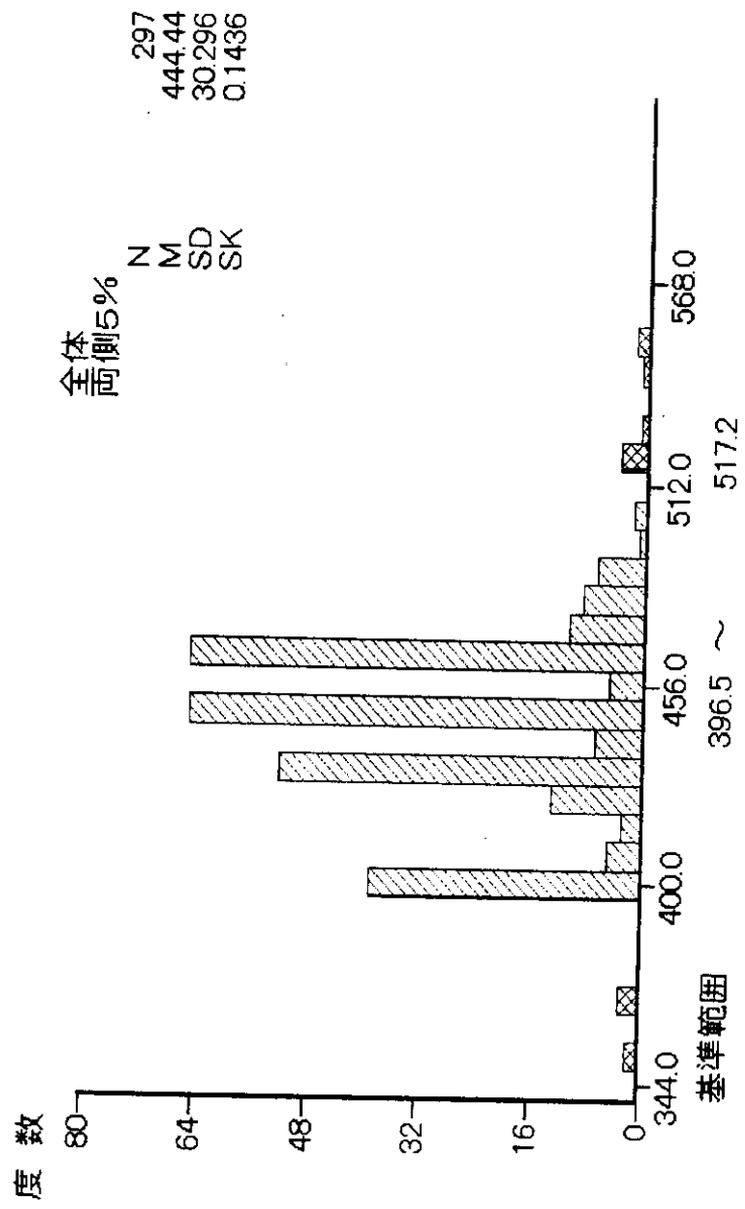
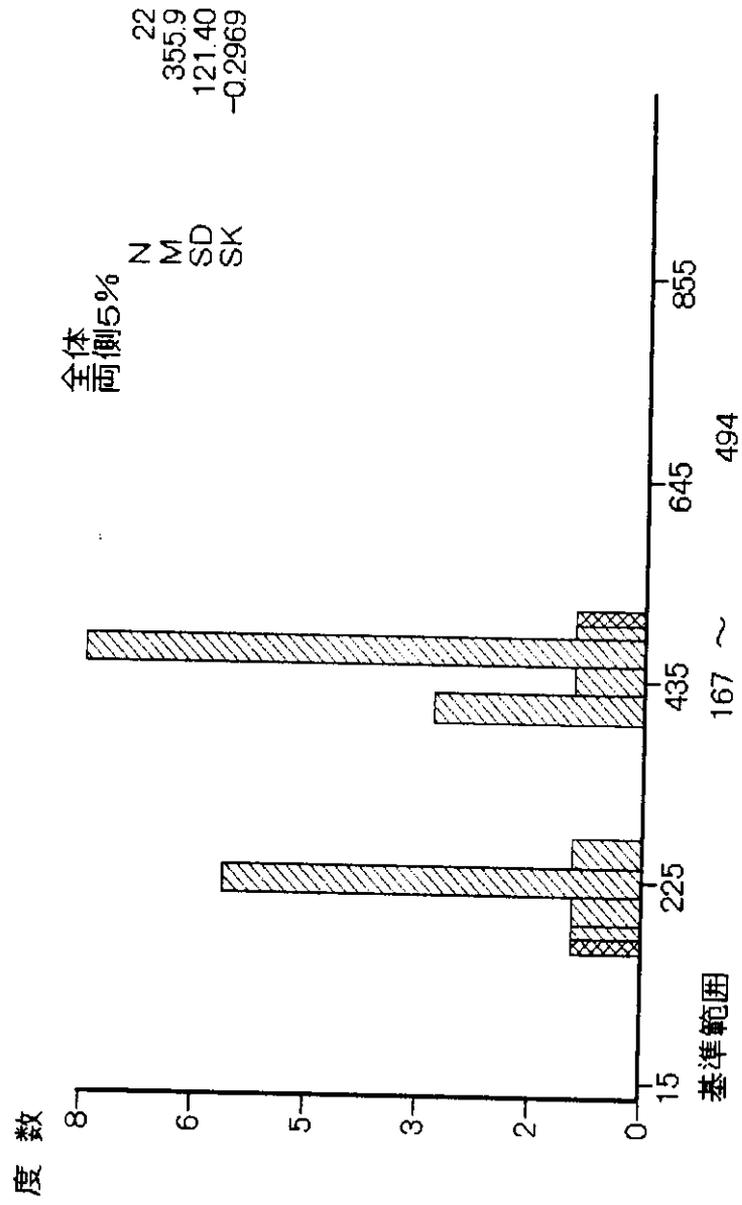


