

法改正と MacRM の活用

濱崎 直孝 (JCCLS (前)会長、常任理事)

篠原 克幸 (同 多項目実用参照物質委員会委員)

参考) MacRM についての詳細は、下記の文献をご参照ください。

Shinohara K, Hamasaki N, Takagi Y, et al.

Multianalyte Conventional Reference Material (MacRM) : A Useful Tool for Nationwide Standardization of Laboratory Measurements for Medical Care: A Model Study in Japan.

Clinical Chemistry 62 (2), 392–406 (2016)

Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards (JCCLS)

- ***What is JCCLS?***

JCCLS was founded in 1985 for the purpose of standardization for clinical methodology, procedures, and test values

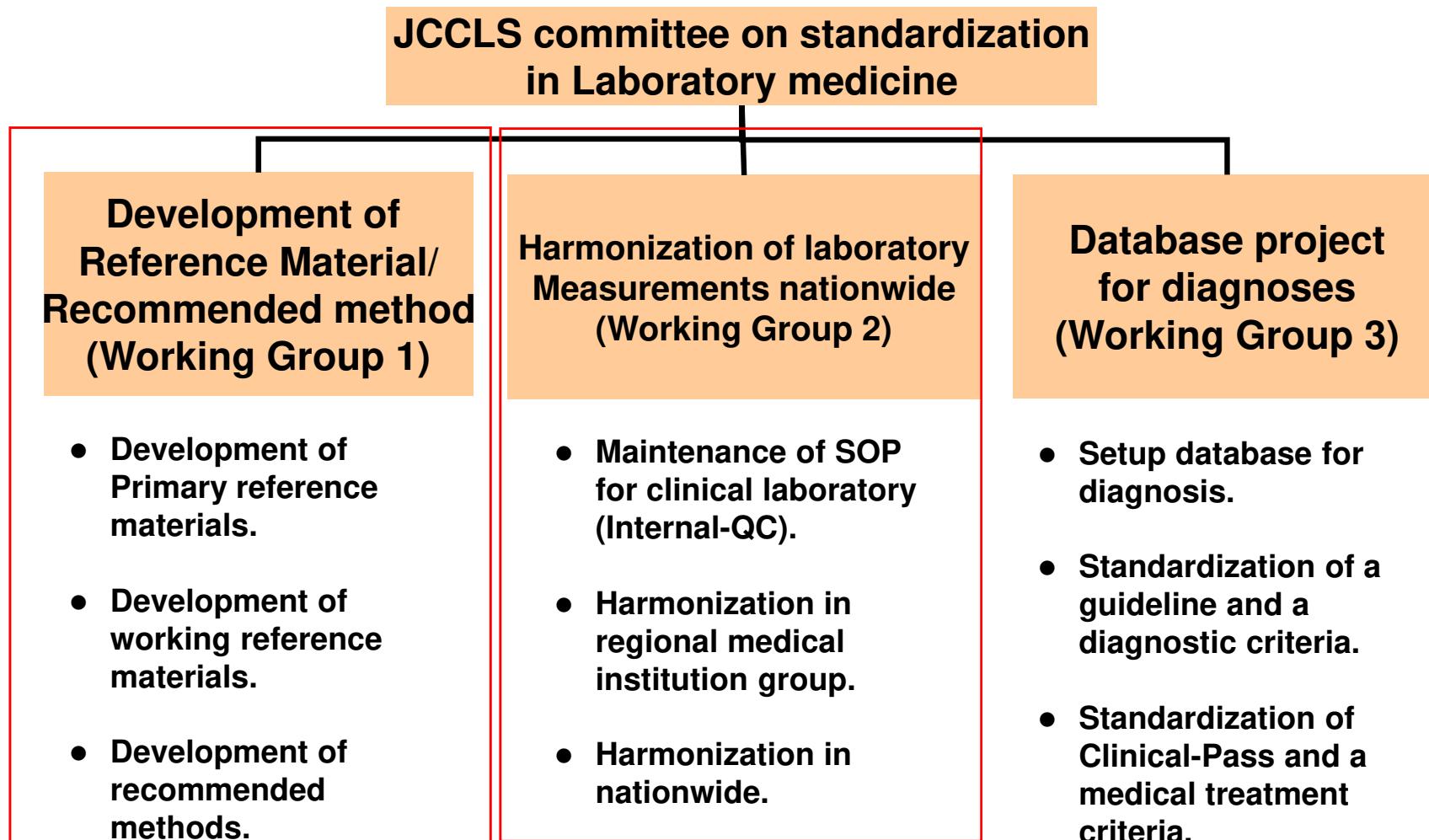
- ***Missions***

- 1) *Research study on standardization of clinical assays*
- 2) *Standardization for clinical methodology, procedures, and test values*
- 3) *Give relevant administrative bodies full access to information about standardization of clinical assays*
- 4) *Organize seminars for medical service workers*

- ***International Activity***

- 1) *Active participation in ISO/TC 212*
- 2) *Collaborative framework with CLSI, IFCC, APFCB etc.*

Structure of JCCLS committee on Standardization in Laboratory Medicine



法改正 と 臨床検査室の精度保証

- 臨床検査室は、検査値を保証しなければならない。
← 今回の法改正で明記された。
- 検査値を保証するためには、標準物質が必要である。
- 実用参照物質として、JCCLSは、MacRM を開発していた。

MacRMは、臨床化学項目：30項目についての実用参照物質（**全国の検査室で利用できる基準物質**）
JCCLSで、購入できます。

JCCLS 多項目実用参考物質(MacRM)の開発コンセプト

Multianalyte Conventional Reference Material (MacRM)

Clinical Chemistry 62(2), 392–406 (2016) by Shinohara, K., Hamasaki, N. et. al.

(福岡県五病院会の活動を基盤としている)

臨床検査室が測定値の正確性を確認するための物質

できるだけ多くの測定法(試薬)に適応する
臨床化学・免疫化学 30項目 が対象

← 日本赤十字社から譲渡される検査残余血清を主原料に

MacRM-001 1濃度タイプ (2015年6月JCCLS 頒布
開始)

MacRM-002 3濃度タイプ (2018年5月JCCLS 頒布
開始)

法改正と臨床検査室の精度保証

- 臨床検査室は、検査値を保証しなければならない。
← 今回の法改正で明記された。
- 検査値の保証とは、時間的・空間的すなわち
「いつ・どこで」も同質な検査値が求められる。
内部精度管理だけでなく、外部精度管理も必要である。
- 主要な臨床化学検査では標準化が進み、
全国どこでも同質の測定値が得られるようになった。
関連する試薬・機器メーカーの皆様の努力の賜物と考える。
- しかし、各検査室が本当に標準化された測定値を得ているかを
簡便に確認するための手段がなかった。
- 小規模の検査施設であっても、
標準化された検査値を得ていることを確認する手段が求められる。

臨床検査室の精度保証

**全国共通の実用参照物質を用いて
値合わせをするのが
簡便、簡潔で、現実的である。**

MacRM-001 1濃度タイプ (2015年6月JCCLS 頒布開始)

MacRM-002 3濃度タイプ (2018年5月JCCLS 頒布開始)

JCCLS 多項目実用参考物質(MacRM)の開発コンセプト

Multianalyte Conventional Reference Material (MacRM)

