

白血球分類の参照法変更について

2023年3月1日

2023年4月13日一部修正

関係各位

一般社団法人 日本検査血液学会
理事長 矢富 裕
標準化委員会 委員長 高見 昭良
血球計数標準化小委員会 委員長 鶴田 一人

我が国の白血球分類の参照法（reference）は「鏡検法」を基準としていますが、近年国際血液検査学標準化協議会（ICSH）と臨床検査標準協会（CLSI）が提唱した「フローサイトメトリー（FCM）法」[1, 2]が国際標準になりつつあります[3]。当学会（JSLH）も FCM 法の標準化を進め[4-6]、2019 年血球計数標準化事業「FCM 法による白血球分類の参照法における手順書 JSLH-Diff」[7]として発表いたしました。JSLH-Diff は、国内外で高く評価され、「白血球分類の参照法(H20-A2) [2]」の改訂版である「白血球分類の参照法(H20-A3)」に反映される見込みです。

一方、FCM 法の単球比率は鏡検法よりも 10%から 20%高値を示すことがわかっています[2, 6, 8]（**図 1** に評価事例を示します[4]）。原因として、血液塗抹標本上単球は不均一に分布しやすいため、鏡検法では単球比率が低く見積もられる、ばらつきが大きくなるなどの傾向が示唆されています[9]（**図 2** に評価事例を示します[6]）。本変更は、機器校正や外部精度管理調査における目標値としての活用を促すものです。

これらを勘案し、当学会は以下を提言いたします。

1. 白血球分類の参照法を「鏡検法」から「FCM 法」に変更します。
2. 白血球分類基準範囲を施設ごと、機器ごとに設定してください（付録を参照願います）。
3. 外部精度管理調査などの際は、対象機器が採用している参照法に留意し評価してく

