

〈特集：ワークショップ2・第26回年次学術集会〉

大規模精度管理調査から見えてくる免疫検査項目の現状と課題

鈴木 美穂

Current status and problems with immunological test items in large-scale accuracy control survey

Miho Suzuki

Summary This survey revealed differences in measurement values due to differences in reagents and measurement methods for four items (PSA, CEA, AFP, ferritin). However, except for ferritin, the reference range converged.

In ISO 17511, tumor markers are classified into items to be harmonized. Harmonization has three merits.

There is no need for re-examination even when moving other medical facilities. Additionally, time series data can be evaluated. Finally, adaptation of clinical practice guidelines becomes easier.

As a medical technician who provides inspection data, I would like to contribute to the development of methods for standardization and harmonization.

Key words: Standardization, Harmonization, immunological test, reference measurement procedure, reference material

I. はじめに

近年、大規模精度管理調査で調査対象となっている生化学項目は標準化が進み、そのほとんどは一般的な試薬、機器を使用した状態であれば、日本全国どこで測定を行っても同じ測定結果を得ることができる。また、基準範囲についても日本臨床検査標準協議会より共用基準範囲が公表され、測定値、基準範囲ともに標準化が進んでいる。

一方で、免疫検査項目においては大規模精度管理調査で調査が実施されている項目であっても、測定値の標準化、基準範囲の設定が進んで

いるとは言い難い。本稿では大規模精度管理調査の結果を基に、現状の課題と今後の方向性について考えたい。

II. 調査対象

1. 解析対象とした精度管理調査

平成26年度の日本医師会（以下日医）、ならびに日本臨床衛生検査技師会（以下日臨技）の精度管理調査の結果を解析対象とした。

2. 解析対象項目

日医、日臨技ともに調査対象項目である

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番地
TEL : (0566)-75-2111 FAX : (0566)-80-2017
E-mail : mihosuzuki@kosei.anjo.aichi.jp

Department of Clinical Laboratory, Anjo Kosei Hospital
28, Higashihiokute, Anjo-cho, Anjo, Aichi, 〒446-8602,
Japan

PSA、CEA、AFP、フェリチンの4項目を解析対象とした。

Ⅲ. 結果

1. 試薬間差の現状

免疫血清分野では試薬や測定機器によって測定結果が異なることが多いため、外部精度管理調査における評価は、試薬別評価となっている。

日医、ならびに日臨技サーベイにおける試料別方法間変動(%)の比較をFig. 1に示した^{1),2)}。PSAは9.41～11.89%、AFPは6.16～10.3%、フェリチンは14.75～17.71%であり、試薬間の大きな変動はなかったが、CEAは日医(14.40～17.12%)に対し、日臨技(23.5～27.3%)と2倍近い値であった。

日臨技では試薬メーカーにサーベイ試料とプール血清の測定を依頼しており、プール血清の方法間変動は13.2～18.0%と日医と同等であっ

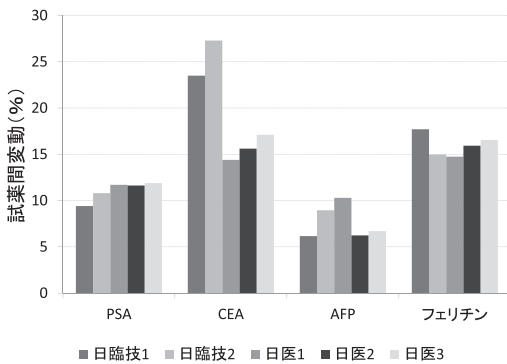


Fig. 1

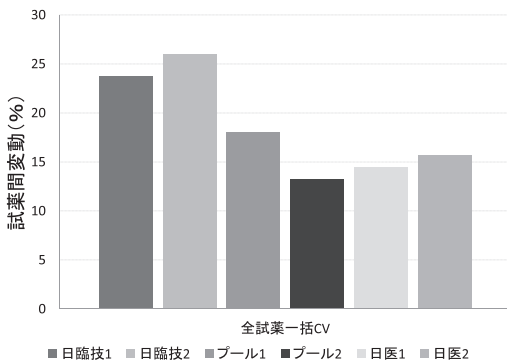


Fig. 2

た(Fig. 2)。日臨技試料では試料マトリクスが方法間変動の拡大に影響したと考えられる³⁾。

2. 基準範囲の現状

基準範囲について解析を行った結果、PSA、CEA、AFPの基準範囲は収束しており、PSA、CEAでは約9割の施設が同一の基準範囲(PSA: 0～4.0 ng/mL、CEA: 0～5.0 ng/mL)を用いていた。AFPでは約6割の施設が0～10 ng/mLを使用していた。フェリチンではまとまった傾向はなく、試薬添付文書記載の基準範囲を使用している施設が82.0%と最も多かった。今回調査を行った項目では、基準範囲上限値がカットオフ値として使用されることがほとんどであるため、各施設の基準範囲上限値の割合をFig. 3、4に示した。

