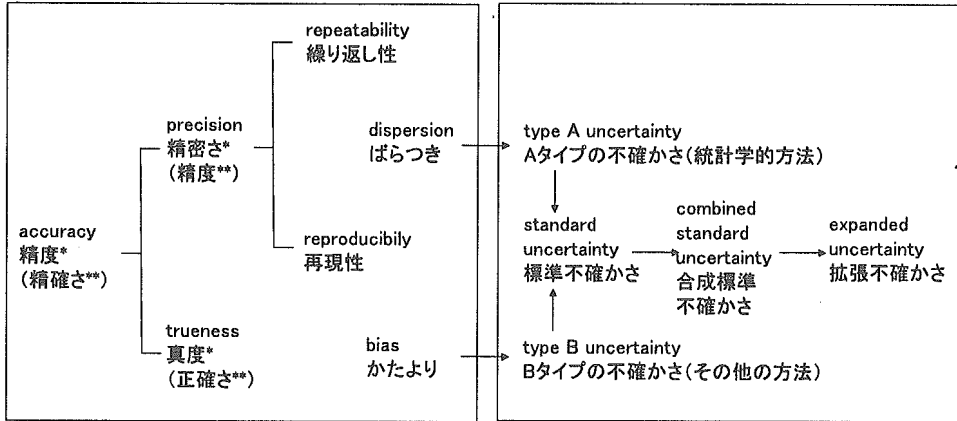


図1

不確かさ評価の概念

a 従来の精度評価の概念

b 新しい不確かさ評価の概念



*JIS Z 8103(計測用語)による

**JIS Z 8402(分析・試験の許容差通則)による

(今井秀孝:計測の信頼性評価. 日本規格協会, 1996)

図2 糖尿病スクリーニングの指標としてのヘモグロビンA1c(HbA1c)の妥当性の検討 - 舟形スタディからの検討 -

診断区分別のHbA1cのヒストグラム

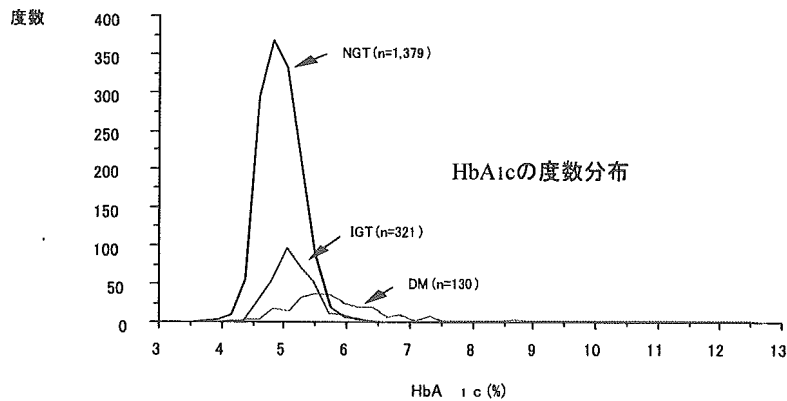


図3

DECODA Studyコホート HbA1c値の平均値

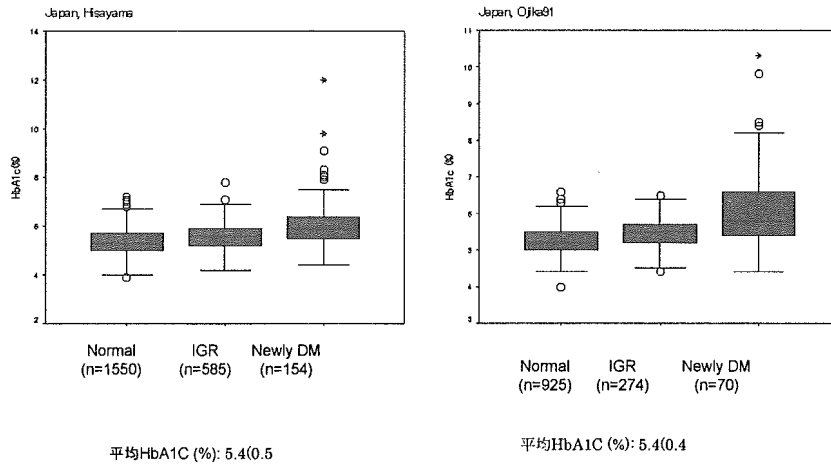
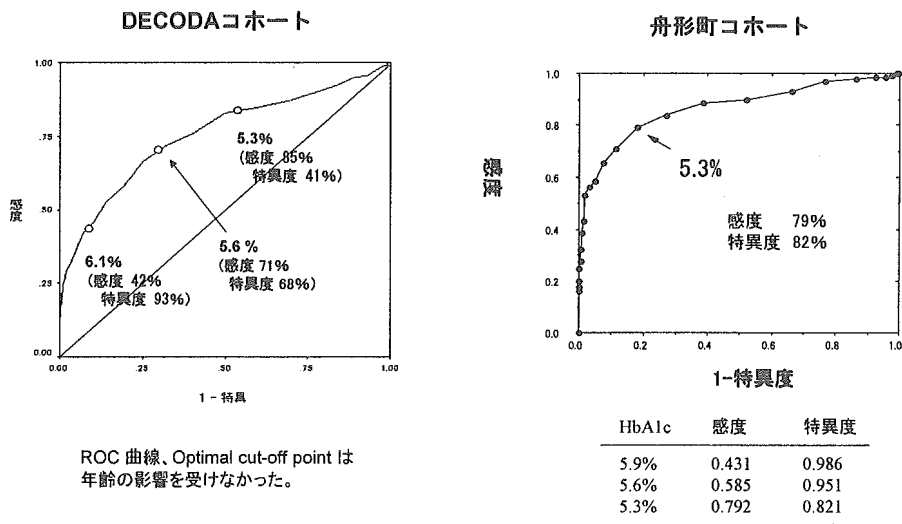


図4

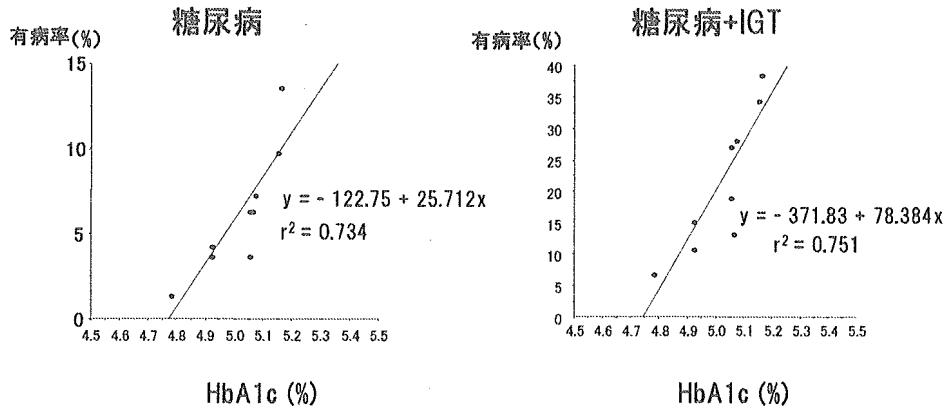
糖尿病と非糖尿病を分ける至適カットオフ値



ROC 曲線、Optimal cut-off point は年齢の影響を受けなかった。

図5

年齢階級別集団のHbA1cの平均値と糖尿病およびIGTの有病率の相関



(データソース:舟形町糖尿病検診2000-02年)