臨床検査室が測定値の正確性を確認するための物質

- できるだけ多くの測定法(試薬)に適応する
臨床化学・免疫化学 30項目 が対象

CRP、アルブミン、IgG、IgA、IgM、総蛋白、
総コレステロール、中性脂肪、HDL-C、LDL-C、
AST、ALT、ALP、LD、アミラーゼ、CK、 γ -GT、ChE、
鉄、Na、K、Cl、カルシウム、無機リン、マグネシウム、
グルコース、尿酸、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン

← 日本赤十字社から譲渡される検査残余血清を主原料に

MacRM-001 1濃度タイプ (2015年6月頒布開始)

MacRM-002 3濃度タイプ (2018年5月頒布開始)

JCCLS MacRM-001, MacRM-002

【適用範囲】

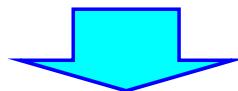
本品:多項目実用参照物質(JCCLS MacRM)は、臨床検査室が実施する臨床化学検査(表に記載する測定方法と反応性が一致する測定方法)の真度(正確さ)を確認するための物質として適用する。
校正物質(キャリブレータ)ではない。

【参照値、不確かさ及び真度評価の許容限界】

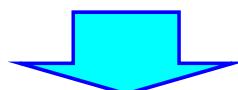
