

# 医療検査と自動化

(日本医療検査科学会誌)

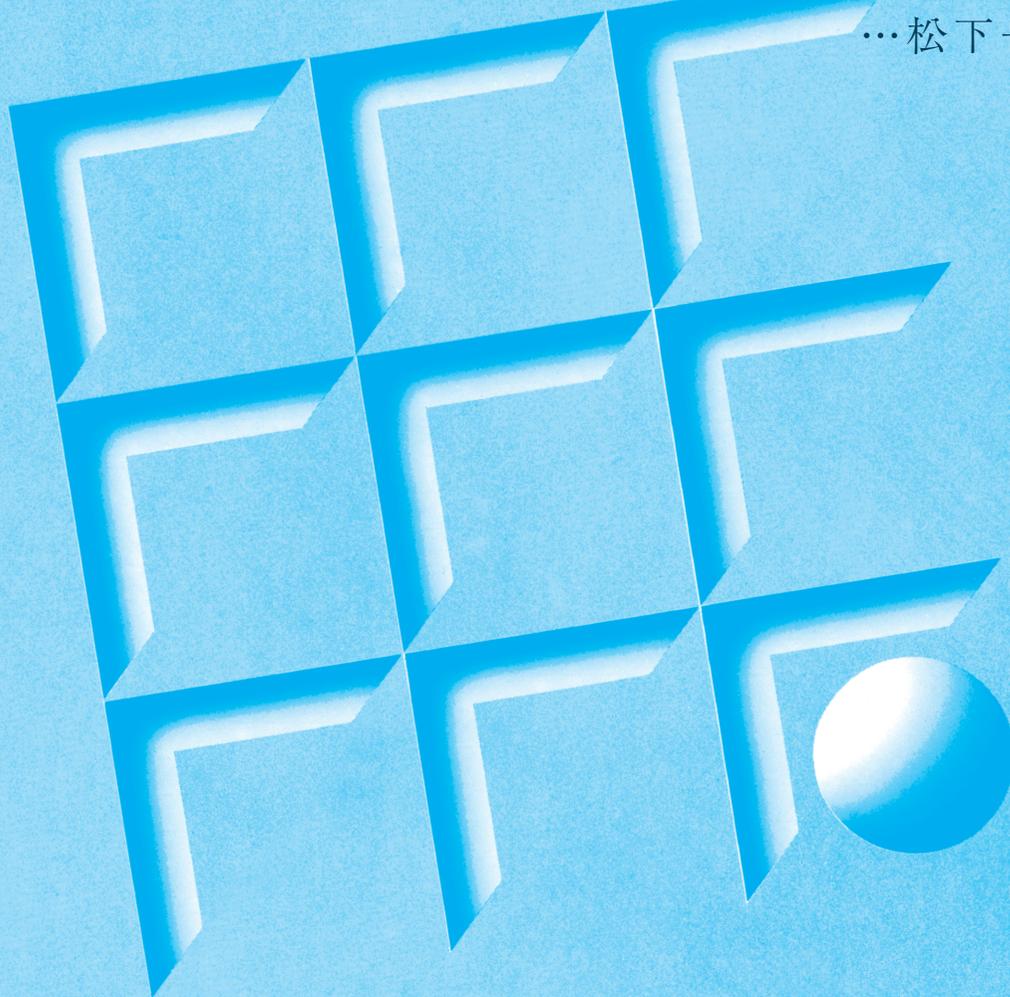
Clinical Laboratory Science Journal

第53回大会公告(第4報)

第53回大会技術セミナー開催案内

総説:がんゲノム関連検査の現状と院内検査化への課題

…松下一之



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

2021  
VOL.46  
通巻第257号

3

2021年5月吉日

会員各位

一般社団法人日本医療検査科学会  
理事長 萱場 広之  
POC技術委員会 担当理事 康 東天  
同 委員長 福田 篤久

## 第一回認定 POC コーディネーター認定試験について

日本医療検査科学会認定POCコーディネーター受験資格(認定POCコーディネーター資格制度規程・細則を参照)に基づき以下の通り第1回認定POCコーディネーター認定試験を実施いたします。

2021年5月 第1回POCコーディネーター試験案内  
2021年7月 第78回POCセミナー(予定)→単位取得セミナー(2単位)  
2021年8月 第79回POCセミナー(予定)→受験申請前、最後の単位取得セミナー(2単位)  
2021年8月 受験申請開始  
2021年9月 受験票発送  
2021年10月 認定試験実施日: 10月10日(日本医療検査科学会 第53回大会最終日午後の予定)  
なお、大会が現地開催されない場合は延期することがあります。  
2021年12月 合格発表  
2022年2月 認定証発行申請  
2022年4月 認定証発行

\* 第1回認定試験は特例措置として受験資格を以下に示しますように緩和されます。

- ・セミナー参加取得総単位数 10 単位以上
- ・4 領域の必須要件は不要

上記条件で受験申請ができますので、ご不明な点がありましたら、POC技術委員会事務局まで、お問い合わせ下さい。

問い合わせ先:

一般社団法人 日本医療検査科学会  
POC技術委員会事務局 poc@jcls.or.jp

## 2021(令和3)年度第28回論文賞 授賞論文

一般社団法人日本医療検査科学会  
理事長 萱場 広之  
論文賞選定委員会  
委員長 高橋 聡

「医療検査と自動化」45巻1～5号に掲載された全論文に対し、編集委員の採点により高得点を得た下記2論文が2021(令和3)年度第28回論文賞に選定されましたのでお知らせいたします。

山口奈摘美(埼玉県立大学大学院) Vol.45-5, 544-550 原著  
「酵素法でコレステロールとトリグリセライドの和を染色する全自動リボ蛋白分画法の開発」

山本雄彬(東京医科歯科大学医学部附属病院) Vol.45-5, 581-588 技術  
「ディーブラーニングを用いた尿中赤血球の形態分類」

### 年会費納入について

年会費の納入は、2月上旬に送付された請求書に従い、ホームページの「会員マイページ」よりお支払い下さい。支払い方法はクレジットカード、コンビニ、郵便振替がご利用いただけます。年会費7,000円(4月～3月までの1年)は前納制となっております。氏名未記載の場合は入金処理できませんのでご注意ください。よろしくお願い致します。

会員には大会抄録集および補冊が送付されます。会誌には委員会活動や技術セミナーなどの案内が掲載されています。

退会される場合は3月末(前年度末)までに退会届を提出して下さい。年度途中での退会は、その年度の年会費をお支払頂くことになります。

ご不明な点がございましたら下記事務局までお問い合わせください。

一般社団法人日本医療検査科学会事務局  
〒113-0033 東京都文京区本郷 4-2-5 MAビル6F  
TEL : 03-3813-6635 FAX : 03-3813-6679  
e-mail : office@jcls.or.jp

日本医療検査科学会  
第53回大会 公告(第4報)

会 期：2021年10月8日(金)～10日(日)

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：柳原 克紀  
(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科  
病態解析・診断学分野(臨床検査医学)教授)

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：「日本医療検査科学会の未来を創る  
—技術革新と人材育成—」



## —— プログラム大綱 ——

### 特 別 講 演：「新型コロナウイルス感染症関連」

館田 一博(東邦大学医学部微生物・感染症学講座)

### 教 育 講 演 1：「未定」

康 東天(九州大学大学院医学研究院臨床検査医学)

### 教 育 講 演 2：「未定」

矢富 裕(東京大学大学院医学系研究科臨床病態検査医学)

### 大 会 長 講 演：「未定」

柳原 克紀(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野)

### 国際シンポジウム：JCLS-NCGM(国立国際医療センター)ジョイントセミナー

#### 「日本からの発信：感染症分野における新たな検査技術」

座長 康 東天(国際交流委員会委員長)

Aye Aye Khin(University of Medical Technology, Yangon)

オープニングスピーチ／委員会活動報告：

萩原 三千男(国際交流委員会副委員長)

1) Current Status of Clinical tests in Myanmar and expectations from Japan

Prof. Aye Aye Khin(University of Medical Technology, Yangon)

2) COVID-19 の病態と各種関連検査の検出性能並びに臨床的有用性

大曲 貴夫(国立国際医療センター病院 国際感染症センター)

3) Serum CCL17 and IFN $\lambda$ 3 levels can distinguish mild/moderate and severe/critical disease in patients with COVID-19

溝上 雅史(国立国際医療センター 研究所 ゲノム医科学プロジェクト)

4) マラリア診断システムの開発とタイ国における無症候性マラリアを対象とした臨床試験

狩野 繁之(国立国際医療センター 研究所 熱帯医学・マラリア研究部)

### シンポジウム 1：新型コロナウイルス関連(企画中)

### シンポジウム 2：仮「内部精度管理の現状(各分析機器によるキャリブレーション画面の見方、考え方)」

座長 緒方 良一(宮崎大学医学部附属病院 検査部)

選考中

1) 総論 1

麻野 秀一(大阪医科大学附属病院 検査部)

2) 総論 2

三好 雅士(徳島大学病院 医療技術部)

3) 日立ユーザー

石垣 卓也(九州大学病院 検査部)

4) BM ユーザー

石嶺 南生(信州大学病院 検査部)

5) キヤノンユーザー

比嘉 幸枝(産業医科大学病院 臨床検査・輸血部)

**シンポジウム 3 : 生理検査(企画中)**

**シンポジウム 4 : 「フローサイトメータの最新機能および臨床運用の現状」**

座長 稲葉 亨(京都府立大学附属病院)

池本 敏行(滋賀医科大学医学部附属病院)

1) BD FACSLyric™ の特徴と臨床応用

小川 恵津子(日本ベクトン・ディッキンソン株式会社)

2) 機器の特徴とアプリケーションの特徴

高野 邦彦(ベックマン・コールター株式会社)

3) BD FACS Lyric 導入から一年、使用経験と今後の課題

瀧上 麻衣(長崎大学病院 検査部)

4) 当検査室における FACS Lyric を用いた日常検査運用

荒井 智子(慶応義塾大学病院 臨床検査科)

5) フローサイトメトリー検査の臨床運用の現状

棚田 浩子(大阪医科薬科大学病院 中央検査部)

6) BC 機器ユーザーの立場から

常名 政弘(東京大学医学部附属病院 検査部)

**シンポジウム 5 : 「国際交流に向けた各国の研究・教育活動の紹介」**

座長 工藤 芳子(昭和大学 国際交流センター)

大川 龍之介(東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科先端分析  
検査学分野)

1) Education for international activities and international joint research

Prof. Ryunosuke OHKAWA

(Analytical Laboratory Chemistry, Graduate School of Medical  
and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University)

2) Investigation into Cellular Mechanism of Genetic Diseases

Prof. Mohd Nazil Salleh

(CSci(UK) FIBMS(Lond) FBiol(Lond), FMIMLS(Mal),  
PICOMS International University College, Kuala Lumpur  
Malaysia)

- 3) Vietnamese Featured research topics in Medical Technology  
Prof. Vu Quang Huy  
(Faculty of Lab Medical Technology, University of Medicine and  
Pharmacy at HCMC (UMP))
- 4) PROJECT “Virtual-CLAIM” AS AN ALTERNATIVE LEARNING  
PROGRAM FOR MEDICAL TECHNOLOGY EDUCATION  
Prof. Dean Bernard U. Ebuena (Arellano University)

**シンポジウム 6 : 「質量分析や自動機器導入施設における人材育成の取り組み」**

座長・演者選考中

**シンポジウム 7 (私立医科大学臨床検査技師会共催) :**

**医師の働き方改革における臨床検査技師へのタスクシフティング  
— その概略と期待、先行事例を含めて —**

座長 谷 浩也 (私立医科大学臨床検査技師会 会長 ;

愛知医科大学病院 中央臨床検査部)

嘉成 孝志 (私立医科大学臨床検査技師会 副会長 ;

東京医科大学八王子医療センター 中央検査部)

演者 1) 未定 (現在、日臨技にて選考中)

2) 村田 満 (慶應義塾大学医学部 臨床検査医学 教授、  
慶應義塾大学病院 臨床検査科 部長)

3) 木崎 直人 (杏林大学医学部附属病院 臨床検査部)

4) 柴田 千晴 (獨協医科大学病院 臨床検査センター)

**R - C P C : 日本臨床検査医学会教育委員会 共催 (企画中)**

**モーニングセミナー**

**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

**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**

**JACLaS 記念講演**

**論文賞受賞講演、優秀演題賞講演、JACLaS Award I・II 受賞講演**

# 日本医療検査科学会第53回大会 日程表 (一般演題は予定)

会場 日時	第1会場 (503号室)	第2会場 (501号室)	第3会場 (502号室)	第4会場 (301号室)	第5会場 (302号室)	第6会場 (303号室)	
第1日目 (10月8日/金)	10:00	大会長講演	一般演題		一般演題	一般演題	
	10:30	シンポジウム1 COVID-19関連	一般演題		一般演題	一般演題	
	11:00		一般演題		一般演題	一般演題	
	11:40						
	12:00	ランチョンセミナー① ロシュ	ランチョンセミナー② 富士レビオ		ランチョンセミナー③ シーメンス	ランチョンセミナー④ 富士フイルム和光	
	12:50						
	13:00	シンポジウム2 生化学検査	POCセミナー 【講習】		微生物検査・ 感染症セミナー 【講習】	遣伝子プロテオミクスセミナー 【講習】	
	13:45						
	14:00				一般演題	一般演題	
	14:30	シンポジウム3 生理検査	一般演題	POCセミナー 【実技】	一般演題	微生物検査・ 感染症セミナー 【実技】	一般演題
14:40	一般演題		一般演題				一般演題
14:50							
15:00							
16:00							
16:10							
17:00							
18:00	サテライトセミナー ・株式会社エイアンドティー(近隣ホテル) ・日本電子株式会社(パシフィコ横浜第4会場)						
20:00							
第2日目 (10月9日/土)	8:00	モーニングセミナー1	モーニングセミナー2				
	8:50						
	9:00	特別講演 館田先生					
	9:50	教育講演1 康先生	シンポジウム4 FCM検査	優秀演題賞講演	一般演題	一般演題	一般演題
	10:50	教育講演2 矢富先生		論文賞受賞講演	一般演題	一般演題	一般演題
	11:30						
	11:40						
	11:50						
	12:00	ランチョンセミナー⑧ アボットジャパン	ランチョンセミナー⑨ エイアンドティー	ランチョンセミナー⑩ シスメックス	ランチョンセミナー⑪ シーメンス	ランチョンセミナー⑫ 東ソー	ランチョンセミナー⑬ デンカ
	12:50						
13:00	機器試業セミナー I ベックマン・コールター	機器試業セミナー II サーモフィッシャー	JACLaS記念講演	機器試業セミナー III (従来セッション)	機器試業セミナー IV (従来セッション)	POCコーディネータ 更新セミナー	
14:00							
15:00							
16:00	臨時社員総会						
16:20	会員総会 委員会報告 各種表彰式						
17:30							
第3日目 (10月10日/日)	8:00	モーニングセミナー3					
	8:50						
	9:00						
	10:00	シンポジウム6 微生物検査	RCPC 日本臨床検査医 学会教育委員会 共催	一般演題	血液検査機器 技術セミナー	一般演題	
	10:50			一般演題		一般演題	
	11:00			一般演題		一般演題	
	11:40						
	12:00				ランチョンセミナー⑭ 杏林製薬	ランチョンセミナー⑮ アルフレッサファーマ	
	12:50						
	13:00						
14:00	科学技術セミナー 【講習】	シンポジウム7 私立医科大学 臨床検査技師会共催	一般演題	一般演題	一般演題	一般演題	
15:00			一般演題	一般演題	一般演題	一般演題	
15:30							

会場 日時	第7会場 (304号室)	第8会場 (311+312号室)	第9会場 (313+314号室)	第10会場 (315号室)	展示会場		
第1日目 (10月8日) (金)	10:00		一般演題	一般演題			
	11:00		一般演題	一般演題			
	11:40						
	12:00		ランチョンセミナー⑤ 塩野義製薬	ランチョンセミナー⑥ 日立ハイテク	ランチョンセミナー⑦ アークレイ		
	12:50						
	13:00		一般演題	一般演題			
	14:00				国際シンポジウム (NCGM共同セッション)	JACLaS EXPO 2021 13:00~17:00	
	14:10	遺伝子プロテオミクスセミナー 【実技】	一般演題	一般演題			
	14:50		一般演題	一般演題			
	15:00						
15:40		一般演題	一般演題	一般演題			
16:00		一般演題	一般演題	一般演題			
17:00							
18:00	サテライトセミナー ・株式会社エイアンドティー(近隣ホテル)・日本電子株式会社(パシフィコ横浜第4会場)						
20:00							
第2日目 (10月9日) (土)	9:00						
	10:00	一般演題	一般演題	一般演題	JACLaS Award I・II 受賞講演	JACLaS EXPO 2021 9:00-17:00	
	11:00	一般演題	一般演題	一般演題			
	11:30						
	12:00	ランチョンセミナー⑭ 日本BD	ランチョンセミナー⑮ ニットーポーメディカル	ランチョンセミナー⑯ テクノメディカ	ランチョンセミナー⑰ 積水メディカル		
	12:50						
	17:00						
第3日目 (10月10日) (日)	9:00	一般演題	一般演題	一般演題	一般演題	JACLaS EXPO 2021 9:00-14:00	
	10:00	生理検査セミナー	一般演題	一般演題	一般演題		
	11:00		一般演題	一般演題	一般演題		
	11:40						
	12:00	ランチョンセミナー⑳ オーソ		ランチョンセミナー㉑ 極東・東洋紡	ランチョンセミナー㉒ ベックマン・コールター		
	12:50						
	13:00	一般演題	一般演題		一般演題		
	14:00	一般演題	一般演題	シンポジウム5 国際セミナー	一般演題		
	15:00						

# 会議室使用一覧

		316号室	317号室	511号室	512号室
第1日目 (10月8日/金)	10:30			プログラム委員会	
	11:00	ランチョンセミナー 控室	国際シンポジウム 控室	理事会	
	12:00			拡大編集委員会	
	12:50			血液検査機器委員会	
	13:00			国際交流委員会	
	14:00			サテライトセミナー ・株式会社エイアンドティー(近隣ホテル) ・日本電子株式会社(バシフィコ横浜第4会場)	
	14:20				
	14:30				
	15:50				
	16:00				
	17:30				
18:00					
20:00					
第2日目 (10月9日/土)	9:00		遺伝子・プロテオミクス委員会 WG1	医療情報委員会	
	10:00		遺伝子・プロテオミクス委員会 WG2	科学技術委員会	
	10:20			機器試薬セミナーⅢ・Ⅳ 控室	
	10:30			遺伝子プロテオミクス技術委員会	
	11:00			微生物検査・感染症委員会	
	11:50	機器試薬セミナーⅠ 控室	機器試薬セミナーⅡ 控室		
	12:00				
	13:00				
	14:20				
	14:30				
	15:20				
16:00					
第3日目 (10月10日/日)	9:00			POC委員会	
	10:20			委員長会議	
	10:30			配置転換時間	
	11:00	ランチョンセミナー 控室	ランチョンセミナー 控室	医療情報セミナー	
	11:40				
	12:00			認定POCC試験会場	
	12:50				
	13:00				
	14:00				
	14:50				
	15:00				
17:00					

		513号室	514号室	2F ホワイエ
第1日目 (10月8日) / 金	10:00		シンポジウム1 控室	◇総合受付 ◇学会書籍販売(抄録含む) ◇学会総合受付
	11:00	ランチョンセミナー 控室	シンポジウム2 控室	
	12:00			
	14:00		シンポジウム3 控室	
	15:00			
	18:00	サテライトセミナー ・株式会社エイアンドティ(近隣ホテル) ・日本電子株式会社(パシフィコ横浜第4会場)		
	20:00			
	第2日目 (10月9日) / 土	7:00		モーニングセミナー 控室
8:00			特別講演 控室	
9:00		シンポジウム4 控室	教育講演1 控室	
10:00			教育講演2 控室	
11:00		ランチョンセミナー 控室	ランチョンセミナー 控室	
14:00		生理検査委員会		
15:30				
第3日目 (10月10日) / 日	7:00		モーニングセミナー 控室	◇総合受付 ◇学会書籍販売(抄録含む) ◇学会総合受付
	8:00		シンポジウム6 控室	
	9:00		RCPC 控室	
	10:00	シンポジウム5 控室	シンポジウム7 控室	
	11:00	ランチョンセミナー 控室	ランチョンセミナー 控室	
	14:00			

## 日本医療検査科学会第53回大会 事前参加登録のご案内

第53回大会では、一般参加の皆様は参加登録(大会参加者情報の入力)が必要になります。参加登録の受付は、8月下旬頃の開始を予定しております。(抄録集発刊と同時リリース)大会当日の受付は大変な混雑が予想されますので、**9月17日までの事前登録がオススメです。**

**9月17日までのご登録の場合：当日の入場手続きが不要!!**

**ネームカードとネームホルダーの事前発送**

**ランチョンセミナーの事前予約が可能(整理券も事前発送いたします)**

9月18日以降のご登録の場合：ご来場当日、専用受付にてネームカードとホルダーの受け渡し(ランチョンセミナーの事前予約は出来ません)

当日受付の場合：スマートフォンまたはPCにて参加者ご登録手続き→受付にてネームカードホルダーの受け渡し(ランチョンセミナーの事前予約は出来ません)

※9月18日以降のご登録・当日受付の場合、ランチョンセミナーの整理券配布は開催当日の午前7時からとなります。

※功労会員、学生・大学院生の方は当日受付のみの対応となりますので、ご来場の際は受付窓口までお越し下さい。

詳細は大会HPよりご確認ください。 <https://jcls.or.jp/convention/top/>

9月17日(金)までに大会事前参加登録した方には、順次ネームカードとホルダーを送付します。ネームカードをご持参いただければ、受付で並ぶことなく直接会場に入場できます。

ランチョンセミナーの予約ができます!

### 事前参加登録の流れ

9/17までに  
事前参加登録した方

**Step 1**  
順次  
ネームカードとホルダーが  
送られます。  
当日ご持参ください。

9/18以降  
事前参加登録した方

**Step 1**  
登録後、メールで  
「登録確認証」が送られます。  
プリントして、  
当日ご持参ください。

事前参加登録  
しなかった方

当日  
そのまま会場へ

日本医療検査科学会 第53回大会 当日

混雑が  
予想されます!

**Step 2**  
専用受付で  
「登録確認証」を提示して、  
ネームカードとホルダーを  
お受け取りください。

**Step 1**  
スマホ・PCで  
参加登録手続き

**Step 2**  
受付で  
入場登録証を提示して、  
ネームカードとホルダーを  
お受け取り下さい

ネームカードをホルダーに入れて、会場にお越しください

大会事前参加登録は抄録発刊と同時リリース!!