図6

全国の7ブロック別の糖尿病+IGTの有病率の推測

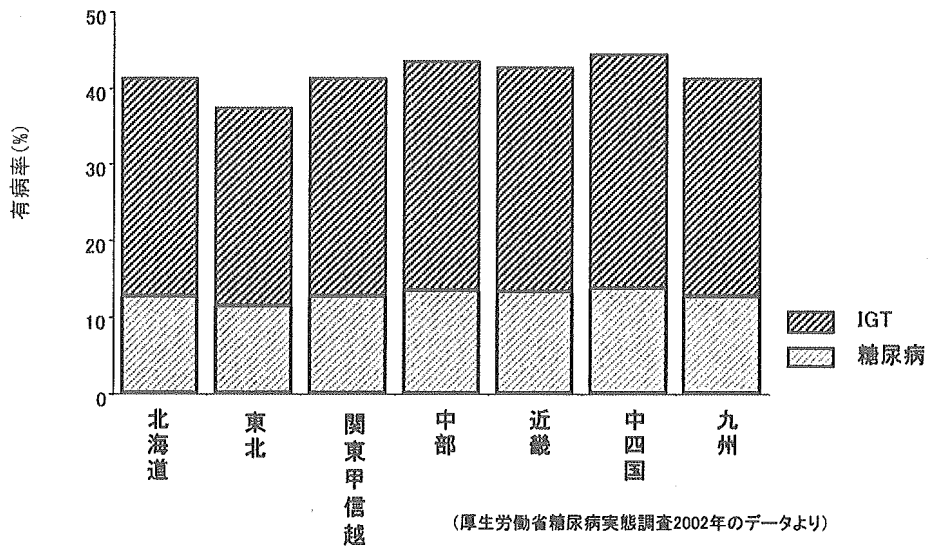


図7

老人健康法に基づく糖尿病指導区分

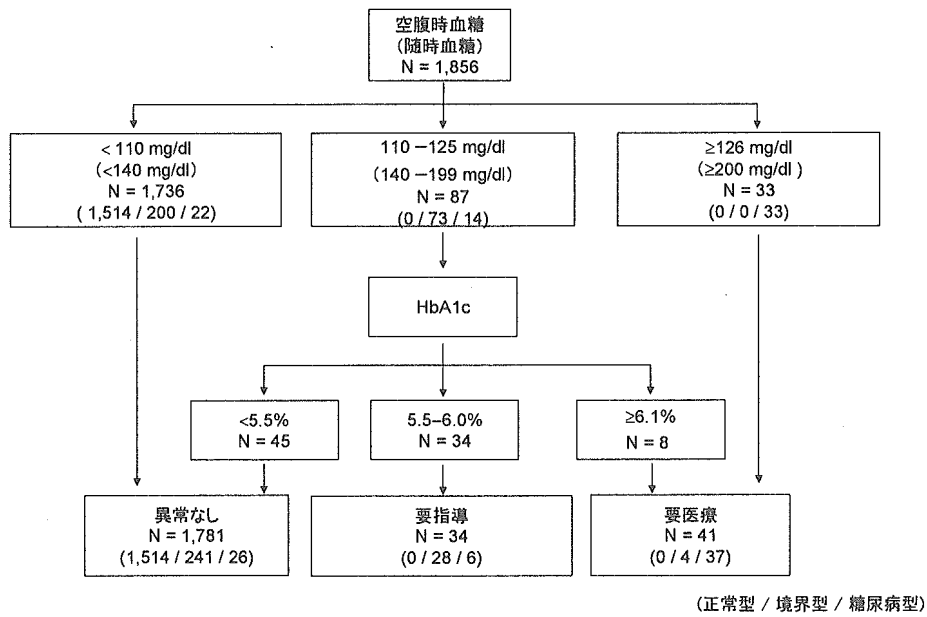


図8

フィンランドリスクスコアのROC曲線

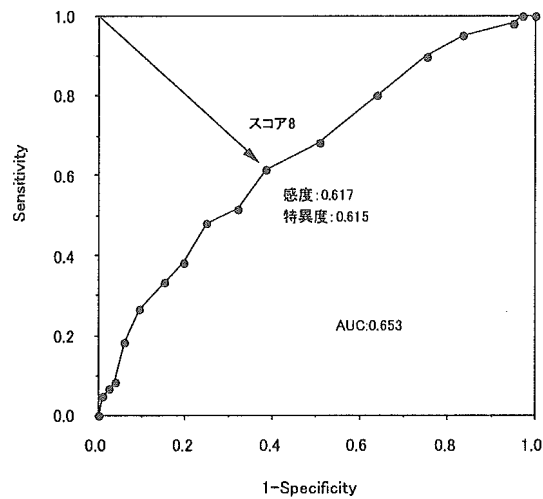


図9

肥満度とアディポネクチン・レプチンの関係

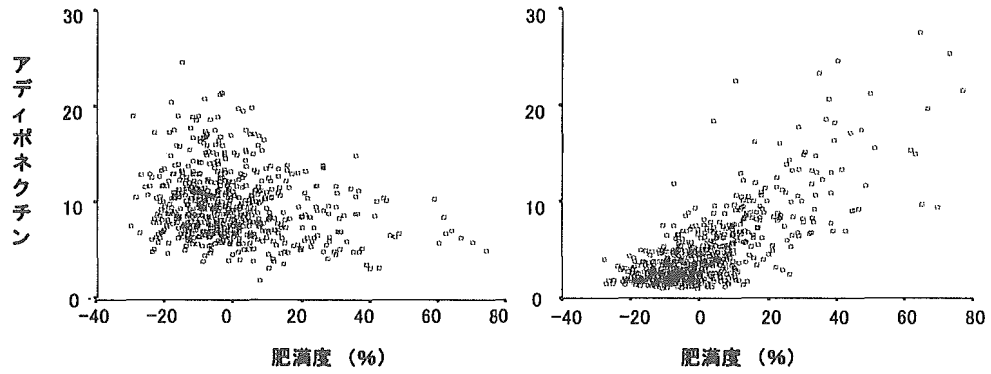
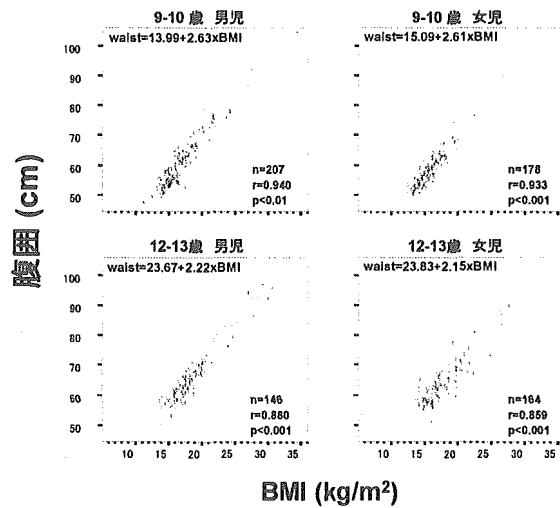


図10

小児における腹囲とBMIの関係の検討



r: Pearson's correlation coefficients

厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
分担研究報告書（平成 16, 17 年度の統括）

「国民健康・栄養調査における各種指標の設定及び精度の向上に関する研究」
国民、県民健康・栄養調査等での血液精度管理手法の検討

分担研究者 中村 雅一 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

研究要旨

国民健康・栄養調査等で実施される血液化学検査の測定精度を的確に把握して、調査結果の経年的追跡を可能とすることは、「健康日本 21」等を通じて、今後のわが国の疾病負荷の推移を予測する上で重要である。わが国の疾病の実態については諸外国からの関心も高く、国際的に比較可能な高い精度のデータを得ることは時代の要請となりつつある。本研究の目的は、このような要請に適う指標設定、データの活用方法、及び、精度の向上等について検討する点にある。

