

## 特定健診における臨床検査成績の信頼性を保証するための 技術的許容限界

細萱 茂実\*

香川県立保健医療大学保健医療学部教養部

### Allowable Limits of Measurement Uncertainty Which Can Guarantee the Reliability of Clinical Laboratory Data in New Program of Physical Checkup for Lifestyle-related Disease

Shigemi Hosogaya\*

*Department of Liberal Arts and Sciences, Kagawa Prefectural University of Health Sciences*

#### 要旨

生活習慣病の予防を目的とする特定健診を円滑に運用するには、保健指導対象者の選定や階層化に用いる健診項目としての臨床検査データの信頼性が保証されている必要がある。ここでは、健診に用いる臨床検査について、我が国における測定値の技術的信頼性の水準を知ることが目的に、国内で最も規模の大きい日本医師会の精度管理調査および日本臨床検査技師会の臨床検査データ標準化事業の成績を利用し、トレーサビリティ連鎖への整合性が満足な状態にある標準化された測定値の不確かさの大きさを推定した。また、現状における測定技術水準を評価するため、国内および国際的な既報告論文から設定した生理的変動に基づく許容誤差限界値を検証した。これら評価基準と現状の技術水準を比較した結果、中性脂肪・HDL コレステロール・LDL コレステロール・血清酵素 (AST, ALT,  $\gamma$ -GT)・血糖など多くの血中成分の測定技術は満足な状況にあり、グリコヘモグロビンは健常者の生理的変動が著しく小さいため、測定の不確かさが許容限界を上回ることを確認した。これら成績は、特定健診の臨床検査データを有効活用するうえで有用と考える。

**Key Words:** 特定健診 (program of physical checkup for lifestyle-related disease),  
トレーサビリティ連鎖 (traceability chain), 測定の不確かさ (measurement uncertainty),  
許容誤差限界 (allowable limits of measurement error),  
臨床検査値の生理的変動 (biological variation of clinical laboratory data)

\* 連絡先：〒761-0123 香川県高松市牟礼町原 281-1 香川県立保健医療大学保健医療学部教養部 細萱 茂実

\* Correspondence to: Shigemi Hosogaya, Department of Liberal Arts and Sciences, Kagawa Prefectural University of Health Sciences, 281-1 Murecho-hara, Takamatsu, Kagawa 761-0123 Japan

## 緒言

生活習慣病予防の徹底を図るため、平成20年4月から、高齢者の医療の確保に関する法律により、医療保険者に対し、糖尿病等の生活習慣病に関する健康診査（以下、特定健診という）及び特定健診の結果により健康の保持に努める必要がある者に対する保健指導（以下、特定保健指導という）の実施が義務づけられた<sup>1)</sup>。特定健診では、多くの健診機関で実施した健診データを一元的に管理し、保健指導対象者の選定と階層化のために、健診成績を共通の判定値に基づき判読し利用する。その前提には、健診項目としての臨床検査データ（測定値）の信頼性が保証され標準化されていることが条件となる。具体的には、健診のための検体採取、検体前処理、測定、結果解釈を含む一連の臨床検査過程は、標準の手順に従って運用し、計量学的トレーサビリティ連鎖（以下、トレーサビリティ連鎖という）<sup>2,3)</sup>を含めた内部精度管理を実施し、また外部精度管理調査を定期的に受け、測定値の総合的な信頼性を保証しなければならない。

これら状況に応えるには、標準化された測定の体系を示すトレーサビリティ連鎖への整合性を満足した測定法を用い、標準操作手順に従って測定し、標準化された測定値を提供することが重要であり、これらのことは国際標準化が推進されている今日の臨床検査室に求められる要件ともなっている。

そこで、トレーサビリティ連鎖に対する信頼性の程度を不確かさで表し、標準化された測定値の不確かさの大きさを推定するとともに、健診成績の信頼性を評価する基準となる健常者の生理的変動に基づく許容誤差限界を検証し、その基準を物差しとして我が国の健診項目に関する測定技術水準の現状を評価した。

