

一般口演 | 医療データ解析

## 一般口演25

### 医療データ解析

2019年11月24日(日) 13:40 ~ 15:10 F会場 (国際会議場 3階中会議室302)

#### [4-F-3-01] 病院の特徴を考慮した検査基準範囲の推定手法

○兵頭 勇己<sup>1</sup>、永田 桂太郎<sup>1</sup>、畠山 豊<sup>1</sup>、奥原 義保<sup>1</sup> (1. 高知大学医学部附属医学情報センター)

キーワード : reference intervals, laboratory tests, ordering patterns, unsupervised learning

【背景】検体検査の基準範囲や臨床判断値の決定はコストを要するため、病院情報システム（以下、HIS）上の検査結果から推定する試みがある。一般に病院機能は専門分化しており、それぞれの患者層の特徴を考慮して推定する必要があるが、既存手法は考慮されていないものも多い。本研究は特定機能病院のデータを対象とし、検査オーダの間隔という容易に取得できるデータを医師の臨床判断を含んだ情報として解釈、臨床上問題ない検査結果を抽出するための重みとして利用した新たな基準範囲推定手法を構築し、評価した。

【方法】高知大学医学部附属病院のHISデータから、外来診療にて血液検査を実施した患者を対象とした（1981～2016年）。検査項目は血球数算定等の40項目とし、検査時年齢、性別、結果値、次回同一検査オーダまでの日数（以下、検査間隔）のデータを抽出した。解析手法は、ある検査項目の結果データセットに対し、検査間隔の対数変換値および、その逆数を重みとした再標本化を行い2つの分布を得た。これらの分布の2.5%分位点および97.5%分位点を推定された基準範囲の下限および上限とし、本病院の基準範囲と比較した。

【結果】検査40項目の検査回数および検査間隔の中央値は361107回、56.0日であった。推定された基準範囲は、クレアチンキナーゼ（男性）50-241UL[基準範囲59-248UL]、乳酸脱水素酵素（男性）124-225UL[基準範囲124-222UL]など、基準範囲に近い値を推定できた。

【考察】多くの検査項目において、検査間隔は検査結果の臨床判断に関する情報を含み、HISデータから基準個体を抽出し、検査値の分布を推定するために活用できる有用な情報であることが示された。本手法を応用することで、年齢や病態等の違いに応じた基準範囲を、HISデータから迅速かつ自動的に抽出できると考える。

## 病院の特徴を考慮した検査基準範囲の推定手法

兵頭勇己<sup>\*1</sup>、永田桂太郎<sup>\*1</sup>、畠山豊<sup>\*1</sup>、奥原義保<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup> 高知大学医学部 附属医学情報センター

## An estimation approach for reference intervals of laboratory tests considering hospital characteristics

Yuki Hyohdoh<sup>\*1</sup>, Keitaro Nagata<sup>\*1</sup>, Yukata Hatakeyama<sup>\*1</sup>, Yoshiyasu Okuhara<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup> Center of Medical Information Science, Kochi Medical School, Kochi University

Reference intervals (RIs) and clinical decision limits (CDLs) are important in evaluating laboratory test results. Physicians, however, not only use simply RIs and CDLs in the clinical decision but also flexibly change the criteria according to the patient background such as disease prevalence. We developed a new approach for extracting the laboratory test values that are clinically acceptable and estimating the reference intervals from the electronic health record. Our approach interprets the intervals until the next laboratory test order as information that includes the physician's clinical decision. The subject data were 40 blood laboratory tests of outpatients over 20 years old in Kochi Medical School Hospital. We resampled the data using the test interval until the next laboratory test order as a weight, and a set of clinically acceptable laboratory test values was identified. In addition, in order to verify the validity of the estimated reference intervals in hemoglobin, we compared it with the relationship between iron prescription and laboratory test values. Results show that the approach can estimate age-specific reference intervals of multiple clinical laboratory tests. Furthermore, the estimated age-specific hemoglobin reference intervals and the trend of iron prescription behavior were consistent. This approach is a simple method of estimating useful reference intervals including the clinical decision of physicians. Our approach visualizes the evidence of physicians' decision from the laboratory test order and shows the possibility that it can be used for phenotyping in specific diseases using electronic medical records, reevaluation of conventional RIs and CDLs.

