	4,419.0	1,303.0
生化学	γ -GTP	5	0	0	95	100	0.0%	0.0%	5,774.0	1,667.0
生化学	アミラーゼ	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	4,814,900.0	4,151.0
穿刺液	蛋白	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	9.0	5.2
穿刺液	ADA	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	503.5	22.5
穿刺液	細胞数	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	2,850,000.0	8,400.0
穿刺液	ヒアルロン酸	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	3,030,000.0	17,400.0
穿刺液	好酸球	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	76.6	2.6
尿	浸透圧	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	1,039.0	525.0
尿	蓄尿- β 2MG	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	144,150.0	29,874.0
ホルモン	FT4	2	0	0	98	100	0.0%	0.0%	6.00	3.78
ホルモン	FT3	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	30.0	21.9
ホルモン	TSH	2	0	0	98	100	0.0%	0.0%	578.246	86.152
ホルモン	PTH intact	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	3,160.0	482.0
ホルモン	インスリン	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	10,310.0	63.1
免疫	CH50	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	81.3	57.1
免疫	C4	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	147.0	42.0
免疫	EBVCAIgM	4	0	0	96	100	0.0%	0.0%	160.0	10.0
免疫	EBVEBNAI g G	6	0	0	94	100	0.0%	0.0%	320.0	80.0
免疫	C3	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	367.0	151.0
免疫	P-ANCA	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	2,660.0	23.0
免疫	C-ANCA	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	3,500.0	10.0
免疫	IgD	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	5,020.0	0.6
免疫	IgA	2	0	0	98	100	0.0%	0.0%	9,740.0	797.0
免疫	IgM	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	10,100.0	460.0
免疫	EBVCAIgG	2	0	0	98	100	0.0%	0.0%	20,480.0	640.0

免疫	GAD 抗体	2	0	0	98	100	0.0%	0.0%	120,000.0	3.4
免疫	IgE	3	0	0	97	100	0.0%	0.0%	155,000.0	5,100.0
免疫	EBVDNA	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	1,100,000.0	31.0

3) 超極端外れ低値の検査項目毎の死亡率の比較

臨床検査データで超極端外れ低値 100 例の 72 時間後死亡率 (%) は、血液ガス pH(100.0)、血液ガス BE(44.0)、血液ガス HCO_3^- (41.8)、フィブリノーゲン(39.7)、AT-3(26.5)、随時血糖(22.6)、血液ガス PaCO_2 (16.1)、カルシウム(14.9)、血小板(14.4)、中性脂肪(13.7)の順だった。

検査分類	検査項目	極端外れ低値の 72 時間転帰					極端外れ低値			
		転帰不明	採血時 CPA	死亡 (除 CPA)	生存	合計	死亡率	CPA 率	下位 100 位値	最低値
血液ガス	pH	0	99	1	0	100	100.0%	99.0%	6.584	6.103
血液ガス	BE	0	82	8	10	100	44.4%	82.0%	-29.0	-46.9
血液ガス	HCO_3^-	1	20	33	46	100	41.8%	20.2%	5.6	1.3
凝固系	フィブリノーゲン	0	32	27	41	100	39.7%	32.0%	61.0	28.0
凝固系	AT-3	0	2	26	72	100	26.5%	2.0%	34.0	10.0
生化学	随時血糖	17	30	12	41	100	22.6%	36.1%	25.0	1.0
血液ガス	PaCO_2	11	2	14	73	100	16.1%	2.2%	14.8	6.8
血液ガス	カルシウム	3	3	14	80	100	14.9%	3.1%	0.83	0.68
生化学	カルシウム	2	4	14	80	100	14.9%	4.1%	19.0	12.5
全血	血小板	2	1	14	83	100	14.4%	1.0%	0.6	0.1
生化学	中性脂肪	5	0	13	82	100	13.7%	0.0%	21.0	1.0
血液ガス	カルシウム	8	2	10	80	100	11.1%	2.2%	1.12	0.86
血液ガス	ナトリウム	5	9	9	77	100	10.5%	9.5%	117.0	97.0
血液ガス	クロール	2	8	9	81	100	10.0%	8.2%	83.0	68.0
生化学	アルブミン	0	0	8	92	100	8.0%	0.0%	0.8	0.1
血液ガス	カリウム	9	0	6	85	100	6.6%	0.0%	2.3	1.2
生化学	クロール	2	7	6	85	100	6.6%	7.1%	80.0	57.0
生化学	HDL-C	5	2	6	87	100	6.5%	2.1%	6.0	1.0
生化学	リン	7	0	6	87	100	6.5%	0.0%	0.7	0.1
生化学	LDL-C	3	2	6	89	100	6.3%	2.1%	22.0	1.0
生化学	総タンパク	1	3	6	90	100	6.3%	3.0%	2.0	0.1
穿刺液	pH	0	0	6	94	100	6.0%	0.0%	7.0	7.5
ホルモン	FT3	1	0	5	94	100	5.1%	0.0%	1.0	1.0
血液ガス	PaO_2	1	37	3	59	100	4.8%	37.4%	13.5	3.7
穿刺液	赤血球	0	0	4	96	100	4.0%	0.0%	90.0	0.0
生化学	ナトリウム	2	7	3	88	100	3.3%	7.1%	115.0	77.0
穿刺液	好酸球	2	0	3	95	100	3.1%	0.0%	0.2	0.2
髄液	糖	0	0	3	97	100	3.0%	0.0%	46.0	1.0

