

2030年に向けた臨床検査のあるべき姿

Ⅶ. 臨床検査の国際化・標準化について

Internationalization and Standardization of Clinical Laboratories

こ しば まさ ひろ なか の まさ よし
 小 柴 賢 洋¹⁾ : 中 野 正 祥²⁾
 Masahiro KOSHIBA Masayoshi NAKANO

はじめに

各医療機関の枠組を超えた多施設間における臨床検査値の比較が必要とされている。電子カルテシステムの普及とインターネット技術の進歩によって異なる医療機関間でのデータ送受信が可能となり、今後ますます拡大していくことが予想される。このような医療機関の垣根を超えた医療システムを構築するためには、臨床検査値の直接比較を行うことが必要とされる。例えば、ある患者をクリニック等から高次医療機関に紹介する場合や、転居先や出先などで救急受診をした際に遠方の医療機関に保存されている過去データを参照して過去の臨床検査結果などとの比較が必要なケースがある。臨床検査の数値を電子的に送信することは可能であったとしても、臨床検査の標準化なしには、その値を直接比較することはできない。過去の結果との比較は臨床検査の領域においては重要な基本的手法であり、単一医療機関の枠組を超えてこれを実現することは患者それぞれに適したオーダーメイドな医療を地理的に広い範囲にわたって提供することにつながり、国全体としての医療の質を向上させることが可能となる。

I. 臨床検査の標準化

臨床で得られる検査結果を異なる施設間で直接比較するためには、同一検体に対しては同じ測定値を返すことが可能なシステムが双方の施設に存在していることが前提となる。これを実現するためには臨床検査の標準化が不可欠である。標準化とは、ある

一定の基準で定められた物質を定められた方法で測定することを指す。この基準を定める規格として国際標準化機構 (International Organization for Standardization: ISO) によるものが挙げられ、臨床検査領域においては ISO の専門委員会 ISO/TC212「臨床検査と対外診断検査システム」が 1995 年に発足し、各種の国際規格を審議し発行している¹⁾。臨床検査の標準化を推進していく目的で、ISO 15194 で定められた認証標準物質を ISO 15193 で定められた基準測定法で測定することが規定されている。基準となる測定方法は物理化学的には安定している一方で日常検査として使用するには経済面や安全面で問題となるものも含まれる。そこで、これらの基準となる測定物質および測定方法を用いて得られた値を真の値として、この値に可能な限り近い値を返せるシステムを用いて日常の臨床検査を実施することが推奨されている。具体的には、基準となる測定方法で値付けした物質を用いて下位の比較的簡便な測定方法の校正を行い、この校正済みの測定方法で臨床検体を測定する手法がとられている。こういった校正の階層構造は多段階となることが多く、下位の測定システムから上位の測定システムへと切れ目なく遡ることができる状態をトレーサビリティと表現する^{2,3)}。トレーサビリティの規格は ISO 17511 に示されている¹⁾。臨床検査の測定結果の信頼性を高めるためには、このトレーサビリティが担保されている測定系を維持する必要がある、トレーサビリティを保った状態で日常の検査結果を提供できるよう臨床検査専門医や臨床検査技師が検査を管理・実施している。さらに検査室全体としてのクオリティの規格としては ISO 15189「臨床検査室—品質と能力に

1) 兵庫医科大学医学部 臨床検査医学講座 主任教授
 2) 兵庫医科大学医学部 臨床検査医学講座 病院助手
 ☎663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1

Department of Clinical Laboratory Medicine,
 Hyogo Medical University School of Medicine
 (1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, 663-8501, Japan.)

関する要求事項」が規定されており、一部の基幹病院の臨床検査部門においては既にこの規格の実装が実現しており、高い水準での臨床検査を提供している。いつ、どこの医療機関においても一定水準以上の臨床検査を提供し、その測定結果の数値を直接比較することが可能なシステムを構築するためには、ISOなどの国際的な規格に準拠した形で臨床検査を行っていく必要があるといえる。これを実現するためには非常に多くの確認作業が必要となり相当高い専門性が要求されるため、十分な教育を受けた臨床検査専門医と臨床検査技師の協働があって初めて実現可能なシステムであるといえる。ISO 15189に基づく認定取得のメリットとしては、各部署の責任の明確化、病院への信頼向上、検査部の効率的運営、患者リスクの最小化などが挙げられ⁴⁾、病院、臨床検査部門、患者の3者いずれにとっても有利に働くと考えられ、より多くの病院での導入が期待される。

