

「臨床検査精度管理の重要性 —COVID-19検査も含めて—」

令和3年10月28日(木) 15:00~17:00

日比谷コンベンションホール

主催：一般財団法人医療関連サービス振興会



講師

高木 康

(たかぎ やすし)

昭和大学 名誉教授

公益社団法人 日本臨床検査標準協議会会長

講師略歴

■略歴

- 1970年 4月 昭和大学医学部入学
- 1976年 3月 同上 卒業
- 1980年 3月 昭和大学医学部大学院修了(内科系臨床病理学)
- 1980年 4月 昭和大学助手(臨床病理学)
- 1982年 4月 昭和大学講師(臨床病理学)
- 1984年 8月 米国スクリップス研究所留学 (Research Fellow)
- 1986年 10月 昭和大学助教授(臨床病理学)
- 2002年 6月 昭和大学病院臨床検査部部长 (~2007年)
- 2002年 10月 昭和大学医学部卒後臨床研修センターセンター長
- 2003年 10月 昭和大学医学部教授(医学教育推進室)
- 2016年 10月 昭和大学副学長
- 2021年 4月 昭和大学名誉教授

■著書

A. 単著

1. 高木康：症例から学ぶ 血清酵素検査の見方・考え方、医歯薬出版、1993年
2. 高木康：ど忘れ 臨床検査基準値、日総研、1997年、第2版2002年
3. 高木康：わかりやすい臨床検査、じほう、2000年、第2版2013年

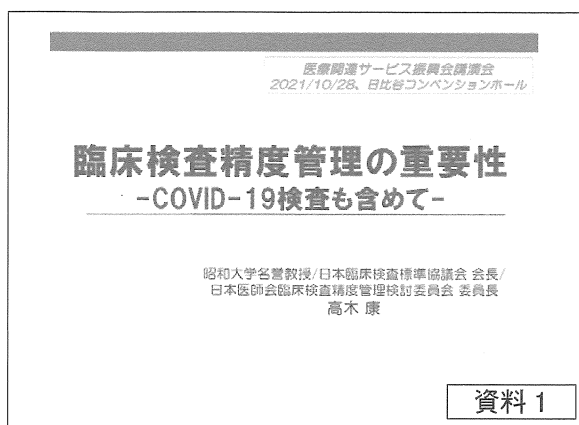
B. 共著

1. 高木康・佐守友博：臨床検査英略辞典、日総研出版、1995年
2. 高木康・田口進：病院で受ける検査がわかる本、日総研出版、1995年、第2版2003年、第3版、第4版2010年、第5版2020年

C. 編著

1. 前田昌子・高木康編：臨床検査ハンドブック、丸善、2009年、第2版2011年
2. 高木康・松田厚恵編著：最新ケアが分かる検査マニュアル、医学芸術社、2001年、第2版2006年
3. 濱崎直孝・高木康編著：臨床検査の正しい仕方-検体採取から測定まで-、宇宙堂八木書店、2008年
4. 高木康・山田俊幸編：標準臨床検査医学、医学書院、2013年
5. 高木康・市川幾恵編著：看護に生かす検査マニュアル、サイオ出版、2015年、第2版2016年

(資料1)



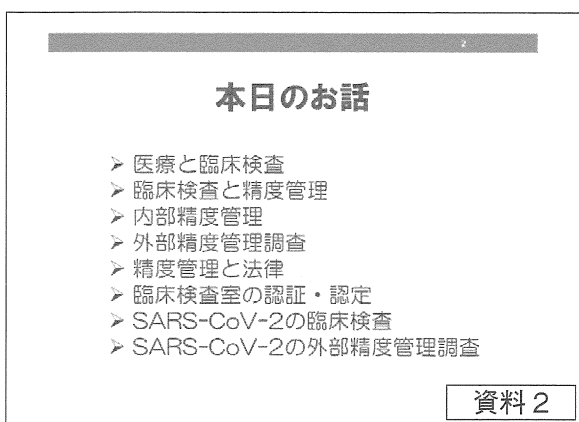
皆さん、こんにちは。高木です。今、ご紹介いただきましたように、今回は、臨床検査精度管理の重要性ということで、お話をさせていただきたいと思います。COVID-19感染症の検査もありますので、それにつきましても、今まで外部精度管理調査、自分のところでやっている検査が正しいかどうかということを客観的に評価するということがあまりできていませんでした。しかしその調査が今回、発表になりましたので、その調査結果についても皆さんにご紹介をさせていただきたいと思いますので、よろしくをお願いします。

■ 本日のお話

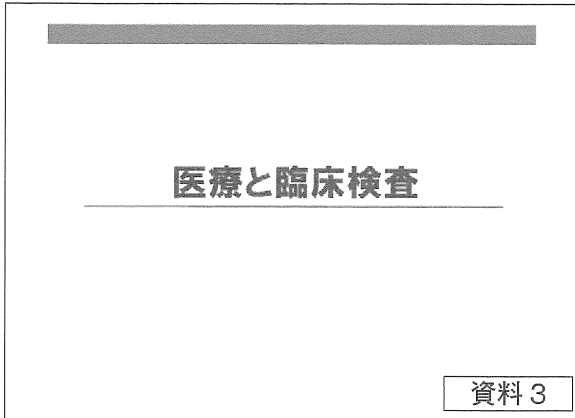
本日のお話ですけれども、まず医療と臨床検査です。臨床検査は非常に医療にとって大事ですけれども、そのことについて少しお話をさせていただいた後、臨床検査の精度管理について、どういう精度管理を行っているのか、内部精度管理、外部精度管理調査についてお話をさせていただこうと思います。

最近、臨床検査に関連した法律、法令もかなり整備されてきましたので、そのことについて少し触れさせていただいた後、臨床検査室の認証と認定についても、少しご紹介をさせていただきたいと思います。

それから、SARS-CoV-2、COVID-19感染症の臨床検査について、先ほどご紹介がありましたような、どういう検査が臨床検査として行われているかということと、外部精度管理調査について、その成績を皆さんにご紹介したいと思っています。(資料2)



医療と臨床検査 (資料3)

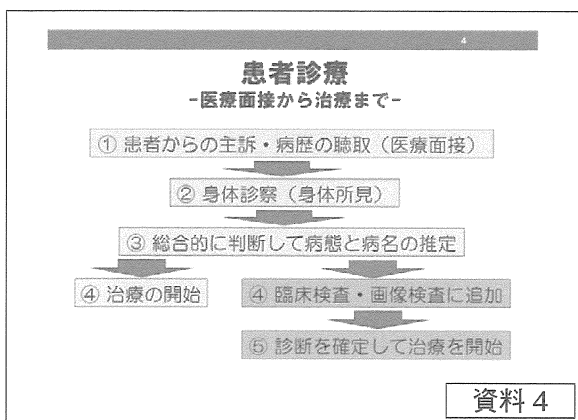


患者診療

—医療面接から治療まで—

医療と臨床検査ということですが、皆さんは体の調子が悪い場合に医療機関を受診すると、医療面接から始まり治療が行われる手順で診療が行われます。皆さんが主訴と病歴をドクターにお話をして、身体診察をします。この2つで多くのドクターは総合的に判断して、病態と病名を推定し、治療を開始するというのが一般的です。

ただし、医療面接と身体診察で病態と病名が推定できなかった場合にどうしようかということです。その第一歩が臨床検査、それから画像検査です。レントゲン検査、今はCT、MRIが一般化されていますけれども、そのような画像検査、血液検査、尿検査をして診断を確定してから治療が行われます。(資料4)



患者診療

—医療面接と身体診察の重要性—

『総合診療医ドクターG』というNHKの放送もありますけれども、医療面接と身体診察は非常に大事ですというスライドです。私は医学部の教員もしていたものですから、これは医療面接と身体診察は非常に大事であることを学生に講義するときに使ったスライドです。

プライマリ・ケアということで見ますと、医療面接と身体診察で88%、もしくは医療面接で56%、身体診察を合わせると73%が診断可能だという先生もおられますし、福井次矢先生の論文では、胸痛を主訴に来院した患者で、医療面接と身体診察で71%、これに尿検査、血算・10項目の生化学パネルを加えると81%が診断可能と結論しています。

ただし、医療面接と身体診察は非常に重要なのですが、大事なのは自覚症状というのは非常に個人差があるということです。よく言われるのは、例えば糖尿病の患者というのは、痛覚が鈍麻していますので、痛みをあまり感じません。特に高齢者では顕著で、自覚症状には個人差があります。また、医師の身体診察の技量によって観察度合いに差異が生ずる可能性があります。熟練医師なら聴取できる心雑音を、経験の浅い医師では聴取できません。このごろの臨床研修医は、聴診が苦手な技能を磨くことない医師も少なくありません。

自覚症状と他覚所見は、客観性に乏しいことも少なくないために、それを補う上で、臨床検査・画像検査が非常に重要になってきています。(資料5)

患者診療
—医療面接と身体診察の重要性—

- 医療面接と身体診察は診断にとって極めて重要
- プライマリ・ケアでは
 - Crombie: 医療面接と身体診察で88%
 - Sandler: 医療面接で56%、身体診察を合わせると73%
 - 福井: 胸痛を主訴に来院した患者で、医療面接と身体診察で71%の診断が可能で、これに尿検査、血算・10項目の生化学パネルを加えると81%が診断可能
- 自覚症状は個人差があり、身体診察は観察者の技量によって観察度合いに差異が生ずる；熟練医師なら聴取できる心雑音を、経験の浅い医師では聴取できない
- 自覚症状と他覚所見は、客観性に乏しいことも少なくない

資料5

■ 日常診療では

まとめますと、通常の日常診療では大体65～80%は、医療面接と身体診察、残りの臨床検査・画像検査で、10～20%、それでも大体5～10%は診断ができないとされています。

特に、臨床検査(検体検査)は数値で表示されます。デジタルです。専門家でなくても診断あるいは病態を把握できます。このために健康診断、予防医学に用いられていますし、なおかつ現在では診断のガイドラインに数値として提示できるので、臨床検査が非常に重要視されているわけです。

一方、画像診断は、アナログ的で、今はAIが開発され、かなりの病気、病態は自動的に診断や複数の病態を示唆できるようになりましたが、専門家でなくては診断あるいは病態の判断が不可能です。このような背景から臨床検査はより重要になってきていますし、一般の社会人の方は臨床検査を病気の指標として重要視し、自分の健康管理にも役立てています。(資料6)

日常診療では

- 医療面接と身体診察で65~80%の診断が可能
- 臨床検査・画像診断で残りの10~20%の診断が可能
- 残りの5~15%はこれから診断は不可能
- 臨床検査(検体検査)は数字で表示される(デジタル)ため、専門家でなくても診断あるいは病態を把握できる
→ 診断のガイドライン、健康診断、予防医学
- 画像診断はアナログのため、専門家でなくては診断あるいは病態の診断は不可能

資料6

患者診療

—臨床検査(検体検査)—

臨床検査の場合は、生体に起こっている代謝の異常、臓器や組織の変化を科学的に分析して、客観的な情報として診療・診断を支援します。

自覚症状や身体所見として現れていないごく初期の病変を時として捉えることができます。このため、慢性疾患では特に有用で、例えば糖尿病では自覚症状が現れないうちに尿や血液の検査成績から糖尿病と診断できます。

ですから臨床検査は、科学的根拠に基づいた医療(EBM)を実践する上で不可欠な診断手技であり、患者の病態を把握し、診断を行う上で重要だということが言えます。(資料7)

患者診療

—臨床検査(検体検査)—

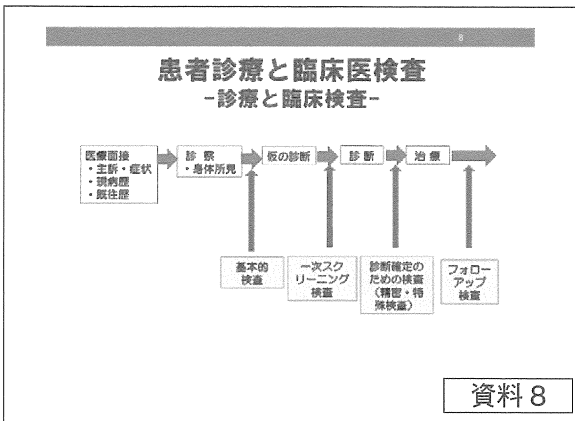
- 生体内で起こっている代謝の異常や臓器・組織の変化を科学的に分析して客観的な情報として診療・診断を支援
- 医師は臨床検査の情報により疾患を科学的に診断することができます、かつ重症度や合併症の存在を知ることができる
- 自覚症状や身体的所見として現れていないごく初期の病変を、時として捉えることができます
- 慢性的疾患では特に有用で、糖尿病では自覚症状が現れないうちに尿や血液の検査成績から糖尿病と診断できる
- 臨床検査は、科学的根拠に基づいた医療(EBM)を実践するうえで不可欠の診断手段であり、患者の病態を把握し、診断を行う上で重要である

資料7

患者診療と臨床医検査

—診療と臨床検査—

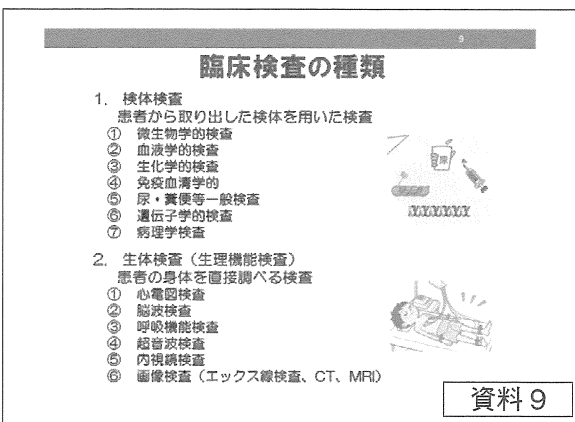
診療での臨床検査をここにまとめましたが、皆さんが診療所にいらっしゃると、医療面接と身体診察を行い、それを補うための基本的な検査をして、仮の診断をします。さらに仮の診断を実証する一次スクリーニング検査をします。それで診断が確定できなければ、確定診断のための精密・特殊検査を行います。そして診断に沿った治療を開始します。その後も治療が十分な成果を上げているかどうかの指標としてフォローアップ検査をしますので、臨床検査は、非常に診断の初めから治療を開始した後も重要視されています。(資料8)



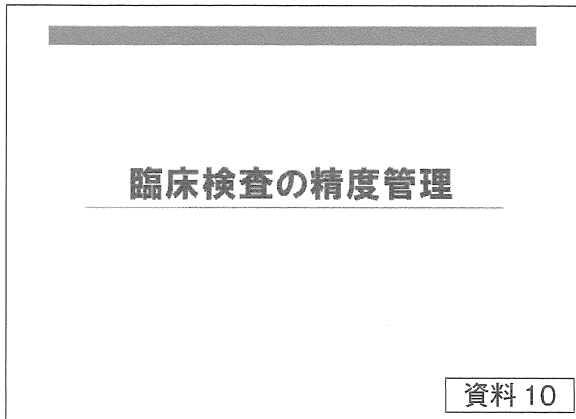
臨床検査の種類

臨床検査の種類は皆さんもご存じのように、検体検査と生体検査に分かれます。生理機能検査は、患者の身体を直接調べる検査で、心電図検査や超音波検査などが相当します。今日、お話しするのは、患者から取り出した検体、血液や尿などを調べる検体検査です。

患者から取り出した検体を用いた検査です。(資料9)



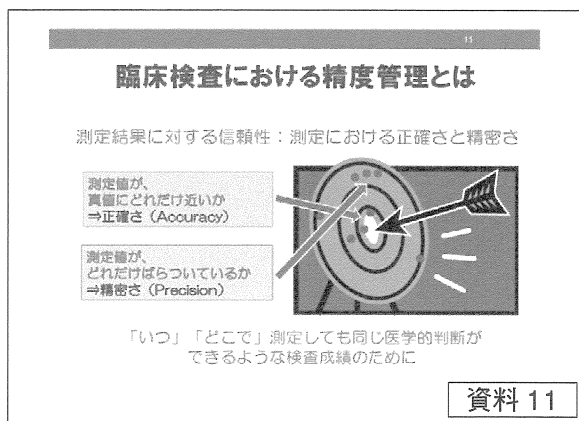
■ 臨床検査の精度管理 (資料10)



■ 臨床検査における精度管理とは

臨床検査における精度管理とは、測定結果に対する信頼性、測定における正確さと精密さの管理です。弓を射るときの、的、標的がしばしば例示されます。この真ん中が真値としますと、測定値が、この的の中心、真値にどれくらい近いかが「正確さ」ですし、複数回検査しても同じような検査成績となるのが「精密さ」です。いつも、何回検査しても中心に近い検査成績であれば一番良いのですが、多少外れていても、いつも同じ検査成績が出るということはこの検査室の検査成績はいつも高めに出るが検査成績の比較はできるということが言えるわけです。

ですから、「いつ」「どこで」測定しても同じ医学的判断ができるような検査成績のためには精度管理が大事になります。(資料11)





■ 検体検査精度管理

精度管理は正確度と精密度の管理ということができます。正確度(accuracy)は、測定値が真値にどれだけ近いかを示す指標です。偏りは真値と測定値の間の差です。一方、精密度(precision)は、繰り返し測定した測定値がどれほど近似しているかの指標、再現性を示す指標です。(資料12)

12

検体検査精度管理

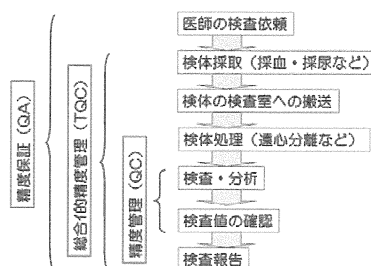
- 検査誤差：測定時におけるバラツキを示す指標
 - ✓ 科学技術誤差：試薬、分析機器などに依存する誤差
 - ✓ 技術誤差：検査技師の技術水準に依存する誤差
- 正確度 (accuracy)
 - ✓ 測定値が真値にどれだけ近いかを示す指標
 - ✓ 偏り：真値と測定値との差
- 精密度 (precision)
 - ✓ 繰り返し測定した測定値がどれほど近似しているかの指標
 - ✓ 再現性を示す指標

資料 12

■ 臨床検査手順と精度管理

臨床検査の手順と精度管理の関係です。昔は、検査をして、検査成績を確認するまでを精度管理、クオリティー・コントロール(Quality Control; QC)と言っていましたが、少し広がり、検体を採取するところから結果の報告までを、総合的精度管理、トータル・クオリティー・コントロール(Total Quality Control; TQC)として臨床検査を総合的に管理を行う名前になりました。そして現在では医師の検査の依頼から検査の報告までを全部含めて、精度保証、クオリティー・アシュアランス(Quality Assurance; QA)という概念になっています。これは、患者診療に有用な検査の選択から実際の医療に役立つ臨床検査、臨床検査成績を保証するという意味から「精度保証」と名前が付けられました。(資料13)

