令和2年4月1日発行　通巻第249号

ISSN-2435-2713

医療検査と自動化

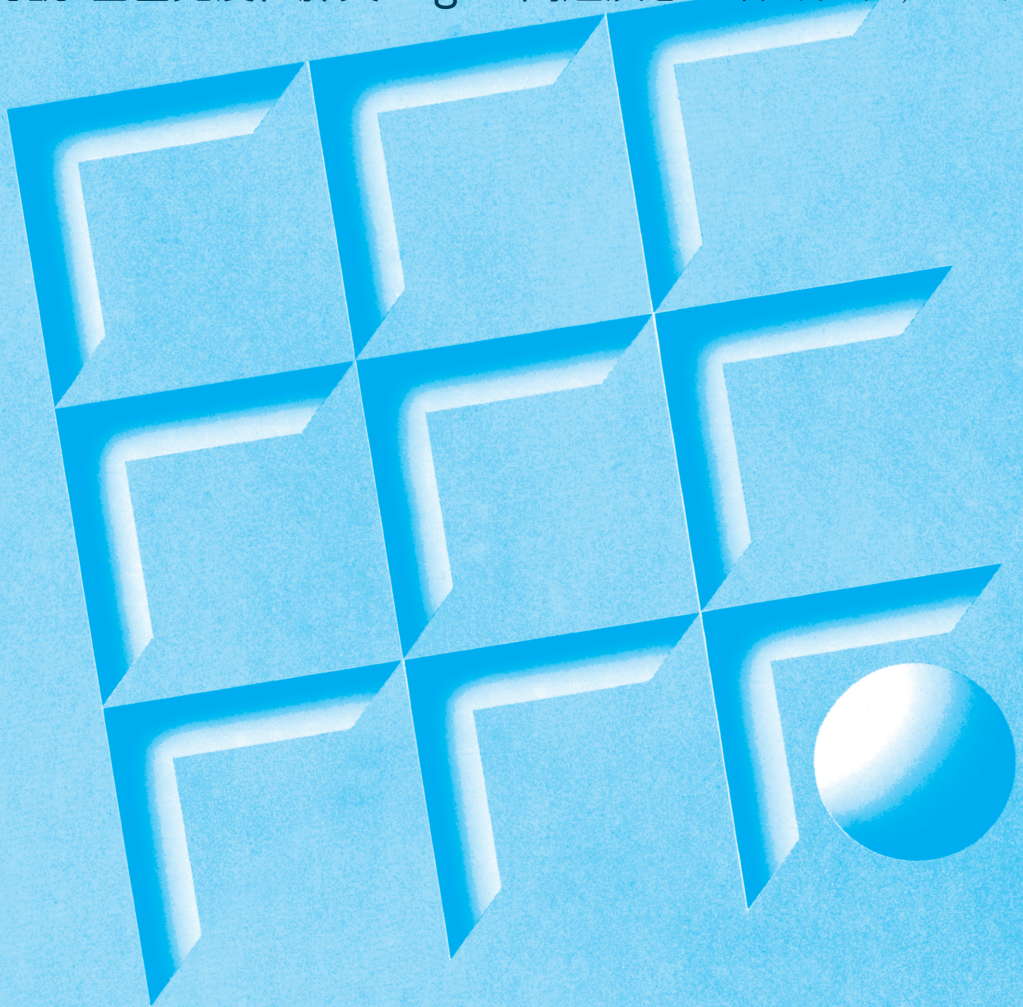
（日本医療検査科学会誌）

Clinical Laboratory Science Journal

第52回大会公告（第3報）

学術委員会2020年度活動予定

総説：自己免疫性膵炎とIgG4関連疾患…菅野光俊，上原　剛



一般社団法人
日本医療検査科学会
The Japan Association for Clinical Laboratory Science

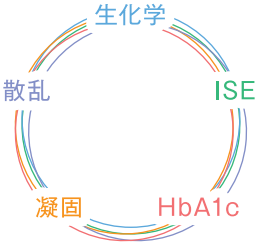
2020
VOL.45
通巻第249号
2

HITACHI
Inspire the Next

継承、そして革新

日立が培ってきた技術と経験をもとに、生化学自動分析装置が、
複合型自動分析装置に進化しました。
多彩な機能と光学系の新技術の搭載によって、5つの測定を1台に集約。
それぞれの検査機関の業務スタイルにあわせた運用が可能です。
よりよいワークフローを実現する新しい複合型自動分析装置のかたち ──
それが、日立自動分析装置3500。

日立自動分析装置
3500



製造販売届出番号:08B2X10005000042
一般的名称:ディスクリート方式臨床化学自動分析装置
一般医療機器(特定保守管理医療機器該当、設置管理医療機器該当)

製品情報は
こちらから

株式会社 日立ハイテク

本　社　〒105-6409 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門ヒルズ ビジネスタワー
お客様サポートセンタ　(03) 3504-7211
www.hitachi-hightech.com/jp/science/

北海道(札幌) (080) 8021-5427　東　北(仙台) (080) 8438-0969　中　部(名古屋) (080) 8420-6408
関　西(大阪) (080) 8020-3544　九　州(福岡) (080) 9564-0285

株式会社日立ハイテクノロジーズは2020年2月12日より株式会社日立ハイテクに社名変更、および、本社を上記へ移転しました。

日本医療検査科学会

第 52 回大会 大会公告（第 3 報）

会　　期：2020 年 9 月 24 日（木）～ 26 日（土）

会　　場：パシフィコ横浜
（横浜市西区みなとみらい 1-1-1
TEL：045-221-2155）

大　会　長：横田　浩充
（東邦大学理学部教育開発センター
臨床検査技師課程　教授）

演題募集期間：2020 年 4 月 1 日（水）～ 4 月 30 日（木）

大会事務局：日本医療検査科学会
TEL：03-3813-6635　FAX：03-3813-6679
E-mail：office@jcls.or.jp

大会テーマ：「これからの臨床検査のあり方 ― 日本医療検査科学会の幕開け ―」

—— プログラム大綱 ——

特　別　講　演：「診療における AI 活用（仮題）」

永井 良三（自治医科大学学長）

記 念 講 演 Ⅰ：「2020 年　臨床検査を新生させ、未来を拓く」

宮島 喜文（参議院議員、日本臨床衛生検査技師会会長）

記 念 講 演 Ⅱ：「これからの臨床検査技師のあり方」

大澤　　進（国際医療福祉大学成田保健医療学部）

教 育 講 演 Ⅰ：「臨床検査の原点・・・検体は宝の山」

藤田 清貴（群馬パース大学保健科学部）

教 育 講 演 Ⅱ：「個別検体管理の AI 化に向けて」

1）質管理総論：採血時チェック・検体鮮度管理・QC 試料による測定ライン管理と検体測定値の妥当性チェック」

桑　　克彦（臨床検査基準測定機構）

2）「検体測定値の妥当性チェック：Na，K，Ca の高値 / 低値症例」

戸枝 義博（筑波メディカルセンター病院　診療技術部）

オリンピック・パラオリンピックイヤー記念特別企画シンポジウム：「臨床検査技師養成校および学生のアンチドーピング検査への関わり（仮題）」

企画座長　芝 紀代子（文京学院大学、東京オリンピック・パラリンピック組織委員会大会運営局アドバイザー）

共同座長　〆谷 直人（国際医療福祉大学）

1）スポーツにおけるドーピング検査の意義

岡野 雅人（LSI メディエンス アンチドーピングラボラトリー）

2）オリンピック・パラリンピック初の臨床検査学科の教員・学生の参加の意義

芝 紀代子（文京学院大学）、彦田 智久（LSI メディエンス アンチドーピングラボラトリー）、他

シンポジウム 1：「分子病理検査と検体検査の連携」

企画座長　郡司 昌治（名古屋第一赤十字病院細胞診分子病理診断部）

共同座長　村上 正巳（群馬大学大学院医学研究科）

1）造血器腫瘍診断のための病理・血液検査室の連携

桝谷 亮太（大阪医科大学附属病院中央検査部）

2）病理分野からみる遺伝子解析と精度管理

郡司 昌治（名古屋第一赤十字病院細胞診分子病理診断部）

3）未定
4）造血器腫瘍における遺伝子診断の実際
伊藤 雅文（名古屋第一赤十字病院病理部）

シンポジウム２：「将来を見据えた卒前臨床検査技師教育の改革」

企画座長　三村 邦裕（千葉科学大学危機管理学部）
企画座長　坂本 秀生（神戸常盤大学保健科学部）
1）臨床検査技師教育の歩み
三村 邦裕（千葉科学大学危機管理学部）
2）これからの臨床検査技師教育
奥村 伸生（信州大学医学部保健学科）
3）臨床検査技師教育における臨地実習のあり方
横地 常広（日本臨床衛生検査技師会）
4）Society5.0 時代を生き抜くための臨床検査技師教育
片岡 浩巳（川崎医療福祉大学医療技術学部）

シンポジウム３：「国際的なハーモナイゼーション時代を迎えたわが国の酵素活性測定法」

企画座長　前川 真人（浜松医科大学医学部臨床検査医学講座）
企画座長　山舘 周恒（人間総合科学大学人間科学部）
1）臨床化学会としての取り組み
前川 真人（浜松医科大学医学部臨床検査医学講座）
2）ALP 測定法変更開始後の状況と今後の取り組み
山崎 浩和（山梨大学医学部附属病院検査部）
3）LD 測定法変更開始後の状況と今後の取り組み
荒木 秀夫（日本大学病院臨床検査部）
4）ALP・LD 測定法変更に伴うアイソザイム検査の対応
星野　忠（東邦大学理学部）

シンポジウム４：「これからの生理学的検査」
生理学的検査における検体検査データの活かし方

企画座長　古川 泰司（帝京大学）
共同座長　日高　洋（大阪大学）
演者未定

シンポジウム５：「これからの血液学検査」

企画座長　通山　薫（川崎医科大学）
企画座長　常名 政弘（東京大学）
1）自動血球計数装置がもつビッグデータからの新知見発掘
片岡 浩巳（川崎医療福祉大学医療技術学部）

2）AI を駆使した血液形態診断研究
田部 陽子（順天堂大学大学院次世代血液検査医学）
3）血液細胞形態の自動判定に向けたシステム開発
松井 啓隆（熊本大学大学院臨床病態解析学）
4）APTT―波形解析の有用性とさらなる展開
下村 大樹（天理よろづ相談所病院 臨床検査部）

シンポジウム 6：「国際交流に向けた各国の活動紹介」

企画座長　康　東天（九州大学）
企画座長　萩原三千男（株式会社エスアールエル）
1）国際交流委員会の活動紹介
萩原三千男（株式会社エスアールエル）
大川龍之介（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科）
2）未定
Prof.Qiu Ling（Director of Department of Laboratory Medicine Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College Hospital）
3）（交渉中）
4）（交渉中）

検査値を読むトレーニング　―「考える臨床検査」徹底討論－検査の奥深さを知る―

企画座長　天理よろづ相談所病院臨床検査部　松尾 収二
解読者　東北大学医学部附属病院検査部　佐々木克幸
兵庫県臨床検査研究所　藤田 宜子
ディスカッサント　3名（選定中）
症例呈示　天理よろづ相談所病院臨床検査部　上岡 樹生

JACLaS 共催シンポジウム

学会共同開催講演

日本医用マススペクトル学会との共催シンポジウム

企画座長　野村 文夫（千葉大学）
企画座長　村田　満（慶應義塾大学）
演者未定

私立医科大学臨床検査技師会共催シンポジウム

演者未定

技術セミナー
＊科学技術セミナー
＊遺伝子・プロテオミクス技術セミナー
＊ POC セミナー
＊血液検査機器技術セミナー
＊医療情報技術セミナー
＊微生物検査・感染症技術セミナー
＊生理検査技術セミナー

モーニングセミナーⅠ

企　画：科学技術委員会
テーマ：臨床化学・免疫化学におけるピットホール
演　者：清宮 正徳（国際医療福祉大学成田保健医療学部医学検査学科）
　　藤本 一満（倉敷芸術科学大学生命科学部生命医科学科）

モーニングセミナーⅡ

企画：血液検査機器技術委員会
演者：今田 昌秀（川崎医科大学）、下村 大樹（天理よろづ相談所病院）
座長：稲葉　亨（京都府立医大）

ランチョンセミナー
機器・試薬セミナー
サテライトセミナー
医療検査科学会・JACLaS 合同交流会：9 月 25 日（金）17：40 ～　パシフィコ横浜近隣ホテル

一般演題応募者へのご注意

(1)　筆頭発表者は、応募時点で必ず正会員でなくてはなりません。ご入会手続き、年会費支払いのない方は演題申し込みができませんのでご留意ください。なお、共同発表者は必ずしも正会員である必要はありませんが、正会員であることが望まれます。正会員には抄録集と補冊が配布されます。年会費は 7,000 円です。
学会ホームページのオンライン会員システムよりご対応ください。

(2)　本大会では一般演題の抄録は 1 ページに 2 演題の掲載となります。

(3)　本大会の演題の発表時間その他は、7 月下旬以降、発表者へメールでお知らせします。詳細は機関紙“医療検査と自動化” Vol.45-No.4：第 52 回大会抄録集(8 月中旬発行予定)でお知らせします。

大会演題発表形式

一般演題の発表形式は口演発表とします。

演題応募要領

会員マイページからの演題申込み(オンライン登録)を行います。

https://jcls.or.jp

オンライン登録について

(1)　**登録方法**：学会ホームページ(http://jcls.or.jp/)の「演題登録」からオンライン登録サイトへお進み下さい。

(2)　**文 字 数**：本文 800 文字以内(演題名、所属機関、演者名を除く)。図表を含む場合は、図表 1 点のみで 200 字と計算して下さい(但し、2MB 以内)。本文は、他のソフトで作成しコピーペーストすることをお勧めします。特殊文字等につきましては登録画面を参照して下さい。
図表をアップロードするためには、あらかじめ図表をスキャナー等で取り込むなどして、ファイル形式を GIF、JPEG に変換して下さい。パワーポイントで図を作成した場合、ファイル保存形式は「JPEG ファイル交換形式」を選択して下さい。ファイルをオンライン登録画面の指示に従いアップロードして下さい。

(3)　**利益相反(COI)について**
発表時に COI 情報を開示していただきます。該当する COI 状態については、発表スライドの最初に提示してください。提示スライド例は大会ホームページ(下記 URL)に掲載されています。
https://jcls.or.jp/coi

(4)　**登録受付期間：2020 年 4 月 1 日（水）～ 4 月 30 日（木）**

特別講演、教育講演、シンポジウム、各種セミナーの演題登録

会員の場合は一般演題に準じて、会員マイページからのオンライン登録をお願いいたします。但し、本文文字数は 1200 字以内(図表は 1 点のみで、200 字として計算してください。但し、2MB 以内)となります。

非会員の場合は、指定の word での提出となります。

詳しくは学会ホームページ(https://jcls.or.jp)の「大会情報はこちら」よりご確認ください。

一般演題分類コード

1. 遺伝子・核酸(感染症)
2. 遺伝子・染色体(感染症以外)
3. コンパニオン診断、がん遺伝子
4. プロテオミクス・メタボロミクス
5. その他(遺伝子)
6. 細胞機能
7. 血球計数・形態
8. 血小板・凝固・線溶
9. その他(血液・凝固)
10. 蛋白・含窒素・生体色素
11. 脂質・リポ蛋白
12. 金属・電解質
13. 酵素
14. 内分泌(ホルモン測定など)
15. 肝機能
16. 肝炎マーカー
17. 腫瘍マーカー
18. 心筋マーカー
19. 糖尿病マーカー
20. 炎症マーカー
21. 骨マーカー
22. 免疫関連蛋白・検査(Ig、補体、QFT など)
23. 感染症(梅毒など)
24. 自己抗体(リウマトイド因子など)
25. 血中薬物・ビタミン
26. 腎機能
27. 尿分析
28. その他(化学・尿)
29. 脳脊髄液・便・体液
30. 微生物検査
31. 標準物質・標準化・不確かさ
32. 精度管理(IQC、EQC、QA、QMS など)
33. 検査情報システム(搬送、LAS、HIS)
34. 情報分析
35. 医療情報システム
36. 採血・検体採取・前処理
37. 装置の性能評価
38. 遠隔医療
39. POCT(ベッドサイド検査、在宅検査など)
40. 救命救急検査・緊急検査
41. 先端検査・フロンティア技術
42. 臨床生理
43. 病理・細胞診
44. 輸血検査
45. 管理運営(経営、効率、教育など)
46. 第三者認定(ISO など)
47. 統計・データマイニング
48. チーム医療・検査相談・臨床支援。患者関連
49. 病態解析・治験
50. 症例・事例検討
51. 症例・事例報告
52. 検査教育
53. 予防医学
54. 小児臨床化学
55. その他

本大会では、優秀演題の筆頭者に対して、優秀演題賞を授与します。対象者は本学会会員の臨床・衛生検査技師とします。受賞者は抄録集に発表され、賞状並びに副賞の授与を合同交流会において行います。

一般社団法人日本医療検査科学会(以下、JCLS)と一般社団法人日本臨床検査機器・試薬・システム振興協会(以下、JACLaS)は、臨床検査を習得する学生を対象に日本医療検査科学会第 52 回大会において学生演題を幅広く募集し、優秀者には優秀演題賞として JACLaS Award を顕彰致します。

対象者は 2020 年 9 月の時点で専門学校生・短期大学生・学部生、または大学院生とします(ただし社会人大学院生を除く)。受賞者は抄録集に発表され、賞状並びに副賞の授与を合同交流会において行います。詳しくは学会ホームページ(https://jcls.or.jp)の「大会情報はこちら」よりご確認ください。

学術委員会2020年度活動予定

1．科学技術委員会

第1回委員会　4月4日（土）15:00～16:20（春季セミナー中止のため開催されず）
沖縄県市町村自治会館
第1回委員会　9月25日（金）10：30～11：50　予定
パシフィコ横浜

○モーニングセミナー

9月25日（金）8：00～8：55
パシフィコ横浜
テーマ：臨床化学・免疫化学におけるピットホール

○技術セミナーの開催

9月26日（土）13：00～15：00　予定
定員400名（事前登録不要）
パシフィコ横浜
テーマ：自動分析装置における反応タイムコースの基礎と活用事例

○発刊予定

科学技術委員会マニュアル第19集
2021年1月下旬発刊予定

2．遺伝子・プロテオミクス技術委員会

第1回　遺伝子・プロテオミクス技術委員会
4月4日（土）16:30～18:00（春季セミナー中止のため開催されず）
沖縄県市町村自治会館
第1回　遺伝子・プロテオミクス技術委員会
9月25日（金）14：00～15：30　予定
パシフィコ横浜
第1回　MALDI-TOF MS WG
9月25日（金）10：00～11：00　予定
パシフィコ横浜
第1回　がんゲノム検査の評価と規制に関する基本的考え方 WG
9月25日（金）10：00～11：00　予定
パシフィコ横浜

○技術セミナー開催

9月24日（木）15：00 ～ 17：30　予定
定員未定（事前登録要）
パシフィコ横浜

3．POC 技術委員会

第1回委員会　4月 4日（土）16:30 ～ 18:00（春季セミナー中止のため開催されず）
沖縄県市町村自治会館
第1回委員会　9月26日（土）10：30 ～ 11：50　予定
パシフィコ横浜

○ POC セミナーの開催

①第75回 POC セミナー（仙台）
テーマ：災害大国日本～対岸の火事ではすまされない！！過去から学ぶ災害医療～
2020年 4月24日（金）13：30 ～ 19：30
定員：150名
（第69回日本医学検査学会行列ができるスキルアップ研修会 Part XI　日本臨床衛生検査技師会との共催企画）

②第76回 POC セミナー（横浜）
テーマ：未定
2020年9月24日（木）　13：00 ～ 17：00
定員120名（予定）（事前登録要）
パシフィコ横浜

③第11回 POC コーディネーター（認定 POC コーディネーター）更新セミナー
テーマ：未定（事前登録不要）
2020年9月25日（金）　13：00 ～ 15：00（予定）
パシフィコ横浜

④第77回 POC セミナー（盛岡）
テーマ：未定
2020年11月19日（木）～ 22日（日）のいずれかで実施予定
定員50名（予定）
（第67回日本臨床検査医学会学術集会　日本臨床検査医学会との共催企画）

○認定 POC コーディネーター試験

9月26日（土）15：00 ～ 17：00　パシフィコ横浜（予定）

◯発刊予定

（仮）認定 POC コーディネーター受験テキスト（PDF 版）：2020年6月（予定）

4．血液検査機器技術委委員会

第1回委員会　4月4日（土）15:00 ～ 16:20（春季セミナー中止のため開催されず）
沖縄県市町村自治会館

第1回委員会　9月24日（木）13：00 ～ 14：30　予定
パシフィコ横浜

◯モーニングセミナーの開催

9月26日（土）8：00 ～ 8：50
パシフィコ横浜
テーマ：「（仮）検体検査のピットフォール：検査現場での留意点　血液検査学領域」

◯技術セミナーの開催

9月26日（土）9：10 ～ 11：50　予定
定員200名（事前登録不要）
パシフィコ横浜
テーマ：「各社血球計数装置の特性について」

5．微生物検査・感染症委員会

第1回委員会　4月4日（土）16:30 ～ 18:00（春季セミナー中止のため開催されず）
沖縄県市町村自治会館

第1回委員会　2020年9月26日（土）9：00 ～ 10：30　予定
パシフィコ横浜

◯技術セミナーの開催

2020年9月24日（木）14：00 ～ 16：30　予定
パシフィコ横浜
定員未定（事前登録要）
テーマ：未定

6．医療情報委員会

第1回委員会　4月4日（土）16:30 ～ 18:00（春季セミナー中止のため開催されず）
沖縄県市町村自治会館

第1回委員会　9月24日（木）14：30 ～ 15：00　予定
パシフィコ横浜

○技術セミナーの開催

9月26日（土）13：00～14：50　予定
パシフィコ横浜
定員未定（事前登録要）
テーマ：「（調整中）」

○発刊予定

「臨床検査に役立つ医療情報のアップデート（仮題）」2020年発行予定

7．生理検査委員会

第1回委員会　4月4日（土）（春季セミナー中止のため開催されず）
沖縄県市町村自治会館
第1回委員会　9月25日（金）14：00～15：30　予定
パシフィコ横浜

○シンポジウムの開催

2020年9月25日（金）10：00～11：50　予定
パシフィコ横浜
テーマ：「これからの生理機能検査」

○技術セミナーの開催

2020年9月26日（土）10：30～11：50　予定
定員　200名（事前登録要）
テーマ：「ISO 15189認定施設に求められる生理機能検査の精度管理
～認定取得施設の現状とこれからの生理機能検査へ向けて～」

8．国際交流委員会

第1回委員会　4月4日（土）16:30～18:00（春季セミナー中止のため開催されず）
沖縄県市町村自治会館
第1回委員会　9月24日（木）16：00～17：30　予定
パシフィコ横浜

○シンポジウムの開催

9月26日（土）13：00～15：00　予定
パシフィコ横浜
テーマ：「国際交流活動について（案）」

9．編集委員会

第１回委員会　４月４日（土）（春季セミナー中止のため開催されず）
沖縄県市町村自治会館
第１回委員会　９月25日（金）9：00 ～ 10：30　予定
パシフィコ横浜

体外診断用医薬品

プロトロンビン時間キット
コアグジェネシス® PT
（承認番号：23000EZX00046000）

活性化部分トロンボプラスチン時間キット
コアグジェネシス® APTT
（認証番号：230AAEZX00052000）

フィブリノーゲンキット
コアグジェネシス® Fbg
（届出番号：13A2X10027000055）

凝固時間試薬
コアグジェネシス® シリーズ 誕生

- 液状試薬　用時調製が不要です
- オンボード安定性　装置に設置後28日間安定です
- 操作性を改善　効率よく管理・業務運用ができます

製造販売元
株式会社LSIメディエンス
（本社）〒101-8517　東京都千代田区内神田一丁目13番4号
お問い合せ先　インフォメーション TEL.03-5994-2516（平日 9:00~17:45）
URL http://www.medience.co.jp/

体外診断用医薬品

IFCC標準化対応試薬

シカリキッド ALP-IFCC

血液検査用アルカリ性フォスファターゼキット

共存物質の影響を回避しています

各種自動分析装置に搭載可能な包装タイプをご用意しています

体外診断用医薬品

IFCC標準化対応試薬

シカフィット LD-IFCC

乳酸脱水素酵素キット

開栓後の安定性は良好です

各種自動分析装置に搭載可能な包装タイプを
ご用意しています

関東化学株式会社 ライフサイエンス部 TEL 03-6214-1091／FAX 03-3241-1049 ホームページ https://www.kanto.co.jp

医療検査と自動化

第45巻　第2号
2020年　4月

日本医療検査科学会誌

目　　次

学会ニュース

総説

自己免疫性膵炎とIgG4関連疾患……菅野光俊，上原　剛…（113）

第51回大会シンポジウム講演要旨

●各検査領域の内部精度管理のあり方

生化学的検査の内部精度管理……小野　佳一…（121）

遺伝子関連検査の内部精度管理……南木　　融…（128）

●各検査領域の外部精度管理のあり方

血液形態検査の外部精度管理
　ウェブネットワークと自動顕微鏡装置の活用を中心に……石川　義徳…（132）

病理検査室の外部精度管理……阿部　　仁…（137）

●生理機能検査の精度管理－ISO 15189 認定分野を中心に－

精度管理―ISO 15189認定分野を中心に―
　「スパイログラフィー等検査」……田邊　晃子…（140）

脳波検査の精度管理……岡野　智子…（144）

●薬剤耐性菌の現状と検査の進歩

ASTにおける臨床検査技師の役割……静野　健一…（150）

原著

IFCC標準測定法に対応した4社のALP活性測定試薬の
　特性と測定性能の解明……森田　祐貴…（155）

技術

新規凝固時間試薬コアグジェネシスAPTTの性能評価……森田　一馬…（168）

ラインブロットイムノアッセイを原理とする
　HTLV-ⅠおよびⅡ抗体確認検査試薬の評価……高尾美有紀…（175）

LD活性測定におけるIFCC対応法試薬の基礎的検討……梅森　祥央…（181）

理事会議事録……（187）

CLSJ VOL. 45 NO. 2
April 2020
Clinical Laboratory Science Journal

CONTENTS

JCLS News

Review

Autoimmune Pancreatitis and IgG4-related Disease. ……Mitsutoshi SUGANO, Takashi UEHARA…(113)

Symposium of the 51st Congress

●The Way of Internal Quality Control in Each Sub-discipline of the Laboratory Tests

Internal Quality Control in the Field of Clinical Chemistry ……Yoshikazu ONO…(121)

Internal Quality Control of Gene-related Testing ……Toru NANMOKU…(128)

●The Way of External Quality Assessment in Each sub-discipline of the Laboratory Tests

The External Quality Control of Blood Morphology Tests
Focusing on the Utilization of Web Network and Automatic Microscope Equipment …Yoshinori ISHIKAWA…(132)

External Quality Control in Pathological Laboratory ……Hitoshi ABE…(137)

●The Quality Assurance of Physiological Function Tests – through the ISO 15189 Accreditation –

Quality Control—Focusing on ISO 15189 Accredited Fields—
"Respiratory Function Test (Spirography)" ……Akiko TANABE…(140)

Quality Control for Electroencephalogram ……Tomoko OKANO…(144)

●The Current Status of Antimicrobial Resistance and Advancement of the Laboratory Tests

The Role of Medical Technologists in Antimicrobial Stewardship Team. ……Kenichi SHIZUNO…(150)

Original

Performance Characteristics of Four Novel Commercial Reagents Designed
for ALP Measurements Based on the IFCC Primary Reference Procedure ……Yuuki MORITA…(155)

Reports

The Performance Evaluation of New APTT Reagent; COAG-GENESIS APTT. ……Kazuma MORITA…(168)

Evaluation of the Human T-cell Leukemia Virus Type-1/2
Antibody Confirmatory Test "INNO-LIA HTLV Ⅰ/Ⅱ Score HTLV". ……Miyuki TAKAO…(175)

Fundamental Study of IFCC Method for Measurement of LD ……Yoshifumi UMEMORI…(181)

Board Meeting Minutes ……(187)

総説

自己免疫性膵炎とIgG4関連疾患

Autoimmune Pancreatitis and IgG4-related Disease.

菅野光俊[1)]，上原　剛[1,2)]

Key words　AIP，IgG4-RD，Serum protein electrophoresis，Standard clinical analyzers

1．はじめに

IgG4関連疾患（IgG4-related disease：IgG4-RD）は，血清IgG4上昇と病変組織中の著名なIgG4陽性形質細胞浸潤を認め，臨床経過は時間的多発性，空間的多発性，時間的かつ空間的多発性を認めることを特徴とする全身性疾患である[1)]。本邦の研究者によって提唱され，2011年ボストンでの国際シンポジウムで「IgG4-RD」として国際的に認知された，比較的新しい疾患概念である[2)]。この疾患概念が提唱される契機となったのは，Hamanoらによる自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis：AIP）での血清IgG4高値[3)]と，病変におけるIgG4陽性形質細胞浸潤[4)]の報告である。この発見は当検査部から返却された，複数の「血清蛋白異常分画報告書」が大きなきっかけとなっており，詳しく後述する。

本稿では，AIPとIgG4-RDについて，またIgG4測定の現状について述べる。

2．自己免疫性膵炎

1）歴史的変遷

世界で最初にAIPと思われる症例を報告したのが，1961年にSarlesらによる自己免疫の関与が考えられる10例のchronic inflammatory sclerosis of the pancreasの報告とされる[5)]。しかし，悪液質を思わせる症例の記載もあり，10例全てがAIPではないと思われる。

1978年に本邦から大垣市民病院のNakanoらがAIPと考えられ，ステロイド治療著効例として世界初の報告がされた。1例の報告だが典型的なAIPの臨床像を詳細に，かつ忠実に記載されている[6)]。

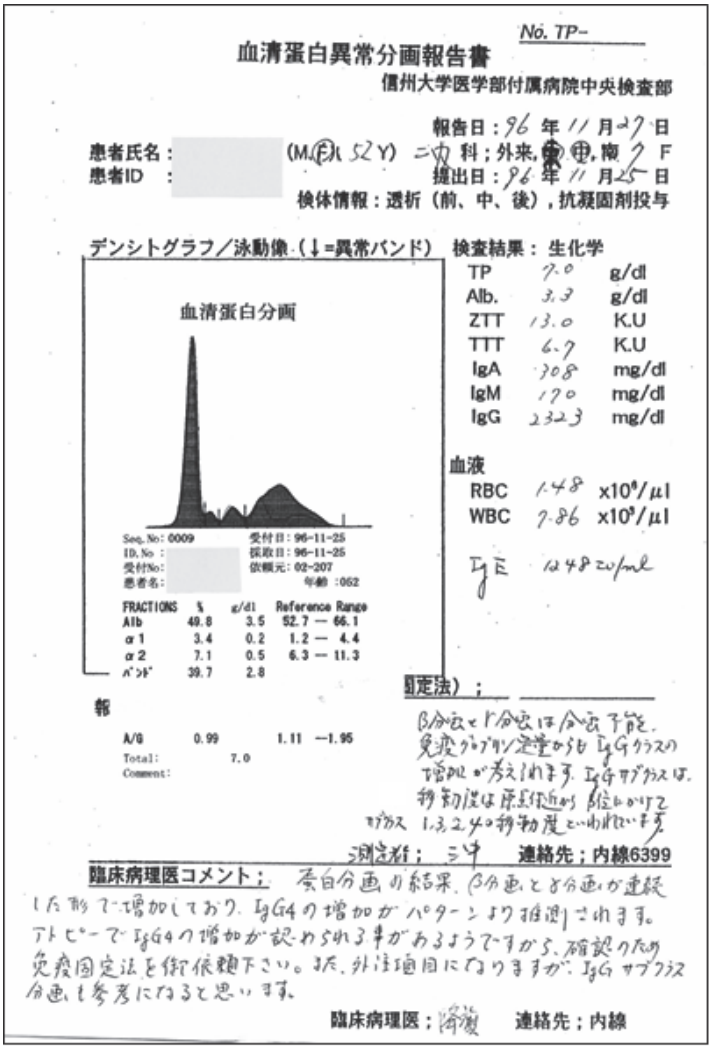
1991年に東京都立駒込病院のKawaguchiらがAIPの病理所見について報告された。リンパ球・形質細胞の浸潤を伴う著名な線維化を“lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis（LPSP）”と表現し，このLPSPは血清IgG4の上昇を認めることの多いAIP（Type 1）に代表的な病理所見用語として用いられている[7)]。

1992年に東京女子医科大学のTokiらにより，特異な膵管像を呈するびまん性膵管狭細型慢性膵炎の報告がされ，AIPが多く報告される契機になった[8)]。

1995年に東京女子医科大学のYoshidaらにより，AIPの疾患概念が提唱された[9)]。AIPの特徴として11項目が挙げられており，多くは現在でも重要な

Mitsutoshi SUGANO[1)]，Takeshi UEHARA[2)]
1）信州大学医学部附属病院臨床検査部
〒390-8621　長野県松本市旭3-1-1
TEL：0263-37-2805
E-mail：suga@shinshu-u.ac.jp
Department of Laboratory Medicine Shinshu University Hospital
3-1-1 Asahi, Matumoto 390-8621, Japan

2）信州大学医学部病態解析診断学
〒390-8621　長野県松本市旭3-1-1
TEL: 0263-37-2805
E-mail：tuehara@shinshu-u.ac.jp
Department of Laboratory Medicine Shinshu University School of Medicine
3-1-1 Asahi, Matumoto 390-8621, Japan
Corresponding author：菅野光俊[1)]



No. TP-

血清蛋白異常分画報告書

信州大学医学部付属病院中央検査部

報告日：96 年 11 月 27 日

患者氏名：　(M・F) 52Y)　二内 科；外来, 病棟, 他, ? F

患者ID　：　提出日：96 年 11 月 25 日

検体情報：透析（前、中、後），抗凝固剤投与

デンシトグラフ／泳動像（↓=異常バンド）

血清蛋白分画

Seq. No: 0009　受付日：96-11-25
ID. No :　採取日：96-11-25
受付No:　依頼元：02-207
患者名:　年齢 :052

FRACTIONS	%	g/dl	Reference Range
Alb	49.8	3.5	52.7 — 66.1
α1	3.4	0.2	1.2 — 4.4
α2	7.1	0.5	6.3 — 11.3
バンド	39.7	2.8	

報

A/G　0.99　1.11 —1.95
Total:　7.0
Comment:

検査結果：生化学

TP	7.0	g/dl
Alb.	3.3	g/dl
ZTT	13.0	K.U
TTT	6.7	K.U
IgA	308	mg/dl
IgM	170	mg/dl
IgG	2323	mg/dl

血液

RBC	448	x10⁶/μl
WBC	7.86	x10³/μl

IgE　1248 IU/ml

測定法）；

β分画とγ分画は合成不能。
免疫グロブリン定量からもIgGクラスの
増加が考えられます。IgGサブクラスは、
移動度は保存血清から確認かのうで
サブクラス 1,3,2,4の移動度といわれています。

測定者；　　連絡先；内線6399

臨床病理医コメント；　蛋白分画の結果、β分画とγ分画が連続
した形で増加しており、IgG4の増加がパターンより推測されます。
アトピーでIgG4の増加が認められる事があるようですから、確認のため
免疫固定法を御依頼下さい。また、外注項目になりますが、IgGサブクラス
分画も参考になると思います。

臨床病理医：　　連絡先；内線

Fig. 1 a)　血清蛋白異常分画報告書の1例

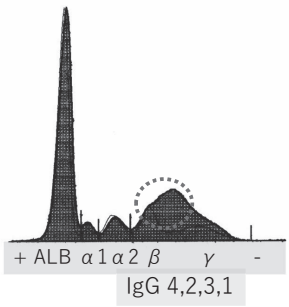


Fig. 1 b)　デンシトグラム
肝障害時に認められる通常のβ-γ bridgingとは違うファーストγ位の特異的な上昇パターン

特徴である。

2001年に信州大学のHamanoらにより，AIP20例中19例で血清IgG4が上昇していることが報告された[3]。この発見は，1996年頃から信州大学医学部附属病院の臨床検査部から返却された，複数の「血清蛋白異常分画報告書」が大きなきっかけとなっている（Fig. 1 a, b）。AIPでは血清IgGの上昇を認めることが多いことは知られていた。当時の電気泳動担当者が，肝障害時に認められる通常のβ-γ bridgingとは異なる，ファーストγ位の特異的な上昇パターンについて，IgG定量値と泳動パターンか

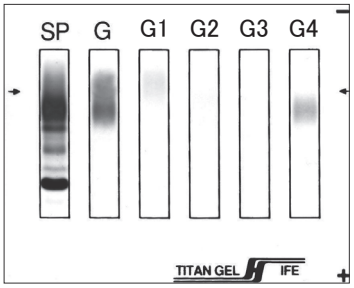


Fig. 2　免疫固定法（抗IgG抗体，抗IgG1，2，3，4抗体）

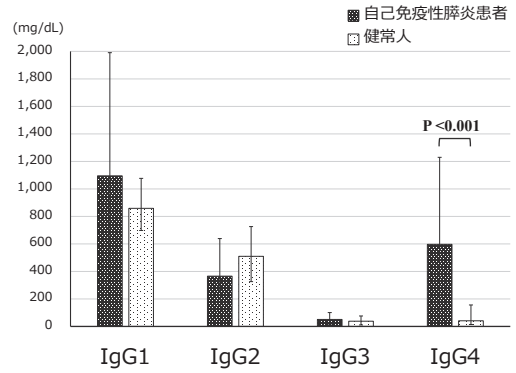


Fig. 3　自己免疫性膵炎患者と健常人のIgGサブクラス濃度（文献3をもとに作成）

ら，IgG4の上昇を疑った。報告書の検査技師コメントに「β分画とγ分画は分画不能。免疫グロブリン定量からもIgGクラスの増加が考えられます。IgGサブクラスは，移動度は原点付近からβ位にかけて1，3，2，4の移動度といわれています。」と記載した。また，臨床病理医（現：臨床検査医）コメントとして「蛋白分画の結果，β分画とγ分画が連続した形で増加しており，IgG4の増加パターンが推測されます。アトピーでIgG4の増加が認められることがあるようですから確認のため免疫固定法をご依頼下さい。また，外注項目になりますが，IgGサブクラス分画も参考になると思います。」と記載し，追加検査を推奨した。追加検査でのIgGサブクラス定量検査結果と，特殊検査として免疫固定法を実施し，ファーストγ位の特異的な上昇は，IgG4の上昇によることを確認した（**Fig. 2**）。これらの検査結果報告がAIP患者で多数返却されていることに消化器内科の浜野先生が気付き，2001年の報告へとつながった[3]（**Fig. 3**）。

さらに2002年にHamanoらは，形質細胞の細胞質に抗IgG4抗体が沈着する所見（IgG4陽性形質細胞）を，後腹膜線維症を合併した自己免疫性膵炎症例の後腹膜組織と膵組織に共通する病理所見として報告された[4]。

同年，日本膵臓学会から「自己免疫性膵炎診断基準」が発表され，2006年の改定時に血清学的所見として，高IgG4血症（135 mg/dL以上）が追加された。その後2011年，2018年に改定が行われている。

2）自己免疫性膵炎臨床診断基準2018[10]

⑴疾患概念

①1型AIP

本邦で多く報告されているAIPで，その発症に自己免疫機序の関与が疑われる膵炎で，IgG4-RDの膵病変である。中高年の男性に多く，膵の腫大や腫瘤とともに，しばしば閉塞性黄疸を認めるため，膵癌や胆管癌などとの鑑別が必要である。血清学的特徴として，高γグロブリン血症，高IgG血症，高IgG4血症，あるいは自己抗体陽性を高頻度に認める。しばしば膵外病変を合併する（硬化性胆管炎，硬化性唾液腺炎，後腹膜線維症，腎病変など）。病理組織学的には，著明なリンパ球やIgG4陽性形質細胞の浸潤，花筵状線維化（storiform fibrosis），閉塞性静脈炎を特徴とするLPSPを呈する。ステロイドが奏功するが，長期予後は不明であり，再燃しやすく膵石合併の報告もある。

②2型AIP

欧米に多く認められるAIPで，2003年にNotoharaらから，LPSPとは異なる病理所見を認め，病理組織学的に好中球上皮病変（granulocytic epithelial lesion：GEL）を特徴とするidiopathic duct-centric pancreatitis（IDCP）として報告された[11]。IgG4上昇等の血液免疫学的異常所見に乏しく，男女差はなく，比較的若年者にもみられ，時に炎症性腸疾患を伴う。ステロイドが奏功し，再燃はまれである。

⑵診断基準

2型AIPは，本邦では極めてまれであるため，自己免疫性膵炎臨床診断基準2018では1型を対象とし，

Table 1 自己免疫性膵炎臨床診断基準2018（自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂版）
（日本膵臓学会・厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）「IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指す研究」班）
（文献10より転載）

【診断基準】

A. 診断項目

I. 膵腫大：
- a. びまん性腫大（diffuse）
- b. 限局性腫大（segmental/focal）

II. 主膵管の不整狭細像：
- a. ERP
- b. MRCP

III. 血清学的所見
- 高 IgG4 血症（≧135 mg/dl）

IV. 病理所見
- a. 以下の①～④の所見のうち，3つ以上を認める．
- b. 以下の①～④の所見のうち，2つを認める．
- c. ⑤を認める．
- ①高度のリンパ球，形質細胞の浸潤と，線維化
- ②強拡 1 視野当たり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤
- ③花筵状線維化（storiform fibrosis）
- ④閉塞性静脈炎（obliterative phlebitis）
- ⑤ EUS-FNA で腫瘍細胞を認めない．

V. 膵外病変：硬化性胆管炎，硬化性涙腺炎・唾液腺炎，後腹膜線維症，腎病変
- a. 臨床的病変
  臨床所見および画像所見において，膵外胆管の硬化性胆管炎，硬化性涙腺炎・唾液腺炎（Mikulicz 病），後腹膜線維症あるいは腎病変と診断できる．
- b. 病理学的病変
  硬化性胆管炎，硬化性涙腺炎・唾液腺炎，後腹膜線維症，腎病変の特徴的な病理所見を認める．

