

外部精度管理調査の標準化に関する研究

主任研究者	菅野	剛史（浜松医科大学医学部）
分担研究者	河野	均也（日本大学医学部）
	大澤	進（千葉大学医学部附属病院）
	五味	邦英（昭和大学医学部）
	伊藤	啓（北里大学医療衛生部）
	田内	一民（静岡健康管理センター）
	神辺	真之（広島大学医学部）
	市原	清志（川崎医科大学）

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業） 総括研究報告書

外部精度管理調査の標準化に関する研究

主任研究者 菅野 剛史
浜松医科大学、臨床検査医学 教授

研究要旨＝外部精度管理調査の概念の中に、測定体系の概念を活用することを解析検討し、これまでの調査から、検査項目を四群に分けることで一から三群までは真値またはそれに近い値で計測値を管理することが可能であることを示した。今後評価規準の共有化が明確にされると、これまでばらばらに実施された外部精度管理調査が、相互に利用しあい、共通の評価を受けながら熟達度試験の実施にまで水準を向上することが可能であることが示された。

総括報告書の内容

この内容は2年次にわたる研究での初年度の成果である。

		頁
I. 外部精度管理の標準化の必要性	主任研究者 菅野剛史	56
II. 外部精度管理調査の水準の設定	主任研究者 菅野剛史	65

I. 外部精度管理の標準化の必要性

主任研究者 菅野剛史

浜松医科大学・臨床検査医学

A. 研究目的

外部精度管理調査の標準化の必要性をもとに、どのように標準化が可能であるかを検討することがこの研究の目的である。我が国では精度管理調査が、日本医師会、日本臨床衛生検査技師会、各都道府県医師会、技師会をはじめ、衛生検査所協会、自動健診センター学会など多くの団体で実施されている。この内容については日本の精度管理の現実を全体にまとめることにするが、調査の項目、同一測定法群の形成のための測定法分類の方法、統計的解析法でのデータの解析方法、評価法など統一性に欠けている。この結果は、相互の精度管理調査の内容を比較し、調査に内在する問題点を明らかにしながら調査の本来の目的である誤差要因の解析と除去、施設間格差の解消を追求することを困難にしている。しかし、臨床検査領域で測定体系の確立されつつある今日において、測定体系に沿った系統的な取り組みが行われるならば、これらの混乱を整理し、共同で今日行われている調査を標準化し、国内での共通の評価基準を作成していくことは可能であると考えられる。このためには外部精度管理の現状を明確にし、調査内容を相互に系統化し、かつ規準化された互換性のある評価を可能とすること検討することが重要である。また、調査試料の作成法などを含めて実験的な解析を加えながら標準化の可能性を追求することも重要である。そこで、分散されて実施されている精度管理調査を網羅するような研究班を組織し相互の協力を求めながら、実験的な解析を加え、調査の評価を規準化することの可能性を検討し、新しい評価規準を作成し標準化の方向性を見いだすことを最初の課題とする。

B. 研究方法

1) 各精度管理調査の内容

それぞれの精度管理調査の内容の調査は、アンケート調査に依った。また、一部はすでに調査されている資料¹⁾を引用した。

2) 精度管理調査の評価

日本医師会精度管理調査については、酵素検査を中心に統計学的に処理し、基本的には基本統計量に基づいて処理した。また、評価に関しては、日本医師会精度管理調査委員会が提案する評価基準を適用した^{2) 3)}。

3) 分析の正確性の確認

日本認証常用酵素標準物質 (J C E R M)、を利用してトレーサビリティを確認した施設での計測値は正確性が保証されていると評価した。その他の標準物質の利用に関して、(H E C T E F) より市販されているイオン選択電極用標準物質 (I S E 標準物質) がそれぞれの施設で正確性の確認に利用されているが、一般的に外部精度管理調査で、その利用の有無が明確にされていないので、正確性に関する情報は確認されない。

4) 分析の直線性の確認

2濃度試料の希釈系列、厚生省科学研究費大久保班の既知濃度試料作成による外部精度管理調査⁴⁾の成果に基づいた既知濃度試料による直線性の確認法が、直線性の検討に利用されている。

C. 研究成果

1) 外部精度管理の多様性

表1に我が国で実施されている外部精度管理調査の内容をまとめた。調査の対象としている検査項目を中心にまとめたものであるが、測定法の分類、同一測定法群の作成法、評価の規準などが調査されている。これらの結果から、調査の対象とする検査項目を、①基幹調査対象検査項目と、②特殊調査対象検査項目と2分して考えること

表1. 我が国での精度管理調査の調査項目

調査母体	日医	検技師	日衛協	総合健	大府医	静岡県	広島県	福岡県
実施月	10	5	11	年4回		5		7
調査項目								
生化学関連								
総蛋白			○	○	○	○		○
アルブミン			○	○		○		○
ナトリウム	○	○	○		○	○	○	○
カリウム	○	○	○		○	○	○	○
クロール	○	○	○		○	○	○	○
総カルシウム	○	○				○		○
無機リン	○		○			○		○
BUN	○	○	○	○		○	○	○
クレアチニン	○	○	○	○	○	○	○	○
尿酸	○	○	○	○	○	○	○	○
総ビリルビン	○	○		○	○	○	○	○
総コレステロール	○	○	○	○	○	○	○	○
中性脂肪	○	○	○	○	○	○	○	○
HDL-C	○						○	○
蛋白分画								○
グルコース			○	○				○
HbA1c	○	○						
IRI								○
血清鉄	○				○			○
フェリチン								○
AST	○	○	○	○	○	○	○	○
ALT	○	○	○	○	○	○	○	○
LD(H)	○	○	○			○	○	○
ALP	○	○	○	○	○	○	○	
CK	○	○			○	○	○	○
GGT	○		○	○	○	○	○	○
Ch oE	○		○		○		○	○
アミラーゼ	○	○	○		○		○	○
LAP			○					
血液学関連								
Hgb	○		○	○		○	○	○
RBC	○		○	○	○	○	○	○
MCV	○		○	○				
MCH	○		○	○				
MCHC	○		○	○				