全血	RBC	0	0	3	97	100	3.0%	0.0%	49.0	1.0
穿刺液	蛋白	0	0	3	97	100	3.0%	0.0%	1.1	0.1
穿刺液	リンパ球	0	0	3	97	100	3.0%	0.0%	2.2	0.2
髄液	単球	0	0	3	97	100	3.0%	0.0%	0.0	0.0
免疫	C3	2	0	2	96	100	2.0%	0.0%	49.0	6.0
全血	ヘマトクリット	1	0	2	97	100	2.0%	0.0%	4.3	0.1
生化学	AST	0	0	2	98	100	2.0%	0.0%	5.0	0.0
全血	WBC	0	0	2	98	100	2.0%	0.0%	30.0	20.0
穿刺液	マクロファージ	0	0	2	98	100	2.0%	0.0%	0.4	0.2
ホルモン	インスリン	0	0	2	98	100	2.0%	0.0%	1.1	1.0
生化学	カリウム	14	0	1	85	100	1.2%	0.0%	2.2	1.5
生化学	リパーゼ	3	0	1	96	100	1.0%	0.0%	7.0	1.0
生化学	LD	1	0	1	98	100	1.0%	0.0%	88.0	83.0
ビタミン	VB1	1	0	1	98	100	1.0%	0.0%	4.2	1.6
生化学	血漿浸透圧	0	0	1	99	100	1.0%	0.0%	254.0	142.0
全血	網状赤血球	0	0	1	99	100	1.0%	0.0%	0.1	0.1
穿刺液	ヒアルロン酸	0	0	1	99	100	1.0%	0.0%	16500.0	900.0
穿刺液	好中球	1	0	1	98	100	1.0%	0.0%	0.6	0.2
免疫	IgG	0	0	1	99	100	1.0%	0.0%	319.0	19.0
穿刺液	形質細胞	3	1	1	95	100	1.0%	1.0%	0.4	0.2
髄液	赤血球	0	0	1	99	100	1.0%	0.0%	0.0	0.0
凝固系	第8因子	1	0	0	39	40	0.0%	0.0%	180.0	1.0
生化学	ALT	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	1.0	0.0
生化学	尿酸	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	0.7	0.1
生化学	Cペプチド	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	0.20	0.03
全血	HbA1c	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	4.4	3.3
全血	ヘモグロビン	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	0.6	0.1
全血	HbF	3	0	0	97	100	0.0%	0.0%	0.1	0.1
穿刺液	LD	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	117.0	1.0
穿刺液	糖	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	31.0	1.0
穿刺液	好塩基球	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	0.2	0.2
尿	浸透圧	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	239.0	81.0
尿	蓄尿-β2MG	2	0	0	98	100	0.0%	0.0%	50.0	50.0
尿	β2MG	2	0	0	98	100	0.0%	0.0%	50.0	50.0
ホルモン	PTHrP	3	0	0	97	100	0.0%	0.0%	1.0	1.0
ホルモン	FT4	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	0.4	0.4
ホルモン	TSH	2	0	0	98	100	0.0%	0.0%	0.004	0.004
マーカー	フェリチン	4	0	0	96	100	0.0%	0.0%	3.0	3.0
免疫	IgD	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	4750.0	0.6