第53回大会情報はコチラ



## 機器・試薬セミナーのお知らせ

日 時：2021年10月9日(土) 13:00～15:00  
各メーカーから機器・試薬に関する最新情報が提供されます。

### 機器・試薬セミナーⅠ(特別セッション)

バックマン・コールター株式会社

テーマ名：核酸検出検査の未来 - GeneXpert システムによる新しい検査の姿 -

- 演 者：1. 萩原 真二(東邦大学医学部 地域連携感染制御学講座)  
2. 大柳 忠智(聖マリアンナ医科大学病院 臨床検査部)  
3. 萩原 繁広(埼玉県済生会宇都宮病院 医療技術部)  
4. 黒川 正美(国立国際医療研究センター病院 中央検査部門)
- 座 長：三嶋 廣繁(愛知医科大学大学院医学研究科 臨床感染症学)

### 機器・試薬セミナーⅡ(特別セッション)

サーモフィッシャーダイアグノスティックス株式会社

テーマ：新型コロナウイルス検査の現状と精度管理の観点からみた課題

演題1：SARS-CoV-2 検出に用いられる各種検査法の特徴とその用途

演 者：石井 良和(東邦大学医学部微生物・感染症学講座)

演題2：新型コロナウイルス PCR 検査等の外部精度調査結果から見えてきた課題と対策  
のポイント

演 者：宮地 勇人(東海大学医学部基盤診療学系 臨床検査学)

座 長：矢富 裕(東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 病態診断医学講座 臨床病態  
検査医学分野)

### 機器・試薬セミナーⅢ(従来セッション)

座 長：未定

: 未定

#### 1. 日水製薬株式会社

演 題：未定

演 者：未定

#### 2. 東洋紡株式会社

演 題：感染症迅速遺伝子検査システムのご紹介

演 者：藤本 聖人(診断システム事業部)

3. 株式会社スクラム

演 題：新型コロナウイルス検出対応、小型・高精度リアルタイム PCR  
－Mic リアルタイム PCR と周辺機器の紹介－

演 者：未定(株式会社スクラム)

4. ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

演 題：未定

演 者：未定

5. ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

演 題：新しいロシュの遺伝子検査システム～高感度 PCR をより簡便、迅速に～

演 者：沖田 規幸(遺伝子診断事業部マーケティング部)

**機器・試薬セミナーⅣ(従来セッション)**

座 長：未定

：未定

6. 栄研化学株式会社

演 題：糞便検査における多項目同時測定を実現した小型の分析装置『OC センサー  
Ceres』

演 者：阿久津 敏(マーケティング推進室マーケティング一部)

7. 株式会社テクノメディカ

演 題：IoT 機能を活用した血液ガス分析装置のカスタマーリンクシステム

演 者：星島 康(研究開発本部)

8. バイオ・ラッド ラボラトリーズ株式会社

演 題：ISO/IEC 17043 認定の外部精度保証サービス「EQAS プログラム」の紹介

演 者：植村 康浩(診断薬マーケティング部)

9. バイオ・ラッド ラボラトリーズ株式会社

演 題：「IH-Central」－ 24 時間安心・安全な輸血検査体制の構築に貢献

演 者：湯浅 隼人(マーケティング本部 診断薬マーケティング部)

## ランチョンセミナーのお知らせ

日	時	2021年10月8日(金)	7テーマ(12:00～12:50)
		2021年10月9日(土)	10テーマ(12:00～12:50)
		2021年10月10日(日)	5テーマ(12:00～12:50)

検査の最前線の情報をお届けします。(整理券を配布します)

※9月17日までの事前参加登録で整理券予約ができます。

### 大会1日目(10月8日/金)

#### 1. ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社

演 題：未定

演 者：未定

座 長：未定

#### 2. 富士レビオ株式会社

演 題：認知症の疾患と診療、治療薬開発の動向とバイオマーカー

演 者：岩田 淳(地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター 脳神経内科)

座 長：秋山 治彦(横浜市立脳卒中・神経脊椎センター 臨床研究部)

#### 3. シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社

演 題：新型コロナウイルスの感染症対策を含めた血液ガス分析装置の運用事例  
～POC機器のワークフロー/装置・測定結果管理の応用～

演 者：内田 一弘(北里大学病院 臨床検査部)

座 長：未定

#### 4. 富士フイルム和光純薬株式会社

演 題：未定

演 者：未定

座 長：未定

#### 5. 塩野義製薬株式会社

演 題：未定

演 者：未定

座 長：未定

#### 6. 株式会社日立ハイテク

演 題：未来の検査室を目指した検査体制の構築  
～大学病院における臨床検査部の役割は何か？～

演 者：藤田 孝(藤田医科大学病院 臨床検査部)

座 長：未定

7. アークレイマーケティング株式会社

演 題：尿沈渣検査の見える化 - AI(AUTION EYE)を利用した人材育成 -  
演 者：宿谷 賢一(国際医療福祉大学大学院 保健医療学専攻 臨床検査学分野)  
座 長：柳原 克紀(長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 病態解析・診断学分野)

**大会2日目(10月9日/土)**

8. アボットジャパン合同会社

演 題：検査室におけるチームングと心理的安全性  
演 者：海渡 健(東京慈恵会医科大学附属病院 中央検査部)  
座 長：前川 真人(浜松医科大学医学部 臨床検査医学講座)

9. 株式会社エイアンドティー

演 題：未定  
演 者：未定  
座 長：未定

10. シスメックス株式会社

演 題：未定  
演 者：未定  
座 長：未定

11. シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社

テーマ：Atellica Solution を活用した検査室のタスクシフティング  
演題1：Atellica Solution 集約による検査効率の改善～ Atellica Decapper の活用～  
演 者：宮崎 真一(市立根室病院 臨床検査科)  
演題2：Atellica Solution および Aptio Automation の院内検査導入と検査効率向上の  
取り組み  
演 者：今野 幸浩(獨協医科大学病院 臨床検査センター)  
座 長：柳原 克紀(長崎大学大学院 病態解析・診断学分野(臨床検査医学))

12. 東ソー株式会社

演 題：新型コロナウイルス感染症に対する検査法の開発  
演 者：梁 明秀(横浜市立大学大学院医学研究科 微生物学)  
座 長：村田 満(慶應義塾大学医学部 臨床検査医学)

13. デンカ株式会社

演 題：ヘリコバクターピロリ検体検査の有効活用と注意点-血清抗体を中心に-  
演 者：井上 和彦(一般財団法人淳風会 淳風会健康管理センター)  
座 長：未定

14. 日本ベクトン・ディッキンソン株式会社  
演 題：進化する培養検査の自動化と微生物検査室  
演 者：上 蓑 義典(慶應義塾大学医学部 臨床検査医学)  
座 長：長尾 美紀(京都大学大学院医学研究科・医学部 臨床病態検査学)
15. ニットーボーメディカル株式会社  
演 題：尿中アルブミン測定 of 臨床的意義と尿蛋白検査との関連  
～日本人でのエビデンスを踏まえて～  
演 者：渡辺 毅(地域医療振興協会 東京北医療センター 総合診療科/  
福島県立医科大学病院／労働者健康安全機構 福島労災病院)  
座 長：下村 健寿(福島県立医科大学 病態制御薬理医学講座)

16. 株式会社テクノメディカ  
演 題：未定  
演 者：未定  
座 長：未定

17. 積水メディカル株式会社  
演 題：凝固障害症の検査における凝固波形解析の発展  
～血友病医療の止血モニタリングへの応用～  
演 者：野上 恵嗣(奈良県立医科大学 小児科)  
座 長：天野 景裕(東京医科大学医学科 臨床検査医学／病院 中央検査部)

### 大会 3 日目(10 月 10 日／日)

18. 杏林製薬株式会社  
演 題：未定  
演 者：森永 芳智(富山大学学術研究部 医学系微生物学講座)  
座 長：迎 寛(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 呼吸器内科学分野(第二内科))
19. アルフレッサ ファーマ株式会社  
演題 1：便中カルプロテクチン測定 of 実際  
演 者：苅田 健(京都第一赤十字病院 検査部)  
演題 2：実臨床における便中カルプロテクチン測定 of 意義  
演 者：奥山 祐右(京都第一赤十字病院 消化器内科(下部消化管内視鏡治療部門))  
座 長：竹内 健(辻仲病院柏の葉 消化器内科・IBD センター)
20. オーツ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社  
演 題：未定  
演 者：未定  
座 長：未定

21. 極東製薬工業株式会社／東洋紡株式会社

演題 1：マイコプラズマ感染症の現状と課題

演者：泉川 公一(長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 感染免疫学講座  
臨床感染症学分野)

演題 2：マイコプラズマ感染症における診断の進歩

演者：鈴木 広道(筑波大学医学医療系 感染症内科学)

座長：柳原 克紀(長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 病態解析・診断学分野)

22. ベックマン・コールター株式会社

演題：急性心筋梗塞を見逃さない

～高感度トロポニンから分かること、分からないこと～

演者：北川 文彦(藤田医科大学岡崎医療センター 臨床検査部)

座長：石井 潤一(藤田医科大学ばんだね病院 臨床検査科)

## サテライトセミナーのお知らせ

日 時：2021年10月8日(金) 18:00～21:00  
各メーカーから機器・試薬に関する最新情報が提供されます。

### 1. 日本電子株式会社

演 題：第12回 BioMajesty™ セミナー

演 者：中川 央充(慶應義塾大学大学院医学研究科 臨床検査医学)

座 長：山崎 真一(広島大学病院診療支援部 臨床検査部門)

### 2. 株式会社エイアンドティー

演 題：未定

演 者：未定

座 長：未定

## 第 22 回 科学技術セミナー参加のお誘い

日 会	時：2021年10月10日(日) 13:00～15:30(講習) 場：パシフィコ横浜・第1会場(503)
--------	---

テーマ：個々のデータを保証するための工夫・改善

司会・進行：藤本 一満(倉敷芸術科学大学 生命科学部生命医科学科)  
大久保 滋夫(文京学院大学 保健医療技術学部)

導入 5 分

講演(1.～5.は各 25 分、質疑応答を含む)

### 1. 分析前・中(透析、検体中物質)

藤本 一満(倉敷芸術科学大学 生命科学部 生命医科学科)

### 2. 分析前・中(検査手順)

黄江 泰晴(川崎医科大学総合医療センター 中央検査部)

### 3. 分析中(前回値チェック)

関田 綱基(公益財団法人 がん研究会有明病院 臨床検査センター)

休憩 10 分

### 4. 分析中・その他(試薬、尿量測定)

和田 哲(和歌山県立医科大学附属病院 中央検査部)

### 5. 分析前・中・後(採血、精度管理、検体)

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)

討論およびまとめ 10 分

参加定員：400 名(事前予約不要)

参加費用：大会登録料に含まれます(第 53 回大会の事前参加登録のお手続きをお願い致します)。

テキスト：日本医療検査科学会のホームページに掲載しますので、各自プリントアウトして当日持参して下さい。

修了証：希望者(会員)にセミナー終了後に配布します。

※新型コロナウイルスの感染状況により、定員や開催形式が変更となる場合がございます。

## 第 22 回 遺伝子・プロテオミクス技術セミナー参加のお誘い

日 時	2021 年 10 月 8 日 (金) 13:00 ~ 15:40 (講演・実技)
場 所	パシフィコ横浜・第 6・7 会場 (303・304)

本技術セミナーは日本医療検査科学会遺伝子・プロテオミクス技術委員会が企画しています。現在委員会には、白血病関連遺伝子検査 WG、MALDI-TOF MS WG、がんゲノム検査の評価と規制に関する基本的考え方 WG、遺伝学的検査における外部精度管理としてのクロスチェックに関する WG が設置されています。これらに関連するセミナー内容をはじめ、遺伝子・プロテオミクス関連検査に用いる技術・機器をとり上げます。奮ってご参加ください。

**テーマ：リキッドバイオプシーならびに遺伝子・プロテオミクス技術委員会の活動(予定)**

### 第 1 部 講演会編

司 会：村上 正巳(群馬大学大学院医学系研究科 臨床検査医学)

糸賀 栄(かずさ DNA 研究所)

講 演：リキッドバイオプシー (予定)

活動報告：各 WG より活動内容を紹介(2～3 グループを予定)

今後保険収載が予定されているリキッドバイオプシーについての講演と、遺伝子・プロテオミクス技術委員会の各 WG の活動内容についての報告を予定しています。

### 第 2 部 実習編

司 会：南木 融(筑波大学附属病院検査部)

実習機器：リコー (予定)、サーモフィッシャー (予定)、プロメガ(予定)

遺伝子関連検査に関わる自動化機器をできるだけ多くの方に直接体験していただける参加型の実習を企画しています。

事情により内容が変更になる場合がありますのでご了承ください。

参加定員：100 名(事前予約が必要です)

参加費用：大会登録料に含まれます(第 53 回大会の事前参加登録のお手続きをお願い致します)。

参加申込：大会事前参加登録後、参加予約を学会ホームページ(<http://www.jcls.or.jp/>)の所定フォームから実施してください。定員になり次第締め切ります。

テキスト：日本医療検査科学会ホームページに掲載しますので、各自プリントアウトして当日持参してください。

修了証：希望者(会員)にセミナー終了後に配布します。

本セミナーは日本遺伝子分析化学同学院遺伝子分析学認定士の更新単位および日本遺伝子診療学会ジェネティックエキスパート認定制度の学会活動の単位として認められています。
---

※新型コロナウイルスの感染状況により、定員や開催形式が変更となる場合がございます

## 第 80 回 POC セミナー参加のお誘い

日	時：2021 年 10 月 8 日(金) 13:45～17:00(講演・実技)
会	場：パシフィコ横浜・第 2・3 会場(501・502)

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と今～

司 会：POC 技術委員会 委員

今年は東日本大震災から 10 年という節目の年であり、多くの災害を経験してきたこの国で、被災地での臨床検査技師の役割や検査そのものが、その被災経験から大きく変遷している。

しかし、自分自身が被災した経験もなければ被災支援に行ったこともないといった災害医療とほぼ無縁の臨床検査技師が数多くいると思われる。そのような中で、災害医療を学ぶにあたり一番知りたいのは実際に災害を経験された方による災害医療の“現実”や過去の災害を教訓に検査がどう変わったのかという“災害医療の現在”である。災害医療の現実をご講演していただくことで、実際に我々が想定し、準備していることが災害医療の現場ではどう役に立ち、また役に立たないことは何なのか？本当に準備しなければならないのは何なのか？を学ぶ機会を提供する。

また、ストーリーミング形式の企業実習を通じて POCT 対応検査機器・試薬の操作方法や、これまでに災害医療に活用されてきた経緯、災害を通じてどのような変容を遂げたのか、今後に備えての POCT 対応機器・試薬に対する展望等を学び、参加者がより災害医療の現在についてイメージし、考えることができるような情報を提供することを目指す。

**【基調講演】** 13:50～14:50

司 会：POC 技術委員会 委員

### 基調講演①

実際に災害を経験した臨床検査技師もしくは医師による活動について(仮)

講 師：未定

### 基調講演②

災害支援を行った臨床検査技師の活動について(仮)

講 師：未定

### 基調講演③

災害に備える臨床検査技師と検査室の役割(仮)

講 師：未定

**【POCT 対応機器・試薬の実習】** 15:00～17:00(ストーリーミング形式)

司 会：POC 技術委員会 委員

- ・ POCT 対応機器・試薬の特徴・使用方法のレクチャー
- ・ POCT 対応機器・試薬がこれまでにどのように災害医療に活用されてきたか、災害を通

じてどのような変化を遂げたか、今後に備えての POCT 対応機器・試薬に対する展望について学ぶ。

参加定員：120 名(事前予約が必要です)

参加費用：大会登録料に含まれます(第 53 回大会の事前参加登録のお手続きをお願い致します)。

参加申込：大会事前参加登録後、参加予約を学会ホームページ(<http://www.jcls.or.jp/>)の所定フォームから実施してください。定員になり次第締め切ります。

テキスト：日本医療検査科学会のホームページに掲載しますので、各自プリントアウトして当日持参して下さい。

修了証：希望者(会員)にセミナー終了後に配布します。

取得単位：3 単位(予定)

弁当は用意しておりません。18 時から開催されるサテライトセミナーは食事付きですので、事前予約して参加されることをお勧めいたします。

※新型コロナウイルスの感染状況により、定員や開催形式が変更となる場合がございます

## 第12回 認定POCコーディネーター更新セミナー

日 時：2021年10月9日(土) 13:30～15:30(講演)  
会 場：パシフィコ横浜・第6会場(303)

### テーマ：POCT 運用事例報告

司 会：福田 篤久(POC技術委員会委員長)  
坂本 秀生(POC技術委員会幹事)

認定POCコーディネーター制度が発足して1年が経過しました。今回の更新セミナーではPOC更新セミナー後のアンケートにて、関心の高いPOCTの運用事例につき複数の方々より報告をしていただきます。認定POCコーディネーターとして、参考にして頂ければ幸いです。

参加定員：120名

参加費用：大会登録料に含まれます(第53回大会の事前参加登録のお手続きをお願い致します)。

修了証：希望者にセミナー終了後配布します

取得単位：更新セミナー単位(又は総論1単位)

※新型コロナウイルスの感染状況により、定員や開催形式が変更となる場合がございます

## 第78・第79回POCセミナーのご案内

POC技術委員会ではWeb形式のPOCセミナーを開催いたします。

本年10月の認定試験の受験要件に必要な単位が取得できます。また既に認定取得された方は更新単位としても活用できますので、多くの方の参加をお待ちしています。

### ・第78回POCセミナー

開催時期：2021年7月(予定)

取得単位：2単位

### ・第79回POCセミナー

開催時期：2021年8月(予定)

取得単位：2単位

\*詳細については、学会HPをご参照ください。

## 第11回 血液検査機器技術セミナー参加のお誘い

日 会	時：2021年10月10日(日) 9:00～11:40(講演) 場：パシフィコ横浜・第5会場(302)
--------	--

今年度の血液検査機器技術セミナーは、昨年開催した「自動血球分析装置におけるスキャッターから判る異常細胞 2020」で取り上げられなかった症例について、各分析装置の測定原理および特徴や細胞の異常所見をテーマに開催いたします。奮ってご参加ください。

**テーマ：「自動血球分析装置におけるスキャッターから判る異常所見 2021」**

座長：常名 政弘(東京大学医学部附属病院 検査部)  
：新保 敬 (獨協医科大学病院 臨床検査センター)

**講演 1** 9:00～10:00

**「各メーカー自動血球分析装置の測定原理および特徴 2021」**

演者：各メーカー担当者(6社)

**講演 2** 10:10～10:30

**「自動分析装置におけるスキャッターから判る異常細胞 2021 ～症例解析～」**

演者：井上 まどか(群馬大学医学部附属病院 検査部)

**講演 3** 10:30～10:50

**「明日から使えるスキャッターの見方・考え方」**

演者：常名 政弘(東京大学医学部附属病院 検査部)

**講演 4** 11:00～11:30

**「血算・スキャッターの異常があった場合、再検査方法はどのようにしていますか？」  
～依頼から再検査まで血液検査機器技術委員施設の例を紹介～」**

演者：新保 敬(獨協医科大学病院 臨床検査センター)

**討論およびまとめ** 11:30～11:40

参加定員：200名(事前予約不要)

参加費用：大会登録料に含まれます(第53回大会の事前参加登録のお手続きをお願い致します)。

テキスト：日本医療検査科学会のホームページに掲載しますので、各自プリントアウトして当日持参して下さい。

※新型コロナウイルスの感染状況により、定員や開催形式が変更となる場合がございます

## 第4回 微生物検査・感染症技術セミナー参加のお誘い

日	時：2021年10月8日(金)～10日(日) 15:00～16:10(講演・実技)
会	場：パシフィコ横浜・第4・5会場(301・302)

今回で4回目となります本セミナーでは、昨年度に引き続き新型コロナウイルス感染症の検査に関する講演と実技をテーマに掲げました。

新型コロナウイルス感染症のパンデミックが起こってからすでに1年が過ぎ、核酸増幅検査や抗原検査以外にも、変異株スクリーニング解析や抗体検査など、われわれ検査部が臨床に貢献できる検査・解析法が使えるようになってきました。

本セミナーでは実際にこれらの検査・解析法を行っている演者の先生方をお招きして、これらの技術やツールをどのように生かしていくのか、皆さんと考える時間にいたします。皆様のご参加をお待ちしております。

**テーマ：「新型コロナウイルス感染症の検査～核酸増幅検査を超えて」**

司 会：未定

### < 講演 >

検討中

### < 実技(製品の情報提供や操作説明など) >

検討中

参加定員：100名(事前予約が必要です)

参加費用：大会登録料に含まれます(第53回大会の事前参加登録のお手続きをお願い致します)。

参加申込：大会事前参加登録後、参加予約を学会ホームページ(<http://www.jcls.or.jp/>)の所定フォームから実施してください。定員になり次第締め切ります。

テキスト：日本医療検査科学会ホームページに掲載しますので、各自プリントアウトして当日持参してください。

※新型コロナウイルスの感染状況により、定員や開催形式が変更となる場合がございます

## 第3回 医療情報技術セミナー - 参加のお誘い

日	時：2021年10月10日(日) 13:00～14:50
会	場：パシフィコ横浜・511 + 512号室

テーマ：臨床検査リアルデータ解析

司 会：長原 三輝雄(北陸大学)

講演 1 (30分)

「大規模データベース構築に不可欠な標準化の重要性」

講 師：康 東天(九州大学)

休憩 10分

講演 2 (30分)

「多くの研究課題を解くことができるデータベース技術」

講 師：片岡 浩巳(川崎医療福祉大学)

休憩 10分

講演 3 (30分)

「機械学習を用いたデータ解析技術」

講 師：瀬戸山 大樹(九州大学病院)

参加定員：50名(事前予約が必要です)

参加費用：大会登録料に含まれます(第53回大会の事前参加登録のお手続きをお願い致します)。

参加申込：大会事前参加登録後、参加予約を学会ホームページ(<http://www.jcls.or.jp/>)の所定フォームから実施してください。定員になり次第締め切ります。

テキスト：日本医療検査科学会のホームページに掲載しますので、各自プリントアウトして当日持参して下さい。

修了証：希望者(会員)にセミナー終了後に配布します。

※新型コロナウイルスの感染状況により、定員や開催形式が変更となる場合がございます。

## 第2回 生理検査セミナー参加のお誘い

日時：2021年10月10日(日) 10:00～11:40 (講演・アンケート)  
場所：パシフィコ横浜・第7会場 (304)

タイトル：「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(その2)～  
昨年度アンケート結果の再検証と追加データ開示

司会・進行：古川 泰司(帝京大学医学部)

### < 講演 >

1. 日本医療検査科学会・生理検査アンケートについて 5分  
講 師：古川 泰司  
内 容：生理検査アンケートの説明と共通分野の結果開示
2. 認定4分野の精度管理の現状 各20分  
内 容：各認定分野の結果開示
  - (1)呼吸機能検査  
講 師：(予定)東條 尚子(三楽病院)
  - (2)心電図検査  
講 師：(予定)小笠原 直子(帝京大学医学部附属病院)
  - (3)超音波検査  
講 師：(予定)竹内 正明(産業医科大学)
  - (4)脳波検査  
講 師：(予定)代田 悠一郎(東京大学)
3. 今後の展開について  
外部精度管理の代替えアプローチ構築に向けて

### < アンケート記載と質疑応答 >

1. アンケート記載時間  
アンケート記載用紙は当日お渡しします。講演終了後に記載をお願いします。
2. 質疑応答

参加定員：200名(事前予約不要)

参加費用：大会登録料に含まれます(第53回大会の事前参加登録のお手続きをお願い致します)。

アンケートを記入された方には、結果のフィードバックを行う予定です。

※新型コロナウイルスの感染状況により、定員や開催形式が変更となる場合がございます

# すべての視点から、 医療現場の幸せを 創りこみました。

装置自身がトラブルをセルフチェックする機能など、  
すべては、**高精度な検査**で患者さんを  
いち早く的確な治療へと導くために。

**直観的なナビゲーション**とシンプルな操作画面。

また、独自の**ハンズフリー測定**や診断補助機能により  
検査者の**安全と効率**を向上。さらに、

充実のネットワーク機能、

ISO15189 準拠により院内連携も安全に。

すべての人が**安心して**使いこなせる環境を。

精度管理は**実際の検体測定**ラインで。

さらにニーズに応じて3種類の透析液、

電極の**長寿命化**に加え、消耗品を**共通化**することで  
異なるモデル間でも**ムダなく**利用可能。

しかも、バッテリー標準装備による停電対策。

つまり、**コスト効率**をとことん重視。



全自動pH/血液ガス分析装置

## GASTAT-700Model

# 個々のデータを 保証するための 工夫・改善

臨床検査におけるデータの  
変動事例と検証結果・改善策を  
豊富に掲載。

複雑な工程とイレギュラー対応を  
マニュアル化し

データの品質・精度を  
確保するための1冊！

## ■主な目次.....

- I. 分析前の工夫・改善
- II. 分析中の工夫・改善
- III. 分析後の工夫・改善
- IV. 分析に直接関わらない工夫・改善



科学技術委員会 編

価格:2,750円(10%税込)  
送料別

一般社団法人 日本医療検査科学会

〒113-0033 東京都文京区本郷 4-2-5 MAビル6F Tel. 03-3813-6635 Fax. 03-3813-6679  
ホームページ <https://www.jcls.or.jp> e-mail : [office@jcls.or.jp](mailto:office@jcls.or.jp)

