

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 10 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(A) (海外学術調査)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H02771

研究課題名(和文)臨床検査値調和化ネットワークの構築と大規模症例集積によるEBLM実践環境の創出

研究課題名(英文)Development of a web-system for promotion of EBLM by building a clinical case bank with harmonized recording of lab data.

研究代表者

市原 清志 (ICHIHARA, Kiyoshi)

山口大学・大学院医学系研究科・教授(特命)

研究者番号：10144495

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,050,000円

研究成果の概要(和文)：事実に基づく検査診断(EBLM)の実践をめざし、国際共同調査の形で、健常者の主要臨床検査値、並びに代表疾患の初診未治療時の臨床所見・検査所見を、症例別に収集し、データベース(DB)化した。前者は、2012年開始の国際基準値調査で得た19カ国の健常成人18,000人の主要50項目の標準化対応臨床検査値を共通質問表による個人特性情報と併せて登録した。後者は、モデルDBとして膠原病(皮膚筋炎358、強皮症416例)・血液悪性疾患(骨髄腫456、悪性リンパ腫599例)を登録した。両DBは、EBLMの実践で利用可能なWebシステム上に配置し、各種条件で臨床・検査所見のプロフィールを参照可能とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

主要臨床検査の基準値を、IFCCの調和化プロトコールに基づき、5大陸19ヶ国の参加で、大規模に収集した初の世界規模調査である。パネル血清の共通測定により標準化された18,000人の基準値をデータベース(DB)化し、その性、年齢、人種、生活習慣による生理的変動の実態を的確に把握可能とした。基準値の国間差の実態は、医療のグローバル化の観点から重要な成果と考える。一方、代表疾患の初診症例未治療時の臨床・検査所見の集積を目指した調査研究は、現時点で4疾患に限られるが、基準値DBと併せて共通のWeb検査疫学システム上に配置し、自在な条件で参照できるEBLM実践のモデル環境を実現した。

研究成果の概要(英文)：As source data for use in the practice of evidence-based laboratory medicine (EBLM), healthy reference values (RVs) of major laboratory tests and clinical and laboratory information for major diseases were accumulated by international collaboration. For the former, 18,000 healthy volunteers were recruited since 2011 through a global study on RVs by collaboration of 19 countries. Standardized test results for 50 major lab tests were put into database (DB) together with personal information obtained from a common health-status questionnaire. For the latter, as a model DB, collagen diseases and hematological malignancies were targeted. By international collaboration, clinical and laboratory findings of well-defined cases (dermatomyositis 358, systemic sclerosis 416, multiple myeloma 456, malignant lymphoma 599) were accumulated. Both DBs were placed in a newly created EBLM web system so that evidence for laboratory diagnosis can be explored by specifying various conditions.

研究分野：臨床検査診断学

キーワード：事実に基づく検査診断 膠原病 血液悪性腫瘍 基準範囲 標準化 国際多施設共同調査 検査疫学Web検索システム 基準値データベース

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

事実に基づいた診療 (EBM: evidence based medicine)の重要性が、1990年代前半から広く唱えられ[1] 実践されている。1995年以降、臨床検査の分野でも事実に基づく検査診断(EBLM: evidence based laboratory medicine)についての検討が始まり[2]、それに必要な事実を、関連論文の系統的評価(systematic review)により収集する試みが行われた。しかし、治療に関する事実は臨床試験成績から効率よく集約できたが、検査診断に関する事実は、症例対照研究に依存せざるを得ず信頼性が乏しい。また、検査診断の事実は極めて多様で、その全てを調査し論文化するのとは不可能である。そこで研究代表者は、EBLMの実践には、健常者の検査値から基準範囲と変動要因を調べその情報を集積すること、および病態検査情報は、疾患毎にその症例を集積する必要があること主張してきた[3,4]。しかし、当時は、臨床検査の標準化が達成されておらず、多施設共同での大規模な情報収集は不可能であった。

しかし、2000年以降、主要な臨床検査が標準化され、情報処理環境も整ったことから、検査値判読の基本となる基準範囲とその変動要因(性、年齢、人種、地理、生活習慣等)に関する知見の大規模な集積が可能と考えた。しかしその分析には複数の方法論があり一致した見解がなかった。そこで、国際臨床化学連合(IFCC)の基準範囲判断値委員会(C-RIDL)が、2012年多施設共同基準値調査のための国際調和化プロトコルを策定[3]し、実際の調査を通して最適な分析法の探索を行う必要性が生じた。そこで、当時同委員会委員長であった研究代表者が、世界規模で多施設共同の基準値調査研究を企画、共通の基準で国別基準範囲の設定と基準値変動要因分析を行うこととなった[4,5]。一方、EBLMの真の実践には、さらに病態診断別の臨床・検査所見のデータベース(DB)化が必要となる。これには、研究代表者が、2001年迄に、主要42疾患を対象に初診・未治療の2,354例を集積し、病態検査診断のためのモデルDBを作成した[6,7]。しかし、当時の検査データは標準化されておらず、一施設での収集であったため、疾患当たりの症例数も少なく、病型や病期による層別化に対応できなかった。一方、癌性疾患や難治性疾患の登録制度は存在するが、検査値の登録は最小限しかなく、EBLMに利用可能な疾患DBは存在しない。