表1 つづき

調査母体	日医	検技師	日衛協	総合健	大府医	静岡県	広島県	福岡県
WBC	○	○	○	○	○	○	○	
血液像		○	○	○	○	○	○	
血小板	○	○	○	○	○	○	○	
PT	○	○	○		○	○		○
APTT	○				○	○		○
TT								
Fib	○				○			○
輸血関連								
ABO血液型				○	○	○		○
Rh血液型				○	○	○		○
不規則抗体					○	○		○
感染症関連								
HBs抗原					○			○
HCV抗体					○	○		○
CRP	○	○	○			○		○
TPIIA								○
免疫化学的測定								
IgG	○	○						○
IgA	○	○						○
IgM	○	○						○
C3								○
C4								○
ASO		○						
RF		○			○			
β2M		○						○
甲状腺関連								
TSH	○				○			○
T4					○			○
T3								○
FT4	○							○
腫瘍マーカー								
CEA	○							○
AFP	○	○						○
CA19-9	○							
PSA	○							
細菌検査								
細菌同定	○	○				○		○
細菌感受性	○	○				○		○

が、今後の外部精度管理調査に対して互換性を持たせるように考える上で重要であると考えられる。これらの内容は

a) 基幹調査対象検査項目

学会などが提案した勧告法が存在し、標準物質が存在するなど測定体系が確立して表2. 測定体系の確立されている検査項目

検査項目	勧告法	標準物質	文献
A S T	臨床化学会	JCERM	5)
A L T	臨床化学会	JCERM	6)
L D	臨床化学会	JCERM	7)
C K	臨床化学会	JCERM	8)
G G T	臨床化学会	JCERM	9)
A L P	臨床化学会	JCERM	10)
糖	臨床化学会	HECTEF	11)
中性脂肪	臨床化学会	HECTEF	12)
クレアチニン	臨床化学会	NIST	13)
尿酸	臨床化学会		14)
アルブミン		CRM470	16)
I g G		CRM470	16)
I g A		CRM470	13)
I g M		CRM470	16)
C R P		CRM470	16)
N a	臨床化学会	HECTEF	17)
K	臨床化学会	HECTEF	17)
C I	臨床化学会	HECTEF	17)

註1: JCERM: 日本認証常用酵素標準物質、日本臨床化学会 (J S C C) の仕様15) にしたがって製造され日本臨床検査標準協議会 (J C C L S) によって認証された標準品

註2: CRM470: 国際臨床化学連合 (I F C C) の仕様にしたがって製造され、B C R / I R M M (Institute for Reference Materials and Measurements) によって認証され、J C C L S も追加認証した標準品

註3: CRM470にはここに記載した以外に Transferrin, 補体成分 C3 c, C4, Haptoglobin, など9種類の蛋白が含まれ、その認証値が付せられている。

表3. 外部精度管理で施設間格差が解消し、日常で頻繁に利用されている項目

検査項目	E Q Aの精度	実施団体
総蛋白	2.1 - 2.3	日臨技
総コレステロール	2.4 - 2.5	日医
総コレステロール	2.2 - 3.6	日臨技
赤血球	1.7 - 2.0	日医
ヘモグロビン	1.7 - 2.2	日医
ヘモグロビン	1.2 - 1.2	日臨技
白血球	2.3 - 2.4	日臨技

いる検査項目か、これまでの外部精度管理調査で施設間の変動が変動係数として3%を下回っているような項目のなかで頻繁に測定されている検査項目を基幹調査対象検査項目とする。また、血漿蛋白で標準物質が存在するものは測定体系が確立しているものとする。この中で測定体系が確立されていると考えられる検査項目を表2に、変動係数が3%を下回り頻繁に測定されている検査項目を表3にまとめた。

b) その他の検査項目

その他の検査項目か外部精度管理の母体が特別な目的を持って外部精度管理調査に加えている検査項目である。後者には免疫学的測定法のなかの、腫瘍マーカー、内分泌ホルモンなどがこの範疇に含まれる。

2) 基幹項目と考えられる検査項目での外部精度管理の実状

基幹調査対象検査項目 (基幹検査) と考えられるものの内容が表2, 表3に示したが、これらの検査項目の中で、表2に示す測定体系が確立している検査項目については、標準物質を利用した正確度の、管理が充分になされ施設間の格差 (変動) が一定の範囲に収束している検査項目が増えている。その代表が酵素活性測定に関する計測値の収束性である。

表2に示すように、A S T (G O T) を始めとした6項目の酵素活性測定には日本臨床化学会から酵素活性測定に関する勧告

図1. 日本医師会精度管理調査の酵素活性測定変動の収束 (AST, ALT, LD)

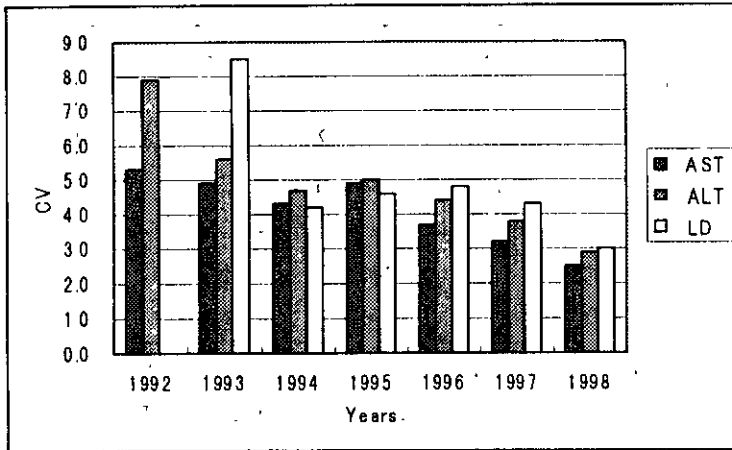


図2. 日本医師会精度管理調査の酵素活性測定変動の収束 (ALP, GGT, CK)

