

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月1日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21406015

研究課題名（和文） 国際連携による臨床検査値の地域差探索と共有基準範囲の設定

研究課題名（英文） Exploration of regionality in laboratory test results and derivation of common reference intervals through international collaborative survey.

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

研究者番号：10144495

研究成果の概要（和文）：

2009年臨床検査の基準範囲共有化を目指した調査を、東南アジア7ヶ国62検査施設の協力を得て実施した。健常者3541名（国内2082、国外1459）から採血を行い、主要72検査を日本で一括測定した。その結果、国内では地域差を一切認めなかったが、国際比較では22検査で地域差を認め、基準範囲の共有化に一部制約のあることを解明した。また質問票から検査の多様な変動要因を見出した。この成果を受け、世界規模に拡大した調査を2011年に着手した。

研究成果の概要（英文）：

An international multi-center study on reference values was conducted in 2009 with participation of 62 laboratories in South-east Asia. 3541 well-defined healthy individuals (Japan 2082; oversea 1459) were recruited. All sera were measured collectively for 72 commonly measured analytes in Japan. Regionality of test results was observed in 22 analytes, but it was not when data were limited to those from Japan. A variety of evidence on sources of variations was analyzed based on life style questionnaire. With successful outcome, an expanded study of a global scale was planned and launched with elaboration of common protocol in 2011.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2010年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2011年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
年度			
年度			
総計	13,100,000	3,930,000	17,030,000

研究分野：臨床検査医学

科研費の分科・細目：境界医学・病態検査学

キーワード：基準範囲、東南アジア、標準化、多施設共同研究、地域差、臨床検査値変動要因、パネル血清

1. 研究開始当初の背景

臨床検査値の標準化は近年の国際臨床化学連合学術部門(IFCC-SD)を中心とした努力で大きく進歩したが、検査診断の目安となる基準範囲には大きな施設間差が存在する。この背景に、基準範囲の設定には十分数の健常者を的確な基準で集める必要があり、かつ高度な統計処理技術(層別化の必要性の判定、正規分布変換など)が要求されるなどの難点がある。そこで、多施設共同で十分数の健常者を募り、適確な統計的手法で信頼性の高い基準範囲の設定が求められる。

研究代表者らは、血漿蛋白検査の標準化がほぼ達成されたことを受け、アジア太平洋臨床生化学連合(APFCB)の協力を得て、2000、2006年にアジア地域で、各1294、550名の健常者を対象に、基準範囲の設定を試みた[1,2]。その結果、いずれの調査でも、予想に反して、炎症マーカー検査を中心に、基準値に明瞭な地域差を認める項目があることを見出した。

2. 研究の目的

上記結果を受け、APFCBやIFCC-SDの血漿蛋白専門委員会および基準範囲判断値専門委員会(C-RIDL)において、健常者数を増やし、より多項目の検査(腫瘍マーカー、ホルモン、代謝マーカー等を加えて)を対象とした調査(第3次調査)を2007~8年に企画、測定値の地域差や生理的変動要因を確認した上で、共有基準範囲を求めるプロジェクトを2009年度に実施した。

さらに、医療のグローバル化の観点から、2010~11年に同様の調査を世界規模で国別に実施することをC-RIDLが企画、共通の調査計画書や標準手順書を作成した。また、測定は各国に中央測定施設を設定して行うが、多数の健常者からなるパネル血清を共通に測定し、その値に基づいて国家間で値を比較・統合する戦略を採択した。その妥当性を確認するため、2011年4月に3ヶ国4施設が参加して、パネル血清の比較測定試験を実施した。その成功を受け2011年11月から第4次調査の第1期分を開始した。

これら研究活動は、データの標準化調和化を図りつつ、地域差も含め基準値の変動要因を解明し、可能な検査項目について、基準範囲の国際的な共有化を実現することを目的としたものである。

3. 研究の方法

(1) 第3次調査

対象は日本全国12地域47臨床検査施設、日本以外のアジア9都市(ソウル、北京、台北、台南、香港、マカオ、ホーチミン、クアラルンプール、ジャカルタ)の計15施設から、一定の基準で計3541名の健常者を集め、2009年1~7月に採血を行い、血清試料は、その