(图11) LD-P→L法使用施設の基準範囲



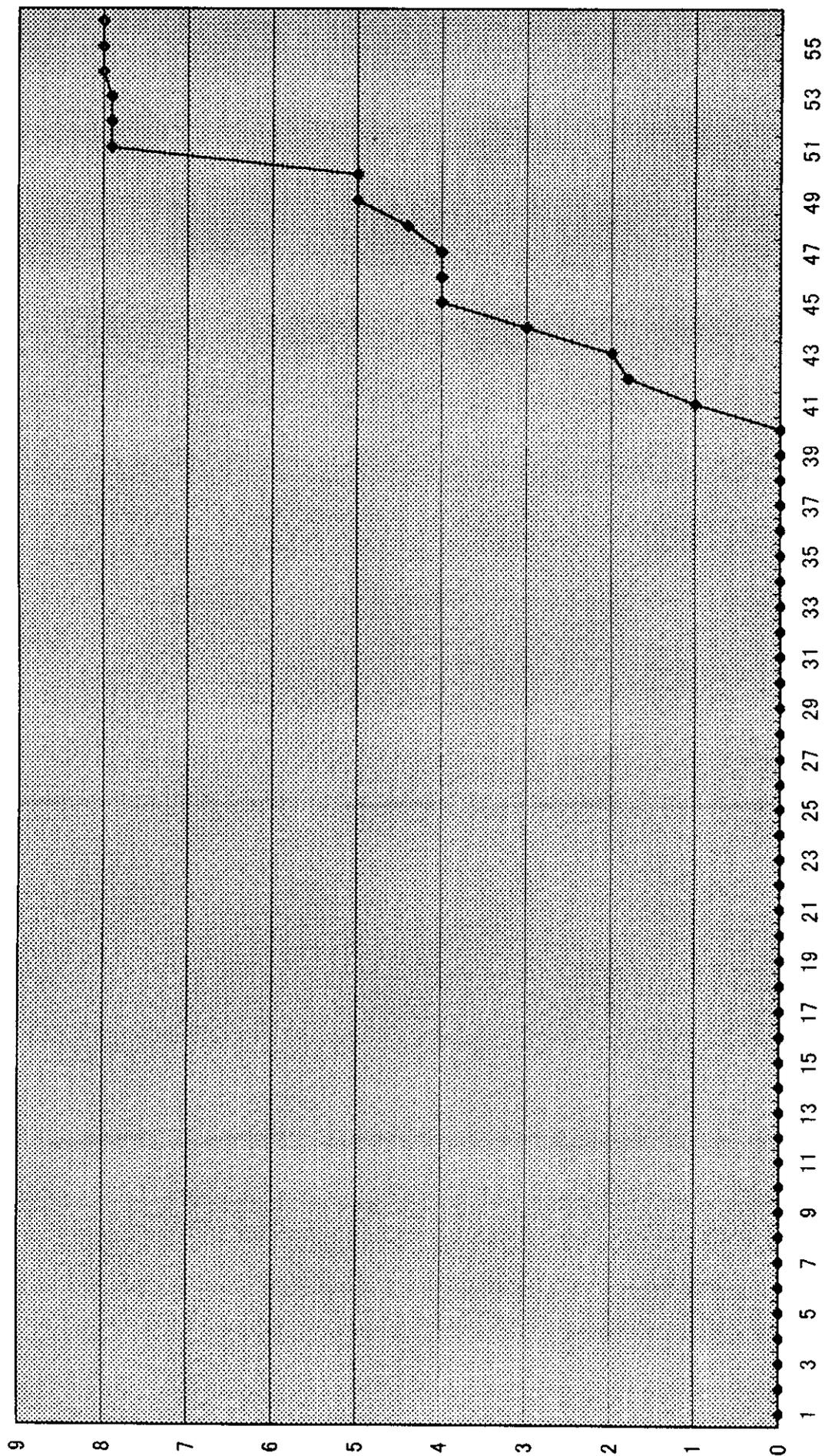
(図12) LD-L→P法使用施設の基準範囲



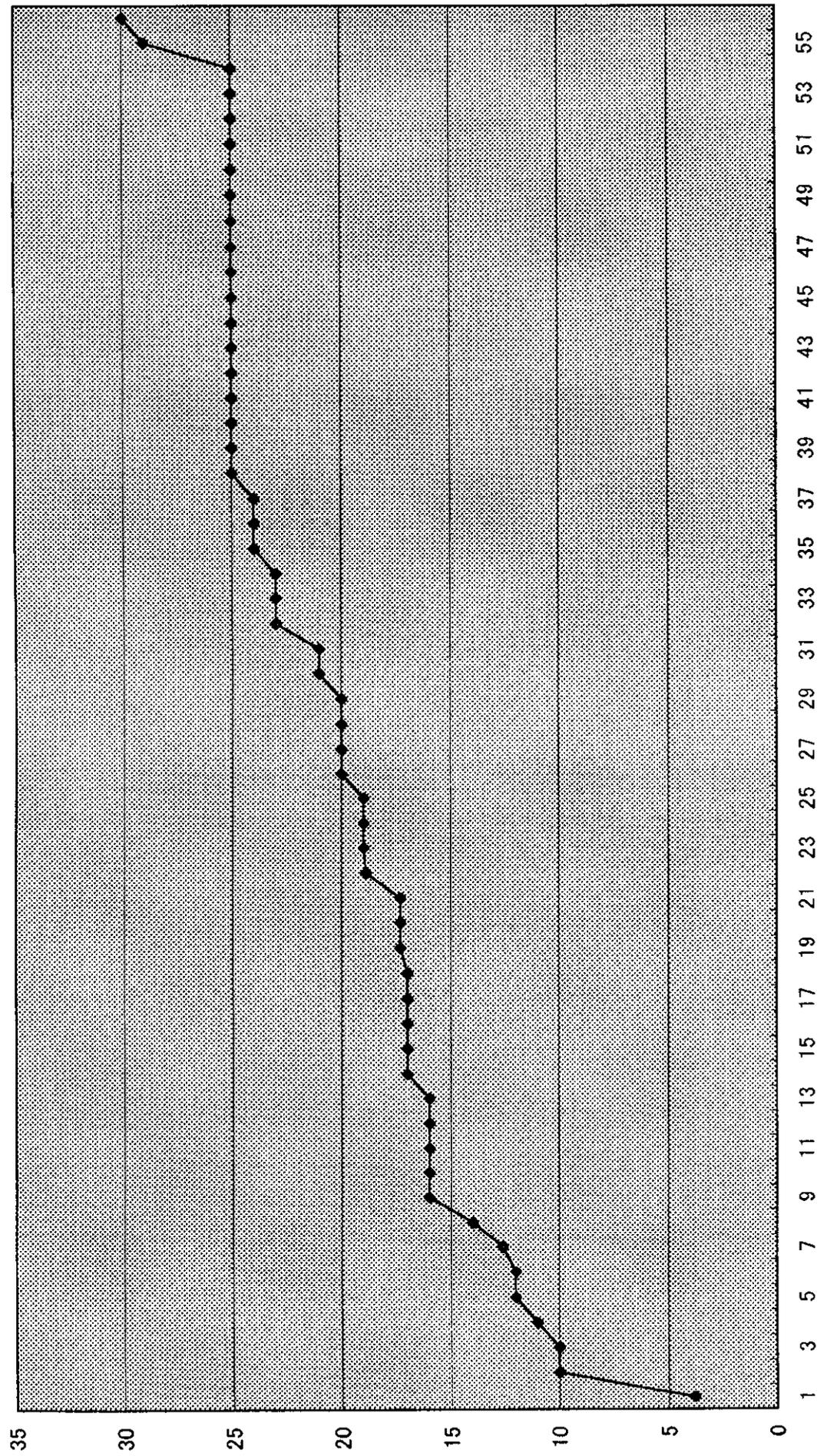
(表4) LD活性測定方法別基準範囲の下限値と上限値

測定方法名	施設数	基準範囲	
		下限値	上限値
P→L法	299	180.2	441.4
JSCC標準化対応法	217	117.4	259.0
SFBC標準化対応法	94	197.3	461.2
SSCC標準化対応法	85	162.5	441.0
GSCC標準化対応法	83	183.8	433.9
L→P法	22	125.8	347.8
ドライ(富士)	4	201.0	444.0
IFCC標準化対応法	3	169.7	331.3
ドライ(ビストロ)	1	110.0	202.0
その他	2	115.0	430.0

