

〈特集：臨床検査値、基準値の標準化〉

## 基準範囲設定に関する国際動向

市原 清志

### An international perspective on the derivation of reference intervals

Kiyoshi Ichihara

**Summary** International discussions on reference intervals (RI) date back to the late 1980s when the Expert Panel on a Theory of Reference Values in the IFCC elaborated the concept of reference values and methods for the derivation and utilization of RI. Subsequently, a more comprehensible coverage of the topics was made in the USA based on the original theory, which led to the publication of CLSI guidelines on "Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory" (C28-A3, the latest edition of 2008).

Despite the theoretical formulation and achievement of a global standardization for commonly measured analytes, RIs remain in disagreement among most clinical laboratories. Such a situation reflects the difficulty of individual laboratories in deriving appropriate RIs. The IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL) established in 2005 is currently promoting multicenter studies on RIs worldwide. Their key strategy is to adopt centralized assays in each country/region so as to assure the comparability of test results and RIs between each participating laboratory and the central laboratory as well as among central laboratories worldwide. That comparability is achieved by measuring a panel consisting of freshly taken individual sera. The panel-of-sera-based approach allows the multicenter derivation of RIs even for non-standardized analytes, and may thus contribute to the regularization of laboratory tests in general.

**Key words:** Reference interval, Harmonization, Multicenter study, IFCC, CLSI

#### はじめに

基準範囲の概念と設定に関する、IFCCを中心とした過去25年間の国際的な活動の展開を、順

を追って整理する。そして、国際レベルでの基準範囲設定作業の現況と、その動向から見た、基準範囲の設定・利用に関する調査・研究の今後の展望について述べる。

山口大学大学院医学系研究科  
保健学系学域・生体情報検査学  
〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1

Department of Clinical Laboratory, Science,  
Faculty of Health Science, Yamaguchi University  
Graduate School of Medicine  
1-1-1 Minami-Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505,  
Japan

## I. IFCCによる基準範囲に関する 概念と設定法の模索

基準範囲の概念と設定法に関する議論は、International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) のExpert Panel on Theory of Reference ValuesとInternational Council for Standardization in Haematology (ICSH) の共同作業を行い、Solberg HEが中心となり1987-1991年にかけて、次の5部構成からなるガイドラインを報告した<sup>1-5)</sup>。

第1部：基準範囲の概念と用語の定義 (The concept of reference values)。

第2部：対象者 (基準個体) の選択法 (Selection of individuals for the production of reference values)。

第3部：対象者の準備と試料採取法 (Preparation of individuals and collection of specimens for the production of reference values)。

第4部：分析誤差の制御と基準範囲の伝達・利用法 (Control of analytical variation in the production, transfer and application of reference values)。

第5部：基準範囲設定のための統計処理法 (Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits)。

この構成内容は、今となっては当然のものであるが、当時不明確であった概念が整理され、基準範囲の妥当な設定法についての一定の指針が、初めて記されたことの意義は大変大きい。

## II. CLSIによる基準範囲に関する指針の発展

その後、NCCLS、現在の米国臨床検査標準委員会 (CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute) がそれを発展させ、1992年に最初のCLSIのガイドライン (案) を出し、1995年に承認された。その後2000年に第2版が、2008年に第3版 (CLSI Documents C28-A3)<sup>6)</sup>が出て現在に至っている。