一部を現地施設に残し、全て-80℃で東京に輸送した。

調査対象は、化学検査27、免疫検査14、内分泌検査16、腫瘍マーカー6、その他9の合計72項目とし、測定試薬はベックマンコールタ(BEC)、日東紡メディカル、栄研化学、大塚製薬から提供を受け、5~9月に主に中央施設としたBEC社の有明検査室にて一括測定した。31項目の主要化学検査とステロイドホルモンに対しては、認証標準品等により値を校正し、標準化対応を行った。

地域差の有無は枝分かれ分散分析法により判定[3]し、他の変動要因に関する分析には重回帰分析法を利用した。基準範囲は調整Box-Coxべき乗変換式を用いたパラメトリック法にて設定した。一方、算出した基準範囲を各施設の値に変換すべく、平均22試料を用いて中央施設と各参加施設(参加44)との間でクロスチェック調査を行った。

(2) パネル血清による基準値の調和化の確認

第3次調査は、日本に試料を輸送し一括測定したが、第4次調査では国別に中央測定を行うため、国家間で値の調和化(相互変換)を可能とするため、本研究の一環として、2011年3月健常者80名を募り、パネル血清を作成した。その有効性の確認試験には、日本、トルコ、米国の4施設が参加、総計55項目(生化学)を対象に、世界4大試薬メーカー間で、比較測定により値の互換性をとれるかを予備調査により確認した。

(3) 第4次調査

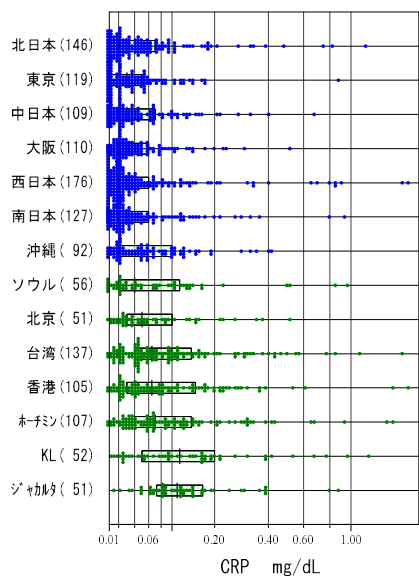
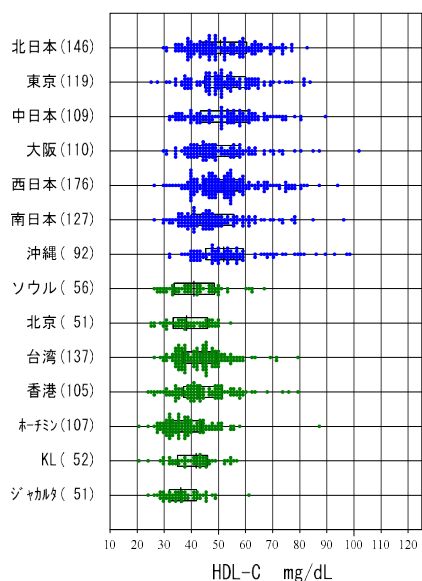
第3次調査同様の共有基準範囲設定に向けた調査を世界規模に拡大して実施するにあたり、2010~2011年の間に4回のC-RIDL会議を開催し、世界で共通に利用可能な調査プロトコルならびに標準手順書を協議して決めた。また、その仕様に従う世界調査の基本方針として、①国別に独立して多施設共同で健常者を募り調査を実施し、中央一括で測定すること、②測定値の標準化は認証標準物質を用いて行う、③パネル血清で国際的なデータの互換性を取る、④データの解析はC-RIDLで一括して行うことを決めた。そして、2011年11月、日本、中国、米国、英国、トルコ、サウジアラビアの6ヶ国が参加してその第1期分の調査を開始した。

4. 研究成果

(1) 第3次調査

枝分かれ分散分析法により判定し、72検査項目のうち、明瞭な地域差を認めたのは、HDL-コレステロール(HDL-C)、CRP、PTH、葉酸など22項目存在し、それらに対しては地域別に基準範囲を設定した(図1)。

