

## 適正な臨床検査を実施するための原則とは

### Principles of Good Practice for Laboratory Medicine

前川 真人

MAEKAWA Masato

浜松医科大学医学部 臨床検査医学  
教授 博士 (医学)

Professor

Department of Laboratory Medicine, Hamamatsu University School of Medicine.

MD, PhD



臨床検査は客観的な情報を提供してくれるため、医療にとって欠かせないものであり、診療上の決定に寄与する割合が60~70%と言われる。従って、臨床検査はいつでもどこでも同等の結果を提供する必要がある。そのためには、分析前プロセス、分析プロセス、分析後プロセスを適確に管理し、標準化とハーモナイゼーションを進めることが肝要である。臨床検査結果が標準化されれば、多数の方から経時的に収集し、遺伝的要素・生活習慣・生体情報・画像検査情報をはじめ、オミックス解析などの研究成果を臨床所見と組み合わせたビッグデータを人工知能と組み合わせることで、究極の個別化医療が期待される。

Laboratory medicine gives us indispensable for medicine and objective information, and the proportion of the influence of laboratory medicine upon clinical decisions is from 60 to 70%. Therefore, laboratory medicine should supply standardized results both at all times and all laboratories. For this purpose, total laboratory process consisted of pre-analytical, analytical and post-analytical process shall be precisely managed, and standardization or harmonization of laboratory medicine shall be promoted. Standardized laboratory medicine would be expected to lead to ultimate personalized medicine (precision medicine) by integration of artificial intelligence and big data, for example longitudinal personal laboratory results, genetic factors, lifestyle habit, biological information, imaging information, research outcomes including omics analysis and clinical findings.

### はじめに

国際臨床化学連合(IFCC)のホームページ内には、臨床検査医学はヘルスケアにとって隠れた宝物a hidden treasure in health careであると示されている<sup>[1]</sup>。すなわち、電子カルテに記載された客観的データの94%、臨床的な決定に影響を与える割合は60-70%、緊急異常値の報告によって影響される臨床的な決定に関与するものの90%、各種診療ガイドラインに記載されているうちの37%、種々の疾患領域や増大するコンパニオン診断に関与している割合が23%を占めているとのことである。なるほど、臨床検査、特に検体検査データはデジタルで表される結果が多いため客観的な根拠となりやすく、そのまま診療に用いられる傾向がある。しかし、測定値は種々の誤差を含む危険性があるため、常に安定した検査結果を得るためには留意すべきことが多々存在する。

すなわち、診療に重要な役割を有する臨床検査を有効活用

するためには、いつでもどこでも同じ適正な結果が得られるように管理することが重要である。そのためには、臨床検査値の変動要因を知り、それを最小限に抑えるとともに、分析の質保証を行い、標準化とハーモナイゼーションを進めることである。

### 臨床検査のプロセス

臨床検査、特に検体検査は、検査依頼から始まり、検体採取・前処理などの分析前プロセス、いわゆる測定を行う分析プロセス、結果を検証して解釈し、次のステップに繋げる分析後プロセスに分けることができる(Figure 1)。今は、新型コロナウイルス感染症の検査としてPCR検査が有名になったが、PCR検査も検体採取して、核酸抽出、PCRによって目的配列を増幅して検出、判定するという一連の作業から成り立っている。それゆえに検査結果が正しくない場合にはどのプロセスに問題が生じたのかをプロセスごとに検証する必要が発生する。たとえば偽陰性だった場合、PCR

