

20001156

厚生省科学研究費補助金研究報告書

医療技術評価総合研究事業

臨床検査有用性評価の標準化に関する研究

(H-12-医療-044)

平成13年3月31日

主任研究員 菅野 剛史

浜松医科大学 副学長

厚生省科学研究費補助金報告書

医療技術評価総合研究

臨床検査有用性評価の標準化に関する研究

(H-12-医療-044)

研究費 4,730,000 円

主任研究者 菅野 剛史 浜松医科大学 副学長

分担研究者 河合 忠
伊藤 喜久
寺本 民生
野村 文夫
玉井 誠一
尾崎由基男
小川 善資
神辺 真之

以上 9 名

厚生省科学研究費補助金総括研究報告書

臨床検査有用性評価の標準化に関する研究 (H-12-医療-044)

平成12年度

主任研究者 菅野 剛史 浜松医科大学 副学長

厚生科学研究費補助金（医療技術総合評価研究事業）

総括研究報告書

臨床検査有用性評価の標準化に関する研究

主任研究員 菅野 剛史 浜松医科大学 副学長

研究要旨＝臨床検査の有用性の評価を確立するためには、いくつかの評価基準を具体的に再点検する必要がある。しかし、前提条件として、施設間で検査計測値の共有（施設間差の解消）が出来る条件が整わないと有用性の評価は意味をなさなくなる。本研究では、利用されている検査の施設間差の現状をまず把握し、有用性評価が可能となった検査項目での評価基準の現状を取りまとめた。学会などの専門家集団で勧告法が提示され、その測定法で表示された標準物質が存在することが必須であることが確認された。

総括報告書の内容（目次）

総論		頁
1. 臨床検査有用性評価の標準化の必要性	菅野 剛史	1
2. 臨床検査有用性評価の国際的情勢	河合 忠	10
各論		
1. 免疫学的検査の有用性評価に関する解析	伊藤 喜久	16
2. 肝機能検査の有用性評価の解析	野村 文夫、小川 善資	28
3. 酵素活性測定法について	小川 善資	62
4. 脂質関連検査の有用性評価に関する解析	寺本 民生	84
5. 血液検査の有用性評価に関する解析	尾崎 由基男	94
6. 生理機能検査有用性評価に関する解析	神辺 真之	102
7. 形態検査の有用性評価に関する研究	玉井 誠一	106

臨床検査有用性評価の標準化の必要性

主任研究者 菅野 剛史
浜松医科大学 副学長(医療担当)

今日、外部精度管理アセスメント(いわゆる日本医師会などの外部精度管理調査)の現状は、施設の計測値の格差を著しく収束させ、臨床検査値を医療、健診などの現場で、共同で相互に利用しあい有効に利用しあう基盤が整備されつつある。しかし、現実には、基準範囲(いわゆる正常範囲)を取り上げても、記載者によって、その範囲はまちまちであり、算出根拠も明確にされていない。また、一方で専門家集団により判定基準、診断基準が提案され、基準範囲の幅との食い違いが、一部で混乱を招いている。

本研究では、このような日常検査での混乱を整理し、臨床検査値を有効利用するために、計測値の施設間差の現状を把握しながら、今後の基準の設定のあり方を提案することである。しかも、これらの概念は、診療の領域、健診の領域など、臨床検査値が利用される分野により、定義付け、考え方に食い違いが認められる。このために、一般市民は日常の健診と、病院での疾病の治療の間で混乱を引き起こしている。本研究では、これらの混乱を除くために基準範囲、正常範囲など用語の不統一を整理し、基準範囲と病態識別値の定義付けを明確にし、かつ妥当性のある方法により基準範囲が設定されているか否かを立証し、利用される目的ごとに臨床検査が有効に利用できる背景を整備するものである。また、これらの概念は、グローバルな視点から共通のものであることも必要であり、早急に整備される必要がある。

一方、外部精度アセスメントでの成果は、検査項目によっては、これまで存在していた施設間の格差が著しく減少し、施設間で検査データを共有し、かつ基準範囲を共有することを可能とする現実をもたらしている。この現実を踏まえ基準範囲を利用することが病態の把握に有効である検査項目、病態識別値を積極的に利用することが有効な項目、新たにカットオフ値を設定しながら有効利用を考える検査項目を明確に選別し、かつ、基準範囲、病態識別値が設定された背景を吟味し、検査値の有効利用を促進し、膨れ上がる医療費の抑制と資源の活用を図ることである。

【基準範囲の概念】

基準範囲(reference intervals)という用語は、正常範囲(normal range)という言葉のもつ不確かさを避けるために、Dr. Dybkaerによって提唱された概念である。国際臨床化学連合(IFCC)はこの考え方を支持し、基準範囲設定のガイドラインを1983年に提案し、1987年にそれを追補した¹⁾。そして、基準範囲を設定するような基盤が整備されると、NCCLS(米国臨床検査標準協議会)がこの概念に沿ったガイドラインが提案されるのである^(2、C-28-A)。しかし、このガイドラインを実行するためには、基準範囲を設定するために多くの個体を集積する必要があり、厳密にこのガイドラインに沿った基準範囲の設定は国内外で数多く見られるものではない。

基本的な理解は、

- ① 問診票にしたがって、健常と思われる個体を集積する。
- ② 集められた個体を、問診票にしたがって層別化する。
- ③ 層別化した個体の計測値を求め、それらの分布を観察する。はずれ値を除外する。
- ④ 分布を正規化して平均値±2SDを求め、その層別化された集団の基準範囲とする。この場合に、n数が150を越えている例では、ノンパラメトリックに中央値を含む95%の範囲を用いてもいい。
- ⑤ 層別化された級で、相互に有意差がない場合には、それらの級を一つにまとめる。
- ⑥ 全ての課程を修了したらならば、層別化された集団で得られた計測値の-2SDから+2SDの範囲を基準範囲として提唱する。
- ⑦ これまでの全ての過程を記載して作業を終了する。

【病態識別値】

臨床家は、基準範囲よりもこの病態識別値を優先させることが望ましい。この提示の仕方には3つの方法が考えられている。

- ① ROC(Receiver Operating Curve)を利用する場合:病気であるもの、病気でないものを効率的に分ける方法として、カットオフ値を用いて、感度/特異度を分ける方法がある。この他に、カットオフ値を変動させ、効率よい値を解析する方法が提唱されている。ROC曲線はこの方法に該当する。

② 疫学的観点から疾病の発症頻度、ハイリスクの変動などから識別値を定める方法: 虚血性心疾患と、その発症頻度を総コレステロールの関数とした場合に、総コレステロールがある一定のレベルを越すと虚血性心疾患の頻度が急速に上昇する。高脂血症と診断する値をリスクが急激に上昇する値として、診断基準を設定している(3, 4, 5, 6,)。このような方法は尿酸でも提唱され(7)、HbA1cなどで提案されつつある。しかし、このようにして設定されている検査項目はあまりにも少ない。そして、その理由は施設間差の問題であった。今日、施設間差が解消したら、病態識別値の設定が専門家集団で実施されていくことを期待したい。