**Keywords:** reference intervals, laboratory tests, ordering patterns, unsupervised learning

### 1. 諸論

血液検査の基準範囲 (reference intervals: RIs) および臨床判断値 (clinical decision limits: CDLs) は、血液検査結果の解釈において重要である<sup>1)</sup>。RIs は、健康な集団における検査結果の分布を示し、健康状態の参考指標となる<sup>1)2)</sup>。CDLs は、ある特定の疾患の存在確率もしくは発症リスクを決定するための最適な閾値を示し、医学的介入の必要性について判断する指標となる<sup>3-5)</sup>。

RIs の設定方法は、直接的な方法 (direct approach) と間接的な方法 (indirect approach) の 2 つがある。いずれの方法においても、健康な集団を定義し、当該検査結果値の分布の中央 95% 区間を RIs と定義する。CDLs の設定方法は、症例対照研究やコホート研究に代表される臨床研究による設定、臨床経験や症例集積からの合意形成による設定がある<sup>3)6)</sup>。臨床研究による設定は、ある疾患および病態の存在を診断および予測する際に使用する。検査のカットオフ値を決定する。診断における検査のカットオフ値は、疾患および非疾患群の検査値分布を調査し、感度および特異度を考慮し設定される。また、ある疾患の発症リスク増大による予防医学的介入を判断するためのカットオフ値は、ある集団を対象としたコホート研究における臨床転帰に基づいて設定されることが多い<sup>7)8)</sup>。

RIs や CDLs は、閾値が明確に示されるため、一見解釈が容易である。しかし、臨床医は臨床判断において、一律に定められた RIs や CDLs を使用するだけでなく、考えられる疾患の有病率や患者背景に応じて、柔軟に判断基準を変更している。例えば心不全のマーカとして有用な検査である

B-type natriuretic peptide (BNP) の RIs 上限は 18.4 pg/mL であり、CDLs は 100 pg/mL にて感度 90% および特異度 76% を有する<sup>9)</sup>。臨床医は、心不全を疑っている患者に対し、除外診断を目的とすれば、BNP の閾値を 50 pg/mL とし、検査の感度を高めるであろう (この場合の感度は 97%)。また、確定診断を目的とすれば、閾値を 150 pg/mL とし、検査の特異度を高めるであろう (この場合の特異度は 83 %)。さらに患者の年齢等により、疾患の検査前確率 (この場合は心不全の有病率) が変化するため、検査の閾値と疾患を有する検査後確率の関係は、より複雑になる。このように、臨床医は目の前の患者に対して一律に設定された RIs や CDLs とは独立に、「問題ない、もしくは異常」と考えられる検査値の範囲を、意識する、しないに関わらず患者背景ごとに設定し、臨床判断を行っている。同様に、一般的に実施されるスクリーニング検査項目においても、患者の背景因子ごとに、臨床医が実際に異常、もしくは問題ないと考えている検査値の範囲が RIs や CDLs とは独立に存在すると考えられる。しかしながら、このような検査値の存在や検査値のとりうる範囲を明らかにした報告はない。

患者に対する臨床医の臨床判断や治療プロセスは、多様な形式にて病院情報システム (hospital information system: HIS) に記録される。HIS には臨床医の思考の痕跡が含まれており、近年様々な手法を用いてその情報を自動的に抽出する試みがなされている<sup>10)</sup>。Huang らは臨床医の治療行動の変化を捉えるために、HIS のデータから隠れマルコフモデルを拡張したモデルを構築、経時的なトピックの変化を示すことで治療行動のパターンを可視化した<sup>11)</sup>。Durojaiye らは HIS

のデータに対してプロセスマイニングを適用することで、診療ガイドラインから作成した治療プロセスと類似したパターンを抽出することを示した<sup>12)</sup>。血液検査と治療プロセスに関する研究では、しばしば検査の実施間隔などの情報を利用する。Weberらは、検査の実施間隔情報のみを使用し、臨床医が問題ないと判断する検査結果の値の傾向を示した<sup>13)</sup>。Zhangらは、集中治療室入室患者を対象とし、検査の実施回数は独立して死亡率と関連していることを示した<sup>14)</sup>。これらは、検査の実施頻度などは、臨床医が患者の状態を総合的に判断した上で、必要であれば頻回に検査を行うなど、検査結果そのものの値と補完的かつ独立した情報を提供することを示している<sup>15)</sup>。

したがって、検査の実施間隔は、簡便に入手することができる臨床医の思考を示すパラメータの一つであると言える。これを利用することで、臨床医が問題ないと考えている検査値の範囲を HIS のデータから明らかにできる可能性がある。大量に蓄積された HIS のデータから、臨床医の思考を含有した基準範囲を網羅的かつ自動的に推定する手法を確立することは、個別化医療に向けた臨床判断支援やそのシステムへの実装などに役に立つ。

## 2. 目的

本研究は、性別および年齢を患者の背景因子とした、より臨床医の思考が反映された血液検査の基準範囲を抽出することを目的とした。具体的には、検査オーダの実施間隔情報を利用した基準範囲推定手法を構築し、一部の検査項目において基準範囲の有用性を評価、議論する。