参照値は ISO ガイド35 に基づいた方法により決定した。不確かさの成分は均質性と実験誤差成分、校正に用いた上位標準物質の不確かさ、および安定性を含む総合的な拡張不確かさ(包含係数 $k = 2$)として示した。また真度評価の許容限界は、認証値の不確かさと多施設における室間再現条件での技術水準を合成し設定した。原料血清には採取後1週間程度の冷蔵保存期間があるので、特にコレステロール分画の測定値に若干の試薬間差が生じる。

MacRM の製造手順

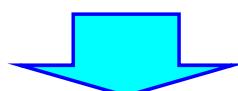
日本赤十字社より譲渡された検査残余血清
(感染症検査陰性、採取後1週間程度冷蔵後にプールし冷凍)



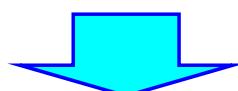
膜型血漿分離器(除菌フィルター)にて一次濾過、除水濃縮



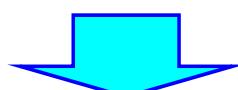
検査対象30項目を予備測定



各種成分が規格に合致するよう必要な物質を添加



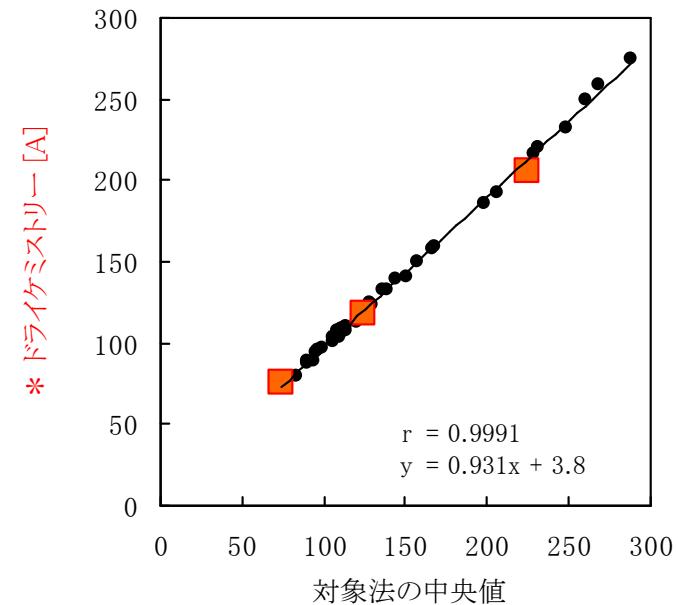
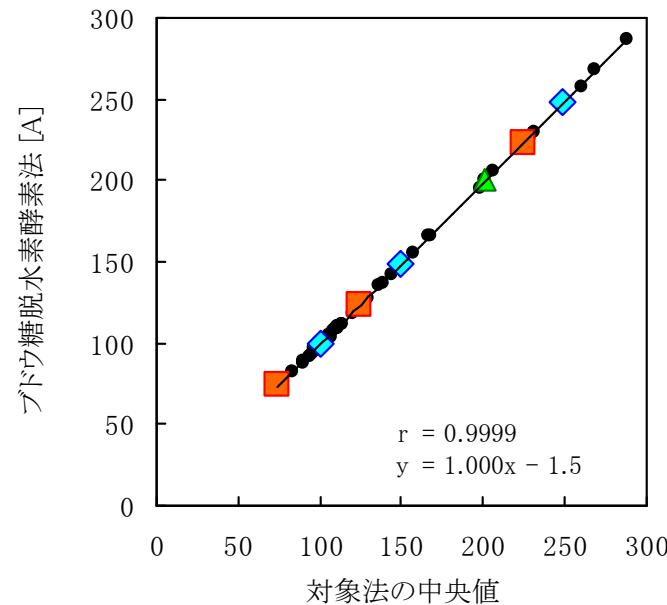
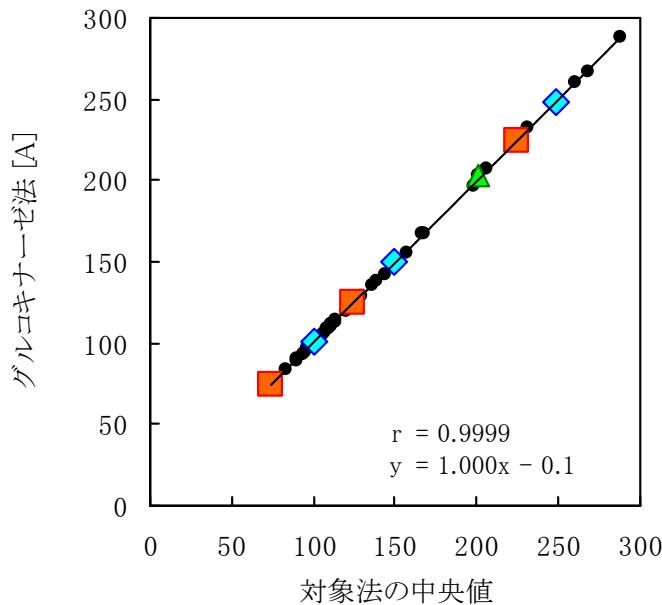
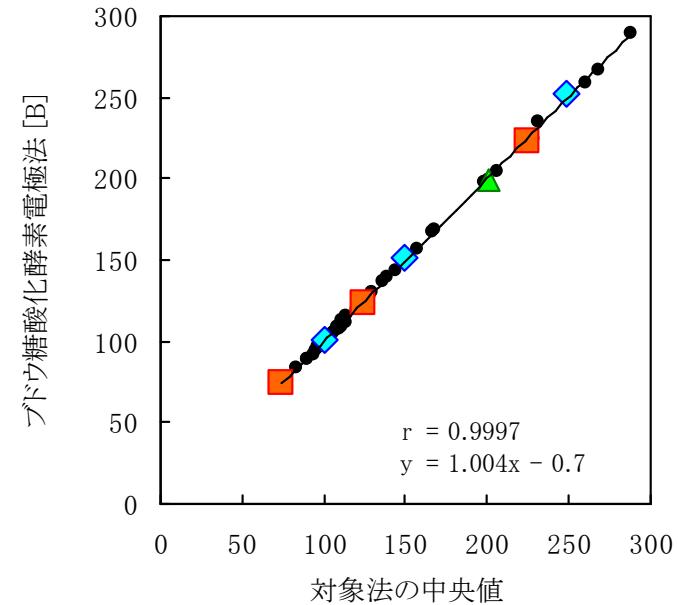
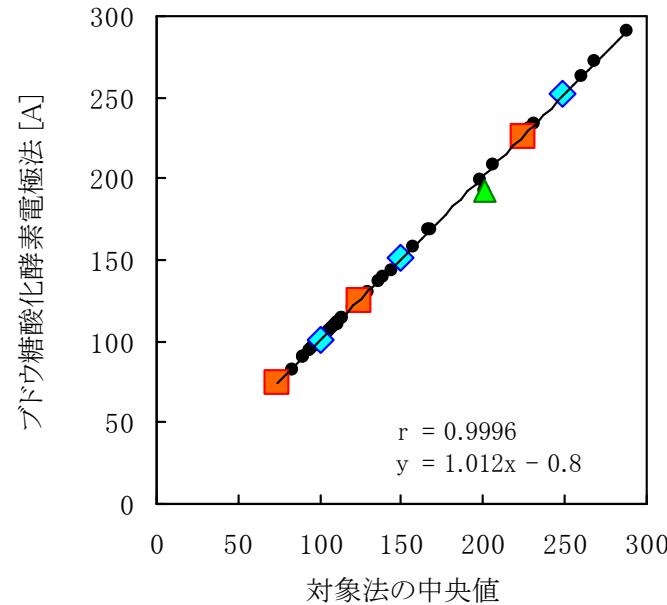
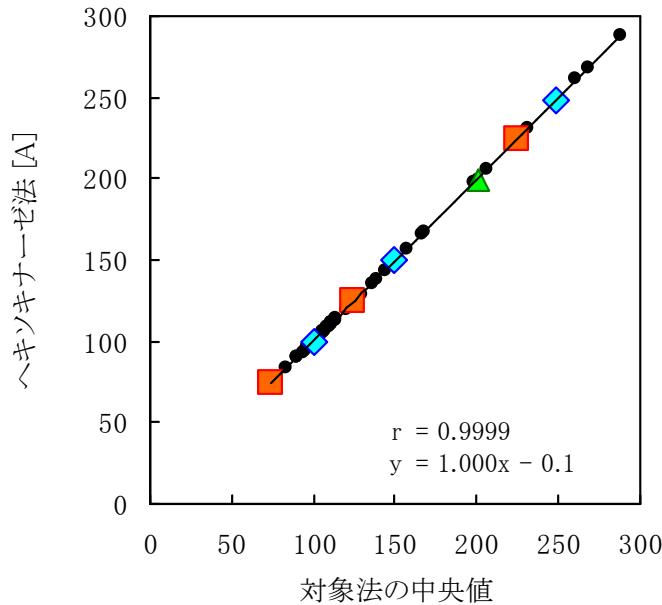
膜型血漿分離器(除菌フィルター)にて濾過