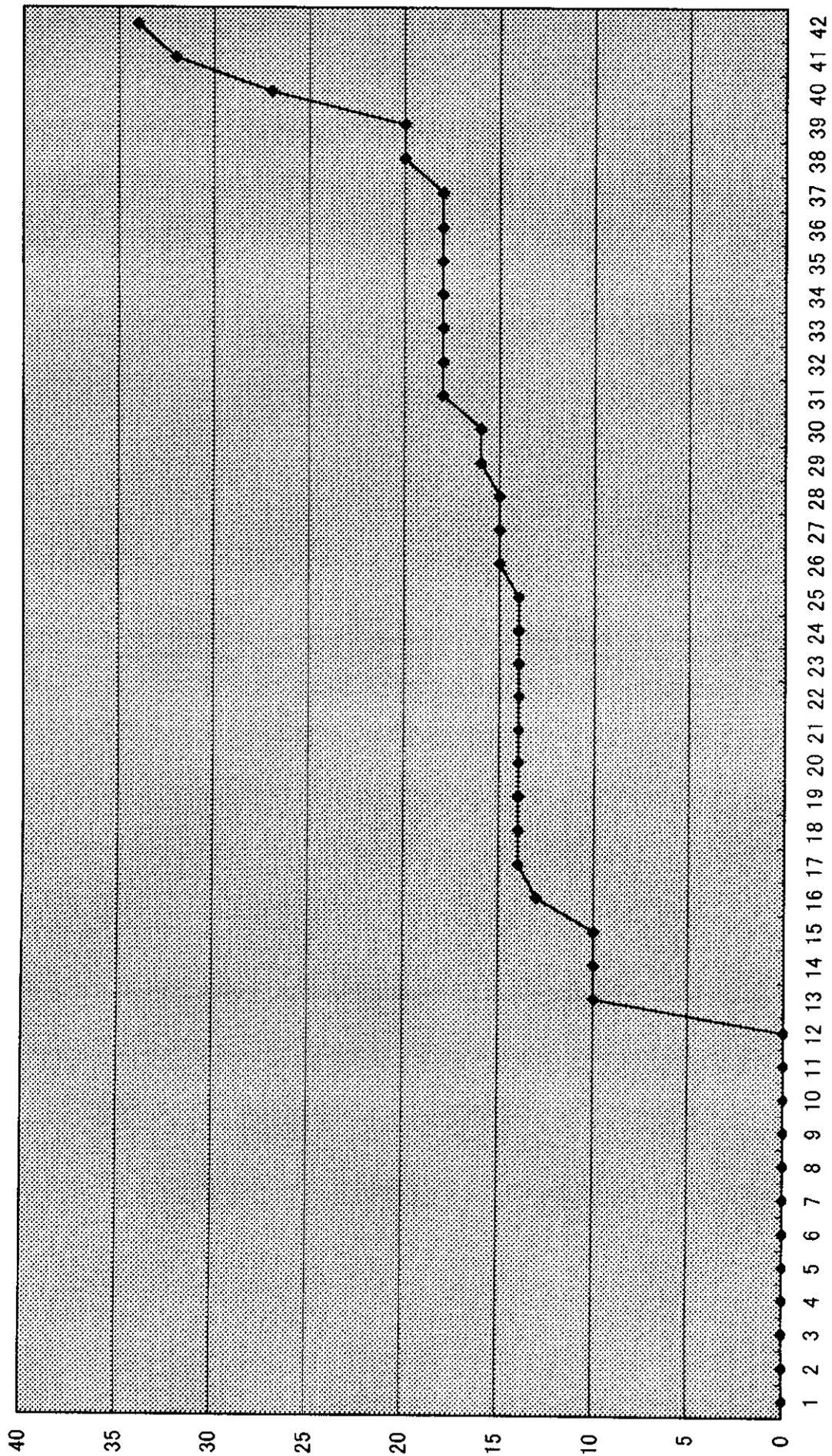
(図13) CK-m b 基準範囲の下限値



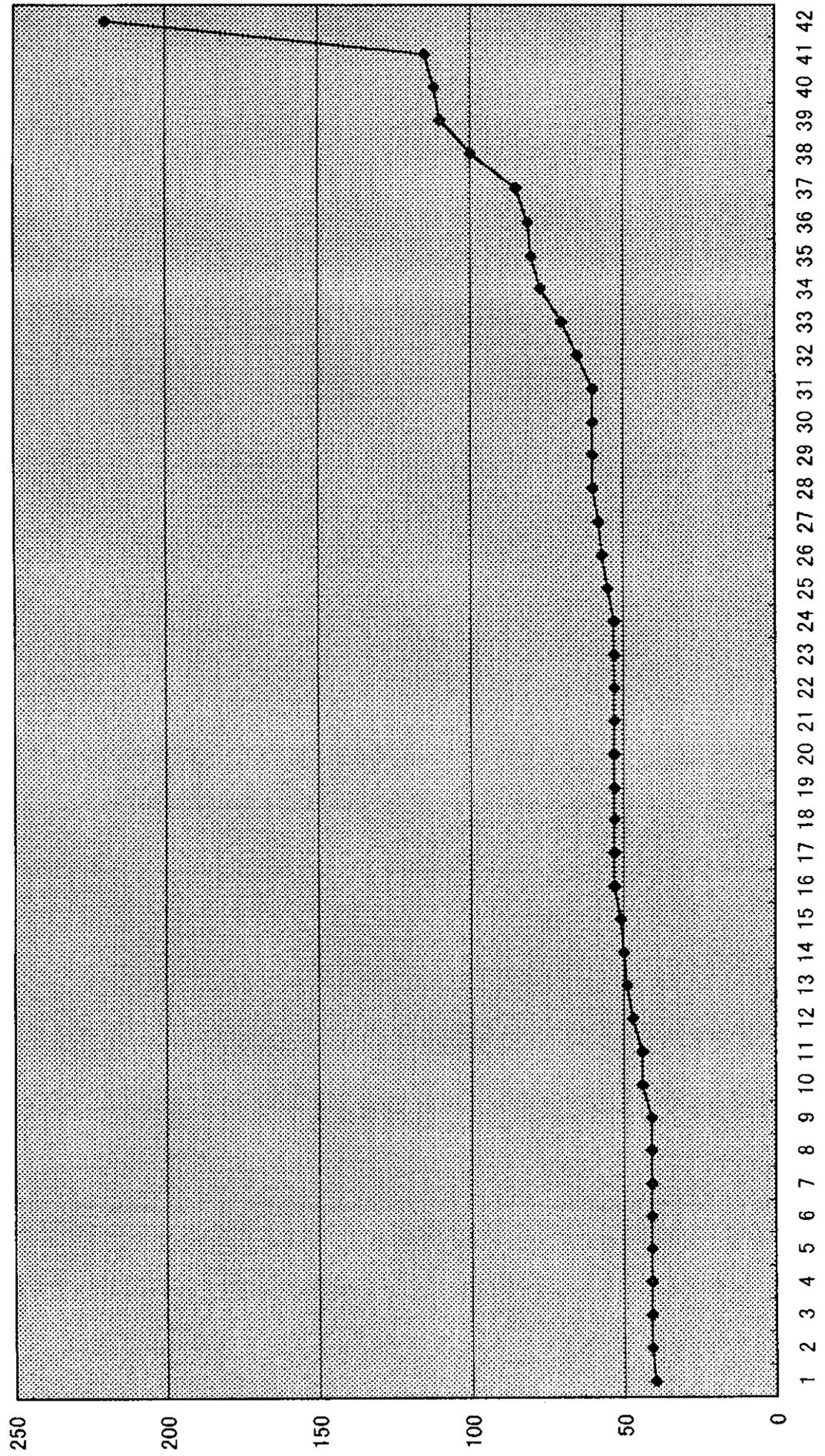
(図14) C K - m b 基準範囲の上限値



(図15) p-AMY 基準範囲の下限値



(図16) p-AMY 基準範囲の上限値



脂質関連検査の有用性評価に関する解析

寺本民生

帝京大学内科 教授

高脂血症が心筋梗塞、狭心症、脳梗塞の原因の一つであることは、多くの疫学的調査から明らかにされ、動脈硬化危険因子と呼ばれている。最近さらに高脂血症の治療により、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞の発症頻度が抑制され、総死亡率も低下することが明らかになり、そのコントロールの重要性が強調されている¹⁾。その様な情勢から米国では National Cholesterol Education Program (NCEP)²⁾ として、またヨーロッパでは European Atherosclerosis Society (EAS)のガイドライン³⁾ として、高脂血症の診断基準、治療指針が公表されている。