## 3. 方法

### 3.1 使用データ

本研究で使用されたデータは、血球数算定や生化学検査項目など 40 項目の血液検査結果および検査時の年齢や性別、検査日(当該患者誕生日からの相対日付)が含まれる。これらのデータは、高知大学医学部附属病院(以下、当院)の匿名化医療データウェアハウスである、Retrieval sYstem for Open Medical Analysis (RYOMA2) から抽出された。RYOMA2 には、当院開院以来 36 年間の外来および入院患者約 31 万人のデータが含まれており、小児および成人患者の臨床検査件数約 1 億 6 千万件が含まれる。本研究の対象は、1981 年から 2016 年までに当院の外来診療にて血液検査を実施した 20 歳以上の患者とした。

### 3.2 推定手法

本手法は、「臨床医は患者から得られる情報を総合的に解釈および判断し、血液検査をオーダする」という前提に基づいている。すなわち、異常を呈するなど、臨床的に何らかのモニタリングが必要であれば、より頻回に血液検査をオーダすることにより同一検査項目間における検査の間隔が短くなる。反対に、モニタリングが必要でなければ、血液検査の間隔が長くなる。

そこで、より「異常」とされる検査値の集合を「検査間隔が短い検査結果値の集合」と仮定した上で、より「問題ない」とされる検査値の集合と仮定した「検査間隔が長い検査結果値の集合」から差し引く。このことにより、HIS に蓄積された検査値の分布から、臨床医が異常と捉えた検査値を取り除くことを実現する。以下に、詳細な方法を述べる。

#### 3.2.1 データ整形

対象データは年齢区分ごとに層別化された。すなわち、検

査時点の年齢を基準に、20 歳以上 40 歳未満、40 歳以上 60 歳未満、60 歳以上 80 歳未満、全体を代表する区分として 20 歳以上 60 歳未満の、合計 4 つのカテゴリに分割した。

本手法では、同一検査項目の次回検査日までの日数を「検査間隔」と定義し、検査結果レコードに追加した。なお、同日に複数回検査を行っている場合は、検査間隔を 0 とした。さらに、1 回しか検査を実施していない場合や、検査間隔が 365 を超える場合は一律検査間隔を 365 とした。

#### 3.2.2 再標本化

以下に示す方法により、対象のデータから、「検査間隔が短い検査結果値の集合」および「検査間隔が長い検査結果値の集合」の 2 つのデータセットを新たに作成した。

1. パラメータ  $\alpha$  を検査間隔の閾値とし、データを 2 群に分割する。
2. 標本数を分割前データ件数とした検査間隔を重みとした再標本化を行う。標本数は分割前データ件数に統一する。
  - i. 検査間隔  $\leq \alpha$  のデータセットは検査間隔の値の逆数を重みとする。
  - ii. 検査間隔  $> \alpha$  のデータセットは検査間隔の値を重みとする。

本研究では、パラメータ  $\alpha$  を 30 に設定した。

#### 3.2.3 分布の推定

以下に示す方法により、2 つのデータセットの差分から「医師が問題ないと判断した」検査結果の分布を推定する。

1. 各検査項目の最小単位(例えばアルブミンなら 0.1 g/dL)を階級幅とした度数分布を算出する。
2. 検査間隔  $> \alpha$  のデータセットの度数から検査間隔  $\leq \alpha$  のデータセットの度数の差を算出する。算出された度数が負値であれば、0 とする。
3. 算出された度数で構成される検査結果値の分布を、「医師が問題ないと判断した」検査結果の分布と定義する。

#### 3.2.4 新たな基準範囲の推定

3.2.3 にて推定した分布から確率密度関数を推定し、2.5% 点および 97.5% 点をそれぞれ基準範囲の下限および上限とした。

1. Box-Cox 変換にて 3.2.3 にて推定した分布を正規分布へ変換する。
2. 変換された分布に対し、正規分布のパラメータである平均値および標準偏差を最尤推定法にて推定する。
3. 推定されたパラメータで表現される正規分布の 2.5% 点および 97.5% 点を算出する。
4. 算出した 2.5% 点および 97.5% 点に対し、Box-Cox 逆変換を適用し、元の検査結果値のスケールに戻す。この値をそれぞれ基準範囲の下限および上限と定義する。

以上、3.2.2 から 3.2.4 までの工程を 1 工程とし、1000 工程を繰り返し実施した。算出された 1000 個の基準範囲下限および上限の中央値をそれぞれの代表値とした。