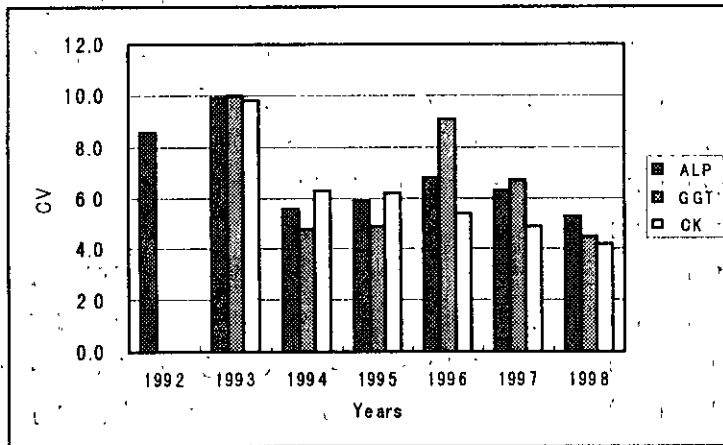


表4. LD-JSCC標準化対応法群でのCVの変動

LD	Group	N	mean	SD
Sample 1	1	457	189.3	5.8
	2	79	187.6	5.3
Sample 2	1	458	177.6	6.0
	2	79	175.7	4.9
Sample 3	1	457	482.6	15.6
	2	79	479.2	11.7
Sample 4	1	456	374.8	11.6
	2	79	371.9	9.3

Group 1 = 市販キットをそのまま利用した群

Group 2 = 日本認証標準物質で正確性を確認した群

法が提案され、日本臨床検査標準協議会 (JCCLS) で

もこの勧告を認めている。

この時点で、試薬製造企業

はこの勧告法の試薬の反応

条件を試薬最終濃度として

調整した試薬を準拠試薬を

市場に提供し、その成果は

この酵素6項目に関しては

施設間変動の収束が見られ

たものである。この酵素6

項目について、図1および

図2に日本医師会調査での

1992年以降の変動係数

の推移を示したものである。

その変動係数の減少傾向 (施

設間格差の収束) が観察され

る。AST (GOT) におい

ては、準拠試薬の市販による

収束性が1996年頃より観

察されているが、1998年

の認証酵素標品の市販で3項

目ともに変動係数が3%を切

るような効果が調査の実績と

して示されてきている。この

ような効果は図2で示したA

LP、GGT、およびCKに

おいて著しい。このような標準

物質の効果については、伊藤分

担研究員の報告がなされること

と思われる。一例として、LD

において、標準物質で測定値の

正確度を確認した群 (G-2) と

確認していない群 (G-1) の変

動係数の差を表4に示した。わ

ずかであるが、標準物質を利用

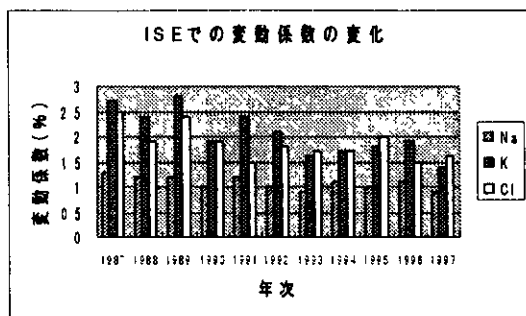
して正確度を確認した群で変動

が減少している。この差があ

まり大きくない理由として、

各企業が利用しているキャリ

図3. イオン選択電極の変動係数の推移

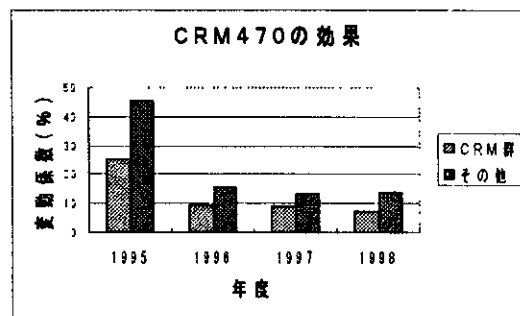


プレートに対して標準物質の計測値の伝達に十分注意していることが伺われる。このように、測定体系の確立されている検査項目では、測定法、標準物質の活用により正確性が保証されることが判明した。しかし、このように標準物質が存在しても、施設によっては標準物質の表示値を理容師施設間の互換性を重視するのではなく、かえってその値を無視して、従来の測定値に変換係数を用いて変換している施設が存在する。特にこの傾向は免疫化学的検査で継承され、標準化を妨げる大きな因子の一つとなっている。この問題は医師会などのチャンネルを介するか、学会のチャンネルを介するかして、このような標準化を無視するありかたを改善することを促すことが重要と思われる。しかし、標準物質を利用して施設間格差の解消が現実に示されると、この変換係数を利用する施設は減少することと考えられる。

3) 標準物質の利用と検査データの収束性

すでに、酵素活性測定項目で、標準物質の利用での検査データの収束性を示したが、これ以前に電解質のイオン選択電極による測定で標準物質の利用とデータの収束性は示されている。日本臨床化学会が、電解質の測定においてイオン選択電極を利用して測定する場合に、標準血清を利用して測定値の校正を行う方法を具体的に勧告法として提案したのは1993年である¹⁷⁾。

図4. CRPでのCRM470の効果



この方法は、まず製造業者にこの考え方を徹底することから始められた。イオン選択電極を製造する企業は出荷時の校正に、この勧告法の提案を具体的に守って、製品を出荷した。このことが次第に施設間の格差の解消として、目に見えて外部精度管理調査に反映されるようになっていった。この間の推移を図3に示した。すでに炎光光度法での検査データの収束性がナトリウムなどでは明らかであったが、1993年ごろを境として、カリウムの計測値にも変動係数の変化が観察され、今日ではカリウムにおいても2%の変動を下回るようになっていく。

また、図4に示すのは、静岡県でのCRP測定値の調査の結果である。使用しているキットの校正試料にCRM470の計測値を伝達している校正試料を利用した施設と、利用していない施設での施設間計測値の収束性の比較である。このCRPの値は約2.0 mg/dl前後の値の試料を用いているが、明らかに同じような校正物質を使用している試薬でも、CRM470の計測値を伝達している校正試料を利用した群では収束性が優れていることが示されている。特に、1996年を契機として、CRM470の計測値を伝達した新たな校正試料が日常分析に利用されるようになると、急激に収束性が向上する現象が認められている。また、図には示さないが、この静岡県の調