我が国でも、厚生省「原発性高脂血症」調査研究班の成績⁴⁾ をはじめとする多数の疫学的研究により高コレステロール血症と動脈硬化の関係は明らかにされている。また、我が国の食生活において、脂肪の摂取が年々増加の一途を辿っており、

とくに若年層の脂肪摂取率は摂取総カロリーのほぼ 30%となっており⁵⁾、欧米のそれとほぼ同等になっている。このような食生活の変化に伴い、日本人の血清コレステロール値は図 1 に示すように上昇しつつあり⁶⁻⁸⁾、動脈硬化発症率の上昇が危惧されている。この観点にたつて、わが国では、1995 年に高脂血症の診療ガイドライン作成に関する検討委員会が日本動脈硬化学会で組織され、議論を重ねてきた。その結果が 1997 年、雑誌「動脈硬化」に公表された⁹⁾。

1、診断基準

表 1 に日本動脈硬化学会が定めた基準値を示す。

この値は、1987 年来我が国でとってきた値と同様であり、ほぼ、どの検査センターも同様の基準を用いている。以下、この基準が決定された根拠についてそれぞれの脂質値について述べていく。

2、コレステロールの基準値の根拠

我が国における血清コレステロール値と虚血性心疾患の発症頻度相対危険度 (200mg/dl の人の虚血性心疾患の発症頻度を 1 としたときの相対危険度) を図 2 に示す^{4,10-14)}。相対危険度のカーブはほとんどアメリカのものと変わらない¹⁵⁾ (し

かし、絶対危険度は日本ではアメリカの約 1/4 である。) この図 2 より判断されることは 200mg/dl の危険度の 1.5 倍になるのが 220mg/dl であり、2 倍になるのが 240mg/dl である。最近の日本人のコレステロールが上昇してきているという実情を勘案して、1.5 倍という 220mg/dl を診断基準に用いることとしている。

この基準値に従い、わが国のコレステロール 220mg/dl 以上の頻度を見たのが表 2 である。10 年間の間に頻度は約 1.5 倍に増加している⁷⁾。また、コレステロールの平均値の推移を見たのが表 3 である。10 年間で約 15mg/dl 増加している⁷⁾。

3、トリグリセリドの基準値の根拠

コレステロールについては、その値を下げることで動脈硬化の発症予防ができるという明確な事実が多く、その基準決定の根拠は明確であったが、トリグリセリドについては、コレステロールに相当するほどの十分な根拠はない。しかし図 3 に示すように、わが国のデータでもトリグリセリドが 150mg/dl を越えると、それ以下に比較して約 1.8 倍の動脈硬化発症率が報告されている¹⁶⁾。ガイドラインでは、この 1.8 倍をもって基準値と

した。

4、HDL-コレステロールの基準値の根拠

HDL-コレステロールについても、それを上昇させることにより動脈硬化が予防できたとする十分な情報はないが、それが低いと動脈硬化の発症率が高くなることは、国内外の報告から明らかになっている。図 4 に、その根拠となったデータを示す¹³⁾。40mg/dl 以下になると急激に心筋梗塞の発症率が高くなり、逆に HDL-コレステロールが 50mg/dl 以上になると、有意に心筋梗塞の発症率は低下する。わが国で、40mg/dl を基準値とした根拠である。

5、LDL-コレステロールの基準値の根拠

LDL コレステロールと動脈硬化発症率の直接的に見たデータは多くはない。通常用いられている LDL コレステロールの計算式である Friedewald の式を用いて日本人約 3 万人を対象に行った調査結果¹⁷⁾を図 5 に示す。このコレステロールと LDL コレステロールの関係を用いると、表 1 の様にコレステロール 200mg/dl が LDL コレステロール 120mg/dl に相当し、220mg/dl が 140mg/dl に相当する。当面はこれをもって基準値とすることと

した。ただし、今後 LDL コレステロールの重要性がより高まってくる中、LDL コレステロール自体の測定法の導入と、LDL コレステロールと動脈硬化発症率の関係についての検討が求められてくる。LDL コレステロール自体の測定法は我が国で最近開発され、現在数種類存在する。しかし、それぞれの測定値が必ずしも一致しているわけではない。それぞれの測定している内容が、そこにレムナントが含まれていたり、そうでなかったりすることからであると思われる。この点については、今後検討の余地があるが、一般臨床の場では Friedewald の式から計算することが現実的である。一方、LDL コレステロールと動脈硬化発症率との関連については、最近発表された J-LIT の結果¹⁸⁾が参考になる。図 6 には一次予防における結果を示した。明らかに LDL コレステロール 160mg/dl 以上ではイベント発症が高まっていることが確認された。今後、この結果をどのように基準値決定に導入するか検討すべき課題と考える。

6、血清脂質の測定法の正確性の問題

以上、我が国における血清脂質の基準値の問題につ

いて論じてきた。その基準値を用いるにも、測定法の正確性が問われることは言をまたない。

我が国では、多くの施設で検査が行われ、かつ多種類にわたる試薬が販売されている。施設における測定値を直接、基準値に当てはめてよいのか問題となるところである。

1) 総コレステロール

総コレステロールの測定法はコレステロール酸化酵素法が多く用いられており、平成 11 年度の日臨技臨床検査精度管理調査報告書¹⁹⁾によると、本法の採用率は 96%であるという。一方、コレステロール脱水素酵素法の採用率はまだ 2.5%にとどまっている。検量用試料の平均値には療法の差は見られず、測定間変動係数もほぼ 3%以内に収まっている。また、日本医師会による平成 11 年度臨床検査精度管理調査結果報告書²⁰⁾でも、コレステロール酸化酵素法による施設間変動係数は、試薬により 0.8~2.4%に分布し、コレステロール脱水素酵素法も 1.3~1.4%と極めて満足すべき変動係数が得られている。

2) トリグリセリド

トリグリセリドの測定法にはグリセロール消去法

とグリセロール非消去酵素比色法があるが、後者の採用率は 3.2%と減少し、消去酵素法に移行している。グリセロール消去酵素法の測定間変動係数は一部の試薬を除くと 3~5%であり、施設間変動係数もほぼ 3%であり、ほぼ満足すべき測定法といえることができる。

