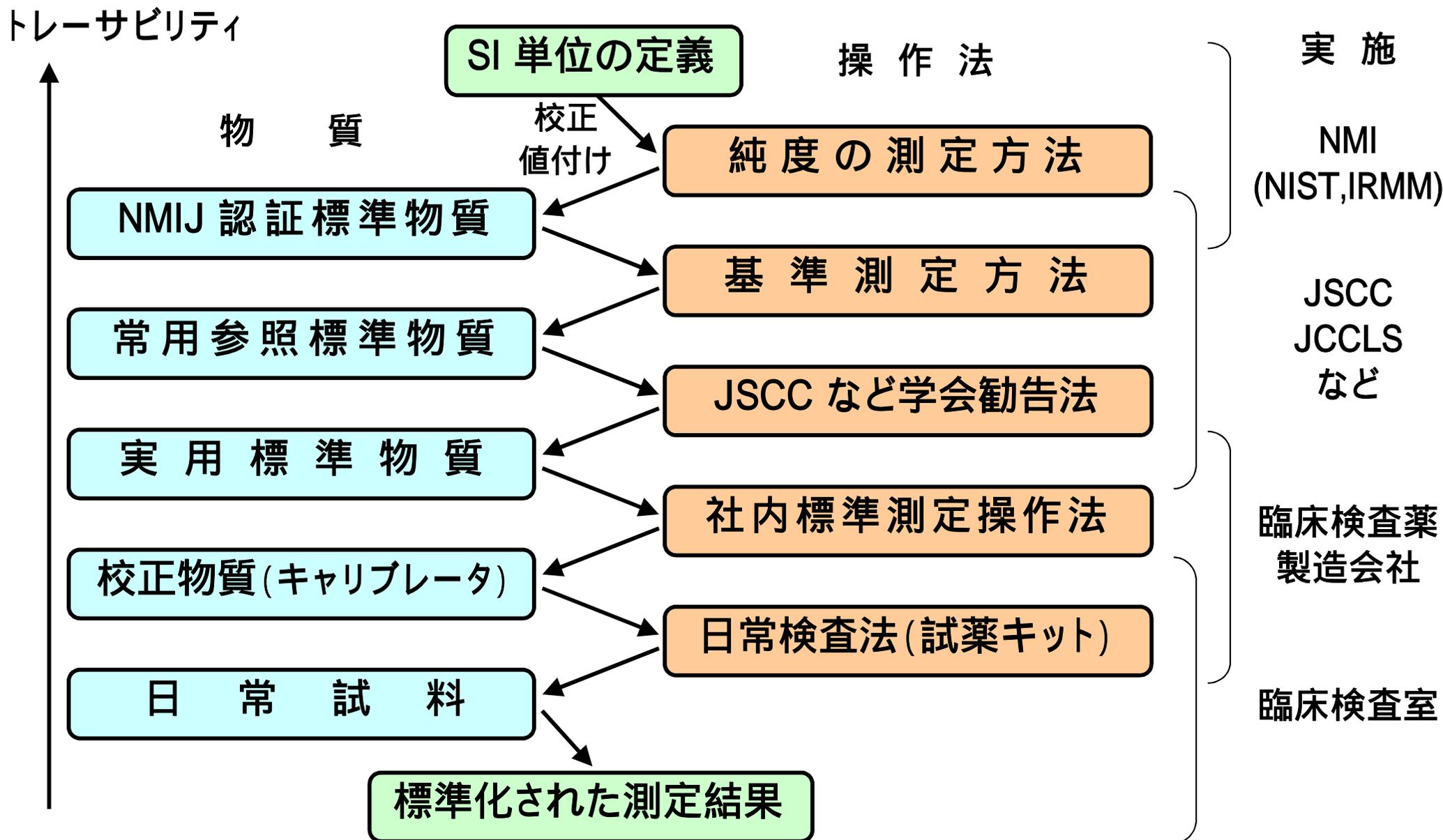


生化学検査分野の国際標準化 多項目実用参照物質の国際標準化に向けて

(An effort for global standardization of multi-item practical reference materials)

特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会
多項目実用参照物質委員会 委員長
篠原 克幸
(福岡大学筑紫病院 臨床検査部)

臨床検査のトレーサビリティ体系



(JCCLSホームページより、改変)

認証標準物質 (CRM)、抜粋

名 称	内 容	項 目
JCCRM521	3種	UN, Cre, UA, Glu
JCCRM321	2(1 ~ 2)種	Na, K, Cl, Ca, (iP), Mg, (Fe)
JCCRM223	7(1 ~ 3)種	TC, HDLC, LDLC, TG
JCCLS CRM001	1種	AST, ALT, CK, ALP, LD, GGT, Amy
JCCLS CRM002	1種	ChE
IRMM ERM-DA470	1種	Alb, IgG, IgA, IgM, C3c, C4, , , ,
IRMM ERM-DA474	1種	CRP

市販測定試薬の値付けの根拠となり、標準化が飛躍的に進展した

多項目実用参照物質プロジェクトの目的

認証標準物質や基準測定法の設定によって
日常の臨床検査測定値の標準化はおおきく進展した。

試薬メーカーが認証標準物質を自社製品の基準としたことによって
一般の検査室は標準化対応試薬を使用するだけで
簡単に標準化測定値を得ることができるようになった。

しかし、各検査室が本当に標準化測定値を得ているかを確認する
ためには試薬メーカーと同じ作業が必要であり、困難を伴う。

そこで

一般の検査室が測定値の正確性を確認するための物質として
日本臨床衛生検査技師会と JCCLS/JACRI が共同で
「多項目実用参照物質」を開発し、標準化をさらに発展させる。

JCCLS多項目実用参照物質の開発コンセプト

臨床検査室が測定値の正確性を確認するための物質

できるだけ多くの測定法(試薬)に適応する

(マトリックスの影響を極小化)

主要な生化学検査項目に適応する

(これ1本で)

1種類(1濃度)とする

(そもそも標準化された測定法が対象)