VI. ステロイド治療の効果
  専門施設においては，膵癌や胆管癌を除外後に，ステロイドによる治療効果を診断項目に含むこともできる．悪性疾患の鑑別が難しい場合は超音波内視鏡下穿刺吸引（EUS-FNA）細胞診は必須で（上記 IVc），病理学的な悪性腫瘍の除外診断なく，ステロイド投与による安易な治療的診断は避けるべきである．したがって VI は IVc を包括している．

B. 診　断

I. 確診
- ①びまん型
  Ia＋＜III/IVb/V(a/b)＞
- ②限局型
  Ib＋IIa＋＜III/IVb/V(a/b)＞の2つ以上
  または
  Ib＋IIa＋＜III/IVb/V(a/b)＞＋VI
  または
  Ib＋IIb＋＜III/V(a/b)＞＋IVb＋VI
- ③病理組織学的確診
  IVa

II. 準確診
- 限局型：Ib＋IIa＋＜III/IVb/V(a/b)＞
  または
  Ib＋IIb＋＜III/V(a/b)＞＋IVc
  または
  Ib＋＜III/IVb/V(a/b)＞＋VI

III. 疑診*
- びまん型：Ia＋II(a/b)＋VI
- 限局型：Ib＋II(a/b)＋VI

疑診*：わが国では極めてまれな2型の可能性もある．
＋：かつ，/：または

（膵臓　33巻6号906-907より転載）

2型は参照として記載されている。

自己免疫性膵炎臨床診断基準2018を（**Table 1**）に示す。

3. IgG4関連疾患

1）歴史的変遷

IgG4-RDは，2001年のHamanoらによるAIPでの血清IgG4高値[3]と，2002年の病変におけるIgG4陽性形質細胞浸潤[4]の報告を契機として，本邦から提唱された疾患概念である。1991年にKawaguchiらはAIPでは，胆道病変をはじめとして，さまざまな膵外病変が合併することを報告していた[7]。

2003年に東京都立駒込病院のKamisawaらがAIP患者では，CD4またはCD8陽性Tリンパ球に関連するIgG4陽性形質細胞の重度または中程度の浸潤が，膵臓周囲組織，胆管，胆嚢，肝臓の門脈領域，胃粘膜，結腸粘膜，唾液腺，リンパ節，骨髄および膵臓で検出され，AIPが単なる膵炎ではなく，広範な臓器病変を伴うIgG4関連の全身性疾患に関与する膵臓病変であることを示唆し，AIPとその関連疾患が関与する可能性のある全身性IgG4関連自己免疫疾患として提唱された[12]。

それ以降，2006年にKamisawaらから「IgG4-related sclerosing disease」[13]，Mikulicz病の研究からは札幌医科大学のYamamotoらによる「IgG4-related plasmacytic disease」[14]や，「Systemic IgG4-related plasmacytic syndrome（SIPS）」[15]，金沢医科大学のMasakiらによる「IgG4-multiorgan lymphoproliferative syndrome（MOLPS）」[16]など，各専門臓器病変の立場から種々の疾患概念・疾患名が提唱されてきた。このような背景から，2009年に本症の疾患概念と診断・治療法の確立にむけ，厚生労働省難治性疾患克服研究事業「IgG4関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療法の開発に関する研究」（研究代表者：岡崎和一）[17]と，「新規疾患，IgG4関連多臓器リンパ増殖性疾患（IgG4＋MOLPS）の確立のための研究」（研究代表者：梅原久範）[18]が組織され，連携協力し，2010年に病名を「IgG4関連疾患（IgG4-related disease：IgG4-RD）」[19]に統一することが提案された。2011年ボストンでの「International IgG4-RD symposium」で「IgG4-RD」として採用され，国際的に認知された[2]。同年世界に先駆けて，IgG4関連疾患包括診断基準として「Comprehensive Diagnostic Criteria for IgG4-related disease, 2011」[20]が提唱された。

IgG4-RDでは確立した自己抗体は見つかってお

らず，炎症に対する反応としてIgG4が産生されているとの意見が多かったが，2018年に京都大学のShiokawaらにより，AIPではラミニン511に対する自己抗体が原因であるとの報告がなされた[21]。

2）IgG4関連疾患包括診断基準2011[22]

⑴疾患概念

IgG4関連疾患とは，リンパ球とIgG4陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化を特徴とし，臨床的には高IgG4血症，高IgG，特に抗核抗体などを認めるとともに，同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。比較的高齢者に多い。罹患臓器としては膵臓，胆管，涙腺・唾液腺，中枢神経系，甲状腺，肺，肝臓，消化管，腎臓，前立腺，後腹膜，動脈，リンパ節，皮膚，乳腺などが知られている。病変が複数臓器におよび全身疾患としての特徴を有することが多いが，単一臓器病変の場合もある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し，臓器腫大，肥厚による閉塞，圧迫症状や細胞浸潤，線維化に伴う臓器機能不全など時に重篤な合併症を伴うことがある。治療にはステロイドが有効なことが多い。

⑵診断基準

1. 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大，腫瘤，結節，肥厚性病変を認める。
2. 血液学的に高IgG4血症（135 mg/dL以上）を認める。
3. 病理組織学的に以下の2つを認める。
   ①組織所見：著明なリンパ球，形質細胞の浸潤と線維化を認める。
   ②IgG4陽性形質細胞浸潤：
   IgG4/IgG陽性細胞比40%以上，且つIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える。

上記のうち，1）＋2）＋3）を満たすものを確定診断群（definite），1）＋3）を満たすものを準確診群（probable），1）＋2）のみをみたすものを疑診群（possible）とする。

但し，できる限り組織診断を加えて，各臓器の悪性腫瘍（癌，悪性リンパ腫など）や類似疾患（Sjogren症候群，原発性硬化性胆管炎，Castleman病，二次性後腹膜線維症，Wegener肉芽腫，サルコイドーシス，Churg-Strauss症候群など）と鑑別することが重要である。

本基準により確診できない場合にも，各臓器の診断基準により診断が可能である。

この診断基準は，一般臨床医や疾患該当臓器が専門外の医師でも，臨床的にIgG4関連疾患を包括して診断できることをめざしたミニマムコンセンサスであり，各臓器病変に関しては，より専門的な臓器病変の診断基準を併用することが望ましいとされている。

4．IgG4測定の現状

1）IgG, IgG4について

免疫グロブリンはリンパ・形質細胞系で合成され，生体内における体液性免疫機構を担当する蛋白質であり，IgG，IgA，IgM，IgD，IgEの5つのクラスが知られている。これら免疫グロブリンの量的あるいは質的異常をとらえることは，免疫機構の全体的な機能異常を知ることができるため，臨床的に価値がある。

IgGは分子量約15万で，血清免疫グロブリンの主要成分であり，全体の約75%を占め，血管内外に平均的に分布している。血中濃度は861～1,747 mg/dL（共用基準範囲）で，二次免疫応答の主要な抗体である。IgGのH鎖（γ鎖）のFc部分の構造の違いにより，IgG1，IgG2，IgG3，IgG4の4つのサブクラスに分かれる（**Fig. 4**）。正常ヒト血清中ではそれぞれ66%，23%，7%，4%の割合で含まれている。S-S結合の数や位置が異なるだけでなく，種々の異なった性状をもっている[23]。本邦では，このうちIgG2とIgG4が保険収載されている。

IgG4は健常人ではIgGサブクラスの5%以下で一番少なく，濃度は1-140 mg/dLと個人によって大きく差はあるが，個体内の濃度は一般的に安定している。IgG4のFc領域は補体（C1q）やFcγ受容体への結合が弱く，免疫活性化における役割は少ないと考えられている。興味深いことにIgG4は形質細

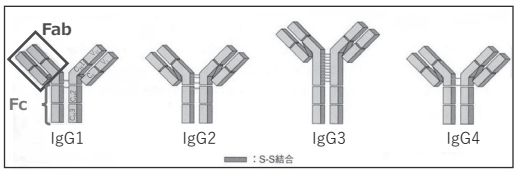


Fig. 4　IgGサブクラスの構造（文献23より　一部改変）

胞より分泌された後，他のIgGと異なり，F(ab)領域が他のF(ab)と交換され，1分子で異なった2つの抗原を認識（bispecific Ab）できるようになることである。こうしたできたBispecific抗体は抗原を架橋せず，免疫複合体形成能の低下によって抗炎症作用を示すと考えられている[2]。

2）IgG4定量測定について

⑴IgG4定量試薬の現状

IgG4定量試薬は世界的には免疫比ろう法を測定原理とする，The Binding Site社（TBS社）の「BS-NIA IgG4」と，Siemens社(S社)の「N Latex IgG4」の2試薬が使用されている。本邦では，2002年にTBS社試薬を医学生物学研究所（MBL）が販売を開始し，測定されるようになった。先に述べた本邦から発表された多くの論文のIgG4測定データは，この測定法で測定されており，IgG4-RDのカットオフ値135 mg/dLもこの測定法により算出されている。2016年には，TBS社から免疫比濁法を測定原理とする「BS-TIA3 IgG4」が発売され，国内の多くの衛生検査所で導入された。これら3試薬の測定には専用分析装置が必要となり，IgG4定量測定を院内で実施することが難しい要因の一つとなっていた。2018年には，ニットーボーメディカル社（N社）から専用分析装置を必要とせず，汎用自動分析装置で測定できる，ラテックス免疫比濁法を測定原理とする「N-アッセイ LA IgG4 ニットーボー」が発売された[24]。各測定試薬の比較を（**Table 2**）に示す。

⑵IgG4定量測定の問題点

①プロゾーン現象

既存のIgG4定量試薬は，低濃度範囲の値を正確に測定するように設計されていた。これはIgGサブクラスの中でIgG4は最も少量であり，IgG4測定の主な目的はIgG4欠乏症の診断であったためである。しかし，IgG4-RDの患者では健常者のIgG4濃度よりも100倍以上高い場合があり，そのような場合，既存の試薬はプロゾーン現象のために誤って低い値となることが報告されている[25]。現在の分析装置にはプロゾーン現象を検出するシステムがあるため，誤報告の頻度は少なくなっていると思われるが，完全に排除されているわけではない。N社試薬では，リバースラテックス免疫比濁法を測定原理としているため，プロゾーン現象が起こらないと思われる。

②測定値の違い

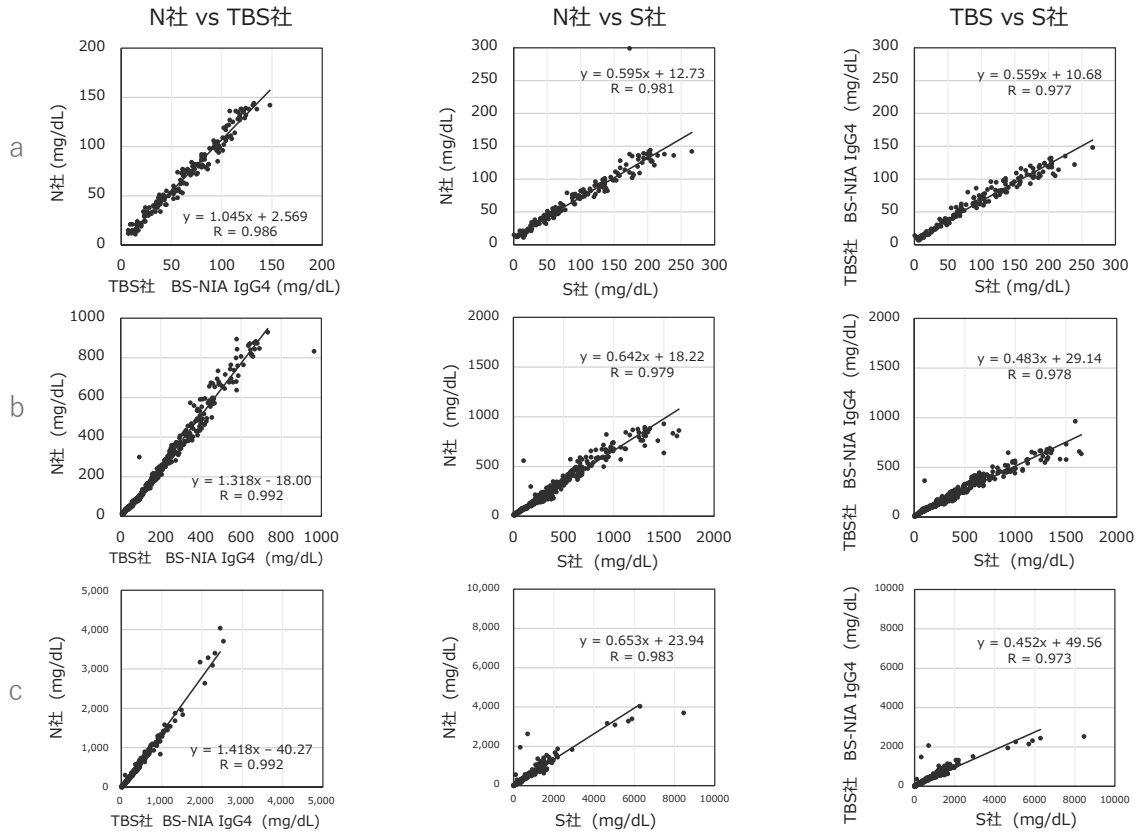
Wilson Cらの報告のように，TBS社とS社の試薬間で測定値に大きな違いがあることは知られている[26]。IgG4には標準品が無く，2社ともにERM-DA470を標準物質としているが値付けが異なるためである。測定値が異なるにもかかわらず，世界的にIgG4-RD診断基準にカットオフ値135 mg/dLが利用されていることは非常に問題である。当院で測定を行った各社の相関関係を濃度別に示す（**Fig. 4**）。相関係数は0.97以上であり相関関係は良好であった。150 mg/dLまでの濃度域では，TBS社とN社では，傾き1.045でほぼ同じ値となったのに対し，S社は約2倍の値であった。また，TBS社とN社では，高濃度になるほど傾きが大きくなり，TBS社に比べN社が高値となる傾向が認められた。

5. おわりに

AIPとIgG4-RDの歴史的変遷と疾患概念，診断基準および，IgG4定量測定について概説した。IgG4-RDの疾患概念確立は，日常検査として古くから行われている血清蛋白電気泳動検査の特異なパターンを臨床検査技師が見逃さず，臨床医にIgG4高値の

Table 2 IgG4測定試薬の比較

製造発売元	The Binding Site（TBS）		SIEMENS	ニットーボーメディカル
国内発売元	医学生物学研究所（MBL）		SIEMENS	ニットーボーメディカル
試薬名	BS-NIA IgG4	BS-TIA3 IgG4	N Latex IgG4	N-ｱｯｾｲ LA IgG4 ﾆｯﾄｰﾎﾞｰ
国内発売年	2002年	2016年	2013年	2018年
測定原理	免疫比ろう法（NIA法）	免疫比濁法（TIA法）	ラテックス免疫比ろう法	ラテックス免疫比濁法
分析装置	BN II（SIEMENS）	JCA-BM8000（日本電子）	BN II/prospec（SIEMENS）	汎用自動分析装置



a:150 mg/dL未満　　b:1,000 mg/dL未満　　c:全検体

Fig. 5　IgG4相関関係

可能性を報告したことがきっかけとなっている。漫然と日々の検査に携わるのではなく，つねに新鮮な気持ちで検体に立ち向かい，新しい領域を開拓し創造するのだと言う気概をもって検査を行うことが大切である。IgG4-RDはIgG4が上昇する機序を含め，病因がいまだに不明なことが多い。今後病因が解明され，新たな治療法が確立されることが望まれる。

また，汎用自動分析装置用IgG4定量測定試薬が発売されたことにより，多くの施設でリアルタイムにIgG4測定が行われるようになり，早期にIgG4-RDの診断がつき，治療が開始されることが期待される。しかし，その定量値は標準化されておらず，試薬メーカー間で異なった値になるため，今後IgG4を始めとするIgGサブクラスの世界的な標準化を行う必要があると考える。

稿を終えるにあたり，ご指導いただいた信州大学医学部病態解析診断学教室，本田孝行教授，同附属病院医療情報部，浜野英明教授に深謝いたします。

本論文の発表に関連して，ニットーボーメディカル株式会社から共同研究費を受領している。

文　献

1）浜野英明．疾患概念と歴史的経緯．臨床画像 2014;30:4-10.
2）Stone JH, Zen Y, Deshpande V:lgG4-related disease. N Engl J Med 2012;366:539-551.
3）Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al: High serum lgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med 2001;344:732-738.
4）Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al:Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. Lancet 2002;359:1403-1404.
5）Sarles H, et al: Chronic inflammatory sclerosis of the

pancreas-an autonomous pancreatic disease?. Am J Dig Dis 1961;6:688–698.
6) Nakano S, et al:Vanishing tumor of the abdomen in patient with Sjögren's syndrome. Digestive Disease 1978;23:75S–79S.
7) Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, et al: Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. Hum Pathol 1991;22:387–395.
8) Toki F, et al:An unusual type of chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the entire main pancreatic duct on ERCP − A report of four cases [abstract]. Endoscopy 1992;24:640.
9) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al;Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci 1995;40:1561–1568.
10)「IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指す研究」班.［ガイドライン］報告 自己免疫性膵炎臨床診断基準2018（自己免疫性膵炎臨床診断基準2011 改訂版）. 膵臓 2018;33:902–913
11) Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, et al: Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. Am J Surg Pathol 2003;27:1119–1127.
12) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al:A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. J Gastroenterol 2003;38:982–984.
13) Kamisawa T, Okamoto A: Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. J Gastroenterol 2006;41:613–625.
14) Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, et al:A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. Mod Rheumatol 2006;16:335–340.
15) Yamamoto M, Takahashi H, Naishiro Y, et al:A new conceptualization for Mikulicz's disease as a Systemic IgG4-related Plasmacytic Syndrome (SIPS). Scand J Rheumatol Suppl 2008;123:38.
16) Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al: Proposal for a new clinical entity, IgG4- positive multiorgan lymphoproliferative syndrome:Analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. Ann Rheum Dis 2009;68:1310–1315.
17) 岡崎和一（研究代表者）. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「IgG4関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究」平成21年度総括・分担研究報告書. 2010;1–274.
18) 梅原久範（研究代表者）. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「新規疾患，IgG4関連多臓器リンパ増殖性疾患（IgG4 + MOLPS）の確立のための研究」平成21 年度総括・分担研究報告書. 2010;1–563.
19) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al: A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. Modern Rheumatology 2012;22:1–14.
20) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al: Comprehensive Diagnostic Criteria for IgG4-related disease(IgG4-RD). Modern Rheumatology 2012;22:21–30.
21) Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, et al: Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. Sci Transl Med 2018;453:doi:10.1126/scitranslmed. aaq0997.
22)「IgG4関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究班」「新規疾患，IgG4関連多臓器リンパ増殖性疾患（IgG4 + MOLPS）の確立のための研究班」. IgG4関連疾患包括診断基準2011. 日本内科学会雑誌 2012;101:795–804.
23) 藤田清貴. 血清蛋白質に関する基礎知識. 臨床検査で遭遇する異常蛋白質 基礎から発見・解析まで. 第1版. 医歯薬出版株式会社：東京都，2010年 2–6.
24) Usami Y, Ichihara K, Uehara T, etal:Evaluation of a novel serum IgG4 assay and determination of reference interval for the Japanese population. Clin chim Acta 2020;501:136–141.
25) Khosroshahi A, Cheryk LA, Carruthers MN, et al: Brief Report:spuriously low serum IgG4 concentrations caused by the prozone phenomenon in patients with IgG4-related disease. Arthritis Rheumatol 2014;66:213–217.
26) Wilson C, Ebling R, Henig C, et al:Significant, quantifiable differences exist between IgG subclass standards WHO67/97 and ERM-DA470k and can result in different interpretation of results. Clin Biochem 2013;46:1751–1755.

生化学的検査の内部精度管理

Internal Quality Control in the Field of Clinical Chemistry

小野佳一，佐藤智明，矢冨　裕

1. はじめに

検体検査の品質・精度の確保に関わる医療法等の一部を改正する法律（平成29年法律第57号）が2017年6月14日に公布され，2018年12月1日に施行された。生化学的検査では，以前から，管理試料を測定し，xbar-R（又はxbar-Rs-R）管理図やx管理図を用いて内部精度管理を行ってきた。厚生労働科学研究成果データベースの平成29年度“臨床検査における品質・精度の確保に関する研究”の分担研究報告書『精度管理実態調査』（アンケート調査）の分析結果においても，自施設で生化学的検査を行っている医療機関では，内部精度管理の実施率は９割を超えている。今回の法改正において，内部精度管理を実施している施設は，大きく手順を変える必要はないと思われる。しかしながら，今回の法改正が医療機関で実施している検体検査全てを対象としており，その内容がISO 15189：2012“臨床検査室－品質と能力に関する要求事項”の技術的要求事項を反映したような文言になっている。また，診療所や検査技師以外が検体検査を実施している施設では，精度管理そのものを知らない医療従事者も多いと思われる。本稿では，主に“病院，診療所（歯科診療所を含む）又は助産所において，検体検査を行う場合”の生化学的検査の内部精度管理の実施について，ISO 15189の精度管理の要求事項，平成29年度国公私立大学病院医療技術関係職員研修会アンケート調査の結果，当院での事例を含めて概説する。

Yoshikazu ONO, Tomoaki SATO, Yutaka YATOMI
東京大学医学部附属病院 検査部
〒113-8655　東京都文京区本郷7-3-1
Department of Clinical Laboratory, The University of Tokyo Hospital
7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan
TEL：03-3815-5411（内線37481）
E-mail：ono-lab@h.u-tokyo.ac.jp

2. 内部精度管理の手法

内部精度管理の手法は，検査室の規模や検査の目的によって異なる。

・高いか低いかが分かれば良い検査
・診断をするための検査（精確性の高い精度管理）
・患者の病態の変化をみるための検査（精確性，日差変動の少ない精度管理）
・治療効果や副作用の有無をみるための検査（精確性，日差変動の少ない精度管理）

ISO 15189：2012の規格の要求事項[1]では，5.6 検査結果の品質の確保として5.6.2.1 精度管理（一般）“検査室は、結果が意図したとおりの品質を達成しているかについて検証する精度管理手順を考案しなければならない。”と記載されている。まずは，自施設で求められている検査の品質を確保するための内部精度管理を実施することが大切である。

精度管理の方法には，管理試料を用いた内部精度管理手法として，xbar-R管理図法，x-Rs，xbar-Rs-R管理図法，マルチルール管理法，双値法，累和法などがある。また，患者試料を用いた内部精度管理手法として反復測定法，正常者平均法，潜在基準値平均法がある。患者検体の精度管理として，個別データ管理（リアルタイム精度管理）があり，上下限チェック，限界値チェック，項目間比チェック，前回値チェック，多変量デルタチェック，累積デルタチェックなどがある[3]。これらの精度管理手法を組合せながら日常検査の内部精度管理を実施する。平成29年度国公私立大学病院医療技術関係職員研修会アンケート調査の結果（**Fig.1**）では，多くの施設がxbar-R管理図，xbar-Rs-R管理図を用いた精度管理を実施しており，ISO 15189取得施設ではマルチルール管理法を利用した精度管理を実施している施設もあった。

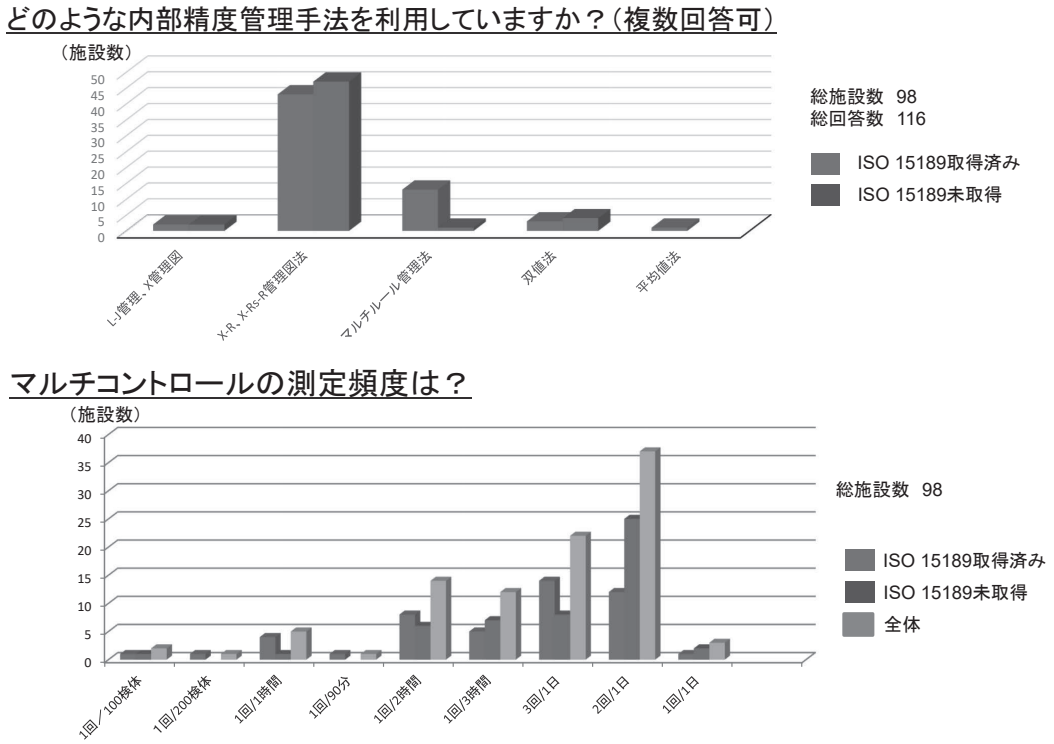


Fig. 1　平成29年度国公私立大学病院医療技術関係職員研修アンケート調査より

3. 管理試料の測定頻度

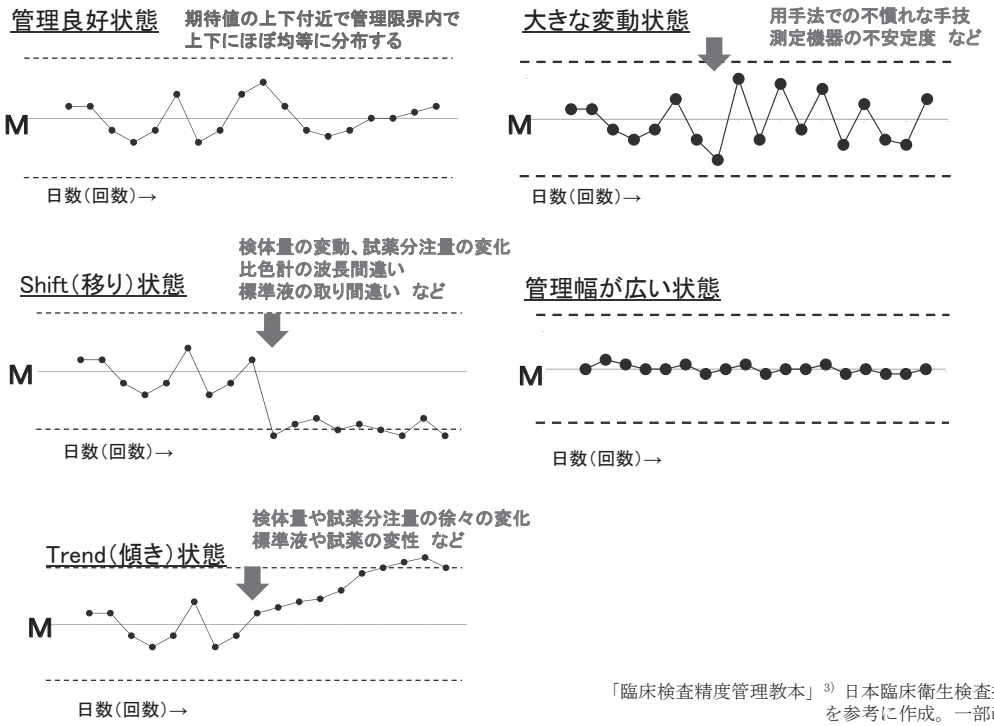
ISO 15189：2012の規格の要求事項[1]では，5.6.2.2精度管理物質として，“検査室は，患者サンプル（試料）とできるだけ近い方法において検査システムに反応する精度管理物質を使用しなければならない。”とある。また，注記として“検査室は，可能な限り，特に判断の妥当性を確実にする臨床判断値又はその付近の管理物質の濃度を選択することが望ましい。”，“試薬又は装置メーカーから提供された管理物質のかわりに，又は追加して，独立した第三者の管理物質の使用を考慮することが望ましい。”とある。平成29年度国公私立大学病院医療技術関係職員研修会アンケート調査の結果（**Fig.1**）では，多くの施設が精度管理物質として，市販のマルチコントロールを使用しており，測定頻度は6割の施設が1日2～3回であった。精度管理物質は手順の安定性，及び誤った結果から患者への危害リスクに基づいた頻度で測定する必要があり，下記の内容を考慮した頻度で実施する。

・バラツキが大きい検査試薬では頻度を多めにする
・検体数が多い場合は，測定する頻度を多くする
・分析装置の安定性が良くない場合は，頻度を多めにする
・ランニングコストやエラーが出た時の影響を考えて，測定頻度を設定する

4. 精度管理図の作成

管理限界は自施設で設定することが望ましい。市販の管理試料やメーカー指定の管理試料に記載されている管理幅を採用する施設では，管理幅の大きさに注意する必要がある。市販の管理試料に記載されている管理幅（参考値）は製造・販売メーカーや管理検体の種類によりいろいろな考え方で参考値の幅が設定されている。一般的には，施設間変動（装置間差，試薬間差、管理試料のバイアル間差などを含む）と施設内変動（同時再現性、日差変動）の大きさを考慮して，項目・濃度別に参考値±10%、参考値±20%、参考値±30%などの管理幅を設定していることが多い[2]。メーカーの管理幅（参考値）を用いてはいけない訳ではないが，採用する場合は，データの根拠を確かめ，自施設の検査の目的を考慮しながら採用する。

管理限界を自施設で設定する場合，日本臨床衛生検査技師会編の臨床検査精度保証教本では，管理試料（複数



「臨床検査精度管理教本」[3] 日本臨床衛生検査技師会編を参考に作成。一部改変。

Fig. 2 管理図を用いた管理状態の傾向分析

濃度）を日常検査と同じ測定回数（複数回）を1ヶ月間（20～30日間）反復測定する。各回の管理試料における測定値の平均値，その1ヶ月間の総平均値とSDを計算し，総平均値を管理図の期待値とし，±2 SDまたは±3 SD以内を信頼限界とする[3]とある。その他，管理限界の設定として，日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会が提唱した“生理的変動に基づく許容誤差限界”がある[4]。生化学検査36項目について記載しており、CV_Aが5%を超える項目は5%を上限として許容範囲を設定する（低濃度（活性）域の試料を評価する場合は，5%ではなく，CV_Aを用いても良い）。

管理試料を測定後，管理図を作成する。精度管理データは管理幅内に入っているか？偏ったプロットになっていないか？極端に大きな変動になっていないか？一定の周期で同じ変動をしていないか？などの傾向を分析する（**Fig.2**）。管理幅内であっても，精度管理データの傾向を分析することで，異常が発生する前に原因を特定でき，対策をとる事ができる。中央値付近でほとんど変動していない場合は，管理限界を広めに設定している可能性があるため，管理限界の見直しを行う。また，双値法やマルチルール管理法など複数の精度管理法を組み合わせることにより，詳細な分析状態の把握や解析が可能となる。

5. 機器・試薬の管理

精確な検査結果を提供するためには，分析装置の保守点検も大切である。メーカーによる定期的な保守点検だけでなく，ユーザーによる日常の保守点検を確実に実施し，記録に残す。測定に用いる試薬の管理も大切である。ロットや有効期限を記録し，開封日や試薬調整者の記録も残す。精度管理試料は保存温度，溶解方法，溶解後の取り扱いについて手順を作成し，全員が同じ手順で行うようにする。しっかり管理，手順を遵守することで，トラブルの防止や原因究明に繋がる。

6. 当院における内部精度管理の実際

当院の生化学検査室では，多項目自動分析装置2台を使用して検査を行っている。管理試料は，2種類の濃度の異なる市販のマルチコントロールと項目専用のメーカー指定管理試料を用いている。主要な項目は測定開始前と検査終了時の他，1時間毎に管理試料を測定している。

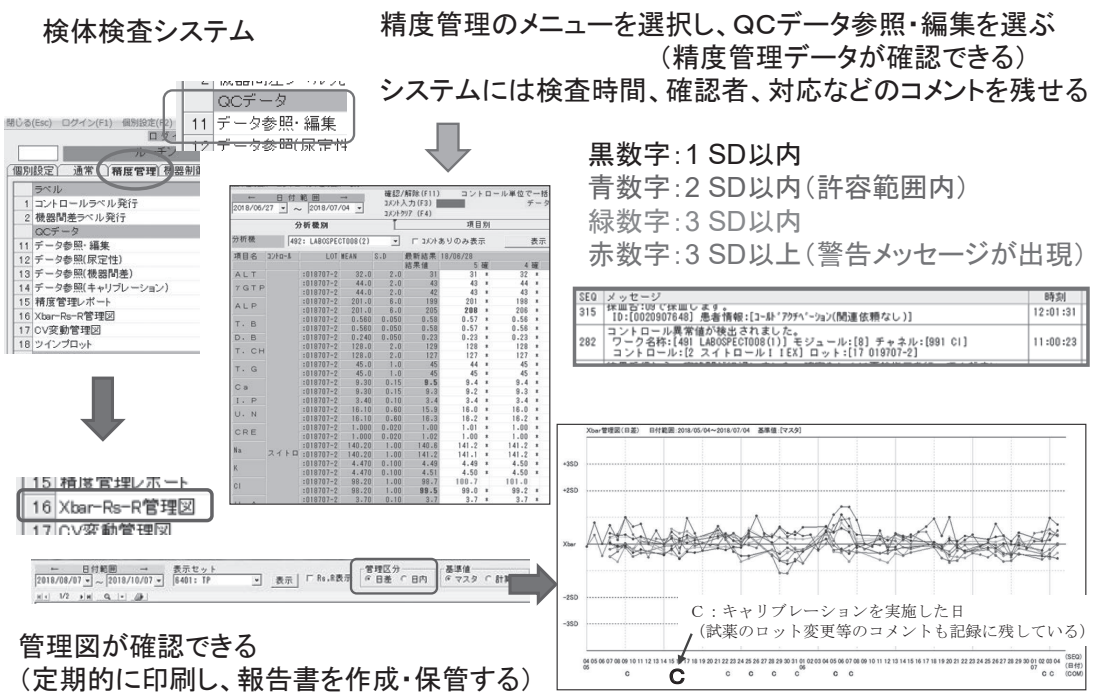


Fig. 3　当院の生化学検査室における内部精度管理方法

また，免疫項目や特殊項目は1日2回測定している。管理限界は自施設で設定している。±2 SDを超えた場合は，管理試料の再測定を行い，管理幅内に入ることを確認してから，患者検体を測定する。再測定値が±2 SD又は±3 SDの場合は、是正処置を行う。もう一方の管理試料の測定結果を確認してからの判断になるが，キャリブレーションの実施，管理試料や試薬の交換、機器の状態の確認（問題があればメンテナンス）等を行う。対応した記録は検体検査システムに電子データとして残している。内部精度管理は検体検査システムの精度管理メニューからリアルタイムに精度管理結果が確認できる（**Fig.3**）。管理限界から外れた場合は，赤字となり警告メッセージが出るため，検査担当者は直ぐに気が付くことができる。精度管理結果画面には，測定時間，結果確認者，コメントを残すことができる。精度管理図は定期的（1〜2ヶ月程度）に印刷し，傾向分析し，報告書として保管している。分析した報告書を作成する事により，スタッフの精度管理に対する意識の向上，外部精度管理調査結果の見直しが直ぐにできるなどの効果があった。

当院の内部精度管理の失敗例として，一部の項目でメーカー指定の管理幅を用いていた事例をあげたい。管理幅を幅広く運用していたため，標準液の溶解量の間違いを見逃したことがあった。このため，全ての項目で管理限界が妥当かどうかを再検証した。

7. 検査部以外で実施している検体検査の品質管理

法改正施行にともない，検査部以外で実施している検体検査の品質管理について，当院の取り組みを紹介する。

- 診療科への周知（**Fig.4**）：院内ホームページや検査部通信を利用。検査部以外で実施している検体検査についても今回の法改正の対象になる事を伝えた。各診療科・各中央診療部門で実施している検体検査があれば，まずは連絡してもらうように呼びかけた。
- 各診療科にある検査機器の実態調査：既に検体検査を実施していた診療科や連絡のあった診療科に対して聞き取り調査を行い，どのような検査機器があるかの調査を行なった。
- 各診療科への説明と書類の準備（**Fig.5**）：“なぜ，このような法律ができたか？”法改正の主旨や検体検査の精度管理の必要性を説明するため，検査部で簡単な

院内ホームページ

検査部通信
（検査部から毎月発信しているメールレター）

保することを目的としています．

当院検査部門においては，ISO 15189 を取得しており，今回の法令に対応すべく準備を進めておりますが，検査部以外で実施されている検体検査においても，院内で診療に供しているものはこの度の法令改正の対象として含まれることになりますので，ご留意ください．

各診療科・各中央診療部門で実施されている検体検査の中で，これまで，検査部と打合せ等されていないものがありましたら，至急，検査部（info-lab@h.u-tokyo.ac.jp）までご連絡ください．

■ 検査部通信 vol.1　2019 年 4 月 15 日発信　検査部広報委員会 ■

★検査部通信発行のお知らせ★

検査部では，この度，院内の臨床検査を適正かつ有効に活用いただくための情報提供を目的として，「検査部通信」を発行することにいたしました．皆様に是非知っていただきたい，検査に関わる情報をタイムリー（おとそ 1 回/月）にお届けしたいと思いますので，是非，ご一読下さい．

検査部長　矢冨　裕

■ 検査部からのお知らせ ■　（ 3 月 16 日から 4 月 15 日までの MULINS 掲載分 ）

3 月 18 日　【外注検査】内容変更に関するお知らせ
http://www.cc.h.u-tokyo.ac.jp/mulins/kensa/a/20190318.pdf

4 月 4 日　カナマイシン入り採血管（血算）についてのお知らせ
http://www.cc.h.u-tokyo.ac.jp/mulins/kensa/a/20190404.pdf

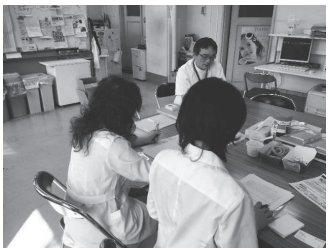
医療法等の一部改正に伴う検体検査の品質・精度の確保

検体検査の品質・精度の確保に関わる医療法等の一部を改正する法律（平成 29 年法律第 57 号）における「医療機関が自ら実施する検体検査」は，診療を目的として院内で実施されているすべての検体検査が含まれます．

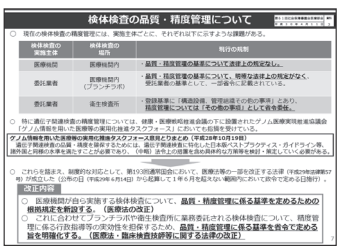
検体検査の品質・精度の確保に関わる医療法等の一部を改正する法律（平成 29 年法律第 57 号）が，関連省令と合わせ，昨年（2018 年）12 月 1 日に施行となりました．従来，我が国の法令上では，検体検査の結果の質を担保する事項について，医療機関から業務委託される場合にのみ医療法と臨床検査技師等に関する法律（以下，臨検法）において規定されていましたが，医療機関自らが検体検査を実施する場合においては，その品質・精度を確保するための基準は定められていませんでした．これは，例えば，医学目的の全ての検体検査を対象とする臨床検査室改善法（CLIA 法）が制定されているなど，法令等による精度管理基準が定められている米国を含む欧米諸国とは異なるものであったと言わざるを得ません．

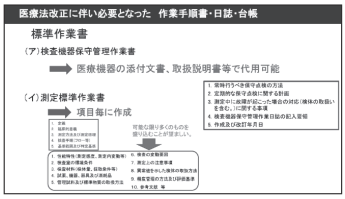
Fig. 4　診療科への周知

診療科への説明風景



検査部で作成した資料





どんな検査をしているか？
問い合わせのあった診療科に聞き取り

なぜ、このような法律ができたか？
経緯と準備すべき書類について説明

Fig. 5　各診療科に向けた医療法改正の内容と準備した書類

Fig. 6　当院検査部で行っている各診療科の検査機器の管理について

パンフレットを作成し，各診療科に説明を行なった。既に医療機器管理部や薬剤部で精度管理をしている機器については，それぞれの部署に管理を任せる事とした。法改正で必要となった標準作業書や台帳については，各診療科と相談し，検査部で準備することとした。

・検査部による検査機器の管理について（**Fig.6**）：機器の管理についてマンパワーの問題があったが，検体検査部門を中心に全員が関わることとした。標準作業書の作成，機器の点検，試薬の発注，精度管理の実施方法については日本臨床衛生検査技師会のHP（会員サイト）や機器メーカーに問い合わせ，手順書，記録のフォーマットを作成した。

検査部が機器の管理を行うことによる具体的な効果として以下のような事例があった。

・精度管理の実施により，機器の故障を発見：今まで，診療科では内部精度管理を全くしていなかった。検査部が管理試料を測定したところ，メーカー指定の管理幅から外れていた。機器に附属しているピペットが故障していることを発見。メーカーに連絡し，修理を依頼した。

・機器トラブルに対して迅速に対応できた：“検体を測定すると白血球の数値で0が頻発する”と診療科から検査部に連絡があった。管理試料を測定し，問題ないことを確認。検体が詰まっていた可能性を伝えた（メーカーと連絡をとり対応）。検査部が迅速に対応したことにより，早く機器が復旧した。

また，診療科の医師からの反応として，“今まで検査結果がちゃんと出ているか，不安だった。”“業者が出入りし，管理していたので，違和感があった。”“検査機器の管理を臨床検査技師にまかせられるのは安心”との意見があった。また，臨床検査技師もルーチン業務と兼務しながら検査部以外の検査機器の管理をするのは大変だが，診療の現場の雰囲気を知る機会となった。

今回の法改正では，医療機関内で自ら実施する検体検査の品質・精度管理の基準について初めて規定され，精度の確保に係る責任者として，医師の他に検査の専門家である臨床検査技師が行なうべきであることが示されている。多くの施設で人員の確保やどの程度まで管理するかなどの課題があるが，まずは出来ることから実施していくことが大切である。

