

〈新技術特集〉

管理血清とISOへの取り組み

坂田 裕二¹⁾、篠原 克幸²⁾

Approach to control serum and the ISO

Sakata Yuji¹⁾ and Shinohara Katsuyuki²⁾

Summary In Japan, Medical laboratories are focusing on - ISO 15189 (Requirements for quality and competence), ISO 17034(General requirements for the competence of reference material producers), ISO 17043 (Conformity assessment - General requirements for proficiency testing). Nissui Pharmaceutical Co., Ltd. is developing products to support ISO acquisition efforts as a manufacturer and a sales Co. of quality control products. We are developing products with the concept of third-party quality control , increasing testing items and improving convenience. As a result, we have developed "L-Consera D," which can control both Serum Chemistry and Drugs-of-Abuse Controls with. For future products, we would like to work on the integration of single control such as CK-MB and zinc in Serum Chemistry, the development of control for small hospitals, and that of external quality control samples that can be evaluated including dry chemistry.

Key words: Quality control, Drugs control, ISO 15189

I. はじめに

「医療法等の一部を改正する法律（平成29年6月14日法律第57号）」により、検体検査の精度の確保が義務付けられた。具体的には、1) 精度の確保に係る責任者の配置、2) 各種標準作業書・日誌等の作成、3) 内部精度管理の実施・外部精度管理調査の受検・適切な研修の実施、

である。ここでは、内部精度管理および外部精度管理調査について、精度管理試料の製造販売を行う企業としての取り組みを紹介する。

II. 臨床検査の実施状況と精度管理

1. 臨床検査の実施状況

近年、分析装置の小型化・高速処理化が進ん

¹⁾ 日水製薬株式会社

〒110-8736 東京都台東区上野3-24-6

²⁾ 日水製薬株式会社研究部 技術開発課

〒307-0036 茨城県結城市北南茂呂1075番地2

連絡先：坂田 裕二

日水製薬株式会社

Tel: +81-3-5846-5729 Fax: +81-3-5846-5692

E-mail: y-sakata@nissui-pharm.jp

¹⁾ Nissui Pharmaceutical Co.,Ltd.

20F, Ueno Frontier Tower, 3-24-6 Ueno, Taito-Ku, Tokyo 110-8736, Japan

²⁾ Nissui Pharmaceutical Co.,Ltd.

1075-2, Hokunammoro, Yuki-shi, Ibaraki 307-0036, Japan

だことによって、自施設にて診療前検査を行う例が増加している。日本臨床衛生検査技師会(日臨技)が2017年に実施したアンケート調査¹⁾によると、2559施設の回答中、尿中一般検査、末梢血液一般検査および臨床化学検査は90%以上の施設が実施している。血液凝固検査、甲状腺ホルモン、腫瘍マーカーや感染症抗原・抗体検査、イムノクロマト法などによるウイルス抗原検査が50%以上、さらに、細菌培養検査と薬物濃度検査が30%以上の施設で実施されている(Table 1-1、Table 1-2)。

2. 内部精度管理

内部精度管理は、管理試料を測定し期待値どおりの測定値が得られることを確認する方法と、個々の検査値を同一人の前回値と比較するなどの管理試料を用いない方法がある。前者(管理試料を用いる方法)は、多くの分析装置や検査室情報システム(Laboratory Information System : LIS)に処理プログラムが搭載されており、多くの施設で実施されている。一方、管理試料を用いない方法には、分析が良好に行われていれば前回の測定値より低い(あるいは高い)測定値が続くことは稀とする方法²⁾などがある。

3. 外部精度管理調査

日本医師会、日臨技、日本衛生検査所協会や全国労働衛生団体連合会が実施する大規模のもの、都道府県の医師会や検査技師会が実施するもの、あるいは試薬メーカーが行う外部精度管理調査などがある。

4. 管理試料

臨床化学検査は医療機関で早くから普及しており、臨床化学検査を対象とする管理試料は、多く市販されている。一方、ラジオイムノアッセイ(RIA)から酵素免疫測定法などに転換することで、医療機関の検査室に普及した甲状腺ホルモンや腫瘍マーカーを対象とする管理試料は、主に測定試薬メーカーがその測定系専用に市販している。同様に、薬物濃度検査、感染症関連検査を対象とする管理試料は少なく、微生物検査では標準菌株を利用するなどの手段しかない。