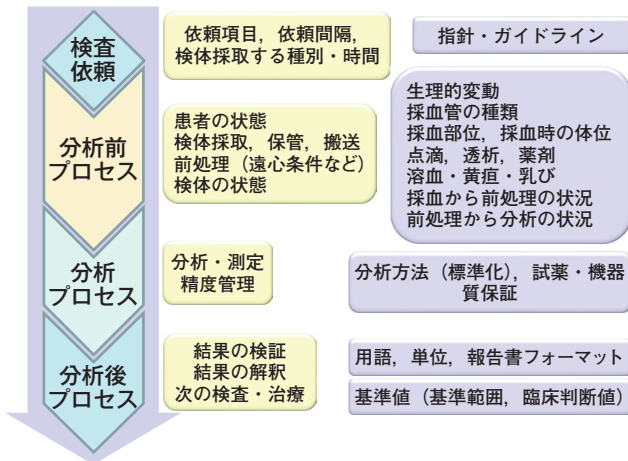


Figure 1 Total Testing Process of Laboratory Diagnostics

による検出が不適切だったか、検体採取がまずかったかは、確認する必要がある。重要なことは、各プロセスを最適化し、できる限り干渉要因を最小化し、病態(個性)による変動を適確に反映させた測定結果を得ることである。すなわち、真に診療に有用な臨床検査とするためには、検査の質保証と質確保が重要であり、方法の分析的妥当性を確保した上で、内部精度管理、外部精度保証を実施することが肝要である。

### 臨床検査値の変動要因

分析前・分析・分析後プロセスという3つのプロセスの中で、どこで最も検査過誤が発生しているかについて検討した報告によると、全ての検査過誤の60~70%が分析前プロセスに発生しているとのことである<sup>[2]</sup>。その原因としては、患者の取り違い、点滴液の混入、不適切な検体、溶血や乳びなど、自動化しづらく、人が介在しなければならない作業が多く、いわゆるヒューマンエラーが生じやすいプロセスと考えられる。また、外来患者よりも入院患者で試料の不備が高頻度で発生していることから、検査室が介在しにくい場所で過誤が発生しやすい状況になっていると考えられる。分析プロセスは自動化が進んでいるためか、最も少なくなっている。

#### 1) 生理的変動 — 分析前プロセス

分析前プロセスの中でも臨床検査値の変動に大きく関与しているのが、生理的変動であり、Table 1のように個体内変動と個体間変動に分けて考えることができる<sup>[3, 4]</sup>。Table 2には、Westgardのホームページから抜粋した腫瘍マーカーと生化学検査項目の個体内変動と個体間変動を示した<sup>[5]</sup>。生化学検査項目として日常検査で測定される項目の中で、ALPやTCは個体内変動/個体間変動(個体性指数)が小さい代表とされるもので、逆にナトリウムなどの電解質は個体性指数が大きいのが特徴である。腫瘍マーカーの多くは極めて個体性指数が小さく、従ってデータ判読では変動を厳しくみること、集団で得たカットオフ値よりも個別に

Table 1 Biological Variation Factors of Laboratory Data

種類	変動要因
個体内変動	日内変動
	日差変動, 季節間変動
	食事, 運動
	体位(採取時) 妊娠, 性周期
個体間変動	性別, 人種, 遺伝的個体差, 血液型 年齢, 職種 生活環境・生活習慣(食, 運動, 飲酒, 喫煙)

Table 2 Biological Variation Examples

検査項目	個体内変動	個体間変動	個体性指数
AFP	12.0	46.0	0.26
CA19-9	16.0	102.0	0.16
CEA	12.7	55.6	0.23
CA15-3	6.2	62.9	0.10
CA125	24.7	54.6	0.45
CYFRA 21-1	22.5	31.1	0.72
ALP	6.4	24.8	0.26
TC	5.4	15.2	0.36
Na	0.7	1.0	0.70

カットオフ値を意識した方がよいことを示している。

個体内変動は、文字通り、同一人物でもいつ、どのように検体を採取するかによって検査結果が変動することを示し、主に短期的な変動要因によるものとして日内リズム、食事、運動、体位などがある。一方、個体間変動は、人によって異なる要因を示し、避けられない生理的因子があげられる。性別、年齢、遺伝、生活習慣、職業居住環境などがあり、極めて大きな変動を示す検査項目もあるので注意が必要である。初診時に基準範囲と比較する時は特に注意が必要であり、健常者であっても基準範囲から逸脱する原因にもなりうる。

食事は短期的に個体内変動に影響する血糖値などがある一方、食習慣は個体間変動の要因となる。遺伝は個体の特性を示すため個体間変動の要因となるが、食事による短期的な変動の大小にも関係するため、広義では個体内変動にも影響を与えていると言える。

