臨床検査分野における 計量計測トレーサビリティと不確かさ および 技能試験スキーム

２０１８年１月２２日
第１２回　不確かさクラブ総会
エル大阪　南ホール

シスメックス株式会社　学術推進部
中山　秀喜、蓮井　康嗣

シスメックスの概要

Copyright by Sysmex Corporation

会社概要

本　　　　社	神戸市中央区
設　　　　立	1968年（昭和43年）2月20日
資　本　金	11,611百万円
連結売上高	249,899百万円
関係会社数	64社（国内：11社、海外：53社） ※持分法適用の関連会社2社含む
従　業　員　数	8,348名（国内：3,453名、海外：4,895名） ※2017年6月末現在（嘱託・パートタイマーなどを含む）
事　業　内　容	臨床検査（血液・尿などの検査）機器、検査用試薬、 ならびに関連ソフトウェアなどの開発・製造・販売・輸出入
社名の由来	SYStematical MEdics ＋ X

2017年3月末現在

Copyright by Sysmex Corporation

シスメックスの事業領域

■ 診断や治療を支える検査

Copyright by Sysmex Corporation

シスメックスの製品展開

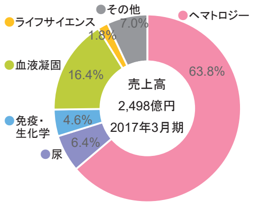
sysmex

■ 主要な検査をカバーする製品を保有

事業	売上構成比（2017年3月期）	生産 機器	生産 試薬
ヘマトロジー（血球計数）	63.8%	●	●
尿	6.4%	●	●
免疫	3.2%	●	●
生化学	1.4%	○	●
血液凝固	16.4%	●	○
ライフサイエンス	1.8%	●	●
その他	7.0%	●	●

●：自社ブランド
○：他社ブランド含む

事業別売上高構成比



sysmex

臨床検査分野における計量計測トレーサビリティ

ISO 17511:2003

sysmex

INTERNATIONAL STANDARD
国際規格

ISO
17511

First edition
第1版
2003年8月15日

英和対訳版

In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in biological samples — Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials

体外診断用医薬品・医療機器 — 生物試料の定量測定 — 校正物質と管理物質の表示値の計量学的トレーサビリティ

臨床検査項目のトレーサビリティの分類

sysmex

ISO 17511によると、測定操作法や校正物質の様々な計量学的レベルに応じて、トレーサビリティ連鎖における到達点は、以下の通り5種類に分けられる。

SI単位		測定操作法	校正物質
a) SI単位に計量学的にトレーサブルな測定結果を持つ量		一次基準測定操作法	一つ以上の認証一次標準物質
b) SI単位に計量学的にトレーサブルでない測定結果を持つ量	1)	国際常用基準測定操作法（これは一次基準測定操作法とは言えない）	一つ又は複数の国際常用校正物質
	2)	国際常用基準測定操作法	国際常用校正物質がない
	3)	国際常用基準測定操作法はない	一つ以上の国際常用校正物質
	4)	国際常用基準測定操作法はない	国際常用校正物質がない

*** ISO 17511:2003***

臨床検査項目のトレーサビリティの分類

臨床検査医学では日常的に400から700種類の量の結果を提供しているが、前述の通り5種類に分けると以下のようになり、臨床検査項目の約半数は基準測定操作法も常用校正物質も持っていない。

SI単位		測定項目（例）
a) SI単位に計量学的にトレーサブルな測定結果を持つ量		電解質, 代謝物, グルコース, コレステロール, ステロイドホルモン, いくつかの甲状腺ホルモンおよび薬物など（25～30種類）
b) SI単位に計量学的にトレーサブルでない測定結果を持つ量	1)	ヘモグロビンA1c, ヘモグロビン（CRM522）など
	2)	HDL-コレステロール, 血球細胞, いくつかの止血因子など（約30種類）
	3)	蛋白ホルモン, ある種の抗体, 腫瘍マーカーなど（WHO国際標準品を含む）（約300種類）
	4)	腫瘍マーカーや抗体測定など（約300種類）

*** ISO 17511:2003**

血球計数の国際常用基準測定操作法

赤血球，白血球
Reference method for the enumeration of erythrocytes and leucocytes,*Clin.lab.Haemat* 1994;16,131-138

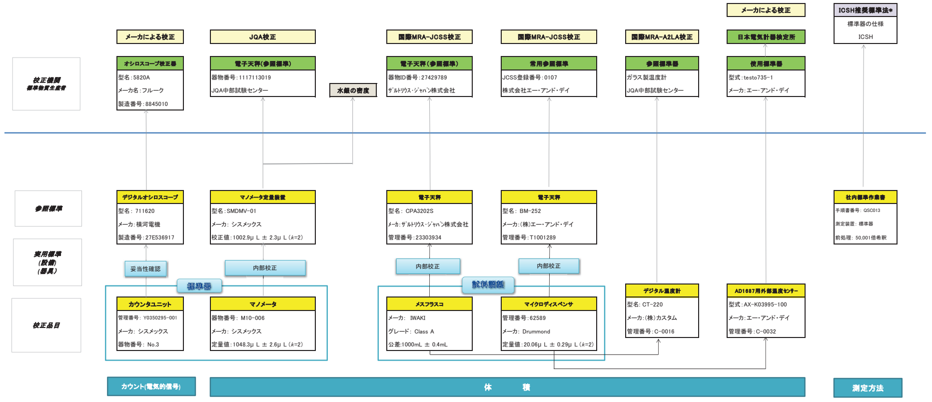
血小板
Platelet Counting by the RBC/Platelet Ratio Method, *Am J Clin Pathol* 2001;115:460-464

ヘモグロビン
NCCLS. *Reference and Selected Procedures for the Quantitative Determination of Hemoglobin in Blood; Approved Standard-Third Edition.* NCCLS document H15-A3 (ISBN 1-56238-425-2). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 14000, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2000.