管理試料は、ヒト試料と反応性が近似することが望ましい。そうでなければ、ヒト試料の分析が順調であることの判断ができない。イムノ

アッセイなどで、キャリブレーションと管理試料の原料が同じであれば、ヒト試料分析における不都合を見逃す可能性がある。そこで、測定試薬とは別のメーカー(サードパーティー)の管理試料を用いることによって、検査過誤の可能性を低減することが推奨されている。

Ⅲ. 臨床検査分野における国際規格

1. 臨床検査室の認定 (ISO 15189)

「ISO 15189 (臨床検査室-品質と能力に関する特定要求事項)」による臨床検査室の認定が行われている。2016年末に100施設であった認定施設が、2020年3月末には214施設に増加した³⁾。国際標準検査管理加算の保険収載以降、認定施設の増加が加速している。

2. 標準物質生産者の認定 (ISO 17034)

日本臨床検査標準協議会(JCCLS)は、「常用参照標準物質・JSCC常用酵素(JCCLS CRM-001)」についてISO 17034による標準物質生産者の認定を受けている⁴⁾。JCCLS CRM-001は酵素7項目のJSCC常用基準法とJSCC標準化対応法に関する認証標準物質であり、その製造工程と認証値および認証値の不確かさの設定工程が要求を満たしていることの証明である。

さらに、認証標準物質ではないが、「多項目実用参照物質・MacRM-001」についても追加認証を受けた。このMacRM (Multianalyte Conventional Reference Material)は日常検査の正確さを確認するための試料として開発されたものである。成分の表示値(JCCLS認証値)は認証標準物質を用いISOガイド35に基づいた方法で決定している。不確かさの成分は、均質性(バイアル差)、実験誤差、校正に用いた認証標準物質の不確かさおよび安定性を含む総合的な拡張不確かさ(包含係数 $k=2$)として表示している。さらに、正確さ評価の許容限界を、認証値の不確かさと多施設における室間再現条件での技術水準を合成して定めている。精度管理試料の一種であるが、評価指標を持っている点で臨床検査の標準化に有用である。

3. 技能試験提供者の認定 (ISO 17043)

臨床検査の外部精度管理調査は、ISOでいう技能試験にあたるので、外部精度管理調査の主催者がISO 17043認定を取得することは意義深い。

生 物 試 料 分 析

Table 1-1 施設内で実施する検査項目の割合、文献¹⁾から抜粋

検査項目	実施率	検査項目	実施率
B001 薬物濃度(治療管理)		D007 臨床化学検査	
ジゴキシン	35.8%	総蛋白	95.5%
テオフィリン	29.0%	アルブミン	92.7%
リチウム	6.0%	中性脂肪	90.9%
フェニトイン	24.1%	リン脂質	11.6%
カルバマゼピン	22.8%	総コレステロール	90.3%
フェノバルビタール	20.3%	HDL-コレステロール	89.6%
パルプロ酸	29.9%	LDL-コレステロール	85.2%
メトトレキサート	6.7%	乳酸デヒドロゲナーゼ	94.0%
バンコマイシン	23.9%	クレアチンキナーゼ	93.1%
シクロスポリン	8.9%	アルカリホスファターゼ	92.7%
タクロリムス	8.2%	ロイシンアミノペプチダーゼ	34.1%
		γ-グルタミルトランスフェラーゼ	94.1%
D000-D002 尿検査		コリンエステラーゼ	79.7%
尿中一般検査(試験紙)	94.5%	アミラーゼ	93.9%
尿蛋白定量	57.9%	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	96.4%
尿糖定量	66.2%	アラニンアミノトランスフェラーゼ	96.1%
尿浸透圧	28.0%	リパーゼ	14.0%
N-アセチルグルコサミニダーゼ	6.5%	P型アミラーゼ	19.8%
微量アルブミン定量	30.6%	CK-MB	48.0%
尿沈渣	88.6%	ナトリウム	94.9%
クレアチニン	67.7%	クロール	94.1%
尿素窒素	53.2%	カリウム	94.6%
尿酸	53.7%	カルシウム	89.6%
カルシウム	48.9%	イオン化カルシウム	14.5%
マグネシウム	21.3%	鉄	69.7%
D003 便検査		不飽和鉄結合能	48.3%
虫卵検出	36.8%	フェリチン	42.6%
便中ヘモグロビン	76.2%	マグネシウム	38.1%
D004 髄液検査		無機リン	68.6%
髄液一般検査	58.9%	亜鉛	14.0%
D005 血液検査		グルコース	96.4%
末梢血液一般検査	95.3%	グリコアルブミン	23.0%
末梢血液増	80.0%	総ビリルビン	96.0%
好酸球数	37.6%	直接ビリルビン	75.4%
網赤血球数	63.7%	抱合ビリルビン	15.4%
赤沈	69.8%	尿素窒素	96.0%
血清浸透圧	27.2%	クレアチニン	95.7%
ヘモグロビンA1c	86.0%	尿酸	93.6%
D006 血液凝固検査		乳酸	14.8%
出血時間	57.7%	アンモニア	71.6%
プロトロンビン時間	76.9%	シスタチンC	6.7%
フィブリノーゲン	54.7%	KL-6	15.8%
活性化部分トロンボプラスチン時間	68.3%	血液ガス分析	80.8%
アンチトロンビン活性	32.2%	トロポニンI	24.3%
フィブリンモノマー複合体	5.3%	心筋トロポニンT	48.2%
フィブリン・フィブリノーゲン分解産物	44.1%	ミオグロビン	7.2%
Dダイマー	57.0%	プロカルシトニン	36.0%

