

〈特集：臨床検査値、基準値の標準化〉

序文：臨床検査値、基準範囲の標準化

細萱 茂実

Standardization of clinical laboratory data and reference intervals

Shigemi Hosogaya

Summary For clinical laboratory data to be utilized in the diagnosis and prevention of disease, their reliability must be verified. To ensure the reliability of routine test data in all laboratories, it is necessary for it to be consistent with the traceability chain for each constituent, and for the values to be transferred from that measurement system appropriately. The nationwide standardization of measurement data by the utilization of both reference and control materials will enable us to ensure the widespread and long-term reliability of clinical laboratory data. To achieve this system-based consistency, the laboratories must verify the accuracy of test data, so that the reference interval of laboratory data for disease screening can be shared by different institutes. Regarding the improved reliability of measurement values, two new reference-intervals, studies have been published; one by the Japanese Association of Medical Technologists, which establishes the reference intervals that can be shared by all clinical laboratories, and another that addresses the research results of differences between areas in Asian districts regarding the reference values of clinical tests. Thus, the latest knowledge about the standardization of both reference intervals and measurement values will be widely disseminated.

Key words: Standardization, Clinical laboratory data, Reference interval, Traceability chain, Reference material

I. 臨床検査の国際標準化

臨床検査は、広域的・長期的に信頼性が保証された客観的データを医療現場に提供することが目的である。特に、近年は国際標準化を前提とした信頼性の確保が必要となる。

臨床検査の標準化に関し、国際標準化機構の

専門委員会ISO/TC212「臨床検査と体外診断検査システム」において、国際規格が次々と審議され発行されている。その内容は、WG 1：臨床検査室における品質と能力、WG 2：基準システム、WG 3：体外診断用製品、WG 4：抗菌薬感受性検査に大別される。

特に、測定値の信頼性に関する理論的および

香川県立保健医療大学大学院保健医療学研究科臨床検査学分野
〒761-0123 香川県高松市牟礼町原281-1

Graduate School of Health Sciences,
Kagawa Prefectural University of Health Sciences,
281-1 Murecho-hara, Takamatsu, Kagawa 761-0123,
Japan

実用的な内容は、WG 2：基準システムで扱われる。ISO 15193：基準測定操作法の内容と提示に関する要求事項¹⁾、ISO 15194：認証標準物質と立証文書の内容に関する要求事項²⁾、ISO 15195：基準測定検査室に対する要求事項³⁾、ISO 17511：校正物質と管理物質への表示値の計量学的トレーサビリティ⁴⁾、ISO 18153：校正物質と管理物質への酵素活性表示値の計量学的トレーサビリティ⁵⁾などである。今後、これら国際規格を軸に臨床検査値の信頼性保証が進められる。

その他に、臨床検査の標準化に関連する国際規格として、ISO Guide 30～35：標準物質に関する各種規格⁶⁻¹¹⁾、ISO 5725：測定方法及び測定結果の精確さ¹²⁾などがある。

Ⅱ. トレーサビリティ連鎖と校正の階層段階

臨床検査で用いられる定量分析法は、一般的な分析化学と同様、測定に関する理論的および実用的な全ての面を扱う測定科学または計量学の基盤の上にある。すなわち、測定による値の付与は、目的成分に対する測定の体系が確立されている場合に整合性をもって論じられる。トレーサビリティ連鎖とは、不確かさがすべて表記された、切れ目のない比較の連鎖を通じて、通常は国家標準又は国際標準である決められた標準に関連づけられ得る測定結果又は標準の値の性質である⁶⁾。また、基準測定操作法と標準物質を介する値の伝達の構造を校正の階層段階という (ISO 17511)。その中で、標準物質はキャリブレーションとしての機能を持ち、伝達プロトコールで示される測定操作法により次の下位の標準物質を校正する。ある特定のレベルで標準物質に表示された値は測定の不確かさに関連し、それより上位のすべての標準物質と測定操作法から受け継いだ不確かさを含む。トレーサビリティ連鎖の妥当性はキャリブレーションの安定性と互換性ととともに、測定成分の定義と日常検査法及び基準測定操作法の分析特異性に依存する。トレーサビリティ連鎖を保証する製造者の責任は、製品キャリブレーションから始まり計量学的に最高位の標準物質で終わる。