免疫	IgA	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	24.0	16.0
免疫	IgM	2	0	0	98	100	0.0%	0.0%	17.0	8.0
免疫	CH50	2	1	0	97	100	0.0%	1.0%	12.9	10.0
免疫	C4	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	6.0	1.0
免疫	IgE	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	5.6	5.0
髄液	比重	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	1.005	1.000

4) 超極端外れ低値の検査項目毎のCPA率の比較

臨床検査データで超極端外れ低値 100 例の検査時心肺停止率(CPA率)(%)は、血液ガス pH(99.0)、血液ガス BE(82.0)、血液ガス PaCO₂ (37.4)、随時血糖(36.1)、フィブリノーゲン(32.0)、血液ガス HCO₃⁻(20.2)、クロール(7.1)、ナトリウム(9.5)、カルシウム(4.1)の順だった。

極端外れ低値の72時間転帰

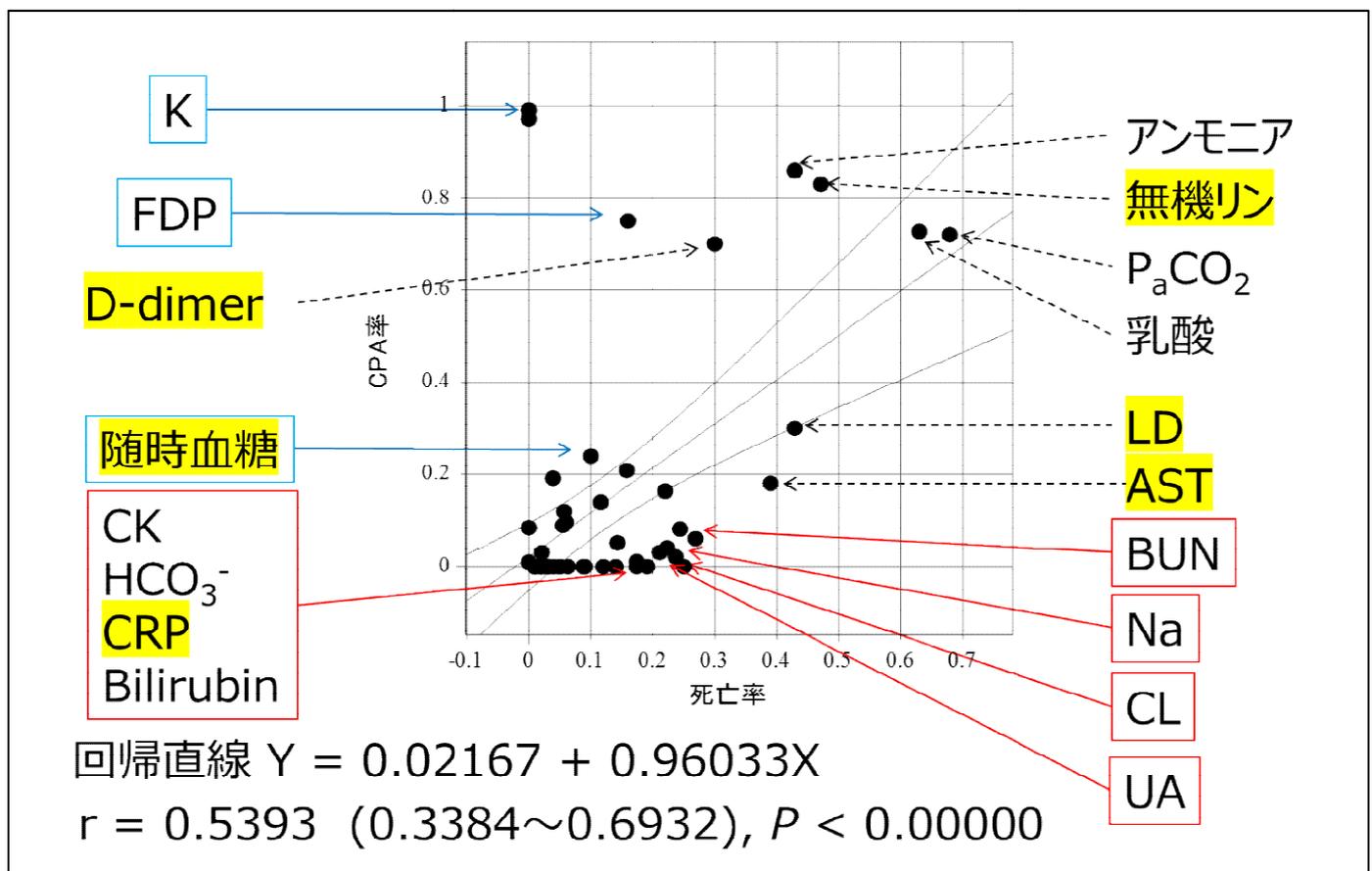
極端外れ低値

検査分類	検査項目	極端外れ低値の72時間転帰							極端外れ低値	
		転帰不明	採血時 CPA	死亡 (除 CPA)	生存	合計	死亡率	CPA率	下位 100位値	最低値
血液ガス	pH	0	99	1	0	100	100.0%	99.0%	6.584	6.103
血液ガス	BE	0	82	8	10	100	44.4%	82.0%	-29.0	-46.9
血液ガス	PaO ₂	1	37	3	59	100	4.8%	37.4%	13.5	3.7
生化学	随時血糖	17	30	12	41	100	22.6%	36.1%	25.0	1.0