その内容構成は次の通りである。

- (1) 用語集 (Terminology) : 基準値、基準範囲、基準個体などの用語の定義を行っている。「基準値」は基準範囲の設定のもととなった、

基準個体の測定値であることに注意。

- (2) 基準値、基準範囲設定のプロトコール (Protocol outline for obtaining reference values and establishing reference intervals) : 基準範囲に関する調査や研究は、大きく新規検査項目の基準範囲設定、基準範囲多施設共同設定、基準範囲確認調査の3つに分けてそのプロトコールの構成を述べている。
- (3) 基準個体の選択法 (Selection of reference individuals) : 基準個体を定める上での除外基準の目安と、基準値の個体間変動要因 (年齢、性別、人種等) の層別化基準を提示。その選別で重要となる質問票の例を提示。
- (4) 分析前・分析時の配慮事項 (Preanalytical and analytical consideration) : 試料採取前条件の規定、試料の取り扱い、分析誤差の制御。
- (5) 基準値の分析と基準範囲の設定 (Analysis of reference values) : 基準範囲設定のための統計学的な検討として、必要データ数、層別化基準の決め方、基準範囲上下限値の信頼区間について。なお基準範囲の設定法 (基準個体の測定値の95%信頼区間計算法) については、ノンパラメトリック法のみを紹介。
- (6) 基準範囲の伝達 (Transference) : 信頼性の高い基準範囲設定値の利用条件。
- (7) 基準範囲の確認 (Validation) : 基準範囲の適合度の確認法として、小規模調査 (20名) 法を推奨。
- (8) 基準範囲の提示法 (Presentation of reference values) : 基準範囲と臨床判断値の区別とどちらを提示するか、また試薬メーカーが当該試薬に対する基準範囲設定条件を提示する場合の要求事項について。

この詳細な国際的指針の提示により、基準範囲に関する理論や設定の方法論について、なおいくつかの問題はあるものの、一定の考え方と実施手順が示されたことになる。

## III. 検査の標準化と基準範囲 へのニーズの高まり

相前後して、臨床検査の標準化は、IFCCを中心とする国際連携のとれた地道な活動が実を結び、最近までに主要な検査について実現した。これにより、検査室間の測定値の互換性がほぼ

達成されたにも関わらず、未だに基準範囲は検査室毎にまちまちであることが問題となり、再び「基準範囲」が臨床検査医学の重要な課題として浮かび上がった。このことは、1998年、体外診断検査機器の欧州指令（Directive98/79/EC）の中で、試薬メーカーに対し、適切な基準範囲の設定の必要性が述べられていることにも現れている<sup>7)</sup>。

IFCCでは基準範囲へのニーズの高まりに対応して、2005年より新たな専門委員会として、基準範囲判断値委員会（Committee on Reference Intervals and Decision Limits, C-RIDL）を立ち上げた<sup>8)</sup>。そして、その使命として、

- (1) 基準範囲と判断値の概念を再評価し、科学の進歩に見合った最新のものとしてゆく。
  - (2) 体外診断検査機器の欧州指令やISO標準に合致した基準範囲の利用を推進する。
  - (3) 臨床のニーズに照らし、年齢・性・人種の要因を考慮して基準範囲を整備すべき検査項目の優先順位リストを作成する。
  - (4) 設定された基準範囲を、測定値のトレーサビリティの観点からモニター・評価してゆく。
  - (5) 基準範囲の伝達プロトコルを確立する。
  - (6) 優先度の高い検査に対して他機関と連携し、または独自に、基準範囲確立のための作業を行う。
  - (7) IFCCの各種委員会やワーキンググループと密に連携をとり、基準範囲や判断値の適切な臨床応用を促進する。
- の7点を挙げている。

しかし、C-RIDLの働きかけや各方面の要望にも関わらず、基準範囲設定作業はあまり進んでいない。これは、基準範囲の設定には様々な変動要因を制御し、十分な数の基準個体を集め、的確な統計処理を施して、信頼性の高い基準範囲を求めることの難しさを反映している。

#### IV. 標準化を前提とした基準範囲の 多施設共同設定

当然のことであるが、基準範囲の設定は、1施設では十分なことはできず、少なくとも標準化された検査項目に対しては、多施設共同の基準範囲設定作業（multicenter study for reference intervals）が必要であるというのが、現在の広く

一致した考え方になっている。上記CLSIの指針でも、全体に基準範囲の共同設定作業を念頭に置いた記述になっている。しかしその共同作業も、その組織作りの難しさ、倫理委員会への研究申請の手間など、実施上の壁が高く、まだまだ進んでいないのが現状である。

これまで、共同設定作業の対象となっている検査項目は、トレーサビリティがとれ、標準化が達成された項目と、そうでない項目に分かれるが、まだ実施数は少ないものの、前者が多い。