ただし、分光法のような間接測定は、厳密な意味でのトレーサビリティの議論は難しく、試料の処理、測容、損失、汚染による誤差、測定

原理、検量線の誤差、水や溶媒の純度、マトリックス効果、妨害物質など、トレーサビリティの鎖を切る可能性のある要因が多い。そのため、測定法の信頼性に関する各種特性のパリテーション (妥当性確認) を行い、その測定法の意図する用途に適することを確認する必要がある。

一方、臨床検査のトレーサビリティに関する合同委員会 (JCTLM) が組織され、標準物質と基準測定操作法の登録、基準測定検査室のネットワーク整備などが進められている。

また、臨床検査で対象となる測定項目に関し、校正の階層段階を構成する標準物質や基準測定操作法の整備状況を考慮し、標準化が遅れている慣用国際標準物質のみが存在する血漿蛋白やホルモンなどの、ハーモニゼーション達成を目指した国際的活動が進められている¹³⁾。

Ⅲ. 標準物質の役割と整備

標準物質は一つ以上の特性をもち、その値は測定によって十分に確定され、標準物質によって保存され (有効期日まで)、標準物質がある場所から他の場所に運ばれるときに伝達される。標準物質の特性値は、十分に明らかにされた不確かさで決定できる限界まで、相互比較または伝達のための参照値として使用できる。これに関連する国際規格として、ISO Guide 35：標準物質の認証のための通則及び統計学的原則¹⁴⁾などがある。

Ⅳ. 測定の不確かさ

臨床検査の標準化には、計測・分析で得られる結果の信頼性をいかに表現するかが重要となる。その基本は、国際度量衡局 (BIPM) やISOを中心に編集された「計測の不確かさを表現するための国際文書(GUM)¹⁵⁾」で規定される。測定の不確かさは、合理的に測定量に結びつけられうる値のばらつきを特徴づけるパラメータである。パラメータとして、通常は標準偏差などが用いられる。測定量の値の最良推定値としての測定値に、その確からしさ (不確かさ) を併記することで、測定の結果の報告はより完全なものとなる。

臨床検査の領域における測定の不確かさの算

定と表現に関する国際規格の準備が進められている。

V. 室内再現精度の管理

地域に広く分布する個々の臨床検査室で、トレーサビリティ連鎖に整合性がとれた値が提供できれば、測定値の広域的な信頼性が保証され、それは国内および国際的な規模にまで拡大できる。その際、信頼性の程度は測定の不確かさの大ききで示される。

また、臨床検査室には、信頼性の高いトレーサブルな値を、長期的・継続的に提供することが求められる。日々の内部積度管理で、管理試料などを用い、測定の日内・日間変動を経日のおよび経年的に管理し、測定の不確かさが一定の範囲内に維持されていることを保証する必要がある。

すなわち、測定値の広域的、長期的な信頼性保証が求められる。

VI. 臨床検査データ標準化の実践

従来、日本臨床衛生検査技師会（日臨技）は、日本臨床検査標準協議会（JCCLS）と共同し、臨床検査が、いつ、どこで実施されようとも、信頼性の高い検査結果が得られるよう臨床検査の標準化を進めてきた。平成19年度からは、全国に分布する標準化活動の中核となる基幹施設ネットワークを構築し、標準物質や管理試料を活用した測定値の標準化に着手した。トレーサビリティ連鎖が確保されているか否かを、標準物質を用い全国171基幹施設で検証するという、過去に実施されたことがない調査を実施し、多くの検査項目は正確さと施設間変動がともに満足な状態にあることを確認した結果を得た。これは、その後の更なる標準化推進に向けた技術的基盤が根拠付けられたことを意味する。