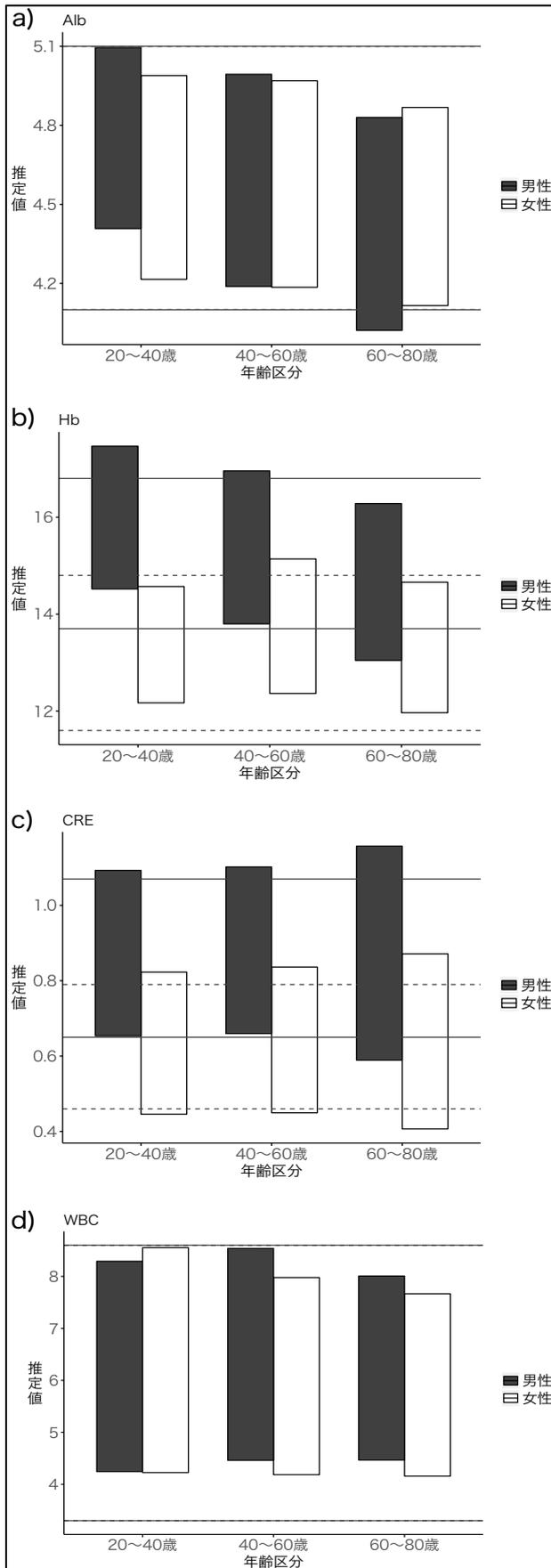


図1 年齢区分別の基準範囲推定結果

### 3.3 ヘモグロビンにおける推定基準範囲の検証

ヘモグロビン (Hb) は一般的な血液検査項目であり、RIsに男女差が存在する。さらに、Hb 値にて病態の存在が推測できる鉄欠乏性貧血は、日常的に高頻度で遭遇する疾患であり、その初期治療は鉄剤の処方により行われることが多い。そこで、注射用鉄剤および経口鉄剤の処方履歴がある患者は、「臨床医が真に治療の必要性があると考えた鉄欠乏性貧血」が存在すると仮定した。この仮定のもと、Hb 検査後3日以内の処方有無および年齢区分ごとに層別化し Hb 値の中央値を算出、推定した基準範囲と経年傾向を比較することで、推定結果の妥当性を示した。

すべての解析は、R 3.5.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を使用して行った。

## 4. 結果

血液検査項目 40 項目に対するすべての基準範囲の推定結果を表 1 に示す。以下では、全体を代表する区分である 20 歳以上 60 歳未満の категория での推定結果、および年齢別の推定結果について述べる。

### 4.1 基準範囲の推定結果 (全体)

40 項目の平均データ件数は 173191 件であり、最小件数はアンモニア (NH<sub>3</sub>) の 1041 件、最大件数は白血球数 (WBC) の 316833 件であった。

クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、クレアチニン (CRE)、Hb など、性別により異なる基準範囲が設定されている項目に関しては、本手法で推定した基準範囲においても性別の違いを反映した結果を示した。

### 4.2 基準範囲の推定結果 (年齢別)

年齢別の平均データ件数は、20 歳以上 40 歳未満の区分にて 51019 件、40 歳以上 60 歳未満の区分にて 122173 件、60 歳以上 80 歳未満の区分にて 160645 件であり、年齢の増加に伴いデータ件数も増加する傾向が認められた。

代表的な検査項目における、年齢区分別推定結果のグラフを図 1 に示す。アルブミン (Alb)、Hb においては、年齢増加に伴い、推定された基準範囲の低下が認められた。一方、クレアチニン (CRE)、白血球数 (WBC) においては、年齢区分による大きな変動は認められなかった。

### 4.3 鉄剤処方と推定されたヘモグロビン基準範囲の関係

注射用鉄剤および経口鉄剤の処方有無に対して層別化した、年齢区分別の Hb 値の中央値を表 2 に示す。男性は処方の有無に関わらず、年齢増加に伴い Hb 値の中央値の低下が認められた。一方、女性は処方の有無に関わらず、年齢増加に伴う Hb 値の中央値の大きな変動は認められなかった。この傾向は、本手法で推定した Hb の基準範囲の傾向と一致した (図 1-b)。

