

臨床検査精度管理マニュアル

～内部精度管理を中心に～

令和5年3月（第3版）

福岡県医師会

はじめに

臨床の現場における検査のもたらす情報は、的確な診断・疾病の早期発見や、健康の保持増進などを行う上で、極めて重要であります。

福岡県医師会では、検体検査の精度を確保していくことの重要性をいち早く認識するとともに、県全体における検査値の施設間格差を解消することは医師会の責務であるとの考えのもと、昭和47年より精度管理事業を開始し、昨年、節目となる50年を迎えたところです。長年にわたり精度管理事業の充実・発展にご尽力いただきました臨床検査精度管理委員会前委員長の康東天先生をはじめとする委員の皆様方のご尽力に深く感謝申し上げます。

これまでの50年の歩みを振り返りますと、平成7年には「福岡県医師会共通基準範囲」を設定し、平成11年には「検査値統一化マニュアル」を作成いたしました。また、平成18年には臨床検査精度管理調査結果に対する評価を導入、平成21年には「検査値標準化マニュアル」を作成し、県内の施設間格差の解消に取り組んでまいりました。

また、本会調査の参加施設に対するきめ細かいフォローアップを行うことを目的として、平成29年より解析委員が調査参加施設を訪問し、検査方法や検査機器に関する相談・助言を行う訪問支援を実施しております。

そして、令和4年度には、精度管理の更なる向上を図るためには、自施設のデータを他施設と比較することでその正確性を担保する「外部精度管理」だけではなく、各施設において日々の適切な「内部精度管理」を実施することも必要不可欠であると考え、本年度より臨床検査精度管理委員会の委員長にご就任いただきました産業医科大学臨床検査・輸血部部長の竹内正明先生をはじめとする関係者のご協力のもと、適切な内部精度管理の実施に関する「臨床検査精度管理マニュアル」第3版を作成いたしました。

このマニュアルには、検査値の標準化、福岡県医師会共通基準範囲、外部精度管理、標準作業書及び作業日誌、台帳の作成方法、訪問支援に関する内容に加え、尿検査をはじめとする12項目の内部精度管理の実施方法に関する具体的な内容が記載されており、各施設における内部精度管理業務の参考としていただけるものとなっております。各施設においてご活用いただくことで、臨床検査の精度管理が向上することを期待しております。

改めて、本マニュアルを作成するにあたり、ご協力いただきました多くの関係者の皆様に心より感謝申し上げます。

令和5年3月

公益社団法人福岡県医師会会長 蓮澤浩明

臨床検査精度管理マニュアル 第3版の発行にあたって

福岡県医師会臨床検査精度管理委員会委員長・解析委員会委員長 竹内 正 明

臨床検査は放射線検査と並んで、疾患の診断、重症度評価、予後予測の点で日常診療において極めて重要な役割を演じています。医師は臨床検査室から報告された各測定値を何ら疑うことなく、その値に基づいて、その後の診療行為を行っており、測定値の信頼性、正確性が日々各施設で担保されていることは必須です。福岡県医師会では検体検査の精度管理の重要性にいち早く気づき、昭和47年(1972年)より県内医療施設の臨床検査の精度管理に関する調査をはじめ、県内各施設の検査値の格差の解消に取り組んできました。また福岡県医師会では福岡県医師会統一値共有化に参加されていない施設を主な対象として、平成11年3月に福岡県医師会精度管理解析委員会編集の「検査値統一化マニュアル」第1版を発行しました。その後検査機器の発展、検査の拡大、時代のニーズに基づき、平成21年6月に改訂第2版を発行いたしております。

第2版発行から10年以上の月日が過ぎ、この度第3版の発行にこぎつけました。前版まではどちらかと言えば精度管理の総論的な記述が主体でしたが、今回の改訂では各主要検査項目における内部精度管理に関して、各担当委員の先生に執筆していただきました。特に許容範囲を超えた時の対応をどうすべきかの記述は日々の精度管理を行っている施設において非常に有益な情報になると確信しております。また、検体検査のみならずISO15189でも認定施設が増えている生理機能検査にも範囲を広げ、今回は心電図に的を絞り、記述していただきました。一方コロナ禍という現状を踏まえ、COVID-19関連検査の精度管理も記載されています。最後に福岡県医師会が取り組んできた臨床検査の精度の維持・向上、検査値の標準化を目的とした訪問支援の取り組みの仕方についても論述していただいたため、マニュアルのページ数は第2版の約1.5倍と読み応えのある量になっています。

今回のマニュアル作成にあたり昨年末の多忙な時期に時間を割いて、締め切り通りに原稿を作成して下さった各委員の方々に改めて感謝するとともに、このマニュアル第3版を手にとっての皆さんには是非最後まで熟読していただき、日々の検査に役立てていただければと思います。またこのような項目も載せてほしい等、具体的な要望がありましたら、福岡県医師会地域医療課まで連絡をいただければ幸いです。

目 次

I. マニュアルの利用法について	1
II. 検査値の標準化について～施設間のデータを統一するために～	4
III. 福岡県医師会共通基準範囲について	10
IV. 外部精度管理について	14
V. 内部精度管理について	
1. 尿検査	17
2. 血球数算定	20
3. 凝固検査	24
4. 生化学検査	27
5. 免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM, C3, C4)	30
6. 腫瘍マーカー検査・ホルモン検査	32
7. 蛋白分画検査	36
8. HbA1c	38
9. 免疫血清 (HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒 (TP 抗体))	42
10. 輸血関連検査 (血液型検査、不規則抗体検査、交差適合試験)	45
11. 心電図検査	48
12. COVID-19 関連検査	50
VI. 標準作業書及び作業日誌、台帳の作成方法	54
VII. 訪問支援について	57

I. マニュアルの利用法について

臨床検査にとって精度管理の必要性は言うまでもないが、現実的にはその施行、判断に苦勞されている施設も少なくないものと思われる。本マニュアルでは、福岡県医師会が長年にわたり取り組んできた施設間で差のない臨床検査値のために、どのように標準化を進めていけばよいのか、標準化対応の証でもある福岡県共通基準範囲について解説しているのので、検査値に適応する基準範囲の裏付けとして利用して頂きたい。また、本第3版より、検査値の品質を保証するには施設間格差を縮小させる必要があるため、日常の内部精度管理方法をマニュアル化した。項目としては、尿検査、血球算定、凝固検査、生化学検査、免疫学的検査、輸血検査、心電図検査、COVID-19 関連検査と多岐にわたり、福岡県医師会精度管理解析委員が具体的に記述している。2017年医療法等の一部を改正する法律に伴い整備を要する標準作業書、作業日誌及び台帳の作成方法も活用して頂きたい。施設間比較である外部精度管理を実施している福岡県医師会は、外部精度管理を実施し、評価するだけではなく、大規模精度管理調査では決して真似のできないきめ細かいケアとして訪問支援を行っている。今回はその具体例を記述した。本マニュアルが利用され、福岡県の臨床検査の質がさらに向上することに期待している。

1. 福岡県医師会検査値の標準化実施にあたって

検査値の標準化は、日本臨床検査標準協議会（JCCLS）、日本臨床化学会（JSCC）等の推奨法や勧告法を採用することにより実現されている。標準化の手順を始める前に、以下の事項を確認する。^{参考1)}

- 1) 機器のプローブに血清が付着していないか。
- 2) 洗浄機構が詰まり、セルから水が溢れていないか。
- 3) 試薬は有効期限内であるか。
- 4) 標準液は有効期限内であり、試薬とのトレーサビリティが確保されているか。
- 5) コントロール血清は有効期限内であり、溶解方法はメーカーの指示に従っているか。

2. 精密さを確認するためには？

施設内変動を管理し、一定の精密さを維持することが基本となる。

精密さの確認は管理試料による併行精度や室内再現精度と患者試料によるランダムイズ2回測定法がある。「II. 検査値の標準化について～施設間のデータを統一するために～」の「1. 精密度・正確さの方法」の項を参照いただきたい。

3. 正確さを確認するためには？

福岡県医師会臨床検査精度管理調査における目標値の「値付け」は、九州の大学病院と五病院会及び基幹病院で行っている。多項目実用参照物質（JCCLS MacRM）または常用参照標準物質（常用酵素、ChE）を用いて確認している。したがって全国に通用する検査値になっている。

4. なぜ共用基準範囲を使うのか？^{参考2)}

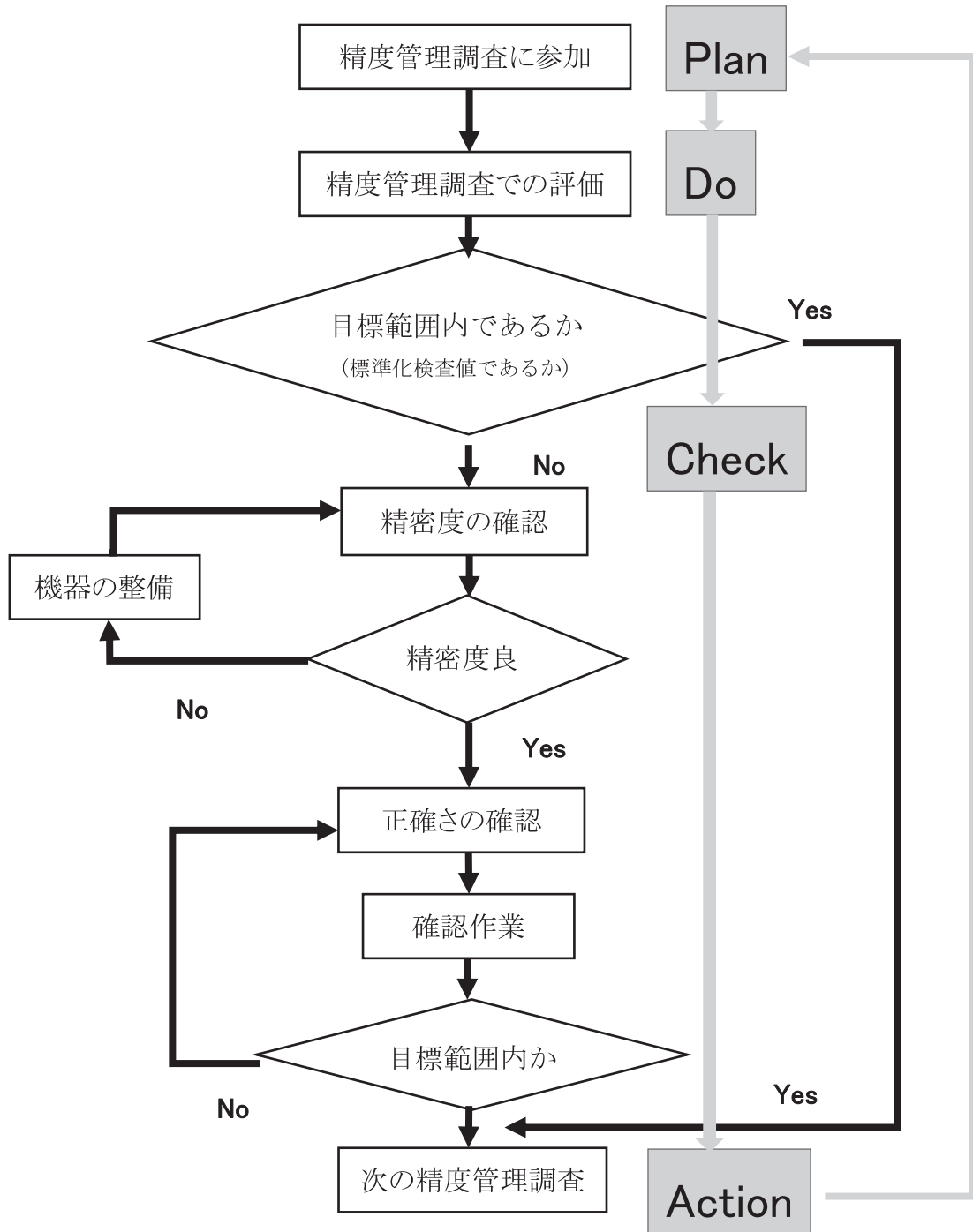
日常的に利用される生化学的血液検査の項目を中心に標準化または標準対応された測定方法による臨床検査値が広く利用されるようになった。これに伴い、測定値の標準化された基準値の集積が可能となり、共用基準範囲が作成された。同じ尺度で検査値を見るために共用基準範囲を使用する必要がある。

「検査値の標準化への検査値変更の手順」(図1)を利用することで、標準化した検査値へ変更を行うことができる。

○参考文献

- 1) 群馬県臨床検査精度管理協議会：群馬県臨床検査値標準化マニュアル（第二版 Ver. 2）, 2016年5月
- 2) 日本臨床検査標準協議会：基準範囲共用化委員会：日本における主要な臨床検査項目の共用基準範囲—解説と利用の手引き—, 2019年1月

図1. 検査値の標準化への検査値変更の手順



※月例サーベイにおいて、3ヶ月連続且つ2濃度すべて同傾向の偏りである場合、正確さの確認を行う。

臨床検査値の精度確保に向けて、精度管理調査に参加し、PDCAサイクルを回す必要がある。

II. 検査値の標準化について～施設間のデータを統一するために～

1. 精密度・正確さの方法

(1) 精密度の確認

次のいずれかの方法により、精密さが維持されていることを確認する。

- 1) 管理試料による併行精度（同時再現性）（n = 20）及び、
室内再現精度（日差再現性）（n = 20）
- 2) 患者試料によるランダムイズ 2 回測定法

1) 管理試料による併行精度（n = 20）及び、室内再現精度（n = 20）
基準範囲内濃度と異常濃度の管理用血清による併行精度（n = 20）及
び、室内再現精度（n = 20）の標準偏差（SD）が CV_A（表 2）以内で
あること確認する。

2) 患者試料によるランダムイズ 2 回測定法

①患者血清を以下の濃度分布（表 1）で 50 検体以上用意する。

表 1. 望ましい患者血清の濃度分布

患者試料濃度域	基準範囲が低濃度の場合	基準範囲が中濃度の場合
基準範囲の下限以下	15～30%	10～30%
基準範囲の下限から平均値		20～25%
基準範囲の平均値から上限値	20～30%	20～25%
基準範囲の上限から上限の 2 倍	20～40%	20～40%
基準範囲の上限の 2 倍から 4 倍	10～20%	
基準範囲の上限の 4 倍以上	約 10%	

②患者血清（n = 50）の 1 回目の測定を行う。

③キャリブレーションをとり、②で測定した患者血清をランダムに並び替え
2 回目の測定を行う。

$$\text{標準偏差の期待値} = \sqrt{\Sigma(y_i - x_i)^2 / 2n}$$

n : 試料数

x_i : 1 回目の測定値

y_i : 2 回目の測定値

④得られた結果で、分散分析による標準偏差の期待値を求める。

⑤標準偏差の期待値が CV_A（表 2）以内であること確認する。

1)、2)のどちらかの条件が満たされていれば、精密度は良好と言える。
条件が満たされない場合は、機器の点検等を行い、再度精密度の確認を行う。

表2. 施設内変動幅

項目	単位	生理的変動幅	許容誤差限界(%)		福岡県	
		SDw/2	CV _A (%)	B _A (%)	B _A (%)	許容誤差幅
AST	U/L	0.9	7.6	7.1	5.0	
ALT	U/L	1.2	11.1	12.4	5.0	
LD	U/L	8.5	3.4	3.9	3.9	
CK	U/L	8.4	11.1	11.3	5.0	
ALP	U/L	5.5	3.9	6.5	5.0	
γGT	U/L	1.3	8.2	12.8	5.0	
AMY	U/L	4.3	4.2	6.8	5.0	
Che	U/L	7.5	2.6	4.7	4.7	
TC	mg/dL	6.1	3.4	4.5	4.5	
TG	mg/dL	12.9	14.8	15.4	5.0	
HDL-C	mg/dL	1.91 ¹⁾	4.2	6.0	5.0	
LDL-C	mg/dL	4.91 ¹⁾	4.6	6.9	5.0	
TP	g/dL	0.13	1.5	1.2	1.2	0.2
Alb	g/dL	0.08	1.6	1.3	1.3	0.2
UN	mg/dL	1.0	7.1	6.0	5.0	1.0
Cr	mg/dL	0.03	2.7	4.8	4.8	0.1
UA	mg/dL	0.25	4.4	6.5	5.0	
TB	mg/dL	0.06	11.7	12.1	5.0	0.1
DB	mg/dL	0.02	14.8	13.1		
Na	mmol/L	0.9	0.4	0.3	0.3	2.0
K	mmol/L	0.11	2.6	1.9	1.9	0.2
Cl	mmol/L	0.9	0.7	0.5	0.5	2.0
Ca	mg/dL	0.13	1.3	1.0	1.0	0.2
IP	mg/dL	0.21	4.6	3.5	3.5	
Fe	μg/dL	8.0	16.9	11.3	5.0	
Glu	mg/dL	2.0	2.9	2.3	2.3	
CRP	mg/dL	0.004 ¹⁾	28.6	27.7	5.0	0.2
IgG	mg/dL	23.00 ¹⁾	2.3	4.2	4.2	
IgA	mg/dL	3.94 ¹⁾	2.0	9.9	5.0	
IgM	mg/dL	2.82 ¹⁾	2.8	11.1	5.0	
C3	mg/dL	1.80 ¹⁾	3.8	4.3	4.3	
C4	mg/dL	1.36 ¹⁾	5.6	6.6	5.0	