2. 研究の目的

1) 国際基準値調査データの分析と EBLM のための DB 化

これまで8年間に世界5大陸19ヶ国からの参加があり、収集した健常者の検査値(基準値)を値付けされたパネル血清の共通測定で標準化(または調和化)し、共通の質問表による個人特性情報と共にDB化する。

2) EBLM のための基準値 DB 参照システムの開発

2009年に別のIFCC C-RIDLの企画で、標準化対応で実施した東・東南アジア基準値調査データ[8,9]と、上記世界規模基準値調査データを融合し、それをEBLMの実践で利用できるよう、基準値DB Web参照システムを構築する。

3) 病態検査診断のための疾患別症例 DB の構築とその参照システムの開発

本研究では、そのモデル疾患として血液悪性腫瘍と膠原病を対象に、世界規模調査に協力した医療施設の専門医の協力を得て、Web症例登録システムを作成し、国際的な共同作業で診断の明確な初診未治療時のデータを集積する。さらに、2001年までに構築した上述の疾患別症例データベースも含めて、蓄積した情報をソースデータとして、EBLMの実践で利用できるよう、臨床疫学情報Web参照システムを開発する。

3. 研究の方法

1) 国際基準値調査データ統合システムの作成

Data management system (DMS)を作成し、標準化対応の生化学検査32項目に対しては、各国の検査値をパネル血清に登録されている標準値に変換、また非対応の検査に対しては任意の国の値に揃えてデータを統合できるようにした。前者の変換は、パネル標準値と各国のパネル測定値の間で回帰直線を、後者は各国間のパネル測定値の回帰直線を利用して相互に変換を行った(いずれも標準主軸回帰方式を利用)[10]。なお、各国の調査データは、その信頼性を担保すべく、順次分析結果を論文化し、国際誌に公表する共同作業を本研究期間中に行った。

2) 基準値 DB の利用環境の構築

最終年度には、全19の参加国のデータが出揃い、DMSを用いて基準値をDB化、それに共通の質問表から得た個人特性値(性、年齢、国・地域・人種、血液型、BMI、飲酒、喫煙、定期運動、活動度など)を追加する。さらに、2009年東・東南アジア調査の標準化対応データ(計3,541)[8,9]も同じ条件でDBに追加する。この基準値DB Web参照システムでは、①変動要因別の検査値の比較機能として、特に国間差、BMIによる差など、任意の変動要因を指定して基準値を比較する機能、②相関図(任意の2つの検査値や、任意の検査値とBMI)を作成する機能、③年齢変化図を作成する機能などをPHP言語を用いてプログラムし作成する。いずれの機能も、出力情報の絞り込み機能として、国、年齢、性別などのフィルタを可能とし、出力図のエクспортにも対応する。

3) 疾患別症例登録 Web システムの作成

本研究では、最終的に悪性リンパ腫、骨髄腫、皮膚筋炎、強皮症、SLE を対象に、その臨床所見と検査所見を詳細に記録するための case record form (CRF) を作成、その内容を世界中どこからでも登録できる Web 登録システムを(eCRF)を作成する。疾患毎の情報収集は、患者基本情報、臨床所見、検査所見の3部構成とし、各々個別の Web 入力フォームを同じく PHP 言語で作成する。

4) 臨床疫学 Web 参照システムの構築

各疾患別 DB は、基準値 DB Web 参照システムと同様に、①病態や病期・重症度別の臨床検査値のプロフィールの比較機能、②関連検査値の相関図作成機能、③病態特有の臨床症状、診断型、重症度などの頻度情報の一覧表示機能、などを実装する。

4. 研究成果

1) 世界規模基準値調査成績

2015 年度までに、12ヶ国（日本、中国、フィリピン、インド、パキスタン、サウジ、トルコ、ロシア、USA、英国、南アフリカ、米国、アルゼンチン）の国別基準値調査（健常成人男女総計 13,992 例）が終了し、その成績をまとめ2つの観点から中間報告を行った。第1報[a]の目的は、基準範囲設定のための統計学的方法論の妥当性を評価すること、およびパネル血清の測定結果に基づく統合データから主要 50 検査値の国間差の評価を行うことであった。その結果、基準範囲の計算にはパラメトリック法がほぼ全ての検査で有効なこと、また潜在病態の除外処理が一部検査で必須であること、などを明らかにした。また、大多数の検査で、値の標準化・調和化を行っても、明瞭な国間差が存在することを明らかにした。特に大きな国間差を認めたのは、炎症マーカー(CRP, IgG, C3)、栄養マーカー(Alb, HDL-C, LDL-C, ALT, GGT)などであった。逆に、国間差を認めなかったのは、AST, LDH, ALP, CEA, AFP, TSH, PTH などの検査に限られた。