凝固系	フィブリノーゲン	0	32	27	41	100	39.7%	32.0%	61.0	28.0
血液ガス	HCO ₃ ⁻	1	20	33	46	100	41.8%	20.2%	5.6	1.3
血液ガス	ナトリウム	5	9	9	77	100	10.5%	9.5%	117.0	97.0
血液ガス	クロール	2	8	9	81	100	10.0%	8.2%	83.0	68.0
生化学	クロール	2	7	6	85	100	6.6%	7.1%	80.0	57.0
生化学	ナトリウム	2	7	3	88	100	3.3%	7.1%	115.0	77.0
生化学	カルシウム	2	4	14	80	100	14.9%	4.1%	19.0	12.5
血液ガス	カルシウム	3	3	14	80	100	14.9%	3.1%	0.83	0.68
生化学	総タンパク	1	3	6	90	100	6.3%	3.0%	2.0	0.1
血液ガス	PaCO ₂	11	2	14	73	100	16.1%	2.2%	14.8	6.8
血液ガス	カルシウム	8	2	10	80	100	11.1%	2.2%	1.12	0.86
生化学	HDL-C	5	2	6	87	100	6.5%	2.1%	6.0	1.0
生化学	LDL-C	3	2	6	89	100	6.3%	2.1%	22.0	1.0
凝固系	AT-3	0	2	26	72	100	26.5%	2.0%	34.0	10.0
全血	血小板	2	1	14	83	100	14.4%	1.0%	0.6	0.1
免疫	CH50	2	1	0	97	100	0.0%	1.0%	12.9	10.0
穿刺液	形質細胞	3	1	1	95	100	1.0%	1.0%	0.4	0.2
生化学	中性脂肪	5	0	13	82	100	13.7%	0.0%	21.0	1.0
生化学	アルブミン	0	0	8	92	100	8.0%	0.0%	0.8	0.1
血液ガス	カリウム	9	0	6	85	100	6.6%	0.0%	2.3	1.2
生化学	リン	7	0	6	87	100	6.5%	0.0%	0.7	0.1