II. 標準化と精度管理

臨床検査の標準化を行う上で欠かせない作業として精度管理が挙げられる。まず用語の定義を行うと、物理化学的に正しい真の値と実際の測定によって得られた値の差、すなわち誤差の小ささを「正確さ」と定義する。また、特定の濃度が一定の検体を反復測定した際に得られる値のばらつきの小ささを「精密さ」と定義する。前述の通り標準化とは、ある一定の基準で定められた物質を定められた方法で測定し、この値や測定系をトレーサビリティが保たれた状態で日常検査に伝達することであるが、もし最終的に現場で使用される測定系自体が不安定であった場合には臨床的には使用できないデータとなってしまふ。すなわち、いかに「正確さ」の高い測定系であったとしても「精密さ」を欠いてしまうと臨床的には使用できない測定法であるといえる。一方で極論を言えば、もし「正確さ」を欠いてしまっても、「精密さ」が十分に高く、その測定値と臨床症状や診断、治療との関連が明確であれば、その測定系は臨床的に使用可能であると考えられる。つまり「精密さ」は、「臨床」検査を提供する上で非常に重要な要素であり、これを厳密に管理するため日夜それぞれの医療機関において精度管理が行われている。精度管理の具体的手法の詳細は割愛す

るが、基本的な考え方としては濃度既知の検体を繰り返し測定し、その測定値が一定の範囲内に収まっていることを確認し続ける相当な忍耐力が要求される作業である。この膨大な確認作業があって初めて臨床的に有用な測定値が提供可能となる。

「精密さ」の重要性を伝える目的で前段落では極論を提示したが、当然ながら「正確さ」の保持も必要不可欠である。臨床検査値と臨床情報との相関関係の全てが自施設のみで証明できているような仮想的な環境下では「精密さ」さえ保たれていれば前段落のような極論が成立するが、実際に単一施設で全ての臨床検査値と全疾患の臨床情報との相関関係を証明することは不可能であり、国内外の施設で得られた知見を基にして作成されたガイドラインなどに従って臨床検査値の判読が行われる。この環境下においては、国内外の他施設と同じ検出レベルで測定を行った結果の数値を使用するため、「正確さ」と「精密さ」の双方が担保されているシステムが必要とされる。

III. 血清酵素測定の標準化

臨床検査における標準化を実現するためには前述のように基準となる物理化学的に安定かつ国際的に統一された測定法が存在し、それに対してトレーサビリティを保って日常検査を行う必要があるが、そもそも基準となる国際的に統一された測定方法が存在しない検査項目も多く残されている。この一例としては血清酵素測定が挙げられる。血清酵素は物理化学的に不安定な物質であり、その測定方法の差異によって検査結果の数値差が大きい。この差を是正するために、日本国内においては日本臨床化学会 (Japan Society of Clinical Chemistry : JSCC) による常用基準法が上位の測定系として勧告された。この測定方法を用いて常用参照標準物質を値付けし、これを下位の測定方法のキャリブレーションとして校正に使用することによって国内の病院間での血清酵素の測定値差は縮小された⁵⁾。

近年、国際的な取り組みとして国際臨床化学連合 (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: IFCC) 勧告法へ統一の動きが見られ、日本国内においてもアルカリホスファターゼ (ALP) と乳酸脱水素酵素 (LD) の測定方法が JSCC

勧告法から IFCC 勧告法へと変更となった。2020 年度中に多数の医療機関や検査会社においてこの変更が実施され、特に ALP の測定値は JSCC 勧告法と IFCC 勧告法とで大きく異なるため現時点ではカルテ上に測定方法を併記するなど臨床側への認知・普及を推進している段階となっている。