本研究班の最終目標は、健康増進法の下で新たに行われる国民健康・栄養調査をベースに、「健康日本 21」を評価するための恒常的な「健康・栄養モニタリング」方式を確立させるための具体的な提言をすることにある。この目標に向かって、分担研究者は、先に実施された「健康日本 21」における栄養・食生活プログラムの評価手法に関する研究において報告した研究内容を基礎に問題点を整理し、その妥当性を検討した。

わが国には、国民健康・栄養調査等を対象とした血液化学検査の精度管理に関する恒常的なモニタリングシステムとして確立されたものは存在しない。そこで、モデルとして日本医師会による臨床検査精度管理調査と米国の CDC/CRMLN による国際脂質標準化プログラムの二つの外部精度管理法を選択し、実際に運用することによって、モニタリング方式を構築することとした。

前者の日本医師会の臨床検査精度管理調査において参加施設に与えられる評価は、参加施設全体の調整平均値±標準偏差の大きさに応じて分類される A 評価から D 評価までの 4 段階の相対的な評価である。相対評価である点が、経年変化データの解釈上の信頼区間幅の設定に当たって計量化することを困難にしている。加えて、前者は国内のみに通用するシステムであって、国際的な比較可能性まで保証するものではない。仮に計量化が出来たととしても、果たしてどこまで国際的な比較可能性まで言及でき、説得力を持たせることが出来るのか、その難題も横たわっている。

後者の米国の CDC/CRMLN による国際脂質標準化プログラムでは、基準分析法によって確立された目標値からのバイアスが直接、数値として表現できる点で計量化が可能であり、絶対評価できる。このプログラムでは世界に通用する測定精度に関する判定基準が適用され、既に国際的な比較可能性が確立されている。この比較可能性は、30 年以上にわたって欧米諸国における大規模な疫学研究や臨床試験の場で実践的に適用されてきた経緯があり、学術成果を論文化する際にも馴染みやすい利点がある。

国民健康・栄養調査は、毎年 11 月に厚生労働省により実施される国の基本的な調査事業の一つである。その血液化学検査は、例年、SRL（〒192-0031 東京都八王子市小宮町 153）の免疫化学部生化学課が受託してきた。SRL は、日本医師会による臨床検査精度管理調査と CDC/CRMLN による国際脂質標準化プログラムの両者に参加し、継続的に評価を受けてきた実績を持つ。本研究の対象期間は、平成 11 年(1999 年)度

第33回臨床検査精度管理調査から平成17年(2005年)度第39回臨床検査精度管理調査までの7年間とした。対象項目は、総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GT(γ -GTP)、ブドウ糖の10項目とした。

臨床検査精度管理調査では、調査参加施設が採用した測定法別に分類された集計結果の中から、正確度の指標として、反復切断補正法による平均値とSRLの測定値の両者から2~3検体の調査試料別に%バイアスを計算し、その後、各試料の%バイアスを平均化して、正確度を%バイアスで数量化した。一方、精密度の指標として、集計結果に上げられている評価規準用の標準偏差は参加施設全体のバラツキを示すものであり、SRL自体の再現性を示すものではないので、国民健康・栄養調査の検体がSRLで測定された同時期の内部精度管理血清の成績の提供を受け、1日当たり1個の測定値(n=1)を20日間無作為に抽出して、平均値と標準偏差から変動係数を計算して数量化した。この方式は、脂質標準化プログラムにおいて適用されている精密度の計算方法を踏襲した。

次に、数量化された正確度と精密度から、総合誤差(Total Error, TE)を計算した。総合誤差の計算では、脂質標準化との整合性を考慮して、脂質の測定精度で求められる計算式(総合誤差=%バイアスの絶対値+1.96×20日間の変動係数)を適用した。脂質2項目(総コレステロール、HDLコレステロール)では、米国のNCEP(National Cholesterol Education Program)により測定精度の判定基準が既に確立され、国際的に通用している。そこで、脂質の2項目を除いた8項目の経年変化データの解釈上の信頼区間幅では、国際的な互換性を考慮して世界的に広く普及している精度管理調査であるCAP(College of American Pathologists)で採用されている評価規準(Evaluation Criteria)の許容限界(Evaluation Limit)の50%を設定した。この設定によれば、総合誤差の許容限界、即ち、総合誤差の最大信頼区間幅は、総コレステロールが5%(脂質標準化では9%)、以下同様にして、HDLコレステロールは15%(脂質標準化では13%)、中性脂肪は12.5%、尿素窒素は4.5%、尿酸は8.5%、クレアチニンは7.5%、AST(GOT)は10%、ALT(GPT)は10%、 γ -GT(γ -GTP)は7.5%、及び、ブドウ糖は5%と計算される。

この設定によれば、前記7年間を対象とした時、尿素窒素以外の9項目では毎年、総合誤差はその判定基準である最大信頼区間幅以下であり、経年変化を追跡出来る可能性が示唆される結果が得られた。ただし、尿素窒素では、平成14年度の総合誤差のみが5.1%と許容限界の4.5%を0.6%超えていた。また、CAPの評価規準では γ -GT(γ -GTP)の信頼区間幅は%ではなく標準偏差で表示されているが、1.5SDという大きさは%に換算して約7.5%に相当することが2年度の調査で明らかとなった。この7.5%を過去7年間に適用した場合、 γ -GT(γ -GTP)の総合誤差は最大信頼区間幅を満たしていた。次に、総合誤差の中には精密度も含まれるが、SRL自体の再現性を示す変動係数は極めて小さいので、本研究では特に判定基準を設定することはしなかった。

以上の検討から、モニタリング方式としては、わが国で広く活用されている①日本医師会による臨床検査精度管理調査と世界各国で利用されている②CDC/CRMLNによる国際脂質標準化プログラムの二つの精度管理法を並列運用することが望ましく、また、データの活用方法としては、日本医師会による臨床検査精度管理調査とSRLの内部精度管理成績から総合誤差を数値計算し、それをCAP由来の信頼区間幅の50%に適用することによって、経年変化の追跡可能性を判断することが望ましいと考えられる。ただし、信頼区間幅を満たさなかったケースでは、前年の測定精度と次年度の測定精度が満たされていれば、参考値として採用するのが望ましい、と判断した。脂質2項目以外の8項目に関する国際的な互換性の可能性については、今後の更なる研究に待ちたい。

A. 研究目的

国民健康・栄養調査等で実施される血液化学検査の測定精度を的確に把握し、調査成績の経年的追跡を可能とすることは、「健康日本 21」を通じて今後のわが国の疾病負荷の推移を予測する上で重要な課題である。諸外国からも急速に高齢化に向かうわが国の疾病実態についての関心も高く、国際的に比較可能な精度の高いデータを得ることは時代の要請となりつつある。本研究の目的は、このような要請に適う指標の設定、データの活用方法、及び、精度の向上等について検討することにある。

B. 研究方法

わが国には、国民健康・栄養調査等を対象とした血液化学検査に関するモニタリングシステムとして確立された精度管理手法は存在しない。この問題を解決するために、日本医師会による臨床検査精度管理調査と米国の CDC/CRMLN による国際脂質標準化プログラムの二つの外部精度管理法を選択し、実際に運用・評価することによって、モニタリングシステムを構築することを試みた。

国民健康・栄養調査は、毎年 1 回、原則として 11 月に全国 300 調査地区を対象として厚生労働省により実施される国の基本的な調査事業の一つである。その血液化学検査は、例年、(株)エスアールエル(〒192-0031 東京都八王子市小宮町 153、以下 SRL と略)の免疫化学部生化学課が受託してきた。SRL は、日本医師会による臨床検査精度管理調査と CDC/CRMLN による国際脂質標準化プログラムの両者に参加し、継続的に評価を受けてきた。本研究の対象期間は、平成 11 年(1999 年)度第 33 回臨床検査精度管理調査から平成 17 年(2005 年)度第 39 回臨床検査精度管理調査に至る 7 年間を設定した。対象項目は、総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GT(γ -GTP)、及び、ブドウ糖の 10 項目とした。

