

分担研究報告書

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策政策研究事業)
non-HDL 等血中脂質評価指針及び脂質標準化システムの構築と基盤整備に関する研究

わが国の試薬メーカーを対象とした脂質標準化の現状

研究分担者 中村 雅一 国立循環器病研究センター 予防健診部 脂質基準分析室 室長
研究分担者 西村 邦宏 国立循環器病研究センター 循環器病統合情報センター統計解析室 室長
研究分担者 宮本 恵宏 国立循環器病研究センター 予防健診部・循環器病統合情報センター・
予防医学・疫学情報部 部長、バイオバンク 副バンク長、遺伝子検査室 室長

研究要旨

脂質 4 項目(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(中性脂肪))は、臨床検査はもとより、国民健康・栄養調査、特定健診、企業や地域住民を対象とした集団検診などを含め、広い領域で普遍的に測定対象とされる検査項目である。臨床検査においては、あらゆる疾病が対象とされるが、中でも循環器疾患や糖尿病等の生活習慣病の診断・治療・予後等において必須の重要項目とされており、国民健康・栄養調査においては、調査事項の身体状況調査の中の血液検査として総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、non HDL コレステロール、トリグリセライド(中性脂肪)の 5 項目が取り上げられており、また、特定健診においては、基本的な健診項目の中の血液化学検査として HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセライド(中性脂肪)の 3 項目が対象とされている。

脂質 4 項目の測定は、病院等の臨床検査室や商業ベースの臨床検査センターが、試薬メーカーで製造された試薬と校正物質(キャリブレーター)を使用し、処理能力の高い自動分析装置と組み合わせた分析システムを通じて検査結果を算出するのが一般的である。得られた検査成績は、最終的に医師と患者に届けられ、医療の現場で活用されることになる。

米国の CDC(疾病対策センター、Centers for Disease Control and Prevention)は、脂質標準化のあるべき姿として、" Nationwide standardization can be achieved most effectively through the analytical instrument/reagent/calibrator system by manufacturers " を原則としている。この原則によれば、脂質項目の正確性は、臨床検査室自体が実施する内部精度管理はもとより重要な要素ではあるが、それと並行して、臨床検査の最前線に試薬やキャリブレーターを提供する側に位置する試薬メーカーを対象とした外部精度管理としての標準化を実施することが、正確度を担保する上でより効果的であると提案しているものである。このような考え方は、標準化に対する世界的な基本概念とされる。

以上のことから、本年度(最終年度)の研究においては、脂質の 4 項目について、わが国の試薬メーカーを対象とした標準化を CDC 基準で実施し、基準分析法による目標値と比較したときに、わが国の試薬メーカー自体の測定値の正確性がどのような分布状況を示しているのかという点を明らかにした。

A. 研究目的

脂質 4 項目(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(中性脂肪))は、臨床検査はもとより、国民健康・

栄養調査、特定健診、企業や地域住民を対象とした集団検診などを含め、広い領域で普遍的に測定対象とされる検査項目である。これら脂質 4 項目について、わが国の試薬メーカーを対象とした標

準化を CDC とそのネットワークである Cholesterol Reference Method Laboratory Network(CRMLN)が求める評価基準で実施した。基準分析法による目標値と比較したときに、わが国の試薬メーカー自体の測定値の正確性がどのような状況を示しているのかという点に目標を置き、正確性の分布状況を明らかにすることを試みた。

B. 研究方法

本研究班の3年目(最終年度)に当たる平成27年度内に行った研究方法は以下の通りである。

【試薬メーカーに適用したCDC/CRMLNの脂質標準化プログラム】

総コレステロール: Total Cholesterol Certification Protocol for Manufacturers-Revised-October 2004

HDL コレステロール: HDL Cholesterol Certification Protocol for Manufacturers-November 2002