3. 試薬間差の原因

免疫血清分野において、方法・試薬間で測定値が異なることの原因は一つではなく、以下に挙げられる要因が複雑に絡み合っていると考えられている。

- ・測定条件の違い：使用している抗体、バッファのpH、測定原理などの違い
- ・試料マトリクス：防腐剤、保存剤、安定化剤など実血清には含まれていない成分が精度管理試料には含まれている。また、濃度調整に用いる蛋白成分も実血清と異なる場合がある。日臨技総括集によると、ビトロスPSAではアジ化ナトリウムが測定値に影響を与えることが判明している。
- ・類似物質との反応性の違い：CEAには構造が

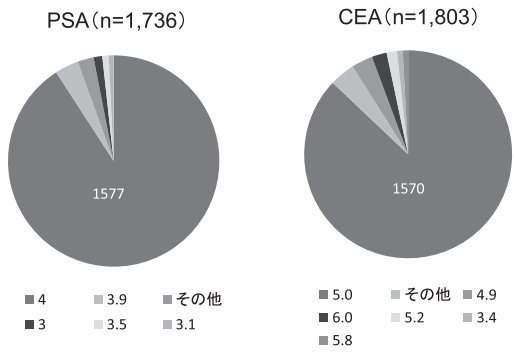


Fig. 3

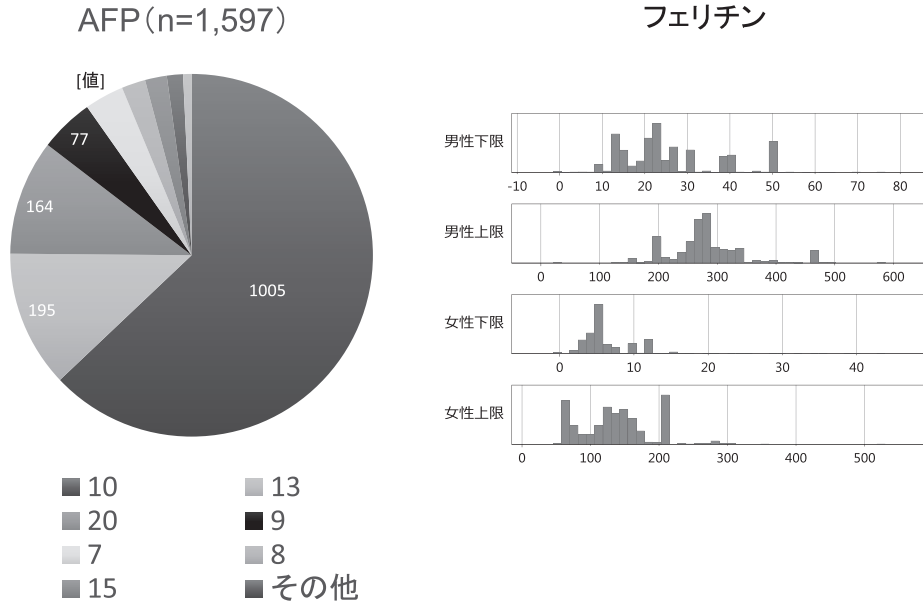


Fig.4

CEAと類似するCEA関連抗原としてNCA、およびNCA-2などが知られている。CEAへの特異性を高めるのであれば、CEA関連抗原への反応性を示さないことが望ましい。しかし、NCA-2に対して交差反応性を持つ抗体を使用した方が、感度の向上ができるといった考えもある。反応性の妥当性については国際的にも一致した見解が得られていないため、各社のポリシーに基づいてNCA-2に反応性のある試薬、ない試薬が混在しているのが現状である。