CV_A: coefficient of variation of imprecision B_A: analytical bias

SDw: standard deviation of within-subject biological variation

生理的個体変動のSDの1/2 (SDw/2) は、日本臨床検査標準協議会「臨床化学における定量検査の精密さ・正確さ評価法指針(改訂版)」^{参考2)}より引用した。但し、上記指針に記載がないものは、飯塚氏らの報告^{参考1)}を用いた。CV_A、B_Aは、日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会の「生理的変動に基づいた臨床化学検査36項目における測定の許容誤差限界」^{参考3)}を用いた。福岡県の目標値許容誤差限界を表2右側に示した。福岡県目標値許容誤差限界のB_A%は、臨床化学会B_A%を用い、B_A%が5%より大きい場合は、5%を上限とした。TP、ALB、Na、K、CL、CaのようにB_A%が小さいものは、結果報告桁数の最小幅の2倍を目標値許容誤差幅とした。また、UN、CRE、TBIL、CRPについては、低濃度についてのみ、結果報告桁数の最小幅の1または2倍とした(表3)。この許容誤差限界を用いて福岡県医師会臨床検査精度管理調査試料は目標値域設定を行っている。

表3. 規格CV_A、B_Aの運用^{参考3)}

	精密さの評価	正確さの評価
対象項目	同時再現性 日内再現性 日差再現性	標準物質(真度管理物質)の精密さ 外部精度管理調査の評価
評価指標	変動係数	かたより:測定値(平均値)－目標値
許容誤差限界	CV _A CV _A >5%の場合は、5%が上限	±目標値× B _A B _A >5%、B _A <-5%の場合は、±5%が上限 Na、Clは±2mmol/L
留意点	低濃度(活性)域の試料を評価する場合は、5%ではなくCV _A (表3の値)とすることもある	低濃度(活性)域の試料を評価する場合は、5%ではなくB _A (表3の値)、あるいは結果報告桁数の最少幅の±2倍を許容誤差限界とすることもある

(2) 正確さの確認

精密さの確認後、正確さが維持されていることを確認する。

酵素項目にはJCCLS MacRM、血漿蛋白成分にはERM-DA470kなどの標準物質が市販されている(表4)。一般的にこれらの標準物質はトレーサビリティの確認に用いるが、非常に高価である。日常的には、標準物質に正確さの伝達(トレーサビリティ)があるメーカー指定のキャリブレータを用いることにより、正確さの確認が可能である。

外部精度管理調査において、施設間差をなくすため、キャリブレータには、以下の条件を満たすものを使用すべきである。

- 1) 表示値の決め方が明確で、標準化された方法で値付けされている。
- 2) 目的物質の有効期限が明記されていて、有効期限内である。

表 4. 正確さの評価に用いた標準品

標準品	項目
多項目実用参照物質 JCCLS MacRM-002b	GLU、UN、CRE、UA、TC、HDL-C、LDL-C、 TG Ca、Mg、Na、K、Cl、Fe、IP、IgG、 IgA、IgM、CRP、AST、ALT、 γ GT、CK、 AMY、CHE
血漿蛋白国際標準品 ERM-DA470 k /IFCC	C3、C4
HbA1C 測定用認証標準物質 JCCRM 411	HbA1C
常用参照標準物質：JSCC 常用酵素 CRM-001d	ALP-IFCC、LD-IFCC

2. 医療法改正について^{参考4), 5), 6), 7)}

医療法等の一部を改正する法律（平成 29 年法律第 57 号。以下「改正法」という。）が平成 29 年 6 月 14 日に公布され、医療機関が自ら実施する検体検査並びに衛生検査所やブランチラボに業務委託される検体検査の精度の確保に関する基準を設け、適切に管理を行っていくことについて、法律上明確に位置付けられた。このことを受け、管理上必要と考える事項を記載する。

(1) 標準作業書及び作業日誌又は台帳について

- ・標準作業手順書を準備（測定機器、試薬の取り扱い説明書を常備）し、内容に従い測定する。
- ・測定機器は、取り扱い説明書に従い点検を実施し、記録する。
- ・測定作業日誌は、検査項目ごとの実施件数を記載する。検体検査を実施した都度又は週～月単位とすること望ましい。検査エラー又は検査不具合の発生件数なども記載する。
- ・試薬管理台帳を作成し、試薬の有効期限、保管されている試薬の在庫などを記載する。

(2) 精度管理について

1) 内部精度管理の実施

- ・検体を測定する前もしくは後に管理試料を測定し、適正範囲内にあることを確認する。
- ・施設の規模や検体数に応じて管理試料の種類、測定回数、管理方法を定めて実施する。
- ・内部精度管理台帳を作成し記録を行う。内容は実施日及び実施検査項目、実施者名、実施結果（検査エラー値が出た場合の考察等含む。）などとする。
- ・日々の検査・測定作業の開始に当たっては、機器及び試薬に必要な較正が行われていること。

- ・定期的に当該病院等の管理試料等の同一検体を繰り返し検査した時の結果のばらつきの度合いを記録及び確認し、検査結果の精度を確保する体制が整備されていること。

2) 外部精度管理調査の受検

- ・公益社団法人日本医師会、一般社団法人日本臨床衛生検査技師会、一般社団法人日本衛生検査所協会等が行う外部精度管理調査を受けるよう努める。

- ・外部精度管理台帳を作成し、受検日、実施主体名を記録する。この台帳は外部精度管理調査実施主体が作成する報告書でも代替可能である。

3) 適切な研修の実施

- ・都道府県、保健所設置市、特別区又は学術団体等が行う研修会、報告会又は学会など外部の教育研修の機会も活用するよう努めること。

- ・施設の規模や検体数に応じて研修プログラムを作成し、実施する。

- ・研修成果の確認や目標として、学術団体や技師会等が行う認定資格取得を目指すのもよい。

3. 不確かさについて^{参考8), 9)}

(1) 不確かさの生まれた背景

1993年に国際標準化機構（ISO）をはじめ計測に関連する7つの国際機関により、国際文書「計測における不確かさの表現のガイド（Guide to the expression of uncertainty in measurement, GUM）」が発行され、不確かさという考え方で、測定の信頼性を国際的に表していこうという方向性が明確にされた。この考え方は、物理量の計測の領域で主に使いはじめ、これが、化学分析を用いる分析化学の領域、その後、全ての領域で使われるようになった。

(2) 不確かさの意味

不確かさは、測定の不確かさといい、測定結果に付随した、合理的に測定量に結び付けられ得る値のばらつきを特徴づけるパラメータと定義され、目的とする測定対象の測定結果を「測定結果±拡張不確かさ」として一般に95%の信頼の水準で表される。不確かさの成分は、次の3つに大別される。

- 1) 標準物質の不確かさ：表示値（認証値）の不確かさ

- 2) 試料及び試料調整の不確かさ：解凍、溶解、希釈に伴うばらつき、バイアル間差など

- 3) 測定操作に伴う不確かさ：校正のばらつき、日内・日間の再現等

これらの各成分の不確かさは、AタイプとBタイプに分類される。

Aタイプ：従来の「精密さ」に対応するもので、統計的方法によって見積る不確かさの成分で、同時再現性や日差再現性など、実験データの分散分析から、要因別の標準不確かさを見積るものである。

Bタイプ：従来の「かたより」に対応するものであるが、統計的方法以外の方法による先験的情報、標準物質の認証書のデータなど先験的な情報から、標準偏差に相当する標準不確かさを見積る。

これらの各成分の「標準不確かさ」の二乗和の平方根を計算し「合成標準不確かさ」を求め、最後に「拡張不確かさ」を求める。実際に不確かさの推定値算出の際は、JCCLSのHPに掲載の「不確かさ計算プログラム」を参照いただきたい。

不確かさの大きさの妥当性確認として、一般的な許容誤差限界（現状の技術水準に基づく許容誤差限界、臨床的有用性に基づく許容誤差限界、生理的変動に基づく許容誤差限界、施設間変動に対する許容誤差限界など）を用いて比較する方法がある。自施設の不確かさを算出し、定期的に確認・把握することが重要である。

○参考文献

- 1) 飯塚儀明 他：臨床化学成分における個人の生理的変動 第1, 2, 3報, 第50回医学検査学会, 50:330-331, 2001
- 2) 日本臨床衛生検査技師会 定量検査の精密さ・正確さ標準法標準化ワーキンググループ:臨床化学における定量検査の精密さ・正確さ評価法指針(改訂版), 日本臨床検査標準協議会会誌, 14, 3-26, 1999
- 3) 日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会：生理的変動に基づいた臨床化学検査36項目における測定の不確かさ許容誤差限界, 臨床化学, 35:144-153, 2006
- 4) 厚生労働省：検体検査の精度管理等に関する検討会とりまとめ, 平成30年3月
- 5) 医政発0810第1号:医療法等の一部を改正する法律の一部の施行に伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令の施行について, 平成30年8月10日
- 6) 愛知県臨床検査標準化協議会：愛知県臨床検査標準化ガイドライン「尿定性検査の手順書」第1版, 2020年3月
- 7) 日本臨床衛生検査技師会：品質保証・精度管理教本, じほう, 2020年
- 8) 愛知県臨床検査標準化協議会：愛知県臨床検査標準化ガイドライン「臨床化学検査」第2版, 2019年4月
- 9) 日本臨床検査自動化学会:臨床検査における測定の不確かさ算出・活用マニュアル33: 2008

Ⅲ. 福岡県医師会共通基準範囲について

1. 歴史

福岡県医師会共通基準範囲は1995年に福岡県五病院会が臨床化学25項目の基準範囲を発表した^{参考1)}ことが始まりである。福岡県医師会は、県内の施設間差のない検査値の必要性に賛同して、これを福岡県共通基準範囲とした。その後、県を越えて「福岡県医師会共通基準範囲」が他の都道府県において使用され、福岡県に倣って〇〇県基準範囲作成活動が広がり、福岡県での活動は施設間差是正の先駆けとしての役割を果たした。臨床化学25項目の標準化は進展し、日本国内においてほぼ同じ品質の測定結果が得られるようになったが、それらを判定する基準範囲については、都道府県の共通基準範囲、衛生検査所の基準範囲、日本人間ドック学会及び健保連の基準範囲、体外診断薬添付文書に掲載されている参考基準範囲等、無数のものが玉石混淆した。その状況の2014年に日本国内の診療の場で使用できる共用基準範囲^{参考2), 3)}がJCCLS(日本臨床検査標準協議会)から公開された。この共用基準範囲は、3つの基準範囲研究を統合したものであり、福岡県五病院会の共通基準範囲検証(2005年版)もその一つであった。このJCCLS共用基準範囲によって、日本国内に健常人母集団に地域差がないことが明らかになり、血算、一部免疫項目を加え40項目になった。福岡県医師会は国内統一のため、いち早くこれを福岡県医師会共通基準範囲として現在に至っている。(図1)

2. 基準範囲と臨床判断値

福岡県医師会共通基準範囲は一部の項目に臨床判断値を付記している。(図2)基準範囲は統計学的な健常人母集団の95%が含まれる範囲であり、付記した臨床判断値は、基準範囲とは全く異なり、各専門学会による予防医学的な臨床判断値と専門医との協議による基準値である。

3. これからも

2020年に日本臨床化学会(JSCC)はアルカリフォスファターゼ(ALP)及び乳酸脱水素酵素(LD)の常用基準法を国際臨床化学連合(IFCC)の基準測定操作法と同一の測定法に変更したことに伴い、ALP(IFCC)基準範囲を追記し、速やかな移行に連動した。これからも標準化や国際ハーモナイゼーションに伴う拡大や検証を加えながら、施設間差のない臨床検査値を裏付けるものとして福岡県医師会臨床検査精度管理調査と合わせて、この福岡県医師会共通基準範囲は提供される。

○参考文献

- 1) 木下幸子 豊福美津子ら 福岡県臨床検査測定値標準化プロジェクト, 福岡県における臨床検査測定値の標準化の現状 臨床病理 2001, 512~521
- 2) 日本における主要な臨床検査項目の共用基準範囲-解説と利用の手引き- 20221001 改訂版, <https://www.jccls.org/news/kijyunhanti20221001/>
- 3) K Ichihara, Y Yamamoto, and on behalf of the Committee on Common Reference Intervals, Japan Society of Clinical Chemistry. Collaborative derivation of reference intervals for major clinical laboratory tests in Japan. Ann Clin Biochem 2016; 53, Issue 3

図1. 福岡県医師会共通基準範囲

項目名称	項目	単位		下限	上限
白血球数	WBC	$10^3/\mu\text{L}$		3.3	8.6
赤血球数	RBC	$10^6/\mu\text{L}$	M	4.35	5.55
			F	3.86	4.92
ヘモグロビン	Hb	g/dL	M	13.7	16.8
			F	11.6	14.8
ヘマトクリット	Ht	%	M	40.7	50.1
			F	35.1	44.4
平均赤血球容積	MCV	fL		83.6	98.2
平均赤血球血色素量	MCH	pg		27.5	33.2
平均赤血球血色素濃度	MCHC	g/dL		31.7	35.3
血小板数	PLT	$10^3/\mu\text{L}$		158	348
総蛋白	TP	g/dL		6.6	8.1
アルブミン	Alb	g/dL		4.1	5.1
グロブリン	Glb	g/dL		2.2	3.4
アルブミン、グロブリン比	A/G			1.32	2.23
尿素窒素	UN	mg/dL		8	20
クレアチニン	Cr	mg/dL	M	0.65	1.07
			F	0.46	0.79
尿酸	UA	mg/dL	M	3.7	7.8
			F	2.6	5.5
ナトリウム	Na	mmol/L		138	145
カリウム	K	mmol/L		3.6	4.8
クロール	Cl	mmol/L		101	108
カルシウム	Ca	mg/dL		8.8	10.1
無機リン	IP	mg/dL		2.7	4.6
グルコース	Glu	mg/dL		73	109
中性脂肪	TG	mg/dL	M	40	234
			F	30	117
総コレステロール	TC	mg/dL		142	248
HDL-コレステロール	HDL-C	mg/dL	M	38	90
			F	48	103
LDL-コレステロール	LDL-C	mg/dL		65	163
総ビリルビン	TB	mg/dL		0.4	1.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	AST	U/L		13	30

項目名称	項目	単位		下限	上限
アラニンアミノトランスフェラーゼ	ALT	U/L	M	10	42
			F	7	23
乳酸脱水素酵素	LD	U/L		124	222
アルカリホスファターゼ	ALP (JSCC)	U/L		106	322
	ALP (IFCC)	U/L		38	113
γグルタミルトランスフェラーゼ	γGT	U/L	M	13	64
			F	9	32
コリンエステラーゼ	ChE	U/L	M	240	486
			F	201	421
アミラーゼ	AMY	U/L		44	132
クレアチン・ホスホキナーゼ	CK	U/L	M	59	248
			F	41	153
C反応性蛋白	CRP	mg/dL		0.00	0.14
鉄	Fe	μg/dL		40	188
免疫グロブリン	IgG	mg/dL		861	1747
免疫グロブリン	IgA	mg/dL		93	393
免疫グロブリン	IgM	mg/dL	M	33	183
			F	50	269
補体蛋白	C3	mg/dL		73	138
補体蛋白	C4	mg/dL		11	31
ヘモグロビン A1c	HbA1c	% (NGSP)		4.9	6.0