第2報[b]の目的は、性、年齢、飲酒・喫煙・運動習慣、BMI などの個人特性が、検査値にどのような影響をもたらす、その程度にどの程度の国間差があるかを分析することであった。その結果、性差、年齢差に対しては、各検査に固有の傾向が存在することを確認したが、その程度には明瞭な国間差を認めなかった。しかし、BMI と検査との関連性に関しては、ALT, TG, HDL-C, LDL-C などで大きな国間差（人種差）が存在した。すなわち、日本・中国では BMI の変化でそれら検査値が大きく変化したのに対して、トルコ、サウジ、インドではその影響が少ないことが明らかとなった。

2015 年度以降は、7ヶ国（ケニア、ガーナ、ナイジェリア、エジプト、バングラデシュ、ネパール、マレーシア）の調査結果（4,036 例）が追加され、合計 19ヶ国のデータ（計 18,028 名）が揃った。その成果は、国別に論文を作成し、順次報告しつつある[c~q]。その最終報告書は、現時点で未完成であるが、中間報告と類似の結果となっており、国間差が少なく、基準範囲を世界で共通に利用可能な検査を公表する予定である。

2) 基準値 DB 参照 Web システム (https://ccb-project.org/eblm_ccb/svviewer.php)

上記の、全データを健常者の基準範囲と変動要因の情報として提供すべく、パネル血清で標準化または調和化して統合したデータを、**図1**のようなインターフェースを用意した。①で対象検査、②で群分け変数やフィルタ変数を指定することで、検査値を様々な層別化して比較可能とした。この例では、HDL-C の値を慣用単位で、女性に限定して 19ヶ国間（南ア ZA は黒人 Af とそれ以外 NAf に分類）で値を比較している。③で X 軸表示域、④で SI と慣用単位に切り替え、⑤でグラフの出力サイズ指定、⑥でべき乗変換指定、⑦でグラフ形式の指定に対応した。

また**図2**のように、相関図作成機能では、①で年齢、BMI、任意の検査値を

Source of Variation Viewer

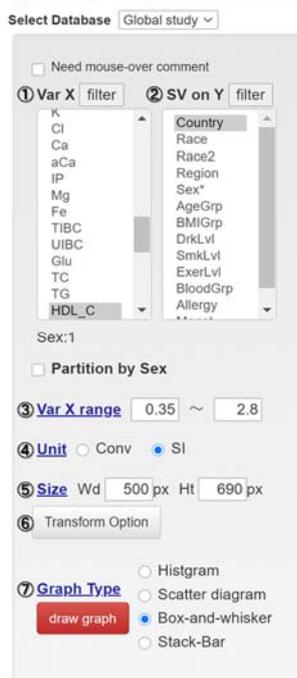
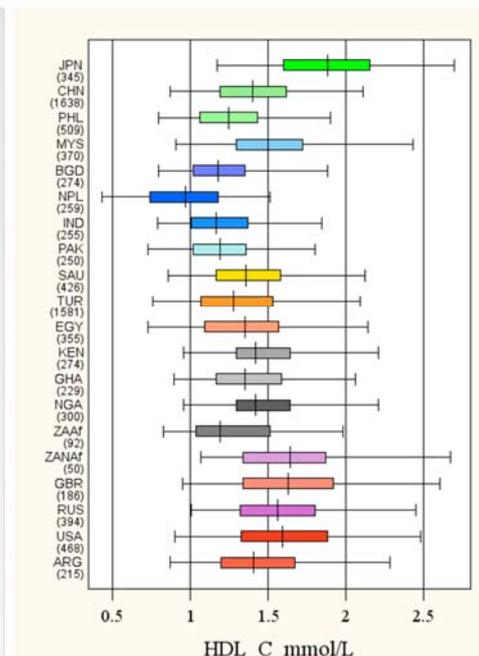


図1 HDL-C(女性)の国間比較実行例



X 軸にとり、②で Y 軸に選んだ任意の検査値との相関図を作成できるが、③で層別化変数として国、人種、性別などを指定すると、そのカテゴリー毎に相関図を色分けして表示可能とした。

さらに、同 Web サイトでは、様々な条件で年齢変化図を作成する機能を提供した。また基準値に関する主要な国際比較情報は、PDF の形式で掲載しており、本研究の成果論文とともにダウンロードできるようにした。