## 研究方法

### 1. 臨床検査の標準化と測定値の信頼性を表す指標としての不確かさ

近年、臨床検査の標準化は、国際標準化機構（ISO）の「臨床検査と体外診断検査システム」専門委員会（ISO/TC212）より発行された国際規格を軸に進められている<sup>4)</sup>。その中で、臨床検査で用いる定量検査の信頼性は、測定対象物質のトレーサビリティ連鎖に基づき論じられ、基準測定操作法と標準物質から構成される階層段階の中で適正な値が伝達され保存される<sup>2,3)</sup>。逆にいえば、臨床検査の信頼性を確保するには、トレーサビリティ連鎖への整合性を満足するよう標準化された測定法を用い標準手順に従い測定することが重要となる。

また、ISOなど計測に関係する7つの国際機関によって、測定の結果の信頼性を表現するための国際文書「計測における不確かさの表現のガイド」<sup>5)</sup>が共同編集され、測定値に不確かさを併記し値の信頼性を示すことが国際

ルールとなってきた。すなわち、目的とする測定対象の測定結果に、その結果の確からしさの程度を示す不確かさを併記し、「測定結果±拡張不確かさ」として表現される<sup>5,8)</sup>。

これら標準化の状況を踏まえ、今回の検討は、まず健診項目に含まれる臨床検査について、我が国の測定技術の水準を知ることを目的とした。解析データは、全国の臨床検査室の中から標準化された測定値を抽出するため、調査規模の大きい日本医師会主催の平成21年度精度管理調査結果<sup>9)</sup>、および日本臨床検査技師会（日臨技）主催の臨床検査データ標準化事業の結果<sup>10)</sup>を用い、トレーサビリティ連鎖を満足する検査室群の測定値を抽出し、健診項目の測定技術水準を反映する不確かさの大きさを推定した。

対象とした健診8項目と測定法は、血糖（GLU、ヘキソキナーゼ・UV法）、グリコヘモグロビン（HbA1c、HPLC・不安定分画除去法）、中性脂肪（TG、グリセロール消去酵素比色法）、HDLコレステロール（HDL-C、非沈殿操作法）、LDLコレステロール（LDL-C、直接法）、血清トランスアミナーゼ（ASTおよびALT）とγ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GT）が日本臨床化学会（JSCC）標準化対応法である。

### 2. 生理的変動に基づく許容誤差限界の検証

不確かさは測定の技術的信頼性を表わす指標であるが、臨床検査データを利用するうえで、不確かさの大きさが許容し得るかどうかは、別に定める評価基準と比較し判断される。

評価基準の設定法にはいくつかの考え方があるが、対象成分の生理的変動に基づく許容誤差限界が国際的にも広く利用されている<sup>11,12)</sup>。すなわち、目的とする血中成分の基本的かつ恒常的な変動成分である健常者の生理的変動を検出し得る測定技術の許容限界を定め、不確かさの目標とする考え方である。

臨床検査データを健康管理に利用するとき、健常者の基準値の変動（生理的変動）が基本となる。測定の不確かさをこれら生理的変動と比較し評価する考え方は、Fraserら<sup>11)</sup>の次の提言にまとめることができる。すなわち、精密さ評価の基準（CV<sub>A</sub>, %）を生理的個人内変動の1/2以下とし、かたより（正確さ）の評価基準（BA, %）を生理的個人間と個人内変動を加えたものの1/4以下とするものである。今回の検討においても、この許容誤差限界を評価基準として用いた。

生理的変動に基づく許容誤差限界については、日本臨床化学会からの提示があり<sup>12)</sup>、日本人の生理的変動に関する既報告論文を基に許容限界値を設定したものである。国内の生理的変動に基づく許容限界はこの成績を利用し、そこに含まれないHbA1cについては、著者らの成績<sup>13)</sup>を用いた。また、これら日本人の生理的変動に基づく限界値と、欧米を中心とする生理的変動に関する文献を対象に設定された国際的なデータベース<sup>14)</sup>の中

から対応する項目の限界値とを比較し、国内外の測定技術の評価基準を検証した。

### 3. 倫理的配慮

本研究は、個別のヒトを直接対象とした調査や試験、また動物実験は実施していない。既に公表されている論文、報告書、インターネット上のデータベース等に基づき論理的な理論を探索し、利用した論文等は本文中および引用文献に明記した。また、香川県立保健医療大学の研究等倫理委員会規定に従い研究を進めた。