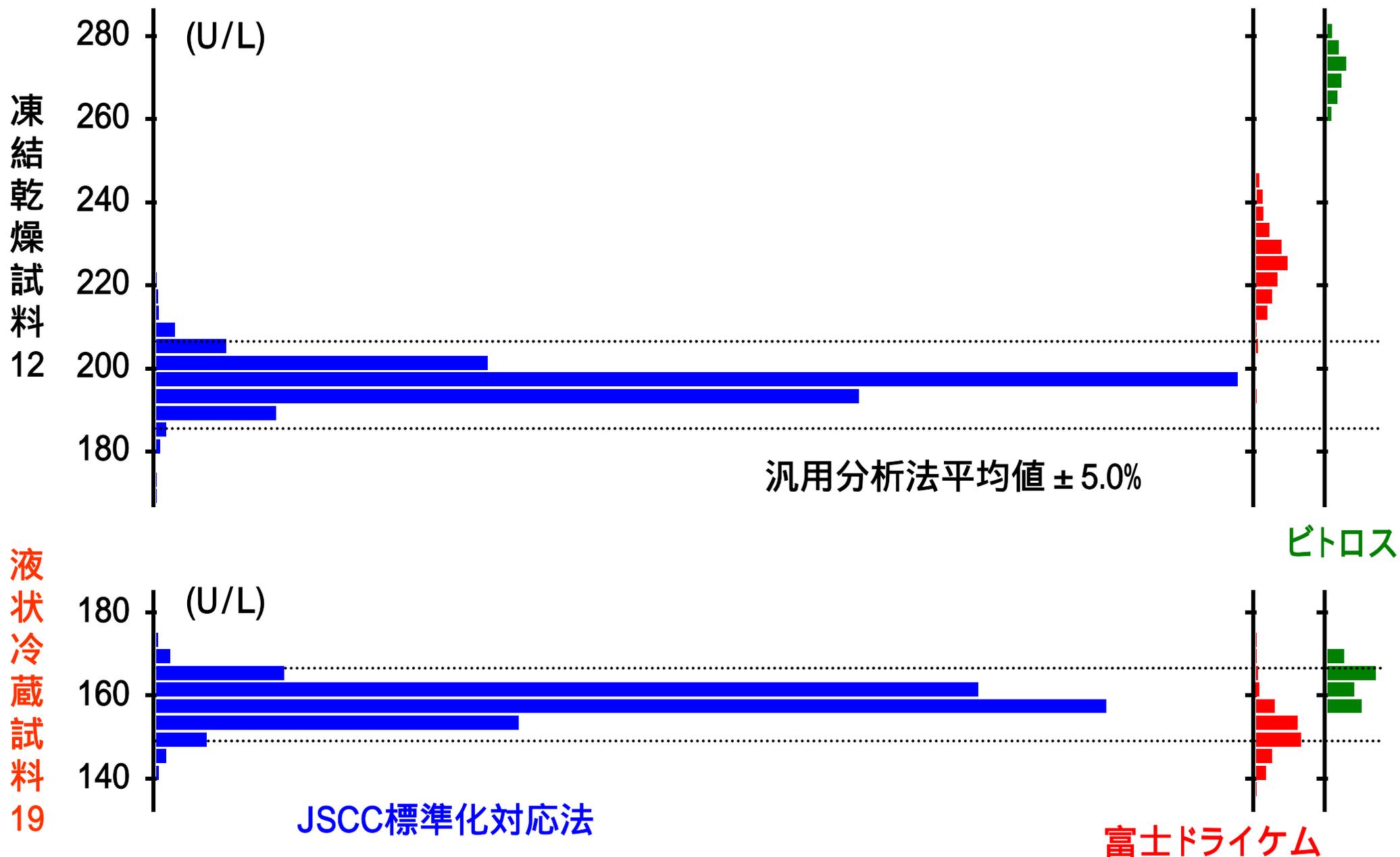
項目ごとに効果的な濃度に設定する

(認証標準物質の濃度に近似)

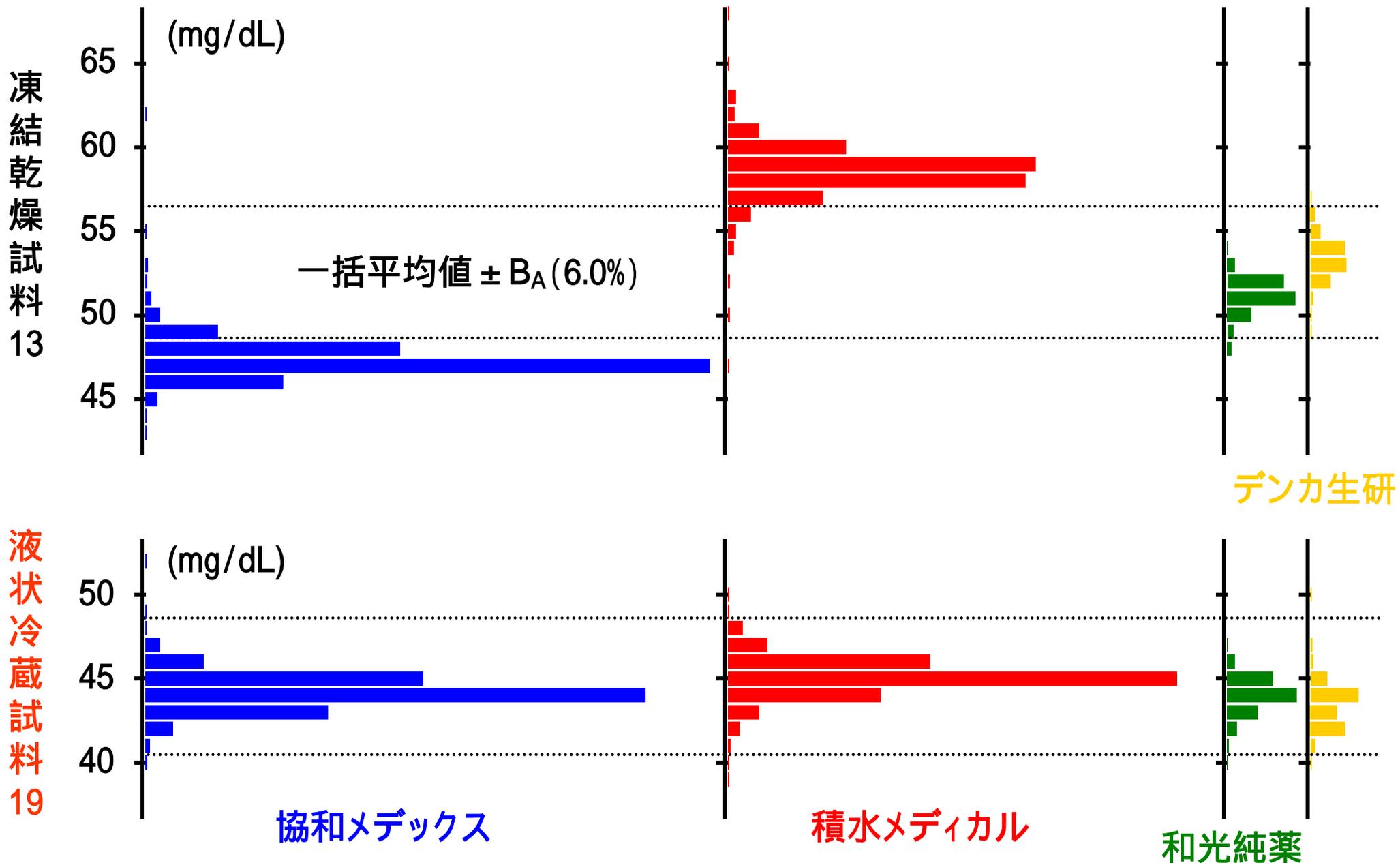
認証標準物質の規格に準じる

(新たな規格作りは望まない)

試料マトリックスの影響 AST(日臨技精度管理調査2012)



試料マトリックスの影響 HDLC (日臨技精度管理調査2012)



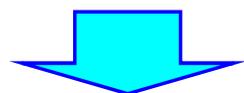
多項目実用参照物質の規格(案)

項目	規	格	基 準
比重	1.020 ~ 1.035	g/cm ³	JSCC
粘度	1.40 ~ 1.70	mPa	
濁度	0.5	OD750nm	
pH	7.2 ~ 7.8		
UN	20 ~ 50	mg/dL	JCCRM 521
Crea	2.0 ~ 5.0	mg/dL	
UA	6.0 ~ 10.0	mg/dL	
Gluc	100 ~ 300	mg/dL	
Na	135 ~ 150	mmol/L	JCCRM 321
K	3.5 ~ 5.0	mmol/L	
Cl	95 ~ 110	mmol/L	
Ca	8.5 ~ 10.5	mg/dL	
iP	5.0 ~ 10.0	mg/dL	
Mg	2.0 ~ 5.0	mg/dL	
Fe	100 ~ 200	μg/dL	
TC	150 ~ 250	mg/dL	JCCRM 223
HDLC	40 ~ 80	mg/dL	
LDLC	80 ~ 160	mg/dL	
TG	80 ~ 160	mg/dL	