査では調査試料の3試料の直線性も検討され、CRM470の値を継承し、かつ直線性が保証されるような試薬が利用されるようになってきている。このような現象は標準試料が準備できて利用可能になった項目から順次拡大していくことと思われる。

D. 考案

これまで、外部精度管理調査は、調査母体が、それぞれの背景の下に、それぞれの外部精度管理をデザインし調査を実施してきた。調査母体がアイソトープ協会などであれば、イムノアッセイの検査項目を中心に調査を実施したし、健診を中心とした施設の集合体では、健診に必要な項目を主体に調査のデザインがなされてきた。それぞれの調査母体の持つ特徴は十分に評価されるものであるが、調査相互の比較、調査相互での評価のあり方については、すべて調査母体に任されているものであった。一方、各企業でも製品の管理という観点から、自社製の製品で外部精度管理調査を実施して製品の製造・管理に結果を反映しているものもある。そして、全体で眺めると、相互の連携無しに数多くの調査が実施されてきたことは事実である。しかし、医療経済の現実、このような漠然とした調査のあり方を再考するべき時期であると警鐘を鳴らすことになったのである。

日常検査における内部精度管理においても同様なことが考えられる。装置の分析精度の向上、分析試薬の品質の向上は、これまでの漫然とした管理試料の利用法に対しても再検討が必要であることを示している。ある分析項目では毎日のキャリブレーションを行わない方が、日差再現性が優れている等というデータまで公表されている。日常分析でも精密さの追求から、正確さの追求が要求されるようになって来ている。そして、勧告法が提示され、標準物質が整備され、測定体系が確立されていくと

正確さを追求する事が可能な体制が整えられ、正確さの追求無しに内部精度管理を考えることは困難になってきた。

外部精度管理においても、これまでの同一測定法群の分布から評価する方式から、目標値を設定して評価する試みがなされつつある^{18)・19)}。しかし、ドイツなどでは、このような目標値の設定は、基準測定法を実施可能な装置を具備した施設が認定され、その施設で水準の高い測定法を用いて目標値を設定する作業が行われるのが普通である。そして、残念ながら我が国では、そのような施設を求めることは国立機関においても困難である。それならば、我が国ではどのような条件であれば、正確さを保証する目標値が得られるのであろうか？

測定体系の確立が進みつつあることはすでに述べた。それでは、この測定体系を確立し、正確さを追求できる施設であれば、それらの施設での計測値に対して、正確さを要求することは可能である。結果で述べたように、酵素活性測定的项目で、日本認証酵素標準物質を利用して正確さのトレースが可能であった施設では、計測値の収束性が優れている。このことはこの群での計測値が正確性を求めた、いわゆる真値が求められていることと考えることは可能である。したがって、水準の高い標準物質を利用することにより、これまで分散していた外部精度管理調査母体で、相互に共通の基盤に基づいた目標値を設定し、目標値からのズレを利用して、施設の評価を行うことは可能になるし、共通の評価基盤を持つことになり、相互のデータを利用し合うことも可能になると考えられる。

これまでの外部精度管理調査のデータから、この事実が実験的に証明されれば、外部精度管理の相互活用を目指した外部精度管理の標準化が現実的に可能であると考えられる。

E. 結語

これまでの外部精度管理調査は、調査母体で調査内容、評価規準などが、相互に利用し合うにはあまりにもバラバラであることが示された。しかし、測定体系を確認し、標準物質を活用することで、互換性のある調査試料の目標値の設定ができる可能性が、これまでの外部精度管理調査の結果から明らかにされた。今後本研究の中で実験的にこれを証明しながら、具体的な外部精度管理調査の標準化への道筋を提案したい。

F. 成果の報告

1. 論文および報告書

- 1) 菅野剛史：平成10年度（第32回）臨床検査精度管理調査結果報告書、酵素活性、日本医師会、1999年。

G. 参考論文

- 1) 田内一民ほか：第43回日本臨床病理学会総会、
- 2) 市原清志、平成9年度第回日本医師会精度管理調査報告書、pp 111-133, 1998.
- 3) Whitehead TP, Browning DM., Gregory A: A comparative survey of the results of analyses of blood serum in clinical chemistry laboratories in the United Kingdom. J. Clin. Pathol. 26, 435-445, 1973.
- 4) 三輪史朗：標準検体並びに標準検体の配布について、平成3年度厚生科学研究費補助金（特別研究事業）研究報告書、pp15-19, 1992.
- 5) 日本臨床化学会：ヒト血清酵素活性測定の勧告法、――アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ――(1989-08-30)、臨床化学、18, 226-247, 1989.
- 6) 日本臨床化学会：ヒト血清酵素活性測定の勧告法、――アラニンアミノトランスフェラーゼ――(1989-08-30)、臨床化学、18, 250-262, 1989.
- 7) 日本臨床化学会：ヒト血清酵素活性測定の勧告法、――乳酸デヒドロゲナーゼ――(1989-08-30)、臨床化学、19, 232-246, 1990
- 8) 日本臨床化学会：ヒト血清酵素活性測定の勧告法、――クレアチンキナーゼ――(1989-08-30)、臨床化学、19, 189-208, 1990.
- 9) 日本臨床化学会：ヒト血清酵素活性測定の勧告法、――γ-グルタミルトランスフェラーゼ――(1994-07-07)、臨床化学、24, 106-121, 1995.
- 10) 日本臨床化学会：ヒト血清酵素活性測定の勧告法、――アルカリホスファターゼ(1989-08-30)、臨床化学、19, 213-227, 1990.
- 11) 日本臨床化学会、試薬専門委員会：血清グルコース測定勧告法、(1991-4-30)、臨床化学、20, 247-254, 1991.
- 12) 日本臨床化学会試薬専門委員会：血清中の中性脂肪濃度測定の勧告法、(1995-10-04)、臨床化学、25, 39-51, 1996.
- 13) 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測定勧告法、臨床化学、23, 326-334, 1994.
- 14) 日本臨床化学会試薬専門委員会：HPLC-UVによる血清尿酸測定勧告法の確立、(1993-7-1)、臨床化学、22, 300-307, 1993.
- 15) 日本臨床化学会学術連絡委員会：常用酵素標準物質の規格、(1996-02-15)、臨床化学、25, 135-148, 1996.
- 16) Baudner S, et al. : The certification of a matrix reference material for immunochemical measurement of 14 human serum proteins, CRM 470, Brussels: Community Bureau of Reference, Commission of the European Communities, 1993, p1-172.
- 17) 日本臨床化学会血液ガス・電解質専門委員会：イオン電極法による血液中ナ

