

特論 血清脂質測定 の標準化プログラム

1. CDCの基準分析法

米国のCDC (Centers for Disease Control and Prevention) は、WHOの協力センター (WHO Collaborating Center for Reference and Research in Blood Lipids) であり、脂質測定値の国際標準化、すなわち、精度保証の拠点である。CDCの基準分析法 (表2・54) で確立された目標値は、国の基礎的な調査、疫学共同研究、長期臨床試験等の基準として、欧米諸国で広く受け入れられ、世界的にも評価が定着しつつある¹⁻³⁾。わが国には脂質の基準分析法も、測定値の評価基準も、公式に確立されたものはない。CDCの基準分析法は20年以上の鍊

磨と批判に耐え、脂質標準化プログラムは優れて実践応用的である⁴⁻⁶⁾。現在、① CDC-NHLBI Lipid Standardization Program (LSP)、② Cholesterol Reference Method Laboratory Network (ネットワーク、あるいは、CRMLN) Programs、③ IUIS-NHLBI-CDC Apolipoprotein Standardization Program、の3種類が存在する。CRMLNのプログラムは、CDCを中心として、世界7カ国、12の基準分析室 (表2・55) で構成されるネットワークが、LSPの対象外とされる試薬メーカーと臨床検査室の標準化を目指す⁷⁾。ネットワークでは、毎月、総コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリド、LDL-コレステロールの標準化を実施して、測定精度の維持・向上を図るとともに、標準化された基準分析法 (表2・56) を使って基礎的・先駆的な国際共同実験成績を積み重ねている。標準化の国際的な拡大を目指す所期の目標は着実に達成されつつある。現在、もっとも活動的なネットワークの標準化とその応用例について述べる⁸⁻¹⁰⁾。

2. 大阪府立成人病センターにおける標準化

大阪府立成人病センターは、1992年7月に総コレステロールの基準分析法であるAbell-Kendall法 (AK法) の標準化を完結して、米国以外ではオランダについて2番目にネットワークに加入した。CDCのAK法を標準装備することが、ネットワークの義務である。その評価基準を表2・57に示した。総コレステロールの場合、最近4年5ヵ月間の大阪に対する評価成績は、精密度が変動係数 (平均値±標準偏差 (例数)、以下同じ) で0.30±0.20% (n=136)、正確度がCDCの目標値に対する相対%

表2・54 米国の脂質標準化システムにおけるCDCの基準分析法

| 対象項目 | 第1基準分析法 | 第1次標準物質 | 第2基準分析法 | 第2次標準物質 |
|-------------|-----------------------------|----------------------------------|---|---------------------------------|
| 総コレステロール | ID-MS (NIST) | NIST SRM911b Pure Cholesterol | Abell-Kendall (CDC) | CDC Frozen Pools NIST SRM909 |
| HDL-コレステロール | Not Available | Not Available | UC/Heparin-Mn ²⁺ + Abell-Kendall (CDC) recommended by NCEP | CDC Frozen Pools |
| トリグリセリド | ID-MS (NIST) (candidate) | NIST SRM1595 Tripalmitin | Methylene chloride-Silicic acid-Chromotropic acid (CDC) recommended by NCEP | CDC Frozen Pools |
| LDL-コレステロール | Not Available | Not Available | Beta-quantification (CDC) recommended by NCEP | CDC Frozen Pools |

NCEP: National Cholesterol Education Program (米国コレステロール啓発プログラム)。

NIST: National Institute of Standards and Technology.

SRM: Standard Reference Material.

表2・55 ネットワーク参加基準分析室一覧 (1997年1月現在)

| | |
|---|--|
| 米国グループ | |
| (1) State Laboratory of Hygiene, University of Wisconsin (Madison, WI) | |
| (2) Northwest Lipid Research Laboratories, University of Washington (Seattle, WA) | |
| (3) Wadsworth Center for Laboratories and Research (Albany, NY) | |
| (4) Washington University School of Medicine (St. Louis, MO) | |
| (5) Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University (Boston, MA) | |
| (6) Pacific Biometrics Research Foundation (Seattle, WA) | |
| 国際グループ | |
| (7) Rotterdam University Hospital (Rotterdam, The Netherlands) | |
| (8) Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases (Osaka, Japan) 大阪府立成人病センター | |
| (9) Institute of Biochemistry, Glasgow Royal Infirmary (Glasgow, Scotland) | |
| (10) Canadian Reference Laboratory (1996) Ltd. (Vancouver, Canada) | |
| (11) H. S. Raffaele (Milano, Italy) | |
| (12) Instituto Nacional de Saude Dr. Ricardo Jorge (Lisboa, Portugal) | |

表2・56 ネットワークで運用されている脂質標準化プロトコール

| 対象施設 | 標準化項目 | 基準分析法 | 運用中の標準化プロトコール |
|--------|-------------|---------------|---|
| 臨床検査室 | 総コレステロール | Abell-Kendall | ① Total Cholesterol Certification Protocol for Clinical Laboratories (June, 1994) |
| | HDL-コレステロール | DCM | ② HDL Cholesterol Method Evaluation Protocol for Clinical Laboratories (March, 1995) <in draft> |
| 試薬メーカー | 総コレステロール | Abell-Kendall | ③ Total Cholesterol Certification Protocol for Manufacturers (July, 1995) |
| | HDL-コレステロール | DCM | ④ HDL Cholesterol Method Evaluation Protocol for Manufacturers (May, 1995) |