pH 調整し容器に 2mL分注、-80°Cに凍結

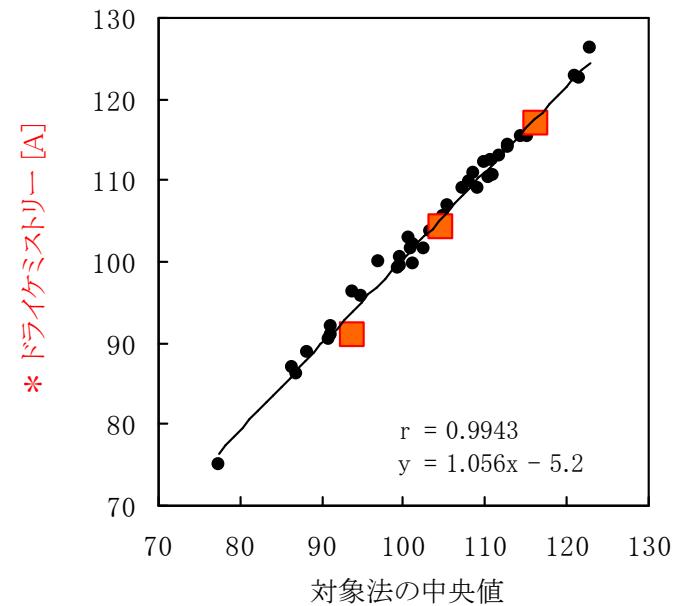
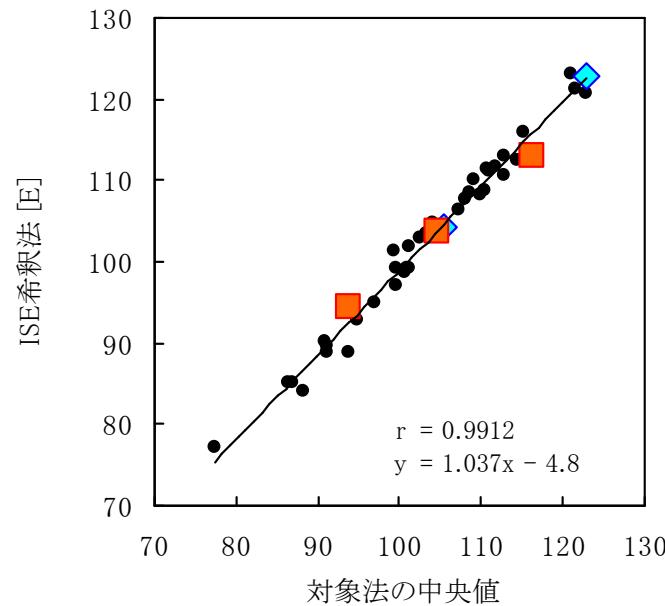
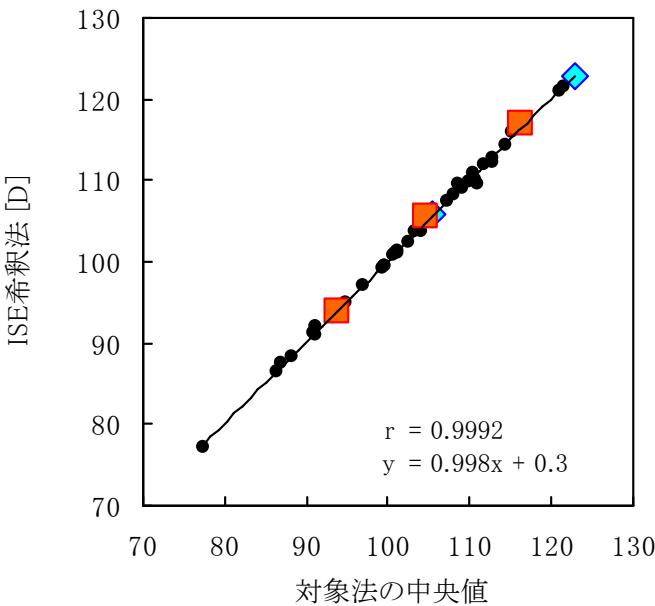
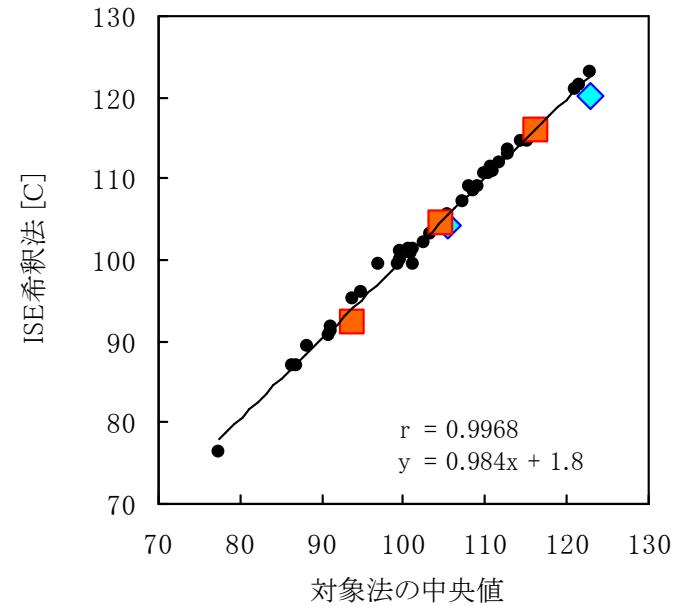
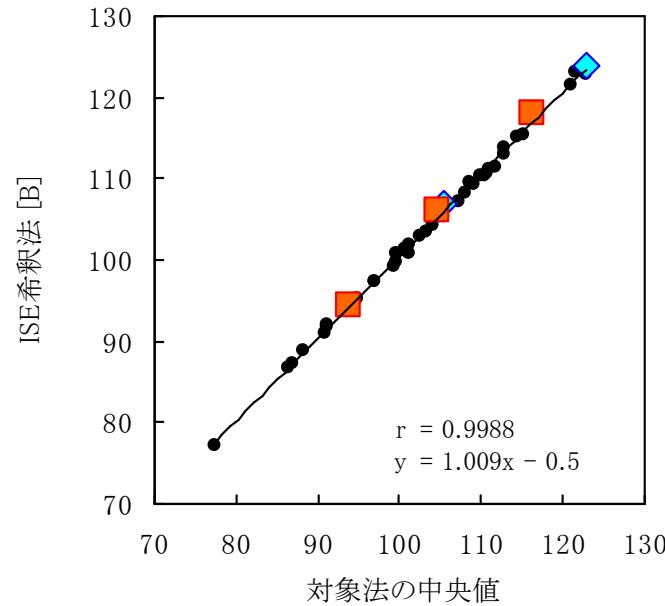
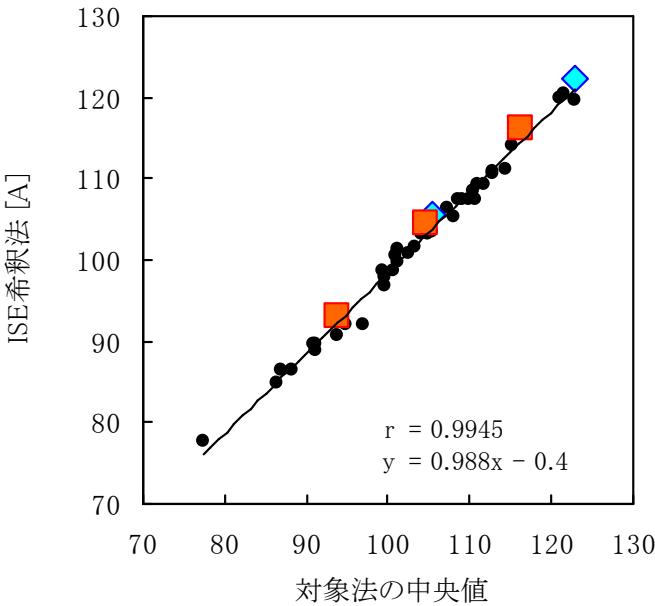
MacRM-002 の反応性(グルコース、mg/dL)

