

〈特集：臨床検査値、基準値の標準化〉

臨床検査データ標準化と基準範囲

岡田 元

Standardization of clinical test data and common reference intervals

Gen Okada

Summary Currently, there is some between-laboratory variability in the clinical chemistry field. However, some items exhibit differences because of reagents, methods, and analyzers. I analyzed between-laboratory variability using the external quality assessment surveillance conducted by the Japanese Association of Medical Technologists. Serum albumin and calcium showed difference because of reagents. To preserve general clinical values, we have to monitor and maintain our laboratory's accuracy. In addition, we must use only standardized reagents and methods.

Key words: Standardization, Laboratory, Surveillance, Albumin, Calcium

I. はじめに

病診連携、特定健康診査、各種診療ガイドラインなどで臨床検査データを有効に活用するためには、測定対象の計量学的トレーサビリティ連鎖に対し整合性がとれた信頼性の高い検査結果を供給することが必要である。

そのためには各臨床検査室が臨床検査データの品質を維持・向上するために具体的手段を講じ、内部精度管理と外部精度評価で臨床検査データの精確さを保証することが肝要となる。

しかし、現在の状況では計量学的トレーサビリティが確立していない臨床検査項目、大規模外部精度管理調査で発生する試料マトリクス問題による客観的評価の信頼性低下など未解決な

問題も多く存在している。

本稿では臨床検査データの標準化に関する現状について解説する。

II. トレーサビリティ連鎖と施設間差

基準測定操作法または標準物質が整備されている臨床検査項目では施設間差は縮小し、トレーサビリティ体系が整っていない臨床検査項目では、試薬毎、機器毎に測定値が異なり、結果的に施設間差が大きくなっている。トレーサビリティ連鎖の観点から施設間差を分類すると次の3分類に大別できる。

① 基準測定操作法または標準物質が整備されて

安城更生病院 臨床検査技術科
〒446-8602 愛知県安城市安城町東広畔28

Clinical Laboratory, Anjo Kosei Hospital,
28 Higashihirokute, Anjo-cho, Anjo, Aichi 446-8602,
Japan

生 物 試 料 分 析

- おり、それらを用いて外部精度管理調査試料に目標値を設定することが可能な項目
- ② 基準測定操作法または標準物質は存在しないが、現状の市販測定試薬で施設間差が小さく、平均値を目標とすることが可能な項目
 - ③ 基準測定操作法や標準物質が確立されていないうえ、施設間差も大きい項目

検査医学標準物質機構（ReCCS: Reference Material Institute for Clinical Chemistry Standards）から供給されている標準物質は種類も多く入手しやいため、臨床検査室がトレーサビリティの

確認を行うときに用いられることが多い。日本臨床衛生検査技師会（日臨技と略す）では標準化事業で国内に設置した基幹施設にReCCS標準物質を配布し、基幹施設のトレーサビリティを確認した。

標準化事業は2007年度に開始され、毎年標準物質での確認を実施しているが、標準物質の形態が変化しているため、年度毎に使用した標準物質が異なる。表1に2010年度に配布した標準物質を示した。

毎年基幹施設が測定している標準物質の平均値と認証値のバイアスを日本臨床化学会クオリ

表1 日本臨床衛生検査技師会が標準化事業で配布した標準物質（2010年度）

標準物質	略称	名 称	対 象 項 目
JCCRM 521	GN3-6	含窒素・グルコース常用参照標準物質	GLU、UN、UA、CRE
JCCRM 223	CHT	コレステロール・中性脂肪常用標準物質	TC、TG、HDL、LDL
JCCRM 321	CA-6	電解質常用参照標準物質	Ca、Mg、Na、K、Cl
JCCRM 322	FE	血清鉄常用参照標準物質	Fe
JCCRM 324	S-IP	無機リン測定用常用標準物質	iP
JCCRM 621	BG3-6	血液ガス認証実用標準物質	pH、pCO ₂ 、pO ₂
JCCRM 411	411	IFCC法HbA1C測定用常用参照標準物質	HbA1C
JCCLS CRM001	ERM	常用酵素参照標準物質：JCCLS認証品	AST、ALT、CK、ALP、LD、GGT、AMY
JCCLS CRM002	ChE	常用酵素参照標準物質：JCCLS認証品	ChE
IRMM ERM DA470k	DA470k	IFCC血漿蛋白国際標準品	Alb、IgG、IgA、IgM、Hpt、α1AG他
IRMM ERM DA472	DA472	IFCC血清CRP国際標準品	CRP