表 2 鉄剤の処方有無別のヘモグロビン中央値

	男性			女性		
	20～40歳	40～60歳	60～80歳	20～40歳	40～60歳	60～80歳
処方あり	12.4	12.0	11.0	10.8	11.0	10.5
処方なし	15.1	14.5	13.5	12.6	12.7	12.5

## 5. 考察

本研究の目的は、検査オーダーの実施間隔情報を利用することで、臨床医の思考が反映された血液検査の基準範囲を推定する手法を構築することであった。実際、本手法にて推定した基準範囲は、当院で採用されている RI と同様に性別による違いを反映しており、その範囲は RI と近い項目も多く存在した。さらに、いくつかの検査項目における推定基準範囲は、年齢依存性や、実際の処方行動との傾向が一致しており、臨床医の判断が反映されている基準範囲を抽出できた可能性が示唆された。

血液検査オーダーの実施間隔などの時間情報は、臨床医の行動を反映しており、電子カルテシステムに内在した集団知として利用できる可能性が、複数の解析で示されている。Weberらは、検査結果と再検査までの時間間隔をプロットすることで、検査結果が正常であるという臨床医の「合意」を可視化した<sup>13)</sup>。Fixらは、検査オーダーの間隔と検査の実施回数の情報を利用して検査結果の有効な期間を特定し、フェノタイプに利用することで、検査オーダーにおける暗黙知の利用可能性を示した<sup>16)</sup>。本研究でわれわれは、検査の実施間隔を再標本化の「重み」として利用することで、異常域周辺に偏った検査結果値の分布と基準範囲周辺に偏った検査結果値の分布を分離できることを確認し、さらに差分を取ることで基準範囲に近い値を推定できることを示した。これらの結果は、これまで示されたように、検査オーダーの実施間隔情報と検査結果値は独立した情報を有しており、蓄積された電子カルテの情報の利活用において、臨床医の集団知を抽出できる可能性を支持するものである。

興味深いことに、いくつかの検査項目においては、本手法を用いることで性別だけでなく、年齢により推定された基準範囲が異なる傾向を示した。これは、健常個体において生理学的な影響により、加齢に伴い真に基準範囲が変動する、もしくは加齢に伴う基準範囲の変動は無いが、年齢により臨床医が異常と判断する閾値を変化させている、などの理由にて生じている可能性がある。すなわち、前者はいわゆる年齢による RI の変動を示しており、後者は年齢による CDL の変動を示している。

Alb は、加齢に伴い RI が低下し<sup>17)</sup>、さらに男性においてより RI の低下が顕著である<sup>18)</sup>。本手法にて推定した Alb の年齢区分別の基準範囲は、20 歳以上 40 歳未満の区分と比較し 60 歳以上 80 歳未満の区分では男性において約 0.4 g/dL、女性において 0.1 g/dL の低下を示した。推定された基準範囲における性別および年齢区分別の違いは、先行研究の報告と一致しており、提案した手法は妥当性を有していると考えられる。

一方、Hb は加齢に伴う RI の低下はあまり認められない<sup>18)</sup>が、本手法にて推定した Hb の年齢区分別の基準範囲は男性において約 1.5 g/dL の変動を示した。貧血は女性において年齢区分に関わらず一般的な疾患である。しかし、男性において若年層の貧血は稀であることから、Hb 値の軽度の低下でも臨床医は背景に何らかの出血性疾患が存在することを疑うであろう。すなわち、男性の Hb 値の臨床判断は、年齢に応じて閾値を変更していると考えるのが自然であり、特に若年層においては高齢層よりも閾値を上げることで、検査の感度を上げ、疾患の見落としを少なくする臨床医の行動が表れている可能性がある。このことは、若年男性患者は高齢男性患者よりも高い Hb 値にて鉄剤が処方されていることに対し、女性においては同様の傾向が認められなかったことから推測される。本手法により推定された基準範囲は、健常個

