



有限責任中間法人  
HECTEF

福祉・医療  
技術振興会

# HECTEF

Health Care  
Technology  
Foundation

有限責任中間法人としての発足と検討会・活動報告

## NEWS

2005. 5. No. 11



### 法人発足に当たって さらなる臨床検査の 標準化を目指して

有限責任中間法人HECTEF  
理事長 医学博士 櫻林郁之介

「福祉・医療技術振興会（HECTEF Health Care Technology Foundation）」は、平成6年11月に発足し、臨床検査用高位標準物質の開発・製造・検定・頒布を主な事業の一つとして発展してまいりました。その後10年が経過し、振興会で製造・検定・頒布する標準物質の種類が増加するとともに、平成16年4月には「日本臨床検査標準協議会（JCCLS）」により認証され、「(社)日本臨床検査薬協会」から頒布されていた標準物質、ERMおよびCRM470が加わり、わが国の臨床検査領域における高位標準物質の頒布機関として名実ともにその地位を確立するに至っております。

これら高位標準物質が臨床検査結果の信頼性向上に果たした効果は、日本医師会臨床検査精度管理調査の結果等を通して既に立証されています。しかしこれらの高位標準物質を利用して、自機関における臨床検査結果の精度保証を日常的に実践している医療機関はまだ少ないのが現状であります。

これらを達成するためには、単に標準物質の頒布のみならず、講演会、研究会、検討会、情報提供サービス等を通して、標準物質の普及活動及び標準化に関する研究活動の強化が必要です。また、標準物質の頒布事業は臨床検査を含む医療技術の改善における一部の役割であり、今後国内外の

関係学術団体とも連携しながら、グローバルな標準化活動の一環として進めて行く必要があると考えています。

以上の活動を一層推進するにあたり、法的な権利と責任を明確にするため法人化することが必要となりました。2004年4月8日に「福祉・医療技術振興会」の一部門であった「スタンダードレファレンスセンター」を、ASNITE\*による国家計量標準研究所としての認定の関係もあり、一足先に「有限責任中間法人 HECTEFスタンダードレファレンスセンター」として法人化いたしました。そして今回2005年1月24日に本体である福祉・医療技術振興会を、既に「HECTEF」の略称が国内外に広く知られていることから、「有限責任中間法人 HECTEF」として法人格を取得いたしました。

なお「有限責任中間法人 HECTEFスタンダードレファレンスセンター」は標準物質の製造・試験検定を、「有限責任中間法人 HECTEF」はこれらの標準物質類の頒布を主な事業として役割分担をしております。

これからも、わが国における臨床検査の標準化活動の拠点として、さらなる努力をしてまいりたいと存じますので、皆様の暖かい御支援をお願い申し上げます。

\*ASNITE：製品評価技術基盤機構認定制度

# 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

福祉・医療技術振興会  
LDL-C RMS技術検討会委員  
大阪府立健康科学センター  
U.S.CRM LN 脂質基準分析室 中村 雅一

福祉・医療技術振興会(HECTEF)の果たす役目は、一つには「臨床検査用標準物質を供給する国家機関に代わる組織」として活動すること、二つには「日常検査の正確さを評価するための比較対照法」を構築する点にある。

長年にわたる疫学研究と臨床試験の学術成果は、心・血管系疾患の発症に関与するリスクファクターとしての総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロールの重要性を明らかにしてきた。臨床検査領域からこのことを見たとき、①これら3群のコレステロールを一つの測定系で包括的に定量でき、しかも、②国際的な互換性を確保しながら、③日常検査の正確さを評価するためのわが国独自の標準操作法を組み立てることは、臨床検査に課せられた責務であろう。このことから、学識経験者や関係業界等のご協力を得ながら、微力ではあるがHECTEFはこの責任の一翼を担いたいと考える。