3) HDL コレステロール

HDL コレステロールに関しては国際的にも基準となる測定法が確立されておらず、アメリカのヘパリン Mn^{2+} 法が Centers for Disease Control and Prevention (CDC)の基準測定法として位置づけられている。しかし、最近では我が国において沈殿操作を伴わない直接的な測定法へ急速に移行している。

日本医師会による平成 11 年度臨床検査精度管理調査結果報告書によると、沈殿法を採用している施設は 5%未満であり、ほとんどが直接法を採用している。その精度であるが、アメリカの NCEP による勧告である技術水準 (42mg/dl 以上で変動係数 5%未満) を満たしている。しかし、一部の施設において 5%を越えるところがあり、施設による改善が必要とされるところがあることは否め

ない。

4) LDL コレステロール

LDL コレステロールは、先にも触れたように動脈硬化の直接的な原因物質と考えられており、最も重要な検査値である。しかし、現状では、Friedewald(F)式により算出されており、トリグリセリドが高い場合には使用できないという難点がある。この点を改良した直接 LDL コレステロールを測定する方法が、我が国で開発され、徐々に採用されつつあるのが現状である。

しかし、日本動脈硬化学会で採用した LDL コレステロールの基準値は F 式のもので決定されたものであり、その移行には慎重であるべきである。また、測定試薬に関しても数種の試薬があり、測定原理から測定している内容が異なるものが存在することも認識する必要がある。

清瀬らは、ある一社の試薬を用いて、その測定施設間変動係数を求め、かつ F 式との相関を見ている²¹⁾。それによれば変動係数は 2.2%であり、F 式との相関は $r=0.9128$, $y=0.92x+8.03$ ($n=7452$) とよい相関が得られている。しかし、試薬間の平均値の差があり、どの試薬を用いるかという観点

から考えると、まだ一定の基準がないのが現状である。

日本動脈硬化学会でもこれからの問題として取り上げてくべき問題であるとともに、直接測定法による LDL コレステロールと動脈硬化発症の関連についてのエビデンスの構築が是非とも望まれる。

5) その他の脂質検査

日本動脈硬化学会では、動脈硬化に関連する脂質、リポ蛋白として Lp(a)、レムナントをあげている。Lp(a)については、必ずしも日常診療上常に測定すべき項目ではなく、患者のリスク評価に用いられるものであるということから、測定法は確立されているものの、大規模な検討が十分行われていない。また、標準物質の問題、測定濃度の表現方法など、十分なコンセンサスが得られていないのが現状である。

レムナントについても、現在のところ RLP コレステロールが一般臨床の間では測定可能であるが、必ずしも常に測定する必要のない項目であり、Lp(a)と同様、リスクの評価に用いるべき項目として認識されている。いっぽう、アメリカで、Framingham study において動脈硬化性疾患と

RLP コレステロールが相関することが報告されており、今後測定法の一般化と標準化が望まれる。

参考文献

- 1) Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH
Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:187-95, 1999
- 2) National Cholesterol Education Program Second Report of the Expert Panel on Detection, and High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 89 : 1333-445, 1994
- 3) Pyorala K., et al Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 15:1300-31, 1994
- 4) 厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班昭和61年度、62年度研究報告書

- 5) 厚生省 平成8年度国民栄養調査 小町喜男：地域・職域別にみた血清総コレステロール値の動向と循環器疾患との関連、望ましい血清総コレステロール値について、動脈硬化 15：1115-1123.1987
- 6) 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
- 7) 厚生省保健医療局疾病対策課：第四次循環器疾患基礎調査（平成2年）報告書。平成5年1月
- 8) Sekimoto H. et al : Changes of serum total cholesterol and triglyceride levels in normal subjects in Japan in the past twenty years. Research committee on familial hyperlipidemia in Japan. Jpn Circ J, 47 : 1351-1358, 1983
- 9) 日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会：動脈硬化 25:1-34.1997
- 10) 福田安平、林知己夫、駒沢勉、草野史郎、橋本勉：組み合わせ要因別にみた脳卒中・心発作発生.国鉄中央保健管理所報、第9集:127-140.1985
- 11) 小西正光、飯田稔、内藤義彦、寺尾敦史、木山昌彦、児島三郎、嶋本喬、土井光徳、
- 12) Kodama K, Sasaki H, and Shimazu Y : Trend of coronary heart disease and its relationship to risk factors in a Japanese population : A 26-year follow up, Hiroshima/Nagasaki Study. Jpn Circ J, 54 : 414-421, 1990
- 13) Kitamura A, Iso H, Naito Y, Iida M, Konishi M, Folsomv AR, Sato S, Kiyama M, Nakamura M, Sankai T, Shimamoto T, and Komachi Y : High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. Circulation, 89 : 2533-2539, 1994
- 14) 日本循環器管理研究協議会：脳卒中などによる寝たきり・死亡の健康危険度評価システム開発事業。「1980年循環器疾患基礎調査」追跡調査報告書、35-81, 1995
- 15) Martin MJ, Hulley SB, Browner WS,

Kuller LH, Wentworth D Serum cholesterol,
blood pressure, and mortality: implications
from a cohort of 361,662 men. Lancet 2
(8513):933-6, 1986

16) 荃田仁志、他： Therapeutic
Research,14:551-558,1993

17) Research Committee on Serum Lipid
Level Survey 1990 in Japan： J Atheroscler
Thromb. 2： 122- I 32, 1996

18) 板倉広重 JLIT+KLIS；わが国の大規
模試験 第 32 回日本動脈硬化学会ワークシ
ョップ,2000

19) 日本臨床衛生検査技師会 平成 11 年度
日臨技臨床検査精度管理調査報告書 臨床化
学部門 臨床化学検査サーベイ報告 1999

20) 日本医師会 平成11年度 第33回 臨
床検査精度管理調査結果報告書 1999

21) 清瀬 闕 村井 哲夫 野呂 光子
他 LDL-C の直接法による基準値と生活習慣
関連項目との関係について 日本総合健診医
学会誌 26：11-17

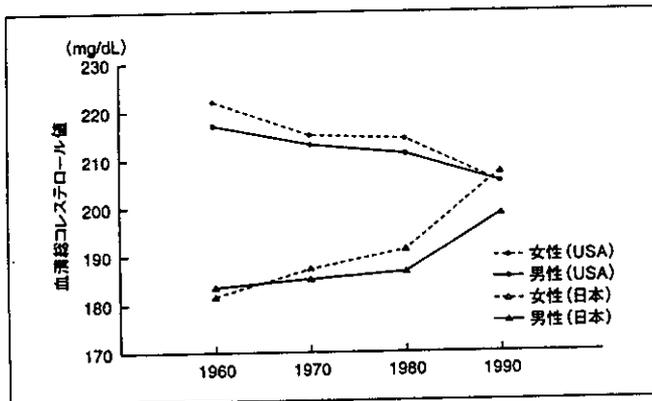
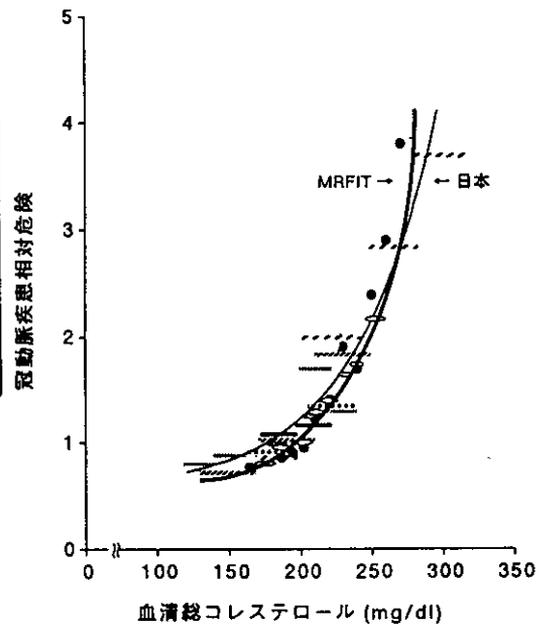