③ 基準範囲(いわゆる正常値)を利用する項目: 病気か、病気でないかを明確に判別するわけではないが、健康者から算出されたいわゆる正常値は病気か病気でないかを判別する一つの目安となっている。また、正常値という言葉の持つ意味が曖昧であったにせよ、一つの物差しとして古くから利用されてきた。しかも、大部分の検査項目は、この概念での疾病の診断に利用されている。

また、基準範囲の+2SD以上を疑い値とし、+3SDを確信値とする利用も行われている。状況によってはこの値を利用したほうが実務的である場合がある。

さらに健診、ドックなどでは、基準範囲の逸脱を要観察値とし、その上に精密検査の数値を設定する場合がある。しかし、健診学会、人間ドック学会など、各施設間の計測値の差がなくなっていることを認識し、共通の判断値を利用しようとする動きが現れている。

【トレーサビリティ連鎖の確立と検査の有用性】

トレーサビリティ連鎖の概念は検査の施設間差を解消するのに重要な概念である。臨床検査が日常の診療で利用される場合に、施設間差が存在すると有用性は半減する。このような観点でトレーサビリティ連鎖の確立は施設間差を解消する意味で有用性確保の基本である。

トレーサビリティ連鎖の概念を図1に示した。この概念に基づき測定体系を追跡する場合に、最上位の測定法をスタートとして、可能な限りの最上位の標準

物質の表示値が得られるような測定法が利用される。

1) 国際的な測定法が存在し、かつ国際的な標準物質が存在する場合

その物質の測定法についての基準的な国際的に、国内的に認められた測定法と、その測定法で測定された計測値(真値と考える)を持つ標準物質が存在すれば、測定体系の追跡(トレーサビリティ連鎖の追跡)は容易であり、かつ、測定法が、秤量可能な物質を測定する場合には一般的に測定法は一点検量で検量されるので、トレーサビリティの確立は可能であり、かつ容易であり、相互互換性(Commutability)を確保できる。また、アイソザイムが存在するような酵素活性測定を除いて酵素活性測定でも容易に相互互換性を確認することが可能である。このように相互互換性が確立されれば、計測値間の補正が容易に行われ施設間の差も直ちに解消可能である。図1のトレーサビリティ連鎖に一番近い方法である。

2) 最上位の標準物質が存在しない場合(社内標準しかない場合)

最上位の標準物質が国際的、国内的なものが存在せず、社内標準法であった場合には、社内標準法の標準物質の仕様が明らかにされている場合には、その社内標準品を、この検査項目の暫定的な上位標準物質としてトレーサビリティ連鎖を組み上げ、追従する測定法のトレーサビリティ連鎖を点検することは認められる。社内標準の規格が明確にされる必要がある(図2)。

3) 免疫化学的な測定法:

免疫学的測定法のように、被測定対象に対する抗体に多数のエピトープを認識するような抗体が混在する場合とか、測定法間で異なるエピトープを認識する場合などでは、基本となる測定法に対して相互互換性を保証することは困難であり、測定法間で互換性を保証することは困難である。測定法間の臨床的な評価を交えて解析が要求される。しかし、国際的な標準物質があれば、それを利用して測定法間の相互互換性を追跡することが出来た検査法ではトレーサビリティ連鎖の概念を適用可能である。(図3)

4) 酵素活性測定法:

酵素活性測定などでは、測定法の間で相互互換

性がとれる測定法と、とれない測定法が存在する。相互互換性がとれることが確認されれば、勧告法で計測した標準物質の値を利用してトレーサビリティ連鎖を確立することが出来る。(図4)

【検査の有用性を評価する前提としてのトレーサビリティの確保状況】

1) トレーサビリティ連鎖が確立されている検査項目
トレーサビリティ連鎖が国際的な、国内的な標準物質の存在で確立されている検査項目が存在する。国際的な標準物質として、ヨーロッパ連合の Institute for Reference Materials and Measurement System (IRMM)の Certified Reference Material, CRM470、国内的な標準物質として、日本臨床検査標準協議会(JCCLS)の提供する日本認証酵素標準物質(JCERM)を利用した体系であり、これを表2. にまとめた。

表2. トレーサビリティ連鎖が確立されている検査

検査項目	標準物質	標準測定法
免疫G IgG	CRM470 8)	なし
免疫G IgA	CRM470	なし
CRP	CRM470	なし
アルブミン	CRM470	なし
AST	JCERM 9)	臨床化学会 10)
ALT	JCERM	臨床化学会 11)
LD	JCERM	臨床化学会 12)
CK	JCERM	臨床化学会 13)
ALP	JCERM	臨床化学会 14)
γ-GTP	JCERM	臨床化学会 15)
ナトリウム	HRCTEF	臨床化学会 16)
カリウム	HECTEF	臨床化学会 16)
クロール	HECTEF	臨床化学会 16)
尿酸	NIST	臨床化学会 17)

2) 勧告法が存在するが、標準物質が存在しない項目であるが、トレーサビリティ連鎖がとれている検査項目

勧告法が提示されているが、適切な水準の高い標準物質が存在していない検査項目が存在する。しかし、施設間差が少なく、トレーサビリティが取れているように観察される検査項目が存在する。

このような検査項目を表3に示した。

表3. 勧告法が存在するが上位の標準物質が存在しない項目

検査項目	勧告法	提唱学会など
中性脂肪	グルセロール除 去酵素法	臨床化学会 18)
グルコース	ヘキソキナーゼ 酵素法	臨床化学会 19)
クレアチニン	HPLC-UV法	臨床化学会 20)

クレアチニンに関しては、NISTの標準物質が存在するが、日本臨床化学会の勧告法での計測値と多少のずれがある。

3) 勧告法が提示されていないのに、水準の高い標準物質が存在する項目

血漿蛋白の大部分の項目は、CRM470という国際的な標準物質が存在するが、適切な測定法は示されていない。この群では、CRM470と相互互換性がとれる検査項目ではトレーサビリティ連鎖がとれることで施設間差は解消する。相互互換性が取りにくい検査項目には

- ① 蛋白の分子量が非常に大きく、免疫学的測定法で作成されたエピトープの差から相互互換性が取れない検査項目と
- ② 生体成分中で蛋白がプロテアーゼなどで変化を受けるために相互互換性が取りにくい項目が存在する。

前者が、IgMのような高分子蛋白であり、後者が補体成分C3などである。これらを表4としてまとめた。

表4. 水準高い標準物質があってもトレーサビリティ連鎖が取りにくい検査項目

検査項目	標準物質	標準測定法
免疫G、IgM	CRM470	なし
補体成分C3	CRM470	なし

4) 標準物質も、勧告法もないのに施設間差が解消したように見える検査項目

さらに、勧告法も標準物質も存在しないのにトレーサビリティ連鎖が作動しているように観察される検査項目も存在する。総コレステロールがその典型例である。そして、動脈硬化学会からの病態識別値の提案は、施設間差の解消が「確立することで可能になったもの」と考える。HDL-コレステロールについても同様な傾向がある。これらを表5にまとめた。