## 目次

### 学会ニュース

#### 総説

がんゲノム関連検査の現状と院内検査化への課題……………松下 一之…(197)

#### 原著

全自動血液凝固測定装置CS-5100を用いた活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 測定試薬「レボヘムAPTT SLA」の基礎的性能評価およびループスアンチコアグラント感受性に着目した相関乖離検体の解析……………山崎あずさ…(208)

LD活性測定におけるH型およびM型サブユニットの反応性の相違に関する検討—JSCC法およびIFCC法における活性値の乖離との関係—……………田中満里奈…(215)

#### 技術

Atellica SolutionにおけるオートQC機能の評価……………伊崎 精一…(223)

グルコース値測定間隔が血糖変動値にもたらす影響……………武石 宗一…(237)

凝固分子マーカーを中心とした  
全自動血液凝固測定装置CN-6500の基礎性能評価……………樋渡 小夜…(243)

全自動尿統合型分析システムAtellica 1500の機能活用の経験……………曾我いずみ…(248)

Deep Learningを用いた白血球画像の判別……………藪田 麻結…(252)

ヒトL型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) 測定試薬「ルミパルス® L-FABP」の基礎的性能評価……………加藤美彩樹…(257)

血中リチウム測定キット「エスパ・Li II」の性能評価……………山田 暁…(264)

唾液を用いたSARS-CoV-2抗原定量検査における遠心条件に関する検討……………小林 亮…(271)

#### 第52回大会機器・試薬セミナー要旨

血液ガス分析におけるデータ解析補助機能の有用性……………星島 康…(275)

ピペットチップの洗浄・再利用を可能にし、コスト削減、チップ不足を解消—自動チップウォッシャー TipNovusシリーズのご紹介—……………小見山和也…(277)

理事会議事録……………(279)

## CONTENTS

**JCLS News****Review**

Present Situation and the Agenda for the Future In-house

Examination of Multiplex Gene-panel Testing for Cancer Patients ..... Kazuyuki MATSUSHITA···(197)

**Originals**

Evaluation of Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Measurement Reagent

“Revohem APTT SLA” using CS-5100 and Analysis of Correlation

Deviation Samples Focusing on Lupus Anticoagulant Sensitivity. .... Azusa YAMAZAKI···(208)

Evaluation of the Difference in Reactivity between H-type and M-type Subunits in

LD Activity Measurement – Relationship with the Dissociation of

Activity Values in the JSCC Method and IFCC Method – ..... Marina TANAKA···(215)

**Reports**

Evaluation of Automatic Quality Control System be equipped with

Atellica Solution ..... Seiichi IZAKI···(223)

Influence of Glucose Measurement Interval

on Glycemic Variability Values ..... Soichi TAKEISHI···(237)

Evaluation of Basic Performance of CN-6500, a Fully Automatic Blood Coagulation

Measuring Device focusing on Coagulation Molecule Markers ..... Sayo HIWATASHI···(243)

Experience of Utilizing the Function of the Atellica 1500

Automated Urinalysis System ..... Izumi SOGA···(248)

Differentiation of White Blood Cell Image using Deep Learning ..... Mayu YABUTA···(252)

Fundamental Evaluation of Human L-type Fatty Acid Binding

Protein (L-FABP) Measurement Reagent “Lumipulse® L-FABP” ..... Misaki KATO···(257)

Evaluation of “ESPA·Li II” for Measurement of Blood Lithium. .... Satoru YAMADA···(264)

Study of the Centrifuging Condition in

SARS-CoV-2 Antigen Testing for Saliva. .... Ryo KOBAYASHI···(271)

**Seminar to the 52<sup>nd</sup> Congress (2020)**

Usefulness of the Data Analysis Supporting Function

in the Blood Gas Analysis. .... Yasushi HOSHIJIMA···(275)

Washing & Reusing Pipette Tips to Reduce Pipette Tip Shortage and Money

– Automatic Pipette Tip Washer TipNovus Series – ..... Kazuya KOMIYAMA···(277)

**Boad Meeting Minutes** ..... (279)

# がんゲノム関連検査の現状と院内検査化への課題

## Present Situation and the Agenda for the Future In-house Examination of Multiplex Gene-panel Testing for Cancer Patients

松下一之

**Key words** Cancer genome, In-house examination, ISO15189, CLIA, EQA (external quality assessment)

### はじめに

2020（令和2）年現在、臨床検査にも次世代シーケンサー（next generation sequencing; NGS）が導入されゲノム情報に基づくPrecision Medicineの医療実装が始まっている。中でも、がん遺伝子検査パネルが2019年に保険収載され、ゲノム情報の理解は臨床検査の分野でも不可欠となっている。その理由としては「ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース」<sup>1)</sup>の議論を踏まえて、医療法等の一部を改正する法律（検体関係）（以下、同法）（平成29年法律第57号 平成29年6月14日公布）が制定されたことが挙げられる。同法では遺伝関連・染色体検査の精度の確保に係る基準や考え方が初めて示されたことが画期的であった<sup>2)</sup>。すなわち遺伝関連・染色体検査においては、1. 責任者の配置、2. 内部精度管理の実施と適切な研修の実施義務、3. 外部精度管理調査（EQA:external quality assessment）の受検（努力義務）（第三者認定の取得・ISO15189の取得を勧奨）が明記された。同法は医療機関内検査室と登録衛生検査所の双方に適用され、遺伝関連・染色体検査の精度確保に一定の筋道ができた。しかし、実際の検査現場ではがん遺伝子関連検査（コンパニオン検査やがん遺伝子パネル検査な

ど）のEQAの仕組みが確立されておらず、加えてがん医療の遺伝子関連検査は外注されることがほとんどであるため、分析的妥当性を医療機関で確認することができない。さらに外注検査では検体そのものが検査会社等に送られるため、医療機関における再検査も不可能である。このような状況を改善するため、外注された遺伝子関連検査の精度や分析的妥当性を確認する方法・手段の確立（EQA）が模索されている。本稿では、改正医療法の趣旨を医療実装するための、がんゲノム関連検査の現状と院内内製化への課題を整理、検討した。がん遺伝子パネル検査を医療機関の検査室で行うことができれば検査結果のTAT（Turn-around time）を短縮することが可能だが、そのためには費用対効果、必要な人材、設備、データベース構築のためのインターネット環境の整備など多くの課題がある。拡大し続けるがんゲノム医療の遺伝子関連検査を中心に現状を確認し、よりよい検査体制のための効率的なシステムについての議論のきっかけになれば幸いである。

### 1. がん遺伝子関連検査の現状

ゲノム医療の分野では、Predictive（予測）（着床前診断や出生前診断）、Preventive（予防）（未発症血縁者、発症前診断、予防手術）、Participatory（患

Kazuyuki MATSUSHITA  
千葉大学医学部附属病院 検査部/遺伝子診療部/がんゲノムセンター  
〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1  
Department of Laboratory Medicine & Division of Clini-

cal Genetics and Proteomics/Center for Cancer Genomes, Chiba University Hospital  
1-8-1 Inohana Chuo-ku, Chiba, 260-8670, JAPAN  
Phone : 043-226-2324（直通）  
E-mail : kmatsu@faculty.chiba-u.jp

者参加) (Shared decision making), Personalized (個別化), Preemptive (先制・発症前の医療介入) の5つのP (5P医療) が行われている。なかでも、がん医療の分野では、分子標的薬の選択や遺伝性腫瘍などの対応、がんゲノムデータベースなどゲノム医療の社会実装が進んでいる (Fig. 1)。

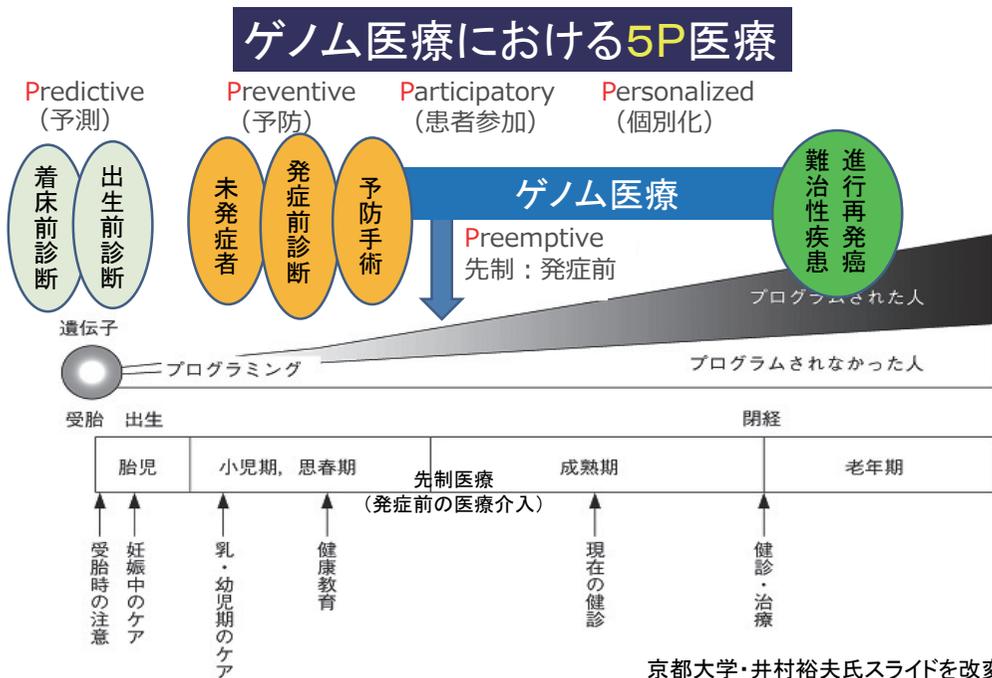
1) **がん遺伝子パネル検査の品質・精度の内部精度管理 (Internal Quality Control: IQC) と外部精度管調査 (External Quality assessment: EQA) 評価について (International Organization for Standardization; ISO 15189と Clinical Laboratory Improvement Amendments; CLIA) (Fig. 2)。**

国際的な臨床検査室の第三者認定の主なものとして国際標準化機構 (International Organization for Standardization; ISO) により定められたISO 15189と米国の「臨床検査改善修正法案」 (CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments) の2つがある。後者は米国の法律であるため、わが国の臨床

検査室は基本的に取得することができない。最初に、がん遺伝子パネル検査におけるそれぞれの認定の基本的考え方を述べる。

2) **ISO15189について。**

ISO15189は臨床検査と体外診断検査システムの質的な向上を目指す国際標準化機構 (International Organization for Standardization; ISO) が定めたプログラムである。日本の臨床検査室はISO15189を取得している。しかし公益財団法人 日本適合性認定協会 (Japan accreditation board: JAB) が認定審査を行っているISO 15189施設認定プログラムは、NGS (次世代DNA シークエンサー) などを用いた新たな技術に基づくゲノム解析技術や遺伝学的検査、コンパニオン診断やLDT (laboratory development test) を審査対象としていない (なお、LDTは次にのべる米国のCLIAの概念であるため、わが国では厳密な定義はできないとの意見もある)<sup>3)</sup>。そのため遺伝子関連・染色体検査を実施する施設の第三者



京都大学・井村裕夫氏スライドを改変

Fig. 1 ゲノム医療の分野では、Predictive (予測) (着床前診断や出生前診断), Preventive (予防) (未発症血縁者, 発症前診断, 予防手術), Participatory (患者参加) (Shared decision making), Personalized (個別化), Preemptive (先制・発症前の医療介入) の5つのP (5P医療) が行われている。がん医療の分野では、分子標的薬の選択や遺伝性腫瘍などの対応、がんゲノムデータベースなどゲノム医療の社会実装が進み、人の全生涯にわたり種々の分野でゲノム情報の利活用が議論されている。

認定を行うための認定の補足要求事項がJABから発出されている<sup>4)</sup>。ISO15189は「臨床検査及び体外診断検査システム」を扱う専門委員会（TC）212を1994年（平成6年）に発足させ、その中のWG1: Quality and competence in the medical laboratory（臨床検査室における品質と能力）がISO 15189（臨床検査室-品質と能力に関する要求事項）規格を開発した<sup>3)</sup>。今後はゲノム解析技術を対象としたISO 15189施設認定プログラムの構築に必要なガイダンスおよび審査基準を明確化し、各検査室はそれに基づく具体的な施設認定プログラムを作成する必要がある。ISO 15189認定取得を目指す検査室は近年増加している（2020年12月現在、223施設）<sup>3)</sup>。平成25（2013）年7月に、厚生労働省医薬食品局審査管理課からの事務連絡「治験における臨床検査等精度管理に関する基本的考え方」においてISO 15189が必要とされたこと、また平成27（2015）年1月に、臨床研究中核病院の承認に関わる検査室の要件としてISO 15189が採択された（改正医療法）こと、国際標準検査加算が取得できるようになったことが大きな理由と考えられる。

2020年現在、保険収載されているがん遺伝子パ

ネル検査はOncoGuide™ NCCオンコパネルシステムとFoundationOne® CDxがんゲノムプロファイルの2つである。平成29(2017)年度から現在(2011.11)までの千葉大学医学部附属病院（以下当院）でのがん遺伝子パネル検査施行数は131例である。内訳は保険診療分（令和元年以降）、87例（FoundationOne® CDxがんゲノムプロファイルが82例、OncoGuide™ NCCオンコパネルシステムが5例）、保険外診療分（自費）、43例（オンコプライム10件、OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム（先進医療B）6件、Guardant360、27件）である（Fig. 3）。本検査は臨床検査の分析的妥当性の観点から、通常の検体検査と同様に分析（検査）前、分析（検査）、分析（検査）後の3プロセスの精度管理（内部精度管理・IQCおよびEQA）が重要である（Fig. 2）<sup>5-8)</sup>。一方、先に述べた通り、がん遺伝子パネル検査はほとんどが外注されているため、IQCおよびEQAの具体的方法についてはわが国では検査会社と検査室の精度管理における役割分担の明確化が課題となっている。

## がん遺伝子パネル検査のフローチャート

日本臨床検査振興協議会：がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方

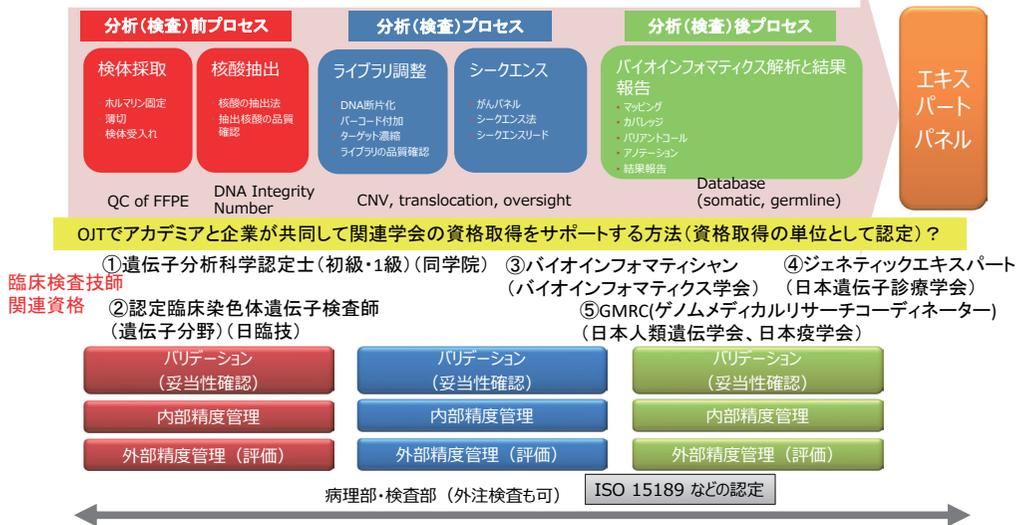


Fig. 2 がん遺伝子パネル検査フローチャート。分析（検査）前、分析（検査）、分析（検査）後のそれぞれでIQCとEQAが重要である。

当院におけるがん遺伝子パネル検査の推移(当院症例)

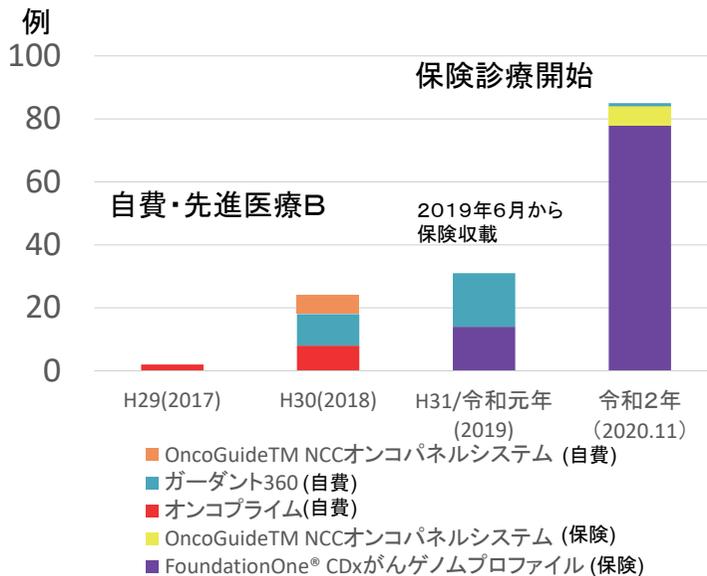


Fig. 3 当院（千葉大学医学部附属病院）におけるがん遺伝子パネル検査数の推移。

3) 「臨床検査改善修正法案」(CLIA-Clinical Laboratory Improvement Amendments) について。

米国の「臨床検査改善修正法案」(CLIA-Clinical Laboratory Improvement Amendments) は、臨床検査 (Clinical laboratory test) を moderate と high complexity tests に分類している<sup>9)</sup>。なお、CLIA では下記の通り臨床検査の分類を行っている。

I. Waived tests: 単純かつ正確で、誤った検査結果に至る可能性が無視できるほど低い検査については認証の必要を免れる。

II. Non-waived tests: FDA の定める7つの複雑性指標に基づきスコアを算定した下記2つのカテゴリーがありそれぞれ人的基準等が設けられている。

1. Moderate Complexity: 中程度の複雑さを有する検査。

2. High Complexity: 高度の複雑さを有する検査であり、Laboratory Developed Tests (LDT) を含む。

Foundation One CDxがんゲノムプロファイル検査」はCLIAではComplexity highに分類されている<sup>9)</sup>。米国の全ての臨床検査室は扱う検査項目の複雑度に応じたCLIA certificateを取得する必要がある。

。このようにCLIAではISO15189とは異なり、検査の複雑性指標（後述する）を設定し、それに応じた資格・経験に関する基準を持った検査室 (CLIA certificate) が行う、という流れとなっている。この点が検査の難易度を特に定義せずに検査室に全ての保険診療収載かつ専事承認検査を可能としているISO15189の考え方と大きな違いがある。CLIAプログラムの管理はCenters for Medicare & Medicaid Services (CMS) が行っている (CMSのウェブサイトによると2020年12月現在約260,000箇所の臨床検査室がCLIA認定を受けている)。CMSは米国保健福祉省 (U.S. Department of Health and Human Services; HHS) に属する組織である。米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA)、米国疾病予防センター (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) を含むClinical Laboratory Improvement Advisory Committee (CLIAC) という委員会がHHS配下に設置され、検査項目の複雑性の評価、技能評価 (Proficiency Test; PT) 等の相互連携を行っている<sup>3)</sup>。この中のFDAの定める7つの複雑性指標は、①知識、②訓練および経験、

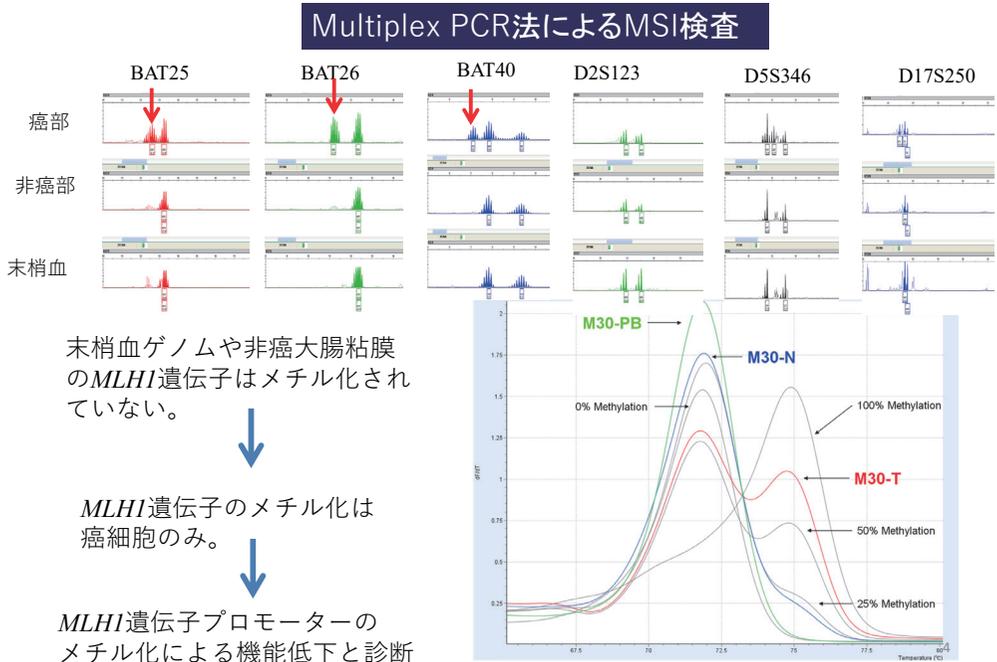


Fig. 4 Multiplex PCR法によるMSI検査。*MLH1* 遺伝子のプロモーター領域のメチル化でもMSI-highとなるので検査結果の解釈に注意が必要である。

