

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 －脂質検査の標準化－

脂質・高感度 CRP 担当委員 中村 雅一
(大阪府立健康科学センター脂質基準分析室 室長)

研究要旨

本研究班では、全国約 150 の医療機関の参加のもとに、高脂血症治療薬 HMG-CoA の投与による研究者主導の臨床試験が実施されている。基準分析法を中心とする標準化は、欧米では研究遂行上の前提条件とされ、疫学研究や臨床試験において広く活用されている。本班の研究成果が欧米諸国において正当な評価を受けるためには、米国の国立研究機関である Centers for Disease Control and Prevention(CDC)が主宰する国際的な脂質標準化プログラムを通じて、脳心血管疾患等の危険因子とされる総コレステロール(TC)、HDLコレステロール(HDL-C)、LDLコレステロール(LDL-C)、トリグリセライド(TG、中性脂肪)などの脂質測定値の正確性と国際的な互換性を担保する標準化は必須である。

大阪府立健康科学センターは、CDC による国際脂質標準化のネットワーク(CRMLN)に参加するわが国では唯一の基準分析室であり、1992 年の正式登録以来 19 年間にわたって、世界中の試薬メーカーや臨床検査室を対象とした脂質の標準化を行ってきた。本研究班における精度管理は、CDC の国際標準化システムと日本医師会による臨床検査精度管理調査成績を併用することによって、研究支援を行う。

A. 研究目的

本班を構成する約 150 の研究参加施設で採取される検体は、SRL(東京都八王子市)に委託される。SRL に対し、CDC/CRMLN による国際脂質標準化プログラムによる試薬メーカーを対象とした標準化と日本医師会による臨床検査精度管理調査(サーベイ)の 2 者を併用して、精度管理を行う。

B. 研究方法

【試薬メーカーを対象とした脂質の標準化】

SRL は試薬メーカーではなく、臨床検査室である。しかしながら、SRL は全国規模で展開している大規模な臨床検査センターの一つであり、多くの疫学研究や臨床試験や製薬メーカー由来の検体検査を受託していることから、広く臨床検査室を対象とした標準化よりも、より一段と高い精度が求められる試薬メーカーを対象とした標準化プログラムに参加することを推奨している。CDC/CRMLN が運用している試薬メーカー

を対象とした標準化プログラムは、TC が Total Cholesterol Certification Protocol for Manufacturers(October 2004)、HDL-C が HDL Cholesterol Certification Protocol for Manufacturers(November 2002)、および、LDL-C が LDL Cholesterol Certification Protocol for Manufacturers(June 2006)である。ただし、TG については、臨床検査室に対しても、試薬メーカーに対しても、標準化プログラムは運用されていない。これらのプログラムの内容は、CDC の HP (<http://www.cdc.gov/labstandards/crmln.htm>) に詳しい。CDC の標準化においては、精密度は CDC/CV で、正確度は CDC/Total Error(TE)で表現した。国際的に認容されている判定基準は、精密度(CV)では TC が変動係数 CV で3%以下、HDL-C が4%以下、LDL-C が4%以下、一方、正確度(TE)は、TC が総合誤差 TE で9%以下、HDL-C が 13%以下、LDL-C は 12%以下である。

【日本医師会による臨床検査精度管理調査】

日本医師会による臨床検査精度管理調査(サーベイ)は、例年、10月頃に年に1回実施されている。この精度管理においては、基準分析法は運用されない。参加分析室の評価は、全参加分析室の調整平均値から見て、どの程度偏位しているかを示すABCD の4段階指標による相対評価に留まる。これに対して、標準化では絶対評価として直接数値で表現されるので、判り易い。そこで、全参加分析室の調整平均値を正確度の指標とみなし、また、SRLの内部精度管理で得られる管理血清の20日間の成績を精密度として、この両者から総合誤差(Total Error= %bias + 1.96CV)を計算し、測定精度の経年変化を追跡した。日本医師会の臨床検査精度管理では、精密度は SRL/CV で、正確度は医師会/TE で表現した。国民健康・栄養調査で適用されている正確度(TE)の判定基準は、TC が総合誤差 TE で 5%以下、HDL-C が 15%以下、LDL-C が未設定、TG は 12.5%である。判定基準が、標準化と日本医師会で異なるのは、絶対評価と相対評価の評価方式の違いに由来する。日本医師会の精度管理調査のように、本来、相対評価であるものを、絶対評価に変換する方式は、国民健康・栄養調査用として開発されたものであるが、本研究班においても活用した。