平成 17 年度版の臨床検査精度管理調査の評価方

法によれば、1)調査参加施設が採用した測定法別に中心から 3SD 以上偏位する値を 1 回切断し、平均値と標準偏差を求め、測定法別の変動係数を計算する、2)CV の小さいものから順に測定法を並べ、3)80%の施設が含まれるところまでの上位の測定法に限定し、4)3)の方法を利用している施設のデータを対象に総平均を求め、また、一元配置分散分析法を適用して方法内変動を計算し、それを標準偏差の形で表して共通 CV を求め、更に、共通 CV を報告単位幅で補正した補正共通 CV を求める。このような反復切断補正法により得られた調整平均値と SRL 自体の測定値の両者から試料別の%バイアスを計算し、最終的に正確度を平均%バイアスで数値化した。一方、精密度の指標として、臨床検査調査結果報告書に記載されている標準偏差は参加施設全体のバラツキを示すものであり、SRL 自体の精密度を表現するものではないので、国民健康・栄養調査の検体が SRL で測定された同じ時期の内部精度管理血清(種別は、年度によって異なるが、通常はコンセーラ I EX、L-コンセーラ I EX、L-コンセーラ II EX、トリアッドレベル 3 が使用された)の成績の提供を受け、1 日当たり 1 個の測定値($n=1$)を 20 日間、無作為に抽出して、その平均値と標準偏差から変動係数を計算して、精密度を%で数値化した。

次に、数値化された正確度と精密度から、総合誤差(Total Error, TE)を計算することを試みた。総合誤差の計算では、脂質標準化との整合性を考慮して、米国の NCEP(National Cholesterol Education Program)で利用される脂質の測定精度で求められる計算式(総合誤差=%バイアスの絶対値+1.96×20 日間の変動係数)を適用した。

脂質 2 項目(総コレステロール、HDL コレステロール)の標準化では、NCEP により測定値の信頼区間幅に相当する判定基準が既に確立され、国際的に通用している。そこで、脂質 2 項目を除いた 8 項目の経年変化データの解釈上の信頼区間幅では、国際的な互換性をも考慮して、世界的に広く普及している臨床精度管理調査である CAP(College of American Pathologists)で採用されている評価規準(Evaluation Criteria)の許容限界(Evaluation Limit)の 50%を設定することとした。

正確度の判定は、毎年の総合誤差が CAP の評価規準の許容限界の 50%、即ち、信頼区間幅を満たした場合に、経年変化の追跡が可能となると判断した。

脂質 2 項目以外の血液化学検査項目における国際的な比較可能性については、更なる研究が必要である。一方、脂質の測定精度に関する判定は、NCEP の判定基準を準用して、総コレステロールでは正確度が目標値の±3%以内、精密度が変動係数で 3%以下、HDL コレステロールでは正確度が目標値の±5%以内、精密度が変動係数で 4%以下を満たした場合に、経年変化の追跡可能性と国際的な互換性も確立される、と判断した。

C. 研究結果

(1) 日本医師会による平成 11 年度第 33 回臨床精度管理調査から平成 17 年度第 39 回臨床精度管理調査における検査項目別の測定精度 (表 1~表 7、及び、図 1~図 10)

平成 11 年度第 33 回臨床検査精度管理調査から平成 17 年度第 39 回臨床検査精度管理調査に至る毎年の検査項目別に、SRL の測定法、精度管理試料の個数とその試料番号、参加施設数、反復切断補正法による調整平均値と評価規準用の SD、SRL の測定値、A から D までの相対評価、規準値、正確度の指標となる%バイアス、SRL の内部精度管理血清の品名(ロット番号と計算の根拠となった期間)とその 20 日間の平均値・標準偏差・変動係数、並びに、総コレステロールと HDL コレステロールの 2 項目については CDC/CRMLN による評価成績(正確度、精密度、総合誤差)を、表 1 から表 7 に示した。また、項目別の経年的な総合誤差を、図 1 から図 10 にグラフで示した。

(2) 平成 11 年度から平成 17 年度に至る精度管理ならびに標準化に関する測定精度のまとめ(表 8)

表 1 から表 7 までの成績を基に、年度別に測定精度のまとめとして、日本医師会による臨床検査精度管理調査に由来する正確度(%バイアス)、精密度(CV)、総合誤差(TE)、並びに、CDC/CRMLN による標準化に由来する正確度(%バイアス)、精密度(CV)、総合誤差(TE)を表 8 に示した。

(3) 正確度の判定基準(信頼区間幅)

CAP の評価規準(Evaluation Criteria)では、別に

選定された複数の分析室を Peer Group と指定し、Peer Group の測定値を目標値(Target Value)と決め、その目標値に対して対象項目毎に許容範囲(Evaluation Limit)を%、mg/dL、あるいは、SD の大きさで表現している。本研究では、CAP で使用される Peer Group による目標値に代わって臨床検査精度管理調査で得られる反復切断補正法による調整平均値を採用し、また、許容範囲は CAP の 50%が妥当と判断した。このことから、項目別の正確度の判定基準(信頼区間幅)、即ち、総合誤差の許容限界は、総コレステロールが 5%、HDL コレステロールは 15%、中性脂肪は 12.5%、尿素窒素は 4.5%、尿酸は 8.5%、クレアチニンは 7.5%、AST(GOT)は 10%、ALT(GPT)は 10%、 γ -GT(γ -GTP)は 7.5%、及び、ブドウ糖は 5%と計算される。一方、脂質標準化における判定基準は、総コレステロールでは正確度が目標値の±3%以内、精密度は CV で 3%以下、総合誤差では 9%以下が求められ、また、HDL コレステロールでは正確度が目標値の±5%以内、精密度は CV で 4%以下、総合誤差では 13%以下が求められる。

(4) 判定

以上の設定によれば、前記 7 年間を対象とした時、精密度は、毎年、項目毎の判定基準が満たされていた。正確度は、尿素窒素を除く 9 項目では、毎年、信頼区間幅を満たしており、精密度の判定と合わせて、経年変化を追跡出来る可能性が示唆される結果を得た。尿素窒素では 7 年間の中で平成 14 年度の総合誤差のみが 5.1%と許容限界の 4.5%を 0.6%超えていた。ただし、平成 14 年度の尿素窒素の成績は、前年の平成 13 年度が 1.53%、次年度の平成 15 年度が 1.80%と良好であることから、参考値として採用に値すると判断された。また、CAP の評価規準では、 γ -GT(γ -GTP)の許容限界は、%ではなく標準偏差の 1.5 倍で表示されているが、これはその後の調査で 7.5%に相当することが判明し、過去 7 年間の γ -GT(γ -GTP)の正確度は全て満たされていることが明らかとなった。

D. 考察

本研究では、日本医師会による臨床検査精度管理調査と CDC/CRMLN による国際脂質標準化プログラムの二つの外部精度管理法を選択し、経年変化データの解釈上の信頼区間幅の設定をして、恒常的なモニタリングシステムの構築を試みた。本項では、かかる結論に到達した妥当性について考察した。

