

# 3. β 遮断薬の脳循環に対する作用

## はじめに

β 遮断薬の脳循環に対する作用について、2000年9月に刊行された第1版でも担当したが<sup>1)</sup>、その折に脳血管の交感神経支配、β 遮断薬投与の脳循環に対する急性効果、慢性効果を中心に解説した。β 遮断薬は降圧薬として古くから使用されてきており、すでに脳卒中を含めた心血管イベント予防効果も確立されている<sup>2,3)</sup>。しかし、近年発表された LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) 研究の結果ではアンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) のロサルタンがβ 遮断薬のアテノロールにくらべて脳卒中予防効果が優れていることが報告されたため<sup>4)</sup>、脳卒中患者に対する降圧薬の第一選択薬として使用される機会は少ないかもしれない。しかし、β 受容体を介した脳循環代謝とくに神経活動時の脳代謝、脳血流の調節機構については次第に明らかになってきている。またβ 遮断薬の脳保護作用を伺わせる臨床的データも集積しつつある。本稿では降圧薬としてのβ 遮断薬の脳循環に対する作用を記載した後に、β 遮断薬の脳卒中予防効果、新規β 遮断薬のカルベジロールの脳保護効果、脳内β 受容体の関与が考えられる神経活動時の酸素代謝とグルコース代謝の uncoupling についてまとめてみる。

## 1 脳血管の神経支配とβ 遮断薬の脳循環に対する作用

脳血管は豊富な交感神経系、副交感神経系、知覚神経系などの神経支配を受けている<sup>5)</sup>。脳血管の収縮反応の主体をなす神経支配は上頸交感神経節から脳血管へ分布するノルアドレナリン含有神経系である。α 受容体を介した脳血管収縮作用は、細胞外カルシウムに依存しているが、他臓器の血管にくらべるとノルアドレナリンに対する血管収縮反応が弱く、ノルアドレナリン含有神経に共存し血管収縮反応の強いニューロペプチド Y (NPY) の関与が重要と考えられる。血圧が急激に上昇した際には脳血管が収縮して血流が過度に増加しないように作動するが、その際の血管収縮反応には上頸交感神経節からの交感神経系の神経支配が重要である。一方、脳血管でのβ<sub>1</sub>受容体を介した血管拡張反応も知られている。

β 遮断薬を投与した場合の脳血流の変化については高血圧症例を対象とした臨床データが蓄積されており、急性投与、慢性投与ともに不変または軽度低下とする報告が多い。Madsen ら<sup>6)</sup>はプロプラノロールをヒトに急性投与および慢性投与した場合の平均血圧、脳血流量、脳酸素代謝率を測定しているが、慢性投与で平均血圧が低下しているもののその他の指標はすべて不変であった。α 遮断作用を併せ持つβ 遮断薬であるカルベジロールやラベタロールには脳血管拡張作用が期待されるが、実際のヒトでの脳血流量の測定結果では有

意な脳血流増加作用は認められていない<sup>7)8)</sup>。

## 2 $\beta$ 遮断薬の脳卒中予防効果, 脳機能に及ぼす影響

脳循環そのものに対する  $\beta$  遮断薬の影響はないか、あってもそれほど大きいものではない。しかし高血圧患者を  $\beta$  遮断薬にて降圧治療をおこなうと、脳卒中の発症が予防できることはこれまでの大規模臨床試験で明らかになっている。SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) 研究では 60 歳以上 (平均 72 歳)、収縮期血圧が 160~219 mmHg (平均 170 mmHg)、拡張期血圧が 90 mmHg 未満 (平均 77 mmHg) の対象 4,736 例を利尿薬と  $\beta$  遮断薬のアテノロールで降圧して平均 4.5 年の追跡調査をおこなったところ、脳卒中の発症は 36% 低減している (図 1)<sup>9)</sup>。次に降圧薬の種類により脳卒中予防効果に差があるかどうかを検討された。高齢者高血圧例を対象とした STOP-Hypertension 2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study) では  $\beta$  遮断薬を含む従来の降圧薬とカルシウム (Ca) 拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬の新しい降圧薬との間で 5 年間にわたって脳卒中発症率を比較したところ両群間に差がなく、脳卒中発症予防には目標値まで血圧を下げるこ

重要であることが確認された<sup>3)</sup>。しかし昨年発表された LIFE 研究では、左心室肥大を伴う高血圧患者では ARB であるロサルタンが  $\beta$  遮断薬であるアテノロールよりも同じ降圧レベルで治療した場合に脳卒中発症が有意に少ないことが報告された<sup>4)</sup>。ARB が  $\beta$  遮断薬より脳保護という観点で優れているのかどうかは今後の更なる検討が必要であるが、ARB には脳血管そのものへのリモデリング抑制効果があることも LIFE 研究の結果を説明する一因となるであろう。

$\beta$  受容体は血管のみならず脳内にも発現しており、 $\beta_1$ ,  $\beta_2$  受容体が大脳皮質、海馬に存在することが示されている<sup>9)</sup>。さらに  $\beta$  受容体はアストロサイトにも存在し、グリア細胞内での熱ショック蛋白質の発現に関与し、脳虚血侵襲をはじめとした損傷脳における反応性アストロサイトの発現、グリア瘢痕の形成に関与していることが報告されている<sup>10)</sup>。血液脳関門を通過する脂溶性の高い  $\beta$  遮断薬 (プロプラノロール) は脳内に移行し  $\beta$  受容体に結合し脳機能を修飾することが想定される。一時的な脳低灌流状態に曝される可能性が高い心臓手術に際して、術前に  $\beta$  遮断薬を内服していた群では内服していない群にくらべ、術後の脳卒中、意識障害遷延、一過性脳虚血発作などの脳合併症が少ないことが報告されている (図 2)<sup>11)</sup>。また 65

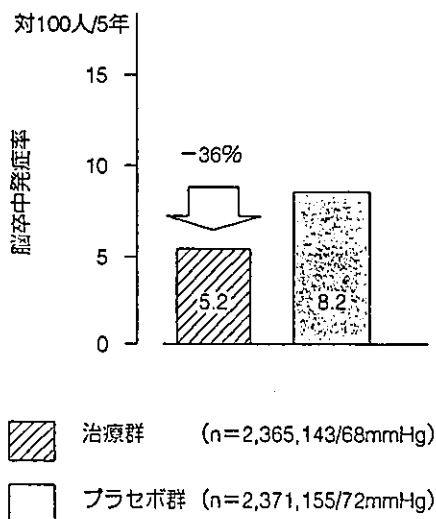
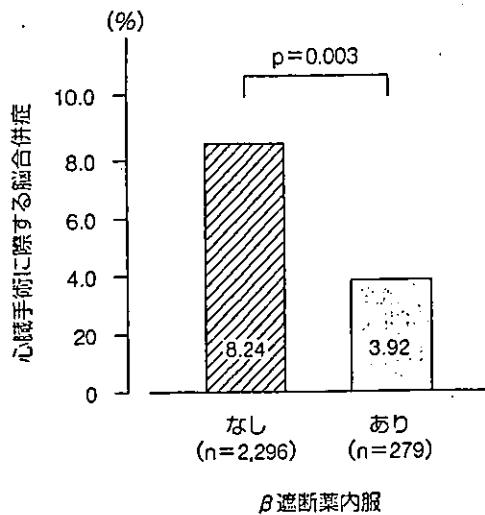


図 1 SHEP 研究

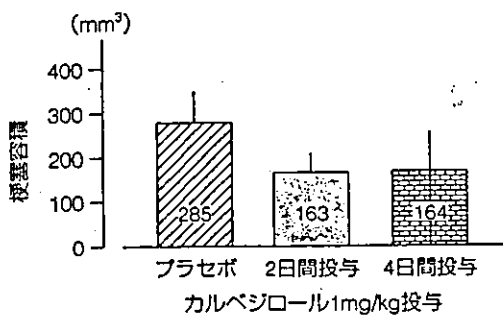
SHEP 研究では 60 歳以上 (平均 72 歳) で収縮期血圧が 160~219 mmHg (平均 170 mmHg)、拡張期血圧が 90 mmHg 未満 (平均 77 mmHg) の高血圧症例 4,736 例を利尿薬と  $\beta$  遮断薬のアテノロールで降圧する群と偽薬群に分け、平均 4.5 年追跡調査した。血圧の平均値はプラセボ群 155/72 mmHg、治療群 143/68 mmHg で治療群で有意に低下していた。追跡期間中の脳卒中の発症は治療群で 36% 低減し、心イベントの発症も 27% 減少していた。

(CHEP Cooperative Research Group, 1991<sup>9)</sup>より改変引用)



図② 心臓手術に際する脳イベント発症に対する  $\beta$  遮断薬の影響

1994～1996年にかけて冠動脈バイパス手術を施行した2,575例を、術前に  $\beta$  遮断薬を内服していた2,296例と  $\beta$  遮断薬非服用279例に分け、脳卒中、意識障害遷延、一過性脳虚血発作といった脳イベントの発症率を比較した成績を示す。 $\beta$  遮断薬を内服していない例での心イベント発症率は8.24%で、 $\beta$  遮断薬内服例の3.92%にくらべて有意に高値であった。  
(Amory DW *et al.*, 2002<sup>13)</sup>より改変引用)



図③ 実験的脳梗塞モデルにおけるカルベジロールの脳保護効果

Savizらはラットに中大脳動脈3時間閉塞・再灌流モデルを作成した。カルベジロール1mg/kg/日を虚血作成前2日間または4日間、皮下注射した。脳梗塞のサイズは虚血作成24時間後に評価した。プラセボ群にくらべてカルベジロールを2日間または4日間前投与した群では、脳梗塞サイズが有意に縮小した。  
(Saviz SI *et al.*, 2000<sup>14)</sup>より改変引用)