ヘマトクリット
NCCLS. *Procedure for Determining Packed Cell Volume by the Microhematocrit Method; Approved Standard-Third Edition.* NCCLS document H7-A3 (ISBN 1-56238-413-9). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 14000, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2000.

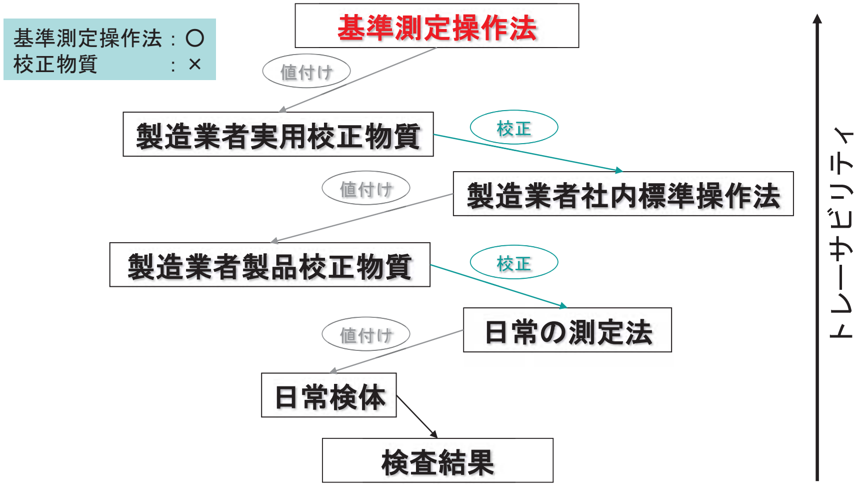
旧名称：NCCLS　*National Committee for Clinical Laboratory Standards*
現名称：CLSI　*Clinical and Laboratory Standards Institute*

赤血球数のトレーサビリティ体系図

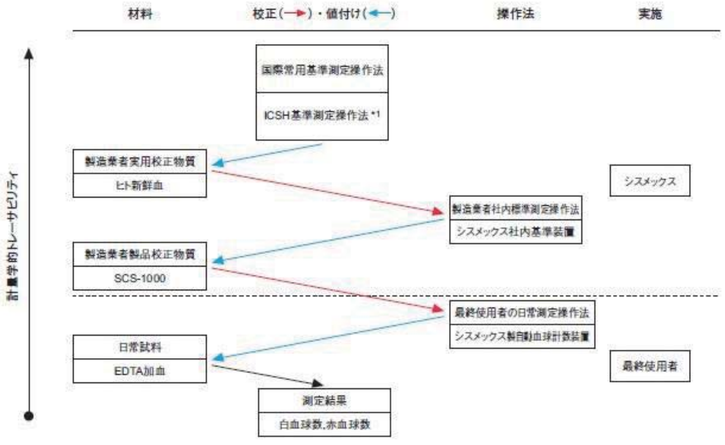


* Reference method for the enumeration of erythrocytes and leucocytes. INTERNATIONAL COUNCIL FOR STANDARDIZATION IN HAEMATOLOGY;PREPARED BY THE EXPERT PANEL ON CYTOMETRY　Clin. lab. Haemat. 1994; 16: 131-138

b)2 のトレーサビリティ体系図の例



赤血球数のトレーサビリティ体系図



赤血球数及び白血球数のトレーサビリティ体系図

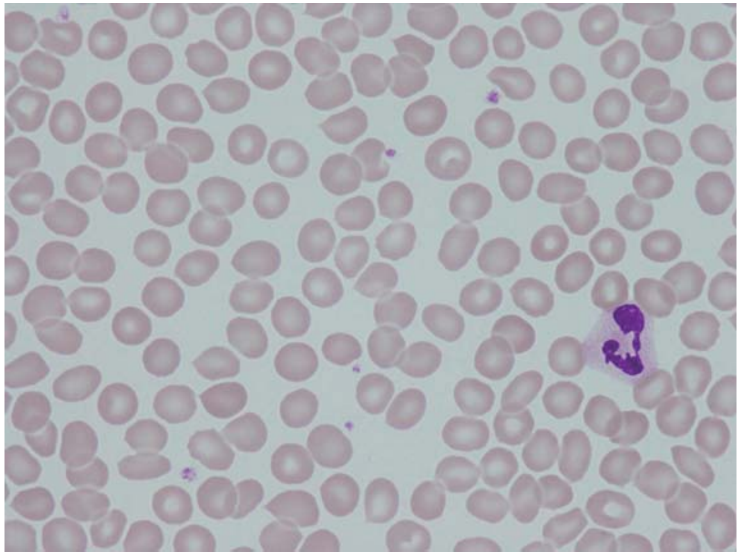
*1: ICSH Expert Panel on Cytometry, Clinical Laboratory Haematology, 16, 131-138, 1994
"Reference method for the enumeration of erythrocytes and leucocytes"