臨床検査手順と精度管理



資料 13

■ 精度管理(調査)の歴史

精度管理の歴史はかなり古くて、1947年ですから、戦後すぐに米国のペンシルバニア州で、実施された調査がその始まりとされています。57カ所の臨床検査センターに、プール血清(患者さんの血清をプールしたもの)を配布して測定値を報告してもらった調査です。平均値 $\pm 10\%$ と今では考えられない大きなばらつきですが、その中に入った検査室はそれぞれの項目でわずか40%でした。この調査は生化学検査の7項目をしているのですが、全ての項目で、40%程度しか $\pm 10\%$ に入っていなかったのです。BUN(尿素窒素)とか、クレアチニンとかその当時でも測定されていた項目ですが、全ての項目が10%以内に入った施設は1施設もなかったのです。

それでLevy & Jenningsが1950年に、工場で用いられていた品質管理法を臨床化学に利用して、あとで説明しますが、プール血清を用いての \bar{x} -R管理図法を工夫しました。

わが国でも1950年後半になると、従来は医局単位で独立して行われていた検査を検査部として中央集約化する病院が多くなりました。これら施設での検査室で測定している検査成績がどのくらい一致しているかを、医学書院が発行している雑誌『臨床検査』の編集委員が1962年に、大学病院を含め、大きな病院を中心とした141施設を対象として、臨床化学9項目で同じようなサーベイを行いました。

その成績は米国と同様にひどい結果でした。例えば血糖ですが、ブドウ糖で、276mg/dLの試料で、ばらつきが52.6mg/dL(19.1%)というひどい結果でした。現在ではこのばらつきは2%ぐらいになっていますので、小数点が1個違うぐらいのレベルで、調査委員もびっくりすると同時に直ちにこの成績を公開しました。

このために臨床検査精度管理の重要性が認識され、全国的な精度管理調査が開始されました。(資料14)

14 精度管理(調査)の歴史

1. Belk & Sunderman (1947)
米国ペンシルバニア州での調査
「59ヶ所の臨床検査センターを対象にフル血清を配布した調査で、平均値の±10%以内に入った検査室はわずかに40%にすぎず、全ての項目(7項目)に合格した施設は1施設もなかった」
 2. Levy & Jennings (1950)
「工場で行われていた品質管理法を臨床化学に利用して、フル血清を用いてのx-R管理図法を工夫した」
 3. 「臨床検査」編集委員 (1962)
「日本の141施設を対象として臨床化学9項目で同様なサーベイを行ったところ、米国と同様にひどい結果であった」
ブドウ糖：276.9±52.6mg/dL、BUN：12.5±6.9mg/dL、
総コレステロール：139.7±47.3mg/dL
- ⇒精度管理の重要性の認識され、全国的な精度管理調査が開始

資料 14

■ (検体検査の)精度管理

臨床検査の精度管理は、工場における品質管理が起源で、それを検査室にあてはめました。いつでも、どこでも、同等の医学的判断ができるような検査成績を患者、それから医師に返却するというので、いつでも同じ成績を返却するためには内部精度管理を行う。そして、どこの検査室で検査しても同じ成績を出すためには、外部精度管理調査を行います。この内部精度管理と、外部精度管理調査を適切に実施することで、いつでもどこでも同じ医学的判断ができる検査値を、患者とドクターに返却できるというわけです。(資料15)

15 (検体検査の)精度管理

工場における製品の品質管理 (Quality Control : QC) が起源であり、これを臨床検査領域に当てはめたもの。現在では品質保証 (Quality Assurance) が一般的。

- いつでも (時間軸⇒時系列互換性)
⇒内部精度管理
- どこでも (空間軸⇒施設間互換性)
⇒外部精度管理/調査

資料 15

■ 精度管理の重要性


精度管理により時系列の比較ができます。先ほどお話ししましたように、過去のデータと比較することで治療効果、それから副作用が出てきたかどうか、悪化しているのかどうかを推測することができます。

健診での病気・疾病の予知についても、1年前の成績、2年前の成績とどのぐらいの差異があるかを過去のデータと比較することで予知することができます。この時系列での過去のデータと比較することは

病態や健康状態の変化を知るうえでも大事です。

それからもう1つは施設間誤差の解消です。測定法の相違による検査値の誤差の認識、疾患ガイドラインの活用時に非常に大事です。先ほど申し上げたように、疾患ガイドラインには検査値が利用されていますので、ある検査室が他の検査室と比較して高めの検査値となる場合には、ガイドラインの数値を使用するといつも異常になることにもなりかねません。疾患ガイドラインの検査値を採用する場合には、施設間誤差を解消しなければなりません。

あとで少し話しますが、重複検査の削減の上でも大切です。A診療所に行き、B病院を紹介されました。A診療所で行った血液検査をまたもう一度、B病院で検査をしなければならなくなると、患者にとっては身体的・肉体的・精神的な負担が増すばかりではなく、経済的な負担も増えます。検査の重複を削減をするには施設間誤差を解消する必要があります。(資料16)



16

精度管理の重要性

- 過去の検査データとの比較
 - ✓ 病態の変化の推測（治療効果、副作用、悪化など）
 - ✓ 確診（病気・疾病の予知）
- 施設間誤差の解消
 - ✓ 測定法の相違による検査値の誤差の認識
 - ✓ 疾患ガイドラインに検査値の採用（客観的指標）
 - ✓ 重複検査の削減
 - ✓ 患者の肉体的・精神的・（経済的）負担の軽減

資料 16

■ 内部精度管理 (資料17)



内部精度管理

資料 17

■ 内部精度管理

まず、「いつでも」を保証する内部精度管理についてお話しします。これは管理試料を用いる方法と、患者のデータを用いる方法の2つに大きく分けられます。管理試料を用いる代表が \bar{x} -R管理図法です。昔は、試験管を用いて検査技師が用手法で検査を行っていた時代での管理図です。今は自動分析装置で検査をしており、非常に多くの検体を処理しますので、 \bar{x} -Rs-R管理図法が考案され、それを使用しています。そのほかに累積和法、双値法があります。

次に患者データを用いる方法です。まず、シングルアッセイではなく、反復測定、ダブル、もしくはトリプルで測定すること方法がありますし、正常者平均値法というものがあります。これは1日例えば200検体、300検体を検査した時、検査した患者データの正常値を示したデータの平均値を見るとほぼ毎日同じ値になるということが統計学的に分かっており、それを用いた管理法です。高めの場合には、測定日の検査値が高く測定されていることを、低値の場合には低めに測定されていることが推測できます。

現在ではITが非常に発達しているので、これを利用して、前回値、3週間前の同じ患者のデータ、1カ月前に来た患者のデータと比較して今回上がっているか、下がっているかということについてのチェック、デルタチェック法があります。前回値との比較であまりにもその幅が大きいと同一人物の検体ではないことが推測できます。

項目間チェックは、臨床検査の中では、相関して変動する検査項目があります。例えば、ASTとALT、クレアチニンとBUNの変動はほぼ相関します。その項目間での変動を利用してチェックする方法も精度管理に用いられています。(資料18)

内部精度管理

- A. 管理試料を用いる方法
 - 1. \bar{x} -R (\bar{x} -Rs-R) 管理図法
 - 2. 累積和法
 - 3. 双値法 (Youden plot)
- B. 患者データを用いる方法
 - a. 多くの患者データ
 - 1. 反復測定法
 - 2. 正常者平均法
 - b. 個別のデータを用いる方法
 - 1. 項目間チェック
 - 2. 前回値 (デルタ) チェック

資料 18

■ 内部精度管理(\bar{x} -Rs-R管理図法)

\bar{x} -Rs-R管理図法は、まず管理試料を複数日、あるいは多重測定して、平均値と標準偏差を求め、これから \bar{x} -R管理図という図を最初に作成しておきます。同じ管理試料を連日、複数回、測定して、その平均値とR、最大値と最小値の差をプロットしていきます。 \bar{x} -Rs-R管理図法のRsは前日との平均値の差を管理上にプロットします。

平均値 \bar{x} は、測定値の正確性、これはいわゆるということであり、必ず真値に近いというわけではありま

せんが、一応正確性の管理指標です。そして、R、Rsは精密性、再現性を評価する指標です。(資料19)

19

内部精度管理(\bar{x} -Rs-R管理図法)

- ① 管理試料を複数日(20日)あるいは多重に連続して測定し、平均値(\bar{x})と標準偏差(SD)を求める
- ② これから \bar{x} -R管理図を作成する
- ③ 同じ管理試料を連日複数回測定して、その平均値(\bar{x})と差(R)、前日との差(Rs)を \bar{x} -Rs-R管理図上にプロットする
- ④ 平均値(\bar{x})は測定値の正確性(いわゆる)、Rは精密性(再現性)を評価できる

資料 19

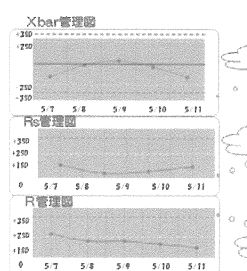
内部精度管理(\bar{x} -Rs-R管理図法)

これが実際の \bar{x} -Rs管理図です。 \bar{x} 平均値のばらつきが記載されます。5月9日は少し高めですが、10日、11日と低値になっています。この管理図では管理限界を超えていませんが、この限界値を越えてしまうと、正確性の管理ができていないと認識して、対応をします。

Rの管理図はばらつき、精密性の管理です。2回測定した場合、もしくは多重測定した場合の最大値と最小値の差をここにプロットします。このプロットにより日々のばらつき度合いが分かります。Rsは前日の平均値の差ですから、その差は前日とのばらつき度合で精密性の管理になります。(資料20)

20

内部精度管理(\bar{x} -Rs-R管理図法)



Xbar管理図

Rs管理図

R管理図

1日のデータの平均値
⇒正確性の管理

前日とのデータの差の観察
⇒精密性の管理

日々のばらつき度合いを定量的に観察

資料 20

内部精度管理(\bar{x} -Rs-R管理図法)で 重要なこと

臨床検査技師の方によく申し上げているのは、毎日付けてくださいということで、あとは不都合があったときには、リアルタイム、遭遇したときに迅速に対応してください、対応したことを管理図上に記載してくださいと申し上げています。

これにより、何月何日は少し高めに出ていた、このときには高めに出ていたのでこういう対応をしまったということが後日分かり、検討ができます。(資料21)

内部精度管理(\bar{x} -Rs-R管理図法)で
重要なこと

1. 毎日、リアルタイムに記載すること
週末、月末にまとめて記載する施設が少ない
2. 不都合(アウト、シフト、トレンドなど)があった
場合にはリアルタイムに対応すること
管理図作成の意図を十分に認識する必要がある
3. 対応したことを管理図上に記載すること
医師の診療録と同様、対応したことは必ず記載する

資料 21

\bar{x} -Rs-R管理図法での代表的な異常

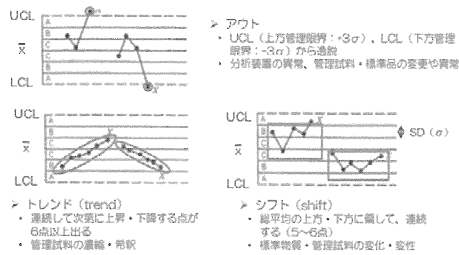
左上は \bar{x} 平均値の管理図の例です。3SDを管理限界値にしており、これよりも超えて高くなった場合、もしくは低くなった場合を「アウト」として、分析装置の異常とか、管理試料、標準品の変更や異常があった場合が考えられ、これに対応します。

左下は「トレンド」です。 \bar{x} の値が、管理区域には入っていますが、徐々に高くなる、あるいは徐々に低くなる場合です。連続して次第に上昇、下降する点が6点あるいは5点連続する場合は「トレンド」になります。この場合には管理試料の濃縮とか希釈が考えられます。

右下は「シフト」です。 \bar{x} -R管理図の平均値より上方、もしくは下方に連続して測定値の平均値がプロットされます。上方・下方すなわち高値あるいは低値に連続することです。標準物質・管理試料等の変化・変性があるかどうかを確認する必要があります。

このような形で \bar{x} -Rs-R管理図法を用い、管理図上にプロットすることで、当日の検査が正確に、なおかつ精密に行われているかどうかチェックできます。(資料22)

\bar{x} -Rs-R管理図法での代表的な異常



資料 22

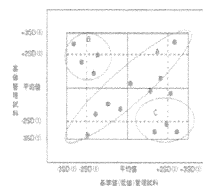
■ 双値法 (Youden plot)

次に双値法です。基準範囲、正常の値の検査試料と、高めの試料、異常の試料を用い、その2つ測定値を基準範囲の試料をX軸に、異常値の試料をY軸としてプロットする方法です。この点が $y=x$ 、つまり基準範囲試料が低値で、異常値試料も低値、基準範囲試料が高値で、異常値試料も高値な領域にプロットされると比例誤差が考えられます。このような検査室ではファクターを掛けて補正すれば良いのですが、問題なのは、例えば右下Cのように、基準値試料では高めであるが、異常値試料では低値となる。あるいは左上Bのように基準値試料では低値に、異常値試料では高値となる場合にはいろいろなことを考えてチェックをしなければいけません。

この双値法は外部精度管理調査の解釈にも有用で、外部精度管理調査の基準範囲試料は高めであるが、異常高値試料では低値である場合には、検量線を検討して、頭打ち現象があるかをチェックする必要があります。そして、それに対応して、異常高値試料を高値となるような改善を行う必要があります。(資料23)

双値法 (Youden plot)

- ① 基準領域と異常領域の管理試料を測定して、 \bar{x} とSDを算出する
- ② 横軸に基準領域、縦軸に異常領域をとってプロット
- ③ A部は比例系統誤差を表し、B部は低濃度域の低値あるいは高濃度域で高値となる傾向を、C部では高濃度域での頭打ち現象を推測することが可能
- ④ 外部精度管理調査の解釈に利用することも可能—施設の測定値の傾向が分かる



資料 23

■ デルタチェック法

デルタチェック法は、患者の検査結果・成績を用いる内部精度管理で、先ほど申し上げたとおりです。前回値と比較して、生理的・病的変動幅よりも大きな変動、急にこんなに変動するわけがないという場合は、一番考えられるのは検体の取り違いです。あと不都合な検体採取、運搬・保存が考えられます。このような場合には、検体を採取したドクターに、採取状況をお聞きして、患者の成績として返却することができない旨を伝えて、次回からの適切な対応をお願いする必要があります。

このデルタチェック法は、IT技術の向上により、多くの施設で実施することが可能になり、多くの施設で、デルタチェック法を利用して、精度管理に役立っています。(資料24)

24

デルタチェック法

- 患者の検査結果・成績を用いる内部精度管理法
- 患者の前回値と比較して、生理的・病的変動幅より大きな変動の場合は、検体の取り違い、不都合な検体採取などが考えられる
- IT技術の向上により多くの施設で実施することが可能となった

資料 24

■ 不確かさとトレーサビリティ

最近内部精度管理の用語として、浸透してきた用語に「不確かさ」と、「トレーサビリティ」の2つがあります。「不確かさ」は、測定の結果に付随して、合理的に測定量に結び付けられる値のばらつきです。従来は「誤差」が使用されていましたが、誤差は「真の値からの差」というような概念がありました。しかし、精度管理での用語はどのぐらい値がばらついているかということで、「不確かさ」という概念が出てきました。

もう1つは「トレーサビリティ」です。不確かさが全て表記された切れ目のない比較の連鎖によって、決められた基準に結び付けられ得る測定結果または標準値の性質ということで、分かり難い表現です。分かり易く表現すると、患者検体の測定結果の根拠、今回は100という結果が出たけれども、この100の結果は、遡及性を確認できるか、本当に真値の根拠となるのかを確認できるかです。最終的には国際単位、SI単位までさかのぼることが望ましいのです。(資料25)

不確かさとトレーサビリティ

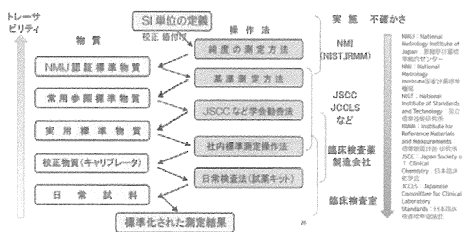
- ▶ 「不確かさ (uncertainty)」
 - ・ 測定の結果に付随した、合理的に測定量に結び付けられ得る種のばらつきを特徴づけるパラメータ
 - ・ 従来の「誤差 (error)」は測定値の真の値からの差の概念があるために変更
- ▶ 「トレーサビリティ (traceability)」
 - ・ 不確かさがすべて表記された切れ目のない比較の連鎖によって、決められた基準に結びつけられ得る測定結果または標準の他の性質。基準は通常、国家標準または国際標準
 - ・ 患者検体の測定結果の根拠への遡及性を確認でき、国際単位あるいはSI単位まで遡ることが望ましい

資料 25

臨床検査のトレーサビリティ体系 —測定値の正確性(真値)チェック—

臨床検査のトレーサビリティ体系のスライドです。トレーサビリティとは「追跡可能性」、「元を辿ることができる」ことを意味しており、測定結果が設定された最上位の標準物質の濃度まで辿ることができることです。スライドのように検査室で測定された結果が、実用標準物質、常用参照標準物質、認証標準物質を介して最終的にSI単位までトレースできるかがトレーサビリティです。ですから最上位の標準物質まで遡れて、誤差のない測定系の測定値をすべての検査室が返却できれば、検査値は一致することになりますので、トレーサビリティの確認は極めて重要なのです。(資料26)

臨床検査のトレーサビリティ体系 —測定値の正確性(真値)チェック—



資料 26

内部精度管理の充実

このトレービリティの確認ですが、2020年の日本医師会、日医の精度管理調査の成績です。現在、日医調査の参加施設は大体3,000少しです。これら施設のうち90%を超える施設がトレーサビリティの確認をしています。大部分の検査室が日常的な検査データがどの値に起因しているかをトレースできるシステムを構築しています。ほとんどの検査室の根拠値が同じであるので、測定値はほとんど一致することになります。

このトレーサビリティの確認と内部精度管理を適切に実施していることで、わが国の検査成績の互換性が保たれるようになったわけです。(資料27)

内部精度管理の充実

- ▶ 内部精度管理 (x-Rs-R) の確実な実施
- ✓ リアルタイムに適切な対応
- ✓ トレーサビリティの確認の実施
- ▶ x-Rs-R以外の内部性管理の併用
- ✓ デルタチェック法、双値法

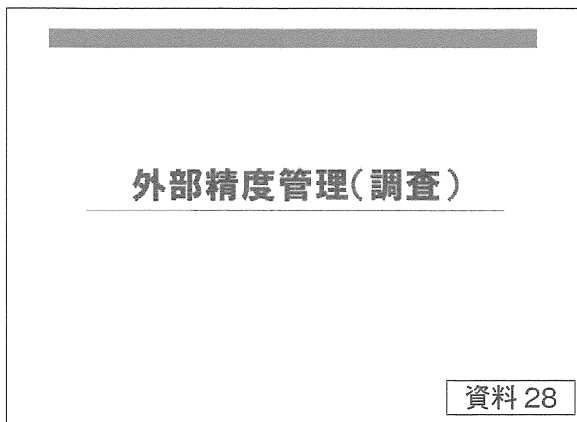
トレーサビリティの確認 (日医調査: 2020年度)

