

## 平成 26 年度多項目実用参照物質概要

篠原克幸 (JCCLS 多項目実用参照物質委員会委員長、福岡大学筑紫病院 臨床検査部技師長)  
Katsuyuki Shinohara (Chairperson of JCCLS Committee for Multianalyte Conventional Reference Material, Technical Supervisor Department of Clinical Laboratory, Fukuoka University Chikushi Hospital)

日本臨床化学会(JSCC)によるヒト血清中酵素活性測定 の勧告法、その他の物質の基準測定法の提示や日常検査法に伝達するための認証標準物質の設定により、臨床検査室が測定する主要な検査項目の測定値の標準化は進展した。この測定値の標準化を維持するためには、一般の臨床検査室が測定値の正確さを確認するための試料が必要と考え、本委員会が発足した。平成 16 年度から本会が推進した標準化基本検討委員会柱 2 の活動において利用してきたプール血清の作製技術を基礎に、規格を検討することから始めた。原料血清は日本赤十字社血液センターの検査残余血清が最適と判断した。平成 24 年には厚生労働省による「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」が定められ、審査に合格すれば分与されることとなった。

### 1. 試作品の評価

一般社団法人日本臨床衛生検査技師会(日臨技)との共同事業として平成 23 年度に試作した「多項目実用参照物質試作品-000」を、日臨技標準化事業において利用し性能評価した。本年は 4 年目である。評価にあたっては、試作品ではあるが表示値が必要と考え、平成 23 年度に CRM と同時に測定した 45 施設の平均値を暫定表示値とした。

#### 1) 作製

日本赤十字社血液センターの検査残余血清を主原料に、ヒト型酵素等を添加して濃度調整、膜型血漿分離器による濾過、pH 調整の後、真空採血容器に分注した。分注後直ちに - 70 以下の低

温で凍結し、以後この温度を保って保管した。

#### 2) 対象施設、試料送付と測定方法

- ・対象施設：臨床検査の標準化を推進する目的で各都道府県に配置した基幹施設(163 施設)を対象とした。
- ・試料送付：充分量のドライアイスを入れた保冷容器に同梱し、冷凍条件にて移送した。
- ・測定：測定に際しては流水中に 5 ~ 10 分間置き融解、冷蔵保存のうえ当日中に測定することとした。

#### 3) 日臨技基幹施設における測定

各施設の五重測定の平均値を集計した施設間統計を表 1 に示す。HDL コレステロールにおいて平成 23 年度に設定した暫定表示値から - 3.0% のバイアスが発生している。原料血清には約 7 日間の冷蔵保存期間があり、この間の試料の変質が原因と考えられる若干の方法・試薬間の測定値差が存在する。4 年間連続して参加した施設のうちの 35%(53/152)の施設が試薬を変更している。他の項目にはない高率であり、試薬を変更していない 99 施設の平均値を比較すると 2011 年度は 60.6mg/dL、2014 年度は 59.5mg/dL と - 1.8% に留まることから、すべてが MaCRM の変質とはいえないと考える。他の 4 項目は $\pm 2.0\%$ 以下、25 項目は $\pm 1.0\%$ 以下のバイアスと暫定表示値に一致する測定値であり、本品は一般の施設が正確性を確認するためにきわめて有用と考える。

表1 基幹施設における多項目実用参照物質-000の測定値(施設間統計)