このように臨床検査値に大きな影響を及ぼす生理的変動に関して、IFCCのヨーロッパ支部のEFLM (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)には生理的変動に関するワーキンググループがあり、各種項目の研究論文が掲載されている<sup>[6]</sup>。また、EFLM Biological Variation Database からは、500以上の参考論文、2000以上の生理変動の記録、200以上の分析物の記録が検索できる<sup>[7]</sup>。

## 2) 検体の採取方法・処理方法 — 分析前プロセス

検体の採取方法や処理方法も、患者の診療に有益で適切な検査結果を得るために非常に重要である。以下に例示する。

### ① 病態変動

脱水による濃縮や希釈は、患者自身に生じている病態でもある検査値に影響を与える要因である。一方、手術・輸血・輸液・透析・薬物投与など、医療処置が検査値に影響を与える場合がある。たとえば、グルコースを含む輸液中の患者からの採血で、輸液が混入することで血糖値が偽高値となり、インスリン投与によって低血糖の高リスクとなるなど、生命の危険にも直結する事案がたびたび注意喚起されている<sup>[8]</sup>。薬物投与によって尿酸値に影響を与えることがあるなど、知っておくべき事案はたくさんある。

### ② 検体採取量

現在、採血は主に真空採血管が使用されているが、採取量は真空度によって規定される。抗凝固剤が入っている採血管では採取する血液量が決まっているため、特に液体の抗凝固剤であるクエン酸ナトリウムを使用する凝固検査などでは、採血量が変わると血液の希釈量が変わってしまうため、結果に影響する。適正な採血が必須である。

### ③ 検体の性状

採血した検体が溶血、黄疸、乳び・濁りの場合に影響を受ける項目がある。特に、検査値に影響する原因として溶血が大きな問題となる。溶血により、赤血球中に多く含まれる乳酸デヒドロゲナーゼ(LD)やカリウムなどが血清や血漿に出てくるため、それらの偽高値を示すだけでなく、ヘモグロビンの赤色が比色法で測定する検査項目に影響する可能性がある。

### ④ 血清と血漿

生化学・免疫検査の試料として、血漿と血清のどちらを使用するのがよいかという議論はよく行われる。項目によって血清か血漿のいずれかでしかだめなものもある。血漿の方が、赤血球や血小板からの由来成分の影響を受けにくく生体内の状態を反映していると考えられること、測定までの時間が短縮でき取量が多いことなど、理論上・操作上の利点があげられる。しかし、フィブリノーゲンによる免疫反応の非特異反応や血小板の混入による影響や、万能の抗凝固剤がないなどの欠点や限界もある。特に、遠心条件(回転数・時間・温度)が血小板の混入の割合に影響するため、どこでも同じ条件での血漿をとるのは容易ではない。特に、新しくバイオマーカーを開発する時、血漿と血清、いずれを使用するかは難しい課題である。遠心条件によってデータが変わるようでは、カットオフ値が意味の無いものになってしまう、診療に使えないことになるため、最初から分析前プロセスの標準化を意識しておくのが望ましい。

### ⑤ 検体採取から前処理まで、前処理から測定まで

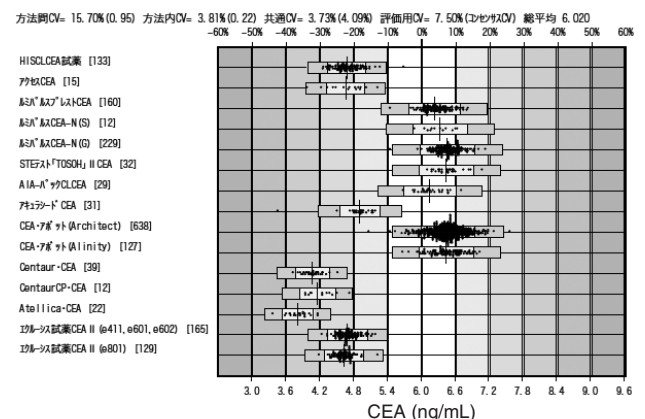
採血してから遠心分離まで、遠心分離後測定までの検体の保管温度や時間によって、測定値が変化する項目もあるため、できる限り迅速に対応する必要がある。尿検査などは、簡便な試験紙による尿定性検査や尿沈渣の検査では、特に新鮮尿を測定する必要があるが、日常診療や治験などで外部の衛生検査所に時間をかけて搬送されていることがあるようで、データに信頼性が確保できない場合がある。