図1 日米の平均血清総コレステロール値の比較 (成人)
 USA : 米国民健康調査 (NHES) / 米国民健康栄養調査 (NHANES), 日本 : 第三次/第四次 厚生省循環器疾患基礎調査 (1980年/1990年) (大島ほか, 動脈硬化 1973 ; 1 : 101-8/沖中ほか, J Circ] 1965 ; 29 : 505-10)



- 垂井¹⁾
- 福田²⁾
- 小西³⁾
- MRFIT⁸⁾
- Kodama⁴⁾
- Kitamura⁵⁾
- 循環器疾患基礎調査⁶⁾

図2 血清総コレステロール値と冠動脈疾患相対危険との関連

表1 血清脂質の管理基準

冠動脈疾患の予防, 治療の観点からみた日本人のコレステロール値適正域および高コレステロール血症診断基準値	血清総コレステロール (mg/dl)	LDL コレステロール (mg/dl)
	適正域	200未満
境界域	200~219	120~139
高コレステロール血症	220以上	140以上
高トリグリセライド血症の診断基準値	空腹時トリグリセライド (mg/dl)	
高トリグリセライド血症	150以上	
低HDLコレステロール血症の診断基準値	HDLコレステロール (mg/dl)	
低HDL-C血症	40未満	

年 齢	男女総数(mg/dL)		男 性(mg/dL)		女 性(mg/dL)	
	1980年	1990年	1980年	1990年	1980年	1990年
30~39歳	10.6	16.9	13.8	22.8	8.2	13.1
40~49	14.8	27.9	17.8	31.1	12.3	24.1
50~59	23.9	38.9	16.3	29.3	29.9	46.2
60~69	23.5	41.1	14.5	26.2	30.3	52.6
70歳以上	18.3	33.6	9.6	22.2	25.6	42.0
総 数	17.4	31.4	15.1	26.8	19.2	34.7

(厚生省循環器疾患基礎調査, 1990年)

表2 高コレステロール血症 (220mg/dl 以上) の頻度の推移

年 齢	男女総数(mg/dL)			男 性(mg/dL)			女 性(mg/dL)		
	1980年	1990年	差	1980年	1990年	差	1980年	1990年	差
30~39歳	181.1	189.9	+ 8.8	186.7	196.4	+ 9.7	176.9	185.9	+ 9.0
40~49	186.9	201.7	+14.8	188.4	204.2	+15.8	187.5	200.0	+12.5
50~59	196.5	210.2	+13.7	188.6	200.0	+11.4	202.7	218.0	+15.3
60~69	195.4	221.6	+26.2	185.1	197.4	+ 2.3	203.1	222.6	+19.5
70歳以上	189.7	204.9	+15.2	177.8	191.2	+13.4	189.8	214.9	+25.1
総 数	189.0	203.6	+14.6	186.4	198.6	+12.2	191.1	207.1	+16.0

(厚生省循環器疾患基礎調査, 1990年)

表3 日本人の血清コレステロール値の推移

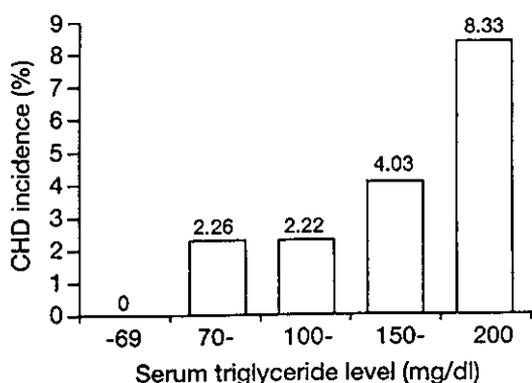


図3 冠動脈疾患発症率と血清脂質

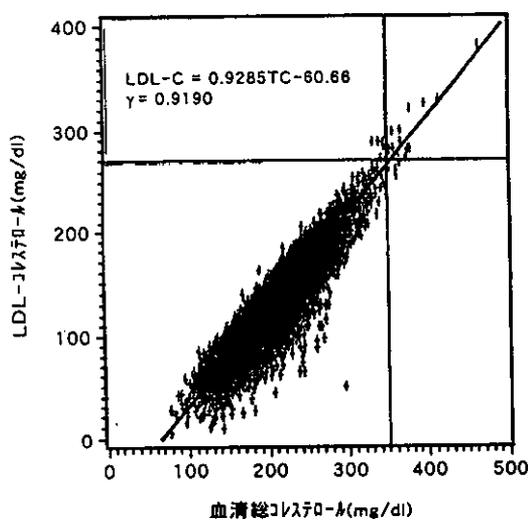


図5 日本人成人における血清総コレステロール値とFriedewald式により求めたLDLコレステロール値との関係 (n=31796)