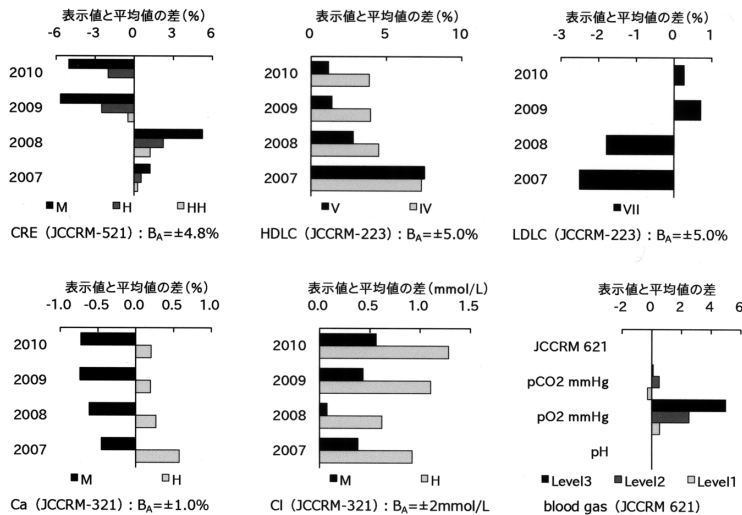


図1 基幹施設が測定した標準物質の平均値と認証値の比較

ティマネジメント専門委員会が求めた生理的変動に基づく許容誤差限界： $B_A\%$ と比較した。

含窒素・グルコース常用参照標準物質の測定では尿素窒素、尿酸、グルコースは例年各試料ともにバイアスは1%未満となりトレーサブルに測定されている。

図1に示したようにクレアチニンは2007年度、2008年度は認証値よりも平均値の方が高く、2009年度、2010年度は逆転し平均値の方が低い。2008年度に使用したJCCRM521-8は米国国立標準技術研究所（NIST: National Institute of Standards and Technology）の認証標準物質SRM914aから調整した標準液を用い日本臨床化学会の勧告法であるトリクロロ酢酸による除蛋白後、陽イオンカラムを用いるHPLC法²⁾で値付けされている。

一方、2009年、2010年度のJCCRM521-9ではSRM914aから調整した標準液を使用しているが測定は同位体希釈質量分析法（IDMS法）へと変化し、旧ロットよりも0.1 mg/dL低値になると記載されている。また、ReCCSのIDMS法によるクレアチニン測定はNIST SRM967で0.4%以内の一致を示し、IFCC主催の臨床医学におけるトレーサビリティ合同委員会（JCTLM: Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine）でドイツ、イギリス、中国、日本の4カ国代表施設で±1.5%内となり、国際的な整合性についても記載されている。

現在のReCCS標準物質JCCRM521-9Mと基幹施設平均値のバイアスは-0.04 mg/dLである。認証値の0.89 mg/dLに $B_A\%$ の±4.8%を考慮すると0.84~0.94 mg/dLに測定されることが望ましい。平均値は0.85 mg/dLなので範囲内ではあるが国内全体で考えると0.85 mg/dLを中心に施設間差が発生することになる。

測定技術の進歩により標準物質の値付け精度が向上していくことは避けられないと考えるが、クレアチニンで0.1 mg/dLのロット間差は大きく、今後、市販測定試薬と標準物質の整合性をどのように進めていくか課題である。

コレステロール・中性脂肪常用標準物質の測定では総コレステロールが例年1%弱ほど高値に測定され、中性脂肪が2~3%程度高値に測定されているが各々 $B_A\%$ よりも十分小さい数値である。

HDLコレステロールの2007年度は、図1に示すように $B_A\%$ 許容範囲を超えているが、年々バイアスが小さくなり、2010年度には4%弱となっている。HDLコレステロールの標準品値付けはクレアチニンと同じようにロットによって異なる。2007年度のJCCRM224-1はCDC: Centers for Disease Control and Preventionが組織するCRMLN: Cholesterol Reference Method Laboratory Networkの指定比較法であるデキストラン硫酸マグネシウム沈殿-アベル・ケンダール法^{3),4)}により値付けされているが2010年度のJCCRM223-25AではJCCRM224-4を上位物質としてCDCリファレンス法⁵⁾: 超遠心分離-ヘパリン-MnCl₂沈殿-アベル・ケンダール法での値付けと変化している。また、標準物質の添付文書には市販測定試薬のホモジニアス法で測定した場合は標準物質中のLDLの重合に起因する測定誤差が4~5 mg/dLと記載されている。