表5. 報告法も標準物質も存在しないのに施設間差が解消している項目

検査項目	外部精度管理の変動
総コレステロール	3%以内
HDL-コレステロール	4%以内
総蛋白	3%以内
赤血球	2%以内
白血球	4%以内

以上をまとめると、いずれにしても病態識別値のような判断基準が専門家集団で提示される場合には、施設間差が何らかの理由で解消している検査項目がターゲットとなることは明らかである。

【判断基準が明確にされている検査項目】

今日までに、施設間差が何らかの理由で解消しているために、専門家集団から判断基準が明確に定義されている検査項目が存在する。これらを表6にまとめた。

表6. 判定基準が明確な検査項目

検査項目	病態識別	提案された根拠となるもの
TC	識別	動脈硬化学会報告3、4)
中性脂肪	識別	動脈硬化学会報告5)
HDL-C	識別	動脈硬化学会報告6)
尿酸7)	識別	プリン・ピリミジン代謝学会

【判定基準は明確ではないが、国際機関より判定基準が提唱されている検査項目】

ヘモグロビン量などは明確な基準を定義していないが、貧血の指標としてWHOから基準が提案されている。

また、AST、ALTなども経験的な基準は設定されているようであるが、明確な基準が定義され示されているものではない。これらを各論で論じられるにせよ各分野でまとめてみると、

1) 免疫学的検査

今日の測定法の現状から、測定値のバラツキに与える影響が十分に整理されておらず、大部分の免疫学的検査においては有用性の評価が十分に行われる現状にない。しかし、CRM470に出現により、免疫グロブリン、IgG、IgA、IgM、C3、CRPに関しては有用性評価が可能状況が生まれつつある。そのような観点から、これらの項目については評価

が現実に行われる準備段階に入ったと理解してよい。

2) 肝機能検査

酵素関連の検査項目では、トレーサビリティ連鎖が作動して、施設間差は著しく減少した。それに伴い有用性の評価が作成されつつある。特にAST/ALT比は、新しい観点からみ直しがなされており、AST、ALTなどもJSCC法の計測値で新しい評価が生まれつつある。胆道関連の評価にしてもJSCC法を根拠とした測定法での値で基準が作成されつつある。

その他のビリルビンなどでも、新しい分析法に基づいた評価基準が作成されつつある。

3) 脂質関連項目

測定値の施設間収束性が保障されて、診断基準という観点で病態識別値の設定がなされた。有用性評価の点ではもっとも進んでいる領域である。しかし、HDL-コレステロール、LDLコレステロールなど残された課題も多い。また、新たなマーカについても今後の課題である。

4) 血液学的検査

血球計測の領域では、施設間の収束性は保障されつつある。多数の病態識別域が提唱されているがEvidence Based Medicine (EBM)の視点から確固たる根拠はいずれも明らかでない。技術的な変動が克服された今日では、今後の課題として残されている。

凝固検査領域では臨床的許容限界を明確にして、計測値の収束性を待ち病態識別値が設定される必要がある。

【まとめ】

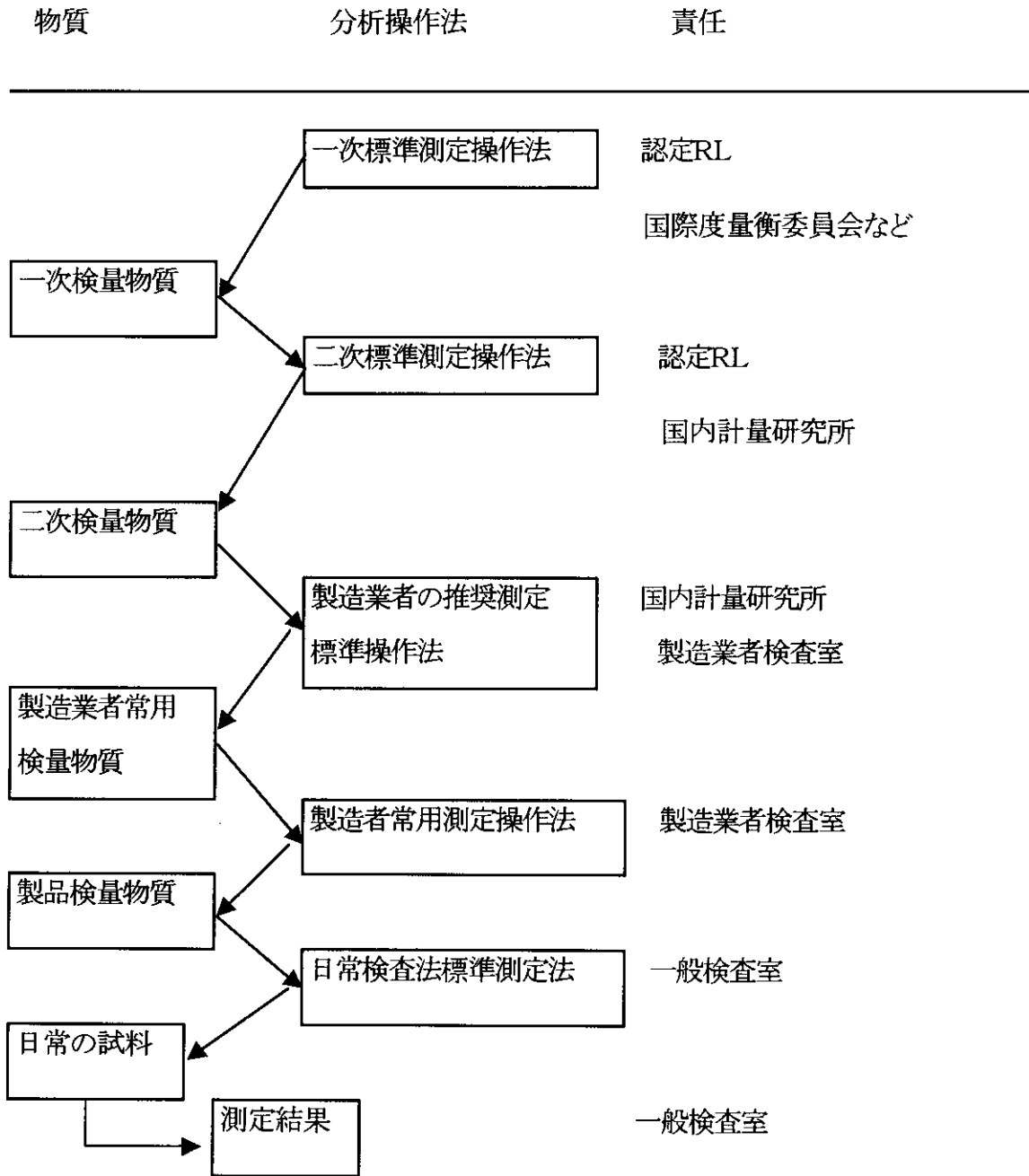
今日の検査計測値の施設間収束性を明らかにすると、日常分析で利用されているかなりの検査項目で施設間差は解消しつつあることが明らかにされた。この現実に立脚して、施設間差の解消できている検査項目から新たな有効利用法を確立して行く必要性が確認された。