Copyright by Sysmex Corporation

赤血球数の基準測定操作法

Copyright by Sysmex Corporation
Sysmex Corporation

血球の顕微鏡写真



Copyright by Sysmex Corporation

Sysmex Corporation

基準測定操作法による値付け

1-1. ヒト新鮮血の前処理

a) EDTA-2K採血管にて、健常者ドナーより採血を行う

b) 各ドナーの血液試料を1本のボトルにプール し、十分に攪拌する

c) 一定量をマイクロピペットでプラスチック試験管に分注する

測定の準備が完了

1-2. 基準測定操作法による測定・値付け

a) クラスAの全量フラスコを用いて、マクロ希釈を行う

b) 標準器にて測定を行う

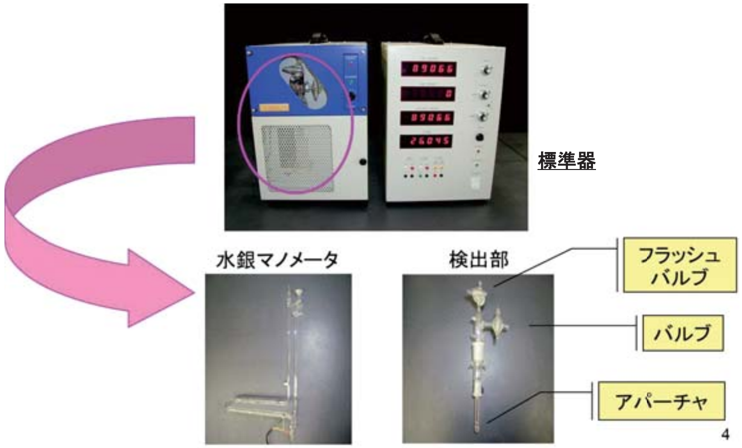
赤血球数の値付けを行う

Copyright by Sysmex Corporation

Sysmex Corporation

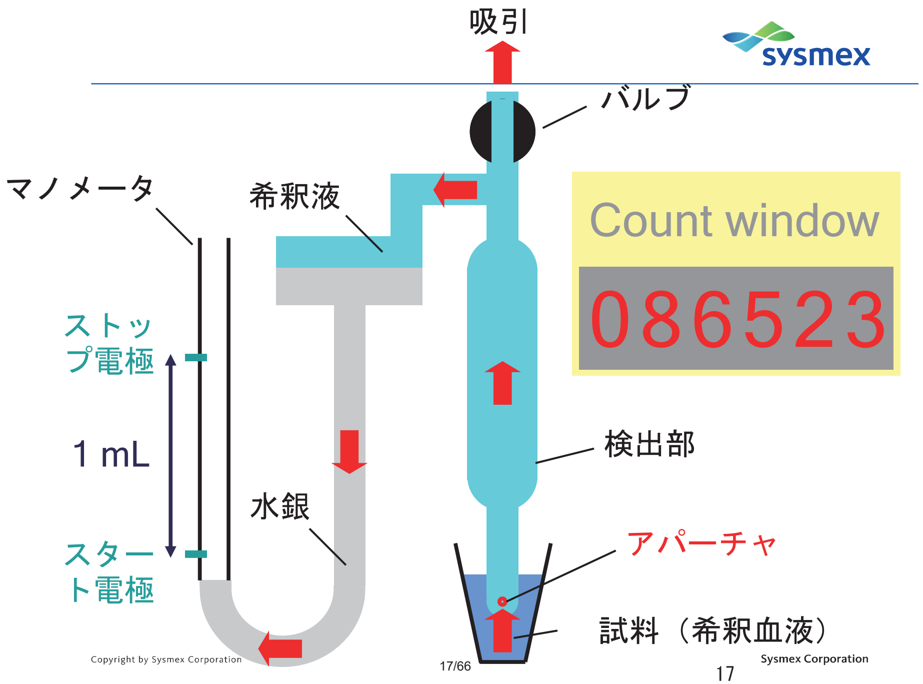
標準器

ICSHの推奨する赤血球数および白血球数の基準測定操作法を実施するために、弊社が設計、開発した装置



Copyright by Sysmex Corporation

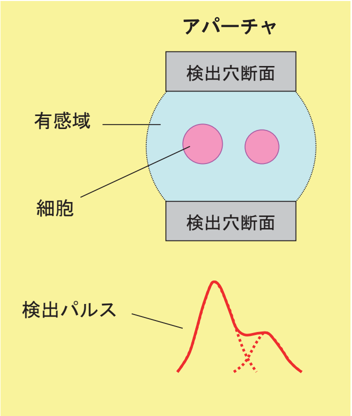
Sysmex Corporation



Copyright by Sysmex Corporation

Sysmex Corporation

同時通過



２つの細胞が有感域を同時に通過

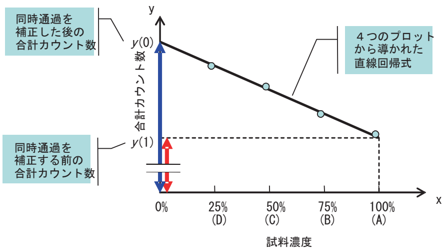
２つの細胞が１つのパルスとして観測され、結果として１つの細胞を数え落とす

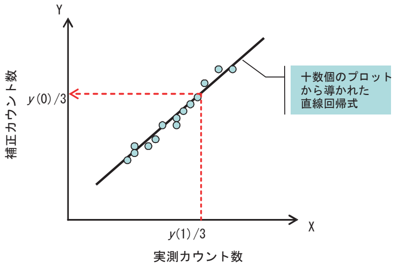
同時通過の補正が必要

Copyright by Sysmex Corporation

Sysmex Corporation

同時通過補正の方法





補正前と補正後の合計カウント数

希釈系列を利用して、y(1)およびy(0)を求める

赤血球の場合

実測カウント数と補正カウント数の関係

直線回帰式に補正カウント数未知の希釈試料の実測カウント数を入力して、補正カウント数を推定する

Copyright by Sysmex Corporation

Sysmex Corporation

臨床検査分野における不確かさ

（赤血球数を例として）

Copyright by Sysmex Corporation

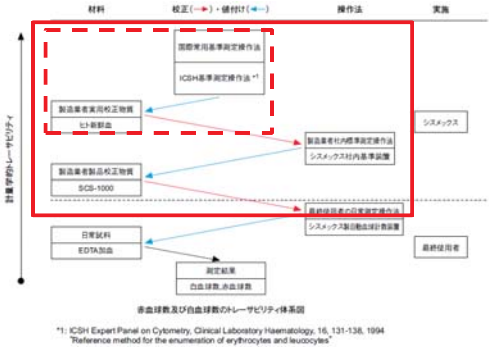
不確かさの算出

■ 対象項目

赤血球数(RBC)，白血球数(WBC)，血小板数(PLT)，ヘモグロビン濃度(HGB)，ヘマトクリット値(HCT)

■ 算出する不確かさ（相対拡張不確かさ）

1. ICSH,CLSI基準測定操作法によるヒト新鮮血への値付けの不確かさ（恒久的施設で行う校正の校正能力）
2. 製造業者製品校正物質による顧客装置の校正の不確かさ（現地校正の校正能力）



Copyright by Sysmex Corporation

不確かさの算出プロセス

STEP 1：
特性要因図を用いた不確かさ要因の洗い出し

STEP 2：
校正結果に影響を与える可能性のある要因の不確かさ算出

STEP 3：
各要因の不確かさの合成および拡張不確かさの算出

Copyright by Sysmex Corporation

恒久的施設で行う校正の校正能力および現地校正の校正能力

ISO/IEC 17025 の要求事項に基づき、恒久的施設で行う校正の校正能力および現地校正の校正能力の不確かさを算出した結果、下表の通りとなった

	RBC	WBC	PLT	HGB	HCT
恒久的施設で行う校正の校正能力 (*k*=2)	0.9%	1.2%	2.6%	1.8%	1.2%
現地校正の校正能力 (*k*=2)	1.5%	3.6%	4.3%	2.2%	1.7%

Copyright by Sysmex Corporation

検査結果への不確かさの影響

共用基準範囲

項目	性別	基準範囲	単位	検査結果		不確かさ	
赤血球数	男性	4.3 - 5.6	10^6/μL	4.4	○	± 0.066	○
	女性	3.8 - 5.0					
白血球数	―	3.3 - 8.6	10^3/μL	6.3	○	± 0.23	○
血小板数	―	150 - 350	10^3/μL	340	○	± 15	↑
ヘモグロビン値	男性	13.5 - 17.0	g/dL	13.6	○	± 0.30	↓
	女性	11.5 - 15.0					
ヘマトクリット値	男性	40 - 51	%	42	○	± 0.72	○
	女性	35 - 45					

JCCLS（日本臨床検査標準協議会）

臨床検査における精度管理について

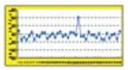
精度保証の考え方

どこの病院でも同じ検査結果が毎日得られるために

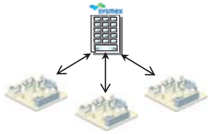
精度管理（QC）によるチェック
- 内部精度管理：日常データ
- 外部精度評価：施設とのデータ比較

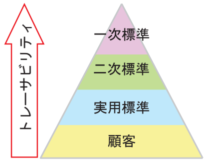
トレーサビリティに基づく校正
- トレーサビリティの検証
- 測定結果の不確かさ