DCM: Designated Comparison Method (ネットワーク指定比較対照法)。

表2・57 ネットワーク内の脂質評価基準

| 標準化項目 指標 | 正確度 相対%バイアス | 精密度 変動係数 |
|-------------|---|---------------------------------|
| 総コレステロール | ±1.0%以内 | 2.0%以下 |
| HDL-コレステロール | $\begin{cases} \geq 42 \text{ mg/dl} \text{ で} \\ \pm 5.0\% \text{ 以内} \\ < 42 \text{ mg/dl} \text{ で} \\ \pm 2 \text{ mg/dl} \text{ 以下} \end{cases}$ | 3.0%以下 標準偏差で 1.7 mg/dl 以下 |

バイアスで $+0.09 \pm 0.25\%$ ($n=136$) である。CDCのHDL-コレステロールの基準分析法は超遠心法(超遠心法+ヘパリン Mn^{2+} 分離法+AK法)であるが、ネットワークの実用基準分析法は、超遠心法を省略したデキストラン硫酸(Mg^{2+})分離法とAK法を組み合わせた測定法が考案されており、これを比較対照法(designated comparison method, DCM)と称する。最近2年8ヵ月間の評価成績は、変動係数で $1.01 \pm 0.55\%$ ($n=109$)、相対%バイアスで $-0.16 \pm 1.41\%$ ($n=109$)を示した。両項目ともに、これまで1度も評価基準を外れることは

なかった。この測定精度を背景として、わが国の試薬メーカーや臨床検査室の標準化を実施し、疫学調査・研究(循環器疾患基礎調査、国民栄養調査、国委託の疫学共同研究)、長期臨床試験、臨床検査値の実態調査等に、その成果を還元した。分析室が目標とされる判定基準に適合した場合、ネットワークから認証書が発行される。以下に、試薬メーカーと臨床検査室の標準化成績をまとめた。

a. 総コレステロールの標準化

試薬メーカーを対象とした総コレステロールの標準化プロトコールは表2・56の③である。認証に必要なサンプルは少なくとも40検体以上の新鮮ヒト血清と内部精度管理血清である¹¹⁾。新鮮血清の最低測定日数は5日間であり、それから正確度が計算される。内部精度管理血清の測定日数は20日間で、これから精密度が求められる。認証基準は米国のコレステロール啓発プログラム(US National Cholesterol Education Program, NCEP)に由来する。その目標は、精密度が変動係数で3.0%以下、

正確度が相対%バイアスで $\pm 3.0\%$ 以内、総合誤差が 8.9% 以下とされる。1996年1月、約70%の市場占有率をもつ国産5社の試薬メーカーが、計18台の自動分析装置を対象として認証試験に参加した。16台の分析装置が認証に成功し、達成率は 88.9% であった。平均測定精度は、変動係数が $0.93 \pm 0.53\%$ ($n=16$)、相対%バイアスが $+0.53 \pm 1.07\%$ ($n=16$)、総合誤差は $2.73 \pm 1.28\%$ ($n=16$)であった。この成績は、欧米水準なみである。試薬メーカーに対する認証の事実、インターネットを通じて米国臨床化学学会(AACC)のホームページ(<http://www.aacc.org>)で世界に公表されている。

臨床検査室を対象とした総コレステロールの標準化プロトコルは表2・56の①である。認証に必要なサンプルは、6濃度の新鮮ヒト血清を3日間で測定し、その成績から精密度と正確度が計算される。ネットワークで確立された認証基準の目標は、変動係数で 3.0% 以下、相対%バイアスで $\pm 3.0\%$ 以内で、かつ、絶対%バイアスが 3% 以下、相関係数が 0.975 以上で、外れ値が認められないこととされる。最近2年1ヵ月間に計214の臨床検査室が認証試験に参加した。その結果、187の分析室が認証に成功した。認証達成率は 87.4% である。平均測定精度は、変動係数が $0.74 \pm 0.53\%$ ($n=187$)、相対%バイアスが $-0.51 \pm 1.30\%$ ($n=187$)、絶対%バイアスは $1.27 \pm 0.70\%$ ($n=187$)であった。欧米の認証達成率と比較すると、わが国は約 14% 高い。試薬メーカーと臨床検査室の正確度を相対%バイアスで比較した場合、 1.04% の差が認められる。試薬メーカーはAK法の目標値よりも高めに測定しているのに対して、臨床検査室は逆に低めに測定するという傾向がある。

b. HDL-コレステロールの標準化

ここ1、2年の間に、遠心分離操作を省略したHDL-コレステロール直接法が開発され、これまでの沈殿分離法にかわって、その主役を演ずるようになってきた。そこで、ネットワークの評価プロトコルを通じて、国産3社の試薬メーカーと全国48施設の臨床検査室の標準化を実施した。

試薬メーカーを対象としたHDL-コレステロールの標準化プロトコルは表2・56の④である。認証に必要なサンプルの条件と判定基準は、総コレステロールに準ずる。1998年までの達成を目指した