【参考文献】

1) Dybkaer R., Solberg HE.: Approved recommendation (1987) on the theory of

- reference values. Part 6. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1987; 25, 657-662.
- 2) NCCLS: How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline- Second Edition. C28-A. 2000.
 - 3) 文部省研究(班長 大島研三)健常日本人の血清コレステロール、およびトリグリセリド値に関する研究、動脈硬化研究会誌、101-108, 1974.
 - 4) 高脂血症診療ガイドライン検討委員会: 総コレステロールならびにLDL-コレステロール、動脈硬化; 25, 4-12, 1997.
 - 5) 高脂血症診療ガイドライン検討委員会: トリグリセリド、動脈硬化; 25, 13-20, 1997.
 - 6) 高脂血症診療ガイドライン検討委員会: HDL-C、動脈硬化; 25, 21-25, 1997.
 - 7) 加賀美年秀: 高尿酸血症の定義と治療基準、プリン・ピリミジン代謝、20, 162-165, 1996.
 - 8) Baudner S, et al. : The certification of a matrix reference material for immuno-chemical measurement of 14 human serum proteins, CRM 470, Brussels: Community Bureau of Reference Commission of the European Communities, 1993, p1-172.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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、――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.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
 - 19) 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.
 - 20) 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.

図1. トレーサビリティ連鎖の概念(基本的概念)

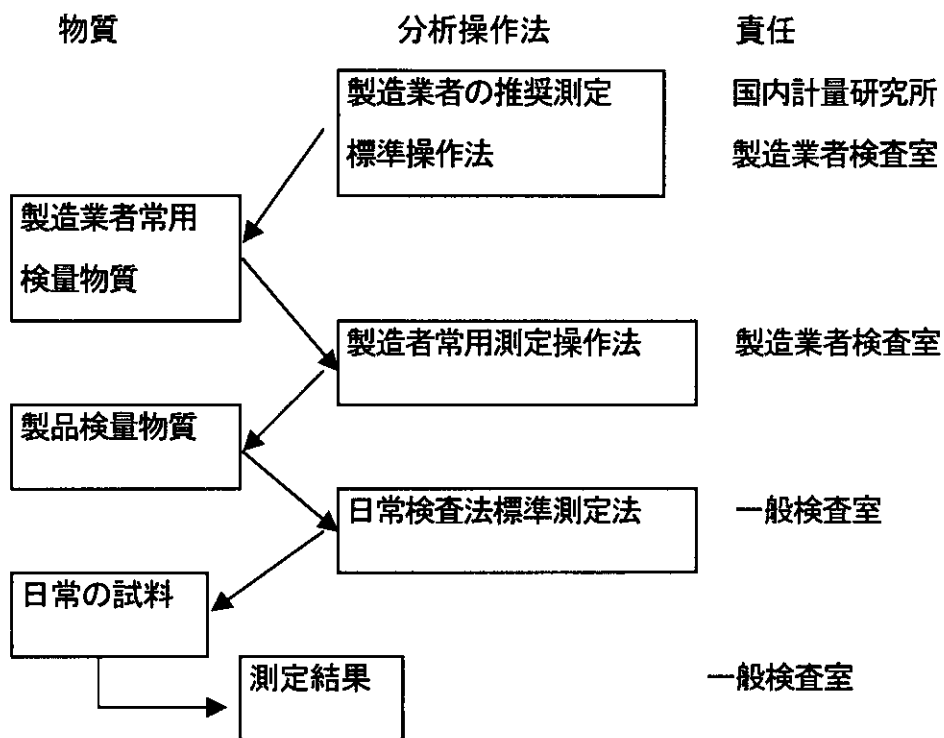


認定RL: 国内的に、学会などで認定されたリファレンスラボラトリー

ISOTC/212での Reference Laboratory の位置づけを参照

図2. トレーサビリティ連鎖の概念

社内標準からスタートする場合、腫瘍マーカー、内分泌領域のホルモンなど



認定RL：国内的に、学会などで認定されたりファレンスラボトリー

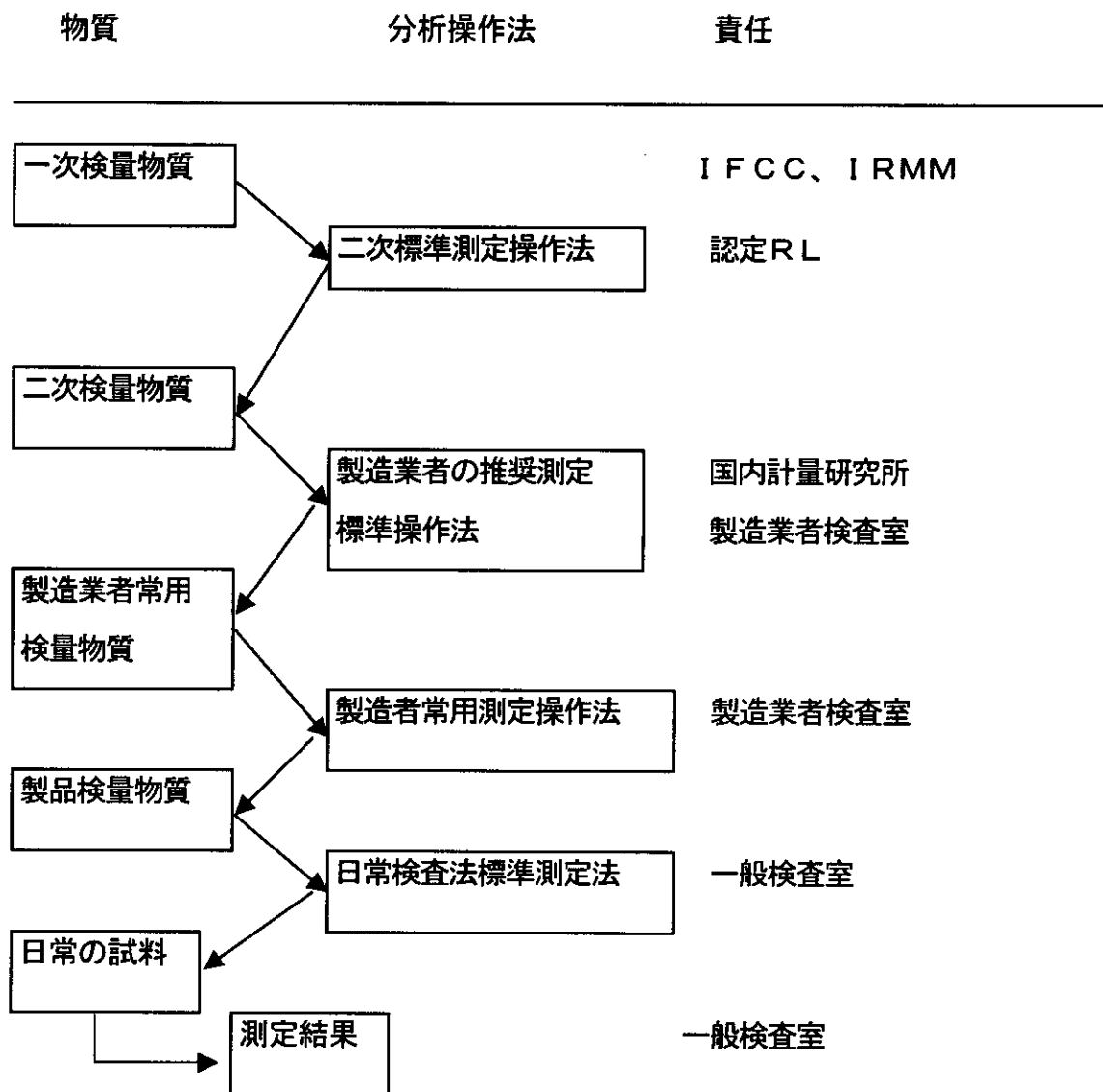
ISO TC/212での Reference Laboratory の位置づけを参照