コレステロールの測定系を経年的に考察したとき、わが国の試薬メーカーは、総コレステロールでは酵素試薬の開発とその液状化、HDLコレステロールでは世界で最初の直接法の開発、続いて、最も難関とされたLDLコレステロールでも世界で初めて直接法を開発した点において、先駆的な技術開発をしてきた。脂質に関する輝かしい成果は、世界の臨床検査領域の中でも特筆に値する。残念なことに、わが国には、これらの独創性あふれた直接法を評価するための基準分析法、あるいは、それに準ずる比較対照法は、長らく存在しなかった。一方、米国には、直接法が実用化されるはるか以前の40年も前から、米国としての脂質の基準分析法が存在した。それが基礎となって、欧米を中心に展開された心・血管系疾患、特に心臓病や脳卒中を中心とした疫学研究や臨床試験の成果を根底で支え、その成果は確実に国民に還元されてきた。基礎研究に果たした基準分析法の存在意義は小さくない。研究の中心的な役割を果たした組織が、NIH、FDA、NIST、CDCなどの米国の政府機関、大学の研究組織、並びに、AACCなどの学術団体である。つまり、

米国は直接法の開発こそ出遅れたものの、先に基準分析法が存在して、国民的課題の克服に貢献したという実績があり、他方、わが国では基準分析法の開発では遅れをとったものの、先に実用性に優れた直接法が開発されたという事実がある。目標値を確立することの出来る基準分析室と標準物質を提供できる組織と日常分析法(直接法)の3者が存在しなければ、そもそも臨床検査のトレーサビリティーは成立しない。この点で、米国と日本は相互に痛み分けたことになり、今日、両者は相互補完的な国際協力関係にある。

米国における総コレステロールの基準分析法は、National Reference System for Cholesterol (NRS/CHOL) 体系に組み込まれた絶対基準分析法としての同位体希釈質量分析法(ID-MS)と実用基準分析法としてのAbell-Kendall法(AK)の両者で構成される。これらの基準分析法をそのままわが国に持ち込んだとしても、どの施設が長期間にわたって限りなく高い技術水準を維持できるのか、その間の莫大な財政的負担を誰が担うのかなど、標準化を実行する前に解決を迫られる面が極めて多い。言うだけならば、標準化は簡単である。しかしながら、標準化は解決さるべき確たる目標があり、それを支援する財政的負担と実施機関があって、はじめて成り立つものである。米国の基準分析法は、誰でもがどこでも手軽に実施できて、測定値の正確さを確認できる測定法ではない。基準分析法である限りにおいて、極めて高い熟練した技術、人材、そして、相当の設備投資が求められる。このことを前提にして、わが国における標準的操作法はどうあるべきかを考えたとき、国立循環器病センターの片山善章氏を代表者とする日本臨床化学会の試薬専門委員会に属するプロジェクトメンバーが、米国方式を回避して、数々の検討と改良の結果として、最終的にCholesterol Esterase(CE)とCholesterol Dehydrogenase(CD)を共役させる酵素反応(CE-CD-UV法)を測定原理とする「ヒト血清コレステロール測定の勧告法-実試料の測定値を評価するための比較対照法-」(臨床化学, Vol.30, No.3, 2001)を答申するに至ったことは評価に値する。改めて、その労をねぎらいたい。米国はAK法を選択した。しかし、わが国は新しい測定原理に基づく酵素法を選択した。このCE-CD-UV法が、わが国独自のHDLコレステロールやLDLコレステロールの標準操作法を構築するための出発点となる。

米国におけるHDLコレステロールとLDLコレステロー

ルの同時基準分析法は、検体を比重1.006、18°C、105000xGで超遠心して上層に浮遊するカイロミクロンとVLDL分画をチューブスライサーで切除し、下層のHDL画分とLDL画分を含む試料(BF)を対象として、① BF中のコレステロールと② ヘパリン・マンガン法による分離後の検体でHDLコレステロールの両者を、AK法で定量する方法である。LDLコレステロールは、BF中のコレステロールからHDLコレステロールを差し引いた値で求められる。一方、CDCが中心になって組織されているコレステロールの国際標準化ネットワークであるCRMLNは、CDC自体の基準分析法のわざらわしさを回避する形で、超遠心を省略し、ヘパリンマンガン分離法を避けたデキストラント硫酸マグネシウム沈殿分離-AK法を採用するに至っている。それだけに、本法は比較対照法(DCM)に留まり、TG値が200mg/dL以下の検体を対象とする測定上の制約を持っている。実用性に徹したCRMLN方式も、一つの便法として存在する意義はある。以上のような米国並びにCRMLNでの標準化活動を背景として、福祉・医療技術振興会において、わが国の分析環境に適合するようなHDLコレステロールの標準操作法を検討する会として平成8年10月に「HDL-C RMS技術検討会」(委員長:櫻林郁之介教授 自治医科大学大宮医療センター)を発足させ、その答申後、引き続いて、LDLコレステロールの標準操作法の検討会として平成15年7月に「LDL-C RMS技術検討会」(委員長:櫻林郁之介教授 自治医科大学大宮医療センター)を立ち上げ、実験と検討に1年間、まとめに6ヶ月の予定を組み、現在も慎重な検討が続けられている。