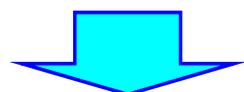
項目	規	格	基 準
AST	100 ~ 200	U/L	JCCLS CRM-001
ALT	100 ~ 200	U/L	
LD	300 ~ 600	U/L	
ALP	300 ~ 600	U/L	
-GT	100 ~ 200	U/L	
CK	300 ~ 600	U/L	
Amy	250 ~ 500	U/L	CRM-002
ChE	250 ~ 500	U/L	
Alb	4.0 ~ 5.0	g/dL	IRMM ERM DA470
IgG	800 ~ 1600	mg/dL	
IgA	150 ~ 500	mg/dL	
IgM	50 ~ 200	mg/dL	
C3c	100 ~ 200	mg/dL	
C4	10 ~ 50	mg/dL	
CRP	2.5 ~ 5.0	mg/dL	DA474
TP	6.5 ~ 8.5	g/dL	SRM 909
TB	2.0 ~ 6.0	mg/dL	SRM 916

多項目実用参照物質の作製手順

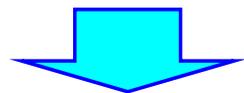
日本赤十字社より提供された検査残余血清
(感染症検査陰性、採取後1週間以内)



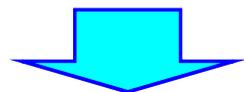
膜型血漿分離器(除菌フィルター)にて一次濾過



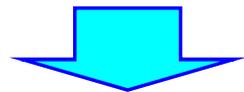
検査対象32項目を予備測定



各種成分が規格に合致するよう必要な物質を添加



膜型血漿分離器(除菌フィルター)にて濾過



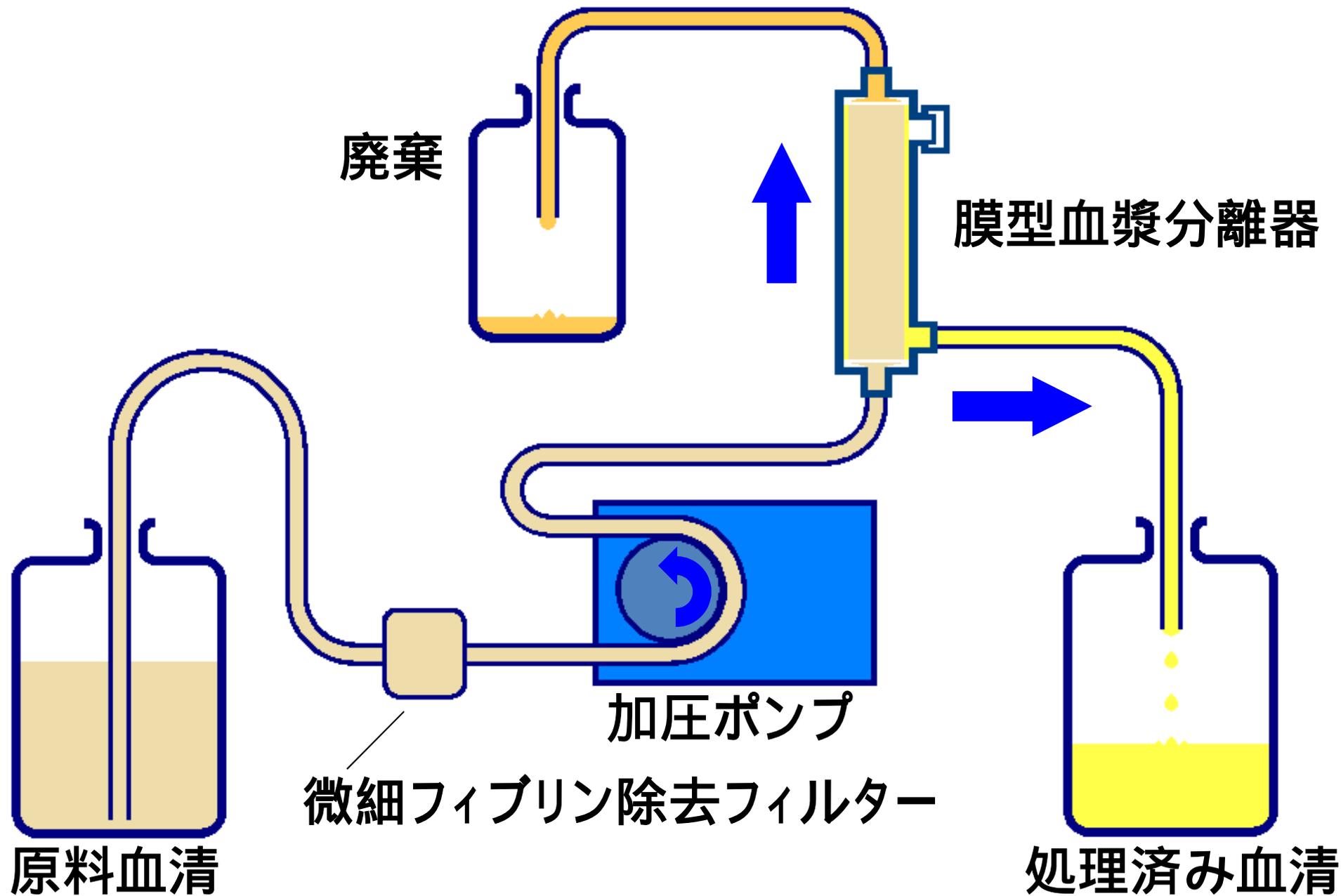
容器(ガス封入真空採血管)に2mL分注、-80℃に凍結

添加物質 (案)

項目	添加物質
UN Crea UA Gluc	尿素 クレアチニン 尿酸 グルコース
Na K Cl Ca iP Mg Fe	重炭酸ナトリウム / 塩化ナトリウム リン酸一カリウム 塩化ナトリウム 塩化カルシウム リン酸一ナトリウム 塩化マグネシウム 塩化第一鉄
TC HDLC LDLC TG	

項目	添加物質
AST	ヒト組換え体(肝型遺伝子)
ALT	ヒト組換え体(肝型遺伝子)
LD	ヒト組換え体(1型遺伝子)
ALP	ヒト組換え体(肝型遺伝子)
-GT	ヒト組換え体(肝型遺伝子)
CK	ヒト組換え体(骨格菌型遺伝子)
Amy	ヒト組換え体(膵型遺伝子)、ヒト唾液
ChE	
Alb	
IgG	
IgA	
IgM	
C3c	
C4	
CRP	精製CRP
TP	
TB	ジタウロビリルビン

膜型血漿分離器による加圧濾過



多項目実用参照物質(試作品)



2 mL/本、 - 70 以下冷凍保存

主成分: ヒト血清、安定化剤無添加

2011年度

暫定基準施設において

認証標準物質と平行測定(目標値を設定)