IV. TSHハーモナイゼーション

トレーサビリティを保った測定が困難な物質の一例として甲状腺刺激ホルモン (TSH) が挙げられる。測定に使用するキットの違いによって測定値の差が大きい検査項目である。TSH 測定の基準となる物質に関しては WHO によって定められたものが存在するが、これは死体下垂体抽出物であり血中に存在する TSH とは分子的に異なっている。血中において TSH は糖鎖修飾に差がある分子の集合体となっており、単一の基準物質を定めることが困難である。このように標準物質の設定が困難であり、上位の物理化学的に安定した測定系から下位の比較的簡便な測定系への校正の伝播ができない測定対象においては、前述の特定の物質を特定の測定方法で測定するという厳密な意味での臨床検査の標準化を行うことは不可能となる。そこで、異なる複数の測定方法によって得られた値の平均値を基準の値として定義することが ISO 21151 で提唱され、これをハーモナイゼーションと呼ぶ⁶⁾。TSH のハーモナイゼーションは 2020 年度に日本国内で実施され、日本人成人の TSH 基準範囲は 0.61 ~ 4.23 mIU/L と設定された。厳密な定義での臨床検査の標準化とは異なるものの、ハーモナイゼーションの施行によって施設間差は縮小し、臨床側から要求される意味での臨床検査値の標準化には近づいた状況であると考えられる。

V. ヘモグロビンA1c測定の標準化

ヘモグロビン A1c の測定値に関しては国内標準の JDS (Japan Diabetes Society) 値から NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) 値への移行が完了している。ヘモグロビン A1c の値は医療者のみならず糖尿病患者の多くがその数値を強く意識しているため、JDS 値から NGSP 値への移行時には若干の混乱が生じたが簡易の換算式として

$NGSP \equiv JDS + 0.4$ が用いられ、現在では NGSP 値での評価が浸透している。しかし、ヘモグロビン A1c に関して IFCC としては mmol/mol 単位での表記を推奨しているが、現行の % 単位の表記と比べて検査結果として印字される値の絶対値が大きく変化してしまうため、日常診療における患者説明時の混乱などを懸念して日本国内での普及には至っていない^{7,8)}。

VI. 遺伝子検査の標準化

広範な領域を包括する臨床検査の中で、近年特に技術の進歩が目覚ましい分野として遺伝子検査領域が挙げられる。COVID-19 が猛威をふるったことによって病原体に対する核酸検出検査は一般にも広く認知され、今後も急速な発展が期待される分野である。新規検査の開発が目覚ましい分野ほど標準化を行うことが難しい傾向にあると考えられるが、昨今の社会からの感染症検査に対する期待値の高さからも、国際標準化が特に必要とされている分野でもある。

遺伝子検査の測定対象である核酸などは物理化学的に不安定であり、測定系である核酸増幅法等は共存物質の干渉を多く受ける測定系であるため、相当な知識と技術を有するスタッフによって行われて初めて「精密な」臨床的に有用なデータが得られる。検査の質を担保するための精度管理におけるコントロールの設定も難しい測定系が多く、非常に繊細な領域であり国際的な基準の整備とそれに準拠できる専門家の養成が必要とされている⁹⁾。

核酸を用いた検査に関する国際標準規格としては ISO 21474 シリーズが 2020 年に発行されている¹⁰⁾。これらに準拠した形での遺伝子検査が普遍的に施行されるようになるまで相当な時間を要すると思われるが、昨今の感染症診療の拡大に併せて早急な普及が望まれる。

VII. 臨床検査技師と国際化

臨床検査の国際標準化を進めるためには、実際の現場での検査の担い手である臨床検査技師の国際化も推進していく必要がある。日本では臨床検査という単語は検体検査や生理検査を包括しており、採血なども臨床検査技師が行っている医療機関が多い

が、他国においては状況が異なっている。日本やアジアの一部の国以外における臨床検査という単語は検体検査のみを指し、生理検査等を含まないことが多い。これに伴って心電図、超音波、肺機能検査等の生理検査や採血業務はそれぞれ独立した有資格者が行っている。資格制度そのものも異なっており、日本では非常に広範な領域を臨床検査技師免許1つでカバーしているのに対して、他国では比較的限定された領域に関してそれぞれ異なる資格が用意されている。さらに、日本における臨床検査技師免許は一度取得すれば生涯有効な資格であるのに対して、海外の臨床検査技師に相当する資格制度においては数年毎の更新制を定めている国も存在する¹¹⁾。広範な領域をカバーすることと特定の領域の専門性を高めることを両立させることは容易ではないため、領域ごとに独立した資格制度があり、さらに更新制となっているシステムの方が高い専門性を維持しやすい傾向にあると推察される。日本においても臨床検査技師資格を1階建て部分として2階部分に該当する各領域の認定制度があるが、これらの専門性の高い認定資格の普及が日本国内における臨床検査の質の向上に寄与すると考えられ、国際的に通用する高い水準で臨床検査を実施するためには不可欠な要素であると考えられる。各領域の認定資格の普及と継続的な知識の向上を推進させるためにも、各領域認定資格に業務独占を設定するなどの国を挙げての臨床検査への取り組みが期待される。