検査項目	実施数	実施率 (%)	参加施設数	検査項目	実施数	実施率 (%)	参加施設数
総蛋白	2,905	90.9	3,098	γ-GT	2,242	92.6	3,070
アルブミン	2,783	91.6	3,038	CK	2,766	92.6	2,986
ブドウ糖	2,805	90.4	3,102	アミラーゼ	2,812	92.1	3,054
総カルシウム	2,858	91.9	3,099	クレアチン	2,825	95.2	2,963
総ビリルビン	2,236	93.9	2,380	トランスアミナーゼ	2,774	92.9	2,985
マグネシウム	1,332	94.1	1,416	中性脂肪	2,785	93.0	3,009
尿酸値	2,825	91.0	3,136	尿酸値	2,167	93.2	2,310
尿酸	2,809	91.7	3,063	インスリン	761	91.4	833
クレアチニン	2,836	90.9	3,120	IPSI	1,740	90.3	1,927
総脂質	2,177	93.7	2,324	AFP	1,414	90.1	1,570
AST	2,858	92.6	3,119	フェリチン	1,345	92.1	1,461
ALT	2,885	92.6	3,119	CPK	2,817	92.0	3,062
LD	2,853	93.1	3,064	FE	1,290	94.6	1,364
ALP	2,842	93.3	3,045				

資料 27



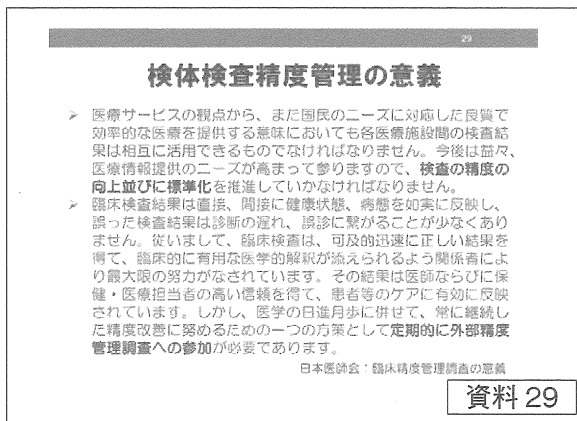
■ 外部精度管理(調査) (資料28)



■ 検体検査精度管理の意義

外部精度管理(調査)の意義については、日本医師会が「精度管理調査の意義」として、広く会員に周知しています。

「各医療機関の結果は相互に活用できるものではない。検査の精度の向上並びに標準化を推進していかなければならない。臨床検査は可及的迅速に、正しい結果を得て、それで医学的解釈が添えられるような関係性に最大の努力がなされていて、常に継続した精度改善に努めた1つの方策として、定期的に外部精度管理調査への参加が必要です」日本医師会の精度管理調査が、先ほどお見せしたスライドのように、わが国で早く実施されたのも時の武見太郎医師会長に先見の明があったためと考えています。(資料29)



■ 外部精度管理(調査)

外部精度管理(調査)は、「外部精度評価：同一試料を多くの施設に配布し、各施設の測定値を集計・解析することによって、検査施設間の変動を調査するもの」です。いろいろの種類があり、非常に少数の施設で行うクロスチェック、多くの施設で行う外部精度管理調査に分けられます。

外部精度管理調査については、大規模調査では3,000以上の施設が参加しているのに、日本医師会、日本臨床衛生検査技師会が主催する精度管理調査があります。また、CAP、College of American Pathologistsは、米国病理医協会が主催するサーベイプログラム、全世界113カ国、23,500余の施設が参加しています。日本ではまだ少なく120余施設です。200から250施設が参加する中規模調査には全国労働衛生団体連合会、日本衛生検査所協会、日本総合健診学会などが主催をしている外部精度管理調査があります。(資料30)

30

外部精度管理(調査)

- ▶ **外部精度評価**：同一試料を多くの施設に配布し、各施設の測定値を集計・解析することによって、検査施設間の変動を調査するもの
- ▶ **クロスチェック**：少数の施設間で実施するもので、患者試料、患者プール試料で実施することも可能
 - ・施設内での複数の測定装置間での測定値の同一性を検証する時
 - ・外部精度管理が実施できない場合に、検査施設、衛生検査所間で実施
- ▶ **外部精度管理調査**：多数の施設で実施するもので、多くは患者試料を使用することはありません、患者プール試料あるいは人工的に調整した試料を用いて実施
 - ・大規模調査：日本医師会、日本臨床検査技師会、CAP
 - ・中規模調査：全国労働衛生団体連合会、日本衛生検査所協会、日本総合健診学会、日本人間ドック学会、自治体・メーカー等

資料 30

■ 外部精度管理調査の歴史

世界ではCAPが1949年、わが国では日本医師会が1967年に医師会立の病院・検査センター 70施設で開始し、それが1970年には大学病院や衛生検査所も加わって305施設になり、現在では、3,000を超える施設が参加しています。

日本臨床衛生検査技師会も1965年に、各検査領域で研究班として立ち上げたのが始まりで、1989年に統一化され、現在では同じように、4,000近くの施設が参加して、外部精度管理調査が行われています。

日本医師会は報告値を評価・評点して、参加施設に95点、96点、もしくは90点と、点数化した評点を返却しており、欧米での外部精度管理評価、EQA、または熟達度試験、PT(Proficiency Test)の形を踏襲しています。(資料31)

外部精度管理調査の歴史

- ▶ 「Quality Control Program」を「精度管理」としたのは1960年初頭（河合忠）
- ▶ 世界：
 - ・ 米国のCollege of American Pathologist（CAP）が1949年に世界で初めて実施
- ▶ 日本：
 - ・ 日本医師会：1967年に医師会立病院・検査センター70施設で実施し、大学病院、衛生検査所が加わり1970年には305施設
 - ・ 日本臨床検査技師会：1965年に専門領域の研究班（774施設）が実施し、1989年に統一
- ▶ 日本医師会精度管理調査事業：
 - ・ 参加施設からの報告値を評価・評点しており、欧米での外部精度評価（External Quality Assessment：EQA）または熟達度試験（Proficiency Test：PT）の形を踏襲

資料 31

外部精度管理調査の目的

外部精度管理調査の目的は、配布した同一試料の測定値の調査です。これによって施設間互換性の確保ができていないか、参加した施設では自施設の成績は全国レベルでの位置はどのぐらいなのか、平均値にあるのか、少し高めなのか、あるいは低めであるのかが認識できます。また測定系（試薬や装置）の調査も実施しますので、わが国の測定系別の利用頻度の傾向が分かります。自施設では全国レベルの測定系を使用しているのか、他の施設では使用しなくなっている古典的な測定系を使用しているのかが分かります。これにより、互換性のある検査法への移行とか、測定系の統一ができるようになりました。

例えば、血清アルブミンは従来はBCG法で測定していましたが、現在では改良BCP法が主流になりました。（資料32）

外部精度管理調査の目的

1. 測定値の調査
 - ・ 施設間互換性の確保
 - ⇒自施設の測定値の全国レベルでの位置
2. 測定系（試薬・装置など）の調査
 - ・ 測定系別利用頻度の傾向
 - ⇒測定法別の測定値変動（幅）
 - ⇒適切な測定系への移行
 - ⇒互換性のある検査法への移行・統一
 - 例：アルブミン：BCG法→改良BCP法

資料 32

■ 外部精度管理の重要性の例示

この外部精度管理の重要性の例として、血清アルブミン、共用基準範囲、そして臨床検査の重複の話をしていただきます。(資料33)

外部精度管理の重要性の例示

- アルブミン
測定法の変更の診断基準への影響
- 共用基準範囲
- 臨床検査の重複

資料 33

■ 肝硬変のStage分類—Child-Pugh分類—

肝硬変のStage分類の1つにChild-Pugh分類があります。スコアの項目として、肝性脳症、腹水、ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間の5つがあり、これでステージを決めます。この分類でも3つは臨床検査項目です。臨床検査は、客観性が非常に高いので、このようなスコアリングをするのに非常に重要視されています。

この中で、アルブミンは肝臓で合成されますので、肝臓が悪くなると合成能が低下し、血清アルブミン濃度は低くなり、2.8g/dL以下になると、3点になります。(資料34)

肝硬変のStage分類—Child-Pugh分類—

Score	1	2	3
肝性脳症	なし	軽度	時々昏睡
腹水	なし	少量	中等度
ビリルビン (mg/dL)	<2.0	2.0~3.0	>3.0
アルブミン (g/dL)	>3.5	2.8~3.5	<2.8
プロトロンビン時間 (%)	>80	50~80	<50

Grade A : 5~6点、B : 7~9点、C : 10~15点

- 臨床検査値が分類の基準となっている
- 血清アルブミン値は測定系により異なる
- ビリルビン (方法間CV : 1.97~2.88%、方法内CV : 2.07~4.22% : 日医調査)

資料 34

測定法によるアルブミン定量値の相違

この血清アルブミンの測定法として従来使用されていたのがBCG法で、現在は、改良BCP法が主流となってきています。日本医師会と日本衛生検査所協会の調査でのこれらの測定値の比較を表にまとめました。

日本医師会調査ではBCG法がBCP改良法と比較して、0.07、0.09g/dL高値です。一方、日衛協調査では、調査試料により異なります。通常の精度管理調査で使用している人工的に調整した試料では0.01、0.02g/dLの違いですが、低アルブミン血症患者の血清をプールした試料では0.17g/dL違います。BCG法はアルブミンばかりではなく、急性相反応物質も測定するので少し高めに測定されます。通常の調査試料では試料を希釈しますので、アルブミンだけでなく急性相反応物質も希釈されますので、BCG法とBCP改良法の差は小さいのですが、低アルブミン血症のプール血清では急性相反応物質は希釈されるわけではなく存在しますので、BCG法とBCP改良法との差が大きくなるのです。

この差は血清アルブミンを評価指標とする肝疾患や腎疾患で無視することができませんので、2022年3月31日までは診療報酬として、BCG法は算定可能ですが、来年の4月以降はBCG法で測定したアルブミンは診療報酬で請求できなくなり、BCP改良法に統一されることになりました。(資料35)

調査名	日衛協			日医	
	1	2	5	1	2
測定法、試料					
BCG法	3.75	4.42	3.17	4.29	2.93
BCP法				4.90	2.24
BCP改良法	3.74	4.44	3.00	4.22	2.24
G-P改良法	0.01	0.02	0.17	0.07	0.09
G-P				-0.01	0.09
P-P改良法				0.08	0.00

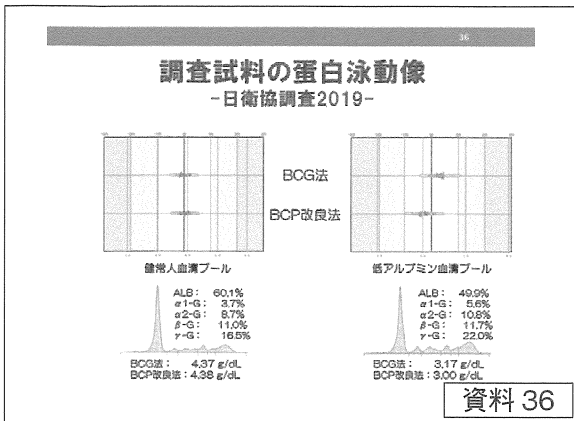
> BCG法はアルブミンばかりでなく、グロブリン分画、特に急性相反応蛋白とも反応する(α1-Glb、α2-Glbが大きく、γ-Glbは小さい)
 > BCP法はアルブミンの特異性は高いが、酸化型と還元型で反応性が異なる
 > BCP改良法はすべてを酸化型として測定
 > BCG法=BCP改良法+0.3(g/dL) (3.5g/dL以下:日本臨床検査医学会)
 > BCG法は2022年3月31日までの間は診療報酬として算定可能→これ以降はすべてBCP改良法となる。

資料 35

調査試料の蛋白泳動像

—日衛協調査2019—

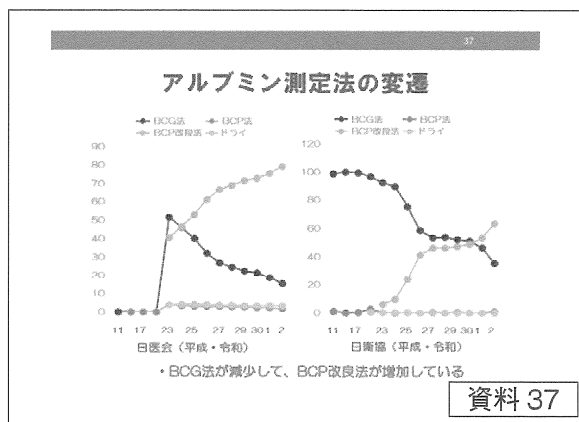
日衛協調査で使用されている健常者プールと低アルブミン血症プールの測定値の分布図と蛋白電気泳動図です。低アルブミンプールではα1-グロブリン～γグロブリン分画の相対比が大きくなり、BCG法と比較してBCP改良法が低値となります。(資料36)



■ アルブミン測定法の変遷

BCG法とBCP改良法が使用されている施設数の変遷です。スライド左の日本医師会調査では平成24、25年がターニングポイントになり、BCP改良法が増加し、現在では80%ぐらいになっています。一方、日衛協調査ではBCG法が平成30年ぐらいまでは主流であり、BCP改良法が主流になったのはここ最近です。これは試薬の費用や、開業医を顧客としているために測定値が変わることを懸念した衛生検査所の業務理由によるものと考えられます。

しかし、2022年以降はBCP改良法でないと保険請求できませんので、全てがBCP改良法になると思っています。(資料37)



■ 共用基準範囲

臨床検査値が測定施設で互換性が確保されるようになると、個々の検査施設で基準範囲を設定するより全国共通の基準範囲、共用基準範囲を設定することが医師や患者の検査値に対する理解を広めることができるとの考えから「共用基準範囲」が提唱されました。最初は人間ドック学会が、続いて日本臨床検

査標準協議会で提唱しました。当初は、「基準範囲」が「正常値」あるいは「健常値」と誤解されていましたが、動脈硬化や糖尿病での「病態識別値」とは異なることが周知されるようになり、徐々に「共用基準範囲」が多くの検査室で利用するようになりつつあります。

しかし、「共用基準範囲」が適用されるのは、内部精度管理を適切に実施して測定精度を確保し、外部精度管理調査を定期的に受検して、自施設の検査値が他の施設の検査値と一致している、いつでもどこでも同じ検査結果が保証できる検査室だけであることを認識する必要があります。(資料38)

共用基準範囲

- ▶ 全国規模の共用基準範囲が提唱された（日本臨床検査標準協議会、人間ドック学会）
- ▶ 共用基準範囲が適用されるのは
 - ✓ 内部精度管理を適切に実施し
 - ✓ 外部精度調査を定期的に受検して
- 経時的に、施設間互換性のある検査成績を患者・医師に返却している施設だけである

資料 38

■ 共用基準範囲—JCCLS—

これは日本臨床検査標準協議会、JCCLSが提唱している共用基準範囲です。繰り返しになりますが、「共用基準範囲」は「正常値」、「健常値」あるいは「病態識別値」と異なり、統計学的に求めた値です。このため、例えば総コレステロールは、142～248mg/dLで、動脈硬化学会が提唱している200、もしくは220mg/dLの病態識別値とは異なります。一定の基準での集団のヒトの総コレステロールを測定して、統計学的処理を行って求めた基準範囲は142～248mg/dLということです。

特に、脂質系検査や血糖値は動脈硬化や糖尿病の病態識別値とは異なりますので注意をしていただきたい。(資料39)

共用基準範囲—JCCLS—

検査項目	単位	範囲	単位	範囲
総コレステロール	mg/dL	142	248	142
LDLコレステロール	mg/dL	110	190	110
HDLコレステロール	mg/dL	40	100	40
総トリグリセリド	mg/dL	150	150	150
アポリポタンB	mg/dL	120	120	120
アポリポタンA	mg/dL	150	150	150
アポリポタンA/B	mg/dL	1.5	1.5	1.5
アポリポタンA1	mg/dL	1.0	1.0	1.0
アポリポタンA2	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA3	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA4	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA5	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA6	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA7	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA8	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA9	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA10	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA11	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA12	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA13	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA14	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA15	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA16	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA17	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA18	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA19	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA20	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA21	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA22	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA23	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA24	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA25	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA26	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA27	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA28	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA29	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA30	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA31	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA32	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA33	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA34	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA35	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA36	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA37	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA38	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA39	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA40	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA41	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA42	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA43	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA44	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA45	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA46	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA47	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA48	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA49	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA50	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA51	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA52	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA53	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA54	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA55	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA56	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA57	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA58	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA59	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA60	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA61	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA62	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA63	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA64	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA65	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA66	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA67	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA68	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA69	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA70	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA71	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA72	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA73	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA74	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA75	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA76	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA77	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA78	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA79	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA80	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA81	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA82	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA83	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA84	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA85	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA86	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA87	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA88	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA89	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA90	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA91	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA92	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA93	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA94	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA95	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA96	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA97	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA98	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA99	mg/dL	0.5	0.5	0.5
アポリポタンA100	mg/dL	0.5	0.5	0.5

※ 基準範囲は正常値・健常値ではなく、病態識別値は異なることを理解して下さい。
 ※ 病態・病状では病態識別値を認識して下さい

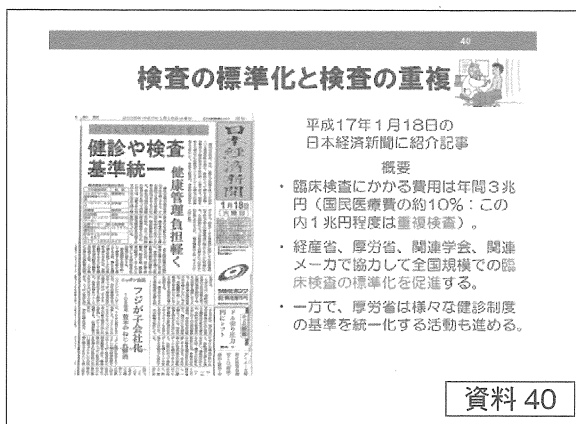
資料 39

■ 検査の標準化と検査の重複

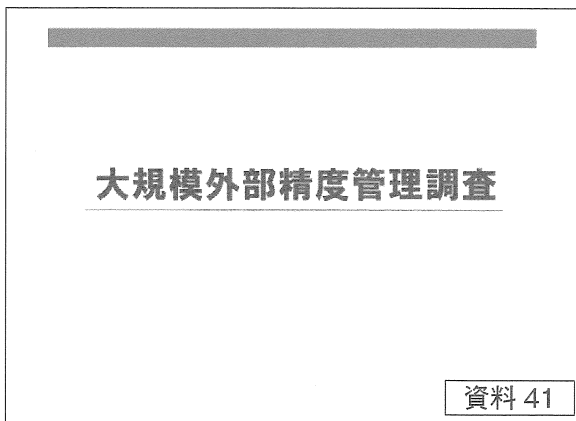
もう1つは検査の重複です。これは2005年の日本経済新聞に、「検診や検査基準の統一」という記事が出ました。臨床検査の医療費は年間3兆円、その当時総額は30兆円ぐらいでしたので、約10%が臨床検査の医療費です。