4. 標準化のながれ

PSAは1990年代後半から2000年代初めにかけて標準化が行われている。その歴史を振り返ると、日本泌尿器科学会と日本臨床病理学会（当時）が「血清PSA測定に関する調査研究委員会」を発足させ、1997年に22社28種類の試薬でサーベイが実施された。この結果、14種類の試薬に遊離型PSAと複合型PSAに対する著しい反応性の偏りがあり、これが測定値差の主たる原因となっていることが判明した。この報告を受けて、反応性に偏りのあった試薬は改良が行われ、2000年に行ったサーベイには18社26種類の試薬が参加し、著しい偏り反応をした試薬は4種類

に減少している。

この他の我が国における免疫血清項目標準化に向けての取り組みには、平成17～19年度に独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）が実施した「知的基盤創成・利用促進研究開発事業」（以下、知的基盤創生事業）がある。この事業は臨床検査用標準物質の研究開発を目的とし、標準品の希釈に用いるマトリクスの影響ならびに標準物質の補正効果について詳細な検討が行われている。詳細は知的基盤創生事業の報告書を参照していただきたいが、以下に概要を述べる。

- ・ PSA WHO標準品としてProstate Specific Antigen (90:10) NIBSCcode96/670が販売されており、これはアルブミンを含むリン酸緩衝液がベースとなっている。血清ベースの標準物質の作成を目的として検討が実施されたが、血清ベースと緩衝液ベースとを比較した場合に、校正効果に有意差は認められなかった⁴⁾。
- ・ CEA WHO推奨国際標品としてCarcinoembryonic Antigen (CEA), Human.1st International Reference Preparation NIBSC code:73/601が販売されているが、これをスタンダードの値付けに使用しているのは14社中

3社であった。10社は自社基準抗原、1社は購入抗原を使用していた。検討の結果、多くの試薬でWHO標品系列と臨床検体との反応性に違いがある可能性が高いことが示唆された。よって、現状のWHO標品に代わる、多くの市販試薬で臨床検体と同様の反応性を示す新たな標準物質候補品の確認が必要とされている⁵⁾。

- ・ AFP WHO推奨国際標品としてThe 1st International Standard for AFP (originally coded72/225) が販売されている。これをスタンダードの値付けに使用しているのは16社中11社であった。自社校正品を使用しているのが3社、国内標準品を使用しているのが2社であった。ベース血清によって反応性に差が生じることから、AFP標準品のベースは限りなく実検体に近いマトリクス状態、もしくは実検体そのものを使用することが望ましい⁶⁾。
- ・ フェリチン WHOより1st code80/602：ヒト肝臓由来、2nd code50/578：ヒト脾臓由来、3rd code94/572：L鎖のリコンビナント抗原の3種の標準品が販売されている。スタンダードの値付けへの使用状況は1st 5社、2nd 2社、3rd 5社、その他2社、なし3社であった。校正効果はリコンビナント抗原よりも精製抗原のほうが大きく、標準物質にはヒト臓器由来のものが望ましいと考えられた。現状の試薬間での測定値差は標準品の反応性の差に由来するものよりも試薬ごとの値付けの方法によるもの大きいと考えられる。よって各社共通の標準品を使用し、共通のトレーサビリティ体系による値付けが実現すれば、現状よりも試薬間差の是正が期待できる⁷⁾。

今後の進展としては、検査医学標準物質機構(ReCCS)よりPSA測定用校正溶液(WHO標準品トレーサブル、緩衝液ベース)、PSA測定用校正溶液(ヒト血清ベース)が供給開始となる予定である。

5. 標準化とハーモナイゼーション

標準化ならびにハーモナイゼーション(整合化)の目的は、測定方法間差・試薬間差を是正し、測定結果を測定方法や、測定試薬に関わらず一定とすることである。標準化は標準測定法によってトレーサビリティがSI単位系に確立で

きる状態であるのに対して、ハーモナイゼーションは標準測定法や純品の標準物質がない点が大きな違いである。

ISO17511では、Table 1に示すように、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している。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)、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、適切な標準品を設定できないもの(凝固時間検査など)、4類は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)、5類はどちらも存在しないもの(CA19-9、フェリチン、抗dsDNA、抗CCPなど)に分かれる。1～3類は標準化、4類と5類がハーモナイゼーションの対象となる。2010年10月末、米国臨床化学会(AACC)と米国標準技術研究所(NIST)が中心となって、“Improving Clinical Laboratory Testing through Harmonization”と題した、世界初の国際フォーラムが米国Maryland州Gaithersburgで開催された。このフォーラムでは、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。日本からは市原清志氏が日本臨床化学会(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規模クロスチェックの結果から、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ている⁸⁾。