目標は、変動係数で 4.0% 以下、比較対照法(DCM)に対する相対%バイアスで $\pm 5.0\%$ 以内、総合誤差で 13.0% 以下とされる。1996年5月に2社(A社、B社)、続いて、11月に別の1社(C社)が評価試験に参加した。分析装置は、A社が8台、B社が5台、C社が6台であった。総合誤差でみる限り、3社ともに全ての分析装置が認証に成功した。しかしながら、直接法は最近開発されたばかりであり、今後、キャリブレーターや試薬の組成・濃度の内容に変更がありうる。このことはHDL-コレステロール値が変動する可能性を示唆するので、各社別に平均測定精度を示す。A社では、8台の分析装置の変動係数と総合誤差はいずれも目標を満たし、それぞれ、 $1.29 \pm 0.43\%$ ($n=8$)、 $5.86 \pm 2.48\%$ ($n=8$)であった。しかし、正確度では、8台の分析装置の中、1台はその目標を達成できず、相対%バイアスは、 $+2.67 \pm 0.46\%$ ($n=7$)を示した。B社でも、5台の分析装置の変動係数と総合誤差はいずれも目標を満たし、それぞれ、 $1.19 \pm 0.32\%$ ($n=5$)、 $5.15 \pm 3.03\%$ ($n=5$)であった。しかし、正確度では、5台の分析装置の中、2台が目標を満たせず、その相対%バイアスは $-0.84 \pm 0.37\%$ ($n=3$)であった。目標達成の正確度で比較すると、両社間には 3.51% の差が認められる。両社の精密度は良好であるが、正確度には一層の改良が求められた。C社では、いずれの測定精度でもその目標を満たし、変動係数は $1.21 \pm 0.48\%$ ($n=6$)、相対%バイアスは $-1.02 \pm 2.90\%$ ($n=6$)、総合誤差は $4.78 \pm 1.46\%$ ($n=6$)を示した。C社においても、正確度は低濃度域で目標値よりも高く、高濃度域では逆に低く測定されるという特異的な傾きが認められ、A、B両社同様に、今後の改良が望まれる。

臨床検査室を対象としたHDL-コレステロールの標準化プロトコルは表2・56の②であるが、まだドラフト中で運用段階にはない。直接法は、その利便性と易自動化のゆえに、既に 80% を超える臨床検査室で日常検査として使用されている。標準化の証明のない沈殿分離法との単純相関成績は多い。しかし、標準化された基準分析法による正確度の的を絞った評価成績は皆無である。そこで、CDCの了解の基に、1996年11月、臨時にメーカー向けのプロトコルを臨床検査室に適用した。ただし、C社の試薬は発売許可が下りていなかったため、A社の試薬を使用する23施設とB社の25施設が評価試

験に参加した。

その結果、A社の23施設の変動係数と総合誤差はいずれも目標を満たし、その平均測定精度は、それぞれ、 $1.64 \pm 0.83\%$ ($n=23$)、 $5.01 \pm 2.16\%$ ($n=23$)を示した。しかし、正確度では1施設が目標を満たせなかったため、相対%バイアスは、 $-1.14 \pm 1.77\%$ ($n=22$)で、達成率は95.6%であった。B社の25施設でみると、精密度では全施設が目標を満たし、その変動係数は $1.47 \pm 0.70\%$ ($n=25$)であった。しかし、正確度では25施設中、7施設が目標を達成できず、相対%バイアスは $-1.78 \pm 2.69\%$ ($n=18$)で、達成率は72.0%にとどまった。総合誤差でも25施設中、1施設が目標を逸脱して、その測定精度は $6.39 \pm 2.54\%$ ($n=24$)で、達成率は96.0%であった。直接法の試薬に対する評価を、試薬メーカーと臨床検査室の両者に適用したのは、この成績が世界で初めての結果である。この実証試験からみても、とくに正確度に関する一層の改善が望まれる。

3. おわりに

大阪府立成人病センターでは、わが国における試薬メーカーと臨床検査室を対象として、総コレステロールとHDL-コレステロールに関する評価を、CDCのCholesterol Reference Method Laboratory Networkによる標準化プロトコールを通じて実施した。その結果、総コレステロールについては、試薬メーカーと臨床検査室の正確度に約1%の差が認められる点を指摘し、HDL-コレステロールでは、直接法の試薬を開発した直後の状況を反映すると見られる成績が得られ、とくに正確度の改善に期待したい点を指摘した。

文 献

- 1) The Centers for Disease Control-National Heart, Lung and Blood Institute Lipid Standardization Program (Myers GL, Cooper GR, et al): An approach to accurate and precise lipid measurements. *Clin Lab Med* **9**: 105-135, 1989.
- 2) Cooper GR, Myers GL, et al: Establishment of reference methods for lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* **29**: 269-275, 1991.
- 3) Cooper GR, Myers GL: Reference system for cholesterol measurements. *Scan J Clin Lab Invest* **50**(Suppl 198): 27-31, 1990.
- 4) Cooper GR, Myers GL, et al: Standardization of lipid, lipoprotein, and apolipoprotein measurements. *Clin Chem* **34**: B95-B105, 1988.
- 5) Current status of blood cholesterol measurement in clinical laboratories in the United States: A report from the laboratory standardization panel of the National Cholesterol Education Program. *Clin Chem* **34**: 193-201, 1988.
- 6) Myers GL, Cooper GR, et al: Traditional lipoprotein profile—clinical utility, performance requirements, and standadization—. *Atherosclerosis* **108** (Suppl): S157-S169, 1994.
- 7) Kimberly MM, Myers GL, et al: Performance of laboratories participating in the Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CRMLN), (abstract). *Clin Chem* **38**: 1061, 1992.
- 8) Nakamura M, et al: Lipids evaluation of 101 Japanese clinical laboratories by total cholesterol certification protocol of Cholesterol Reference Method Laboratory Network by CDC. *Clin Chem* **42**: S286, 1996.
- 9) Nakamura M, et al: Evaluation of homogeneous HDL-cholesterol assays by two Japanese manufacturers using the CDC designated comparison method. *Frontiers in Lipid and Lipoprotein Research—basic science, analytical, clinical, and public health applications—*. (abstract): 11, 1996.
- 10) McNamara JR, Leary ET, et al: Status of lipid and lipoprotein standerdization. *Clin Chem* **43**: 1306-1314, 1997
- 11) Ross JW, Myers GL, et al: Matrix effects and the accuracy of cholesterol analysis. *Arch Pathol Lab Med* **117**: 393-400, 1993.