図2. 臨床判断値（予防医学基準値等）を付記する項目

臨床判断値					
項目	単位	値	ガイドライン	監修・著编者	抜粋
UA	mg/dL	7.0	高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第3版	日本痛風・核酸代謝学会 ガイドライン改訂委員会	高尿酸血症は血清尿酸値が7.0mg/dLを越えるものである
GLU	mg/dL	109	糖尿病診療ガイドライン2019	日本糖尿病学会	空腹時血糖値100～109mg/dLを正常域のなかで正常高値とする
TG	mg/dL	150	動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版	日本動脈硬化学会	LDL-C140mg/dL ≤ 高LDL-C血症、 HDL-C40mg/dL未滿は低HDL-C血症、 TG150mg/dLは高TG血症（空腹時採血）
HDL-C	mg/dL	40			
LDL-C	mg/dL	140			
TC	mg/dL	220			
TB	mg/dL	1.2	専門医との協議による		体質性黄疸の鑑別値
ALT	U/L	30	専門医との協議による		病理学的所見上での上限値

IV. 外部精度管理について

臨床検査における外部精度管理は、主催団体別に様々な種類がある。参加費の有無や評価方法にも差異があるので目的に合わせて選択する必要がある。

【主催者】

- ・福岡県医師会
- ・福岡県臨床衛生検査技師会
- ・九州精度管理研究会
- ・日本医師会
- ・日本臨床衛生検査技師会
- ・メーカー各社
- ・その他

精度管理調査の対象項目も主催者や年次により違いがある。

自施設で報告しているすべての項目について検査室間比較が必要な場合、対象項目が網羅されているか、安価に参加できるかは大切な情報になる。施設的环境が許すのであれば、同一項目でも複数の精度管理に参加していただきたい。

メーカーによっては、日常の内部精度管理の値を、ほぼリアルタイムに Web 上で多施設と比較できる環境もある、標準化が困難な項目や、検査法が多数に及ぶ場合などは、貴重な情報源となる。

外部精度管理に参加するにあたり気を付けていただきたいこと

1. 試料の測定前処理
2. 測定方法や試薬属性
3. 報告単位
4. 有効数字桁数

1. 試料の測定前処理

開催実績の豊富な精度管理調査は、主催者側も慣れているため、手順書等の記載も問題ない場合が多く、参加者が悩む場面も少ないと考えられる。しかし、昨今の遺伝子検査等、現場で使用されている検査法も多く、キット化されている場合、手順書の表現では自施設での処理方法が明確に分からない場合もある。そのような場合は、まず主催者に問い合わせる、次に、使用している機器・試薬メーカーに問い合わせるのが適切かと考える。各施設から得られた報告値を意味のある情報とするためには大切なプロセスである。

項目、試料によっては、経時的な変化が避けられない場合がある、測定時間帯を指定している場合は別にして、可及的速やかに測定していただきたい。

2. 測定方法や試薬属性

一般的な項目は、自施設の試薬について多くの方が把握できていると考えられる。しかし、試薬の分類を行う場合に、主催者側は、試薬製造元で分ける場合がある。販売元はB社だが、製造元はA社の場合、正しい選択はA社となる場合が少なくないため、ご注意ください。

3. 報告単位

報告する数値に影響しない単位間違いは問題ないが(U/L=mU/mL)、日常的に臨床で用いられている単位と精度管理調査で用いられている単位が異なる場合には最大限の注意を払っていただきたい。

昔、網状赤血球が調査項目の精度管理調査があった。“%”で報告を求めた主催者に対して“‰”とおぼしき報告値で報告した施設が少なくなく、試料が悪いのか、測定方法に問題があるのか、単なる単位間違いなのか、解析が困難な状態になっていた。一割超の施設が一桁誤った値を報告した場合、3SD 2回除去でも取り除けない場合が考えられる。評価用の目標値を施設の報告値から算出するタイプの精度管理調査では、対応困難なエラータイプである。余談だが、項目の並び順がALT, ASTの精度管理調査も見たことがある。

4. 有効数字桁数

患者検体ではまず行わない二重測定や、多重測定を行い平均を求めた場合など、不必要に小数点以下の桁数が算出される場合がある。仮に、“評価A”の上限値が37の場合に37.3の報告値は、“評価A”でなくなる場合がある。特別な指示が無ければ、過剰な桁数は不要だと考える。

入力の間違いは、可能なら担当者を変えて確認できれば理想的だが、一人で行う場合には、日にちを変えて比較すると思ひ込みが減少すると思われる。報告メ切的日程が厳しい場合もあると思うが、日常検査に比べれば時間的余裕はあると考える。

測定値の標準化は、主要な項目ではほぼ達成できていると感じている今日、無用な間違いを防ぐ為、項目の並び順については、JLAC10/JLAC11^{参考1)}などを基準に揃えてはいかがだろうか。

外部精度管理に参加することは、手段≧目的であって欲しい。検査室の技能試験^{参考2)}として必要な項目が評価され、医療に貢献できる報告値を継続的に提供する基盤であると考ええる。

○参考文献

- 1) 日本臨床検査医学会臨床検査項目分類コード <https://www.jslm.org/committees/code/> (2023年2月閲覧)
- 2) 公益財団法人 日本適合性認定協会技能試験について https://www.jab.or.jp/service/proficiency_testing/#about (2023年2月閲覧)

V. 内部精度管理について

1. 尿検査

尿検査の精度管理は、尿定性検査などの自動分析装置を使用する検査や目視法で判定する検査、また尿沈渣検査などの形態学的検査と、実施される検査項目も多岐にわたる。そのため、装置や試薬の管理だけでなく、検体の採取から検査手技、結果報告方法や教育まで、様々な方向から精度を管理する必要がある。今回は下記の項目について説明する。^{参考1)}

- (1) 尿検体の採取
- (2) 尿定性検査の精度管理
- (3) 尿沈渣検査の精度管理

(1) 尿検体の採取

尿検体は患者自身が採尿する 경우가多く、特に女性の場合は外陰部からの成分（赤血球、白血球、扁平上皮や細菌など）が混入し、検査結果へ影響を及ぼす要因となるため、尿検査では中間尿（初尿及び後尿を採取せず排尿途中に採尿した尿）を正しく採取する事が重要である。採尿前に採尿方法や清拭方法の説明、ポスターの掲示などで採尿指導することが必要となる。また、採尿から検査までの保管状態や時間経過による成分変化を考慮し、迅速に検査を実施することが理想である。尿性状の保存時間による影響は検体によって様々で、採尿後4時間以内に速やかに検査することが推奨されている。しかし、直ちに検査できない場合もあり、尿の保存方法など外来・病棟への指導も重要である。^{参考1)～3)}

(2) 尿定性検査の精度管理

1) 尿試験紙の取扱い

尿試験紙の取り扱いについては、必ず添付文書の記載内容に従い、適切に管理されなければならない。自動分析装置では試薬のロット管理や使用期限などにも注意が必要である。^{参考1)}

2) 尿定性検査の内部精度管理

尿定性検査の内部精度管理にはコントロール尿を使用する。コントロ

ール尿を使用することで、自施設の尿試験紙精度や装置の状態を確認することができる。管理用のコントロール尿は各メーカーから市販されているが、メーカーにより設定された管理範囲は広く、装置や試験紙の特性により自施設に適した管理範囲を設定することが望ましい。最近では装置から反射率を出力して反射率値で管理を行なっている施設も増えてきている。測定頻度としては始業時と終業時の1日2回測定することが望ましい。また、キャリブレーションを実施する装置に関しては、キャリブレーション後のコントロール測定が必須となる。目視判定を実施している施設においては技師の手技や判定基準による誤差が生じやすいため、検査手技や判定基準を統一することが必須である。尿試験紙法での目視判定方法としては次の3つの方法がある。

1) 近似値法、2) 切り捨て法、3) 切り上げ法。これらのどの方法を選択するかは自由であるが、施設によって判定方法を統一することにより、技師間差を可能な限り減らし精度を担保することにつながる。さらに、照明の種類が判定に影響を及ぼす場合があるため、1,000ルクス程度の昼光色の光源下で判定する。^{参考1)～5)}

3) 尿定性検査の外部精度管理

尿定性検査の外部精度管理評価は、各種団体が実施している精度管理調査に参加する方法が一般的で、外部精度管理調査に参加することにより自施設の測定結果とその評価を客観的に知ることができる。装置別、メーカー別、試薬別のデータを確認することで自施設の状況を分析することも可能となる。^{参考1)}

(3) 尿沈渣検査の精度管理

1) 尿沈渣検査の内部精度管理

尿沈渣検査については、採尿法、攪拌方法、分注方法、遠心条件、沈渣量、標本作製方法、鏡検方法、鏡検視野数、鏡検者の技量など、多くの要因が結果報告に影響を与える。尿沈渣検体の作製方法の統一が必須で、日本臨床検査標準協議会(JCCLS)が発行している『尿沈渣検査法 GP 1-P4』を標準法として検査法を統一すべきである。尿中有形成分分析装置を使用している施設においては、尿定性検査と同様にメーカーから市販されている精度管理試料を用いての管理が必要である。形態判定の精度管理方法としては、患者検体を用いての目合わせの実施や、画像やフォトサーベイを利用して目合わせを実施することも可能である。さら

に、鏡検時に患者情報の確認や前回値チェック、尿定性検査との項目間チェックなどを行うことが望ましい。^{参考1), 5)}

2) 尿沈渣検査の外部精度管理

尿沈渣検査の外部精度管理として、日本臨床衛生検査技師会や九州精度管理調査などで実施しているフォトサーベイに参加する方法がある。最近では各メーカーが実施しているユーザーズサーベイに参加することで、尿中有形成分分析装置の精度管理も可能となった。外部精度管理調査への参加は施設間差を把握するために重要であり、また、施設内においても技師の鏡検技量を把握でき、技師間の目あわせとしても活用できる。結果報告後は施設内での教育ツールとしても活用していただきたい。^{参考1)}

コロナ禍により現地開催の研修会は減少したが、多くのWebによる研修会が開催されている。Web研修会では開催地以外でも研修会に参加することが可能となり、多くの情報を習得する機会が増加している。尿沈渣成分の判定スキルを向上させる研修会や、現状のところ開催や参加が困難ではあるが、鏡検実習などに参加することは、各自の鏡検技量の確認やレベルアップにも繋がるため、活用していただきたい。精度の高い検査手技と検査結果担保のために、内部精度管理や外部精度管理の実施は必須である。

○参考文献

- 1) 佐々木正義、宿谷賢一：臨床検査精度管理教本，日本臨床衛生検査技師会，2019[168-170]
- 2) 日本臨床検査標準協議会(JCCLS)：尿沈渣検査法 2010 (GP 1 -P 4)，2012
- 3) 日本臨床衛生検査技師会：一般検査技術教本，2017
- 4) 株式会社メディカルジャーナル社：最新尿検査 -その知識と病態の考え方-，2021
- 5) 菊池春人：検体検査の品質・精度確保の基準の手引き，内部精度管理の実際，尿・糞便等一般検査Medical Technology Vol. 46 No13(臨時増刊) 1321-1326，2018

2. 血球数算定

血球数算定の内部精度管理は検査室における日常検査の品質管理活動であり、管理血球を用いた測定システムのばらつきを統計学的手法による管理と患者検体を用いた個別精度管理に分けられる。^{参考1)}

(1) 測定前プロセス

1) 採血時の注意点

血球数算定は抗凝固剤を使用した全血を使用することから、測定前過誤の大部分は採血に関係することとなる。患者確認、抗凝固剤の選択（EDTA-2K）、ラベル貼付間違い、適切な採血部位から一定時間内に必要量の採血、採血後の十分な混和、凝固の有無、検体の保存状態や輸送の確認（一般的には室温で4時間以内）などに関する事項についてマニュアルを作成し、常に一定の条件で採血が行えるようにすることが重要である。^{参考2), 3), 5)}

2) 装置の準備と保守点検

試薬や管理血球はロット管理を行い有効期限は厳守し、保管している冷蔵庫や室温の温度を毎日確認し適切な保管状態を維持する。装置の日常の保守点検及びメーカーによる定期点検の実施は、精度確保に必須である。標準作業手順書に方法や時期を明記して保守点検チェックリストを作成し、欠かさないように実施することが肝要である。^{参考3), 5)}

3) 装置の校正

校正には各装置メーカーの専用の校正用血球を使用する。1～2回/年の校正が推奨されている。校正方法は、各メーカーで異なるが、正確性の確認には必要な作業であるので、修理や定期メンテナンス後は必要に応じて実施する。また、内部精度管理の結果が許容範囲を継続して外れた場合でも必要となることがある。校正の実施時期は、標準作業手順書に明記することが望ましい。なお、試薬ロット変更時ごとの校正は不要である。校正後は必ず管理血球等を用いて値の確認を行い、校正記録を保管する。^{参考1), 3), 5)}

(2) 内部精度管理

1) 管理血球を用いた精度管理

管理血球を用いた精度管理が一般的で、日常における精密さを中心とした装置の状態の確認のために使用する。市販管理血球は血球数、白血球分画、網赤血球を含んだ正常域、異常低値、異常高値の2～3種類があり、目標値と許容限界値が明記されている。4℃保存で2～3か月の有効期限をもつが、保存安定性を得るために固定などの特殊処理を施しているため、新鮮血液とは違い、指定装置以外では試薬組成の相違や測定原理に影響されやすく、他機種での測定には適さない。^{参考2)～4)}

取り扱いの留意点は、4℃で保管し使用時は室温に戻した後、転倒混和で十分に攪拌する。ミキサー等の攪拌機の使用は、血球の崩壊や凝集の原因となるため厳禁である。攪拌が不十分であると濃度差が生じるため、測定値が許容範囲を大きく外れることがある。そして、次回以降は、十分に攪拌しても開封前の濃度とは異なる状態であることに注意する。^{参考4)}

2) 測定頻度の設定

1日2回以上測定することが望ましく、日常検査前と終了時の1日2回は内部精度管理を行うべきである。内部精度管理に問題がない場合は、その間の検査結果については精度が確保できていると考え、可能であれば、朝・昼・夕の実施、時間設定による実施、100検体測定ごとの実施等、検査室ごとに取り決めて実施することを推奨する。^{参考2), 4), 6)}

3) 精度管理の方法と管理範囲の設定

多くの自動血球分析装置に搭載されている Levey-Jennings (L-J) 管理図は、1回の測定結果のみを経時的にグラフにして管理する方法であるため、管理血球を1日に2回以上の測定を推奨していることから、その平均値 (\bar{X}) と差 (R) を管理図にプロットする \bar{X} -R 管理図を併せて活用する。^{参考2), 3), 4)}

管理血球には、製造ロット別に目標値と管理範囲が表示されている。管理血球の特性上、管理範囲は広く設定されている傾向にあるため、管理範囲は装置や試薬の特性に基づいて決定することが望ましい。管理範囲の決定の方法として広く利用されているのは、平均値 \pm 2SD法 (SD: standard deviation, 標準偏差) がある。同一ロットの管理血球を使用している期間は同一管理範囲で管理することが望ましい。ロットが切り替わる時は、現行ロットと並行して新ロットの管理血球を測定する必要があるため、管

理血球の納品時には製造ロットを確認する。適切な管理範囲で日々の内部精度管理を実施することにより、単回の管理範囲の逸脱だけでなく、シフトやトレンドを監視することで、試薬・管理血球の変化、装置の異常などが推定されることで、試薬交換や装置の特別なメンテナンスや修理などが早期に対応でき、検査値に臨床上問題となるような影響を与える前に対処可能となる。^{参考2), 4), 6)}