## 結 果

### 1. 測定の不確かさの現状分析

一般に、検体測定の不確かさは多くの要因に起因し、測定方法・試薬・機器・検査室などによって測定値は変動する。中でも、検査室間変動（室間再現精度）は、測定値に最も大きなばらつきを与える主要成分であり、標準化された測定法を対象とした室間再現精度は、測定の不確かさの近似値となる<sup>15)</sup>。そこで、平成21年度の日本医師会主催精度管理調査結果と日臨技主催標準化事業の成績を用い、それら測定値の中から標準化された測定値群を抽出し、健診項目の測定技術水準を反映する不確

かさの大きさを推定した。

抽出データは、標準化対応法（AST, ALT,  $\gamma$ -GT）またはそれに準ずる基準的測定法（GLU, TG）を用いる検査室の測定値とした。また、基準的測定法が設定されていない項目（HbA1c, HDL-C, LDL-C）は、日本医師会精度管理調査で最も多くの検査室が採用している測定法群の測定値を対象とした。日臨技標準化事業については同様な条件を満たす基幹検査室の全測定値を対象とした。ただし、明らかな転記ミスなどの測定値は事前に除外した。

これら手順で抽出したトレーサビリティ連鎖を満足する検査室の測定値について、調査試料ごとの施設数、平均値、ばらつきの大きさを表す変動係数（CV, %）を求め、特定健診項目の判定値とともに表1に示す。調査試料は、健診判定値になるべく近い濃度のものを選択したが、1濃度試料のみ使用の場合はその結果を示した。結果は、次のようにまとめることができる。

- 1) 不確かさの大きさは、相対標準不確かさに相当する変動係数で表すと、多くの健診項目は1~2%代であった
- 2) 日本医師会精度管理調査結果と日臨技標準化事業でCV値が異なるTG, HDL-C, LDL-Cについては、日臨技標準化事業への参加検査室が、必ずしも一種類の測定法

表1 特定健診血液検査8項目の判定値と標準化された測定値の施設間変動に基づく相対標準不確かさ（CV, %）

項 目	判定値	単 位	日本医師会精度管理調査*			日臨技データ標準化事業**		
			施設数	平均値	CV	施設数	平均値	CV
TG	150	mg/dl	2696	119.9	1.6	170	93.0	2.9
			2701	155.2	1.6	170	182.0	2.3
HDL-C	39	mg/dl	1147	35.0	1.9	171	68.0	2.5
			1153	49.7	1.7			
LDL-C	120	mg/dl	1150	73.5	1.2	169	106.6	2.2
			1153	104.7	1.5			
AST	31	U/L	2883	24.9	2.8	171	169.1	1.4
			2849	78.4	1.3			
ALT	31	U/L	2897	22.3	3.1	171	169.5	1.4
			2890	72.8	1.4			
$\gamma$ -GT	51	U/L	2738	29.6	2.2	171	154.7	1.7
			2759	130.1	1.3			
GLU	100	mg/dl	1835	85.9	1.3	171	93.6	1.4
			1830	181.7	1.1	171	152.0	1.1
HbA1c	5.2	%	1839	5.9	2.1	170	5.3	2.1
			1839	9.8	1.9	170	9.3	1.7

\* 日本医師会：平成21年度第43回臨床検査精度管理調査結果報告書より

\*\* 日本臨床検査技師会：平成21年度臨床検査データ標準化事業報告書より

(HDL-C, LDL-C, AST, ALT,  $\gamma$ -GTの試料は1濃度)

ではなく複数の測定法を用いているためと考える  
 3) ASTの2.8%とALTの3.1%は他項目に比べ大きな値であるが、これは試料濃度(活性値)が低値であるためと考えられる

4) これら基準的測定法による測定値のばらつきは、我が国における標準化された測定の不確かさの現状を示すものである。なお、拡張不確かさはこの倍の大きさとなる  
 2. 測定値の許容誤差限界と現在の技術水準の評価

特定健診項目に関する許容誤差限界について、日本人の生理的変動に基づく日本臨床化学会等の提示値<sup>12, 13)</sup>、および欧米を中心とする生理的変動に関する文献に基づくデータベース<sup>14)</sup>からの許容限界値を比較し、また我が国の測定の不確かさの現状とともに表2に示した。測定の不確かさの値は、表1の項目別CV値の中で最大値を用いた。これらは次のようにまとめられる。