内部精度管理

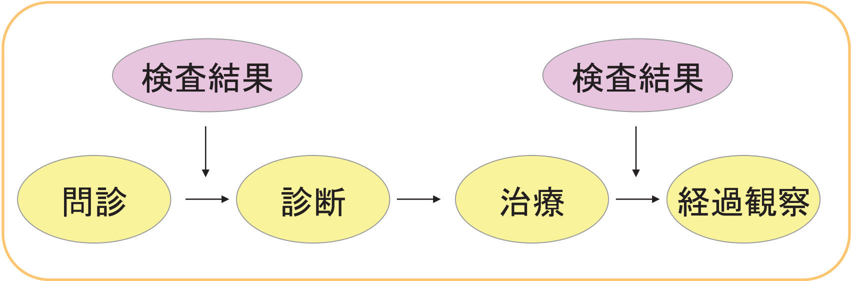


外部精度評価



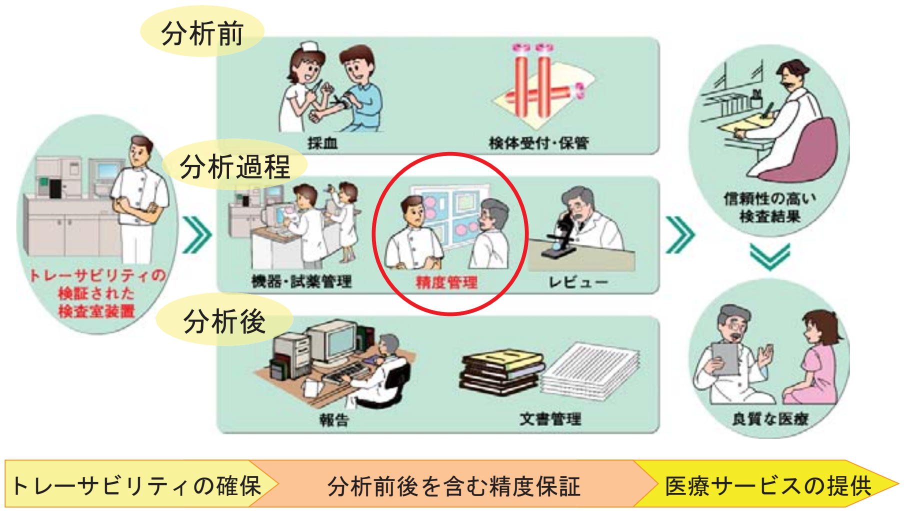


測定値のゆくえ



- ✓ 測定値はそのまま検査結果として、診断や治療に利用される
- ✓ 信頼できる検査結果は、良質な医療提供へつながる

信頼性の高い検査結果を得るまでのプロセス



精度管理(Quality Control)とは？

- **精度管理は産業界における“品質管理”に対応する用語である。**
- **臨床検査の領域では、“臨床検査の結果（またはデータ）”の質（信頼性）を保証するための手段として用いられる。**

Quality Control / 精度管理と品質管理

	品質管理	精度管理
どこで(誰が)	生産工場	臨床検査室
何を	製品 (product)	臨床検査値
何のため	質の良い製品を安価で消費者に提供するために行われる。	質の良い(信頼性のある）検査データを迅速に臨床に届けるために行われる。
どのように	① 原材料の管理 ② 製造工程の管理 ③ 製品の出荷管理	① 試料の採取と扱いの管理 (分析前管理) ② 測定過程の管理(分析管理) ③ 検査結果の管理(分析後管理)
誰のため	消費者(顧客)	臨床医　患者

精度管理とクオリティマネジメント(品質管理)

臨床検査の「質」、「品質管理」

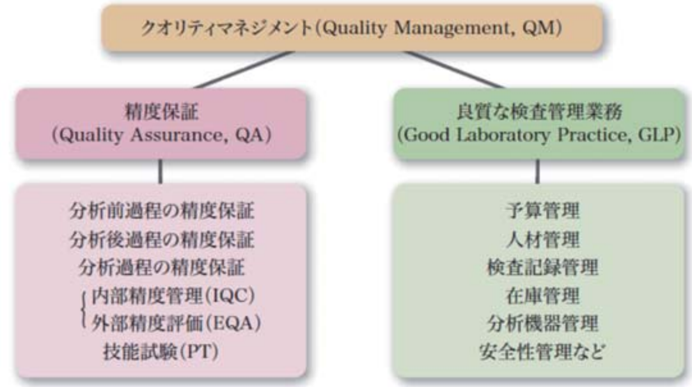


図1. クオリティマネジメントシステムの構成要素

細萱 著「臨床検査の精度保証と標準化」 シスメックス㈱, P2より抜粋

二つの精度管理

精度管理

施設内で

内部精度管理
Internal Quality Control

測定値の「ばらつき」と
「かたより」を管理する。

施設間で

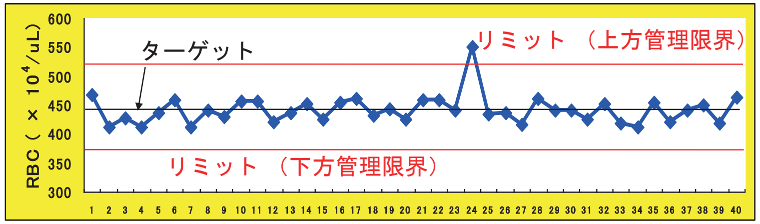
外部精度管理(評価)
External Quality Assessment

検査室間の誤差変動を
解析・管理する。

Copyright by Sysmex Corporation

内部精度管理とは

施設内で、精度管理試料を日常的に
測定して測定値のばらつきを管理すること

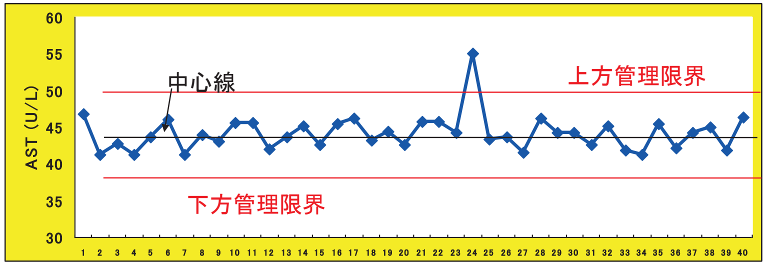


管理図

Copyright by Sysmex Corporation

管理図

管理限界を設定し、精度管理試料の測定値のばらつきを
経時的に管理するもの



- 日々の測定値をプロットする
- 保守管理記録、トラブルの記録を記載する

Copyright by Sysmex Corporation

内部精度管理手法

精度管理試料(コントロール血液など)	精密度	*x-R 管理図法*
		x-Rs, x-Rs-R 管理図法
		Westgardのマルチルール管理図法
		Twin plot 法
	正確度	Cm 管理図法
患者検体	精密度（再現性）	基準値平均法
	個別検体管理（検査過誤）	高値／低値チェック法
		項目間チェック法
		前回値チェック法