8. さいごに

検体検査の品質・精度の確保に関わる医療法等の一部を改正する法律（平成29年法律第57号）に伴う生化学的検査の内部精度管理の実施について解説した。検査の目的や施設の規模にあった精度管理を行うことが大切で

ある。今回の法改正では，病院や診療所における内部精度管理の実施や外部精度管理調査の受検は努力義務ではあるが，精確な検査データを確保するためには重要な手法であり，検査室内だけでなく，院内で実施している全ての検体検査の品質管理について，積極的に行うべきである。

本論文の発表に関連して，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文　献

1）ISO 15189:2012“臨床検査室－品質と能力に関する要求事項”英和対訳版，第3版，日本規格協会；東京，2012;31-32
2）沼田修一，「いまさら聞けない臨床化学・免疫化学のポイント」質問24: 市販管理検体（管理血清など）の管理幅（参考値）はどのように設定しているのでしょうか？日本臨床検査自動化学会会誌　2018;43. Suppl.2:72-73
3）松本祐之，山本慶和，内部精度管理，日本臨床衛生検査技師会編，臨床検査精度管理教本，第1版，日本臨床衛生検査技師会；東京，2010;85-101
4）日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会. 生理的変動に基づいた臨床化学検査36項目における測定の許容誤差限界. 臨床化学　2006;35:144-153

遺伝子関連検査の内部精度管理

Internal Quality Control of Gene-related Testing

南木　融

要旨　昨今，遺伝子関連検査の対象は，従来の感染症や造血器腫瘍などに加え，遺伝学的検査，がん遺伝子パネル検査など範囲も拡大し目的も多様化してきた。

現在行われている遺伝子関連検査の大半は，自家調整試薬（LDT）を用いて行われているため，検査の精度を如何に保証していくかが課題である。一方では2018年12月1日に施行された「医療法等の一部を改正する法律」により遺伝子関連検査には責任者の配置や内部精度管理（義務）や外部精度管理（努力義務）など適切な精度管理が求められている。

LDTでは技術の習得度が検査結果に大きな影響を及ぼすため，人材育成への取り組みも重要である。遺伝子関連検査の品質保証には，検査の品質・精度の管理を適切に行い，かつ人材の育成を十分に行うことが必要である。

1. はじめに

遺伝子関連検査は，解析技術と分子生物学の進歩により疾患と遺伝子異常との関連性が解明され，これまで日常検査として行われてきた感染症や造血器腫瘍などの遺伝子関連検査に加え，がん遺伝子パネル検査などゲノム医療への応用が進められている。

現在行われている遺伝子関連検査は，結核菌や肝炎ウイルス等の体外診断用医薬品（IVD:in vitro diagnostics）で実施している検査と各施設で独自に開発した自家調整試薬（LDT:Laboratory developed tests）を用いて実施されている。IVDを用いた検査は標準物質があり検査方法も確立しているため検査の品質も保証されている。一方，LDTを用いた検査では大半の場合において標準物質もなく検査方法が確立されていないため検査の品質保証には，適切に測定系を確立する事と内部精度管理及び外部精度管理をしっかりと実施する事が重要である（**図1**）。

Toru NANMOKU
筑波大学病院 検査部
〒305-8576　茨城県つくば市天久保2-1-1
TEL：029-853-3714
E-mail：tnamoku-tuk@umin.ac.jp

2. 測定系の確立

LDT法で実施する場合には，臨床的妥当性及び分析的妥当性を十分に検証することが重要である。適正に検証を行うためには，分子生物学的手法に関する基礎知識を十分に理解した上で検査技術を習得することが重要である。これにより検査で生じるエラーを予測し，発生を最小限に抑える事や，予想外のトラブルが発生した場合にも柔軟に対応することができる。これらのことを考慮し導入前に，①測定系の組み立てを十分に行い，②妥当性の検証を適切に行うことにより検査の精度が保証され，かつ導入後も継続的に安定した精度を維持することが可能となる（**表1**）。

3. 内部精度管理の実際

遺伝子関連検査は①測定前プロセス②測定プロセス③測定後プロセスも３つの工程からなり，それぞれの工程において管理する項目があり（**図2**），特に正確な結果を出すためには測定前のプロセスが非常に重要である。遺伝子関連検査の内部精度管理には①検体の質の評価，②測定系の評価が必要であり両者を適切に管理することが検査の品質保証には必要不可欠である。

1）検体の質の評価

核酸の抽出は検査結果に大きく影響し，例えば核酸

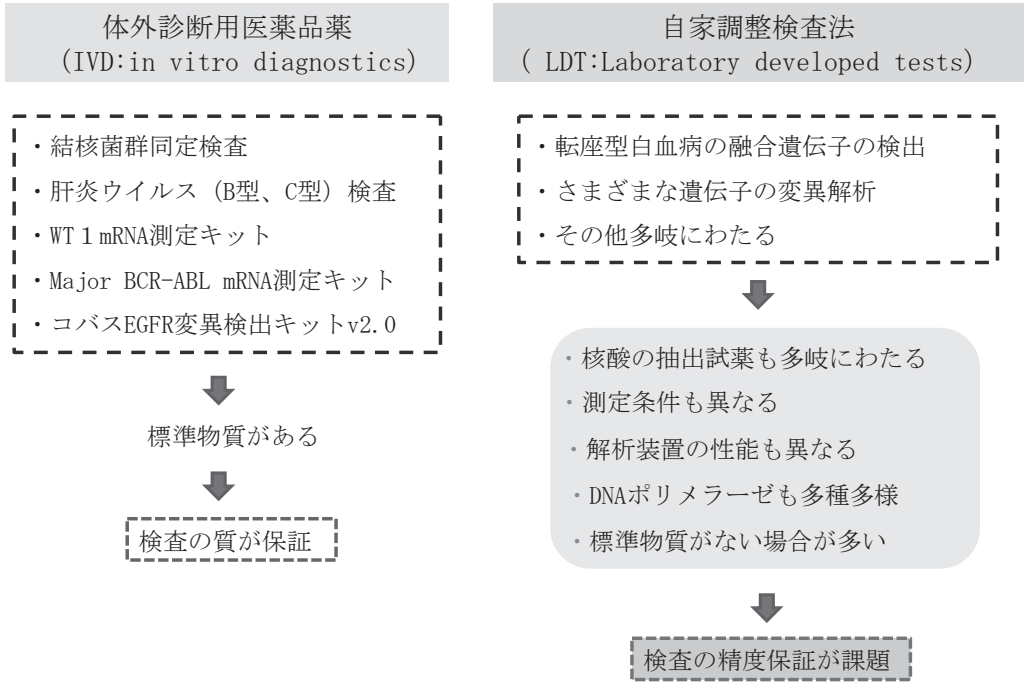


図１. 遺伝子関連検査の運用

表１ 測定系の組み立ての流れと妥当性の検証

1）測定系の組み立ての流れ

① 検査の臨床的妥当性と有用性を理解する。

② 検体の対象（血液、組織、FFPE、尿など）や測定の対象（DNA、RNA）を決める。

③ 解析の目的（定性検査、定量検査、塩基配列の決定、変異解析など）を決める。

④ 利用する測定法の原理（PCR、real time PCR 、シークエンスなど）を決める。

⑤ どのような機器を用いて測定するかを決める。

⑥ プライマーの設計など測定条件の設定をどのように行うか（PubMed、独自にプライマーを設計など）を決める。

⑦ 管理物質は何を用いるか（患者検体、人工核酸、細胞株など）を決める。

2）妥当性（基礎検討）の検証

①特異性の評価

②検出感度の評価

③定量性の評価

④再現性の評価

上記について患者検体、健常検体、人工核酸、細胞株などを用いて行う。

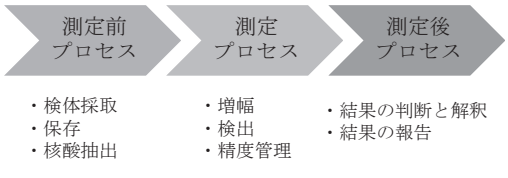


図2. 遺伝子関連検査の工程と精度管理

表2 核酸評価法のメリットとデメリット

方法	核酸の分解度	阻害物質の有無
吸光光度計	不適	適応
アガロース電気泳動法	適応	不適
Real time PCR	適応	最適
RIN・DIN	最適	不適

の抽出が不十分な場合には回収率の低下やPCR反応の阻害を生じ偽陰性又は検査不能となることもある。したがって正確な検査を行うためには，しっかりとした技術の習得が必要であり，また抽出した核酸の精度を適切に評価する事が重要である。検査の材料は血液・組織・尿・FFPEなど多岐にわたり，臨床検体は治療薬などPCR反応を阻害する物質の混入も考えられるため，抽出した核酸の評価は，核酸の分解度と阻害物質の有無の確認が必要となる。

核酸の評価には吸光光度計，アガロース電気泳動法，Real time PCR，RIN・DIN（RNA・DNA Integrity Number）を用いた方法があるが，それぞれの方法には長所と短所があるため特性を理解した上で，目的にあった方法を選択することが望まれる（**表2**）。一般的には吸光光度計で評価され，FFPE試料のように核酸の分解が想定される場合にはRIN・DINでの評価が有用である。一方，臨床検体ではヘパリンや治療薬などによるPCR反応を阻害する物質の混入が考えられるため，この場合にはReal time PCRによる評価が有用である。抽出が不十分な場合の原因としては手技による場合と検体に依存する場合があるため，再抽出を行い改善がみられない場合には，検体の再採取が必要となる。

2）測定系の評価

精度管理の方法としては①精度管理試料を用いる方法，②内在性コントロールを用いる方法があり両者を適正に行うことで検査の精度保証が維持できる。

a. 精度管理物質を用いた精度管理

精度管理物質には自施設で患者検体やプール検体を用いて作製したFirst Party，体外診断用医薬品薬の試薬キットに付属しているSecond Party，第三者が提供するコントロールを用いるThird Partyなどがある。方法としては，検体と同時に管理試料を測定することで，測定（増幅・検出）が適正に行われているかを評価する。管理試料の結果に異常を生じた場合には，①人為的ミス，②装置の不具合，③試薬の劣化などの要因が考えられるため状況を判断して適切に対処する。管理試料としては陽性コントロール，陰性コントロール，試薬盲検試料を用いる。管理試料は臨床サンプルと性状の近い生物由来のものを使用するのが望ましいが，準備が難しい場合には細胞株や人工合成DNAなどを用いる。

陰性コントロールはコンタミネーションの影響を管理する。陽性コントロールは中濃度と検出下限付近の低濃度の2濃度で行うことが理想である。中濃度の陽性コントロールは試薬の添加やサンプルの分注ミスなど操作上の大きなミスを監視する。一方，低濃度の陽性コントロールは試薬の劣化など反応条件のわずかな変動，つまり検出感度への影響を監視する。

b. 内在性コントロールによる精度管理

上記で述べたように遺伝子関連検査では，抽出した核酸の質が検査結果に大きく影響を及ぼす。そのためには検出対象の遺伝子と同時に内在性コントロールを測定して内在的な影響を評価することが必要となる。これにより①ヘパリン，薬剤などPCRを阻害する物質による影響の有無，②RNAの品質と量の標準化，③RT反応とreal time PCRにおける増幅効率の標準化が可能となる。内在性コントロールの条件としてはすべての有核細胞で発現が安定し，治療による発現量の変動が小さく，個体間で発現量の差が小さい事が理想であり，GAPDH，B2M，18S rRNA，ABL1などが使用されている。

4. 運用での管理事項

法改正による要求事項として試薬管理台帳，統計学的精度管理台帳，外部精度管理台帳検査機器保守管理作業日誌，測定作業日誌の記録が義務付けられ，これにより検査が適正に行われていることを管理する。遺伝子関連検査の場合，手技以外で結果に影響を及ぼす要因としては①核酸の抽出試薬の違い，②DNAポリメラーゼなど

増幅試薬の違い，③検出機器など機種の違いによるものが考えられる。これにより特異性や検出感度に大きな影響を及ぼすことがあるため，慎重な対応が必要となる。特にLDTで実施する時には，試薬を新調，変更した場合や測定機器を変更した場合の管理は重要である。例えば，試薬のLotが変わった時には検証を行ってから使用する。また新しい試薬を新規導入するときには使用する前に妥当性の確認を行ってから導入するなど，何かを変更した場合には適切な対応が必要となる。

5. 人材育成

遺伝子関連検査では，核酸の抽出操作，試薬調整，PCRの操作など多くの技術の習得が必要となり，十分に行われていない場合には結果にも大きな影響を及ぼす。検査を行うに当たっては十分なトレーニングを行い安定した技術を習得することが必要である。また，習得した技術を継続的に維持していくためには定期的に技術を確認する事が重要である。

遺伝子関連検査の場合には，検査項目も多岐にわたり一部の項目を除き外部施設との標準化は難しいのが現状である。このため，核酸の抽出・PCR操作技術など自施設においての技術の標準化が重要となり，これには自施設での教育体制の構築や人材の育成が必要不可欠となる。

6. 最後に

近年の遺伝子関連検査を取り巻く環境は，めまぐるしく変化し今後も臨床からのニーズは増え対象となる領域も拡大していくことが予想される。一方，昨年の一部法改正により検査精度の確保がこれまで以上に求められてきており，それらの要求事項を満たす為には内部・外部精度管理を適正に実施するとともに，研修会への参加，各種認定試験の取得などを積極的に行い個々のスキルアップも重要となる。

本論文の発表に関連して，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

血液形態検査の外部精度管理
ウェブネットワークと自動顕微鏡装置の活用を中心に

The External Quality Control of Blood Morphology Tests Focusing on the Utilization of Web Network and Automatic Microscope Equipment

石川義徳

要旨　目視による血液形態検査においては，測定者間の鏡検技能レベル及び細胞判定基準の標準化が課題である。ビー・エム・エルでは自動顕微鏡装置（CellaVision社DM1200）と教育ソフトCellaVision Proficiency Software（WebPRO）を用いた血液形態学Web研修を2014年5月より開始している。今回，全国のラボ・ブランチ（医療施設内検査室運営）で末梢血鏡検業務に関わっている51名を対象とし血液形態検査の外部精度管理におけるWeb研修システムの有用性について検討を行った。2017年9月～2018年3月の期間に，DM1200で撮像された健常者末梢血液塗抹標本，幼若顆粒球標本，反応性リンパ球標本，腫瘍細胞標本の計4組（1セット100細胞）の画像を用い計5回の技能試験を行った。正答は日本検査血液学会形態標準化小委員会の基準に基づき，血液専門医・臨床検査専門医および骨髄認定技師の2名のエキスパートにより基準細胞画像の監修を受けて作成した。WebPROを用いて，各回，各標本1セットの細胞分類を回答後，e-learningにて復習を実施し誤判定内容の確認と問題点の改善を図った。全国を10のエリアに分け，各エリアごとに指導者を置き，その下に4～6名の受講者を配してe-learning後の個別指導を行った。

受講者の細胞分類平均一致率95％以上を目標とし，全受講者の正答率から社内評価基準に従ったABC3段階評価を行い，第5回目にブラインドで第2回と同一の細胞画像を出題し，評価結果を比較した。結果，5回の技能試験を通じて技能レベルの向上傾向が認められた。第2回と第5回の比較ではすべてのセットにおいて細胞分類平均一致率とABC段階評価の改善を認めた。一方，個人別では一致率が95％を超える試験においても低い評価にとどまるケースが存在した。本システムは複数の受講者の技能レベルを数値化でき，回答結果の集計が容易でモニタリングが可能であり，鏡検技能の向上に大きな効果をもたらすことが明らかになった。しかし，細胞一致率が向上しても臨床的に許容できない誤判定がおこる可能性があり，個別に誤判定の内容を精査し継続して改善を図る必要があると思われた。

Key words　web network，digital cell image，e-learning

はじめに

今日の血液形態検査の外部精度管理評価（調査）は自動血球分析装置を用いた血球計測細胞分類を除きフォトサーベイが主体となり行われる。フォトサーベイの精度管理の課題は，判定基準により正答が左右されるほか，細胞画像の品質（色調・ピント・細胞選択など）により回答に影響を生じる可能性があることである。一般に，外部精度管理は検査室間比較または施設技能試験と称されるごとく，検査室単位で行われる。一方，日常的に行われる目視による血液形態検査は，個々の測定者によって顕微鏡下で観察実施され結果が報告される。血液形態検査の結果は患者診療における医学的判断を大きく左右することから，測定者間差や細胞判定の標準化が大きな課題である。したがって，血液形態検査の外部精度管理は検査室間に加えて，測定者ベースで実施されることが望ましい。

当センターは全国に36のラボと144のブランチの合計180施設を有し，関連会社も含め約300名におよぶ末梢血液像鏡検者が全国に分散配属されている。メインラボであるBML川越総合研究所は日本の検査センターでは最初にISO15189の認証を取得し，新入社員への血液形態学鏡検技能基礎研修は2011年度より策定した専用カリキュラムを用い，技能管理もISO15189に準拠した形

Yoshinori ISHIKAWA
株式会社ビー・エム・エル 川越総合研究所
第四検査部 血液学課
〒350-1101　埼玉県川越市的場1361-1
TEL：049-232-3391（直通）
E-mail：Yoshinori_Ishikawa@bml.co.jp

で運用されている。しかしながら地方ラボ・ブランチ施設などを広域に展開しているため，これまで全ての鏡検検査担当者の技能レベルを適切に評価・管理する方法がなく，検査員個々の技能レベルを的確に把握することは困難を極めていた。

2013年，全国の検査担当者へアンケートを実施し188名から回答を得て集計したところ，自分の技術レベルが判らない，身近に鏡検検査の指導者がいないなどの問題点が浮き彫りとなった。これらを改善するとともに，白血球分類基準の標準化を図るため，スウェーデンのCellaVision社が提供する自動顕微鏡装置（DM1200）とCellaVision Proficiency Software（WebPRO）という教育ソフトを導入し，多施設間での実運用例としては世界でもほとんど例を見ない血液形態学Web研修を2014年5月より開始した。

本教育ツールは，指導者が作成したテスト画像と臨床所見などをウェブ上にアップし，受講者がこれにアクセスをして解答する仕組みである。特徴としては，①インターネットに接続可能なPCであれば何処からでもアクセスできる，②出題するデジタル細胞画像は繰り返し使用できる，③評価結果は自動集計される，④不正解となった細胞はe-learningにより自己学習が可能となっている点があげられる。効果として，①教育に必要な時間と人員が削減できる，②受講者の細胞鑑別基準が標準化される，③地域に関係なく細胞鑑別能力の向上が可能であることがあげられる。

高品質の検査サービス提供には，個人の鏡検技能レベルの標準化とモニタリング，是正が重要な課題であり，WebPROは効果的な手法と考えられる。今回，血液形態検査での測定者ベースの外部精度管理におけるWebシステムの有用性についての検討を行ったので以下にシステム運用方法の実例を概説する。

対象

2017年9月から2018年3月の期間に，全国のラボ・ブランチ合計180施設の勤務者の中で，末梢血鏡検業務を指導者の監督の下に行っている，もしくはこれから行う予定である検査技師（経験年数平均値7.3年，中央値5.0年）の職員51名（男性28名, 女性23名）を対象とした。

方法

WebPROはDM1200にて撮像した細胞画像から試験官が試験問題を作成し，所見や関連検査データ，補足コメント，リファレンス画像，参考資料などの添付・参照機能を有しWebを利用した教育研修ツールである。今回用いた試料は，DM1200にて健常者（正常）標本，幼若顆粒球標本，反応性リンパ球（異型リンパ球）標本，腫瘍細胞標本の計4組の細胞画像を撮像し，各標本100細胞を1セットとした。対象者において2017年9月～2018年3月の期間に計5回技能試験を実施し，白血球分類の正答は，日本検査血液学会形態標準化小委員会の基準に基づき，血液専門医・臨床検査専門医および骨髄認定技師の2名のエキスパートにより基準細胞画像の監修を受けて作成した。受講者はWebPROを用いて，各回，各標本1セットの細胞分類を回答後，e-learningにて復習を実施し誤判定内容の確認と問題点の改善を図った。指導体制として全国を10のエリアに分け，各エリアごとに予め技能レベルの確認と選定を実施した指導者を置き，その下に4～6名の受講者を配してe-learning後に誤判定細胞について個別指導を実施，エリアごとに専任指導者を置くことで円滑に的確な指導が可能な体制とした。

評価は1）細胞分類平均一致率95％以上を目標とし，

Table.1　社内評価基準

技能試験判定区分		判定基準
A判定	合格	下記①-③に該当せず
B判定	要調整	①正常細胞で5細胞以上の分類差かつ一致率80％以上
		②異常細胞で3細胞以上の分類差かつ一致率80％以上
C判定	要再研修	③臨床的に許容できない分類または一致率80％未満
		正常細胞を幼若顆粒球に，または逆に誤分類
		リンパ球を反応性リンパ球に2細胞以上誤分類
		異常細胞をカウントに取らず識別できず
		その他診断時に問題となる分類 （例：反応性リンパ球を形質細胞，芽球など腫瘍関連細胞に分類）

全受講者のレベルを確認（数値化），2）社内評価基準（**Table. 1**）に従いレベル判定を各回実施し，ＡＢＣの3段階評価（層別化）を実施した。是正効果を知るため，第5回にブラインドで第2回と同一細胞画像を出題し，上記評価結果の比較を行いWilcoxsonの符号順位和検定により有意差を検証した。

結果

5回の技能試験を通じて技能レベルの向上傾向が認められた。第2回と第5回の比較結果は以下のごとくである。1）細胞分類一致率は51名の平均で正常標本では96.5%から99.0%（p<0.01），幼若顆粒球標本では89.9%から94.8%（p<0.01），反応性リンパ球（異型リンパ球）標本では83.7%から91.0%(p<0.01)へと向上を認め，目標とした95%はほぼ達成された（**Fig. 1**）。2）社内基準によるレベル判定結果においてＣ評価（要再研修）を除外した業務実施可能レベルに達した比率は正常標本では92.2%から100.0%，幼若顆粒球標本では70.6%から94.1%，反応性リンパ球（異型リンパ球）標本では66.7%から90.2%へと向上を認めた（**Fig. 2**）。各技能試験における個人ごとの一致率は図（**Fig. 3**）に示すとおりであり，一致率が95%を超えるものであってもレベルB，Cに分類されるケースが存在した。

考察・結論

細胞分類の標準化を試みた結果，正常細胞，幼若顆粒球，反応性リンパ球（異型リンパ球）についての誤判定は大きく改善された。現在，細胞分類基準については日本検査血液学会および日本臨床衛生検査技師会の合同標準化委員会にて標準化が進められているが境界域の細胞については見解が分かれるものも少なからず残存すると思われる。このような中で，血液形態学鏡検技能基礎研修を終了した検査技師では，実標本による研修だけでなくWeb画像を用いた研修でも臨床に影響を生じえない一定レベルまでの標準化は可能であると考える。

細胞分類一致率では個人の回答結果が集約し，かつ平均一致率の明確な向上を認めた。受講者は自身と他者の評価結果を確認・比較することにより自分のレベルを的確に把握可能となり，問題点が明確化されe-learningによって改善を図ることが可能となった。

社内基準によるレベル判定では，受講者個人ごとの技能レベルが把握可能となり技能試験を通じISO15189に準拠した鏡検技能の評価，モニタリングとレベルアップにおいて非常に有用であった。

以上のようにWebPROを用いた白血球分類目視検査の社内施設間・個人技能試験を試みた結果，細胞鑑別の標準化に基づく個人の鏡検技能向上に大きな効果が得られた。しかしながら，細胞分類一致率が高くても，臨床的に許容できない誤判定があれば大きな問題となるた

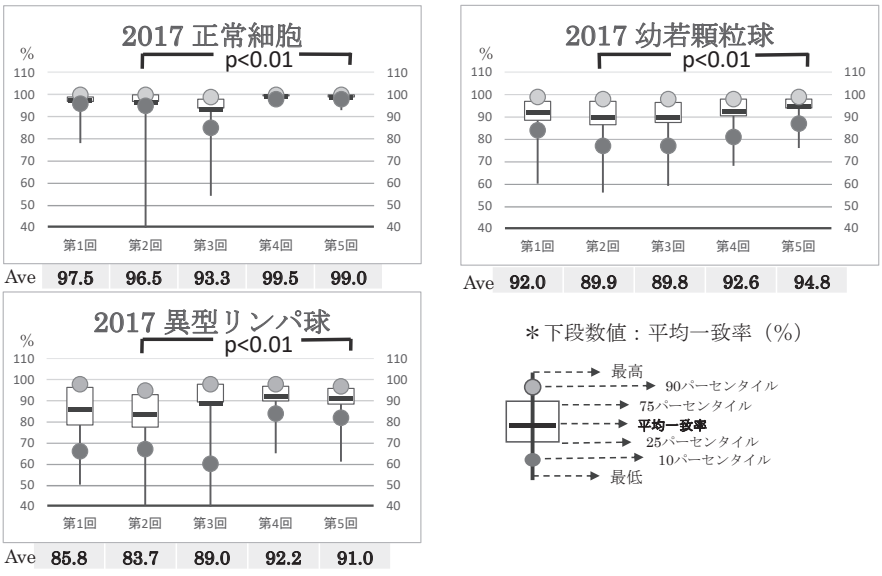


Fig.1　細胞分類平均一致率の推移

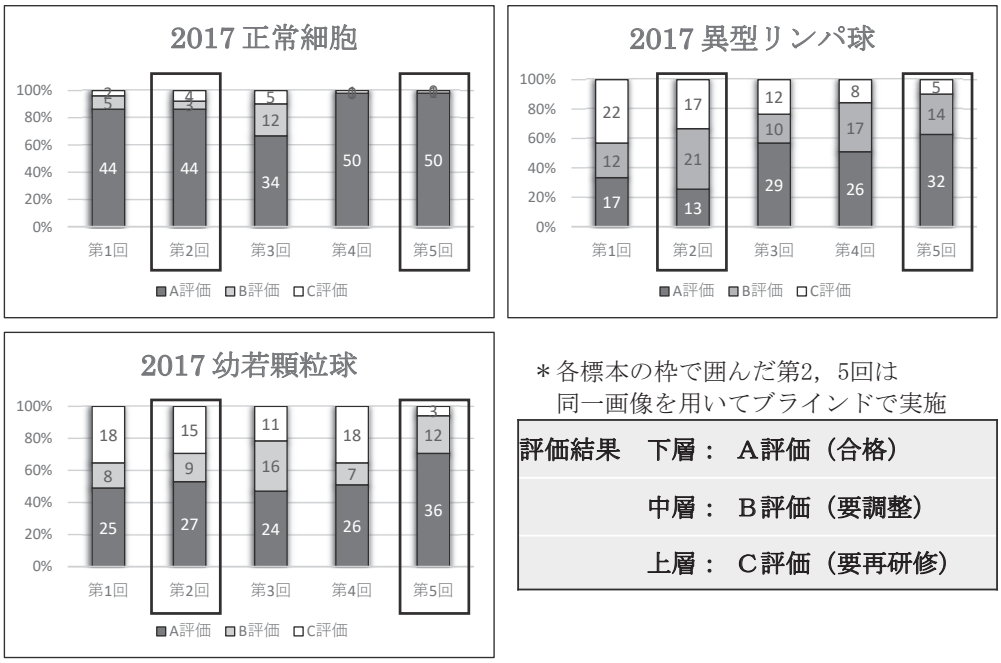
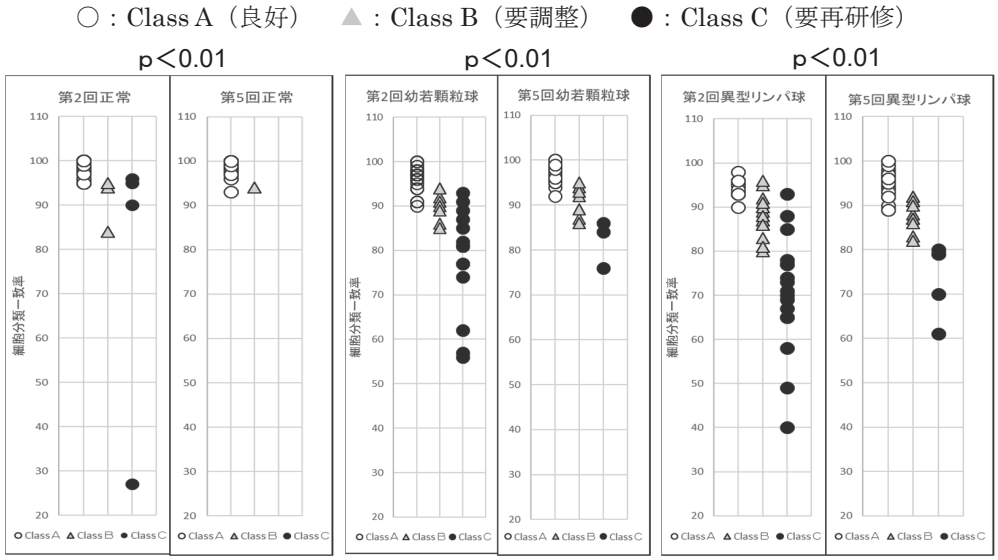


Fig.2　レベル評価比率（層別化）



＊51名の細胞分類結果を前述の基準にてレベル評価し，個人ごとにプロットして示す．正常細胞，幼若顆粒球，異型リンパ球の各標本にてC評価（要再研修：●）のプロット数が明確に減少している．

Fig.3　細胞分類一致率（散布図）

め，個別に誤判定の内容を精査して更なる改善を図ることが必要である。広域に展開する検査センターの場合，標準化された細胞分類基準に基づく個人の鏡検技能レベルの適切なモニタリングと是正は今後も最重要課題であり，鏡検担当者にWeb研修を継続して実施することで標準化された高品質の検査結果を提供することが可能となるものと思われる。

近い将来，このような技術のさらなる発展・普及により各施設の検査室が低コストで測定者間差や細胞判定の標準化を可能とし，更には遠隔地医療にも貢献できる日が来ることを期待したい。

COI開示：著者は（株）ビー・エム・エルの社員であり，本論文の発表に関する費用などは企業の経費によって支払われています。

文　献

1）Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. The New England Journal of Medicine 2005;353, 498–507.
2）Ermens AA, VAN Lom K, Van't Veer MB, Bikker G. Quality control of bone marrow cytology; organization and over 7 years experience in the south-west Netherlands. Int J Lab Hematol. 2008;30:526–30.
3）Howerton D, Krolak JM, Manasterski A, Handsfield JH. Proficiency testing performance in US laboratories: results reported to the Centers for Medicare & Medicaid Services, 1994 through 2006. Arch Pathol Lab Med. 2010;134:751–8.
4）Burnett D. ISO 15189:2003--quality management, evaluation and continual improvement. Clin Chem Lab Med. 2006;44:733–9.
5）Burthem J, Brereton M, Ardern J, et al. The use of digital 'virtual slides' in the quality assessment of haematological morphology: results of a pilot exercise involving UK NEQAS(H) participants. Br J Haematol 2005;130:293–6.
6）Brereton ML, DE LA Salle B, Burthem J, et al. Review of the UK NEQAS (H) digital morphology pilot scheme for continuing professional development accessed via the internet. Int J Lab Hematol 2008;30:365–71.
7）Riley RS, Ben-Ezra JM, Massey D, et al. The virtual blood film. Clin Lab Med 2002;22:317–45.
8）Horiuchi Y, Tabe Y, Idei M, Bengtsson HI, Ishii K, Horii T, Miyake K, Satoh N, Miida T, Ohsaka A. The use of CellaVision competency software for external quality assessment and continuing professional development. J Clin Pathol. 2011;64:610–7.
9）Johnston A, McFarlane A, Bourner G, Martin T, Padmore R. Distinguishing morphology of reactive versus abnormal neoplastic peripheral blood lymphocytosis. Challenges illustrated by two proficiency testing surveys. Int J Lab Hematol. 2016;38:e41–4.
10）Gutiérrez G1, Merino A, Domingo A, Jou JM, Reverter JC. EQAS for peripheral blood morphology in Spain:a 6-year experience. Int J Lab Hematol. 2008;30:460–6.

病理検査室の外部精度管理

External Quality Control in Pathological Laboratory

阿部　仁

Key words　external quality control（外部精度管理）, department of pathology（病理検査室）, ISO 15189（国際規格 15189）, japan pathology quality assurance system（非特定営利法人 日本病理精度保証機構）, College of American Pathologists, CAP（米国病理医協会）

病理標本作製では，生検組織や手術材料などの固定処理から検体受付，病理医と協同作業で行なう臓器の切り出し，脱水・置換，包埋，薄切，染色，病理医への標本提出の工程がある。細胞診検査では，検体受付後の塗抹処理，固定，染色の作業工程を経て細胞診標本が作製され，鏡検後に報告が行われる（**Table 1**）。このように病理検査での業務内容は煩雑であり，多種多様な工程から手作業が多く，他の検査室に比較して機器の自動化が遅れていた[1)2)]。

病理検査室の自動化は自動包埋装置に始まり，自動封入装置，ヘマトキシリン・エオジン染色（H&E染色），特殊染色自動染色装置が自動化され，一般的には普及していないが自動薄切装置も開発されて病理領域も自動化が着々と進んでいる。そのような状況の中で，急速に発展してきたのが免疫染色やin situ hybridization法（ISH）の自動化である。

免疫組織化学染色やISH法は，H&E染色の補助的な手法として原発巣の検索，組織型の分類などに用いられている。現在実施されている免疫組織化学染色とISH法の外部精度管理について述べる。

Hitoshi ABE
千葉科学大学　危機管理学部　医療危機管理学科
〒288-0025　千葉県銚子市潮見町15-8
TEL：0479-30-4627（直通）
FAX：0479-30-4627
E-mail：h-abe@cis.ac.jp

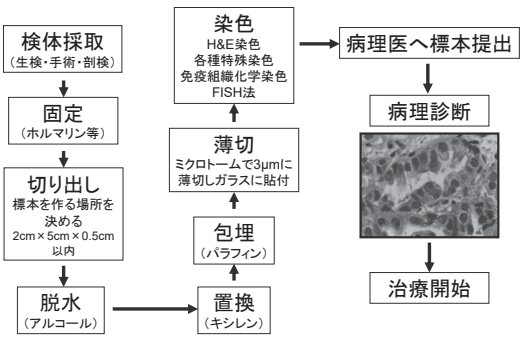
1. 病理検査における免疫組織化学染色とISH法の普及

分子標的治療薬の開発により，治療薬の効果を期待できる患者を適切に特定することが重要となった。これに伴い標的分子の発現量を明らかにして，治療薬の効果を予測するために用いる「コンパニオン診断薬（Companion Diagnostics, CoDx）」の開発が進められた。

分子標的治療薬の標的分子として乳癌や胃癌におけるHER2，非小細胞肺癌のEGFRやALK，PD-1，消化管間質腫瘍（Gastrointestinal Stromal Tumor, GIS）のKIT，大腸癌のKRAS，悪性黒色腫のBRAF，成人T細胞白血病リンパ腫のCCR4などが挙げられる。

CoDxは，治療対象患者が治療薬を投与された際の治療効果が適切に判定できる性能を有しているために，染色結果が治療に直結し免疫組織化学染色やISH法の外部精度管理による質の担保は重要となってきた。

Table 1　組織標本の作製工程



2. 病理検査における外部精度管理の必要性

信頼性と再現性が求められている標本作製工程の中で，診断に直結する免疫組織化学染色やISH法では病理診断に影響する多くの因子が存在する。検体検査における検査値では一般に±2SDの範囲内が良好とされるが，病理診断は治療方針決定の根拠となり，病理診断の精度は限りなくゼロに近いことが求められている。従って，様々な工程管理を経て最終報告が行われる病理検査室では，病理診断の質を担保するためには精度管理の導入が必須であり，第三者機関による外部精度管理が必須となる[2]。

3. 病理検査室の外部精度管理の特徴

病理検査室の外部精度管理として，一般社団法人日本衛生検査技師会日臨技臨床精度保証調査，各都道府県臨床検査技師会精度管理調査，公益社団法人日本臨床細胞学会，非特定営利法人日本病理精度保証機構，ISO 15189，CAPサーベイ，特定非営利活動法人病理技術研究会などが実施されている（Table 2）。

病理検査室における外部精度管理の方法は多種多様であるが大別して1. フォトサーベイ，2. 未染標本を用いてのH&E染色，免疫組織化学染色や特殊染色，3. 細胞診同定が挙げられる。多くの外部精度管理ではフォトサーベイが中心で実際に特殊染色や免疫組織化学染色を実施している外部精度管理は限られている。

免疫組織化学染色やISH法の外部精度管理では，フォトサーベイで行う外部精度管理よりも自施設にて実際に染色し，その結果を施設間にて比較検討を行い，標準的結果でなお且つ診断に支障のない標本であるかを確認するための精度管理が求められる。日本全国の都道府県や世界的に免疫組織化学染色やFISHを実施しているのは，非特定営利法人日本病理精度保証機構，ISO 15189，CAPサーベイである。

1）日本病理精度保証機構による外部精度管理

2014年に設立された非特定営利法人日本病理精度保証が開催している外部精度評価は，日本病理学会，臨床系学会，日本臨床衛生検査技師会が連携し病理技術と病理診断基準の標準化を目指した精度管理を実施している[3]。

全国を対象とした広域外部精度管理調査であり，精度の高い診断普及に寄与するため免疫組織化学染色サーベイが実施され，組織マイクロアレイを使用した同一ブロック未染標本での評価を行っている。同一ブロックからの未染標本を参加施設に配布し，各施設では染色した標本を提出する。染色に使用した際の自動免疫染色装置や試薬などのアンケートも実施し，アンケート結果とともに提出した染色標本の染色性について評価している。これ以外にもフォトサーベイや教育研修会を開催し，染色結果が不適切であった施設へのサポート体制が整っている（Table 3）。染色結果の評価は，診断を行う病理医と標本作製を行う臨床検査技師によって評価され病理診断への質の保証を担保し，認定後には認定証を発行している。他施設間でのクロスチェックに類似した外部精度管理となっている。

2）ISO 15189による外部精度管理

ISO 15189は公益財団法人日本適合性認定協会（JAB：Japan Accreditation Board）によって認定される，臨床検査室の国際認定である[4]。2005年8月に臨床検査室初回認定が行われ，2009年12月より認定範囲が病理検査室も対象となり，2019年12月31日現在で93施設が認定されている（Table 4）。

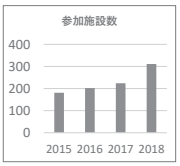
病理担当の技術審査員が機器管理に関する書類，試薬

Table 2 病理検査室の外部精度管理

- 日臨技臨床検査精度管理調査 （P）
- 各都道府県技師会精度管理調査 （P）または（S）
- 日本臨床細胞学会 コントロールサーベイ （P）
- 日本病理精度保証機構 外部精度評価 （P）と（S）
- ISO 15189 （P）または（CT），（S）
- CAP サーベイ 精度管理項目選択
  例）（CT），（S），（FISH）
- 病理技術研究会 （S：50施設に限定）

（P）：フォトサーベイ，（S）：染色サーベイ，（CT）：細胞診同定
（FISH）：fluorescence in situ hybridization

Table 3 日本病理精度保証機構外部精度管理の内容



- 2019年度
  - 前期：乳癌の染色サーベイ
    - ER, HER2 実施
- 2018年度
  - 前期：呼吸器神経内分泌腫瘍免疫染色サーベイ
    - Chromogranin A, Synaptophysin 実施
  - 日本病理精度保証機構 教育・研修会
  - 後期：腫瘍細胞含有割合の評価フォトサーベイ実施

管理に関する書類，作業環境に関する書類などの書類審査と現地で実施する実技審査で評価する。現地審査の課題として未染標本を用いた免疫組織化学染色を実施し染色性について病理専門医と臨床検査技師が確認して評価される。認定後は認定証が発行され，保健点数管理加算・国際標準検査管理加算の対象となる。

3）CAPサーベイによるによる外部精度管理

1667年に米国で臨床検査要員の資格と業務について「臨床検査室改善法（Clinical Laboratory Improvement Amendment, CLIA' 67」が制定され，1988年にはこれに臨床検査の精度・品質管理について要求された「臨床検査室改善法（Clinical Laboratory Improvement Amendment, CLIA' 88」が施行され現在に至っている。これに伴いサーベイ提供機関が実施する外部精度管理評価への参加が義務付けられた。米国病理医協会（College of American Pathologists, CAP）の行っているCAPサーベイは，CLIAのサーベイ提供機関として世界最大規模の外部精度管理で，世界各国の検査室が参加している[5]。

病理検査，細胞検査，遺伝子検査などを含め多数の検査項目から選択可能である。FISH法の外部精度管理参加への可能であり，大規模なFISH法のサーベイが少ない日本での精度管理として貴重な外部精度管理となっている。認定後には認定証が発行され，保健点数管理加算・国際標準検査管理加算の対象となっている。

4. 外部精度管理参加への利点と問題点

外部精度管理参加への利点として，他施設間との精度管理の正確性における比較が可能であり，日常検査の正確さへの改善や維持に貢献することができる。この結果，病理診断への質の保証が担保され適切な分子標的治療の開始や治療法適用の決定に貢献することができる。また，外部精度管理への参加は内部精度管理の妥当性も反映する。外部精度管理認定証の発行による施設の信頼性とともに，検体管理加算の算定要件の恩恵を受けることも可能となる。

Table 4　ISO 15189 認定と認定状況

■ 日本適合性認定協会（JAB）によって認定

JAB：Japan Accreditation Board

- 2005年 8月 ： 臨床検査室初回認定実施
- 2009年12月 ： 病理学的検査への認定範囲の拡大
- 2015年4月： 生理学的検査への認定範囲の拡大
- 2019年12月31日： 病理学的検査室認定　**93施設**

問題点としては広域外部精度管理を対象とした染色サーベイが必要であるため，参加施設間での同程度の質の確保，つまり同一組織面での多量の未染スライドガラス標本の確保や同一切片厚さでの未染標本が必要となる。染色性についての評価は，数値化ではなく人の目で判定されるために染色結果を評価する評価者の質の担保も必要である。染色結果が不適切であった施設へのサポート体制も必要であるために，サーベイ後の研修会等を利用した啓発活動が重要となる。CAPサーベイ以外のFISH法における外部精度管理が少なく，今後の課題である。