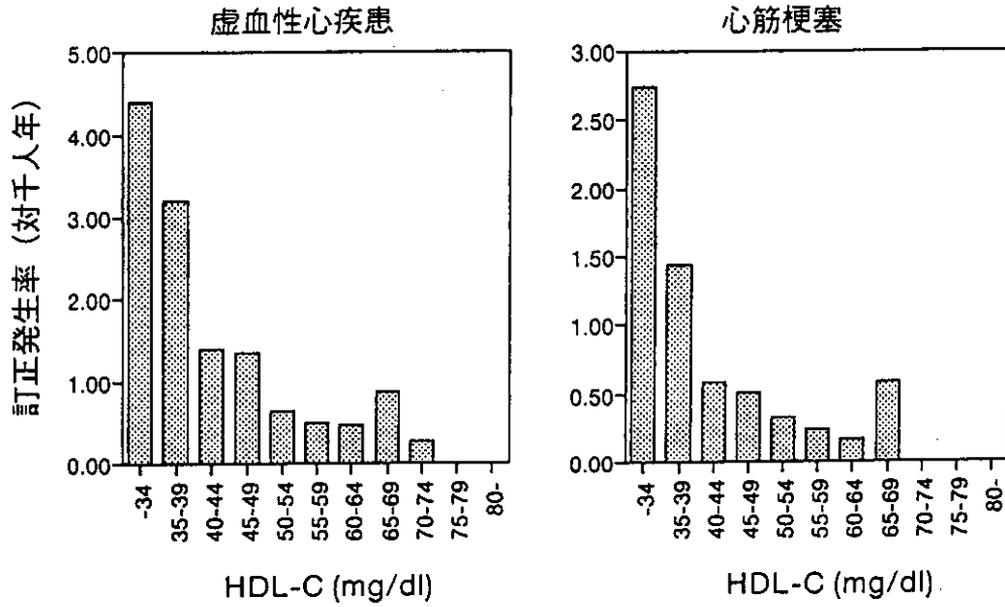


図4 HDL コレステロール値と冠動脈疾患合併率

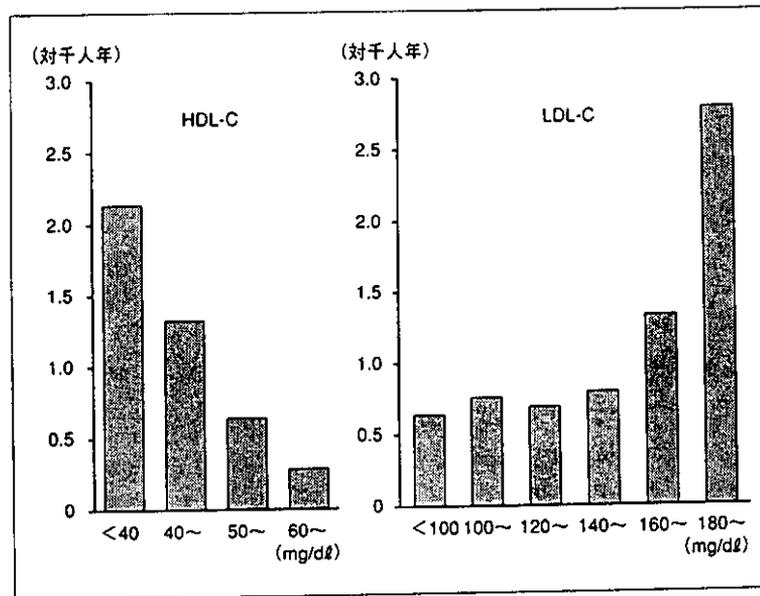


図6 J-LIT における治療後平均血清脂質値別心筋梗塞発症率 (一次予防例)

血液検査の有用性評価に関する解析

分担研究者 尾崎 由基男
山梨医科大学 臨床検査医学
研究協力者 細萱 茂実 雨宮 憲彦
山梨医科大学附属病院検査部

血液造血器疾患診断のための血液検査は、血球計数検査、血液・造血器細胞の形態検査、血栓止血検査の3つに大別される。これら血液検査は、フローサイトメトリーを中心とする自動分析装置の導入や分子マーカー測定法の開発など、科学技術の進歩に伴って検査方法が大きく変化しており、従来に比べ正確・迅速な検査が可能となりつつある。しかし、形態検査や凝固検査の一部については、検査方法が体系化されておらず、それら検査成績の解釈を含めて標準化は未だ困難な状況にあり、また血球計数検査で行われているような広域的外部精度管理調査もほとんど実施されていない。そこで、ここでは血球計数検査と凝固検査を対象として、臨床的有用性評価に関係する測定精度の現状、基準範囲・病態識別値、およびそれらの標準化の動向について解析する。

【血球計数検査】

1. 血球計数検査における標準化の達成度

末梢血血球計数検査は、CBC (complete blood cell count) と呼ばれ、白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、血小板数 (PLT) の血球数の他に、ヘモグロビン濃度 (HGB)、ヘマトクリット (HCT)、赤血球恒数 (MCV・MCH・MCHC) などを含む。今日では、血球計数検査のほとんどが、電気抵抗方式とレーザーフローサイトメトリー方式の自動計数装置を用いて実施されている。

これら血球計数検査の測定体系は、一部ヘモグロビンについてのみ、1966年にICSHより国際標準法としてシアンメトヘモグロビン法が推奨され、対応する標準液が存在している。また、血球計数における内部精度管理の標準化については、1996年NCCLSより公示された“Performance Goals for the Internal Quality Control of Multichannel Hematology Analyzers; Approved Standard (H26-A)”¹⁾があり、施設内精度管理の指針となっている。それによれば、血球計数検査

の検査室内精度管理は、RBC、HGB、MCVのCVが1%以下、WBCのCVが2%以下、PLTのCVが3%以下であるべきとしている。さらに、本邦においては、日本臨床検査標準協議会 (JCCLS) より、血球計数値の臨床的許容限界²⁾が提示されている。

しかし、現段階においては一般の検査室に広く適用できる血球計数検査に関する測定体系は未だ確立されておらず、また公的に認証された標準物質もほとんど存在しない。したがって、臨床化学の分野で確立されているような測定体系を基盤とした標準化の推進は困難な状況にあるといわざるを得ない。そこで、ここでは血球計数検査における標準化の達成度の目安として、日本医師会および日本臨床衛生検査技師会が主催する外部精度管理調査の成績を参考として、現状の技術レベル (state-of-the-art) を判断し、臨床的許容限界の観点からほぼ満足と判断される対象項目について、臨床的有用性評価の基本的尺度となる基準値について整理する。

2. 血球計数検査の技術的変動の現状

日本医師会の平成11年度臨床検査精度管理調査報告書 (表1, 2)³⁾、および日本臨床衛生検査技師会の同年度精度管理調査報告書 (表3, 4)⁴⁾によると、血球計数検査については、RBC、HGBの技術的変動が変動係数 (CV) で1~2%、WBC、HCT、MCV、PLTが3~8%と、経年的に安定した成績が得られている。さらに、方法内変動のCV値は、RBC、HGB、HCT、MCVが1~2%、WBC、PLTは2~4%、方法間変動のCV値は、RBC、HGB、WBCが1~2%代、HCT、MCV、PLTが4~6%程度であり、この傾向も数年間安定している。相対的にはWBC、MCV、PLTの変動が若干大きいようにも思えるが、標準物質がない現段階においては致し方ない状況ともいえよう。

また、血球計数検査におけるこれら施設間・施設内変動の背景として、メーカーごと各機種別の測定精度が検討されている⁵⁾。国内で使用されている代表的な5機種についての比較検討の結果は、同一機種内での同時および日差再現性は、RBC、HGB、MCVのCV値が1%以下、WBCが1~2%、PLTが1~3%といずれも良好である。ただし、機種間差については、赤血球系は臨床的に問題ないものの、WBC、PLTは10%以上の機種

間差が存在し、今後の改善が必要としている。これら成績と外部精度管理調査結果から、総合的な判断がなされるべきものとする。

一方、白血球分類をはじめとするその他の血液一般検査については、外部精度管理調査の対象となる機会も少なく、標準化された状況にはないと考えられる。

3. 血球計数検査の臨床的許容限界

日本臨床検査標準協議会 (JCCLS) の血液ワーキンググループによって行われた、臨床血液学会の評議員 746 名を対象とした血球計測値の臨床的許容限界に関するアンケート調査結果 (渡辺清明, 他: 臨床病理, 42: 764-766, 1994, 表 5)²⁾ では、RBC、HGB、MCV、WBC が 3~5%、PLT が 7% と提示されている。

これら許容限界値と外部精度管理調査成績を比較すると、血球計数検査については、JCCLS による「外部精度評価 (EQA) 標準化のためのガイドライン (GP2-P1)」⁶⁾ における標準化項目の分類基準から判断すると、その技術的変動は基幹調査対象項目としての基準をほぼ満足しつつある状況にきていると考えられる。

4. 血球計数検査の基準範囲

血球計数値に関する技術的変動の現状は、ほぼ満足な状況であると判断でき、従来からその基準範囲を求める試みがいくつか報告されている⁷⁻¹⁰⁾。ただし、基準範囲の設定に当たっては、NCCLS 指針¹⁾で規定されているように、基準母集団、基準標本群を厳選して抽出し、適切な統計的手続きに従って設定したものである必要がある。