自動血球分析装置の多くには、自動で測定を行うクローズドモードと測定者が採血管のキャップを開けて1検体ごとに測定するマニュアルモードがある。管理血球ではこの2つのモードで測定値が若干異なる場合があることが知られている。従って、複数の測定モードを有する装置は、精度管理範囲をそれぞれのモードに応じた設定を推奨する。また、患者検体（新鮮血液）を用いてモード間差の互換性確認が必要である。^{参考6), 7)}

4) 管理範囲を逸脱した場合の対処法

Xbar-R 管理図を用いる場合は、1日の平均値ではなく1回ごとの測定を対象とし、管理範囲を逸脱した場合は対処する。自動血球分析装置では測定系の流路が分岐しており、吸引した血液は項目ごとに特定の流路へ流れる。従って、特定の項目のみにトレンドがみられる場合は、流路の汚染や該当項目のみに使用する試薬の劣化等が考えられる。

一方、複数の流路系にまたがる項目にトレンドがみられた場合は、検出器の異常が考えられる。また、管理血球の劣化によっても、全ての項目ではなく、影響を受けやすい項目からトレンドを認める場合がある。トラブルシューティング後に、管理血球を用いて再測定する。装置が複数ある場合は、他の装置の精度管理結果と併せて確認する。対象装置が複数に及ぶ場合は、管理血球の劣化等が考えられるため、別バイアルまたは別ロットの管理血球を測定する。再測定後も管理範囲を逸脱する場合は、メーカーに問い合わせを行い、必要に応じてメンテナンス、修理、校正を実施する。測定値に信頼性が欠けると判断した場合は、改善されるまで装置の使用を中止する。^{参考2), 3), 4), 6)}

(3) 患者検体を用いた精度管理 (Xbar 管理図法)

変動が小さい赤血球恒数 (MCV、MCH、MCHC) を対象にして、20 検体を1バッチとして加重平均をとっていくリアルタイム管理法である。各メーカーの分析装置に搭載されていることが多い。赤血球恒数が20検体以上の平均値では一定の範囲内 (目標値の±3%以内) に収まっていれば良好と判断する。^{参考2), 3), 4)}

MCV、MCH が同程度上昇は RBC 検出器の詰まりや汚染の可能性、MCV、MCHC が正反対に変動は電子回路不良の可能性、MCH、MCHC が同程度下降は Hb 値の変動、試薬分注不良の可能性、MCV、MCH がスパイク状に上昇または下降は特定の診療科や病棟患者群の可能性^{参考4)、5)}がある。

(4) 機器間の互換性確認 (機器間差)

当日測定 of 患者検体の中からできるだけ新鮮な検体を 10 検体以上選び全ての機械で測定し、項目ごとの平均値の比を求め、1 台を標準機と定め差を比較する。判断基準内 (管理限界：WBC・PLT 5%、RBC・Hb・Ht 3%、赤血球恒数 3%以下) であることを確認する。年に 1～2 回程度は患者検体を使用した機器間差の実施を推奨する。^{参考2)、4)}

○参考文献

- 1) ベックマン・コールター株式会社：Talk CBC Vol.10 血球計数における精度保証 (3)
- 2) 須永弘：日本臨床衛生検査技師会監修：血液検査技術教本，242-243，2015
- 3) 安藤秀美，坂東史郎：日本臨床衛生検査技師会監修：臨床検査・精度管理教本，142-149，2019
- 4) 鈴木崇峰：日本臨床衛生検査技師会監修：品質保証・精度管理教本，94-97，2022
- 5) ベックマン・コールター株式会社：Talk CBC Vol. 8 血球計数における精度保証 (1)
- 6) 鶴田一人：内部精度管理の実際，血液学的検査，Medical Technology Vol.46 No13 (臨時増刊) 1298-1303，2018

3. 凝固検査

(1) 測定前プロセス

凝固検査は出血性疾患のスクリーニング、ヘパリンやワーファリンなど抗凝固薬のコントロールから、出血や血栓の急性期の診断・治療及び緊急手術前の血栓止血学的リスク評価のための緊急検査まで、様々な目的で利用されている。そのため、質の高い結果報告のためには以下に述べる測定前プロセスが非常に重要である。^{参考1)}

1) 採血時の注意点

凝固検査は臨床検査の中でも、特に採血の影響を受けやすいもののひとつである。採血時の組織液の混入は試験管内凝固・線溶を惹起してしまい、正確な測定を妨げる。ヘパリンロックされた点滴ラインやその近傍部位からの採血は、ヘパリンの混入によるPTやAPTTの延長をもたらし、本来の結果が得られなくなるため注意が必要である。凝固検査には主に抗凝固剤として3.2%クエン酸ナトリウム溶液が用いられる。クエン酸ナトリウム溶液と血液の比率は1:9とし、許容採血量は公称採血量±10%までとする。不適切な翼状針採血などに起因し採血量が不足している場合、またはHt値が55%以上の多血症患者の場合は、血漿に対するクエン酸ナトリウム溶液の比率が過大となり、凝固時間が延長する。特に多血症患者検体に関しては、Ht値に応じて抗凝固剤の容量を調整して採血することが推奨される。^{参考2), 3)}

2) 検体処理時の注意点

CLSIガイドラインにおける室温保存は18~25°Cと設定しており、遠心分離までの時間は1時間以内、測定は4時間以内が推奨されている。検体を低温保存するとcold activationが生じる。遠心は1,500g、15分間（または2,000g、10分間）、18~25°Cの設定で行い、血漿中残存血小板数が1万/μL未満であることを確認したうえで使用する。採血や検体取り扱いの具体的方法は標準採血法ガイドライン（JCCLS GP4-A3）及び凝固検査検体取扱いに関するコンセンサス（日本検査血液学会標準化委員会）に従う。^{参考2) ~4)}

3) 機器・試薬管理の注意点

凝固時間法は溶血や乳びの影響を受けるが、使用する機器の光源の違いや、凝固反応曲線のどこを凝固点とするのかの違いにより影響度合いなどが大きく異なる。自施設の装置の特性をよく理解し、検出方法とモニター上の凝固反応曲線との関係などをよく理解しておく必要がある。

同一機器でも使用試薬によって、精度管理範囲が大きく異なる場合がある。試薬の適切な運用と管理のために、各種測定項目の概要を理解する

とともに、自施設の試薬特性を把握して検査に臨むことが求められる。同一試薬においてもロット間差があり、ロット変更に伴いキャリブレーションを行うと、測定値に変動がみられることがある。よって、ロット管理も必要となる。組織や培養細胞由来の組織トロンボプラスチンと比べて試薬活性や測定結果、製造・供給過程の安定性が期待できるため、最近はリコンビナントを用いたPT試薬も普及している。

PT-INRはPT試薬の違いに由来する施設間差を補正してワーファリン療法の管理を国際的に統一するために考案された。当該のPT試薬が国際標準のPT試薬とどれだけ感度が異なるかを係数化したISIを用いて算出される。ISIは1.0に近い試薬を使用することを推奨する。^{参考4), 5)}

(2) 内部精度管理

凝固検査における内部精度管理実施の概要について以下に示す。詳細については、「4. 生化学」の頁を参照されたい。

1) 管理試料を用いた精度管理

内部精度管理は可能な限り患者検体の測定と近い方法においてコントロール(内部精度管理試料)を用いて管理する。1濃度測定のみでは分析濃度範囲の全域が対象とされておらず、臨床判断値付近の管理物質の濃度を選択すべきであることから、少なくとも2濃度のコントロール(正常域・異常域)について測定を実施する。

2) 測定頻度の設定

内部精度管理実施の頻度は、少なくともルーチン検査開始前と終了時の1日2回は行う。オンボードでの試薬の安定性によっては更に頻繁に実施する必要がある。加えて、試薬交換時や装置の調整を行った際には、最初に精度管理を行い、問題が無いことを確認して検体測定を行わなければならない。

3) 管理範囲の設定

管理範囲は機器や試薬の特性に基づいて決定する。管理範囲設定の方法として平均値±2SD法(SD:standard deviation, 標準偏差)があり、同一ロットのコントロールを使用している期間は同一管理範囲で管理を行う。

市販コントロールの表示値は様々な機器や試薬、ロット間差における測定値の変動を含めた上で設定された幅広い値であるため、この表示値のまま管理を行った場合、詳細な変動を見ることができない。また、凝固線溶検査試薬は、測定値の変動が大きいものも多数あるため、標準物質あるいは表示値がついた管理試料で検証したうえで自施設での管理範囲を設定する必要がある。^{参考5)}

4) 管理範囲を逸脱した場合の対処法

±2SD の範囲に含まれるデータは 95.5%であるため、±2SD を超える確率は 4.5%であり、試薬やコントロールの使用状況等の確認および必要に応じて試薬交換や再キャリブレーションの可否等を検討しながら、可能な限り再測定を実施して対応を検討していく。±3SD の範囲に含まれるデータは 99.7%であるため、±3SD を逸脱した場合は、分析に何らかのトラブルがあったと考えて、その項目の報告を停止し、原因の解決後に測定を再開する。また、最後に許容範囲内と確認できた精度管理まで患者の測定結果を検証し、必要に応じて再検査を行う。

複数の項目あるいは試料で精度管理データ異常を示した場合は、異常を示した項目群の関連性も考える。測定装置の定期的なメンテナンスを実施する事も重要である。また、市販のコントロールは患者検体と反応性が必ずしも同じではないため、ロット変更時にシフトが発生する場合もあり得る。試薬、装置に問題ないことを確認するために既報告の患者検体を凍結保存しておき、それをを用いると有用である。^{参考5)}

(3) 機器間の互換性確認 (機器間差)

同じ項目において複数機器を有する施設は、機器間差を把握する必要がある。また、機器間差の許容範囲も設定する。自施設に合った実施頻度の設定を行い、実施した際は適切に記録を残しておく。試料は患者残余血漿や管理試料を用いる。

○参考文献

- 1) 福武勝幸：凝固検査の標準化とハーモナイゼーション，臨床検査 60 巻：166-170, 2016
- 2) 坂本大典ほか：検査工程ごとに見る血液検査のピットフォール 検査前，Medical Technology Vol. 49：336-346, 2021
- 3) 小宮山豊：凝固検査用サンプル取扱いの標準化，血栓止血誌 27 巻：623-630, 2016
- 4) 涌井昌俊：プロトロンビン時間 (PT) の試薬特性，検査と技術 50 巻，728-734, 2022
- 5) 鶴田一人ほか：内部精度管理の実際 血液学的検査，Medical Technology Vol. 46：1298-1303, 2018

4. 生化学検査

臨床検査室で使用されている内部精度管理法には、管理試料を用いる方法と患者試料を用いる方法とがあり、日常的に利用されているのは、管理試料を用いて行う \bar{X} -R (\bar{X} -Rs-R) 管理図法が中心である。連続(連日)的に測定した管理試料を用いて \bar{X} -R (\bar{X} -Rs-R) 管理図を作成する。この管理図上に、毎日の管理試料測定値の平均値(\bar{X})と最大値と最小値の差(R)、前日の平均値との差(R_s)をプロットする。平均値は「いわゆる正確さ」を、Rは「測定日の精密さ」、 R_s は前日との差から「日間の精密さ」を管理する。^{参考1)}

内部精度管理の実情として、測定装置と試薬の質の向上が著しく、 \bar{X} -Rs-R 管理図が測定装置内に内蔵されるようになり、内部精度管理での異常が検査技師に認識されなくなり、精度管理に対する意識が低下しつつある。また \bar{X} -Rs-R 管理図法では、異常は検出できるものの、その原因が必ずしも容易に推測できないためか、管理図のリアルタイムの活用と意義を理解できずに、実施していない、あるいは週1回、月1回まとめて \bar{X} -Rs-R 管理図を作成して、リアルタイムでの活用を行っていない施設も少なくない。さらに、内部精度管理には多額の費用(精度管理試料や測定試薬の費用など)がかかるために回数を減少するなど、内部精度管理が十分な効果を得ていない施設もある。^{参考2)}

この章では生化学検査についてのマニュアルを作成したので、日常測定の参考になれば幸いである。

(1) 内部精度管理試料について

管理試料は、患者検体に組成・性状・反応性等が等しいか、よく似ていることが原則であり、測定誤差は濃度によって異なることが一般的であるため、2～3種類の複数濃度の管理試料を用いた多点管理が望ましい。^{参考1)}

管理試料は、正常濃度域で1種類、異常濃度域で1種類が基本である。

正常濃度域では、ブランク上昇の判断ができ、異常濃度域では、直線性不良の判断ができる。

(2) 内部精度管理用試料の測定頻度について

施設の使用状況にあわせて設定することが望ましい。以下の例で測定を行う施設が多い。

- 1) 1日○回測定(朝・昼の2回測定など)
- 2) ○テスト毎測定(1,000テスト毎、約100検体につき1回自動測定など)

(3) 許容範囲の決め方について

1) 自施設で許容範囲を算出する方法

複数濃度の管理試料を日常検査と同じ測定回数で20～30日程度反復測定し、1ヶ月の平均値と標準偏差(Standard Deviation:SD)を計算し、平均値を管理図の期待値とし、 $\pm 2SD$ または $\pm 3SD$ を管理限界と設定する。一般的には $\pm 2SD$ を警告限界、 $\pm 3SD$ を管理限界としている。^{参考1), 3)}

2) 市販管理試料やメーカー指定の管理試料に記されている管理幅を採用する方法

管理幅の大きさに注意する必要がある。記載されている管理幅は、一般的には施設間変動(装置間差、管理試料のバイアル間差等)と施設内変動(同時再現性、日差再現性)を考慮して、項目・濃度別に参考値 $\pm 10\%$ 、 $\pm 20\%$ 、 $\pm 30\%$ などの管理幅を設定している。メーカーの許容範囲を採用する場合は、データの根拠を確かめ、自施設の検査の目的を考慮してから採用することが望ましい。^{参考3)}

3) 日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会が提唱した「生理的変動に基づく許容誤差限界」を採用する方法

生化学 32 項目の許容誤差限界については、「Ⅱ. 検査値の標準化について」の「表2」に記載しており、精密さ(CV_A)を用いる。 CV_A は「Ⅱ. 検査値の標準化について」の「表3」のとおり施設内の分析技術の精密さ(内部精度管理)を評価するものである。 CV_A が5%を超える項目は5%を上限として許容範囲を設定する〔低濃度(活性)域の試料を評価する場合は5%ではなく CV_A を用いても良い〕と記載されている。^{参考1), 3)}

(4) 内部精度管理で許容範囲を超えた時の対応

1) 警告限界

何か異常が発生していると考え、是正処置(再検、キャリブレーションの実施、試薬や管理試料の交換等)を行う。

2) 管理限界

測定の継続が出来ない異常が発生していると考えられるため、測定を中止し、是正処置とともに、不適合データを訂正し、是正処置を行った際には、考察も含めて精度管理台帳などに記録を残す。

平均値が管理限界から外れる「アウト」の場合には、試料や管理試料の

劣化や測定装置の不具合が考えられるので、試料や管理試料、測定装置を点検する。

また、連続的に上昇あるいは下降する「トレンド」は、試料や管理試料の徐々の劣化・濃縮などが考えられる。また、管理限界内であっても、「シフト」や「トレンド」の場合にはこれら現象を正確に検出して、リアルタイムに適切な対応を行い、正確な検査値を患者・医師に返却することが重要である。^{参考1)～4)}

(5) 精度管理のあり方

測定装置と試薬の質の向上が著しく、自動化が日進月歩になると従来は検査技師が自ら作成していた Xbar-Rs-R 管理図が測定装置内に内蔵され、自動的に記載されるようになり、リアルタイムに内部精度管理を把握しなくなった。検査室で臨床検査を行っている臨床検査技師や臨床検査医は内部精度管理の原点に立ち返る必要がある。また、測定装置内の Xbar-Rs-R 管理図を有効利用して、リアルタイムに内部精度管理状況を把握して的確な対応ができるような優秀な臨床検査技師を育成することが重要である。^{参考2)}

内部精度管理には確かに多額の費用を必要とするが、正確・精密な検査データを患者と医師に返却するには必要不可欠であることを認識する必要がある。また、このためには優秀な臨床検査技師を育成し、適切かつ効率的な内部精度管理を実施することを肝に銘じるべきである。