6. おわりに

近年では，病理検査室に関しても自動化が進んでいるが，治療方針に深く関与する免疫組織化学染色やISH法の免疫自動染色装置の外部精度管理は非常に重要である。外部精度管理に参加し，第三者機関によるの評価と他施設間とのクロスチェックを行う。外部精度管理の結果をもとに病理医と技師が問題点の抽出と検証，問題点の検討・改善，外部精度管理や内部精度管理について方針・目標の計画を行うPDCAサイクルを利用した対応により，自施設の染色性向上や精度向上に寄与すると考える。

本論文の発表に関連して，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文　献

1）水口國雄．組織診断の精度管理．病理と臨床 2011;29:334-339.
2）上田義彦．病理検査室からみた「5.6検査結果の品質の確保」．臨床検査 2019;63:1238-1241.
3）非特定営利法人日本精度保証機構 日本病理精度保証機構ホームページより
http://www.jpqas.jp/
4）ISO 15189:2012 Medical laboratories-Particular requirement for quality and competence（臨床検査室-品質と能力に関する特定要求事項）．財団法人日本規格協会.
5）2019年度CAP国際臨床検査成績評価プログラム CAPサーベイ日本事務局（株式会社CGI）
http://www.cgikk.com/CAP2019Program/CAP-2019Program.html

第51回大会シンポジウム講演要旨／生理機能検査の精度管理
―ISO15189認定分野を中心に―

精度管理―ISO 15189認定分野を中心に―「スパイログラフィー等検査」

Quality Control―Focusing on ISO 15189 Accredited Fields―
"Respiratory Function Test（Spirography）"

田邊晃子

はじめに

ISO 15189の要求事項の5.6「検査結果の品質の確保」5.6.2「精度管理」の5.6.2.1「一般」の中で，検査室は，結果が意図したとおりの品質を達成しているかについて検証する精度管理手順を構築しなければならないとある。そのため，生理機能検査でも，精度管理の手順を確立することが必須となる。

当院では，ISO15189認定分野のうち，呼吸機能のスパイログラフィー等に関連する機器は，気量型の総合呼吸機能検査装置1台，気流型のスパイロメータ2台によってスパイログラム，機能的残気量（FRC），肺拡散能力検査（DLco）の実施を行なっている。

本稿では，当院で試みている呼吸機能検査の精度管理を中心に紹介する。

1. 各項目の精度管理

呼吸機能検査機器には，測定前に較正が必要な機種がある。測定原理によって，気流型：差圧計，熱線流量計と気量型：ローリングシール型に分けられ，気流型は較正が必要である。気流型の較正手順については，機器の取り扱い指示に従って実施する。

気流型呼吸機能検査機器の較正と，すべての呼吸機能検査機器の精度確認は，較正用シリンジを用いて実施する。ISO15189認定を得るには，較正に使用する較正用シリンジについても定期較正が必要になるため，その方法については各機器メーカと相談することをお勧めする。

Akiko　TANABE
慶應義塾大学病院　臨床検査科
〒160-8582　東京都新宿区信濃町35
Clinical Laboratory , Keio University Hospital
Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo〒160-8582 35
TEL：03-3353-1211
E-mail：akiko.tanabe@adst.keio.ac.jp

各検査項目の精度管理は，2004年日本呼吸器学会より発行された，「呼吸機能検査ガイドライン」[1]によって標準化されているため，同ガイドラインの手順に従って精度管理を実施している。測定機器には実施前に必ず，測定環境入力を行う。BTPSファクターを「1」にするため温度は37℃，気圧は760mmHgを入力する。当院では，3Lの較正用シリンジを使用している。

1）肺活量（VC）・努力肺活量（FVC）

VCの測定は，気流型では吸気と呼気で換算方法が違うため吸気肺活量と呼気肺活量を別々に測定しそれぞれの値を確認する必要がある。気量型は，較正用シリンジを1.5Lあたりまで引き通常のVC検査を行うように実施する（**Fig. 1**）。

FVCは，高速，中速，低速の3つの流速で測定する。当院では，精度管理実施者によって速度がばらつかないように，高速6L/sec，中速4L/sec，低速2L/secと値を決めて実施している（**Fig. 2**）。

手順書で定めた記録用紙に，較正用シリンジを用いて測定したVCの測定値，FVCの高速中速低速で実施した値を記入，実施者のサインを記載する。値は，期待値（較正用シリンジ3L）の±3%以内に収まる事を確認する（**Fig. 3**）。

更に当院では，当日の室温，湿度，較正用シリンジを使用して実施した較正時の機器の較正実施の値，その時の誤差値を同じ記録用紙に記載している。

2）機能的残気量（FRC）

FRCの精度管理については，呼吸機能検査ガイドラインに記載はなく各施設で実施している測定方法に見合った精度管理を行う。当院では，ガス希釈法のHe希釈法で検査を実施している。

FRCの精度管理は，機器の死腔量確認を始めに実施する。死腔量の容量は，機器の取り扱い説明書に記載されている範囲を超えない事を確認し回路に漏れがない事

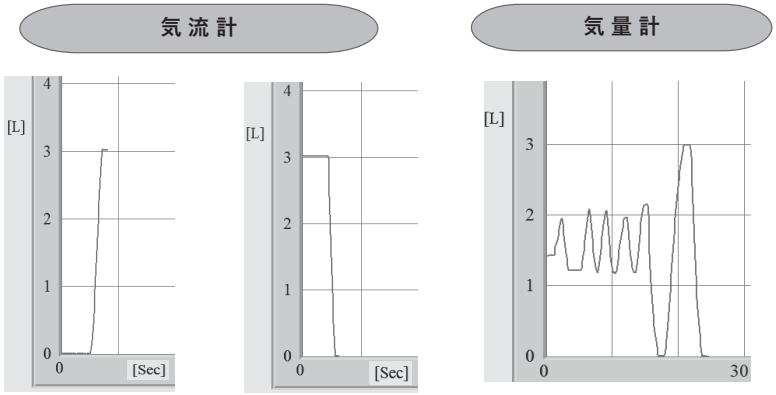


Fig. 1　VCの精度管理波形

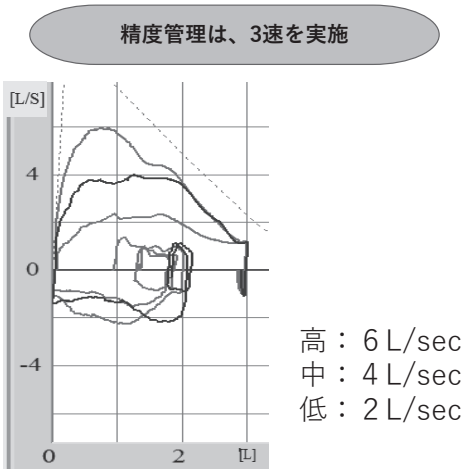


Fig. 2　FVCの精度管理波形

＜記録内容＞
- ✓ 当日の温度・湿度
- ✓ 較正時の吸気値・呼気値
- ✓ VC値
- ✓ FVC値（高・中・低）
- ✓ 実施者サイン

Fig. 3　精度管理記録用紙

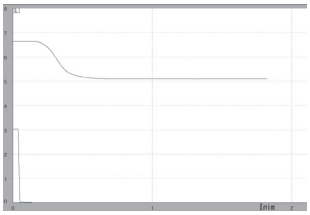
を確認する。実際の精度管理手順は，較正用シリンジの空気をすべて機器内に押し込み回路の遮断によってシリンジ内容量を測定する。現在，実際の測定ソフトで遮断が出来ないため機器に搭載されている精度管理ソフトを使用して実施している。FRC値が，期待値（較正用シリンジ容量3L）の±3%以内である事を確認する。同時に，希釈曲線が滑らかに描かれていること，He平衡後にぶれない事でHeメータを確認する（**Fig. 4**）。

日本臨床検査技師会から出版されている呼吸機能検査技術教本[2]では，較正用シリンジFRCのシュミレーション測定を実施する方法を薦めている。

3）肺拡散能力検査（DLco）

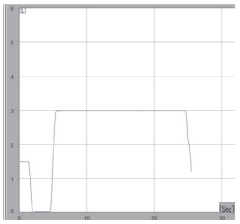
DLcoの精度管理は，較正用シリンジを用いてシュミレーション測定を行う。

シリンジ内に4種混合ガスを吸い込み拡散させる，較正用シリンジ内ではガスの拡散は起こらないため，DLcoは「0」となるが，シリンジ内に若干の残気量があるため少し拡散された様な値が得られる。しかし，COとHeは同時に希釈されているため，それぞれの希釈率に差が出ることはない。吸気He，呼気Heの（肺胞気Heと表示）希釈率，吸気CO，呼気CO（肺胞気COと表示）の希釈率それぞれの値を用いて希釈率比を求める事によりHeメータとCOアナライザーのチェック及びサンプルバックを含めたガス回路の漏れを確認することができる（**Fig. 5**）。



FRC	3.04
He_Start	9.83
He_End	7.64
DeadSpace	10.18
誤差[%]	1.3

Fig. 4　He希釈法FRC精度管理波形



	DLCO'	0.27
	IVC	2.98
	VA'	3.58
吸気He	FIHE	10.10
呼気He	FAHE	8.95
吸気CO	FICO	0.307
呼気CO	FACO	0.268
希釈率比	FA/FI	0.98
	誤差	-0.02

希釈率比：$(F_{ACO}/F_{ICO})/(F_{AHE}/F_{IHE}) \fallingdotseq 1$
評価:1.00±0.04以内（0.96～1.04）

Fig. 5　DLco精度管理波形

機能的残気量，肺拡散能力検査の精度管理で得た値を，手順書で定めた記録用紙に記載し実施者のサインを記入する。

2. 健常者コントロールによる精度管理

呼吸機能検査ガイドラインでは，実際に人の肺で機械全体が正確に動いていることを確認するために非喫煙健常者で週1回検査を実施することが推奨されている。

当院では，週に1回同一のスタッフを被検者として全ての機械を対象に実施しているが，被検者スタッフの体調不良や力量が各データ値に影響を与えるため，ガイドラインの推奨するVC，FVC，一秒量（FEV_1）の変動が100mL以内に収まらない事も有るが，機器全体の動きを確認する上では有効と考え実施している。

3. 機器間の精度管理

複数の検査機器を使用しているため，機器間差を確認することが必要になる。毎朝，較正用シリンジで実施したVCの精度管理値を使用して3台の誤差検定を行っている。

±3%以内が，機器の規定範囲内であることから期待値（較正用シリンジ容量3L）の±3%を基準として設定した。

4. 検査技師間の精度管理

呼吸機能検査は，検査結果に影響を及ぼす要因に，機器の管理は勿論であるが検査者による問題点も考慮にいれなければならない。検査者は，患者の最大限の努力を引き出すことが出来なければ正確な結果を得る事が出来ない。すなわち，検査者の力量も検査結果に影響を与えるため，当院では，検査者の力量を精度管理の一環と考え技師間差を測定している。技師間差確認は，①新人の結果の確認及び教育②検査者による検査値の差をなくす③検査者各自が検査結果への責任を持つ事を目的としている。

技師間差確認の方法は，患者の検査を実施し報告する結果が得られた時点で，確認者が同一患者の検査を再度実施し結果にどの程度違いが出るか確認する。新人，教育期間中のスタッフは，技術レベルの上位者が検査の取り直しを実施する。ベテランのスタッフは，スタッフ間で取り直しを行う（**Fig. 6**）。

技師間差を行う際，スタッフを被検者として実施した場合，被検者が検査に慣れてしまうため正しく力量の評価が出来ないと考え患者の検査時に実施することを取り入れた。

もちろん，患者へは，過度の負担がかからないように配慮し実施している。

評価項目は，VC，FVC，FEV_1，ピークフロー（PF）の4項目について確認する。VC，FVC，FEV_1については，取り直しとの差が200mL以内であることを確認する。PFは，フローボリュームカーブにおいて吹かせ方による呼気開始の形とPF値が妥当であるか確認している。量の差を200mLと定めたのは，呼吸機能検査ガイドラインの再現性確認の値を利用している。VC，FVC，FEV_1の項目で差が200mL以上の場合や，PF値が取り直し前より高値であった場合はデータ全体を判断しより良い結果を報告する。

取り直し担当者は，技師間差チェック表（**Fig. 7**）にコメントを残す。技師間差の実施は，新人・教育訓練中では患者全員が対象，ベテラン技師は，適宜実施する。

5. まとめ

呼吸機能検査の精度管理は，①個々の検査機器の精度管理，②機器が複数台ある場合は，機械間の精度管理，

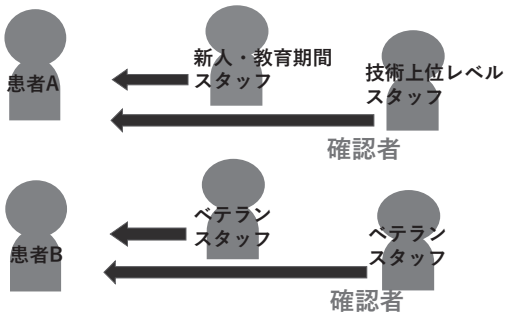


Fig. 6　技師間差実施方法

✓ 検査者の結果と確認者の結果を記載

新人・教育訓練者
　実施患者全員
ベテラン
　1回/月

Fig. 7　技師間差のチェック表

③検査技師間の精度管理，④検査室間の比較の4つが，ISO15189の要求事項に対する実施内容と考えている。機器の精度管理は，呼吸機能検査ガイドラインに従って手順を構築するが，FRCについてはガイドラインに手順がないため，日臨技が出版している技術教本を参考すると良い。複数機械を使用している場合は，どの機械を使用しても同じ値が出る事を立証するために機器間差を確認することが必要となる。更に，呼吸機能検査は，検査者のテクニックが他の生理機能検査よりも検査値に影響するため，技師の力量を一定のレベルに保つことが検査室の品質に関わる。そのため，新人教育やレベル評価だけでなく，スタッフの力量を上げる確認作業は必須と考え実施している。

検査室間の比較は，日本臨床検査技師会の精度管理調査にて，外部精度管理の実施を行っている。これらの精度管理を実施することが，結果の精度を保つことに繋がっていくと考える。

本論文の発表に関連して，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文　献

1）日本呼吸器学会肺生理専門委員会：呼吸機能検査ガイドライン　メディカルレビュー社2004
2）日本臨床衛生検査技師会：呼吸機能検査技術教本　株式会社じほう　2016

第51回大会シンポジウム講演要旨／生理機能検査の精度管理
―ISO15189認定分野を中心に―

脳波検査の精度管理

Quality Control for Electroencephalogram

岡野智子，湯本真人

1. はじめに

臨床検査は診療において医学的判断を左右する情報を提供するため，検査の精度管理は重要である。従前まで精度管理は検体検査を中心に実施され，これにより検査データの正確性が保証されてきた.生理学的検査の場合，機器の精度管理はもちろんであるが，特に検査者の技量の差が問題となるため,技量の評価やそれに基づく教育・トレーニングにより，一定以上の検査の質を保証することが重要である．本稿では特に当院の脳波検査に関する精度管理への取り組みを紹介する。

2. 背景

生理学的検査の精度管理は，検体検査と比較すると遅れている，あるいは少なくとも遅れていたと言わざるをえない。特に問題となるのは検査者ごとの技量の差であると思われる。脳波検査はまず正しい位置に電極を装着できるように訓練する必要がある。そのうえでさらに波形を理解し，正しく判読する技術も問われる。いずれにしても同時に同条件下で検査を繰り返し実施することが不可能であり，生理的変動により生じる波形の違いが，精度管理を難しくする要因の一つである。

施設内評価のみならず施設外へも目を向け，各種認定資格の取得や施設技能試験としてのサーベイなどの利用も，検査精度の保証・品質マネジメントの視点からは重要であるといえる。当院においては，国際標準化機構（International Organization for Standardization；ISO）による臨床検査室の認定（ISO 15189）を，検体検査を対象として2005年に取得した。2015年には生理学的検査も認定範囲として加わったため，脳波検査を含めた生理学的検査についても2016年2月に認定を取得した。認定取得にあたっては精度管理の手順を構築し文書化することが必須であり，これまで実施することが難しかった精度管理の方法を構築し取り組んできたので，実際の方法について取り上げる。

ISO 15189取得以前を振り返ると，当院では精度管理が十分に実施できておらず，機器の保守・管理のみであった。さらに日常点検の実施についても実績がなく，当然ながら点検項目なども設けておらず，不具合を認めた場合のみ修理・メンテナンスを実施してきた。また技師の技量評価も行っておらず，検査の質が統一されているか確認する手立てがなかった。しかしISO 15189認定取得のための取り組みを通して，徐々に検査の質を保証する必要性を認識するようになってきた。

検査精度の保証･品質マネジメントで重要な点として，機器の保守点検については言うまでもないが，他に外部精度管理（サーベイ），内部精度管理，各種認定資格の取得などがあげられる。ここで検体検査の精度管理と比較して異なる点をあげる。検体検査の外部精度管理としては，学会やメーカー主催などのさまざまなサーベイを利用しているが，生理学的検査は年に一度のフォトサーベイのみである。内部精度管理としては，検体検査では標準物質を用いた1日数回のコントロール測定が主であるが，生理学的検査については各施設で模索しながら実施しているのが現状ではないかと思われる。もっとも大きな違いとして，検体検査では検査者の技量による差が問われる検査項目が少ないが，生理学的検査では検査者の技量が問われるうえに，その技量評価が難しいということがあげられるだろう。

Tomoko OKANO, Masato YUMOTO
東京大学医学部附属病院　検査部
〒113-8655　東京都文京区本郷7-2-1
TEL：03-3815-5411
E-mail：tomoko_0425@yahoo.co.jp

表 1-a, b　機器点検の実施記録

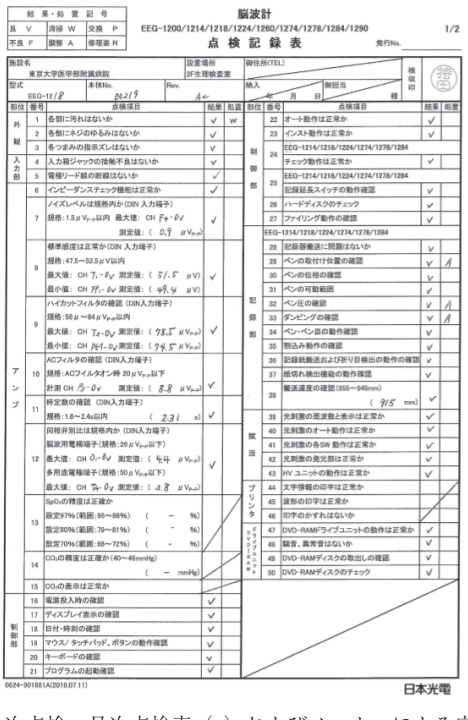
検査部　神経生理検査室　　**2019年　10月**

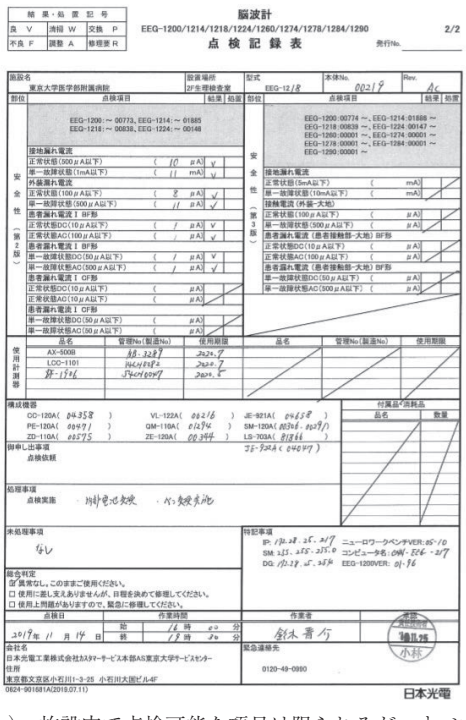
副技師長	主任

測定機器名称　：　脳波計
型式　：　EEG 1218-1
管理番号　：　71-65-001

点検項目			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
日次点検																																
電源投入前	電源およびLANケーブル・アース																																
	外観上の汚れ・異常	装置本体																															
		電極箱																															
		PS用ストロボ																															
		インターフォン																															
		ビデオカメラ																															
電源投入後	装置作動状況																																
	パネル動作																																
	電極箱の接続																																
	モニタ																																
	システムとの接続																																
	PS用ストロボ動作																																
	インターフォン動作																																
	ビデオカメラ動作																																
使用後	機器清掃																																
	外観上の汚れ・異常	装置本体																															
		電極箱																															
		PS用ストロボ																															
		インターフォン																															
		ビデオカメラ																															
月次点検（月末に実施）																																	
ペン圧確認																																	
ペーパー速度確認																																	
校正波形確認																																	
インク残量確認																																	
実施者																																	

✔：正常　△：調整　◎：要修理　☆：その他
不具合等の詳細は裏面に記載
2019年8月1日改定　　検査部神経生理検査室


脳波計
EEG-1200/1214/1218/1224/1260/1274/1278/1284/1290　1/2
点検記録表
日本光電


脳波計
EEG-1200/1214/1218/1224/1260/1274/1278/1284/1290　2/2
点検記録表
日本光電

日次点検・月次点検表（a）およびメーカーによる定期点検記録表（b）。施設内で点検可能な項目は限られるが，すべての検査装置およびストロボ，ビデオカメラ等について，電源投入前・電源投入後・使用後それぞれの項目について日次点検を実施，更に月次点検項目も設けて記録・管理している。施設内で点検可能な内容は限られているため，定期的にメーカーへ依頼し保守点検を実施している。

3. 精度管理の実際

精度管理にはおもに①機器管理，②検査手技・技術，③検査者の技量の３つの要素がある。それぞれについて，当院での取り組みを具体的に紹介する。

1）機器管理

当院の神経生理検査室では4台の脳波計を使用しており，それぞれ日次点検・月次点検を実施している（**表1-a**）。しかし施設内で点検可能な内容は非常に限られているため，定期的にメーカーによる保守点検および装置内部の校正を実施している（**表1-b**）。

4台の脳波計は同一メーカーの同一機種も含むが，機種が異なる機器も含むので，機種間差および機器間差についての検証を定期的に実施している。機種間差とは，同じ検査項目について複数種の検査装置を使用している場合の機種による差であり，同一機種の検査装置を複数台使用している場合の機器による差が機器間差である。各脳波計についてABRジェネレーターを用いて記録される波形を検証している。

2）検査手技・技術

検査手技については，ISO 15189取得に伴い作成した運用マニュアルに定めた検査手順を遵守して検査を実施することにより，手順の統一化を保っている。各検査項目の手順書のみならず，システム障害時，患者緊急時，災害時患者誘導などのさまざまな状況下ですべての技師が統一された対応ができるようマニュアルを作成しており，これが精度管理の維持にもつながっている。また，これらの手順書や運用マニュアルは定期的に見直しを行っている。

検査の手技とは少し異なる内容であるが，報告書への記載に関しても統一されていることが望ましいと思われる。当院では脳波検査レポートシステムを用い，所見の記載方法についても統一化を図っている。具体的には，日常検査で判断すべき波形情報についてはあらかじめ記載欄を設け，所見については定型文を登録しておき，これに沿って報告書の作成が可能となっている（**図1**）。この方法を用いることは所見の記載漏れ防止にもつながっている。特に別途記載が必要な所見のみを自由記載で入力するため，報告書はほぼ統一されている。検査所見のみならず，脳波診断についても同様に定型文をあらかじめ設定しておき，いずれかを選択することで診断の記載内容および表記方法が統一され，報告書が見やすくな

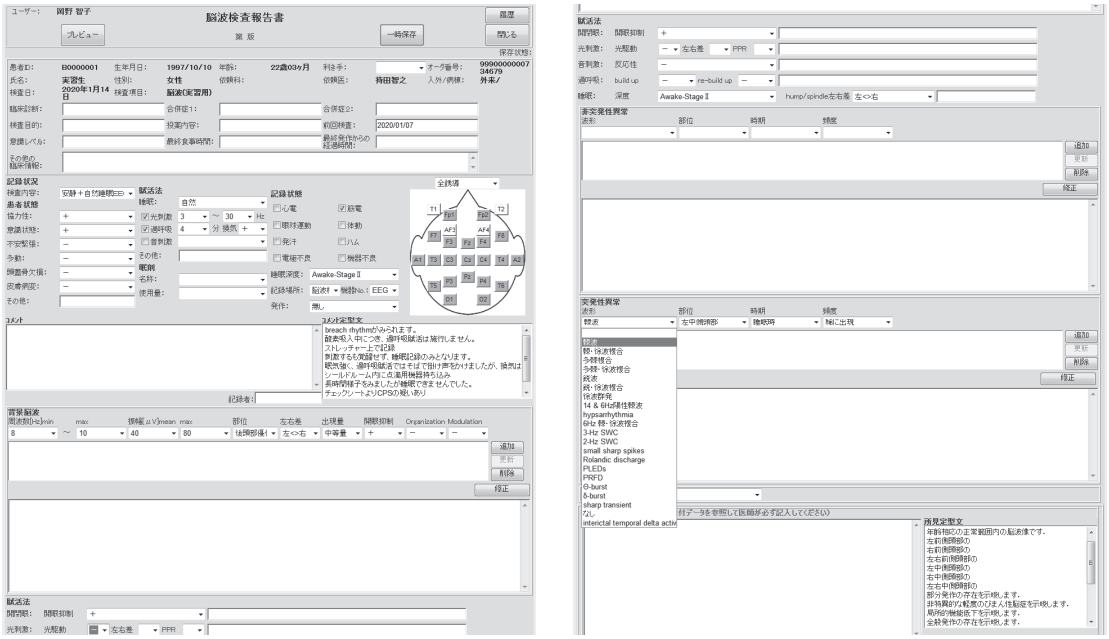


図1　所見定型文

脳波検査報告書のフォーマットを示す。コメントや所見はそれぞれ定型文を登録しておき，これに沿って報告書の作成が可能となっている。脳波診断についても診断定型文を用いることで報告書の統一を図っている。

り経過観察の際に比較することが容易になった。

この他に，実際の検査で結果に関する判断ミスを防止する対策として，波形の判断に苦慮する症例の場合には個人のみで判断せず，複数技師で確認する，あるいは専門認定技師や認定医師に相談するなどしたうえで検査結果を報告している。

新規配属者の教育および担当スタッフの研修については，検査にあたって必要な知識や技術に関する項目をあらかじめ設定しておき（**表2**），その内容に沿って他者が評価をすることによって教育漏れをなくすと同時に教育研修の進行度が第三者からもわかるようになり，検査の質を一定以上に保つのに役立っている。

検査技術については，研修教育期間に電極装着が正確さや波形の判読方法などについてマンツーマンでの指導を実施することで細やかな部分まで指導が行き届き，技術の習得度合いを把握することも可能となった。さらに，技術の習得後も一定以上の技術が保たれているかを定期的に検証している。具体的な検証方法は，すべての検査において電極装着後にダブルチェックとして複数の技師が電極の位置などを確認し，電極の装着間違いを防止するとともに正しい位置に装着できているかを確認している。また経験を積んだ技師が目測や感覚で電極の装着位置を決める施設も存在すると聞くことがあるが，個々人の感覚に頼らず全員が毎回メジャーを用いて頭部を計測して電極装着位置を決めている。このことは検査方法の標準化や正確性の保証のために必須であると考える。当院では電極部位と電極コードの色の対応を統一することにより，電極の付け間違いやダブルチェックでの過誤の生起確率を低減させている（**図2**）。

3）検査者の技量

画像検査における目合わせの方法として，定期的に症例検討会を開催し，典型的な症例や判断に迷う症例，あ

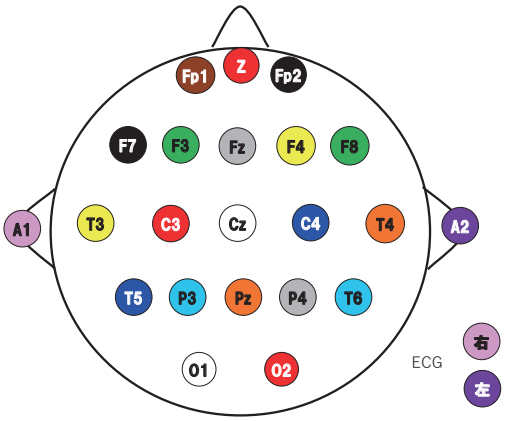


図2　脳波電極の部位と電極コードの対応（全誘導）

当院では，際10/20法に基づく電極部位に対する電極コードの色の対応を統一している。左右で異なる配色をすることにより，電極の付け間違い防止などにつなげている。

表2　神経生理検査室配属者研修教育プログラム

神経生理検査室（　新規　・　継続　）配属者研修教育プログラム

氏名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　　開始日　　年　月　日

業務・機種	業務内容	日付	確認
脳波検査	機器の立ち上げができる		新規書サイン
	脳波検査の目的を理解している		
	国際10/20法の電極位置を理解し、装着できる		
	全誘導、12誘導の適応の判断ができる		
	モンタージュを理解している		
	各導出法（基準電極誘導法・双極誘導法等）の測定ができる		
	時定数・フィルター等記録条件に適した設定が出来る		
	アーチファクトに対する対処ができる		
	同期間の記録が出来る		
	閃光刺激の記録が出来る		
	過呼吸賦活の記録が出来る		
	睡眠賦活の記録が出来る		
	差別睡眠の患者の検査及び対応について理解している		
	前回脳波の確認ができる		
	記録紙の補充ができる		
	報告を必要とする脳波を理解している		
	日常メンテナンスができる		
	記録をデーターサーバーへ送ることが出来る		
	機械の電源を切る事ができる		
	総合		主任印
脳波判読	波形の機器や周波数の計測ができる		新規書サイン
	睡眠深度を理解している		
	年齢による脳波変化への知識がある		
	正常脳波・異常脳波について理解している		
	てんかんの分類を脳波波形と関連付けて理解している		
	てんかん以外の異常脳波（意識障害等）の知識がある		
	レポート作成、送信ができる		
	総合		主任印

業務・機種	業務内容	日付	確認
病棟出張脳波	受付が出来る		新規書サイン
	機器の立ち上げができる		
	オーダーを取り込むことが出来る		
	病棟に連絡をすることが出来る		
	アーチファクトに対する対処ができる		
	記録を送ることが出来る		
	レポート作成、送信ができる		
	総合		主任印
患者誘導・指示	患者測定画面の表示ができる		新規書サイン
	患者誘導、指示ができる		
	検査の説明ができる		
	支持票の再発行ができる		
	総合		主任印
その他	必要な感染対策が出来る		新規書サイン
	消毒・手洗い等、感染防止が意識できている。		
	問い合わせに対応できる		
	総合		主任印

神経生理検査室新規配属者研修教育プログラムを終了したことを認める

終了日　　年　　月　　日　　（副技師長）印

保管は管理室で行い、資格認定期間は2年間とする

新規配属者および担当スタッフの研修教育に必要な項目をあらかじめ設定し，これに沿って教育研修を進めている。内容に関しては脳波計の原理の理解や操作方法をはじめ，脳波検査に必要な知識や技術を含む。また検査内容にとどまらず，患者誘導や感染対策等についても教育を実施している。

るいは間違えやすい波形などを供覧し，担当スタッフ全員が同じ症例を検査した場合に同じ判断ができるように，知識の共有はもちろんのこと，技術的な注意点や発作時の対応の確認も併せて教育している。これにより検査者のみならず全員が間接的にさまざまな症例を経験でき，知識の向上にもつながっている。検査室で開催する症例検討会の他に，当院てんかんセンターが開催する症例検討会であるEpilepsy Boardへも参加しており，脳波波形のみならず，他の画像検査結果や治療を含めた内容を学ぶことができる。このような機会に得られる臨床情報の統合的理解は，日常の脳波検査や波形判断に役立っている。

技量の評価として，一つは年一度の日本臨床衛生検査技師会フォトサーベイを利用している。フォトサーベイでは施設として一つの解答を提示するが，事前に検査担当スタッフの個別の解答を集計し，正解が発表された段階で各人の正答・誤答を検証し，技量評価として利用している。しかしこのような技量評価の機会は年に一度と少ないため，施設内で定期的に各検査者の要員間差の検証を実施している。具体的な方法としては，おもに実際の症例検討会で扱った症例について，フォトサーベイと同様の方法で問題を作成し，全要員が個別に解答，その結果を評価・検証している。これにより，同一症例の判定・診断についてはどの検査者が担当しても同一の結果となるように訓練でき，また症例検討会で扱った症例の理解度も同時に評価できるようになった。また，個別の問題が生じた際には必要に応じてスタッフの再教育を行っている。技量の向上および平準化のために，脳波の専門技術師などの認定資格を取得することにも力を入れている。

4. 取り組みの効果

検査手順を構築し文書化したことにより，すべての検査者において検査手順が統一され，電極装着位置のズレを含めたミスがほぼなくなった。さらには，各精度管理の記録を作成して管理し，また定期的に業務を見直し改善することにより，精度管理に関して起こりうる問題点を事前に見出し改善することができるようになった。これらの取り組みの効果の一つとしてインシデントやアクシデント事象の発生が低減されている。また，各検査者が精度管理を日頃から意識する環境が整ったことで，各個人が進んで知識や技術の向上に努めるようになったことも効果の一つと考えられる。

5. 問題点および今後の課題

脳波検査を含む生理学的検査の精度管理の方法やその評価について，現状では確立されたものはない。当院ではISO 15189認定取得に伴い精度管理の手順を構築し，さらに記録・検証することにより，第三者からも精度管理の実施状況が定期的に確認される仕組みが整った。脳波検査の精度管理には，おもに機器管理，検査手技・技術，検査者の技量について考える必要があり，特に検査者の技量の保証が難しいが，誰もが同一で正しい所見の判断ができるよう技量の平準化に努めている。

個人の課題としては，認定資格の取得・更新，さらに専門学会や講習会などへの積極的な参加により，最新の情報（ガイドラインなど）で知識をアップデートするように努めたい。

また，脳波計の発展に伴い，種々の計量解析機能が脳波計に搭載されてきている。Density modulated compressed Spectral Array: DSA）は計量解析の一例であるが，DSAにより脳波記録全体を一望でき，主要な律動波成分や開眼抑制，光駆動など賦活の状況や発作波の混入等を見渡すことが可能である（**図3-a, b**）。将来，AI（Artificial Intelligence）による自動判読が脳波においても実現されると考えられるが，それまでの間は，DSA等の計量解析機能を利用することで，ルーチン脳波検査・判読においても計量的な視点が導入され，判読者への依存度の少ない脳波像の評価が可能となることに期待する。波形視察のみならず，種々の計量解析機能を理解し，積極的に活用していく必要があると考える。

サーベイに関しては検体検査と異なり，生理学的検査では同じ患者が対象でも，まったく同じ状況下で検査を実施することが不可能であるため，精度管理が難しい。フォトサーベイなどを利用して波形の判読経験を重ねることにより，所見の判定や診断基準を統一することは可能だが，その技量を直接検証することも難しく今後の課題の一つとなっている。現在，生理学的検査の外部精度管理は年に一度のフォトサーベイのみである。各施設内でのサーベイには限界があるうえ，どの施設でも共通の認識をもつことが望ましいため，多施設で実施可能なフォトサーベイの充実に期待したい。

今後は施設内での精度管理にとどまらず，施設を問わず共通の精度管理法の確立および普及が望まれる。

本論文の発表に関連して，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

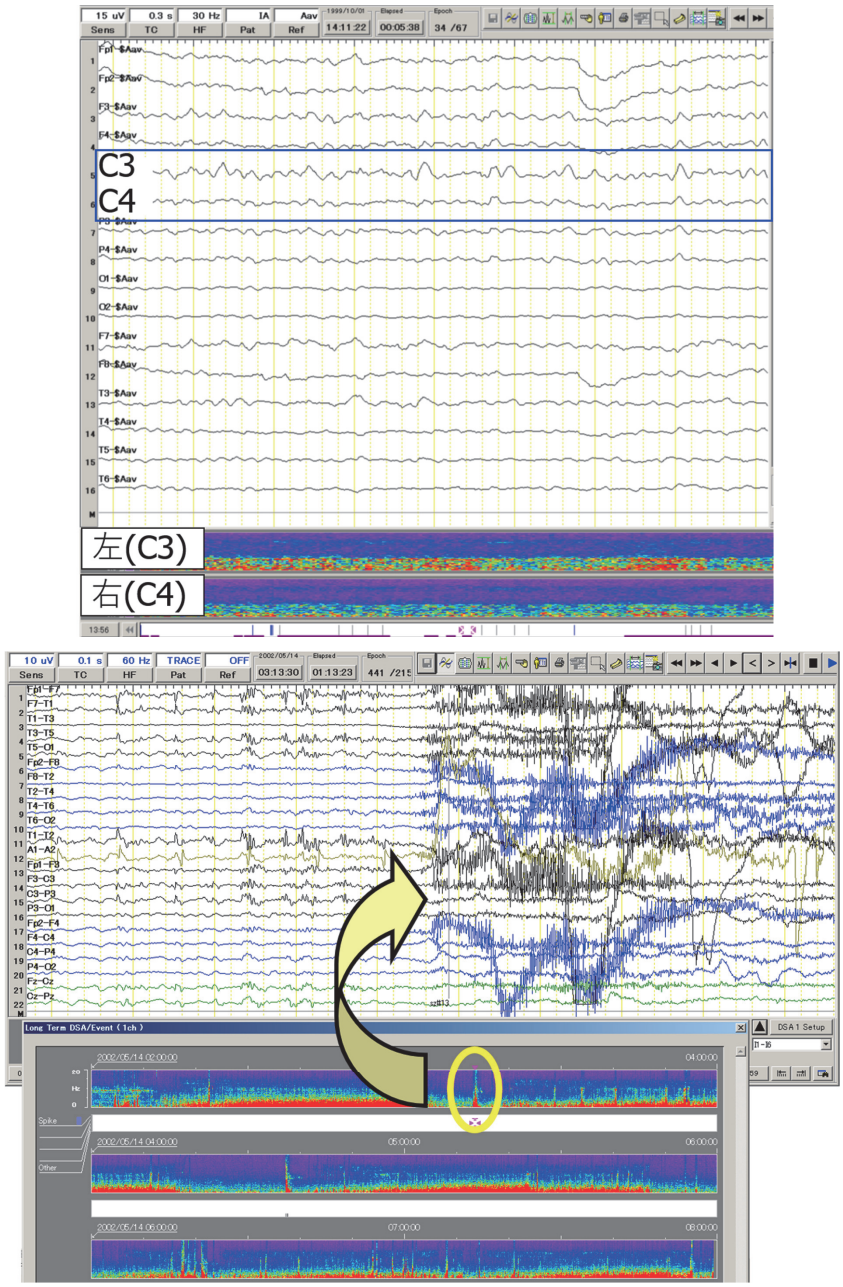


図3　DSA の有用性

DSA の読み方：縦軸は周波数，横軸は時間，色は振幅が大きいほど橙～赤，小さいほど青～紫に表示される。

a：左右を比較可能な 2ch DSA を示す。国際 10/20 法で定める C3 および C4 の DSA を比較することにより，左半球に見られる異常なデルタ活動が，DSA により目視できた一例。

b：長時間ビデオ脳波検査などで脳波全体の判読をする際に DSA を利用すると，脳波全体を見渡すことが可能であり，一目で発作波を検出できる。図下段に示すのは 6 時間分の脳波データの DSA である。発作時脳波では多くの周波数成分を含む振幅の大きい波形が得られるため，DSA は黄色で囲んだ部分のように表示される。DSA を利用して脳波全体を見ることにより，視覚的に発作波を見つけることが可能であり，特に長時間ビデオ脳波検査などの膨大な脳波データの中から発作波を検出するのに有用である。

ASTにおける臨床検査技師の役割

The Role of Medical Technologists in Antimicrobial Stewardship Team.