図1 基準値地域差の代表例（男性）



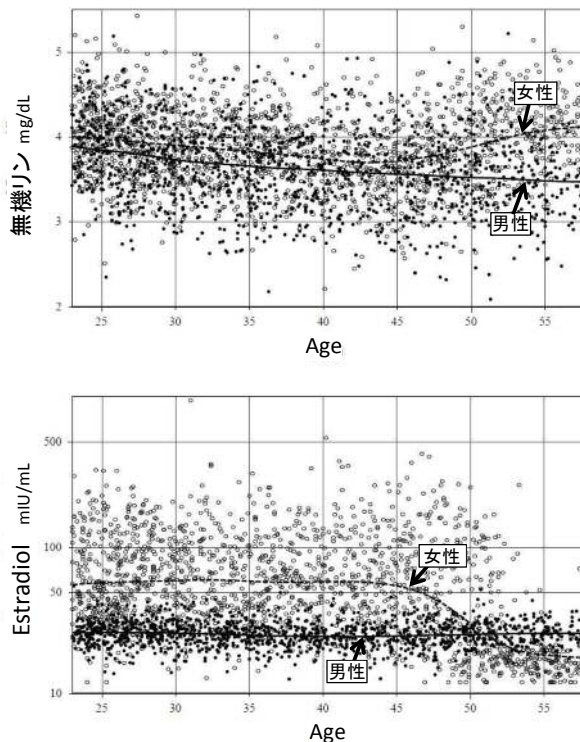
しかし、データを日本に限定すると、どの検査項目でも、地域差を認める項目はなく、日本のデータに限定して設定した基準範囲を国内で共有可能なことを示した。

性差、年齢差はそれぞれ、36、31項目で認め、しかも男女で年齢差のパターンが異なる項目が多かった(図2)。重回帰分析では、BMI、喫煙度、飲酒度、活動度で変化する検査項目を多数認め、基準値の生理的変動要因の実態を体系的に解明できた。

中央施設とのクロスチェック調査では総蛋白、アルブミン、Na、Cl、CA19-9、遊離T4、遊離T3を除き、標準化の達成された化学検査のみならず、免疫アッセイで測定される項目においても極めて安定した相関性

が得られたことから、設定された基準範囲を個々の施設の測定値に合致した基準範囲に変換するサービスを行った。

図2 基準値の加齢変化の代表例

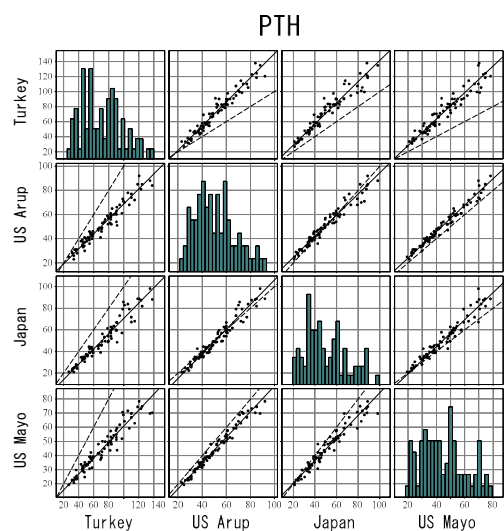
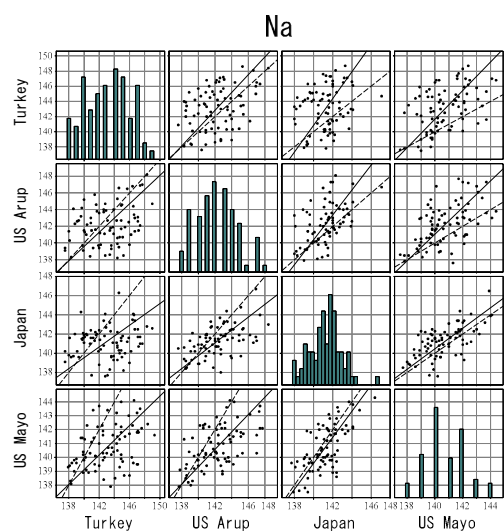
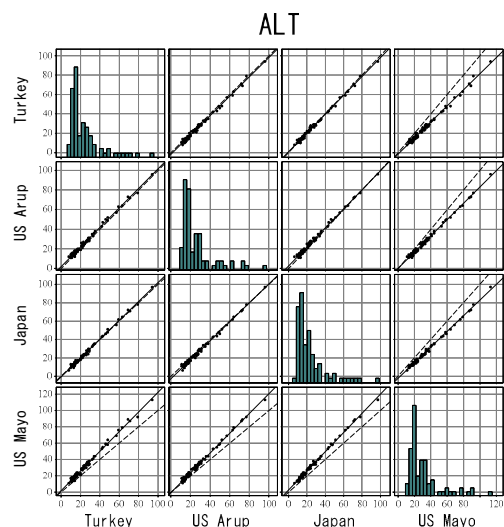