CDCによる脂質測定の世界標準化

大阪府立健康科学センター脂質基準分析室
US National Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CRMLN) 中村雅一

米国のCDC (Centers for Disease Control and Prevention) は、循環器疾患の危険因子とされる脂質の標準化を実施する国際拠点であり、WHOの協力センター (WHO Collaborating Center for Reference and Research in Blood Lipids) でもある。CDCの基準分析法で確立された目標値は、国の基礎的な調査、疫学研究、臨床試験などで得られた測定値の信頼性を保証・比較するための基準として、40年前から欧米諸国で広く受け入れられ、今日では世界的に評価が定着している。CDCの脂質標準化プログラムは実践応用を旨とし、現在、3つの脂質標準化プログラムが運用されている。ここでは、国際標準化のNetworkのモデルともされるCholesterol Reference Method Laboratory Network (CRMLN; 1989年設立)^{1, 2)} について述べる。CDC/CRMLNの脂質標準化システムを表1に示した。

CRMLNによる標準化

CRMLNは、2001年9月現在、世界7カ国の計11の脂質基準分析室で構成される国際組織である。標準化は、検量用標準物質と試薬を組み合わせることで市販し、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とNetworkは考える。欧米における標準化の重心は、メーカーにある。表1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、トリグリセリドの4項目ともに、メーカーを対象とした標準化プロトコルは整備されているが、臨床検査室を対象としたシステムは総コレステロール1項目に限られている。現在、CRMLNによる標準化は世界的な規模で公正・公平に実施に移されており、判定基準を満たせば認証書が発行される。米国では、メーカーによる認証書の取得は米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) による製品販売認可要件の1つとされる。標準化の成果は、米国臨床化学会 (American Association for Clinical Chemistry; AACC) のホームページ (<http://www.aacc.org/>) に公表されている。

大阪府立健康科学センターによる、わが国の標準化

大阪府立健康科学センターは、CRMLNに1992年7月以来、正メンバーとして登録されている、わが国はもとより、アジアでも唯一の脂質基準分析室³⁾ であり、世界中の試薬メーカーや臨床検査室を対象とした脂質標準化の認証資格を有する。この認証資格は、2カ月に1回の割合でCRMLN内部において実施される厳正な評価基準に合格して初めて与えられるものである。国際標準化の成果は、わが国においては10年に1回の循環器疾患基礎調査、毎年の国民栄養調査、国委託の研究班、臨床試験⁴⁾、全国各地で実施される臨床検査のサーベイなどに還元されてきた。

班研究の一例として、「青・壮年者を対象とした生活習慣病予防のための長期介入研

究」班における総コレステロールの標準化成績を紹介する。介入研究班では、研究の開始と同時に検査施設に対し、脂質標準化に参加するように呼び掛けた。その結果、研究班の受託検査をする10施設全部が「CDC/CRMLNによる総コレステロールの国際標準化プロトコル (Phase-1)」に参加し、CDCから6カ月間有効の認証書を取得した。標準化は、その後も定期的に継続されている。総コレステロールの測定精度は、正確度が基準分析法に対する平均%Biasで $+0.49 \pm 0.94\%$ ($n=10$)、精密度が平均変動係数 (CV) で $0.48 \pm 0.19\%$ ($n=10$) を示し、国際的に容認される判定基準 (表1最下段右) を十分に満たす。総コレステロール以外にも、HDLコレステロールの標準化 (Phase-2) が進められている。CRMLNの脂質標準化は班研究の基礎を支える1つとなっている。



地域・職域で実施される健診は、循環器疾患予防の最前線に位置する。健診では多くの血液化学検査が実施されるが、なかでも脂質の標準化は今すぐにでも世界に通用する水準で実施できるシステムが国際的に整備され、広く利用が呼び掛けられている。このことから、わが国でも多くの検査施設がCDC/CRMLNの標準化プロトコルに参加し、世界に通用する標準化を通じて測定値の施設間共有化に努め、健診の質のさらなる向上に寄与されることを期待する。

文献

- 1) Kimberly MM, Leary ET, Cole TG, et al : Selection, validation, standardization, and performance of a designated comparison method for HDL-cholesterol for use in the Cholesterol Reference Method Laboratory Network. Clin Chem 45 : 1803-1812, 1999.
- 2) Myers GL, Kimberly MM, Waymack PP, et al : A reference method laboratory network for cholesterol : A model for standardization and improvement of clinical laboratory measurements. Clin Chem 46 : 1762-1772, 2000.
- 3) Nakamura M, Kimberly MM, Smith SJ : Improvement in clinical laboratory measurements of total cholesterol and HDL-cholesterol in Japan by the Cholesterol Reference Method Laboratory Network, 投稿中.
- 4) 中村雅一, 飯田 稔, 折茂 肇, ほか : CDC/CRMLNによる血清総コレステロールの標準化. 動脈硬化 27 (1・2) : 7-15, 1999.

表1 CDC/CRMLNの脂質標準化システム

| 対象施設 | 標準化項目 | 実用基準法 | 第二次標準物質 | 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 | 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 (April 1999) | $\pm 3\%RV$ | $CV \leq 3\%$ | $\leq 8.9\%$ |
| メーカー | HDL | DCM | CDC Frozen Pools | HDLコレステロール用標準化プロトコル (June 1999) | $\pm 5\%RV$ | $CV \leq 4\%$ | $\leq 13\%$ |
| メーカー | LDL | BQ法 | CDC Frozen Pools | LDLコレステロール用標準化プロトコル (April 1999) | $\pm 4\%RV$ | $CV \leq 4\%$ | $\leq 12\%$ |
| メーカー | TG | DCM | CDC Frozen Pools | トリグリセリド用標準化プロトコル (April 1999, in draft) | $\pm 5\%RV$ | $CV \leq 5\%$ | $\leq 15\%$ |
| 臨床検査室 | 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) | $\pm 3\%RV$ | $CV \leq 3\%$ | $\leq 8.9\%$ |