ださい。

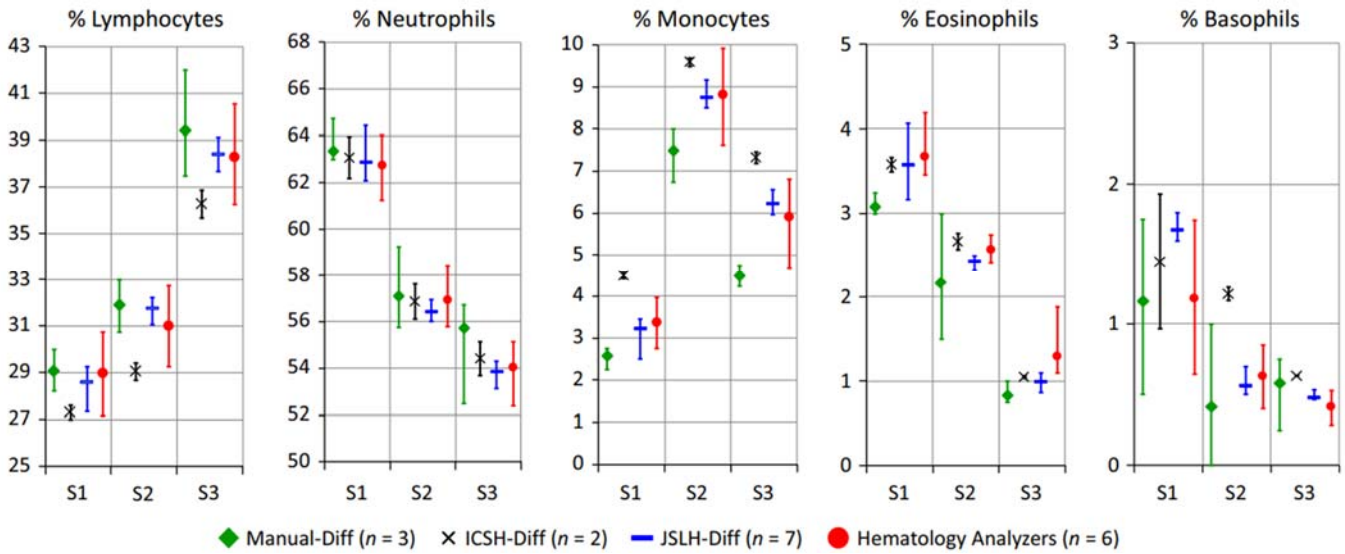


図1. 単球比率のFCM法と鏡検法との違い Interlaboratory imprecision and accuracy survey [4]より引用

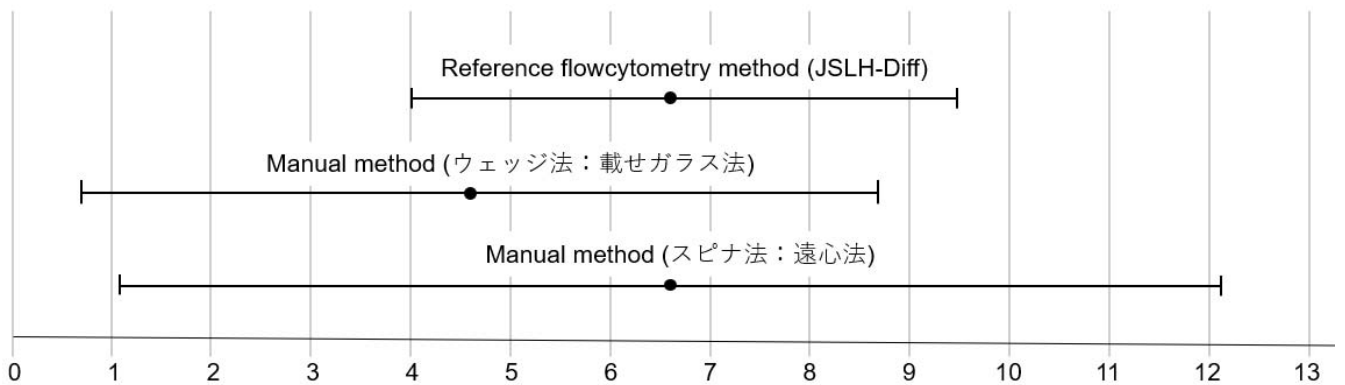


図2. 単球比率の測定法による不均一性の違い
Accuracy performance in leukocyte normal samples: %Monocyte (n=46) [6]より引用し一部改変

付録

基準範囲は 120 人以上の基準個体の測定値から確立されます[10, 11]。基準個体の選定は、日本検査血液学会および日本臨床衛生検査技師会が共同で実施した条件を推奨します[8]。しかし施設ごとに基準範囲を確立することは実質困難であることが多く、その場合には、各施設における基準範囲設定は、メーカーあるいは大規模研究により提示された基準範囲を採用することが薦められています[10, 11]。自施設の基準範囲に他施設で確立した基準範囲を採用するための検証方法は、CLSI EP28-Ed3-IG [12] で詳しく解説されており、具体的には、基準範囲を確立した条件と可能な限り類似した条件で（職員健診検体などは類似した条件の例として挙げられる）、自施設の設備で最低 20 検体を測定し、基準範囲外の結果が 2 検体以内であることを確認します。

基準範囲の確立方法（CLSI EP28-A3c 指針）[10, 11]

- 1) 生理的変動要因や分析上の干渉因子を文献的に調査する
- 2) 基準個体の選択基準、層別基準を定め、問診票を作成する
- 3) 問診票の内容やそのほかの記録から基準個体を選別する
- 4) 基準標本群から除外基準に従って個体を除外する
- 5) 適切な基準個体を選択する
- 6) 検体採取のための適切な準備を整える
- 7) 適切な状態で検体を採取し処理する
- 8)十分に規定された条件の分析法で検体を分析し基準値を収集する
- 9) 測定された基準値を検討し、ヒストグラムで分布を調べる
- 10) 分析の誤差や外れ値を検討する
- 11) 基準限界、基準範囲の推定法を定め、基準範囲を推定する（必要であれば層別の基準範囲とする）
- 12) すべての段階の手順を文書化する