○参考文献

- 1) 日本臨床衛生検査技師会:臨床検査精度保証教本, 85～101, 2010
- 2) 高木 康:今後の日本の臨床検査の精度管理のあり方, モダンメディア 64 巻 5 号, 55～62, 2018
- 3) 廣瀬 良磨:精度管理の許容範囲の決め方について, quality01.pdf (sairingi.com)
- 4) 小口 雅子:精度管理について, sysmex Journal web Vol.17 No. 1, 1～4, 2016

5. 免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM, C3, C4)

(1) 目的 (IgG, IgA, IgM)

抗体は、電気泳動的に易動度の最も遅い部分 (γ -グロブリン) に属する物理化学的性質の異なった一群の分子群であるが、それらは、化学構造上互いに共通な部分を有し、機能的にも抗原と結合しうる性質をもっており、産生する細胞の種類や機序にも共通性があるので、総称して免疫グロブリンという。^{参考3)}

免疫グロブリンには、産生する血漿蛋白成分で、IgG、IgA、IgM、IgD、IgE の5種類があり、そのうち最も多いのはIgGで全体の80%を占めているが、電気泳動的には極めて不均一で、 $\alpha 2 \sim \gamma 2$ にかけて広く分布しており、IgAは7~10%、IgMはそれぞれ約5~10%で存在する。^{参考2)}

IgGは、各種免疫不全症、感染症、腫瘍、自己免疫性疾患を抗体産生系の異常をきたす疾患の目的で測定され^{参考2)}、IgGはIgG1~IgG4までのサブクラスがあり、血清中の濃度比は、順に60、20、7、4%であり、生物活性に差がある。^{参考3)}

IgAは、各種の感染症炎症性腸疾患、B細胞の主要の疾患のモニタリング及びIgA単独欠損症などを知る目的もある。^{参考2)}

IgMは、各種免疫不全症、感染症、腫瘍、自己免疫性疾患原の異常をきたす疾患のモニタリング病態の検査であり、他の免疫グロブリンと組み合わせて測定を行う。^{参考2)}

(2) 目的 (C3, C4)

補体はCH₅₀、C3、C4などを同時に測定するのが望ましい。C3は、補体活性路、C3、C5の欠損症か知る事ができ、C4は、低補体血症の原因、補体活性化の有無とその程度、活性化経路、C4あるいは、C2の欠損症の有無などを目的とする。^{参考2)}

(3) 採取と保存について (IgG, IgA, IgM)

採血後は、できるだけ速やかに血清分離を行う。室温保存で24時間以上安定。長期保存の場合は、-80度で凍結。凍結の繰り返し融解は避ける。^{参考2)}

(4) 採取と保存について (C3, C4)

C3は、採血後は、できるだけ速やかに血清分離を行う。

血清中で、37度>4度>-20度>-80度の順に徐々に低下する。

C4は、採血後は、できるだけ速やかに血清分離を行う。

血清中で徐々に低下する。^{参考2)}

長期保存については、-80度で凍結。凍結の繰り返し融解は避ける。^{参考2)}

(5) 測定について

汎用機での測定に際して、測定開始時は、低値・高値の管理試料を用いて内部精度管理を実施し、精度管理幅内であることを確認後、検体測定する。

また、測定終了時も低値・高値の管理試料を測定するのが望ましい。

(6) 結果について

結果は、前回値がある場合、前回値と比較して検査結果の確認作業を行う。初回値で異常を呈している場合は、A/G比なども参考にし、必要な場合は免疫電気泳動法を実施する。

(7) 基準範囲と許容限界誤差について

施設内変動幅については、「Ⅱ. 検査値の標準化について」、基準範囲については、「Ⅲ. 福岡県医師会共通基準範囲について」を参照。^{参考1)}

○参考文献

- 1) 福岡県医師会臨床検査精度管理調査報告書
- 2) 日本臨床 68 巻増刊号 6 (2010), 免疫グロブリン(IgG, IgA, IgM, C3, C4)
- 3) 臨床検査提要 (改訂第 30 版)

6. 腫瘍マーカー検査・ホルモン検査

(1) はじめに

腫瘍マーカー検査・ホルモン検査は、抗原抗体反応を基本原理とし、高い特異性と高感度測定が特徴である。精度を管理する上では検量線が直線でないことや、測定試薬のロット間差で反応性に差異が生じやすいことを理解しておく必要がある。また、測定される物質の特性、測定方法、試薬の組成、分析機器が多種多様であることを考慮し、本稿ではそれらの特性を踏まえた内部精度管理に関する一般的な方法と実状を述べる。^{参考1)}

(2) 内部精度管理

1) 管理試料を用いる方法

①管理手法

日内管理は管理試料の測定値をリアルタイムに判断することを目的とし、もっとも実践的な管理法とされている。自動分析装置で測定する項目は、 \bar{X} -R 管理図または \bar{X} -Rs-R 管理図で管理することが一般的である。

さらに、1ヶ月に1回程度統計処理し、解析・評価を行うことが必要である。^{参考1), 4), 5)}

②管理試料の測定回数

測定回数は1日2回以上の測定が原則である。但し、腫瘍マーカー検査・ホルモン検査の試薬は高価であることから、検体測定前に1回測定し、試薬安定性などを考慮したうえで管理試料の測定を追加する運用も可能である(表1参照)。^{参考1)}

表1. 管理試料の追加測定が必要な例

<input type="checkbox"/> 校正を実施した
<input type="checkbox"/> 基質の Lot が変わった
<input type="checkbox"/> 待機試薬をセットした
<input type="checkbox"/> 機器エラーが出現した
<input type="checkbox"/> 精度管理の許容幅を超えた

③管理試料の条件

使用する管理試料は、マトリックス効果を考慮するとプール血清が理想であるが、市販の管理試料を用いても適切な管理ができると考える。管理試料の選択について、注意点を表2に示す。^{参考1)}

表 2. 管理試料選択の注意点

<input type="checkbox"/> ヒト血清と同等な反応性を示し、長期間安定が担保されている
<input type="checkbox"/> 濃度は基準値付近と異常値付近の 2 濃度以上で管理することを推奨
<input type="checkbox"/> メーカーで設定されている表示値と管理幅は、ロット変動や機器間差の観点から幅広く設定されているため自施設で再設定することを推奨

④目標値と管理幅の設定

目標値と管理幅は、事前に 20 回以上の測定を行った結果から算出し^{※1}、 $\pm 2SD$ 、 $\pm 3SD$ を管理限界とすることが一般的である。メーカーにより設定された範囲は施設間変動、試薬ロット間差も考慮されている。^{参考3)} 自施設での目標値と管理幅の検証が困難な場合は、自施設の管理幅とメーカー設定の管理幅を比較し、整合性を確認することが必要である。

※1 : 管理幅の設定方法は、自施設にあった基準を手順化することが重要。

2) 個別データを管理する方法

個別データを用いた内部精度管理には、高値/低値チェックや、項目間チェック (FT3, FT4, TSH)、前回値チェックなどがある。異常反応には、異常高値検体の希釈値との矛盾や他法との不一致、臨床病態との矛盾などがある。異常反応が疑われる場合は、吸収試験や希釈試験、PEG 添加試験などを実施することが望まれる。さらに、内部精度管理を実施する上で異常反応と認識できる技師の教育や、検出するための検査システムの構築が重要である。^{参考1)}

(3) 自院での取り組み (管理法・対応法等)

1) 精度管理基準と外れた場合の対処

検査担当者は、毎日の精度管理データを監視する。警告限界や管理限界を逸脱した場合は以下に従う。精度管理基準を外れた場合は、 $1_{3S} 2_{2S}$ のマルチルールを用いてコントロール試料の再検査を検討する。内部精度管理フローチャートを図 1 に示す。

警告限界： $\pm 2SD$ を超えた場合、再測定やキャリブレーション、メンテナンス状況確認等を実施する。

管理限界： $\pm 3SD$ を超えた場合、機器の測定をストップ、測定データの再確認を実施し是正を講じる。

①ランダム誤差の管理

1 濃度 $\pm 3SD$ を外れた場合、コントロールの再測定を行う (1_{3S})。

改善を認めない場合、対象項目の測定を停止し、是正処置を講じる。^{参考3)}

②系統誤差の管理

前回に続き 2 個連続または 2 濃度で $\pm 2SD$ を外れた場合、コントロールの再測定を行う (2_{2S})。参考3)

③改善を認めない場合

必要に応じてコントロール試料の交換や機器状態のチェック、校正等を実施し、再度コントロールを測定する。

2) 精度管理結果のレビュー

精度管理結果は、精度管理委員会^{※2}のもとで定期的(少なくとも月に1回)に記録類を活用して検証する。得られた結果から、問題点や要改善点を関係スタッフに周知し改善に取り組む。表3に内部精度管理評価表の一例を示す。参考5)

※2：精度を管理するため、各部門のスタッフで構成された委員会。

図1. 内部精度管理フローチャート参考6)

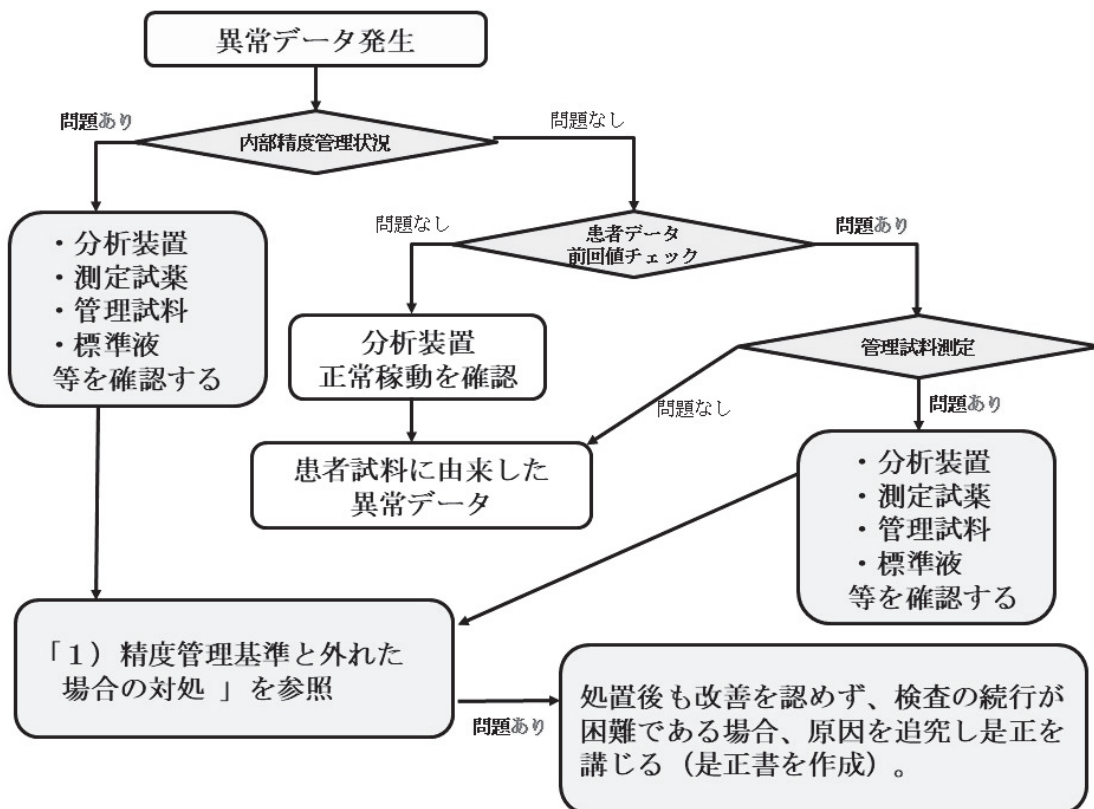


表 3. 内部精度管理評価表の一例

項目名	評価	項目名	評価
TSH	○	CA125	○
F. T3	○	PSA	○
F. T4	○	SCC	○
インスリン	○	CA15-3	○
HGH	△	シフト	○
FSH	○	F-PSA	○
LH	○	Tg抗体	○
PRL	○	TPO抗体	○
E2	○	CPR	○
AFP	○	PRG	○
CEA	○	ACTH	○
CA19-9	○	コルチゾール	○
PTH	○	Tg	○

項目名	評価
AFP-L3%	○

項目名	評価
M2BPGi	○

項目名	評価
NT-proBNP	○
プロカルシトニン	○
トロポニンT	○
レニン	○
アルドステロン	○

(評価法)

- 全てが問題なく管理限界幅に入っていた。
- △ 管理限界幅には入っているが、シフトやトレンドが認められた。
- × 管理限界幅に入っていないが検体の測定を実施した。

コメント：

- 先月、表示値を変更していたPTHにおいては問題なく管理されていた。
- HGHにおいては1号機にて低値にシフト現象が認められた。01/20に試薬交換およびCALを実施し改善傾向であるため経過観察とした。
- FSHにおいては低値傾向であり、01/24にCALを実施したが改善しなかった。来月まで経過観察とした。
- レニンにおいては12/15に試薬がNEWロットとなり低値傾向を示した。01/17、02/03にCALを行ったが改善されなかった。試薬ロット変更の影響によるものと判断し、02/01より表示値を変更する。(H:57.4→55.3)
- AFP-L3%において、01/06より2SD超となった。チップカセットがNEWロットになったことが原因と考えられる。メーカーの管理幅には入っていることを確認、経過観察とする。
- 01/04よりアルドステロンの試薬がアルドステロンSになったため目標値の変更を行った。試薬変更についてはガイドラインも含めて各診療科へ周知済。(L:200→58.9 H:480→233.3)
- コントロールロット変更があり目標値と管理幅を変更したものを下記に示す。AFP-L3% …L:0172→0187、H:0173→0188 (2022/01/17～)

自院の管理基準のご紹介

●コントロールの管理幅設定について
 現行ロットのコントロールと同じタイミングで原則20回以上測定(並行試験)し、それらの予備データから平均値(目標値)を設定する。管理幅は上記データから求めたSDまたは過去2ロットにおけるSDの平均値から設定する。また、管理幅については個体内生理的変動幅CVの1/2、検討から得られた実測CVの2倍(ただしCV5%を上限とする)を用いてもよい。

ポイント

評価者は検査システム内で管理している管理図から情報を確認し、解析を実施。検査担当者は評価者が確認しやすいように、試薬・コントロールのロット変更やCALの詳細な情報を記録。

○参考文献

- 1) 日本臨床衛生検査技師会：臨床検査精度管理保証教本，2019，150-152
- 2) 日本臨床衛生検査技師会：臨床化学検査技術教本，2021，128-134
- 3) 日本臨床衛生検査技師会：品質保証・精度管理教本，2022，73-81
- 4) 松本祐之：生化学及び免疫自動分析装置による精度管理法，JJCLA，38：45-68，2013
- 5) 大西宏明：医療機関における検体検査の品質・精度確保，Medical Technology，46：1259-1264，2018
- 6) 荒木秀夫：異常データに遭遇した時の基本的な考え方と解析手順 Medical Technology，42(8)：772-778，2014

7. 蛋白分画検査

(1) はじめに

昨今では従来のセルロースアセテート膜電気泳動法だけでなく、キャピラリーと呼ばれる管にバッファを充填し電気泳動を行う方法もある。^{参考1)}

蛋白分画検査には機器、支持体、緩衝液、染色液、脱色液とあるため内部精度管理を実施する上でそれらの試薬に注意する必要がある。^{参考2), 3), 4)}

(2) コントロール測定について

各検査機器メーカーの推奨されているコントロール（血清正常コントロール及び異常コントロール）を使用する。

①機器起動時にコントロールを用いて測定する。

(例) セルロースアセテート膜電気泳動法、キャピラリー電気泳動法

②支持体を用いる場合では検体とコントロールを同時に測定する。

(例) セルロースアセテート膜電気泳動法

③正常・異常コントロールを測定する。

(3) コントロールの結果について

1) 上記(2)の各検査機器メーカーのコントロールの参考値および表示値を参照し、各分画の許容範囲内に測定されているか確認する。^{参考5), 6), 7), 8)}