LDLコレステロールは例年 $B_A\%$ 許容範囲におさまり、バイアスも年々小さくなってきている。（図1）標準物質の値付けはCDCリファレンス法であるBQ: Beta-Quantification法⁶⁾で行われ、一部の市販試薬でIDLコレステロールに対する特異性がことなりバイアスが生ずると添付文書に記載されている。

電解質常用参照標準物質ではカルシウムの $B_A\%$ は±1%と小さいが、バイアスは例年1%未満に収まり、実測差として0.02~0.07 mg/dLとなっている（図1）。カルシウムは施設間差が大きい項目であるが、平均値は正確である。

ナトリウム、カリウムのバイアスは0.5%未満で $B_A\%$ と比較しても小さい。クロールのバイアスは若干大きく、高値試料で1 mmol/Lを超える（図1）。クロールの $B_A\%$ は±0.5%と小さい数値になっているが、現在の技術水準では推奨運用 $B_A\%$ の2 mmol/Lと比較すべきである。

血清鉄常用参照標準物質と無機リン測定用常用標準物質は2010年度からの測定であるが、バイアスは2%未満であり $B_A\%$ よりも小さい。

常用酵素参照標準物質の測定ではAMYのバイアスが最も大きく、2010年度で2%程度になっているが、 $B_A\%$ よりも小さい。

HbA1c測定用常用参照標準物質でのHbA1c測定バイアスは実測値で0.1%前後であった。 $B_A\%$ は提示されていないが、十分トレーサブルであ

る。

IFCC血漿蛋白国際標準品のCRP、アルブミン、IgG、IgA、IgM測定のパイアスは $B_A\%$ よりも十分小さい数値であった。

血液ガス測定の許容限界はpH、 pO_2 、 pCO_2 の濃度により個別に設けられている⁷⁾。pHのパイアスは0.001以下であり(図1)、許容の ± 0.02 を満たしている。標準品の pO_2 濃度では許容範囲は ± 3.0 mmHg以内と設けられているが、高値試料でパイアスが+4.9 mmHgと許容範囲よりも大きい。ガス分析は2010年度より測定を開始したので、蓄積された情報が無く、原因の判断ができない。今後、分析機器の問題、試料の問題、取り扱いの問題などを検討する必要がある。

pCO_2 のパイアスは0.1 mmHg未満で許容の1.0

~2.0 mmHgを満たしていた。

Ⅲ. 外部精度管理調査による室間再現性

測定の標準が存在する前述の分類①には施設間差が小さい検査項目が多く含まれ、試薬・機器製造元、または一般の検査室で正確さを確認することができる。すなわち、項目ごとに目標値 \pm 許容誤差限界での評価が可能となる。しかし、クレアチニンのように標準物質が供給されていても、市販測定試薬の測定値と一致しない例もある。また、カルシウムのように市販測定試薬の平均値が標準物質表示値と一致しても施設間差(試薬間差)が大きい項目も存在する。

分類②には総蛋白、総ビリルビンのようトレ

表2 施設間差と生理学的変動に基づいた許容誤差限界 ($B_A\%$)