LDLコレステロール: LDL Cholesterol Certification Protocol for Manufacturers-June 2006

トリグリセライド: トリグリセライド専用の標準化プログラムは未整備なので、総コレステロールの標準化プログラムを準用した。

【標準化の実施条件】

総コレステロール: 正確度の判定基準は、総コレステロールの基準分析法(Abell-Kendall 法)による目標値の $\pm 3\%$ 以内。標準化に使用された検体数は、44検体。標準化の実施期間は、2015年03月24日~2015年04月14日。標準化に参加した試薬メーカー数は、計8社(セロテック、デンカ生研、積水化学、協和メデックス、和光純薬、シスメックス、UMA、東ソー)。8社の総分析システム数は、15システム(1システムとは、試薬+キャリブレーター+分析装置の組み合わせを云う)。(1)

HDL コレステロール: 正確度の判定基準は、HDLコレステロールの基準分析法(デキストラン硫酸 Mg 法、DCM)による目標値の $\pm 5\%$ 以内。標準化に使用された検体数は、50検体。標準化の実施期間は、2015年04月22日~2015年05月27日。参加試薬メーカー数は、計8社(セロテック、デンカ生研、積水化学、協和メデックス、和光純薬、シスメックス、UMA、東ソー)。参加した8社の総分析システム数は、17システム。(2)

LDL コレステロール: 正確度の判定基準は、LDLコレステロールの基準分析法(Beta-Quantification 法、BQ 法)による目標値の $\pm 4\%$ 以内。標準化に使用された検体数は、54検体で95%は健常者であった。標準化の実施期間は、2015年11月17日~2015年12月16日。参加試薬メーカー数は、計7社(デンカ生研、積水化学、協和メデックス、和光純薬、シスメックス、UMA、東ソー)。参加した7社の総分析システム数は、17システム。(3)

トリグリセライド: 正確度の判定基準は、トリグリセライドの基準分析法(GC-IDMS 法、質量分析計法)による目標値の $\pm 5\%$ 以内に設定。標準化に使用された検体数は41検体で、総コレステロール用の検体を用いた。標準化の実施期間は、総コレステロールと同じ2015年03月24日~2015年04月14日。参加試薬メーカー数は、計7社(セロテック、デンカ生研、積水化学、協和メデックス、和光純薬、シスメックス、UMA)。参加した7社の総分析システム数は、11システム。(4)

C. 研究結果、及び、D. 考察

【標準化の結果、及び、考察】

総コレステロール: 試薬メーカー8社の15分析システムで使用された測定値の総数は、計660個。判定基準を満たしたのは総数660個中の647個で、その比率は98.0%。判定基準を逸脱したのは総数660個中の13個で、その比率は2.0%。分析システ

ム別にみた場合の標準化達成率は 15 分析システム中の 15 分析システムで、100%の達成率を示した。総コレステロールの正確度を%Bias で示した場合の試薬メーカー8社の15分析システムの分布状況を図1に示した。分布状況の回帰式は、 $y(\% \text{Bias vs. AK RMP}) = 0.002x(\text{TC by AK RMP}) - 0.167$ ($r \text{ square} = 0.004$)であった。この回帰式から、総コレステロールの診断基準である220 mg/dLの濃度における正確度は0.17%であった。標準化の結果、わが国の試薬メーカーによる総コレステロールの正確度は極めて高いと判断された。(1)

HDL コレステロール: 試薬メーカー8社の17分析システムで使用された測定値の総数は、計850個。判定基準を満たしたのは総数850個中の773個で、その比率は90.9%。判定基準を逸脱したのは総数850個中の77個で、その比率は9.1%。分析システム別にみた場合の標準化達成率は17分析システム中の15分析システムで、88.2%の達成率を示した。HDL コレステロールの正確度を%Bias で示した場合の試薬メーカー8社の17分析システムの分布状況を図2に示した。分布状況の回帰式は、 $y(\% \text{Bias vs. DCM}) = -0.033x(\text{HDL-C by CRMLN DCM}) + 0.489$ ($r \text{ square} = 0.022$)であった。この回帰式から、HDL コレステロールの診断基準とされる40 mg/dLの濃度における正確度は-0.85%を示した。標準化の結果、わが国の試薬メーカーによるHDL コレステロールの正確度は高いと判断された。(2)