トリウム、カリウム、塩素濃度測定の勧告法、一標準血清による正確さの校正方法(1993-5-28)、臨床化学、22, 279-290, 1993.

- 1 8) Dietmar Stockl and Hans Reinauer:
Candidate reference methods for determining target values for cholesterol, creatinine, uric acid and glucose in external quality assessment and internal accuracy control, I. Method setup. Clin. Chem. 39, 993-1000, 1993.
- 1 9) Linda M. Thienpont, Andre P. De Leenheer, Dietmar Stockl and Hans Reinauer: Candidate reference methods for determining target values for cholesterol, creatinine, uric acid and glucose in external quality assessment and internal accuracy control, II. Method transfer, Clin. Chem. 39, 1001-1006, 1993.

2. 外部精度管理調査の水準の設定

主任研究者 菅野剛史、
浜松医科大学・臨床検査医学

前項で述べたように、外部精度管理調査の調査項目を基幹調査項目と、特殊調査項目に分類した。この分類により基幹調査項目においては標準物質を利用して正確さの追跡が測定体系の概念のもとに可能となる。したがって、外部精度管理調査において基幹検査項目では正確さを追求することが可能であることが示めされた。

一方、外部精度管理調査での評価規準の作成において、統計学的手法が用いられていた。すなわち、調査対象となった施設の計測値の分布から、一般的にはその分布がランダム誤差の集積から正規分布であることより平均値と標準偏差(SD)を求め、平均値±1SD以内、2SD以内までを許容される計測値の範囲として評価されていた。しかし、外部精度管理の誤差要因として、測定法依存性誤差因が存在し、それによる系統誤差が明らかにされると、測定法別の分類を実施し、同一測定法群を形成し、測定法依存性の誤差因を排除した群内での評価が行われるようになった。

このような同一測定法群の形成と、その群内での評価規準の作成は、測定法の多様性を考慮するとやむを得ないように見えるが、この方法を採用する限り、施設間の格差の解消は不可能に近いと考えなければならない。

ここで、外部精度管理の評価規準に、正確さ(真値)を追求した目標値を設定する試みがなされてきた。この試みは、ドイツなどでは測定法として水準の高い(絶対)基準法(Definitive Method)を利用して正確さを追求した目標値を設定する試みが現実に実施されてきている^{1) 2) 3)}。しかし、このように(絶対)基準法や勧告法のように

水準の高い測定法で測定できる施設は、我が国では限られているか皆無である。このような現状を考えると、我が国では正確さ(真値)を追求する新たな方法を模索する必要が生じてくる。

ここで、現実的に真値の追求を考えると、測定体系の概念が普及してきた今日では、この概念を活用し、(絶対)基準法の水準を勧告法の実用基準法の水準まで落としながら正確さを追求する体系を確立し、どの精度管理調査の母体でも真値を追求した目標値を設定することの可能性を検討することが重要なことになる。

この考え方の妥当性は、すでに第1項で述べてあるが、とくに酵素活性測定においては日本認証酵素標準物質(JCERM)を利用して正確さを考慮した「真値」の追求が可能であることが示されている。したがって、標準物質の利用を前提に、各外部精度管理調査の中の基幹施設が、真値を追求し、その分布状況から真値と目標値の設定を行い、評価は目標値とした真値からのはずれで評価を定めることで共通の評価と各外部精度管理調査間の互換性をとることが可能となる。そのためには、外部精度管理調査の検査項目について、水準を設定することが要求される。前章で述べた基幹検査との組み合わせで、調査の内容に相互の規準を設定することも可能となる。

その水準は

a) 第一次(水準)精度管理調査

正確さを追求できる水準にある精度管理調査、またはその調査項目

正確性を追求するためには測定体系が確立され、かつ、正確性の保証された認証標準物質が存在する場合であり、基幹項目に対して、正確さを追求する基幹施設が存在すること。基幹施設の計測値から目標値を設定し、正確さからのはずれで参加施設の技術水準を判定する。

この群では評価を伴うことを前提とする。

b) 第二次 (水準) 精度管理調査

主として同一測定法群の測定値分布に基づいて評価規準を設定している調査、またはその調査項目

試薬、装置、測定法の原理などで同一測定法群が形成される。その同一測定法群の分布から評価規準を作成し、参加施設の技術水準を判定する。誤差要因などの解析が可能な情報が測定法群の分類と同時に調査されている。この第二次水準の中で、評価に対して、

図1. 基幹項目と水準の間の

マトリックス	
基 幹 項 目	総蛋白 L D、
	尿酸 A S T
	クレアチニン A L T
	A L P
	AMY、C h E
	B U N、
水準 (第二次から第一次へ)	
評価を加えているもの --- A群	
評価を加えていないもの --- B群	
と分類する。	

以上の水準分けで、基幹項目と水準の間に図1に示されるようなマトリックスが形成される。

右上の検査項目が増加するほど、その外部精度管理の水準は高くなる。しかし、高くすることに努力する必要はない。それぞれの外部精度管理調査の母体で考える問題である。このような位置づけで、相互の外部精度管理調査が水準を設定して、相互に比較検討することが可能となる。