3) 疾患別症例 DB の構築と疫学情報の分析

膠原病と血液悪性疾患に絞った EBLM のための症例集積事業は、当初計画した期間内での協力が十分得られなかった。結局、膠原病については、皮膚筋炎 358 例、強皮症 416 例にとどまり、血液悪性疾患については、現時点で骨髄腫 456、悪性リンパ腫 599 例を収集、現在も症例収集が続いている。いずれの疾患についても、現時点での、臨床疫学所見として、重症度、病型、臨床症状・所見の頻度、検査値の異常値出現率などを系統的に分析した。また、多変量解析により、重症度や病型と検査値の関連性を分析した。いずれの疾患もほぼ予想通りの検査診断所見であったが、特に悪性リンパ腫では、従来の診断基準では $\beta 2MG$, sIL2-R, LDH が重要となっているが、それに加え d-dimer, CRP, Alb など がそれらに匹敵し、重症度や病型分類に有効であることが判明した。

4) EBLM 疾患疫学情報参照システム

この疾患別 DB を基準値 DB 参照 Web システムに組み込むことで、対象疾患を指定すれば、その患者基本情報(性、年齢、人種、理学所見、合併症等)および臨床所見(重症度、病型、臨床症状)と検査所見との関係を、上述と同様の仕組みで、自在に臨床検査疫学情報を探索可能とした。ただ、今回の 4 疾患については、分析結果が未発表のため、データをランダムにサンプリングし、その一部のデータで情報を試験的に利用できるようにした。

図 3 にその実行例を示す。未治療時の疾患に固有の臨床所見を①で複数選び、かつ②で病型や病期で filter を設定して評価できる。メニューの選択で、検査値と臨床所見との関連性を、基準値 DB と同様に評価できる。なお、本 Web システムで、不足する病態検査情報を補うため、2001 年度に収集した 42 疾患のモデルデータ [3] を、新旧の基準範囲を比較により現在の標準値に補正して 2 つの方式で提示した。一つは検査項目別の 42 疾患の同時比較、他は、疾患別の臨床所見頻度と検査値分布図であり、いずれも PDF の形式で情報を提供した。

Correlation Viewer

Select Database: Global study

① Var X: BMI filter

② Var Y: ALT filter

③ SV on Y: Country* filter

Axis Range
Var X: 15 ~ 40
Var Y: 1 ~ 300

Unit: Conv SI

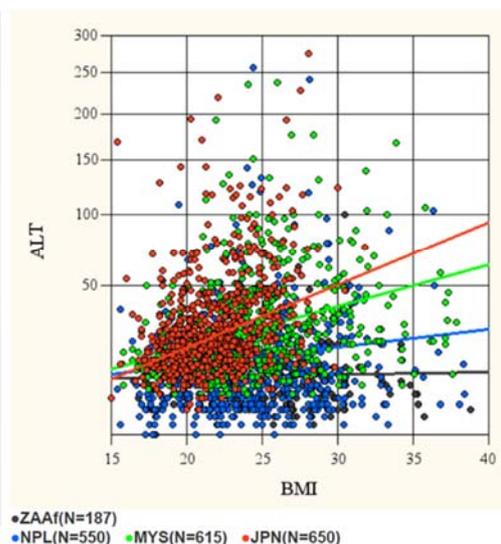
Size W: 500 px H: 500 px

Transform Option

Regression Line

draw graph

図 2 ALT vs BMI 相関の国間比較実行例



Source of Variation Viewer

Select Database: CCB ML
sDB_SRC=ml

Need mouse-over comment

① Var X filter: sqn, CaseCat, Sex, BType, Smoking, DrkLvl, EBV, HIV, ChemTx, RadTx, OrgTrans, Cont_HD, ...

② SV on Y filter: neck_LN, peri_aur_LN, medias_LN, paraAo_LN, sup_clav_LN, subclav_LN, pul_hil_LN, mesent_LN, iliac_LN, inguinal_LN, femoral_LN, DxGrp