Copyright by Sysmex Corporation

精度管理試料（コントロール）の特性

■ 用途
- ✓測定システム（装置＋試薬）の異常をチェックする

■ 機能・特性
- ✓ヒト検体との挙動・性状が近い
- ✓長期にわたって安定性がある
- ✓検体同様に、多項目の精度管理が実施できる
- ✓検体同様に扱える

Copyright by Sysmex Corporation

コントロール値がおかしくなる要因

主な要因
- ●分析機
- ●試薬
- ●標準物質
- ●コントロール

⇒ 消去法により原因を突き止める

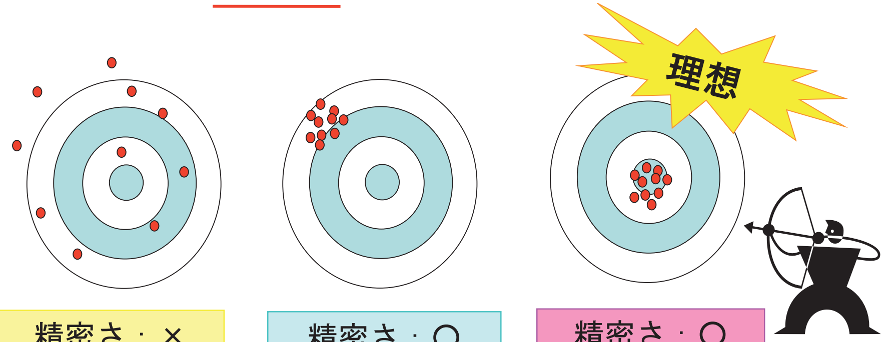
確認事項
- ●試薬（期限）・ 標準液（期限，濃度）
- ●使用コントロール（開封後、溶解後期限、保存方法）
- ●メンテナンス状況（セル、プローブ、光源）
- ●反応タイムコース・分析パラメーター
- ●その他