【日本医師会による臨床検査精度管理調査と CAP サーベイを選定した妥当性】 国内における血液化学の精度管理には、日本医師会による臨床検査精度管理(年1回、例年10月実施)や都道府県レベルで実施される臨床検査に関する各種調査、あるいは、試薬メーカー等の企業による品質管理など、多種多様に存在する。しかしながら、これらはいずれもサーベイ、即ち、調査時点における実態調査の国内版であり、測定値の経年比較や国際的な互換性まで保証されるものではない。一方、国外での血液化学の精度管理を調査すれば、世界的な規模で実施されている CAP(College of American Pathologists)や検査技術の習熟度を測るための PT プログラム(Proficiency Testing Program)等がある。CAP は実態調査に関する国際版であり、また、一般の臨床検査室よりも特段に優れた技術水準を持った Peer グループに認定された約 10 箇所分析室による目標値の設定機構が組み込まれている。分析室自体の責任において運用される PT プログラムは、標準化にかなり近い位置づけにあるとはいっても、純然たる PT プログラムはわが国には存在しない。以上のことから、今日、各種の臨床検査精度管理調査が乱立する状況下であり、相互の互換性は殆ど考慮されているとは認められなかった。このような現状の中で、最も信頼性に足るシステムを選択するとすれば、日本や世界で最も多くの検査室が参加して、調査報告書が経年的に整備され、長年にわたる実績のあるシステムを選択することが最も妥当であると判断した。その参加施設数で見れば、日本医師会による臨床検査精度管理調査では最近7年間の平均参加施設数は2782施設で年々微増傾向にあり、また、CAPでも世界各国から約4600施設の参加が認められ、

毎年増加する傾向にある。

【臨床検査精度管理調査における反復切断補正法による目標値としての妥当性】 精度管理調査の中で最も発達したシステムである標準化においては、目標値は世界的に容認された基準分析法で確立される。したがって、その正確性に疑義をはさむ余地は極めて小さい。これに比べて、日本医師会の臨床検査精度管理では、CAPのように選定された複数の分析室(Peer Group)が責任を持って目標値を提供するのではなく、全参加施設の測定値を集計してから、測定法別の平均値が一群の偏ったデータに影響されるのを防ぐため、3SD 1回切断後のデータに反復切断補正法を適用して調整平均値を求めている。この方式は、欧米でも採用されているデータ処理法の一つであり、極端な外れ値(Outliers)、即ち錯誤による誤報告などを除外する適切な方法とされる。この調整平均値は、目標値としての意味付けよりも、むしろ合意値(Consensus Value)としての性質が強い。合意値は、欧米においても基準分析法が確立されていないか、もしくは、それが機能しない場合には、しばしば目標値の代用として利用される。この意味において、日本医師会による臨床検査精度管理調査のような2700施設以上もの多くの施設の合意値を、正確度(目標値)として利用することに大きな矛盾は認められないと考える。但し、この方式の欠陥は、測定値の正確性が時代によって多用される日常分析法による影響をまともに受ける点にある。たとえば、新しい原理に基づいた新法が開発され、臨床検査室が一斉に使用するようになると、平均値の変動が観察される場合がある。最近の例を挙げれば、HDL コレステロールの場合、従来から多用された沈殿分離法から、新しく開発された直接法に切り替わって、多くの分析室が一斉に使用を開始した翌年から、わが国の HDL コレステロール値の年齢別平均値が有意に変動したケースが観察されている。このようなケースに出会うと、Retrospective Case Control Study などでは、過去に収集された成績との間に段差が認められ、経年観察上、大きな影響を被る。サーベイに由来する合意

値を正確度として採用する場合、測定法の経年的な変遷に、特段の注意を払う必要がある。

【SRLの内部精度管理成績による変動係数を精密度として使用することの妥当性】本来、精密度は分析室自体の測定値の再現性を知るための指標である。この意味において、SRLの内部精度管理成績から計算した変動係数を使用することには問題はない。一方、標準化においては精密度の達成目標としての判定基準が確立されているが、自動分析装置の性能の向上、試薬の高品質化、キャリブレーションのトレーサビリティの確立等により、今日、精密度が問題となるケースは極めてまれである。

【CAPのEvaluation Limitを経年変化データ上の解釈上の信頼区間に適用することの妥当性】各種の臨床検査精度管理における測定成績の評価に当たって、その許容範囲をどのような規準で求めればよいのか、模索が続けられている。日本医師会による臨床検査精度管理調査では、各項目の評価・評点方式として次の如く規定する。即ち、相対評価として、調整平均値の±1SD以内に入っている場合にA評価（評点5）、±1SDを超え±2SD以内に入っている場合にB評価（評点4）、±2SDを超え±3SD以内に入っている場合にC評価（評点2）、±3SDを超える場合にD評価（評点0）と判定する。この方式は簡単で判りやすい利点はあるものの、計量化にはなじまない上に、国際的にも共通性がない。このことから、測定値の許容範囲が具体的に示されているものとして、CAPと米国臨床検査規制法である

CLIA(Clinical Laboratory Improvement Amendments)の2種類の許容範囲を相互検討したところ、国際性があり、しかもより許容範囲の厳しい設定がされているCAPを適用することとした。更に、CDCによる標準化との整合性からも、判定をより厳しい方向で処理するのが妥当と思われるので、その50%を許容範囲と設定した。50%に設定した理由は、次の根拠による。平成16年度と平成17年度の2回、米国で本研究関連資料の収集と聞き取り調査の実施をした。その調査で得られたCAPのChemistry Resource CommitteeのConsultantの証言、並びに、

米国臨床化学会に併せて開催された標準化に関する日米欧会議の場を通じて得られた資料の両者から、Evaluation Limitの設定では米国のCLIAをベースに、過去のCAPの測定成績の標準偏差と合意値からのバイアスを基礎に求められたものであることが明らかとなった。このことが、SRL単独の検査受託にも適用できるかどうかについて更に検討を加えた。CAPとSRLの調査資料を精査したところ、CAPのPeer GroupのバイアスとCVを仮に1としたとき、SRLのバイアスとCVは検査項目によってわずかな差は認められるが、約0.5、正確には0.498と計算されることが判明し、このことから50%を目標とすることが妥当であると判断した。

【総合誤差を経年変化データ上の解釈上の信頼区間幅に適用することの妥当性】総合誤差は、脂質の標準化において米国のNCEPが採用した方式である。計算式は、Clinical ChemistryのVol.41, No.10, 1995の1416頁(Table 2. Procedure to measure individual laboratory conformance to analytical goals for lipids and lipoprotein-cholesterol)に詳しい。この計算式は、CAPのCrosslink StudyやNIST-confirmed Comparisonsにおいても、採用されている。それに依れば、総合誤差(Total Error)は正確度(%バイアスの絶対値)+1.96×変動係数(%)で計算される。ここに、変動係数は分析室自体の20間の内部精度管理血清のn=1(1日当たり1個の測定値)から求められるものであり、この条件下での計算式のファクターは1.96とされる。総合誤差は正確度と精密度の2要因の和として求められる。この意味において総合誤差は誤差要因の中でも最大のバイアスを求めていることになり、これを信頼区間に適用することには合理性があると判断した。

E. 結論

- ① 本研究では、国民健康・栄養調査で得られる成績の経年的な追跡をするための恒常的なモニタリングシステムとして、日本医師会による臨床検査精度管理調査とCDC/CRMLNによる

国際脂質標準化プログラムの二つの精度管理法をモデルとして選択した。

- ② 正確度の指標として、日本医師会による臨床検査精度管理調査の反復切断補正法による調整平均値を合意値として採用した。この合意値の正確性については、測定法の経年的な変遷に注意すれば、採用できることが明らかとなった。精密度の指標には、SRLの内部精度管理成績から20日間のn=1(1日に1個の測定値)の変動係数を計算した。これら2つの指標により、計算式を通じて総合誤差を求めた。
- ③ 経年変化データの解釈上の信頼区間は、CAPの評価規準の許容範囲の50%と設定した。この信頼区間の妥当性について検証した。
- ④ 平成11年度第33回臨床検査精度管理調査から平成17年度第39回臨床検査精度管理調査に至る7年間の信頼性は、計算で求められた総合誤差が設定された信頼区間幅を満たした時に、経年変動の追跡に耐えられると判断した。
- ⑤ 平成11年度臨床検査精度管理調査から平成17年度臨床検査精度管理調査に至る7年間の項目別の平均総合誤差とその最大値・最小値を次表に示した。

