

## 血液臨床検査項目の共用基準範囲設定について

九州大学大学院 医学研究院 臨床検査医学分野 教授  
九州大学病院 検査部 部長

康 東天

頻用される血液検査項目に関して、日本全国で共通して使用することが可能な共用基準範囲が、検査関連の諸学会、団体の協力を得て設定されました。ここでは共用基準範囲の設定に至った背景、どのような方法で設定されたかを概説し、併せて治験に与えるインパクトについて説明します。

## はじめに

頻用される血液検査項目に関して、日本全国で共通して使用することが可能な共用基準範囲が検査関連の諸学会、団体の協力を得て設定されました(表1)。血液検査などの検体検査データは客観的な医学的情報として患者の診断や治療方針の決定になくはなりません。その臨床検査値の結果解釈や判断の基準となる重要な指標として基準範囲があります。基準範囲とは、ある検査項目に関して、一定の基準を満たした健康な人(臨床検査医学用語では基準個体)の95%が含まれる検査値の範囲です。残念ながらその設定や利用においては施設ごとにさまざまな方法が採用されているのが現状です。各施設の事情によりデータ集計・統計的算出で求められた施設固有の基準範囲に加え、試薬メーカーの推奨、外部委託先衛生検査所の値、教科書の記述などに基づく値などがあります。

これまで、臨床検査データは特定の患者が特定の病院で治療を受けるのに利用されることがほとんどであり、基準範囲が施設内に限定されていても大きな問題はありませんでした。ところが、近年の医療経済的な必要性和医療の分業体制の進行とともに、医療の地域連携システムの構築と個人を生涯にわたって健康管理できる医療システムの構築が急がれています。医療情報は患者とともに病院から病院へと移動していくことが当然の時代となっています。

また、現在の疫学研究では10万人規模の集団を10年以上にわたって追跡することも稀ではありません。このような調査では、臨床検査を単独の施設で実施するのは困難であり多施設共同にならざるを得ませんし、新薬の開発には最終的には多施設の患者を対象とした治験を経なければなりません。そこで常に問題になるのが、新薬の治験時と市販後の薬の安全性と有効性をいかに迅速にかつ正しく評価するかです。

このように、患者診療においても、臨床研究においても、臨床検査データは時間的空間的にまたがって、ますますビッグデータとして蓄積されていますが、これらの臨床検査情報を正確かつ有効に利用するためには、検査値の時間的空間的比較性の保証とその判断基準の統一が必須であります。このような理由から、医療機関の間で検査情報の共有を担保するための基準範囲の共用化が望まれていました。

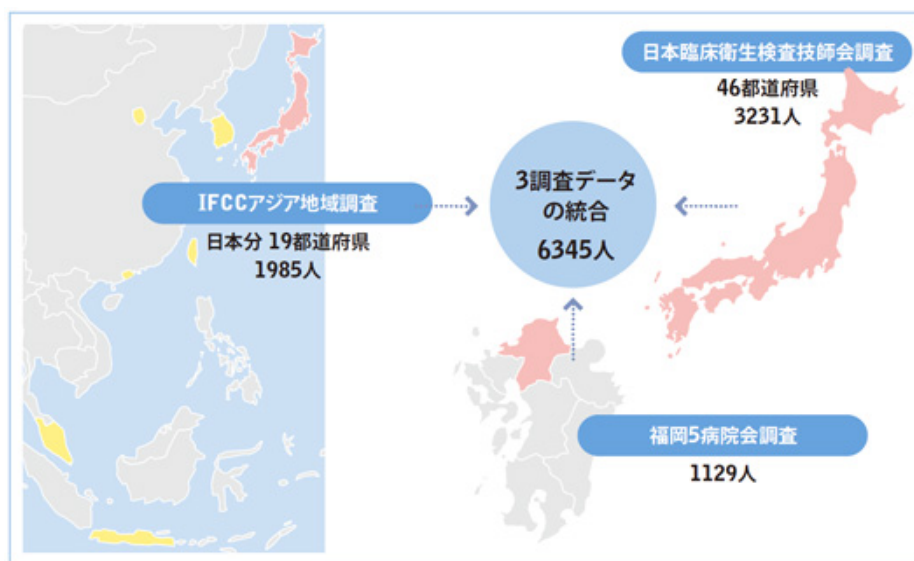
表1 共用基準範囲

項目名称	項目	単位		下限	上限
白血球数	WBC	10 <sup>3</sup> /μL		3.3	8.6
赤血球数	RBC	10 <sup>6</sup> /μL	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 <sup>3</sup> /μL		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	CRE	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
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	U/L		106	322
γ-グルタミールトランス ペプチダーゼ	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・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