メーカー側では・・・
同一ロットの試薬・標準液・コントロールに問題がないかを確認する

Copyright by Sysmex Corporation

「測定値が信頼できる！」とは？

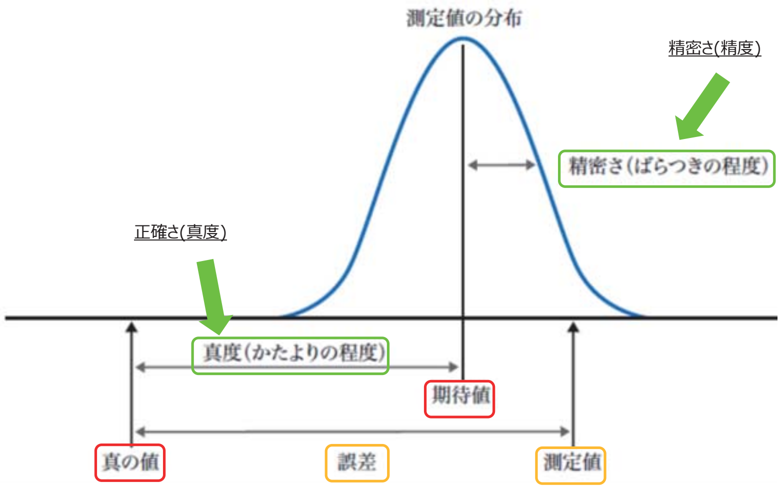
精確さ
- 精密さ ：ばらつきの程度
- 正確さ ：かたよりの程度



精密さ：× 正確さ：×	精密さ：○ 正確さ：×	精密さ：○ 正確さ：○

Copyright by Sysmex Corporation

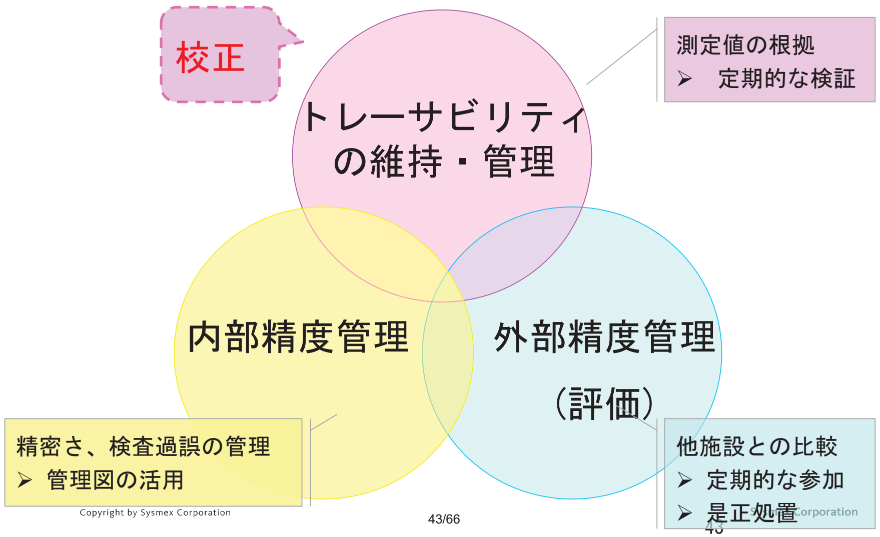
精度管理における正確さ・精密さ



細萱 著「臨床検査の精度保証と標準化」シスメックス㈱，P11より抜粋

Copyright by Sysmex Corporation

信頼性の高い測定値を得るためのアプローチ



Copyright by Sysmex Corporation

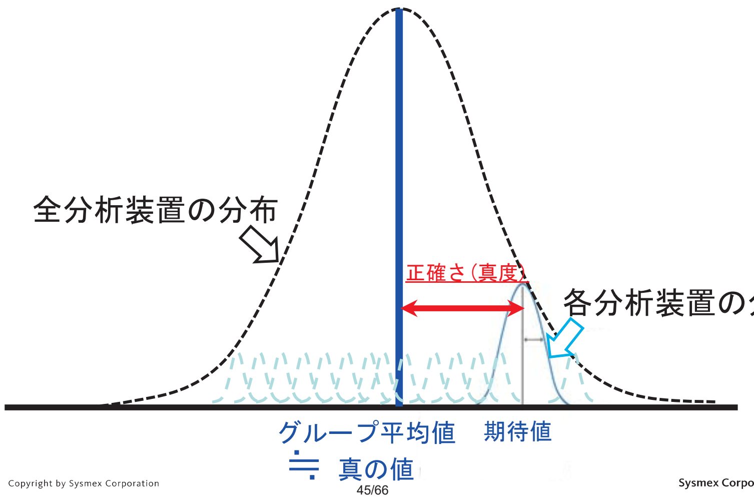
技能試験(外部精度管理(評価))EQA

Copyright by Sysmex Corporation

Sysmex Corporation

外部精度管理（評価）

External Quality Assessment ⟺ Proficiency Testing
技能試験

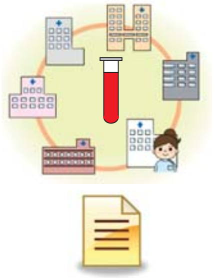


Copyright by Sysmex Corporation

Sysmex Corporation

外部精度管理(評価)

複数の施設に同一試料を配布し、測定値を集計、統計評価することによって、参加施設の技術水準を明確にすること



外部団体：日本医師会、日本臨床衛生検査技師会、
　　地域技師会、 College of American Pathologists (CAP)
メーカー ： SNCS/eQAPi　（シスメックス）など

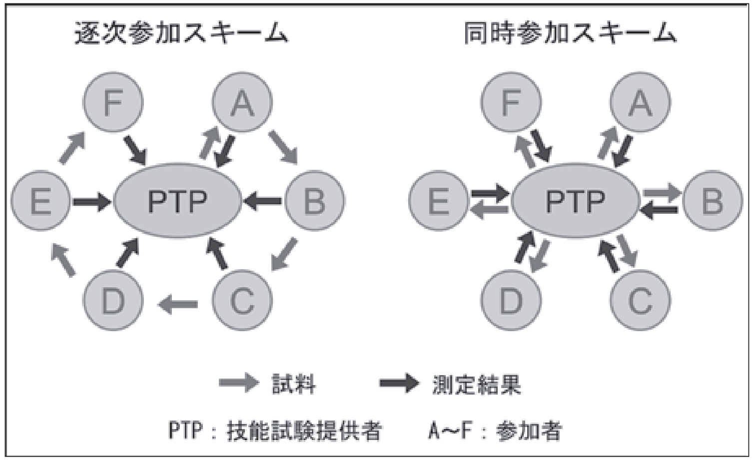
Copyright by Sysmex Corporation

Sysmex Corporation

技能試験スキームのモデル

モデル1 逐次	モデル2 同時	モデル3 解釈	モデル4 サンプルレビュー	モデル5 分割サンプル
試験品目又は加工品を作成／調達する	試験品目を作成／調達する	アンケート，ケーススタディ又は試験品目を作成する	参加者から受け取る試験品目を確定する	参加者が比較のための検体及びサンプルの種類に合意する
報告書を作成し，助言／教育的コメントを発行する	報告書を作成し，助言／教育的コメントを発行する	報告書を作成し，助言／教育的コメントを発行する	報告書を作成し，助言／教育的コメントを発行する	データ及び図表を含む，合意した結論又は処置を記載した，報告書及び記録を作成する

Copyright by Sysmex Corporation