2) 施設内にて各分画の内部精度管理（例：XbarR 管理図など）を作成し、正確さの保持のためデータを管理する。（内部精度管理を記録する。）

(4) 許容範囲を外れた場合について

1) (例) セルロースアセテート膜電気泳動法

①バンドの形やパターンを観察し、染色・脱色の不良がないかを確認。

②支持体、緩衝液の劣化（有効期限など）を確認。

③機器の不具合がないかを確認。

④コントロールの劣化やロット変更などにも注意する。

2) (例) キャピラリー電気泳動法

①サンプルプローブ、キャピラリーの洗浄後、コントロール測定。

②コントロールの劣化を考慮し、変更する。

③キャピラリー管の劣化を考慮する。

使用機器によって対応は異なるので、メーカー機器保守および試薬添付文書に則って対応すること。

○参考文献

- 1) 櫻林郁之介：キャピラリー電気泳動法による血清蛋白分画とその応用, 生物物理化学 43(2):63-67, 1999
- 2) 中村和代ほか：セルロースアセテート電気泳動法による血清タンパク分画の評価～全自動電気泳動分析装置 CTE-1800（常光）による分析～, 生物物理化学 51(2):119-123, 2007
- 3) 株式会社 常光 全自動電気泳動装置 CTE880 機器取扱い説明書 2017 年 9 月（第 6 版）
- 4) 株式会社 ヘレナ研究所 クイックジェル血清蛋白分画測定操作法 2018 年 9 月 改訂（第 8 版）
- 5) SEBIA JAPAN 株式会社：試薬添付文書, 正常血清コントロール, 2022 年 5 月 作成（第 1 版）
- 6) SEBIA JAPAN 株式会社：試薬添付文書, ハイパーガンマコントロール, 2022 年 5 月 作成（第 1 版）
- 7) 株式会社ヘレナ研究所：試薬添付文書, SPE ノーマルコントロール, Lot. 122J-3424
- 8) 株式会社ヘレナ研究所：試薬添付文書, SPE アブノーマルコントロール, Lot. 122J-3425

8. HbA1c

HbA1c の半減期は約 30 日で、その血中濃度は過去 1～2 カ月間の平均血糖値を反映し、長期の血糖コントロールの指標として重要である。この指標として用いられている HbA1c の測定法には HPLC 法、免疫学的方法、酵素法があり、測定法によっては HbA1c に正・負の誤差を生じさせる。そのため、検体採取から機器の精度管理、検査値の解釈までの過程が重要となる。

今回は、下記の項目について説明する。

- (1) 内部精度管理
- (2) 測定のプロフローチャートおよび注意事項
- (3) 変異ヘモグロビン

(1) 内部精度管理

1) 試薬の調製方法

①グリコ Hb コントロール (シスメックス株式会社)

ア. グリコ Hb コントロール (レベル 1、レベル 2) 1 バイアルに精製水 200 μ L を加え、完全に溶解させる。

イ. ミクロスピッツに 5 μ L ずつ子分注し -80°C で保存する。

ウ. QC 実施時は子分注したものに、精製水 500 μ L を加えて希釈し測定する。
グリコ Hb コントロールの希釈は、各社の添付文書を参照いただきたい。

2) 内部精度管理

①コントロール測定頻度

ア. 装置立ち上げ後 (2 濃度、各 1 回)

イ. 測定終了時 (2 濃度、各 1 回)

ウ. メーカーメンテナンス後 (2 濃度、各 1 回)

エ. カラム交換後 (2 濃度、各 1 回)

②内部精度管理手順

ア. 凍結保存しているコントロールを室温に出し、エッペンピペットを使用し、精製水 500 μ L で希釈する。

イ. コントロールバーコード付採血管がセットされたラックにコントロールを入れたサンプルカップをのせ、測定をスタートさせる。

ウ. 結果がでたら、Xbar-Rs-R 管理図でシフトやトレンドが起きていないか、許容限界を超えてないか確認を行い、超えた場合は精度管理コメントノートに記録する。

エ. 1 ヵ月毎に、1 ヵ月分の内部精度管理データの確認、評価を行い、内部精度管理報告書を作成する。

③精度管理基準と外れた場合の対処

ア. コントロールの再検を行う。

イ. 機器の状態を点検する。

ウ. キャリブレーション実施する。

④コントロールの許容限界の決定

ア. コントロールロットが変わる前に、NEW ロットのコントロールをダミーコントロールとして 10 日間測定して、平均値を求め、X 基準値とする。

イ. SD は、過去の経験より算出された CV%をもとに臨床的許容範囲を考慮して決定した。低濃度 SD=0.1、高濃度 SD=0.15 を使用する。

ウ. X 基準値±2SD を警告限界、X 基準値±3SD を許容限界として使用する。

(2) 測定のフローチャートおよび注意事項

1) アークレイ株式会社

①測定結果の見方

HA-8190 V クロマトパターンの見方

◆印字例

2017-06-10 10:00 Var. 測定日時と現在の測定モード:
Var. (Variant) または Fast
測定種別と測定番号、ポート番号、検体種別 *1
ID 検体ID *1
NonF 分母に0F を含まない事を示すマーク
カラム交換時期を示すマーク

HbA1c 8.9 % HbA1cとHbFの測定結果
HbF 0.3 %

圧力 40.0 kg/cm2 圧力情報

	秒	面積	%	
P1	2.1	306	1.3	
P2	3.3	422	1.8	
P3	4.2	116	0.3	
P4	#C	6.1	376	1.6
P5	A1c	9.7	2148	8.9
P6	A0	18.6	20854	59.1

ピーク情報
(ピーク番号、ピーク名称、保持時間、面積値、面積比)
*すべての出現ピークを印字
Variantモードでは、HbS、HbCが検出されたとき、それぞれS、Cが印字されます。

P7 S 24.2 11047 31.3
総面積 35269

10mOD 80mOD
クロマトグラム

Variantモード: 58秒
Fastモード: 24秒

異常値のメッセージ表示箇所

HA-8190 V 異常値のメッセージの見方

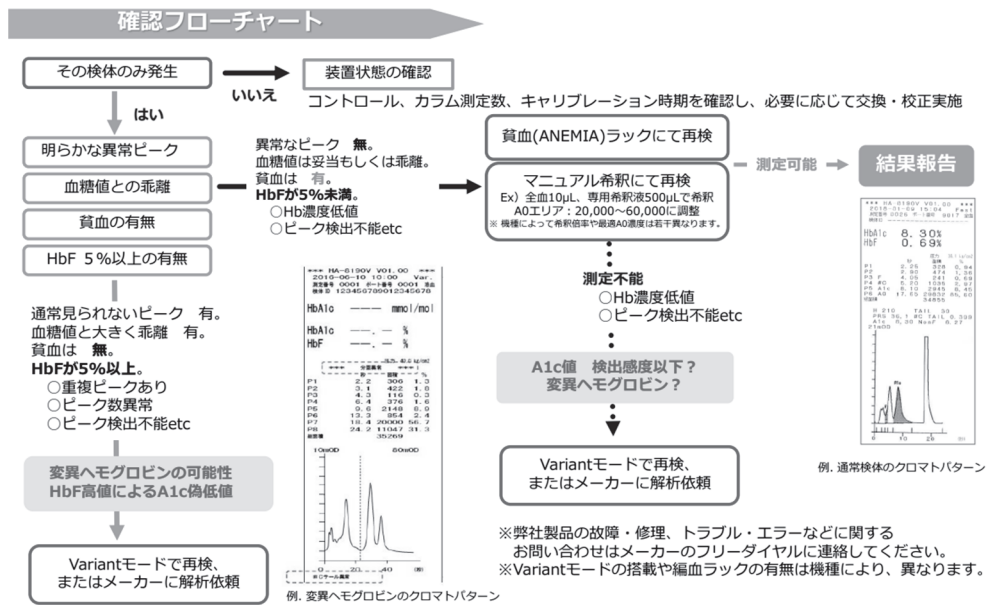
異常値のメッセージ表示箇所

以下のようなメッセージが表示された場合は裏面のフローチャートを参考にし、クロマトパターンおよび装置の状態をご確認ください。
*その他のメッセージは装置リファレンスマニュアルに記載してあります。

<以下代表例>

- **HbA1c 保持時間異常**
カラムの劣化
溶離液の変性
- **重複ピークあり**
HbF~HbA1c同定時間内にピークを2個以上検出
- **Hb濃度低値**
トータルエリアが判定値未満
- **HbA1c ピーク検出不能**
HbA1cピークが検出不能 (HbA1c 3%未満)
- **異常ピーク検出(E)/(D※)**
※Variantモード使用時のみ発生
HbE,HbDの推測が可能

②測定結果確認のフローチャート



資料提供：アークレイ株式会社

2) 酵素法 (積水メディカル株式会社) 参考1), 2)

①特徴

- ア. IFCC 法と近い測定系である。
- イ. JDS/JSCC 基準測定法である K0500 法と相関性が高い。

②注意事項

- ア. 著しく溶血した全血の使用は避ける。
- イ. 検体を遠心分離 (800×g、5分間) する。古い赤血球は重く、また HbA1c 濃度が高いため、遠心条件が強すぎると、サンプリング位置により濃度勾配により測定値差が生じる可能性がある。
- ウ. 検体中のパーオキシダーゼ (POD) 様活性が極めて低い一部の検体では、測定値が偽高値を示す可能性があるため、臨床症状や他の検査結果などと合わせて総合的に判断する。

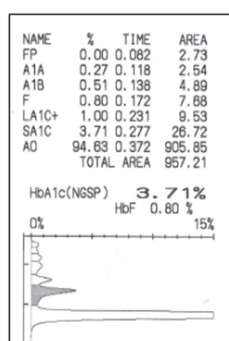
(3) 変異ヘモグロビン 参考1), 3)

変異ヘモグロビンは赤血球に存在するヘモグロビンの遺伝子配列の点突然変異や、塩基配列の付加・脱離が起こることによって、アミノ酸の置き換わりが生じたものである。多くは無症状であり、中には、溶血性貧血、鎌状赤血球貧血症の原因となる HbS など治療が必要となる場合もある。また、変異ヘモグロビンを持つ患者の HbA1c 測定値は、方法によ

って糖化速度そのものが変動し、正確な測定値が得られない可能性がある。HbA1c が偽高値を示す例^{参考4)}においては、非糖尿病でありながら抗糖尿病薬が投与される危険がある。しかし、日本糖尿病学会の糖尿病の診断はHbA1cのみではせず、必ず高血糖を確認することになっている。

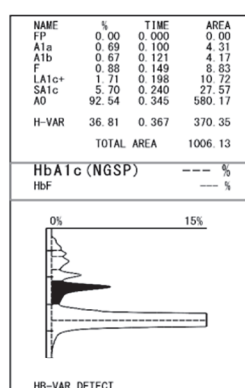
HbS検体 (Longモードで報告可)

HLC-723-G11STD



HbA1c (NGSP) 3.7%

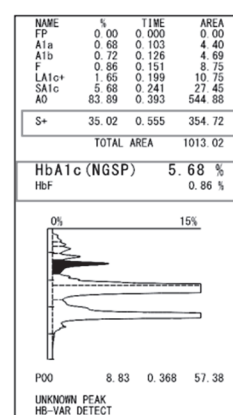
HLC-723-GR01STD
分析モード: Short



A1c報告不可

HbA1c (NGSP) - - - %

HLC-723-GR01STD
分析モード: Long



A1c報告可

HbA1c (NGSP) 5.7%

Standard Shortモード : 迅速測定に対応し、主要な異常ヘモグロビンを検知する
Standard Longモード : 異常ヘモグロビンを検知の上、HbA1c%の報告が行える

資料提供 : 東ソー株式会社

○参考文献

- 1) 石井葵 : 酵素法の素敵な部分と免疫法のチャームポイント, 生物試料分 43 (4) : 231-235, 2020
- 2) 積水メディカル株式会社 : ノルディア N HbA1c 添付能書 2022年7月改訂 (第3版)
- 3) 小倉 眞紀 : HbA1c 測定における変異ヘモグロビンスクリーニングの重要性. 第64回日本医学検査学会誌 : 2015
- 4) 古家 美幸, 古賀 正史, 石橋みどり, 豊田 充宏, 辻井 悟 : 免疫法で測定したHbA1cが偽高値を示し抗糖尿病薬を投与された非糖尿病の異常ヘモグロビンHbCの一例, 糖尿病 59 (7) : 463-468, 2016

9. 免疫血清（HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒（TP 抗体））

施設内で日々、検査値の精度や正確性を担保するために、精度管理を実施している。技師間差のないよう、各施設標準化された作業手順書に則り、精度管理（コントロール）試料の測定をしている。その結果は、分析過程におけるドリフト、シフト、あるいはバラツキの度合いをモニタリングし日常の測定値の信頼性を管理するため評価することが必要である。

（1）自動分析装置における方法^{参考1）、2）}

1）精度管理（コントロール）試料

コントロール試料は2濃度以上を測定する。（陰性および陽性値）

2）実施タイミング

①日々の測定：始業前や規定測定検体数毎など。

②メンテナンス後、機器トラブル対応後、データに疑問を感じたとき。

③その他必要に応じて、試薬交換時、キャリブレーション後など。

測定データ確認のタイミングは、コントロール試料測定後にリアルタイムに実施する。

3）結果値の評価

全てのコントロール試料については許容限界値が決められている。

通常許容限界値は \bar{X} -R 管理図に $\pm 2SD$ として示し、以下の異常判断時は要因を検討し是正処置を講じる必要がある。

①1試料でも $3SD$ 管理限界を超えた場合

②2試料が $2SD$ 管理限界（許容限界）を超えた場合

③トレンド現象（連続して次第に上昇または下降する点が6～7点以上出る）を認めた場合

④シフト現象（期待値の片側に偏在して6～7点が出る）を認めた場合

4）管理範囲を逸脱した場合の対処

コントロール試料の分析結果が異常と判断した際は、患者検体測定を直ちに中止し是正処置を行い、記録を残す。

①要因分析（例）

【シフト現象を認めた場合】

・試薬によるもの（試薬交換・ロット間差など）

(2) 用手法による方法

「医療機関における検体検査業務の精度確保に向けた手引き」には、以下のとおり記載されている。

体外診断用医薬品であるインフルエンザウイルスキット等の測定キットによる検体検査を実施する場合、測定キットの構成にテストデバイスが含まれていることから、キット製造元における医薬品の性能が精度を担保している。^{参考3)}

精度が担保されているとしても POCT 検査キット使用時に、異常が発生した場合にはその内容を記録に残す必要がある。

その他技師間の判定ライン判読の目合わせの実施、キット製造元へ検査キットの試験成績書 (Lot 毎) を請求する、既知検体を用いて実施する等の方法もある。

2018 年 12 月 1 日の「医療法等の一部を改正する法律」施行に伴い、キット製造元へは POCT 試薬キット内にコントロール試料 (陽性・陰性) の同梱を勧めるなどなされており十分な精度管理が取り入れられる必要がある、と思われるとともに未だ課題が残る。

○参考文献

- 1) 日本臨床衛生検査技師会：品質保証・精度管理教本, 2020, 73-81
- 2) 小野圭一ほか：内部精度管理の実際, 生化学検査, Medical Technology Vol. 46 No13 (臨時増刊) 1312-1320, 2018
- 3) 公益社団法人日本医師会：医療機関における検体検査業務の精度確保に向けた手引き, 平成 30 年 12 月発行第 1 版, P. 13

10. 輸血関連検査（血液型検査、不規則抗体検査、交差適合試験）

内部精度管理は、検査室内での試薬性能および検査プロセスの有効性確認を目的とする。陽性対照、陰性対照の組み合わせによる精度管理を行い、結果を記録することで、試薬の劣化、遠心機や恒温槽の異常、判定手順について問題がないかを確認し、その後実施する日常検査の信頼性を保証する。^{参考1)}

精度管理は、実施する検査方法の管理に適したタイミング（試薬ロット変更時、業務開始前、検査バッチ毎など）で各種コントロールを測定する。精度管理のコントロールで期待された結果が得られなかった場合は原因を追究し、是正処置を行い、改善されたことを確認する。

（1）各種検査の精度管理

1) 血液型検査

ガイドライン^{参考2)}では、精度管理として抗体試薬と各種コントロール赤血球の組み合わせによる陽性、陰性反応の確認を推奨している。（表1）

表1. 血液型検査における陽性および陰性コントロールの使用例

試薬	陽性コントロール赤血球	陰性コントロール赤血球
抗A	A型	B型
抗B	B型	A型
抗D	D陽性	D陰性

血液型の検査試薬は抗体力価が非常に高いため、強く明瞭な陽性反応が観察される。弱い凝集反応を正確にとらえるための工夫として、抗D試薬を6%ウシアルブミン溶液で希釈し、間接抗グロブリン試験（1+）程度に調整して用いることもできる。その場合は、自家調整試薬として力価などの検定が必要である。以下に精度管理表の一例を示す。（表2）^{参考1)}

表2. 精度管理表 例

〇〇〇〇年 〇〇月														
試薬/ 方法	抗A、抗B				抗D				低力価抗D					検査者
	抗A		抗B		抗D	Rh cont	抗D	Rh cont	D陽性赤血球		D陰性赤血球			
	A ₁ 赤血球	B赤血球	A ₁ 赤血球	B赤血球					Sal法	IAT	Sal法	IAT	IgG感作赤血球	
管理値	陽性	陰性	陰性	陽性	陽性	陰性	陰性	陰性	陰性	陽性	陰性	陰性	陽性	
1日	4+	0	0	4+	4+	0	0	0	0	1+	0	0	2+	○ ○
2日														
3日														
...														