Partition by Sex

Var X range: 0 ~ 0

Unit: Conv SI

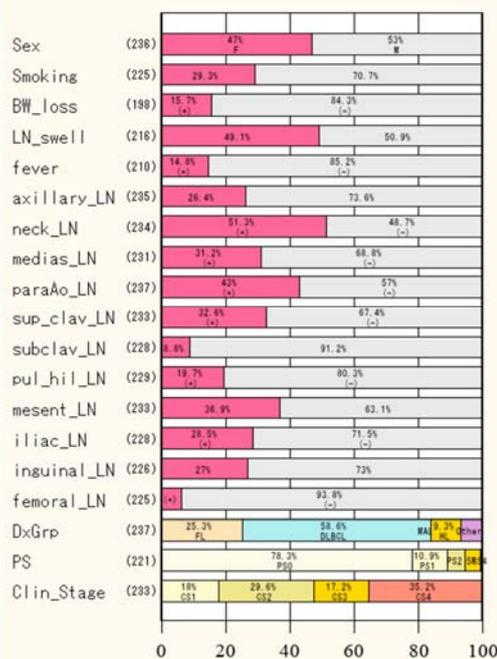
Size: Width 500 px Height 700 px

Transform Option

Graph Type: Histogram Scatter diagram Box-and-whisker Stack-Bar

draw graph

図 3 悪性リンパ腫の症候頻度



5) 国内外における成果の位置づけと今後の展望

① 世界初の大規模な基準値調査研究

複数の国が参加する多施設共同基準範囲調査の例として、2002年の北欧5ヶ国調査、2009年の東・東南アジア調査の報告があるが、本研究のように5大陸19ヶ国から18000人余を集めた大規模調査は世界初である。それが実現できたのは、パネル血清を共通で測定することで標準化・調和化に対応でき、測定法や測定装置の違いを超えて測定値の国際比較を可能としたからである。その最も重要な研究成果は、主要50の臨床検査中、大多数で測定値の国間差・人種差の存在を明らかにした点である。この事実は、医療のグローバル化にとって重要な観点となる。

② 基準範囲設定の方法論の検証

これまで、基準範囲設定に関わる統計学的方法論には多々議論があったが、大規模なフィールドワークを通じた実践的な検証を試みた。その結果、測定結果の2次除外の必要性、多変量解析による基準値の変動要因分析の方法論の確立、基準値層別化基準の最適化、パラメトリック法による基準範囲設定の実用性などが明らかとなった。

③ EBLM 実践に必要な情報環境の構築

EBMの理念は、適正な医療の実践に不可欠なものとなり、EBMのキーワードで過去25年間の文献を検索すると56,050件存在する。これに対しEBLMはそのニーズが広く認識されながら、同期間の論文数は62件しか存在しない。この事実は、当初唱えられた文献の批判的吟味でEBLMの情報を収集することの困難さを如実に示している。研究代表者は、その矛盾を20年以上前に指摘し、検査診断情報を地道にDB化することがEBLMの実践につながると訴えてきたが、本研究はその方向に沿った最初の本格的な仕事と位置づけられる。その目標の中で、健常者の検査値の変動要因と基準範囲に関する情報を蓄積し、その利用環境を構築することは、本研究でほぼ達成できた。しかし、病態検査情報の集積に関しては、多忙な臨床医の協力を得にくいという課題が明らかとなった。この問題の解消には、学会単位での疾患別症例登録システムを義務化し、それを臨床検査医学会が関与し有機的にリンクさせるのがEBLMの発展にとって有効な手段と考えられる。また、AIの技術を駆使して、病院診療情報から一定の診断基準を満たす病態検査値の記録を自動的に集積することも、現実的な解決策と考えられ、その方向での研究の発展を期待したい。

<引用文献>：本科研費期間外に属す引用論文

- [1] Guyatt G, et al. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. **JAMA** 268:2420-5, 1992.
- [2] 河合忠 国内外のEBLM活動 **臨床化学** 30:231-240, 2001
- [3] Ichihara K, Sato K. Evidence-based laboratory interpretation system built on a large collection of case records with well-defined diagnosis. **Clin Chem Lab Med** 39:1033-44, 2001.
- [4] 市原清志、河口勝典. エビデンスに基づく検査診断実践マニュアル, 日本教育研究センター, 1-461, 2011.
- [5] Ozarda Y, Ichihara K, Barth J, Klee G, IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL). Protocol and standard operating procedures for common use in the worldwide multicenter study on reference values. **Clin Chem Lab Med** 51:1027-40, 2013.
- [6] Ichihara K, Boyd J, IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits. An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals. **Clin Chem Lab Med** 48:1537-51, 2010.
- [7] Ichihara K. Statistical considerations for harmonization of the global multicenter study on reference values. **Clin Chim Acta** 432:108-18, 2014
- [8] Ichihara K, Ceriotti F, Tam TH, et al., IFCC C-RIDL, APFCB. The Asian project for collaborative derivation of reference intervals: (1) strategy and major results of standardized analytes. **Clin Chem Lab Med** 51:1429-42, 2013.
- [9] Ichihara K, Ceriotti F, Mori K, et al., IFCC C-RIDL, APFCB. The Asian project for collaborative derivation of reference intervals: (2) results of non-standardized analytes and transference of reference intervals to the participating laboratories on the basis of cross-comparison of test results. **Clin Chem Lab Med** 51:1443-57, 2013.
- [10] Ichihara K, Ozarda Y, Klee G, et al., IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits. Utility of a panel of sera for the alignment of test results in the worldwide multicenter study on reference values. **Clin Chem Lab Med** 51:1007-25, 2013.