項目	$B_A\%$	2010年度日臨技精度管理調査結果より			
		変動係数CV%		許容施設割合	
		低値試料	高値試料	低値試料	高値試料
Glu	$\pm 2.3\%$	1.4%	1.3%	92.6%	92.9%
TB	$\pm 5.0\%$	4.6%	2.7%	99.2%	98.3%
Na	± 2 mmol/L	1.2 mmol/L	1.3 mmol/L	97.4%	96.7%
K	$\pm 1.9\%$	1.6%	1.2%	99.5%	98.6%
Cl	± 2 mmol/L	1.9 mmol/L	1.6 mmol/L	96.8%	97.3%
Ca	$\pm 1.0\%$	1.8%	1.9%	72.3%	61.0%
IP	$\pm 3.5\%$	2.6%	2.2%	98.4%	93.9%
Fe	$\pm 5.0\%$	1.6%	1.5%	97.2%	97.9%
TP	$\pm 1.2\%$	1.9%	1.7%	95.6%	89.4%
Alb	$\pm 1.3\%$	3.1%	2.5%	93.8%	89.8%
UA	$\pm 5.0\%$	1.4%	1.3%	99.9%	99.4%
UN	$\pm 5.0\%$	2.1%	2.1%	99.2%	98.5%
Cre	$\pm 4.8\%$	2.5%	1.6%	99.3%	99.3%
TC	$\pm 4.5\%$	1.4%	1.4%	98.3%	97.8%
TG	$\pm 5.0\%$	2.1%	1.9%	97.8%	97.7%
HDLC	$\pm 5.0\%$	6.5%	11.9%	98.3%	98.1%
LDLC	$\pm 5.0\%$	5.1%	4.0%	98.1%	98.0%
AST	$\pm 5.0\%$	2.4%	1.7%	97.1%	98.4%
ALT	$\pm 5.0\%$	2.6%	2.2%	98.1%	97.5%
ALP	$\pm 5.0\%$	2.2%	2.1%	95.4%	95.4%
LD	$\pm 3.9\%$	1.6%	1.4%	97.1%	98.2%
AMY	$\pm 5.0\%$	1.9%	1.9%	98.3%	97.5%
CK	$\pm 5.0\%$	2.3%	2.6%	96.1%	93.0%
GGT	$\pm 5.0\%$	1.6%	1.6%	98.5%	98.1%
ChE	$\pm 4.7\%$	2.8%	2.6%	97.3%	97.5%
HbA1c		2.1%	2.1%		

ーサビリティ体系が整っていないとしても施設間差が小さい項目が該当するが、例は少ない。

分類③に該当する項目は臨床化学系の汎用項目では少なくなったが、感染症検査、腫瘍マーカー、ホルモン等のように重要な指標となる検査項目が多い。

施設間差は正は明確なゴールを定めないとエンドレスな努力を強いられることとなる。施設間差が臨床的許容範囲内に収まったときをゴールと定め、トレーサビリティ体系が整っていない

い項目(分類③)の施設間差は正へと労力を振り分けるべきと考える。

本章では2010年度日臨技精度管理調査を $B_A\%$ で評価し⁸⁾、許容範囲内に収まった施設割合が95%未満の項目について述べる。各項目の低値試料、高値試料の変動係数:CV%と $B_A\%$ および許容施設割合を表2に示した。

総蛋白のCV%は1.9%、1.7%と良好な収束を示しているが $B_A\%$ が $\pm 1.2\%$ と小さいため高値試料で10%以上の施設が許容範囲外となっている。図2に高値試料の測定試薬別分布を示した。特定の試薬の平均値が許容範囲外となっている。

アルブミンは、IFCC血漿蛋白国際標準品が存在しているが国内標準物質は存在していない。また、図3に示すようにBCG法、BCP法、BCP改良法で測定方法間差が存在し、同一測定原理でも測定試薬間差が存在する。そのため全体のCV%が3%前後と大きくなっている。

しかし、 $B_A\%$ は $\pm 1.3\%$ と小さく、測定方法別に目標値を定めた評価を行っても10%近くの施設が許容外となる。アルブミンはスクリーニング項目として高頻度に検査が行われる項目であり、測定方法間差は存在するべきではない。測定方法の統一と標準物質の供給が望まれる項目である。

カルシウムのCV%は2%弱であるが、 $B_A\%$ が $\pm 1.0\%$ と小さく、許容施設割合が最も少ない項目である。図4左に示したようにカルシウムは測定方法間差が認められ、図4右に示すよう

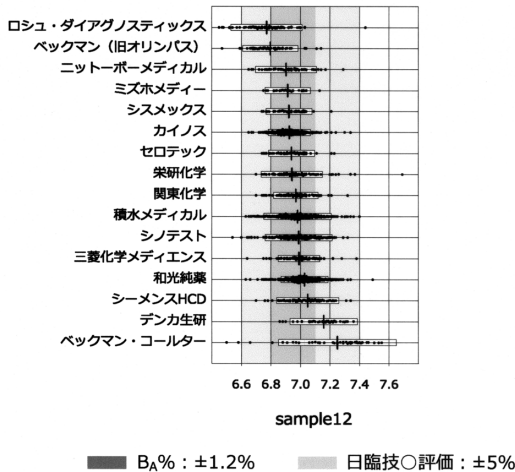


図2 総タンパク測定の実験間差 (2010年度日臨技精度管理調査)