1) 日本臨床化学会の提示する許容誤差限界値と、国際データベースからの許容限界値を比較すると、多くの健診項目は概ね近似した値を示した

2) 許容誤差限界と測定の不確かさ(相対標準不確かさ)を比較すると、精密さの評価基準とカタよりの評価基準のいずれにおいても、HbA1cを除き測定の不確かさは1.4~3.1%と小さいことが確認された

3) HbA1cの不確かさは2.1%であり、他の健診項目と比べほぼ同様な値であるが、生理的変動に基づく許容限界が1.0~1.7%と著しく小さく、測定の不確かさが結果としてそれを上回った

## 考 察

疾病の診断・治療・予防や健康管理に役立つ臨床検査

データを、いつでも、どこでも、同じように提供するには、臨床検査の目的に合致し、信頼性、安全性、効率性に優れた検査技術を規定し、その規範を広く共有・共用することが有効である。それら規定を確立し実践する活動が標準化である。

特定健診のように、臨床検査データを広域的に共通の判定値で判読し利用するには、測定値に対する技術的信頼性が保証されていることが前提となり、標準化が不可欠となる。基準的測定法を用い適切な手順で測定することで、信頼性の高い健診測定値が得られる。

従来、測定値の技術的信頼性は、施設内精度管理や施設間精度管理調査による管理試料測定値のばらつきの大きさを評価してきた。測定精度向上に向けたこれらアプローチの重要性は現在も変わらないが、今日では広く国内・国際的に認証された基準測定操作法と標準物質の階層段階からなるトレーサビリティ連鎖を基盤とした信頼性確保が重視される<sup>2, 3)</sup>。また、トレーサビリティ連鎖の体系からのゆらぎ(ばらつき)の大きさが不確かさとして表される。

しかし、実践の場で標準化された測定を広域的に実施したとき、どれ程信頼性の高い収束した測定値が得られるのかについては、具体的な報告がほとんどない状況である。そこで、今回の検討の第一の目的は、健診項目の我が国における標準化された測定技術の水準を不確かさの大きさを示すことであった。その際、国内の大規模精度管理調査データから抽出した基準的測定法による測定値の変動は、標準化された測定の間再現精度を概ね反映するという前提に基づき行った。

日本医師会や日臨技主催の精度管理調査の成績には、基準的測定法でない測定法や、不適当な測定法による測

表2 生理的変動に基づく許容誤差限界(CV<sub>A</sub>, B<sub>A</sub>, %)と測定の相対標準不確かさ(CV, %)

項 目	日本臨床化学会*		国際データベース**		測定の不確かさ****
	精密さ CV <sub>A</sub>	カタより B <sub>A</sub>	精密さ CV <sub>A</sub>	カタより B <sub>A</sub>	相対標準不確かさ
TG	14.8	15.4	10.5	10.7	2.9
HDL-C	4.2	6.0	3.6	5.2	2.5
LDL-C	4.6	6.9	4.2	6.8	2.2
AST	7.6	7.1	6.0	5.4	2.8
ALT	11.1	12.4	12.2	12.0	3.1
γ-GT	8.2	12.8	6.9	10.8	2.2
GLU	2.9	2.3	2.9	2.2	1.4
HbA1c	1.0 ***	1.1 ***	1.7	1.5	2.1

\* 日本臨床化学会：臨床化学 35：144-153, 2006 より

\*\* Biological variation database specifications, 2010-10-10 より

\*\*\* 多田正人, 細萱茂実, 他：日本臨床検査自動化学会誌 35：140-145, 2010 より

\*\*\*\* 測定の相対標準不確かさ(CV, %)は表1で項目別の最大値を示した

定値が含まれている。これら調査結果は、国内の実態を把握するうえでは貴重な成績である。一方、トレーサビリティ連鎖に従い標準化された測定法による測定値の変動（不確かさ）が把握できれば、それは現在の測定技術水準を反映する一つの指標となる。標準化された測定値の抽出は、基準的測定法が設定されている項目（AST, ALT,  $\gamma$ -GT, GLU, TG）については、その測定法を採用している検査室の測定値を選択した。基準的測定法が設定されていない項目（HbA1c, HDL-C, LDL-C）は、測定値に測定方法間差が存在するため、もっとも多くの検査室が採用している測定法群の測定値を抽出し、標準化データの代用とした。