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)

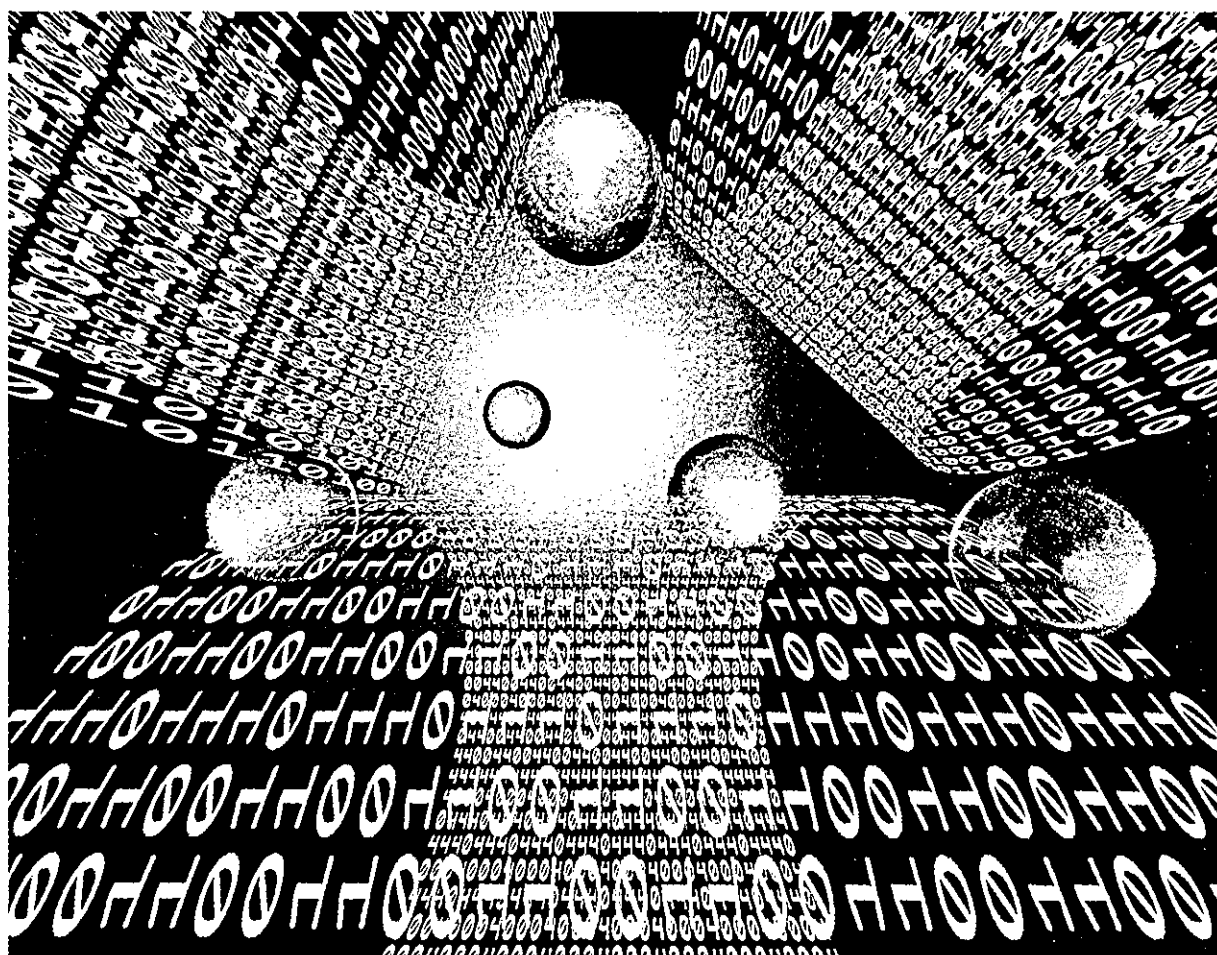
BQ : Beta-Quantification

NIST : National Institute of Standards and Technology
SRM : Standard Reference Material (標準物質)

M. J. Campbell : STATISTICS AT SQUARE TWO

一步進んだ 医療統計学

監訳：折笠 秀樹 富山医科薬科大学医学部 臨床統計学教授



総合医学社

Authorized translation of the original English edition,
STATISTICS AT SQUARE TWO

by M. J. Campbell

Copyright © 2001 by BMJ Books.

All rights reserved.

© First Japanese edition 2002 by SOGO IGAKU SHA, Co., Ltd., Tokyo,

Japanese translation rights arranged with British Medical Association in London,
through The Asano Agency, Inc. in Tokyo.

一歩進んだ医療統計学

定価 (本体 3,500 円 + 税)

2002 年 (平成 14 年) 11 月 30 日 発行

第 1 版第 1 刷©

監訳者 ORIGASA Hideki
折笠 秀樹

発行者 渡辺 嘉之

発行所 株式会社 総合医学社

〒101-0061 東京都千代田区三崎町 1-1-4

電話 03-3219-2920 FAX 03-3219-0410 URL <http://www.sogo-igaku.co.jp>

Printed in Japan

新日本印刷

ISBN 4-88378-143-7 C 3047 ¥3500E

- ・本書に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む) は株式会社総合医学社が保有します。
- ・**JCLS** (株)日本著作出版権管理システム委託出版物)
本書の無断複写は著作権上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、その都度事前に(株)日本著作出版権管理システム (電話 03-3817-5670, FAX03-3815-8199) の許諾を得てください。

訳者一覧

●監訳者

折笠 秀樹 富山医科薬科大学医学部 教授

●訳者

折笠 秀樹 富山医科薬科大学医学部 教授 (第1, 3章, 付録)