【SRLへの検査委託】

J-STARS における検査委託開始は、2004 年に始まる。本班の研究参加施設で採取される検体には、「J-STARS 広島大学 3 内 HMG-CoA 阻害薬」という標識を付けて SRL に搬送され、国民健康・栄養調査と同じ分析装置で測定され、同じ精度管理下に置かれている。J-STARS の分析装置は、本班の研究開始の 2004 年から2009年6 月までは SRL の日立 7170 により、2009 年7月以降は MUQS ラボの BM8060 が使われている。平成 23 年度には、本研究班の中間解析が行われるので、J-STARS でこれまでに収集された脂質測定値の分布状況(期間：2004.05.05—2010.11.30)を調査して、下表に示した。

	TC	TG	HDL-C	LDL-C
総個数	8747	8735	8664	8544
直接測定可能域	2~527 mg/dL	1~2719 mg/dL	1~200 mg/dL	1~440 mg/dL
最低値	12.9 mg/dL	27 mg/dL	13 mg/dL	22 mg/dL
低濃度域での直接測定可能域外の発生個数	0/8747	0/8735	0/8664	0/8544
最高値	569 mg/dL	2234 mg/dL	192 mg/dL	240 mg/dL
高濃度域での直接測定可能域外の発生個数	1/8747	0/8735	0/8664	0/8544

【SRLにおける分析装置の切り替え問題】

SRLにおける分析装置は、2006年6月に従来の日立 7170 から新しく日本電子 BM8060 に切り替わった。下表に、分析装置の変更に伴う測定値の変動を示した。それによれば、TC、HDL-C、LDL-C の変動は、TC で+1.0%、HDL-C で 0%、LDL-C で -2.5% の範囲内に留まり、大きな変動は観察されなかった。しかしながら、TG では 200 mg/dL の濃度で 209 mg/dL と 4.5% 高く、300 mg/dL の濃度では 318 mg/dL と 6.0% 高くなることが明らかとなった。この原因は、TG の標準物質が、従来のグリセロール標準から、世界標準（日本臨床検査標準協議会推奨）であるトリオレイン標準に切り替わったことに由来する。