その後3年間の保存安定性を検証

2011年度 ~

標準化基幹施設において測定

認証標準物質の代替として

地域の標準化に活用

認証標準物質、多項目実用参照物質の測定値

2011年

項目名	(単位)	n	認 証 標 準 物 質			実用参照物質		
			名 称	(認証値)	平均値	SD	平均値	SD
UN	(mg/dL)	45	JCCRM 521-10H	(29.8)	29.8	0.5	27.2	0.7
Crea	(mg/dL)	45	JCCRM 521-10H	(2.18)	2.11	0.04	2.23	0.04
UA	(mg/dL)	45	JCCRM 521-10H	(7.91)	7.91	0.09	8.71	0.11
Gluc	(mg/dL)	44	JCCRM 521-10H	(152.7)	152.1	1.5	152.5	2.1
Na	(mmol/L)	45	JCCRM 321-6M	(142.1)	142.5	0.9	144.2	0.7
K	(mmol/L)	45	JCCRM 321-6M	(4.14)	4.14	0.05	4.51	0.04
Cl	(mmol/L)	45	JCCRM 321-6M	(104.5)	105.1	1.3	105.1	1.2
Ca	(mg/dL)	45	JCCRM 321-6M	(9.38)	9.32	0.13	9.48	0.19
Mg	(mg/dL)	38	JCCRM 321-6H	(3.40)	3.46	0.09	3.09	0.12
IP	(mg/dL)	45	JCCRM 324-2M	(6.96)	7.00	0.10	7.39	0.11
Fe	(μ g/dL)	45	JCCRM 322-4M	(129.3)	128.8	2.9	124.9	3.1
TC	(mg/dL)	45	JCCRM 223-28(2)	(171.0)	172.5	2.1	194.6	2.5
HDLC	(mg/dL)	45	JCCRM 223-28(6)	(64.3)	64.1	1.5	60.7	1.7
LDLC	(mg/dL)	45	JCCRM 223-23(8)	(121)	121.9	2.4	112.6	1.9
TG	(mg/dL)	45	JCCRM 223-23(3)	(104.2)	102.3	2.2	108.9	2.2

認証標準物質、多項目実用参照物質の測定値(2)

2011年

項目名	(単位)	n	認 証 標 準 物 質			実用参照物質		
			名 称	(認証値)	平均値	SD	平均値	SD
AST	(U/L)	44	JCCLS CRM-001b	(169)	169.8	1.9	170.2	2.2
ALT	(U/L)	44	JCCLS CRM-001b	(169)	170.1	2.0	175.1	2.6
LD	(U/L)	44	JCCLS CRM-001b	(430)	430.8	5.3	449.3	5.7
AIP	(U/L)	44	JCCLS CRM-001b	(436)	437.9	7.8	486.4	9.5
GGT	(U/L)	44	JCCLS CRM-001b	(155)	155.2	1.9	198.9	2.6
CK	(U/L)	44	JCCLS CRM-001b	(455)	453.1	5.4	458.4	7.4
Amy	(U/L)	44	JCCLS CRM-001b	(355)	346.0	15.7	378.0	6.6
ChE	(U/L)	44	JCCLS CRM-002c	(519)	521.5	7.6	345.2	4.2
Alb	(g/dL)	45	ERM-DA470k	(3.72)	3.71	0.09	4.70	0.14
IgG	(mg/dL)	45	ERM-DA470k	(917)	919.0	23.7	1221	27.8
IgA	(mg/dL)	45	ERM-DA470k	(108)	178.0	3.6	235.0	5.7
IgM	(mg/dL)	45	ERM-DA470k	(72.3)	72.2	2.3	96.6	3.5
CRP	(mg/dL)	45	ERM DA472	(4.18)	4.17	0.11	4.17	0.11
TP	(g/dL)	44					7.45	0.09
TBil	(mg/dL)	44					2.21	0.10

多項目実用参照物質の測定誤差

2011年～2013年

項目名	目標値	単位	基幹施設の測定値			施設内誤差		施設間誤差	
			平均値	SD	CV(%)	n	SD	n	SD
UN	27.2 ± 1.4	mg/dL	27.0	0.6	2.2	15	0.4	121	0.4
Crea	2.23 ± 0.08	mg/dL	2.22	0.04	1.9	15	0.03	121	0.03
UA	8.71 ± 0.22	mg/dL	8.69	0.12	1.4	15	0.09	121	0.08
Gluc	152.5 ± 4.2	mg/dL	152.7	2.3	1.5	15	1.4	119	1.7
Na	144.2 ± 1.4	mmol/L	144.2	1.0	0.7	15	0.7	121	0.7
K	4.51 ± 0.08	mmol/L	4.51	0.05	1.1	15	0.03	121	0.04
Cl	105.1 ± 2.4	mmol/L	104.6	1.3	1.2	15	0.7	121	1.1
Ca	9.48 ± 0.38	mg/dL	9.49	0.18	2.0	15	0.12	120	0.13
Mg	3.09 ± 0.24	mg/dL	3.08	0.12	3.8	15	0.07	101	0.09
IP	7.39 ± 0.22	mg/dL	7.35	0.12	1.6	15	0.08	120	0.08
Fe	124.9 ± 6.2	μg/dL	124.2	3.2	2.6	15	1.5	120	2.6
TC	194.6 ± 5.0	mg/dL	193.4	3.0	1.6	15	2.1	121	2.2
HDLC	60.7 ± 3.4	mg/dL	59.3	2.3	3.9	15	1.3	121	1.8
LDLC	112.6 ± 3.8	mg/dL	112.3	2.7	2.4	15	1.8	119	1.9
TG	108.9 ± 4.4	mg/dL	108.4	2.5	2.3	15	1.5	121	2.0

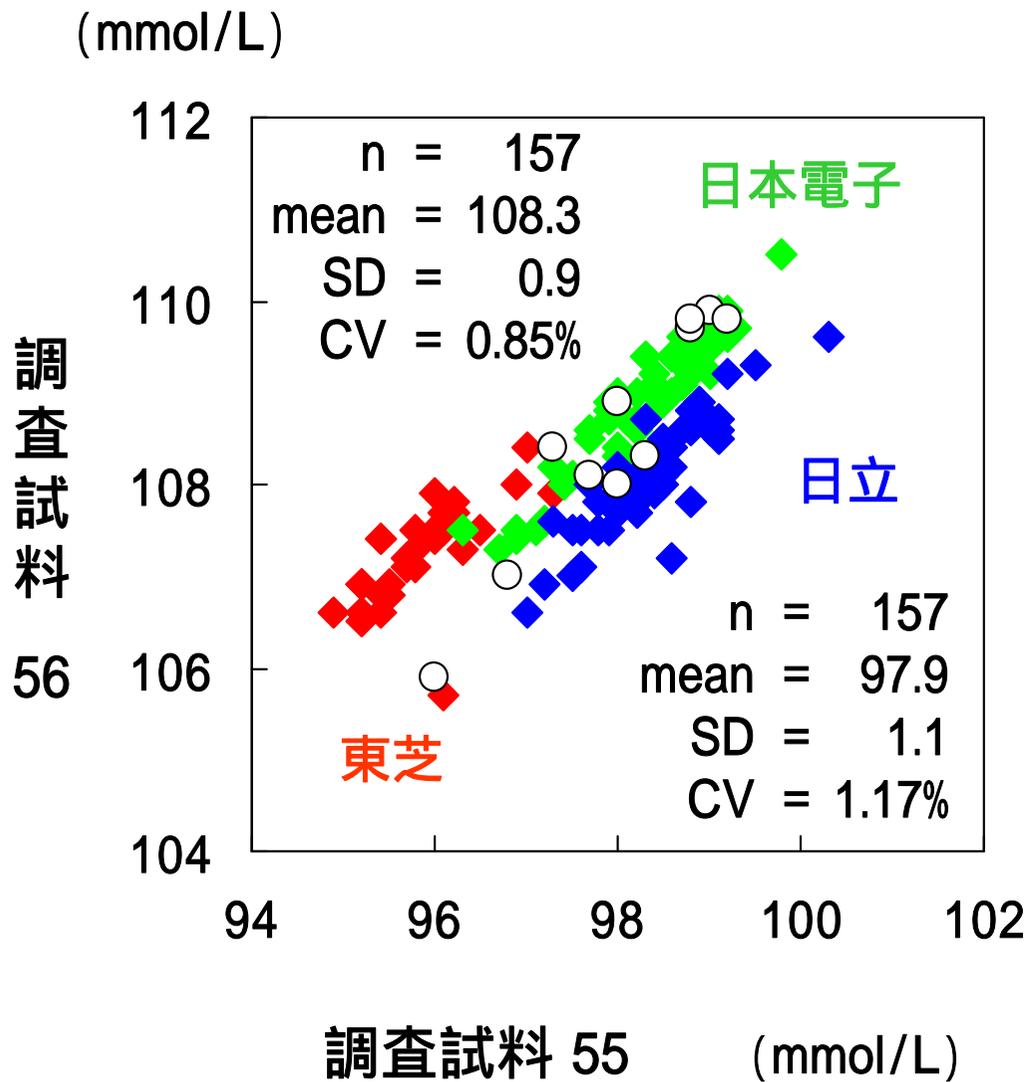
多項目実用参照物質の測定誤差(2)