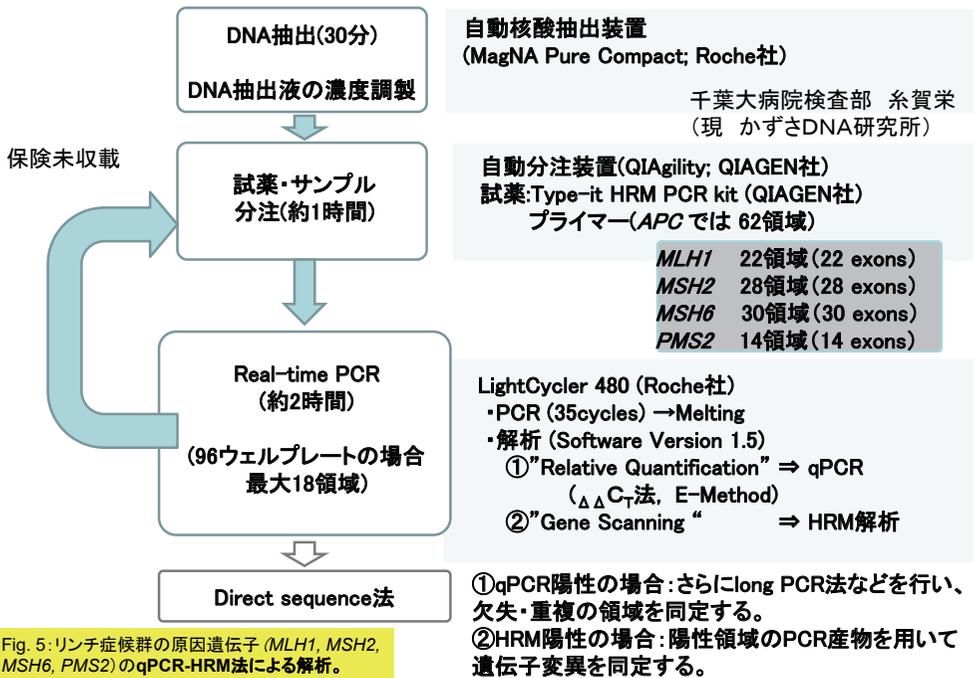


Fig. 5:リンチ症候群の原因遺伝子 (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) のqPCR-HRM法による解析。

Fig. 5 Lynch 症候群の原因遺伝子 (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) のqPCR-HRM法による解析。

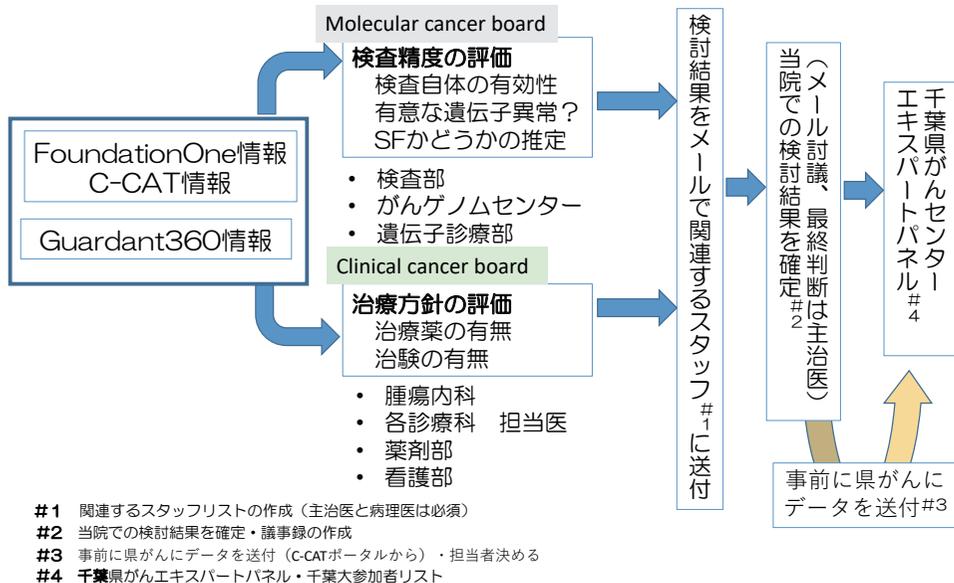


Fig. 6 当院におけるがん遺伝子パネル検査におけるエキスパートパネル(EP)の流れ(千葉県がんセンターと連携)。

③試薬および材料準備, ④各業務段階の性質, ⑤検定, 品質管理, 適性検査の構成要素, ⑥検査システムのトラブルシューティングおよび設備メンテナンス, ⑦解釈および判断となっており, それぞれについて3段階評価でスコアが算定されている。すなわち構造設備の要件, 施設基準はCLIA基準が適用され, 人的要件としては, 米国臨床病理学会 (American Society for Clinical Pathology; ASCP) による資格制度があり, 検体採取, 生理学的検査は別資格となっている (ISO15189では生理学的検査も含まれる)。検査室統括責任者 (laboratory director), 技術管理者 (technical supervisor), 臨床コンサルタント (clinical consultant), 全体監督者 (general supervisor) を配置する必要があり, 検査の複雑性に応じた資格・経験に関する基準が求められている<sup>3)</sup>。

## 2. がんのコンパニオン診断検査としての遺伝子関連検査。

がん遺伝子パネル検査を内製化するためには, 次に述べるような種々のがん治療に対するコンパニオン検査の内製化により, スタッフや院内体制 (ネットワークを含む), 院内関係部署の連携や検査フローを構築することが基本的技術の習得やネットワーク形成に役立つと思われる。

### 1) Microsatellite instability 検査

MSI (micro satellite instability) 検査は固形癌に対する pembrolizumab のコンパニオン診断検査であると同時に遺伝性腫瘍の Lynch 症候群のスクリーニング検査に用いられる<sup>10)</sup>。当院では MSI (micro satellite instability) 検査を内製化 (院内検査) しているが, MSI 検査フローはがん遺伝子パネル検査と多くの点が共通している。MSI 検査体制の手技や検査フローに習熟することにより, 検体検査部門, 病理部, 遺伝診療部の協力体制が構築される。また *MLH1* 遺伝子のプロモーターのメチル化が MSI-high の原因となることなど, 内製化により検査結果の解釈を診療科に注意喚起することも可能となっている (Fig. 4)。胚細胞系列遺伝子検査も内製化しており, 体細胞遺伝子検査の検査精度の重要性や遺伝医療 (2 次的所見) に対する意識も高めることが可能であった (Fig. 5, 6)<sup>10)</sup>。MSI 検査や Lynch 症候群の原因遺伝子の胚細胞系列遺伝子検査の内製化により, がんゲノム遺伝子パネル検査に必要な核酸抽出の基本的な検体処理やデータバールへのアクセスなど (Fig. 2) を理解することに役立つと考えられた。

### 2) オンコマイン Dx Target Test (検査)

*ROSI* 融合遺伝子は非小細胞肺癌患者の約1~

2%程度に発現が認められる。NGSを用いたコンパニオン診断システム「オンコマイン Dx Target Test マルチCDx システム」は、*ROSI* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者に対する薬剤選択の検査として2020年8月に厚生労働省より一部変更承認された。このような検査の内製化も検討の余地があるが、内製化には検体数が少ないことなど、費用対効果が課題である。

### 3) *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* 遺伝子検査

*KRAS*, *KRAS* minor, *NRAS*, *NRAS* minor, *PTEN*, *PIC3CA*などは癌細胞の増殖シグナルEGFR (epidermal growth factor receptor) のシグナル伝達経路上にある遺伝子群である。抗EGFR抗体医薬であるセツキシマブを大腸癌患者に投与するに際しては、*KRAS* 遺伝子変異の検索がコンパニオン診断として必須となっている。臨床的には、*BRAF* 変異陽性でMSS/MSI-lowの大腸癌の無再発生存期間は有意に短い、*BRAF* 変異陽性でMSI-highであれば予後良好であるなど臨床的判断にも重要である。当院では、内製化して行っている<sup>11,12)</sup>。

### 4) *EGFR* 遺伝子検査

癌組織から抽出したゲノムDNA中の*EGFR* 遺伝子変異の検出を行い、ゲフィチニブ、エルロチニブ塩酸塩、アファチニブマレイン酸塩、オシメルチニブメシル酸塩及びダコミチニブ水和物の非小細胞肺癌患者への適応を判定するための補助に用いる。現在用いられているコバス® *EGFR* 変異検出キット v2.0では、リアルタイムPCR法を用いてFFPET又は血漿から抽出したゲノムDNA中の上皮成長因子受容体 (*EGFR*) 遺伝子のエクソン18, 19, 20及び21中の変異を検出する。当院では外注検査で行っている。

### 5) *BRCA1/2* 遺伝子検査

*BRCA1/2* 遺伝子は遺伝性乳がん卵巣がん症候群の診断と分子標的薬PARP阻害剤 (オラパリブ) の選択のためのがん遺伝子パネル検査で用いられている。オラパリブは、2019年6月に「がん化学療法歴のある*BRCA* 遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能または再発乳癌」にくわえて「*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」が適用拡大となった。同薬剤の添付文書には「承認された体外診断薬等を用いた検査により、生殖細胞系列の*BRCA* 遺伝子変異 (病的変異又は病的変異疑い) を有することが確認された患者に投与すること」

とあり、PMDA (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構) により承認された「*BRCA1/2* 遺伝子検査 (米国ミリアド社)」による遺伝学的検査によって判定すると解釈される。しかし、「*BRCA1/2* 遺伝子検査 (米国ミリアド社)」と患者負担 (自費) で行った*BRCA1/2* 遺伝学的検査は同等か、同等である場合には評価法は何を用いたらよいか、についての疑義についてのコンセンサスは得られていない。このような判断には臨床検査 (専門) 医の意見が求められることがあるが、実際に行っていない検査については判断が困難となる。以前に行った生殖細胞系列の*BRCA1/2* 遺伝学的検査結果をその後改めてコンパニオン診断検査に使う場合には、第三者認定された検査室での変異部位のシーケンシングを行うなど再確認が望ましいと考えられる (再確認しない場合、医療機関の責任と判断、患者への説明と同意を前提とする)

## 3. がん遺伝子パネル検査の院内内製化の現状 (先進医療Bなど)

現状ではコスト、人的課題、設備、セキュアなインターネット環境の整備など、病院予算では現実的には難しいが、研究費等で院内内製化している施設も存在する。がん遺伝子パネル検査結果を一日でも早く結果を知りたいという患者の希望がある。TATを考えると内製化のメリットは大きい。一方、大学病院単独では、がんパネル検査数が少ないことなど、費用的に研究費の運営では継続的な検査は困難である。そのため、地域の病院と連携するなど、がん遺伝子パネル検査の内製化よりもコンパニオン検査を院内内製化の方が現実的と考えられる。次に、がん遺伝子パネル検査の院内内製化の課題について述べる。

## 4. がんゲノム関連検査 (がん遺伝子パネル検査含む) の院内内製化の課題

### 1) 精度管理の課題

上述した通り、がん遺伝子パネル検査の基本的な精度管理 (IQCおよびEQA) には体細胞遺伝子検査や胚細胞遺伝子検査の基本的な手技と考え方が役立つ。具体的にはがん遺伝子パネルの標準核酸物質、標準凍結乾燥細胞などを用いた遺伝子パネルの標準化、検査室のグレード、実際の遺伝子パネルの検査方法 (院内・外注検査を含む)、個人情報保護に関する倫理・法律の整備と遵守、JAB (日本適合性認定協会) によるゲノム検査の第三者評価、ISO15189、

CLIA等の国際標準との整合性、検査前試料（FFPE、リキッドバイオプシーなど）の精度保証などである。

## 2) 核酸の品質評価の標準化の課題

具体的に病院で核酸抽出する場合、何を指標にして評価するのが適当か。特別な機器が必要になる。またEQAの方法として、施設ごとJABゲノム版やCAPサーベイ、施設間のEQAをどのように行うかなどの課題がある。

## 3) 臨床検査医（管理医、専門医）、臨床検査技師の人材育成の課題

保険収載されたがん遺伝子パネル検査の実施可能な施設（機関）はがんゲノム医療中核拠点病院、拠点病院、連携病院で実施されている。また、がんゲノムデータを国のデータベース（国立がん研究センター内のがんゲノム情報管理センター（Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics; C-CAT））に登録する必要がある。がん遺伝子パネル検査を保険診療で行うにはがんゲノムデータから得られた情報をエキスパートパネル（Expert Panel: EP）と呼ばれる専門家によるカンファレンスで確認することが必須となっている。このEPでは、検査医や臨床検査技師の役割は明確されていない。現在、がん遺伝子関連検査の学会資格には主なものは5つある（Fig. 2）。EPの中で検査医や臨床検査技師の力量を反映させる仕組みが必要と思われる。

- ① 遺伝子分析科学認定士（初級・1級）（日本臨床検査同学院）
- ② 認定臨床染色体遺伝子検査師（遺伝子分野）（日本臨床検査技師会）
- ③ バイオインフォマティシアン技術者（日本バイオインフォマティクス学会）
- ④ ジェネティックエキスパート（日本遺伝子診療学会）
- ⑤ GMRC（ゲノムメディカルリサーチコーディネーター）（日本人類遺伝学会、日本疫学会）

がん遺伝子パネル検査を内製化するためには、たとえば、治験担当の医師（特に腫瘍内科医）のさらなるリクルート・体制整備、EPの組織体制、遺伝子パネル検査を用いたゲノム医療への一般市民への啓発、遺伝子検査担当の臨床検査技師の育成、バイオバンク担当者、ゲノム医療をコーディネートできる看護師、薬剤師、臨床検査技師などの育成や事務系スタッフの協力体制、CRC（クリニカルリサーチコーディネーター）やGMRC（ゲノムメディカ

ルコーディネーター）の協力なども必要となる（Fig. 6）。がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針<sup>13)</sup>では、EPの開催が義務づけられている。EPでの検査結果の精度確認のためには、臨床検査医学に関する専門的な知識および技能を有する医師が必要である（現在EPの構成員には検査医は含まれない）。EPには、臨床検査医学に関する専門的な知識及び技能を有する常勤の医師（病理医、遺伝専門医と協力して検査精度と診断に関与する）が、1名以上含まれていることが必要ではないだろうか。そのためにEPの人的要件に臨床検査医を加える必要がある（Fig. 7）。

## 5. その他の課題

### 1) ゲノム情報取り扱いのリテラシー

臨床検査担当者には「個人情報保護に関する法律（以下、個人情報保護法）」などのゲノム情報の取り扱いに関する倫理指針や関連法令の理解も求められる。がん遺伝子パネル検査では患者の疾患（表現型）に関わる遺伝情報（胚細胞遺伝子の病的バリエーション）を扱う機会も増加している。すなわち患者のみならず家系員（血縁者）への影響に対する配慮と理解が求められる。

### 2) 臨床検体の利活用の倫理的課題

ゲノム解析に用いた臨床検体を外部精度評価に使う場合には患者さんの再同意が必要である（特定臨床研究に該当すると考えられるため）。

### 3) がん遺伝子パネル検査の精度保証と必要の人材育成と体制整備（近未来の医療ビッグデータ構築）

がん遺伝子パネル検査では、hg19（GRCh37）、

1. 診療科の患者情報（治療の経過）
2. 検査会社のサマリーレポート
3. XMLファイル（解析データ）
4. C-CAT調査結果報告書
5. 2次所見の解釈
5. 薬剤情報（治験、保険適用など）

（エキスパートパネルにおける検査医の必要性）臨床検査技師（遺伝子パネル検査のサンプル調整や精度管理を検査医と協力して確認する）に加えて、臨床検査医学に関する専門的な知識及び技能を有する常勤の医師（病理医、遺伝専門医と協力して検査精度と診断に関与する）が、1名以上含まれていることが望ましい。

Fig. 7 エキスパートパネルに必要な資料（例）。

EPDB, refGene, ensGene, 1000人ゲノム, ESP6500, ExAC, HGVD, COSIC, ClinVar, Expert, ToMMo, MGeNDなど多くのデータベースからの情報が使用されている。このような医療ビッグデータを用いた医療では、これまでの因果律にもとづく医療とは大きく異なった確率・統計情報に基づく意思決定が必要となる。今後のゲノム医療には1) 各医療機関から発生するがんパネルをはじめとするゲノム情報の統合データベース化, 2) 電子カルテの臨床情報を構造化データベースにするシステムの各施設への導入, 3) 各医療機関から担当医, 研究者レベルでアクセスできる安全性の確保された機能の構築などが必要である。がん全ゲノム解析等連絡調整会議では、全ゲノム配列のデータベース構築も議論されている ([https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kenkou\\_514424\\_00004.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kenkou_514424_00004.html))。

#### 4) 診療情報のネットワーク (病院と企業, 病院間, 病院とC-CAT間)

インターネット等を用いた病院 (機関) 同士のEPの開催も許容されているが、個人情報保護法の遵守、「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン第5版 (平成29年5月, 厚生労働省)」や「医療情報を受託管理する情報処理事業者向けガイドライン 第2版 (平成24年10月, 経済産業省)」などの情報セキュリティへの対応が必要である<sup>14,15)</sup>。

#### 5) がん遺伝子パネル検査の診療報酬

がん遺伝子パネル検査の保険適用の決定プロセスは実臨床では運用上問題も多い。例えば、がん遺伝子パネル検査の保険適用はNCCオンコパネルシステムとFoundationOne<sup>®</sup> CDxについて、がん遺伝子パネル検査実施料8,000点、がん遺伝子パネル検査判断・説明料4万8,000点 (合計56万円) であり、2回に分けて保険請求される<sup>16)</sup>。検査の約10%でがん含有率や検体量の不足や品質の不良が指摘されており、がん遺伝子パネル検査では分析前プロセスのDNAの品質が重要である<sup>16-19)</sup>。検体検査部門、病理部、検査企業が協力して、例えば、病院で核酸抽出して、品質を確認してから外注することにより、検体量や品質の不備による再検査を減らすことができる。血漿を用いたcfDNAでも、FFPEと同様の問題 (品質の確認) が起こりえる。

## 6. 関連する倫理指針・法律

先にも述べた通り、「医療法等の一部を改正する法律」と「個人情報の保護に関する法律 (以下、個人情報保護法)」は2017年5月30日に一部改正され、同年6月14日に「医療法等の一部を改正する法律」が公布され2018年12月に施行された。「医療法等の一部を改正する法律」では、「遺伝子関連検査・染色体検査」が臨床検査であることが明記され、「遺伝子関連検査・染色体検査」の精度保証が厳密に求められることになった<sup>20,21)</sup>。関連する倫理指針やガイドライン、ガイダンスなどにも見直しが行われておりそれらの情報についても留意が必要である。中でも「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」 (平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号。以下「ゲノム指針」という。) 及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」 (平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号。以下「医学系指針」という。) は、厚生科学審議会 (科学技術部会ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理指針に関する専門委員会) における [医学研究等に係る倫理指針の見直しに関する合同会議] で、両者 (「ゲノム指針」と「医学系指針」) を統合した指針「統合指針」の議論が行われた。 ([https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei\\_127740\\_00001.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_127740_00001.html))。2020年11月、厚生科学審議会 (科学技術部会ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理指針に関する専門委員会) における [医学研究等に係る倫理指針の見直しに関する合同会議] において、「ゲノム指針」と「医学系指針」を統合した指針「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (「生命・医学系指針」あるいは「統合指針」) が制定された (令和3年3月23日)<sup>22)</sup>。これに伴い両指針 (「ゲノム指針」と「医学系指針」) は令和3年6月30日をもって廃止される。

また「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」 (日本医学会・2011年)<sup>23)</sup> では、遺伝学的検査・診断に際して、必要に応じて適切な時期に遺伝カウンセリングを実施することが記載されている。このように、がん遺伝子パネル検査では遺伝情報の電子カルテなどを用いた診療科間の共有する必要性が高まっている (Fig. 8)。

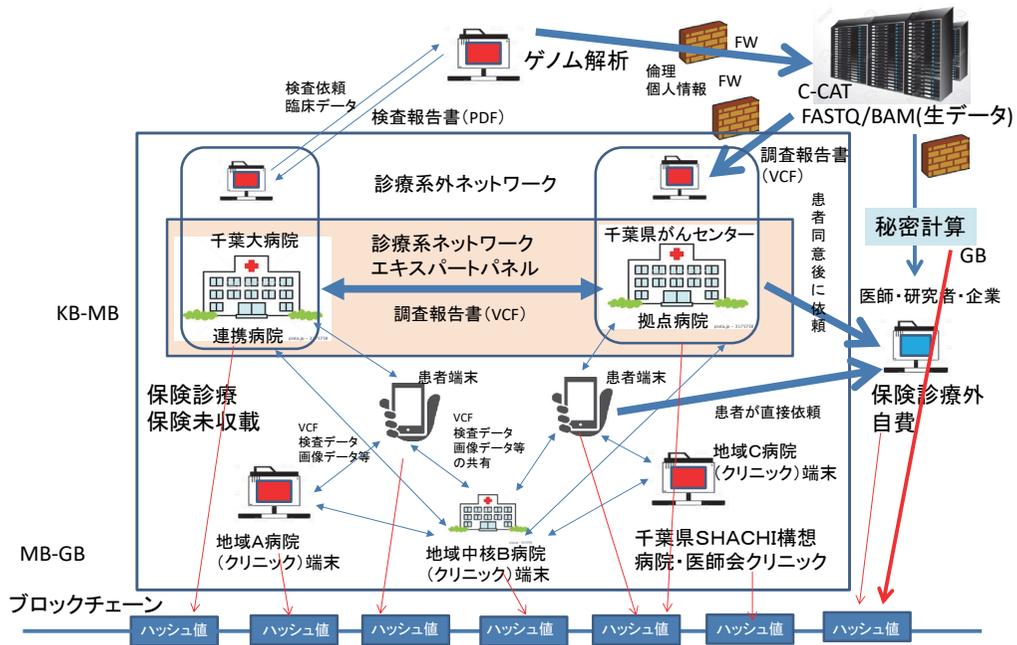


Fig. 8 がんゲノム情報の利用者、情報報の種類とアクセス権限を明確化した情報共有方法（ブロックチェーンを用いた例）。中央集権型と分散型による医療情報の情報共有が可能になることが期待される。

## 7. まとめ

本稿では、がん遺伝子関連検査の現状について、国内外の品質・精度確保のための臨床検査室の認定方法（ISO15189とCLIA）の相違点について概説した。また改正医療法の要点である1. 責任者の配置、2. 内部精度管理の実施と適切な研修の実施義務、3. 外部精度管理調査（EQA:external quality assessment）の受検（努力義務）（第三者認定の取得・ISO15189の取得を奨励）、がん遺伝子パネル検査の院内内製化を考える上で、現在保険収載されているがん関連のコンパニオン診断などの遺伝子関連検査（MSI検査、オンコマイン検査、NRAS, KARS, BRAF遺伝子検査, EGFR遺伝子検査, BRCA1/2検査）についての院内内製化について検討した。遺伝子関連検査の院内内製化には、種々の課題が挙げられるが、患者からはがん遺伝子パネル検査のTAT（turn-around time）の短縮の要望があり、そのためには院内内製化が望ましい。

## 8. Acknowledgements

本稿をまとめるにあたり、千葉大学医学部附属病院 検査部スタッフ、同遺伝子診療部、同がんゲノムセンター、がん看護専門看護師の皆さんにご協力いただきました。ここに感謝を申し上げます。

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) ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース | 厚生労働省 (mhlw.go.jp) 厚生労働省。(2020年12月29日確認)
- 2) 医療法改正等の経緯と検体検査の精度の確保に係る基準について。  
Microsoft PowerPoint - 01 keitou.pptx (mhlw.go.jp) (2020年12月29日確認)
- 3) 「臨床検査における品質・精度の確保に関する研究」(厚生労働科学特別研究事業) 厚生労働行政推進調査事業費補助金報告書。平成28年度総括・分担研究報告書。研究代表者 矢富 裕。平成29(2017)年5月。

- 4) 「認定の補足事項―臨床検査室―」第6版。JAB RM300:2019。  
公益財団法人 日本適合性認定協会 (Japan accreditation board: JAB)  
JAB RM300:2020 第6版「認定の補足要求事項―臨床検査室―」の発行について | 公益財団法人 日本適合性認定協会 (2020年12月29日確認)
- 5) がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方(第2.0版)。臨床検査振興協議会。第2.0版作成日:2019年5月31日。  
[http://www.jamt.or.jp/data/asset/docs/20190531\\_ver2.0.pdf](http://www.jamt.or.jp/data/asset/docs/20190531_ver2.0.pdf) (2020年10月7日確認)
- 6) 松下一之「医療機関で行うための体制整備」(診療報酬, 各診療科間の連携)。臨床病理レビュー特集第164号。9-21.2020。「遺伝子解析技術の革新がもたらす臨床検査とは。」臨床病理刊行会。克誠堂出版株式会社 (令和2年7月31日) 臨床検査振興協議会。
- 7) 次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス (第1.0版)。2017年10月11日。日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同作成。
- 8) ゲノム医療における検体検査の品質確保に関する提言 (がんゲノム医療推進を踏まえて) 2017年11月。日本臨床検査医学会編。
- 9) CLIA - Clinical Laboratory Improvement Amendments (fda.gov) (2020年12月29日確認)
- 10) 松下一之。「マイクロサテライト不安定性検査」検査と技術2020。
- 11) Ishige T, Itoga S, Matsushita K, Nomura F. Locked nucleic acid probe enhances Sanger sequencing sensitivity and improves diagnostic accuracy of high-resolution melting-based KRAS mutational analysis. Clin Chim Acta. 2016 Jun 1;457:75-80. doi:10.1016/j.cca.2016.04.005. Epub 2016 Apr 9. PMID:27071699.
- 12) Ishige T, Itoga S, Matsushita K. Locked Nucleic Acid Technology for Highly Sensitive Detection of Somatic Mutations in Cancer. Adv Clin Chem. 2018;83:53-72. doi:10.1016/bs.acc.2017.10.002. Epub 2017 Nov 23. PMID:29304903.
- 13) がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針の一部改正について。健発0719第3号 令和元年7月19日。厚生労働省健康局長発布。
- 14) 医療情報システムの安全管理に関するガイドライン 第5版 (平成29年5月, 厚生労働省)。
- 15) 医療情報を受託管理する情報処理事業者向けガイドライン 第2版 (平成24年10月, 経済産業省)。
- 16) 松下一之。「がん遺伝子パネル検査」。検体検査の品質・制度化企保の基準の手引き。Medical Technology 2018;46(3):1370-1371.
- 17) ゲノム研究用・診療用病理組織検体取扱規程。一般社団法人日本病理学会/編。2019年03月01日発行。
- 18) 遺伝子関連検査検体品質管理マニュアル(パート2) 新規測定技術・解析試料の品質管理。日本臨床検査標準協議会 (2017/10)。
- 19) 松下一之。「ゲノム解析技術の進歩と臨床検査への応用」。医学のあゆみ 2017;263:991-998.
- 20) 遺伝学的検査受託に関する倫理指針。一般社団法人日本衛生検査所協会, 遺伝子関連検査受託倫理審査委員会 編。 <http://www.jrcla.or.jp/info/info/281207.pdf>
- 21) 「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」一般社団法人日本衛生検査所協会 遺伝子関連検査受託倫理審査委員会 編。 <http://www.jrcla.or.jp/info/info/310315.pdf>
- 22) 「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の制定について: 文部科学省 (mext.go.jp) (令和3年3月23日) (2021年4月9日確認)
- 23) 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」2011年2月。

## 全自動血液凝固測定装置CS-5100を用いた活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)測定試薬「レボヘムAPTT SLA」の基礎的性能評価およびループスアンチコアグラント感受性に着目した相関乖離検体の解析

Evaluation of Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Measurement Reagent "Revohem APTT SLA" using CS-5100 and Analysis of Correlation Deviation Samples Focusing on Lupus Anticoagulant Sensitivity.