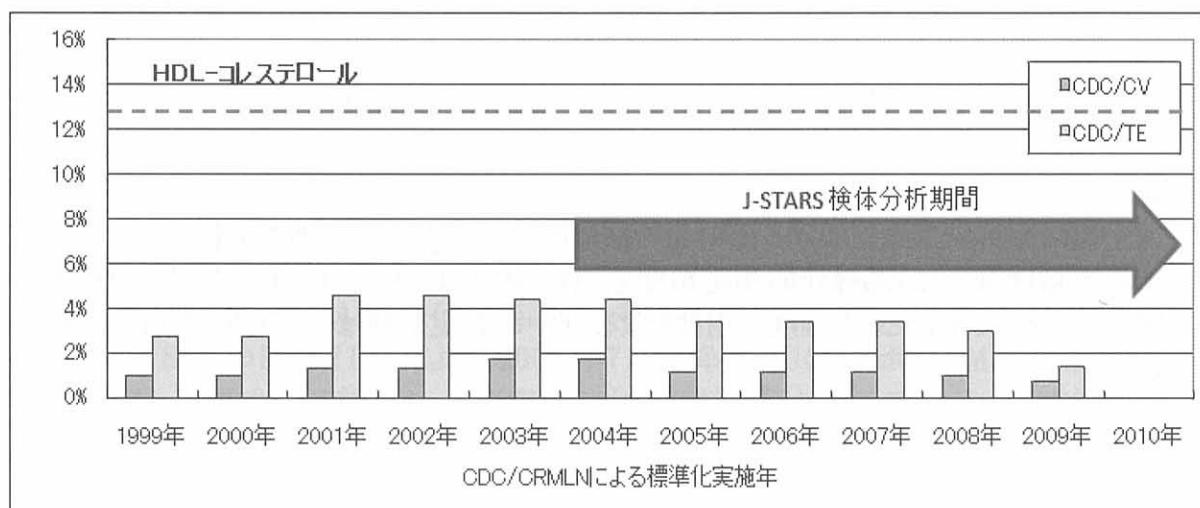
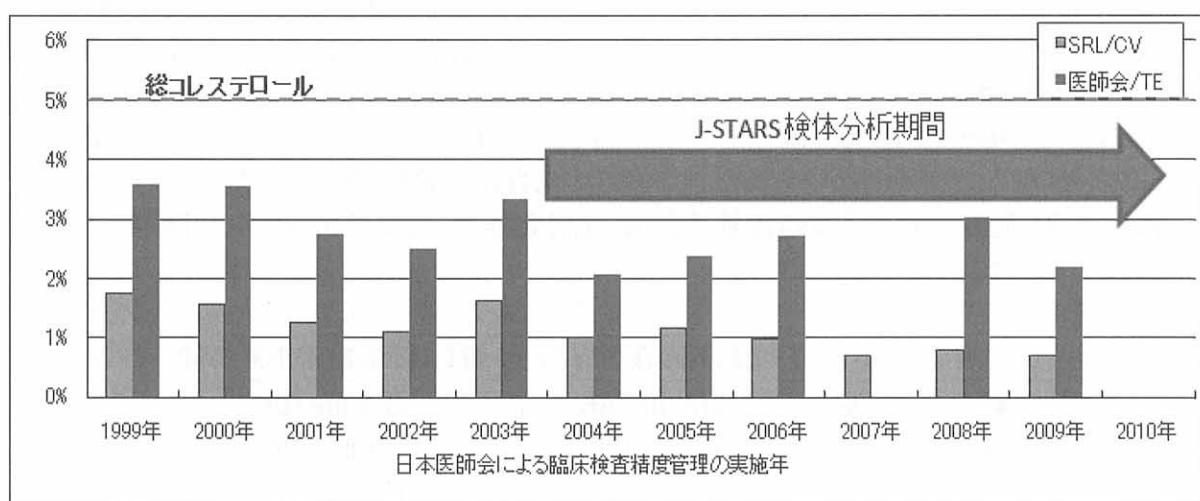
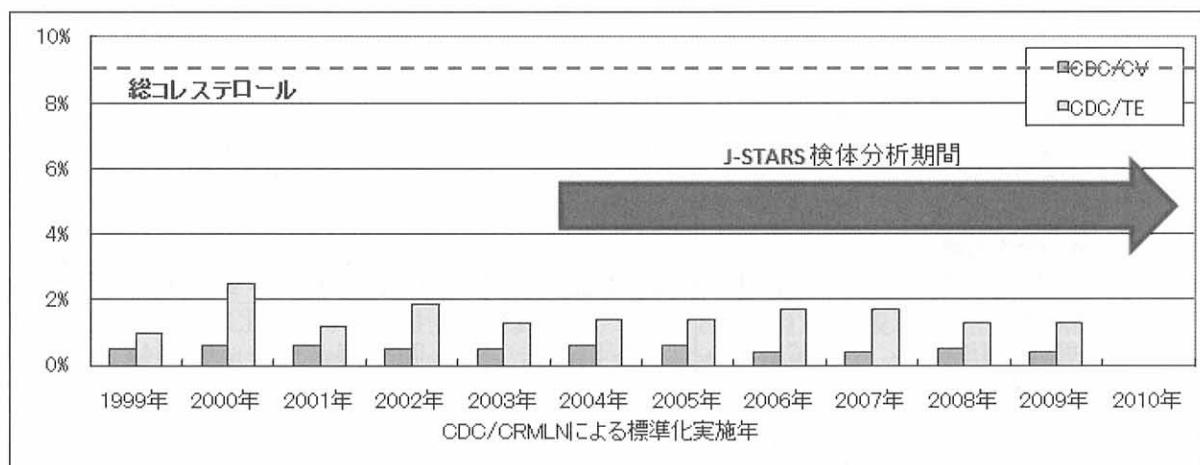
測定項目	旧： 日立 7170	新： 日本電子 BM8060
総コレステロール	200 mg/dL	202 mg/dL
HDL コレステロール	40 mg/dL	40 mg/dL
LDL コレステロール	200 mg/dL	195 mg/dL
トリグリセライド	200 mg/dL	209 mg/dL