検査項目	総合誤差の許容限界	平均総合誤差(最大値～最小値)
総コレステロール	5%	2.54%(3.55%～1.57%)
HDLコレステロール	15%	4.03%(5.35%～3.03%)
中性脂肪	12.5%	4.74%(6.43%～2.08%)
尿素窒素	4.5%	3.14%(5.10%～1.53%)
尿酸	8.5%	2.53%(4.00%～1.75%)
クレアチニン	7.5%	3.36%(5.10%～1.39%)

AST (GOT)	10%	2.77%(4.40%～1.31%)
ALT (GPT)	10%	2.98%(5.49%～1.47%)
γ-GT (γ-GTP)	7.5%	2.09%(4.40%～1.16%)
ブドウ糖	5%	1.92%(3.64%～1.20%)

- ⑥ 総コレステロールとHDLコレステロールについては、臨床検査精度管理調査と平行して、CDC/CRMLNによる脂質標準化が実施された。それによれば、平成11年度から平成17年度に至る7年間の総コレステロールの平均総合誤差は1.56%(最大値は2.48%、最小値は0.98%)であり、HDLコレステロールの平均総合誤差は3.83%(最大値は4.60%、最小値は2.70%)であり、脂質標準化の判定基準を満たした。脂質標準化による成績は、臨床検査制度管理調査による成績と矛盾しない。以上により、脂質2項目に限っては、国際的な互換性、特に米国のNHANESとの相互比較が可能であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura M, Sato S and Shimamoto T.
Improvement in Japanese Clinical Laboratory Measurements of Total Cholesterol and HDL-cholesterol by the US Cholesterol Reference Method Laboratory Network. J of Atherosclerosis and Thrombosis, Vol.10, No.3, 145-153, 2003.
- 2) 中村雅一、佐藤眞一、嶋本喬. 動脈硬化疫学研究における検査標準化. Pharma Medica, Vol.21, No.9, 25-30, 2003.
- 3) Nakamura M, Sato S and Shimamoto T.
Current Status of CDC Lipid Standardization and International Needs for Standardization in Epidemiological Studies and Clinical Trials in Japan.

J of Atherosclerosis and Thrombosis, Vol.11, No.1,
35, 2004.

- 4) 中村雅一. 特集 脂質測定値の標準化と精度維持. 薬の知識, ライフサイエンス出版, Vol.55, No.8, 221-236, 2004.
- 5) 北村明彦、佐藤眞一、中村雅一、嶋本喬. 脂質代謝 : HDL. 動脈硬化予防, Vol.4, No2, 46-47, 2005.
- 6) 中村雅一. LDL-C RMS 技術検討会による LDL コレステロール標準操作法の確立. HECTEF ニュース, No.11, 4-5, 2005.5.
- 7) 中村雅一. HDL/LDL コレステロールの直接法に関する日米欧会合と AACC の関連活動について. HECTEF ニュース, 印刷中, 2006.

2. 学会発表

中村雅一、佐藤眞一、嶋本喬 : 国民健康・栄養調査における血液精度管理のための経年的モニタリングシステムの構築、第 64 回日本公衆衛生学会総会、Vol.52, No.8, 2005, 415 頁

G. 知的所有権の出願・登録 なし

表1 日本医師会 平成11年度第33回臨床検査精度管理調査

実施時期:平成11年(1999年)09月実施
 検査項目:47項目
 参加施設数:2522

測定項目:総コレステロール(17)										
SRL 外部精度管理(平成11年度日本医師会第33回臨床検査精度管理調査)						SRL 内部精度管理 管理試料名: L-コンセーラ II EX				
試料 番号	コレステロール酸化酵素法			SRL				Lot: 018904	1999.11.01---1999.11.25	
	施設数	反復切断補正法平均	評価規準用SD	測定値	評価	規準値	%バイアス			
4	2175	162.5	2.8	163	A	0.179	0.31%	測定日数(n=1) 20 平均値 178.3 標準偏差 2.20 CV(%) 1.23		
5	2173	123.9	2.2	124	A	0.045	0.08%			
平均							0.19%		2.61	
CDC/CRMLN標準化(Phase-1)										
標準化有効期間: 1999.05.24---1999.11.24										
%Bias=0.0%										
CV=0.5%										
TE= 0.98%										

測定項目:HDLコレステロール(19)										
SRL 外部精度管理(平成11年度日本医師会第33回臨床検査精度管理調査)						SRL 内部精度管理 管理試料名: L-コンセーラ II EX				
試料 番号	沈殿操作を行わない方法(第一化学)			SRL				Lot: 018904	1999.11.01---1999.11.25	
	施設数	反復切断補正法平均	評価規準用SD	測定値	評価	規準値	%バイアス			
4	845	59.43	1.48	59.0	A	-0.291	-0.72%	測定日数(n=1) 20 平均値 43.0 標準偏差 1.03 CV(%) 2.39		
5	846	39.86	1.04	40.0	A	0.135	0.35%			
平均							-0.19%		4.87	
CDC/CRMLN標準化(Phase-3)										
標準化有効期間: 1998.12.01---2000.12.01										
%Bias=0.7%										
CV=1.0%										
TE=2.7%										

測定項目:中性脂肪(18)										
SRL 外部精度管理(平成11年度日本医師会第33回臨床検査精度管理調査)						SRL 内部精度管理 管理試料名: L-コンセーラ II EX				
試料 番号	グリセロール消去酵素比色法			SRL				Lot: 018904	1999.11.01---1999.11.25	
	施設数	反復切断補正法平均	評価規準用SD	測定値	評価	規準値	%バイアス			
4	2134	54.0	1.7	55	A	0.588	1.85%	測定日数(n=1) 20 平均値 91.4 標準偏差 2.11 CV(%) 2.31		
5	2127	51.0	1.5	52	A	0.667	1.96%			
平均							1.91%		6.43	

測定項目:尿素窒素(5)										
SRL 外部精度管理(平成11年度日本医師会第33回臨床検査精度管理調査)									SRL 内部精度管理	
試料 番号	ウレアーゼ・ UV法(アンモニア消去)			SRL					管理試料名: L-コンセーラ II EX	
	施設数	反復切断補正法平均	評価規準用SD	測定値	評価	規準値	%バイアス	総合誤差	Lot: 018904	1999.11.01---1999.11.25
1	1209	11.05	0.32	10.7	B	-1.094	-3.17%		測定日数(n=1)	20
2	1213	30.99	0.73	30.6	A	-0.527	-1.26%		平均値	49.98
3	1214	44.19	1.01	43.9	A	-0.284	-0.66%		標準偏差	0.663
平均							-1.69%	4.29	CV(%)	1.327

測定項目:尿酸(6)										
SRL 外部精度管理(平成11年度日本医師会第33回臨床検査精度管理調査)									SRL 内部精度管理	
試料 番号	ウリカーゼ・ ペルオキシダーゼ法			SRL					管理試料名: L-コンセーラ II EX	
	施設数	反復切断補正法平均	評価規準用SD	測定値	評価	規準値	%バイアス	総合誤差	Lot: 018904	1999.11.01---1999.11.25
1	2267	3.75	0.08	3.8	A	0.625	1.33%		測定日数(n=1)	20
2	2270	5.64	0.11	5.6	A	-0.364	-0.71%		平均値	9.45
3	2259	6.90	0.12	6.9	A	0.0	0.00%		標準偏差	0.115
平均							0.21%	2.59	CV(%)	1.213