山崎あずさ, 糸井彩子, 甲田祐樹, 永野勝稔, 市村直也, 東田修二

**Abstract** The activated partial thromboplastin time (APTT) is one of the most common coagulation tests as monitoring for the intrinsic factor pathway of blood coagulation. It can be also used for monitoring of unfractionated heparin (UFH) therapy and screening for lupus anticoagulant (LA). We evaluated the performance of the new APTT reagent "Revohem APTT SLA" developed by Sysmex. The characteristic of this reagent is less variability between lot to lot and higher sensitivity of UFH and LA. The results of within-run reproducibility was good and on-board stability was also acceptable. The lot to lot variability was excellent result compare to the control reagent. The sensitivity of UFH, LA, and intrinsic coagulation factors was higher than that of the control reagent. In 970 patient samples of comparison study, the coefficient of correlation and regression formula between Revohem APTT SLA and control reagent were  $r=0.924$  and  $y=1.24x-8.42$ , respectively. We performed further investigation for this reagent's high LA sensitivity. In the samples from antiphospholipid syndrome patients, APTT by Revohem APTT SLA was significantly extended to those by the control reagent ( $p < 0.001$ ). The basic performance of "Revohem APTT SLA" was good. In addition, it's expected to contribute for routine testing because of the high LA sensitivity.

**Key words** APTT, LA, APS

### 1. はじめに

活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) は、内因系凝固反応のスクリーニング検査として最も一般的な凝固検査項目の一つであり、検体中の凝固第VIII, IX, XI, XII因子などの内因系凝固因子やフィブリノゲンなどの共通系凝固因子の量的・質的異常や凝固反応阻害要因の存在などにより、凝固時間の延長を示す。血友病を代表とする凝固因子欠乏症などの止血異常症の診断に用

いられているほか、抗血栓薬であるヘパリン投与時のモニタリングやループスアンチコアグラント (LA) のスクリーニング検査としても測定される。APTT試薬はエラグ酸、カオリン、セライトなどの活性化剤とウサギや大豆由来または合成由来のリン脂質で構成される。これらの組成や濃度の違いにより様々な特性をもった試薬が開発されている<sup>1)3)</sup>。シスメックス社ではヘパリンやLAに対する感受性を高め、純度の高い合成リン脂質を用いることによりロット間差を小さくすることを目指した新規

Received Dec. 7, 2020; Accepted Dec. 18, 2020  
Azusa YAMAZAKI, Ayako ITOI, Yuki KODA,  
Katsutoshi NAGANO, Naoya ICHIMURA, Shuji  
TOHDA  
東京医科歯科大学医学部附属病院 検査部  
〒113-8510 東京都文京区湯島1-5-45

Department of Clinical Laboratory, Medical Hospital of  
Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima,  
Bunkyo-ku, Tokyo, Japan 113-8510  
Corresponding author : 山崎あずさ  
TEL : 03-5803-5620  
E-mail : azusa22.mlab@tmd.ac.jp

のAPTT測定試薬である“レボヘム APTT SLA” (2019年9月上市)を開発し、今回我々はこの試薬の性能を評価したので報告する。さらに、全体相関において、評価試薬が延長となった群を調べていくと、一部に抗リン脂質抗体症候群 (APS) 患者検体が含まれていることが明らかとなり、詳細解析の結果を報告する。

## 2. 材料および方法

### 測定機器・試薬

APTT測定試薬の評価試薬としてシスメックス社のレボヘム APTT SLA (以下、評価試薬)、対照試薬としてトロンボチェック APTT-SLA (以下、対照試薬)を用いた。また、それぞれの試薬に対応する塩化カルシウム液を用い、測定機器は全自動血液凝固測定装置CS-5100 (シスメックス社)を使用した。LA検出試薬としてLAテスト グラディポア (MBL社)、抗リン脂質抗体検出試薬としてPS/PT ELISA Kit (MBL社)、抗CL $\cdot\beta$ 2GPIキットEIA (ヤマサ)、MESA CUPカルジオリピンIgM (MBL社)、MESA CUPカルジオリピンテスト (MBL社)を使用した。

### 試料

管理試料2濃度 (正常域:コアグトロールIX, 異常域:コアグトロールIIX, シスメックス社)、CRYOcheck Weak Lupus Positive Control (以下、LA陽性試料, Precision BioLogic Inc.社)、Standard Human Plasma (正常血漿, シーメンス社)、第VIII, IX, XI, XII因子欠乏血漿 (シーメンス社)を使用した。東京医科歯科大学医学部附属病院検査部に凝固検査の依頼があった検体の残血漿 (3.13%クエン酸ナトリウム加血漿)を対象とした。本検討については、東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会の承認 (M2018-177)を得て実施した。

### 検討内容

#### 1) 同時再現性・ロット間再現性

管理試料2濃度、患者プール血漿2濃度について各試薬3ロットで10回連続測定し、その結果から変動係数 (coefficient of variation: CV) および試薬ロット間のCV, ロット間差を算出した。患者プール血漿は評価試薬、対照試薬共に $30 \pm 2$ 秒の14検体をプールした正常域検体と、対照試薬で45秒以上であった14検体をプールした異常域検体を作成し、管理試料と同様に測定した。

#### 2) オンボード安定性

開封直後の試薬を装置内に設置し、管理試料2濃度について各試薬で1日2回の測定を12日間行った。

#### 3) ヘパリン感受性

生理食塩水に溶解した未分画ヘパリン (ノボ・ヘパリン, 持田製薬)を正常域管理試料 (コアグトロール

IX)に添加し、ヘパリンの終濃度0.0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 および1.0 U/mLとなるように試料を作製し、各試薬で測定後、ヘパリン未添加試料からの延長率を算出した。評価試薬は3ロットで測定を実施した。

#### 4) LA感受性

LA陽性試料および対照として正常域管理試料 (コアグトロールIX)を各試薬で測定し、延長率を算出した。評価試薬は3ロットで測定を実施した。

#### 5) 凝固因子感受性

第VIII, IX, XI, XII因子欠乏血漿と正常血漿との混合により、各因子活性を段階的に調整することで7種類の試料を作製し、各試薬で測定後、正常血漿からの延長率を算出した。評価試薬は3ロットで測定を実施した。

#### 6) 相関

日常検査としてAPTTの検査依頼があった970検体を対照試薬と評価試薬で測定した。864検体は新鮮血漿で測定し、106検体は事前に凍結保管 ( $-80^{\circ}\text{C}$ )し、再溶解 ( $37^{\circ}\text{C}$ , 5分間)後に測定し、相関評価を行った。

#### 7) 関連乖離検体の詳細解析

相関評価を実施した検体のうち膠原病リウマチ内科からのオーダーであった68件について解析を行った。APSと診断された群と診断されていない群に分け、APSと診断されていない群に関して、残血漿を用いてAPS関連項目である、希釈ラッセル蛇毒時間(dRVVT)、抗カルジオリピン抗体IgG (aCL IgG)、抗カルジオリピン抗体IgM (aCL IgM)、抗 $\beta_2$ グリコプロテインI依存性カルジオリピン抗体 ( $\alpha\beta_2$ GPI)、ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体 (aPS/PT)の5項目の測定を実施した。統計解析はExcelのアドインであるAnalyse-it version 4.95.5で行い、Wilcoxon検定で検討した。p < 0.001を統計学的に有意と判断した。

## 3. 成績

#### 1) 同時再現性・ロット間再現性

評価試薬のCV (%)はコアグトロールIX:0.21~0.39%, コアグトロールIIX:0.56~0.90%, 正常域検体:0.22~0.49%, 異常域検体:0.17~0.35%, 対照試薬のCV値はコアグトロールIX:0.15~0.31%, コアグトロールIIX:0.68~1.27%, 正常域検体:0.18~0.23%, 異常域検体:0.17~0.21%であった。ロット間差 (sec)・ロット間CV (%)は、評価試薬でコアグトロールIX:0.1 sec $\cdot$ 0.25%, コアグトロールIIX:2.2 sec $\cdot$ 1.38%, 正常域検体:0.4 sec $\cdot$ 0.70%, 異常域検体:1.5 sec $\cdot$ 1.16%, 対照試薬でコアグトロールIX:0.1 sec $\cdot$ 0.30%, コアグトロールIIX:21.9 sec $\cdot$ 12.21%, 正常域検体:0.90 sec $\cdot$ 1.65%,

異常域検体：6.4 sec・5.86%であった (Table 1a, b)。

2) オンボード安定性

5日間のデータを基に算出した平均値±2SDをオンボード許容範囲としたとき、評価試薬では正常域試料が12日目まで、異常域試料が5日目まで許容範囲内であった (Fig. 1a, b)。

3) ヘパリン感受性

未分画ヘパリン0.8 U/mLを添加した時のヘパリン未添加試料からの延長率は対照試薬が2.92倍、評価試薬が5.33~5.72倍であった (Fig. 2)。

4) LA感受性

LA陽性試料の正常域試料からの延長率は対照試薬で2.07倍、評価試薬で2.93~3.03倍であった (Table 2)。

5) 凝固因子感受性

各因子活性が正常血漿の10分の1 (9.3%~9.7%)の時の延長率は第VIII因子では対象試薬が1.60倍、評価試薬が1.67~1.68倍、第IX因子では対象試薬が1.49倍、評価試薬が1.65倍、第XI因子では対象試薬が1.51倍、評価試薬が1.75~1.76倍、第XII因子では対象試薬が1.52倍、評価試薬が1.63~1.66倍であった (Fig. 3a-d)。

6) 相関

評価試薬と対照試薬の相関は全域で回帰式  $y = 1.24x - 8.42$ 、相関係数  $r = 0.924$ であった (Fig. 4a)。残差が±

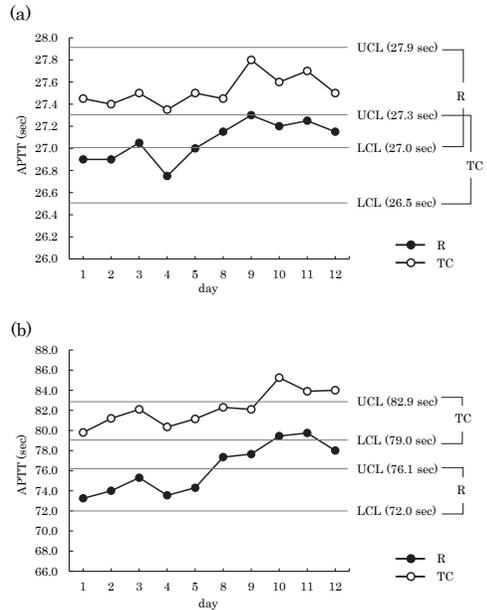


Fig. 1 On-board Stability (a) Coagtrol IX. (b) Coagtrol IIX. R, Revohem APTT SLA; TC, Thrombocheck APTT-SLA; UCL, upper control limit; LCL, lower control limit.

Table 1 Reproducibility. (a) Revohem APTT SLA. (b) TC APTT-SLA. A, Lot A; B, Lot B; C, Lot C.

Revohem APTT SLA	Coagtrol IX			Coagtrol IIX			Normal range sample			Abnormal range sample		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Average (sec)	27.4	27.5	27.5	82.3	82.8	84.5	28.6	28.6	29.0	72.8	72.7	71.3
SD (sec)	0.11	0.07	0.06	0.74	0.61	0.5	0.14	0.07	0.06	0.26	0.13	0.24
CV (%)	0.39	0.27	0.21	0.90	0.74	0.56	0.49	0.24	0.22	0.35	0.17	0.33
Deviation between lots (sec)	0.1			2.2			0.4			1.5		
CV between lots (%)	0.25			1.38			0.70			1.16		

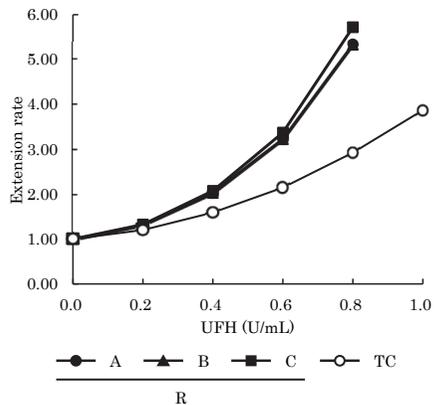
TC APTT-SLA	Coagtrol IX			Coagtrol IIX			Normal range sample			Abnormal range sample		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Average (sec)	27.4	27.5	27.4	110.1	91.5	88.3	29.8	28.8	29.1	65.6	59.5	59.2
SD (sec)	0.08	0.07	0.04	1.4	0.6	0.79	0.07	0.05	0.06	0.11	0.10	0.13
CV (%)	0.31	0.27	0.15	1.27	0.68	0.90	0.23	0.18	0.20	0.16	0.17	0.21
Deviation between lots (sec)	0.1			21.9			0.9			6.4		
CV between lots (%)	0.30			12.21			1.65			5.86		

**Table 2** LA sensitivity.

R, Revohem APTT SLA; TC, Thrombocheck APTT-SLA; A, Lot A; B, Lot B; C, Lot C.

	R			TC	
	A	B	C		
APTT (sec)	Control	27.4	27.5	27.5	27.4
	LA positive	83.0	80.7	80.6	56.5
Extension rate		3.03	2.93	2.93	2.07

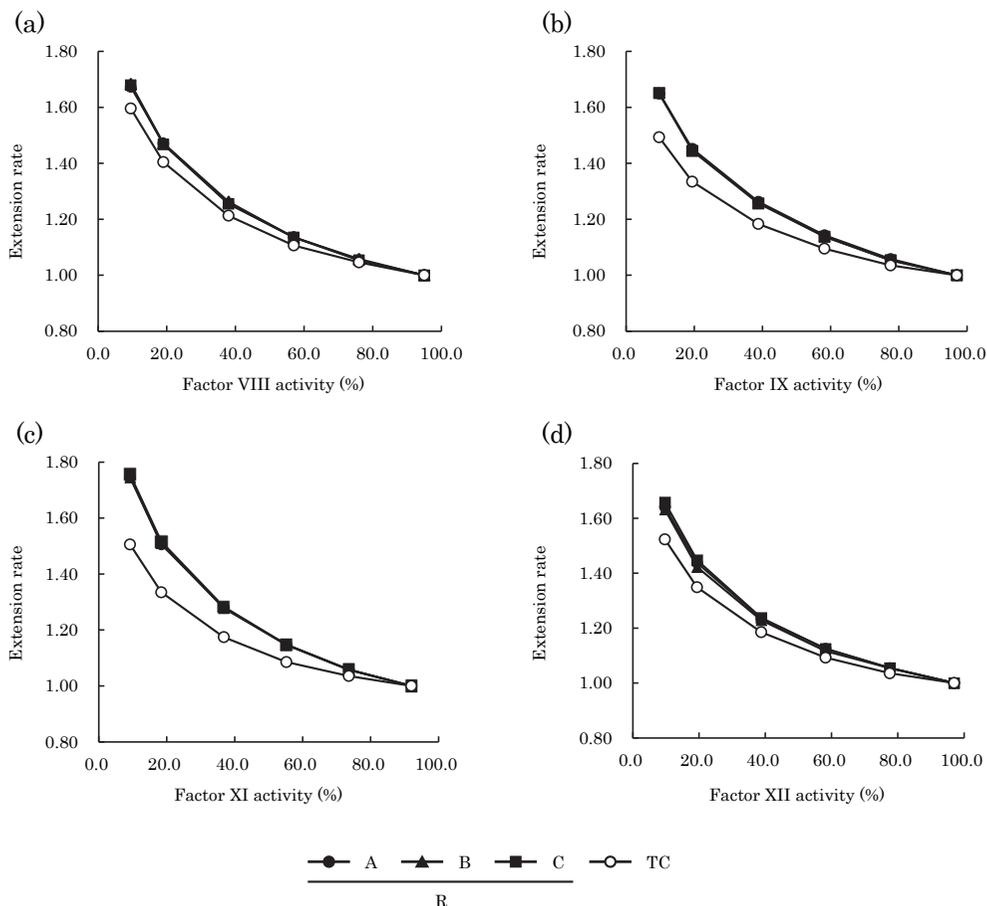
$$\text{Extension rate} = \frac{\text{APTT (sec) of LA positive sample}}{\text{APTT (sec) of Control sample}}$$



$$\text{Extension rate} = \frac{\text{APTT (sec) of UFH-added sample}}{\text{APTT (sec) at UFH 0 U/mL}}$$

**Fig. 2** Heparin sensitivity.

R, Revohem APTT SLA; TC, Thrombocheck APTT-SLA; A, Lot A; B, Lot B; C, Lot C; UFH, unfractionated heparin.



**Fig. 3** Coagulation factor sensitivity.

(a) Factor VIII. (b) Factor IX. (c) Factor XI. (d) Factor XII.

R, Revohem APTT SLA; TC, Thrombocheck APTT-SLA; A, Lot A; B, Lot B; C, Lot C.

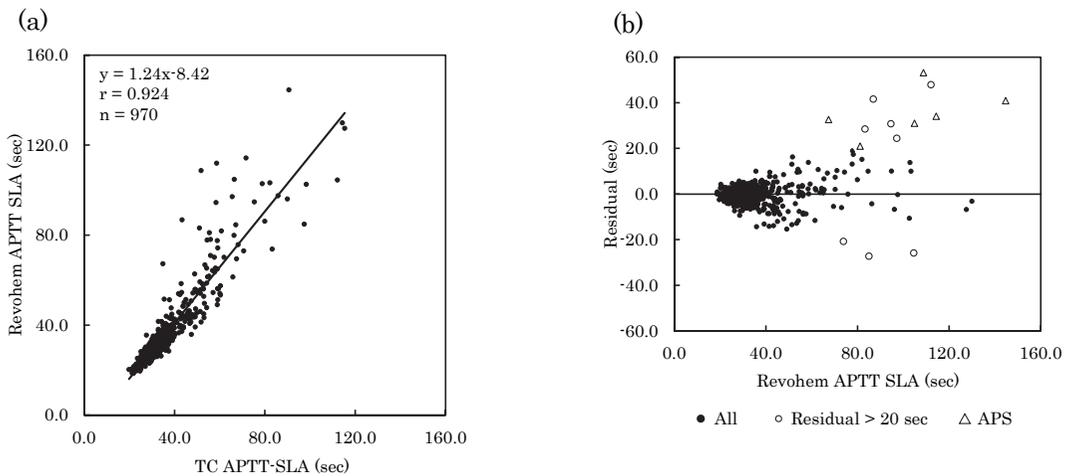


Fig. 4 Correlation.