この記事は極端ですが、検査医療費のうち3分の1、1兆円というのは重複検査という内容です。A診療所でした検査を、紹介先のB病院でも同じ検査をして、その重複が大体30%であるとしています。

現在の医療費総額は40兆円ぐらいですので、1兆何千億円が重複検査に使われていることになります。このような臨床検査の重複を削減するには、臨床検査の標準化を推進することが重要であるとしています。当時は「特定健診、特定保健指導」で臨床検査値が指導指標として提案されましたので、これと絡めて周知されたわけです。(資料40)



■ 大規模外部精度管理調査 (資料41)



我が国で実施されている 主要外部精度管理調査

現在わが国で行われている主要な外部精度管理調査です。日本医師会、日本臨床衛生検査技師会、日本衛生検査所協会、日本総合検診医学会、全国労働衛生団体連合会などが主催する調査で、それぞれの参加施設数、調査項目数、評価法などは表のとおりです。評価は評点方式を採用している調査そのほかの方式に分かれます。(資料42)

調査機関	参加数	項目数	回数	評点方式	備考
日本医師会	3,215	50	1	評点	補正共通CV、コンセンサスCV
日本臨床検査技師会	4,168	定量54項目、 定性10項目	1	なし	許容測定CV [※]
日本衛生検査所協会	225	41	1	評点	補正共通CV、コンセンサスCV
自治体	自治体毎	自治体毎	1?	自治体毎	
日本総合検診医学会	約350	23	4	A~E	
全国労働衛生団体連合会	351	19	1	評点	許容誤差
CAP(College of American Pathologists)	約100	カテゴリー毎	1~3	評点	SDI

資料 42

(大規模)精度管理調査で明らかになったこと

大規模調査、日本医師会調査で分かったことについて、お話いたします。まず方法内変動、方法間変動共に問題ない項目です。方法内変動は、同じ測定系や違う測定系を使用していても互換性のある測定値が得られる検査です。これは臨床化学検査の多くはこの範疇に入ります。したがって、どこの施設で測定しても検査値は比較できます。

もう1つは方法内変動は良好であるが、方法間変動が不良な項目です。同じ試薬を使用すると互換性があるデータであるが、測定系が違えば互換性が悪く、比較できない項目です。異なる施設での検査値は比較できません。この範疇に入る検査には腫瘍マーカーなどの免疫学的検査や血液の凝固検査などがあてはまります。(資料43)

<ol style="list-style-type: none"> 1. 方法内変動、方法間変動共に良好な項目 <ol style="list-style-type: none"> 1) 臨床化学検査の多く(特に標準法が採択された) 2) 血液検査(血球数算定) 2. 方法内変動は良好であるが、方法間変動は不良 <p>⇒同一施設での成績は比較できるが、施設間の成績は比較できない</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 免疫学的検査(特に専用試薬・専用装置) 2) 血液検査(凝固溶解検査) 3. 調査試料により調査結果が異なる項目 <ol style="list-style-type: none"> 1) HDLコレステロール、LDLコレステロール 2) 腫瘍マーカー、ホルモン 4. 多くの施設でトレーサビリティ確認を行っている
--

資料 43

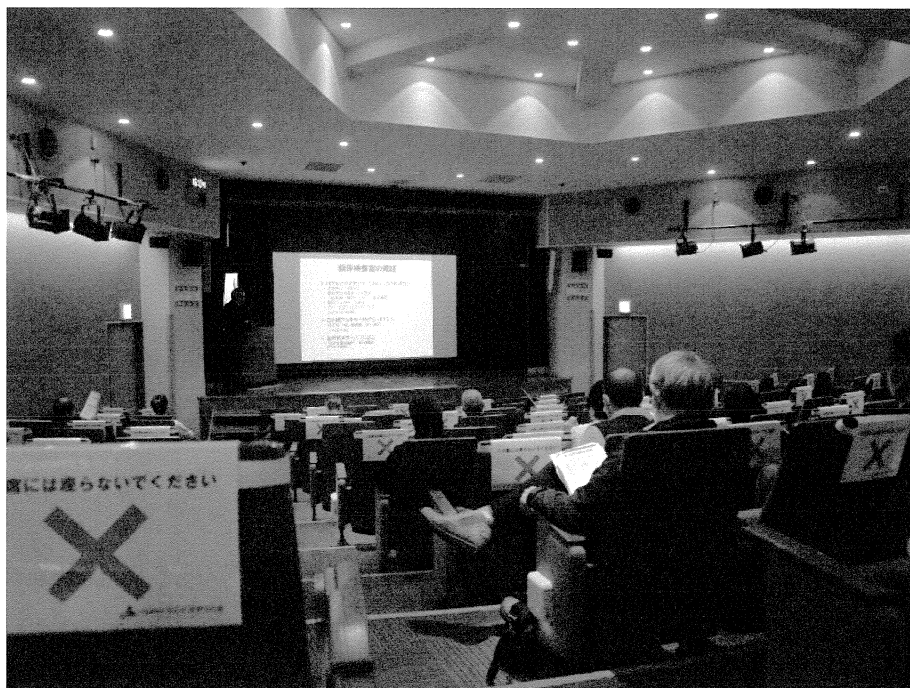
臨床検査の方法間、方法内精度

日本医師会調査の方法間変動と方法内変動をまとめた表です。総ビリルビンからクレアチニン、血中酵素は方法内変動、方法間変動とも優れています。例えばAST(GOT)の平均値が24.5単位の試料でも方法内変動はわずか2.71%であり、方法間変動も4.81%と良好です。ALT(GPT)は23.8単位の試料で方法間変動が17.88%で大きそうですが、約20%としても4単位ぐらいのバラツキしかなく、20～28単位に入っていますので、臨床的には問題ありません。しかも方法内変動は3.04%ですから、0.6単位程度のバラツキで、23～24単位に入っており、1単位程度しか変わらない精度なのです。

これらの成績は平均値が高い異常検体でも同様で、多少大きなバラツキの項目もありますが、方法内変動は、2%以下で極めて小さく同じ測定系を使う場合は互換性のある一致した測定値が期待できます。(資料44)

項目	平均値	方法間	方法内	平均値	方法間	方法内
総ビリルビン	0.89	1.97	4.22	4.98	2.60	2.07
ブドウ糖	90.2	1.24	1.26	249.0	1.07	1.07
総カルシウム	80.4	0.82	1.50	18.39	1.65	1.44
尿酸リン	3.13	4.00	1.61	8.16	2.48	1.19
尿酸窒素	9.87	2.97	1.77	52.99	3.20	1.55
尿酸	3.98	5.21	1.71	10.88	4.09	1.42
クレアチニン	0.788	0.91	3.35	3.648	6.05	1.88
尿酸酸	6.65	3.35	1.53	24.82	2.64	1.17
AST	24.5	4.81	2.71	117.3	6.39	1.41
ALT	23.8	17.88	3.04	112.3	5.13	1.52
LDH	142.2	9.53	1.55	495.5	8.14	1.30
ALP	136.5	7.74	2.20	750.2	1.71	1.99
γ-GT	39.1	4.88	2.79	200.6	2.04	1.47
アミラーゼ	61.0	12.70	2.07	294.6	6.40	1.51
CK	81.5	11.88	2.65	323.0	7.00	1.91
コリンエステラーゼ	132.5	12.16	1.54	433.8	1.85	1.28
脂コレスチロール	213.0	4.08	1.27	114.4	1.72	1.29
中性脂肪	169.0	7.21	1.48	134.2	5.62	1.42
HDLコレスチロール	55.1	6.80	1.87	48.3	5.97	1.81
LDLコレスチロール	182.2	3.60	1.74	107.2	3.12	1.46
HbA1c	5.71	2.15	1.42	100.1	2.19	1.21

資料 44



臨床検査の方法間、方法内精度

一方これが免疫系の検査です。方法内変動は3%～5%とそれほど悪くありませんが、方法間変動、つまり異なる測定系・測定装置を使用した測定値は大きなバラツキになります。例えば、CEAでカットオフ値付近の2.4ng/mL試料では、方法間変動が51.89%と大きく、1.2ng/mLの差です。ある診療所・病院を受診すると、CEAが高いと判断されしなくても良い検査を行うことになります。

血液学的検査も、ヘモグロビンと赤血球は方法内変動も方法間変動も2%以下で優れていますが、白血球と血小板は方法間変動が15%程度で、測定装置によってかなり違うことが分かります。(資料45)

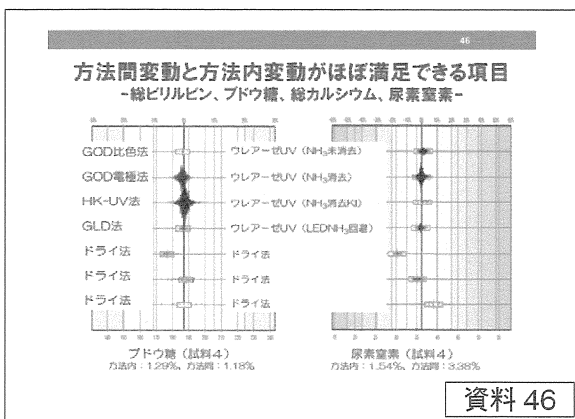
項目	平均値	方法間	方法内	平均値	方法間	方法内
CEA	2.39	51.89	6.45	23.52	12.06	2.82
AFP	5.21	10.11	5.10	87.94	7.16	2.39
CA19-9	15.6	19.80	3.08	145.6	40.74	3.96
CA125	18.8	9.57	3.87	76.3	14.74	2.95
PSA	2.05	15.25	3.31	21.78	14.02	2.78
TSH	2.56	12.41	3.09	14.60	11.83	2.85
PTa	14.0	29.05	3.31	2.70	27.07	3.27
CRP	0.29	12.51	6.07	1.96	5.74	3.55
フィブリノーゲン	6318	18.03	5.30	399.61	16.27	4.18
リウマトイド因子	20.71	29.01	8.33	63.84	17.70	4.05
ヘモグロビン	7.41	1.02	1.07	14.68	1.12	0.85
赤血球数	294.0	1.52	0.98	488.0	1.06	0.90
白血球数	2890	13.89	22.00	30.00	5.59	3.12
血小板数	9.73	16.47	4.31	33.22	6.91	3.36
ヘマトクリット	21.97	4.25	1.50	41.00	3.72	1.63
PT-INR	2.22	8.36	4.16			
APTT	29.8	5.88	2.10	40.5	5.69	2.70
フィブリノーゲン	230.5	5.35	3.04	209.4	4.40	3.56

資料 45

方法間変動と方法内変動がほぼ満足できる項目

—総ビリルビン、ブドウ糖、総カルシウム、尿素窒素—

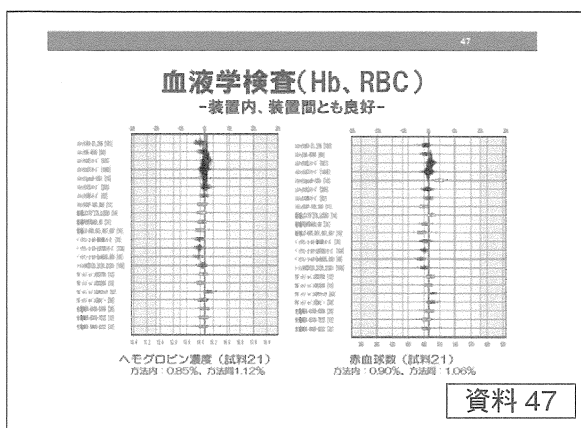
方法間変動も方法内変動も良好でどこの施設で測定されても同じ結果が出る代表的がブドウ糖、尿素窒素です。スライド左にブドウ糖、右に尿素窒素の分布図を示しました。POCT(Point of Care Test)装置として開発されたドライ・ケミストリーは測定装置により測定値が異なりますが、多くの病院検査室で使用されている液状試薬を使った自動分析装置では、差異はほとんどなく、互換性のある測定値であることがお分かりと思います。(資料46)



血液学検査(Hb、RBC)

—装置内、装置間とも良好—

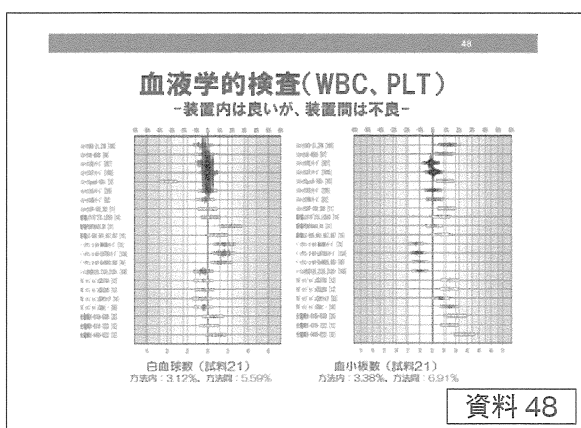
血液学的検査についても同じです。測定機器のより、多少低値あるいは高値の測定装置はありますが、スライド左のヘモグロビン、右の赤血球数もほぼ一致して臨床的解釈には影響を与えないことが分かります。 (資料47)



血液学的検査(WBC、PLT)

—装置内は良いが、装置間不良—

一方、血液学的検査でもスライド左の白血球は測定装置により高値のものと低値のものがあり、これは製造メーカーによります。これはスライド右の血小板も同様で、方法間変動は6.9%です。このように白血球数や血小板数では多少のバラツキがあります。 (資料48)

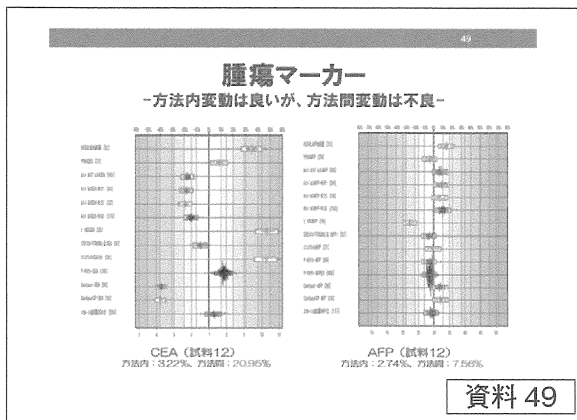


腫瘍マーカー

—方法内変動は良いが、方法間変動は不良—

これは腫瘍マーカーです。スライド左のCEAは大腸がん、消化器癌のマーカーとして測定されますが、平均値が7ng/mLの異常値試料では方法間変動が20%程度です。4ng/mL程度に測定される装置と10ng/mL以上に測定される装置があり、臨床的解釈も異なることとなります。

右はAFPです。方法間変動はAFPのほうがCEAに比べますと小さく、互換性がありますが、これはAFPが単一的であるのに対してCEAはヘテロで測定に使用する抗体が異なると測定値も異なることにもよると思います。(資料49)



外部精度管理調査の問題点 (資料50)

外部精度管理調査の問題点

資料 50

■ 調査試料の問題点

このような外部精度管理調査の問題点として、まず調査試料の問題点が挙げられます。例えば日医調査のように3,000施設ですと、各施設に1mLずつ配布しても、3,000ml、3L必要なわけです。ですから特に異常値試料では患者の異常検体をプールして調査試料とすることはできず、標準品や遺伝子組み換え体、あるいは培養したものを添加して、異常値試料を作製します。今回はこの例として、CA19-9、それから凍結乾燥品を配布する場合、脂質、HbA1cについてお話しします。

それから東京都精度管理調査で実施しているオープン調査とブラインド調査の併用についてお話しします。(資料51)

51

調査試料の問題点

- ▶ 多数の施設に配布するため多量の調査試料が必要
 - ・ 患者試料がプールできずに標準品や遺伝子組換え体の添加
 - ☞ CA19-9
 - ・ 凍結乾燥品の配布
 - ☞ HDL、LDLコレステロール、HbA1c
- ▶ 高得点取得のための不正行為
 - ☞ オープン調査とブラインド調査の併用

資料 51

■ 調査試料の作製

■ 一日本医師会精度管理調査一

調査試料はこのスライドのように健常人から集めた血清プールあるいはそれに準じたプール血清に種々の物質を添加して作製します。例えば、グルコース調査にはブドウ糖を、カルシウムは塩化カルシウムを使用します。酵素については、ヒト遺伝子組み換え体を使用しますので、実際のヒト異常試料とは少し反応が異なる場合も出てきます。(資料52)

52

調査試料の作製

-日本医師会精度管理調査-

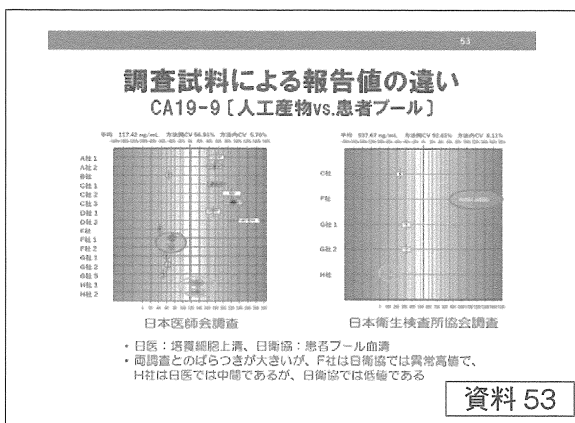
グルコース	ブドウ糖
ビリルビン	ビリルビン純品粉末
カルシウム	塩化カルシウム
尿酸	尿酸純品粉末
尿素窒素	尿素粉末
クレアチニン	クレアチニン純品粉末
AST	ヒト遺伝子組換え体(肝型)
ALT	ヒト遺伝子組換え体(肝型)
ALP	ヒト遺伝子組換え体(肝型)
LD	ヒト赤血球
アミラーゼ	ヒト唾由来：ヒト唾液由来=1：1
CK	ヒト遺伝子組換え体(骨格筋型)
γ-GT	ヒト遺伝子組換え体(肝型)

資料 52

調査試料による報告値の違い

CA19-9〔人工産物vs.患者プール〕

これはCA19-9の調査結果の分布図です。左は日本医師会調査、右は日本衛生検査所協会の成績です。日衛協調査は患者プールを使用して、日医調査では、培養細胞の上清を添加して、異常値試料を作製します。日衛協調査は参加施設が少なく、使用されている装置も少ないのですが、F社は日衛協調査では高値に収束していますが、日医調査では低値に収束しています。また、H社は日医調査では中間的な測定値ですが、日衛協調査では低値です。このような差は調査試料の差によるものと考えられますが、どちらが日常診療での患者を反映しているかの詳しいことは解析していませんが、患者プールと人工産物添加調査試料での測定値の差は確かに観察されています。(資料53)