以下は本科研費期間内に報告した論文(詳細:巻末参照)

- | | |
|--|--|
| [a] Ichihara K et al. Clin Chim Acta 467: 70-82, 2017. | 56:2093-2103. |
| [b] Ichihara K et al. Clin Chim Acta 467: 83-97, 2017 | [j] Yu S, et al. Clin Chem Lab Med 2018; 56:1152-60. |
| [c] Masuda S, et al. Ann Clin Biochem 2016;53:365-76 | [k] Klee G, et al. Am J Clin Pathol 2018; 150:545-554. |
| [d] Xia L, et al. Medicine 2016; 95:e2915. | [l] Wang D, et al. Clin Chim Acta 2019; 496:62-7. |
| [e] Ozarda Y, et al. Biochimica Medica 2017; 27:350-77. | [m] Usami Y, et al. Clin Chim Acta 2020;501:136-41. |
| [f] Shimizu Y et al. Clin Chim Acta 2017; 472:105-11. | [n] Borai A, et al. Clin Chem Lab Med 2020; in press |
| [g] Cheng X, et al. Clin Chim Acta 2017; 474:70-5. | [o] Evgina S, et al. Clin Biochem 2020; in press |
| [h] Omuse G, et al. PLoS ONE 2018; 13:e0198444. | [p] Omuse G, et al. Plos One 2020; in press. |
| [i] Shah SAV, et al. Clin Chem Lab Med 2018; | [q] Bawua ASA, et al. Int J Lab Hematol 2020; in press. |