Copyright by Sysmex Corporation

ISO/IEC17043 を取得した
シスメックス外部精度評価サービスSNCS/eQAPi

Copyright by Sysmex Corporation

シスメックスのSNCS/eQAPiは ISO/IEC 17043認定を受けています

（2014/2 日本初）

ISO/IEC 17043 とは？

技能試験(外部精度評価)提供者が備えておくべき能力を定めた国際規格

技能試験(外部精度評価)では、均質性と安定性の品質を保証した試料を提供し、ご施設の測定結果を集計・解析の上、パフォーマンスを評価して月次報告書を発行しています。ISO17043とは、これら一連のプロセスの運用と管理の能力に関する国際規格です。

お客様のメリット

SNCS/eQAPi　の月次報告書は、ISO15189（臨床検査室の品質と能力に関する要求事項）の要求する外部精度評価への参加要件を満たしていることを証明できます。

Copyright by Sysmex Corporation

ISO/IEC 17043とは

sysmex

ISO/IEC 17043は、技能試験提供者のための国際規格です。
技能試験は、**臨床検査の分野では**一般的に「外部精度管理プログラム」といいます。

ISO/IEC 17043認定を取得したということは、外部精度管理プログラムを提供するための能力(技術とマネジメントシステム）があると、国際的に認められたことになります。

－認定機関－

JAB
(日本適合性認定協会）

審査・認定 →

－外部精度管理プログラム提供者－

精度管理センター

精度管理センターは、外部精度管理プログラム「SNCS/eQAPi」の提供者です。

6/21

Copyright by Sysmex Corporation

Sysmex Corporation

SNCS

sysmex

SNCS（シスメックス・ネットワーク・コミュニケーション・システムズ）とは、1999年にスタートした当社装置対象の精度保証支援サービス

- オンラインQC
- オンラインサポート
- Web情報サービス

Copyright by Sysmex Corporation

Sysmex Corporation

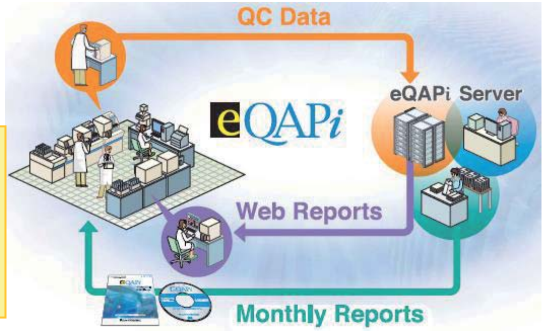
eQAPi

sysmex

eQAPiは、1975年に生化学分野からスタートした、試薬・メーカーを問わないオープンな外部精度評価サービス

【対象分野】

生化学、血算、凝固・線溶、免疫血清、感染症・ウィルス、グリコヘモグロビン



Copyright by Sysmex Corporation

Sysmex Corporation

特長１：長年の実績

sysmex

eQAPi → SNCS →

●1975　第1回～2001年　第9回
ISQC(International Symposium QC)