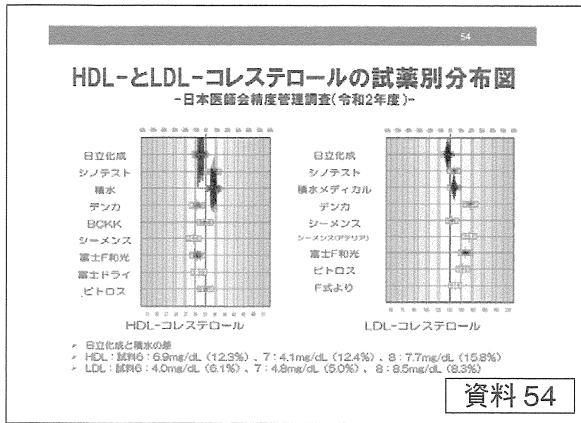


HDL-とLDL-コレステロールの試薬別分布図

—日本医師会精度管理調査(令和2年度)—

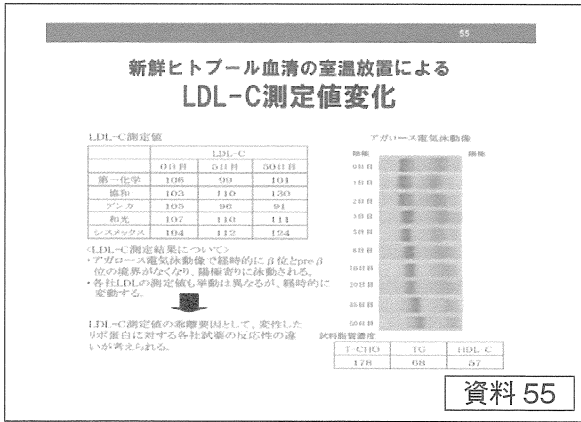
調査試料でしばしば問題になっているのがHDL-コレステロールと、LDL-コレステロールです。多くの中規模、大規模調査でLDL-コレステロールは施設間の互換性がないから、LDL-コレステロールではなく、non-HDL-コレステロールで臨床評価をすべきであるとして最近言われ始めました。

左は令和2年度の日本医師会調査の試薬メーカーごとの分布図です。見ていただくと分かりますが、確かにそのとおりで、かなりばらつきがあります。日立化成DSと積水メディカルが2大メーカーですが、HDL-コレステロールでは3試料での差が6.97、4.1、7.7mg/dLで、平均値での比率が12.3%、12.4%、15.8%です。一方、LDL-コレステロールでは平均値での比率は6.1、5.1、8.3%です。しかし、LDL-コレステロールのほうが絶対値が大きいため、差は4.0、4.8、8.5mg/dLと大きくなります。(資料54)



新鮮ヒトプール血清の室温放置による LDL-C測定値変化

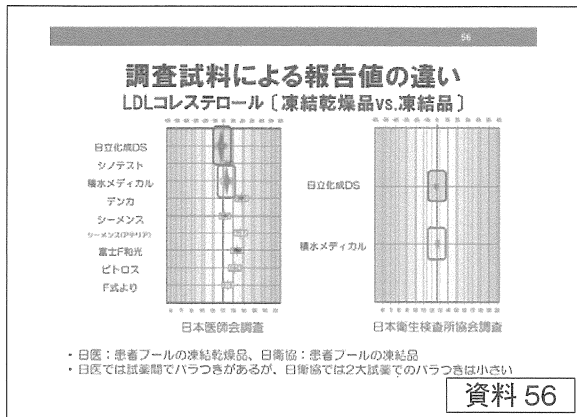
この原因として脂質の変性が考えられています。脂質は、保存すると変性します。血清を冷蔵庫に保存して経時的にアガロース電気泳動をするとスライドのように移動度が変化します。LDLコレステロールの直接法は界面活性剤とpHを組み合わせ、測定しているので、少しでも変性するとそれだけで測定値が変動します。大規模調査では凍結乾燥品が調査試料として使用されていますので、これら2社メーカーで差が大きくなり、LDLコレステロール直接法は比較できないとの結論になったものと思われます。(資料55)



調査試料による報告値の違い

LDLコレステロール〔凍結乾燥品vs.凍結品〕

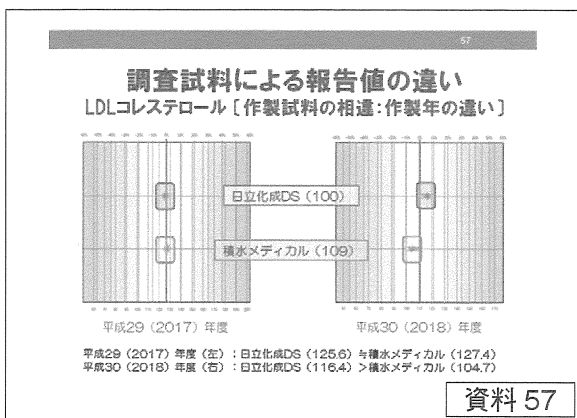
これは調査試料の違いによるLDLコレステロールの分布図です。日医調査では凍結乾燥品を試料していますが、日衛協では凍結品で、患者血清プールを1回凍結して、それをそのまま調査試料の試料しています。日立化成DSと積水メディカルで認められた日医調査の差は日衛協調査では認められず、ほとんど一致した測定値でした。(資料56)



調査試料による報告値の違い

LDLコレステロール〔作製試料の相違：作製年の違い〕

HDLとLDLコレステロールの調査での調査試料は凍結乾燥ではなく凍結回数をできるだけ少なくしたプール血清を試料とすれば良いのですが、問題は、作製の年・時期、プールした血清の内容によっても異なることです。同じ、日衛協調査でも左の2017年度は日立化成DSと積水メディカルの差はわずか1.8mg/dLでしたが、右の2018年度での両社の差は11.7mg/dLと凍結乾燥品での調査と同等の差でした。プールに用いた血清脂質の内容によって大きく異なることを念頭に調査試料を調整・作製する必要があることが分かってきています。(資料57)



HbA1cの変動諸指標

一日衛協調査

これがHbA1cの日衛協調査の結果です。試料1から3が凍結乾燥品で、4と5は生血です。CBC(血球数算定)調査のための生血液の残余血を使って、HbA1c測定をした結果です。

方法間変動は生血試料の4と5が凍結乾燥品試料の1～3より良好です。試料4の1.74%はHbA1cの平均値が4.86%と低値であるためと考えます。ただし、方法内変動は生血の方が悪く、これは保存安定性を反映していると考えられます。(資料58)

HbA1cの変動諸指標
-日衛協調査-

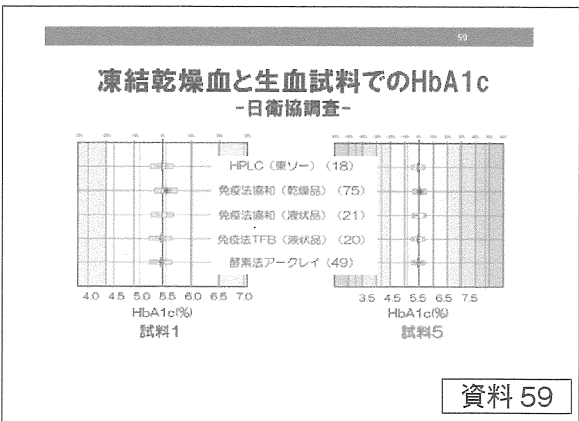
試料	変動		標準偏差	補正共通CV	平均値
	方法間	方法内			
1	1.13	0.85	0.09	1.97	5.45
2	1.59	0.89	0.10	1.72	6.42
3	1.93	0.70	0.13	1.48	7.37
4	1.74	1.74	0.11	2.39	4.86
5	0.65	1.84	0.10	2.93	5.44

・試料1～3：凍結乾燥品、試料4、5：生血（CBC算定残余血）
・方法間変動は生血が良好

資料 58

凍結乾燥血と生血試料でのHbA1c

一日衛協調査 (資料59)



HbA 1cの測定法別平均値の比較

—日衛協調査—

日衛協調査での凍結乾燥品試料1～3を左に、生血の試料4；5を右に示しました。生血試料では、測定系間でほとんど変動がないことが分かります。

外部精度管理調査ではできたら患者の試料を反映するような調査試料を使用するのが理想ですが、大規模調査では大量の調査試料を必要とすることから作製が無理ですので、適切にこれら2つの試料を組み合わせた調査をすることが今後の理想と考えます。(資料60)

方法	メーカー、試料	1	2	3	4	5
HPLC	アークレイ	5.40	6.30	7.25	4.83	5.43
	東ソー	5.41	6.34	7.33	4.79	5.39
免疫法	協和（凍乾・汎用自動）	5.50	6.46	7.42	4.89	5.47
	協和（液状・半自動）	5.45	6.55	7.57	4.82	5.44
	TFB	5.40	6.43	7.40	4.67	5.37
酵素法	アークレイ	5.39	6.29	7.20	4.90	5.42

資料 60

■ オープン調査とブラインド調査

外部精度管理調査の多くはオープン調査です。「これから精度管理調査をします。試料をお配りしますので、その試料を測定し結果を返却してください」と宣言してから実施します。これでは必ずしも検査現場の精度管理状況を反映していないこともできます。例えば、日医調査は評価・評定されますので、いい成績でないと病院長や上層部から叱責されないとも限りません。このため、患者検体はシングルアッセイですが、調査試料は複数回測定をして平均値を報告したり、直前にキャリブレーションをしたり、標準品も測定して正確なデータであることを確認してから測定する施設も少なくないのです。そこでブラインド調査、精度管理調査か否かを公開せずに調査試料を測定してもらい、その結果を評価するのです。

このブラインド調査では試料の送付法と試料の調整、調査試料を検査室まで届ける手段と調査試料であるかわからない状態で検査室に提出するかが重要になります。(資料61)

オープン調査とブラインド調査

- ▶ 精度管理調査の多くはオープン調査
 - オープン調査は必ずしも検査現場の精度管理状況を反映していない → 調査用手順での測定？
 - ・ 複数回測定、直前にキャリブレーション、標準品測定
- ▶ ブラインド調査が必要
 - ブラインド調査には試料の送付法と試料の工夫調整が必要
 - 東京都
 - ・ 東京都医師会の協力で患者検体として調査試料を登録衛生検査所に提出
 - ・ 患者検体の擬似試料を作製

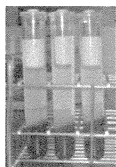
資料 61

■ 擬似全血試料の外観・形態

東京都精度管理委員会には東京都医師会代表も委員会委員ですので、医師会委員の診療所から患者検体として衛生検査所に提出することが可能ということで、ブラインド調査のための血液試料の作製を行いました。患者検体は通常血清分離をしていない血液検体を提出しますので、患者検体の擬似全血試料の作製を行いました。肝機能や腎機能が異常、あるいは脂質異常症の検体をプールして、これらに使用して、擬似全血試料を作りました。スライドのように作製した血液を試験管に分注して東京都下の大学病院と衛生検査所に搬送して、試験管の状況や血清分離後に生化学検査を測定してもらい、評価したところ良好な成績が集計されました。(資料62)

擬似全血試料の外観・形態

1. 13施設に搬送（約3時間の時差）
東京都下の大学病院、検査センター
2. 到着時、遠心分離時のコメント
 - ・ 外観に異常はなし : 10/13
 - ・ 溶血を確認
試料1 : 7/13、2 : 8/13、3 : 1/13
 - ・ 遠心分離後の上清にフィブリンの析出
 - ・ 血球、フィブリンが除去しきれない



試料1 : A/バロソ+肝機能異常
試料2 : CPD+腎機能異常
試料3 : CPD+高脂血症

資料 62

擬似血液による精度管理調査

—東京都医師会—

擬似全血試料の作製手順です。CPD採血をし、健常人ボランティア血漿70mL、異常プール血清30mLを加えて混和します。血漿とプール血清との比率は7:3ぐらいでないと、血漿中のフィブリノゲン量が少なすぎると血液が凝固できなくなります。8:2でも良いのですが、6:4ではフィブリノゲンが薄過ぎて凝固しません。最後にトロンビンを加えて血液を凝固させます。(資料63)

擬似血液による精度管理調査

—東京都医師会—

1. 健常ボランティアからCPD採血
2. 遠心操作により血球と血漿を分離
3. 血漿70mLに異常プール血清30mLの割合で混和
4. ハマトクリット値が約40%前後になるように血球を添加
5. 各検査施設の専用試験管に分注
6. 血液5mLにトロンビン5 μ Lの割合で添加し、静置
7. 患者血液として精度管理に利用

資料 63



ブラインド調査の有効性 —東京都衛生検査所精度管理調査—

ブラインド調査からは非常に興味あるデータが得られました。スライド左はオープン調査、右はブラインド調査結果です。例えばBUNでは、オープン調査ではCVが2.2%と非常に良いのですが、ブラインド調査では2.7と2.9%ですし、尿酸ではオープン調査の1.8と0.9%がブラインド調査では2.4と2.4%です。ほとんど全ての項目で、ブラインド調査のバラツキが大きく、これが患者のデータの精度管理状況を反映していると考えられます。(資料64)

64

ブラインド調査の有効性
-東京都衛生検査所精度管理調査-

項目	オープン調査						ブラインド調査					
	試料1		試料2		試料3		試料4		試料5		試料6	
	平均値	SD	CV	平均値	SD	CV	平均値	SD	CV	平均値	SD	CV
総蛋白	16.03	0.35	2.2	49.52	1.08	2.2	12.05	0.32	2.7	26.61	0.78	2.9
BUN	3.59	0.05	1.8	9.74	0.09	0.9	4.25	0.1	2.4	6.11	0.21	2.4
クレアチニン	0.972	0.093	3.7	5.882	0.081	1.4	0.637	0.019	2.9	2.503	0.082	3.7
ブドウ糖	96.7	1.4	1.4	302.1	4.1	1.4	79.0	1.4	1.7	206.8	5.2	2.5
HbA1c	5.14	0.1	2.0	7.93	0.14	1.8	5.35	0.14	2.7	7.87	0.23	2.9
AST	35.0	0.7	2.1	160.2	3.1	1.9	18.4	0.8	4.2	78.6	2.4	3.0
ALT	33.8	1.0	2.8	166.1	2.9	1.7	18.5	0.9	5.0	67.3	2.2	3.3
γ-GT	45.1	0.9	2.0	137.8	2.3	1.7	28.8	0.6	2.2	66.5	1.7	2.5

・オープン調査と比較してブラインド調査ではCVが大きい

資料 64

ブラインド調査の有効性 —東京都衛生検査所精度管理調査—

東京都精度管理調査では生化学検査だけでなく、血液型もブラインド調査を実施しています。血液型Rho(D)調査のオープン調査では、抗e抗体で感作した血球を使用した調査で「陰性」で「確認試験」のコメントが、32 / 35施設返却されました。「陰性」の細かな検索が行われて、そのコメントが併記されて結果が返却されたのです。

しかし、ブラインド調査で同じ試料で調査しても、18 / 18施設で、「陰性」の結果で、「確認」のコメントの付記が1つの施設もありませんでした。通常の診療所で提出された場合には、ほとんどコメントがない結果が返却されることが明らかになりました。これはABO血液型でも同様で、オープン調査では日本赤十字に血液型の検討を依頼したと同じような血液型解析データが返却されますが、ブラインド調査では詳細な検討が行われず、結果だけが返却されており、これが実際の医療現場と考えられます。(資料65)

ブラインド調査の有効性

-東京都衛生検査所精度管理調査-

- Rho(D)血液型調査：抗e抗体で感作した血球
 - オープン調査：「陰性」で「確認試験」のコメントが 32/35 施設で付記
 - ブラインド調査：18/18施設で「陰性」であったが、確認試験のコメントはなし（2012）
- ABO血液型：A型あるいはB型血液にO血球を混合
 - オープン調査：12/33施設は「A型」、21/33施設は「その他」で18施設はコメントあり（2013）
 - ブラインド調査：6/17施設は「A型」でコメントなし。「mf」の記載だけが7施設、「亜型・異型輸血など」の記載が3施設、「輸血の際の対応」の記載が1施設22

資料 65

■ 精度管理と法律 (資料66)

精度管理と法律

資料 66

■ 健診・簡易測定と精度管理

このような精度管理に関する法律については、特定健診・特定保健指導、メタボリック健診には記載されています。、内部精度管理は、「検体の取扱、測定、測定結果の管理までの過程について行うこと。用いる管理図法は、標準的な管理図法、 \bar{x} -Rs-Rを使うこと」とか、外部精度管理は、「医師会、技師会、全衛連などの外部精度管理事業の少なくとも1つに参加すること」などが記載されています。

特定健診から少し後で制定された「検体測定室」についても、「定期的な内部精度管理を実施し、年1回以上、外部精度管理調査に参加するものとする」と規程されています。（資料67）

健診・簡易測定と精度管理

- ▶ 特定健診・特定保健指導（メタボリック健診）
健康診断における検体検査の精度管理を行う上では、検査前の準備、検査手順等を適切に実施する必要がある。健康診断における現状を踏まえ、以下のとおり、精度管理を行う上で、特に留意すべき事項を取りまとめた。今後、標準的な健康診断の手順を確立していくことが望まれる。
 - ✓ 内部精度管理は、検体の取扱、測定、測定結果の管理までの過程について行うこと。このうち測定管理について用いる管理図法は、標準的な管理図法によって行うこと。
 - ✓ 外部精度管理は、外部精度管理事業（日本医師会、日本臨床衛生検査技師会、全国労働衛生団体連合会など）の少なくとも一つに参加すること。
- ▶ 検体測定室
 - ✓ 精度管理精度管理については、測定機器の製造業者等が示す保守・点検を要するものとし、検体の測定に当たっては、複数人の検体を一度に測定しないものとする。
 - ✓ 検体測定室ごとに、精度管理責任者（医師、薬剤師又は臨床検査技師）を定め、精度管理責任者による定期的な内部精度管理を実施し、年1回以上、外部精度管理調査に参加するものとする。

資料 67

医療法等の一部を改正する法律

—平成29年6月14日公布、平成30年12月1日施行— (資料68)

医療法等の一部を改正する法律

—平成29年6月14日公布、平成30年12月1日施行—

- ▶ 改正の趣旨
安全で適切な医療提供の確保を推進するため、検体検査の精度の確保、特定機能病院の管理及び運営に関する体制の強化、医療に関する広告規制の見直し、持分の定めのない医療法人への移行計画認定制度の延長等の措置を講ずること。
- ▶ 改正法の主な内容
 - ✓ 医療法（昭和23年法律第205号）の一部改正
 - ① 検体検査の精度の確保に関する事項
 - ② 特定機能病院の管理及び運営に関する体制の強化に関する事項
 - ③ 医療に関する広告規制の見直しに関する事項
 - ④ 妊婦又は産婦の異常に対応する医療機関の確保等に関する事項
 - ⑤ 医療機関の開設者に対する監督に関する事項
 - ✓ 臨床検査技師等に関する法律の一部改正
 - ① 採取された検体の検査を「検体検査」とし、6分類を7分類に

資料 68

検体検査の精度の確保

—医療法、臨床検査技師等に関する法律—

平成29年(2017年)に施行された「医療法等の一部を改正する法律」には改正の趣旨が記載されています。「安全で適切な医療提供の確保を推進するため、検体検査の精度の確保」が重要であり、検体検査の精度の確保に関する事項が医療法の一部改正として付け加えられました。

また、臨床検査技師等に関する法律として、検体検査の6分類が時代に合わせて遺伝子・染色体検査を加えて7分類になりました。(資料69)