LDL コレステロール: 試薬メーカー7社の17分析システムで使用された測定値の総数は、計918個。判定基準を満たしたのは総数918個中の650個で、その比率は70.8%。判定基準を逸脱したのは総数918個中の268個で、その比率は29.2%。分析システム別にみた場合の標準化達成率は17分析システム中の17分析システムで、100%の達成率を示した。LDL コレステロールの正確度を%Bias で示した場合の試薬メーカー7社の17分析システムの分布状況を図3に示した。分布状況の回帰式は、 $y(\% \text{Bias vs. BQ RMP}) = 0.024x(\text{LDL-C by BQ$

RMP) - 2.738 ($r \text{ square} = 0.043$)であった。この回帰式から、LDL コレステロールの診断基準である140 mg/dLの濃度における正確度は0.65%を示した。標準化の結果、わが国の試薬メーカーによるLDL コレステロールの正確度はほぼ満足できる水準にあると判断された。ただし、今回の検体では病的検体は含まれていない。(3)

トリグリセライド: わが国でのトリグリセライドは、Total glycerides から Free glycerol を差し引いた実質のトリグリセライド(Net TG)で表現されている。これに対し、欧米諸国では Free glycerol を含めた Total glycerides での表示が一般的である。今後、わが国においてトリグリセライドの表示方式を議論する必要性があるのではないだろうか? 試薬メーカー7社の11分析システムで使用された測定値の総数は、計451個。判定基準を満たしたのは総数451個中の379個で、その比率は84.0%。判定基準を逸脱したのは総数451個中の72個で、その比率は16.0%。分析システム別にみた場合の標準化達成率は11分析システム中の11分析システムで、100%の達成率を示した。トリグリセライドの正確度を%Bias で示した場合の試薬メーカー7社の11分析システムの分布状況を図4に示した。分布状況の回帰式は、 $y(\% \text{Bias vs. GC-IDMS}) = 0.029x(\text{Net TG by GC-IDMS}) - 4.755$ ($r \text{ square} = 0.251$)であった。この回帰式から、トリグリセライドの診断基準とされる150 mg/dLの濃度における正確度は-0.40%を示した。標準化の結果、わが国の試薬メーカーによるトリグリセライドの正確度は高いと判断された。しかしながら、その分布状況は高値でやや高く、低値でやや低くなる傾向が認められた。以上の特徴的な分布状況を示すことから、トリグリセライドの標準化では更に試薬に改善の余地があると考えられる。(4)

E. 結論

わが国の試薬メーカーを対象とした脂質4項目(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(中性脂肪)の標準化を CDC/CRMLN 基準で実施した。その結果、標準化達成率は総コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセライドの 3 項目で共に 100%、HDL コレステロールで 88.2%と高い水準を示した。しかしながら、トリグリセライドでは正確度に歪みが認められることから、今後、更に試薬に改善の余地がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Nakamura M, Iso H, Kitamura A, et al. Total cholesterol performance of

Abell-Levy-Brodie-Kendall reference measurement procedure: Certification of Japanese in-vitro diagnostic assay manufacturers through CDC's Cholesterol Reference Method Laboratory Network. Clinica Chimica Acta 2015;445:127-132.

(2) Nakamura M, Yokoyama S, Kayamori Y, et al. HDL cholesterol performance using an ultracentrifugation reference measurement procedure and the designated comparison method. Clinica Chimica Acta 2015;439:185-190.

(3) Nakamura M, Kayamori Y, Iso H, et al. LDL cholesterol performance of beta quantification reference measurement procedure. Clinica Chimica Acta 2014;431:288-293.