##### 1) 施設別測定、データ統合方式による設定

ノルディック5ヶ国（デンマーク、アイスランド、ノルウェー、スウェーデン、フィンランド）の間で2000年に多施設共同調査プロジェクトが実施され、102施設が参加、計3,000例余りの健常者から採血された。いずれも標準化された基本化学検査25項目（血清酵素、脂質、電解質、含窒素化合物、等）について基準範囲が設定された<sup>9,10)</sup>。値付けされた1つの血清が共通のキャリブレーションとして利用された。日本では、同じ頃に九州の病院で施設間差がよく管理された条件下で共同設定が実施されている<sup>11)</sup>。また、最近ではIFCCのC-RIDLにより酵素検査3項目（AST、ALT、GGT）を対象に、4地域（スカンジナビア、イタリア、トルコ、中国）からの試料を、厳密にトレーサビリティを確保した3施設で測定し基準範囲の共同設定を行っている<sup>12)</sup>。いずれの調査も、明確な施設間差（地域差）はなく、基準範囲の共有は可能と結論している。ただ、地域差の評価方法はどれも的確なものとは言えない。

##### 2) 中央一括方式による設定

一方、IFCCの血漿蛋白専門委員会（Committee on Plasma Proteins: C-PP）では、1990年代の後半に、血漿蛋白の国際標準品CRM470を作成、東・東南アジア地域で2000年に、それに値付けされた項目（CRP、IgG、IgA、IgM、C3、C4、Transferrin、Retinol binding protein、Transthyretin、Haptoglobin、Ceruloplasmin、 $\alpha_1$ AT、 $\alpha_1$ AG、 $\alpha_2$ M）の基準範囲の設定を試みた。同調査は、当時C-PPの委員であった筆者が調整役を務めた。その目的は、測定値の地域差を厳密に制御して見ることであ

ったので、当時デードベリング（現シーメンス）社の試薬を使って、6都市（ソウル、台北、上海、香港、クアラルンプール、東京）で、約1,300の健常者から集めた全試料を日本に輸送し、一つの施設で測定を行った（中央一括測定方式）。その結果、予想外に大きな測定値の地域差を、主に炎症マーカー検査で認めた<sup>13)</sup>。

これを受け、新たにIFCC C-PPとAPFCB（アジア太平洋臨床生化学連合）の科学委員会が連携し、両委員会に属していた筆者が同じく調整役となり、2005年により厳密に対象の選択基準を決めて、6都市（旭川、山口、ソウル、香港、台北、ジャカルタ）から計550名の健常者から採血を行った。そして、上記蛋白のうちの10項目に加え、基本化学検査20項目について調査を行うこととなった<sup>14)</sup>。当初、蛋白検査項目は日本で一括測定、基本化学検査項目は現地測定を行う方針であったが、実際には基本化学検査では、明確な測定値の施設間差を認めた。そこで、日本に輸送した試料を用いて、化学検査も全て一施設で一括再測定を行った。その結果、第1回調査と同様の、明瞭な地域差を炎症マーカー項目で認め、さらに基本化学検査のいくつかで、地域差を認めることとなった。

#### V. 測定値の標準化を前提としない 基準範囲の多施設共同設定の試み

上記二調査で見出した地域差の確認とその要因の分析が必要とされ、2007年からIFCCのC-PPとC-RIDL、そしてAPFCBの共同企画として、地域と対象人数を拡大した形の調査を計画した。さらに、新しい試みとして、調査対象検査項目を拡大し、標準化未対応のイムノアッセイの検査項目も加えて多施設共同調査を実施する計画が持ち上がった。これに対し、バックマンコールター（BC）社が主要検査項目に対して試薬を提供し、日本における一括測定にも協力する意向が示された。さらに他3社の試薬メーカーも支援に加わり、結局、表1に示す検査項目を対象とした調査を計画した。ただ大きな問題として、非標準化対応検査項目については、設定される基準範囲はBC社の試薬に対するものであり、参加施設が同試薬を利用していなければ参加メリットは少ない。そこで新戦略として、各参加施設で採取した試料の一部（10～50試料）を現地に残し、中央測定施設との間で測定値のクロスチェックを行い、その回帰直線により参加施設の基準範囲に個別に変換することとした。この方針により大幅に参加施設が増え、2009年に日本国内で56施設、国外7ヶ国14施設（ソウル、北京、台北、台南、香港、マカオ、ホーチミン、クアラルンプール、ジャカルタ）の協力が得られ、3,500人余りの健常ボランティアから採血を行い、70検査項目の測定を実施した（実際には、95項目の測定を行ったが、まだ結果の吟