検体検査の精度の確保

—医療法、臨床検査技師等に関する法律—

ゲノム医療の実用化に向けた遺伝子関連検査の精度の確保等に取り組む必要があるため

1. 医療機関、衛生検査所等の医療機関が検体検査業務を委託する者の精度管理の基準の明確化
2. 医療技術の進歩に合わせて検体検査の分類を柔軟に見直すため、検査の分類を厚生労働省令で定めることを規定
3. 「〇〇検査(微生物学的検査、血清学的検査・)」
⇒「検体検査」

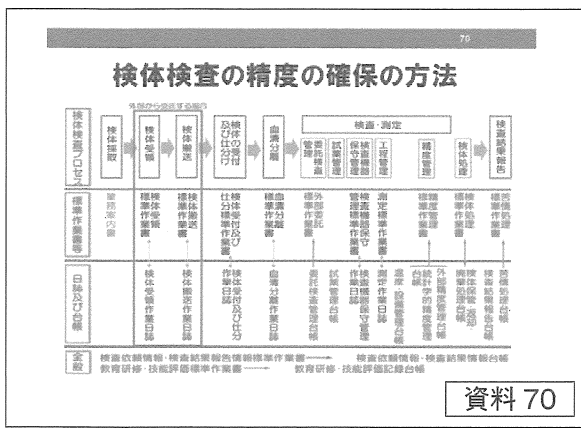
資料 69

検体検査の精度の確保の方法

法令で定められた「検体検査の精度の確保」のために現在の検査室、衛生検査所で行うべきことを表にまとめました。検体採取、検体受領・搬送、受け付け、血清分離、検査・測定、そして検査結果報告の一連の検査プロセスがあります。それぞれのステップに対して、標準作業書、SOPを作成しなくてはなりません。また、これらの作業に関する日誌、および台帳も記載することで検査精度の確保を行うことになりました。

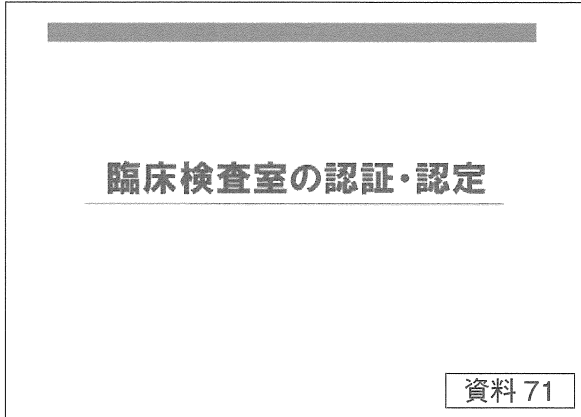
各プロセスでそのプロセスの標準作業手順を記載したSOPを作成し、毎日、「この作業をSOPに従い実施し、このような結果でした。このような不具合がありましたので、このように対応しました」などを記録として残さなくてはいけなくなりました。

これはまだ努力義務ですが近い将来、努力義務から義務化されると大病院検査室ばかりでなく、小・中規模病院の検査室、診療所での検査室でも同様な作業を行わなければなりません。(資料70)



■ 臨床検査室の認証・認定

適切な精度管理を実施して精度よい検査成績医師あるいは患者に返却している臨床検査室の認証と認定を受けることができます。(資料71)



■ 臨床検査室の認証

1つは日本適合性認定協会、JAB(Japan Accreditation Board)が認定しているISO15189という国際基準で、それに則った認定です。今年1月26日時点で、大学病院79施設、登録衛生検査所41施設、一般病院108施設、健診センター1施設の合計229施設が認定されています。この認定は2005年に開始され、開始されてから認定されたのは246施設で、この差17施設は、ISO15189に認定を取得してもこれに見合う受益がないなどの理由により、更新を行っていません。

日本臨床検査技師会とJCCLSが認定しているのが精度保証臨床検査室で、去年3月時点で851施設です。JABは主に対面調査による文書管理調査により認定しますが、臨床検査技師会は文書管理と同時に、内部精度管理や外部精度管理についても詳細な検証を行い認定しています。

また、医療関連サービス振興会は、対象が登録衛生検査所で、対面で調査をし、評価委員会で評価し、改善点があれば指摘し、適切な改善が認められた場合にのみ認定します。現在120施設です。(資料72)

72

臨床検査室の認証

- ▶ 日本適合性認定協会 (JAB: ISO15189)
 - ・ 大学病院: 79施設
 - ・ 登録衛生検査所: 41施設
 - ・ 一般病院・健診センター: 108施設
 - ・ 健診センター: 1施設
 - ・ 合計: 229 (全246) 施設
 - 2021年1月26日現在
- ▶ 日本臨床衛生検査技師会/JCCLS
 - ・ 精度保証臨床検査室: 851施設
 - 2020年3月現在
- ▶ 医療関連サービス振興会
 - ・ 認定衛生検査所: 120施設
 - 2021年1月現在

資料 72


■ 種々の団体での認定証・認定書

認定されますとこのような認定証が交付されます。一番左がJAB、真中が医療関連サービス、一番右が日本臨床検査技師会の認証書です。(資料73)


73

種々の団体での認定証・認定書


日本適合性認定協会



医療関連サービス振興会



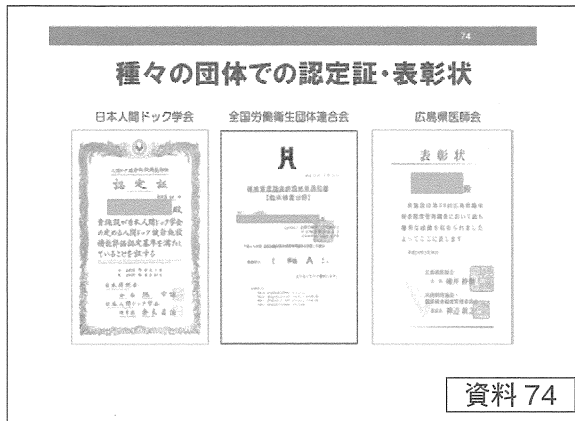
日本臨床検査技師会/JCCLS



資料 73

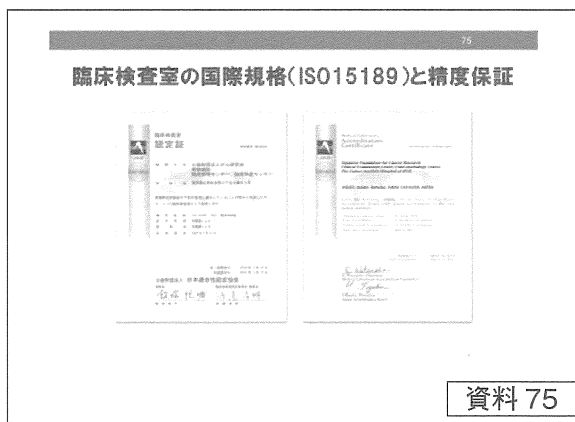
■ 種々の団体での認定証・表彰状

その他の団体でも認定証や外部精度管理参加証・表彰状を発行しています。日本人間ドック学会、全国労働衛生団体連合会、広島県医師会の表彰状です。(資料74)



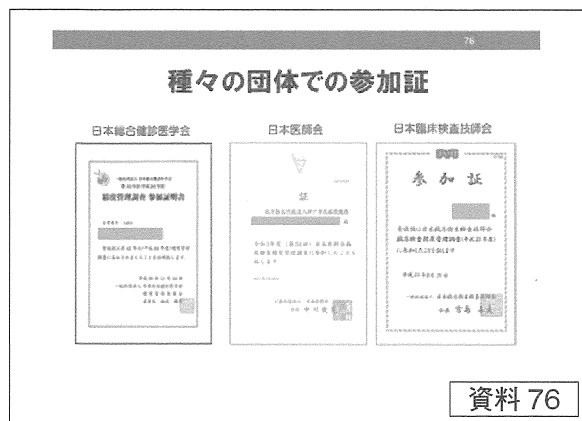
■ 臨床検査室の国際規格(ISO 15189)と精度保証

ISO15189、JABは国際基準ですので、日本語と同時に英語のサーティフィケーションが発行されています。(資料75)



■ 種々の団体での参加証

各種団体も、外部精度管理調査の参加証を発行して参加したことを証明しています。(資料76)



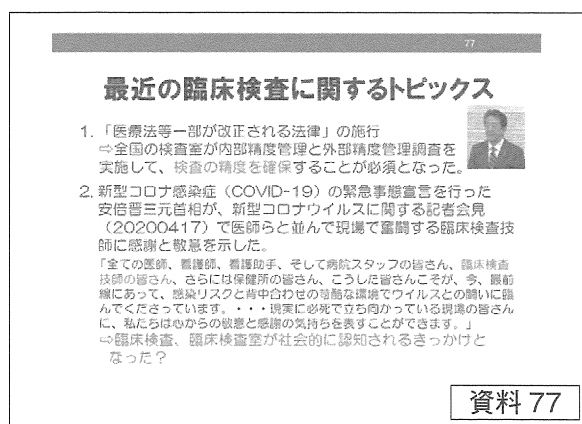
資料 76

■ 最近の臨床検査に関するトピックス

最近、臨床検査に関するトピックスが連続してありました。まず、先ほどお話したような「医療法等一部が改正される法律」が施行され、検査の精度を確保することが必須になりました。

次に昨年4月に安倍元首相が新型コロナウイルスに関する記者会見を行い、このときに初めて、医師らと並んで現場で奮闘する臨床検査技師に関しての敬意を示しました。「全ての医師、看護師、看護助手、そして病院スタッフの皆さん、臨床検査技師の皆さん、さらには保健所の皆さん、こうした皆さんこそが最前線にあって」、「私たちは心から敬意と感謝の気持ちを表すことができます」と、今まで臨床検査技師の名前が公式の場で言われたことはありませんでしたが、ここで「臨床検査技師」、「臨床検査」という言葉が初めて公の場で首相の口から発せられました。

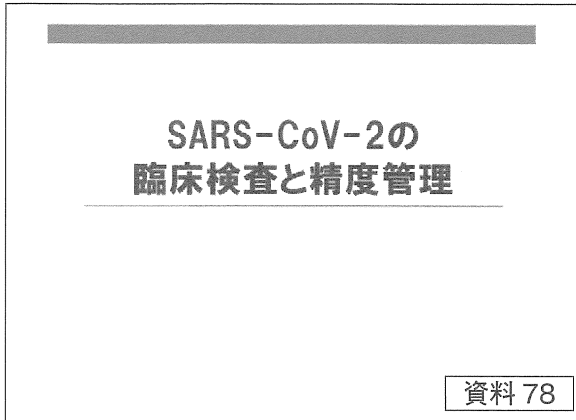
われわれ臨床検査に従事する者は、臨床検査、臨床検査室が社会的に認知されたきっかけになっただろうと思っています。新型コロナウイルスの診断には臨床検査が非常に重要だと認識されたために、安倍元首相がこのような形で表明してくれたのではないかとと思っています。(資料77)



資料 77

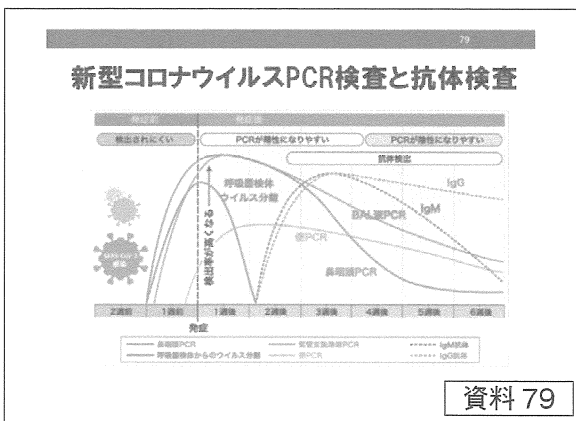
SARS-CoV-2の 臨床検査と精度管理

次にCOVID-19感染症の検査と精度管理についてお話をさせていただきます。(資料78)



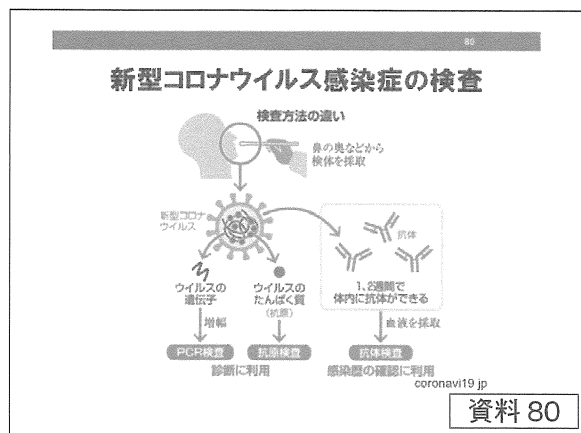
新型コロナウイルスPCR検査と抗体検査

COVID-19感染症の臨床経過と原因ウイルスであるSARS-CoV-2の検査と抗体検査です。発症する1週間少し前ぐらいから鼻咽頭ぬぐい液でのPCR検査で陽性になります。抗体はそれに遅れて、症状が出現してから2～3週間で出現して、血中濃度が上昇します。通常IgMが上がって、次にIgGが上がるのですが、COVID-19は同時に上昇するか、IgGが先行して上昇する例もあるようです。(資料79)



■ 新型コロナウイルス感染症の検査

新型コロナウイルスの検査は、多くは鼻咽頭ぬぐい液を綿棒でぬぐって検体としてウイルスの遺伝子を検査するPCR検査、あるいはウイルスのたんぱく質を検査する抗原検査によりウイルスの存在を検査します。感染後数週間経過すると抗体ができますので、血中に出現する抗体を検査するのが抗体検査です。抗体検査は感染していたかどうかを調べる検査で、PCR検査や抗原検査は現在感染をしているかを検査します。(資料80)



■ 新型コロナウイルス検査の特徴

新型コロナウイルス検査を表にまとめました。PCR検査と抗原検査と抗体検査です。PCR検査、抗原検査というのは、現在の感染、抗体検査は過去の感染の有無の明らかにします。

検査試料については、抗体検査は血液を、抗原検査は鼻咽頭ぬぐい液あるいは唾液を用います。抗原検査と抗体検査はイムノクロマトグラフィという簡易検査法が開発されていますので、それを使って医療人でなくても患者でも検査可能です。

PCR検査は操作が難しく専門技師が行います。感度は、PCR検査は高感度ですが、抗原検査はPCR検査よりも劣ります。所要時間はPCR検査は検査装置・方法により若干異なりますが数時間は必要としますが、抗原検査や抗体検査はイムノクロマトグラフィを使用すれば30分前後で結果が分かります。

検査結果が陽性の場合には、PCR検査では医師が指示して、入院・自宅療養をすることになります。これは抗原検査も全く同じです。抗原検査の場合は、2～9日は再検の必要がなく経過を観察して、発症後10日でPCR検査をするとマニュアルには記載されています。(資料81)

新型コロナウイルス検査の特徴

項目\種類	PCR検査	抗原検査	抗体検査
検査意味	現在の感染有無	現在の感染有無	過去の感染有無
検査材料	鼻咽喉ぬぐい液、唾液	鼻咽喉ぬぐい液	血液
検査装置	専用装置・機器	イムノクロマト/専用機器	イムノクロマト/専用機器
検査施行者	専門技師・医師	患者でも可/専門技師	患者でも可/専門技師
検査難易度	難	易	易
感度	高感度	PCRより劣る	抗原により異なる
検査時間	2～9時間	15～30分	15～30分
検査目的	職性/バスポート・旅行	空港の入国審査・イベント	中和抗体価・疫学調査
結果解釈			
・陽性	医師の指示/入館・自宅療養	医師の指示/入館・自宅療養	感染の経路あり
・陰性	感染防止に努める	発症後10日検査でPCR検査、2～9日は再検査必要なし経過	感染リスクあり

資料 81



■ 新型コロナウイルス抗原検査(デンカ・クイックナビ)

抗原検査キットの仕様書を示します。イムノクロマトグラフィを使い、簡単に検査ができます。綿棒で鼻咽頭から検体を採取して、よく攪拌(かくはん)をした後にフィルターを付けて、イムノクロマトグラフィの添加部位に3滴加えると、試料がキット膜中を展開してコントロールとテスト部位まで移動して反応します。コントロールのラインが出現しないと、検体が検査部位まで移動したかどうか分かりません。

必ずコントロールラインが出現して初めてテストが陽性になりますので、右のCラインが出現していないのは無効例です。

これがデンカ生研のクイックナビで、これが富士レビオのエスラインです。全く同じ内容です。(資料82) (資料83)

資料 82

新型コロナウイルス抗原検査(デンカ・クイックナビ)

検体採取方法
検体採取部位
検体採取方法
検体採取方法
検体採取方法

検査手順
検体採取方法
検体採取方法
検体採取方法
検体採取方法

結果判読方法
結果判読方法
結果判読方法
結果判読方法

資料 82

資料 83

新型コロナウイルス抗原検査(富士レビオ・エスライン)

検体採取方法
検体採取方法
検体採取方法
検体採取方法

検査手順
検体採取方法
検体採取方法
検体採取方法
検体採取方法

結果判読方法
結果判読方法
結果判読方法
結果判読方法

資料 83

■ PCR(Polymerase Chain Reaction)法の原理

PCRはPolymerase Chain Reactionという方法で、核酸DNAを熱変性して2本にした後に、アニーリング、増幅したい部分の起点となるプライマー、ここから増幅したい箇所にピンを置きます。これにDNAポリメラーゼという酵素を加えるとピンを置いた箇所から、塩基が結合してDNAが伸長します。伸長反応により熱変性前のDNAが2本に復元され、これを繰り返すと1本が2本にというように2、4、8、16、32という具合に、2倍ずつ増幅させるのがPCR法です。(資料84)

資料 84

PCR(Polymerase Chain Reaction)法の原理

PCR法の原理
DNA
ステップ1: 熱変性
ステップ2: アニーリング
ステップ3: 伸長反応

資料 84

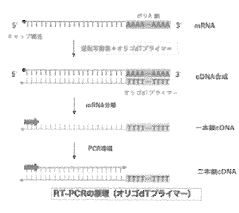
■ RT-PCR(Reverse Transcription-PCR)

ところが新型コロナはRNAウイルスです。RNAは、一度、鋳型としてDNAを合成してその後に同じようなPCRによる増幅をする必要があります。1ステップ増えます。RNAを鋳型としてDNAを合成するステップを逆転写(Reverse Transcription)といい、逆転写により合成したDNAをcDNA(complementary DNA)といい。この方法をRT-PCR法といいます。(資料85)

85

RT-PCR(Reverse Transcription-PCR)

- > RT-PCRとは、RNAを鋳型としてDNAを合成(逆転写)した後、特定のプライマーを用いたPCR法によりDNAを増幅させる操作
- > RT-PCRはRNAを検出するために広く用いられている
- > 逆転写反応により合成されたDNAはRNAと相補的な配列を持つことから、cDNA (complementary DNA: 相補的DNA) と呼ばれている



ライフサイエンス

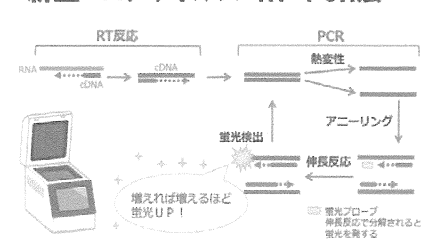
資料 85

■ 新型コロナウイルス—RT-PCR法—

このように逆転写反応によりcDNAを合成した後にPCRを行って、最終的にウイルス核酸を増幅するのが新型コロナウイルス検出法です。伸長反応で分解されると蛍光を発する蛍光プローブを用い、この蛍光量を測定することで新型コロナウイルスを検出する装置が開発されています(資料86)

86

新型コロナウイルス—RT-PCR法—



増えれば増えるほど
蛍光UP!