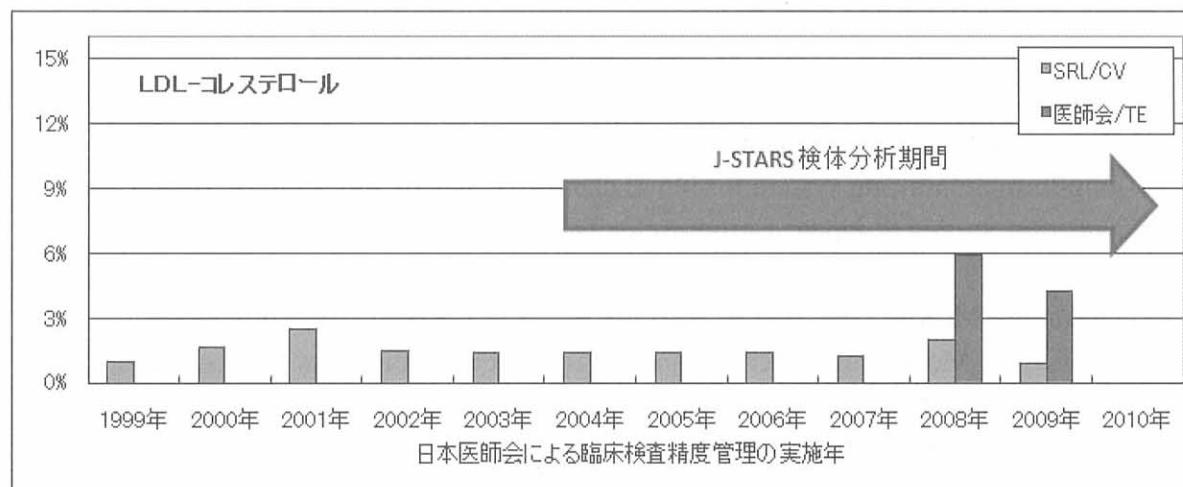
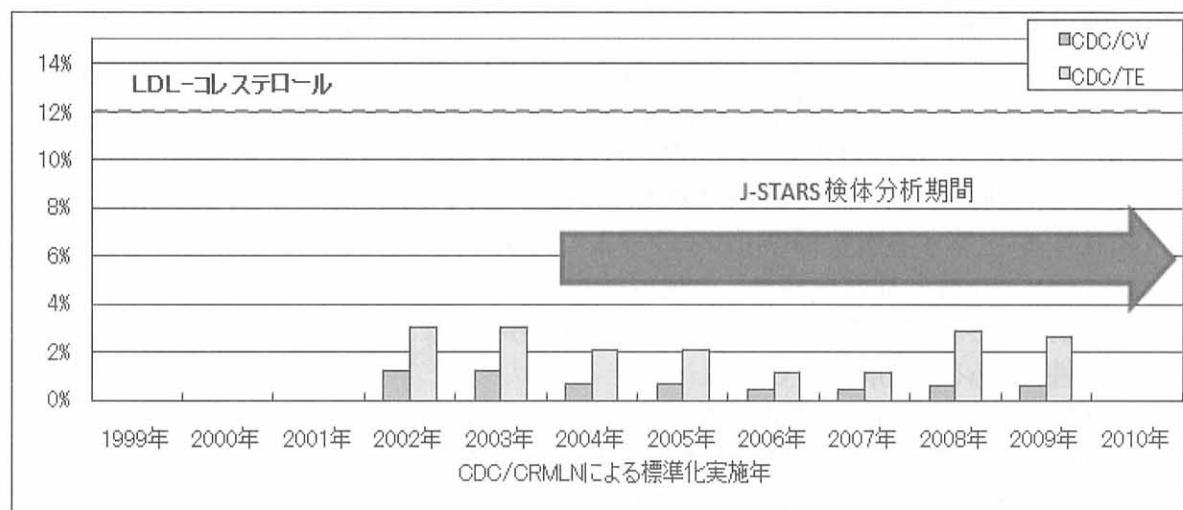
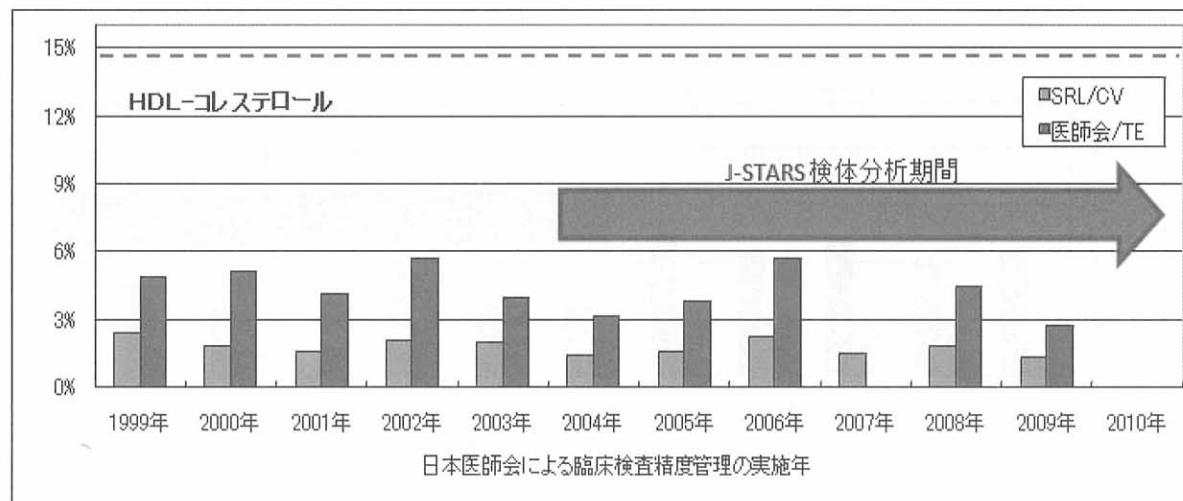
（倫理面への配慮）