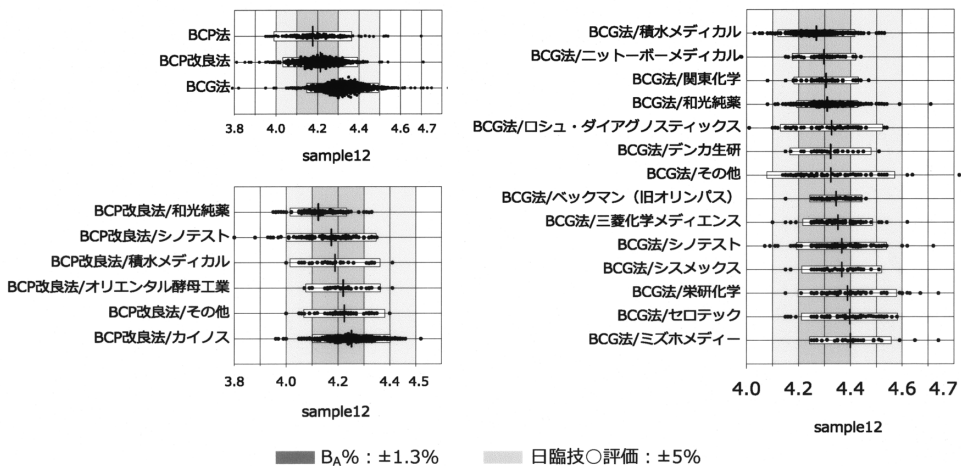


図3 アルブミン測定の実験方法間差と試薬間差 (2010年度日臨技精度管理調査)

生物試料分析

表3 カルシウムの測定方法・測定試薬別集計 (2010年度日臨技精度管理調査結果より)

測定方法/測定試薬	n	sample 11			sample 12		
		mean	SD	CV	mean	SD	CV
MXB法/和光純薬	502	10.00	0.15	1.47	12.18	0.16	1.34
OCPC法/シーメンスHCD	89	9.90	0.16	1.65	12.00	0.21	1.76
OCPC法/デンカ生研	31	10.22	0.22	2.12	12.61	0.20	1.61
OCPC法/ベックマン (旧オリンパス)	48	10.03	0.13	1.32	12.15	0.13	1.06
OCPC法/ミズホメディール	30	10.15	0.18	1.81	12.46	0.26	2.07
OCPC法/ロシュ・ダイアグノスティックス	79	9.98	0.19	1.94	12.17	0.21	1.74
OCPC法/三菱化学メディエンス	168	10.05	0.14	1.35	12.36	0.17	1.38
OCPC法/積水メディカル	198	10.07	0.15	1.49	12.29	0.18	1.50
OCPC法/和光純薬	42	10.04	0.12	1.21	12.22	0.12	0.97
アルセナゾⅢ法/カイノス	355	10.17	0.16	1.54	12.30	0.20	1.62
アルセナゾⅢ法/セロテック	331	10.13	0.13	1.27	12.19	0.15	1.19
アルセナゾⅢ法/ニプロ	107	10.16	0.19	1.84	12.37	0.23	1.83
イオン選択電極法/ベックマン・コールター	44	9.99	0.18	1.77	12.05	0.20	1.63
クロロホスホナゾⅢ法/ニッポーメディカル	36	10.10	0.15	1.49	12.26	0.20	1.60
クロロホスホナゾⅢ法/関東化学	31	10.15	0.12	1.19	12.37	0.16	1.28
クロロホスホナゾⅢ法/三菱化学メディエンス	46	10.13	0.12	1.23	12.38	0.16	1.32
酵素法/シノテスト	326	10.29	0.15	1.50	12.50	0.21	1.67
酵素法/東洋紡	134	10.23	0.14	1.34	12.43	0.17	1.38
全 群	2735	10.11	0.18	1.79	12.28	0.23	1.84

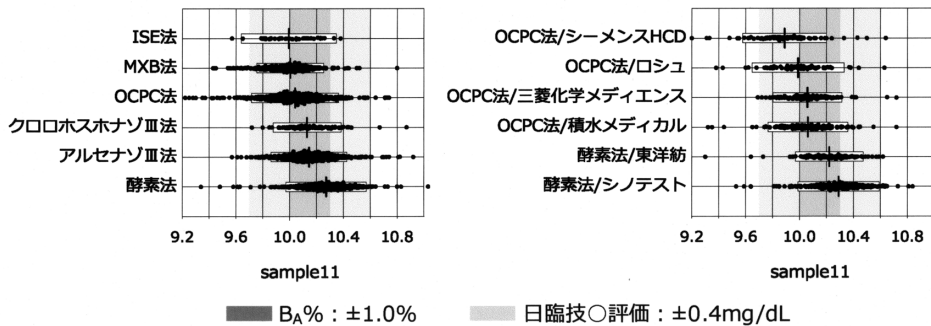


図4 カルシウム測定の方法間差と試薬間差 (2010年度日臨技精度管理調査)