また、調査内容を以下のように表現し比較することも可能となる。

検査項目	基幹項目	評価水準
総蛋白	○	1
A S T	○	2 A
L D	○	2 A
A F P	X	2 A
C E A	X	2 B

外部精度管理調査のグループは相互にこの表を提出することにより、どの項目で相互に評価することが可能か判断することができる。

水準の設定は、出来る限り水準の高い調査をするように努力する雰囲気それぞれの調査に醸し出すことになる。

【参考文献】

- 1) Stamm D: A new concept for quality control of clinical laboratory investigations in the light of clinical requirement and based on reference method values. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 20, 817-824, 1982.
- 2) Dietmar Stockl and Hans Reinauer: Candidate reference methods for determining target values for cholesterol, creatinine, uric acid and glucose in external quality assessment and internal accuracy control, I. Method setup. Clin. Chem. 39, 993-1000, 1993.
- 3) Linda M. Thienpont, Andre P. De Leenheer, Dietmar Stockl and Hans Reinauer: Candidate reference methods for determining target values for cholesterol, creatinine, uric acid and glucose in external quality assessment and internal accuracy control, II. Method transfer, Clin. Chem. 39, 1001-1006, 1993.

厚生科学研究費補助金（医療技術総合評価研究事業） 分担研究報告書

目次	頁
I. 各団体で実施された精度管理の内容の整理	
1. 日本衛生検査所協会の外部精度管理調査	分担研究員 河野均也 68
2. 日本臨床衛生検査技師会の外部精度管理調査と日本医師会精度管理調査との整合性	分担研究員 大澤 進 74
3. 広島県の外部精度管理調査	分担研究員 神辺真之 78
4. 日本総合健診医学会での外部精度管理調査の現状と標準化への指向について —日本総合健診医学会で実施されてきた外部精度管理—	分担研究員 田内一民 82
5. 日本医師会で実施されてきた精度管理調査の内容	主任研究員 菅野剛史 87
6. CAP調査と外部精度管理のあり方	分担研究員 五味邦英 94
II. 外部精度管理調査と施設の評価の関係	
1. 国際的動向	分担研究員 河合 忠 96
2. 国内での動向	主任研究員 菅野剛史 99
III. 測定体系確立と外部精度管理調査での正確さの追求	
1. 酵素関連のERMの正確性追求への効果	分担研究員 伊藤 啓 102
2. 血漿蛋白標準物質CRM470	研究協力者 伊藤 喜久 109
IV. 外部精度管理調査結果の分析・評価法の現状とその統一化の方向性	
	分担研究者 市原 清志 114 研究協力者 細萱 茂実

1. 日本衛生検査所協会の外部精度管理調査

分担研究者 河野均也

日本大学医学部・臨床病理学

A. 研究目的

外部精度管理調査の標準化の動きがある中で、日本における臨床検査需要の大半を受託している登録衛生検査所の精度管理がどのような状況にあり、わが国における最大の外部精度管理調査である日医調査結果と対比してどのような問題点が存在するかを検討することを今年度の研究目的とした。

日本衛生検査所協会（以下日衛協）は登録衛生検査所を対象として1973年に全国臨床検査所協会として発足した社団法人である。本協会では傘下の検査所を対象とした外部精度管理調査を1974年より開始し、今年度で第24回目を迎えている。

さらに、日衛協では1991年以降、精度管理基準が適正に実施されていると認められる会員衛生検査所に対して、厳正は調査指導と評価審議の上で認定証（マル適マーク）を交付してきた。その評価に本調査結果が重要視されていたことはいうまでもない。本認定の概念は財団法人医療関連サービス振興会のサービスマーク制度に引き継がれ、今日に至っている。

日衛協による精度管理調査は、実施母体が登録衛生検査所を会員とする日衛協であることから、調査への参加施設は日衛協加盟の検査施設に限定されている。

調査項目については、当初は臨床化学的検査のみについて調査が実施され、初回は15項目の検査について調査が行われたが、現在では臨床化学検査21項

目以外にも血液学（血算とフォトサーベイ）、免疫血清学（CRP）、微生物学検査（塗抹染色、同定、感受性検査）を含めた調査が行われている。

また、1998年度の調査からは、大部分の参加施設が日本医師会の行っている精度管理調査にも参加しているところから、両調査結果について対比することも試みている。

2) 精度管理委員会の構成

日衛協精度管理委員会は、日衛協加盟の検査施設の代表の他、臨床病理学・臨床検査医学関連の学識経験者を加えた委員によって構成され、調査の企画立案、実施、集計、ならびに評価方法を検討すると共に、調査終了後の結果報告書の作成ならびに報告会を行っている。1999年度の委員は次の通りである。

精度管理委員会委員

委員長	河野均也	日大	臨床病理
副委員長	宮 哲正	保健科学研究所	
委員	高木 康	昭和大	臨床病理
	伊藤喜久	自治医大	臨床病理
	渡辺清明	慶應大	検査部
	菅野治重	千葉大	臨床検査医学
	市原清志	川崎医大	検査診断学
	中島宏美	ビー・エム・エル	
	三島邦彦	江東微生物研究所	
	下出正幸	日本医学臨検研究所	
	金村 茂	エスアールエル	
事務局	関 顕	保健化学研究所	

B. 研究方法

2) 調査内容

a) 調査項目

第1回目の調査は臨床化学検査に限定され、ビリルビン、尿素、コレステロール、GOT、GPT、LDHの15項目について実施された。その後、調査内

容は拡大され、第18回調査では血液検査が、第20回調査からは微生物検査が、第21回調査からは免疫血清検査が追加され現在に至っている。

1998年度の調査項目は下記の通り。

- ・臨床化学
 - ナトリウム、カリウム、クロール、無機リン、総蛋白、アルブミン、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、グルコース、総コレステロール、中性脂肪、GOT、GPT、ALP、LDH、 γ -GTP、LAP、ChE、AMY
 - ・血液学
 - 血球計算（白血球数、赤血球数、血小板数、ヘマトクリット、ヘモグロビン量、赤血球恒数）および血液像（フォトサーベイ）
 - ・免疫血清学
 - CRP
 - ・微生物学
 - 塗抹染色、細菌同定、薬剤感受性試験
- b) 調査試料
- ・臨床化学
 - 正常人プール血清、酵素異常プール血清および正常試料と異常試料を当量混和した血清、ならびに市販の管理血清を各1本。いずれも凍結乾燥試料を使用。
 - ・血液学
 - 正常人 EDTA-2K 添加新鮮血 カラー印刷した血球写真4種類
 - ・免疫血清学
 - CRP 添加脱脂人プール血清 5濃度（液状血清）
 - ・微生物学
 - メタノール固定を行った塗抹標本2種類
 - 凍結乾燥菌株、ゼラチンディスク菌株