Table 1-2 施設内で実施する検査項目の割合、文献¹⁾から抜粋

検査項目	実施率	検査項目	実施率
D008 内分泌検査		D011 免疫血液学的検査(続き)	
ヒト絨毛性ゴナドトロピン定性(妊娠反応)	56.2%	インフルエンザウイルス抗原【鼻】	78.4%
プロラクチン	7.3%	ヒトメタニューモウイルス抗原【鼻】	20.6%
甲状腺刺激ホルモン	55.7%	マイコプラズマ抗原【鼻】	45.4%
遊離サイロキシ	55.6%	肺炎球菌細胞壁抗原【喀痰】【咽頭】	13.3%
遊離トリヨードサイロニン	52.5%	肺炎球菌抗原【尿】	57.6%
インスリン	23.3%	レジオネラ抗原【尿】	52.3%
C-ペプチド	13.1%	アデノウイルス抗原【便】	31.3%
黄体形成ホルモン	7.8%	ロタウイルス抗原【便】	39.1%
卵巣刺激ホルモン	7.8%	クロストリディオイデス・デフィシル抗原【便】	43.4%
コルチゾール	5.7%	ノロウイルス抗原【便】	65.0%
脳性Na利尿ペプチド前駆体N端フラグメント	14.6%	β-D-グルカン	9.7%
脳性Na利尿ペプチド	44.9%	エンドトキシン	7.0%
ヒト絨毛性ゴナドトロピン定量	16.4%	D013 肝炎ウイルス関連検査	
ヒト絨毛性ゴナドトロピンβサブユニット	6.8%	HBs抗原	76.5%
副甲状腺ホルモン	8.4%	HBs抗体	52.3%
エストラジオール	7.5%	HBc抗体	17.7%
D009 腫瘍マーカー		HBe抗原	8.0%
癌胎児性抗原	51.0%	HBe抗体	7.4%
α-フェトプロテイン	45.3%	HCV抗体	73.5%
PIVKA-II	18.1%	D014 自己抗体検査	
CA19-9	50.1%	リウマトイド因子	40.8%
前立腺特異抗原	49.6%	マトリックスメタロプロテイナーゼ-3	10.8%
遊離型PSA比	12.2%	TSHレセプター抗体	5.9%
CA125	24.4%	D015 血漿蛋白免疫学的検査	
扁平上皮癌関連抗原	11.1%	C反応性蛋白	93.4%
CA15-3	16.8%	IgG	26.3%
サイトケラチン19フラグメント	9.1%	IgA	26.1%
ガストリン放出ペプチド前駆体	5.5%	IgM	26.1%
D011 免疫血液学的検査		血清補体価	8.6%
血液型(ABO式、Rh式)	84.9%	C3	15.9%
直接クームス試験	60.6%	C4	15.8%
不規則性抗体スクリーニング	61.9%	非特異的IgE	13.4%
不規則性抗体同定	29.4%	β2-マイクログロブリン	15.4%
D012 感染症免疫学的検査		トランスサイレチン	11.3%
梅毒血清反応・脂質抗体	56.8%	D017-D023 微生物学的検査	
梅毒トレポネーマ抗体	59.3%	細菌顕微鏡検査(細菌塗沫鏡検)	51.8%
抗ストレプトリジンO	16.6%	細菌培養同定検査[好気培養]	32.4%
マイコプラズマ抗体	25.0%	細菌培養同定検査[嫌気培養]	27.9%
抗ヘリコバクターピロリIgG抗体	8.3%	細菌薬剤感受性	31.7%
HTLV-1抗体	13.0%	抗酸菌培養	19.5%
HIV-1,2抗原・抗体	41.9%	抗酸菌PCR	10.7%
A群β溶連菌【咽頭ぬぐい液】	45.4%	尿素呼気試験	25.9%
RSウイルス抗原【鼻】	38.5%	ペロ毒素【便】	16.5%