●1999年　オンラインリアルタイムQC/ サポート
●2003年　グローバルサービス開始
●2004年 「eQAPi 」毎日集計
●2006年 SNCS/eQAPiシステム統合

Copyright by Sysmex Corporation

Sysmex Corporation

特長２：大きな母集団

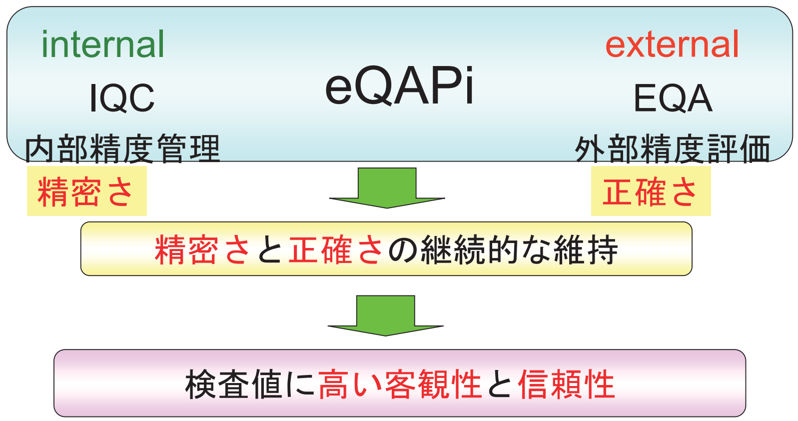
■**毎月約8,200装置が参加（国内）** （2017年9月）

カテゴリー	項目数	項目例
生化学	55	酵素・脂質・CRP・電解質など
血算	96	CBC(赤血球・白血球数等) DIFF(白血球分類), RETなど
凝固・線溶	10	APTT, PT,FIB FDP,Dﾀﾞｲﾏｰなど
グリコヘモグロビン	4	HBA1C
ウイルス･感染症	51	HBs抗原, HCV抗体, HIV 腫瘍項目など
免疫血清	32	CRP, IgG,
その他 (尿・ライフサイエンス)	18	尿中(赤血球,白血球,細菌など) サイトケラチン19 mRNA
合 計	-	-

Copyright by Sysmex Corporation

Sysmex Corporation

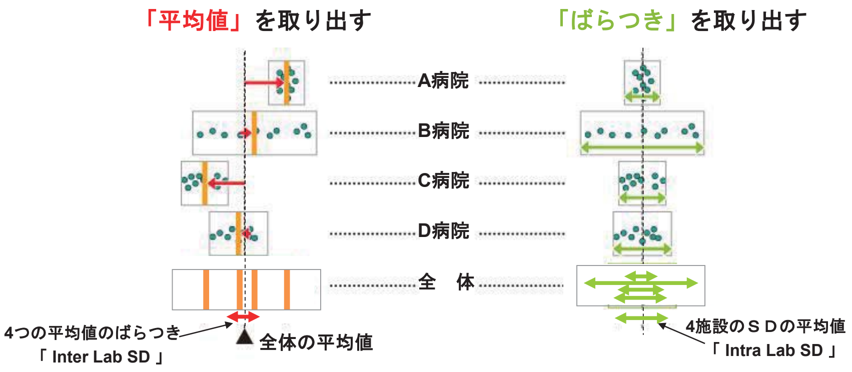
特長３：内部精度管理と外部精度評価の融合



Copyright by Sysmex Corporation

Sysmex Corporation

SDI（正確さ）とPI（精密さ）



「正確さの指標」 SDI ＝

（自装置の平均値 － 全体の平均値）/ INTER-SD

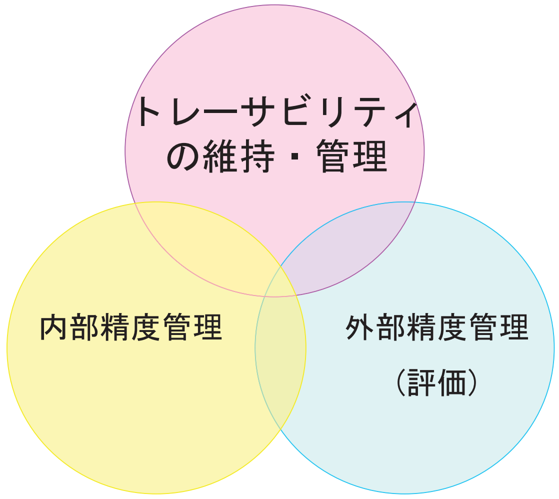
「精密さの指標」 PI ＝

自装置のSD / INTRA-SD

Copyright by Sysmex Corporation

Sysmex Corporation

まとめ



Copyright by Sysmex Corporation

Sysmex Corporation

ご清聴、ありがとうございました

Copyright by Sysmex Corporation