(4) Nakamura M, Iso H, Kitamura A, et al. Comparison between the triglycerides standardization of routine methods used in Japan and the chromatographic acid reference measurement procedure used by the CDC Lipid Standardization Programme. Annals of Clinical Biochemistry, 2016

in press.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

本研究報告書で使用された語彙

TC: Total Cholesterol

AK RMP: Abell-Kendall Reference Measurement Procedure

HDL-C: High-Density Lipoprotein Cholesterol

DCM: Designated Comparison Method

CRMLN: Cholesterol Reference Method Laboratory Network

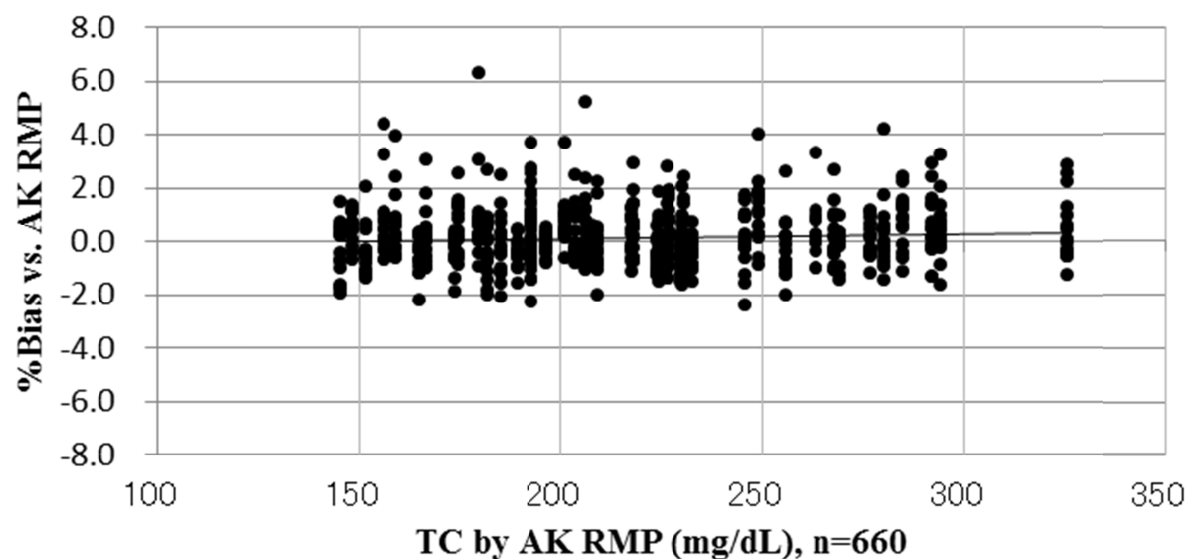
LDL-C: Low-Density Lipoprotein Cholesterol