項目名 (単位)	JCCLS 多項目実用参照物質-000					項目名 (単位)	JCCLS 多項目実用参照物質-000				
	(暫定表示値)	n	平均値	SD	CV(%)		(暫定表示値)	n	平均値	SD	CV(%)
Glu (mg/dL)	(152.5 ± 4.2)	163	152.6	2.1	1.36	LD (U/L)	(449 ± 11)	163	447.7	5.1	1.14
UA (mg/dL)	(8.71 ± 0.22)	163	8.67	0.12	1.38	Amy (U/L)	(378 ± 13)	162	378.9	7.2	1.91
UN (mg/dL)	(27.2 ± 1.4)	161	26.9	0.5	1.78	CK (U/L)	(458 ± 15)	161	456.1	7.6	1.67
Crea (mg/dL)	(2.23 ± 0.08)	163	2.23	0.04	1.69	GGT (U/L)	(199 ± 5)	162	197.9	2.5	1.27
TBil (mg/dL)	(2.21 ± 0.20)	162	2.21	0.08	3.83	ChE (U/L)	(345 ± 8)	162	343.7	4.4	1.27
Fe (μg/dL)	(124.9 ± 6.2)	161	124.3	2.9	2.30	TCho (mg/dL)	(194.6 ± 5.0)	161	193.1	2.4	1.25
Na (mmol/L)	(144.2 ± 1.4)	162	144.4	0.9	0.61	TG (mg/dL)	(108.9 ± 4.4)	162	107.9	1.9	1.77
K (mmol/L)	(4.51 ± 0.08)	162	4.50	0.04	0.79	HDLC (mg/dL)	(60.7 ± 3.4)	163	58.9	2.3	3.88
Cl (mmol/L)	(105.1 ± 2.4)	162	105.2	1.1	1.00	LDLC (mg/dL)	(112.6 ± 3.8)	159	110.8	2.4	2.18
Ca (mg/dL)	(9.48 ± 0.38)	160	9.49	0.16	1.69	CRP (mg/dL)	(4.17 ± 0.22)	162	4.11	0.13	3.25
IP (mg/dL)	(7.39 ± 0.22)	157	7.33	0.11	1.46	Alb (g/dL)	(4.70 ± 0.28)	162	4.69	0.10	2.07
Mg (mg/dL)	(3.09 ± 0.24)	143	3.04	0.09	3.07	IgG (mg/dL)	(1221 ± 56)	148	1209	25.4	2.10
AST (U/L)	(170 ± 4)	161	170.1	2.5	1.47	IgA (mg/dL)	(235 ± 11)	150	237.0	7.2	3.02
ALT (U/L)	(175 ± 5)	159	174.4	2.5	1.43	IgM (mg/dL)	(96.6 ± 7.0)	145	96.2	2.8	2.87
ALP (U/L)	(486 ± 19)	163	483.1	11.3	2.34	TP (g/dL)	(7.45 ± 0.18)	160	7.40	0.09	1.19

暫定表示値：CRMと同時に測定した45施設の平均値および2SDから算出した

## 2. MaCRM-001 の製造、値付け及び評価試験

### 1) MaCRM-001 の製造

第一ロット候補品製造の委託について平成25年2月3日付けで公募を行った。候補品製造の説明会には5社が参加、うち1社(日水製薬株式会社)から応募を得た。平成26年度第1回常任理事会にて候補品製造委託先を日水製薬株式会社に、製造本数を5,000本とすることが承認され、平成26年9月に製造を行った。平成23年度の試作品と同じ原材料・製造工程とし、表2の規格によって調整した。即ち、日本赤十字社血液センターから分与された検査残余プール血清にヒト型酵素、CRP抗原、ジタウロピリルピン、グルコース等を添加して濃度調整、膜型血漿分離器による濾過、pH調整のうえ真空採血容器に分注、すみやかに-80に凍結した。

表2 MaCRMの規格

項目	規格	項目	規格
比重	1.020 ~ 1.035 g/cm <sup>3</sup>	ALT	100 ~ 200 U/L
粘度	1.40 ~ 1.70 mPa	ALP	300 ~ 600 U/L
濁度	0.5 OD(750nm)	LD	300 ~ 600 U/L
pH	7.2 ~ 7.8	Amy	250 ~ 500 U/L
Glu	100 ~ 300 mg/dL	CK	300 ~ 600 U/L
UA	6.0 ~ 10.0 mg/dL	GGT	100 ~ 200 U/L
UN	20 ~ 50 mg/dL	ChE	250 ~ 500 U/L
Crea	2.0 ~ 5.0 mg/dL	TCho	150 ~ 250 mg/dL
TBil	2.0 ~ 6.0 mg/dL	TG	80 ~ 160 mg/dL
Fe	100 ~ 200 μg/dL	HDLC	40 ~ 80 mg/dL
Na	135 ~ 150 mmol/L	LDLC	80 ~ 160 mg/dL
K	3.5 ~ 5.0 mmol/L	CRP	3.0 ~ 5.0 mg/dL
Cl	95 ~ 110 mmol/L	Alb	4.0 ~ 5.0 g/dL
Ca	8.5 ~ 10.5 mg/dL	IgG	800 ~ 1600 mg/dL
IP	5.0 ~ 10.0 mg/dL	IgA	200 ~ 500 mg/dL
Mg	2.0 ~ 5.0 mg/dL	IgM	50 ~ 200 mg/dL
AST	100 ~ 200 U/L	TP	6.5 ~ 8.5 g/dL

2) 値付け

本品は日常検査における正確さ確認のための試料であるので、自動分析装置および市販の分析試薬キットを用いて値付けをおこなった。ただし、トレーサビリティの上位標準物質として NIST (アメリカ国立標準技術研究所)の SRM、ReCCS (検査医学標準物質機構)の JCCRM、JCCLS の CRM、IRMM (欧州連合標準研究所)の ERM-DA470k および ERM-474 を利用した。詳細は認証委員会・認証評価委員会の報告を参照願いたい。