また、標準物質と管理試料を介して標準化された測定値は、一定間隔で実施される地域ごとの施設間精度管理調査と施設内精度管理を併用することで、トレーサビリティの状態を確認しながら、長期的な精度保証の達成へと繋げられる¹⁵⁾。

VII. 基準範囲の標準化

測定技術の信頼性が確保できると、次の段階として、検査値を臨床的に解釈する基本的尺度となる基準範囲の標準化が課題となる。基準範囲の概念は、CLSI指針¹⁶⁾の提示により、多くの混乱が解消されたが、基準範囲設定法に関する具体的な問題点も浮き彫りにされた。

それらを背景に、測定値の標準化を前提として、広く共有可能な基準範囲の設定を目指した活動が進められている。日臨技臨床検査データ標準化事業の中で、わが国で広く共有できる基準範囲設定に関する実践的報告が示された¹⁷⁾。

また、国際臨床化学連合（IFCC）や日本臨床化学会（JSCC）などが共同し、市原らの日本、東・東南アジア地域における大規模な基準範囲設定国際プロジェクトが進行しており、基準値の地域差や生理的変動要因の解析など、共有可能な基準範囲設定と、その活用に向けた精力的研究が進められている¹⁸⁾。

VIII. おわりに

臨床検査値と基準範囲の標準化は、古くて新しい課題と言われる。それらに関連する国際規格や指針が次々と発行され日常検査の中で普及しつつある現在、臨床検査の標準化は大きな転換期にある。

また、数千万人が被検者となる特定健診においては、臨床検査データの信頼性保証が、社会的要請となっており、標準化の実現が急務である。そのためにも、臨床検査の領域に適用される各種国際規格への認識と着実な実践が不可欠である。

文献

- 1) ISO 15193:2009 (Second edition). *In vitro* diagnostic medical devices - Measurement of quantities in samples of biological origin - Requirements for content and presentation of reference measurement procedures.
- 2) ISO 15194:2009 (Second edition). *In vitro* diagnostic medical devices - Measurement of quantities in samples of biological origin - Requirements for certified reference materials and the content of supporting documentation.
- 3) ISO 15195:2003. Laboratory medicine - Requirements

- for reference measurement laboratories.
- 4) ISO 17511:2003. *In vitro* diagnostic medical devices - Measurement of quantities in biological samples - Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials.
 - 5) ISO 18153:2003. *In vitro* diagnostic medical devices - Measurement of quantities in biological samples - Metrological traceability of values for catalytic concentration of enzymes assigned to calibrators and control materials.
 - 6) ISO Guide 30:1992/Amd.1:2008. Terms and definitions used in connection with reference materials. Amendment 1 Revision of definitions for reference material and certified reference material.
 - 7) ISO Guide 31:1981 Contents of certificates of reference materials.
 - 8) ISO Guide 32:1997. Calibration in analytical chemistry and use of certified reference materials.
 - 9) ISO Guide 33:1989. Uses of certified reference materials.
 - 10) ISO Guide 34:2000. General requirements for the competency of reference material producers.
 - 11) ISO Guide 35:1989. Certification of reference materials - General and statistical principles.
 - 12) ISO 5725:1994. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results.
 - 13) 市原清志: 臨床検査のstandardizationからharmonizationへ. 臨床化学, 39: 386-387, 2010.
 - 14) ISO TAG4: Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM). BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML, 訂正版, 1995.
 - 15) 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, 2010.
 - 16) CLSI C28-A3c. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Third Edition, 2010.
 - 17) 日本臨床衛生検査技師会: 日臨技データ標準化事業: 本邦において広く共有できる基準範囲の設定. 医学検査, 60(4)資料: 31-44, 2011.
 - 18) 市原清志: 基準範囲設定国際プロジェクト. 臨床化学, 39 Supp. 1: 66, 2010.