表1 2009年東・東南アジア地域基準範囲設定プロジェクトの対象検査

1) 化学反応測定 25項目
酵素: AST, ALT, ALP, LD, GGT, CK, AMY, Lipase
脂質: TG, TCho, HDL-C, LDL-C
電解質: Na, K, Cl, Ca, IP, Fe, UIBC
その他: TP, Alb, CRE, UN, UA, Glu
2) 免疫比濁測定 17項目
CRP, IgG*, IgA*, IgM*, C3, C4, Tf, TTR, RBP*, Cystatine C*, ASO, SAA**, Apo AI, Apo B, Apo E*, Lp(a)*, Pepsinogen**
3) イムノアッセイ測定 28項目
腫瘍マーカー: PSA, CEA, AFP, CA19-9, CA15-3, CA125, Ferritin
内分泌: Free T4, Free T3, TSH, Tg, FSH, LH, ProlactinE
Estradiol, Progesterone, Testosterone, DHEA-S, erythropoietin,
Intact PTH, Insulin, Adiponectin***,
その他: IgE, Vitamin B12, folate, soluble Tf-R, bone-ALP, TRAP-5b*,

試薬提供：バックマンコールター、\*日東紡メディカル、\*\*栄研化学、\*\*\*大塚製薬

味が不十分なため、現在準備中の正式な報告論文では70項目に限定して解析を行っている)<sup>15)</sup>。なお、約半数の検査項目は標準化対応であり、30検査項目については、基準測定操作法で値付けされた試料をもとに、基準範囲の校正を行った。

その結果、枝分かれ分散分析法による層別化基準<sup>16)</sup>で、14項目で比較的明瞭な地域差を認め、HDL-CとAdiponectinが日本で高値、IgG、C3、CRPが東南アジアで高値など特徴的な変化を認めた。しかし、日本国内では北海道から沖縄まで、明瞭な地域差を認める検査項目はなく、日本では基準範囲の共有は可能と判定できた。また、質問票から得た個人特性情報（年齢、性別、BMI、血液型、飲酒度、喫煙度、活動度、生理周期等々）から、健常者における検査値の生理的変動を明解に示すことができた。このことは、基準範囲の設定と同様に重要であり、今後は、生理的変動要因の探索も調査の重要な要素になると考えられる。

#### VI. 多施設共同設定への国際的な関心の 高まりとプロトコルの標準化

現在、中国では全国レベルで基準範囲を設定するプロジェクトが進行しており、筆者もそのアドバイザーとして関与している。トルコは、地理的・民族的に国内が7地域に分かれ、臨床検査値の国内での地域差の探索を準備している。またアフリカでは、南アフリカ・ナイジェリア・ケニアの3ヶ国が連携して基準範囲の設定のための協議を行っている。さらに、イギリスのヨークシャーのグループ、米国中部の2大レファランスラボ（Mayo Clinic, ARUP Laboratories）では、すでに研究費を確保し近く調査実施を計画している。一方、まだ構想の段階であるが、インド、パキスタン、インドネシア、ベトナムでも検討が始まっている。このような状況から、IFCCのC-RIDLが、それらの調査をコーディネートし、世界規模の基準範囲調査として各地域が互いに連携して実施していくことを提案、その準備が現在進行している。ただ、その実現には、データの比較性を確保すべく、共通の調査プロトコル（対象者の選択・除外基準、層別化基準、等）、共通の実施手順（採血前、採血、

分析条件の一元化）、共通の統計処理法の適用が必要となる。このため、C-RIDLでは、それらの共通手順をまとめ、CLSIの指針には明示されていない、多施設共同調査のための新たな指針の作成をめざしている。さらには、過去3回の東・東南アジアでの調査のように、全ての試料を一カ所に輸送する方式には無理があり、地域別（大陸別）に中央一括測定を行い、そのデータを二次的に統合する仕組みが必要となる。