歳以上の地域住民を対象とした Cardiovascular Health Study では、 $\beta$  遮断薬内服例にくらべて Ca 拮抗薬または利尿薬を内服していた例では脳核磁気共鳴画像でみられる白質病変がより重症であり、認知機能も有意に低下していることが報告されている<sup>12)</sup>。これらの結果は  $\beta$  遮断薬の脳保護、神経細胞保護効果を想定させるものであるが、結論を得るには今後の臨床研究結果を待つ必要がある。

### 3) $\beta$ 遮断薬カルベジロールの脳保護効果

$\beta$  遮断薬のなかでもカルベジロールは  $\alpha$  遮断作用に加え抗酸化作用を有し、培養神経細胞のグルタミン酸毒性、酸化ストレスによる障害に対して保護作用を有すること、神経細胞の虚血性障害に対して保護効果を有することが示されている<sup>13)</sup>。さらにヒト脳梗塞に近いモデルであるラッ

トの中大脳動脈閉塞モデルにおいてカルベジロールを投与しておくくと脳梗塞サイズが縮小すること、神経細胞のアポトーシス様細胞変化が軽減すること、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 (TNF)  $\alpha$  やインターロイキン (IL) 1 $\beta$  の発現が抑制されることが示され、カルベジロールの脳保護効果が想定されている(図③)<sup>14)</sup>。

## 4) 脳機能賦活時の血流・代謝のカップリング： $\beta$ 受容体の関与

脳循環の代表的指標である脳血流量は、生理的状态では脳代謝の変動に一致して増減する。光刺激、言語刺激、運動負荷など脳の特定の領域を活性化するような刺激が加わった場合には同部位の血流が増加することはよく知られているが、その際に脳酸素代謝と脳グルコース代謝の動態が異なることが知られている。ブドウ糖が好氣的代謝を受けた際には消費されるブドウ糖と酸素のモル比

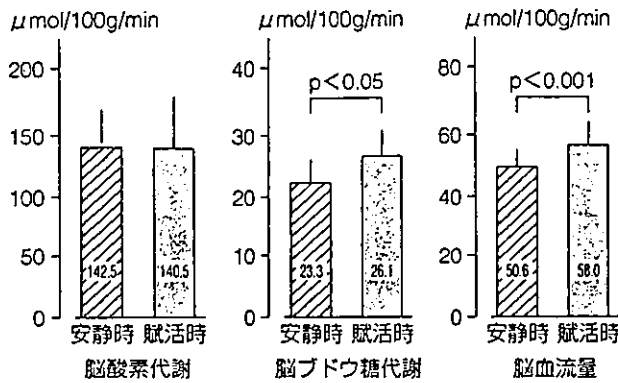


図4 ヒト脳機能賦活時の脳循環代謝の変動

21～28歳の健常人を対象として、Wisconsinカード分類テストによる脳機能賦活時の脳血流量の変化を133X<sub>2</sub>吸入法で、脳酸素代謝、脳ブドウ糖代謝は動脈血および頸静脈血の酸素含量、ブドウ糖含量を測定することにより計測された。Wisconsinカード分類テストを負荷した際に、脳酸素代謝は不変であるが脳ブドウ糖代謝と脳血流量が増加している。その結果、脳でのブドウ糖と酸素の摂取比は1:6から1:5.4に変化している。

(Madsen PL *et al*, 1995<sup>15)</sup>より改変引用)

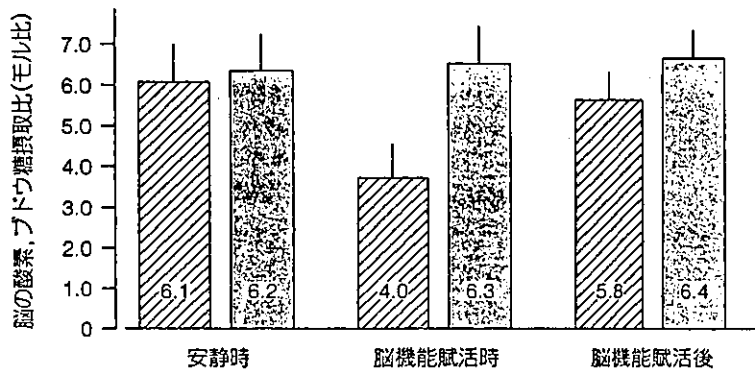


図5 ラット脳機能賦活時の脳酸素代謝、ブドウ糖代謝へのβ遮断薬の影響

ラットの動脈、脳静脈洞にカニューレを挿入したのち脳機能賦活をおこない、その前後での酸素、ブドウ糖含量の動静脈較差が計測された。安静時にはブドウ糖、酸素の摂取比(モル比)は6:1であるが、脳機能賦活時にはブドウ糖代謝と酸素代謝のuncouplingが起こり4:1に低下するが、あらかじめβ遮断薬を投与しておく、脳機能賦活時のuncouplingがみられずモル比は6:1のままである。

(Schmalbruch IK *et al*, 2002<sup>16)</sup>より改変引用)

は1:6であり、安静状態での脳のブドウ糖代謝、酸素代謝の比はほぼこれに相当する。しかし、刺激による脳機能賦活時には脳のブドウ糖代謝の亢進とともに脳血流量が増加するが、脳酸素代謝の増加は軽微にとどまる(図4)<sup>15)16)</sup>。その結果、脳賦活時のブドウ糖代謝、酸素代謝の比は1:5から1:4になる。脳刺激時には脳内に乳酸が蓄積するが、乳酸の増加分だけではこのブドウ糖、酸素代謝のモル比の変動は説明できない。脳機能賦活時の脳内乳酸の生成部位はアストロサイトであると想定されているが、脳内β受容体が賦活時のブドウ糖代謝、血流増加に関与していることを示唆するデータが報告されている<sup>17)</sup>。図6に示すようにβ遮断薬であるプロプラノロールを投与したラッ

トでは、脳機能賦活に伴って未処置ラットでみられるブドウ糖代謝と酸素代謝のモル比の変動は観察されていない<sup>18)</sup>。脳機能賦活に伴う脳循環代謝の変動にβ受容体に関与していることを示すデータであり、β遮断薬と脳認知機能との関連を考えるうえでも今後の詳細な検討が待たれる。

## おわりに

β遮断薬と脳循環、認知機能、脳保護、脳機能賦活時の血流・代謝変動との関連についてまとめた。β遮断薬は降圧薬として長い間使用されてきており、脳循環に対する影響は大きくはないが、その優れた降圧効果により確実な脳卒中予防効果を示す薬剤である。また脳内に存在するβ受容体は認

知機能、脳機能賦活時の脳循環代謝制御への関与が想定され、 $\beta$  遮断薬を用いた際の影響についても今後さらに検討される必要がある。また  $\alpha$  遮断作用や抗酸化作用を併せ持つユニークな  $\beta$  遮断薬であるカルベジロールには、脳保護効果も期待されている。

(北川一夫/堀 正二)

#### 文 献

- 1) 北川一夫, 松本昌泰, 堀正二:  $\beta$  遮断薬の脳循環に対する作用.  $\beta$  遮断薬のすべて. 萩原俊男, 築山久一郎, 横山光宏編, 先端医学社, 東京, 2000, pp. 75-79
- 2) SHEP Cooperative Research Group.: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 265 : 3255-3264, 1991
- 3) Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T *et al* : Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients : cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 354 : 1751-11756, 1999
- 4) Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE *et al* : Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomized trial against atenolol. *Lancet* 359 : 995-1003, 2002
- 5) 松本昌泰, 木村和文, 鎌田武信: 脳底部血管の神経薬理学的特性とその病理・病態的意義. *臨床科学* 27 : 987-993, 1991
- 6) Madsen PL, Vorstrup S, Schmidt JF *et al* : Effect of acute and prolonged treatment with propranolol on cerebral blood flow and cerebral oxygen metabolism in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 39 : 295-297, 1990
- 7) Olsen KS, Svendsen LB, Larsen FS *et al* : Effect of labetalol on cerebral blood flow, oxygen metabolism and autoregulation in healthy humans. *Br J Anaesth* 75 : 51-54, 1995
- 8) James IM, Yogendran L, McLaughlin K *et al* : Blood pressure lowering and cerebral blood flow : a comparison of the effects of carvedilol and propranolol on the cerebral circulation in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 19 (suppl 1) : S40-S43, 1992.
- 9) 黒瀬等: アドレナリン受容体とドーパミン受容体. *蛋白質核酸酵素* 42 : 120-130, 1997
- 10) Imura T, Shimohama S, Sato M *et al* : Differential expression of small heat shock proteins in reactive astrocytes after focal ischemia : possible role of  $\beta$ -adrenergic receptor. *J Neurosci* 19 : 9768-9779, 1999
- 11) Amory DW, Grigore A, Amory JK *et al* : Neuroprotection is associated with  $\beta$ -adrenergic receptor antagonists during cardiac surgery : evidence from 2575 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 16 : 270-277, 2002
- 12) Heckbert SR, Longstreth WT, Psaty BM *et al* : The association of antihypertensive agents with MRI white matter findings and with modifies mini-mental state examination in older adults. *J Am Geriatr Soc* 45 : 1423-1433, 1997
- 13) Lysko PG, Lysko KA, Yue TL *et al* : Neuroprotective effects of carvedilol, a new antihypertensive agent, in cultured rat cerebellar neurons and in gerbil global brain ischemia. *Stroke* 23 : 1630-1636, 1992
- 14) Saviz SI, Erhardt JA, Anthony JV *et al* : The novel  $\beta$ -blocker, carvedilol, provides neuroprotection in transient focal stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 20 : 1197-1204, 2000
- 15) Madsen PL, Hasselbalch SG, Hagemann LP *et al* : Persistent resetting of the cerebral oxygen/glucose uptake ration by brain activation : evidence obtained with the Kety-Schmidt technique. *J Cereb Blood Flow Metab* 15 : 485-491, 1995
- 16) Madsen PL, Linde R, Hasselbach SG *et al* : Activation-induced resetting of cerebral oxygen and glucose uptake in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 18 : 742-748, 1998
- 17) Fillenz M, Lowry JP, Boutelle MG *et al* : The role of astrocytes and noradrenaline in neuronal glucose metabolism. *Acta Physiol Scand* 167 : 275-284, 1999
- 18) Schmalbruch IK, Linde R, Paulson OB *et al* : Activation-induced resetting of cerebral