おわりに

臨床検査は非常に広範囲にわたる検査を包括している領域であるため、項目ごとに国際標準化の進捗状況は大きく異なる。ALPやLDのように国際標準化が進みつつあるものや、TSHのように測定の対象が未だ明確でないもの、ヘモグロビンA1cのように測定の対象や測定方法は明確であるがSI単位系への統一を行うことに伴って臨床で使用する際に障害が生じるものなど、様々な段階で標準化への歩みが進んでいる状況となっている。このような非常に複雑な進捗状況にある問題を解決していくためにも、臨床検査専門医による検査部運営と各部門を監督する専門性の高い認定技師の育成と普及が望まれる¹²⁾。

臨床現場から信頼される臨床検査の条件として

は、正確さと精密さ、迅速性、患者への低侵襲、低コスト、簡便性などが挙げられ¹³⁾、これらの要求を満たしつつ多施設間さらには多国間でも数値比較を可能として国際標準化を実現するためには解決すべき課題が相当多く存在することが容易に想像できる。残された課題が多い発展途上にある領域であるということは、言い換えればまだまだ進化の余地がある魅力的な学問であるとも捉えられ、臨床検査の今後の進展が期待される。

近年、インターネットの大衆化に加えて個人デバイスの普及が目覚ましく、各個人が容易に自身の健康データにアクセスすることが可能になり始めた。いわゆるウェアラブルデバイスによって各個人が容易に自身の心拍数や心電図などの健康データを取得することが可能になりつつあり、もしこれらの商業用データも含めて広義での標準化が実現できれば、膨大なビッグデータの取得も可能となって臨床検査領域が飛躍的に拡大することが予想される。

文 献

- 1) 金井正光. 臨床検査法提要 改定第35版. 東京: 金原出版株式会社; 2020. 30-51.
- 2) 大澤 進. 検査管理総論第3版. 東京: 医歯薬出版株式会社; 2008. 70-81.
- 3) 佐藤良暢. 臨床病態学改訂第5版. 東京: 株式会社南江堂; 2020. 31-37.
- 4) 河合 忠. 臨床検査室の国際認定と相互承認協定～世界的感染症対策のゲートキーパーとして不可欠～. モダンメディア. 2018; **64**(5): 28-33.
- 5) 前川真人. ALPとLDの活性測定法の国際標準化. 臨床病理. 2020; **68**(Suppl.): 45.
- 6) 菱沼 昭. TSHのハーモナイゼーション. 臨床病理. 2020; **68**(Suppl.): 46.
- 7) 佐藤麻子. 糖尿病関連検査の標準化ー HbA1cとGA ー. 臨床病理. 2020; **68**(Suppl.): 47.
- 8) 武井 泉. HbA1cの国際標準化について. モダンメディア. 2016; **62**(10): 327-334.
- 9) 一般社団法人 日本臨床衛生検査技師会. 遺伝子・染色体検査技術教本. 東京: 丸善出版株式会社; 2019. 250-255.
- 10) 宮地勇人. 多項目遺伝子検査における国際標準化の動向. Medical Technology. 2021; **49**(10): 1012-1013.
- 11) 坂本秀生. 臨床検査分野で一人でも出来るグローバル化. 日本臨床検査自動化学会会誌. 2018; **43**(5): 559-566.
- 12) 一般社団法人 日本臨床検査医学会. 臨床検査のガイドラインJSLM2021. 東京: 株式会社 宇宙堂八木書店; 2021. 37-42.
- 13) 下正宗. エビデンスに基づく検査データ活用マニュアル 改訂第3版. 東京: 株式会社学研メディカル秀潤社; 2020. 18-20.