#### VII. 臨床検査のハーモニゼーションと 基準範囲調査データの世界的統合に向けて

2009年の東・東南アジア地域基準範囲設定調査では、標準化未対応の検査項目（いわゆる特殊検査）をたくさん取り入れたため、44の参加施設が一部の健常者試料を現地に残して測定、中央測定施設の測定値との間でクロスチェックを行った。予想通り、標準化未対応のホルモンや腫瘍マーカー検査では、測定値には大きな試薬間差を認めた。しかし、一部（Free T4、Free T3、CA19-9）を除き、クロスチェック結果では非常にきれいな直線関係が得られた。その結果から、新鮮な健常者の個別試料を十分数（関連の強さにより10~50試料）測定すれば、測定値の相互変換が可能であることが示された。この事実は、上記の世界規模の基準範囲調査においても、同様の手法を用いれば、中央測定施設間で測定値の互換性をとれることを意味している。さらには、標準化未対応検査においても、世界規模で調査結果を統合して利用できる可能性がでてきた。C-RIDLでは、その可能性を探るための予備調査（feasibility study）として、80の健常者個別試料よりなる、かつてないサイズの血清パネルを作成、それを日本、米国2施設、トルコ、中国の5基幹検査室に配布し、標準化非対応項目も含めた50余りの検査について、測定値の互換性をどの程度確保できるかを現在調査しつつある。

実は、免疫アッセイのような標準化が困難な方法で測定される検査に対する“標準化”を、ハーモニゼーションと呼び、その検査値の試薬間較差を早急に是正すべく、2010年10月末、米国臨床化学会（AACC）と米国標準技術研究所（NIST）が音頭をとり、“Improving Clinical

表2 臨床検査分析系の国際的標準化 と 調和化  
standardization harmonization

	トレーサビリティ Traceability to SI Unit	基準分析法 Reference Measuring System	標準物質 Reference Material (Calibrator)	検査項目例	
カテゴリー1	YES	YES	YES	電解質、ブドウ糖、 尿酸、クレアチニン	標準化
カテゴリー2	NO	YES	YES	脂質	
カテゴリー3	NO	YES	NO	凝固因子測定	
カテゴリー4	NO	NO	YES	血漿蛋白、ホルモン	調和化
カテゴリー5	NO	NO	NO	腫瘍マーカー、抗体	

約40NIBSCで入手可能

Laboratory Testing through Harmonization”と題した、世界初の国際フォーラムが米国メリーランド州Gaithersburgで開催された。その会議では、表2に示すごとく、臨床検査項目を、標準化の観点から5つのカテゴリーに分類、1類は、SI単位に測定値がトレーサブルで、基準測定操作法（基準分析法）があり、かつ適切な標準品が存在するもの（電解質、グルコース、尿酸、等）である。2類は、SI単位系へのトレーサビリティはとれないが、基準分析法と適切な標準品が存在するもの（HDL-Cなど）、3類は、基準分析法は存在するが、適切は標準品を設定できないもの（凝固時間検査など）で、ハーモニゼーションの対象となる検査項目は、4類の、免疫学的に抗体を用いて測定されるため、基準分析法は存在しないが、精製され値付けされた何らかの標準品が存在するもの（TSH、GH、Insulin、PSAなど）、および5類のどちらも存在しないもの（CA19-9、Ferritin、抗dsDNA、抗CCPなど）に分かれる。

同国際フォーラムでは、4類・5類に属する検査項目に対して、今後どのように測定値の調和化を図っていくかが討議された。筆者はJSCCの代表として出席し、2009年の基準範囲設定調

査で経験した、大きな規模のクロスチェック結果から、新鮮な個別検体を多数測定することで、主要検査の測定値をハーモナイズ可能であることを発表した。

もしも、免疫測定に依存する検査値のハーモニゼーションに、さらには上述の基準範囲設定データ世界的統合に、この多数の個別検体（パネル）を用いるアプローチが有効であると認められれば、その実現に向けて次の課題に対応する必要がある：(1) 十分数の新鮮な個別検体からなるパネル（血清、血漿、尿など）をどのような規模で作るか、(2) そのパネルをどのように継体していくか（一人の供血者から採取できる血液量に限りがあり、1回に作成できるパネルは80～120セットが上限となり、順次パネルの更新が必要となる）、(3) パネルに値付けするための基幹検査室（リファレンスラボ）をどのように設置し、安定した検査値の長期維持をどのように確保するか、などが課題となる。

今後、免疫学的測定よる特殊検査のハーモニゼーションに向けた活動と、より多くの検査項目に対する世界規模の基準範囲設定データの統合作業とは、相互に関連を持って進行していくものと予測される。