metabolism and flow is abolished by  $\beta$ -

adrenergic blockade with propranolol. *Stroke*  
33 : 251-255, 2002

## 特集

# 脂質測定値の標準化と精度維持

企画：中村雅一

Nakamura Masakazu

大阪府立健康科学センター脂質基準分析室ディレクター

高脂血症治療において、脂質管理目標は、総コレステロール値200mg/dL未満、LDLコレステロール値120mg/dL未満、トリグリセライド値は150mg/dL未満、HDLコレステロール値40mg/dL以上とされている。

言うまでもなく、これら脂質値は治療効果を判定する重要な指標となり、検査施設によって測定値が異なったり、同一施設内でも毎回の正確さが違っていたりすれば、適切な治療は実現できない。それは脂質値に関連した臨床試験を実施するうえでも同様で、脂質値を“正確”に、しかも“精密”に測定することが不可欠である。

そのため欧米では、40年以上も前から、基準分析法を中心にした脂質値の標準化に取り組んできた。また、WHO(世界保健機関)の要請により、米国CDC(疾病対策予防センター)と、日本を含めた8カ国の国際的なネットワークが構築されている。わが国でこの国際ネットワークに参加し脂質の標準化に貢献しているのは、大阪府立健康科学センター脂質基準分析室である。

本特集では、同基準分析室の活動および脂質標準化プログラムの概説を中心に据え、関係者のコメントを添えながら標準化の重要性を述べる。(編集部)

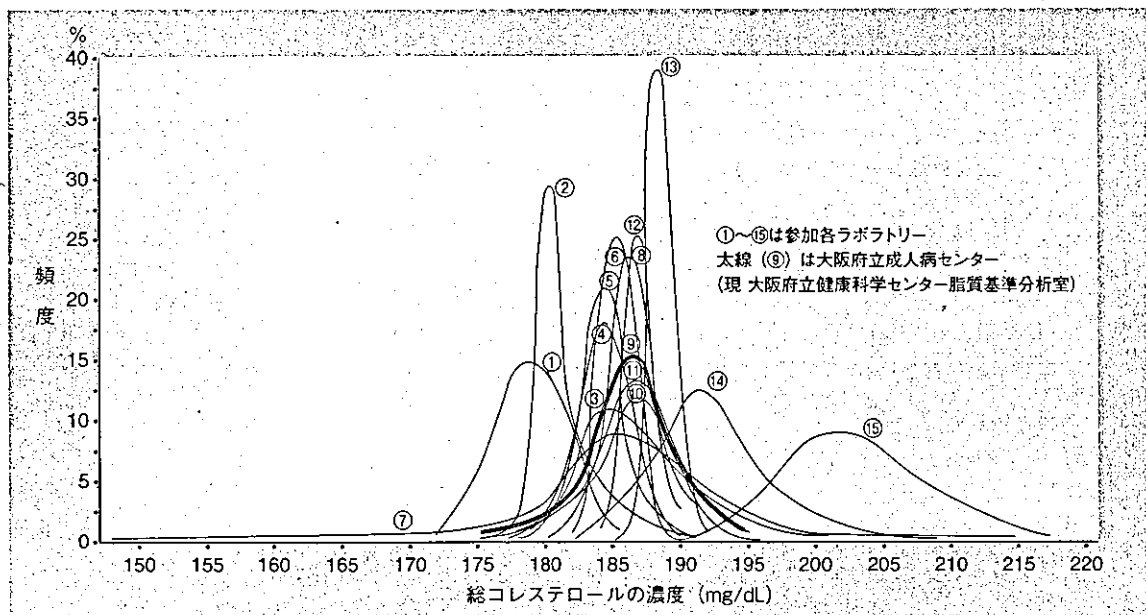


図1 わが国(1980年代初頭)における血清総コレステロール値の精度管理成績 -参加15ラボラトリーの測定値の分布-(日循協誌1986;21:318)

# 1. 標準化とは何か

健康診断の結果には、当然のごとく脂質値が含まれている。受検者は検査値と基準値を見比べ、一喜一憂する。数カ月前、「こんなにおかしいコレステロール基準」という記事が『週刊朝日(2004.2.13)』に掲載され、論議を呼んだ。「コレステロールの数値目標の基準が低すぎるのではないか、数値を下げると本当に心筋梗塞を防げるのか、必要のない人にも低下薬(スタチン類)を飲ませて巨額の医療費が無駄になっていないか」と、同誌編集部が問題提起を行ったのである。日ごろ、コレステロール値の高さに苦慮している者にとっては、やるせない話である。

小特集は“脂質値”がテーマであるが、この記事のようにコレステロールの基準値を問題にするのではないことを、まず明記しておきたい。基準値の線引き以前の問題、すなわち脂質測定 of 正確さ、精密さにかかわる“標準化と精度維持”がテーマである。なぜなら、標準化がなされていない多施設の検査値から推計された基準値では信頼性が低く、日常診療に耐えうるものにはなりにくいからである。

ところで、脂質値は施設間で本当に差があるのだろうか。

## ◆現状の脂質測定値は施設間で約10%の差◆

前頁の図1は、筑波大学名誉教授で大阪府立健康科学センター顧問の小町喜男氏が示してくれた、1980年代初頭に行われた血清総コレステロール値の精度管理成績である。太線が大阪府立成人病センターで、参加15施設のほとんどが185mg/dL前後に集中している。しかし、そのなかには測定値が大きく異なる、つまり正確度に問題がある所、あるいは測定値の分布の幅が広い、つまり精密度に問題がある所なども、散見された。

防衛医科大学校名誉教授の中村治雄氏も、標準化の必要性を痛感しているひとりである。

「埼玉県で主要な約40の病院に、サンプルとなる凍結血清を送り、測定してもらったことがある。200mg/dLであるべきコレステロール値が、ある施設では240mg/dLであったり、160mg/dLであったり、かなりのバラツキがあった。各施設でひとりの患者のコレステロール値の変動をみるだけなら問題はそれほど大きくないが、臨床試験を実施するには障

壁となる。」

脂質値に関し、大阪府立健康科学センター脂質基準分析室のディレクターの中村雅一氏によれば、現在はこれほどではないものの、施設間で5~10%程度の差は出るという。

## ◆サーベイから標準化へ◆

施設間のバラツキを調べる、ここまでならサーベイである。例えば日本医師会は、脂質値に限らず、臨床検査値全般について、臨床検査精度管理調査を1967年から実施している。

では、サーベイと標準化は、どのように違うのか。

臨床検査における精度管理は、評価を行う主体によって2つに分けられる。つまり、検査室をもつ施設独自で評価する内部精度管理と、第三者機関による評価を受ける外部精度管理である。前者の主目的は、測定値の精密さ(再現性)の維持とその管理に、後者のそれは測定値の正確さにある。測定値の精密さや正確さを客観的に評価するための手段として、各種測定値の品質管理システムが考案されている。

評価手段を、検査室のもつ技術のレベルに応じて3段階に分類すると、以下のようになる。

第1段階： 測定項目全般を対象とした測定精度のアウトラインを把握するための精度管理調査(サーベイ、quality control survey)。

第2段階： 特定の検査項目を重点的に技術的な習練度向上を目指した熟達度試験(proficiency testing program)。

第3段階： 長期間にわたる臨床試験や疫学研究を対象とした正確度と互換性を図るための標準化(standardization)。

中村雅一氏は、しばしば混同されがちなサーベイと標準化について、「2つは意図する役割が異なっている。疫学研究でリスクファクターとなる検査値、例えば動脈硬化のリスクファクターとされる脂質値に対しては第3段階の標準化は不可欠であるが、リスクファクターほどの意義をもたないが、診断や治療に欠かせない検査項目は第1段階のサーベイで十分である。」



## 脂質の標準化はなぜ必要か

大阪府立健康科学センター

中村雅一

Nakamura Masakazu

佐藤真一

Sato Shin-ichi

嶋本 喬

Shimamoto Takashi

脂質の標準化はなぜ必要か、その主な理由として、次の3つを挙げる事が出来るであろう。

### ①動脈硬化性疾患診療ガイドラインとの関連性

わが国における動脈硬化性疾患診療ガイドライン(2002年版)によれば、スクリーニングのための高脂血症の診断基準(血清脂質値:空腹時採血)は、総コレステロール値が220 mg/dL以上、HDLコレステロール値が40 mg/dL未満、LDLコレステロール値が140 mg/dL以上、トリグリセライド値が150 mg/dL以上と規定されている。この診断基準は、欧米のガイドラインとも類似性が高い。脂質の測定値は診断や治療をする際の重要な指標であり、検査施設によって測定値が異なったり(正確度の問題)、同一施設内でも測定値の再現性が悪かったりすれば(精密度の問題)、適正な診療は期待できない。仮に、総コレステロール値が3%高く測定されたときを考えると、本来214mg/dLで健常と判定される人の血清が誤って220mg/dLと測定され、これにガイドラインを適用した場合、高脂血症と診断されてしまう危険性がある。測定側におけるこのようなミスを防ぐ意味において、検査施設における継続的な脂質の標準化が必要である。