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 23件／うち国際共著 19件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Bawua ASA, Ichihara K, Keatley R, Arko-Mensah J, Dei-Adomakoh Y, Ayeh-Kumi PF, Erasmus R, Fobil J.	4. 巻 --
2. 論文標題 Establishing Ghanaian adult reference intervals for hematological parameters controlling for latent anemia and inflammation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Lab Hematol	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Omuse G, Ichihara K, Maina D, Hoffman M, et al.	4. 巻 --
2. 論文標題 Determination of reference intervals for common chemistry and immunoassay tests for Kenyan adults based on an internationally harmonized protocol and up-to-date statistical methods.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Plos One	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Evgina S, Ichihara K, Ruzhanskaya A, Skibo I, et al.	4. 巻 --
2. 論文標題 Establishing reference intervals for major biochemical analytes for the Russian population: a research conducted as a part of the IFCC global study on reference values.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Biochem	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clinbiochem.2020.04.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Borai A, Ichihara K, Masaud A, Tamimi W, et al	4. 巻 58
2. 論文標題 Establishment of reference intervals for immunoassay analytes of adult population in Saudi Arabia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Chem Lab Med	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1515/ccIm-2019-1049	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Usami Y., Ichihara K, Uehara T, Sugano M, et al,	4. 巻 501
2. 論文標題 Evaluation of a novel serum IgG4 assay and determination of reference interval for the Japanese population.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Chim Acta	6. 最初と最後の頁 136-141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2019.10.032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Y, Ichihara K	4. 巻 57
2. 論文標題 Elucidation of stability profiles of common chemistry analytes in serum stored at six graded temperatures.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Chem Lab Med	6. 最初と最後の頁 1388-1396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/ccIm-2018-1109	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wang D, Yu S, Cheng X, Cao L, Zhang H, Liu L, Tang Y, Cai Q, Li P, Ma C, Hou L, Sun D, Zou Y, Li H, Xia L, Yin Y, Li D, Qiu L, Ichihara K	4. 巻 496
2. 論文標題 Nationwide Chinese study for establishing reference intervals for thyroid hormones and related tests.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Chim Acta	6. 最初と最後の頁 62-67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2019.06.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shah SAV, Ichihara K, Dherai AJ, Ashavaid TF.	4. 巻 56
2. 論文標題 Reference intervals for 33 biochemical analytes in healthy Indian population: C-RIDL IFCC initiative	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Chem Lab Med	6. 最初と最後の頁 2093-2103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/ccIm-2018-0152	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Klee G, Ichihara K, Ozarda Y, Baumann NA, Straseski J, Bryant SC, Wood-Wentz CM	4. 巻 150
2. 論文標題 Reference intervals: comparison of calculation methods and evaluation of procedures for merging reference measurements from two US medical centers.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Clin Pathol	6. 最初と最後の頁 545-554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajcp/aqy082	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yu S, Qiu L, Liu M, Li S, Tao Z, Zhang O, Xia L, Li P, Hou L, Qin X, Yin Y, Ichihara K, Cheng X	4. 巻 56
2. 論文標題 Establishing reference intervals for sex hormones and SHBG in apparently healthy Chinese adult men based on a multicenter study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Chem Lab Med	6. 最初と最後の頁 1152-1160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/cclm-2017-0749	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Omuse G, Maina D, Mwangi J, Wambua C, Radia K, Kanyua A, Kagotho E, Hoffman M, Ojwang P, Premji Z, Ichihara K, Erasmus, R	4. 巻 13
2. 論文標題 Complete blood count reference intervals from a healthy adult urban population in Kenya.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Plos One	6. 最初と最後の頁 e0198444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0198444	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ichihara K	4. 巻 2
2. 論文標題 International collaborative research project to establish reference intervals in harmonisation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Impact	6. 最初と最後の頁 53-55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.21820/23987073.2018.2.53	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Omuse G, Maina D, Hoffman M, Mwangi J, Wambua K, Kagotho E, Amayo A, Ojwang P, Premji Z, Ichihara K, Erasmus R.	4. 巻 17
2. 論文標題 Metabolic syndrome and its predictors in an urban population in Kenya: A cross sectional study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Endocr Disord	6. 最初と最後の頁 37(1-11)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1186/s12902-017-0188-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Cheng X, Zhang Q, Liu M, Li S, Tao Z, Ichihara K, Yu S, Zhang K, Li P, Han J, Qiu L	4. 巻 474
2. 論文標題 Establishing age-specific reference intervals for anti-Mullerian hormone in adult Chinese women based on a multicenter population	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Chim Acta	6. 最初と最後の頁 70-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.09.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shimizu Y, Ichihara K, Kouguchi K	4. 巻 472
2. 論文標題 Time required for resetting postural effects on serum constituents in healthy individuals.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Chim Acta	6. 最初と最後の頁 131-135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.07.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Y, Ichihara K, Nakajima K	4. 巻 472
2. 論文標題 Biological sources of variation of serum adiponectin among healthy individuals in comparison with related nutritional and inflammatory markers.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Chim Acta	6. 最初と最後の頁 105-111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.07.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ozarda Y, Ichihara K, Bakan E, Polat H, Ozturk N, et al.	4. 巻 27
2. 論文標題 A nationwide multicentre study in Turkey for establishing reference intervals of haematological parameters with novel use of a panel of whole blood.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochemia Medica	6. 最初と最後の頁 350-377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.11613/BM.2017.038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yu S, Qiu L, Liu M, Li S, Tao Z, Zhang O, Xia L, Li P, Hou L, Qin X, Yin Y, Ichihara K, Cheng X	4. 巻 56
2. 論文標題 Establishing reference intervals for sex hormones and SHBG in apparently healthy Chinese adult men based on a multicenter study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Chem Lab Med	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1515/ccIm-2017-0749	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ichihara K, Ozarda Y, Barth JH, et al.	4. 巻 467
2. 論文標題 A global multicenter study on reference values: 1. Assessment of methods for derivation and comparison of reference intervals	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Chim Acta	6. 最初と最後の頁 70-82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2016.09.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ichihara K, Ozarda Y, Barth JH, et al.	4. 巻 467
2. 論文標題 A global multicenter study on reference values: 2. Exploration of sources of variation across the countries.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Chim Acta	6. 最初と最後の頁 83-97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2016.09.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Phatlhane DV, Zemlin AE, Matsha TE, Hoffmann M, Naidoo N, Ichihara K, Smit F, Erasmus RT.	4. 巻 458
2. 論文標題 The iron status of a healthy South African adult population.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Clin Chim Acta	6. 最初と最後の頁 240-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2016.06.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Xia L, Qiu L Cheng X, Chen M, Tao Z, Li S, Liu M, Wang L, Qin X, Han J, Li P, Hou L, Yu S, Ichihara K.	4. 巻 95
2. 論文標題 Nationwide multicenter reference interval study for 28 common biochemical analytes in China.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e2915
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000002915	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Masuda S, Ichihara K, Yamanishi H, Hirano Y, Tanaka Y, Kamisako T	4. 巻 53
2. 論文標題 Evaluation of menstrual cycle-related changes in 85 clinical laboratory analytes.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Ann Clin Biochem	6. 最初と最後の頁 365-76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0004563215617212	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Jono H, Su Y, Obayashi K, Tanaka Y, Ishiguro A, Nishimura H, Shinriki S, Ueda M, Ikeda K, Yamagata K, Ichihara K, Ando Y	4. 巻 458
2. 論文標題 Sources of variation of transthyretin in healthy subjects in East and Southeast Asia: Clinical and experimental evidence for the effect of alcohol on transthyretin metabolism.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Clin Chim Acta	6. 最初と最後の頁 240-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2016.04.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計22件（うち招待講演 22件 / うち国際学会 13件）