現実的には日本臨床検査標準協議会が委託する検査室

製造業者常用標準物質：製造業者は仕様を公開する必要あり。

図3. トレーサビリティ連鎖の概念

国際的に合意された標準物質が存在する場合（CRM470のようなもの）



認定RL：国内的に、学会などで認定されたりファレンスラボラトリー

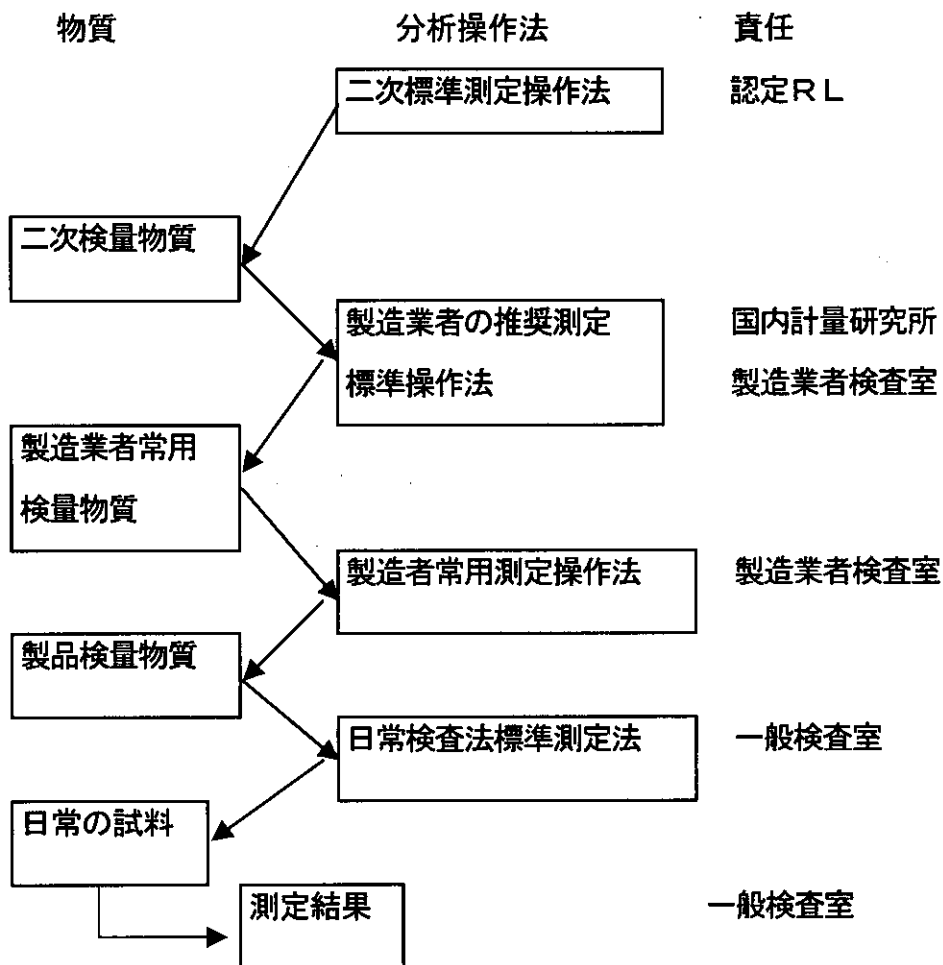
ISO TC/212での Reference Laboratory の位置づけを参照

現実的には日本臨床検査標準協議会が委託する検査室

二次標準操作法：製造業者の操作法にスキップする場合もありうる。

図4. トレーサビリティ連鎖の概念

国内的に合意された標準物質が存在する場合（J C E R Mのようなもの）



認定R L：国内的に、学会などで認定されたリファレンスラボラトリー

I S O T C / 2 1 2での Reference Laboratory の位置づけを参照

現実的には日本臨床検査標準協議会が委託する検査室

二次標準操作法：臨床化学会勧告法がこれに当たる。

臨床検査有用性評価の国際的情勢

分担研究者

河合 忠

国際臨床病理センター 所長

臨床検査は、病態・疾病の診断、治療方針の決定、予後の推定および経過観察に広く利用され、近代医療の中で不可欠のものとなっている。さらに、健康状態の判定、潜在する疾病の早期診断、疾病の予防、など予防医学的にもますます重要性を増している。現在、保険診療報酬点数表に記載されている臨床検査だけでも 1000 種類を超え、さらに臨床研究のために多種多様の臨床検査が試用されている。検査費用は、国民の総医療費の約 10% を占めており、検体検査費はその約 3 分の 2 を占めている。

【臨床検査件数急増の背景】

第二次世界大戦後廃墟から立ち上がったわが国は、1961 年に国民皆保険制度を導入し、1960 年代はもっぱら医療供給体制の充実に医療政策の重点が置かれた。1970 年代に入ると、劇的な経済成長を背景に医療の質の向上を重点施策に掲げて、臨床検査は多種多様化し、臨床検査室の設備も高度化し、臨床検査件数が急増した。すなわち、1970 年代から 1980 年代半ばまでは、患者数が増えなくても臨床検査件数は年々約 15% づつ増加して

表 1 臨床検査件数急増の背景

- ・ 検査成績の信頼度の増加：臨床検査室の中央化、専門職の誕生、技術の進歩、など
- ・ 医学知識の進歩
- ・ 臨床検査利用目的の多様化
- ・ 保険適用範囲の拡大
- ・ 医療過誤への医師の自己防衛機運の増大
- ・ 検査自動化の促進
- ・ 検査センター数の増加
- ・ 検査実施による病院・医師の収入増加
- ・ 医師の教育・習慣・考え方の封建性：卒前教育・卒後教育の遅れ
- ・ 検査情報を使う診断理論の不備

いった。その背景には表 1 に示すさまざまな要因があった。

【臨床検査への経済的圧迫の増大】

こうして臨床検査の利用が急増したが、1980 年に入ると総医療費の増加率が国民総生産の増加率を上回る事態となり、医療費の効率化に医療政策の重点が置かれるようになった。すなわち、臨床検査についてもさまざまな形で検査点数のまるめが進められた。1990 年代には、人口の高齢化が急速に進むと共に、医療の質と費用を考慮しながら医療の効率的供給のための諸施策が実施に移された。現在、21 世紀に向けた保健・医療・福祉の一本化と社会保障制度全般の抜本的改革を目指して、検討が進められている。