(a) Correlation between Revochem APTT SLA and Thrombocheck (TC) APTT-SLA. (b) Residual plot

20秒以上あった14検体中11検体が評価試薬の方で延長していて、このうち6件がAPSと診断された患者検体であった (Fig. 4b)。

7) 相関乖離検体の解析

乖離要因追及のため、膠原病リウマチ内科からオーダーされた68検体について詳細な解析を行った。このうち、APSと診断されていた20件をAPS群とした。さらに、APSとは診断されていない48件についてAPS関連項目であるdRVVT, aCL IgG, aCL IgM, aβ<sub>2</sub>GPI, aPS/PTを測定し、いずれかが陽性となった25件をAPS疑い群、すべての項目が陰性だった23件をNon APS群とした。各群において評価試薬と対照試薬の相関をみたところ、APS群では回帰式 $y = 1.66x - 15.36$ 、相関係数 $r = 0.889$ 、APS疑い群では回帰式 $y = 2.32x - 41.40$ 、相関係数 $r = 0.951$ 、Non APS群では回帰式 $y = 1.24x - 8.85$ 、相関係数 $r = 0.953$ となった (Fig. 5a-d)。また、これら3群に分けて統計解析を行ったところ、APS群において評価試薬で有意に延長し ( $p < 0.001$ )、Non APS群では評価試薬でわずかに短縮した ( $p < 0.001$ ) (Fig. 5e)。

4. 考察

評価試薬の同時再現性のCVはいずれの試料においても0.90%以下で、ロット間差も対照試薬よりも小さく、特に異常域では明らかに小さくなっており、同時再現性およびロット間再現性はともに良好であると考えられ

る。正常域管理試料におけるオンボード安定性の比較ではどちらの試薬においても測定を実施した12日間で設定したオンボード許容範囲を超えることはなかった。また、異常域管理試料においては評価試薬で5日目まで、対照試薬では9日目までオンボード許容範囲内であり、評価試薬で短縮していたが、どちらの試薬においても9日目まで1日目の測定値からの変動が5秒以内であり、同程度のオンボード安定性を有しているものと考えられる。

ヘパリン感受性においては、ヘパリン添加濃度の増加にともなって凝固時間が延長する傾向がみられ、その傾向は評価試薬でより顕著であった。通常、ヘパリン療法時の血中ヘパリン濃度は、抗Xa活性で0.35~0.7 U/mLである<sup>4)</sup>。今回の検討では、0.4 U/mLを添加した試料を測定した際に、評価試薬では約2.0倍に対して、対照試薬では約1.6倍の延長度であった。このようにAPTT試薬のヘパリンに対する感度の違いにより延長率が異なってくるため、治療域のヘパリン濃度とAPTTの測定値を把握しておくことが重要である<sup>5)</sup>。また、LA感受性においては、評価試薬のLA陽性試料の正常域試料からの延長率が対照試薬よりも大きく、評価試薬のLA感受性が高いことが明らかになった。LAは、リン脂質依存性の凝固反応を阻害する免疫グロブリンと定義され、APTT試薬中に含まれるリン脂質が血漿中のLAと反応することにより試薬中のリン脂質が不足し、凝固時間が延長する。このような測定原理を利用し、LAスクリーニングを目的としてAPTT測定が行われることがある。

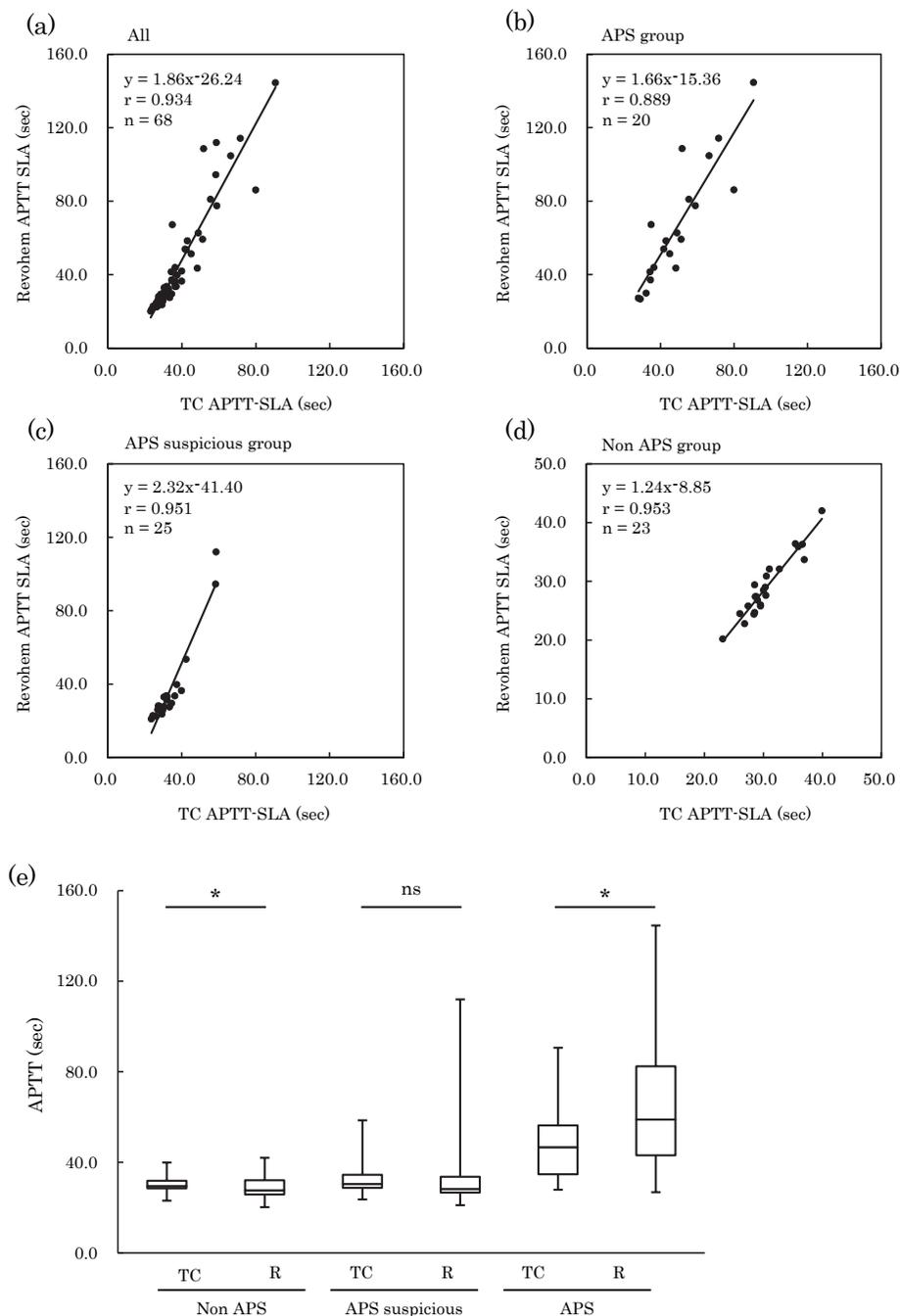


Fig. 5 Comparison.

(a) Correlation of APTT between Revohem APTT SLA and Thrombocheck (TC) APTT-SLA in all samples from the department of rheumatology. (b) Correlation of APTT in APS patients. (c) Correlation of APTT in APS suspected patients. (d) Correlation of APTT in non APS patients. (e) Comparison between reagents in the same patients group.

R, Revohem APTT SLA; TC, Thrombocheck APTT-SLA.

\* $p < 0.001$ , by Wilcoxon test; ns, not significant.

今回の結果から、対照試薬と同等の正常域管理試料の測定値を保ちながら、LAに対する感度を向上させていることが確認できた。さらに、第VIII, IX, XI, XII因子いずれにおいても活性の低下に伴い延長が見られ、評価試薬の延長率が対照試薬よりも高く、内因系凝固因子に対する感受性が高いということが示された。これらの感受性試験は複数ロットの評価試薬を使用し、各種感受性においてもロット間差が比較的小さいことが確認された。

全体相関において検体の大部分は回帰直線付近の測定値であり、対照試薬との相関は良好であったが、異常域において対照試薬に対して評価試薬が大きく延長した検体が認められ、これは評価試薬の各種感受性が良好なためであると考えられた。乖離検体を精査した結果、これらの検体の一部にAPSと診断されている患者検体が複数含まれていることが明らかとなった。APSは抗リン脂質抗体を血中に認め、動脈血栓症や習慣性流産といった臨床症状を示す患者群の総称で、少なくとも一つの臨床所見と、LA, aCL, aβ<sub>2</sub>GPIについて基準を満たす一つ以上の検査所見が確認できた場合に確定診断される<sup>6)</sup>。これらのことから、両試薬におけるLA感度の差異が乖離要因の一つであることが示唆されたため、相関評価を行った検体の中から膠原病リウマチ内科からの検体について、臨床診断と抗リン脂質抗体の測定によって分けた3つの群で解析を行った。APS群では20件のうち16件が対照試薬よりも延長し、このうち6件の残差が20秒以上と全体相関の回帰式からも大きく延長していた。また、APS疑い群では対照試薬よりも延長していたのは25件中10件であったが、対照試薬で50秒以上であった2件について残差が30秒以上と全体相関の回帰式からも大きく延長していた。これらの群では乖離した検体の影響により、全体相関よりも傾きが大きくなったと考えられる。Non APS群においては、大きく乖離する検体は認められず、全体相関と同様の結果となった。LA感受性試験、相関乖離検体の解析及びAPS群において評価試薬で有意に延長したという結果から、評価試薬はLAに対する高い感受性を有することが強く示唆された。

対照試薬として使用したトロンボチェックAPTT-SLAはLAスクリーニングに有用な試薬の一つとされているが<sup>7)</sup>、今回検討したレボヘムAPTT SLAはこの対照試薬よりもLAに対する感受性が高いことが示唆され、LAスクリーニングに有用であると考えられる。APTTは標準化されておらず、活性化剤とリン脂質の

組成の違いによる試薬間差が大きい凝固検査項目であることが知られており、各種感受性など試薬の特性をよく理解した上で使用する必要がある<sup>1),2)</sup>。

## 5. 結論

全自動血液凝固測定装置CS-5100による新規APTT測定試薬「レボヘムAPTT SLA」の基礎的性能は良好であり、日常検査において使用可能であると考えられる。この試薬は対照試薬に対して、ロット間差の低減による使い勝手の良さ、ならびにLAへの高い感受性による凝固検査への貢献が考えられる。

本論文の一部は日本臨床検査自動化学会第51回大会(2019年10月横浜)にて発表した。

本論文の発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業はない。なお、レボヘムAPTT SLAなどの試薬はシスメックス株式会社から無償供与を受けた。

## 文 献

- 1) 内藤澄悦, 家子正裕, 吉田美香ほか. 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;56:195-202
- 2) 田中紀子, 眞部正弘, 山下昭一郎ほか. 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;61:576-582
- 3) 奥田昌宏, 菊川紀弘, 上村八尋. 合成リン脂質を用いた新しいAPTT試薬の開発. 日本検査血液学会雑誌, 2002;3:124-131.
- 4) Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126:188S-203S.
- 5) Marlar RA, Cook J, Johnston M, et al. CLSI Document H47-A2 One-stage prothrombin time (PT) test and activated partial thromboplastin time (APTT) test; Approved guideline-Second edition. Clinical and Laboratory Standards Institute 2008;28.
- 6) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4:295-306.
- 7) 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 2007;18:226-233.

# LD活性測定におけるH型および M型サブユニットの反応性の相違に関する検討 —JSCC法およびIFCC法における活性値の乖離との関係—

Evaluation of the Difference in Reactivity between H-type and  
M-type Subunits in LD Activity Measurement  
-Relationship with the Dissociation of Activity Values in the JSCC Method and IFCC Method-

田中満里奈<sup>1)</sup> 巖崎達矢<sup>2)</sup> 松下 誠<sup>1)</sup>

**Abstract** In Japan, the transition of the LD activity measurement method from the JSCC method to the IFCC method is being promoted from this year. Prior to this change, several studies on the reactivity of serum samples reported that high LD5 serum has slightly lower activity values according to the IFCC method. On the other hand, in healthy sera and sera from patients with diseases with high levels of other isozymes, there was no significant difference in the activity values; therefore, only LD5 was suggested to have significantly different reactivity. We focused on the subunit structure of individual isozymes in order to clarify the cause of the discrepancy in the activity values of LD5. As a result, the activity value of the H-type subunit was 4.33-times higher than that of the M-type subunit by the JSCC method and 6.24-times higher by the IFCC method. The reactivities of the IFCC method/JSCC method calculated from these values were 1.05, 1.03, 0.99, 0.92, and 0.73 in the order of LD1 to LD5. These reactivities were almost the same as those calculated from the measured values of the isozyme samples by both methods. Thus, when the serum samples containing high LD5 serum were also corrected by the above reactivity, the activity values by both measurement methods were almost the same and no discrepancy was observed. We concluded that the factor underlying the difference in the LD5 activity value by the IFCC method was the differing reactivity of the H-type and M-type subunits.

**Key words** LD activity values, H-type subunit, M-type subunit, JSCC method, IFCC method

## 1. はじめに

乳酸脱水素酵素 (Lactate Dehydrogenase, LD, E.C.: 1.1.1.27) は、全身のあらゆる臓器に存在し、これらの臓器の損傷により血中に逸脱することから、心筋梗塞、白血病、急性肝炎など様々な疾患のスクリーニング検査と

して有用とされている<sup>1,2)</sup>。またLDは、H型およびM型サブユニットからなる4量体として構成されており、その組み合わせから、LD1(H4)、LD2(H3M1)、LD3(H2M2)、LD4(H1M3)、LD5(M4)の5種類のアイソザイムに分類することが可能である。これらのLDアイソザイムは、それぞれが臓器特異性を有することから、各アイソザイム

Received Oct. 26, 2020; Accepted Jan. 25, 2021  
Marina TANAKA<sup>1)</sup>, Tatsuya IWASAKI<sup>2)</sup>, Makoto MATSUSHITA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 埼玉県立大学大学院 保健医療福祉学研究所  
〒343-8540 埼玉県越谷市三野宮820

<sup>2)</sup> 東松山医師会病院臨床検査科  
〒355-0021 埼玉県東松山市神明町1-15-10

<sup>1)</sup> Department of Clinical Chemistry, Saitama Prefectural

University Graduate School, 820, Sannomiya, Koshigaya, Saitama 343-8540, Japan

<sup>2)</sup> Department of Laboratory Medicine, Higashimatsuyama Medical Association Hospital, 1-15-10, Shinmeicho, Higashimatsuyama, Saitama 355-0021, Japan

Corresponding author : Marina TANAKA  
E-mail : 2181504z@spu.ac.jp

の活性値を算出することは、損傷を受けた臓器の推定に有用とされている<sup>3)</sup>。

酵素の活性測定については、測定条件が測定値に大きな影響をあたえることから、検査値の標準化には測定条件の統一が必要とされる<sup>4)</sup>。LDについても、1989年に我が国独自のJSCC勧告法<sup>5)</sup>が設定された。一方で近年は、JSCC法が日本固有の勧告法であるために国際的な論文や治験のデータへの対応が困難であること、また、国際的な調和の観点から、検査値の国際的な標準化が求められるようになった<sup>6-8)</sup>。そこで、LDの活性測定法についても国際的に広く普及しているIFCC法<sup>9)</sup>への変更を決定し、2020年4月から移行が進められている。従来法であるJSCC法は、全てのアイソザイムに対して最大活性の95%以上の活性を得られる条件として設定されており、全てのアイソザイムをほぼ同等に測定することが可能であるとされてきた<sup>10)</sup>。しかし、この勧告法の変更に伴い、各LDアイソザイムの反応性も大きく異なることが予想された。このような背景から、われわれは昨年、構造上最も異なるLD1およびLD5を用いて、この勧告法の変更に伴う反応性の相違についての検討を行い、JSCC法に対するIFCC法の相対反応性がLD5で約24%低値となることを明らかにした。さらに、両方法における患者血清のLD活性はほぼ一致したが、LD5高値血清のみIFCC法はJSCC法に比べ10%以上低値となることも報告した<sup>11)</sup>。

われわれは、このような両方法間における乖離が、H型およびM型サブユニットの反応性の相違に起因するものと考えた。そこで、JSCC法およびIFCC法におけるH型およびM型サブユニットの両者の相対LD活性を調べ、それから算出されるLD1～LD5の5種のアイソザイムの反応性を明らかにすることにより、JSCC法およびIFCC法におけるLD5高値血清の乖離の原因を解明することを目的とした。

## 2. 試料・試薬・測定機器

### 1) 試料

LDアイソザイム試料として、Aviva Systems Biology社製の純度100%のLD1(ヒト赤血球由来)、純度95%以上のLD2(ヒト赤血球由来)、純度100%のLD3(ヒト赤血球由来)、純度85%以上のLD4(ヒト肝臓由来)、および純度95%以上のLD5(ヒト肝臓由来)をそれぞれ5 g/dL ウンアルブミンを含むpH7.4のリン酸緩衝液(PBS)に溶解し、それぞれ約500 U/Lに調整したものを使用した。また、LD1およびLD5高値血清を含む25例の患者血清を使用した。

なお、本研究は、本学(承認番号19505)および東松山

医師会病院(審査番号18-3)の倫理委員会の承認を得て実施した。

### 2) 試薬および測定機器

JSCC法およびIFCC法によるLD活性測定には、LタイプワコーLD・JおよびLタイプワコーLD・IF(両試薬ともに富士フィルム和光純薬)を用い、いずれも自動分析機CA-270plus(古野電機)で測定を行った。校正には酵素キャリブレーター(富士フィルム和光純薬)を使用し、その校正値は、指定されているJSCC法(406 U/L)、およびIFCC法(432 U/L)とした。また、アイソザイム分画検査にはタイタンジェルス-LD試薬を使用し、エバライザ2Jr(ヘレナ研究所)を用いるアガロースゲル電気泳動法で測定を行った。なお、それぞれの分析条件および操作法は取扱説明書に従った。

## 3. 方法

### 1) 各検査法におけるLDアイソザイムの反応性

調整した5種のアイソザイム試料についてLDアイソザイム検査を実施し、それぞれの純度の確認を行った。次に、これらの試料についてJSCC法およびIFCC法での活性測定を実施した。得られた各測定法における活性値から、IFCC法の活性値を同一試料のJSCC法の活性値で除することで、各アイソザイム試料のIFCC法/JSCC法の相対反応性を算出し、試料の両測定法における反応性の相違を比較検討した。

### 2) JSCC法およびIFCC法におけるH型およびM型サブユニットの反応性

LD1, LD5はそれぞれH型およびM型サブユニットのみから構成され、またLD3は等しい割合の両サブユニットで構成される。そこで、上記1)で測定したLD1, LD3, LD5試料のJSCC法およびIFCC法におけるLD活性を用い、両方法におけるM型サブユニットに対するH型サブユニットの相対活性値(H型/M型サブユニットの活性比)を算出した。さらに、JSCC法におけるM型サブユニットの反応性を1.0とした場合の両方法のH型/M型サブユニットの活性比とLD1～LD5アイソザイムのH型とM型サブユニットの構成比を用いて、JSCC法およびIFCC法におけるLD1～LD5の5つのアイソザイムの活性値を算出し、それらを両方法間で比較した。

### 3) 患者血清におけるLDアイソザイムの反応性

血清試料25例を対象に、JSCC法およびIFCC法による活性測定を実施し、これら2法の相関関係を調べた。また、LDアイソザイム検査を実施し、相関図において乖離を認めた検体のアイソザイム分画との関係を確認した。さらに、2)でサブユニット構成から算出した各ア

イソザイムのIFCC法/JSCC法の相対反応性の値および、各試料のLD活性およびLDアイソザイム分画値を用いて、上記25例のJSCC法のLD活性値をIFCC法のLD活性値に補正し、本来のIFCC法のLD活性との相関関係を調べた。

#### 4. 結果

##### 1) 両測定法におけるLDアイソザイムの反応性

LD1～LD5の5種のアイソザイム試料について、アイソザイム検査を実施したところ、LD1, LD3, LD5の各

試料については、いずれも各分画値が100%となり、他のアイソザイムを含まなかった。LD2については、純度は95.7%であり、LD3が4.3%含まれた。同様にLD4については、純度は88.1%であり、LD3が6.3%、LD5が5.6%含まれた (Fig. 1)。これらのアイソザイム試料を両測定法で2重測定したLD活性の平均値は、LD1～LD5の順にそれぞれ、JSCC法で465 U/L, 590 U/L, 512 U/L, 407 U/L, 441 U/L, IFCC法で486 U/L, 601 U/L, 507 U/L, 355 U/L, 321 U/Lであった。さらに、これらの結果から各アイソザイム試料におけるLD活性の

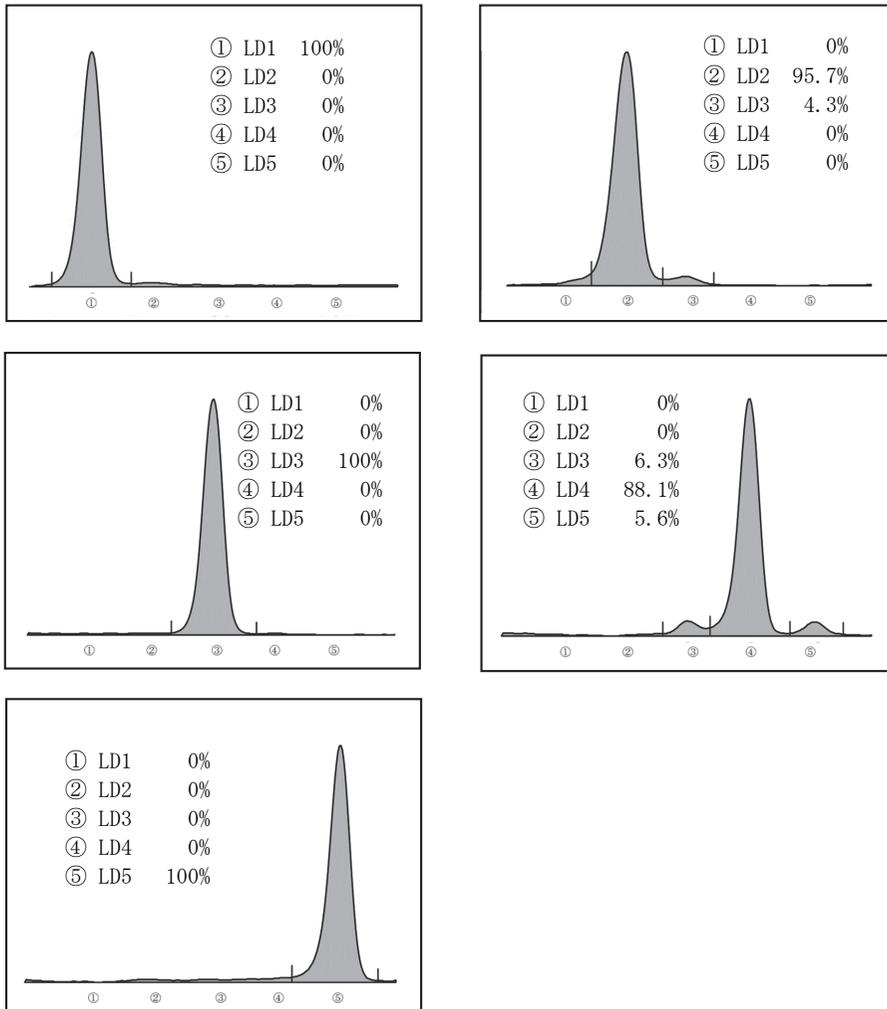


Fig. 1 purity of each isozyme sample

Regarding LD1, LD3, and LD5, the purity of each sample was almost 100%. On the other hand, the purities of LD2 and LD4 were 95.7% and 88.1%, respectively, and it was confirmed that they contained other isozymes.

**Table 1** Comparison of relative reactivities of each isozyme sample in two methods

	JSCC method (U/L)	IFCC method (U/L)	IFCC method/JSCC method
LD1	465	486	1.05
LD2	590	601	1.02
LD3	512	507	0.99
LD4	407	355	0.87
LD5	441	321	0.73

**Table 2** Relative reactivity of each LD isozyme calculated from subunit structure

	H/M relative activity	H-type subunit	M-type subunit	LD1 (H4)	LD2 (H3M1)	LD3 (H2M2)	LD4 (H1M3)	LD5 (M4)
JSCC method	4.33	4.33	1.00	17.32 (4.33×4)	13.99 (4.33×3 +1.0×1)	10.66 (4.33×2 +1.0×2)	7.33 (4.33×1 +1.0×3)	4.00 (1.0×4)
IFCC method	6.24	4.56	0.73	18.24 (4.56×4)	14.41 (4.56×3 +0.73×1)	10.58 (4.56×2 +0.73×2)	6.75 (4.56×1 +0.73×3)	2.92 (0.73×4)
IFCC/JSCC				1.05	1.03	0.99	0.92	0.73

The reactivity of one H-type subunit is 4.33 times that of one M-type subunit by the JSCC method and 6.24 times by the IFCC method. Therefore, if one M-type subunit of a JSCC method has a reactivity of 1.0, then one H-type subunit of that method has a reactivity of 4.33 (which is 4.33 times of 1.0). At this time, since the reactivity of one M-type subunit in the IFCC method is 0.73, the reactivity of the H-type subunit of that method is 4.56 (which is 6.24 times of 0.73). In addition, the relative reactivity of each isozyme was calculated from these combinations.