2011年～2013年

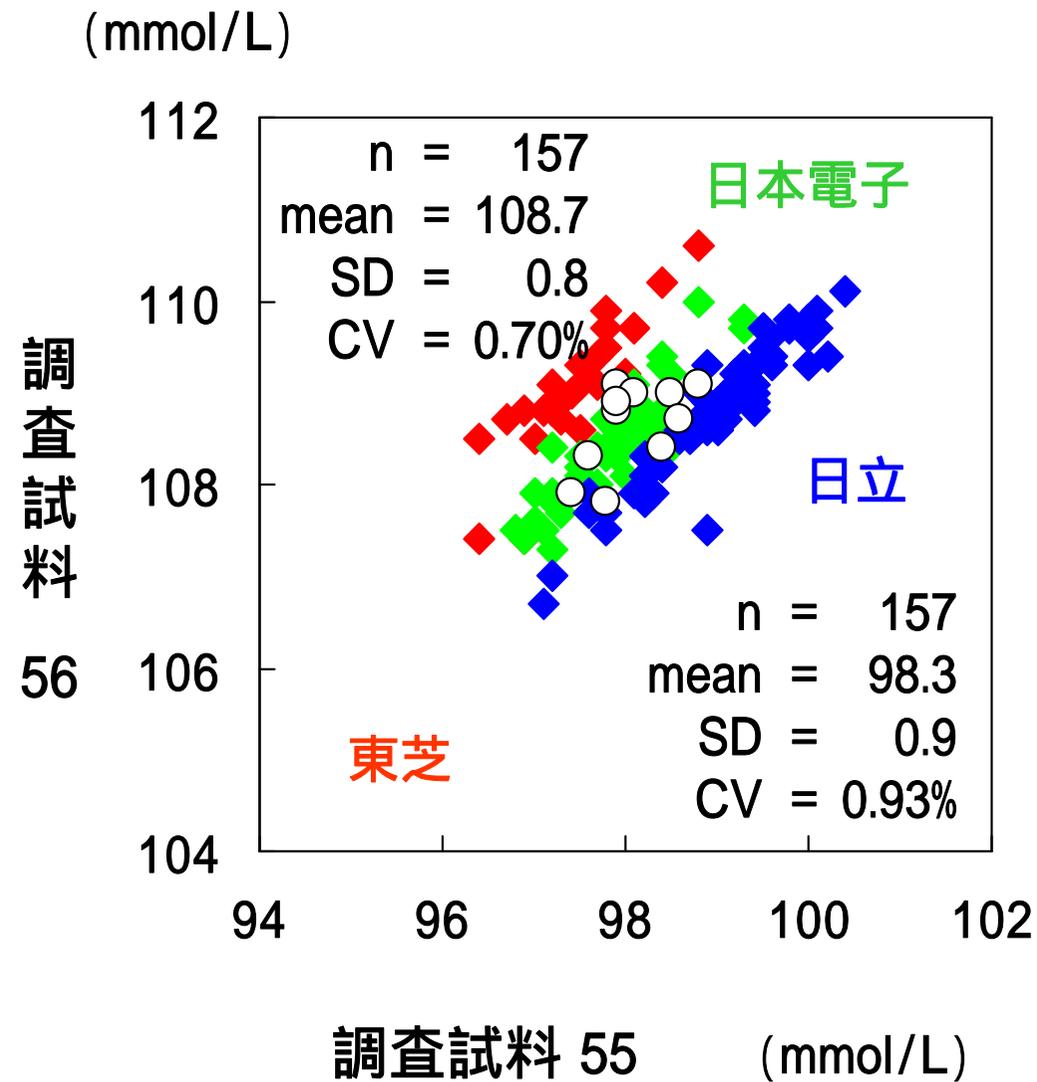
項目名	目標値	単位	基幹施設の測定値			施設内誤差		施設間誤差	
			平均値	SD	CV(%)	n	SD	n	SD
AST	170 ± 4	U/L	169.5	2.8	1.6	15	1.8	121	2.0
ALT	175 ± 5	U/L	175.0	2.5	1.4	15	1.8	121	1.7
LD	449 ± 11	U/L	447.1	6.3	1.4	15	4.6	121	4.0
AIP	486 ± 19	U/L	483.6	10.1	2.1	15	6.8	121	6.9
GGT	199 ± 5	U/L	197.9	3.1	1.6	15	2.1	121	2.1
CK	458 ± 15	U/L	457.0	8.2	1.8	15	5.2	121	5.9
Amy	378 ± 13	U/L	375.9	7.8	2.1	15	4.7	121	5.8
ChE	345 ± 8	U/L	344.0	4.9	1.4	15	3.5	120	3.1
Alb	4.70 ± 0.28	g/dL	4.69	0.13	2.9	15	0.07	121	0.11
IgG	1212 ± 33	mg/dL	1212	33	2.8	15	22	106	23
IgA	233.5 ± 8.2	mg/dL	233.5	8.2	3.5	15	4.7	106	6.5
IgM	95.7 ± 4.0	mg/dL	95.7	4.0	4.2	15	2.4	106	3.0
CRP	60.7 ± 3.4	mg/dL	4.15	0.13	3.2	15	0.09	121	0.09
TP	7.45 ± 0.18	g/dL	7.44	0.10	1.4	15	0.07	121	0.07
TBil	2.21 ± 0.20	mg/dL	2.21	0.09	4.0	15	0.04	121	0.08

多項目実用参照物質による校正の試み (CI)