- : Patient sera (n=38)
- ▲ : NIST SRM917c
- ◆ : JCCRM 521-13
- : MacRM-002



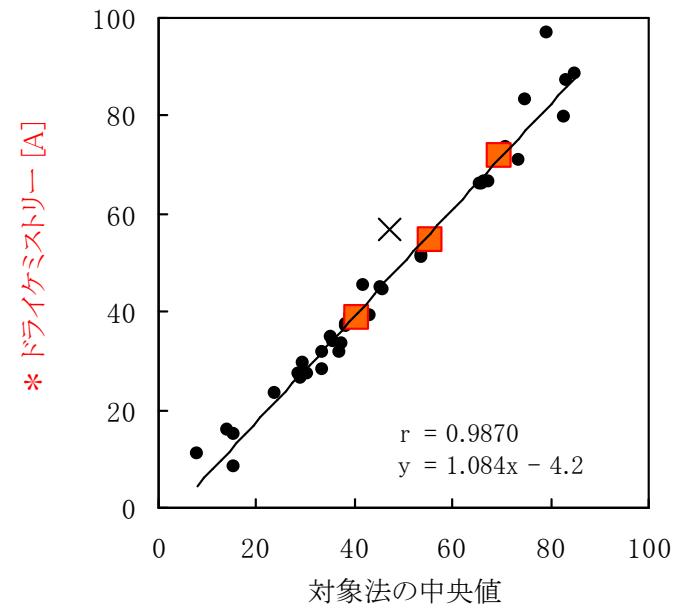
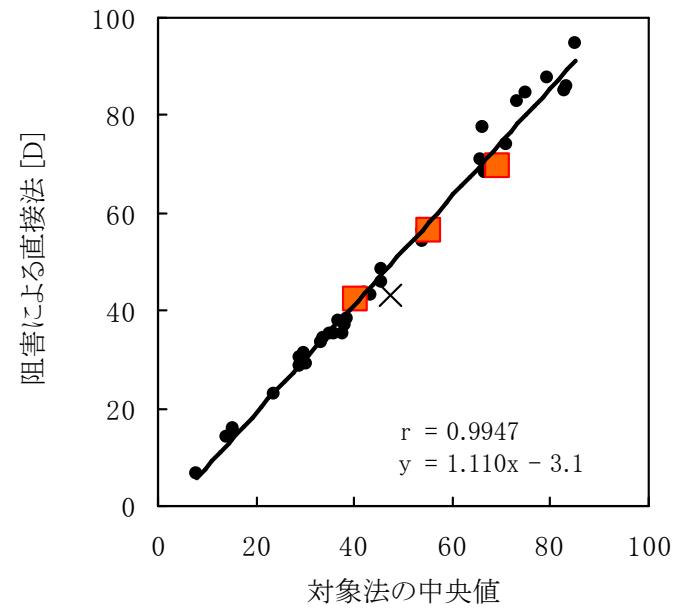
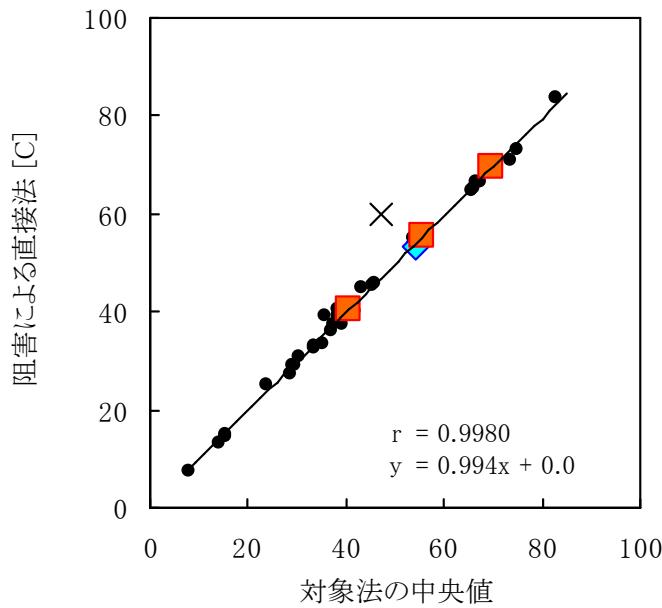
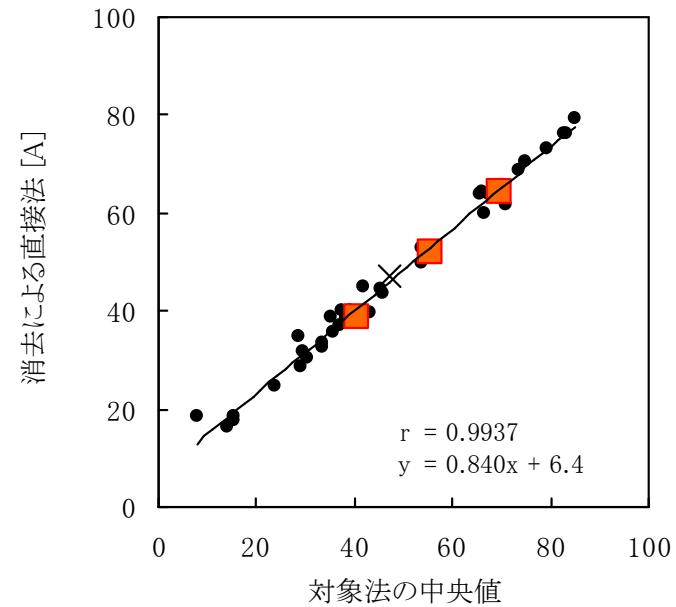
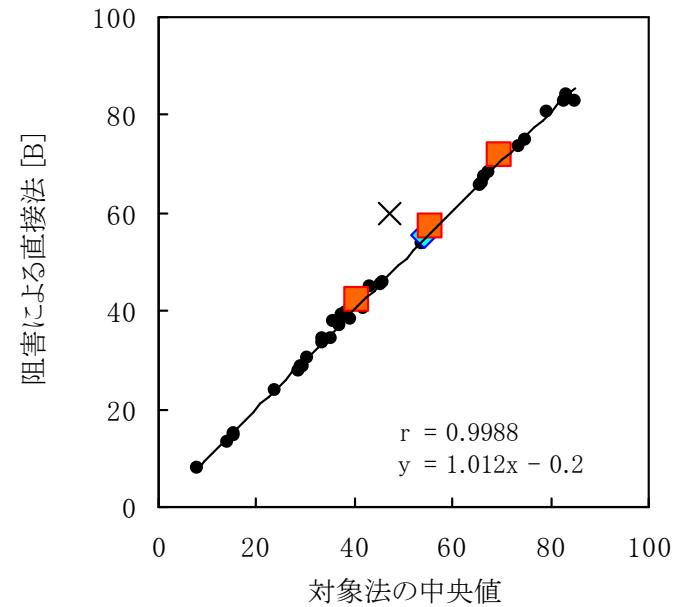
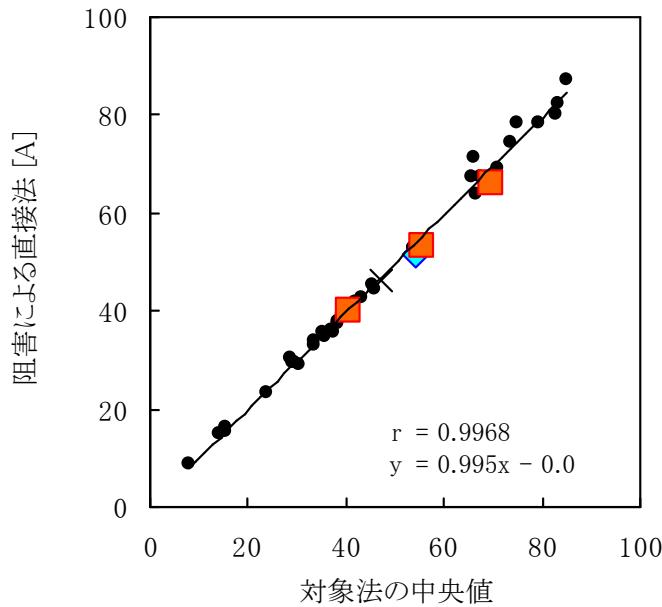
MacRM-002 の反応性(クロール、mmol/L)