1. 発表者名 市原 清志
2. 発表標題 データマイニング法(間接法)による基準範囲設定ツールの開発
3. 学会等名 日本臨床検査医学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市原 清志
2. 発表標題 The indirect method for derivation of reference intervals: a proposal of a new scheme for improved results
3. 学会等名 Malaysian Association of Clinical Biochemistry（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ichihara K
2. 発表標題 Laboratory values in the elderly. Are they different?
3. 学会等名 Malaysian Association of Clinical Biochemistry, 28th Annual Conference（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ichihara K
2. 発表標題 Concept and use of big data in laboratory medicine
3. 学会等名 Malaysian Association of Clinical Biochemistry, 28th Annual Conference（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 市原 清志
2. 発表標題 検査診断知識ベース構築国際プロジェクトにおけるデータの標準化調和化の戦略
3. 学会等名 日本臨床検査医学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 市原 清志
2. 発表標題 ビッグデータの概念と臨床検査分野での活用に向けた展望
3. 学会等名 日本臨床検査医学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 市原 清志
2. 発表標題 準範囲設定の調和化 世界と日本の現状
3. 学会等名 日本臨床化学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 市原 清志
2. 発表標題 共用基準範囲の現状 基準範囲の比較でわかる偏り是正の重要性
3. 学会等名 日本臨床化学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ichihara K
2. 発表標題 Global project to determine reference intervals in harmonization in Symposium on “Laboratory Reference Intervals: Global Initiatives and Harmonization Challenges”
3. 学会等名 IFCC WorldLab 2017, in Duban, South Africa (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ichihara K
2. 発表標題 The protocol for building clinical case bank for laboratory diagnosis by international collaborations in Symposium on "Development of Clinical Case Bank for Evidence-based Laboratory Medicine (EBLM)"
3. 学会等名 IFCC WorldLab 2017, in Duban, South Africa (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 市原清志
2. 発表標題 検査診断知識ベース構築国際プロジェクトにおけるデータの標準化・調和化の戦略：シンポジウム [医療ビッグデータ解析時代を支えるEBLM研究の目指す方向性]
3. 学会等名 日本臨床検査医学会総会（京都）（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 市原清志
2. 発表標題 EBLMのための疾患別基準範囲の設定． [教育講演]
3. 学会等名 日本臨床検査自動化学会 第49回大会（横浜）（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 市原清志
2. 発表標題 臨床判断値の適切な設定と解釈に必要な統計学の基礎知識: シンポジウム [臨床判断値を考える]
3. 学会等名 日本臨床検査医学会中国四国支部総会(岡山)(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ichiara K
2. 発表標題 IFCC global study on reference values: Its strategy and interim results
3. 学会等名 7th Annual Conference of Alexandria Clinical Pathology Department. (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ichiara K
2. 発表標題 Development of clinical case bank for evidence based laboratory medicine
3. 学会等名 7th Annual Conference of Alexandria Clinical Pathology Department. (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ichiara K
2. 発表標題 Statistical analysis for clinical utility of laboratory tests.
3. 学会等名 7th Annual Conference of Alexandria Clinical Pathology Department. (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ichihara K
2. 発表標題 A perspective on standardized/harmonizable recording of clinical laboratory test results for the practice of EBLM in Symposium 18: An international project on harmonized accumulation of reference values and clinical case records for EBLM.
3. 学会等名 2016 Asian-Pacific Federation of Clinical Biochemistry Congress in Taipei. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ichihara K
2. 発表標題 Hands-on course to learn skills essential for analyzing reference values.
3. 学会等名 2016 Asian-Pacific Federation of Clinical Biochemistry Congress in Taipei. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 市原清志
2. 発表標題 基準範囲の調和化：日本と世界の現状 (シンポジウム：IFCCの現状と目指す方向性 --- JSCC、JSLMはどうする?)
3. 学会等名 第63回日本臨床検査医学会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ichihara K
2. 発表標題 Clinical chemistry and laboratory medicine for better patient care.
3. 学会等名 2016 Nepali Association of Clinical Chemistry General Conference. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ichiara K
2. 発表標題 Ethnic and regional differences in common laboratory tests: their implications for the globalization of medical practice in Symposium on " "Addressing Pre- and Post-Analytical Issues in Developing Countries"
3. 学会等名 2016 Am Assoc Clin Chem (AACC) Annual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ichiara K
2. 発表標題 Understanding the impact of race and regionality on common tests.
3. 学会等名 The 26h Malaysia Association of Clinical Biochemistry Conference. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	齋藤 貴之 (SAITO Takayuki) (80375542)	群馬大学・大学院保健学研究科・教授 (12301)	
研究分担者	川口 鎮司 (KAWAGUCHI Yasushi) (90297549)	東京女子医科大学・医学部・准教授 (32653)	
研究分担者	村上 博和 (MURAKAMI Hi rokazu) (40166260)	群馬大学・その他部局等・特別教授 (12301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	谷澤 幸生 (TANIZAWA yukio) (00217142)	山口大学・大学院医学系研究科・教授 (15501)	
研究分担者	曽根 博仁 (SONE Hirohito) (30312846)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	