### ⑥ 検体の保存

検体採取後に直ぐに測定できない場合、前処理をした後に保存することがある。その場合、検体の保存温度は物質の安定性に大きな影響を及ぼす。たとえば、ALT, LD, PSA, インスリンの4種類だけを見ても、項目によって保存温度による安定性が異なるため、これらの特性を理解して、最適の条件で保存する必要がある<sup>[9]</sup>。

## 測定 — 分析プロセス

正しく質保証された分析が行われることが重要である。標準化やハーモナイゼーションが進み、いつでもどこでも同じ結果が得られるのが大切であるが、検査項目によっては極めて困難なものもある。免疫アッセイでは多くの試薬・分析機が市場にあり、同じ項目を測定しているのにデータがバラバラな項目もある。日本医師会主催の臨床検査精度管理調査での腫瘍マーカーの一つであるCEAの結果をFigure 2に示す<sup>[10]</sup>。これらの項目では標準操作法や標準物質を準備することが困難であるため、どこでも同じ結果を出すためにはまだまだ時間がかかりそうである。なお、標準化とハーモナイゼーションは、ISO 17511で使い分けられている(Table 3)。すなわち、標準操作法で値付けされた標準物質の測定値を下位の測定法に伝達していくトレーサビリティチェーンが重要である(Figure 3)。分析によって得られた結果は、リアルタイムで内部精度管理が行われており、この作業は分析プロセスでもあり、分析後プロセ



Example from EQA scheme in 2020 sponsored by Japan Medical Association

Figure 2 Distribution of External Quality Assessment (EQA) Scheme for Carcinoembryonic antigen (CEA)

Table 3 Traceability classification of ISO 17511

分類	標準測定法	1次標準物質 (純品の標準物質)	2次標準物質 (値付けされた標準物質)	例
1	あり	あり SI単位にトレーサブル	あり	電解質, Glu, コルチゾール
2	あり	なし	あり	酵素
3	あり	なし	なし	凝固因子
4	なし	なし	あり	蛋白質, 腫瘍 マーカー, HIV
5	なし	なし	なし	蛋白質, EBV, VZV

Harmonization

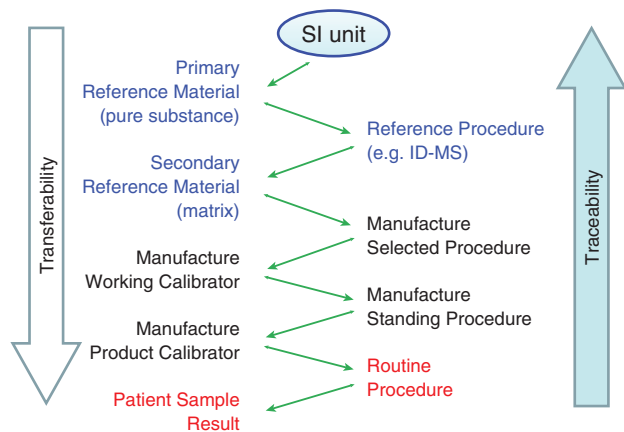


Figure 3 Traceability chain based on ISO 17511

スとも言えるため、結果の質保証として、まとめて次の項で記載する。

### 臨床検査の質保証

平成30年12月1日より改正医療法が施行され、院内で検体検査を行うすべての病院および診療所に以下の3つが義務化された<sup>[11]</sup>。

- ▶ 検体検査の精度管理責任者の配置
- ▶ 標準作業書の常備と従事者へ周知
- ▶ 作業日誌・台帳の作成

また同時に、下記の3つが努力義務となった。

- ・ 内部精度管理の実施および統計学的精度管理台帳の作成
- ・ 外部精度管理調査への参加および外部精度管理台帳の作成
- ・ 検査業務従事者に必要な研修を受けさせること