抗A、抗B、抗D試験は生理食塩液法で行う	承認日	承認者
低力価抗D：市販低力価抗D試薬または抗D希釈自家調整試薬		
Rh cont：Rhコントロール試薬	年	月
Sal法：生理食塩液法	日	
IAT：間接抗グロブリン試験		

2) 不規則抗体検査・交差適合試験

ガイドライン^{参考2)}では、検査実施者の間接抗グロブリン試験の技能(習熟度)を評価すること、試験管法では、IgG感作赤血球を用い、抗グロブリン試験の反応性ととも、赤血球の洗浄効果を必ず確認することを推奨している。凝集判定は個人差が出やすいため、技術系マニュアル^{参考3)}に書かれた基本操作に基づき、正しい凝集の見方と凝集反応の分類ができる技能を確認するため、定期的な目合わせが必要である。(表3)

表3. 凝集反応の分類*^{参考4)}

反応強度	スコア	特徴と外観	背景の色調
4+	12	1個の大きな凝集塊	透明
3+	10	数個の大きな凝集塊	透明
2+	8	中程度の凝集塊	透明
1+	5	小さな凝集塊	赤く濁る
w+	2	ごくわずかな微小凝集	赤く濁る
0	0	凝集も溶血もみられない	赤く濁る
mf		部分凝集	赤く濁る
H(PH)		完全溶血(部分溶血)	赤く透明(濁る)

mf: mixed field agglutination、 H: hemolysis、 PH: partial hemolysis

*Technical Manual 16th. AABBから一部改変して引用

(2) 試薬類の精度管理

1) 試薬

市販品は納品時に、外観(溶液の濁り、変色、溶血、凝集塊、容器の不備など)を観察し、ロット番号、有効期限とともに試薬管理簿に記録する。添付文書に沿った適切な温度及び状態で保管し、使用時にも再度上記の外観チェックを行い、記録後使用する。^{参考1)}

2) 生理食塩液

生理食塩液は保存によりpHが低下する。抗グロブリン試験の洗浄にpHが低下した生理食塩液を使用すると、赤血球抗原に結合していたIgG抗体が解離することがある。使用期間中、pH7.0±0.2(22±1℃測定時)に維持されることが推奨されている。自家調整生理食塩液を使用する場合はpH維持の確認を含めた管理が重要である。^{参考1)}

(3) 機器類の精度管理

1) 自動分析機

全自動輸血検査装置は、始動時に専用の精度管理試薬とプログラムを用いて規定の検査を行い、検査結果が管理値に入っていることを確認する。万

一、管理値外にある場合は、機器および試薬を再点検し、必要な整備を行った後に再検査し、合格すれば日常検査に使用することができる。メーカーの精度管理用試薬として、赤血球試薬と抗体試薬の各種組み合わせを用いるものと、全血試薬のまま測定し、機器による赤血球浮遊液作製プロセスも含めた管理を行えるものがある。自動分析機は試薬の分注量、遠心時間・強度、判定感度などの、きめ細かなメンテナンスと定期的なメーカー校正が必要である。^{参考1)}

2) スポイト

輸血検査に用いるスポイトは、1滴が約50 μ Lであることを確認し、常に一定量を滴下するため、垂直にもって滴下操作を行う。スポイトを斜めに持って滴下した場合、スポイトの材質によって樹脂製の場合は滴下量が少なくなり、ガラス製の場合は滴下量が多くなる傾向があるので注意を要する。^{参考1)}

3) 遠心機・自動血球洗浄遠心機

凝集判定用遠心機の遠心力($\times g$)強度や時間(タイマー)の精度は検査結果に直接影響するので、管理が不可欠である。機器設定や動作時の振動、異常音は日々確認が必要である。^{参考1)}

自動血球洗浄遠心機は、抗グロブリン試験の洗浄過程において、生理食塩液の分注不良による洗浄不十分やデカンテーション不良による偽陰性反応を防ぐため、定期的に点検を行う必要がある。^{参考1)}各種メーカー添付文書に従い適切に使用、確認を行う。

4) 恒温槽

日々の使用前に恒温槽の温度計表示を確認し、記録することが重要である。また、定期的に標準温度計を用いて温度校正を行う。恒温槽は定期的に清掃し、水を入れ替えた後に恒温槽用防食防錆剤などを適宜添加することにより、藻や水垢の発生を防止する効果が得られる。^{参考1)}

○参考文献

- 1) 李悦子：スタンダード 輸血検査テキスト 第3版, 医歯薬出版株式会社, 2017年, 156-159
- 2) 奥田誠：赤血球型検査(赤血球系検査)ガイドライン(改訂4版), 日本輸血細胞治療学会誌, 68(6):539-556, 2022
- 3) 日本輸血・細胞治療学会 輸血検査技術講習委員会：輸血のための検査マニュアル Ver. 1.3.2 (2021年6月16日) yuketsu.jstmct.or.jp/wpcontent/uploads/2022/07/3757b362c7f7c34354513f31928b25f4.pdf (2023年1月現在)
- 4) Roback JD: Technical Manual, 16th ed, American Association of Blood Banks, Bethesda Maryland, 2008

11. 心電図検査

(1) 目的

心電図検査に関する内部精度管理を行うことにより、正確な検査をするための検査機器の管理、検査担当職員の知識と技術の統一化を目的とする。

(2) 機器精度管理について

1) 検査機器の点検

① 日常点検

日常点検は、「いつ」、「誰が」、「何を」行ったかが分かるように記録しておくことが必要であり、少なくとも「始業前」及び「終業時」の2回行うようにする。

また、日常点検は、「視覚的点検」と「機械的点検」について点検を行う。

- ・視覚的点検：外装の破損、操作キーの破損、コードの破損
- ・機械的点検：LAN 接続の確認、校正波形（1 mV/10mm）、記録速度（25mm/秒）

② 定期点検

定期点検も日常点検と同様に、「いつ」、「誰が」、「何を」行ったかが分かるように記録しておくことが必要である。定期点検では、日常点検で行っている「視覚的点検」と「機械的点検」の他、記録ユニット及びモニター表示機能などのメンテナンスが加わる。

また、年1回もしくは2回のメーカーに要る定期点検を行い、装置が正常に作動するか点検と消耗部品の交換を行う必要がある。

2) 心電図シミュレータを使用し、機器ごとの波形の記録

HR [bpm]、R-R [秒]、P-R [秒]、QRS [秒]、QT [秒]、電気軸 [度]
SV 1 [mV]、R II [mV]、RV 1 [mV]、RV 2 [mV]、RV 3 [mV]、RV 4 [mV]
RV 5 [mV]、RV 6 [mV] の計測データの記録

- ① SV 1 は V 1 誘導の S 波の波高、R II は II 誘導の R 波の波高、RV 1 ~ RV 6 は V 1 ~ V 6 誘導の R 波の波高とする。
- ② 心電計の JIS (ICE) 規格では記録精度として 1 mV の入力に対して 5 % 以内（製品規格では 2 % 以内）の誤差で記録することが求められる。

(3) 手技精度管理について

- 1) 被検者に対し、検査担当職員による心電図検査施行後、SV 1 [mV]、R II [mV]、RV 1 [mV]、RV 2 [mV]、RV 3 [mV]、RV 4 [mV]、RV 5 [mV]、RV 6 [mV] の計測データの記録、別の検査担当職員による電極装着部位の電位の波高の差を確認。
- 2) 心電図シミュレータによる心電図記録後、検査担当職員による HR [bpm]、R-R [秒]、P-R [秒]、QRS [秒]、QT [秒] の計測
- 3) 部門システムで検査終了となった患者の心電図波形及び自動診断所見を確認し、必要に応じて所見を入力する。そのうえで検査部担当医の承認を受ける。
- 4) 院内勉強会・所見の院内回覧等による、所見の認識の統一を行う。

(4) 心電図記録装置のシステムを用いた精度管理^{参考1), 2)}

最近の心電図記録装置には、精度管理サポート機能を搭載したものがあり、それらを利用すれば、精度管理用データのリストレポート作成、精度管理用データのグラフレポート作成、精度管理データの CSV 保存、各計測値の範囲設定等が可能である。また、生理部門の部門システムよりデータを抽出し、同様のリストを作成することも可能である。

(5) 最後に

近年、検体検査のみならず、生理機能関連業務に関しても精度管理の必要性が求められているが、多くの施設では、ほぼ内部精度管理が行われていないのが実情である。今回、心電図検査の内部精度管理を記させて頂いたが、施設ごとに機器設置台数、検査数、検査施行者の職種の違い等、様々な検査環境の違いがあり、項目数を増減、測定の間隔の検討等、施設の状況に合わせた施設ごとの精度管理マニュアルの作成が必須である。

○参考文献

- 1) フクダ電子 心電図検査装置 FCP-9900 精度管理サポート機能
- 2) NIHON Kouden 生理検査システムのご紹介 広告管理番号：NKC0B010-220471

12. COVID-19 関連検査

本稿では、社会的重要性を鑑み、2022年12月時点でのCOVID-19関連検査の内部精度管理について記す。

(1) 検査の基本的な考え方

COVID-19関連検査である抗原検査（定性、定量）、核酸検出検査は2022年12月時点で保険収載されている。いずれの検査でも病原体が検出された場合、検体採取時点における感染が確定される。ただし、ウイルス量が少ない例では検出限界以下（陰性）となることや、同一被験者でも経時的に排出ウイルス量が変化するため、適切なタイミングでの採取が求められる。原則として、気道または口腔由来検体を用いて検査を行うが、どの検体が適当かは、被検者の症状や状態、また、採取時の医療設備により判断される。本稿では、感染初期に最も標準的で信頼性の高い鼻咽頭ぬぐい液による検査について述べる。^{参考1)}

(2) 検査の種類

1) 抗原検査（定性）

抗原検査（定性）は、ウイルス抗原を検出する簡便で迅速な方法である。原理は、イムノクロマトグラフィー法が採用されている。簡便で迅速な検査法であるため、POCTとして外来やベッドサイドでの有症状者の検査に対して活用できる。一方で、核酸検出検査に比べ低感度であるため、無症状者や濃厚接触者等への検査には不適である。試薬メーカーごとに検出感度が異なるため、事前に添付文書の確認が必要となる。また、判定が陽性、もしくは陰性のみとなるため、定量的指標の情報が得られないのが欠点となる。^{参考1)}

2) 抗原検査（定量）

抗原検査（定量）は化学発光酵素免疫測定法等を原理とした専用機器を用いることにより、ウイルス抗原量を定量的に測定することが可能である。また、特異度は高く、感度も簡易抽出による核酸検出検査（ダイレクトPCR）と同レベルである。^{参考1)}

3) 核酸検出検査

核酸検出検査の主流は、ウイルス RNA(核酸)を特異的に増幅する RT-PCR(reverse transcription polymerase chain reaction)法である。核酸検出検査の工程は、核酸抽出、増幅、検出からなり、各工程を用手法と汎用機器を組み合わせて実施する方法や、全工程を実施可能な全自動機器がある。中には、1検体ずつ測定を実施する POCT (チューブ、カートリッジ方式) 化された全自動機器も存在する。また、LAMP 法、TMA 法など等温核酸増幅法も核酸検出法として活用されている。

増幅・検出を同時に行うリアルタイム RT-PCR 法では、検体中の核酸量を定量的に評価することが可能であり、定量的指標としての Ct (Cycle Threshold) 値が多く利用されている。ただし、Ct 値および陽性判定基準 (カットオフ) は標準化がなされておらず、製品ごとに異なる点に注意が必要である。^{参考1)}

(3) 内部精度管理

1) 抗原定性検査の内部精度管理

抗原定性検査の内部精度管理は、ロット変更時に性能仕様の確認を管理試薬 (標準物質や患者試料などの既知検体) で随時行う。また、検査の妥当性は測定毎のリファレンス (コントロール) ラインの確認を活用して評価する。

2) 抗原定量検査の内部精度管理

抗原定量検査の内部精度管理は、管理試料 (標準物質や患者試料などの既知検体) を用いて日内・日差精度管理を実施する。管理方法及び実施頻度は、「6. 腫瘍マーカー検査・ホルモン検査」が参考となる。

3) 核酸検出検査の内部精度管理

①内部コントロール

ア. 内部コントロールの意義

内部コントロールは、同一反応チューブ内で一定量検出されるよう調整されたコントロール遺伝子であり、各工程のプロセスチェックに用いられる。核酸抽出と増幅・検出のプロセスが分かれている場合は、核酸抽出時にサンプルに添加し、プロセスの確認に用いることが望ましい。

一方で、全自動核酸増幅装置は測定試薬やキットに含有されている。いずれも、検体中の核酸と同時に検出することで、個々の検体に由来する阻害物質の影響を推察することができる。また、核酸抽出と増幅工程が適切に実施されたことを担保することができる。^{参考2)}

イ. 管理方法

管理法として、測定毎に各サンプルの内部コントロール反応性の確認がある。但し、内部コントロールの確認ステップは機器によって異なるため、メーカー指示書に従うことが望まれる。注意点として、内部コントロールの増幅反応は、サンプル中の核酸濃度が高いことで競合的に阻害され、サイクル数が増加するため検出されないことがあることを理解しておく必要がある。

②外部コントロール

ア. 管理試料

管理試料は陽性、陰性コントロールを活用する。陽性コントロールは検出下限域に調整した標準物質、患者既知検体などが使用できる。また、陰性コントロールは標準物質、滅菌生理食塩水などを用いる。^{参考2)}

イ. 実施頻度

外部コントロールの実施頻度は、ラン（測定）毎または1日1回で実施する。管理試料（陽性、陰性コントロール）は同時測定が望ましい。ただし、POCT 機器（GeneXpert、Liat、SmartGene、IDnow 等）では、最低でもロット変更時や定期的な頻度（例：週に1度、月に1度など）で実施することが推奨される。^{参考3), 4)}

ウ. 管理方法

外部コントロールの管理方法として、各管理試料が想定される結果判定となることを確認することが必要である。

定量的指標（Ct 値や LAMP 法の Tt 値など）による管理は、陽性コントロールを用いて、日内・日間変動を評価する。Xbar-R 管理図法では、1日に複数回測定した管理試料の平均値（Xbar）、最大値と最小値の差（R）を経時的にプロットし、グラフ化したうえでモニタリングを実施する。（Xbar）と（R）が管理限界内にある場合は、測定結果が安定的に得られているとみなす。また、1ヶ月に1回程度は統計処理を行い、解析・評価を行う必要がある。^{参考3), 4)}

エ. 目標値、許容範囲の設定

定量的指標の目標値は、管理試料を事前に測定した後に、平均値・SD を算出し、平均値を目標値、 $\pm 3SD$ を管理限界とする。機器メーカーが期待値、許容範囲を設定していることもあるため、事前確認が困難な場合には、これらを参照する事も可能である。注意点として、測定試薬・機器の組み合わせによっては期待値、許容範囲は一致しないため、検査実施前の確認が望ましい。^{参考3), 4)}