に同一測定方法内でも測定試薬間差が認められる。表3に示すように各測定試薬のCV%も1.5%前後あるため、同一試薬でもBA%の±1.0%よりも変動が大きい。

原因としては施設内変動が大きいことが推測される。施設内変動、測定試薬間差、測定方法間差など、課題の多い項目である。

グルコースは、CV%が1.4%前後と収束している項目であるが、BA%の±2.3%以内の施設は93%前後となっている。他の項目でBA% > CV%

というケースでは許容範囲内施設割合が多くなっているが、グルコースは少なめの許容施設割合である。BA%許容施設の割合を測定方法別に図5に示した。各測定方法毎の変動が大きく許容範囲外に多く分布している。

図6に低値試料、高値試料ともに許容範囲内収まった施設割合を測定方法別に示した。グルコース酸化酵素法、グリコキナーゼ法、ヘキソキナーゼ法で許容割合が低い。図7には測定方法別のヒストグラムを示した。試薬毎の最頻値

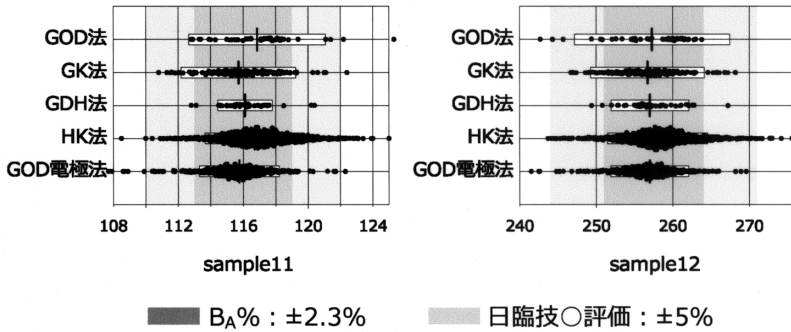


図5 グルコースの測定方法間差 (2010年度日臨技精度管理調査)

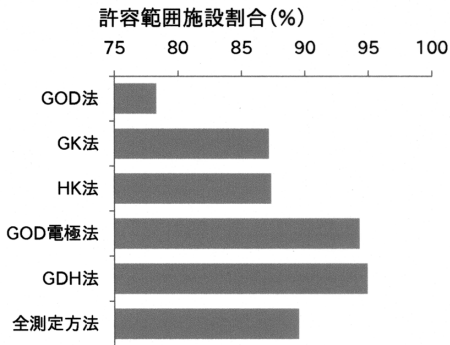


図6 低値試料、高値試料がともにBA%許容範囲内の施設割合 (2010年度日臨技精度管理調査)

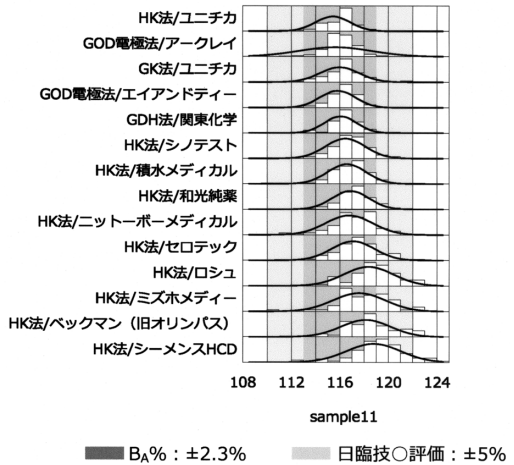


図7 グルコースの測定試薬間差 (2010年度日臨技精度管理調査)

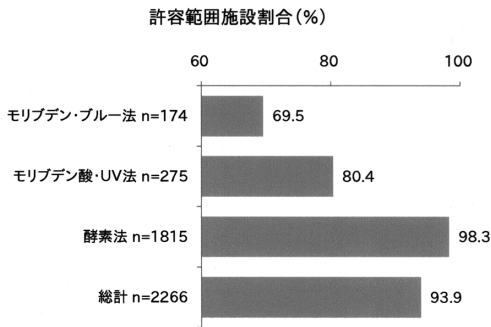


図8 無機リン高値試料の許容施設割合 (2010年度日臨技精度管理調査)