さらに、標準化が全国の検査室に普及して精密度と正確度が安定化すると、施設間で検査データを共有化できるとされており、採血と医療費の面で患者負担の軽減に役立つことも期待される。

### ②研究成果の論文化

長年にわたる内外の疫学研究や臨床試験は、心血管系疾患の発症に関与する重要なリスクファクターや新しい知見を次々と明らかにしてきた。リスクファクターでは、Lp(a)、レムナントリポ蛋白、ホモシステイン、small dense LDL、C反応蛋白、血清アミロイドA蛋白、催凝固因子(t-PA、プラスミノゲン活性化因子インヒビター1、フィブリノーゲン)などである。研究を通じて抽出されたリスクファクターや新知見は最終的に論文化され、世界に公表されるであろう。そのとき、仮に測定成績が正確性に欠け、共同研究に参加し

た施設間での比較可能性にも耐えられないものであるとすれば、長年の営々たる努力と研究にかけた経費は、一挙に吹き飛んでしまうことにもなりかねない。

しばしば混同されるが、精度管理調査と標準化は、その果たす役割がそれぞれ異なる。欧米の学術雑誌にこれまで発表された心血管系疾患に関する研究成果の約70%が、研究の最初から最終まで米国CDC(疾病対策予防センター)の脂質標準化プログラムに参加しており、正確性と互換性が保証された成績を使って解析する方法を採ることが一般化している。欧米諸国では、標準化が研究の基礎として重要であると認識されている証拠である。CDCによる標準化を徹底化したケースは、LRC-CPPT(Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial)、MRFIT(Multiple Risk Factor Intervention Trial)、CARE(Cholesterol and Recurrent Events)、WOSCOPS(West of Scotland Coronary Prevention Study)など、枚挙にいとまがない。わが国の学術研究の多くが、標準化の必要性と重要性をきちんと認識しているとは言いがたい傾向にある。標準化によるエビデンスがわが国発の研究成果に明確に示されていないことが、欧米の学術雑誌に掲載される機会を自ら小さくしているのではないだろうか。

### ③国民健康・栄養調査(循環器疾患基礎調査)における測定精度の長期観測とNHANESとの互換性

大阪府立健康科学センターは、厚生労働省によって毎年11月に実施される国民健康・栄養調査と、過去3回(1980年、1990年、2000年)の循環器疾患基礎調査に協力し、CDCの判定基準に照らして脂質の測定精度の長期観測をモニターしてきた。その結果、国民のコレステロール値やHDLコレステロール値の経年変動を国際基準で正確に追跡することが出来、米国の全国健康・栄養調査であるNHANES(National Health and Nutrition Examination Survey)とも相互比較することを可能とした。このように、国際レベルでの標準化は、国による健康状況や疾病動態に関する長期観測の基礎資料としても有用である。

◆標準化の原則◆

これまで述べてきたように、標準化は付加価値をつけることでもあり、その目標は次の3つである(表1)。

- ①測定値が国際的な互換性 (comparability) をもつこと
- ②測定値が正確 (accuracy) であること
- ③測定値が精密 (precision) であること

「サーベイでは、外部精度管理の本来の目的である互換性と正確性という、標準化の根幹にかかわる問題が真正面から取り上げられていないのではないかと、中村氏は指摘する。

一方、「精密性に関しては、今日の測定技術や機器の進歩により十分な成果が得られていると思われるので、検査室の内部精度管理で得られる標準偏差や変動係数を信頼してもよいのではないかと、サーベイの果たす役割を評価する(表2)。

わが国において、標準化という用語がしばしば規格化や標準的測定法の策定などと混同されていないだろうか。

日本臨床化学会標準品情報専門委員会の定義では、標準化 (standardization) とは、「標準を設定し、これを活用する組織的行為」とされる。つまり、この組織的行為とは、伝達性とトレーサビリティの組み込まれた標準化プログラムを現実に運用して、標準化を図る行為となる(伝達性とトレーサビリティについては後述)。

標準化を実施するには、下記の6つの原則が重要である。

- ①基準分析法の運用
- ②標準物質の存在
- ③標準化プログラムの運用
- ④新鮮血清の使用
- ⑤測定成績の解析ソフトの開発

◆標準化の目標◆

- 1 国際的な互換性  
わが国の成績はどの程度世界に通用するのか
- 2 正確性  
疫学研究、臨床試験、臨床検査  
動脈硬化性疾患診療ガイドライン  
検査データの共有化の可能性
- 3 精密性  
検査室内部の精度管理を信頼する

⑥測定精度の判定基準の確立

これらの原則がうまく機能して初めて、標準化という組織的行為が、本来の機能を発揮するという。これらのなかで、特に③の標準化プログラムと⑥の判定基準は重要である。

◆米国の例◆

米国におけるコレステロール値の標準化を例にとり、説明してみよう。米国では、40年以上も前から、心筋梗塞や脳卒中などの心血管系疾患の制圧と予防に、国レベルで取り組んできた。Framingham Heart Disease Epidemiology Studyをはじめ、多くの疫学研究がなされ、脂質の標準化を求める声も強かった。米国初の脂質標準化プログラムは、1961年に構築されたCooperative Cholesterol Standardization Program (CCSP)で、後にCDC-NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) Lipid Standardization Program (LSP)に発展して、今日に至っている。

現在、CDCの標準化という組織的行為は、次の2つの脂質標準化プログラムにより具体化されている(図2)。

表2 標準化とサーベイの比較

比較項目	標準化 (Standardization)	精度管理調査 (Survey)
①基準分析法	あり	なし
②標準物質	あり	なし
③標準化プログラム	あり	なし
④試料	新鮮血清	製造血清 (新鮮血清もあり)
⑤解析ソフト	あり	なし
⑥判定基準	あり	なし
(7) 目標値	あり	サーベイ参加者の合意値
(8) 対象項目	限定的	全般的 (多項目)

- ① CDC-NHLBI Lipid Standardization Program
- ② Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CRMLN)

LSPの対象となるのは疫学調査研究施設および理学・薬学研究施設である。一方、CRMLNは1990年に構築された国際的なネットワークで、わが国では大阪府立健康科学センター脂質基準分析室が参加している。

◆基準分析法◆

脂質標準化プログラムのなかで、重要な位置を占めるのが基準分析法である。

米国で機能している脂質コレステロール値の標準、つまりコレステロール値の正確さの基盤 (accuracy base) となる基準分析法として、商務省に所属するNIST (National Insti-