体を用いて算出した RI よりも、より臨床医の思考が反映された基準範囲として解釈することが可能である。

本研究は、既存の RI や CDL を算出する手法を本手法に置き換えるということを主張するものではない。むしろ、既存の手法で算出された RI や CDL は血液検査における基準範囲のゴールドスタンダードとしての位置づけをより明確にした上で、本手法で算出した基準範囲は、臨床医が実際の診療現場において患者から得られる情報を総合的に判断した結果が反映された、いわばリアルワールドにおける基準範囲といえる。これらの関係は相互補完的であると言える。例えば、既存の RI の算出は、対象を健常個体に限定していることから、何らかの疾患を有する可能性が高い高齢者においては現実的に RI の算出は困難である反面、本手法では少なくとも医師が問題ないと考える検査値の範囲を簡便に把握することが可能である。また、結果で示した Hb の例のように、従来 RI においては変動が無いとされているにも関わらず、臨床医が臨床推論の過程で自然に行っている、感度や特異度といった検査の診断特性の調整の実態を、可視化することが可能である。これらは既存の基準範囲の算出方法では把握することが困難であり、既存の手法と比較した本手法の優位性の一つである。さらに、本手法は血液検査の「検査結果」と「検査間隔」といった簡便かつ恣意的なデータ操作が行いにくい情報のみで算出することができることも特徴的である。本手法を適用することで、使用されている基準範囲と実臨床での判断の違いから新たな仮説を生成し、さらなる RI や CDL の設定のための調査や臨床研究を推進することも可能である。

我々は、本研究においていくつかの限界点が存在することを認識している。第一に、本手法は臨床医が検査結果に対して評価判断を下した結果が、検査間隔に表現されていることを仮定しているが、どのような疾患等を考慮した上での判断なのかは統制できない。すなわち、一般的な CDL はある疾患に対して特異的な閾値を設定するが、本手法における推定範囲は具体的な疾患に対するものではない。しかし、検査後の病名などの追加情報を利用し、解析対象のコホートを限定することにより本手法を用いた CDL の推定が可能となると考える。第二に、検査のオーダーは診療ガイドラインや診療報酬制度による算定制限などの外的要因による影響もあり、どの程度推定精度に影響するかは不明である。しかし、検査オーダーのパターンや頻度は、必ずしもガイドラインに沿っているとは限らないという報告<sup>19)</sup>もあり、臨床医は目の前の患者に対し、必要性に応じて検査をオーダーしていることから、外的要因による推定精度の影響は少ないと考える。第三に、本研究で使用したデータは日本国内の単一の大学病院における臨床データであり、病院機能が異なる場合は当然臨床医の思考過程や来院する患者層が異なるため、推定される基準範囲は変動する可能性がある。これらは、本研究のみでの検証が困難であることから、今後多施設共同研究等を実施し、さらなる検証が必要である。

## 6. 結論

提案した基準範囲推定手法により、多くの血液検査項目において、臨床医の判断を含有した有用な基準範囲を推定することができた。特に年齢および性別にて層別化し推定した結果は、それぞれのコホートに対して臨床医が「問題ない」と考える基準範囲が異なる検査項目の存在が示唆された。本手法の適用により、検査オーダーの情報から臨床医の判断に

関する証拠を可視化することで、特定の疾患におけるフェノタイプリングや、RIs および CDLs の再評価等に应用できることが期待される。

## 参考文献

- 1) Horn PS, Pesce AJ. Reference intervals: an update. *Clinica Chimica Acta* 2003 ; 334 : 5-23.
- 2) Ozarda Y, Higgins V, Adeli K. Verification of reference intervals in routine clinical laboratories: practical challenges and recommendations. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2018 ; 57(1) : 30-37.
- 3) Ceriotti F, Henny J. "Are my laboratory results normal?" Considerations to be made concerning reference intervals and decision limits. *EJIFCC* 2008 ; 19(2) : 106.
- 4) Murphy EA, Abbey H. The normal range—a common misuse. *Journal of chronic diseases* 1967 ; 20(2) : 79-88.
- 5) Ceriotti F, Hinzmann R, Panteghini M. Reference intervals: the way forward. *Annals of clinical biochemistry* 2009 ; 46(1) : 8-17.
- 6) Ozarda Y, Sikaris K, Streichert T, Macri J, IFCC Committee on Reference intervals and Decision Limits (C-RIDL). Distinguishing reference intervals and clinical decision limits—A review by the IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits. *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 2018 ; 55(6) : 420-31.
- 7) Abbott RD, Wilson PW, Kannel WB, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis: An Official Journal of the American Heart Association* 1988 ; 8(3) : 207-11.
- 8) Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England journal of medicine* 1993 ; 329(14) : 977-86.
- 9) Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *New England Journal of Medicine* 2002 ; 347(3) : 161-7.
- 10) Rao G, Epner P, Bauer V, Solomonides A, Newman-Toker DE. Identifying and analyzing diagnostic paths: a new approach for studying diagnostic practices. *Diagnosis* 2017 ; 4(2) : 67-72.
- 11) Huang Z, Ge Z, Dong W, He K, Duan H. Probabilistic modeling personalized treatment pathways using electronic health records. *Journal of biomedical informatics* 2018 ; 86 : 33-48.
- 12) Durojaiye AB, McGeorge NM, Puett LL, Stewart D, Fackler JC, Hoonakker PL et al. Mapping the flow of pediatric trauma patients using process mining. *Applied clinical informatics* 2018 ; 9(03) : 654-66.
- 13) Weber GM, Kohane IS. Extracting physician group intelligence from electronic health records to support evidence based medicine. *PloS one* 2013 ; 8(5) : e64933.
- 14) Zhang Z, Goyal H, Lange T, Hong Y. Healthcare processes of laboratory tests for the prediction of mortality in the intensive care unit: a retrospective study based on electronic healthcare records in the USA. *BMJ open* 2019 ; 9(6) : e028101.
- 15) Pivovarov R, Albers DJ, Sepulveda JL, Elhadad N. Identifying and mitigating biases in EHR laboratory tests. *Journal of biomedical informatics* 2014 ; 51 : 24-34.
- 16) Levy-Fix G, Gorman SL, Sepulveda JL, Elhadad N. When to re-order laboratory tests? Learning laboratory test shelf-life. *Journal of biomedical informatics* 2018 ; 85 : 21-9.
- 17) Kubota K, Kadamura T, Ohta K, Koyama K, Okuda H, Kobayashi M, et al. Analyses of laboratory data and establishment of reference values and intervals for healthy elderly people. *The journal of nutrition, health & aging* 2012 ; 16(4) : 412-6.
- 18) Ichihara K, Yomamoto Y, Hotta T, Hosogaya S, Miyachi H, Itoh Y, et al. Collaborative derivation of reference intervals for major clinical laboratory tests in Japan. *Annals of clinical biochemistry* 2016 ; 53(3) : 347-56.
- 19) Pivovarov R, Albers DJ, Hripcsak G, Sepulveda JL, Elhadad N. Temporal trends of hemoglobin A1c testing. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2014 ; 21(6) : 1038-44.