## (1) 共用基準範囲の設定までの経緯

近年、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てきました。これに伴い、標準化された測定値と基準個体の集積が可能となり、一部の地域では県単位などのレベルで共通の基準範囲の利用も進んできてはいます。このような状況を背景に、国際臨床化学連合(IFCC)アジア地域共有基準範囲設定プロジェクト、日本臨床衛生検査技師会、福岡県5病院会の3種類の大規模な基準個体検査値調査(図1)をもとにした共用基準範囲設定のための合同基準範囲共用化WG(日本臨床検査医学会、日本臨床化学会、日本臨床衛生検査技師会、日本検査血液学会)が2011年に立ち上げられました。9回の会合が重ねられ基本的な共用基準範囲案が設定されました。そのドラフトは2012年日本臨床化学会年会において報告されています<sup>1)</sup>。そのような活動をベースにして、これまでの調査研究データに基づく共用可能な基準範囲の設定とその利用および普及を目指すことを目的として、上記の検査関連学術団体に、検査関連諸団体の代表を加えて、2013年に日本臨床検査標準協議会(JCCLS)内に新たに基準範囲共用化委員会が設立されました。

図1 3機関データの統合



## (2) 基準範囲設定の実際

今回の共用基準範囲の設定活動は、基準範囲の設定だけが目的ではなく、設定された基準範囲がすべての医療関連機関において実際に利用されることを目指したものです。そのために、基準個体の選択、採血条件などすべての手順において学問的にも科学的にも非常に高い厳密性を求め、どの機関においてもその利用の合理性と必要性が完全に納得されるものとなるように努力されています。

3つの機関(IFCCアジア地域共有基準範囲設定プロジェクト、福岡県5病院会、日本臨床衛生検査技師会)から合計約9,000名の大規模基準個体データが集められました。それぞれが、厳格な条件で選ばれた基準個体ですが、基準個体はさらに共通の条件に合うように選択し直し、結局合計約6,000名のデータが利用されました(図1)。厳格な条件で選ばれたこれだけの個体数があることが、性別や年齢別までを考慮に入れても信頼に足る解析を可能にしたという点に、今回の取り組みのこれまでにない優位性があります。

まず、項目ごとにそれぞれ3つの母集団別に基準範囲が統計的に計算され、3つの母集団の項目別基準範囲が比較された結果、3つの母集団から計算された基準範囲は統計学的にほとんど有意差がありませんでした。ここで非常に重要な点は、それぞれの基準個体データは、時期的にも地域的にもまったく異なるところで収集されたものであるにもかかわらず、結局、頻用される40項目すべてにおいて母集団データを合体した基準範囲案を統計学的に策定することができたことです。

## おわりに: 日本において基準範囲に地域差はない

今回設定された40項目はいずれも臨床で頻用されているものばかりです。これらの一連の作業で得られた最大の成果の1つは、単に大規模データベースを用いて頻用検査項目に精度の高い基準範囲を設定したことだけではありません。時間的にも空間的にも異なる集団のデータでありながら統計学的には有意差がなかったということから、少なくとも日本においては基準範囲に事実上地域差がないということを示せたことにあります。これまでにない大規模なデータ間の比較を用いることで、「全国で統一的に使える基準範囲が存在する」ことが非常に信頼性の高いレベルではじめて実証できました。3機関の調査は独立して行われたものですが、このような段階を経ることで、独立した調査データであることが、かえって解析結果の普遍性を担保するほかにない優位性として今後の共用基準範囲設定の活動にも高い合理性を与えるものと考えています。今回の共用基準範囲に対しては、すでに日本医師会をはじめとする多くの団体の賛同を得ており、今後普及活動を本格化させる予定です。JCOG(日本臨床腫瘍研究グループ)は、同共用基準範囲を「JCOG共用基準範囲」として2014年4月より使用することとします(ただし、同共用基準範囲ではCTCAEv4.0中の臨床検査値全ての項目は網羅されていないため、一部の項目については、JCOG運営委員会で承認された基準を用いる)。共用基準範囲の詳細とその利用法は「利用の手引き」としてJCCLSのホームページからダウンロードできます<sup>2)</sup>。