測定項目:クレアチニン(7)										
SRL 外部精度管理(平成11年度日本医師会第33回臨床検査精度管理調査)									SRL 内部精度管理	
試料 番号	ヤッフエ直接rate法			SRL					管理試料名: L-コンセーラ II EX	
	施設数	反復切断補正法平均	評価規準用SD	測定値	評価	規準値	%バイアス	総合誤差	Lot: 018904	1999.11.01---1999.11.25
1	607	1.497	0.047	1.45	A	-0.839	-3.14%		測定日数(n=1)	20
2	607	3.597	0.077	3.52	A	-0.928	-2.14%		平均値	5.66
3	604	5.002	0.101	4.93	A	-0.686	-1.44%		標準偏差	0.083
平均							-2.24%	5.10	CV(%)	1.460

測定項目:AST(GOT)(9)										
SRL 外部精度管理(平成11年度日本医師会第33回臨床検査精度管理調査)									SRL 内部精度管理	
試料 番号	JSCC標準化対応法			SRL					管理試料名: L-コンセーラ II EX	
	施設数	反復切断補正法平均	評価規準用SD	測定値	評価	規準値	%バイアス	総合誤差	Lot: 018904	1999.11.01---1999.11.25
1	2134	34.5	0.9	36	B	1.667	4.35%		測定日数(n=1)	20
2	2139	75.8	1.6	78	B	1.375	2.90%		平均値	106.3
3	2140	103.1	2.2	105	A	0.864	1.84%		標準偏差	0.73
平均							3.03%	4.38	CV(%)	0.69

測定項目: ALT(GPT)(10)										
SRL 外部精度管理(平成11年度日本医師会第33回臨床検査精度管理調査)									SRL 内部精度管理	
試料 番号	JSCC標準化対応法			SRL					管理試料名: L-コンセーラ II EX	
	施設数	反復切断補正法平均	評価規準用SD	測定値	評価	規準値	%バイアス	総合誤差	Lot: 018904	1999.11.01---1999.11.25
1	2141	24.9	0.9	26	B	1.222	4.42%		測定日数(n=1)	20
2	2139	62.9	1.7	64	A	0.647	1.75%		平均値	104.0
3	2141	88.0	2.3	90	A	0.870	2.27%		標準偏差	0.86
平均							2.81%	4.44	CV(%)	0.83

測定項目: γ -GT(γ -GTP)(13)										
SRL 外部精度管理(平成11年度日本医師会第33回臨床検査精度管理調査)									SRL 内部精度管理	
試料 番号	IFCC(JSCC)標準化対応法			SRL					管理試料名: L-コンセーラ II EX	
	施設数	反復切断補正法平均	評価規準用SD	測定値	評価	規準値	%バイアス	総合誤差	Lot: 018904	1999.11.01---1999.11.25
1	1504	312.8	12.5	316	A	0.256	1.02%		測定日数(n=1)	20
2	1504	182.6	7.2	184	A	0.194	0.77%		平均値	260.8
3	1504	95.6	3.9	96	A	0.103	0.42%		標準偏差	2.17
平均							0.74%	2.36	CV(%)	0.83

測定項目: フドウ糖(2)										
SRL 外部精度管理(平成11年度日本医師会第33回臨床検査精度管理調査)									SRL 内部精度管理	
試料 番号	ブドウ糖脱水素酵素法			SRL					管理試料名: トライアッド レベル3	
	施設数	反復切断補正法平均	評価規準用SD	測定値	評価	規準値	%バイアス	総合誤差	Lot: M907093	1999.11.01---1999.11.30
1	180	109.0	1.9	110	A	0.526	0.92%		測定日数(n=1)	20
2	180	226.0	3.2	226	A	0.0	0.00%		平均値	279.9
3	181	304.0	4.6	305	A	0.217	0.33%		標準偏差	1.97
平均							0.42%	1.79	CV(%)	0.70

表2 日本医師会 平成12年度第34回臨床検査精度管理調査

実施時期:平成12年(2000年)09月実施
 検査項目:47項目
 参加施設数:2713

測定項目:総コレステロール(17)											
SRL 外部精度管理(平成12年度日本医師会第34回臨床検査精度管理調査)										SRL 内部精度管理	
試料 番号	コレステロール酸化酵素法			SRL					管理試料名: L-コンセーラ II EX		
	施設数	反復切断補正法平均	評価規準用SD	測定値	評価	規準値	%バイアス	総合誤差	Lot: 024911	2000.11.01---2000.11.25	
4	2279	122.1	1.9	121	A	-0.579	-0.90%		測定日数(n=1)	20	
5	2282	144.4	2.2	143	A	-0.636	-0.97%		平均値	157.0	
6	2289	136.4	2.3	137	A	0.261	0.44%		標準偏差	2.47	
平均							-0.48%	3.55	CV(%)	1.57	
CDC/CRMLN標準化(Phase-1)											
標準化有効期間: 2000.08.22---2001.02.22											
%Bias=-1.3%											
CV=0.6%											
TE= 2.48%											

測定項目:HDLコレステロール(19)											
SRL 外部精度管理(平成12年度日本医師会第34回臨床検査精度管理調査)										SRL 内部精度管理	
試料 番号	非沈殿操作・第一化学 (コレステスト HDL)			SRL					管理試料名: L-コンセーラ II EX		
	施設数	反復切断補正法平均	評価規準用SD	測定値	評価	規準値	%バイアス	総合誤差	Lot: 024911	2000.11.01---2000.11.25	
4	881	39.74	1.02	39.0	A	-0.725	-1.86%		測定日数(n=1)	20	
5	882	55.71	1.29	55.0	A	-0.55	-1.27%		平均値	38.9	
6	885	評価せず		34.0	-				標準偏差	0.55	
平均							-1.57%	4.35	CV(%)	1.42	
CDC/CRMLN標準化(Phase-3)											
標準化有効期間: 1998.12.01---2000.12.01											
%Bias=0.7%											
CV=1.0%											
TE=2.7%											

測定項目:中性脂肪(18)											
SRL 外部精度管理(平成12年度日本医師会第34回臨床検査精度管理調査)										SRL 内部精度管理	
試料 番号	グリセロール消去酵素比色法			SRL					管理試料名: L-コンセーラ II EX		
	施設数	反復切断補正法平均	評価規準用SD	測定値	評価	規準値	%バイアス	総合誤差	Lot: 024911	2000.11.01---2000.11.25	
4	2286	56.9	1.6	57	A	0.063	0.18%		測定日数(n=1)	20	
5	2318	45.6	1.8	45	A	-0.333	-1.32%		平均値	77.0	
6	2298	84.5	2.0	84	A	-0.250	-0.59%		標準偏差	1.79	
平均							-0.58%	5.14	CV(%)	2.33	

測定項目:尿素窒素(5)											
SRL 外部精度管理(平成12年度日本医師会第34回臨床検査精度管理調査)									SRL 内部精度管理		
試料 番号	ウレアーゼ・ UV法(アンモニア消去)			SRL					管理試料名: L-コンセーラ II EX		
	施設数	反復切断補正法平均	評価規準用SD	測定値	評価	規準値	%バイアス	総合誤差	Lot: 024911	2000.11.01---2000.11.25	
1	1370	11.35	0.59	11.4	A	0.085	0.44%		測定日数(n=1)	20	
2	1382	21.93	0.73	22.0	A	0.096	0.32%		平均値	49.97	
3	1373	41.42	1.01	41.3	A	-0.119	-0.29%		標準偏差	0.594	
平均							0.16%	2.49	CV(%)	1.189	