IV. 日水製薬の取り組み

弊社は日本国内試薬としては、平成23年に臨床化学検査の試薬製造販売から撤退した。しかし、その後も精度管理試料の製造販売は続け、動物酵素を添加原料とする「コンセーラ（凍結乾燥品）」や「L-コンセーラ（液状凍結品）」、さらにヒト型リコンビナント酵素を使用し真度評価の管理限界を表示する「L-サイトロール（液状凍結品）」などの製品群を維持している。測定試薬を持たないのでサードパーティーであり、引き続き製品を供給するのが社会的責任と考えている。

しかし、これまでの製品仕様の充実は十分でなく、対象項目の拡大や利便性の向上に努める必要を認識している。そこで、既存の製品を基に、臨床化学検査と薬物濃度検査を同時に対象とする新製品「L-コンセーラD」を開発、2019年8月に上市した。

1. L-コンセーラDの開発

製品の紹介をFig. 1に示す。ヒトプール血清を主原料に、各種成分を添加し、適正な濃度に調整した、臨床化学28項目と薬物濃度25項目を対象とする凍結試料である。薬物項目は、Table 1-1の11項目のうち全血を試料とするシクロスポリンとタクロリムスを除く9項目、国内で試薬が販売されている薬物項目、さらに保険点数上は臨床化学検査に分類されるアセトアミノフェンとエタノールが対象である。

2. L-コンセーラDの測定試薬間誤差

弊社が2019年に実施した第19回L-サイトロールサーベイにて得た556施設の回答のうち、ジゴキシンへの回答が208施設あった。10施設以上の回答があった12項目について、集計結果をFig. 2に示す。この他に9施設以下の回答が9項

目あり、リドカイン、プロカインアミド、ジアゼパム、トピラマートの4項目には回答がなかった。

項目全体で集計しても変動係数(CV)は、10%程度であり、カルバマゼピンの高濃度試料以外は試薬による測定値差を認めなかった。カルバマゼピンの低濃度試料では、試薬間の測定値差は認めないので、系統誤差か試料の特性かはわからない。今後の調査に注視したい。

3. 今後の開発予定

Table 1-1の臨床化学検査の中から、汎用自動分析装置で多く測定されているCK-MBと、亜鉛を対象に加えた製品を開発中である。また、浸透圧とN-アセチルグルコサミニダーゼ(NAG)も対象にする尿生化学検査用の製品を開発中である。

V. 終わりに

内部精度管理がさらに充実するためには、管理試料の対象項目の拡大だけでなく、小規模施設での利便性向上などの課題がある。外部精度管理調査においては、ドライケミストリーを区別せずに評価する必要がある。これらの課題に、引き続き取り組んでいきたい。

文献

- 1) 日本臨床衛生検査技師会：平成29年度日臨技臨床検査精度管理調査報告書：348-352, 2018.
- 2) 畑中徳子：even check法によるリアルタイム精度管理. 検査と技術, 41: 1082-1086, 2013.
- 3) 日本適合性認定協会：臨床検査室の認定 (ISO 15189)：ホームページ (2020.04.10参照)
- 4) 日本適合性認定協会：標準物質生産者の認定 (ISO 17034)：ホームページ (2020.04.10参照)