松倉 知晴 金沢大学医学部附属病院 助手 (第2章)

森岡斗志尚 富山医科薬科大学医学部 技術補佐員 (第2章)

手良向 聡 京都大学医学部 助手 (第4章)

酒井 弘憲 三菱ウェルファーマ(株)開発推進部 課長 (第5章)

松岡 浄 クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン(株)
バイオスタティスティックス 部長 (第6章)

監訳者序

私の周りには、医療統計学をもっと勉強したいという方がたくさんいる。その人たちには製薬企業の臨床統計担当者、医学部に属していてEBMに関心のある教官などが含まれている。その言はどんなものかという、初歩の統計学は修得したつもりだが (Blant の “An Introduction to Medical Statistics” など)、次に読むべき中級の医療統計学の本を紹介してくれというものである。確かに、私の書棚を眺めると初級の医療統計学の本はたくさんある。また、専門家向けである上級の (数式で覆い尽くされている) 本もたくさんある。しかし、その中間の本は見当たらない。このとき本書が目に入り、絶好の本だと思い日本語訳をすることにした。

原著者の Campbell 氏はイギリスの統計学者である。大学病院に勤務していることもあり、本書は医療に関する話題で尽くされている。彼は臨床統計学の主要雑誌である “Statistics in Medicine” の Editor も務めているが、最も有名なのは症例数設定のバイブル (“Sample Size Tables for Clinical Studies, 2nd edition”) の著者だということであろう。

本書を読んでもらいたい対象としては、製薬企業の統計担当者、医療系大学院で統計学を学ぶ学生や若手研究者などである。初級の統計学を修得していることが、その必要条件であると思う。

本書の内容を少し説明しておこう。本書は医療に関する例題で占められている。数式はモデルを示すとき以外には出てこない。検定方式の基本であるワルト、スコア、尤度比検定について述べられている。そして、モデル解析 (多変量解析) が主に書かれている。重回帰分析、ロジスティック回帰、Cox 回帰、変量効果モデル、ポアソン回帰まで扱っている。

従属変数としては、ほぼすべての型を扱っていると言える。

統計ソフトとしては、欧米の医療統計学大学院でよく使われる STATA を用いている。出力結果しか出ていないので困るという方がいるかもしれない。しかし、本書はソフトマニュアルでもクックブックでもない。その背景となる考え方や使用上の注意をよく知っておくことが、統計家として大切なことである。汎用的に使われている SAS コーディングを付けることも考えたが、全部は完成していない。我こそはと思う方がいらっしゃれば、折笠 (horigasa@ms.toyama-mpu.ac.jp) まで連絡してもらいたい。完成済みのプログラムを交換して、次の改訂版で反映させたいと思っている。

2002 年 10 月

山に富む富山にて

折笠 秀樹

序 文

「はじめて学ぶ医療統計学」(Statistics at Square One)が1976年に出版された頃は、医学文献でみられる統計の種類はそれほど多くはなかった。例を挙げれば、平均や中央値、 t 検定や χ^2 (カイ二乗)検定程度であった。その当時複雑な解析を行うためには、難解な計算技術またはコンピュータが必要であった。そのためデータ解析については、かなり訓練を受けた少数の者しか実施できなかった。そのとき以来、統計学の方法論は著しく進歩した。さらに最近では、統計ソフトを研究者が利用できるようになり、難しい解析でも容易にできるようになってきた。今では医学研究といえども、高度な統計手法を見かけるようになってきた。しかし、実施されている研修とはソフトウェア・マニュアルをざっと読む程度であった。研究者がコンピュータパッケージのマニュアルを読みながら、統計学を学んでいるという忌々しき姿が目につく。つまり、多くの統計手法がほとんど吟味されずに使われていることになる。研究者が結果を書き上げる時、方法が正しかったかどうかをチェックするための情報はほとんど示していない。

この本はいわば、「はじめて学ぶ医療統計学」の続編である。基礎統計学コースを終えた研究者にとって本書は「便覧」(vade mecum)となり、あるときは統計ソフト・マニュアル中の事項をくわしく説明してくれる。また、本書は文献を読んだり発表したりするときの助けとなり、医学文献を読む人や利用する人にも役立つ。ただし、単なる「クックブック」(bluffer's guide)以上のものを目指している。必要に応じて、利用者は専門家の助けを求めるようになれば幸いである。各章には大切な部分を含んでいる。それは、特定の手法をどのように報告すべきかのコツ

についてである。さらに、文献の結果を正しく解釈できるようになることを本書は強調している。

多くの研究者は統計学者になりたいわけではないので、方法論のくわしい説明は避けることにする。また、大学院の学生にとって役に立つようにと、演習問題を多く与えておいた。

トピックスの選択は私の主観に依っている。長年統計審査を行っていて、医学文献でよくみられたものを挙げている。本書を一貫しているテーマは回帰モデルである。すなわち重回帰、ロジスティック回帰、コックス回帰、順序回帰、ポアソン回帰を扱う。そして、支配している考え方は頻度論である。その理由は、文献でそうなっているし、ほとんどの統計ソフトでそれが使われているからである。しかし、ベイズ法の利用法に関するセクションもある。

統計学が医学研究へ与えた最も重要な貢献とは、おそらく研究デザインに関してであろう。ただここでは、デザインのことは触れていないことをお詫びする。なぜこうなったかという点、研究デザインについては研究者が専門家に直接相談すべきだと思うからである。しかも多くの専門書、たとえば Cox (1966), Altman (1991), Armitage and Berry (1995), Campbell and Machin (1999) もある。