測定項目:尿酸(6)											
SRL 外部精度管理(平成12年度日本医師会第34回臨床検査精度管理調査)									SRL 内部精度管理		
試料 番号	ウリカーゼ・ ペルオキシダーゼ法			SRL					管理試料名: L-コンセーラ II EX		
	施設数	反復切断補正法平均	評価規準用SD	測定値	評価	規準値	%バイアス	総合誤差	Lot: 024911	2000.11.01---2000.11.25	
1	2423	4.13	0.09	4.1	A	-0.333	-0.73%		測定日数(n=1)	20	
2	2442	5.70	0.14	5.7	A	0	0.00%		平均値	9.53	
3	2430	8.59	0.16	8.5	A	-0.563	-1.05%		標準偏差	0.121	
平均							-0.59%	3.08	CV(%)	1.269	

測定項目:クレアチニン(7)											
SRL 外部精度管理(平成12年度日本医師会第34回臨床検査精度管理調査)									SRL 内部精度管理		
試料 番号	ヤッフエ直接rate法			SRL					管理試料名: L-コンセーラ II EX		
	施設数	反復切断補正法平均	評価規準用SD	測定値	評価	規準値	%バイアス	総合誤差	Lot: 024911	2000.11.01---2000.11.25	
1	560	1.334	0.073	1.40	A	0.904	4.95%		測定日数(n=1)	20	
2	560	2.478	0.081	2.50	A	0.272	0.89%		平均値	5.65	
3	559	4.602	0.107	4.60	A	-0.019	-0.04%		標準偏差	0.06	
平均							1.93%	4.03	CV(%)	1.071	

測定項目:AST(GOT)(9)											
SRL 外部精度管理(平成12年度日本医師会第34回臨床検査精度管理調査)									SRL 内部精度管理		
試料 番号	JSCC標準化対応法			SRL					管理試料名: L-コンセーラ II EX		
	施設数	反復切断補正法平均	評価規準用SD	測定値	評価	規準値	%バイアス	総合誤差	Lot: 024911	2000.11.01---2000.11.25	
1	2421	56.9	1.5	57	A	0.067	0.18%		測定日数(n=1)	20	
2	2414	93.9	2.0	93	A	-0.450	-0.96%		平均値	99.4	
3	2416	161.8	3.4	161	A	-0.235	-0.49%		標準偏差	0.93	
平均							-0.43%	2.27	CV(%)	0.94	

測定項目: ALT(GPT)(10)										
SRL 外部精度管理(平成12年度日本医師会第34回臨床検査精度管理調査)									SRL 内部精度管理	
試料 番号	JSCC標準化対応法			SRL					管理試料名: L-コンセーラ II EX	
	施設数	反復切断補正法平均	評価規準用SD	測定値	評価	規準値	%バイアス	総合誤差	Lot: 024911	2000.11.01---2000.11.25
1	2391	28.9	1.0	29	A	0.100	0.35%		測定日数(n=1)	20
2	2405	48.2	1.4	48	A	-0.143	-0.41%		平均値	97.1
3	2415	84.5	2.3	84	A	-0.217	-0.59%		標準偏差	0.79
平均							-0.22%	1.81	CV(%)	0.81

測定項目: γ -GT(γ -GTP)(13)										
SRL 外部精度管理(平成12年度日本医師会第34回臨床検査精度管理調査)									SRL 内部精度管理	
試料 番号	IFCC(JSCC)標準化対応法			SRL					管理試料名: L-コンセーラ II EX	
	施設数	反復切断補正法平均	評価規準用SD	測定値	評価	規準値	%バイアス	総合誤差	Lot: 024911	2000.11.01---2000.11.25
1	2021	273.6	7.3	275	A	0.192	0.51%		測定日数(n=1)	20
2	2017	218.2	5.8	218	A	-0.034	-0.09%		平均値	252.6
3	2034	114.5	4.1	114	A	-0.122	-0.44%		標準偏差	2.06
平均							-0.01%	1.61	CV(%)	0.82

測定項目: ブドウ糖(2)										
SRL 外部精度管理(平成12年度日本医師会第34回臨床検査精度管理調査)									SRL 内部精度管理	
試料 番号	ブドウ糖脱水素酵素法			SRL					管理試料名: L-コンセーラ II EX	
	施設数	反復切断補正法平均	評価規準用SD	測定値	評価	規準値	%バイアス	総合誤差	Lot: 024911	2000.11.01---2000.11.30
1	189	115.8	1.7	115	A	-0.471	-0.69%		測定日数(n=1)	20
2	190	186.0	2.6	185	A	-0.385	-0.54%		平均値	301.7
3	191	316.6	4.6	315	A	-0.348	-0.51%		標準偏差	1.66
平均							-0.58%	1.66	CV(%)	0.55

表3 日本医師会 平成13年度第35回臨床検査精度管理調査

実施時期:平成13年(2001年)10月実施
 検査項目:47項目
 参加施設数:2729

測定項目:総コレステロール(17)												
SRL 外部精度管理(平成13年度日本医師会第35回臨床検査精度管理調査)									SRL 内部精度管理			
試料 番号	コレステロール酸化酵素法			SRL					管理試料名: L-コンセーラ II EX			
	施設数	反復切断補正法平均	評価規準用SD	測定値	評価	規準値	%バイアス	総合誤差	Lot: 036103	2001.09.19---2001.10.13		
4	2319	112.5	1.9	113	A	0.263	0.44%		測定日数(n=1)	20		
5	2331	159.5	2.5	160	A	0.200	0.31%		平均値	177.4		
6	2308	208.9	3.0	209	A	0	0		標準偏差	1.73		
平均							0.27%	2.17	CV(%)	0.97		
CDC/CRMLN標準化(Phase-1)												
標準化有効期間: 2001.07.26---2002.01.26												
%Bias=0.0%												
CV=0.6%												
TE= 1.18%												

測定項目:HDLコレステロール(19)												
SRL 外部精度管理(平成13年度日本医師会第35回臨床検査精度管理調査)									SRL 内部精度管理			
試料 番号	非沈殿操作・第一化学 (コレステストN HDL)			SRL					管理試料名: L-コンセーラ II EX			
	施設数	反復切断補正法平均	評価規準用SD	測定値	評価	規準値	%バイアス	総合誤差	Lot: 036103	2001.09.19---2001.10.13		
4	702	38.69	0.96	38.1	A	-0.615	-1.52%		測定日数(n=1)	20		
5	703	62.41	1.38	62.0	A	-0.297	-0.66%		平均値	55.3		
6	710	51.04	1.68	51.0	-				標準偏差	0.66		
平均							-1.09%	3.42	CV(%)	1.19		
CDC/CRMLN標準化(Phase-3)												
標準化有効期間: 2001.11.05---2003.11.05												
%Bias=2.0%												
CV=1.3%												
TE=4.6%												

測定項目:中性脂肪(18)												
SRL 外部精度管理(平成13年度日本医師会第35回臨床検査精度管理調査)									SRL 内部精度管理			
試料 番号	グリセロール消去酵素比色法			SRL					管理試料名: L-コンセーラ II EX			
	施設数	反復切断補正法平均	評価規準用SD	測定値	評価	規準値	%バイアス	総合誤差	Lot: 036103	2001.09.19---2001.10.13		
4	2334	43.8	1.6	43	A	-0.500	-1.83%		測定日数(n=1)	20		
5	2332	47.9	1.8	47	A	-0.500	-1.88%		平均値	73.3		
6	2332	133.4	3.4	133	A	-0.118	-0.30%		標準偏差	1.55		
平均							-1.34%	5.49	CV(%)	2.12		