静野健一

はじめに

2018年，診療報酬に抗菌薬適正使用支援加算（入院初日100点）が新設され，多くの施設で抗菌薬適正使用支援チーム（AST）による活動が行われている。ASTにおける臨床検査技師の役割について，当院における活動を紹介しつつ確認する。

1. AST設立の背景・臨床検査技師に求められること

1）設立の背景

薬剤耐性菌，特に多剤耐性菌の増加は世界的な問題であり，2015年，WHOはGLOBAL ACTION PLANを発表し，加盟各国に行動計画の策定を求めた。日本は2016年に薬剤耐性（AMR）対策アクションプランを発表し，その対策の一つとして2018年よりAST活動の診療報酬加算を新設し，各施設で取り組むことを推奨している。一般的にこれまでの感染対策活動は感染制御チーム（ICT）が中心となり行われてきたが，ICT活動が感染症の発生を防止することを主な目的とすることに対し，AST活動は発生した感染症への介入が主体となる。感染症診療・治療を行うにあたり微生物検査室で得られる情報は必要不可欠であり，臨床検査技師の果たす役割は非常に大きい。

2）臨床検査技師に求められること

2019年2月，日本臨床微生物学会より「ICT・ASTで求められる臨床微生物検査室の役割」についての提言が発表され，AST活動では5つの項目が挙げられている（**表1**）。

（ⅰ）適切なタイミングでの臨床微生物検査の報告ができる検査体制の確立

塗抹検査においては，緊急性の高い血液培養陽性，細菌性髄膜炎疑い，肺結核症疑い等の際に，常に対応できる体制作りが望ましい。また，培養検査や薬剤感受性検査は最終結果報告までに時間を要するが，検査途中であっても臨床に役立つ情報は多く存在するため，中間報告を適切に役立てることが求められる。薬剤感受性結果が出ているが，菌名が決定しないために結果値を検査室で留めておくようなことがあってはならない（特に使用中の薬剤が耐性と判明している場合）。近年，電子カルテの普及に伴い微生物検査の結果送信が簡便になる一方，受け手の医師側で結果の出るタイミングがわからず，治療につながる重要な情報が遅れて伝わることも危惧される。一般的な検査結果報告のタイミングは予め周知し，通常と異なる場合には，中間報告時に次回の予定報告時期を伝える工夫を行うことも重要である。

（ⅱ）検査が適切にオーダーされているかどうかの監視とフィードバック

微生物検査は，検体が適切に採取・提出されているかの影響を大きく受けるが，検査をオーダーする医師がこれらを把握することは困難な場合が多く，検査室で把握し，報告することが求められる。受け付け時に，検体量が十分か，採取後速やかに提出されているか等を評価し，不適である場合には検査を受け付けないか，やむを得ず実施する場合には結果報告の際にその内容を添えることで，誤った結果解釈を防止することができる。検体の採取・提出方法については，新入職員の研修として毎年繰り返し教育することが望ましい。

（ⅲ）抗菌薬選択に有用な報告の工夫

Kenichi SHIZUNO
千葉市立海浜病院臨床検査科
〒261-0012　千葉県千葉市美浜区磯辺3-31-1
Department of Clinical Laboratory, Chiba Kaihin Municipal Hospital
3-31-1 Mihamaku-isobe, Chiba city, Chiba, 261-0012, Japan
TEL：043-277-7711（内・2315）
E-mail：16211ken@mub.biglobe.ne.jp

表1. AST活動における臨床微生物検査室の役割

(ⅰ)適切なタイミングでの臨床微生物検査の報告ができる体制の確立
(ⅱ)検査が適切にオーダーされているかどうかの監視とフィードバック
(ⅲ)抗菌薬選択に有用な報告の工夫
(ⅳ)遺伝子検査、質量分析検査などの迅速検査の活用
(ⅴ)抗菌薬適正使用に関する教育・啓発活動

日本臨床微生物学会提言「ICT・ASTで求められる臨床微生物検査室の役割」より
http://www.jscm.org/m-info/227.pdf

表2. カルバペネマーゼ遺伝子検査自動機器

機器名	GeneXpert	Verigene	FilmArray	BD max
販売会社	ﾍﾞｯｸﾏﾝ･ｺｰﾙﾀｰ	日立ﾊｲﾃｸﾉﾛｼﾞｰｽﾞ	ﾋﾞｵﾒﾘｭｰ	ﾍﾞｸﾄﾝ・ﾃﾞｨｯｷﾝｿﾝ
パネル名	Xpert®Carba-R	BC-GN	BCID	Check-Points CPO
検出対象	KPC, NDM, VIM, OXA-48, IMP-1	KPC, NDM, VIM, IMP, OXA, CTX-M	KPC, mecA, vanA/B	KPC, NDM, VIM, OXA-48, IMP

2019年9月時点

薬剤感受性検査を実施する場合，複数菌種を共通の抗菌薬セットで測定を行う場合があり，測定結果は検査室で選択して報告することが望ましい。例えばグラム陽性菌用の薬剤感受性検査であれば，ブドウ球菌用の薬剤の一部は腸球菌にとって自然耐性となり，検査上MIC値が低値であっても，生体内では無効の場合がある（例：ST合剤）。結果を受け取る全ての医師がこれらを把握することは困難であり，ASTメンバーの医師と協議し，検査室において菌種により報告薬剤を選択する工夫が求められる。また，多くの検査室では米国の臨床検査標準協　会（Clinical and Laboratory Standards Institute；CLSI）の判定基準を用いているが，治療時の投与薬剤量が異なる場合が多く，コメント報告で注意喚起を行うことが必要である（例：緑膿菌におけるPiperacillin（PIPC）やLevofloxacin（LVFX））。

（ⅳ）遺伝子検査，質量分析検査などの迅速検査の活用

近年，遺伝子検査の自動化が急速に進み，様々な自動機器が開発・販売されている。世界的に問題となっているカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（Carbapenem-resistant enterobacteriaceae；CRE）のカルバペネマーゼ検査においても様々な機器が販売されており（**表2**），積極的な導入が望まれる。自動機器の他にも，イムノクロマト法やディスク法でカルバペネマーゼを検出するキットが販売されており，これらの情報を把握し，自施設に合った備えを行うことが求められる（**表3**）。

（ⅴ）抗菌薬適正使用に関する教育・啓発活動

AST加算取得要件の1つに，年に2回研修会を行うことが義務付けられている。薬剤師が主体となることが多いと思われるが，検査技師としても，前述の内容などに関して院内研修会で教育・広報する活動が求められる。

2. AST業務と千葉市立海浜病院の取り組み

前述の内容と一部重複するが，AST加算取得要件で定められているAST業務（**表4**）に沿い，当院の取り組みについて紹介する。

1）モニタリングする患者の抽出と継時的評価

当院ではAST委員会を週に一度開催し，①特定抗菌薬使用患者（薬剤部抽出），②菌血症患者（微生物検査室抽出），③抗がん剤投与等免疫能低下患者（薬剤部抽出）について，抗菌薬の使用状況や微生物検査の実施状況の確認を行っている。微生物の検査状況については，抗菌薬使用前に起炎菌検索のための検査が行われているか，血液培養分離菌の起炎性評価が正しく行われているか，等について確認している。

なお，培養で分離された細菌の起炎性評価は，血液培養以外も常に行う必要がある。採取時に汚染されやすい

表3. カルバペネマーゼ検出キットおよびCPEスクリーニング培地

検査法	商品名	原理	判定可能	判定時間
ｲﾑﾉｸﾛﾏﾄ法	5-plex NG-Test CARBA5	発育コロニーを溶菌させ、イムノクロマト法で5種の酵素の有無を判定	NDM, OXA-48, KPC, VIM, IMP	15分
ﾃﾞｨｽｸ法	カルバペネマーゼ鑑別ディスクPlus	5種類の薬剤ディスクを使用, 阻止円直径とその差から酵素型を判定	MBL, OXA-48, KPC, AmpC+Porin loss	18-24時間
選択培地	mSuper CARBA	CPEスクリーニング用色素産生選択分離培地	CPE	18-24時間
	chromID CARBA			
	ESBL/MBLｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ培地	ESBL産生菌, ﾒﾀﾛ-β-ﾗｸﾀﾏｰｾﾞ産生菌のｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ培地	CPDX → ESBL CAZ → MBL	
PCR法	ｼｶｼﾞｰﾆｱｽ®ｶﾙﾊﾞﾍﾟﾈﾏｰｾﾞ遺伝子型検出キット2	DNA抽出後、1検体につき2種類のﾏﾙﾁﾌﾟﾚｯｸｽPCRを行う	IMP-1, IMP-6, VIM, KPC, NDM, OXA-48, ｶﾙﾊﾞﾍﾟﾈﾏｰｾﾞ型GES	3時間

藤原麻有, 他. IASR vol.40(2).2019より改変引用

表4. 加算取得要件で定められているAST業務

①モニタリングする患者の抽出 （施設の状況に応じて設定）	・特定抗菌薬使用（広域、抗MRSA薬等） ・菌血症　　・免疫不全状態
②抽出患者の継時的評価 （⇒主治医にフィードバック）	・検査実施・活用状況の確認 ・抗菌薬の適切性評価
③適切な検査体制の整備	・検体採取と培養検査の適切な実施 ・アンチバイオグラムの作成
④プロセス・アウトカムの定期的評価	・抗菌薬使用状況 ・血液培養複数セット提出率 ・耐性菌発生率
⑤研修の開催	・抗菌薬適正使用目的で年2回 ・抗菌薬使用マニュアルの作成
⑥使用抗菌薬の定期的見直し	・種類、用量 ・必要性の低い薬剤の中止提案

厚生労働省「中央社会保険医療協議会総会（第389回）」（平成30年2月7日）資料改変引用
https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000193708.pdf

尿培養であれば, 炎症反応(尿中白血球エステラーゼ反応)を認めない場合，発育した細菌が尿路感染症を起こしている可能性は低く，検査オーダー時に依頼があったことを理由に汚染菌に対して薬剤感受性検査を実施した場合，不必要な抗菌薬が投与される恐れがある。また，小児の場合，上気道に*Haemophilus influenzae*や*Streptococcus pneumoniae*が常在しているため[1]，これらが呼吸器材料から分離された際は，起炎菌であるかどうかの評価が必要となる。

2）適切な検査体制の整備

検体採取，培養検査の適切性を管理することや，アンチバイオグラムを作成し活用することが必要とされる。培養検査は感度に優れた検査であるため，検体採取による影響を大きく受ける。当院では，採取時に汚染されやすい喀痰の検査時，滅菌生理食塩水を用いた洗浄操作を行っている。肉眼的評価であるMiller & Jones分類は用いず，顕微鏡鏡見下でGeckler分類による評価を行い，検体の適切性を確認している。前述の小児における常在菌については，Geckler分類5群相当の良質な検体において，塗抹上有意に菌を認めない場合，喀痰培養検査で*H. influenzae*や*S. pneumoniae*が常在菌と同程度発育している場合は，薬剤感受性検査は実施していない。反対

表5. 耐性菌発生率計算式

MRSA新規発生率

＝	新規患者数	÷	延べ入院患者数	×1000 …①
＝院内検出新規患者数		÷	入院患者数	×100 …②
＝	新規患者数	÷	検体提出患者数	×100 …③

①中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書(案)2009年7月10日 改定4版
（JANISホームページより入手可）
②市立札幌病院　感染対策マニュアル（病院HPよりWeb公開）
③JANIS還元情報

分子：新規患者数（院内発生＋持込み）⇒耐性菌発生リスクの指標
院内検出数（院内発生のみ）　⇒感染対策の評価指標

に，塗抹検査でこれらの菌体が確認される場合には，培養検査で常在菌と同程度の発育であっても，薬剤感受性検査を実施し，報告している。

採取された検体は速やかに検査室に提出し，培養検査を開始することが望ましく，尿のような採取時汚染を受けやすい検体は，採取後室温で2時間以上放置されていた場合などは培養検査を実施すべきではない。また，腹水や胸水など，検査に十分量を必要とするような材料が滅菌綿棒で提出された場合には，検体量不足による偽陰性となる危険があることを提出医に報告するべきである。

アンチバイオグラムの作成方法として，2019年3月，AMRアクションプランの一環として設立された感染症教育コンソーシアムと国公立大学附属病院感染対策協議会が協力し作成したガイドラインが公表された[2]。施設で分離される全ての細菌について作成する必要はなく，主要な菌の主要薬剤について作成することが推奨される。また，施設によっては特定の診療科に限ったアンチバイオグラムが有用となる場合もあるため，各施設での工夫も求められる。当院では血液培養，尿培養で腸内細菌科細菌が起炎菌として分離された場合のアンチバイオグラムを作成し，グラム染色で腸内細菌科細菌が疑われた場合に参照できるようにしている。アンチバイオグラムの活用例として，施設の一定期間における感性率の差をみることで抗菌薬適正使用の評価とする方法もある[3]。

3）プロセス・アウトカムの定期的評価

ⅰ）血液培養評価

血液培養が適切に実施されているかの指標として，複数セット採取率，陽性率，汚染率，採血量が挙げられる。複数セット採取は検出感度や発育した菌の起炎性判定に重要であるため，高い実施率を維持するようASTで取り組むことが必要である。陽性率は5-15%の範囲内が望ましいとされ，5%未満であれば検査の過剰実施，15%を超える場合は，疑わしい症例でしか実施せず見逃されている症例があることが危惧される。汚染率は2-3%以下になることが望ましい。採血量は，少ない場合には感度の低下につながり，多すぎる場合には白血球による偽陽性反応や，血液の希釈不十分による偽陰性反応を生じるため，遵守することが望ましい。検査室で重量を測定して管理し，十分量を培養することで感度が上昇したとの報告も挙げられている[4]。

ⅱ）耐性菌発生率

耐性菌発生率を把握することにより，他施設と比較して自施設の評価や，アウトブレイクの早期発見を行うことができる。一方，他施設と比較する際には，使用している計算式に注意が必要である（**表5**）。表5の①～③はいずれもMRSA新規発生率を求める式であるが，分母や分子が異なっており，それぞれで得られる数値を比較することはできない。なお，分子に新規患者数（院内発生症例＋持込み症例）を使用する式の場合は，その施設における耐性菌の発生リスクの指標として用いることができ，分子に院内検出症例のみを用いる場合は，その施設における感染対策の評価指標として用いることができる。自施設の推移を評価する場合，分母は施設にあったものを使用すると見やすい値となる。当院では他施設と比較できるよう，表5の①式で発生率を把握しているが，数値が小さく評価しづらいため，①式の分母に入院患者数を使用する計算式を用いて自施設での推移を評価している。

最後に

ASTにおける臨床検査技師の役割を確認した。微生物検査の果たす役割は大きく，検査結果が臨床で正しく活用されるよう，報告方法の工夫など自施設の検査体制の適正化に取り組むことが求められる。また，各種サーベイランスを行い，ASTに情報提供する役割も求められ，これに関しても自施設に沿った工夫が必要である。

近年，自動機器や新しい試薬・培地が次々と開発されているため，情報を常に更新し，より良い貢献ができるよう検査方法の見直しを定期的に行う姿勢も求められている。

本論文の発表に関連して，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文　献

1）Otsuka T, et al. Pediatr Infect Dis J. 32(7):709-714, 2013
2）アンチバイオグラム作成ガイドライン. 2019年3月 http://amr.ncgm.go.jp/pdf/201904_antibaiogram_guideline.pdf
3）CLSI M39-A5 Workgroup Meeting 資料 https://clsi.org/media/2304/2018_june_ast_m39_update.pdf
4）大城健哉，他:臨床病理66:1196-1205, 2018

IFCC標準測定法に対応した4社のALP活性測定試薬の特性と測定性能の解明

Performance Characteristics of Four Novel Commercial Reagents Designed for ALP Measurements Based on the IFCC Primary Reference Procedure

森田祐貴[1)]　松田将門[1)]　南野　徹[2)]

Abstract　Serum and/or plasma alkaline phosphatase (ALP) activity has been measured using the JSCC-recommended method in Japan, whereas the IFCC primary reference procedure has been employed worldwide; the difference between the methods is the buffer solution used. Because each buffer reacts differently with ALP isoenzymes, resulting in different ALP activities, the change from JSCC-recommended method to IFCC-recommended method in routine laboratory testing has been proposed, leading to the development of four novel IFCC-based ALP reagents. We evaluated the performance of the IFCC-based reagents and compared it with that of JSCC-based reagents. Both methods showed comparable performance in terms of within-run reproducibility, linearity, and detection limits. The effects of hemoglobin as an interfering substance were small in IFCC-based reagents but large in JSCC-based reagents. IFCC-based reagents had shorter onboard stability than JSCC-based reagents. In the statistical comparison between methods using 221 samples, the correlation coefficient was 1.00, but the ALP activities in IFCC-based assays were 36% of those in JSCC-based assays. Importantly, the IFCC/JSCC ratio in ALP values in samples containing placental ALP was >36%, whereas that in samples containing intestinal ALP was <36%. This is the first study to assess the characteristics of all commercial IFCC-based reagents available in Japan.

Key words　alkaline phosphatase, ALP reagent, IFCC primary reference procedure, JSCC recommended method.

1. はじめに

アルカリ性ホスファターゼ（alkaline phosphatase：ALP）はpH 9–11のアルカリ性条件下でリン酸モノエステル結合を加水分解する酵素であり，ヒトでは少なくとも4種のアイソザイム（小腸型，胎盤型，生殖細胞型，肝臓/骨/腎型）が報告されている[1,2]。各アイソザイムの血中濃度上昇はそれら臓器の状態（たとえば障害など）を反映するとされ，各アイソザイムを包括して評価する血中ALP活性測定はそのスクリーニング検査として広く日常的に実施されている[1,3]。実際，血中ALP活性の異常高値は，たとえば，悪性腫瘍の肝・骨転移を示唆するため，画像検査を実施するための一つの指標として活用されている[3]。

Received Sep. 30, 2019; Accepted Oct. 21, 2019
Yuuki MORITA[1)], Masato MATSUDA[1)], Tohru MINAMINO[2)].
[1)]新潟大学医歯学総合病院検査部,
〒951–8520　新潟市中央区旭町通一番町754番地.
[2)]新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器内科学分野,
〒951–8510　新潟市中央区旭町通一番町757番地.
[1)]Medical Laboratory Division, Niigata University Medical and Dental Hospital, 1–754, Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata, 951–8520, Japan.
[2)]Department of Cardiovascular Biology and Medicine, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 1–757, Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata, 951–8510, Japan.
Corresponding author：Masato MATSUDA
TEL：025–227–2680
E-mail：masato-m@med.niigata-u.ac.jp

ALP活性測定では用いる緩衝液の種類により，大別して2つの測定法が存在する[4-7]。本邦では日本臨床化学会（Japan Society of Clinical Chemistry：JSCC）からALP活性測定の勧告法が発表され，そこでは緩衝液として2-エチルアミノエタノール（2-ethylaminoethanol：EAE）が採用されており，JSCC標準化対応法として国内99%以上の施設で採用されている[7]。一方，国際的には国際臨床化学連合（International Federation of Clinical Chemistry：IFCC）からPrimary reference procedureが発表され[8]，そこでは緩衝液として2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール（2-amino-2-methyl-1-propanol：AMP）が採用されており，IFCC標準測定法として日本を除く世界各国で広く採用されている[7]。

ALP活性測定では用いる緩衝液により各アイソザイムに対する反応性が異なるため，緩衝液の選択が測定されるALP活性値に大きく影響するとされる[4-7]。JSCC標準化対応法は各アイソザイムに対する反応性が均等である一方，IFCC標準測定法は胎盤型ALPに対する反応性が高く小腸型ALPに対する反応性は低いとされる[5-7]。このような反応性の違いから，今後は国際的な治験ではIFCC標準測定法で測定せざるを得ない状況があると考えられ，近年ではそれに対応した検査体制を構築している登録衛生検査所があるとされる[7]。小腸型ALPは肝硬変や腎不全，糖尿病などで上昇する一方[3]，血液型がB型かO型でLewis血液型が分泌型の人は高脂肪食を摂取後に20%程度，ALP活性値が上昇するとされる[9]。このような疾患と結びつかない食後のALP偽高値が診療現場でしばしば出現しこれが過剰診療につながる危険性が指摘されていることを考慮すれば[6,7,10]，IFCC標準測定法に対応した検査体制の構築が臨床検査室に求められていると考えられる[7,10]。

ALP活性測定では緩衝液の種類に加え，検体中の溶血ヘモグロビンの存在や測定試薬の開封後安定性の変化が測定されるALP活性値に大きく影響するとされる[11,12]。既報から，試薬製造元によりそれらの影響は異なるとされ[13]，開封後安定性期間を長くする工夫や溶血ヘモグロビンの影響を軽減する工夫は各社で異なると考えられる。

本研究では，本邦で開発された4社のIFCC法対応試薬（以下，IFCC試薬）の特性および測定性能を調べてそれらを試薬間で比較し，またJSCC標準化対応試薬（以下，JSCC試薬）の性能と比較し評価した。これまでに，各社のIFCC試薬の特性と性能を調べ比較評価した報告は筆者の渉猟した限り一報もない。先述の通り，IFCC標準測定法に対応した検査体制の構築が臨床検査室に求められるならば，各社のIFCC試薬の性能の解明は急務の課題であり，さらに各社で試薬安定性や溶血ヘモグロビンの影響に対する工夫が異なるならば試薬間の比較検討が求められる。そこで，IFCC試薬の性能をJSCC試薬の性能と比較することで，それらIFCC試薬の日常検査用試薬としての適性を評価した。なお，ここでは既報[7]で定義された用語を用いる。

2. 材料および方法

1）材料

(1) 対象

測定対象は，新潟大学医歯学総合病院検査部にALP活性測定の検査依頼があった患者の測定済み残余検体および管理試料である。以下で使用する検体の取り扱いを含め，本研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。

(2) 測定試薬および機器

評価対象試薬はJSCC試薬である「Lタイプワコー ALP・J2」(以下Wako-JSCC, 富士フイルム和光純薬社)，「シカリキッドALP」(Kanto-JSCC，関東化学社)，「イアトロALP」(LSI-JSCC，LSIメディエンス社)，「クイックオートネオALP-JSII」(Shino-test-JSCC，シノテスト社)，およびIFCC試薬である「Lタイプワコー ALP IFCC」(Wako-IFCC，富士フイルム和光純薬社)，「シカリキッドALP-IFCC」(Kanto-IFCC, 関東化学社)，「イアトロALP-IF」(LSI-IFCC，LSIメディエンス社)，「シグナスオートALP-IF」(Shino-test-IFCC，シノテスト社）である。

各試薬を臨床化学自動分析装置TBA-2000FR（キヤノンメディカルシステムズ社）に搭載して使用した。

2）方法

各試薬の特性と測定性能を明らかにするため，以下の10通りの検討を実施した。また，測定結果を統計学的に解析し，多重測定においてはその平均値を以って評価した。

(1) 濡れ性の評価

試薬の特性を調べるため，各試薬の第一試薬（R1），第二試薬（R2）およびALP活性測定パラメータに従いR1とR2を混合した試料それぞれの濡れ性をデジタルカメラで写真を撮り調べた。接触角の測定では$\theta/2$法を用いた。

(2) 同時再現性

2濃度の市販コントロール血清（QAPトロール1X，2X，シスメックス社）および3濃度の自家調製プール血漿（low，moderate，high）をそれぞれ20回連続で測定

した。

⑶ 試薬のオンボード安定性

試薬を開封状態で装置に設置し，⑴で用いた2濃度のQAPトロールおよび2濃度のプール血漿（moderate, high）をそれぞれ1日1回2重測定し，断続的に35日間実施した。いずれの試薬においてもキャリブレーションは試薬設置日に実施し，初日以降はブランク補正のみ実施した。また，既報[13]を参考にR1とR2をALP活性測定時と同じ比率で混合した試料のpHを試薬設置日（day 0）と最終日（day 35）に測定した。プール血漿は調製後，小分けして−80℃で凍結保存し，用時融解して使用した。試薬設置日のALP活性値を100%とし，既報[11,13,14]に従い100 ± 5%以内の変動を安定性の許容範囲とした。

⑷ 標準物質の測定

日本臨床検査標準協議会（Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards: JCCLS）におけるALPの常用参照標準物質：JSCC常用酵素（JCCLS CRM-001d）を10重測定した。その結果をJSCCクオリティマネジメント専門委員会が提供する「定量測定法のバリデーション算出用プログラム」を用いて評価した。

⑸ 検体希釈の影響

検体を希釈することによるその性状（マトリックス）の変化がALP活性測定に及ぼす影響を調べるため，⑷で用いたJCCLS CRM-001dおよびそれを0.9%生理食塩液で5倍，10倍希釈した試料を3重測定し回収率を調べた。

⑹ 最小検出感度

自家調製プール血漿を0.9%生理食塩液で希釈し，そのALP活性値がJSCC標準化対応法では4U/L，IFCC標準測定法では3U/Lになるよう調製した。それらを0.9%生理食塩液で10段階希釈し，生理食塩液および各々の希釈試料を各試薬で10重測定した。各試料の測定値を統計学的に解析し，平均値（mean）と標準偏差（standard deviation:SD）を算出した。生理食塩液の測定値のmean + 3SD値より各希釈試料測定のmean - 3SD値が上回る濃度から最小検出感度を求めた。

⑺ 希釈直線性

ALP高値および低値の自家調製プール血漿それぞれを0.9%生理食塩液で10段階希釈し，生理食塩液および各々の希釈試料を各試薬で3重測定した。

⑻ 共存物質の影響

共存物質として溶血ヘモグロビン，乳び，遊離型ビリルビンおよび抱合型ビリルビンそれぞれがALP活性測定に及ぼす影響を調べるため，干渉チェック・Aプラス（シスメックス社）および凍結融解により自家調製した溶血ヘモグロビンを用いた。前者の試料はその添付文書に従い，各共存物質をそれぞれ自家調製プール血漿に添加して各試料を3重測定した。後者の試料は既報[15]を参考に調製した。いずれの共存物質を用いた測定においても干渉物質を含まない試料のALP活性値を100%とし100 ± 5%以内の変動を共存物質の影響なしとした。

⑼ 検体種の比較

日常検査でALP活性測定の検査依頼があった患者29名の血清，ヘパリンLi加血漿を対象に，8種の評価対象試薬それぞれでALP活性を測定した。

⑽ 相関性

日常検査でALP活性測定の検査依頼があったヘパリンLi加血漿221検体を対象に，各JSCC試薬および各IFCC試薬を用いてALP活性を測定した。JSCC試薬間での相関性，IFCC試薬間での相関性，および各社のJSCC試薬とIFCC試薬における相関性を調べるため，統計学的手法を用いて回帰直線および相関係数を求めた。試薬間での測定値の比が回帰直線の傾きより± 0.05以上であった検体を乖離検体とし，ALPアイソザイム分析（アガロースゲル電気泳動法，クイックALP試薬）によりその原因を検索した。

3. 結果

⑴ 濡れ性の評価

試薬により濡れ性は大きく異なった（**Fig. 1, Table 1**）。各試薬においてR1とR2の濡れ性を比較すると，Shino-test-JSCCのみR2の方が濡れ性は良かったが，他の試薬ではR1の方が濡れ性は良かった。R1とR2を混合した試料で濡れ性を評価すると，JSCC試薬とIFCC試薬では異なる傾向を認め，前者ではR1とR2の混合試料の接触角は各試薬のR1とR2それぞれの接触角

Table 1. The wettability of each reagent

		Wako-JSCC	LSI-JSCC	Kanto-JSCC	Shino-test-JSCC	Wako-IFCC	LSI-IFCC	Kanto-IFCC	Shino-test-IFCC
R1 reagent	Contact angle (°)	64.4	42.5	67.4	48.0	46.3	43.9	54.7	35.8
R2 reagent	Contact angle (°)	73.2	83.7	70.4	38.6	84.7	84.2	67.1	65.4
Mixture of R1 and R2	Contact angle (°)	65.2	43.9	68.5	40.3	46.0	38.4	51.6	33.1

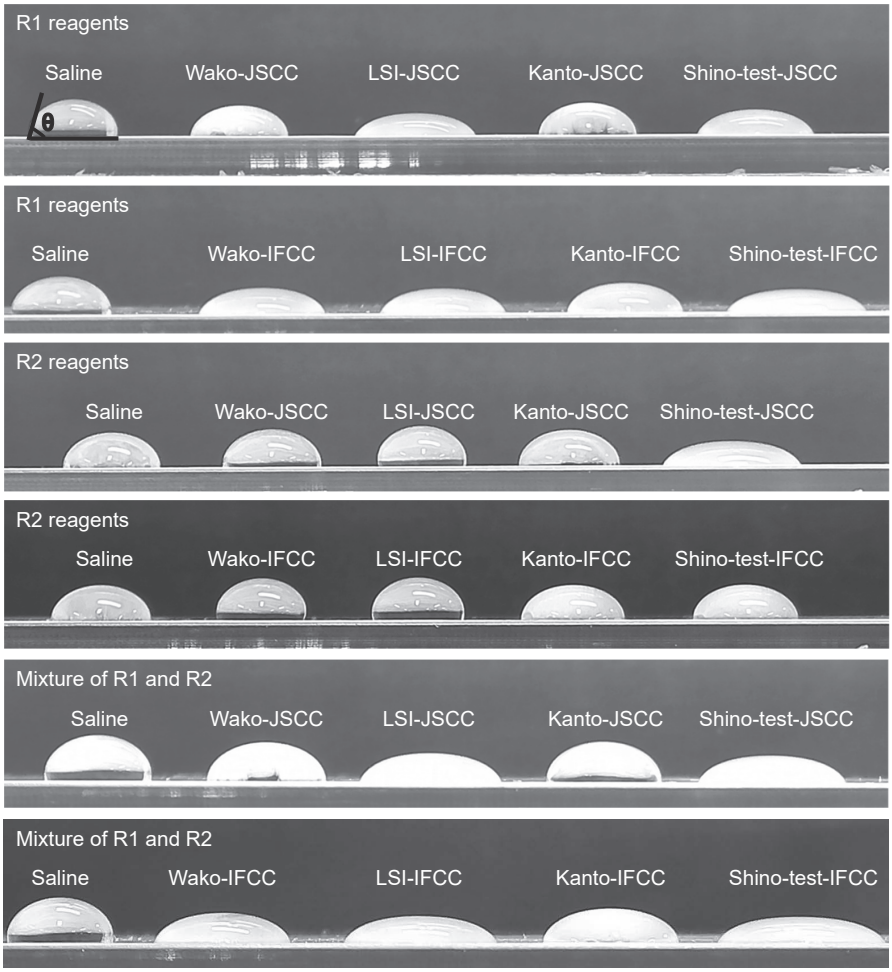


Fig. 1 The wettability of R1 and R2 reagents as well as their mixture. The θ represents the contact angle.

の間に位置し，後者ではR1とR2の混合試料の接触角は各試薬のR1とR2それぞれの接触角より小さかった（**Table 1**）。つまり，R1とR2を混合すると，それぞれが単体の場合と比べ，JSCC試薬では濡れ性が悪く，IFCC試薬では濡れ性が良いことが明らかとなった。そして，いずれの試薬製造元においてもJSCC試薬よりIFCC試薬の方が濡れ性は良かった。なお，これら濡れ性は試薬製造元間で大きく異なり，またJSCC試薬間における濡れ性の良さの順はIFCC試薬間におけるそれと同じであった。

⑵ 同時再現性

いずれの試料においても，各試薬による測定の変動係数は1.0%以下であった（**Table 2**）。

⑶ 試薬のオンボード安定性

JSCC試薬ではWako-JSCCとKanto-JSCCは13日間，LSI-JSCCは16日間，Shino-test-JSCCは23日間の安定性を認め，IFCC試薬ではWako-IFCCは8日間，Kanto-IFCCは11日間，LSI-IFCCとShino-test-IFCCは18日間の安定性を認めた（**Fig. 2**）。また，オンボード安定性が短い試薬ほど試薬設置日と最終日のpHの差が大きかった（**Table 3**）。

⑷ 標準物質の測定

各試薬における10重測定から算出された平均値の95%信頼区間に標準物質の認証値が含まれていた（**Table 4**）。また，その平均値（測定値）と認証値との絶対差（$\Delta m = |$測定値 − 認証値 $|$）を求めたところ，

Table 2. Within-run reproducibility.

A.

Reagents	Wako-JSCC	LSI-JSCC	Kanto-JSCC	Shino-test-JSCC	Wako-IFCC	LSI-IFCC	Kanto-IFCC	Shino-test-IFCC
Mean (U/L)	199	199	197	200	80	80	79	74
SD (U/L)	1.1	0.9	0.9	0.9	0.5	0.5	0.3	0.3
CV (%)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.7	0.6	0.4	0.4

B.

Reagents	Wako-JSCC	LSI-JSCC	Kanto-JSCC	Shino-test-JSCC	Wako-IFCC	LSI-IFCC	Kanto-IFCC	Shino-test-IFCC
Mean (U/L)	437	433	425	437	185	187	184	169
SD (U/L)	2.2	1.6	1.8	1.7	0.6	0.6	0.6	0.4
CV (%)	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.2

C.

Reagents	Wako-JSCC	LSI-JSCC	Kanto-JSCC	Shino-test-JSCC	Wako-IFCC	LSI-IFCC	Kanto-IFCC	Shino-test-IFCC
Mean (U/L)	107	109	112	112	39	38	38	38
SD (U/L)	0.6	0.8	0.8	0.5	0.3	0.2	0.2	0.2
CV (%)	0.5	0.8	0.7	0.5	0.9	0.4	0.6	0.5

D.

Reagents	Wako-JSCC	LSI-JSCC	Kanto-JSCC	Shino-test-JSCC	Wako-IFCC	LSI-IFCC	Kanto-IFCC	Shino-test-IFCC
Mean (U/L)	291	297	297	305	104	102	103	101
SD (U/L)	2.5	2.0	2.0	1.6	0.4	0.7	0.3	0.3
CV (%)	0.9	0.7	0.7	0.5	0.4	0.7	0.3	0.3

E.

Reagents	Wako-JSCC	LSI-JSCC	Kanto-JSCC	Shino-test-JSCC	Wako-IFCC	LSI-IFCC	Kanto-IFCC	Shino-test-IFCC
Mean (U/L)	1229	1241	1243	1260	455	446	442	438
SD (U/L)	9.6	5.1	9.3	12.9	2.7	2.6	2.3	1.8
CV (%)	0.8	0.4	0.7	1.0	0.6	0.6	0.5	0.4

Table 2 shows the results of statistical analyses of the repeated measurements using 5 samples. The samples measured were QAP-Trol 1X (A) and 2X (B), in-house pooled plasma with low (C), moderate (D) and high (E) concentration of ALP.

いずれの試薬の測定においてもJSCCが定める許容誤差限界（6.5%）の範囲内であった（**Table 4**）。

⑸ 検体希釈の影響

JCCLS CRM-001dの3重測定から算出された平均値に対するそれを5倍，10倍希釈した試料の3重測定から算出された平均値に希釈倍率を乗じた値の割合（%）は97.8%-103.0%であった（**Table 5**）。

⑹ 最小検出感度

JSCC試薬ではShino-test-JSCCは0.9U/L，Kanto-JSCCは1.6U/L，Wako-JSCCは2.2U/L，LSI-JSCCは2.9U/Lであり，IFCC試薬ではKanto-IFCCは0.3U/L，Shino-test-IFCCは0.6U/L，LSI-IFCCは1.4U/L，Wako-IFCCは1.5U/Lであった。

⑺ 希釈直線性

JSCC試薬はいずれも5000U/Lまで，IFCC試薬はいずれも1800U/Lまで良好な直線性を認めた（**Fig. 3**）。

⑻ 共存物質の影響

いずれの試薬においてもヘモグロビン濃度依存性にALP活性値が低値を示したが，その程度は試薬間で大きく異なった（**Fig. 4**）。JSCC試薬ではKanto-JSCCがヘモグロビン294mg/dL以上，Wako-JSCCは490mg/dL以上，LSI-JSCCは520mg/dL以上，Shino-test-JSCCは1040mg/dL以上で-5%以上の負誤差を認めた。IFCC試薬ではLSI-IFCCが780mg/dL以上，Kanto-IFCCは1040mg/dL以上で-5%以上の負誤差を認めたが，Wako-IFCCとShino-test-IFCCはヘモグロビンの影響を認め

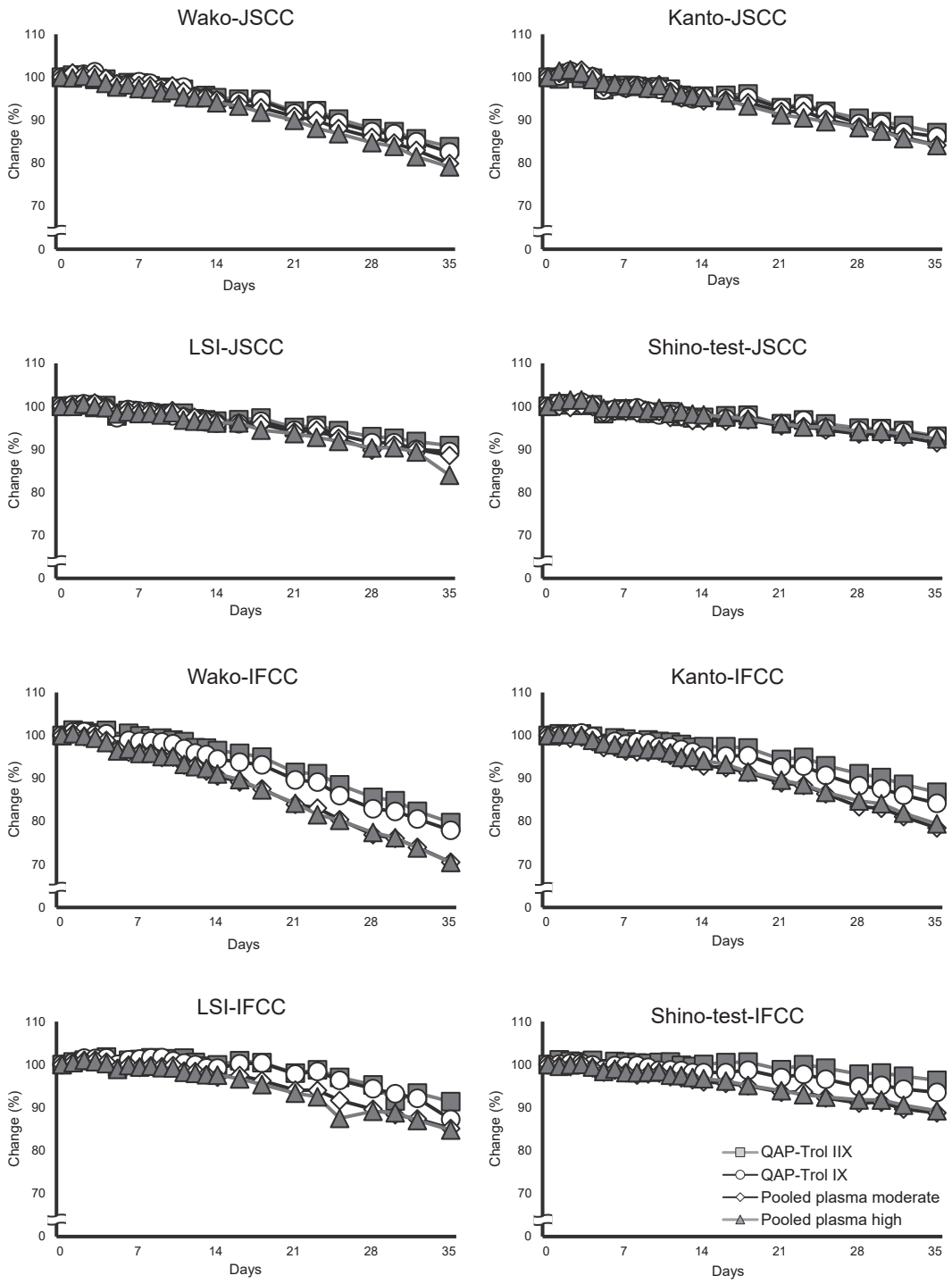


Fig. 2 Onboard stability of the reagents for ALP measurements on the TBA-2000FR.
The "Change" represents the percentage of ALP values at each measured day to that at day 0.

Table 3. Onboard stability of the reagents after unsealing the bottles on the TBA-2000FR, as indexed by pH and ALP values

Reagents		Wako-JSCC	LSI-JSCC	Kanto-JSCC	Shino-test-JSCC	Wako-IFCC	LSI-IFCC	Kanto-IFCC	Shino-test-IFCC
pH	day 0	9.9	10.0	9.9	9.9	10.5	10.5	10.5	10.6
	day 35	9.5	9.9	9.7	9.9	10	10.2	10.1	10.3
	difference	0.4	0.1	0.2	0	0.5	0.3	0.4	0.3
QAP-Trol 1X (U/L)	day 0	198.9	199.1	196.9	199.6	79.9	79.8	79.2	73.8
	day 35	165.3	178.9	171.2	186.8	62.5	72.1	67.6	68.9
	ratio (%)	83.1	89.8	86.9	93.6	78.3	90.4	85.4	93.4
QAP-Trol 2X (U/L)	day 0	436.7	432.8	425.1	437.3	184.7	186.6	183.5	169.0
	day 35	368.2	395.5	374.1	411.5	147.8	172.5	160.2	161.7
	ratio (%)	84.3	91.4	88.0	94.1	80.0	92.5	87.3	95.7
Pooled plasma with moderate ALP (U/L)	day 0	290.9	296.9	297.3	305.1	104.1	102.5	102.7	101.3
	day 35	231.7	260.8	247.9	278.5	73.7	86.8	80.7	88.5
	ratio (%)	79.6	87.9	83.4	91.3	70.8	84.7	78.6	87.4
Pooled plasma with high ALP (U/L)	day 0	1228.5	1241.4	1242.6	1260.0	454.6	446.2	441.6	437.8
	day 35	960.9	1084.1	1032.7	1160.5	318.7	377.3	350.2	383.4
	ratio (%)	78.2	87.3	83.1	92.1	70.1	84.6	79.3	87.6

The “difference” represents the subtracted values of the pH values on day 35 from those on day 0. The “ratio” means the percentage of ALP values on day 35 to those on day 0.

Table 4. The trueness of the ALP assay in each reagent.

Reagents		Wako-JSCC	LSI-JSCC	Kanto-JSCC	Shino-test-JSCC	Wako-IFCC	LSI-IFCC	Kanto-IFCC	Shino-test-IFCC
Assigned value range of the RM	(U/L)	424 ± 13				153 ± 6			
Mean	(U/L)	413.9	411.6	418.5	425.7	152.5	150.8	152.5	147.7
95% confidence interval	(U/L)	400.7–427.1	398.3–424.8	405.1–431.8	412.4–438.9	146.4–158.7	144.7–156.9	146.4–158.5	141.7–153.8
Δm	(U/L)	10.1	12.4	5.5	1.7	0.5	2.2	0.5	5.3
	(%)	(2.4)	(2.9)	(1.3)	(0.4)	(0.3)	(1.4)	(0.3)	(3.4)

The assigned value range was provided by the reference material (RM, JCCLS CRM-001d) insert. The mean, 95% confidence interval and Δm were calculated using the Validation-Support/Excel (version 3.5) provided by JSCC. The Δm (%) represents the percentage of Δm (U/L) to the assigned value.

Table 5. The impacts of sample dilution on ALP measurements.

Reagents	Wako-JSCC	LSI-JSCC	Kanto-JSCC	Shino-test-JSCC	Wako-IFCC	LSI-IFCC	Kanto-IFCC	Shino-test-IFCC
Recovery (%)								
in x5 dilution assay	100.1	100.5	100.2	98.0	100.0	99.8	97.8	99.3
in x10 dilution assay	103.0	102.4	101.3	99.3	101.3	102.8	99.4	100.4

The “Recovery (%)” represents the percentage of ALP values of the samples with and without sample dilution.