統計推論に関する概念の多くは、「はじめて学ぶ医療統計学」で説明した。本書を分厚くしないために、基本概念についてはそちらを引用する。なお、ここで述べたすべての解析は STATA 6 (STATA Corp, 1999) で実行した。しかし、すべてではないが、ほとんどが汎用統計ソフトの SPSS, SAS, StatDirect, Splus などでも実行できる。最後に、さまざまな章についてコメントしてくれた、Stephen Walters と Mark Mullee に感謝する。また、原稿全体についてくわしくコメントしてくれた、David Machin と Ben Armstrong には、とくに感謝をしたい。さらに誤りがあるとすれば、それは私の責任である。

M. J. Campbell

Sheffield にて

Further reading

- Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*. Oxford: Blackwell Scientific publications, 1995.
- Altman DG. *Practical Statistics in Medical Research*. London: Chapman and Hall, 1991.
- Campbell MJ, Machin D. *Medical Statistics: a commonsense approach, 3rd edn*. Chichester: John Wiley, 1999.
- Cox DR. *Planning of Experiments*. New York: John Wiley, 1966.
- Swinscow TDV. *Statistics at Square One, 9th edn*. (revised by MJ Campbell). London: BMJ Books, 1996.
- STATA Corp. STATA Statistical Software Release 6.0. College Station, TX: STATA Corporation, 1999.

目 次

| | | |
|----------|------------------------|-----------|
| 1 | モデルと検定およびデータ | 1 |
| 1.1 | 基礎 | 1 |
| 1.2 | モデル | 2 |
| 1.3 | データの型 | 3 |
| 1.4 | 有意性検定 | 6 |
| 1.5 | 信頼区間 | 7 |
| 1.6 | モデルを使った統計検定 | 8 |
| 1.7 | モデルの適合度と解析：探索的解析と検証的解析 | 9 |
| 1.8 | コンピュータを駆使した方法 | 9 |
| 1.9 | ベイズ流の方法 | 10 |
| 1.10 | 文献上の統計結果を報告するには | 10 |
| 1.11 | 文献上の統計の読み方 | 12 |
| | 多肢選択問題 | 12 |
| | 演習問題の解答 | 13 |
| | | |
| 2 | 線形重回帰 | 15 |
| 2.1 | モデル | 15 |
| 2.2 | 重回帰の使い方 | 16 |
| 2.3 | 2つの独立変数 | 17 |
| 2.4 | コンピュータ出力の解釈 | 23 |
| 2.5 | 重回帰の実際 | 29 |
| 2.6 | モデルの基礎となる仮定 | 30 |
| 2.7 | モデルの感度 | 32 |
| 2.8 | ステップワイズ回帰 | 35 |
| 2.9 | 重回帰の結果を報告するには | 37 |
| 2.10 | 重回帰分析結果の読み方 | 38 |
| | よく質問されること (FAQ) | 38 |
| | 多肢選択問題 | 40 |
| | 演習問題の解答 | 41 |
| | | |
| 3 | ロジスティック回帰 | 43 |
| 3.1 | モデル | 43 |
| 3.2 | ロジスティック回帰の用途 | 46 |

| | | |
|------|-----------------------------------|----|
| 3.3 | コンピュータ出力を理解する：グループ化した解析の場合 | 47 |
| 3.4 | ロジスティック回帰の実際 | 51 |
| 3.5 | モデルの確認 | 52 |
| 3.6 | コンピュータ出力を理解する：グループ化していないデータ | 54 |
| 3.7 | ケースコントロール調査 | 57 |
| 3.8 | コンピュータ出力の解釈：マッチングを伴わないケースコントロール調査 | 58 |
| 3.9 | マッチングを伴うケースコントロール調査 | 59 |
| 3.10 | 出力の解釈：マッチングを伴うケースコントロール調査 | 61 |
| 3.11 | 条件付きロジスティック回帰の実際 | 63 |
| 3.12 | ロジスティック回帰の結果を報告するには | 63 |
| 3.13 | ロジスティック回帰の読み方 | 64 |
| | よく質問されること (FAQ) | 65 |
| | 多肢選択問題 | 65 |
| | 演習問題の解答 | 66 |

4 生存時間解析 69

| | | |
|------|-----------------|----|
| 4.1 | 緒言 | 69 |
| 4.2 | モデル | 70 |
| 4.3 | コックス回帰の利用 | 73 |
| 4.4 | コンピュータ出力の見方 | 73 |
| 4.5 | 生存時間解析の実例 | 76 |
| 4.6 | モデルの解釈 | 76 |
| 4.7 | モデルの一般化 | 77 |
| 4.8 | モデルのチェック | 78 |
| 4.9 | 生存時間解析結果を報告するには | 80 |
| 4.10 | 生存時間解析結果の読み方 | 81 |
| | よく質問されること (FAQ) | 81 |
| | 演習問題 | 81 |
| | 演習問題の解答 | 83 |

5 変量効果モデル 85

| | | |
|------|--------------------|----|
| 5.1 | はじめに | 85 |
| 5.2 | 変量効果に対するモデル | 86 |
| 5.3 | 変量効果と固定効果の違い | 88 |
| 5.4 | 変量効果モデルの利用 | 89 |
| 5.5 | 変量効果モデルの実施 | 91 |
| 5.6 | 群ごとに通常の最小2乗法を用いること | 92 |
| 5.7 | コンピュータ解析 | 93 |
| 5.8 | モデルの確認 | 97 |
| 5.9 | 変量効果モデル解析結果を報告するには | 98 |
| 5.10 | 変量効果モデル解析結果の読み方 | 98 |
| | よく質問されること (FAQ) | 99 |

6 その他のモデル 101

- 6.1 ポアソン回帰モデル 101
- 6.2 順序回帰 106
- 6.3 時系列回帰 111
- 6.4 ポアソン回帰, 順序回帰, 時系列回帰について, 文献での報告の仕方 115
- 6.5 ポアソン回帰, 順序回帰, 時系列回帰の結果について, 文献から読み取れること 115