(2) 測定値の互換性に関する予備調査

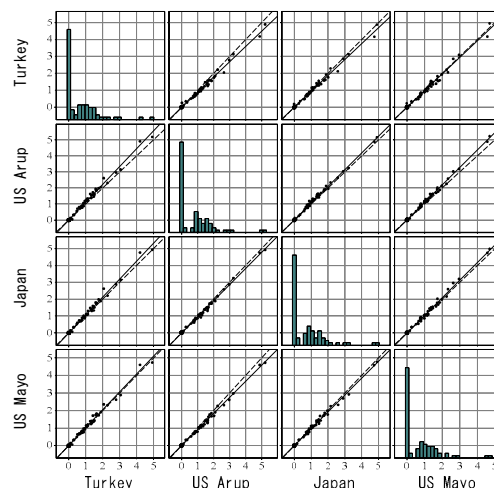
80試料よりなるパネル血清を2011年4~5月に米国2施設、トルコ・日本各1施設に輸送し、化学検査25項目、免疫測定検査30項目を対象に、1週間間隔で2度パネル血清の測定を依頼し、その値の施設内再現性、施設間比較性を検討した。その結果、Na、Cl、遊離T4を除き、測定値の再現性には問題がなかったが、一部で、日間差の影響を認めるケースがいくつか見られたことから、パネル血清の測定は必ず分割して日を変えて測定することの重要性を認めた。

一方、測定値の施設間互換性については、Na、Cl、CA19-9、遊離T4などの一部項目を除き、検査の標準化の有無や測定装置や試薬の差違によらず、測定値に高い相関性が存在することを確認、その回帰直線の利用により各国からの測定値を自在に相互変換して比較できることを明らかにした(図3)。

図3 測定値の測定施設間互換性



PSA



予備調査の結果を受け、2011年5月、7月のC-RIDL会議にて世界規模の基準値調査(第4次調査)の実施が正式に承認され、同年9月には共通の調査プロトコルが完成した。そして、11月よりトルコ、米国、英国、日本、中国の参加で調査を開始した。また2012年1月にはサウジアラビアの追加参加が決まり、総計5600名規模の調査へと発展した。

(4) 今後の展開

初年度2009年に東南アジア地域で3541例を対象に実施した第3次調査のデータを、第4次調査のそれと統合すれば、大規模な基準値のデータベースを構築できることになる。そのデータを分析することで、臨床検査値の地域差、性・年齢・肥満度・喫煙度・飲酒度等による変動に関するエビデンスを明らかにし、それら変動要因を考慮した基準範囲の設定値と共に、その情報を広くWeb上で利用できるようにする計画である。

幸い、平成24~26年度の科学研究費「国際連携による臨床検査基準値データベースの構築と検査診断エビデンスの共有化」(基盤研究(A)海外学術調査 課題番号24256003)を獲得することができ、本計画を予定通り実施できる見通しとなった。

文献

- 1) Ichihara K, Itoh Y, Lam CWK, et al.: Diagnostic and epidemiological implications of regional differences in serum concentrations of proteins observed in six Asian cities. Clin Chem Lab Med 42: 800-9, 2004
- 2) Ichihara K, Itoh Y, Lam CWK, Poon PMK, Kim JH, et al. Sources of variation of commonly measured serum analytes among 6 Asian cities and consideration of common reference intervals. Clin Chem 54:356-65,

2008;

- 3) Ichihara K, Boyd J. An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals. Clin Chem Lab Med 48:1537-51, 2010

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

- ① 市原清志. 基準範囲設定に関する国際動向. 生物試料分析 34: 211-217, 2011 (査読無)
- ② 市原清志. 臨床検査の standardization から harmonization へ. 臨床化学 39: 386-387, 2010 (査読無)
- ③ Ichihara K, Boyd J. An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals. Clin Chem Lab Med 48:1537-1551, 2010 (査読有)
- ④ 市原清志. 共有基準範囲設定国際プロジェクト. 臨床化学 38: 416-423, 2009 (査読無)

[学会発表] (計6件)