● : Patient sera (n=38)
 ◆ : JCCRM 321-7
 ■ : MacRM-002



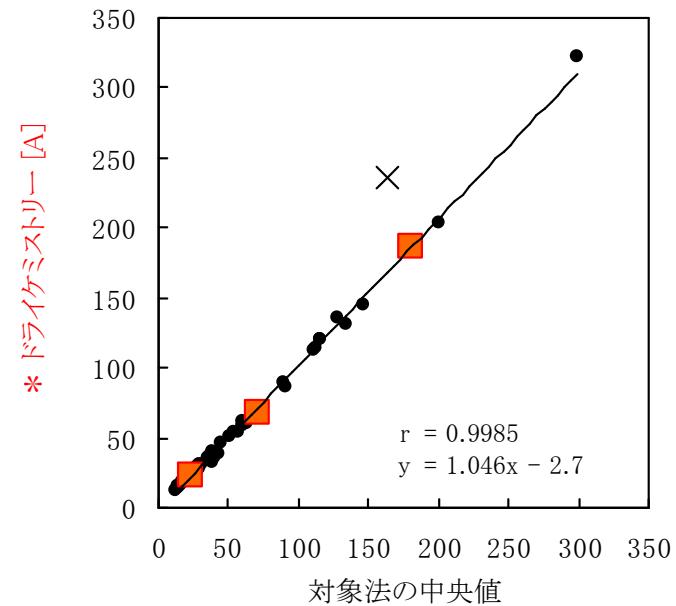
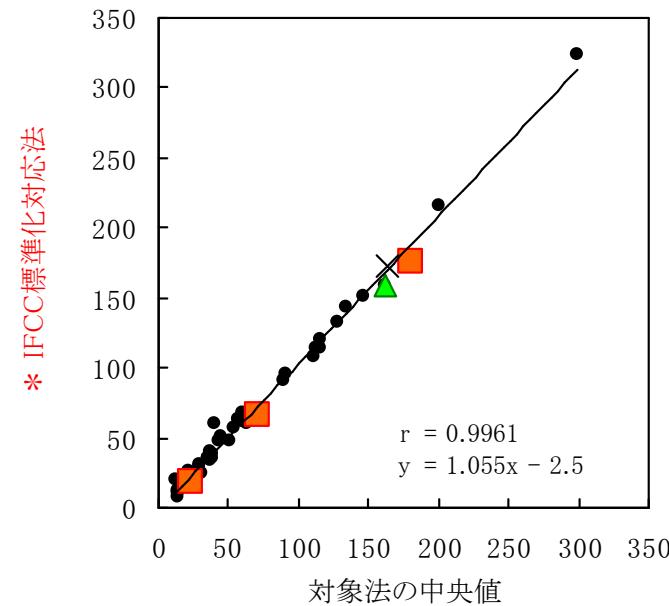
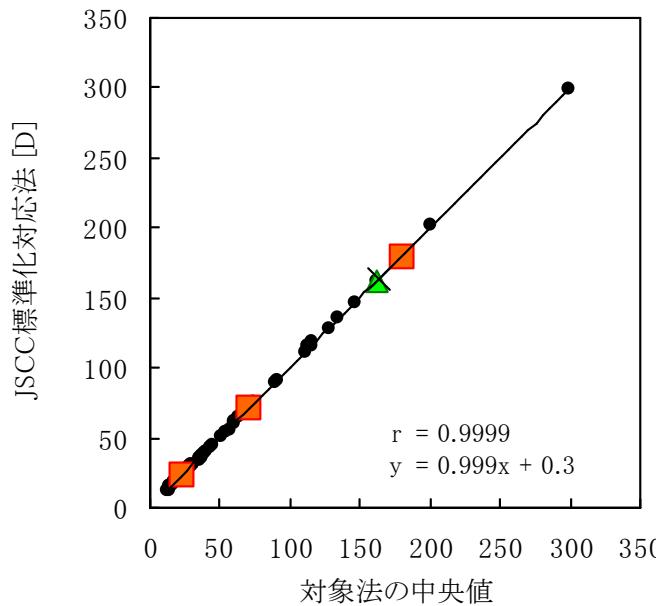
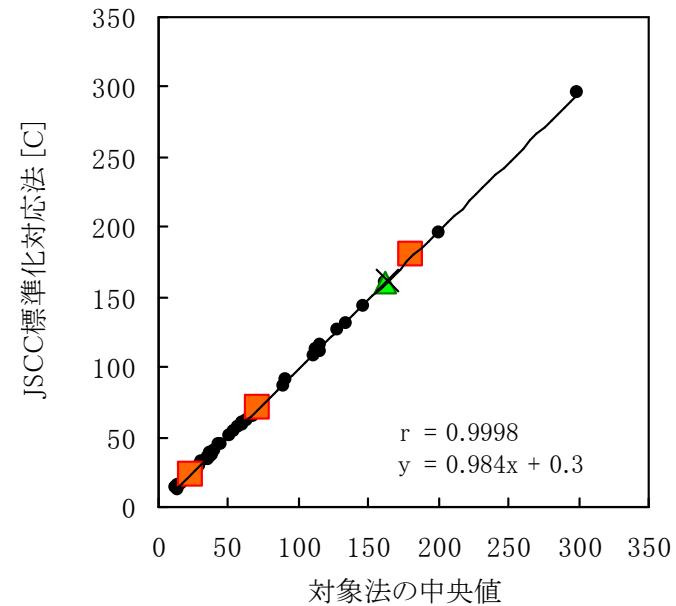
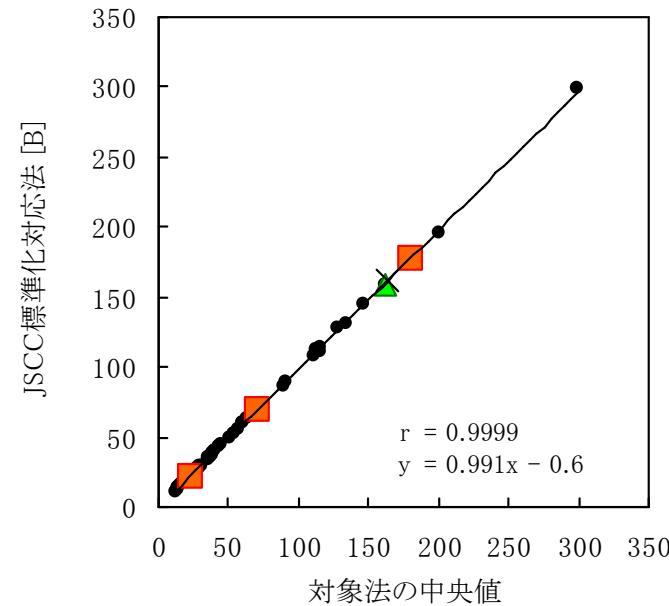
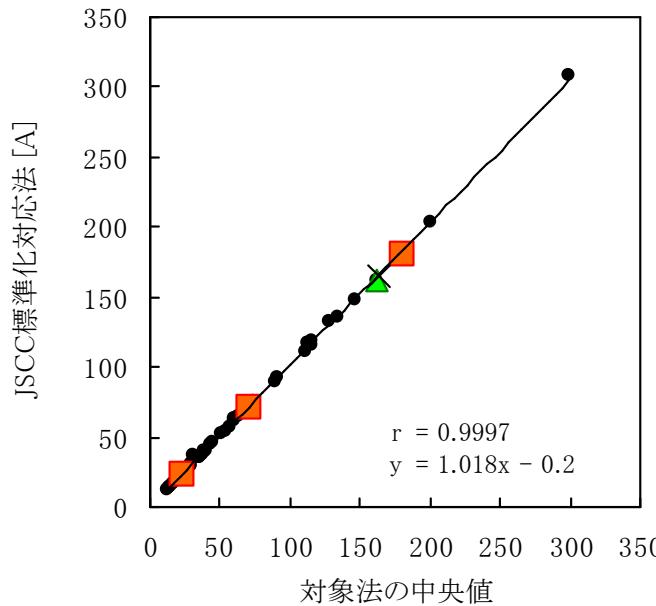
MacRM-002 の反応性 (HDL-C, mg/dL)