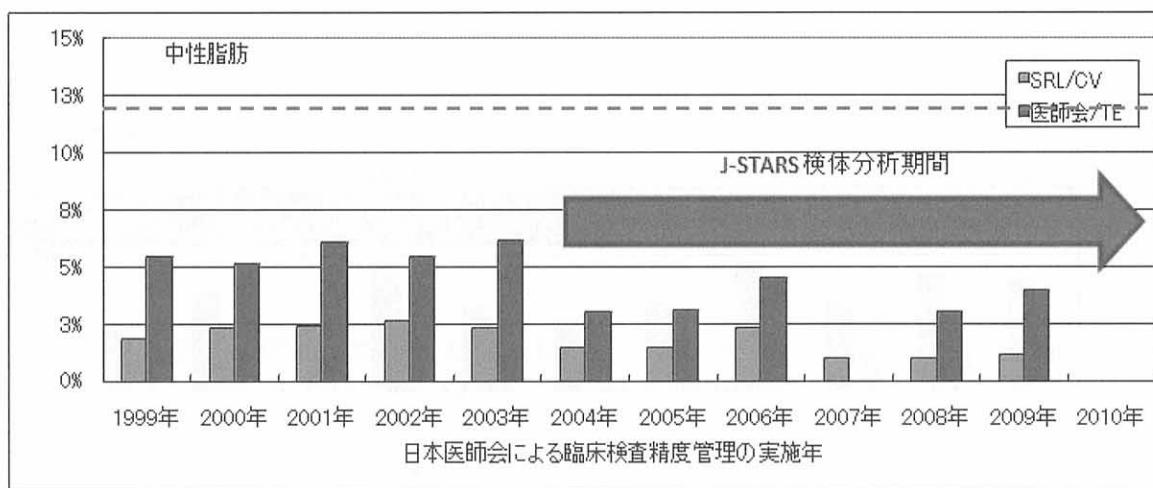
脂質の標準化や精度管理の実施に当たって、倫理面への問題は無い。

C. 結果

上段に CDC/CRMLN による標準化の経年的測定精度を、下段に日本医師会の臨床検査精度管理による経年的測定精度を、TC, HDL-C, LDL-C, TG の測定項目の順に、グラフで示した。正確度の指標となる TE の判定基準は、グラフに赤点線で示した。







D. 考察と結論

欧米の先進諸国では、脳心血管疾患等を対象とした疫学研究や臨床試験を実施する場合、リスクファクターとされる脂質、特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、トリグリセライドなどの測定値を標準化することは、研究の前提条件として慣例化している。その際に適用される基準が、WHOを背景としてCDC及びCRMLNが主宰する脂質標準化プログラムであり、実質的にこれが世界標準とみなされる。CDCの判定基準を満たした測定結果は、精密度と正確度が数値で直接表現（絶対評価）されているので、複数の施設間、あるいは、研究成果間で相互比較性（互換性）があると理解されている。

J-STARSの検体分析期間内におけるCDC/CRMLNの脂質標準化、ならびに、日本医師会の臨床検査精度管理による精度管理成績の両者から、いずれの脂質項目も、設定された判定基準を満たし、国際的な水準に達していることが明らかとなった。このことにより、23年度に行われる予定の本研究の中間評価において、測定値の信頼性は担保されていると判断される。

E. 文献

- 1) Nakamura M, Sato S, Shimamoto T, Konishi M, Yoshiike N: Establishment of long-term monitoring system for blood chemistry data by the National Health and Nutrition Survey in Japan. *J Atheroscler Thromb*, 2008; 15: 244-249
- 2) Nakamura M, Koyama I, Iso H, Sato S, Okazaki M, Kiyama M, Shimamoto T, Konishi M: Measurement performance of reagent manufacturers by Centers for Disease Control and Prevention/Cholesterol Reference Method Laboratory Network lipid standardization specified for metabolic syndrome-focused health checkups program in Japan. *J Atheroscler Thromb*, 2009; 16: 756-763

- 3) Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, Edwards S, Kimberly MM, Korzun WJ, Leary ET, Nakajima K, Nakamura M, Nilsson G, Shamburek RD, Vetrovec GW, Warnick GR, Remaley AT: Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared to ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem*, 2010; 56: 977-986
- 4) Nakamura M, Koyama I, Iso H, Sato S, Okazaki M, Kayamori Y, Kiyama M, Shimamoto T, Kitamura A, Shimamoto T and Ishikawa Y: Ten-year evaluation of homogeneous low-density lipoprotein cholesterol methods developed by Japanese manufacturers—Application of the Centers for Disease Control and Prevention/Cholesterol Reference Method Laboratory Network lipid standardization protocol-- *J Atheroscler Thromb*, 2010; 17: 1275-1281

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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

平成21年度 J-STARS 全体会議

脂質と高感度CRPの標準化に関する報告

2010.01.30

大阪府立健康科学センター 脂質基準分析室
Osaka Medical Center for Health Science and Promotion
CDC/CRLN Lipid Reference Laboratory
中村 雅一

脂質と高感度CRPの標準化に関する報告

● SRLにおける血液化学検査項目の経年的測定精度

標識: J-STARS広島大学3内 HMG-CoA阻害薬 ⇒ SRLに依頼
測定場所と分析装置: 東京都八王子。2009年6月末までは国民健康・栄養調査の検体と同じ分析装置 日立7170で測定、2009年7月以降はMUGSラボの日本電子 BM8060で測定。
対象: 脂質4項目(TC, HDL-C, LDL-C, TG)
期間: 2004年～2008年までの追跡調査成績を観測する
成績: 日本医師会による臨床検査精度管理調査結果
CDCの標準化成績