BQ RMP: Beta Quantification Reference Measurement Procedure

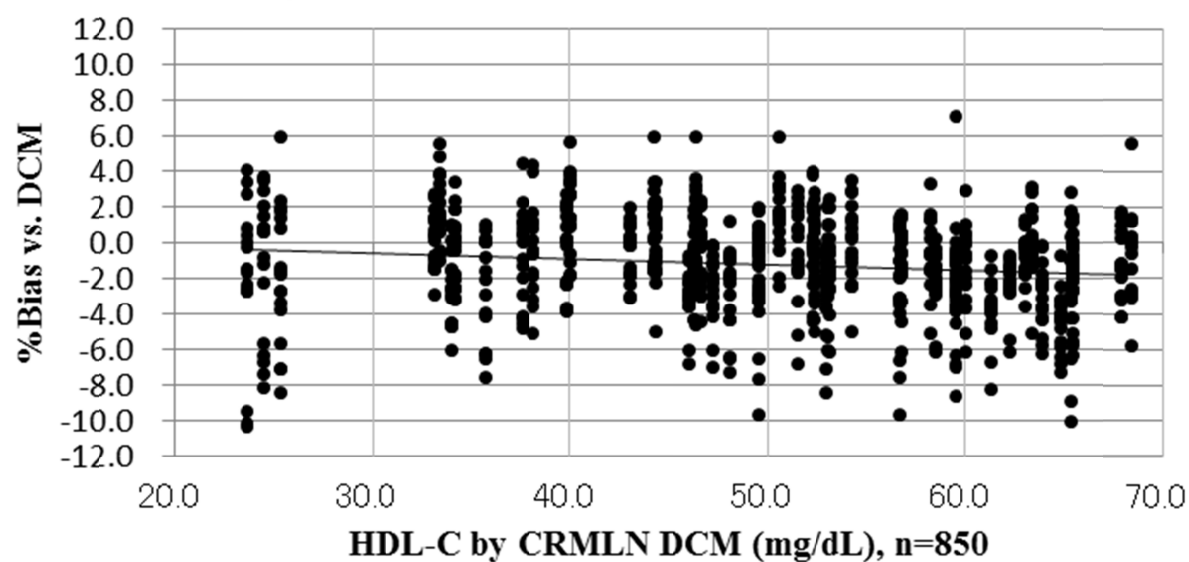
TG: Triglycerides

GC-IDMS: Gas Chromatography-Isotope Dilution Mass Spectrometry

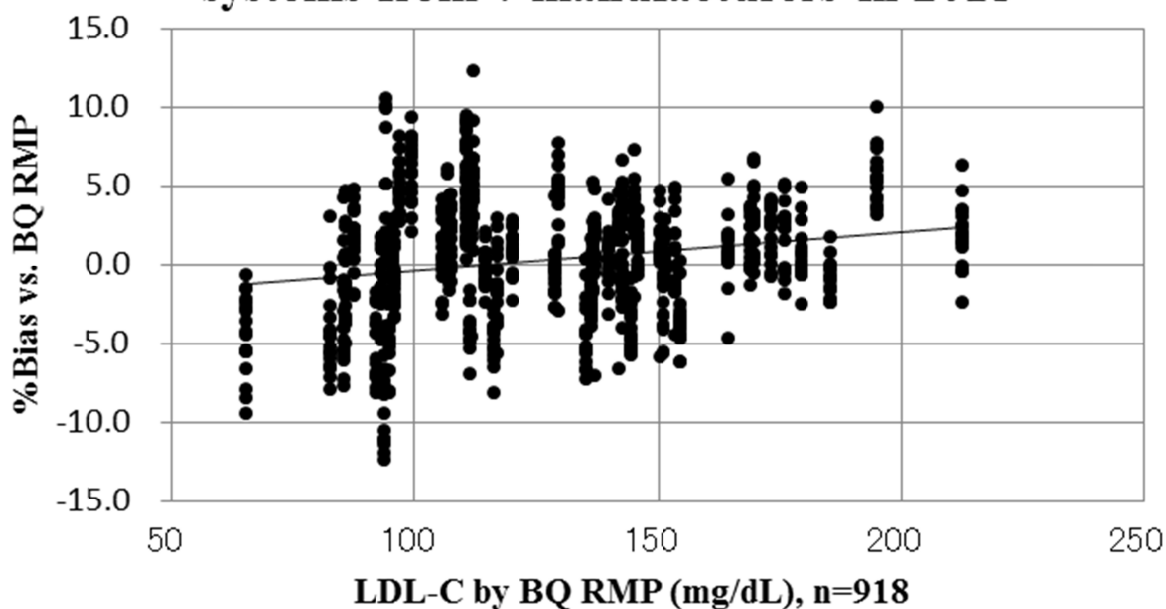
☒1 **%Bias plots of TC for 15 analytical systems from 8 manufacturers in 2015**



☒2 **%Bias plots of HDL-C for 17 analytical systems from 8 manufacturers in 2015**



3 %Bias plots of LDL-C for 17 analytical systems from 7 manufacturers in 2015



4 %Bias plots of net TG for 11 analytical systems from 7 manufacturers in 2015