● : Patient sera (n=35)
 ◆ : JCCRM 224-11
 ■ : MacRM-002
 × : 市販管理血清



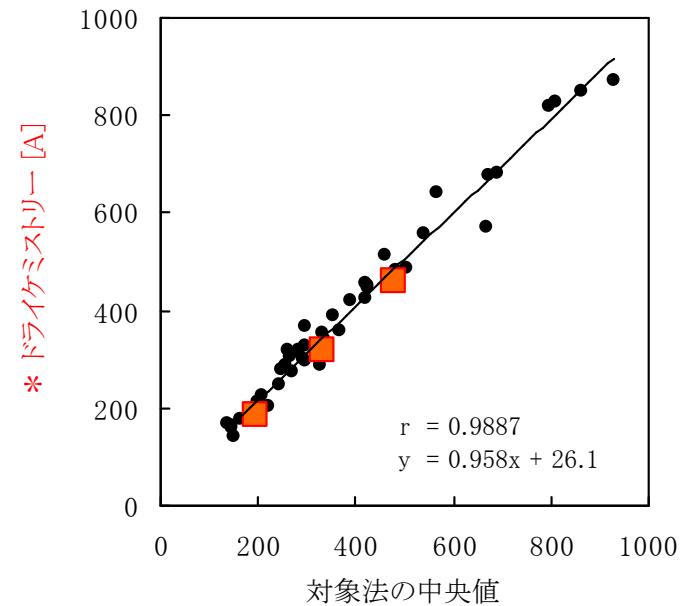
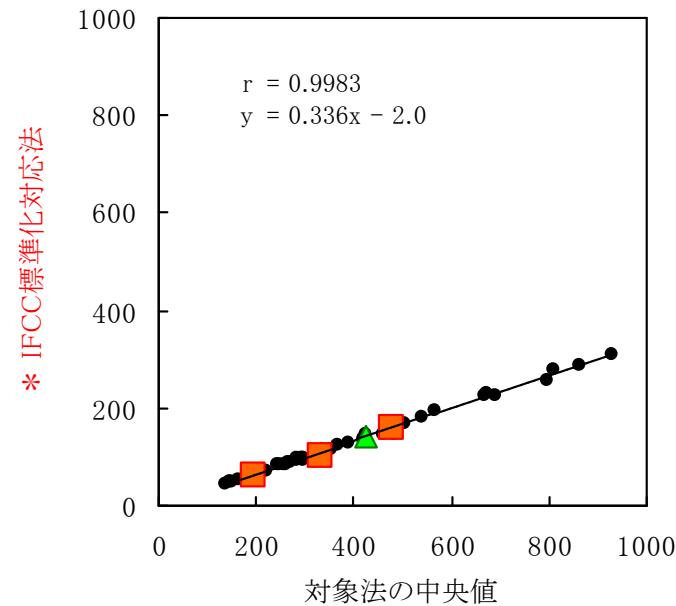
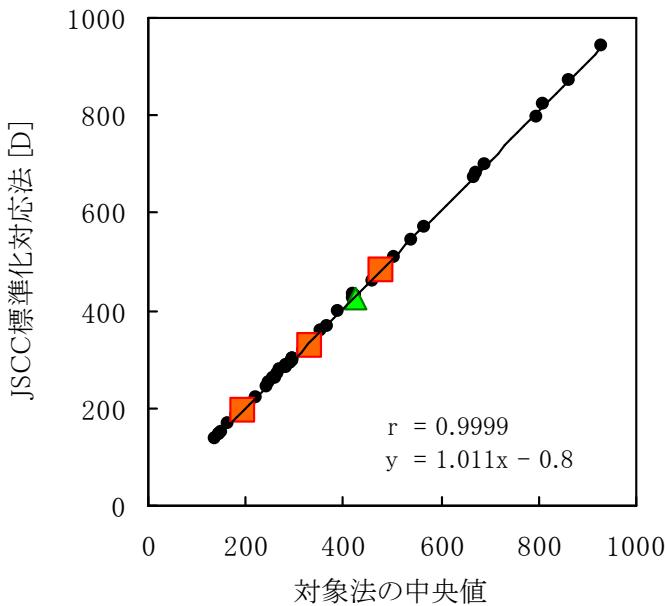
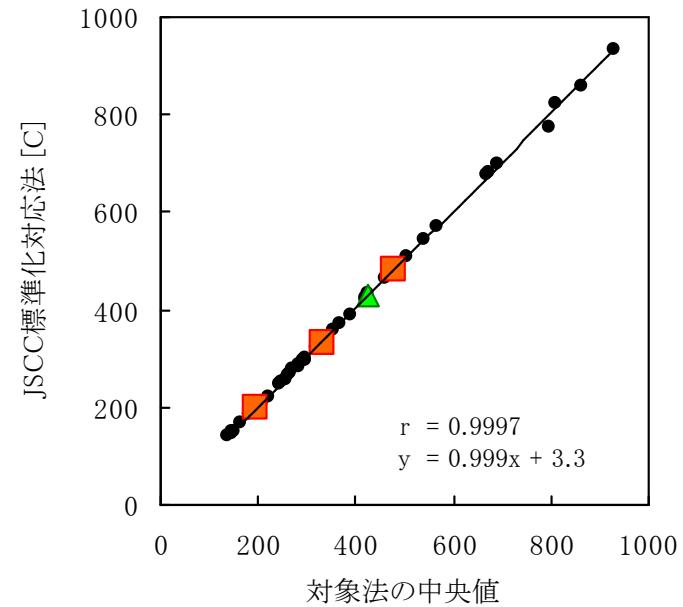
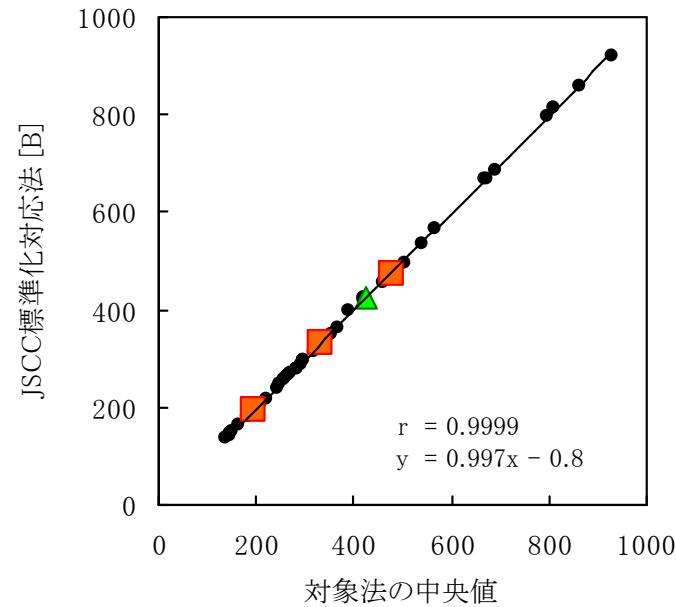
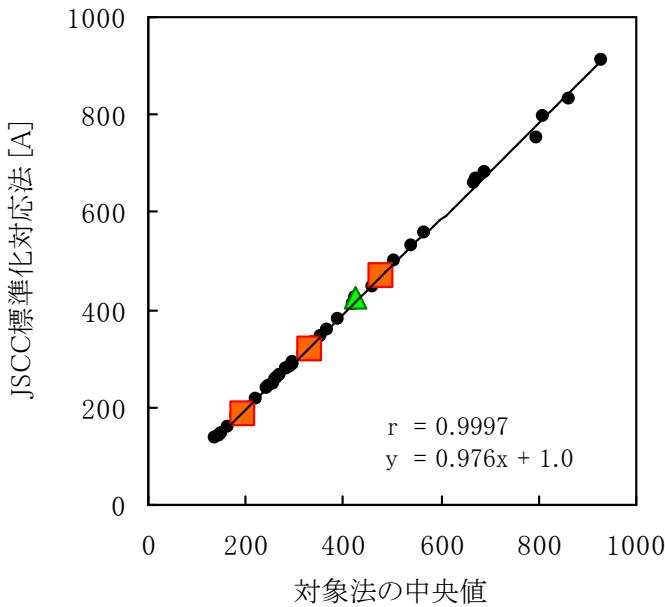
MacRM-002 の反応性(AST、U/L)

- : Patient sera (n=48)
- ▲ : JCCLS CRM-001c
- : MacRM-002
- × : 市販管理血清



MacRM-002 の反応性(ALP、U/L)