今回の検討項目には含まれていないが、国際臨床化学連合(IFCC)ではCommittee for Standardization of Thyroid Function Tests (C-STFT)を組織し、FT₄、TSHについて試薬間差の是正を進めており、FT₄は標準化、TSHはハーモナイゼーションを2018年特定日において全世界一斉施行する予定となっている。標準化によってFT₄の測定値は全メーカーで現在の値よりも高くなり、基準範囲も変更となる。事前に臨床への情報提供を十分に行い、診療に混乱をきたすことのないよう各施設での対応が必要である。

Table 1

| カテゴリー | トレーサビリティ | 基準分析法 | 標準物質 | 検査項目例 | |
|-------|----------|-------|------|------------------|-------|
| 1 | ○ | ○ | ○ | 電解質 Glu, UA, CRE | 標準化 |
| 2 | × | ○ | ○ | 脂質 | |
| 3 | × | ○ | × | 凝固因子 | |
| 4 | × | × | ○ | 血漿蛋白ホルモン | ホルモン化 |
| 5 | × | × | × | 腫瘍マーカー、抗体 | |

Ⅳ. 考察

国内における標準化、ホルモン化のメリットとして、いつでもどこでも同じ測定結果が得られるため、転院しても再検査の必要がなく、時系列的な評価が可能となること、診療ガイドラインに記載される検査値の統一が可能となり、医療の標準化へも寄与できることなどがあげられる。また、国際的な標準化、ホルモン化を進めることのメリットとしては、国際的な診断ガイドラインの適用が容易になること、国際的な学術誌への投稿において測定値の換算が不要となること、国際治験の対応が可能となることが上げられる。よりよい医療のために、検査値の標準化、ホルモン化が今後も進むことが予想される。測定のプロとして臨床検査技師もその一助を担う存在でありたい。

Ⅴ. 結語

免疫血清検査における今後の課題の一つとして標準化、あるいはホルモン化があげられる。試薬間差の存在する現状において、測定データを提供する技師として自施設で使用試薬の特性を理解し、適切に使用していくこと

が重要である。また、標準化やホルモン化の進捗状況について最新の情報を収集し、診療に支障をきたすことのないよう、臨床側へ必要な情報を必要なタイミングで提供していくことも重要な責務であると考えられる。

文献

- 1) 日本医師会；平成26年度第48回臨床検査精度管理調査結果報告書, 137-155, 2015
- 2) 一般社団法人日本臨床衛生検査技師会編；一般社団法人日本臨床衛生検査技師会, 平成26年度日臨技臨床検査精度管理調査報告書, 2免疫血清Ⅶ. 施設報告値・集計解析結果19-45, 2015
- 3) 一般財団法人日本臨床衛生検査技師会編；一般社団法人日本臨床衛生検査技師会, 平成26年度日臨技臨床検査精度管理調査報告書, 2免疫血清Ⅷ. メーカーサーベイ報告値・集計解析結果98-102, 2015
- 4) (独)新エネルギー・産業技術総合開発機構編(独)新エネルギー・産業技術総合開発機構平成17年度成果報告知的基盤創生・利用促進研究開発事業 臨床検査用標準物質の開発研究, 2-4-2-4血清前立腺特異抗原 (PSA) 196-198, 2006
- 5) (独)新エネルギー・産業技術総合開発機構編(独)新エネルギー・産業技術総合開発機構平成18年度成果報告知的基盤創生・利用促進研究開発事業 臨床検査用標準物質の開発研究, 2-4-2-17癌胎児性抗原 (CEA) 501-524, 2007
- 6) (独)新エネルギー・産業技術総合開発機構編(独)新エネルギー・産業技術総合開発機構平成18年度成果報告知的基盤創生・利用促進研究開発事業 臨床検査用標準物質の開発研究, 2-4-2-16α-フェトプロテイン (AFP) 474-500, 2007
- 7) (独)新エネルギー・産業技術総合開発機構編(独)新エネルギー・産業技術総合開発機構平成18年度成果報告知的基盤創生・利用促進研究開発事業 臨床検査用標準物質の開発研究, 2-4-2-18フェリチン523-553, 2007
- 8) 市原清志；基準範囲設定に関する国際動向.生物試料分析, 34: 215-217, 2011