白血球 5 分類の基準範囲を算出するための基準個体の条件[8]

日本在住の 18 歳以上で 10～12 時間絶食した人で、以下のいずれかに該当する者は除外。

- 1) 基礎疾患・悪性腫瘍の既往がある方
- 2) 薬物治療中であること。
- 3) 喫煙歴がある。
- 4) 体格指数（BMI） $28\text{kg}/\text{m}^2$ 以上。
- 5) アルコール摂取量 $75\text{g}/\text{日}$ 以上。
- 6) 最近、感染症やアレルギーを発症した。
- 7) 血液検査の結果、重症であることが明らかな場合。
- 8) 過去 3 ヶ月以内に入院または重篤な疾患の既往歴がある。
- 9) 過去 3 ヶ月以内に献血をしたことがある。
- 10) B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルスのキャリアである。
- 11) 妊娠中または産後 1 年以内の方。

参考文献

1. International Council for Standardization in Haematology WG, Briggs C, Culp N, Davis B, d'Onofrio G, Zini G, et al. ICSH guidelines for the evaluation of blood cell analysers including those used for differential leucocyte and reticulocyte counting. *Int J Lab Hematol*. 2014;36(6):613-27.
2. CLSI. Reference Leukocyte (WBC) Differential Count (Proportional) and Evaluation of Instrumental Methods, 2nd Edition. H20-A2. 2016 [cited 2022 December 20]. Available from: <https://clsi.org/standards/products/hematology/documents/h20/>.
3. 川合陽子. グローバル化時代の医療・検査事情 8 検査血液学領域の国際標準化に関して. *Modern Media*. 2016;62(12):379-88.
4. Kawai Y, Nagai Y, Ogawa E, Kondo H. Japanese Society for Laboratory Hematology flow cytometric reference method of determining the differential leukocyte count: external quality assurance using fresh blood samples. *Int J Lab Hematol*. 2017;39(2):202-22.
5. 鶴田一人, 竹田知広, 近藤弘, 田部陽子, 小池由佳子, 松下弘道, et al. 新鮮血液を用いた 6 メーカー基準自動血球分析装置による外部精度管理調査の経年的評価報告(2019 年度). *日本検査血液学会雑誌*. 2021;22(1):114-25.
6. Yamade K, Yamaguchi T, Nagai Y, Kamisako T. Performance evaluation of leukocyte differential on the hematology analyzer Celltac G compared with two hematology analyzers, reference flow cytometry method, and two manual methods. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(8):e23827.
7. 血球計数標準化小委員会. フローサイトメトリー法による白血球 5 分類算定法 (JSLH-Diff 法) (第 1.41 版) 2019 [cited 2022 December 20]. Available from: <http://jslh.kenkyuukai.jp/special/?id=19104>.
8. Takami A, Watanabe S, Yamamoto Y, Miyachi H, Bamba Y, Ohata M, et al. Reference intervals of white blood cell parameters for healthy adults in japan. *Int J Lab Hematol*. 2021;43(5):948-58.
9. Vis JY, Huisman A. Verification and quality control of routine hematology analyzers. *Int J Lab Hematol*. 2016;38 Suppl 1:100-9.
10. CLSI. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition. CLSI document EP28-A3c. 2010 [cited 2023 February 1]. Available from: <https://clsi.org/standards/products/method-evaluation/documents/ep28/>.
11. 細萱茂美. 基準範囲の設定. *臨床検査法提要 改訂第 35 版* (金原出版) 監修: 金井正光 編集: 奥村伸生/戸塚実/本田孝行/矢富裕. 2020:56-8.
12. CLSI. Verification of Reference Intervals in the Medical Laboratory Implementation Guide. 1st Ed. CLSI implementation guide EP28-Ed3-IG. 2022 [cited 2023 February 1]. Available from: <https://clsi.org/standards/products/companion/companion/ep28ig3/>.