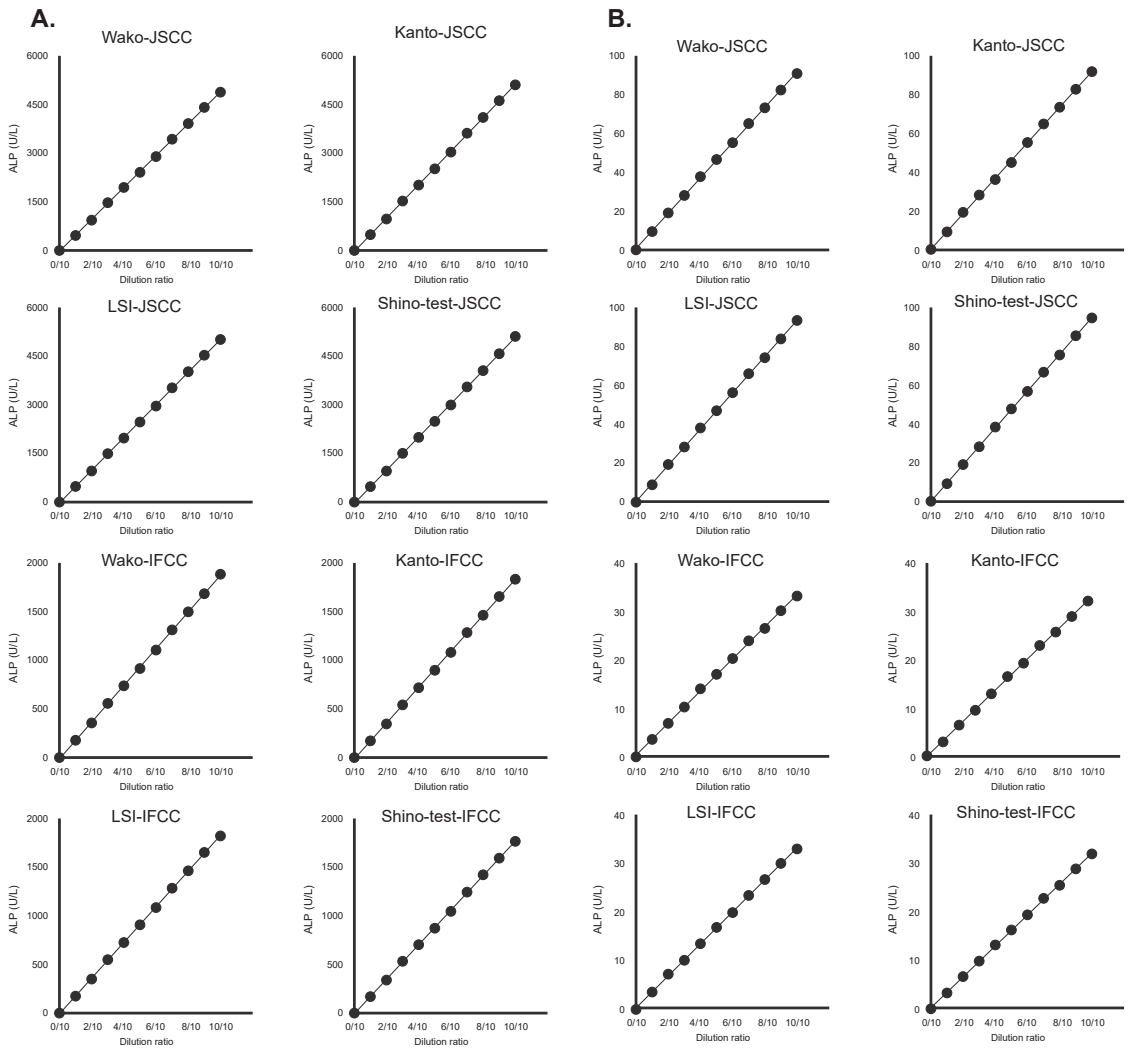


Fig. 3 Dilution linearity in pooled plasma samples with high (A) and low (B) ALP values.

なかった。

また，いずれのJSCC試薬およびIFCC試薬においても乳びは1610 FTU，遊離型ビリルビンは19.1mg/dL，抱合型ビリルビンは21.2mg/dLまでそれらの影響を認めなかった（**Fig. 4**）。

⑼ 検体種の比較

血清検体のALP活性値をy軸，血漿検体のそれをx軸とし，試薬毎に血清と血漿検体の相関性を評価した結果，いずれの試薬においても相関係数（r）は1.00，回帰直線の傾きは1.01–1.04であった。

⑽ 相関性

JSCC試薬間の相関性評価ではいずれの比較においてもr=1.00，回帰直線の傾きは1.01–1.02であり（**Fig. 5-A**），またIFCC試薬間ではr=1.00，傾き0.96–1.01であった（**Fig. 5-B**）。各社のIFCC試薬（y軸）とJSCC試薬（x軸）の相関性評価ではいずれもr=1.00であったがその回帰直線の傾きは0.35–0.37であり，IFCC試薬でのALP活性値はJSCC試薬でのALP活性値の約36 %であった（**Fig. 5-C**）

IFCC試薬（y軸）とJSCC試薬（x軸）の相関性評価において乖離を認めた31検体についてALPアイソザイム分析を実施した。試薬間での測定値の比が回帰直線の

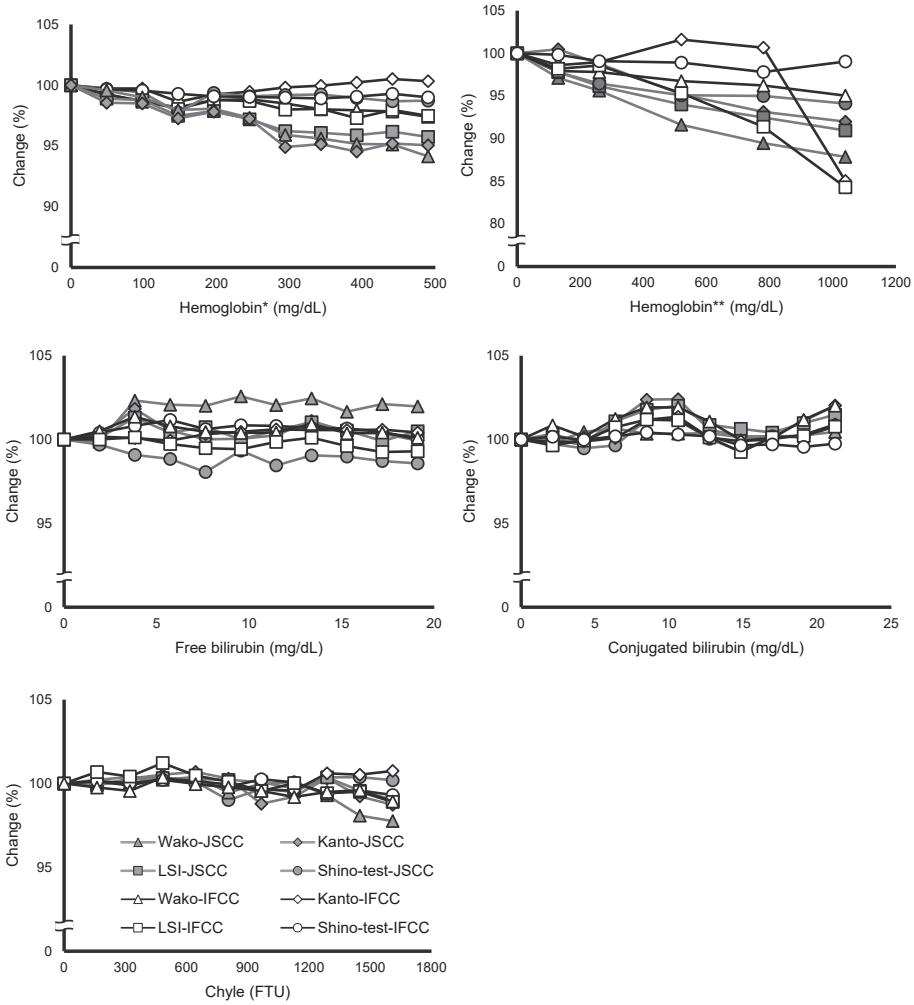


Fig. 4 Effects of interfering substances.
The percent change represents the percentage of the ALP measurements of the samples with and without interfering substances. *the hemoglobin was provided from Interference Check A Plus (Sysmex). **the hemoglobin was prepared by our laboratory using the freeze-thawing method.

傾きより+0.05以上乖離した18検体ではいずれも胎盤型ALPが認められ，また−0.05以上乖離した13検体では小腸型ALPが認められた（**Fig. 6−a**）。これらを詳細に解析すると，胎盤型ALPが多いほど，また小腸型ALPが多いほどIFCC試薬とJSCC試薬のALP活性値の比の乖離の程度は大きかった（**Fig. 6−b**）。なお，JSCC試薬間およびIFCC試薬間の相関性評価においても乖離検体を認め，その数は前者で18検体，後者で2検体あり，いずれも胎盤型ALPが認められた。

4. 考察

本研究では，本邦で開発された4社のIFCC標準測定法に対応したALP活性測定試薬の特性および測定性能を調べてそれをJSCC試薬の性能と比較し，各IFCC試薬を日常検査に用いる試薬としての適性という観点から評価した。既報から，ALP活性測定試薬はその製造元により検体中の溶血ヘモグロビンによる測定系への影響や試薬の開封後安定性が異なるとされる[11−13]。加えて，

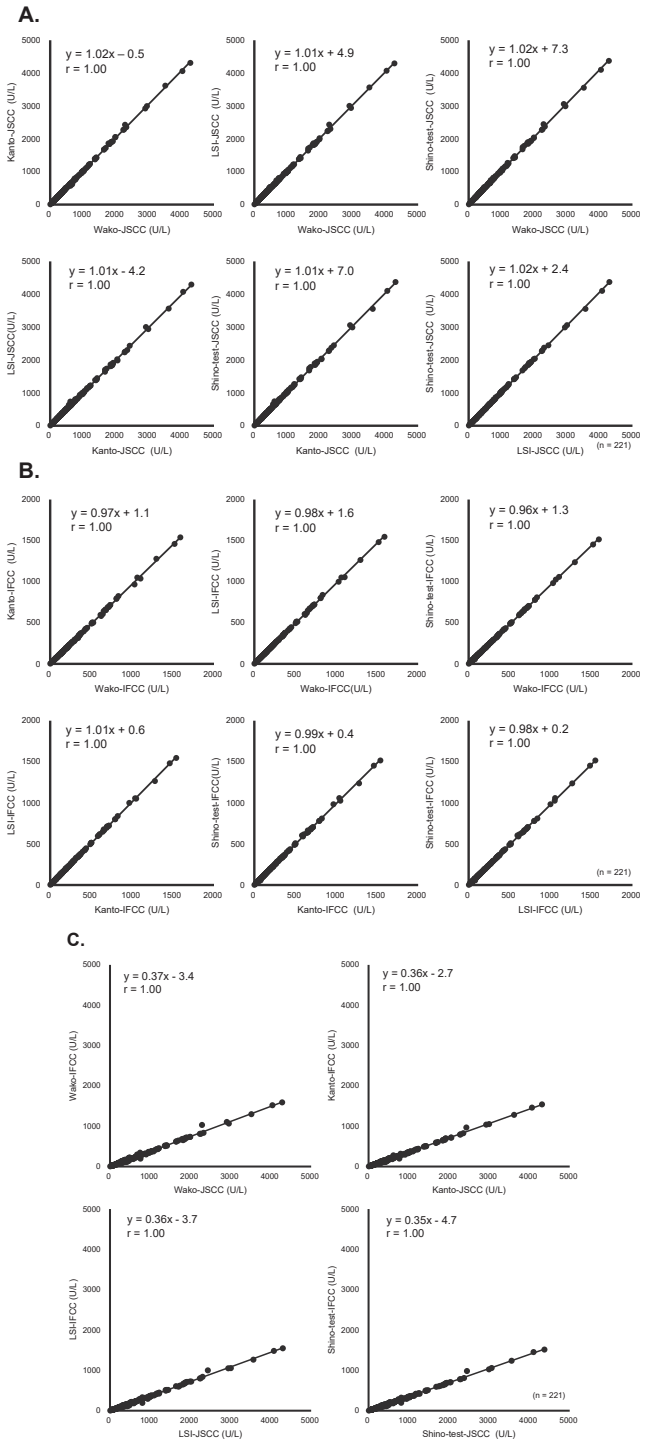


Fig. 5 Correlation between the ALP values measured using each reagent.
The linear regression analyses were performed to examine the correlation between the ALP values. A: the examination between the JSCC-based reagents, B: the examination between the IFCC-based reagents, and C: the examination between the JCSS-based and IFCC-based reagents of each manufacturer.

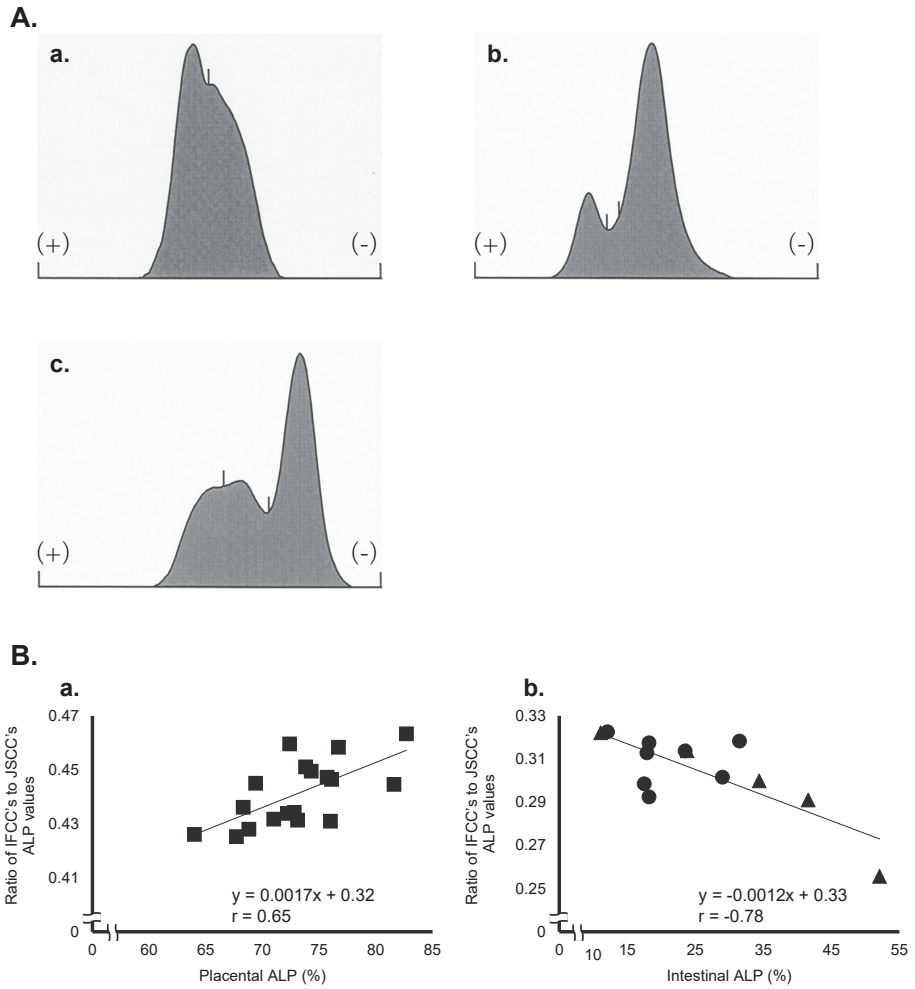


Fig. 6 ALP isoenzyme analyses using electrophoresis.
A: Electrophoresis in a healthy subject (a), a patient with increased placental ALP isoenzyme (b), and a patient with increased intestinal ALP isoenzyme (c). B: The linear regression analyses to examine the connection between the deviation rate and each ALP isoenzyme. The deviation rate is the ratio of ALP values using IFCC-based and JSCC-based reagents. In Figure B-b, each dot is classified by the blood type (▲: blood type B, ●: blood type O).

IFCC標準測定法とJSCC標準化対応法では採用される緩衝液が異なり，緩衝液により各ALPアイソザイムに対する反応性が異なることから，各アイソザイムを包括して反映する血中ALP活性値は測定法により大きく異なるとされる[4-7]。従って，製造元によりIFCC試薬の性能は異なると考えられ，またIFCC標準測定法に対応した検査体制の構築が臨床検査室に求められていることを考慮し[7,10]，日常検査に適する試薬の選定を試みた。

試薬の基本的測定性能として同時再現性，最小検出感度，干渉物質としてのビリルビンおよび乳びの影響を評価した結果，各IFCC試薬はJSCC試薬と同等以上の性能を示した。本研究で示された各JSCC試薬の測定性能は既報[13,14,16]と同等以上でありそれら試薬は日常検査で広く用いられていることから，各IFCC試薬は日常検査に求められる性能を有していると考えられた。加えて，JCCLSによりALPの常用参照標準物質とされるCRM-001dを測定した結果，いずれのIFCC試薬もその許容範囲を満たしたことから，正確性を保証された試薬である

と考えられた。また，各試薬は血清，血漿いずれの検体種においても十分な測定精度を得られることが確認された。なお，JSCC試薬では5000U/Lまで希釈直線性を認め，IFCC試薬では1800U/Lまで直線性を認めたが，IFCC試薬でのALP活性値はJSCC試薬でのALP活性値の約36%であることを考慮すれば（**Fig. 5-C**），各IFCC試薬の希釈直線性はJSCC試薬と同等であると考えられた。

ALP活性測定では検体中に溶血ヘモグロビンが存在するとその濃度依存性に負誤差を生じるとされ[12,13]，この影響はいずれの緩衝液を用いた測定系でも認められるが[17]，本研究で用いた4社のIFCC試薬ではその影響が軽減されていた。既報から，溶血ヘモグロビンの影響の評価ではその確認に用いる溶血液が市販品と自家調製品で影響の有無および／あるいは程度が異なるとされるが[18]，本研究ではいずれの溶血液においてもIFCC試薬はJSCC試薬より溶血ヘモグロビンの影響が小さかった（**Fig. 4**）。溶血ヘモグロビンによる負誤差の影響を受ける原因として測定波長や試薬中の界面活性剤の種類および／あるいは濃度が指摘されている[12,18]。各社においてJSCC試薬とIFCC試薬それぞれの測定系の測定波長は同じであることから，界面活性剤が異なると推測される。実際，各試薬の濡れ性を調べると，各社ともJSCC試薬よりIFCC試薬の方が濡れ性は良いことから（**Fig. 1, Table 1**），IFCC試薬では試薬中の界面活性剤に何らかの工夫が施されていると考えられる。しかし，本研究ではその界面活性剤の種類や濃度を明らかにすることはできず，今後の研究が期待される。各社のIFCC試薬で認められた溶血ヘモグロビンによる負誤差の影響の軽減は，溶血検体に対し再採血を求める頻度の軽減に貢献すると考えられ，この点で日常検査に適すると考えられた。

IFCC試薬はJSCC試薬より試薬開封後の安定期間が短くまたpHの変化が大きかった（**Fig. 2, Table 3**）。既報から，ALP活性測定試薬は自動分析装置の試薬庫内に開封状態で置かれると大気中の二酸化炭素が徐々に試薬に溶解して試薬中のpHが下がるとされ[11]，その程度は試薬製造元により異なり[13]，pH低下依存性に各ALPアイソザイムの活性値が低下するとされる[4]。つまり，試薬のpHが下がると測定されるALP活性値が低くなり，そのためpH低下の変化は試薬の開封後安定性を反映すると考えられる。本研究で認めたpH低下の程度が大きいほど試薬安定期間が短いという結果はこれに一致する。興味深いことに，IFCC試薬では測定試料によりALP活性値低下の程度が異なった（**Fig. 2**）。既報から，アイソザイム毎にpH低下による活性値低下の程度は異なり，加えてその程度は緩衝液の種類によっても異なるとされる[4]。Fig. 2より，IFCC試薬では自家調製プール血漿でALP活性値の低下が顕著であるため，この試料をALPアイソザイム分析したところ肝型ALPを多く含んでいた。AMP緩衝液はEAE緩衝液よりpH低下による肝型ALP活性値の低下が大きいこと[4]，IFCC試薬はJSCC試薬よりpH低下の変化が大きいことから（**Table 3**），IFCC試薬では自家調製プール血漿においてALP活性低下の変化が大きかったと考えられた。なお，試薬開封後の安定性はその製造元により異なり，IFCC試薬における安定性の良い試薬順はJSCC試薬におけるその順と同じであったことから，製造元により安定性に対する工夫が異なると考えられる。ただし，いずれの製造元においてもIFCC試薬はJSCC試薬より安定性が短いため，日常検査法をIFCC標準測定法へ変更する際は注意が必要である。

IFCC試薬とJSCC試薬におけるALP活性値の相関性は極めて良好だが，その回帰直線から前者のALP活性値は後者のそれの約36%であった（**Fig. 5-C**）。本結果は既報と良く整合し[5-7]，前者と後者の試薬では各ALPアイソザイムに対する反応性が異なることに起因する。すなわち，前者では胎盤型ALPに対する反応性が高く小腸型ALPに対する反応性は低いとされる一方，後者では各アイソザイムに対する反応性は均等であるとされる[5-7]。実際，胎盤型ALPや小腸型ALPを多く含む検体では相関性に乖離を認めた（**Fig. 6**）。従って，日常検査法をIFCC標準測定法へ変更する際は，原則としてIFCC試薬でのALP活性値はJSCC試薬でのそれの約36%になること，ただし，妊娠などで胎盤型ALPが上昇する場合[3]や肝硬変などで小腸型ALPが上昇する場合[3]はその限りではないことに注意する必要があり，また既報[8]を参考に基準範囲の変更が求められる。なお，IFCC試薬間の相関性は良好であり，いずれの試薬も日常検査に適すると考えられた。

5. 結論

各社のIFCC試薬の測定性能はJSCC試薬の性能と同等以上であり，通常の日常検査に求められる十分な性能を有していると考えられた。また，検体中の溶血ヘモグロビンによる負誤差の影響が小さいという点でIFCC試薬はJSCC試薬より優れる。一方で，IFCC試薬はJSCC試薬より開封後安定性が短いが，自施設の検査状況（検査依頼数など）を考慮し試薬を選定すればいずれのIFCC試薬も日常検査に適すると考えられた。

本論文の発表に関連して，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文　献

1）石田陽子，小丸圭一，織田公光．アルカリホスファターゼの構造と機能．臨床化学 2004;33:36-44.
2）Sharma U, Pal D, Prasad R. Alkaline phosphatase: an Overview. Indian J Clin Biochem 2014;29:269-278.
3）日本臨床検査自動化学会（編）．ALP;alkaline phosphatase．日本臨床検査自動化学会会誌 2005;30(suppl-1):87-92.
4）日本臨床化学会酵素専門委員会．ヒト血清中酵素活性測定の勧告法－アルカリホスファターゼ－．臨床化学 1990;19:209-227.
5）山崎浩和，細萱茂実，多田正人ほか．異なる緩衝液を用いて測定した血清アルカリホスファターゼ活性値の比較検討．生物試料分析 1998;21:149-154.
6）山舘周恒．ALPのIFCC勧告法とJSCC法の反応性および疾患特異性の比較調査．臨床化学 2004;33 (suppl 2):9b-13b.
7）山舘周恒，山崎浩和，荒木秀夫ほか．血清アルカリホスファターゼ（ALP）活性測定のJSCC勧告法をIFCC標準測定法にトレーサブルな方法への変更に関する提案．臨床化学 2017;46:138-145.
8）Schumann G, Klauke R, Canalias F et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 ℃. Part 9:Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alkaline phosphatase. Clin Chem Lab Med 2011;49:1439-1446.
9）松下誠，入野勉，神山清志ほか．血清アルカリ性ホスファターゼ活性と血液型との関係．臨床化学 2001;30:217-222.
10）前川真人．ALP活性測定法の変更－JSCC法からIFCC法へ．医学のあゆみ 2016;259:879-880.
11）射場信之，田中龍彦．開封状態で安定なALP測定試薬の開発．日本臨床検査自動化学会会誌 1998;23:225-228.
12）今野稔，小川登，渡邉眞一郎ほか．酵素活性測定に及ぼすヘモグロビンの影響．日本臨床検査自動化学会会誌 2006;31:790-796.
13）今西数彦，大石千早，大石博晃ほか．アルカリホスファターゼ測定試薬の性能評．
日本臨床検査自動化学会会誌 2013;38:341-345.
14）長縄玲那，高橋祐輔，山田暁ほか．アルカリホスファターゼ測定用試薬「イアトロALP」の基本性能に関する検討．日本臨床検査自動化学会会誌 2015:40:157-160.
15）Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, et al. Interference of blood cell lysis on routine coagulation testing. Arch Pathol Lab Med 2006;130:181-184.
16）宮田雄次，藤田孝，下村奈千恵ほか．「イアトロLQ-ALPレートⅡ」改良型「イアトロALP」の基礎的性能評価．日本臨床検査自動化学会会誌 2014:39:73-79.
17）Grosset A, Knapp ML, Mayne PD. The effect of haemolysis on the measurement of plasma alkaline phosphatase activity. Ann Clin Biochem 1987;24:513-517.
18）小野美由紀，木下美沙，小原康博ほか．試薬性能評価における溶血の影響確認の留意点．生物試料分析 2015;38:202-207.

新規凝固時間試薬コアグジェネシスAPTTの性能評価

The Performance Evaluation of New APTT Reagent; COAG-GENESIS APTT.

森田一馬[1)]　桝谷亮太[1)]　牧亜矢子[1)]　門脇　淳[2)]　久保田芽里[1)]　岡田仁克[1)]

要旨　今回，我々はLSIメディエンス社から新規に開発されたコアグジェネシスAPTTの基礎的検討を行った。併行精度および日差再現性は良好であった。共存物質の影響は認められなかった。相関は全体，未分画ヘパリン投与検体，aPL陽性検体の3種いずれも良好であった。未分画ヘパリン投与検体では，対照試薬との乖離例が認められた。内因系凝固因子感受性，未分画ヘパリン感受性も良好であったが，未分画ヘパリン添加実験と患者検体で感受性の乖離を認めたため，検討の際は添加実験と患者検体双方の感受性の確認が必要と考える。

Key words　APTT, unfractionated heparin, blood coagulation factor, anti-phospholipid antibody

1. はじめに

活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time：以下APTT）は異物（陰性荷電）による内因系凝固反応を反映したスクリーニング検査である。血友病A，Bやvon Willebrand病，後天性血友病A（第Ⅷ因子インヒビター）といった出血性の疾患と抗リン脂質抗体（anti-phospholipid antibody：以下aPL）陽性や抗リン脂質抗体症候群における血栓性の疾患をスクリーニングするだけではなく，未分画ヘパリンや直接経口抗凝固薬（direct oral anticoagulants：以下DOACs）のモニタリング，クロスミキシング試験，内因系凝固因子定量，内因系凝固因子インヒビター力価測定など用途は多岐にわたる。

APTTはカオリン，エラジン酸，セライトなどの陰性荷電をもつ活性化剤とリン脂質を主成分とする第1試薬と，塩化カルシウムを主成分とする第2試薬から構成されているが，市場に流通しているAPTT試薬は活性化剤とリン脂質の組成や由来が試薬ごとに異なるため，各試薬で違う特性を持つことが知られており，分析装置との組み合わせもあいまって標準化が難しいとされている[1-3)]。

今回，我々はLSIメディエンス社から新規に発売されたコロイダルシリカと合成リン脂質からなる新規APTT試薬コアグジェネシスAPTT（以下APTT-LSIM）の基礎的検討を行ったので報告する。

2. 対象及び材料

1）対象

当院検査部に提出され，同意が得られた患者の3.2%クエン酸ナトリウム加血漿の残余検体435検体および，同意が得られた健常人ボランティア36検体を使用した。本検討は大阪医科大学臨床研究倫理審査委員会の承認（承認番号：2347）を得て行った。

2）試薬および測定機器

検討試薬として，APTT-LSIM（LSIメディエンス社）を使用した。対照試薬には，現在当院のルーチン検査で使用している「ヒーモスアイエル シンサシルAPTT」（以下APTT-IL）（アイ・エル・ジャパン社）を用いた。測定機器には全自動臨床検査システムSTACIA（LSIメ

Received Apr. 8, 2019; Accepted Oct. 21, 2019
Kazuma MORITA[1)], Ryota MASUTANI[1)], Ayako MAKI[1)], Atsushi KADOWAKI[2)], Meri KUBOTA[1)], Yoshikatsu OKADA[1)]
[1)]大阪医科大学附属病院中央検査部
〒569-8686　大阪府高槻市大学町2-7
[2)]株式会社LSIメディエンス　診断薬事業本部
〒289-2247　千葉県香取郡多古町水戸字水戸台1460-6

[1)]Central Laboratory, Osaka Medical College Hospital, 2-7 Daigaku-machi, Takatsuki, Osaka 569-8686, Japan
[2)]LSI medience corporation, 1460-6, Mitodai, Mito, Takomachi, Katori-gun Chiba 289-2247, Japan
Corresponding author：桝谷亮太
TEL：06-6879-5111（代）
E-mail：kns065@osaka-med.ac.jp

Table 1　The composition of reagents.

APTT	試薬名	メーカー	活性化剤	リン脂質
検討試薬	コアグジェネシスAPTT	LSIメディエンス社	コロイダルシリカ	合成リン脂質
対照試薬	ヒーモスアイエル シンサシルAPTT	アイ・エル・ジャパン社	無水ケイ酸(シリカ)	合成リン脂質

Table 2　Repeatability data of APTT-LSIM.

		Normal range APTT	Abnormal range APTT
Within-run n = 20	mean（秒）	28.7	54.9
	SD（秒）	0.24	0.24
	CV（%）	0.84	0.44
Between-day n = 10	mean（秒）	31.2	54.6
	SD（秒）	0.32	0.37
	CV（%）	1.04	0.69

ディエンス社）を用いた。なお，今回使用した試薬の組成を**Table 1**に示す。

3. 検討方法および成績

1）併行精度

正常域および異常域の自家調製プール血漿（n=20）を用いて，それぞれ20回連続で測定し，平均値，SDおよびCVを算出した。

結果，併行精度における平均値±SD，CVは正常域で28.7 ± 0.24秒，0.84%　異常域で54.9 ± 0.24秒，0.44%と良好であった（**Table 2**）。

2）日差再現性

併行精度で用いたものとは異なる正常域および異常域の自家調製プール血漿(n=20)を-80℃で凍結保存した。これを使用時に37℃恒温槽にて3分間融解して用いた。試薬を機器に搭載した状態で二重測定した平均値をその日の測定値とし，10日間の平均値，SDおよびCVを算出した。

結果，日差再現性におけるCVは正常域1.04%，異常域で0.69%と良好で（**Table 2**），試薬を機器に搭載した状態における10日間の測定値は安定していた（**Fig. 1**）。

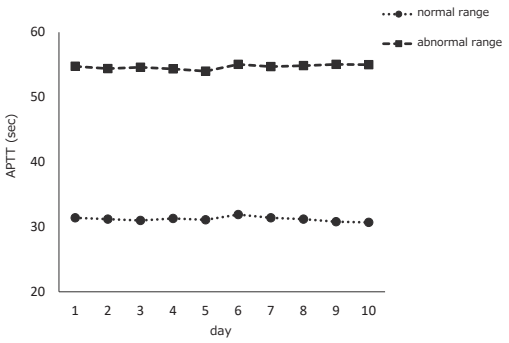


Fig. 1　Stabilities of APTT-LSIM for ten days.

3）共存物質の影響

共存物質として抱合型ビリルビン（以下ビリルビンC），遊離型ビリルビン（以下ビリルビンF），溶血ヘモグロビン，乳びの影響を確認するため，干渉チェック・Aプラスは添付文書に従ってそれぞれ10濃度を作製し，各濃度の検体を二重測定した平均値を比較して，APTT-LSIMにおける影響を確認した。なお，共存物質が0濃度との比較で，変化率が10%以内である場合に影響無しと判定した。

結果，ビリルビンCおよびビリルビンFでは20.6mg/dLまで，溶血ヘモグロビンでは500mg/dLまで，乳びは1590 FTUまで，未添加時のAPTTに対して変化量は10%以内であった（**Fig. 2**）。

4）対照試薬との相関

a）患者検体のAPTT相関

無作為に抽出したルーチン検査終了後の患者残余検体435例を用いて，APTT-LSIMとAPTT-ILにおける相関係数を算出した。結果，回帰式および相関係数は，それぞれ，y=1.147x-5.067，r=0.957となった（**Fig. 3-a**）。

b）未分画ヘパリン投与検体におけるAPTTの相関

未分画ヘパリン投与患者の内，APTT-ILが36.0秒（APTT-ILの当院の基準値上限）を超えている検体25例を用いてAPTT-LSIMとAPTT-ILにおける相関係数を算出した。結果，回帰式および相関係数は，y=1.519x-18.307，r=0.862と，APTT-LSIMはAPTT-ILに比して延長傾向であった。特に，APTTが80秒以上になっている検体は乖離する例が認められた（**Fig. 3-b**）。そこで，APTTが80秒未満の検体群と80秒以上の検体群に分けて，APTT-LSIMとAPTT-ILの相関係数を算出した。その結果，APTT80秒未満で，y=1.265x-5.163　r=0.806　n=18，APTT80秒以上で，y=1.662x-31.226　r=0.486　n=7と，APTTが80秒以上ではAPTT-LSIMはAPTT-ILに比してより延長傾向であった（**Fig. 3-c, d**）。

c）aPL陽性検体における相関

aPL陽性検体15例を用いて，APTT-LSIMとAPTT-ILにおける相関係数を算出した。結果，回帰式および相関係数は，それぞれ，y=1.544x-20.308 r=0.951であり，

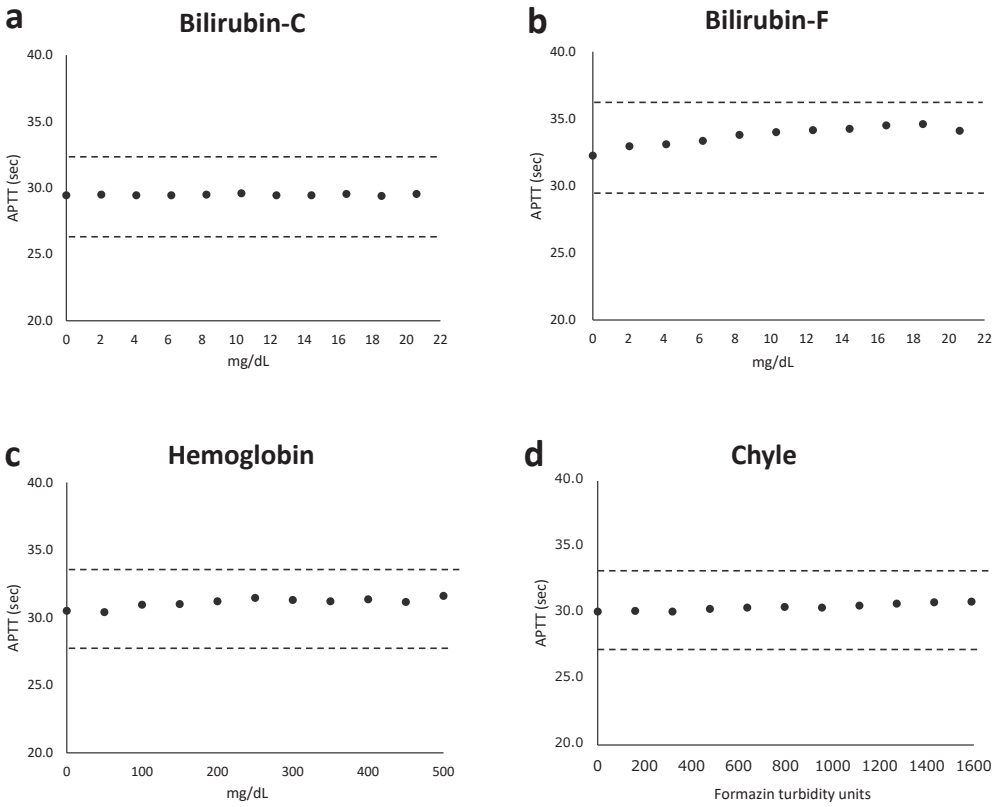


Fig. 2 Effect of interfering substances in APTT.
Dashed line shows the limit of acceptable range.

APTT-LSIMはAPTT-ILに比して延長傾向であった。また，APTT-ILと比較してAPTT秒が20秒以上延長している検体が2例認められた（**Fig. 3-e**）。

5）健常人検体測定値の比較

健常人ボランティア36名から採取した検体を用いてAPTT-LSIMおよびAPTT-ILのAPTTを測定した。測定した検査値の分布中央の95%である，95%信頼区間（confidence interval：以下CI）を算出し，95%CIにより設定した健常人検体の測定範囲を比較した。結果はAPTT-LSIMが25.6-36.1秒（**Fig. 4-a**），APTT-ILが28.9-37.6秒となった（**Fig. 4-b**）。

6）内因系凝固因子感受性

APTTが正常値の検体（n=20）を用いて作製した正常プール血漿と，アイ・エル・ジャパン社の凝固因子欠乏血漿であるヒーモスアイエル　ファクターVIII，ヒーモスアイエル　ファクターIX，ヒーモスアイエル　ファクターXI，ヒーモスアイエル　ファクターXIIを用いて，各因子濃度がそれぞれ100%，80%，50%，20%，10%，5%および1%未満になるように混合してAPTT-LSIMおよびAPTT-ILを用いてAPTTを測定した。なお，5）で設定したAPTT-LSIMおよびAPTT-ILの健常人検体の測定範囲をはじめて逸脱した，つまりAPTTが異常値となる因子濃度を比較し，感受性の判断を行った。

結果，VIII因子ではAPTT-ILがはじめて37.7秒以上となったのは20%であり，APTT-LSIMがはじめて36.2秒以上となったのも20%であった（**Fig. 5-a**）。同様に，IX因子ではAPTT-ILで50%であったのに対し，APTT-LSIMでは20%であった（**Fig. 5-b**）。XI因子ではAPTT-ILで50%であったのに対し，APTT-LSIMでは20%であった（**Fig. 5-c**）。XII因子ではAPTT-ILで20%であり，APTT-LSIMも20%であり（**Fig. 5-d**），すべての因子でAPTT-ILのほうが感受性がよい傾向であった。一方で，VIII因子が5%未満のポイントにおい

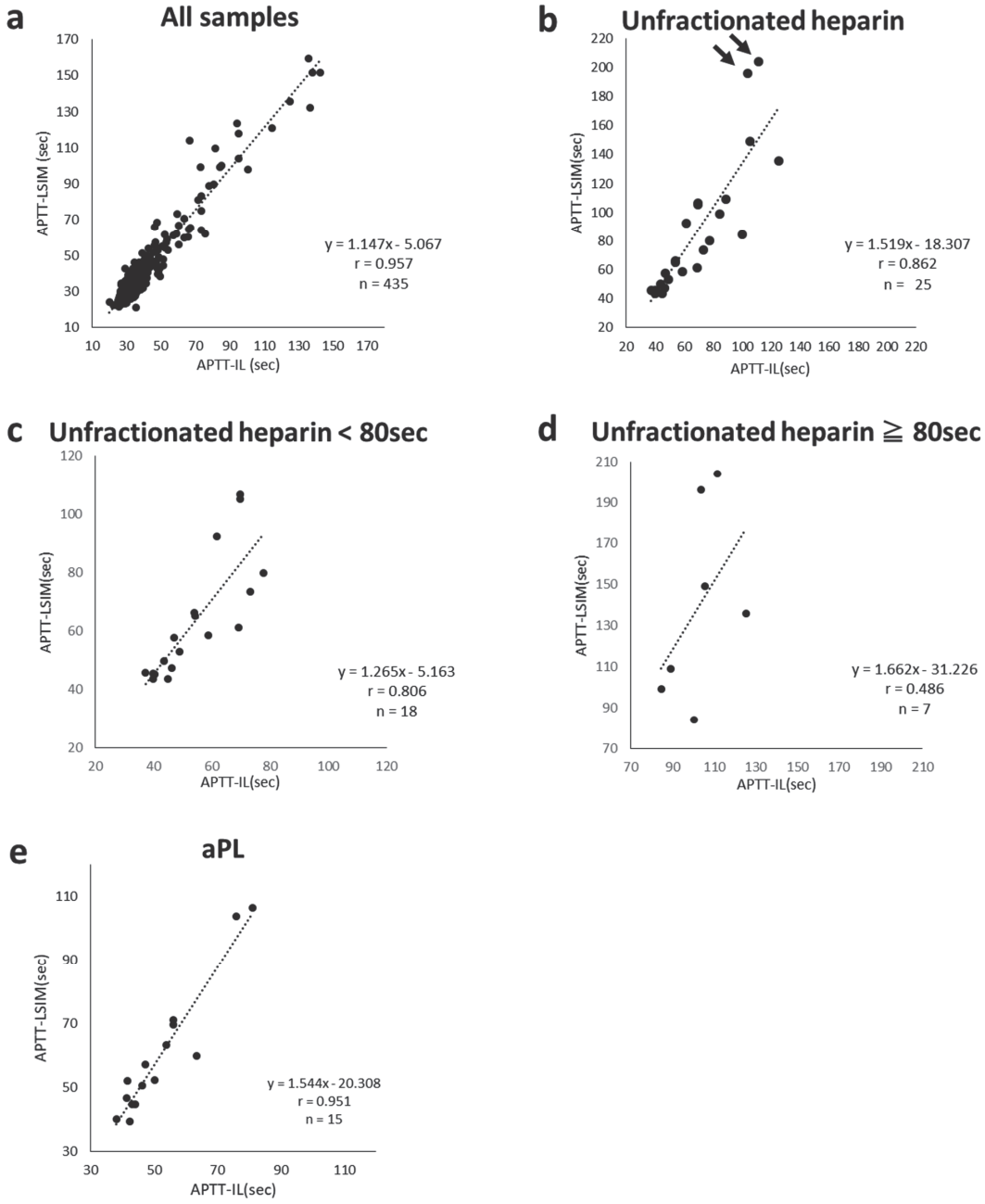


Fig. 3 Correlation between APTT-IL and APTT-LSIM
(a) All samples (b) All unfractionated heparin groups (c) Groups less than 80 seconds. (d) Groups over 80 seconds.
(e) Antiphospholipid antibodies groups

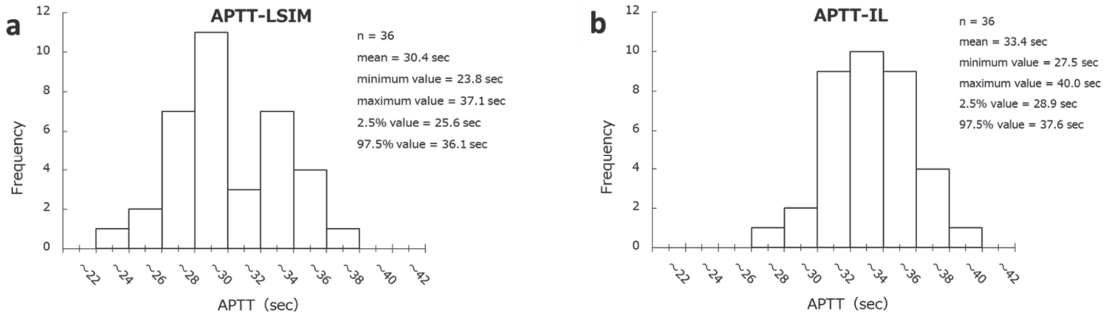


Fig. 4 Data of healthy volunteer plasma.
(a) APTT-LSIM (b) APTT-IL

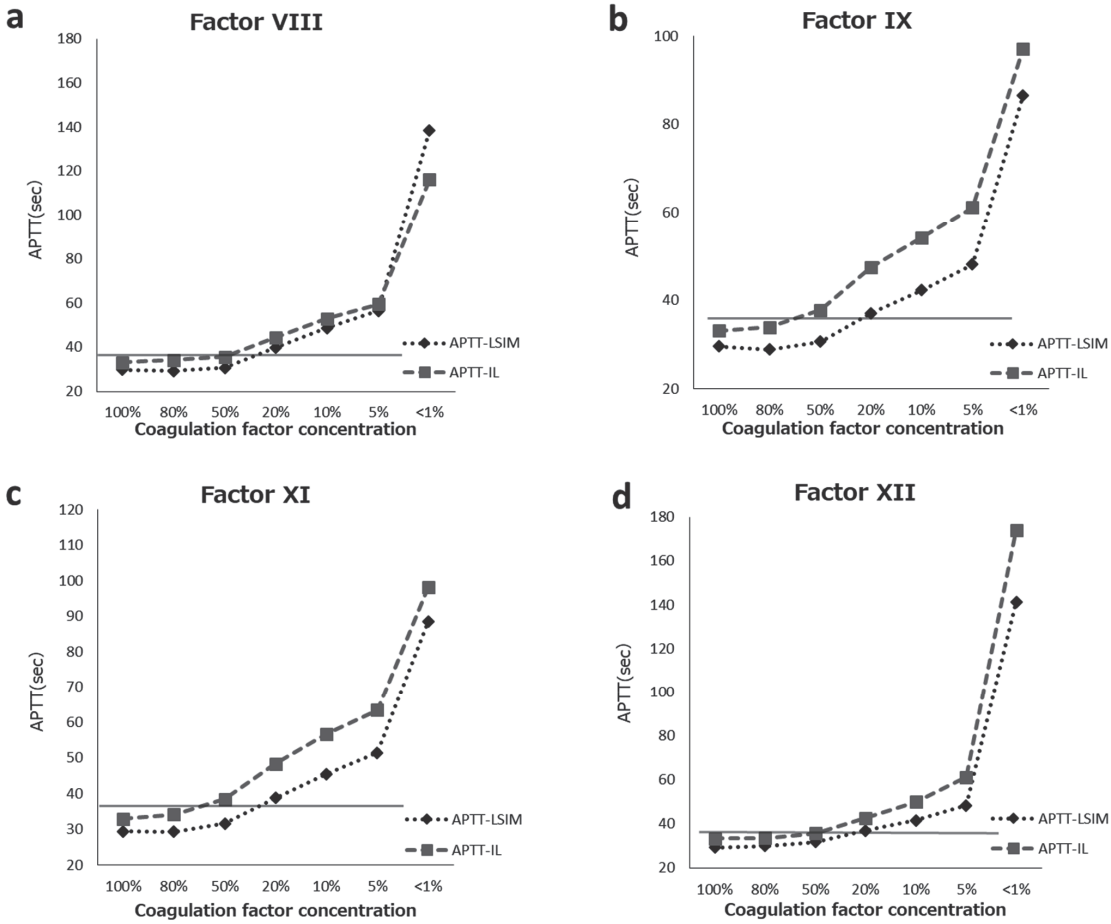


Fig. 5 Intrinsic coagulation factor sensitivity.
(a) Factor VIII (b) Factor IX (c) Factor XI (d) Factor XII
Line shows the limit of normal range of APTT.