(いずれも委員会委員が作製し配付)

c) 参加施設数

1998年度の日衛協への加盟施設数は450施設であり、これらのうち臨床化学検査と血液学検査へは307施設が、免疫血清学的検査には261施設が、また、微生物学的検査には124施設がそれぞれ参加している。

各々の部門における登録施設数は臨床化学および血液学部門へは375施設、免疫血清学部門へは360施設、微生物学部門へは184施設が登録していることから、臨床化学と血液学部門では81.9%、免疫血清学部門では72.5%、微生物学部門では67.9%の参加率であり、いまだに100%の参加を得られるまでには至っていない。

表1、日衛協精度管理調査参加状況

年度	化学	血液学	血清学	微生物
H6	317	311	—	156
H7	305	301	267	151
H8	310	307	276	136
H9	306	248		123
H10	307	261		125

d) 集計および評価方法

臨床化学および免疫血清検査項目の評価は下記の通り行っている。

・各施設の測定値の統計量（平均、SD、SDI）および点数は、測定原理別に集計した。

・平均：測定原理別に集計し、 ± 3 SD 外の値を除去した群の平均値（補正後の平均値）

SD: 上記群の標準偏差（補正後の標準偏差）
SDI: $= (x_i - X) / SD$

(x_i = 各施設の測定値, X = 補正後の平均値, SD = 補正後の標準偏差)

・点数

表2、評価基準

点数	点数基準
5	±1SD 以内に入っているもの
4	±1SD を超え±2SD 以内に入っているもの
2	±2SD を超え±3SD 以内に入っているもの
0	±3SD を超えるもの

e) 日本医師会精度管理調査結果との対比

1997年度調査結果については、日本医師会精度管理調査結果との対比をアルカリ性ホスファターゼ(ALP)とLDの酵素2項目について実施した。

f) 調査結果の報告

調査結果の報告については、各施設別に精度管理委員のコメントを付けた詳細な報告書を送付すると共に、毎回日本臨床検査所協会精度管理調査結果報告書を作製し参加施設へ配布している。また、毎年東京および大阪において調査結果の報告会ならびに精度管理調査に関連した講演会を開催し、参加施設各々の責任者の出席を求めている。さらに本報告会には各地区委員にも出席を求め地区ごとに伝達講習会を開き調査結果の周知につとめている。

C. 調査結果

1) 臨床化学検査

日衛協の実施した1997年度調査の結果を日医の調査と比較して大きな違いの存在する点は、一般化学項目のうち、無機リンでは日医調査では酵素法が約67%と大半を占めているのに対して、日衛協調査では65%をリンモリブデン酸法が占めていることや、クレアチニン測定でも日医調査で酵素法68%に対して日衛協調査ではヤッフエ法が83%を占めるなど、非常に大きな差のみら

れる項目の存在することが明らかになった。

一方酵素項目については、JCCLSなどからの勧告法の存在する項目では、ほぼそれらの方法に統一されているようである。

ただし、調査内容を日医調査と詳細に対比しようと試みても測定法の分類が異なるため対比検討がしばしば困難であった。

評価結果については、表3に示すとおり、一般化学検査においては75点以下の施設が17施設(5.7%)85点以上が238施設(79%)、酵素項目では75点以下が22施設(7.3%)85点以上が231施設(77%)を占めていた。検体検査の大半を受託している登録衛生検査所の5%以上が75点以下の評価を受けていることについては注目しておきたい。

表3 評価点数表

評価点数	施設数	
	一般化学	酵素
49点以下	1	0
50~64点	1	3
65~74点	15	19
75~84点	45	47
85~100点	238	231
平均	90.16	89.83

日医調査結果との対比については、平成9年度はALPとLDの2項目について方法別の相関に関する検討を行った。両者の精度管理調査に参加したのは261施設であった。その結果は図1、2に示したとおりで、日医調査あるいは日衛協における2試料間の相関は良好であるが、日医調査と日衛協調査の間の相関はALP、LD共にほとんど相関を認めなかった。しかしながら、両項目とも変動計数については同

程度の CV 値を示している。二つの調査の間には、試料マトリックスと濃度レベルの違いがあり、両者を単純には比較できないが、調査の統一を図る上での大きな問題点を投げかけている結果であると考える。

2) 血液学的検査

調査用試料はおよび近畿・中部・北陸の3支部は、および中国・四国の2支部は一つの地区にまとめ、これらと、北海道、東北、関東甲信越、九州の4地区を合わせて6地区でそれぞれ新鮮血を EDTA-2K を加えて採取したものを調査試料とした。これらをアイスノン入りの保冷箱に入れて各参加施設に送付した。また、試料の一部は東亜医用電子社と、コールター社の基準分析機で分析し、評価の参考とした。

血液形態検査に関する調査については、末梢血塗抹染色（ギムザ染色）標本のカラー写真を印刷したものを送付した。

血算に関しては、白血球数と血小板数について臨床的許容限界 (JCCLS) の基準を満たしていない施設が目立ったが、その他の部分についてはほぼ満足すべき結果が得られた。しかし、生血を調査試料としたことから、一部送付試料に問題点の指摘がなされたが点今後の課題として残されている。

血液形態検査については単球を骨髓球、後骨髓球、好中球などとしたし施設が15施設 (5.5%) も存在した。異常血球についてはほぼ全施設から正解が寄せられたのに対し、正常血球に誤答が多いことが目立った。