【オリジナル】



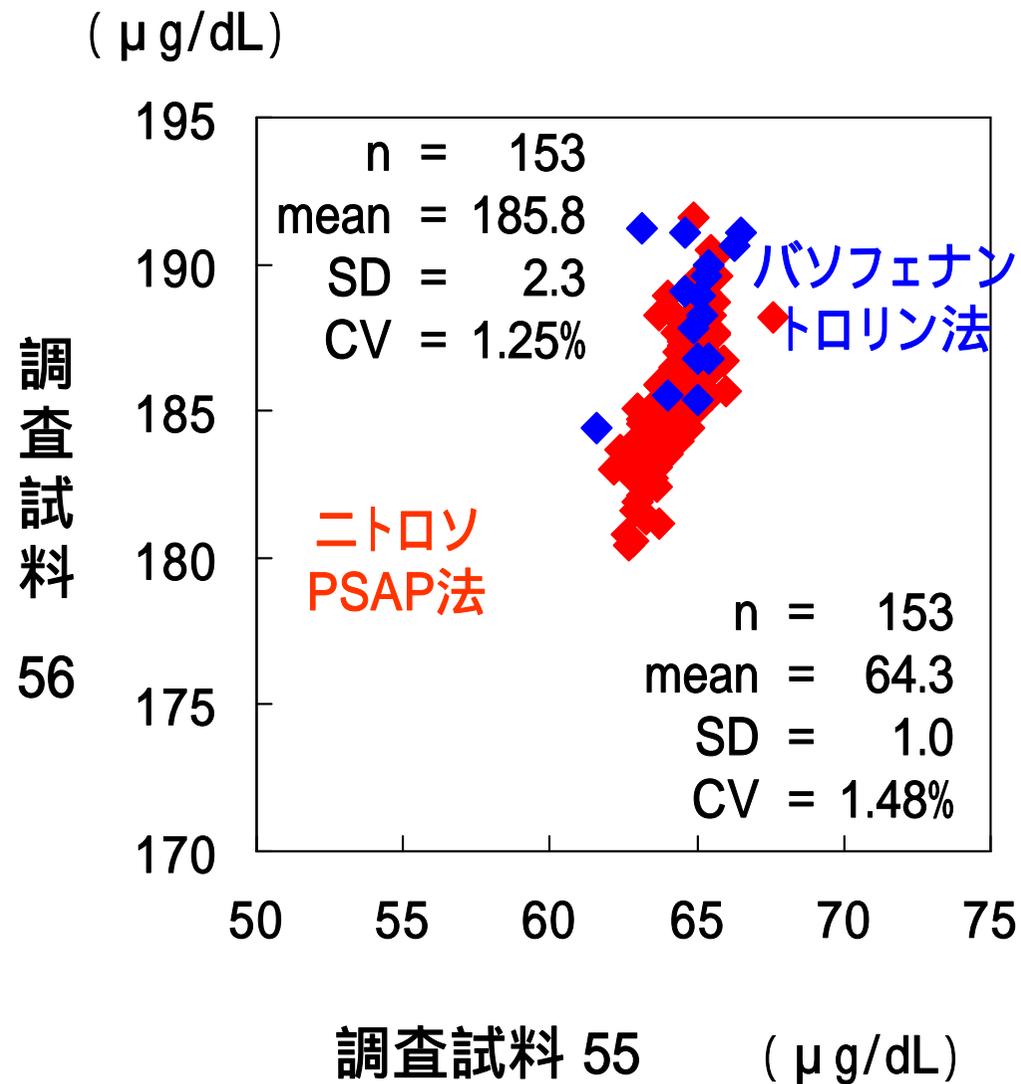
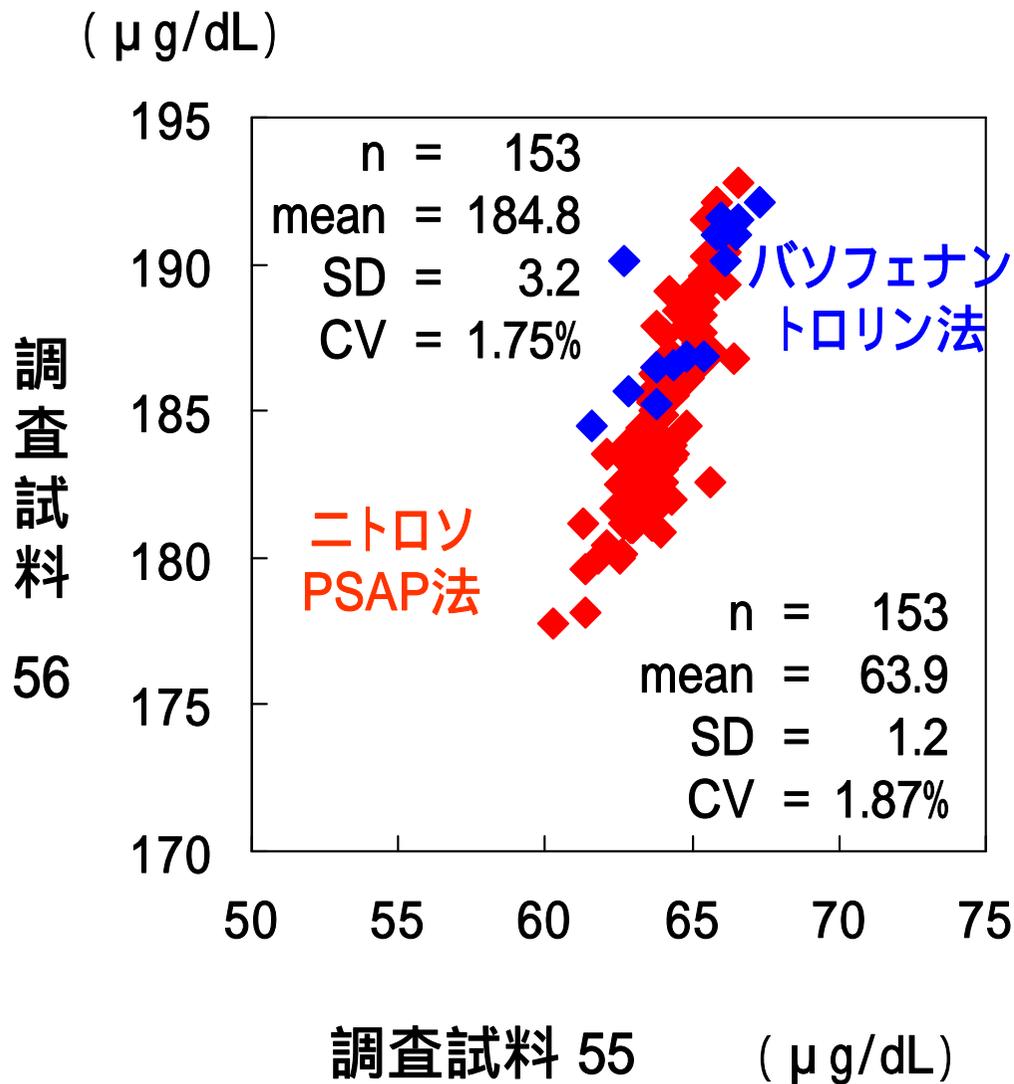
【2カ月前に測定した参照物質で校正】



多項目実用参照物質による校正の試み (Fe)