蛍光検出

PCR
熱変性
アニーリング
伸長反応

蛍光プローブ
伸長反応で分解されると
蛍光を発する

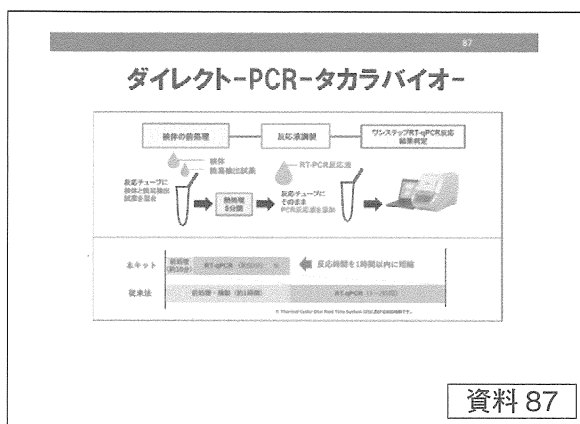
- > 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)はRNAウイルスなので、RNAからDNAを合成したのちPCRを行うRT-PCR法で検出

北華連大学

資料 86

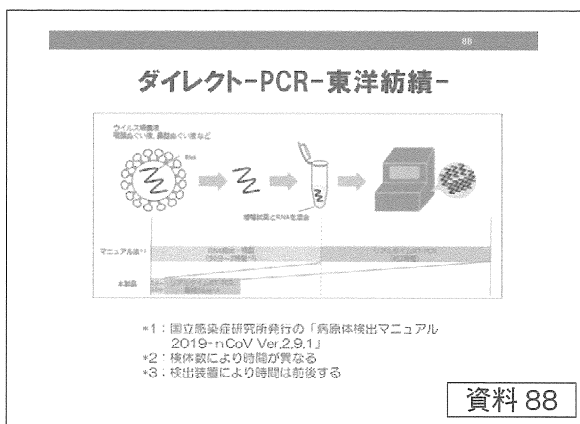
■ダイレクト-PCR—タカラバイオ—

逆転写反応では新型コロナウイルスのRNAをcDNAするために、ウイルスRNAを抽出する必要があります。従来法では、前処理・精製ステップで核酸、RNAを抽出するステップがあり、大体1時間ぐらいかかります。このステップを10分に短縮して、逆転写とPCR法を行う直接法が開発され、1時間以内で検査が可能となりました。この装置がタカラバイオ、東洋紡績などから続々市販され、簡便に新型コロナウイルスの核酸検査が可能となりました。(資料87)



■ダイレクト-PCR—東洋紡績—

(資料88)



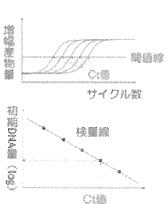
- *1: 国立感染症研究所発行の「病原体検出マニュアル 2019-nCoV Ver.2.9.1」
- *2: 検体数により時間が異なる
- *3: 検出装置により時間は前後する

リアルタイムPCR法

リアルタイムPCR法というものがありますように、増幅するPCR産物量をサイクルごとに蛍光物質で標識し、その蛍光強度を測定して増幅曲線を作成します。試料中の核酸量が多ければ少ないサイクル数で増幅曲線が作成できます。標準物質から増幅曲線を作成し、適当な増幅産物量と増幅曲線から Threshold Cycle (Ct値) を決めていきます。このCtの値が小さい方が試料中の核酸量(新型コロナウイルスではRNA)が多いということが出来ます。(資料89)

リアルタイムPCR法

- ▶ 増幅するPCR産物量をサイクルごとに蛍光物質で標識し、その蛍光強度を測定して増幅曲線を作成
- ▶ 試料中のDNA量が多ければ、増幅するPCR産物量が検出可能な量に達するまでのサイクル数が少なくても増幅曲線が起き上がる
- ▶ 段階常積したスタンダードサンプルを用いて等間隔で並んだ増幅曲線を作成
- ▶ 適当なところに閾値線(Threshold Line)を設定し、増幅曲線と交わる点「Ct値(Threshold Cycle)」を得る
- ▶ 段階常積したスタンダードサンプルのDNA量とそれぞれのCt値の関係から「検量線」を作成可能
- ▶ 未知サンプルから求めたCt値をこの検量線に当てはめれば、未知サンプルのDNA量を求めることができる



増幅曲線

閾値線

Ct値

サイクル数

検量線

初知DNA量

Ct値

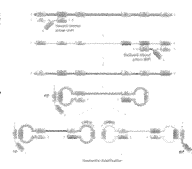
資料 89

LAMP(Loop-mediated isothermal amplification)

核酸増幅法としてPCR法のほかにもう1つLAMP法があります。我が国の栄研化学が開発した世界に冠たる測定法です。これは先ほど言いましたような変性とアニーリングの温度変化を必要としないで、普通の温度で増幅が可能です。(資料90)

LAMP(Loop-mediated isothermal amplification)

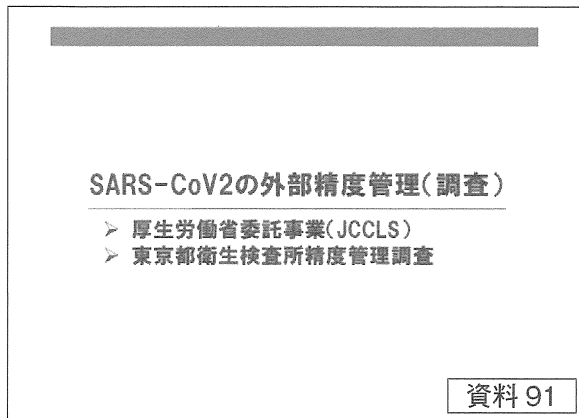
1. 増幅テンプレートの合成
 - ▶ ターゲット領域を模倣して設計した4種類のプライマーを使用して、両末端にループ構造をもつDNAを合成
 - ▶ その形状からダンベル構造と呼ばれる
2. ターゲット領域の指数関数的増幅
 - ▶ ダンベル構造の2つのループにアニールするプライマーを起点としてDNA増幅が起こる
 - ▶ 鎖置換型DNAポリメラーゼを使用しているため、反応が進行するごとに同一鎖上に互いに相補的な配列を繰り返す構造の増幅産物が合成される
 - ▶ タンデム産物中には複数のプライマーアニール部分が存在するため、結果として指数関数的に増幅が起こり、色々なサイズの増幅産物を生じる



資料 90

SARS-CoV2の外部精度管理(調査)

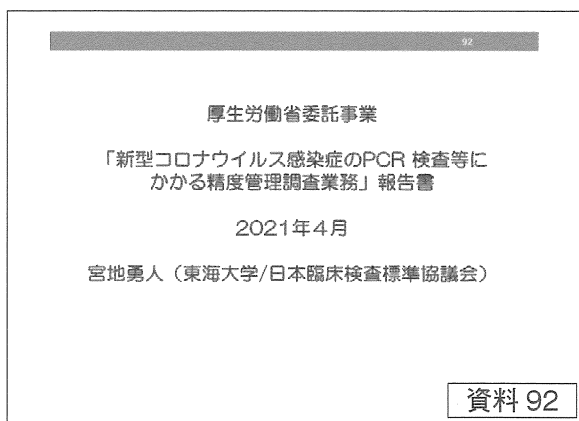
このようなSARS-CoV-2の外部精度管理調査はどのようなものが行われて、どのような成績だったかについて、少しお話をさせていただきます。(資料91)



厚生労働省委託事業

「新型コロナウイルス感染症のPCR検査等にかかる精度管理調査業務」報告書

これは日本臨床検査標準協議会が厚生労働省からの委託事業として実施し、2021年今年4月に委員長
の宮地勇人先生(東海大学教授)がご報告されているものです。(資料92)



■ スケジュールと調査内容

2020年11月に参加登録して、試料を発送して、測定締め切りが11月21日、結果入力締め切りが11月25日の日程で実施されました。この調査で大事なことは、核酸抽出後の逆転写・増幅検出プロセスだけを行う調査と核酸抽出、逆転写・増幅検出の全プロセスを調査する2つの種類の調査試料を配布した調査ということです。このため、RNAの精製核酸の試料と全プロセスのための試料を送付しました。(資料93)

93

スケジュールと調査内容

▶ スケジュール

- ① 参加登録期：2020年11月2日～11月7日
- ② 試料発送：11月15、16日
- ③ 測定締め切り：11月21日
- ④ 結果入力締め切り：11月25日

▶ 現状のSARS-CoV-2検査法は、① 鼻拭/カラム抽出後の逆転写・増幅検出プロセスと、② 核酸抽出、逆転写・増幅検出の全プロセスの2つに分かれるのでそれぞれを調査

- a. 増幅検出プロセス試料：精製された核酸試料（抽出不要）
100、50、0コピー/アッセイ：20、10、0コピー/μL
- b. 全プロセス検体（50、100、0コピー/アッセイ：10、20、0コピー/μL）で、測定の再現性検討のため2回測定

資料 93

■ 参加施設カテゴリー

参加施設のカテゴリーでは、種々の領域の検査室が参加しました。行政検査の実施の有無も分類されていますので、ご興味があれば後でご覧になってください。

「臨時衛生検査所」、もしくは「臨時衛生検査所以外」での「臨時衛生検査所」はCOVID-19のPCRだけを請け負うことが可能で、他の感染症などのPCRは請け負えない施設です。COVID-19のPCR法を実施する施設が少なく、多くの施設が必要となり、PCR法を実施できる能力のある大学病院あるいは衛生検査所がCOVID-19だけに絞って実施するという事で「臨時」がついています。(資料94)

94

参加施設カテゴリー

施設分野	行政検査実施		総数
	あり	なし	
医療機関（臨床検査室）	231	79	310
地方衛生研究所	65	0	65
保健所	49	0	49
検査所	14	0	14
（登録）衛生検査所	58	25	83
（臨時）衛生検査所	10	3	13
大学施設（臨時衛生検査所）	6	5	11
大学施設（臨時衛生検査所以外）	5	6	11
その他	3	4	7
総 数	441	122	563

資料 94

■ 参加施設受託件数

これら施設の受託件数は、1日10件未満から、1,000検以上の施設までいろいろです。50件未満が274施設66.5%と最多ですが、100～200件も43施設、1,000件以上も39施設でした。(資料95)

参加施設受託件数		
件数/日	施設数	施設%
10未満	180	32.0
11～50	194	34.5
51～100	78	13.9
101～200	43	7.6
201～500	17	3.0
501～1,000	12	2.1
1,000以上	39	6.9
総数	563	100

資料 95

■ 検体種

検体種は主に、鼻咽頭ぬぐい液が多いのですが、その他に唾液とか、喀痰などの検体でもPCR法を実施していました。(資料96)

検体種						
検体種	鼻咽頭ぬぐい液	鼻咽頭ぬぐい液	喀痰	唾液	気管支肺胞洗浄液	その他
実施数	468	107	182	332	56	17
比率 (%)	83.1	19.0	32.3	59.0	8.0	3.0

資料 96



■ 使用検体量と測定回数

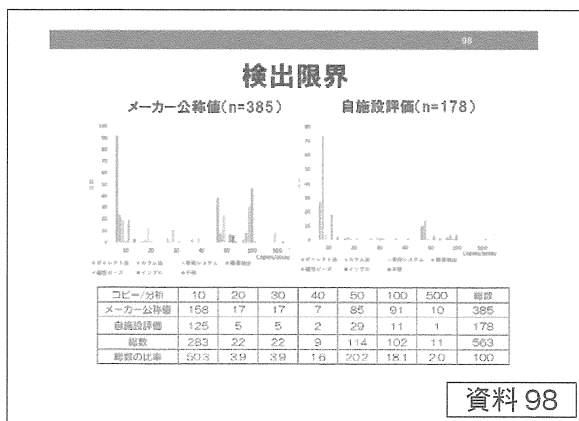
検体量が一番多いのは200マイクロリットル(μL)で、約50%の施設がこの検体量を必要としていました。ただ1,000マイクロリットル(μL)、ですから1mLも必要とする施設も8施設もありました。これは核酸の抽出法、それからPCR測定系、測定装置で異なっていると考えています。

驚いたのは測定回数です。シングルアッセイしているところは71.2%で、やはり心配になるのか2回しているところも27.5%、3回している施設も4施設(0.7%)ありました。新型コロナですから回数を多くして、より正確な値を返却する施設もかなりあることを示しています。(資料97)



■ 検出限界

検出限界の調査結果です。メーカーの公称値と自施設での評価が記載されています。178施設(31.6%)が自施設で検出限界の評価を行っています。絶対数では10コピーのものが50.3%ですから、半数の施設では10コピーの検出限界で、50コピーの施設も114施設(20.2%)でした。(資料98)



■ 核酸抽出方法

核酸の抽出方法については、ダイレクト法が183施設、32.6%で、あとはカラム法24.6%、専用システム21.4%、磁性ビーズ9.4%と続いています。約2/3の施設は、核酸を抽出した後にPCR法で検査している結果でした。(資料99)

核酸抽出方法		
方法	施設数	施設%
ダイレクト法	183	32.6
カラム法	138	24.6
専用システム	120	21.4
簡易抽出 (LAMP)	54	9.6
磁性ビーズ	53	9.4
イソプロ	7	1.2
不明	7	1.2
総数	562	100

資料 99

■ 内部精度管理—コントロール物質、頻度、許容範囲—

今日のお話と関連して大事なものは内部精度管理です。どういうものを使用しているか、頻度はどのくらいしているか、許容範囲があるのかを調べた成績です。コントロール物質を使用している施設が428(76%)、検体を使用して内部精度管理をしているところも135施設(24%)あります。

毎回ランを行うごとにやっている施設が85.7%、1日に1回だけやっているところが3.0%、1週間に1回だけしかしていない施設が6施設(2.0%)ありました。この施設は1週間に1回だけラン(検査)をしているのか、1週間に複数回ランをするけれども、1週間に1回しか内部精度管理をしていないのかについての詳細は分かりませんが、重要な点と考えます。

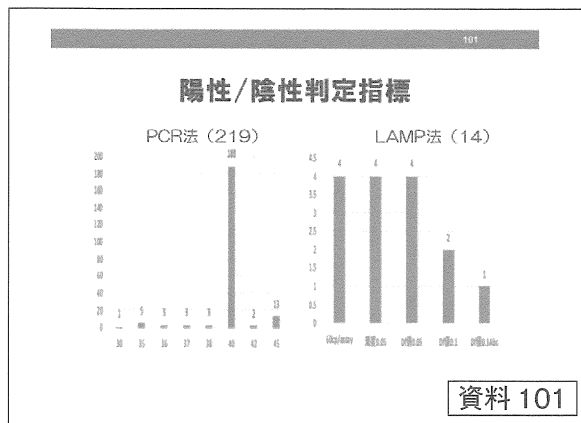
内部精度管理調査をする場合、管理試料を測定してこれを外れた場合はどうするか、許容範囲はどうかの、「記入あり」が131施設、23.3%で、これらの記入がないのが432施設、76.7%でした。これら施設では内部精度管理はするが、実施するだけで測定結果は聞わないというかなり危険な考え方です。この点については詳細な設問で実態を把握する必要があると考えます。(資料100)

内部精度管理—コントロール物質、頻度、許容範囲—					
コントロール物質	施設数	施設%	頻度	施設数	施設%
コントロール	428	76	毎ラン	257	85.7
検体	135	24	1回/日	9	3.0
総数	563	100	1回/週	6	2.0
			その他	28	9.3
			総数	300	100
許容範囲	施設数	施設%			
記入あり	131	23.3			
記入なし	432	76.7			
総数	563	100			

資料 100

■陽性/陰性判定指標

核酸検査法での陽性と陰性の判定基準のスライドです。PCR法の219施設では188施設はCt値が40を使用しています。一方、LAMP法ではかなりのバラツキですが、施設数も少なく特徴的な傾向は分かりませんでした。(資料101)

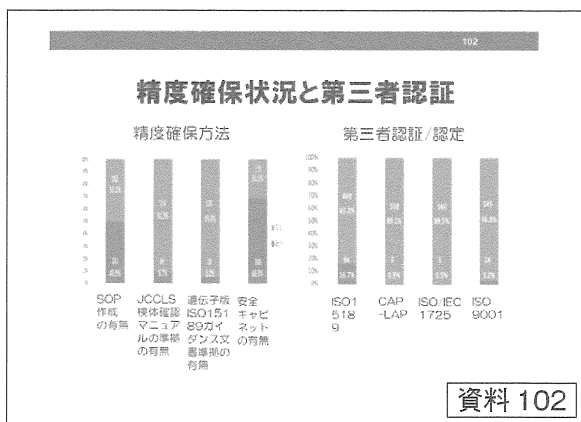


■精度確保状況と第三者認証

精度確保の状況と第三者認証のスライドです。精度確保方法をしているかでは、オレンジ色はしている施設で、青色施設はしていない施設です。SOP作成の有無で、ほとんどの施設は作成していると思っていたのですが、半数の施設しかSOPを作成していません。

それからJCCLSで作成市販している「検体管理マニュアル」の準拠にしても準拠しているのはわずかに8.7%です。遺伝子版のISO15189ガイドランスもJCCLSで出版していますが、これに準拠しているというのもわずか5%です。安全キャビネットについては7割近くの施設で使用している結果でした。

施設の第三者認証の取得では、ISO15189の取得が16.7%、CAP-LAPは0.9%、ISO/IECが0.5%、ISO9001が3.2%で、第三者認証を取得している施設も多くありません。(資料102)



全体集計結果

スライド①～③は核酸だけの試料で増幅工程を評価します。②の50コピーの低濃度で7施設(1.7%)が「陰性」の結果でした。一方、試料として配った④～⑥では偽陰性施設が多いのですが、これは配布した測定用の説明書の記載が不十分で、最初の抽出ステップで誤った抽出法を用いた施設が16施設あったことが確認されたので、偽陰性は2施設でした。最終的には偽陰性が14施設、偽陽性が3施設の合計17施設でした。(資料103)

全体集計結果						
試料	①	②	③	④	⑤	⑥
SARS-CoV-19 (コピー/μL)	100	50	0	50	100	0
正解	陽性	陽性	陰性	陽性	陽性	陽性
回答数	417	418	417	192	503	498
陽性数	1	7	416	4	18 (2)	495
陰性 (%)	0.2	1.7	99.8	2.1	3.6 (0.4)	99.4
陽性数	416	411	1	188	485	3
陰性 (%)	99.8	98.3	0.2	97.9	96.4	0.6
正答率 (%)	99.8	98.3	99.8	97.9	96.4	99.4