これら測定値を対象とした健診8項目の測定の不確かさは、測定濃度により多少の差異はあるものの、多くの成分で相対標準不確かさの値が2.5%以下となり、判定値が低値のAST, ALTで3%程度であった。得られた室間再現精度は、基準的測定法以外の測定値を含む一般的な精度管理調査の施設間変動に比較し小さな値となっている。

次に、標準化された測定値の不確かさが妥当な大きさであるか否かを、生理的変動に基づく許容誤差限界と比較し評価した。

許容誤差限界の値は、日本人の生理的変動に関する論文から設定した許容限界値と、欧米を中心とする論文を対象に設定したデータベースからの許容限界値とを比較したところ、両者はほぼ一致しており、対象とした健診項目に関しては、健常者の生理的な個人内・個人間変動は人種間で概ね同様と思われた。

これら許容誤差限界に対し、TG, HDL-C, LDL-C, AST, ALT,  $\gamma$ -GT, GLUの7項目は、測定の不確かさはいずれも小さなものであり、特定健診で用いる測定値の技術的信頼性は、確保された状態にあることが確認された。

特定健診に臨床検査データを利用するうえで、生理的変動に基づくこれら評価基準を満足することは次のように解釈できる。すなわち、検査室内の不確かさが精密さの基準（CV<sub>A</sub>）を満足すれば、その施設では個人ごとの健診データの経時的追跡が可能なことを技術的に保証できることを意味する。また、かたよりの基準（B<sub>A</sub>）を満足すれば、広域的に共通の判定値を共有可能なことを意味する<sup>16, 17)</sup>。

一方、HbA1cについては、不確かさの大きさ自体は他の項目とほぼ同様な値であるが、生理的変動に基づく許容限界が著しく小さいため、測定の不確かさが相対的に上回る結果となった。健常者のHbA1c濃度は高い恒常性が保たれており、測定の不確かさはそれ以上に厳密な水準が求められる。特定健診の検査成績に与える影響として、現状の不確かさの大きさの場合、被検者の測定値が判定値を超える割合が本来の値より大きくなる（偽陽性率が高くなる）可能性がある<sup>17)</sup>。測定技術に関する課題として、測定の不確かさが許容限界以下に改善され

ることを期待する。

特定健診において、臨床検査データが有効活用されるためには、共通の判定値を広く国内で共有できるよう、測定技術に関し一定水準以上の信頼性を確保する必要がある。国際標準化が進む今日、計量学的トレーサビリティ連鎖を軸に、信頼性確保のための標準化手順が組み立てられ、またトレーサビリティ連鎖からのゆらぎの大きさが不確かさを指標として評価されるようになった。今回、特定健診項目について、標準化された測定値の不確かさの大きさを推定した結果、多くの項目が生理的変動に基づく許容誤差限界を満足しており、検査結果を健診に利用する技術的裏付けを備えていることが明らかとなった。信頼性が保証された健診データの蓄積は、健康の維持・増進を目的とする今後の臨床研究のエビデンスになり得ると考える。

## 結 論

特定健診で用いられる臨床検査8項目について、国内の大規模精度管理調査成績を利用し、標準化された測定値の信頼性の程度を表す不確かさの大きさを推定した。また、生体がもつ最も基本的かつ恒常的な変動成分である健常者の生理的変動を観察可能な許容誤差限界値を検証した。測定の不確かさの大きさと技術水準の評価基準を比較した結果、ほとんどの健診項目の測定技術は許容誤差限界を満足しており、測定値の信頼性は確保された状態にあることを確認した。今回提示した測定値の信頼性の水準および許容誤差限界は、標準的な健診・保健指導プログラムにおいて、臨床検査測定値と判定値を国内で広く共有し有効活用するうえで技術的基準の一つとして捉えることができる。