## 謝辞

今回の共用基準範囲の骨子は合同基準範囲共用化WGによって設定されたものです。そのメンバーである堀田多恵子(事務局:九州大学病院)、石橋みどり(誠馨会新東京病院)、市原清志(山口大学医学部)、伊藤喜久(永寿総合病院)、細萱茂実(東京工科大学医療保健学部)、宮地勇人(東海大学医学部)、山本慶和(天理医療大学)の各氏に感謝します。中でも、データ解析のほとんどは市原、山本の両氏によって行われたことを特に付記します。

## 共用基準範囲が治験に与えるインパクト

### 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 部会長

#### 小宮山 靖

今回公表された共用基準範囲が、測定前の検体の適切な扱い方、適切な測定方法とともに運用されるようになれば、日本においては施設間差をあまり意識する必要がなくなります。これは病院間のデータ共有はもとより、医師の教育・育成にも良い効果を与えることが期待されます。そればかりか康先生が指摘されているように多施設からのデータを用いる治験、さらに多くの施設からのデータを併合して用いるビッグデータの利用にも大きな恩恵を与えてくれます。このような共用基準範囲が設定され、実際に運用にまで至った国や地域はこれまでありませんでした。臨床検査の質管理が高いレベルで浸透している日本だからこそ可能であった偉業だと思います。共用基準範囲の設定にかかわられたすべての方々のご努力に心から敬意を表します。

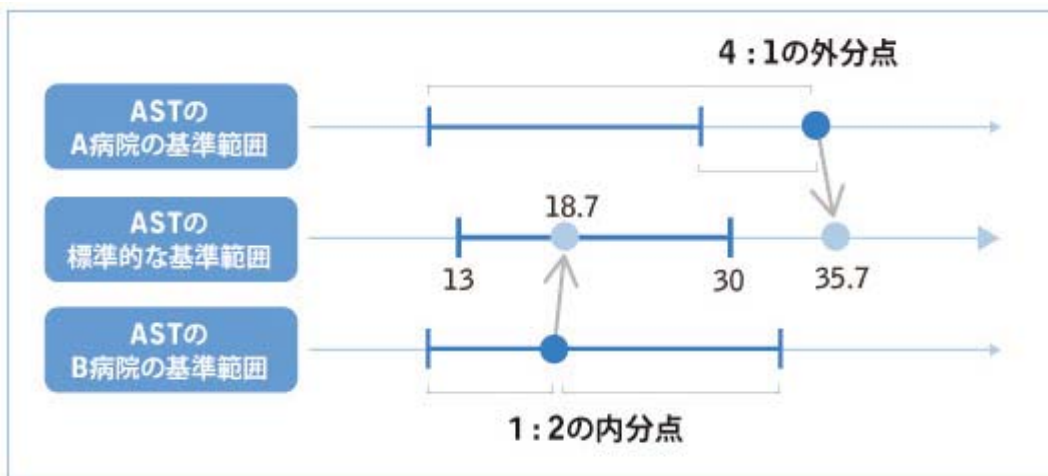
多施設共同で行う治験においては、プロトコルが要求する臨床検査を1つの中央検査機関(セントラルラボ)で測定するという方法が広く用いられてきました。そうすることの最重要の目的は、臨床検査の測定における施設間差を臨床検査値の集計に持ち込まないことでした。