穿刺液	pH	0	0	6	94	100	6.0%	0.0%	7.0	7.5
ホルモン	FT3	1	0	5	94	100	5.1%	0.0%	1.0	1.0
穿刺液	赤血球	0	0	4	96	100	4.0%	0.0%	90.0	0.0
穿刺液	好酸球	2	0	3	95	100	3.1%	0.0%	0.2	0.2
髄液	糖	0	0	3	97	100	3.0%	0.0%	46.0	1.0
全血	RBC	0	0	3	97	100	3.0%	0.0%	49.0	1.0
穿刺液	蛋白	0	0	3	97	100	3.0%	0.0%	1.1	0.1
穿刺液	リンパ球	0	0	3	97	100	3.0%	0.0%	2.2	0.2
髄液	単球	0	0	3	97	100	3.0%	0.0%	0.0	0.0
免疫	C3	2	0	2	96	100	2.0%	0.0%	49.0	6.0
全血	ヘマトクリット	1	0	2	97	100	2.0%	0.0%	4.3	0.1
生化学	AST	0	0	2	98	100	2.0%	0.0%	5.0	0.0
全血	WBC	0	0	2	98	100	2.0%	0.0%	30.0	20.0
穿刺液	マクロファージ	0	0	2	98	100	2.0%	0.0%	0.4	0.2
ホルモン	インスリン	0	0	2	98	100	2.0%	0.0%	1.1	1.0
生化学	カリウム	14	0	1	85	100	1.2%	0.0%	2.2	1.5
生化学	リパーゼ	3	0	1	96	100	1.0%	0.0%	7.0	1.0
生化学	LD	1	0	1	98	100	1.0%	0.0%	88.0	83.0
ビタミン	VB1	1	0	1	98	100	1.0%	0.0%	4.2	1.6
生化学	血漿浸透圧	0	0	1	99	100	1.0%	0.0%	254.0	142.0
全血	網状赤血球	0	0	1	99	100	1.0%	0.0%	0.1	0.1
穿刺液	ヒアルロン酸	0	0	1	99	100	1.0%	0.0%	16500.0	900.0
穿刺液	好中球	1	0	1	98	100	1.0%	0.0%	0.6	0.2
免疫	IgG	0	0	1	99	100	1.0%	0.0%	319.0	19.0
髄液	赤血球	0	0	1	99	100	1.0%	0.0%	0.0	0.0
凝固系	第8因子	1	0	0	39	40	0.0%	0.0%	180.0	1.0
生化学	ALT	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	1.0	0.0
生化学	尿酸	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	0.7	0.1
生化学	Cペプチド	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	0.20	0.03
全血	HbA1c	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	4.4	3.3
全血	ヘモグロビン	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	0.6	0.1
全血	HbF	3	0	0	97	100	0.0%	0.0%	0.1	0.1
穿刺液	LD	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	117.0	1.0
穿刺液	糖	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	31.0	1.0
穿刺液	好塩基球	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	0.2	0.2
尿	浸透圧	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	239.0	81.0
尿	蓄尿-β2MG	2	0	0	98	100	0.0%	0.0%	50.0	50.0
尿	β2MG	2	0	0	98	100	0.0%	0.0%	50.0	50.0
ホルモン	PTHrP	3	0	0	97	100	0.0%	0.0%	1.0	1.0