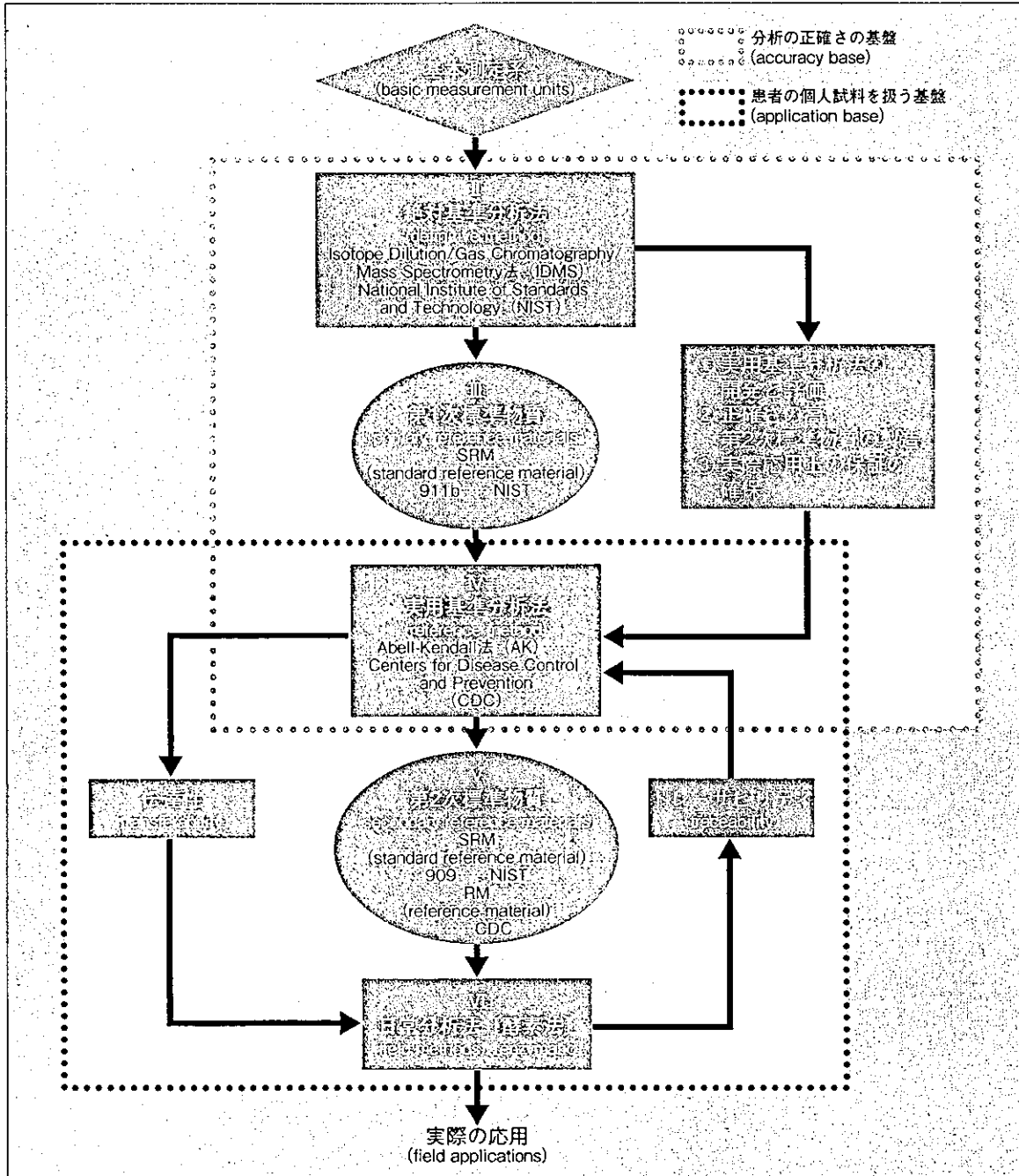


図2 米国における National Reference System for Cholesterol (NRS/CHOL)

ture of Standards and Technology) が担当する Isotope Dilution/ Gas Chromatography/Mass Spectrometry 法による絶対基準分析法 (definitive method) と、保健社会福祉省 (U. S. Department of Health and Human Services) に属する CDC が担当する Abell-Kendall 法による実用基準分析法 (reference method) の2つが、相互補完的な関係で使用されている。

コレステロールの基盤で確定された正確性は、標準物質や血清などの被検物と標準化プログラムという媒体を通じて、①コレステロールの測定体系のうえで高位 (基準分析法) の正確さを順次下位 (比較対照法、日常分析法など) のものに合わせていく伝達性 (transferability) と、②測定体系のうえでより高い正確さに下位から次々と合わせていくトレーサビリティ (traceability) という、それぞれ逆方向の2つの経路によって、確保されていく (図3、4)。

つまり、欧米における標準化は、以上のように厳密な条件を満たすものに限定して用いられている。すなわち、標準化の目標が、第1に正確性、第2に国際的な互換性に重点が置かれているのである。そのため、今後増加が見込まれる国際共同研究では、1国の内部での標準化では不十分であり、国際的な連携へと進展して、国際的なネットワークが形成される必要性が容易に理解できよう。

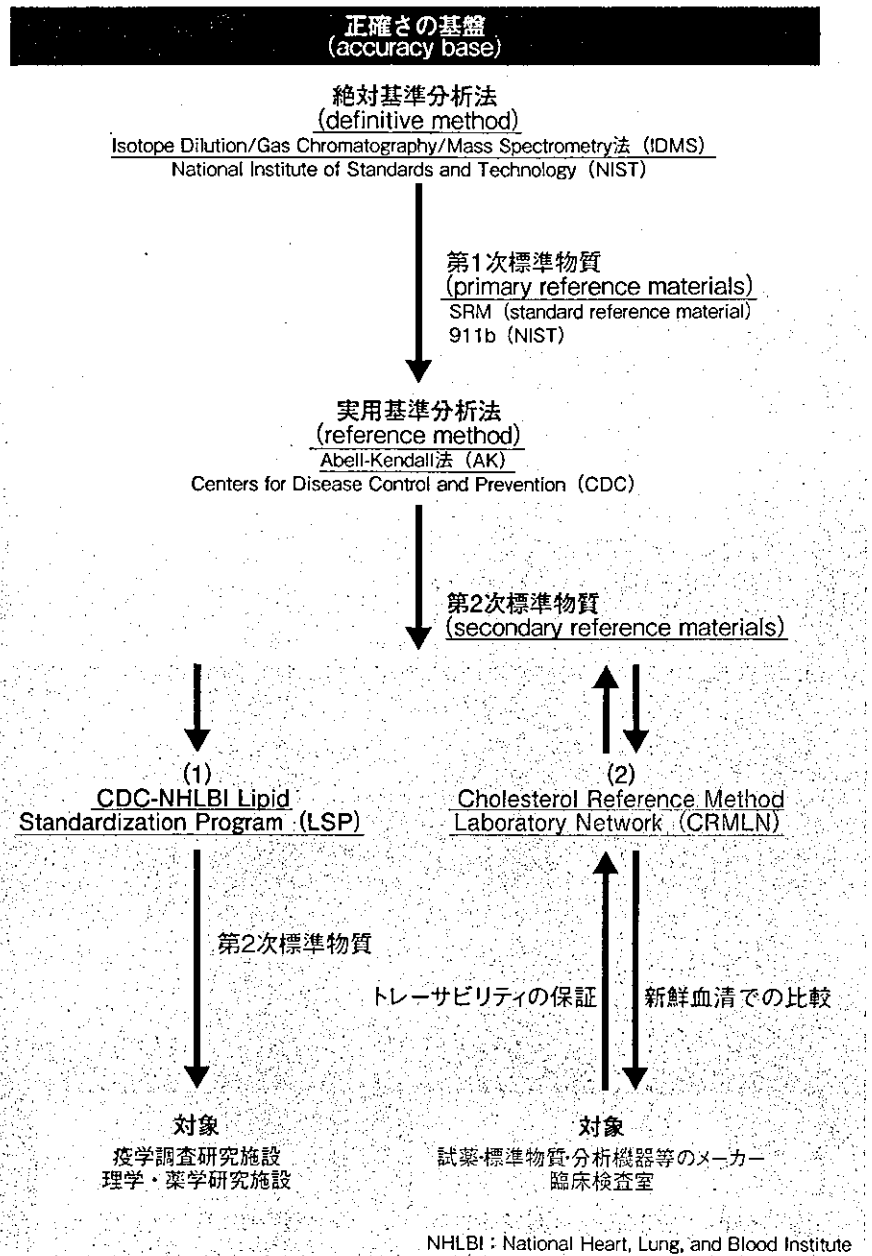


図3 米国における総コレステロール値の正確度の伝達システム

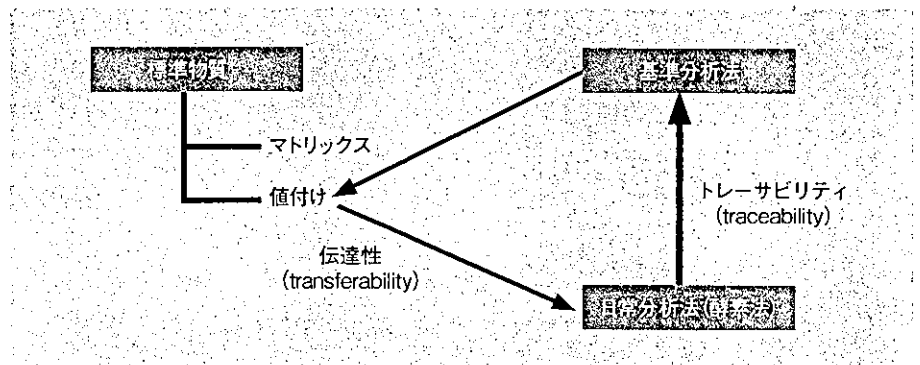


図4 標準物質と基準分析法、日常分析法 (酵素法) の相互関連

## 2. 脂質標準化の国際ネットワーク

国際的な脂質標準化プログラムとして、現在、着実に成果をあげているシステムに、CDC(疾病対策予防センター)が組織するUS National Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CRMLN)がある。CRMLNは、2004年6月現在、わが国も含め世界8カ国の合計10の基準分析室から構成されている(表3)。

### ◆主な対象は試薬・標準物質・分析機器などのメーカー◆

CDCは単独で標準化を実施するのではなく、次の組織などから支援と協力を受けている。

- ① 米国政府の商務省に所属するNIST (National Institute of Standards and Technology)
- ② 健康社会福祉省に所属するNHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute)
- ③ 学術組織であるAACC (American Association for Clinical Chemistry : 米国臨床化学会)
- ④ 学術組織であるNCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards)

またCDCは、WHO(世界保健機関)の協力機関(WHO Collaborating Center)としての指定を受け、専門的指導機関として世界的に貢献する。

このCRMLNでは、標準化は検量用標準血清と試薬を組み合わせて市販し、その製品に責任をもつ試薬メーカーを通じて、エンドユーザーである臨床検査室に波及させるのが最も効果的であるとの考えから、プロトコルが作成されている(表4)。したがって、欧米における標準化の対象は試薬・標準物質・分析機器を含めたメーカーである。

表4に示すように、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、トリグリセライドの4項目ともメーカーを対象とした標準化プログラム(Phase-3)が整備されているが、臨床検査室を対象にしたプロトコルは、総コレステロールに限られている(Phase-1)。

プロトコルを通じて得られる成果には高度な統計解析が行われ、判定基準を満たせば国際的な効力をもつ認証書が授与される。米国では、メーカーに対し、認証書の取得はFDA(米国食品医薬品局)による製品販売認可条件のひとつとされている。

Phase-3による標準化の成果は、CDCのホームページ(<http://www.cdc.gov/nceh/dls/crmln/crmln.htm>)に公表される。

表3 CRMLN参加基準分析室(2004年6月現在)