謝辞

本総説は、科学研究費（基盤研究B海外「国際連携による臨床検査値の地域差探索と共有基準範囲の設定」（課題番号21406015）平成21～23年度）を受けて行った一連の調査研究により得た知見に沿って記載した。

文献

- 1) Solberg HE: International Federation of Clinical Chemistry. Scientific committee, Clinical Section. Expert Panel on Theory of Reference Values and International Committee for Standardization in Haematology Standing Committee on Reference Values. Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. Clin Chim Acta, 165: 111-8, 1987.
- 2) Petitclerc C, Solberg HE: Approved Recommendation (1987) on the Theory of the Reference Values: Part 2. Selection of Individuals for the Production of Reference Values. J Clin Chem Clin Biochem, 25: 639-644, 197#
- 3) Solberg HE, Petitclerc C: International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Theory of Reference Values. Approved recommendation (1988) on the theory of reference values. Part 3. Preparation of individuals and collection of specimens for the production of reference values. J Clin Chem Clin Biochem, 26: 593-8, 1988.
- 4) Solberg HE, Stamm D: International Federation of Clinical Chemistry, Scientific Division: approved recommendation on the theory of reference values. Part 4. Control of analytical variation in the production, transfer and application of reference values. Eur J Clin Chem Clin Biochem, 29: 531-5, 1991.
- 5) Solberg HE: The theory of reference values Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. J Clin Chem Clin Biochem, 21: 749-60, 1983.
- 6) CLSI: Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline-Third Edition. CLSI document C28-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa, USA, 2008.
- 7) Directive 98/79/EC of European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostics medical devices. Offic J Eur Commun 7 December L331/1-37, 1998.
- 8) [http://www.ifcc.org/index.asp?cat=Scientific\\_Activities&scat=SD\\_Committees&suba=Reference\\_Intervals\\_and\\_Decision\\_Limits\\_\(C-RIDL\)&zip=1&dove=1&numero=57](http://www.ifcc.org/index.asp?cat=Scientific_Activities&scat=SD_Committees&suba=Reference_Intervals_and_Decision_Limits_(C-RIDL)&zip=1&dove=1&numero=57) (May 11, 2011)
- 9) Rustad P, Felding P, Franzson L, Kairisto V, Lahti A, Mårtensson A, Hyltoft Petersen P, Simonsson P, Steensland H, Uldall: The Nordic Reference Interval Project 2000: Recommended reference intervals for 25 common biochemical properties. Scand J Clin Lab Invest, 64: 271-283, 2004.
- 10) Rustad P, Felding P, Lahti A, Hyltoft Petersen P: Descriptive analytical data and consequences for calculation of common reference intervals in the Nordic Reference Interval Project 2000. Scand J Clin Lab Invest, 64: 343-70, 2004.
- 11) Kinoshita S, Toyofuku M, Iida H, Wakiyama M, Kurihara M, Nakahara M: Standardization of laboratory data and establishment of reference intervals in the Fukuoka prefecture: a Japanese perspective. Clin Chem Lab Med, 39: 256- 62, 2001.
- 12) Ceriotti F, Henny J, Queralt Y, Chen B, Boyd JC: Panteghini M on behalf of the IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL) and Committee on Reference Systems for Enzymes (C-RSE). Common reference intervals for aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and g-glutamyl transferase (GGT) in serum: results from an IFCC multicenter study. Clin Chem Lab Med, 48: 1593-1601, 2010.
- 13) Ichihara K, Itoh Y, Min WK, Yap SF, Lam CWK, Kong XT, Chou CT, Nakamura H: Diagnostic and epidemiological implications of regional differences in serum concentrations of proteins observed in six Asian cities. Clin Chem Lab Med, 42: 800-9, 2004.
- 14) Ichihara K, Itoh Y, Lam CWK, Poon PMK, Kim JH, Kyono H, Chandrawening N, Muliaty D: Sources of variation of commonly measured serum analytes among 6 Asian cities and consideration of common reference intervals. Clin Chem, 54: 356-65, 2008.
- 15) 市原清志: 標準化up-to-date: 共有基準範囲設定国際プロジェクト. 臨床化学, 38: 416-23, 2009.
- 16) Ichihara K, Boyd J: An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals. Clin Chem Lab Med, 48:1537-51, 2010.