IFCC法/JSCC法の相対反応性を算出した結果、LD1～LD5の順に1.05, 1.02, 0.99, 0.87, 0.73となった (Table 1)。

**2) H型およびM型サブユニットの反応性**

まずLD1およびLD5がそれぞれH型およびM型サブユニットのみから構成され、上記1)で測定されたIFCC法のJSCC法に対する相対反応性は、それぞれ、1.05および0.73であった。次に、LD3(H2M2)は、H型およびM型サブユニットの割合が等しく、JSCC法およびIFCC法で、それぞれ、512 U/Lおよび507 U/Lに測定された。これらの結果を利用し、JSCC法によるLD3試料中のH型サブユニット活性をx U/L、M型サブユニット活性をy U/Lとおくことで以下の方程式を組み立てた。

JSCC法について： $x + y = 512 \text{ U/L}$

IFCC法について： $1.05x + 0.73y = 507 \text{ U/L}$

その結果、JSCC法によるLD3活性 (512 U/L) に含まれる両サブユニットの活性値は、H型が416 U/L、M型

が96 U/Lと計算され、JSCC法におけるH型/M型サブユニットの活性比は4.33倍であった。同様にIFCC法によるLD3活性 (507 U/L) では、H型が437 U/L、M型が70 U/Lとなり、H型/M型の活性比は6.24倍となった。

これらの結果から、JSCC法におけるM型サブユニットの反応性を1.0としたときのH型サブユニットの活性は、4.33とおくことができる。同様にIFCC法では、LD5が27%低値を示すことより、M型サブユニットの反応性は0.73、H型サブユニットの反応性はその6.24倍の4.56とおくことができる。このような方法により算出された両方法におけるH型/M型サブユニットの活性比および、LD2(H3M1)、LD4(H1M3)の両サブユニットの構成比を用いて算出したLD2およびLD4のJSCC法に対するIFCC法の相対活性値はそれぞれ、1.03, 0.92であった。これらの結果から、各アイソザイム試料におけるH型およびM型サブユニットの構成比から算出された相対活性値は、LD1～LD5の順に1.05, 1.03, 0.99, 0.92, 0.73とな

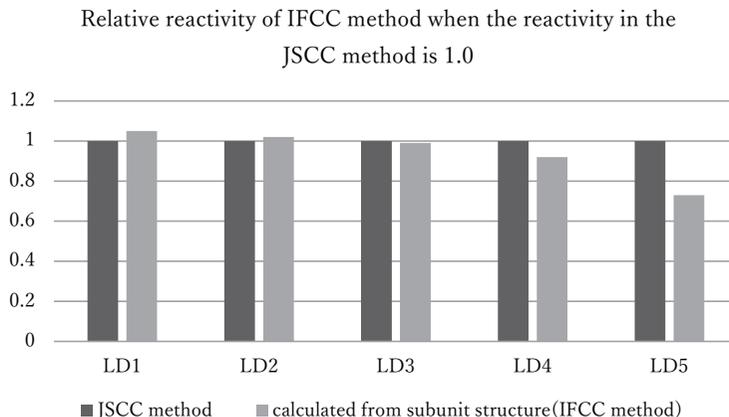


Fig. 2 Relative reactivity when the reactivity in the JSCC method is 1.0.

When the reactivity of each isozyme by the JSCC method is 1.0, the relative reactivity is 1.05, 1.03, 0.99, 0.92, 0.73 in the order of LD1 to LD5, respectively.

り (Table 2, Fig. 2), 1) でアイソザイム試料の実測値から算出された値とほぼ一致した。

### 3) 患者血清における LD アイソザイムの反応性

25 例の患者血清を用い、JSCC 法および IFCC 法による LD 活性測定を実施したところ、両者の相関関係は  $y=1.01x-8.5$ ,  $r=0.9945$  となり、一部の血清において乖離する例が認められた (Fig. 3)。全血清試料についてアイソザイム検査を実施した結果、近似直線のやや上方に乖離した 2 検体はいずれも LD1 高値検体、大きく下方に乖離した 3 例はいずれも LD5 高値検体であった。これらの LD5 高値検体では、両測定法間に 10% 程度の乖離を認めた (Fig. 4)。そこで、各血清試料の JSCC 法における LD 活性およびアイソザイム分画値 (%) を用いて、結果 2) で得られたサブユニット構造から算出された各アイソザイムの相対反応性で補正を行った場合の補正 JSCC 法と本来の IFCC 法との相関関係を算出した。具体的には、下記の補正式により JSCC 法の各 LD1~LD5 活性を IFCC 法のそれらに補正し、その補正された LD1~LD5 活性の総和 (補正 JSCC 法) による LD 活性と IFCC 法による LD 活性を比較した。

LD1 についての補正式:  $\text{LD 活性 (JSCC 法)} \times \text{LD1 分画値} / 100 \times 105 / 100$

LD2 についての補正式:  $\text{LD 活性 (JSCC 法)} \times \text{LD2 分画値} / 100 \times 103 / 100$

LD3 についての補正式:  $\text{LD 活性 (JSCC 法)} \times \text{LD3 分画値} / 100 \times 99 / 100$

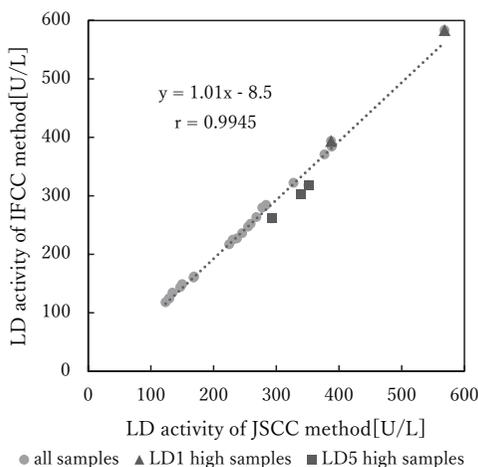


Fig. 3 Correlation of LD activity between JSCC method and IFCC method

LD4 についての補正式:  $\text{LD 活性 (JSCC 法)} \times \text{LD4 分画値} / 100 \times 92 / 100$

LD5 についての補正式:  $\text{LD 活性 (JSCC 法)} \times \text{LD5 分画値} / 100 \times 73 / 100$

その結果、両者の相関関係は、 $y=0.98x+5.8$ ,  $r=0.9998$  となり、LD5 高値検体における活性値の乖離は認められなかった (Fig. 5)。

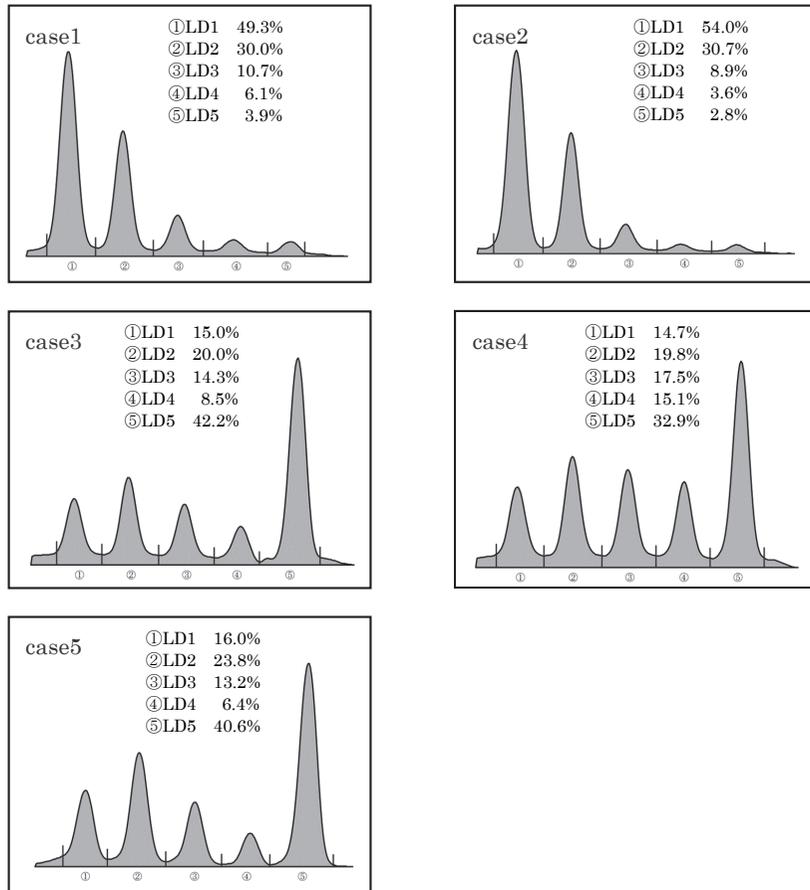


Fig. 4 Electrophoresis images of 5 samples that shows divergence between JSSC method and IFCC method  
 LD activity of each case is as follows : Case1: 387, 394U/L(JSSC method, IFCC method), Case2: 568, 584U/L, Case3: 340, 303U/L, Case4: 351, 318U/L, Case5: 293, 261U/L.

### 5. 考察

日本におけるLD活性測定は、1989年に日本臨床化学会がJSSC勧告法を設定して以来、この測定法が国内の99%以上の施設で採用され<sup>12)</sup>、国内の主流とされてきた。一方で、諸外国ではその数年後となる1994年に国際臨床化学連合がIFCC勧告法を設定し、現在でもこの測定法が広く普及している。このような背景から、日本におけるLD活性測定は我が国独自の測定法を用いており、海外での治験や論文などに対応しきれないという問題も生じていた。そこで、近年のグローバルハーモナイゼーションを受け、国際的な標準化を目的に、IFCC法の採用が決定し、2020年の4月より移行が進められている。この勧告法の移行に

伴い、JSSC法とIFCC法の活性値の相違についての検討が、多数行われてきた。いずれの検討結果からも、LD5高値血清における活性値の10%以上の乖離が指摘されており<sup>13-15)</sup>、IFCC法におけるLD5の反応性の低下が予想された。そこでわれわれは、これまでに、実際に両測定法における反応性がどの程度異なるのかを明らかにするための検討を行い、LD5ではIFCC法における活性値がJSSC法の約24%低値となることを報告してきた。しかし、このLD5における活性値の乖離がどのような要因によるものかについては、前回の検討では明らかにすることができなかった。そこで今回、このLD5高値血清における活性値の乖離がLDのサブユニット構成に起因するものと考え、両方法によるLD活性測定におけるH型およびM型サブユニ

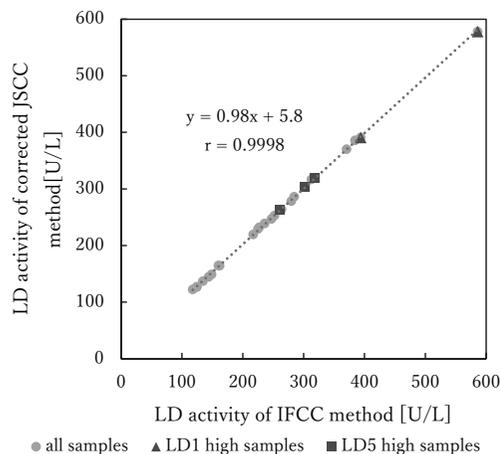


Fig. 5 Correlation with IFCC method when the activity of JSCC is corrected by the difference in reactivity of each isozyme

ットの反応性の相違を明らかにすることにより、両方法間でLD5高値血清においてのみ大きく乖離する原因を解明することを試みた。

はじめに、5種のアイソザイム試料についてLDアイソザイム検査を実施し、各試料の純度を確認したところ、LD1、LD3、LD5の3種の純度は100%であることが確認された。そこで、両測定法で5種のアイソザイム試料のLD活性を測定し、JSCC法に対するIFCC法のLD活性の相対反応性を調べた。その結果、LD1～LD5の相対反応性は、それぞれ、1.05、1.02、0.99、0.87、0.73となり、LD5においてのみ他のアイソザイムに比べ、顕著に乖離することが確認された。そこで、LDアイソザイムがH型およびM型サブユニットの4量体であり、その組み合わせによって5つのアイソザイムが存在するLDの分子構造に着目した。純度が100%であったLD1、LD3、LD5の3種のアイソザイム試料を用い、LD1およびLD5がそれぞれH4型およびM4型で1種のサブユニットのみから成ること、また、LD3はH2M2型でH型とM型のサブユニットを等しい割合で含むことを利用して、JSCC法及びIFCC法におけるH型/M型サブユニットの活性比を調べた。その結果、M型に対するH型サブユニットの活性比は、JSCC法では4.33倍、IFCC法では6.24倍となり、両測定法ともにH型がM型に比べて極めて高いという結果が得られた。これは、日常検査法として利用している両方法は、よりH型活性が優位となる条件を利用し、IFCC法はJSCC法に比べ、測定に用いる基質濃度をより低濃度域に設定すること、および測定pHをよりアルカリ側に設定することにより、

H型活性を約1.4倍(6.24/4.33)高値に測定していることを意味しているものと考えられる。

さらに、算出された両方法におけるH型/M型サブユニットの活性比と5種のアイソザイムの両サブユニットの構成比から、LD1～LD5のJSCC法に対するIFCC法の相対活性値を算出した。その結果、その相対活性値はLD1から順に1.05、1.03、0.99、0.92、0.73となり、前述した、LD1～LD5のアイソザイム試料を実測した際の相対反応性とはほぼ一致するものであった。ここで、LD4のみが前述した実測値による相対反応性が0.87であったのに対して、サブユニットの構成比から算出した相対活性値が0.92と両者に0.05の相違が認められた。これは使用したLD4試料中にはJSCC法に反応性が高いLD5が不純物として含まれているためと考えられ、これらの不純物の影響を考慮する必要のないサブユニットの構成比から算出した相対活性値がより真値に近いものと推測された。また、LD1～LD4の相対活性値は0.92～1.05と±10%以内であったのに対して、LD5のみが0.73と大きく乖離した結果となった。これは、H型サブユニット1個の活性値がM型サブユニットの4.33～6.24個に相当することを考慮すれば、少なくともH型を1つ以上含むLD1～LD4とH型が含まれないLD5との分子構造上の相違に由来するものと考えられる。

実際の患者血清を用いた相関分析では、JSCC法とIFCC法を比較した場合、相関係数は $r = 0.9945$ でLD5高値血清ではIFCC法が10%程度低値となった。そこで、JSCC法のLD活性、LDアイソザイム分析における各アイソザイムの分画値およびサブユニットの構成比から算出した両者の相対活性値を用いて、JSCC法のLD1～LD5活性をIFCC法の活性値に補正した補正JSCC法のLD活性を算出し、IFCC法との相関を検討したところ、相関係数は $r = 0.9998$ でLD5高値血清における両方法の乖離が回避された。これらの結果から、患者血清中のLD1～LD5活性においても、今回使用した各アイソザイム試料とはほぼ一致した反応性を有しているものと推測された。これらの一連の検討結果より、JSCC法とIFCC法におけるLD5高値血清の乖離現象は、両方法間におけるH型およびM型サブユニットに対する反応性の相違によるものであり、これらは、IFCC法への変更に伴い、基質濃度および測定pHがよりH型サブユニットに優位な条件へと変更になったことに起因すると結論づけられた。

## 6. 結語

今回、LD活性測定におけるH型およびM型サブユニットの反応性の相違を明らかにし、JSCC法とIFCC法間におけるLD5高値血清の乖離の原因を解明する検討を行っ

た。その結果、H型のM型サブユニットに対する相対反応性は、JSCC法で4.33倍、IFCC法で6.24倍であった。そして、これらの相対反応性から算出されたLD<sub>1</sub>~LD<sub>5</sub>のJSCC法に対するIFCC法の相対活性値は、それぞれ、1.05, 1.03, 0.99, 0.92, 0.73であり、LD<sub>5</sub>のみが大きく乖離した。したがって、これらの結果より、JSCC法とIFCC法間に起こるLD<sub>5</sub>高値血清の乖離の原因は、両方法間におけるH型およびM型サブユニットの反応性の相違に起因するものと結論づけられた。

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) Wroblewski F, Ladue J S. Lactic Dehydrogenase Activity in Blood. *Exper Biol & Med* 1955;90:210-213
- 2) Cassidy W M, and Reynolds T B. Serum lactic dehydrogenase in the differential diagnosis of acute hepatocellular injury. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:118-121
- 3) Maekawa M. Lactate dehydrogenase isoenzymes. *J Chromatography* 1988;429:373-398
- 4) 日本臨床化学会. ヒト血清中酵素活性測定 of 勧告法総論. *臨床化学 勧告法総集編* 2012;1-15
- 5) 日本臨床化学会. ヒト血清中酵素活性測定 of 勧告法 - 乳酸デヒドロゲナーゼ -. *臨床化学* 1990;19:228-246
- 6) 荒木秀夫. 血清乳酸脱水素酵素 (LD) 活性測定 of JSCC 勧告法 of 変更に向けた活動 (第一報). *臨床化学* 2018;47:156
- 7) 荒木秀夫. LD:IFCC法への移行の現状. *臨床病理* 2020;68(4):313-317
- 8) 前川真人. ALPおよびLD測定法 of 標準化. *臨床病理* 2020;68(5):398-403
- 9) Bais R, Philcox M. Approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. part 8. IFCC method for lactate dehydrogenase. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994;32:639-655
- 10) 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 of 常用基準法 - 乳酸デヒドロゲナーゼ -. *臨床化学* 2003;32:81-97
- 11) 田中満里奈, 山口奈摘美ほか. JSCC法およびIFCC法におけるLD<sub>1</sub>とLD<sub>5</sub> of 反応性 of 相違に関する検討. *医療検査と自動化* 2020;45:250-254
- 12) 日本臨床衛生検査技師会. 平成29年度 日臨技精度管理調査報告書
- 13) 梅森祥央, 高橋祐輔, 浅沼康一ほか. LD活性測定におけるIFCC対応検討試薬 of 基礎的検討. *臨床化学* 2018;47:339
- 14) 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 of 性能評価. *臨床化学* 2018;47:34-40
- 15) 山館周恒, 中山智祥. JSCC常用基準法 of 課題. *臨床病理* 2016;46:544-549

# Atellica SolutionにおけるオートQC機能の評価

Evaluation of Automatic Quality Control System be equipped with Atellica Solution

伊崎精一, 曽我いずみ

**要旨** Atellica Solutionは備え付けられた保冷庫から精度管理物質の測定を全自動で実施するオートQC機能を備えている。今回、リキッドマルチコールLevel 1・2 (バイオ・ラッド ラボラトリーズ株式会社), QAPトロール1X・2X (シスメックス株式会社), L-サイトロールI・II (日水製薬株式会社)を用いて, 日差再現性およびオートQCの安定性の評価を行った。その結果, 生化学26項目における15日間の日差再現性データは概ね良好であった。この結果より, オートQC機能は日常の精度管理業務に適用でき, 検査の効率化に資する機能だと考えられた。

**Key words** Atellica Solution, Atellica CH930, Auto QC, Quality control

## 1. はじめに

臨床検査において検査結果は疾患の診断, 治療および経過観察の指標となるため高い精度や正確性が求められる<sup>1)</sup>。そのため, 検査結果の信頼性を担保するために日々の精度管理業務は非常に重要である<sup>2)</sup>。一方で, 臨床検査技師が果たすべき役割として, チーム医療への参画や病棟業務, 検体採取・採血業務などの業務拡充が求められている<sup>3)</sup>。これらの背景から, 作業の効率化と結果の保証を両立させることが課題となっている。

Atellica Solution (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社, 以下シーメンス社)は免疫自動分析装置Atellica IM1600, 生化学自動分析装置Atellica CH930および検体投入回収部Atellica サンプルハンドラー (以下, SH) が連結された装置である。SHに内蔵された保冷庫 (以下, QC保冷庫) に精度管理試料やキャ

リプレートは個別に閉栓冷蔵保存され, 事前に設定した時間に試料を自動的に測定するオートQC機能が備わっている。そのため, 精度管理業務の一部を装置に委ねることが可能である。通常, 精度管理業務は臨床検査技師が精度管理試料を使用直前に冷蔵庫から取り出し, 装置にマニュアル投入する (以下, マニュアル) のが一般的である。そこで今回, オートQC機能が日常の精度管理業務において実運用下での活用が可能かどうかを確認することを目的に, 生化学検査26項目において検討したので報告する。

## 2. 材料および方法

### 1) 使用機器

生化学自動分析装置Atellica CH930 (シーメンス社)を使用した。

### 2) 使用試薬および精度管理試料

試薬はAtellica CH930専用試薬を使用し, 生化学検査26項目 (TP, ALB, T-CHO, TG, HDL-C, T-BIL, D-BIL, LD, AST, ALT,  $\gamma$ GT, ALP, AMY, CK, ChE, BUN, CRE, UA, GLU, Ca, IP, Fe, CRP, Na, K, Cl.)にて検証した。

精度管理試料は「リキッドマルチコールLevel 1・2 (以下, マルチコール1, マルチコール2)」(バイオ・ラッド ラボラトリーズ株式会社), 「QAPトロール1X・2X (以下, QAP1, QAP2)」(シスメックス株式会社), 「L-サイトロールI・II (以下, サイトロール1, サイトロール2)」(日水製薬株式会社)を使用した。

Received Sep. 9, 2020; Accepted Dec. 12, 2020

Seiichi IZAKI, Izumi SOGA

一般社団法人福岡県社会保険医療協会

社会保険稲築病院 検査部

〒820-0207 福岡県嘉麻市口春744-1

Department of Clinical Laboratory, Social Insurance  
Inatsuki Hospital, 744-1 Kuchinoharu, Kama, Fukuoka,  
Japan 820-0207

Corresponding author: 伊崎精一

Tel: 0948-42-1840

E-mail: izaki@inatsukihospital.jp

### 3) 方法

オートQC用とマニュアル用に精度管理試料を添付文書に従って準備した。オートQC用の各精度管理試料はプラスチックチューブに3 mL分注し、SH内の保冷庫(3.5℃)に保存した。保存後はオートQC機能を使用して、自動測定により測定とした。一方、マニュアル用の精度管理試料はバイアルのまま検査室冷蔵庫(4℃)に保管した。保管後は測定毎に冷蔵庫から取り出し、10回程転倒混和後サンプルカップに200 μL分注後、装置に搭載し測定した。

精度管理試料を各々1重、15日間測定し、これを1回として3回繰り返し実施した。また、オートQCとマニュアルの測定は同時刻に実施した。

#### (1) 日差再現性の評価

各精度管理試料、各項目における融解後安定性期限内における変動係数(CV)を求め、「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」(日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会)<sup>4)</sup>に記載されているCVAと比較し評価した。ただし、CVAが5%を超える項目は5%を上限とした。

#### (2) オートQC安定性の評価

各精度管理試料において、各項目の15日間におけるオートQCとマニュアルの測定値の相対誤差を求め、オートQCとマニュアルの差について評価した。相対誤差(%)は(オートQCの測定値-マニュアルの測定値)/マニュアルの測定値×100で算出した。

## 3. 結果

### 1) 日差再現性の評価

ALB, Ca, CRP, Na, Clの一部の精度管理試料を除いて、1回目の各項目のCVはオートQCが0.0~4.5%、マニュアルが0.0~4.5%とCVA以下または5%以下を概ね満たしていた(Table 1~4)。また、2回目の各項目のCVはオートQCが0.0~4.3%、マニュアルが0.0~3.9%、3回目の各項目のCVは、オートQCが0.0~4.5%、マニュアルが0.0~4.6%であった。なお、マルチコール1, 2においてはCRPが添加されていないためCRPは評価対象外とした。