3) 免疫血清検査については、平成9年度は CRP の調査のみを実施し、倍数希釈系列の5段階希釈試料を用いて測定しシステムごとの performance お

よび正確性に焦点をおいた調査を行った。

調査の結果、希釈直線性は良好であったが5.0mg/dlを越える高濃度試料ではバラツキが大きくなり、希釈直線性を失う測定システムも散見された。また、一部には値付け、あるいは測定システムの問題から正確性に疑問が持たれるものも存在していることが明らかになった。標準品、キャリブレーションの検討が不可欠であることを示していると思われた。

4) 微生物学的検査

グラム染色法の手技については、約90%の施設がCランク以上の評価を得ている。また培養同定検査では、*Escherichia harmani* が出題され腸管出血性大腸菌との鑑別を要求するという比較的高度な内容の調査であったが、正解率は90.1%と高く、従来より良好な結果であると総合的に評価されている。

しかし、グラム染色、培養同定検査ともにDランク以下の評価を得た施設が約10%を占めていることについては、他部門と比較して今一層の努力が必要ではないかと思われた。

D. 考察ならびに結語

わが国における医療の中で、半数以上の患者からの検査依頼を処理していると考えられる登録衛生検査所を対象とした日衛協の精度管理調査について、平成9年度調査を中心に検討した。

本調査は、日衛協に加盟している450施設のうち約300施設が参加している比較的大規模な調査である。しかし、日衛協傘下の衛生検査所が実施している臨床検査は、わが国における臨床検査需要の大半を占めており、その精度管理調査の重要性は計り知れないもの

がある。

とくに、1997年度に実施した日医調査と日衛協調査結果の臨床化学検査項目についての対比検討では、日医調査および日衛協調査それぞれの対比で、相互の調査結果の相関性が極めて低いことが明らかになった。今後、精度管理調査を統一する上で調査試料の違いや濃度の違いが評価を行う上で大きな問題となる可能性を示唆しているようである。

また、使用している検査方法についても、方法の異なる検査項目が認められた。たとえばクレアチニン検査で、日医調査では酵素法が約70%の施設で利用されているのに対して、日衛協調査では約85%がヤッフエ法を用いていることなどである。

また、微生物学的検査や、血液形態学的検査など手作業が多く、さらに検査結果に技術のみでなく結果を判断する能力が求められる検査部門については、今後の精度管理調査の実施方法について一層の考慮が必要と思われた。

E. 成果の報告

- 1) 平成10年度、第24回 日本衛生検査所協会精度管理調査結果報告書、平成10年
(印刷中)

F. 参考論文

- 1) 平成9年度、第23回 日本衛生検査所協会精度管理調査結果報告書、平成9年
- 2) 平成9年度、第31回臨床検査精度管理調査結果報告書、日本医師会、平成10年3月
- 3) 熊坂一成、山口恵三、平成9年度、第16回東京都衛生検査所精度管理事業報告書、pp 142-174, 1998.
- 4) Kumasaka K, et al.: Review of the Tokyo metropolitan external quality assessment program for clinical microbiology, Quality Control in the Clinical Laboratory '95, pp 375-381, 1995. Excerpta Medica.

図1. 日医試料と日衛協試料の相関性 (ALP : DEA基質法)

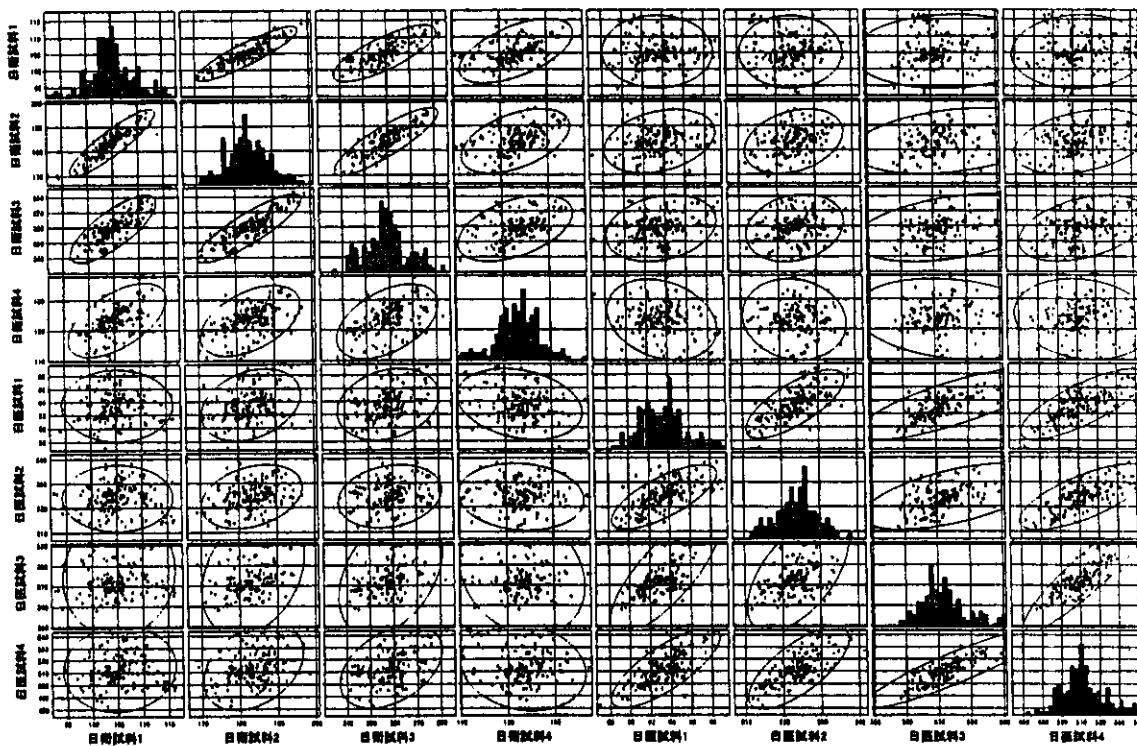


図2. 日医試料と日衛協試料の相関性 (LD : Pyruvate 基質法)