米国グループ:	NWLRL, Northwest Lipid Research Laboratories, Seattle, WA PBRF, Pacific Biometrics Research Foundation, Seattle, WA WCLR, Wadsworth Center for Laboratories and Research, Albany, NY
外国グループ:	LRL, Lipid Reference Laboratory, Rotterdam, The Netherlands (オランダ) OMC, 大阪府立健康科学センター(日本、大阪) IB, Institute of Biochemistry, Glasgow, UK (イギリス) CEQAL, Canadian External Quality Assessment Laboratory, Vancouver, Canada (カナダ) HSR, H.S. Raffaele, Milano, Italy (イタリア) FBA, Fundación Bioquímica Argentina, La Plata, Argentina (アルゼンチン) BIG, Beijing Institute of Geriatrics (中国、北京)

CRMLN : US National Cholesterol Reference Method Laboratory Network

表4 CRMLNの標準化プログラム

対象	Phase	測定項目	測定方法	標準物質	標準化プロトコル	NCEPによる判定基準		
						正確度	精密度	総合誤差
メーカー	3	TC	Abell-Kendall法	CDC Frozen Pools NIST SRM909	総コレステロール用標準化プロトコル (Nov 2002)	±3% RV	CV ≤ 3%	≤ 8.9%
メーカー	3	HDL	DCM	CDC Frozen Pools	HDLコレステロール用標準化プロトコル (Nov 2002)	±5% RV	CV ≤ 4%	≤ 13%
メーカー	3	LDL	BQ法	CDC Frozen Pools	LDLコレステロール用標準化プロトコル (Jan 2003)	±4% RV	CV ≤ 4%	≤ 12%
メーカー	3	TG	DCM	CDC Frozen Pools	トリグリセライド用標準化プロトコル (Dec 2003)	±5% RV	CV ≤ 5%	≤ 15%
臨床検査室	1	TC	Abell-Kendall法	CDC Frozen Pools NIST SRM909	総コレステロール用標準化プロトコル (June 1994)	±3% RV	CV ≤ 3%	≤ 8.9%

CRMLN : US National Cholesterol Reference Method Laboratory Network

DCM : Designated Comparison Method (比較対照法)

NCEP : National Cholesterol Education Program  
(米国コレステロール教育プログラム)

RV : Reference Value (目標値)

BQ : Beta-Quantification

NIST : National Institute of Standards and Technology

SRM : Standard Reference Material (標準物質)

CV : Coefficient of Variation (変動係数)

## COMMENT : 試薬メーカーから

# 脂質標準化の認証取得は 世界共通のものさしを得ること

日野浩一

Hino Koichi

第一化学薬品株式会社検査営業統括部  
マーケティング部プロダクトマネージャー

### ●脂質標準化プログラムは世界共通のものさし

当社は1995年、世界に先駆けてLDLコレステロール(LDL-C)の直接法による試薬を完成させた。従来、煩雑な操作を必要とする超遠心法や計算式による推定値を使用していたが、この開発により汎用の自動分析装置での測定が可能になった。

私たち試薬メーカーが販売戦略を決定する際に、脂質標準化プログラムの存在は大きな意味をもっている。試薬メーカーにとって脂質標準化プログラムは、グリニッジ天文台の標準時計のようなものだ。この共通のものさしによって、試薬を開発する際の精度の調整が容易になる。もしプログラムがなければ、各社でそれぞれのものさしを構築しなければならない。また、当社は欧米にディストリビューターを擁しており、米国CDC(疾病対策予防センター)の標準化を受けることは不可欠である。海外での販売にも、この脂質標準化の認証取得は大きな武器となっている。

また、いったん脂質の標準化を受けると、有効期限が2年間と定められている。したがって、2年に1回、認証試験を受けることになり、正確度の再確認が出来、精度の維持が可能になる。

### ●試薬メーカー向けの国際標準化プロトコル

US National Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CRMLN)の国際標準化プロトコルは、トレーサビリティ(traceability:追跡可能性)を実行するために、正確度の判定に重点が置かれている。試薬メーカーを対象にしたプロトコルはフルサイズ版(Phase-3)で、TC、HDLコレステロール(HDL-C)、LDL-Cが対象項目である。標準化用の血清は、われわれメーカー側が新鮮血清を準備し、基準分析室に発送することになっている。

判定基準は、TCについて正確度は±3%以内、精密度(CV)が3%以下、総合誤差(TE)8.9%以下と決められ、HDL-Cについては順に±5%以内、4%以下、13%以下となり、LDL-Cに関しては順に±4%以内、4%以下、12%以下と定められている。

当社がCRMLNの認証を受けたことで、顧客には、「小社の製品を使用すれば、CDCが推奨している値が出る」と説明でき、顧客獲得のための付加価値を得た。また、当社の試薬が100%のシェアを占めているわけではないので、同様のメーカーすべてが脂質標準化を受けることにより、どのメーカーの試薬、自動分析装置を使用しても適正な脂質の値が得られることになり、患者さんのメリットにもなる。

### 3. 大阪府立健康科学センター 脂質基準分析室の役割

大阪府立健康科学センターは、2001年7月に開設された市民の健康づくりの拠点施設である。隣接する大阪府立成人病センターに所属していた集団検診第一部が中核となり、同センターに発展したという。この移設を契機に、米国CDC(疾病対策予防センター)が組織するUS National Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CRMLN)に所属する脂質基準分析室が同センターの6階に新設され、脂質標準化の認証試験が大阪府の正式業務のひとつとなった。

#### ◆1975年からWHO/CDC脂質標準化プログラムに参加◆

大阪府立成人病センターの旧集団検診第一部は、1975年、4月からWHO/CDC Cooperative Cholesterol-Triglyceride Standardization Program (CCTSP)に参加が認められた。1977年に総コレステロール、その翌年にトリグリセライドに関して、CDCの標準化を達成し、脂質標準化検査室 (International Reference Laboratory) の認定を受けた。

脂質標準化検査室としての資格を得た各国の疫学研究施設は、独自の脂質標準化プログラムを構築し、運用している。成人病センターも循環器疾患の研究の一環として脂質の標準化を行い、班研究の標準化で使用される疫学研究の脂質標準化プログラムを独自に考案している。

CCTSPは1981年にいったん役割を終え、CDC-NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) Lipid Standardization Programに引き継がれた。

#### ◆1992年からCRMLNに参加◆

大阪府立健康科学センター脂質基準分析室(当時、大阪府立成人病センター集団検診第一部)は1992年7月から、CDCが組織するCRMLNの参加施設として登録されている(<http://www.cdc.gov/nceh/dls/crmln/memberlabs.htm>)。CRMLNのメンバーとなった脂質基準分析室は、世界中の臨床検査室および試薬メーカーに対して、総コレステロール(TC)、HDLコレステロール(HDL-C)、LDLコレステロール(LDL-C)の認証資格をもつ。

表5のように、臨床検査室を主な対象にしているのはTC (Phase-1)のみである。これは、6濃度、3測定日分の凍結血清を試料とする脂質標準化プロトコルで、同じサンプルを臨床検査室と基準分析室の両方で測定して、臨床検査室の測定精度(正確度、精密度)を判定する。凍結血清を準備するのは、臨床検査室側にあるのが特筆すべき点である。

#### ◆健康科学センターにおける基準分析法の精度◆

CRMLNの脂質基準分析室は、2カ月間に1回のペースで、CDCから測定精度の検定を受けなければならない、検定試験の合格が、臨床検査室や試薬メーカーに対する認証資格を維持できる要件である。基準分析室としての有効期間はわずか2カ月にすぎない。合格の基準は、総コレステロールの正確度が $\pm 1.0\%$ 以内、精密度はCVで $1.0\%$ 以下とされている。

健康科学センターの測定精度は、1992年7月から2003年7月までの11年間にCDCから送付された濃度未知の血清2,136検体をAbell-Kendall(AK)法で測定し、正確度はCDCに対して% Biasで $+0.04\%$  ( $n=2,136$ )、絶対% Biasで $+0.18\%$  ( $n=2,136$ )、精密度はCVで $0.21\%$  ( $n=2,136$ )で、CDCの認定基準を十分満たすものであった。

同脂質基準分析室の中村雅一氏は、「もし当センターがCDCの認定基準にパスできなければ、CRMLN参加基準分析室は日本から消滅してしまう。米国やその他の国のメンバーに認証を依頼せねばならず、臨床研究にとっては障害となる」と、その重責を十分理解している。

CRMLNの脂質標準化プロトコルにはカバーしていない脂質があるため、同センター脂質基準分析室の中村雅一氏は、「臨床検査室を対象にした脂質標準化の枠を拡大するため、当センターでは検査室が対応しやすいタイプのHDL-CとLDL-Cの標準化プログラム(Phase-2)を独自に開発し、全国的な要望に応じている」と、説明する。

Phase-2は、6濃度・1測定日分の新鮮な非凍結の(原則)個人血清を検体とする標準化プログラムである。Phase-1とPhase-2の内容は、同センターのホームページ(<http://www.kenkoukagaku.jp>)を参照されたい。