が異なっていることがわかる。

無機リンは高値試料の許容割合施設が95%未満となっている。高値試料の許容施設割合を図8に測定方法別に示した。モリブデン酸ブルー

法、モリブデン酸UV法の許容施設割合が少なく、酵素法の大半は許容範囲内になっている。

酵素項目はBA%が大きく、大半が95%以上の許容施設割合となっているが、CKの高値試料のみ95%以下となっている。図9に高値試料の試薬別測定値分布を示したが、低値測定される特定の試薬が認められ、2009年度も同様な傾向であった。

試料マトリクスの影響か、実際の患者検体でも測定値が低値となるのか検証が必要である。

表2にとりあげた項目のなかで標準物質が存在しないのは総ビリルビンと総蛋白であり、アルブミンはIFCC標準物質のみとなっている。

総ビリルビンは基準的測定方法が確立してい

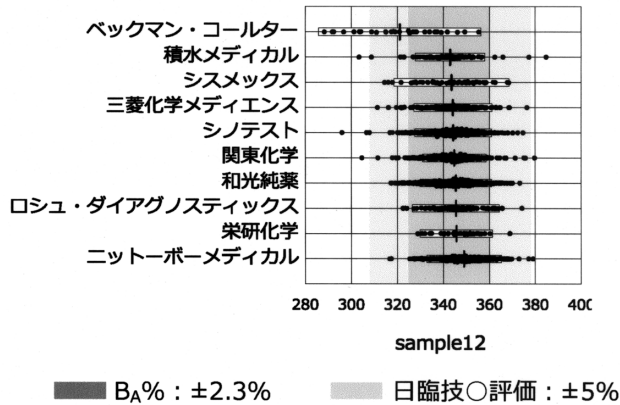


図9 CKの測定試薬間差 (2010年度日臨技精度管理調査)

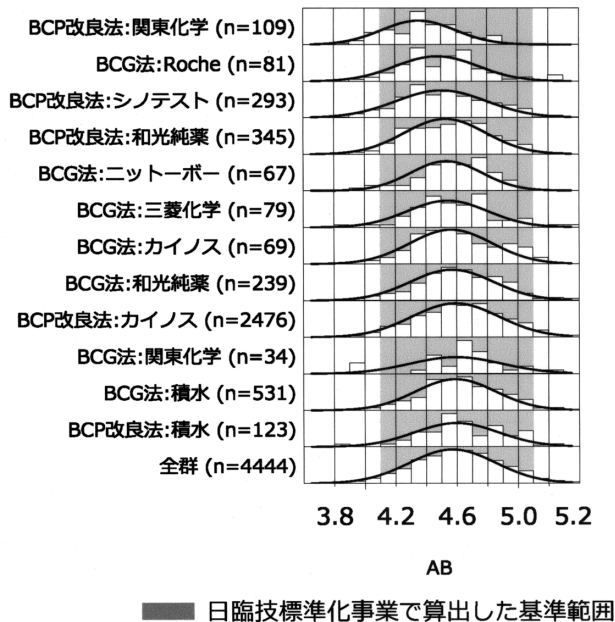


図10 健常人でのアルブミン測定試薬間差 (2010年度日臨技標準化事業)

ないため、測定試薬単位の評価となっている。試薬毎の平均値は1.14～1.30 mg/dLと差は小さく、全体のCV%は4.6%である。全体の変動係数は大きいですが、試薬毎に収束しているため98%以上の施設が許容範囲内である。

Ⅳ. 標準化が求められている検査項目

平成20年度より開始された厚労省の特定健康

診査・特定保健指導の定量検査項目⁹⁾には中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロール、空腹時血糖、HbA1c、AST、ALT、 γ -GTP、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値について記載され、日本腎臓学会のCKD診療ガイドライン2009ではeGFR、尿蛋白、尿クレアチニンについて記載されている。