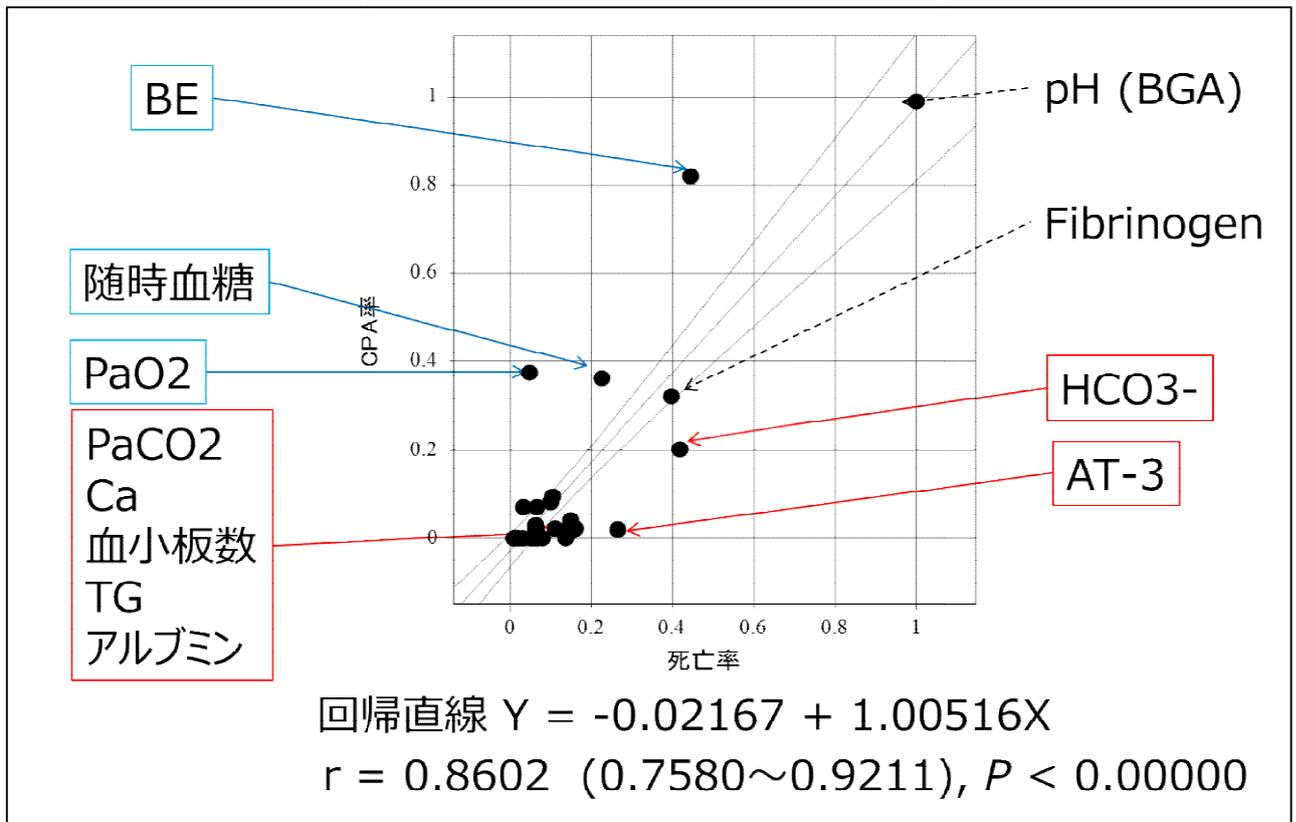
ホルモン	FT4	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	0.4	0.4
ホルモン	TSH	2	0	0	98	100	0.0%	0.0%	0.004	0.004
マーカー	フェリチン	4	0	0	96	100	0.0%	0.0%	3.0	3.0
免疫	IgD	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	4750.0	0.6
免疫	IgA	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	24.0	16.0
免疫	IgM	2	0	0	98	100	0.0%	0.0%	17.0	8.0
免疫	C4	0	0	0	100	100	0.0%	0.0%	6.0	1.0
免疫	IgE	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	5.6	5.0
髄液	比重	1	0	0	99	100	0.0%	0.0%	1.005	1.000

5) 超極端外れ高値の 72 時間後死亡率と CPA 率の相関関係



検査時 CPA で超極端外れ高値になる傾向の検査項目は、K, FDP, D-dimer, 随時血糖であった。回帰直線よりも右下の検査項目 (LD, AST, BUN, Na, Cl, UA, CK, HCO₃⁻, CRP, Bilirubin) では、検査時 CPA で出現するよりも 72 時間後死亡で高い値になる傾向があった。

6) 超極端外れ低値の 72 時間死亡率と CPA 率の相関関係



検査時 CPA で超極端外れ低値になる傾向の検査項目は、血液ガス BE、血液ガス PaO₂、随時血糖であった。回帰直線よりも右下の検査項目 (HCO₃⁻、AT-3、血液ガス PaCO₂、Ca、血小板数、TG、アルブミン) では、来院時 CPA で出現するよりも 72 時間後死亡で低い値になる傾向があった。

7) 72 時間転帰予測モデル (72 時間後死亡となった確率を p としたときの、対数オッズ $P = \log(p/(1-p))$)

i. 随時血糖 (>500 mg/dL) のときの 72 時間後死亡の予測モデル

$$P = 0.918[\text{serum CK value}] + 1.74[\text{presence (1) or absence (0) of metastatic solid tumor}] - 1.09[\text{serum albumin value}] - 5.26$$

感度=特異度=75.5%

論文投稿中

ii. AST (>3,000 U/L) のときの 72 時間後死亡の予測モデル

$$P = 1.156 [\text{ALP value}] + 17.59 [\text{sodium value}] + 2.418 [\text{phosphorus value}] - 110.5$$

感度=特異度=83.6%

論文投稿中

iii. CRP (>40 mg/dL) のときの 72 時間後死亡の予測モデル

$$P = 0.114 [\text{age}] + 2.759 [\text{serum inorganic phosphorus}] - 1.616 \times [\text{BUN}] - 7.72$$