Phase-1およびPhase-3の認証書はCDCから、Phase-2のそれは同センターの名前で発行される。

中村雅一氏は、「わが国の臨床試験や疫学研究の成績が国際的に通用するよう、少しでも寄与したい」と、語る。

表5 CDC/CRMLN/健康科学センターによる脂質標準化プロトコルの構造

Phase	Scope	④ ①の発行者	⑤ ①の適用地	⑥ ①の測定項目	⑦ ①の受付方法	⑧ ①の測定法	⑨ ①の標準物質	⑩ ①の発行者
1	ミニサイズ	CDC/CRMLN /健康科学センター	臨床検査室 世界	TC	常時受付	Abell-Kendall法	NIST SRM 911b	CDC/CRMLNで開発
2	ミニサイズ	健康科学センター	臨床検査室 アジア諸国	HDL-C	予約制	DCM	NIST SRM 911b	健康科学センターで開発
				LDL-C		BQ法		
				TG	未定	DCM	NIST SRM 1595	
3	フルサイズ	CDC/CRMLN /健康科学センター	試薬メーカー 臨床検査室も 参加できます 世界	TC	予約制	Abell-Kendall法	NIST SRM 911b	CDC/CRMLNで開発
				HDL-C		DCM		
				LDL-C	BQ法			
				TG	未定	DCM	NIST SRM 1595	

Phase	④ ①の発行者	⑤ ①の適用地	⑥ ①の測定項目	⑦ ①の受付方法	⑧ ①の測定法	⑨ ①の標準物質	⑩ ①の発行者	⑪ ①の費用
1	標準化希望施設で新鮮血清を準備し、大阪へ発送 ・6濃度 (2重測定/検体) ・要測定日数: 3日 ・凍結輸送可	CDC/CRMLN で開発	±3%以内	3%以下	0.975 以上		6か月	CDC/ CRMLN 26,000円 (300ドル)
2	臨床検査室で準備する場合と健康科学センターで準備する場合の2コースがあります ・6濃度 (4重測定/検体) ・要測定日数: 1日 ・冷蔵輸送 (TGは凍結輸送可)	健康科学センター で開発	±5%以内	4%以下			1年	健康科学 センター 36,000円 (360ドル)
			±4%以内	4%以下		42,000円 (420ドル)		
			±5%以内	5%以下		未定		
3	試薬メーカーで新鮮血清を準備し、大阪へ発送 ・40検体以上 (2重測定/検体) ・要測定日数: 1カ月間 1回/週 計5回測定 ・TCとTGは凍結輸送可 ・HDL-CとLDL-Cは冷蔵輸送	CDC/CRMLN で開発	±3%以内	3%以下		8.9%以下	2年	CDC/ CRMLN 352,000円 (3,200ドル)
			±5%以内	4%以下		13%以下		440,000円 (4,000ドル)
			±4%以内	4%以下		12%以下		440,000円 (4,000ドル)
			±5%以内	5%以下		15%以下		未定

CDC : Centers for Disease Control and Prevention  
 CRMLN : US Cholesterol Reference Method Laboratory Network  
 健康科学センター : 大阪府立健康科学センター  
 NIST : National Institute of Standards and Technology

SRM : Standard Reference Material  
 NCEP : National Cholesterol Education Program  
 DCM : Designated Comparison Method (比較対照法)  
 BQ : Beta-Quantification



## 臨床家の標準化に対する理解が不十分

小町喜男

Komachi Yoshio

大阪府立健康科学センター顧問・筑波大学名誉教授

先般、『週刊朝日』でコレステロールの基準値の問題が提起されたが、私たちは30年以上も前から「脳出血の患者のコレステロール値は低く、心筋梗塞の患者のほうは高い。コレステロール値が低すぎると脳出血が起こりやすい」と主張してきた。私たちは、主張する脂質値の信頼を得るために、米国の脂質標準化プログラムに参加する必要があった。私の名前でプログラムに登録したので認証書は私の名前であったが、実際に測定を担当してくれたのは脂質基準分析室ディレクターの中村雅一氏である。今夏、米国CDC(疾病対策予防センター)から表彰されるとのこと、大変喜ばしい。

### ● 1970年代初頭：世界に理解されなかった日本の特殊性

1971年ころ、ジュネーブに十数カ国が集まり、脳卒中の診断基準を検討した。各国が種々の症例を呈示し合い、それぞれ全症例の診断を行い、照合した。各国の診断が一致しているか判断するために、私たちは同一症例を何回か繰り返し呈示したりもした。いわば診断の標準化で、そこで初めて日本の脳卒中の診断基準が欧米諸国と変わらないことが明らかになり、これによって、日本人に脳卒中の多いことが世界的に認められたのである。

それまでは、心筋梗塞を脳卒中と取り違えていないかと疑われたり、日本国内でさえ、ある研究者が県庁所在地は脳卒中死亡率が低く距離が離れるほど高くなるから、都会より農村に脳卒中が多いのは診断がいい加減だからだ、というような論文を発表したりしていた。つまり、世界的に標準化された診断基準がなかったため、とんでもない誤解をされていた。

私が国際的な脂質標準化プログラムに参加するよう助言を受けたのは、メリーランド大学医学部に留学中の富永祐民氏からだ。彼の指導教授はミネソタ大学のBlackburn教授(循環器疾患の疫学研究)と交流があり、彼はBlackburn教授からCDCが世界的に脂質の標準化を行うという情報を得た。当時、脂質値の高低を議論するといっても、測定施設によって差があった。自動分析装置などなかった時代であり、測定者どうしが互いに「相手の測定方法が悪い」と言い合っているような状態であった。脂質に関する日本人の特徴、

つまり日本人のコレステロール値は欧米人と比較して何度測定しても低いということ、世界に認めさせたかった。

それ以前にも、私たちはBlackburn教授と親交があったので、米国における心疾患に関する疫学調査がNIH(国立衛生研究所)を中心に組織されたLipid Research Clinics(LRC) Programの外部精度管理システムを利用して、脂質の標準化を実施していることは聞いていた。しかし、当初の脂質標準化プログラムは、LRC Programに参加する北米の12の疫学研究施設に限られていた。その後、標準化された疫学調査成績が発表されるにつれ、脂質測定値の標準化が世界的に注目されだし、国際的なプログラムへと発展した。

### ● 臨床家の標準化に対する認識が低い

私は、検査や診断にかかわる標準化の必要性について、本来なら理解すべき臨床家が十分に認識できていないことがあるという印象をもっている。循環器疫学の研究者として以前よりその必要性を説いてきたが、現在でもあまり変わっていない。最近も、知っていてしかるべき研究者から、「標準化とは何か」という問い合わせを受けたところだ。

国際的な標準化の例に、ミネソタコードによる心電図の判定がある。これは、百いくつに分類された心電図所見を数字の並びによって表現する、世界共通のコードである。当初、日本の研究者たちの関心は低く、WHO(世界保健機関)経由で大阪府立成人病センターに紹介されてきたので、私が日本で初めて採用した。現在は、心電図の機械にコード分類のソフトが組み込まれていることが多く、集団検診などのスクリーニングで大量のデータを処理するのに有用である。

脂質の標準化を実施し始めた当初、周囲の理解が不十分であったので、スペース、機材、人員など、すべてにおいて問題が多かった。CDCが脂質の標準化を推進し、これを受けて合格していない論文は世界の一流誌には掲載されにくいという状況になってきたので、徐々にではあるが整備されている。理解も広まっているが、まだまだ不十分である。

大阪府立健康科学センターは、日本で唯一のCDCから認証を受けた脂質標準化検査室なので、認証依頼が集中してもよいように、体制を整えている。

## 4. 標準化と臨床研究

### ◆欧米の臨床研究では標準化の実施が一般的◆

CDC(疾病対策予防センター)の基準分析法で設定された正確度や血清の目標値は、基礎的な調査、疫学共同研究、長期臨床試験などの基準として欧米諸国に普及し、世界的には評価が定着した感がある。例を挙げると、20年以上も前にJAMAに発表された臨床試験MRFIT(Multiple Risk Factor Intervention Trial)の論文には、“In 1972 and 1973, awards from the NHLI(later the National Heart, Lung, and Blood Institute, or NHLBI) were made to 22 clinical centers, a coordinating center, a laboratory center, a laboratory standardization center, and two electrocardiograph centers.”と記載され、CDC-NHLBI Lipid Standardization Programによる標準化がなされたこ

とが明示されている。また1995年11月にThe New England Journal of Medicineに掲載された臨床試験WOSCOPS(West of Scotland Coronary Prevention Study)の論文には、Laboratory Analysesの記述に“The laboratory was certified through the Lipid Standardization Program of the Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta.”が含まれている。

欧米の著名な学術雑誌にこれまで発表された心血管疾患に関する臨床試験成績の約70%が、CDCの脂質標準化を受けているという。一方、わが国の学術研究のいくつかは、標準化の必要性と重要性に十分配慮しているとは言いがたい現状がある。中村氏は、臨床試験に投入された努力が無駄になると、危惧している。