(4) 自院での取り組み

COVID-19 関連検査の標準化が十分に浸透していないため、久留米大学病院での核酸検出検査の内部精度管理方法について示す。各施設における COVID-19 関連検査に対しての参考手順になることを期待したい。

1) 管理方法の例

外部コントロールはラン毎に測定し、得られる Ct 値を用いて内部精度管理を実施している (図 1)。管理幅は、検査機器・試薬導入時の妥当性検証を基に設定した。また、精度管理結果は精度管理委員会に諮り、1 ヶ月に 1 回の頻度で検証する体制を整えている。一方で、内部コントロールは、各測定サンプルおよび外部コントロールに添加され、常に検証している。

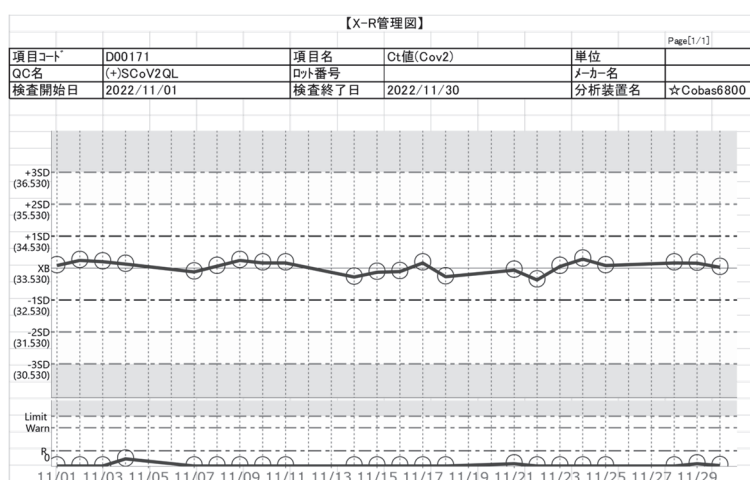


図 1. Xbar-R 管理図

○参考文献

- 1) 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 病原体検査の指針第 6 版, <https://www.mhlw.go.jp/content/001029252.pdf>, (2022 年 12 月閲覧)
- 2) 品質保証・精度管理教本：日本臨床衛生検査技師会, 2022, 360
- 3) 厚生労働省：令和 3 年度厚生労働省委託事業「新型コロナウイルス感染症の PCR 検査等にかかる精度管理調査業務」報告書, <https://www.mhlw.go.jp/content/000929808.pdf>, (2022 年 12 月閲覧)
- 4) 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症の PCR 検査等における精度管理マニュアル, <https://www.mhlw.go.jp/content/000930137.pdf>, (2022 年 12 月閲覧)

VI. 標準作業書及び作業日誌、台帳の作成方法

病院等において検体検査を行う場合の精度確保のため、構造設備関係の基準、精度確保の責任者選定とともに、検体検査の実施にあたり、標準作業書、作業日誌、台帳に最低限記載すべき事項についてまとめたものである。^{参考1), 2)}

1. 標準作業書

(1) 血清分離標準作業書

血清分離に関する事項は、測定標準作業書に含めるものとするが、血清分離を行わない病院等は、測定標準作業書に含める必要がない。

※遠心分離器の使用時点検方法、血清分離区域の温度条件、遠心分離条件(回転数・時間・温度等)、遠心分離に際して配慮を要する検査項目・配慮すべき事項、血清分離作業日誌の記入要領等^{参考2)}

(2) 検査機器保守管理標準作業書

- 1) 検査機器名
- 2) 日常の保守点検項目
電源・パネル表示等の確認、洗浄・清掃
- 3) 定期的な保守点検項目
検査機器の添付文書・取扱説明書等で代用可能
- 4) 保守点検にあたっての注意事項
検査機器の添付文書・取扱説明書等で代用可能
- 5) 異常時の対応
検査機器の添付文書・取扱説明書等で代用可能
- 6) 検査機器保守管理標準作業日誌の記入要領
- 7) 作成及び改訂年月日^{参考1), 2)}

(3) 測定標準作業書（検査項目ごとに作成）

- 1) 定義
- 2) 臨床的意義
- 3) 測定方法及び測定原理
- 4) 検査手順（フロー等）
- 5) 基準範囲及び判定基準

以下の事項は、可能な限り多くのものを盛り込むことが望ましい。

- ①性能特性（測定感度、測定内変動等）
感度、正確性、同時再現性、測定範囲等
- ②検査室の環境条件
温度条件、湿度条件、安全管理等
- ③検査材料（検体量、採取条件等）
検査材料（材料名、検体量、採血条件、検体の保存条件、検体保存方法と期間）等
- ④試薬、機器、器具及び消耗品
試薬名、調整方法、保存条件、測定機器名、型式、製造社名、器具名、消耗品名等
- ⑤管理試料及び標準物質の取扱方法
管理試料（管理試料名、調整方法、投入方法、使用期限、保存温度）、標準物質（標準物質名、調整方法、校正物質、投入方法、使用期限、保存温度、調整上の注意事項）等
- ⑥検査の変動要因
干渉物質及び交差反応、生理的変動要因、取り扱い事項、可能性のある変動要因等
- ⑦測定上の注意事項
検査不可材料、材料状態（検体採取容器、添加物、検体保存方法、検体採取方法）、注意事項等
- ⑧異常値を示した検体の取扱方法
再検基準（異常値、その他）、再検手順、異常値を示した検体の保存、異常値を示した検体の報告形態等
- ⑨精度管理の方法及び評価基準
精度管理方法、精度管理、管理限界を超えた時の対応方法（管理限界、対応方法）等
- ⑩参考文献等
臨床検査法提要、メーカー添付文書、検討資料等^{参考2)}

2. 作業日誌

(1) 検査機器保守管理標準作業日誌

- 1) 点検日時及び点検実施者
- 2) 各検査機器における保守管理上確認すべき内容
- 3) 上記確認すべき事項について特に付記すべき内容
- 4) 業者による定期保守点検を受けた場合は、その作業内容、点検を行った業者名等^{参考2)}

(2) 測定作業日誌

- 1) 検査項目（細菌顕微鏡検査、感染症免疫学的検査、血球算定検査、総蛋白、総ビリルビン等検査の細項目）ごとの実施件数
- 2) 実施件数の内、検査エラー、不具合の発生件数
- 3) 検体検査を実施した都度、又は週～月単位に記録する^{参考2)}

3. 台帳

(1) 試薬管理台帳

- 1) 試薬の保存条件、有効期限等を記載する
- 2) 納入日、品名、LOT.No、単位、数量を記載する
- 3) 保存条件は、冷凍を含めた温度条件がある場合に記載する^{参考1)}

(2) 統計学的精度管理台帳（内部精度管理）

- 1) 実施日及び実施検査項目
- 2) 実施者名
- 3) 実施結果（検査エラー値が出た場合の考察等含む）
- 4) 検査機器により Xbar 管理図、Rs 管理図、及びR管理図等が出力される場合には、統計学的処理による図表を添付する^{参考1), 2)}

(3) 外部精度管理台帳

- 1) 実施結果（報告書で代替可能）
- 2) 受検日（受験申込日、実施団体からの結果報告日等）
- 3) 外部精度管理調査実施主体名^{参考2)}

○参考文献

- 1) 日本医師会：医療機関における検体検査業務の精度確保に向けた手引き,
https://jmamdc.med.or.jp/images/tebiki_2018_1228pdf(2022年12月閲覧)
- 2) 日本臨床衛生検査技師会：標準作業書、作業日誌又は台帳関係雛形 2018,
<https://www.jamt.or.jp>(2022年12月閲覧)

Ⅶ. 訪問支援について

1. 目的

福岡県内の臨床検査の精度の維持・向上、及び検査値の標準化を目的とする。

2. 対象施設

次に掲げる施設を対象とする。

(1) 福岡県医師会（以下、「本会」という。）臨床検査精度管理調査の生化学部門の総合評価が下表の評価基準において「優」評価以外の施設。

「優」	—	90%以上の項目が評価基準内である。
「可」	—	80%以上 90%未満の項目が評価基準内である。
「要努力」	—	70%以上 80%未満の項目が評価基準内である。
「要改善」	—	評価基準内である項目が 70%未満。

(2) その他、本会臨床検査精度管理調査委員会並びに臨床検査精度管理調査解析委員会において必要と認める施設。

3. 支援体制

対象施設の管理者及び業務担当者の同意を得たうえで、本会臨床検査精度管理調査解析委員会委員が対象施設に訪問または電話にて対応し、次に掲げる支援を行う。

- (1) 本会臨床検査精度管理調査の結果に関する原因分析
- (2) 検査方法及び検査機器に関する相談・助言
- (3) その他、各検査業務の作業に関する相談・助言

4. 本会臨床検査精度管理調査解析委員による訪問施設への確認事項

訪問支援を実施する解析委員は、以下の確認内容を参考に訪問施設の現状確認と改善点等のアドバイスを行う。確認事項は「訪問支援報告書」(図1)に記載する。

【確認内容（参考）】

- (1) 対応者（職種）
- (2) サーベイ試料測定者（職種）

- (3) 使用機器、使用年数
- (4) 試薬の管理方法
- (5) 冷蔵庫温度管理
- (6) 機器の管理（日常メンテナンス、メーカーでの定期メンテナンス回数等）
- (7) 内部精度管理
 - 1) コントロール測定のパイミング
 - 2) 校正のパイミング
 - 3) メーカー推奨のキャリブレーター使用の有無
- (8) その他の外部精度管理の参加状況
- (9) 本会サーベイ試料測定時の状況確認
 - 1) 試料保管方法
 - 2) 試料測定日
 - 3) 試料溶解は手引きに準じていたか
- (10) 本会サーベイの結果入力
 - 1) 結果の入力間違いの有無
 - 2) 補正係数の有無

5. 訪問支援報告書提出

訪問支援を実施した解析委員は、訪問支援の内容を訪問支援報告書(図1)にまとめ、本会事務局に提出する。

6. その他

本支援で知り得た個別の施設情報は、本目的以外に利用することはできな
いと同時に、改竄あるいは第三者に漏洩してはならない。

図1. 訪問支援報告書

訪問支援（電話）報告書		提出日		年	月	日（曜日）
訪問（電話）先	No.	（施設名）				
訪問（電話）日時	年	月	日（曜日）	:	～	:
訪問（電話） 支援担当者						
対応者	氏名（役職）					
確認事項	機種					
	試薬の管理					
	機器の管理					
	校正のタイミング					
	日々のQC					
	測定手技					
	サンプル溶解方法					
診療への影響						
問題点						
改善策						
メーカーへの要望						

7. 過去の訪問支援の実例

(1) 実例 1

訪問支援前年評価：要改善(39.0%) → 訪問支援年度評価：可

- 1) 使用装置：日立 7020
- 2) 訪問支援時の問題点
 - ①校正を凍結保存したコントロールで実施していた。
 - ②日々の QC も適切ではなかった。
 - ③サンプル溶解方法が手引き書と違った。
- 3) 改善点の提案
新たにキャリブレーターを購入し、週 1 回の校正と QC 測定の実施、サンプル溶解方法について指導を行った。

(2) 実例 2

訪問支援前年評価：要努力(77.4%) → 訪問支援年度評価：優

- 1) 使用装置：富士ドライケム
- 2) 訪問支援時の問題点
 - ①測定法が未記入だったため、C 評価となっていた。
(富士ドライの目標参考値で評価すると良好であった)
 - ②内部精度管理未実施。
- 3) 改善点の提案
測定法の記入がないと、ドライケムで評価されないため、評価が悪くなることを伝えた。

(3) 実例 3

訪問支援前年評価：要努力(75.4%) → 訪問支援年度評価：優

- 1) 使用装置：ベックマンコールターDxC
- 2) 訪問支援時の問題点
 - ①ALP、LDH が低値。ALP の 1 ボトルの試薬量が 1500 件あり、試薬の劣化により、内部精度管理も経時的に低下していた。(LDH も同様)
 - ②外部精度管理調査記録(生データ等)の保管がなく、振り返りができない。
- 3) 改善点の提案
 - ①ALP は終業時に取り出して蓋をして冷蔵庫保管を提案。
 - ②外部精度管理調査の記録類の保管をお願いした。

臨床検査精度管理委員会

委員長	竹内正明	(産業医科大学病院臨床検査・輸血部)
委員	赤司浩一	(九州大学病院検査部)
	小川正浩	(福岡大学医学部臨床検査医学講座)
	内藤嘉紀	(久留米大学病院臨床検査部)
	外山洋子	(福岡県臨床衛生検査技師会)
	堀田多恵子	(九州大学病院検査部)
	河野恵美	(北九州市医師会)
	波多江龍信	(糸島医師会)
	肘井孝之	(飯塚医師会)
	中尾一久	(久留米医師会)
	百武宏幸	(福岡県医師会)
	占部嘉男	(福岡県医師会)
	田中真紀	(福岡県医師会)
	岩田定幸	(福岡県医師会)

臨床検査精度管理調査解析委員会

委員長	竹内正明	(産業医科大学病院臨床検査・輸血部)
委員	堀田多恵子	(九州大学病院検査部)
	樋渡小夜	(九州大学病院検査部)
	井本祐司	(福岡大学病院臨床検査部)
	尾上由美	(白十字病院臨床検査技術部)
	泉田久美子	(福岡大学病院臨床検査部)
	山本幸司	(福岡市医師会臨床検査センター)
	坂本徳隆	(福岡市民病院中央検査科)
	永田泰士	(済生会八幡総合病院検査科)
	奥下由紀子	(遠賀中間医師会おんが病院検査科)
	井ノ口由紀	(小倉医師会北九州中央臨床検査センター)
	早田峰子	(久留米大学病院臨床検査部)
	福江道代	(朝倉医師会病院臨床検査科)
	佐竹善誉	(聖マリア病院中央臨床検査センター)
	木村賢司	(新古賀病院臨床検査課)
	吉田真紀	(飯塚病院中央検査部)
	吉田重人	(嘉麻赤十字病院検査部)

臨床検査精度管理マニュアル作成ワーキンググループ

竹内正明	(産業医科大学病院臨床検査・輸血部)
赤司浩一	(九州大学病院検査部)
小川正浩	(福岡大学医学部臨床検査医学講座)
内藤嘉紀	(久留米大学病院臨床検査部)
堀田多恵子	(九州大学病院検査部)
樋渡小夜	(九州大学病院検査部)
井本祐司	(福岡大学病院臨床検査部)
尾上由美	(白十字病院臨床検査技術部)
泉田久美子	(福岡大学病院臨床検査部)
山本幸司	(福岡市医師会臨床検査センター)
坂本徳隆	(福岡市民病院中央検査科)
永田泰士	(済生会八幡総合病院検査科)
井ノ口由紀	(小倉医師会北九州中央臨床検査センター)
早田峰子	(久留米大学病院臨床検査部)
福江道代	(朝倉医師会病院臨床検査科)
佐竹善誉	(聖マリア病院中央臨床検査センター)
木村賢司	(新古賀病院臨床検査課)
吉田真紀	(飯塚病院中央検査部)
吉田重人	(嘉麻赤十字病院検査部)
牟田正一	(九州がんセンター臨床検査技術部)
宮本直樹	(久留米大学臨床検査部細菌検査室)
百武宏幸	(福岡県医師会)
占部嘉男	(福岡県医師会)

臨床検査精度管理マニュアル 福岡県医師会

初版 平成11年3月 検査値統一化マニュアル

第2版 平成21年6月 検査値標準化マニュアル

第3版 令和5年3月 臨床検査精度管理マニュアル

発行：公益社団法人 福岡県医師会

〒812-8551

福岡県福岡市博多区博多駅南2丁目9-30

TEL：092-431-4564

FAX：092-411-6858

E-mail:fpma-chiiki@fukuoka.med.or.jp

本書の一部あるいは全部について著作者から文書による承諾を得ずにいかなる方法においても無断で転載・複写・複製することは固く禁じられています。