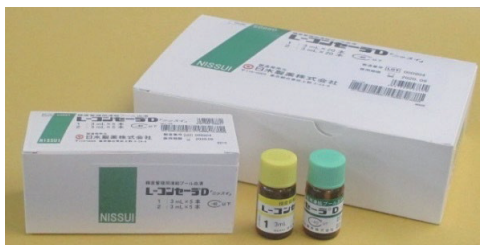
内部精度管理用凍結プール血清 L-コンセーラ® D「ニッスイ」

測定項目	濃 度		単位
	D 1	D 2	
総蛋白	~6.6	7.0~	g/dL
アルブミン	~4.1	4.1~	g/dL
CK	~250	400~	U/L
AST	~50	80~	U/L
ALT	~50	80~	U/L
LD (JSCC)	~240	300~	U/L
(IFCC)	~220	275~	
ALP (JSCC)	~280	300~	U/L
(IFCC)	~115	115~	
γ-GT	~60	120~	U/L
ChE	~300	300~	U/L
LAP	~60	60~	U/L
アミラーゼ	~120	150~	U/L
クレアチニン	~1.2	4.0~	mg/dL
尿酸	~5.0	8.0~	mg/dL
尿素窒素	~20	40~	mg/dL
グルコース	~110	200~	mg/dL
中性脂肪	~120	120~	mg/dL
総コレステロール	~180	180~	mg/dL
HDL-コレステロール	~45	45~	mg/dL
LDL-コレステロール	~120	120~	mg/dL
ナトリウム	~142	142~	mmol/L
カリウム	~4.8	4.8~	mmol/L
クロール	~105	105~	mmol/L
マグネシウム	~2.4	3.2~	mg/dL
カルシウム	~9.0	9.0~	mg/dL
無機リン	~5.0	6.0~	mg/dL
鉄	~150	150~	μg/dL
総ビリルビン	~1.0	2.0~	mg/dL
CRP	~0.5	1.6~	mg/dL

測定項目	濃 度		単位
	D 1	D 2	
ジゴキシン	~1.2	1.2~	ng/mL
ジソピラミド	~3.0	3.0~	μg/mL
リドカイン	~2.2	3.0~	μg/mL
プロカインアミド	~5.5	5.5~	μg/mL
テオフィリン	~14.0	14.0~	μg/mL
リチウム	~0.8	0.8~	mmol/L
ハロペリドール	~4.5	8.0~	ng/mL
バルプロ酸	~60	60~	μg/mL
フェニトイン	~14.0	14.0~	μg/mL
カルバマゼピン	~6.0	6.0~	μg/mL
フェノバルビタール	~15.0	15.0~	μg/mL
プリミドン	~7.0	7.0~	μg/mL
ジアゼパム	~0.80	0.80~	μg/mL
エトスクシミド	~60	60~	μg/mL
トピラマート	~8.0	8.0~	μg/mL
ゾニサミド	~15.0	15.0~	μg/mL
サリチル酸	~150	150~	μg/mL
メトトレキサート	~0.5	0.5~	μmol/L
バンコマイシン	~12.0	15.0~	μg/mL
テイコプラニン	~12.0	15.0~	μg/mL
ゲンタマイシン	~2.0	4.0~	μg/mL
アルベカシン	~2.0	8.0~	μg/mL
トブラマイシン	~2.0	4.0~	μg/mL
アセトアミノフェン	~30.0	40.0~	μg/mL
エタノール	~80	80~	mg/dL

※ ブロムペリドールは ハロペリドールと
 アミカシンは アルベカシンと
 交差反応を起こします。
 → ブロムペリドール、アミカシン も測定可能です。

- TDM管理指標（有効治療濃度の下限付近・上限付近）に合わせた濃度設定
- 臨床化学28項目、薬物25項目 を対象とする2濃度のセット製品
- 融解後、2~10℃保存にて3日間（ビリルビンは2日間）使用可能



製品名	包装	製品コード	希望納入価 (税別)
L-コンセーラD (1・2セット)	2濃度 各3mL×20本	56860	36,000円
	2濃度 各3mL×5本	56861	12,000円