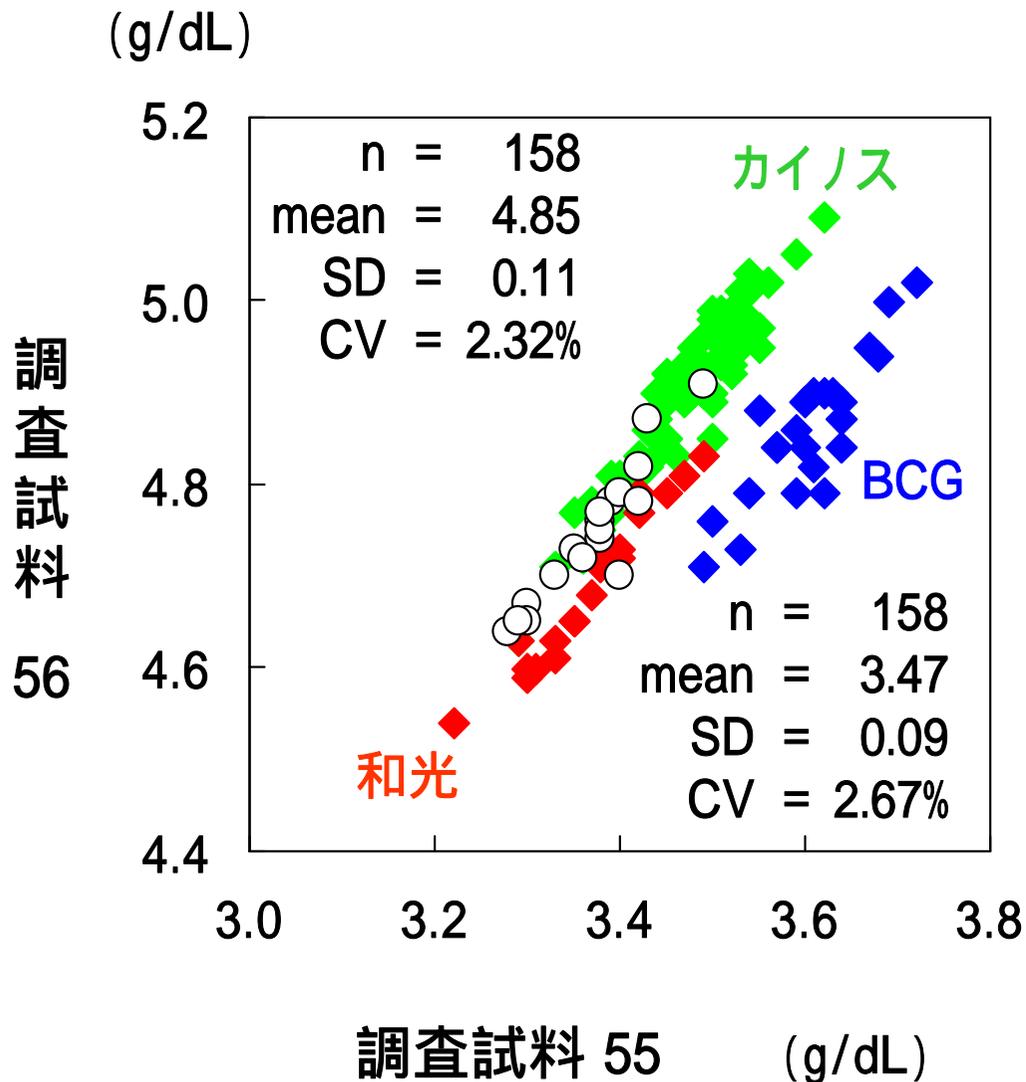
【オリジナル】

【2カ月前に測定した参照物質で校正】

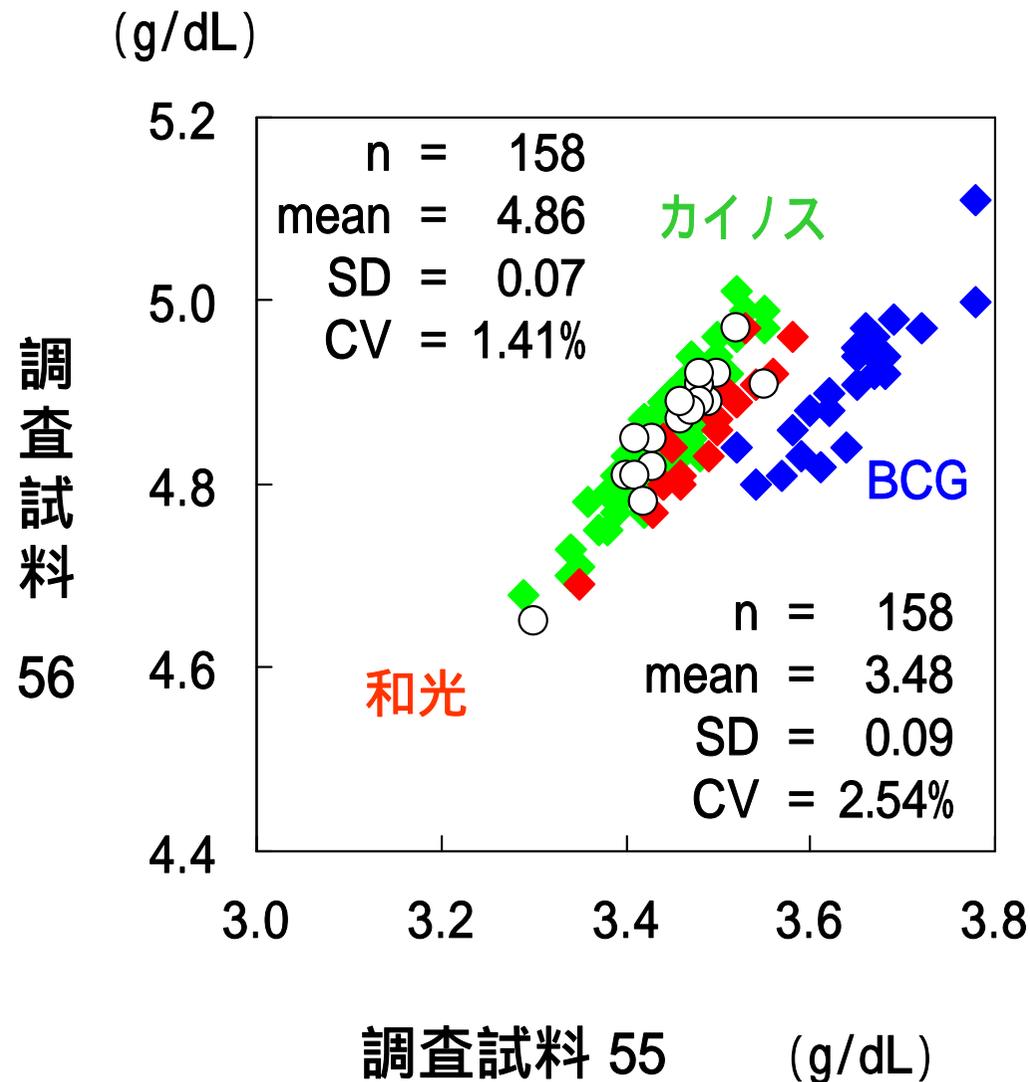


多項目実用参照物質による校正の試み (Alb)