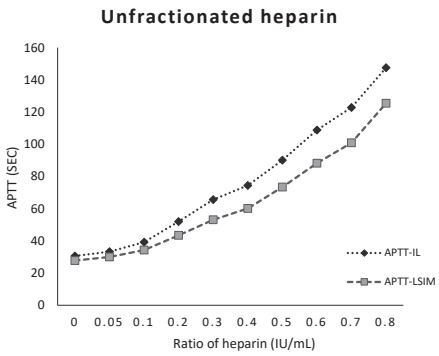


Fig. 6 Unfractionated heparin sensitivity.
Arrows indicate two cases of divergence.

てはAPTT-ILとAPTT-LSIMの秒数が逆転した。

7）未分画ヘパリン感受性

6）で作製した正常プール血漿とヘパリンNa注5千単位/5mL「モチダ」（持田製薬社）を用いて，それぞれ終濃度が0.0，0.05，0.1，0.2，0.3，0.4，0.5，0.6，0.7，0.8IU/mLとなるよう検体を調製し，APTT-LSIMおよびAPTT-ILを用いてAPTTを測定した。結果，0.1IU/mL以下の濃度域では，ほぼ同等であったが，0.2IU/mLを超える濃度域ではAPTT-ILの方が延長した（**Fig. 6**）。

4. 考察

今回我々は，LSIメディエンス社より新規に開発されたコロイダルシリカと合成リン脂質を組成とするAPTT-LSIMの基礎的検討を行った。基本性能として併行精度および日差再現性は正常域，異常域いずれもCV 3%未満と良好な結果であった。

APTT-LSIMにおける対照試薬との全体の相関は良好であった。ヘパリン投与群の相関はAPTTが80秒未満の群では良好であるが，APTTが80秒以上の群では乖離する検体がみられた。また未分画ヘパリン感受性試験における添加実験の結果と比較すると，APTT-LSIMがより延長しており，ヘパリン投与検体と添加実験の結果に乖離が生じた。一般的に，ヘパリンの投与量の目安は，ヘパリン投与前のAPTTの1.5～2.0倍になるように調整される[4]。ヘパリン投与後のAPTTが，約2.0倍に相当する80秒以上に延長する場合は，ヘパリンの過剰投与のほかに基礎疾患や肝障害を含む全身状態や，その他の薬剤投与もAPTTに影響すると考えられる。これらは本検討における未分画ヘパリン添加実験と投与検体の結果の乖離にも影響していると推測されるが，原因を特定するに至らず，原因究明が今後の課題である。

aPL感受性においてAPTT試薬間差が認められることは知られており[5]，インヒビターの力価が弱い症例においてもAPTTで検出できる感受性を有するAPTT試薬を用いることは重要である。今回検討したAPTT-LSIMは対照試薬と相関がよく同等の感受性を有すると推測された。また，合成リン脂質とシリカまたは無水ケイ酸で組成されたAPTT試薬はループスアンチコアグラントに対して感受性がよいと報告されており[6]，APTT-LSIMもコロイダルシリカと合成リン脂質からなるAPTT試薬であるため，日常診療においても使用可能と考えられた。

内因系凝固因子感受性は，すべてにおいて対照試薬のほうが感受性がよく，この傾向はIX因子で最も顕著であった。APTT-LSIMでは血友病Bのモニタリングの際は因子の消費などの変動が対照試薬と比べて捉えづらくなる可能性が考えられた。一方で，VIII因子に関しては，因子濃度が5%未満でAPTT-LSIMと対照試薬の秒数が逆転した。このことから凝固因子欠乏症の中でも症例数が多い血友病Aの重症例や，VIII因子濃度が極端に低下する後天性血友病Aにおいては早期発見や治療後のモニタリングにおいて，APTT-LSIMは対照試薬より鋭敏である可能性が考えられた。また，今回我々の検討では確認できなかったが，本試薬における凝固波形解析の有用性などについても評価されることを期待したい。

本検討の結果から，LSIメディエンス社から新規に開発されたAPTT試薬であるAPTT-LSIMの基本性能は良好であり，ルーチン検査において十分使用可能な性能を有すると考えられた。現在，本邦で流通しているAPTT試薬は活性化剤とリン脂質の組成，濃度が試薬により大きく異なるため，それぞれ特性が異なるということを把握したうえで試薬の選択をする必要がある。加えて，今回のヘパリン感受性の検討から，APTT試薬の基礎検討をする際には添加実験などの結果だけでなく，実際の患者検体を測定し，感受性に違いがないか比較，確認することが重要であると考えられた。

5. 結論

LSIメディエンス社から新規に開発されたコロイダルシリカと合成リン脂質で組成されたコアグジェネシスAPTTの基本性能は良好であり日常診療において使用可能であると思われた。

本論文の発表に関連して，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文　献

1）内藤澄悦，家子正裕，吉田美香他：種々のAPTT試薬における凝固異常検出の有効性に関する検討。臨床病理 2008;56(3):195-202
2）田中紀子，眞部正弘，山下昭一郎他：APTT検査における検査試薬による実測値の違い。臨床病理 2013;61(8):576-582
3）山崎哲，内藤澄悦，静怜子他：APTT検査およびループスアンチコアグラント検査の標準化。血栓止血誌 2016;27(6):636-643
4）河野徳明.抗凝固薬 ―未分画ヘパリンおよびヘパリン類縁物質の使用法。血栓止血誌 2019;30(1):100-105
5）山崎哲，鈴木典子，高山成伸他：APTT試薬の特性と利用上の注意。機器・試薬2012;35(6):848-853
6）家子正裕，内藤澄悦：抗リン脂質抗体症候群における臨床検査の最前線　―診断に用いられる抗リン脂質抗体の最近の話題―。血栓止血誌 2009;18(3):226-233

ラインブロットイムノアッセイを原理とするHTLV-ⅠおよびⅡ抗体確認検査試薬の評価

Evaluation of the Human T-cell Leukemia Virus Type-1/2 Antibody Confirmatory Test "INNO-LIA HTLV Ⅰ/Ⅱ Score HTLV".

高尾美有紀[1,2,3]　出口松夫[2]　吉岡　範[1,2]　鍵田正智[1,2]
塚本寛子[1]　前田育宏[1]　日高　洋[1]　戸邉　亨[3]

要旨　今回我々は，患者血清およびHTLV-Ⅱ感染者パネルを用いて，新たなHTLV抗体確認検査試薬「イノリアHTLV」の性能を評価した。スクリーニング陰性患者検体100例について，従来法であるウエスタンブロット法では陰性率が85.0％であったが，新法では95.0％であった。スクリーニング陽性患者検体238例について，従来法では陽性率が85.7％であったが，新法では89.5％であった。また，Ⅰ/Ⅱ型鑑別の結果は，Ⅰ型:200例，Ⅱ型:0例，鑑別不能:13例であった。HTLV-Ⅱ感染者パネルを用いて測定した結果，従来法では陽性率が20.0％であったが，新法では93.3％であった。

Key words　HTLV-Ⅰ，HTLV-Ⅱ，Line Immunoassay，Western blotting，Confirmatory test.

1. はじめに

ヒトT細胞白血病ウイルスⅠ型及びⅡ型（Human T-cell Leukemia virus type Ⅰ and type Ⅱ:HTLV-Ⅰ/HTLV-Ⅱ）は世界でおよそ2000万人が感染しているレトロウイルスである[1]。我が国では，主にHTLV-Ⅰが九州･沖縄地方を含む南西地域で多く見られていたが，近年，関東や近畿地方の大都市圏において感染者が増加していることが示され，問題となっている[2]。我が国におけるHTLV抗体のスクリーニング検査は，長年にわたりHTLV-Ⅰ抗体検出試薬によって実施されていたが，2011年5月より，HTLV-ⅠとHTLV-Ⅱ抗体の同時検出が可能な試薬が販売され[3]，現在広く普及している。また，HTLV抗体の確認検査は，ウエスタンブロット（Western blot:WB）法を原理とするHTLV-Ⅰ抗体検出試薬によって実施されてきた。しかし，WB法は判定保留が多いことや，HTLV-Ⅱ抗体との反応性が明らかになっていないなどの問題があった。このため，我が国におけるHTLV-Ⅱによる正確な感染率は明らかにされていない。そのような中，HTLV-ⅠおよびHTLV-Ⅱ抗体の同時検出および鑑別が可能なラインブロット（Line immunoassay:LIA）法を原理とする確認検査試薬が販売された。そこで我々は，従来法であるWB法と新たなLIA法による測定結果を比較評価し，HTLV感染者におけるHTLV-Ⅱ陽性率についても調査したので報告する。

Received Aug. 26，2019; Accepted Oct. 8，2019
Miyuki TAKAO, Matsuo DEGUCHI, Nori YOSHIOKA, Masanori KAGITA, Hiroko TSUKAMOTO, Ikuhiro MAEDA, Yoh HIDAKA, Toru TOBE.
[1]大阪大学医学附属病院　臨床検査部
〒565-0871　吹田市山田丘2丁目15番
The laboratory for Clinical Investigation, Osaka university hospital, 2-15, Yamadaoka, Suita 565-0871
[2]大阪大学医学部附属病院　感染制御部
Division of Infection Control and Prevention, Osaka university hospital
[3]大阪大学大学院医学系研究科　保健学専攻　生体情報科学講座
Department of Biomedical Informatics, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan
Corresponding author：高尾美有紀
TEL：06-6879-6676　FAX：06-6879-6677
E-mail：mtakao@hosp.med.osaka-u.ac.jp

2. 材料および方法

A. 材料

2014年2月から2018年10月に大阪大学医学部附属病院臨床検査部に提出されたHTLV-Ⅰ/Ⅱ抗体スクリーニング陽性患者血清238検体と陰性血清100検体を用いた。検体は測定まで－60℃にて凍結保存した。また，HTLV-Ⅱ陽性検体はProMedDx社（Promeddx：10 Commerce Way Norton 0276，USA，Massachusetts）より購入したHTLV-Ⅱ感染者パネル（15検体）を用いた。なお本研究は，大阪大学医学部附属病院観察研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。

B. 方法

1. 使用試薬および機器

1）HTLV抗体スクリーニング試薬

Alinity HTLV・Abbott（CLIA：アボットジャパン社）本試薬は，Chemiluminescent Immunoassay（CLIA）を測定原理とし，HTLV-ⅠおよびHTLV-Ⅱ抗体の同時検出が可能である。測定操作は全自動化学発光免疫測定装置Alinity（アボットジャパン社）を用い，規定のプログラムにて使用した。

2）HTLV抗体確認検査

①Problot HTLV-Ⅰ（WB：富士レビオ社）

本試薬は，WBを測定原理とし，血清中のHTLV-Ⅰ特異抗体を検出する。ストリップ上には不活化ウイルス抗原を分子量分画したものが転写されており，4種類の判定対象バンド（p19，p24，p53，gp46）の発色強度を観察し，添付文書に従い判定を行った。なお，測定操作は

Table. 1 Property of confirmatory tests.

	INNO-LIA HTLV		Problot HTLV-I	
Principle of operation	LIA（Line Blot Immunoassay）		WB（Western Blot）	
Reaction time (hour)	16～20		4	
Capture antibodies	Recombinant or synthetic peptide		Inactivated virus component	
	Scoring area ① gag p19（HTLV-I/II） ② gag p24（HTLV-I/II） ③ env gp46（HTLV-I/II） ④ env gp21（HTLV-I/II）	Discrimination area ① gag p19（HTLV-I） ② env gp46（HTLV-I） ③ env gp46（HTLV-II）	① gag p19（HTLV-I） ② gag p24（HTLV-I） ③ gag p53（HTLV-I） ④ env gp46（HTLV-I）	
Conjugate antibodies	ALP conjugated anti-human IgG antibody		Biotin conjugated anti-human IgG antibody	
			POD conjugated avidin	
criterion	negative	・No band identified for ① to ④ (of Scoring area). ・When gp21-I/II is negative, one of either ① or ② or ③ is positive.	negative	No band
	positive	・When ④gp21-I/II is positive, at least one from ① or ② or ③ is positive. ・When ④gp21-I/II is absent, ①, ②, and ③ are all being identified (3 bands).	positive	・When ④gp46 is positive, at least one from ① or ② or ③ is positive.
	indeterminate	Other than that above.	indeterminate	Other than that above.
discrimination	Method for Discrimination The densitometry of band(s) identified in the Discrimination area is compared to the standard and an arbitrary score of (-)(±)(1+)(2+)(3+)(4+) is assigned		―	
	HTLV-I	(p19-I) + (gp46-I) ＞ (gp46-II)		
	HTLV-II	(p19-I)＋(gp46-I) ≦ (gp46-II) and (gp46-I) ＜ (gp46-II)		
	indeterminate	Other than that above		

Autoblot 3000（富士レビオ社）を用いて規定のプログラムにて使用した。

②INNO-LIA HTLV Ⅰ/Ⅱ Score HTLV（LIA：富士レビオ社）

本試薬は，LIAを原理とし，血清中のHTLV-Ⅰ抗体およびHTLV-Ⅱ抗体の検出と鑑別が可能である。ストリップ上にはそれぞれコントロールライン，判定ライン，識別ラインがあり，まずコントロールラインの発色（3+，1+，±）を基準に判定ラインおよび識別ラインの発色強度を判定した。添付文書の判定基準に従い，抗HTLV抗体の有無を判定し，陽性であったものについては識別ラインの発色強度を比較して型鑑別を行った。なお，測定操作はAutoblot 3000（富士レビオ社）を用いて規定のプログラムにて使用した。

確認検査試薬の特徴については**Table. 1**にまとめた。

2. 検査手順と判定

上記のスクリーニング検査および確認検査試薬は，それぞれの添付文書に従って測定および判定を行った。スクリーニング検査陰性となった患者検体100検体およびスクリーニング検査陽性となった238検体について，WBおよびLIAを用いて確認検査を実施した。また，HTLV-Ⅱ感染者パネルについてもWBおよびLIAを用いて測定を行なった。

3. 成　績

1）スクリーニング陰性100検体におけるLIAとWBの判定値の比較

スクリーニング検査が陰性であった100検体を用いて，LIAおよびWBにて測定した。その結果，LIAでは陰性が95例，判定保留が5例認められ，陰性率（特異度）は95.0％であった。一方，WBでは陰性が85例，判定保留が13例および判定不能が2例認められ，陰性率（特異度）は85.0％であった。また，LIAおよびWBにて，判定保留となった17検体の詳細を**Table. 2**に示した。両試薬において，非特異反応により出現したバンドを比較すると，LIAでは合計10本，WBでは合計15本の非特異バンドが確認された。また，両試薬の近似した抗原であるGp46，P24，P19抗原に対する非特異バンドの出現を観察すると，LIAでは5本確認されたのに比較し，WBでは12本と多数の非特異バンドが確認された。

2）スクリーニング陽性検体におけるLIAとWBの判定値の比較

スクリーニング検査が陽性であった238検体を用いて，LIAおよびWBにて測定した。その結果，LIAでは

Table. 2　Details of indeterminate samples obtained from confirmatory tests.

No	LIA					WB				
	determination	P19 -I/II	P24 -I/II	Gp46-I/II	Gp21 -I/II	determination	Gp46 -I	P53 -I	P24 -I	P19 -I
01	±	-	-	-	+-	−	-	-	-	-
02	±	-	-	-	2+	−	-	-	-	-
03	±	-	-	-	+-	−	-	-	-	-
04	±	-	-	-	+-	−	-	-	-	-
05	±	+-	-	2+	-	±	-	-	-	+
06	−	-	+-	-	-	±	-	-	+	-
07	−	1+	-	-	-	±	-	-	+	+
08	−	-	-	-	-	±	-	-	-	+
09	−	-	-	-	-	±	-	-	+	-
10	−	-	-	-	-	±	+	-	-	-
11	−	-	-	-	-	±	-	-	+	-
12	−	-	-	-	-	±	-	+-	-	-
13	−	-	-	-	-	±	-	-	-	+
14	−	-	-	-	-	±	-	-	+-	-
15	−	-	-	-	-	±	-	-	-	+
16	−	-	-	-	-	±	-	+	-	-
17	−	2+	-	-	-	±	-	+-	-	+-
	5	3	1	1	4	13	1	3	5	6

陽性が213例，判定保留が4例，陰性が21例認められ，陽性率は89.5%であった。一方，WBでは陽性が204例，判定保留が19例，陰性が15例認められ，陽性率は85.7%であった。また，両試薬にて判定不一致となった21検体の詳細を**Table. 3**に示した。

3）LIA陽性213例におけるHTLV-Ⅰ抗体とHTLV-Ⅱ抗体の鑑別

上記の検討においてLIA陽性と判定された213例における識別部の判定結果は，13例が判定不能であり，残りの200例は全例がHTLV-Ⅰ抗体と判定され，HTLV-Ⅱ抗体は検出されなかった。

4）HTLV-Ⅱ感染者検体でのLIA判定値

ProMedDx社HTLV-Ⅱ感染者パネル（15検体）を用いて，LIAとWBにて測定した。その結果は**Table. 4**に示した。LIAでは15例中1例が判定保留，14例が陽性と判定され，14例は全てHTLV-Ⅱ抗体と鑑別された。一方WBでは，1例が陰性，11例が判定保留，3例が陽性であった。

4. 考　察

今回我々は，HTLV-Ⅰ抗体およびHTLV-Ⅱ抗体の同時検出と型鑑別が可能な確認検査試薬「INNO-LIA HTLV Ⅰ/Ⅱ Score HTLV」（LIA）について，従来法である「Problot HTLV-Ⅰ」（WB）と測定結果を比較し，性能を評価した。

スクリーニング検査が陰性であった患者検体100検体における検討では，陰性率（特異度）がそれぞれLIA：95.0%，WB：85.0%となり，LIAが特異性に優れていることが示された。WBでは以前より判定保留の出現頻度が高いことが問題となっており[4]，今回の検討でも13例が判定保留となったが，LIAでは判定保留は5例のみと大幅に改善されている。これには，大きく2つの理由が関係していると考えられる。まず第1にそれぞれの試薬の判定基準の違いが挙げられる。判定基準の詳細についてはTable. 1に示した通りであるが，WBではバンドが1本でも認められれば「判定保留」となる。両試薬において，非特異反応により出現したバンド数を比較すると，LIAでは合計10本，WBでは合計15本であり，LIAにおいて非特異バンド数が少なくはない。しかし，「陰性」となる判定基準はWBの方がより厳しいものであったことから，上記のような陰性率の差が生じたと考えられる。第2の理由として，それぞれの試薬で用いられている抗原の違いが挙げられる。LIAではリコンビナント抗原および合成ペプチド抗原を用いているが，WBでは不活化

Table. 3　Details of samples with discrepant results.

No	screening		LIA					WB				
	determination	S/Co	determination	P19 -I/II	P24 -I/II	Gp46-I/II	Gp21 -I/II	determination	Gp46 -I	P53 -I	P24 -I	P19 -I
01	+	1.02	-	-	-	-	-	±	–	±	±	–
02	+	1.24	-	-	-	-	-	±	–	–	±	–
03	+	1.68	-	-	1+	-	-	±	–	–	+	–
04	+	1.73	-	±	-	-	-	±	–	–	–	+
05	+	2.02	-	-	-	-	-	±	+	–	–	–
06	+	4.45	-	-	-	-	-	±	–	±	±	–
07	+	4.98	-	1+	-	-	-	±	–	–	–	±
08	+	5.40	-	±	-	-	-	±	–	–	–	+
09	+	8.87	-	2+	-	-	-	±	–	–	–	±
10	+	1.19	±	-	-	-	±	-	–	–	–	–
11	+	8.86	±	-	-	-	±	-	–	–	–	–
12	+	21.87	±	-	-	-	1+	-	–	–	–	–
13	+	3.00	+	2+	-	-	1+	±	–	–	–	+
14	+	3.48	+	1+	-	-	1+	±	–	–	–	+
15	+	18.40	+	2+	-	-	2+	±	–	+	±	+
16	+	19.42	+	2+	-	-	2+	±	–	+	±	+
17	+	23.24	+	2+	-	-	2+	±	–	+	+	+
18	+	40.60	+	2+	-	2+	2+	±	–	±	–	+
19	+	41.07	+	2+	2+	-	2+	±	±	+	+	+
20	+	44.51	+	2+	-	2+	2+	±	–	±	–	+
21	+	50.77	+	2+	-	-	2+	±	–	+	+	+

ウイルス成分を分子量分画したものを用いている。不活化ウイルス成分中には，様々な分子量の抗原が多数含まれていると考えられ，非特異反応が多くなることも容易に想像できる。以上の理由から，LIAの特異性は従来法よりも優れていると考えられる。

スクリーニング検査が陽性であった患者検体238検体における検討では，陽性率がそれぞれLIA：89.5%，WB：85.7%であった。全体の結果は上記の通りであるが，判定保留となったものが，LIAでは4例であるのに対しWBでは19例であり，LIAでは判定保留の出現頻度が非常に低かった。また，Table. 3に詳細を示してあるが，LIAとWBで判定が異なる結果となった21例のうち，LIAが陰性でWBが判定保留とされた9例のCLIA値は1.02～8.87 S/CO（平均3.49 S/CO）と低値であった。一方，LIAが陽性でWBが判定保留とされた9例のCLIA値は3.00 ～50.77 S/CO（平均27.17 S/CO）と高値であった。このことを踏まえると，WBに比してLIAの判定の信頼性は高く，検出感度も優れていると考えられる。

LIAにおいてHTLV抗体陽性と判定された213例における型鑑別の結果，13例の鑑別不能検体があったものの，HTLV-Ⅱ抗体と判定された検体はみつからなかった。このことから，現在我が国におけるHTLV-Ⅱ感染者は，全HTLV感染者の0.5%未満であると推測することができる。しかし，HTLVキャリアの大部分は無症状なものも多く，当院には来院することのない健康な若者の間で人知れず流行している可能性も否定できない。より正確な現状を知るために，本試薬のようにHTLV-ⅠおよびHTLV-Ⅱ抗体の同時検出と型鑑別が可能な試薬が広く普及し，様々な母集団を対象としたデータが今後集積されることを期待したい。

HTLV-Ⅱ感染者血清を用いた検討では，LIAはHTLV-Ⅱ抗体に対して極めて高い検出感度と鑑別能力を有していることが示された。一方，WBでは1例が陰性，11例が判定保留，3例が陽性と判定された。この結果は，WBはHTLV-Ⅰ抗体の検出試薬であるにも関わらず，HTLV-Ⅱ抗体とも交差反応を起こし陽性となる場合があることを示している。これはHTLV-ⅡはHTLV-Ⅰと遺伝子的に高い相同性を有しており，ウイルス学的特徴も極めて類似しているためと考えられる[5]。

これまで本邦では，主に流行しているのはHTLV-Ⅰであり，HTLV-Ⅱに関しては報告例もほとんどなく，その病原性が明らかになっていないことも多いため重要視されてこなかった[6,7]。しかし，国際化の進む現代において，これまでに流行していなかったウイルス型が流行することも十分にありうる。これまでは，スクリーニング検査においては，HTLV-Ⅰ抗体およびHTLV-Ⅱ抗体の同時検出が可能であったが，確認検査ではHTLV-Ⅰ抗体のみが検出の対象であった。そのためHTLV-Ⅱ感染者が見過ごされている可能性は否定できない。そのような中で，HTLV-Ⅰ抗体およびHTLV-

Table. 4 Comparison of LIA and WB on anti-HTLV-Ⅱ antibodies positive panel.

No	CLIA		LIA									WB				
				Scoring area				Discrimination area								
	determination	S/Co	determination	P19-I/II	P24-I/II	Gp46-I/II	Gp21-I/II	determination	p19-1	gp46-1	gp46-2	determination	Gp46-I	P53-I	P24-I	P19-I
01	+	59.68	+	2+	3+	2+	2+	II	-	-	2+	+	+	+	+	±
02	+	60.58	+	2+	2+	3+	2+	II	-	-	2+	±	±	+	+	−
03	+	47.60	+	3+	3+	3+	3+	II	-	-	3+	+	+	+	+	+
04	+	41.84	+	±	2+	-	2+	II	-	-	-	±	−	−	+	−
05	+	48.18	+	±	1+	2+	3+	II	-	-	2+	±	±	+	±	±
06	+	33.36	+	2+	2+	2+	3+	II	-	-	2+	±	−	−	+	−
07	+	40.36	+	2+	2+	2+	3+	II	-	-	1+	±	−	−	+	±
08	+	37.77	+	-	±	2+	3+	II	-	-	2+	±	−	−	±	−
09	+	33.77	+	2+	2+	1+	2+	II	-	-	2+	±	−	−	+	−
10	+	51.28	+	2+	3+	2+	3+	II	-	-	2+	±	−	±	+	±
11	+	48.78	+	3+	3+	3+	2+	II	±	-	3+	+	+	+	+	+
12	+	49.68	+	-	±	1+	2+	II	-	-	1+	±	−	−	+	−
13	+	27.78	+	2+	3+	3+	2+	II	-	-	3+	±	−	±	+	±
14	+	40.50	+	3+	3+	3+	2+	II	±	-	3+	±	−	+	+	+
15	+	30.51	±	-	-	-	3+	——	——	——	——	−	−	−	−	−

Ⅱ抗体の同時検出と型鑑別が可能な確認検査試薬が販売され，利用できるようになったことは，我が国における正確なHTLV感染率を把握するために極めて重要な役割を果たすと考えられる。

5. 結　論

「INNO-LIA HTLV Ⅰ/Ⅱ Score HTLV」は特異度，検出感度ともに極めて良好であり，従来法で問題となっていた判定保留の出現頻度の高さが大幅に改善されていた。また，HTLV感染者におけるHTLV-Ⅱ陽性率について調査したところ，対象とした238例においてはHTLV-Ⅱ抗体は検出されなかった。今後，本試薬が広く普及することで，本邦におけるより正確なHTLV感染率が明らかになると思われる。

本論文の要旨は，日本臨床検査自動化学会第50回大会にて発表した。

本論文の発表に関連して，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文　献

1）Willems L, Hasegawa H, Accolla R, et al. Reducing the global burden of HTLV-1 infection: An agenda for research and action. Antiviral Research. 2017;137:41-8.
2）山口一成:厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）「本邦におけるHTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策」平成21年度総括研究報告書.
3）出口松夫，鍵田正智，吉岡範，他：6種HTLV抗体測定試薬の基本性能について．医学と薬学. 2011;66(6):1053-9.
4）浜口功：新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「HTLV-1の疫学研究及び総合対策に資する研究」HTLV-1感染の診断指針.
5）Devare SG, Kim Y, Fox JL, et al. Human T-cell leukemia virus type Ⅱ: primary structure analysis of the major internal protein, p24 and the nucleic acid binding protein, p15. Virology. 1985;142:206-10.
6）Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, et al. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-Ⅱ) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. Science.1982;218:571-573.
7）Yoshizaki H, Kitamura K, Oki A, et al. Human T-lymphotropic virus type II in Japan. Japanese Journal of Cancer Research. 1996;87:1-4.

LD活性測定におけるIFCC対応法試薬の基礎的検討

Fundamental Study of IFCC Method for Measurement of LD

梅森祥央[1)]　髙橋祐輔[2)]　淺沼康一[1)]　髙橋　聡[1)3)]

要旨　LD活性測定用のIFCC対応法試薬について，その基本性能をIFCC基準測定操作法試薬と比較検討した。さらに，JSCC標準化対応法との相関性を解析し，アイソザイムの違いによる測定値への影響について検討した。その結果，併行精度および室内再現精度は両試薬とも良好な成績であった。また，15日間の試薬安定性では両者とも検討期間内で安定していたが，IFCC基準法では許容範囲内で若干の経時的な測定値低下がみられた。IFCC対応法の希釈直線性は，メーカー推奨の1,300 U/Lを有意に超え，2,720 U/Lまでみられ，IFCC基準法の828 U/Lと比較し長けていた。IFCC対応法とIFCC基準法との相関性は良好であり，測定値も近似していた。一方，IFCC対応法とJSCC法との相関性では，低値への乖離例が散見された。乖離例はいずれも肝・胆道系疾患であり，アイソザイム分析の結果はいずれもLD5が高値であった。本試薬は基本性能に優れ，さらにIFCC基準法試薬よりも，試薬安定性や直線性に長けており，日常検査に有用と考えられた。

Key words　Lactate dehydrogenase, IFCC method, IFCC primary reference procedure, JSCC reference method, LD Isozyme

1. はじめに

ヒト血清中の乳酸デヒドロゲナーゼ（Lactate dehydrogenase, EC 1.1.1.27；LD）は，解糖系最終段階の酵素で，あらゆる臓器に分布する。特に肝，骨格筋，赤血球などに豊富に含まれ，その傷害により組織細胞内から血液中へと逸脱する。また，LDはHおよびMの2種のサブユニットからなる4量体であるため，その組み合わせから5種類のアイソザイムが存在する[1,2)]。

本邦におけるLDの測定には，1990年に日本臨床化学会（Japan Society of Clinical Chemistry；JSCC）から提示された勧告法に準拠した，JSCC標準化対応法が広く用いられている[3,4)]。JSCC法と国際臨床化学連合（International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine；IFCC）のIFCC法とでは，基質に乳酸を用いる点では同一である。しかし，緩衝液の種類や反応pHは異なり，JSCC法でDiethanolamine緩衝液（pH8.8）を，IFCC法ではN-Methyl-D-glucamine（pH9.4）を，それぞれ使用している[5,6)]。また，5種のLDアイソザイムは至適pHの違いにより，試薬との反応性がそれぞれ異なる。JSCC法のpH8.8は，主に肝疾患で上昇するLD5の至適pHである。一方，IFCC法のpH9.4はLD1~3に至適なpHであり，心疾患において感度良く検出できる。そのため，各検体におけるアイソザイムの優位性により，両方法間で測定値に乖離が生じる[2,4,7)]。

近年，グローバルハーモナイゼーションの必要性が強く認識されるようになり，日本独自の測定方法では，国際的なトレーサビリティや治験への参加が困難な状況に

Received Sep. 2, 2019; Accepted Oct. 28, 2019
Yoshifumi UMEMORI, Yusuke TAKAHASHI, Koichi ASANUMA, Satoshi TAKAHASHI
[1)]札幌医科大学附属病院検査部
[2)]北海道医療大学医療技術学部臨床検査学科
[3)]札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座
〒060-8543　札幌市中央区南1条西16丁目
[1)]Division of Laboratory Medicine, Sapporo Medical University Hospital
[2)]Department of Clinical Laboratory Science, School of Medical Technology, Health Science University of Hokkaido
[3)]Department of Infection Control and Laboratory Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine
South-1, West-16, Chuo-ku, Sapporo 060-8543
*Corresponding author：梅森祥央
Tel：011-611-2111（内線36430）　Fax：011-615-3646
E-mail：umemori@sapmed.ac.jp

なりつつある。すなわち，JSCC法からIFCC法への測定法の移行が，議論されている[2,7,8]。今回，富士フイルム和光純薬（株）から自動分析装置搭載可能なLD活性測定用のIFCC対応法試薬が新たに開発された。そこで，その基本性能をIFCC基準測定操作法試薬と比較検討した。さらに，JSCC標準化対応法との相関性を調べ，アイソザイムの違いによる測定値への影響についても解析した。

2. 対象および方法

1）対象

札幌医科大学附属病院の外来および入院患者から採血した，残存血清およびヘパリンリチウム加血漿を用いた。なお，本検討は，当院臨床研究審査委員会の承認（整理番号；292-43）を経て，後ろ向き観察研究として実施した。

2）試薬および測定機器

測定試薬として，IFCC対応法のLタイプワコーLD･IF（以下IFCC対応法，富士フイルム和光純薬（株））を使用した。また，比較対照にはIFCC基準測定操作法試薬（以下IFCC基準法，富士フイルム和光純薬（株）），およびJSCC標準化対応法のクイックオートネオLD JS（以下JSCC法，シノテスト（株））を，それぞれ用いた。いずれの試薬も，自動分析装置LAbOSPECT008（日立ハイテクノロジーズ（株））に搭載し，メーカー指定のパラメーターにて測定を行った。LDアイソザイム分析はクイックジェルLDとタイタンジェルLD試薬（いずれも（株）ヘレナ研究所）を用いて行った。

3）結果の解析

各検討の解析には，日本臨床化学会が配布している定量測定法のバリデーション算出用プログラムValidation-Support-V3.5を用いた。

3. 検討方法および成績

1）併行精度

3濃度のプール血を20回連続測定したところ，変動係数（CV）はIFCC対応法で0.55～1.00%，IFCC基準法で0.21～0.46%であった（**Table 1**）。

2）室内再現精度および試薬安定性

－80℃で凍結保存した3濃度の試料をそれぞれ1日2回，15日間連続で測定を行い，室内再現精度および試薬安定性を検討した（**Fig. 1**，**Table 2**）。なお，初日にメーカー指定のキャリブレーターにて2点較正を行い，2日目以降は生理食塩水によるブランク補正のみを実施した。その結果，総合CVはIFCC対応法で0.55～0.75%，

Table 1 Repeatability.

	IFCC*		(n = 20)		IFCC-PRP**		(n = 20)
	Low	Medium	High		Low	Medium	High
Mean (U/L)	185.2	408.6	836.6	Mean (U/L)	186.9	399.0	741.0
SD	1.20	2.26	8.41	SD	0.85	1.59	1.52
CV (%)	0.65	0.55	1.00	CV (%)	0.46	0.40	0.21

*IFCC: IFCC reference method
**IFCC-PRP: IFCC primary reference procedure

Table 2 Intermediate precision.

	IFCC		(n = 15)		IFCC-PRP		(n = 15)
	Low	Medium	High		Low	Medium	High
Mean (U/L)	225.5	408.5	811.8	Mean (U/L)	225.2	395.5	754.3
SD	1.44	2.26	6.07	SD	1.47	1.64	7.77
CV (%)	0.64	0.55	0.75	CV (%)	0.65	0.41	1.03

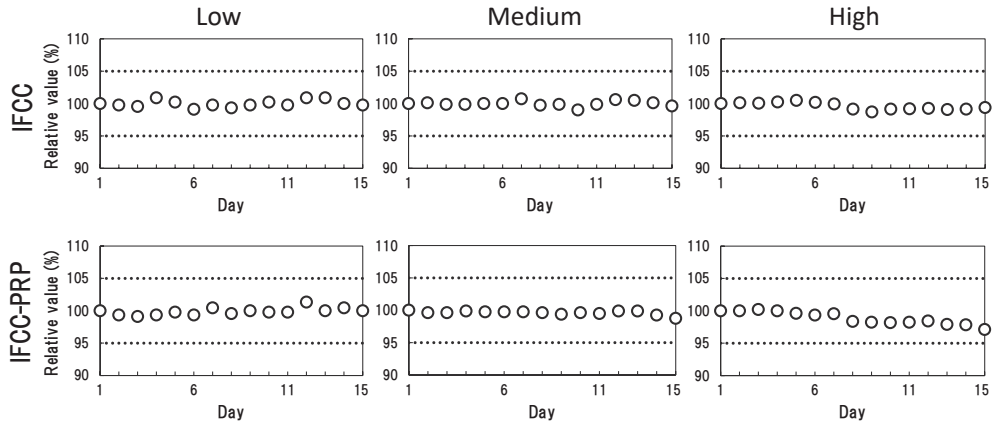


Fig. 1 Reagent stability.

IFCC基準法で0.41～1.03%と良好であった。また，両者とも検討期間内で初日の測定平均値±5%を超える変動はみられず安定していた。ただし，IFCC基準法の高濃度域では，許容範囲内で若干の経時的な測定値低下（最大－2.9%）がみられた。

3）希釈直線性

希釈直線性を検討するため，高活性プール試料を生理食塩水で10段階希釈後3重測定した。その結果，IFCC対応法で2,720，IFCC基準法で828 U/Lまで，それぞれ直線性が得られた（**Fig. 2**）。

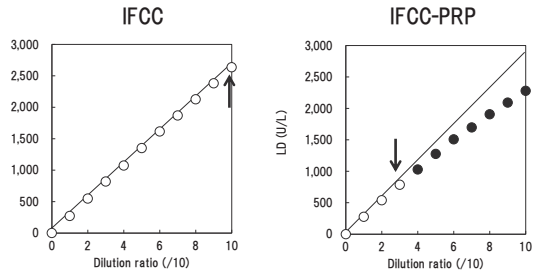


Fig. 2 Dilution linearity.

