

## 序

新薬が開発され、実際臨床で使用される前に、臨床治験が行われる。これは、開発を行った研究室での *in vitro* での実験や動物を使用した実験で、有効性や副作用の検討が十分に行われ、ヒトに使用することが可能であると判断された薬剤が、実際の人間に投与されたときに、真に有効性を示し、また有害作用が最小限度であることを確認する過程である。副作用が無い薬剤は存在しないと言って良い。目的とする効果と副作用の折り合いがつく場合に、実際に薬剤として使用されていくのである。

ほとんどの薬剤は肝臓の解毒経路で分解され排泄される。実際、日常的に使用している解熱鎮痛薬のアセトアミノフェンも肝臓の p450 により 1 段階代謝された後、95% はグルクロン酸抱合や硫酸抱合した後排泄され、残りの 5% はグルタチオン抱合で無害化される。しかし、グルタチオンは他の薬物やアルコールの解毒排泄に関っているため、容易に消費される。グルタチオンが枯渇すると、反応性の強い中間代謝物は、肝細胞の蛋白と結合し、肝細胞の傷害を引き起こし、肝細胞に多く含まれる AST (GOT) や ALT (GPT) が血液中に漏れ出し、高値を示し、有害事象を表す検査結果の出現となる。いうまでも無く、これら薬剤の過剰摂取は肝細胞障害を拡大させ、深刻な身体異常を引き起こすのであるが、実際の診療では、薬効が得られ、副作用が許容限度以内に収まる投与量を設定して治療にあっている。

新薬開発の過程では多かれ少なかれ、肝障害や腎障害などの副作用、および目的とする薬効以外の薬理効果が出現する。これらをモニターして、新薬の臨床での有用性を明らかにする臨床治験において、血液検査データの追跡は欠かすことのできないものである。軽度な検査データの変動は確実に起きる。その際、AST (GOT) の上昇を見たら、それだけで肝臓障害と報告、BUN 高値をみたら腎障害と報告など、障害臓器を短絡的に特定してしまうと、過度に有害事象との判定を行うこととなるし、また、場合によっては、真の障害を見逃す恐れすらある。検査データから、生体の状態を予測するためには、検討している検査データが生体の代謝経路のどの段階に位置するのかを正確に理解する必要がある。有害事象を予測させる検査データを検出した際に、生体機能障害の病態生理・生化学的な解析を行うための知識を習得する必要がある。

また、臨床の現場でモニターを行っているとき、基準値の問題に必ず出会う。基準値から外れていたなら、ただちに異常としてよいのか、また、そのような場合に臨床医のコメントを受けると、生理的変動であると言われるなど、悩ましい場面が多くある。症例毎に判断は異なるので

あるが、個々の基準値がどのように決められているのかを理解することで、判断をする助けとなる。

## 1. 基準値, 人為的な異常値, パニック値

### 1.1 基準値とカットオフ値の設定法

#### 1.1.1 基準値の設定

- 健常人の集団の測定値の95%が含まれる範囲
- 正規分布では、平均値  $\pm 1.96SD$  の範囲が95%信頼限界に相当する。
- 近似の平均値  $\pm 2SD$  (95.4%) を基準範囲として採用する。

#### 1.1.2 検査値は正規分布する

自然界の現象はほとんどが正規分布をとることが示されている。検査値も例外ではなく、血中成分の基準値の多くは図1に示すような正規分布あるいは対数正規分布に近い形を示している。具体的な項目毎の分布の仕方について、表1に示す。

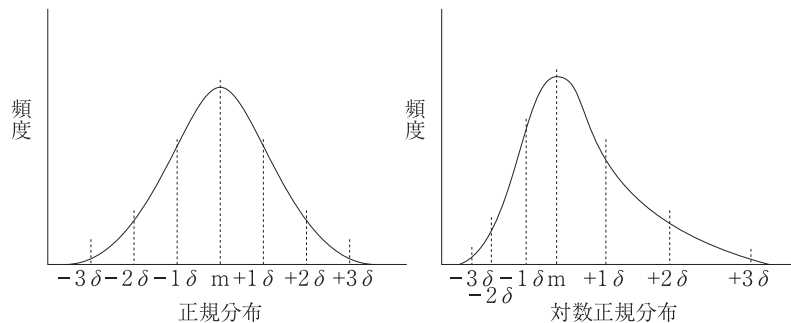


図1 検査値は、正規分布または対数正規分布をとる

表1 検査値の分布の仕方

正規分布するもの	血清総蛋白, Na, Ca, Fe, P, コレステロール, 尿酸, コリンエステラーゼなど
対数正規分布	血糖, K, リン脂質, 総ビリルビン, AST, ALT, $\gamma$ -GTP
ポアソン近似分布	BUN, クレアチニン, 中性脂肪, CK, アミラーゼ, ALP, LDH, LAP