治験実施上の煩雑さを避けるという目的もありました。紙の症例報告書を用いて治験のデータ収集を行う場合は、各施設の臨床検査伝票を症例報告書に糊付けし、伝票の値を依頼者等のデータ入力担当者が読み取ってCDMS(Clinical Data Management System;いわゆるデータベース)に入力していました。電子的な症例報告書を用いるEDC(Electronic Data Capture)を用いることが主流となった今日においても、臨床検査伝票を医療機関のCRC等が読み取ってEDCに入力している場合が多いようです。つまり、症例報告書が紙であれ電子であれ、データ交換を人が行っているという非効率が存在します。治験で扱うデータ全体の中で臨床検査値のデータ量はかなりの部分を占めるので、これらの手順はヒューマンエラーの原因として看過できないものです。

異なる基準範囲をもつ医療機関から得られた臨床検査値データを1つの治験において、あるいは複数の治験の結果をまとめる統合解析において、平均値や標準偏差などの統計量を含む1つのまとまった集計表を作成する際にも工夫が必要でした。臨床検査値の各施設の生データを使って平均値などを求めるのではなく、それぞれの臨床検査値をその医療機関の基準範囲の内分点あるいは外分点である(基準範囲を線分と見立てたときの「4:1の外分点」、「1:2の内分点」など)ととらえ、データ解析のために定めた1つの標準的な基準範囲に対しても同じ位置関係にあることを仮定して、標準的な基準範囲に基づく値に変換することはよく用いられてきた方法です<sup>3),4)</sup>(図2)。

共用基準範囲が利用できれば、このような煩雑なデータ変換作業は不要になります。

図2 複数の施設の臨床検査値を標準的な基準範囲に基づく値に変換する方法



このように施設間差を集計に持ち込まないため、治験実施上の煩雑さを避けるために、セントラルラボの利用は広がりました。すべての治験参加施設がルーチンでは測定していない特殊な検査項目がある場合もセントラルラボは有用です。しかし、治験において各施設のローカルラボでの測定が必要な場合があります。抗がん剤などの治験では、臨床検査値の結果次第で次の治療方法(用量、レジメン)を即座に決定する必要がある場合があります。血液像、凝固機能検査、一部の酵素や脂質成分、アンモニア、尿検査のように検体採取から時間をおかずに測定する必要がある検査項目の場合もあります。このような必要性があるときに、すべての検査項目をローカルラボで測定することは効率的かもしれません。

今日、国際共同治験が多く実施されるようになってきました。国際共同治験では他の国の多くの施設が参加するため、日本の施設だけが共用基準範囲を利用可能でもその恩恵は少ないかもしれません。しかし、日本の国内でのみ実施する治験ではローカルラボを積極的に用いたり、ローカルラボ／セントラルラボをシームレスに用いたりすることも現実的な選択肢になってくることでしょう。

セントラルラボ利用の利点の1つは、臨床検査データを依頼者やデータセンターが電子データとして受け取れるところにあります。前述のヒューマンエラーの混入を最小化するために、施設の臨床検査値データを電子的にEDCあるいはCDMSに流し込む仕組みがあれば、ローカルラボをもっと積極的に用いることの動機付けになるでしょう。CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) のLAB 5)は臨床検査値のデータ標準です。医薬品医療機器総合機構(PMDA)が申請時にCDISC形式の電子データ提出を2016年度から受け入れる予定であることを表明 6)したことにより、治験の分野は世界共通のデータ標準であるCDISCの利用が急速に広まることでしょう。現在、2013年度厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)として「臨床研究・治験のIT化推進のための実施プラン策定に関する研究」が進行中です。この研究の中で、臨床検査値も含めた電子的なデータ交換の検討が行われることを期待します。

#### 文献

- 1) 3調査の統合データを用いた基準範囲設定手順と結果の概要. 臨床化学 2012;141( 補刷 1):105-107.
- 2) 日本臨床検査標準協議会「共用基準範囲とその利用の手引き:暫定文書」の公開について,  
<http://www.jccls.org/techreport/05.html>
- 3) Chuang-Stein C. Summarizing laboratory data with different reference ranges in multicenter clinical trials. Drug Inf J. 1992;26:77-84.
- 4) Chuang-Stein C. Some issues concerning the normalization of laboratory values based on reference ranges. Drug Inf J. 2001;35:153-156.
- 5) <http://www.cdisc.org/lab>
- 6) <http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/iyaku/jisedai.html>