①～③：核酸増幅、④～⑥：核酸抽出・増幅用試料

資料 103

不一致施設 —測定試薬キット—

これは不一致施設で使用している試薬キットの一覧です。最多が6施設の「LightMixR Modular SARS-CoV E-gene, N-gene」で、4施設の「loopamp (SARS-CoV-2) 検出試薬キット」と続いています。(資料104)

不一致施設 -測定試薬キット-		
試薬キット名	施設数	施設%
LightMixR Modular SARS-CoV E-gene, N-gene	6	35.3
Loopamp (SARS-CoV-2) 検出試薬キット	4	23.5
SARS-CoV-2 Direct Detection RT qPCR Kit	1	5.9
新型コロナウイルス検出試薬テストカートリッジ	3	17.6
感染研法	2	11.8
Amodirect 2019-nCoV検出キット	1	5.9
総 数	17	100

・ 試料⑤は検査前工程での説明文書の不具合から2施設のみが対象
 ・ 試料①：1、2：7、③：1、④：4、⑤：2、⑥：3の18施設で
 あるが重複が1施設で17施設が対象

資料 104

不一致施設

—行政検査実施有無、施設カテゴリー—

これは不一致施設の行政検査の実施の有無です。不一致17施設のうち、12施設は行政検査を実施しており、10施設は医療機関の臨床検査室で、多量の検体を検査している登録衛生検査所は3施設でした。(資料105)

不一致施設							
-行政検査実施有無、施設カテゴリー-							
行政検査実施有無				施設カテゴリー			
行政検査実施	不一致施設		全体%	施設カテゴリー	不一致		全体
	施設数	施設%			施設数	施設%	
あり	12	70.6	78.3	医療機関(臨床検査室)	10	58.8	55.1
なし	5	29.4	21.7	衛生研究所	1	5.9	11.5
総計	17	100	100	(登録)衛生検査所	3	17.6	14.7
				(臨時)衛生検査所	1	5.9	2.3
				大学施設(臨時衛生検査所)	1	5.9	2.0
				その他	1	5.9	1.2
				総数	17	100	86.8

資料 105

不一致施設

—薬事承認・導入前検討—

PCR法の導入前検討は非常に重要です。妥当性確認を実施していなのが、不一致施設は47.1%で全体の28.1%と比較して1.7倍の高値でした。一方、検証しているのが、不一致施設では41.2%で全体の22.6%と比較して1.8倍であり、検証はしているが不一致していたという結果でした。検証しているが不一致が多いのをどのように考えるかは今後の検討が必要かもしれない。(資料106)

不一致施設					
-薬事承認・導入前検討-					
成績	薬事承認	妥当性確認		検証	
		あり	なし	あり	なし
不一致	取得	3	8	7	4
	施設%	17.0	47.1	41.2	23.5
	未取得	5	1	3	3
	施設%	29.4	5.9	17.6	17.6
全体	取得	146	158	127	177
	施設%	25.9	28.1	22.6	31.4
	未取得	185	74	145	114
	施設%	32.9	13.1	25.8	20.2

資料 106

■ 導入時評価—妥当性確認・検証項目—

このような導入時の評価として、妥当性の確認・検証項目が大事です。薬事未承認の方法では、性能特性(精確さ、検出限界、定量限界など)により「検査手順の妥当性」を確認しなければならない。また、薬事承認取得の試薬、装置についても同様な性能特性が達成されているかの「検査手順の検証」を確認する必要があるが、今回の調査でこれらの確認をしていない施設も多く、今後の問題であることが確認されました。(資料107)

導入時評価-妥当性確認・検証項目-

- 臨床検査で用いられる試薬、装置は、ほとんどが意図された用途または適用に関する要求事項が満たされていることをPMDA(医薬品医療機器総合機構)が薬事承認
- 今回のSARS-CoV-2検査調査で用いられている試薬の46.0%、装置の46.7%が薬事承認を未取得
- 開発した試薬、装置(薬事未承認)については、その検査の目的にかなっているかを性能特性(精確(精度と正確さ)、検出限界、定量限界など)により「検査手順の妥当性」を確認しなければならない
- 薬事承認取得の試薬、装置については性能特性(精確さ、精度(再現性)など)が手持ちの設備で達成していることを「検査手順の検証」で確認しなければならない

資料 107

■ 薬事承認

装置と試薬の薬事承認については60%近くの施設が薬事承認の装置あるいは試薬を使用して測定を実施していました。(資料108)

薬事承認

装置・試薬	装置		試薬	
	施設数	施設%	施設数	施設%
薬事承認				
PMDA	300	53.3	304	54.0
CEマーク	8	1.4	3	0.5
FDA	7	1.2	8	1.4
FDA/CE	2	0.4	1	0.2
その他	19	3.4	15	2.7
未取得	227	40.3	232	41.2
総数	563	100	563	100

資料 108

薬事承認状況と導入時評価 — 妥当性確認・検証項目 —

導入時の妥当性の確認・検証については、精度(再現性)、検出限界・分析感度でも50～60%と低率であり、問題と思われました。(資料109)

薬事承認、妥当性確認・検証		妥当性確認			
		有り		無し	
		検証なし	検証あり	検証なし	検証あり
取得		19	108	139	28
未取得		9	136	65	49
総数		28	244	204	87

検証項目	特異性	真度	精度	検出限界	定量限界	検出感度	再現性	正確性	トレーサビリティ	不確かさ
妥当性確認	122	90	151	144	71	164	61	18	30	11
% (/272)	44.9	33.1	55.5	52.9	26.1	60.3	22.4	6.6	11.0	4.0
検証	133	95	169	164	84	190	71	16	27	10
% (/351)	40.2	28.7	51.1	49.5	25.4	57.4	21.5	4.8	8.2	3.0

資料 109

2021年度：新型コロナウイルス感染症の PCR検査等にかかる精度管理調査の日程

このような調査結果を踏まえ、今年度(2021年度)も、明日が締め切りで、先着1,200施設で、同様な外部精度管理調査を実施します。今年度は、街角PCR検査センターも調査したいので、実施施設数を増やしたそうです。この結果は来年1月末には公表される予定とのことです。(資料110)

2021年度：新型コロナウイルス感染症の PCR検査等にかかる精度管理調査の日程	
▶	参加登録開始：2021年10月11日
▶	参加登録締切：2021年10月29日(先着1,200施設)
▶	施設での試料測定：2021年11月中旬
▶	集計締切：2021年11月下旬
▶	参加施設用の報告書報告：2021年12月下旬
▶	公表：2022年1月末
▶	精度管理実態調査・外部精度管理調査に基づく精度管理マニュアル配布

資料 110

東京都衛生検査所精度管理調査での SARS-CoV-2調査

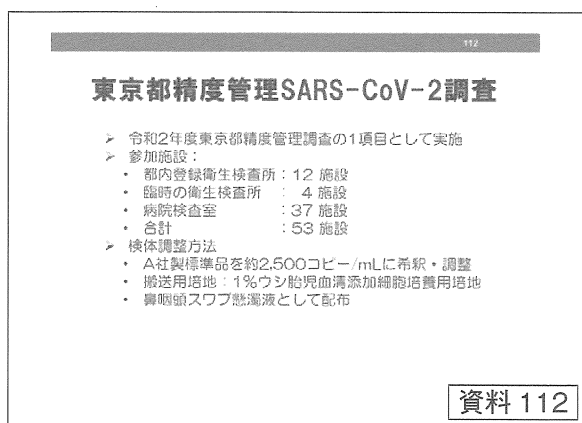
今年度(2020年度)、東京都衛生検査所の精度管理調査でもSARS-CoV-2調査を実施しました。(資料111)



東京都精度管理SARS-CoV-2調査

東京都衛生検査所精度管理調査では生化学検査、血液検査などの精度管理を調査していますが、その1項目としてSARS-CoV-2検査の精度管理を実施しました。都内の衛生検査所12、臨時の衛生検査所4、病院検査室が37施設が参加しました。東京都の精度管理は、登録衛生検査所を対象とした調査ですので、通常は病院検査室の37施設の参加はありませんが、今回はCOVID-19の検査を行っている37施設が特別に参加しました。

検体はA社標準品を2,500コピー/mLに希釈・調整をして、それを1%ウシ胎児血清添加細胞培養用培地にして配布しました。(資料112)



東京都精度管理SARS-CoV-2調査

検査内容はRT-PCR法とLAMP法、そのほかに分類し、操作により全自動とそれ以外に分類しました。そして、測定結果は、「陽性」、「陰性」の他に、RT-PCR法ではCt値、LAMP法ではTt値、Df値も報告することにしました。(資料113)

113

東京都精度管理SARS-CoV-2調査

- 検査内容：
 - ・リアルタイムPCR法〔RT-PCR法〕
 - ・Loop-Mediated Isothermal Amplification〔LAMP〕法
 - ・それ以外
- 操作による分類
 - ・全自動核酸抽出増幅法（「全自動機器」）
 - ・全自動機器以外
- 報告
 - ・「陽性」「陰性」のほかに以下の値も報告
 - ・RT-PCR法：Threshold Cycle (Ct)
 - ・LAMP法：Threshold time (Tt) とDifferential calculation (Df)

資料 113

東京都精度管理SARS-CoV-2調査

この調査ではレファレンス施設が同じ調査試料を測定していることが興味ある点です。東京都健康安全研究センターと東邦大学医学部微生物・感染症学講座が通常の測定ばかりでなく、日間差の検討も行い、経日的な複数日測定でも同じ値が出るかを確認しています。

核酸抽出はQIAmp Viral RNA MiniKit(DIAGEN)で行い、核酸精製が不要なタカラバイオや島津製作所の装置、あるいは全自動装置BD MAX™でも測定しました。(資料114)

114

東京都精度管理SARS-CoV-2調査

- レフェレンス施設：
 - ・東京都健康安全研究センター
 - ・東邦大学医学部微生物・感染症学講座
- 日間差の検討
 - ・複数日程（3日間）同一検体を検査して日間差を検討
- 核酸抽出
 - ・QIAmp Viral RNA Mini Kit(DIAGEN)
 - ・核酸精製が不要な簡易キット：SARS-CoV-2 Direct Detection RT-qPCR kit（タカラバイオ）と2019新型コロナウイルス検出試薬キット（島津製作所）→N1/N2、N1、N2を検出
- 全自動機器
 - ・BD MAX™（日本ベクトン・ディッキンソン）：オープン試薬を用い、感染研のN2領域を検出

資料 114

東京都精度管理SARS-CoV-2調査

RT-PCR法の測定はQuant Studio™ 12K Flexで行い、LAMP法はLoopampEXIA®で実施しました。
(資料115)

115

東京都精度管理SARS-CoV-2調査

- RT-PCR機器：
 - Quant Studio™ 12K Flex (Thermo Fisher Science)
- LAMP法
 - リアルタイム濁度測定装置Loopamp EXIA® (栄研)
- それ以外の方法
 - LAMP法、タカラバイオ及び島津製作所以外のSARS-CoV-2由来遺伝子検出には感染研のマニュアルに記載されているN2セットとQuantitect Prode RT-PCR Kit (QIAGEN) の組み合わせを用いた。

資料 115

東京都精度管理SARS-CoV-2調査

参加施設は全自動機器が17施設、LAMP法が18施設、その他が35施設でした。(資料116)

116

東京都精度管理SARS-CoV-2調査

■ 参加施設：

- 全自動機器：17施設
 - cobas 8800 (ロシュ・ダイアグノスティックス)：1施設
 - cobas 6800 (ロシュ・ダイアグノスティックス)：2施設
 - BD Max™ (日本ベクトン・ディッキンソン)：5施設
 - 専用試薬：3施設、オープン試薬：2施設
 - GeneXpert (バクマン・コルター)：3施設
 - Film Array Torch システム (バイオメリュー)：4施設
 - ミュータスワコー g1 (富士フイルム和光純薬)：1施設
 - TRC Ready-80 (東ソー)：1施設
- Loopamp EXIA® (栄研化学)：18施設 (3施設重複)
- Loopamp インフルエンザ検出用試薬 (栄研化学)：16施設
- QiAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN)：5施設
- その他：35施設
 - 種々の抽出試薬・機器を用い、増幅試薬・機器は通常のリアルタイムPCRシステム：35施設

資料 116

東京都精度管理SARS-CoV-2調査結果

レファレンス施設の結果です。陽性コントロールは全て試薬と機器のセットで陽性で、Ct値は、タカラバイオが37.2と他のキットの31.6～35.2と比較すると大きな値でした。

島津製作所の日内変動は0.041と他のキットの0.005～0.014と比較して大きな結果でした。これらのデータはレファレンス施設での検討結果です。

陰性コントロールは全て陰性でした。(資料117)

117

東京都精度管理SARS-CoV-2調査結果

- レファレンス施設：
 - 陽性コントロール：
 - 全ての試薬と機器のセットで陽性
 - Ct値：
 - ・ タカラバイオ：他のキットと比較して、若干大きい傾向 (37.2 vs. 31.6～35.2)
 - ・ 島津製作所：日内変動が他のキットと比較して大きい (CV：0.041 vs. 0.005～0.014)
 - ・ それ以外のRT-PCRの検出には大きな問題はなく、測定誤差は許容範囲
 - レファレンス値：
 - ・ 感染症のN2 領域でCt値：30～35
 - 陰性コントロール：
 - 全ての試薬と機器のセットで陰性

資料 117



東京都精度管理SARS-CoV-2調査結果

これが成績です。全自動その他の分類の1施設が陽性試料を陰性とした以外は全施設で陽性、陰性は全施設が陰性の非常に良い結果でした。(資料118)

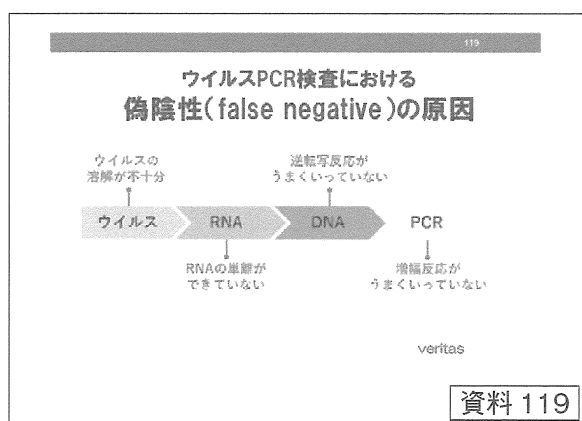
測定機器	測定法	核酸抽出工程	施設数	陰性	陽性
全自動	リアルタイムPCR	有り	*11	11(100%)	11(100%)
	その他	有り	6	6(100%)	5(83.3%)
全自動以外	リアルタイムPCR	カラム抽出/磁気ビーズ	*18	18(100%)	18(100%)
		ダイレクトPCR	16	16(100%)	16(100%)
	LAMP法	カラム抽出/簡易法	*20	20(100%)	20(100%)
合計			*56	56(100%)	55(98.2%)

・ *重複施設あり
 ・ *配布した陽性試料中のウイルス量がインフルエンザ簡易抽出キットとLAMP法との組み合わせの検出限界を下回るため除外した
 ・ 複数の測定法を実施した施設があるため、施設数は異なる

資料 118

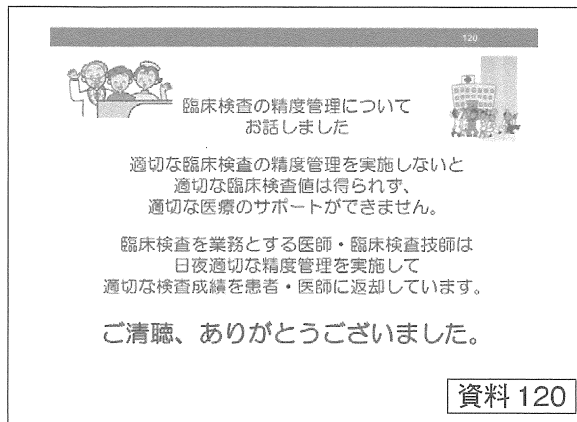
ウイルスPCR検査における 偽陰性(false negative)の原因

ウイルスPCR検査における偽陰性の原因としては、咽頭ぬぐい液などの試料が懸濁液への溶解が不十分だったとか、RNAでの単離・精製ができていない、逆転写反応が不十分でcDNAへの変換はできなかったなどがあります。ウイルスの溶解だけでなく、ウイルスを適切に捉えていないこともあります。PCRでの増幅反応が適切でないなどスライドのどこかのステップが不良になると偽陰性になります。(資料119)



■ 臨床検査の精度管理についてお話ししました

臨床検査の精度管理についてお話ししました。適切な臨床検査の精度管理を実施しないと、適切な臨床検査の結果が得られず、適切な医療のサポートができません。臨床検査を業務とする医師・臨床検査技師は、日夜適切な精度管理を実施して、適切な検査成績を患者・医師に返却しているということを、最後に皆さんにお伝えして、私のお話を終了させていただきます。ご清聴をどうもありがとうございました。(資料120)



《講師より補足説明》

それでは、2つだけ皆さんにお話をさせていただきます。1つは僕の友人も言っていますが、臨床検査というのは今は水と同じだということです。蛇口をひねれば水が出て、その水を飲めます。臨床検査も、血液を採取する、尿を採取して、検査室に提出すれば正確な値、身体の正常か異常を判断できる検査値が返却されると、多くの方が思っているらしいです。きちんとした成績を皆さんにお返しする、医者にお返しするには、今まで申し上げたような精度管理をきちんとして、きちんとしたデータを返すように臨床検査技師の方、それから関係の方が日夜努力されているということは、ぜひ認識していただきたいと思っています。

もう1つは、宮地先生のスライドでお見せしましたが、今年度は参加施設を1,200に増やして、PCR検査の外部精度管理調査をします。すべての街角PCRが悪いとは言いませんが、検査を適切に実施して、精度管理をしっかりすることがどのぐらい重要か、そしてどういう方法で精度管理をすれば良いか、知らない人が新型コロナのPCR検査を行っていないとも限りません。このような施設が適切に管理されずに野放図になっているのが、日本の現状ですので、これが今年度の外部精度管理調査が行われる意図の1つです。

どのような成績になるかは、興味があるところですが、成績が集計されましたら、宮地先生がJCCLSのホームページを介して、公表しますので、ご覧いただければと思っています。そんなに悪い成績は出てこないとは思いますが、本当に大丈夫かと言われると、1,200施設であうから20～50施設はあまり良好でない成績となるかもしれません。ここにお集まりの方々もその結果に興味をお持ちだと思います。臨床

検査に携わる者は、今回、申し上げたような精度管理を適切に行っているので正確・精密な、いつでも、どこでも比較できる検査値を皆さんやドクターに返却していることを認識していただければありがたいです。

今後も臨床検査あるいは検査結果に関して不適切と考えられるようなことがありましたら、僕でも検査医学会でも構いませんので、意見をお寄せください。臨床検査医学会や臨床衛生検査技師会はそれに対して適切に反応して、悪い点は改善すると思いますので、よろしくお願いします。