## 文 献

- 1) 厚生労働省健康局。“標準的な健診・保健指導プログラム（確定版）”，厚生労働省健康局，東京，3-65，2007。
- 2) ISO 17511. In vitro diagnostic medical devices- Measurement of quantities in samples of biological origin- Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials. 2003.
- 3) ISO 18153. In vitro diagnostic medical devices- Measurement of quantities in samples of biological origin- Metrological traceability of assigned values for catalytic concentration of enzymes in calibrators and control materials. 2003.
- 4) 河合忠. 平成21年度ISO/TC212国内検討委員会報告. 日本臨床検査標準協議会会誌 25(1): 9-17,

- 2010.
- 5) ISO TAG4. Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM). BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML, 訂正版 1995.
  - 6) 今井秀孝 (編集). “計測の信頼性評価”, 日本規格協会, 7-48, 1996.
  - 7) 飯塚幸三 (監修). “計測における不確かさの表現のガイド”, 日本規格協会, 11-69, 1996.
  - 8) 細萱茂実, 桑克彦, 濱崎直孝. 臨床検査における測定の不確かさ・ケース別推定法. 臨床化学 34: 40-46, 2005.
  - 9) 日本医師会. “平成 21 年度第 43 回臨床検査精度管理調査結果報告書”, 日本医師会, 東京, 1-262, 2010.
  - 10) 日本臨床衛生検査技師会. “平成 21 年度日臨技臨床検査データ標準化事業報告書”, 日本臨床衛生検査技師会, 東京, 1-150, 2010.
  - 11) Frazer CG, Hyltoft Petersen P, Ricos C, Haecckel R. Proposed quality specifications for the imprecision and inaccuracy of analytical systems for clinical chemistry. Eur J Clin Chem Biochem 30: 311-317, 1992.
  - 12) 日本臨床化学会クオリティマネジメント専門員会. 生理的変動に基づいた臨床化学検査 36 項目における測定の許容誤差限界. 臨床化学 35: 144-153, 2006.
  - 13) 多田正人, 山崎浩和, 井上香, 小池亨, 遠藤武, 細萱茂実, 尾崎由基男. 特定健診判定値における技術的および生理的変動幅に基づく不確かさの評価. 日本臨床検査自動化学会誌 35: 140-145, 2010.
  - 14) Biological variation database specifications, 2010-10-10, <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>
  - 15) 細萱茂実. 測定結果の信頼性を表現するための新しい国際ルール. 日本臨床検査自動化学会誌 30: 647-653, 2005.
  - 16) 細萱茂実. 臨床検査の許容誤差限界と性能目標. 検査と技術 29: 1213-1216, 2001.
  - 17) 細萱茂実, 尾崎由基男. 検査結果判読基準の技術的精度保証. 臨床病理 52: 548-551, 2004.

---

## Abstract

The Ministry of Health and Welfare has investigated a program of health guidance and standardized health check, which started in April 2008. This health checkup institution focuses on the metabolic syndrome extracting the objects, which needs health guidance and aims for the efficient prevention of lifestyle-related diseases. One of the traits of inspection for this medical checkup is that, it uses fasting blood glucose, glycated hemoglobin, triglyceride, LDL and HDL cholesterol, AST and ALT. These measured values will be compared with reference values for health guidance. In order to appropriately conduct determination of recipient, it is a precondition that the reliability of inspection is assured.

To ensure reliability of test data in all laboratories across Japan, it is necessary for the clinical laboratory data to be consistent with the traceability chain for each constituent, and the values are transferred from that measurement system appropriately. We estimate analytical inter-laboratory variations of standardized measurement values from the data of external quality assessments conducted by Japan Medical Association and The Japanese Association of Medical Technologists. The results of relative uncertainties of most of the health checkup items are less than 3 percent.

We sought to investigate the effects of measurement uncertainty on the evaluation of biological variations in health subjects. We analyzed the allowable limits of analytical error which can guarantee the reliability of medical decision levels for interpretation of clinical laboratory data, and these values were in agreement with previous reports. Most of measurement uncertainties, examined in this study, were less than those of allowable limits of analytical error. However, relative uncertainty of glycated hemoglobin was greater than the allowable limit of analytical error.

The nationwide standardization of measurement data will enable us to ensure a wide-area reliability of clinical laboratory data, and contribute to the health care policy aimed at prevention of lifestyle-related diseases.

---

受付日 2010 年 10 月 15 日  
受理日 2010 年 12 月 14 日