【医療制度改革の動向】

近年、医療制度の抜本的改革が進められつつある中で、二律背反の関係をもつ二大要因が浮かび上がっている。すなわち、(1)より質の高いサービスへの要求と(2)経済的圧迫の増大である。

国民の健康への意識が高まり、健康に関する情報公開がすすむ中で、より質の高いサービスの要求が高まり、必然的に設備、機器、人材への投資が増大する傾向が避けられない。それにもかかわらず、総医療費の増加率を最小限度に抑制する政策が進み、医療への経済的圧迫はますます増大しつつある。今後、社会保障制度の抜本改革の中で、医療への国家投資を増やすことを検討するとしても、医療資源が有限であることは間違いない。こうした二律背反を切り抜けるためには、臨床検査分野においても効率化が不可欠となっている。

【臨床検査の効率性の向上】

臨床検査の効率性を一層向上させるためには、経済的効率性と医学的効率性に分けて考える必要がある。

経済的効率性の向上に必要な要因を表 2 にまとめた。本研究班の主たる目的ではないので、ここでの詳細な考察は割愛する。

医学的効率性の向上は、さらに(1)臨床検査医学における学術的進歩、および(2)臨床検査の効率的利用に依存している。本報告では、後者について

の国際的情勢を中心にまとめた。

表2 臨床検査の経済的効率性の向上に関連する諸因子

【臨床検査の効率的利用】

1970年代の高度成長期に臨床検査の利用頻度は幾何級数的に増大したことは前述した。それ以後、多種類の臨床検査を確たる方略と根拠(evidence)なしに、“絨毯爆撃的”に実施し、新しい臨床検査を含めて多数の検査結果を並べること—それらの結果を十分に診療に反映させたか否かは別として、—があたかも先端医療を実践しているかの如き錯覚をもった医師、とくに若い医師が増え、医療費の増大の一因と考えられた。しばしば、同じ種類の情報を提供する類似の臨床検査を複数重複して実施することは、診療の質の向上に役立たないばかりでなく、患者にとっても必要以上の身体的苦痛と経済的負担を強いることになる。

こうした傾向は、わが国ばかりではなく、世界先進国においても共通したもので、医療全般にわたって見られたことから、1980年代に入って臨床疫学的研究手法が注目されるようになった。従来、個々の症例についての経験を通して、専門家の意見が重視されてきた。しかし、1970年代にコンピュータの医療への導入が始まり、膨大な医学文献が整理整頓されて蓄積され、しかもそれを短時間で検索可能になると、医師ならびに医療関係者の生涯研修にも大きな変化をもたらされた。すなわち、多くの蓄積された患者データを利用した統計学的結論に基づく“臨床疫学的手法”が注目されるようになった。しかも、1980年代に入って効率的医療のニーズが一層高まった。こうした背景の

基で、1991年に初めてカナダの Gordon Guyatt により Evidence-Based Medicine(EBM, 根拠に基づく医療)が提唱され、その考え方が世界的に広がっていった。

EBMは、現在、主として治療法について大きな成果をあげつつあるが、実は G Guyatt が提唱したのは、診断検査の効率的利用についての指摘であった。すなわち、“従来のショットガンの検査依頼や診断の進め方に比較して、臨床疫学的な感度や特異度のような定量的指標に基づく、より客観的な手法が今後の医療のあり方”として提唱したのである。現在、EBMの実践のためには、膨大な文献を客観的に評価するための道具としてコンピュータは不可欠で、メタアナリシス(meta-analysis)、決断分析(decision making)、および費用効果分析(cost effectiveness analysis)の手法を取り入れることが必須となる。

こうした EBM の考え方に基づいて、適切な診断プロセスを考える Evidence-Based Diagnosis (EBD, 根拠に基づく診断)フォーラムが1999年から筆者らにより活動を開始している。

EBDには、さまざまな診断技術が利用されているが、その中でも臨床検査は客観性が高く、その重要性は大きく、近年は Evidence-Based Laboratory Medicine(EBLM, 根拠に基づく臨床検査医学)、Evidence-Based Radiology などが活動をはじめている。“Evidence-based”という言葉を使うか否かは別として、臨床検査の効率的利用のための研究とその成果を日常診療に反映させることが必要であることは疑う余地はない。とくに、わが国では、世界に冠たる国民皆保険制度の導入に成功したものの、一部運用面での弊害も指摘されている。とくに、臨床検査の効率的利用についての研究がますますその重要性を増している。

【EBLM についての国際的動向】

臨床検査の効率的利用に関する論文も多数出版されているが、ここでは主としてグループ活動を中心に主なものを報告する。

1. The Cochrane Methods Working Group on Systematic Review of Screening and Diagnostic Tests

The Cochrane Collaboration は、英国の臨床疫学者である Archie Cochrane 博士の呼びかけに対

する英国保健省の基金援助によって Oxford に 1992 年に設立された共同体で、毎年総会と発表会が開催されている。この組織の運営は表 3 に示すような 9 つの基本方針を貫いている。

すなわち、近代的な情報技術、インターネットを主として活用する組織である点で、従来の組織と

表 3 Cochrane Collaboration 活動に関する 9 つの基本原則

- *Collaboration*(共同作業), by internally and externally fostering good communications, open decision-making and teamwork.
- *Building on the enthusiasm of individuals* (個人の熱意), by involving an supporting people of different skills and background.
- *Avoiding duplication*(重複を回避), by good management and co-ordination to maximize economy of effort.
- *Minimizing bias*(最小限の偏り), through a variety of approaches such as scientific rigor, ensuring broad participation, and avoiding conflicts of interest.
- *Keeping up to date*(常に更新), by a commitment to ensure that Cochrane Reviews are maintained through identification and incorporation of new evidence.
- *Striving for relevance*(有用性を重視), by promoting the assessment of healthcare interventions using outcomes that matter to people making choices in health care.
- *Promoting access*(アクセスの推進), by wide dissemination of the outputs of the Collaboration, taking advantage of strategic alliances, and by promoting appropriate prices, content and media to meet the needs of users worldwide.
- *Ensuring quality*(質の担保), by being open and responsive to criticism, applying advances in methodology, and developing systems for quality improvement.
- *Continuity*(継続性), by ensuring that responsibility for reviews, editorial processes and key functions is maintained and renewed.