付 録 119

- 1: 指数と対数 119
 - 対 数 119
- 2: 最尤法と有意性検定 122
 - 二項モデルと尤度 122
 - ポアソンモデル 125
 - 正規モデル 125
 - 仮説検定: 尤度比検定 127
 - ワルト検定 129
 - スコア検定 130
 - どの方法を選んだらよいか? 130
 - 信頼区間 131
- 3: ブートストラップ法 133
 - ブートストラップの実際 137
 - 文献中のブートストラップを報告するには 137
- 4: ベイズ流の方法 138
 - 文献にベイズ流の方法を報告するには 139

索 引 141

1

モデルと検定およびデータ

要 旨

この章では、統計モデル (statistical model) とそれに関連する統計的検定 (statistical tests) について説明する。統計モデルを使えば統計解析の幅が大きく広がる。さらに、医学研究でよく出てくるデータの種類について説明する。どのような研究からどのようなデータが出てくるかを知れば、統計モデルの選択に役立つ。

1.1 基 礎

多くの医学研究は、単純に言えば入力と出力との関係の研究といえる。入力である説明変数は、結果 (outcome) である効果 (effect) と関係があると考えられる。一つあるいは複数の入力変数が、効果と何かしらの因果関係があるかないかを調査したいとしよう。原因と効果その両方に関係があると思われる別の因子、つまり交絡因子 (confounding factors) があると、その関係は複雑なものになる。例として、ストレスと高血圧との関係について考えてみよう。ストレスは高血圧の原因だろうか。この例では、原因変数はストレスであり、これは数値で測定可能と考えられる。また、結果は血圧の測定値である。交絡因子としては性別があるかもしれない。男性はストレスを受けやすい傾向があるかもしれない。また、男性が高血圧になりやすい傾向もあるかもしれない。もし性別が交絡因子であれば、性別について考慮する必要がある。

データ解析を始める際に重要なことは、どの変数が入力変数で、その中で原因として検討したい変数はどれか、また出力変数と交絡変数がど

1. モデルと検定およびデータ

れかを決めることである。もちろん問題により変わってくるが、変数はどの要因にもなる可能性がある。例えば、慢性気管支炎への喫煙の影響を調べる研究では、喫煙は原因変数である。しかし、認知行動療法の喫煙習慣への効果を調べる臨床試験では、喫煙は結果因子である。先に述べたストレスと高血圧の研究では、喫煙は交絡因子かもしれない。

いずれにしても、解析をする前に、さらに好ましいのは研究計画書の段階で原因、結果、交絡変数を決めておくべきである。

1.2 モデル

入力と出力の関係は数学的なモデルによって表すことができる。つまり原因変数と交絡変数（通常「独立変数 (independent variables)」と呼び x と書く）と結果変数（通常「従属変数 (dependent variable)」と呼び y と書く）との関係で表される。先に挙げたストレスと高血圧との関係を例にとれば、血圧は y 、ストレスと性別は両方とも x で表す。性別には関係なく、ストレスが血圧のよい予測因子であるかどうかを知りたいとしよう。この場合、性別とストレスの両方ともが何らかの形で血圧に影響すると仮定しないとイケない。Swinscow の本¹の中で述べているように、母集団 (population) レベルのモデルを書くことができる。そして、母集団の値を推定するためにサンプルを集める。一般に母集団の値はギリシャ文字、推定値はローマ字で表す。

最もよく使用されるモデルは「線形モデル (linear models)」というものである。つまり、複数の x 変数を用いて線形関係で y を予測するものである。したがって、 x_1 、 x_2 と2つの独立変数がある場合、 $\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2$ という式が y の最良の予測式だと仮定する。ここでは、 β_0 、 β_1 、 β_2 は定数であり、モデルのパラメータ (parameters) と呼ぶ。パラメータを推定するためにしばしば用いるこの方法は、回帰 (regression) として知られており、したがって、これらは回帰パラメータ (re-

gression parameters) と呼ぶ。もちろん、 y 変数を完全に予測できるモデルはなく、モデルは誤差 (error) 項を含むことになる。結果変数が正規分布¹していれば、この線形モデルは適当なモデルになる。このモデルのすばらしい点は一般化が可能なことであり、例えば結果変数が正規分布していない場合や離散データの場合でも、このモデル化の手法を使うことができる。t 検定や χ^2 検定といった異なる統計手法を統一して扱える「一般化線形モデル (generalized linear models)」という方法を利用すればよい。

サンプル (データ) を取ってくれば、モデルのパラメータを推定することができ、そのデータの当てはめ式が得られる。データとモデルとの関係²を最も簡単に表すと、

$$\text{DATA} = \text{FIT} + \text{RESIDUAL}$$

になる。ここで、FIT はそのモデルから予測された値を示す。RESIDUAL は DATA と FIT との差である。なお線形モデルでは、残差 (residual) とは誤差項の推定値である。一般化線形モデルでは厳密には当てはまらないことだが、後で見るように残差を見れば、当てはまりの悪いモデルかどうかを診断するのに役立つ。

しかし、モデルは真実への近似にすぎないということを忘れてはならない。こういう格言がある。「すべてのモデルは誤りだ。でも有用なモデルもいくつかある (All models are wrong, but some are useful)」。

次章以降では従属変数がさまざまな型、具体的には連続変数、二値変数、生存時間、時間軸で相関のある変数の場合のモデルについて述べる。この章の残り部分では、「初めて学ぶ医療統計学 (Statistics at Square One)」で述べた基本を簡単に復習しておこう。

1.3 データの型

データは大まかに 2 種類に分けることができる。それは量的なもの