また、日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドラインではLDLコレステロール、HDL

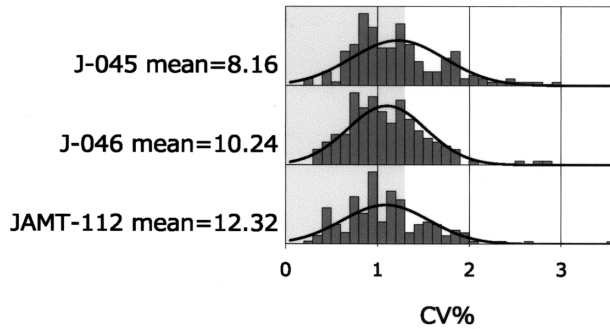


図11 基幹施設のカリシウム施設内変動（2010年度日臨技標準化事業）

コレステロール、中性脂肪、総コレステロールが記載され、日本痛風・核酸代謝学会の高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインでは尿酸の施設間差まで記載され、尿酸クリアランス、クレアチニンクリアランスについて記載されている。糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告¹⁰⁾では空腹時血糖、HbA1cに関する診断基準とHbA1cの結果単位表記について述べられている。これらのガイドラインを臨床現場で活用するためには臨床検査データの施設間差を許容範囲内とすることが必須である。

V. 基準範囲と施設間差

日臨技では標準化事業の一環として、国内で共有できる基準範囲を算出する事業を行った。この事業で算出した基準範囲を各施設で採用するためには、標準化された測定結果を供給していることが肝要となる。

前章までに述べた課題のなかでアルブミンの測定試薬間差、カリシウムの施設内変動について追記する。

図10に基準範囲測定協力施設が測定した健常人のアルブミン測定結果を測定試薬毎に示した。測定試薬毎に測定健常人が異なり、また、測定施設も異なるため、単純に試薬間差を比較することは困難であるが、算出された基準範囲内に収まる健常人の割合が異なっていることがわかる。

アルブミンのように低値が問題となる検査項

目で低値傾向に測定されることは基準範囲を外れる患者割合が多くなることになるため、使用している試薬の特性を把握することは重要なこととなる。

カリシウムの施設内変動とCV_A%の比較を図11に示した。日臨技標準化事業では基幹施設に同一の管理試料を配布し、15週間連続測定を行っている。カリシウム測定用の3試料について、各基幹施設の施設内変動をヒストグラムで示した。

施設内変動の指標であるCV_A%に収まらない施設が多いことがわかる。

VI. まとめ

表2に示したようにB_A%を指標とした施設間差許容範囲内に大半の項目が収束しており、基準範囲、各種ガイドラインの数値を共有することが可能となっている。

一部の測定試薬で許容範囲内に収まりにくいケースもあるが、使用施設が自施設の特性を理解することによってカバーすることができる。

しかし、アルブミンの測定方法間差、カリシウムの施設内変動は大きく、今後の改善が必要である。

文献

- 1) 臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会: 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,

生 物 試 料 分 析

- 2006.
- 2) 日本臨床化学会試薬専門委員会: HPLCを用いる血清クレアチニンの測定勧告法. 臨床化学, 23: 326-334, 1992.
 - 3) Kimberly MM, et al: Selection, validation, standardization and performance of a designated comparison method for HDL-cholesterol for use in the cholesterol reference method laboratory network. Clin Chem, 45: 1803-1812, 1999.
 - 4) 日本臨床化学会標準委員会: 脂質・リポ蛋白ワーキンググループ: HDL-C日常測定法評価のため比較法—デキストラン硫酸Mg²⁺/コレステロールデヒドロゲナーゼ法—. 臨床病理, 50: 93-99, 2002.
 - 5) Russell Warnick G, Wood: PD for the national cholesterol education program working group on lipoprotein measurement: National cholesterol education program recommendations for measurement of high-density lipoprotein cholesterol: Executive summary. Clin Chem, 41: 1427-1433, 1995.
 - 6) Bachorik PS, Ross JW: National cholesterol education program recommendations for measurement of low-density lipoprotein cholesterol: executive summary. Clin Chem, 41: 1414-20, 1995.
 - 7) 日本臨床化学会血液ガス・電解質専門委員会: 血液ガス測定用常用標準物質「作成手順と精確さの確認および校正」. 臨床化学, 34: 148-159, 2005.
 - 8) 日本臨床衛生検査技師会: 平成22年度日臨技臨床検査精度管理調査報告書①臨床化学検査サーベイ報告. 25.
 - 9) 厚生労働省: 「特定健診及び特定保健指導の実施に関する基準」に関する大臣告示.
 - 10) 清野 裕 他: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病, 53: 450-467, 2010.