これに対し、最近日本人間ドック学会より NCCLS の規定に準拠した血球計数値に関する基準範囲が報告された⁷⁾。すなわち、精度管理が満足な状態にある全国 545 人間ドック施設において、既往歴・現病歴・血圧・肥満・飲酒・喫煙・MCH (血清鉄の代用) などについて一定の基準に従い異常者を除外し、約 8100~22000 名を対象にした各項目の分布型を検討したうえで、RBC、HGB、HCT については男女別の、また WBC、PLT、MCH、MCV、MCHC については男女総合した基準範囲を設定している (表 6)。それら成績を従来報告されてきた他の基準範囲⁸⁻¹²⁾と比較しているが、本報告は NCCLS 指針に準拠し根拠が明確

な成績であり、全国の施設で共有化し得る統一的な基準範囲の候補の一つと考える。

5. 病態識別値およびカットオフ値

病態識別値およびカットオフは、疾患群と非疾患群の判別のために用いられる基準であるが、臨床の現場において基準範囲と混同して使用される混乱もあり、これらは基本的に異なる概念である。従来の病態識別値は、NCCLS による Suggested Action Limits (表 7)¹⁾ などの他、各種提唱されているが、それらの多くは専門家による経験則であり、確固たる医学的根拠に基づき、生理的変動また技術的変動を考慮して設定したものであるかは判断し難い。Evidence-based Medicine の概念の重要性が強調される今日、明確な研究デザインのもとに統計学的背景に裏付けされた疫学調査などにより、科学的根拠をもった病態識別値を設定して行く必要がある。

6. 臨床化学の領域での方法論の適用性

臨床化学の領域における標準化の方法論、すなわち、基準的測定法や標準物質を中心に構成される測定体系を整備し、それに準拠した標準化を実践したうえで、基準範囲や病態識別値を共通化するという考え方を、血液一般検査の領域にも適用することが望ましい。しかし、血球計数検査、凝固検査のいずれの領域も、基準的測定法や標準物質の設定は今後への課題であり、その実現には多大な努力を要すると思われる。

【凝固検査】

1. 凝固検査の外部精度管理調査成績

日本医師会の平成 11 年度臨床検査精度管理調査報告書 (表 1, 2)³⁾ において、凝固検査 (PT, PT-INR, APTT, FIB) の変動係数 (CV) は、PT: 8.2~22.9、PT-INR: 10.0%、APTT: 9.1~12.8%、FIB: 19.3~23.4% と 10% を超える項目が多い状況である。日本医師会は方法間・方法内で CV (%) を算出しており、方法内では 3.7~8.2% とすべて 10% 以下を示している。

これは、PT に関しては試薬の International sensitivity index (ISI) 値がメーカーにより異なること (1.0~2.3)、その試薬間差がそのまま反映されており、当然のように異常域ではバラツキが

大きくなっている。PT-INR は方法内では 6.4% であり、ISI の大きい試薬 (2.0 以上) が PT-INR の CV (%) を大きくしている。WHO は PT 試薬の ISI 値を 1.7 以下で使用するよう進めている。PT-INR は国際的な標準化の指標とされるため、CV (%) を 5% 以下にするよう試薬や測定機器のメーカー側、ユーザー側の両者が努力しなければ達成は困難と思われる。

APTT が CV (%) を大きくしている原因は、試薬に含まれる活性化物質 (エライジン酸、無水珪酸、カオリン、セライト、その他) によって秒数が異なるためであり、特に異常域ではバラツキが顕著である。APTT は PT のように活性値や比で表記することは一般化していないため、同一レベルで評価し得る方法を確立する必要がある。

FIB は 19.3~23.4% と 10% を越えていたが、方法内では 6.4~8.2% と 10% 以下であった。しかし、機種により 3SD を越えている群も見られた。

2. 凝固検査の臨床的許容限界

凝固検査の臨床的許容限界は報告がない。また、臨床側における凝固検査データの解釈については、専門性や利用目的によって異なるが、一般的には術前・術後検査による凝固異常 (凝固因子欠乏またはインヒビターの有無) のチェックが主であろう。専門的には心臓・循環器系のヘパリンやワーファリンなどの抗凝固薬投与によるモニタリングおよびコントロールの指標として、また肝臓障害による機能評価、DIC や血栓症の補助診断として利用されることが多い。もし、臨床的許容限界を設定するなら、ヘパリンやワーファリンなどの抗凝固薬投与によるモニタリングおよびコントロールの指標は PT 活性値、PT-INR (トロンボテスト、ヘパプラスチンテストの複合因子検査を含めて) は PT10% 以下が妥当と思われる。その他の場合、PT (%)、PT-INR、APTT、FIB は 10% 以下でよいと考えられる。しかしながら、日本医師会の平成 11 年度臨床検査精度管理調査報告 (表 1, 2)³⁾ にも記されているように、方法内変動の CV (%) は 3.7~8.2% とすべて 10% 以下であるので、ヘパリンやワーファリンなどの抗凝固薬投与によるモニタリングおよびコントロールの指標や、肝臓障害による機能評価に関しては 8% 以下と若干厳しく設定することも必要と思われる。

3. 凝固検査の基準範囲

凝固検査 (PT、PT-INR、APTT、FIB) の標準化 (基準範囲の設定や外部・内部精度管理) が臨床化学で示されるように体系化できない理由は、単一酵素の反応系を発色過程で捕らえるものではなく、複数の凝固因子 (酵素) や補助因子が反応する検査であり、反応の終末点をフィブリン形成で捕らえている点である。

凝固検査 (PT、PT-INR、APTT、FIB) については、NCCLS 指針¹⁸⁻¹⁹⁾において施設個別の基準範囲設定を提唱している。これは現状では採血・分離・保存条件が一定でなく試薬間差や機器間差があるために施設間の共有化は困難なためであると考えられる。

PT は標準化に向けて最も検討されている項目である。今までに PT の秒数を是正するために PT 比 (患者 PT/正常者 PT) で表示する方法、正常血漿から検量線を作成し活性値換算 (活性%) で表示する方法、そして、国際標準化の指標として考案された PT-INR 表示がある。PT 比は試薬間差を受けやすい方法であり、試薬が異なると比較ができない。活性% で表示する方法は本邦で最も広く利用されている方法だが、100% と設定する標準血漿は NCCLS 指針で提唱しているものは簡単に供給できるものでなく、市販の標準血漿で代用している施設が大部分である。しかし、市販の標準血漿は実際に 100% を示さないものも多く、サーベイ結果では思ったほど CV (%) の収束は得られていない。PT-INR 表示の本来の目的はワーファリンなど抗凝固薬の治療域のモニタリングを国際的に統一化した係数で表示するために設定されたものである。これを基準範囲に応用することの妥当性の是非は別として、PT-INR 表示方法は INR 表示標準血漿を用いて換算することで従来の機器間差はほとんど是正できる。また、試薬間差は PT 試薬の ISI 値を 1.0~1.5 で使用することにより、基準範囲を設定することが可能と思われる。

APTT は試薬に含まれる活性化物質 (エライジン酸、無水珪酸、カオリン、セライト、その他) によって秒数が異なるため、特に異常域ではバラツキが顕著である。APTT は PT のように活性値や比で表記する方法が一部の施設で思考されているものの一般化していない。また、PT 試薬のような ISI 値も設定されていない。したがって、現