Fig. 1 臨床化学・血中薬物検査用精度管理試料、L-コンセーラD

内部精度管理用凍結プール血清 L-コンセーラ® D「ニッスイ」

■ 測定試薬間誤差 (第19回L-サイトロールサーベイ 集計結果抜粋)

■ A 試薬 ■ D 試薬
■ B 試薬 ■ E 試薬
■ C 試薬 不明、その他

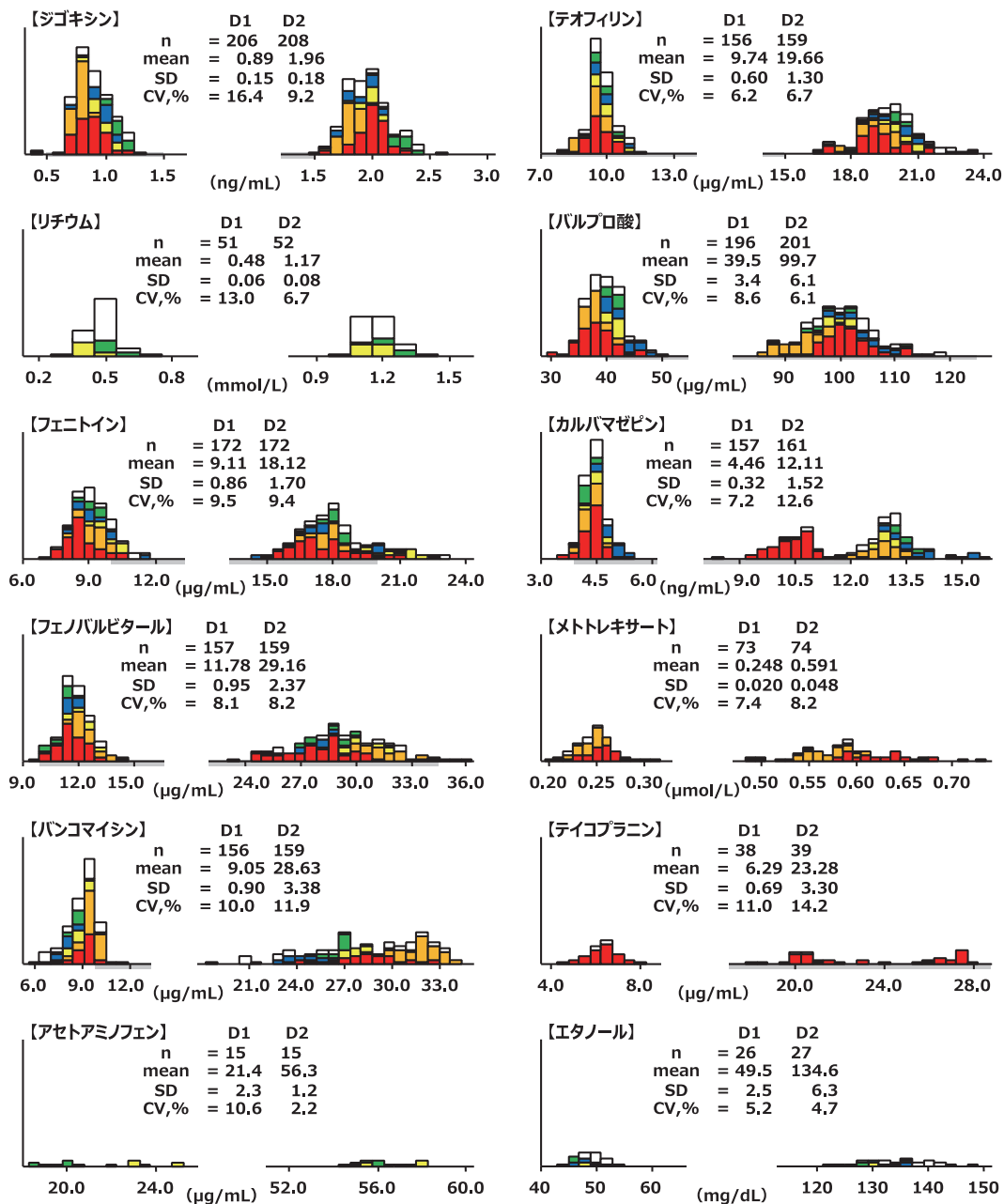


Fig. 2 L-コンセーラD、測定試薬間誤差