感度=特異度=72.0%

論文投稿中

iv. 無機リン (>10 mg/dL) のときの 72 時間後死亡の予測モデル

$$P = 0.046[\text{age}] + 1.245[\text{serum lactate dehydrogenase}] - 2.483[\text{total cholesterol}] + 1.626[\text{hyperphosphatemia triggered by any malignant disease (1) or hyperphosphatemia triggered by the others (0)}] + 0.457$$

感度=特異度=81.2%

論文投稿中

v. D-ダイマー (>100 $\mu\text{g/mL}$) のときの 72 時間後死亡の予測モデル

$$P = 4.13 [\text{potassium value}] - 0.47 [\text{body temperature}] - 9.97$$

vi. LD (>6,000 U/L) のときの 72 時間後死亡の予測モデル

$$P = 1.308 [\text{total bilirubin value}] + 2.00E^{-0.4} [\text{AST}] + 2.394 [\text{potassium value}] - 15.5$$

5. 研究の限界

単施設の後ろ向き症例対照型横断研究であり、72 時間後死亡の予測モデルの一般化については、Validation cohort などでの検証が必要である。また、予測モデルに含まれるパラメーターと 72 時間後死亡と関連する機序については不明である。

6. まとめ

本研究では、当医療センターで日常的に検査され蓄積されている血液生化学データベースを二次利用することによって、臨床検査項目で超極端外れ値を示した患者の 72 時間後死亡率とその予測モデルを創出することができた。予測モデルは、対象とした検査項目以外の複数の検査項目の組み合わせで説明できた。

この研究結果から、プライマリー・ケアで極端な検査値異常に遭遇した場合にも、短期的な予後を予測するための方法論が明らかとなったので、この領域の医療の質を改善することが期待できる。医療の質改善のためには、Research Patient Data Registry を整備することによって、DPC データや臨床検査データベースだけでなく医療ビッグデータを二次利用できる環境を整えていくべきである。

7. 報告

- 1) 石井 彰, 菅原 斉. 生化学検査の考え方③LDHの解釈(重要疾患の入り口) LDH 9,600! えっ, なにこれ? レジジデントノート 16. 1098-1104, 2014.
- 2) 渡辺珠美, 菅原 斉, 上羽洋人, 尾本きよか: 基準値を大きく外れた極端な血糖高値を呈した患者の短期的転帰とそのリスク要因に関する ケース・コントロール研究. 第 64 回日本臨床検査医学会学術集会, 京都, 2017 年 11 月 17 日 (臨床病理 65 巻補冊 Page172)
- 3) 中村香代子, 菅原 斉: D-dimer が基準値を大きく外れた極端な高値を呈した患者の短期的転帰に関する ケース・コントロール研究. 第 115 回日本内科学会総会, 京都, 2018 年 4 月 15 日 (演題 386)
- 4) 渡辺珠美, 菅原 斉: 基準値を大きく外れた極端な血糖高値を呈した患者の短期的予後とリスク因子に関する ケース・コントロール研究. 第 17 回自治医科大学シンポジウム, 自治医科大学, 2018 年 9 月 5 日

- 5) 齊藤 開, 福地貴彦, 渡辺珠美, 菅原 斉: C反応性タンパク (CRP) が基準値を大きく外れた極端高値を呈した患者の短期的転帰に関する患者対照研究型横断的研究. 第116回日本内科学会講演会, 名古屋, 2019年4月27日 (医学生・研修医の日本内科学会ことはじめ2019名古屋プログラム・抄録集:458, 2019): プレナリーセッション選出演題, 優秀演題賞, 指導教官賞受賞
- 6) Kai Saito, Takahiko Fukuchi, Tamami Watanabe, Hitoshi Sugawara. Creation of a novel 72-hour outcome prognosis prediction model for patients with high critical levels of aspartic aminotransferase: Cross-sectional study, Case-control design. ACPJC 2019, Kyoto, June 8, 2019, P-17
- 7) 菅原 斉, 齊藤 開, 渡辺 珠美, 中村 香代子, 石井 彰, 福地 貴彦. 臨床検査データベースの二次利用による極端外れ高値と72時間転帰に関する研究. 第57回埼玉県医学会総会, さいたま, 2020年2月23日