● : Patient sera (n=46)
 ▲ : JCCLS CRM-001c
 ■ : MacRM-002



MacRM-002 の反応性、まとめ

- ・ グルコースのように測定対象物が均質で標準化が進んでいる項目では、方法・試薬間の測定誤差はなく、ヒト血清と MacRM の反応性は一致している。
- ・ イオン選択電極の特性に差があるクロールや、測定対象物に多様性があるHDL-コレステロールなどでは、方法・試薬間に測定誤差が生じるが、**ヒト血清と MacRM の反応性は近似している。**市販管理血清では、さらに大きな方法・試薬間誤差があり、比較には利用できない。
- ・ AST など酵素項目でも、ヒト血清と MacRM の反応性は近似している。評価対象としている JSCC 標準化対応法以外の IFCC 標準化対応法やドライケミストリーでも同様である。市販管理血清では、ドライケミストリーで乖離する測定値となる。
- ・ MacRM-002 の反応性はヒト血清と近似しており、ヒト血清の代用品として臨床検査室の測定値の正確性を評価することに適している。
- ・ 現時点では、IFCC 標準化対応法やドライケミストリーは評価対象としていないがこれらの方法の反応性評価にも利用できる可能性がある。
- ・ 1セット3本の試料測定で 30項目の評価ができ、検査値の保証に有用である。

MacRM-002 不確かさ推定のためのバジェット表

グルコース(mg/dL)、上位標準物質:JCCRM 521-13 の場合

MacRM-002	試験 施設 数	参考値	拡張 不確かさ ($k=2$)	試験 精度	バイアル 間差	上位 標準	保存 安定性	合成標準 不確かさ	施設間 精度	真度評価の 許容誤差	
										(%)	(%)
MacRM-002(1)	29	75.1	±1.1	0.17	0.38	0.50	0.33	0.73	1.28	1.47	±2.2
MacRM-002(2)	29	125.3	±1.5	0.15	0.00	0.50	0.33	0.62	1.28	1.42	±3.6
MacRM-002(3)	29	224.1	±3.1	0.17	0.29	0.50	0.33	0.69	1.28	1.45	±6.5

合成標準不確かさ : JCCLS 不確かさ計算プログラム1にて算出

(試験精度² + バイアル間差² + 上位標準物質の不確かさ² + 保存安定性²)^{1/2}

真度評価の許容誤差

2 × (合成標準不確かさ² + 施設間精度²)^{1/2}

保存安定性(3年間)、施設間精度:

日臨技標準化事業における基幹施設の「MacRM 試作品」測定値から算出

MacRM-002 参照値および真度評価の許容限界(1)

項目名	(単位)	参照値 ± 真度評価の許容限界		
		MacRM-002(1)	MacRM-002(2)	MacRM-002(3)
CRP	(mg/dL)	0.41 ± 0.05	1.42 ± 0.14	3.85 ± 0.34
アルブミン	(g/dL)	5.2 ± 0.4	4.2 ± 0.3	3.1 ± 0.2
IgG	(mg/dL)	1414 ± 71	1129 ± 57	836 ± 42
IgA	(mg/dL)	274 ± 20	220 ± 16	164 ± 12
IgM	(mg/dL)	107 ± 9	86 ± 7	63 ± 6
総蛋白	(g/dL)	8.5 ± 0.3	6.8 ± 0.3	5.1 ± 0.2
総コレステロール	(mg/dL)	213 ± 7	171 ± 6	127 ± 5
中性脂肪	(mg/dL)	105 ± 5	86 ± 4	63 ± 3
HDL-コレステロール	(mg/dL)	68 ± 6	54 ± 5	41 ± 4
LDL-コレステロール	(mg/dL)	127 ± 7	101 ± 5	75 ± 4
AST	(U/L)	71 ± 3	23 ± 1	180 ± 8
ALT	(U/L)	66 ± 3	19 ± 1	157 ± 7
アルカリホスファターゼ	(U/L)	328 ± 17	193 ± 10	476 ± 25
LD	(U/L)	341 ± 12	190 ± 7	494 ± 17
アミラーゼ	(U/L)	176 ± 9	73 ± 4	328 ± 16

MacRM-002 参照値および真度評価の許容限界(2)

項目名	(単位)	参照値 ± 真度評価の許容限界		
		MacRM-002(1)	MacRM-002(2)	MacRM-002(3)
CK	(U/L)	290 ± 13	133 ± 6	471 ± 21
γ-GT	(U/L)	85 ± 4	33 ± 2	168 ± 8
コリンエステラーゼ	(U/L)	388 ± 13	308 ± 11	231 ± 8
鉄	(μg/dL)	130 ± 8	192 ± 12	78 ± 5
ナトリウム	(mmol/L)	152.3 ± 20	140.6 ± 1.9	128.2 ± 1.8
カリウム	(mmol/L)	5.92 ± 0.13	4.20 ± 0.09	3.02 ± 0.07
クロール	(mmol/L)	114.8 ± 2.9	102.9 ± 2.5	91.4 ± 2.3
カルシウム	(mg/dL)	9.9 ± 0.4	8.1 ± 0.4	6.3 ± 0.3
無機リン	(mg/dL)	70 ± 0.3	5.0 ± 0.2	3.1 ± 0.2
マグネシウム	(mg/dL)	2.5 ± 0.2	1.6 ± 0.1	4.0 ± 0.3
グルコース	(mg/dL)	75 ± 3	125 ± 4	224 ± 7
尿酸	(mg/dL)	8.4 ± 0.3	6.0 ± 0.2	3.6 ± 0.2
尿素窒素	(mg/dL)	14.7 ± 0.7	24.7 ± 1.1	39.8 ± 1.8
クレアチニン	(mg/dL)	0.79 ± 0.05	2.03 ± 0.09	4.01 ± 0.18
総ビリルビン	(mg/dL)	1.0 ± 0.1	2.0 ± 0.2	3.4 ± 0.3

JCCLS MacRM-002

多項目実用参照物質

Multianalyte Conventional RefERENCE Material – 002

「日常検査の正確さ」を確認する試料
主要な検査を、これ1セットで!!
表示値の不確かさと真度評価の許容限界を示しています

用 途	品 名	包 装	頒布価格(税抜)	貯法・有効期限
日常検査の 正確さ確認	JCCLS MacRM-002	2 mL × 3種類 × 1バイアル	30,000円	-70°C以下凍結保存 2022年8月
		2 mL × 3種類 × 3バイアル	68,000円	

特徴

- ヒトプール血清が主原料です。
- 臨床化学・免疫血清検査30項目が対象です。
- 成分の表示値(JCCLS参照値)は、JCCLS、NIST、IRMM、ReCCSの認証標準物質を用い ISOガイド35に基づいた方法により決定しました。
- 不確かさの成分は、均質性と実験誤差成分、校正に用いた上位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 $k = 2$)として示しました。
- 真度(正確さ)評価の許容限界は、認証値の不確かさ 及び 多施設における室間再現条件での技術水準を合成し設定しました。
- 多くの市販試薬で、ヒト血清との反応性が一致します。
(HDL-コレステロール、LDL-コレステロールでは若干の試薬間差を認めます。)
- 採血管形状容器の凍結品ですので、融解後そのまま自動分析装置にかけられます。



※ 本品はキャリブレータではありません

**我が国では、実用参考物質（MacRM）の普及で
臨床化学30項目については、全国的に、
測定値の標準化がなされていると考えてよい
臨床診断の標準化が可能である状況です。**

ご清聴ありがとうございました。

濱崎、篠原