3) 評価試験

流通を含めた評価試験を実施した。輸送過程の温度変化を 5 施設宛に発送し、同梱の温度ロガーによって調べた。ドライアイス 5kg を同梱したところ、少なくとも 2 日間 -70 以下に保たれていた。また全国 25 の協力施設に候補品を発送し、日常検査法にて測定していただいた。

表 3 に測定結果を示す。日常検査において測定した結果で許容限界を超えるものはほとんどなく、MaCRM が目的に合致することがわかった。

表3 協力施設における MaCRM-001 の測定値(施設間統計)

項目	(単位)	上位標準	JCCLS MaCRM-001					項目	(単位)	上位標準	JCCLS MaCRM-001				
			許容限界	n	平均	最大	最小				許容限界	n	平均	最大	最小
Glu	(mg/dL)	NIST	197.5 ± 5.6	25	196.8	200.7	191.7	ALP	(U/L)	JCCLS	472 ± 25	25	465.9	487.0	438.2
		ReCCS	198.4 ± 5.9							JCCLS	500 ± 17				
UA	(mg/dL)	NIST	7.87 ± 0.23	25	7.88	8.14	7.70	Amy	(U/L)	JCCLS	343 ± 17	25	343.3	357.3	333.0
		ReCCS	7.92 ± 0.25							JCCLS	465 ± 20				
UN	(mg/dL)	NIST	34.8 ± 1.5	24	34.4	35.0	33.2	GGT	(U/L)	JCCLS	146 ± 7	25	145.3	149.3	142.0
		ReCCS	34.6 ± 1.6							JCCLS	340 ± 12				
Crea	(mg/dL)	NIST	3.46 ± 0.13	25	3.45	3.53	3.38	TCho	(mg/dL)	NIST	185.6 ± 5.9	25	187.5	191.8	181.0
		ReCCS	3.49 ± 0.19							(AK)	188.2 ± 5.6				
TBil	(mg/dL)	(NIST)	4.31 ± 0.40	24	4.26	4.51	4.08			ReCCS	185.8 ± 5.8				
		(AK)	187.2 ± 5.8												
Fe	(µg/dL)	NIST	147.9 ± 7.4	24	149.4	159.0	144.7	TG	(mg/dL)	NIST	102.0 ± 5.0	25	97.5	101.0	93.0
		ReCCS	147.2 ± 9.1							ReCCS	96.9 ± 4.7				
Na	(mmol/L)	ReCCS	139.3 ± 1.7	25	139.2	141.0	137.1	HDLC	(mg/dL)	NIST	58.0 ± 4.8	25	59.1	63.1	55.8
		ReCCS	4.17 ± 0.08							ReCCS	58.0 ± 4.5				
Cl	(mmol/L)	ReCCS	104.9 ± 2.4	25	105.0	108.4	102.4	LDLC	(mg/dL)	NIST	107.1 ± 5.5	24	108.3	111.8	102.8
		ReCCS	10.36 ± 0.41							ReCCS	109.5 ± 5.9				
Ca	(mg/dL)	ReCCS	10.21 ± 0.41	23	10.21	10.52	9.99	CRP	(mg/dL)	IRMM	4.06 ± 0.37	25	4.15	4.40	3.92
		NIST	7.58 ± 0.23							IRMM	4.61 ± 0.29				
IP	(mg/dL)	ReCCS	7.58 ± 0.30	23	7.52	7.67	7.30	Alb	(g/dL)	IRMM	1278 ± 63	21	1276	1310	1234
		NIST	3.32 ± 0.19							IRMM	248 ± 17				
Mg	(mg/dL)	ReCCS	3.32 ± 0.20	20	3.30	3.41	3.19	IgG	(mg/dL)	IRMM	248 ± 17	21	245	250	236
		NIST	168 ± 7							IRMM	97.5 ± 7.9				
AST	(U/L)	JCCLS	168 ± 7	25	168.4	172.0	163.7	IgM	(mg/dL)	IRMM	97.5 ± 7.9	21	96.6	99.7	92.1
ALT	(U/L)	JCCLS	150 ± 6	25	150.8	155.5	146.3			TP	(g/dL)	(NIST)	7.53 ± 0.25	25	7.49

TCho(AK) : アメリカ疾病管理予防センター (CDC)リファレンス法であるアベルケンダール法による