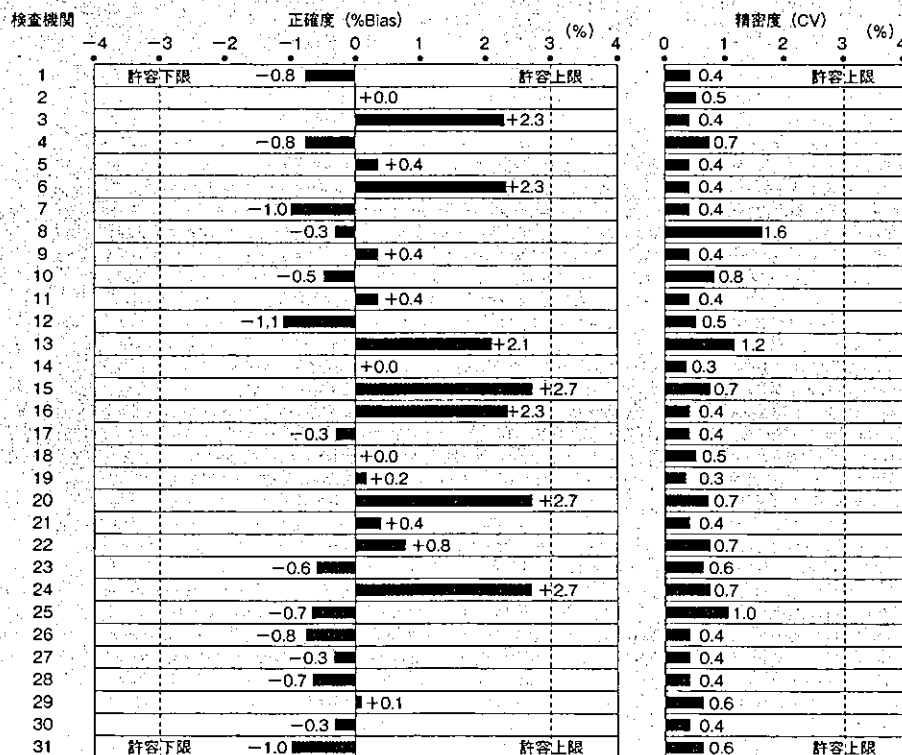


図5 1研究班における総コレステロール(Phase-1)の測定精度(中村雅一ほか: Pharma Medica 2003; 21(9): 29より引用)

◆CDCに参加臨床試験を報告◆

大阪府立健康科学センター脂質基準分析室が標準化の努力を行った臨床研究には、国立循環器病センターから委託された「9指-3循環器疾患に対する新しい危険因子及びその評価方法に関する研究」および「12公-1動脈硬化性疾患の動向、スクリーニング法及び危険因子との関連に関する研究」がある。ここでは、総コレステロール、HDLコレステロールの標準化と、疫学的に新しい検査手技の頸動脈超音波検査と、マルチプルリスクファクター症候群に関連してインスリン抵抗性に取り組んだ。特に頸動脈超音波検査については、「頸動脈エコーによる動脈硬化性病変のガイドライン(案)」という成果の一端を担えた。

CRMLNの参加施設でもある同脂質基準分析室には、CDCから毎年、参加している臨床研究の問い合わせがある。例えば、現在進行中のPhase IIIの臨床研究「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬HMG-CoA還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究(J-STARS)」は、臨床試験名とともに主任研究者の名前が、CDCに登録されているという。

図5と図6は、大阪府立健康科学センター脂質基準分析室のデータから、ある研究班における総コレステロール

(Phase-1)とHDLコレステロール(Phase-2)の測定精度を、検査機関別に正確度と精密度に分けて示したものである。図5の総コレステロールでは、この研究班に登録されている44施設の検査機関中31施設(70.5%)が標準化状況にあることが示されている。測定精度を構成する正確度を基準分析法の目標値に対する% Biasで、また精密度を変動係数(CV)で表した場合、この研究班における総コレステロールの平均% Biasは+0.34%(n=31)、平均CVは0.57%(n=31)であり、参加施設全体での正確度の最大値と最小値の幅は3.9%であった。一方、HDLコレステロール(図6)では、登録された44施設中29施設(65.9%)が標準化を達成し、その測定精度は平均% Biasが+0.14%(n=29)、平均CVは1.14%(n=29)であった。また、全参加施設における正確度の最大値と最小値の幅は7.6%であった。

以上のように、測定値の正確度も精密度もともに判定基準を満たしているので、この研究班の測定精度は十分であり、国際的な互換性があると判断された。これが、国際標準化の一例であり、その成果である。論文執筆時にその事実を記載すれば、欧米諸国の研究者にも共通の理解が得られるであろう。

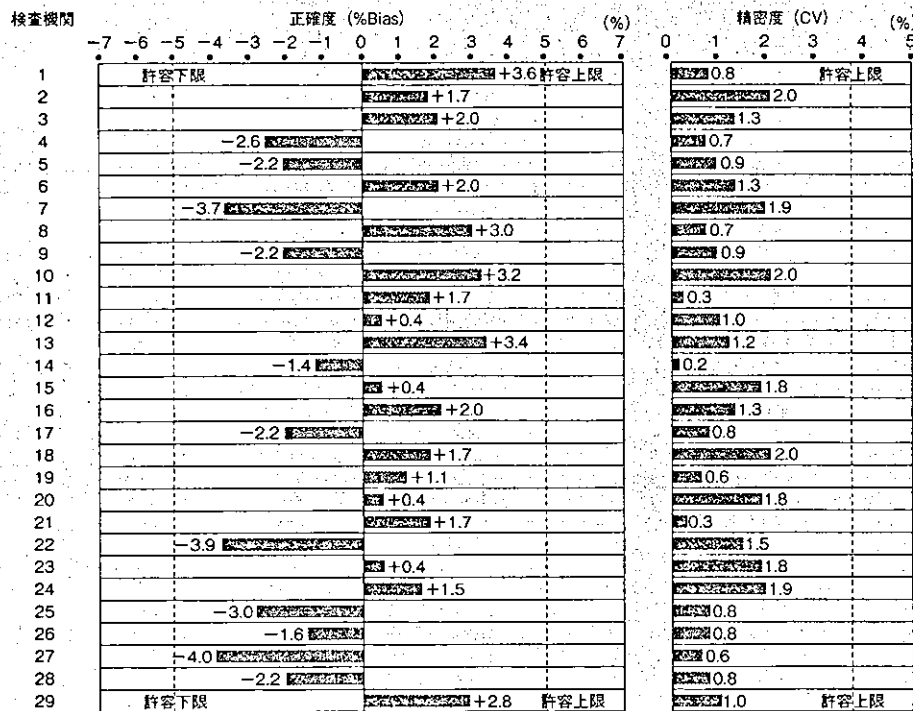


図6 1研究班におけるHDLコレステロール(Phase-2)の測定精度(中村雅一ほか:Pharma Medica 2003;21(9):29より引用)

## 臨床研究や臨床上の議論に必須となる脂質の標準化

松本昌泰

Matsumoto Masayasu

広島大学大学院医歯薬学総合研究科創生医学専攻  
病態探究医学講座脳神経内科学教授

私は現在、「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究 (J-STARS)」の主任研究者として、臨床試験を進行している。そのため、脂質測定値の標準化を、大阪府立健康科学センター脂質基準分析室に依頼した。参加施設すべてに脂質の標準化を行うにあたり、かなりの予算を割いた。脂質の標準化に関する理解が広まっているとはいえ、現状で、その予算配分にはかなりの困難を要した。

## ●研修医時代に知った施設間の格差

大阪大学医学部附属病院に勤務していたころ、国立循環器病センターが中心となって行った「動脈硬化性疾患の動向、スクリーニング法及び危険因子との関連に関する研究」に参加した。そのとき、大阪府立健康科学センター脂質基準分析室の中村雅一氏から、脂質測定値の標準化について伺った。特に米国 CDC (疾病対策予防センター) が予算を出して国際的なネットワークである CRMLN (Cholesterol Reference Method Laboratory Network) を組織していること、脂質の標準化を行っていない臨床試験結果は海外の一流誌に掲載を許可されないことを聞き、多少の驚きとともに大いに得心した。

というのは、私は研修医時代にある先生から、「阪大病院の感覚でワーファリンを処方すると、他のいくつかの病院では、出血が多いような印象がある」と、臨床検査値における施設間の格差についても聞いていたからである。

●ワーファリンのモニタリングで知った  
国際的な標準化

同様に国際的な標準化に関し、私の専門領域で身近なものに WHO (国際保健機関) による PT (プロトロンビン時間)-INR (International Normalized Ratio) の採用があった。現在、ワーファリンによるコントロールの指標として、TT (トロンボテスト)、PT (Racio)、PT-INR が用いられている。わ

が国では、ワーファリンのモニタリングのために開発され、取り扱いが簡便な TT が普及しているが、臨床試験などでは施設間で格差が存在することが問題となっている。

一方 PT-INR は、それまでの PT (Racio) のもつ問題点や施設間や試薬間の格差を是正するために考案されたものである。PT-INR は 1982 年に WHO に採用され、1984 年には国際血液学会標準化委員会、国際血栓止血学会標準化委員会によって「経口抗凝固療法ガイドライン」が作成されるまでに至った。日本には 1985 年に紹介されたが、TT が普及していたこと、多国間移動の多い EU などと異なり施設間の格差による混乱が生じていなかったため、それほど関心も高まらず広まりもしなかった。最近になってようやく、学会発表や論文投稿に PT-INR 結果の記載が一般的になってきた。

同一施設内における日常診療ではあまり問題にはならないが、臨床試験や臨床研究を実施するうえでは、施設間や試薬・測定機器間の格差の是正は大きな課題である。

●国際拠点としての米国 CDC  
(疾病対策予防センター)

標準化の重要性とともに私が強調したいのは、標準化の国際的な拠点として機能する米国 CDC である。CDC といえば、まず感染症対策が想起されるが、国際的なネットワークの参加施設となった大阪府立健康科学センター脂質基準分析室に対して、年 6 回の検体の送付をはじめ、少なからぬ資金を投入している。これは、WHO の協力機関に指定されているからともいえるが、久山町研究に多大な援助を行った NIH (国立衛生研究所) と同様、米国の疫学研究に対する関心の高さがうかがえる。

近年、新薬の認可、薬物投与量の設定などにおいて、人種差が問題にされ、欧米のデータがわが国にそのまま流用できるかどうか議論されている。その議論のためにも、脂質値をはじめ、臨床検査値の標準化は重要であろう。