わが国のHDLコレステロールの標準操作法を検討した「HDL-C RMS技術検討会」は、CRMLNの比較対照法を参考にして、デキストラント硫酸マグネシウム沈殿分離法によるHDL分離とコレステロールのCE-CD-UV法とを組み合わせた新しいHDL-C測定法を考案し、日本臨床検査医学会 標準委員会 脂質・リポ蛋白ワーキンググループに勧告答申した。その成果は、最終的に「HDL-C日常測定法評価のための比較法-デキストラント硫酸-Mg<sup>2+</sup>/コレステロールデヒドロゲナーゼ法-」(臨床病理, Vol.50, No.1, 2002)にまとめられている。一方、現在検討中の「LDL-C RMS技術検討会」では、CDCのLDLコレステロールの基準分析法であるBeta-Quantification(BQ)法を参考に、総コレステロールとHDLコレステロールとLDLコレステロールの3者を、一つの測定系で包括的に定量できる測定体系として位置付けることを目標に、わが国発の

直接法を評価するための標準操作法としての観点から、沈殿分離剤のデキストラント硫酸と塩化マグネシウムは外国に依存することなく国産で高品質の製品の開発を求める、しかも、CRMLNでの検討成績とは別に、国産のデキストラント硫酸の沈殿分離性能を始めとして米国でも実施された形跡のない物理化学的な面まで含めた詳細な技術的検討を重ねている。総コレステロールとHDLコレステロールに統一して、国際的な互換性も視野に入れながら、わが国独自のLDLコレステロールの標準操作法が、近く答申されるものと期待される。

現在、わが国の試薬メーカー7社のHDLコレステロールとLDLコレステロールの試薬が、世界中に販売されるに至っている。正に日本の独壇場であろう。健常な検体を対象にした場合、CDC/CRMLNの脂質標準化プログラムでは標準化できるということが実証されている点において、直接法は優れたスクリーニング検査法である。しかしながら、リポ蛋白異常の認められる病的検体では、直接法は測定上の各種の制限を抱えていることも数々指摘されている。それらの多くは、未だ十分に明らかにされているとは言えない。世界のユーザーに対して、試薬メーカー各社は、測定上の制約や特質、あるいは、将来の解明努力について、製造責任の立場から、現在どこまで明らかになっており、どこがまだ明らかでないのかということに関して、きちんと説明することが国際的にも必要と判断される。このような観点から、福祉・医療技術振興会は、直接法の問題点に関して日米間で率直な意見の交換を図る必要性があると考えた。その結果、シアトルのPacific Biometrics Research Foundation(PBRF)と福祉・医療技術振興会の共同主催により、AACCの学会開催時に合わせて、「Meeting-Standardization of Direct LDL-C Methods」というテーマの下に、2004年7月27日、ロサンゼルスで第1回目の日米会議を開催した。多くの参加者を得て、会議は成功裏に終了した。引き続き、本年のオーランドにおけるAACCの学会開催時においても、HECTEFとPBRFが主催者となって、2回目の拡大日米会議(2005年7月26日、火曜日、午後7時、Rosen Centre Hotel、オーランド)を開催する計画である。このような会議を通じて、試薬メーカーや学識経験者等から自由な意見を集め、相互補完関係に立った日米欧の国際協力体制を更に充実させる一石を投ずることになれば、当技術検討会としても望外の喜びである。一人でも多くの参加者を期待したい。