は大きく異なっている。

The Cochrane Collaboration は、組織運営に必要な Steering Group の他に、情報交換を進めるネットワークが世界規模で作られている。その他に、調査研究を進める Cochrane Collaboration Review Group(臓器系統別病態病名に基づく 50 余のグループ)と調査研究の方法論を研究する Cochrane Methods Working Group があって、その研究成果は The Cochrane Library として情報公開されている。方法論調査グループの中に設置されている一つのグループが Systematic Review of Screening and Diagnostic Tests(スクリーニングおよび診断検査の系統的再評価グループ)である。このグループを推進しているのは、オーストラリアの Les Irwig & Paul Glasziou であり、その方法論について 1994 年、表 4 に示すような提案を公表している。現在、この提案の改定を進めている。

表 4 診断検査の再評価手順の指針(Irwig L らによる、1994)

- 指針 1(第 1 段階) 再評価の目的と作業範囲の決定
- 指針 2(第 2 段階) 関連文献の検索
- 指針 3(第 3 段階) データの抽出と表記
- 指針 4(第 4 段階) 診断精度の推定
- 指針 5(第 5 段階) 研究の妥当性の違いの影響についての評価
- 指針 6(第 6 段階) 患者と検査特性の違いの影響についての評価

The Cochrane Collaboration は治療法を中心に調査を進めており、スクリーニングおよび診断検査についての具体的な活動は活発に進んでいない。

2. IFCC Committee on Evidence Based Laboratory Medicine

第 1 期(1997~1999)

1996 年に IFCC(International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)により発足した委員会である。設立当初は Committee on Systematic Reviewing in

Laboratory Medicine(C-SRLM)と命名され、Sverre Sandberg 博士(ノルウェー)を委員長として、日本から河合 忠、英国から Daniel Freedman 博士、オランダから Wytze Oosterhuis 博士の 4 委員により構成された。主として過去に出版されている文献検索による成果のデータベース化を目的とした。1997年には SRLM 委員会の基本的方針(position paper)を IFCC 会誌 9 : 154~5 に公表した。その中に、診断検査の系統的再評価の手順案が含まれている(表 5)。現在、世界中で年間 1 万 7 千冊以上の生物医学関連単行本が出版され、2 万冊の雑誌に 2 百万の論文が公表されている。このような膨大な文献のうち、統計学的評価に耐える論文はきわめて少ないと言われている(Reid MC, et al.: Use of methodological standards in diagnostic test research. JAMA 274:645~651, 1995)。それらの文献の系統的再評価に関連する論文も多数報告されているが、表 4 の手順を満たしている論文もまた多くはない(Oosterhuis WP, et al.: The science of systematic reviewing studies of diagnostic tests. Clin Chem Lab Med, 38:577~588, 2000)。

表 5 IFCC/C-SRLM により提案された診断検査の系統的再評価を実施するための手順 (1997)

1. 系統的再評価の目的と適用範囲の決定
2. 関連する文献の検索
3. 検索した第一次研究の検証
4. チェックリストとコードシステムを用いて適切な文献から情報の抽出
5. データの分析と診断精度の推測
6. 再評価に新しい研究調査を加え、データを再点検
7. さらに研究の必要な分野の特定

第二期(2000~2002)

引き続き IFCC 委員会として活動することが決定し、委員会の名称も Committee on Evidence Based Laboratory Medicine(C-EBLM)に変更され、ノルウェーの Sverre Sandberg 博士が委員長を務め、日本から河合 忠、オランダから Wytze Oosterhuis 博士が留任し、新しく英国で教育を受けたハンガリーの Andrea Rita Horvath 博士が

加わって委員会を構成している。

委員会名称を変更した主な理由は委員会の作業範囲を拡大したためである。すなわち、臨床検査の効率的利用を推進するためには、単に過去の文献の系統的再評価に留まらず、新しい根拠を作成するための指針を作成し、しかもこうした指針を日常業務に組み込むための方策も含めて検討し、提案することである。2002年10月のIFCC世界会議(京都)に向けて、出版物を準備する予定である。また、The Cochrane Collaboration と協調体制を構築し、協力するグループを世界各国から募ることになっている。

わが国では、いち早く、IFCC/C-EBLM との連携を密にするために、2000年4月1日から国際臨床病理センターに EBLM プロジェクトを発足し(図 1)、また 2000年11月から日本臨床検査医学会に EBLM 委員会を発足した。日本内での重複作業を回避し、広く活動に参加する人々の英知を結集するためである。

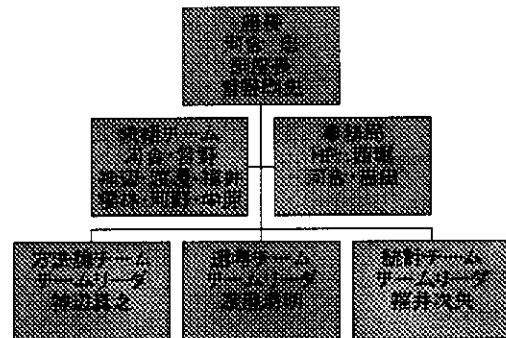


図 1 ICPC/EBLM プロジェクトの組織図

3. CARE プロジェクト

CARE(Clinical Assessment of the Reliability of the Examination)プロジェクトは、臨床検査の正確さと精密さを研究する国際的な共同体として発足し、現在 400 名余の会員が登録されており、目標として少なくとも 1000 名の研究者を集めたいとしている。カナダの Sharon E Strauss, Finley McAlister and David L Sackett が主催している。今後の活躍が期待される。

【EBLM の目標】

根拠に基づく臨床検査医学、EBLM の目指すところは、まさに本研究班のものと同様のものである。

ある。すなわち、患者のアウトカム(outcome,成果)、臨床的および経済的効率ならびに臨床検査のサービスの質を改善することである。そのためには、EBLM の理解を広げ、方法論を推進し、EBLM による成果を日常診療に実践することにより適切な臨床検査の利用を支援しなければならない。

【EBLM の定義】

EBLM は最近 2~3 年間に使われ始めた言葉であり、未だ多くの人たちに広く浸透しているわけではないし、したがって普遍的な EBLM の定義はない。しかし、2000 年 7 月に公表された IFCC/C-EBLM の定義は以下の通りである：

“Evidence-based laboratory medicine is the use of the current best evidence of the utility of laboratory tests in making decisions about the care of individual patients. This process means integrating laboratory and clinical experience with the best available external evidence from systematic research.”

「根拠に基づく臨床検査医学とは、個々の患者のケアについて決断をするに当たって、臨床検査の利用についての現在最良の根拠を適用することであって、系統的研究から現有する最良の科学的根拠を基に検査室と臨床との経験を統合することを意味する。(河合訳)

この定義は、Sackett らが EBM について定義した内容を臨床検査医学向けに改変したものであって、EBM が目指している患者のケアの質とアウトカムを改善するための効率的な診療の一端を担うものである。

【EBLM 実践のための 4 つのステップ】

1. 臨床検査利用に関する文献についての系統的再評価

過去に膨大な量の文献が蓄積されているので、それらの結果が一致していない場合には、メタアナリシスなどの統計学的手法(表 6)によって最良の結論を導き出す作業である。

2. 臨床検査利用についての一次研究を進めるための指針の作成

系統的再評価を通して、さらに研究の必要な課題が発見されたならば、それについて研究をすす

める必要があるし、新しい検査項目の有用性についての研究も必要となる。今後は、後になって系統的再評価に耐える論文を残すために、一次研究の進め方に関する指針、さらにその研究結果を報告するにあたって含めるべき事項のチェックリストの作成が不可欠であろう。理想的な条件で、適切に進められた一次研究であれば、ただ一つの文献で十分であると極論することもできよう。さらに、こうした正しい知見結果を報告した論文を重点的に取り上げて、国家の薬事行政にあたっては商品の販売許可や保険適用を決めていくことが必要である。