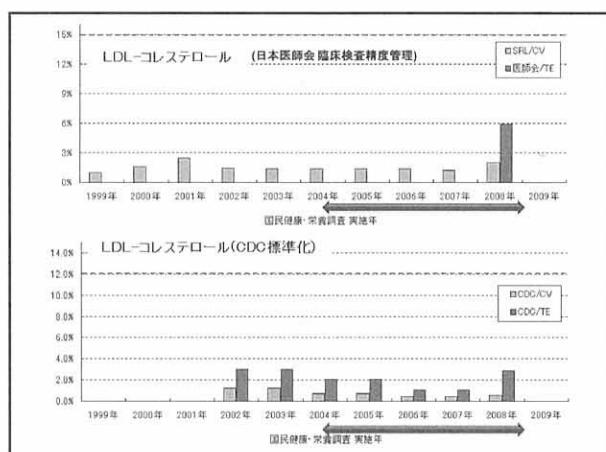
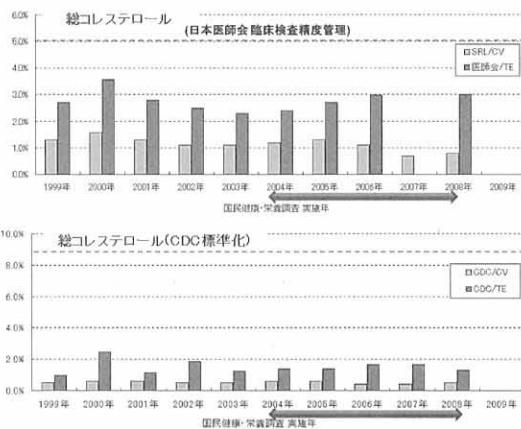
● SRLにおける高感度CRPの標準化、その後

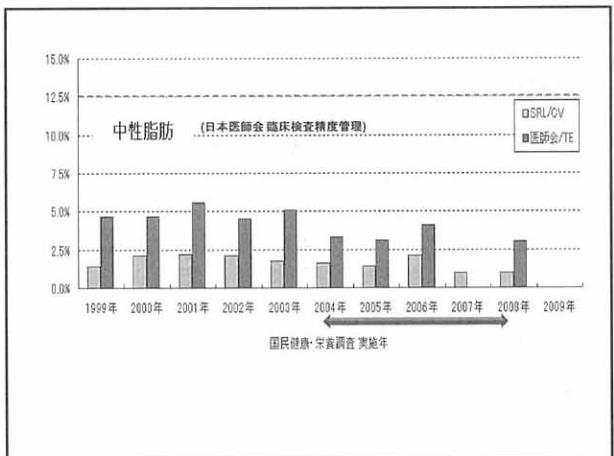
分析装置: 2004年以降、ベーリングネフェロメータ(BN II)で測定

分析装置の変更に伴う測定成績の変動の大きさ

測定項目	旧: 日立7170	新: 日本電子BM8060
総コレステロール	200 mg/dL	202 mg/dL ↑
HDLコレステロール	40 mg/dL	40 mg/dL ⇒
LDLコレステロール	200 mg/dL	195 mg/dL ↓
トリグリセライド	200 mg/dL	209 mg/dL ↑↑

測定値の変動では、トリグリセライドにおいて、200 mg/dLの濃度で209 mg/dLと4.5%高く、300 mg/dLの濃度で318 mg/dLと6.0%高くなる。この原因は、従来のグリセロール標準から、世界標準(日本臨床検査標準協議会推奨)のトリオレイン標準に切り替わることに依る。





Historical Perspective

- Standardization efforts at CDC began in 1958 at the request of the National Heart Institute.
- Purpose: to assure true (accurate), stable, and reproducible lipid and lipoprotein results during long-term trials and studies thereby assuring comparability of lipid and lipoprotein results across different trials and studies in space and time.