【オリジナル】



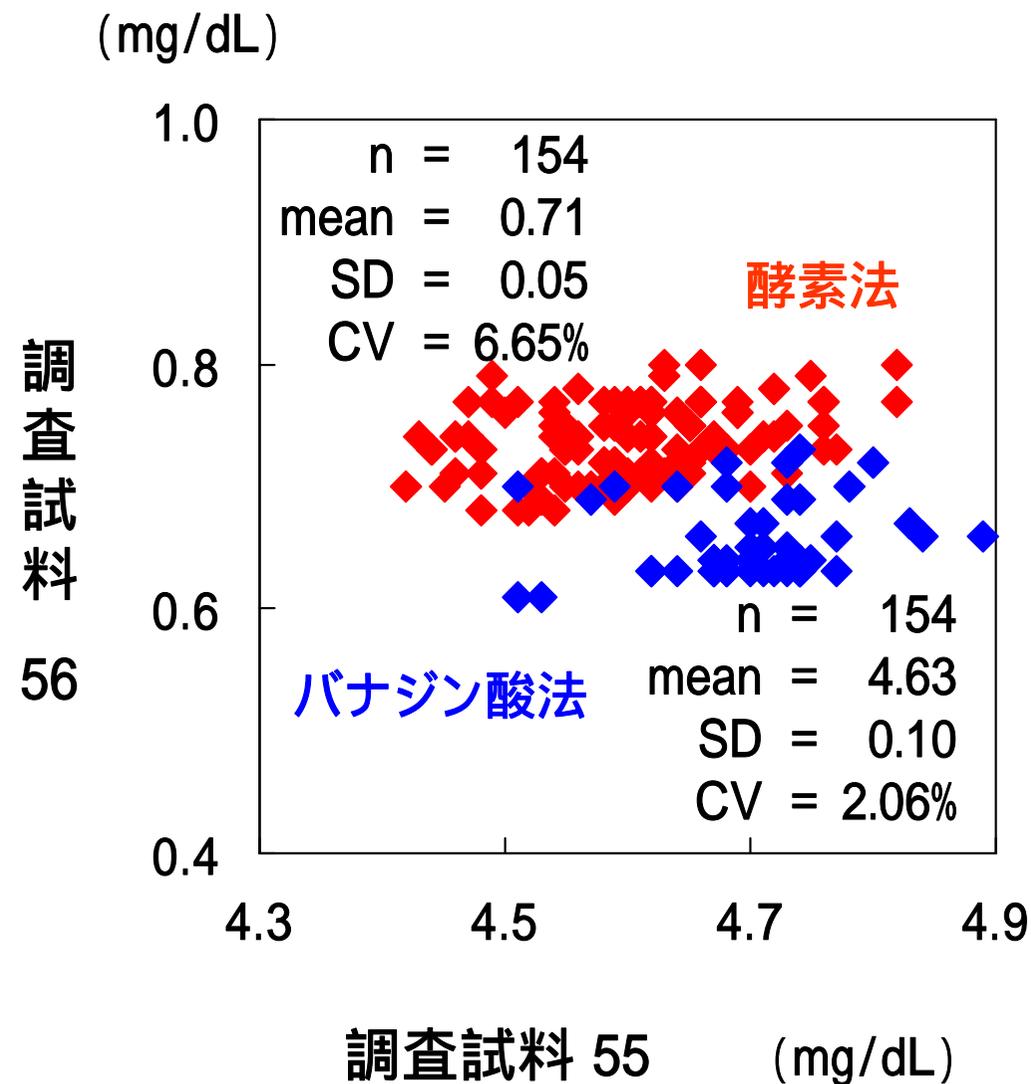
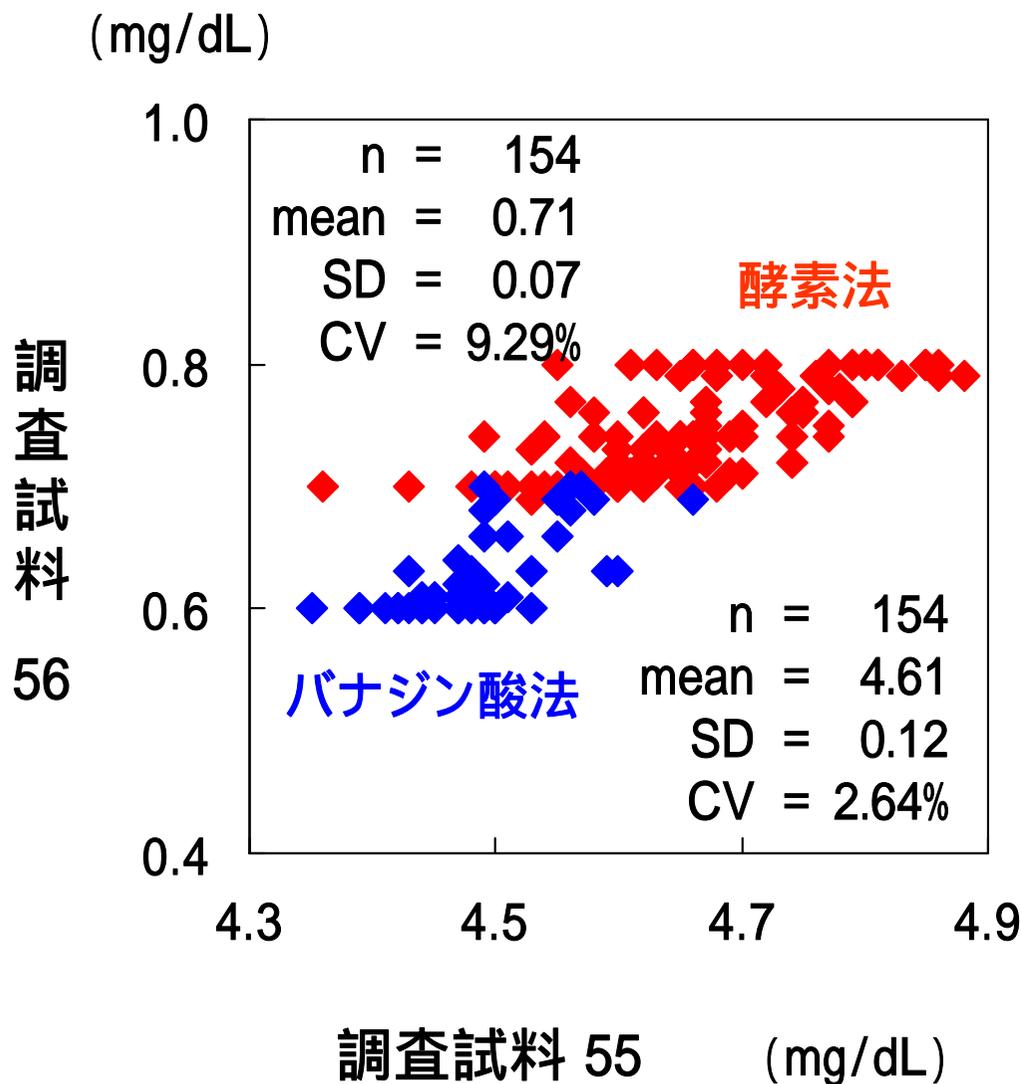
【2カ月前に測定した参照物質で校正】



多項目実用参照物質による校正の試み (TB)

【オリジナル】

【2カ月前に測定した参照物質で校正】



多項目実用参照物質の用法(案)

【 日本全国の臨床検査室 】

多項目実用参照物質を定期的に測定し、正確さを確認する。
「**共用基準範囲**」を導入する。

【 臨床検査薬・分析装置製造メーカー 】

製造過程や出庫前後の正確さ確認に利用する。

【 外部精度管理調査の実施主体 】

調査試料の特性判定や目標値設定に活用する。

多項目実用参照物質、出生に向けて

【 規格の決定 】

【 製造者の公募(決定) 】

【 第一ロットの製造 】

【 認証値の決定 】

測定方法・基準物質の決定

測定施設の決定

多重測定

データ集約

認証評価

【 頒布開始 】

日本臨床検査標準協議会 (JCCLS)



多項目実用参照物質の成長を求めて

まず、日本国内での定着

個々の検査施設が、主要な生化学検査項目すべての正確さを一度に確認できる試料(多項目実用参照物質の開発コンセプト)は、世界を見渡しても存在しない。

例えば

SRM909b (NIST) : TB, TC, TG, Crea, UN, Na, K, Cl, Ca, Mg (終了)

SRM909c (NIST) : TP, TC, Crea, Gluc, UN, UA, Na

ERM-DA470k (IRMM) : 血漿蛋白12項目

国内外での有効活用が期待される

認証値の設定方法をグレードアップできれば、基準物質になることも可能と考える。

ご静聴、ありがとうございました。