表 1 血液検査 40 項目の一覧および基準範囲推定結果

項目	略称	最小単位	基準範囲 (男性)	推定基準範囲(男性)				基準範囲 (女性)	推定基準範囲(女性)			
				20歳~60歳	20歳~40歳	40歳~60歳	60歳~80歳		20歳~60歳	20歳~40歳	40歳~60歳	60歳~80歳
アルブミン	Alb	0.1 g/dL	4.1-5.1	4.2-5.1	4.4-5.1	4.2-5	4-4.8	4.1-5.1	4.2-5	4.2-5	4.2-5	4.1-4.9
アルドラーゼ	ALD	0.1 U/L	2.7-7.5	2.1-4.9	2.1-6.6	2-5.1	2.2-4.4	2.7-7.5	1.1-4.4	1.3-4.5	1.1-4.2	2-4
アルカリホスファターゼ	ALP	1 U/L	106-322	128-248	136-268	122-259	127-266	106-322	108-233	103-221	111-258	159-305
アラニンアミノ トランスフェラーゼ	ALT	1 U/L	10-42	11-36	8-38	11-38	12-31	7-23	6-20	5-18	7-21	11-25
アミラーゼ	AMY	1 U/L	44-132	20-81	19-91	22-87	26-117	44-132	23-88	20-104	22-89	29-127
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ	AST	1 U/L	13-30	13-29	12-27	14-30	16-32	13-30	10-22	10-20	11-23	16-29
尿素窒素	BUN	1 mg/dL	8-20	9-17	9-16	10-17	10-19	8-20	6-13	6-12	7-16	10-19
カルシウム	Ca	0.1 mg/dL	8.8-10.1	9.2-10.4	8.4-10.4	9.3-10.4	9.1-10.3	8.8-10.1	8.3-10.2	8.3-10.2	8.3-10.2	9.2-10.2
コリンエステラーゼ	ChE	1 U/L	240-486	301-531	288-538	295-521	249-439	201-421	254-516	212-453	271-513	275-483
クロール	Cl	1 mmol/L	101-108	102-106	101-106	102-107	102-107	101-108	102-105	102-106	102-105	102-106
クレアチン ホスホキナーゼ	CPK	1 U/L	59-248	71-254	67-255	71-272	71-262	41-153	55-153	49-125	59-173	65-202
クレアチニン	CRE	0.01 mg/dL	0.65-1.07	0.66-1.1	0.65-1.09	0.66-1.1	0.59-1.16	0.46-0.79	0.44-0.83	0.45-0.82	0.45-0.84	0.41-0.87
好酸球	EOper	0.1%	0.2-8.4	0.6-8.1	1-8.7	0.5-7	0.6-7.9	0.2-7.3	0.7-8.1	0.6-9.7	0.7-7.9	0.6-7.1
遊離コレステロール	FCho	1 mg/dl	31-64	34-85	31-71	33-89	38-77	31-64	30-87	29-77	36-89	37-83
グルコース	Glu	1 mg/dL	73-109	79-104	78-100	80-107	79-111	73-109	78-99	76-95	81-102	82-106
ヘモグロビン	Hb	0.1 g/dL	13.7-16.8	14.1-17	14.5-17.5	13.8-17	13-16.3	11.6-14.8	12.3-14.8	12.2-14.6	12.4-15.1	12-14.7
ヘモグロビンA1c	HbA1c	0.1%	4.9-6	4.5-6.8	4.4-9.5	4.7-8.4	4.8-5.8	4.9-6	4.4-5.8	4.3-6.2	4.7-6	4.7-5.8
HDL-コレステロール	HDL	1 mg/dL	38-90	36-86	32-85	30-82	38-77	48-103	52-88	45-97	52-92	45-85
ヘマトクリット	HT	0.1%	40.7-50.1	41.6-50.5	42.3-50.8	41.1-50.6	39.2-49.5	35.1-44.4	36.8-44.5	35.9-43.9	37.2-45	36.5-45