4）共存物質の影響

プール試料（約400 U/L）に，5段階の濃度の健常者由来溶血ヘモグロビン，乳糜，抱合型ビリルビン，非抱合型ビリルビン（干渉チェックAプラス；シスメックス（株）），およびL(+)-アスコルビン酸（富士フイルム和光純薬（株））をそれぞれ添加後，IFCC対応法およびIFCC基準法で3重測定し，これらの影響をそれぞれ調べた（**Fig. 3**）。共存物質未添加時の平均値±5%を超えた場合を，影響ありとした。その結果，抱合型ビリルビンは19.1mg/dL，非抱合型ビリルビンは19.8mg/dL，乳糜は1,660 FTU，L(+)-アスコルビン酸は50mg/dLの添加まで，両測定法における測定値は安定していた。また，溶血ヘモグロビンの添加濃度依存的に両者の測定値がそれぞれ上昇した。

5）相関

患者血177例を用いて，IFCC対応法とJSCC法あるいはIFCC基準法との相関性をそれぞれ解析した。IFCC対応法(y)とJSCC法(x)では相関係数(r)が0.992，標準主軸回帰式y=0.972x + 1.856と，相関性は良好であった（**Fig. 4左**）。しかし，10%以上の乖離例が12例認められ（黒丸），すべてIFCC対応法がJSCC法に比べ低値を

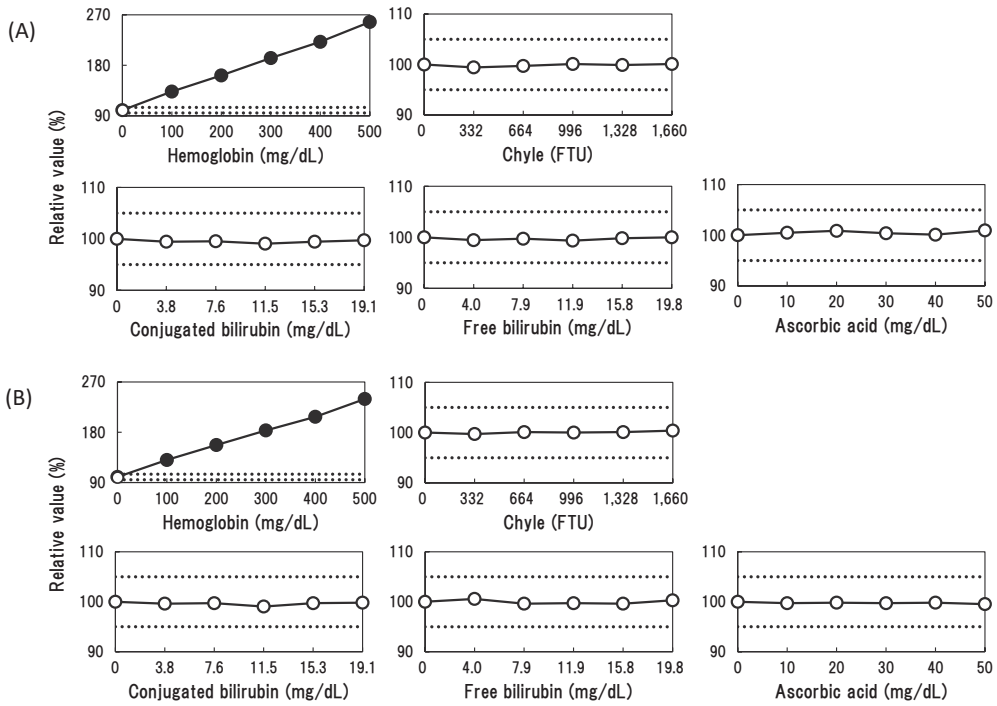


Fig. 3 Effects of interference substances. (A) IFCC, (B) IFCC-PRP

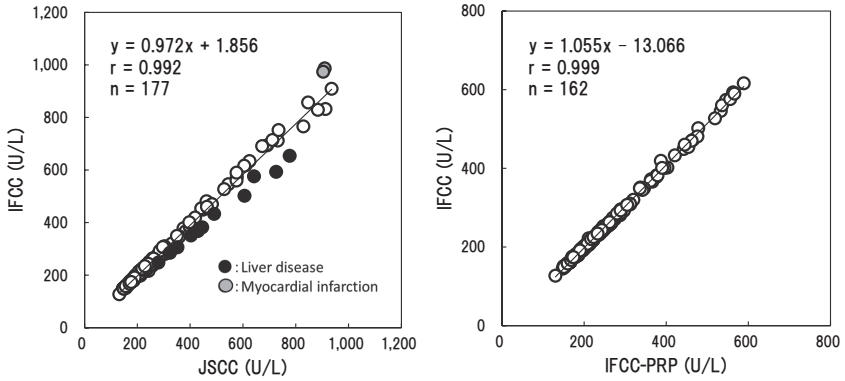


Fig. 4 Correlation between measured value of LD activity obtained by IFCC and JSCC methods or IFCC and IFCC-PRP methods.

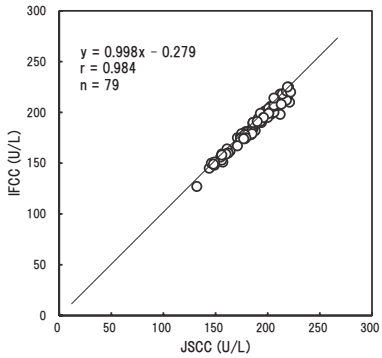


Fig. 5 Correlation between measured value of LD activity obtained of the normal level by IFCC and JSCC methods.

Table 3 LD Isozyme of discrepant cases.

No.	LD (U/L)		IFCC/JSCC ratio	LD Isozyme (%)				
	IFCC	JSCC		LD1	LD2	LD3	LD4	LD5
1	576	642	0.897	12.3	19.4	13.0	9.8	45.5
2	216	243	0.889	11.6	22.1	14.9	6.5	44.9
3	248	280	0.886	11.3	18.0	13.6	7.3	49.8
4	433	491	0.882	12.3	20.3	12.6	7.3	47.5
5	285	324	0.880	10.6	18.3	13.5	5.6	52.0
6	351	403	0.871	9.0	13.7	10.0	8.3	59.0
7	306	352	0.869	10.5	16.2	14.4	13.2	45.7
8	382	446	0.857	8.3	12.6	13.0	15.9	50.2
9	368	430	0.856	8.7	14.8	11.8	12.5	52.2
10	654	777	0.856	8.1	14.0	9.0	9.2	59.7
11	502	606	0.828	6.4	9.5	8.5	11.5	64.1
12	593	726	0.817	8.4	11.3	8.2	5.0	67.1

示していた。一方，IFCC対応法(y)とIFCC基準法(x)では，r=0.999，y=1.055x－13.066と，相関性は良好で測定値も近似していた（**Fig. 4右**）。

また、患者血のうち基準域であった79例を対象としたIFCC対応法(y)とJSCC法(x)との相関性は，標準主軸回帰式y=0.998x－0.279と傾きは1に近く，両者に差は認められなかった（t検定，p>0.05）（**Fig. 5**）。

6）乖離症例の解析

各乖離症例について患者背景を調べ，さらにアイソザイム分析を行った（**Table 3**）。その結果，12例すべてが肝・胆道系疾患をきたした症例であった。また，アイソザイム分析の結果は，いずれもLD5が44.9～67.1％と高値であった。LD5の割合が高いほど乖離は大きい傾向が認められ，最大で18.3％の乖離であった。

4. 考察

近年，LDの測定法は，グローバルハーモナイゼーションの必要性が増し，JSCC法からIFCC法への移行が議論されている[2,7,8]。今回我々は，LD測定用のIFCC対応試薬における基本性能について，IFCC基準測定操作法試薬と比較検討した。さらに，JSCC標準化対応法との相関性を調べ，アイソザイムの違いによる測定値への影響について解析した。

その結果，併行精度および室内再現精度は両試薬とも良好な成績であった。また，15日間の試薬安定性では両者とも検討期間内で安定していたが，IFCC基準法の高濃度域では，許容範囲内で若干の経時的な測定値低下がみられた。既報でも5日目から経過日数依存的に測定

値が低下しており，程度の違いはあるが同様の傾向であった[9]。本検討で影響が少なかった原因としては，検討試料，機器，試薬ボトルや隣接試薬の違いによるものと思われた。IFCC法はpH9.4と塩基性の強い試薬であり，開封後の安定性には問題がある。今回IFCC対応法試薬に測定値の低下傾向は見られなかったが，15日以上の使用に関しては注意が必要であると思われた。

IFCC対応法における希釈直線性は，メーカー推奨の1,300 U/Lを有意に超え，2,720 U/Lまでみられ，IFCC基準法の828 U/Lと比較し長けていた。これはIFCC基準法では第1試薬100μL，第2試薬10μL，試料5.0μLと試薬と試料の比率が22：1であるが，IFCC対応法ではそれぞれ100μL，25μL，2.5μLと試薬と試料の比率が50：1と試薬比を大きく設定していることが一因と考えられた[9]。共存物質の影響では，溶血ヘモグロビンの添加で両者の測定値が上昇した。健常者の溶血液を添加したため，赤血球中に含まれるLDの測り込みと考えられた。

IFCC対応法とIFCC基準法との相関性は良好であり，測定値も近似していた。一方，IFCC対応法とJSCC法との相関性では，低値への乖離例が散見された。乖離例はいずれも肝・胆道系疾患症例であり，アイソザイム分析の結果はいずれもLD5が優位であった。また，その割合が高いほど低値への乖離は大きい傾向が認められ，最大で－18.3％であった。一方，LD1が優位となる場合はIFCC対応法がJSCC法に比べ高値になる[4]。本対象中に心筋梗塞2例（1例目はIFCC対応法：987 U/L，JSCC法：910 U/L。2例目はIFCC対応法：974 U/L，JSCC法：904 U/L。）が含まれており，それぞれIFCC対応法で8.5％，7.7％高値となっていたが、乖離の程度は既報同様10％以内であった[4]。JSCC常用基準法が変更になった場合には，アイソザイムの違いによる測定値への影響やその程度について十分に理解して検査を実施する必要があると考えられた。

また，JSCC法からIFCC法へと移行する際には，共用基準範囲[10]（124～222 U/L）を変更するか否か問題となる。一般検体では通常LD1～LD3が多く含まれるためIFCC法がJSCC法よりも若干高めの数値を示すと予想されるが[9]，我々の基準域での検討ではIFCC対応法とJSCC法の傾きは1に近く，両者に差は認められなかった。2019年8月，JSCCからLD常用基準法改定に関する意見の募集が行われ、その参考資料では検診者236名を対象とした検討結果から現行の共用基準範囲をそのまま採用可能としており[11]、今回の結果はその方針を支持するものであった。

5. 結語

LD測定用のIFCC対応試薬における基本性能は良好で，IFCC　基準測定操作法試薬よりも試薬安定性や直線性に長けており，日常検査に有用であることが明らかとなった。ただし，JSCC標準化対応法試薬との相関に関してはLD5高値例で乖離がみられるので注意を要する。

本論文の発表に関連して，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文　献

1）前川真人，最新 酵素・アイソザイム検査　測定法とその臨床的意義　乳酸デヒドロキナーゼ（LD），高木康編，臨床病理レビュー，特集第116号，臨床病理刊行会；東京，2001；81-89.
2）関口光夫.【JSCC勧告法は磐石か?-課題と展望】酵素項目(AST，ALT，CK，LD)．臨床検査2014；58：156-166.
3）日本臨床化学会．ヒト血清中酵素活性測定の勧告法―乳酸デヒドロキナーゼ．臨床化学1990；19：228-246.
4）日本臨床化学会．ヒト血清中酵素活性測定の常用基準法―乳酸デヒドロキナーゼ．臨床化学2003；32：81-85.
5）Bais R, Philcox M：Approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part8. IFCC Method for Lactate Dehydrogenase（l-Lactate: NAD+Oxidoreductase, EC 1.1.1.27）. International Federation of Clinical Chemistry（IFCC）. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1994；32：639-655.
6）Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 3. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of Lactate Dehydrogenase. Clin Chem Lab Med 2002；40：643-648.
7）山舘周恒．JSCC常用基準法の課題．臨床病理2016；64：544-549.
8）濱崎直孝.【JSCC勧告法は磐石か?-課題と展望】国際的な標準化活動とJSCC．臨床検査2014；58：150-155.
9）石崎 早織，清宮 正徳，鈴木 芳武，ほか．LD活性測定におけるIFCC対応検討試薬の性能評価．臨床化学2018；47：34-40.
10）日本臨床検査標準協議会 基準範囲共用化委員会

編：日本における主要な臨床検査項目の共用基準範囲―解説と利用の手引き―. http://www.jccls.org/techreport/public_20190222.pdf
11）日本臨床化学会：血清乳酸デヒドロゲナーゼ（LD）常用基準法改定に関する意見募集について. http://jscc-jp.gr.jp/home/wp-content/uploads/2019/08/LD-Public-Comment_HP.pdf

一般社団法人　日本臨床検査自動化学会
2019年度　第7回理事会　議事録

開催日時：　2019年12月8日（日）13時00分～16時30分
開催場所：　日本臨床検査自動化学会　事務局（文京区本郷）
出 席 者：　萱場広之理事長、横田浩充副理事長、康東天理事、澤部祐司理事、
　　〆谷直人理事、高橋聡理事、萩原三千男理事、日高洋理事、
　　村上正巳理事、和田隆志理事
　　白井秀明監事、内海健監事
欠 席 者：　通山薫理事

議　題

1．理事長挨拶
萱場広之理事長より、多忙の中を第7回理事会にご参集頂いたことへの謝辞があった。

1－1．メール審議報告（HBOCコンパニオン要望書）（資料1）
日本臨床検査医学会を通じて要望があり、メール審議にて承認したことを報告した。

1－2．2023年度の大会日程について（資料1-2）
2023年度の大会は横浜にて10月5日（木）～8日（日）で会場を押さえることで決定した。

1－3．その他
特になし

2．報告事項

2－1．総務職務報告（横田副理事長）
横田副理事長より以下の報告があった。

1)11月7日にJACLaSと打ち合わせを行い、今後の大会日程の議論を行った。
- JACLaS Awardの今後の取り組みと課題について話し合い、広報期間を長めに取るため、12月16日の日本臨床検査教育協議会の総会にて広報活動することとなった。
- 合同交流会は今後も継続し、大会2日目に開催することを確認した。合同交流会の事前登録について今後行う方向で話が進んだ。
- JACLaS EXPOの延べ人数10394名の来場があり、例年より増えた。来場者数7819名（海外からの来場者は216名）の参加者だった。

2)11月7日に行われた趣意書説明会は、26社の企業が参加した。

2－2．地域担当報告（各理事）
1) 北海道
2) 東北地区：特になし
3) 関東地区：評議員の推薦を検討している。

4) 東海地区：特になし
5) 北陸地区：特になし
6) 近畿地区：特になし
7) 九州地区：特になし

2－3．大会参加事前登録について（萩原理事）

第52回大会より大会参加事前登録システムを導入する為、12月3日にJACLaS・G-ings（当会システム会社）・ジャンボ（JACLaS システム会社）打ち合わせを行った。

1) JACLaSは事前登録を開始して4年目となる。登録情報をDB化しており、「氏名」「施設名」「メールアドレス」で個人を識別管理している。IC タグを使った来場コントロールを進めており、スタンプラリー（ポイントラリー）やアンケートなども実施している。また事前登録者に名札を事前発送している
2) 当会では、対象を正会員かつ参加費をクレジットカード決済できる人のみとし、名札の事前発送は行わないなどJACLaSの事前登録の内容としては開きがある。
3) 事前登録を促進させるためにインセンティブを付与すること検討していたが、現状JACLaS側で原資を用意することが難しい。今後話し合いをしていく必要がある。
4) 登録方法は「本大会のみ参加」「JACLaS EXPOのみ参加」「両方参加」の3パターンを用意する。「両方参加」の場合、登録情報を JACLaS の事前登録システムに提供し JACLaS EXPO の受付がそのまま出来る仕様にする。年内にG-ings より仕様案を提出し、2020 年 3 月末までに作り込みを終わらせる予定で進めていく。

萩原理事の説明を受けて、「事前登録は会員限定ではなく、非会員も登録可能にすべき」「インセンティブをどのように提示するか」が今後の課題に挙げられた。

2－4．第51回大会施設別演題登録数報告（佐久間）（資料2）

第49回～第51回大会にて施設ごとの一般演題登録数を表にまとめて報告した。

2－5．転載許諾承認報告（萱場理事長）（資料2-1）

医学書院からの転載許諾申請を許可したことを報告した。

2－6．その他

特になし。

3．審議事項

3－1．指名理事推薦（白井監事）（資料3）

定款と細則を確認後、審議の結果、藤巻真一先生（東北大学医学部附属病院）が提案、承認された。

3－2．国際交流委員会より会員制移行について（康理事）

今年発足した国際交流委員会だが、活動費の寄付を毎年集めるのは難しいことが予測される。その為来年に向けて「国際協力賛助会員（仮名称）」を募ることを検討している。これに対して12月12日に企業との意見交換会の開催を予定している。

3－3．第2回各学術委員会議事録（日高理事）（資料3'-13）

1) 科学技術委員会
・資料に基づいて説明があり、審議の結果申請通り承認された。
・澤部理事より、今回のセミナー発表について、マニュアルの各テーマについてさらに深く検討していただいたので、学会誌へ特集としての投稿を検討している。今後投稿するのかも含め委員長との話し合いを進めることとなった。

2) POC 技術委員会
・資料に基づいて説明があり、審議の結果申請通り承認された。

3) 認定 POCC 制度構築運営 WG 会議
・資料に基づいて説明があり、審議の結果申請通り承認された。
・今後、認定 POCC は自動化学会への入会が必須となり、その為日本臨床検査技師会への申し入れに関して早めに話し合いが必要であるという意見が出た。

4) 血液検査機器技術委員会
資料に基づいて説明があり、審議の結果申請通り承認された。

5) 遺伝子プロテオミクス委員会
資料に基づいて説明があり、審議の結果申請通り承認された。

6) 微生物検査・感染症委員会
資料に基づいて説明があり、審議の結果申請通り承認された。

7) 医療情報委員会
・資料に基づいて説明があり、審議の結果申請通り承認された。
・萩原理事・和田理事より、第 51 回大会技術セミナーで、参加者に対するサポートする委員が足りていなかった。今後は委員以外からもサポーターを広く募ることが承認された。また参加人数に関しても併せて議論していくこととなった。
・補冊は 2020 年 2 月頃に完成予定で進めている。

8) 生理検査委員会
資料に基づいて説明があり、審議の結果申請通り承認された。

9) 国際交流委員会
資料に基づいて説明があり、審議の結果申請通り承認された。

10) 拡大編集委員会
資料に基づいて説明があり、審議の結果申請通り承認された。

3－4．委員会委員異動申請（日高理事）(資料 14-21')
資料に基づいて説明があり、審議の結果申請通り承認された。

3－5．医療情報委員会、POC 委員会の内規について（日高理事）(資料 22-23)
資料に基づいて説明があり、審議の結果申請通り承認された。

3－6．編集委員会より転載許諾申請（萱場理事長）(資料 24～24-2)
・資料に基づいて説明があり、審議の結果申請通り承認され、下記が理事会にて決定した。
・英訳を伴う転載の場合は、英訳文について責任著者の了解を受け、元論文とともに学会事務局に送付し、編集委員長による確認と承認を得ること。

・今回の英訳による二次使用についての許可費用は 300,000 円とするが、転載の申請を受けた場合の対応と許可費用について、編集委員長が原案を作成し編集委員会で検討し理事会で審議し決定することとなった。

3－7．第74回・第75回POCセミナー開催申請（日高理事）（資料25）

資料に基づいて説明があり、審議の結果申請通り承認された。

75回セミナーに記載されている総論2単位などは、現行のPOCコーディネーター申請終了後の2020年2月以降は無効となることが確認された。

3－8．POCC移行処置のレポート判定結果について(康理事)

POC技術委員会の移行対象委員23名の内21名よりレポートの提出があった。坂本委員の判定の結果、提出者全員が合格となった。

3－9．認定POCCテキストについて(康理事)（資料26）

認定 POCC テキストは受験者以外も使用できるテキスト本とすべきだが、来年の受験に限っては時間がないので、受験者にパスワードを伝えダウンロードすることに暫定的に決定した。テキストをダウンロード方式にするか、冊子体で発売するかは引き続き検討していく。

3－10．第52回大会プログラムについて（横田副理事長）（資料27）

資料に基づいて説明があり、審議の結果、申請通り承認された。

3－11．共催シンポの座長に非会員を招聘したことに関して（萩原理事）

検査医学会より共催シンポジウムの企画依頼があり、座長の一人に両学会とも非会員の先生を招聘する必要があった。大会参加費15000円がかかったので、特例として参加費を負担して欲しいとの申請があった。検査医学会の対応を確認し、支払い方法を検討することで決定した。

3－12．共催セミナー企業へ参加者情報提供について（〆谷理事）

共催セミナーの際、企業から参加者情報提供の依頼があり、今までは情報提供を断っていた。それでは共催(立場が同じ)ではないとの意見があった。審議の結果、今後は登録画面に「共催企業に情報を共有する」と明記し、共催企業と登録情報を共有することで決定した。

3－13．個人情報の取り扱いについて（石川）（資料28）

学会HPに個人情報の取り扱いに関する文面の記載がなかった。倫理・COI委員会に案を出してもらい検討していくことで決定した。

3－14．会員証改版と費用について（石川）（資料29）

学会名改称に伴い、会員証改版の費用説明があり、審議の結果申請通り承認された。

3－15．展示会場用テーブルクロス作製について（石川）（資料30）

大会時の受付・展示会場にて使用する為、展示会場用テーブルクロス作製の申請があった。資料に基づいて費用の説明があり、審議の結果申請通り承認された。

3－16．その他

特になし。

4．その他

4－1．次回開催日程

第８回理事会
2020年２月９日（日）13時00分～16時30分　学会事務所
上記の日程にて決定した。

以　上

2019年２月９日

一般社団法人　日本臨床検査自動化学会

議　　長　　萱場元之　㊞

議事録署名人
（出席監事）　白井秀明　㊞

議事録署名人
（出席監事）　小海健　㊞

投稿規定

（令和元年10月５日改定）

投稿規定が改定されました。
令和２年１月１日以降の投稿に適用します。

1．医療検査と自動化（日本医療検査科学会誌）に投稿される論文は，臨床検査に関する新知見（自動化に限定せず機器・試薬の検討でも可）のあるもので，他誌に発表されていないものとする。すでにその内容の一部を学会などで発表したものは，その旨を論文末尾に記載する。
2．投稿者（連名者も含む）は本学会の会員に限る。連名者は臨時会員（論文投稿用）でも可とする。
3．投稿論文の種類は，原著，技術，症例，短報とする。
機器・試薬の検討は技術へ投稿されたい。原著は，技術の開発・改良，臨床的評価など一歩進めたオリジナリティーのあるもの，または，他の機器・試薬との比較検討を詳細に行い，臨床検査の進歩に寄与するものとする。症例は検査値が臨床的または技術的に興味ある報告とする。
4．投稿にあたっては，本誌の原稿作成要領に従う。論文投稿に際しては，(一社)日本医療検査科学会「医学研究の利益相反（COI）に関する指針に従って，筆頭著者およびCorresponding author（連絡責任者）は「医療検査と自動化 COI申告書」（様式2-Aまたは様式2-B）を提出しなければならない。また，指定の著者チェックリストを添付する。規定に沿わない場合は，返却あるいは訂正を求めることがある。
5．投稿論文は，いずれも編集委員会の審査により論文の種類(原著，技術など)および採否を決定する。
6．投稿論文の著作権は日本医療検査科学会に帰属するものとする。
7．Corresponding author（連絡責任者）を表紙に明記する。Corresponding authorは論文の審査過程に関わる連絡担当者となるほか，当該論文の責任を負う。
8．研究倫理に関して：ヒトを対象とした臨床研究に関する論文はヘルシンキ宣言に沿ったものであること。また，人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省，厚生労働省）を遵守すること。遺伝学的検査に関しては，「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針」（文部科学省，厚生労働省，経済産業省）に従うこと。臨床検査を終了した検体を用いた研究に関しては，「臨床検査を終了した残余検体（既存試料）の業務，教育，研究のための使用について―日本臨床検査医学会の見解―」（2018年１月に公表。日本臨床検査医学会ホームページから閲覧可能）を参照のこと。動物実験については，「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」（日本学術会議）に従うこと。必要な際，当該研究が各施設内の倫理委員会等の承認のもとに行われたことを明記する。

原稿作成要領

1．投稿原稿はＡ４判用紙にWordファイルで作成した１行40字×１ページ40行（1600字）の原稿をプリントアウトしたものを原則とする。書体は日本語は明朝体，英語はCentury体を本文の基本書式とし，図表はExcel，WordまたはPowerPointファイルで作成する。欧文と数字は１文字のときは全角，２文字以上は半角で入力する。数字と単位の間には半角スペースを入れて記述する。また，入力ソフト名・タイトル・著者名・所属機関名を明記した電子媒体（CDなど）を提出する。原稿の表紙には次の事項を記載する。
   1） 表題（和文および英文）
   2） 著者名（和文および英文）
   （英文の例：Koki MOTEGI）
   3） 所属機関名とその住所（和文および英文）
   4） 原著，技術，症例，短報いずれを希望かを明記
2．原著原稿は次の順序に配列することが望ましい。
   ⑴表紙（１．参照）⑵本文（ｉ参照），⑶表，⑷図（写真など）とその説明
   ｉ．本文は，要旨（英文で200語以内），キーワード（英文で５項目以内）。
   はじめに，材料および方法(測定機器，測定原理など)，成績，考察，結論，文献の順序に記載する。
   ⅱ．文献は必要最低限にし，引用順に番号をつけ，本文最後に一括して記載する。本文中の引用箇所に肩付きで，右片括弧にいれて記載する。文献の記載法を**別表１**に示す。
3．技術原稿もこれに準ずる，但し英文要旨に替えて和文要旨を要する。
4．原著の規定頁数は原則として１編につき刷り上がり８頁以内，技術および症例は６頁以内とする（１頁分は1600字に相当する）。
   図と表は，あわせて10枚以内とする（図表は１枚，400字に相当する）。
   短報は刷り上がり２頁以内，図と表はあわせて３枚以内とする。

	英文要旨	和文要旨	本文原稿枚数（1枚1600字）	図　表	刷上り頁数
原　著	200語	−	8枚以内	10枚以内	8頁以内
技　術	−	250字	6枚以内	10枚以内	6頁以内
症　例	−	250字	6枚以内	10枚以内	6頁以内
短　報	−	−	2枚以内	3枚以内	2頁以内

上記の規定頁数を超過した場合はその分の実費を徴収する。

5．文章は，口語体，当用漢字，新かな遣いとし，横書き。句読点，括弧は1字分を要し，改行のさいは，冒頭1字分あける。外国人名は原語とし，地名は適宜とする。外来語で日本語化したものはカタカナで，ほかは外国語綴りのままとする。

6．図・表タイトルの内容，説明は英文で，**別紙にまとめて**記載する。原則として原図を送付すること。また，図・表・写真は1枚ごと別紙にして通し番号を入れ，本文原稿の欄外に挿入箇所を明示する。当方でトレースを必要とする場合，あるいはカラー印刷を希望する場合は，実費を徴収する。

7．度量衡の単位は漸次SI単位による表現を採用するが，差し当り**別表2**に示すようにする。

8．HbA1cの表記については，日本糖尿病学会の指針に基づき，NGSP値を用い，HbA1c値の初出にNGSP値であることを明記する。

9．投稿原稿が英文の場合も和文の規定に準ずるが，この際には和文抄録（800字以内）も示す。

10. 別刷は最低50部として実費を請求する。別刷の部数は編集委員会から著者校正時に問い合わせる。

11. 投稿論文は，オリジナル原稿1部，電子媒体（CDなど）を下記に送付する。

〒113-0033　東京都文京区本郷2-31-2（笠井ビル）
「医療検査と自動化」編集委員会宛
Tel．03-3818-3205／Fax．03-3818-6374 E-mail:t-gaku@gk9.so-net.ne.jp

別表1　引用文献

著者名は3名以内の場合は連記，4名以上は第4著者以降をほか（英文の場合はet al.）とする。英文は姓，名（イニシャル）の順とする。雑誌名は略記とする。

〈雑誌〉

著者名．論文タイトル．雑誌名　発行年（西暦）；巻：頁一頁（通巻頁で最初と最後）。

例）奈良信雄，室橋郁夫，松本文枝ほか．マイコプラズマ感染症の診断における DNA プローブ法の有用性に関する研究．感染症誌　1991；65：1527-1532

Thue G, Gordon MK, Gerecke DR, et al. Survey of office laboratory tests in general practice. Scand J Prim Health Care 1994；12：77-83.

〈単行本〉

著者名，論文タイトル，編者名，　書名，版，出版社名；発行地，発行年（西暦）頁－頁.

例）三橋知明，甲状腺ホルモン受容体異常，中井利昭ほか編，遺伝子診断実践ガイド，第1版，中外医学社；東京，1995；185-188.

Goldfin A Adrenal medulla. In：Greenspan FS, Baxter JD, eds, Basic & Clinical Endocrinology, 4th ed, Appleton & Lange；Conneticut，1994；370-389.

別表2　度量衡の単位

a）接頭語には次のものを用いる。

10^{-18}＝a（atto）	10^{-6}＝μ（micro）	10＝da（daca）	10^{9}＝G（giga）
10^{-15}＝f（femto）	10^{-3}＝m（milli）	10^{2}＝h（hecto）	10^{12}＝T（tera）
10^{-12}＝p（pico）	10^{-2}＝c（centi）	10^{3}＝k（kilo）	10^{15}＝P（peta）
10^{-9}＝n（nano）	10^{-1}＝d（deci）	10^{6}＝M（mega）	10^{18}＝E（exa）

b）接頭語を二重に用いない。$\mu\mu$g（$\gamma\gamma$）→pg

c）長さに関する単位はmμ→nm，Å→0.1nm（あるいは100pm），μ→μmなどとする。

d）容量の単位は「L」を用い，dm^3，cc，cm^3などを用いない。dm^3→L，cc→mL，mm^3→μL

e）濃度に関する単位は，モル濃度はmol/Lとし，慣用としてmol/LをMとしてもよい。その他はmg/dL，g/dL，g/Lなどとするが，分母を「L」におきかえることが望ましい。7 g/dL→70g/L，100mg/dL→1 g/L（1,000mg/L）原則として分母に接頭語をつけない。分子量の確定しているものは漸次モル濃度におきかえることが望ましい。

f）mol/min/L→mol/（minL^{-1}），またはmol $min^{-1}L^{-1}$とする。

追記

標準化に関連した用語の定義や意味については「JCCLS 用語委員会：臨床検査関係 ISO国際規格の用語とその邦訳語（ver.1.1）．日本臨床検査標準協議会会誌　18(1)：3-41，2003」を参照する。なお，CLSI(旧NCCLS)のwebsite（http://www.clsi.org）でも検索できる。

（本用紙はコピーして使用してください）

「医療検査と自動化」論文投稿時の著者チェックリスト

1．投稿者は（一社）日本医療検査科学会会員であるか …… □

2．同じ内容の論文を他誌に発表していないか …… □

3．研究倫理に関して投稿規定に沿っているか …… □

4．論文の内容が施設内倫理委員会の承認を必要とする際は、
承認を得ている旨、明記しているか …… □

5．論文の体裁について

(a) 表紙に (1)表題、(2)著者名、(3)所属機関名とその所在地
(4)論文の種類（原著、技術、症例、短報）を明示しているか …… □

(b) 原稿の字数は原稿作成要領に沿っているか …… □
（原著：本文は A4 判用紙（40 字×40 行=1600 字）8 枚以内、図表は 10 枚以内、技術・症例：本文は 6 枚以内、図表は 10 枚以内、短報：本文は 2 枚以内、図表は 3 枚以内）

(c) 論文の体裁（配列）は原稿作成要領に沿っているか …… □

(d) 原著の場合、要旨は英文で記載されているか …… □

(e) 図表のタイトル、説明文は英文で記載されているか …… □

(f) 本文中に図表の挿入箇所を明示しているか …… □

(g) 引用文献の記載方法は原稿作成要領に沿っているか …… □

(h) 度量衡の単位は原稿作成要領に沿っているか …… □

(i) 原稿にページ数を記載しているか …… □

(j) Corresponding author（連絡責任者）および連絡先を記載しているか …… □

6．全著者は本論文投稿への関与を確認し、自署して下さい。

著　者　名	会員番号 または臨時会員

著　者　名	会員番号 または臨時会員

付記 1. 論文の内容は臨床検査に関する新知見のあるもので、他誌に未発表のものに限ります。
2. 掲載された論文の著作権は全て(一社)日本医療検査科学会に帰属します。
3. 論文の表紙にCorresponding author(連絡責任者)および連絡先を記載すること。
4. 会員または臨時会員の登録手続き中の場合は、その旨記載して下さい。

様式 2-A（論文投稿用）

医療検査と自動化（日本医療検査科学会誌）ＣＯＩ申告書
（筆頭著者・Corresponding author(連絡責任者)が企業に属さない場合）

著者名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

（共著者を含む）

論文題名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

（筆頭著者・Corresponding author(連絡責任者)について、投稿時から遡って過去２年間以内での論文内容に関係する企業・組織または団体との COI 状態を記載）

項目	該当の状況	有であれば著者名：企業名などの記載
① 本人あるいは配偶者、一親等の親族の営利を目的とする企業・法人組織・団体の社員，役員，顧問職への就任 1 つの企業・組織や団体からの報酬額が年間 100 万円を超えた場合.	有 ・ 無	
② 株式の利益 1 つの企業から年間 100 万円を超えた場合，あるいは当該株式の 5%以上保有	有 ・ 無	
③ 特許使用料 1 つにつき年間 100 万円を超えた場合	有 ・ 無	
④ 講演料 1 つの企業・団体からの年間合計 100 万円を超えた場合	有 ・ 無	
⑤ 原稿料 1 つの企業・団体から年間合計 100 万円を超えた場合	有 ・ 無	
⑥ 研究費・助成金などの総額 1 つの企業・団体からの研究経費を共有する所属部局（講座，分野あるいは研究室など）に支払われた年間総額が 100 万円を超えた場合	有 ・ 無	
⑦ 奨学（奨励）寄付金などの総額 1 つの企業・団体からの奨学寄付金を共有する所属部局(講座,分野あるいは研究室など)に支払われた年間総額が 100 万円を超えた場合	有 ・ 無	
⑧ 企業などが提供する寄付講座 （企業などからの寄付講座に所属している場合に記載）	有 ・ 無	
⑨ 旅費，贈答品などの受領 1 つの企業・団体から年間 5 万円を超えた場合	有 ・ 無	

（本 COI 申告書は論文掲載後２年間保管されます）

（申告日）　　年　　月　　日

筆頭著者・Corresponding author(連絡責任者)（署名）＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ ㊞

（何れかに○）

＊筆頭著者、Corresponding author(連絡責任者)は各々記載すること

様式 2-B（論文投稿用）

医療検査と自動化（日本医療検査科学会誌）ＣＯＩ申告書
（筆頭著者・Corresponding author(連絡責任者)が企業に嘱する場合）

著者名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
（共著者を含む）

論文題名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

私は（○○株式会社）の社員であり、本研究に関わる費用等は所属企業の経費等にて支払われています。
（上記を参考に記載）

（本 COI 申告書は論文掲載後２年間保管されます）

（申告日）　　年　　月　　日

筆頭著者・Corresponding author(連絡責任者)（署名）＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　㊞
（何れかに○）

＊筆頭著者、Corresponding author(連絡責任者)は各々記載すること

賛助会員

（令和2年4月1日現在）

会社名	郵便番号	住所
アークレイマーケティング(株)	160-0004	東京都新宿区四谷1-20-20 大雅ビル 3F
アイ・エル・ジャパン(株)	108-0073	東京都港区三田1-3-30 三田神田ビル
(株)アイディエス	150-0011	東京都渋谷区東2-22-14 ロゼ氷川 4F
アボットジャパン(同)	108-6305	東京都港区三田3-5-27 住友不動産三田ツインビル西館
アルフレッサファーマ(株)	540-8575	大阪府大阪市中央区石町2-2-9
(株)エイアンドティー	221-0056	神奈川県横浜市神奈川区金港町2-6 横浜プラザビル
栄研化学(株)	110-8408	東京都台東区台東4-19-9 山口ビル7
(株)エクセル・クリエイツ	542-0081	大阪府大阪市中央区南船場1-16-13 堺筋ベストビル 5F
(株)LSIメディエンス	101-8571	東京都千代田区内神田1-13-4 THE KAITEKIビル
オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス(株)	141-0032	東京都品川区大崎1-11-2 ゲートシティ大崎イーストタワー
(株)カイノス	113-0033	東京都文京区本郷2-38-18
関東化学(株)	103-0022	東京都中央区日本橋室町2-2-1
キヤノンメディカルシステムズ(株)検体検査システム営業部	212-0015	神奈川県川崎市幸区柳町70-1
極東製薬工業(株)	103-0024	東京都中央区日本橋小舟町7-8
合同酒精(株)酵素医薬品研究所	271-0064	千葉県松戸市上本郷字仲原250
シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス(株)	141-8673	東京都品川区大崎1-11-1ゲートシティ大崎ウェストタワー
シスメックス(株)	651-2241	兵庫県神戸市西区室谷1-3-2
(株)シノテスト	101-8410	東京都千代田区神田駿河台3-7-9
(株)CGI	106-0041	東京都港区麻布台1-7-3 神谷町スクエアビル 8F
積水メディカル(株)	103-0027	東京都中央区日本橋2-1-3
セラビジョン・ジャパン(株)	220-0004	神奈川県横浜市西区北幸1-11-5 相鉄KSビル 9F
(株)テクノメディカ	224-0041	神奈川県横浜市都筑区仲町台5-5-1
テルモ(株)	163-1450	東京都新宿区西新宿3-20-2 東京オペラシティタワー 49F
デンカ(株)	103-8338	東京都中央区日本橋室町2-1-1
東京貿易メディシス(株)	191-0052	東京都日野市東豊田1-14-21
東ソー(株)	105-8623	東京都港区芝3-8-2
東洋鋼鈑(株)技術研究所	744-8611	山口県下松市東豊井1296
日水製薬(株)	110-8736	東京都台東区上野3-24-6 上野フロンティアタワー 20F
ニットーボーメディカル(株)	102-0083	東京都千代田区麹町2-4-1 麹町大通りビル
ニプロ(株)	531-8510	大阪府大阪市北区本庄西3-9-3
日本光電工業(株)	161-8560	東京都新宿区西落合1-31-4
日本電子(株)	100-0004	東京都千代田区大手町2-1-1 大手町野村ビル 13F
ノバ・バイオメディカル(株)	108-0073	東京都港区三田3-13-16 43 MTビル7F
バイオ・ラッド ラボラトリーズ(株)	140-0002	東京都品川区東品川2-2-24 天王州セントラルタワー
ビオメリュー・ジャパン(株)	107-0052	東京都港区赤坂2-17-7 赤坂溜池タワー 2F
日立化成ダイアグノスティックス・システムズ(株)	104-6004	東京都中央区晴海1-8-10
(株)日立製作所	110-0015	東京都台東区東上野2-16-1 上野イーストタワー 8F
(株)日立ハイテクノロジーズ	105-8717	東京都港区西新橋1-24-14
富士フイルムメディカル(株)	106-0031	東京都港区西麻布2-26-30 富士フイルム西麻布ビル
富士フイルム和光純薬(株)	103-0023	東京都中央区日本橋本町2-4-1 日本橋本町東急ビル 6F
富士フイルム和光純薬(株)三重工場	510-1222	三重県三重郡菰野町大強原2613-2
富士レビオ(株)	163-0410	東京都新宿区西新宿2-1-1 新宿三井ビル
古野電気(株)	662-0934	兵庫県西宮市西宮浜2-20
平和物産(株)	550-0012	大阪府大阪市西区立売堀1-3-13
ベックマン・コールター(株)	135-0063	東京都江東区有明3-5-7 TOC 有明ウエストタワー 13F
(株)ベリタス	105-0013	東京都港区浜松町1-10-14 住友東新橋ビル3号館 5F
(株)ヘレナ研究所	330-0061	埼玉県さいたま市浦和区常盤9-21-19
(株)堀場製作所	601-8510	京都府京都市南区吉祥院宮の東町2
(株)ミズホメディー	841-0048	佐賀県鳥栖市藤木町5-4
メルク(株)メルクミリポア事業本部	153-8927	東京都目黒区下目黒1-8-1 アルコタワー 5F
ラジオメーター(株)	140-0001	東京都品川区北品川4-7-35
ロシュ・ダイアグノスティックス(株)	105-0075	東京都港区港南1-2-70 品川シーズンテラス

編集後記

新型コロナウイルス感染症の拡大に伴い，学校は休校になり，イベントの開催中止や延期が相次ぎました。さらに，ディズニーリゾートやユニバーサルスタジオなどのテーマーパークも休園になり，Jリーグやプロ野球の開幕も延期されました。楽しみにしていた沖縄で開催予定の第34回春季セミナーは中止になりました。WHOのテドロス事務局長が「パンデミック」を表明され，世界経済への影響が深刻化しております。感染予防や診療などに日夜，業務に従事されている医療関係者の皆様に敬意を表します。少しでも早く終息することを切に願っております。

本号の総説は，菅野光俊先生と上野　剛先生による「自己免疫性膵炎とIgG4関連疾患」です。両疾患の歴史的変遷と疾患概念について分かり易く解説されています。さらにIgG4測定の現状についても紹介されております。読者の皆様にとって大変興味深い内容となっています。

第51回大会シンポジウムの注目発表を掲載しました。「各検査領域の内部精度管理のあり方」では，生化学的検査と遺伝子関連検査の内部精度管理に関する最新の知識を得ることができます。「各検査領域の外部精度管理のあり方」では，血液形態検査と病理検査室の外部精度管理について理解を深めることができます。「生理機能検査の精度管理－ISO 15189認定分野を中心－」では，それぞれの施設における呼吸機能検査と脳波検査の精度管理への取り組みについて紹介されています。「薬剤耐性菌の現状と検査の進歩」では，抗菌薬適正使用支援チームの活動における臨床検査技師の役割について説明されております。昨年の学会に参加できなかった会員には貴重な資料と言えます。

本号では，1編の原著論文と3編の技術論文が掲載されております。何れの論文も日常検査に役立つ情報や知見が掲載されていますので精読をお勧めします。

末尾となりましたが，ご執筆いただきました諸先生方に厚くお礼申し上げます。

（石井潤一）

「医療検査と自動化」編集委員会

編集委員長　高橋 聡
副編集委員長　石井潤一
編集幹事　村上正巳，盛田俊介，横田浩充
編集委員　阿部正樹，池田勝義，石井良和，磯部和正，渭原 博，氏家真二，大久保滋夫，岡野芳幸，長田 誠，萱場広之，栢森裕三，康 東天，澤部祐司，静 怜子，澁谷和俊，〆谷直人，白井秀明，清宮正徳，千本松孝明，竹越一博，通山 薫，中山智祥，永井正樹，南木 融，野村文夫，萩原三千男，春木宏介，菱沼 昭，日高 洋，藤巻慎一，松尾収二，松原朱實，三島清司，三橋知明，宮下徹夫，行正信康，和田隆志
英文校閲　S. Bernice Miwa

医療検査と自動化（日本医療検査科学会誌）

－Clinical Laboratory Science Journal－

第45巻　第２号（通巻 第249号）　2020年４月１日発行

発　行　一般社団法人 日本医療検査科学会
発行人　萱場広之
事務所　〒113-0033　東京都文京区本郷4-2-5
Tel.03-3813-6635　Fax.03-3813-6679
ホームページ　https://jcls.or.jp　　e-mail：office@jcls.or.jp

制　作　「医療検査と自動化」編集委員会
〒113-0033　東京都文京区本郷2-31-2
Tel.03-3818-3205　Fax.03-3818-6374
e-mail：t-gaku@gk9.so-net.ne.jp

送付先変更等の手続きのご案内
入会・送付先変更・退会のご用命は，本学会ホームページに記載しております「会員マイページ」より手続きが行えます。補冊購入のご注文は上記学会事務所までE-mal・Fax・郵送にてご連絡下さい。