3. 疾患のスクリーニング、診断または経過観察のための検査利用指針の作成

上記のステップを経て得られた臨床的に有用な研究結果を基に、現在考えられる最善の検査の使い方指針を提案する必要がある。同一の診断名であっても個々の患者に特有な病態が加味されているのが医療の本質であるが、最大公約数的なガイドラインを適用することによって、誤診などを最小限にすることができる筈である。このような利用指針は決して個々の症例についての診療計画を拘束するものではない。

4. 検査利用指針を診療の現場に反映させるための方策

多くの専門家の努力によって検査利用指針が作成されたとしても、それが日常の診療に十分に反映されなければ、単なる“絵に描いた餅”に過ぎない。そのためには、利用指針をできるだけ幅広く広報すると共に、検査室と臨床医またはその他の医療担当者との間のコミュニケーションをより密接にして、互いに異なる専門的な立場から討議した上で、最良の医療を患者に提供するよう努力すべきである。近年、その努力の現われとして、医療機関内で clinical pathway を作成する動きが出ていることは歓迎すべきことであり、臨床検査利用についても同様な共同作業が望まれる。

【まとめ】

近年、医療界では、質向上のための継続的努力と経済的圧迫の増大という二律背反の条件下で効率性の向上を目指して大きな努力がなされている。そのうちでも、臨床検査の効率的利用は臨床検査界での最大の懸案となっている。一方で、経済的

効率性を高める努力を重ね、他方で医学的効率性を高める新しい動きがある。その目標を達成し様として台頭してきたのが「根拠に基づく臨床検査医学」、Evidence-Based Laboratory Medicine (EBLM)である。現在、IFCC/C-EBLMを中心に世界的活動に発展しようとしている。わが国も、国際臨床病理センターおよび日本臨床検査医学会を軸に世界的活動に積極的に参画する体勢を整えつつある。過去の遺産である膨大な文献の中から“現有する最強の根拠”を選び出し、“新しい根拠”も加えながら“臨床検査の利用指針”を作成し、さらにその利用指針を日常診療の場に十分に反映させるための行動が望まれる。単に臨床検査室側の努力だけでは達成が不可能であって、臨床医とのより一層の連携を維持しながら相互に豊富な知識と経験を統合してこそ初めて所期の目的が達成される。

表6 診断検査の系統的再評価に利用される統計学的方法

モデル	方法
母数効果モデル Fixed effect method	Mantel-Haenszel 法 Peto 法 Variance-based method Prentice-Thomas 法 Greenland 法 その他
変量効果モデル Random effect Model	Der Simonian-Laird 法 Summary ROC curve 法

ROC: receiver operating characteristics

1) 免疫学的検査の有用性評価に関する解析 伊藤 喜久 旭川医科大学 臨床検査医学

はじめに

2000年12月、日本臨床検査標準協議会(JCCLS)より指針提案「外部精度評価(EQA)の標準化のためのガイドライン JCCLS GP2-P1」が出された(1)。これまで、国のレベルから学会、地域の研究会に至るまで幅広く全国でEQAが行われていたが、新たな世紀を迎え標準化統一化された調査が施行される方向が示されたことは、今後の日本における標準化活動の発展の礎が築かれた。

このガイドラインでの特徴の一つは対象項目を基幹項目と特殊項目に分類し、前者についてはさらに3つに亜分類し、標準化の進捗状況に応じて具体的に調査法を定めた点にある。血漿蛋白については、表1に示すように第一類はCRM470関連成分に見られるように国際標準品が設定されそれぞれの測定システムのキャリブレーター(検量物質)の traceability を有するもの、第二類は標準品はないが同一測定システムでの施設間差のCVが5%以下と規定している。指針提案には項目が示されていないが、今後国際標準品の準備などにより第一類に移行しうる予備軍であり、総蛋白量、トランスフェリンレセプターなど数多く含まれている。第三類および特殊項目は現在標準化の見通しが立たないものが含まれ、ホルモンなどのペプチド、腫瘍マーカー類などが含まれ、専門学会、きわめて複雑でクリアカットに分類できないものも少なくない。

著者はこれまで、IFCC、日本臨床化学会、JCCLS、日本衛生検査所協会などにおいて標準化活動、外部精度管理調査など血漿蛋白の研究調査に従事してきた。これらの経験を基礎に本稿では血漿蛋白測定の標準化の基本的な考えかたを示し、その中核を形成する国際標準品の果たす役割について述べ、さらに個々の成分について言及する。第一類ではCRM470関連成分であるCRP、IgG、IgA、IgM、C3、C4を、第三類、特殊項目では、CA19-9抗原、前立腺特異抗原(PSA)、 α -フエトプロテイン、癌胎児抗原(CEA)、T4、TSHなどを対象に報告し、ここから血漿蛋白測定の現状把握と将来への展望について考察してみる。

血漿蛋白測定における測定値のバラツキの要因

1. 測定値のバラツキと外部精度アセスメント

標準化は同一サンプルで同一項目で測定して同一結果を得るための精度保証活動である。測定値は本来バラツキのものであり、全ての検査過程から生じるバラツキを精度、正確性から最小限に止める持続的活動が標準化の実現への道のりである。このためには検査前検査、検査測定、および検査後検査のいずれの検査過程において、どのような原因で生じるか追及して、それぞれの相互影響作用も含めて総合的に解決が与えられなければならない。このような意味から、外部精度アセスメントは標準化の向上の状態を定期的に把握し維持改善を図る共同作業であり、その成果を得るためには、今回作成されたガイドラインの登場に続く実施システムの構築が成否を握っている。

検査前検査では、サンプル採取法、保存が中心的課題となる。外部精度アセスメント自体がバラツキの要素となるため、サンプル配付にともなう保存条件、搬送条件の設定など独自の検査前検査の検討がさらに加わる。

血清蛋白の個別成分の実際の測定は、抗原抗体反応の原理を用いた免疫学的な方法による。測定値は抗原、抗体、さらには抗原抗体複合物の形成状態、これを検出するための機器、試薬(測定システム)など極めて複雑な要素に左右される。また血清の性状(濁り、色)や同時に混在する種々の成分によっても影響をうける。これをマトリックス効果と呼び、これらは血清の性状や希釈液のバッファーの種類に至るまで極めて多彩で、原因不明な要素も総括して呼ぶことが多い(表2)。このような測定システム間のバラツキ(系統誤差)に、さらにここに偶然誤差と呼ばれる検査技師の技術的なバラツキなどの不可避な誤差を生じ、測定値のバラツキが形成される。従って、血清蛋白の測定における標準化とは測定値がバラツキことをまず容認して、ここから可及的に縮小することが基本的な考え方となっている。外部精度アセスメントはバラツキの程度を正確性、精度から評価する。

検査後検査は測定結果の臨床サイドまでの報告の過程であり、狭義の標準化の立場からは正確な報告システムの確立に尽きる。しかし、広義には、より詳細な病態解析可能にするための、基準範囲の設定や生理的変動など健常者を対象とした測定値もこの中に含まれる。言い換えれば、ここから