免疫グロブリンA	IgA	1 mg/dl	93-393	104-574	72-545	118-659	148-832	93-393	132-558	85-584	130-610	141-760
免疫グロブリンG	IgG	1 mg/dl	861-1747	827-2037	696-2124	761-2427	765-2873	861-1747	999-2526	897-2335	955-2745	857-2819
免疫グロブリンM	IgM	1 mg/dl	33-183	46-313	41-277	43-363	46-317	50-269	76-416	59-417	65-392	54-327
カリウム	K	0.1 mmol/L	3.6-4.8	3.8-4.4	3.8-4.5	3.8-4.4	3.8-4.4	3.6-4.8	3.6-4.3	3.6-4.3	3.6-4.3	3.7-4.4
ロイシンアミノ ペプチダーゼ	LAP	1 U/l	35-73	32-61	32-73	32-67	28-53	35-73	27-51	28-52	26-51	27-61
乳酸脱水素酵素	LDH	1 U/L	124-222	121-189	117-184	129-198	137-208	124-222	121-189	114-174	129-205	152-229
LDL-コレステロール	LDL	1 mg/dL	-163	55-170	54-191	48-171	59-154	65-163	78-173	52-217	74-172	
平均赤血球容積	MCV	1 fL	83.6-98.2	85.9-96.5	85-95.3	86.7-97.4	88.9-98.3	83.6-98.2	83.9-93.6	84.8-94.7	84.4-93.8	86.7-95.4
マグネシウム	Mg	0.1 mg/dL	1.8-2.3	1.9-2.5	1.9-2.6	2-2.5	1.9-2.4	1.8-2.3	2-2.5	1.9-2.3	2-2.6	2-2.4
ナトリウム	Na	1 mmol/L	138-145	138-143	137-142	138-143	138-144	138-145	136-140	136-140	137-140	139-144
アンモニア	NH3	1 μg/dl	30-80	13-105	14-98	13-133	11-103	30-80	9-93	9-95	9-117	8-99
無機リン	P	0.1 mg/dL	2.7-4.6	2.3-3.9	2.1-3.8	2.5-4	2.4-3.6	2.7-4.6	2.5-4.1	2.4-4.2	2.5-4.1	3.1-4.4
血小板数	Plt	0.1 x10000/μL	15.8-34.8	17.4-30.3	17-31.7	17.2-30.4	15.4-26.8	15.8-34.8	18.6-32.7	18.2-34	18.6-32.8	17.3-29.5
赤血球数	RBC	1x10000/μL	435-555	444-551	455-562	436-545	411-511	386-492	403-490	401-489	402-488	388-478
総ビリルビン	TB	0.1 mg/dL	0.4-1.5	0.4-0.9	0.4-1.1	0.4-0.9	0.4-1	0.4-1.5	0.4-0.9	0.4-0.8	0.4-0.9	0.4-0.8
総コレステロール	TCho	1 mg/dL	142-248	150-233	130-222	156-242	159-234	142-248	136-230	129-213	169-244	182-261
中性脂肪	TG	1 mg/dL	40-234	37-404	36-483	41-461	44-345	40-234	37-155	34-232	36-181	39-196
総蛋白	TP	0.1g/dL	6.6-8.1	6.8-8.1	6.9-8.1	6.8-8	6.8-7.9	6.6-8.1	6.9-8.2	7-8.2	6.9-8.2	6.8-8.1
尿酸	UA	0.1 mg/dL	3.7-7.8	4.7-7.3	4.7-7.9	4.6-7.3	4.3-7	2.6-5.5	2.5-4.5	1.8-4.6	2.7-4.6	3.1-5.5
白血球数	WBC	0.1 x 1000/μL	3.3-8.6	4.4-8.5	4.2-8.3	4.5-8.5	4.5-8	3.3-8.6	4.2-8.3	4.2-8.6	4.2-8	4.2-7.7
γ-グルタミール トランスペプチターゼ	γGT	1 U/L	13-64	11-74	9-71	11-92	10-57	9-32	6-20	6-17	6-22	7-25