- ① Ichihara K. The strategy of the IFCC global reference interval project reflecting lessons from the 2009 Asian multicenter study. Symposium on "Is that normal? --- Reference interval studies around the world", AACC Annual Meeting, July 25, 2011, Atlanta, USA.
- ② Ichihara K. Study design: strategy for collaboration in the definition of reference intervals. Workshop on "Lessons from the Asian - Pacific multicenter reference interval study" during IFCC/EFCC WorldMedLab 2011, May 17, 2011, Berlin, Germany.
- ③ Ichihara K. "The strategy and an overview of the results - regionality and age/sex related changes in test results." In Symposium: "The Asian Project for Joint Derivation of Reference Intervals and Exploration of Diagnostic Evidence for Laboratory Medicine". The 12th Asian - Pacific Congress of Clinical Biochemistry, Oct 6, 2010, Seoul, Korea.
- ④ Ichihara K. Invited lecture. "Study of regionality in laboratory test results and collaborating derivation of reference intervals". Chinese National Congress of Laboratory Medicine 2010, Jan 8, 2010, Harbin, China.
- ⑤ Ichihara K. Key note lecture. "Outline of the results from the third Asian project" Intl Symposium on Joint Determination of

Reference Intervals and Data Analysis for Evidence-Based Laboratory Medicine, Sep 25, 2009, Osaka, Hyatt Regency Osaka

- ⑥ Ichihara K. Plenary lecture: "An Asian study on regionality of test results in 97 analytes and collaborative derivation of common reference intervals", The 14th Annual Conference of APIII (Advancing Practice, Introduction & Innovation through Informatics), Sep 23, 2009, Pittsburgh, USA.

[図書] (計1件)

- ① 市原清志、河口勝憲. 日本教育研究センター、エビデンスに基づく検査診断実践マニュアル、2011、1-463

6. 研究組織

(1) 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
研究者番号：10144495

(2) 研究分担者

野島 順三 (NOJIMA JUNZO)
山口大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：30448071

清水 慶久 (SHIMIZU YOSHIHISA)

山口大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：80403674

(3) 主な研究協力者

【第3次調査】臨床検査施設名のみ

国内：北海道大学、吉田病院 (旭川)、岸本臨床、岩手医科大学、弘前大学、八戸赤十字病院、八戸市立市民病院、千葉県技師会、千葉循環器病センター、千葉大学、東京大学、東邦大学、信州大学、松本医師会医療センター、大町総合病院、山梨大学、山梨県技師会、福井大学、金沢医科大、SRL 金沢、三重大学、名古屋大学、藤田保健衛生大学、安城更正病院、大阪大学、大阪市立大学、国立循環器病センター、天理よろづ相談所病院、岡山大学、川崎医科大学、倉敷中央病院、岡山医学検査センター、松田病院、広島大学、山口大学、山口県立総合医療センター、徳山中央病院、済生会山口総合病院、セントヒル病院、高知大学、高知赤十字病院、高知県技師会、熊本大学、熊本県技師会、CIS、鶴田記念クリニック、寺尾病院、琉球大学、アドベンチストメディカルセンター

国外：Yonsei University / Sung Kyun Kwan University / Kwandong University (ソウル, 韓国)、Beijing University (北京, 中国)、

Mackay Memorial Hospital, Cathay
General Hospital / Yuan Ching Clininical
Laboratory / National Cheng Kung
University / Chi-Mei Medical Center (台
北・台南, 台湾)、Chinese University of Hong
Kong (香港)、 Macau University(マカオ)、
Center for Standardization and QC in
Medical Laboratories of Ho Chi Minh City
(CSQL) National Heart Institute /
Gleneagles Intan Medical Centre (ホーチミ
ン, ベトナム) 、 Prodia Clinical Laboratory
ジャカルタ(インドネシア)

【第4次調査】各国代表者のみ

- George Klee, Mayo Clinic 医科大学, 臨床
検査医学, Rochester, MN 米国
- Julian Barth, Leeds 総合病院部長, Leeds,
英国
- Yesim Ozarda, Uludag 大学臨床生化学,
Bursa, トルコ
- Joely Straseski, 臨床検査医学, ARUP 検
査所, Utah 大学, Salt Lake City, UT 米国
- LuYan Xiao, 検査部, 国立健康省北京病院,
北京、中国
- Anwar Borai, King Khalid 病院, Jeddah,
サウジアラビア