このように、医療機関などの検査担当部署において検査結果の質保証を行うべしという法律が制定されたことになる。

さて、精度管理は工業分野での品質管理から始まり、それ

を臨床検査が応用するに至ったわけであるが、両者には大きな違いがある<sup>[12]</sup>。すなわち、工場における品質管理は、常に同じ物を精度良く作製するように管理するためのものである。一方、臨床検査では管理したいものは患者試料の測定の妥当性であるが、そのために管理試料という患者試料ではないものを複数回測定して、それが精度良く測定できているかを管理するもので、管理している対象が本来の目的物ではない。従って、管理試料の測定値を管理するだけでは足りず、患者試料の測定値を管理する方法が必要である。すなわち、別途に患者試料の管理法として、個別検体管理を行っている。具体的には異常値チェック、関連項目との比のチェック、デルタチェック(時系列での大きな偏位)などを行っている。これが、いつでも同じ結果が出るように日々行う内部精度管理である。

それに加えて、外部精度管理調査に定期的に参加して調査試料を測定し、自施設の分析能力を推し量るとともに、他施設との隔たりを評価することが大切である。

### おわりに

臨床検査医学、特に検体検査は数値データが得られる客観性に富んだ情報を提供してくれる。従って、先述したように、臨床検査の各プロセスを適確に管理し、標準化とハーモナイゼーションを進め、有用な検査結果を継続的に得て、それと遺伝的要素、生活習慣、生体情報、画像検査情報を組み合わせることで各個体のデータを得る。この大勢の個体データを集めてビッグデータ化して、人工知能の力も借りて特徴を導き出していくことによって、これからの個別化医療が完成すると考えられる。すなわち、プレジジョン臨床検査医学から確固たる個別化医療につながるわけである。ポイントは、その材料となる検査結果の精確性と施設を跨いでの均一性である。現在、研究的に行われているオミックス解析なども臨床検査と同様に質を確保することによって、個別化医療をさらに発展させることができると期待される。

\*編集局注：本内容は特段の記載がない限り、本誌発行年時点での自社調査に基づいて記載しています。

## 参考文献

- [1] International Federation of Clinical Chemistry & Laboratory Medicine, Committee on Public Relations: Understanding laboratory medicine.  
[http://www.ifcc.org/media/330667/201510\\_LabMed\\_Slide\\_Kit.pdf](http://www.ifcc.org/media/330667/201510_LabMed_Slide_Kit.pdf)
- [2] Lippi G, et al. Preanalytical quality improvement: from dream to reality. *Clin Chem Lab Med* 49(7): 1113-1126, 2011
- [3] 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会：検体検査のサンプリング. 臨床検査のガイドライン JSLM2018 検査値アプローチ／症候／疾患. 日本臨床検査医学会, 東京, 2018: 6-11
- [4] 前川真人：臨床検査値に変動をもたらす生理的要因. 日本医師会雑誌 150巻特別号(1)S30-S33, 「臨床検査を使いこなす」, 日本医師会, 2021年6月15日発行
- [5] Desirable biological variation database specifications. WestgardQC.  
<https://www.westgard.com/biodatabase1.htm#11>
- [6] European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Working Group: Biological Variation.  
<https://www.eflm.eu/site/page/a/1162>
- [7] EFLM Biological Variation Database.  
<https://biologicalvariation.eu>
- [8] 輸液注の四肢からの採血. 日本医療機能評価機構, 医療安全情報, No.126, 2017年5月.  
[https://www.med-safe.jp/pdf/med-safe\\_126.pdf](https://www.med-safe.jp/pdf/med-safe_126.pdf)
- [9] 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会：検体の保存安定性. 臨床検査のガイドライン JSLM2018 検査値アプローチ／症候／疾患. 日本臨床検査医学会, 東京, 2018: 27-32
- [10] 日本医師会臨床検査精度管理検討委員会：令和2年度 第54回臨床検査精度管理調査結果報告書, 日本医師会 2021
- [11] 医療法の一部改正(検体検査の精度の確保)に伴う平成30年度厚生労働省令第93号.  
<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000402682.pdf>
- [12] 桑克彦：POCTにおける質保証(QA, quality assurance)の基本. 医療と検査機器・試薬 43(2): 129-151, 2020