### 2) オートQCの評価

TG, T-BIL, D-BIL, AST, ALT, γGT, AMY, CK, CRE, Ca, IP, CRPの一部の精度管理試料を除いて、相対誤差の最小値および最大値は5%以下を満たしていた(Table 5)。また、オートQCとマニュアルの15日間の測定値はほぼ同じ挙動を示した(Fig. 1-7)。なお、CRPにおいてマルチコール1, 2にはCRPが添加されていないため評価対象から外した。

## 4. 考察

今回、免疫生化学統合分析装置Atellica Solutionの生化学項目においてオートQC機能の評価を行った。装置の精密性を確認するために検討した日差再現性のCVは、一部の項目を除きCVA以下または5%以下を概ね満たしており、また3回の結果は同様に良好の結果が得られた。CVがCVAおよび5%を超えた項目については、精度管理試料が低濃度であることが原因だと考えられた。

上記の結果を踏まえて、オートQC機能について評価した。15日間におけるオートQCとマニュアルの相対誤差は、一部の項目、精度管理試料を除き5%以下であった。マルチコール1, QAP1, スイトロール1, において相対誤差が5%を超えた場合が多く見られ、またTGではスイトロール2においても相対誤差が5%を超えた場合があったが、精度管理試料が低濃度であることが原因だと考えられた。

15日間のオートQCとマニュアルの測定値をプロットした結果、ほぼ同じ挙動を示していることより、一部、相対誤差が大きい日はあったが、装置の精密性を加味すると良好な結果であり、オートQCとマニュアルの測定値はほぼ同等であると考えられた。オートQCの場合、QC保冷庫に保管した精度管理試料を転倒混和せずに測定するため、濃度勾配やプラスチックチューブ内壁への水滴の付着による測定値の変動が懸念されたが、マニュアルとの測定値差がほぼないことから濃度勾配や水滴による影響は非常に小さいものであると考えられた。また、温度の影響を受けやすいCKや光の影響を受けやすいT-BIL, D-BILにおいてもオートQCとマニュアルの測定値が同じ挙動を示したことから、Atellica Solutionに内蔵されたQC保冷庫には、十分な保冷および遮光機能が備えられていることが考えられた。保冷機能が備えられている既存の生化学自動分析装置も流通しているが、精度管理試料の閉栓方法や保冷方法が簡易的であり、Atellica Solutionのように2週間のような長期間の装置内での保存を想定した機能ではない。Atellica solutionは精度管理試料を個別の専用容器に閉栓冷蔵保存し、さらには専用容器全体を冷蔵保存する仕組みのためより精度管理物質が安定した状態で保存されると考えられる。シーメンス社はリキッドマルチコールをオートQC専用のコントロールとして推奨しているが、本研究において、QAPトロール, スイトロールにおいてもオートQCとマニュアルと同様の安定性を示したことから、これらの精度管理試料を日常の精度管理試料として選択できる可能性が示された。

Table 1 Between-day precision for TP, ALB, Lipid, and Bilirubin (n=1, 15days)

		TP(g/dL)											
		Multiquial 1		Multiquial 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
		Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean		3.89	3.85	5.70	5.71	4.88	4.83	7.40	7.35	6.53	6.50	8.73	8.70
SD		0.05	0.05	0.00	0.03	0.05	0.05	0.00	0.06	0.06	0.00	0.06	0.00
CV(%)		1.2	1.4	0.0	0.5	1.0	1.0	0.0	0.8	0.9	0.0	0.7	0.0
CVA(%)		1.5											
		ALB(g/dL)											
		Multiquial 1		Multiquial 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
		Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean		2.41	2.43	3.53	3.55	3.05	3.08	4.53	4.50	3.97	4.03	5.40	5.40
SD		0.04	0.05	0.05	0.05	0.06	0.05	0.05	0.00	0.06	0.06	0.00	0.00
CV(%)		1.5	1.9	1.3	1.5	1.9	1.6	1.1	0.0	1.5	1.4	0.0	0.0
CVA(%)		1.6											
		T-CHO(mg/dL)											
		Multiquial 1		Multiquial 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
		Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean		105.9	105.4	180.6	180.3	102.8	103.0	247.8	248.3	123.7	125.3	169.3	169.3
SD		1.4	1.1	1.7	0.9	1.0	1.4	1.0	1.7	1.5	0.6	0.6	1.5
CV(%)		1.4	1.1	0.9	0.5	0.9	1.4	0.4	0.7	1.2	0.5	0.3	0.9
CVA(%)		3.4											
		TG(mg/dL)											
		Multiquial 1		Multiquial 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
		Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean		90.9	91.0	137.6	138.2	107.0	106.3	248.3	249.8	43.3	43.7	60.7	60.3
SD		1.1	1.3	1.3	1.0	1.8	0.5	3.8	2.2	1.2	1.5	1.2	0.6
CV(%)		1.2	1.4	0.9	0.7	1.7	0.5	1.5	0.9	2.7	3.5	1.9	1.0
CVA(%)		14.8											
		HDL-C(mg/dL)											
		Multiquial 1		Multiquial 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
		Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean		23.00	23.33	42.29	42.83	27.75	27.75	75.50	76.25	38.67	39.00	54.33	54.33
SD		0.00	0.52	0.76	0.75	0.50	0.50	1.29	0.50	0.58	0.00	0.58	0.58
CV(%)		0.0	2.2	1.8	1.8	1.8	1.8	1.7	0.7	1.5	0.0	1.1	1.1
CVA(%)		4.2											
		T-BIL(mg/dL)											
		Multiquial 1		Multiquial 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
		Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean		0.672	0.673	3.229	3.244	1.153	1.145	4.320	4.318	0.640	0.630	2.460	2.405
SD		0.007	0.005	0.021	0.011	0.005	0.006	0.016	0.021	0.000	0.000	0.014	0.007
CV(%)		1.0	0.7	0.6	0.3	0.4	0.5	0.4	0.5	0.0	0.0	0.6	0.3
CVA(%)		11.7											
		D-BIL(mg/dL)											
		Multiquial 1		Multiquial 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
		Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean		0.334	0.335	1.466	1.475	0.588	0.583	2.230	2.240	0.365	0.370	1.145	1.155
SD		0.015	0.015	0.015	0.014	0.010	0.005	0.014	0.008	0.007	0.014	0.021	0.021
CV(%)		4.5	4.5	1.0	0.9	1.6	0.9	0.6	0.4	1.9	3.8	1.9	1.8
CVA(%)		14.8											

Stability of thawed opened  
 Multiquial : 14 days (Except – T-BIL : 9 days, TG, HDL-C, D-BIL : 7 days)  
 QAP trol: 4 days  
 Suitrol : 3 days (Except – T-BIL, D-BIL : 2 days)

Table 2 Between-day precision for Enzymes (n=1, 15days)

	LD(U/L)											
	Multiqual 1		Multiqual 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean	122.0	123.0	173.6	174.8	163.0	164.0	397.8	400.8	171.0	170.3	410.7	416.3
SD	3.2	2.4	4.1	2.4	2.7	1.4	3.4	2.1	1.0	1.2	3.1	2.5
CV(%)	2.6	1.9	2.3	1.3	1.7	0.9	0.9	0.5	0.6	0.7	0.7	0.6
CVA(%)	3.4											
	AST(U/L)											
	Multiqual 1		Multiqual 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean	44.9	44.9	112.9	113.4	40.5	42.0	117.5	116.8	37.0	37.3	179.3	179.0
SD	1.4	0.8	1.5	1.4	0.6	1.4	1.3	1.0	0.0	0.6	1.2	1.0
CV(%)	3.0	1.9	1.3	1.2	1.4	3.4	1.1	0.8	0.0	1.5	0.6	0.6
CVA(%)	7.6											
	ALT(U/L)											
	Multiqual 1		Multiqual 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean	27.1	27.0	89.3	90.3	34.5	35.0	108.0	107.5	34.3	34.7	182.7	181.7
SD	1.1	0.6	1.9	1.3	1.3	0.8	2.2	1.3	0.6	0.6	2.1	1.5
CV(%)	4.1	2.3	2.2	1.4	3.7	2.3	2.0	1.2	1.7	1.7	1.1	0.8
CVA(%)	11.1											
	γGT(U/L)											
	Multiqual 1		Multiqual 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean	30.0	30.4	83.7	83.6	28.0	27.8	89.5	89.5	48.3	47.3	141.7	142.0
SD	1.4	0.5	0.7	1.5	0.0	0.5	0.6	1.3	0.6	0.6	1.5	1.0
CV(%)	4.5	1.7	0.9	1.8	0.0	1.8	0.6	1.4	1.2	1.2	1.1	0.7
CVA(%)	8.2											
	ALP(U/L)											
	Multiqual 1		Multiqual 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean	97.3	96.3	346.0	346.6	201.3	200.5	434.0	436.0	201.7	203.3	488.0	490.3
SD	2.1	1.6	6.8	6.8	1.3	2.5	1.8	5.6	0.6	1.5	2.0	3.5
CV(%)	2.2	1.6	2.0	2.0	0.6	1.3	0.4	1.3	0.3	0.8	0.4	0.7
CVA(%)	3.9											
	AMY(U/L)											
	Multiqual 1		Multiqual 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean	47.9	47.8	151.9	152.3	107.3	106.8	259.3	259.8	135.0	135.3	311.7	312.0
SD	0.3	0.4	1.1	0.8	0.5	0.5	0.5	1.0	0.0	1.2	0.6	2.0
CV(%)	0.6	0.8	0.8	0.5	0.5	0.5	0.2	0.4	0.0	0.9	0.2	0.6
CVA(%)	4.2											
	CK(U/L)											
	Multiqual 1		Multiqual 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean	77.7	77.5	258.7	258.7	155.8	152.0	325.0	326.8	192.3	192.3	439.7	440.7
SD	1.6	1.9	2.5	3.7	0.5	1.6	2.2	2.8	0.6	3.8	5.9	1.2
CV(%)	2.1	2.4	1.0	1.4	0.3	1.1	0.7	0.8	0.3	2.0	1.3	0.3
CVA(%)	11.1											
	ChE(U/L)											
	Multiqual 1		Multiqual 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean	174.9	173.3	245.1	246.5	187.5	186.5	352.0	353.3	306.0	303.7	415.0	414.7
SD	3.3	1.4	1.3	3.1	1.9	0.6	4.1	1.9	2.0	0.6	4.4	1.2
CV(%)	1.9	0.8	0.5	1.3	1.0	0.3	1.2	0.5	0.7	0.2	1.1	0.3
CVA(%)	2.6											

Stability of thawed opened  
 Multiqual : 14 days (Except – AST, ALP : 9 days, CK, ChE: 7 days)  
 QAP trol: 4 days  
 Suitrol : 3 days

Table 3 Between-day precision for Nitrogen-containing, GLU, Ca, IP, Fe (n=1, 15days)

	BUN(mg/dL)											
	Multiquial 1		Multiquial 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean	15.56	15.65	40.14	40.38	17.35	17.28	43.55	43.88	16.30	16.23	47.63	48.20
SD	0.40	0.20	0.38	0.32	0.13	0.35	0.26	0.91	0.26	0.35	0.12	0.26
CV(%)	2.6	1.3	0.9	0.8	0.7	2.0	0.6	2.1	1.6	2.2	0.2	0.5
CVA(%)	7.1											
	CRE(mg/dL)											
	Multiquial 1		Multiquial 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean	0.809	0.804	1.819	1.834	0.965	0.985	4.293	4.310	0.963	0.957	5.687	5.713
SD	0.016	0.015	0.031	0.045	0.006	0.010	0.039	0.047	0.006	0.006	0.021	0.035
CV(%)	1.9	1.9	1.7	2.4	0.6	1.0	0.9	1.1	0.6	0.6	0.4	0.6
CVA(%)	2.7											
	UA(mg/dL)											
	Multiquial 1		Multiquial 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean	3.49	3.49	6.20	6.24	5.40	5.45	8.63	8.68	3.80	3.80	10.10	10.07
SD	0.04	0.03	0.04	0.07	0.00	0.06	0.05	0.05	0.00	0.00	0.00	0.06
CV(%)	1.0	0.9	0.6	1.1	0.0	1.1	0.6	0.6	0.0	0.0	0.0	0.6
CVA(%)	4.4											
	GLU(mg/dL)											
	Multiquial 1		Multiquial 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean	60.2	60.1	115.3	116.0	92.0	92.0	233.5	234.3	98.3	98.7	298.3	300.7
SD	0.7	0.3	1.1	0.8	0.8	0.0	2.1	2.1	0.6	1.2	2.1	0.6
CV(%)	1.2	0.5	0.9	0.7	0.9	0.0	0.9	0.9	0.6	1.2	0.7	0.2
CVA(%)	2.9											
	Ca(mg/dL)											
	Multiquial 1		Multiquial 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean	6.492	6.668	10.254	10.420	8.920	8.958	11.918	11.950	9.647	9.617	14.173	14.077
SD	0.067	0.080	0.077	0.176	0.080	0.104	0.130	0.096	0.129	0.121	0.215	0.222
CV(%)	1.0	1.2	0.8	1.7	0.9	1.2	1.1	0.8	1.3	1.3	1.5	1.6
CVA(%)	1.3											
	IP(mg/dL)											
	Multiquial 1		Multiquial 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean	1.99	1.98	4.07	4.08	3.55	3.55	7.63	7.60	3.50	3.53	8.83	8.83
SD	0.04	0.08	0.05	0.08	0.06	0.06	0.05	0.00	0.00	0.06	0.06	0.06
CV(%)	1.9	3.8	1.2	1.8	1.6	1.6	0.7	0.0	0.0	1.6	0.7	0.7
CVA(%)	4.6											
	Fe(µg/dL)											
	Multiquial 1		Multiquial 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean	77.6	78.8	155.6	157.5	100.5	101.3	209.5	210.8	125.3	127.7	205.7	209.0
SD	1.8	1.5	1.6	2.0	0.6	0.5	0.6	1.0	0.6	2.9	0.6	3.5
CV(%)	2.3	1.9	1.0	1.3	0.6	0.5	0.3	0.5	0.5	2.3	0.3	1.7
CVA(%)	16.9											

Stability of thawed opened  
 Multiquial : 14 days (Except – IP : 7 days)  
 QAP trol: 4 days  
 Suitrol : 3 days

Table 4 Between-day precision for CRP, ISE (n=1, 15days)

	CRP(mg/dL)											
	Multiquel 1		Multiquel 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean	0.000	0.000	0.000	0.000	0.460	0.453	4.045	4.035	1.207	1.177	3.817	3.787
SD	0.000	0.000	0.000	0.000	0.023	0.026	0.071	0.024	0.025	0.021	0.081	0.040
CV(%)	-	-	-	-	5.0	5.8	1.8	0.6	2.1	1.8	2.1	1.1
CVA(%)	28.6											
	Na(mmol/L)											
	Multiquel 1		Multiquel 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean	113.5	113.2	140.9	141.9	129.8	129.3	150.5	150.5	138.7	138.7	157.0	156.3
SD	0.9	1.4	0.9	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.0	0.6
CV(%)	0.8	1.2	0.6	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.0	0.4
CVA(%)	0.4											
	K(mmol/L)											
	Multiquel 1		Multiquel 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean	2.60	2.60	4.01	4.05	4.00	4.00	5.88	5.85	4.40	4.40	6.30	6.30
SD	0.00	0.00	0.04	0.05	0.00	0.00	0.05	0.06	0.00	0.00	0.00	0.00
CV(%)	0.0	0.0	0.9	1.3	0.0	0.0	0.9	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
CVA(%)	2.6											
	Cl(mmol/L)											
	Multiquel 1		Multiquel 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual	Auto QC	Manual
Mean	76.5	77.7	99.5	99.9	95.3	95.8	111.5	112.0	101.0	101.0	118.0	118.0
SD	0.9	0.6	0.9	0.7	0.5	0.5	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
CV(%)	1.1	0.8	0.9	0.7	0.5	0.5	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
CVA(%)	0.7											

Stability of thawed opened  
 Multiquel : 14 days  
 QAP trol: 4 days  
 Suitrol : 3 days

Table 5 The ratio of different value between Auto and Manual QC

		Mutiqua1 1		Mutiqua1 2		QAP trol 1		QAP trol 2		Suitrol 1		Suitrol 2	
		Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
TP	%	-2.6	2.6	-1.7	0.0	0.0	2.1	-1.4	1.4	-1.5	1.5	-1.1	1.1
ALB	%	-4.0	4.2	-2.8	2.9	-3.2	3.3	-2.2	2.2	-2.5	0.0	-1.8	0.0
T-CHO	%	-1.9	1.0	-1.6	2.2	-2.8	2.0	-1.2	0.8	-3.1	0.0	-1.2	1.8
TG	%	-3.3	2.2	-2.8	1.5	-3.6	2.8	-2.8	0.8	-4.5	7.1	-3.3	5.0
HDL-C	%	-4.3	0.0	-4.5	0.0	-3.6	3.8	-2.6	1.4	-2.6	0.0	-1.9	0.0
T-BIL	%	-1.5	1.5	-2.5	0.6	0.0	1.8	-0.5	1.2	0.0	1.7	2.1	6.7
D-BIL	%	-6.1	6.5	-2.0	0.0	0.0	3.6	-0.9	1.4	-3.1	3.4	-0.9	4.6
LD	%	-2.5	0.8	-2.9	2.3	-3.6	1.2	-2.0	0.5	-1.8	1.8	-4.2	3.7
AST	%	-4.4	6.8	-2.6	2.7	-6.8	4.8	-1.7	1.7	-5.1	7.9	-1.1	1.7
ALT	%	-3.7	11.5	-3.3	3.3	-3.0	9.4	-2.8	2.8	-8.8	9.4	-1.7	1.1
γGT	%	-9.7	3.3	-3.5	2.5	-17.2	11.5	-2.2	4.7	-8.3	4.3	-2.8	1.4
ALP	%	-1.1	3.1	-2.5	0.6	-1.0	2.5	-1.8	1.8	-2.4	1.5	-1.6	1.2
AMY	%	-2.1	2.1	-2.0	1.3	0.0	2.9	-1.2	0.8	-0.7	3.0	-1.3	0.3
CK	%	-2.5	4.0	-1.5	2.0	-0.7	4.9	-1.5	2.5	-3.6	3.2	-1.8	1.4
ChE	%	-4.5	2.9	-2.4	1.2	-3.2	3.8	-1.7	1.7	-1.6	1.7	-1.7	1.2
BUN	%	-2.6	3.2	-1.7	1.0	-3.5	1.8	-4.0	1.6	-3.0	2.6	-2.3	0.6
CRE	%	-2.5	2.5	-3.7	1.1	-3.0	2.1	-1.4	1.2	-1.0	2.1	-4.7	0.9
UA	%	-2.9	2.9	-1.6	0.0	-3.6	1.9	-1.1	1.2	0.0	2.6	-2.0	1.0
GLU	%	-1.7	1.7	-1.7	0.0	-1.1	3.4	-2.1	1.7	-2.0	1.0	-1.7	1.3
Ca	%	-3.9	-1.5	-4.9	1.0	-3.4	1.1	-2.0	0.7	-3.2	3.6	-3.3	3.1
IP	%	-4.8	5.3	-2.4	2.5	-2.8	5.6	-1.3	1.3	-2.8	2.8	-1.1	1.1
Fe	%	-2.6	0.0	-3.7	0.0	-1.0	1.1	-3.3	0.0	-4.7	0.8	-3.4	1.5
CRP	%	-	-	-	-	-4.7	9.1	-2.7	2.5	-4.9	6.0	-3.4	2.5
Na	%	-0.9	1.8	-2.1	0.0	-0.8	0.8	-0.7	0.7	-2.8	1.5	-1.9	0.6
K	%	0.0	0.0	-2.4	0.0	0.0	0.0	-1.7	1.7	-2.2	0.0	-3.1	0.0
Cl	%	-2.6	0.0	-1.0	0.0	-1.1	0.0	-1.8	0.0	-2.0	0.0	-0.9	0.0

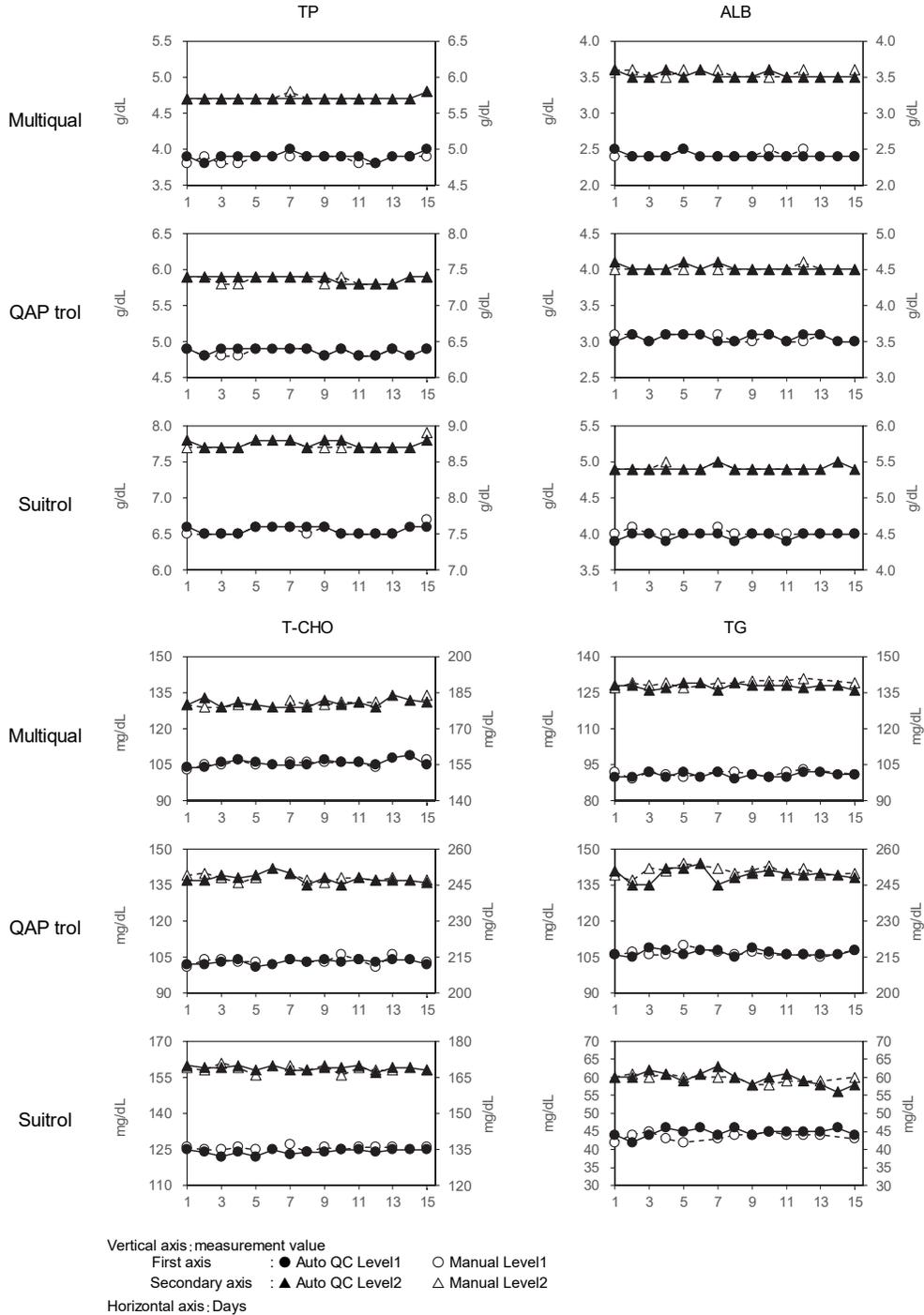


Fig. 1 Between-day precision of Auto QC and Manual QC for TP, ALB, T-CHO, TG

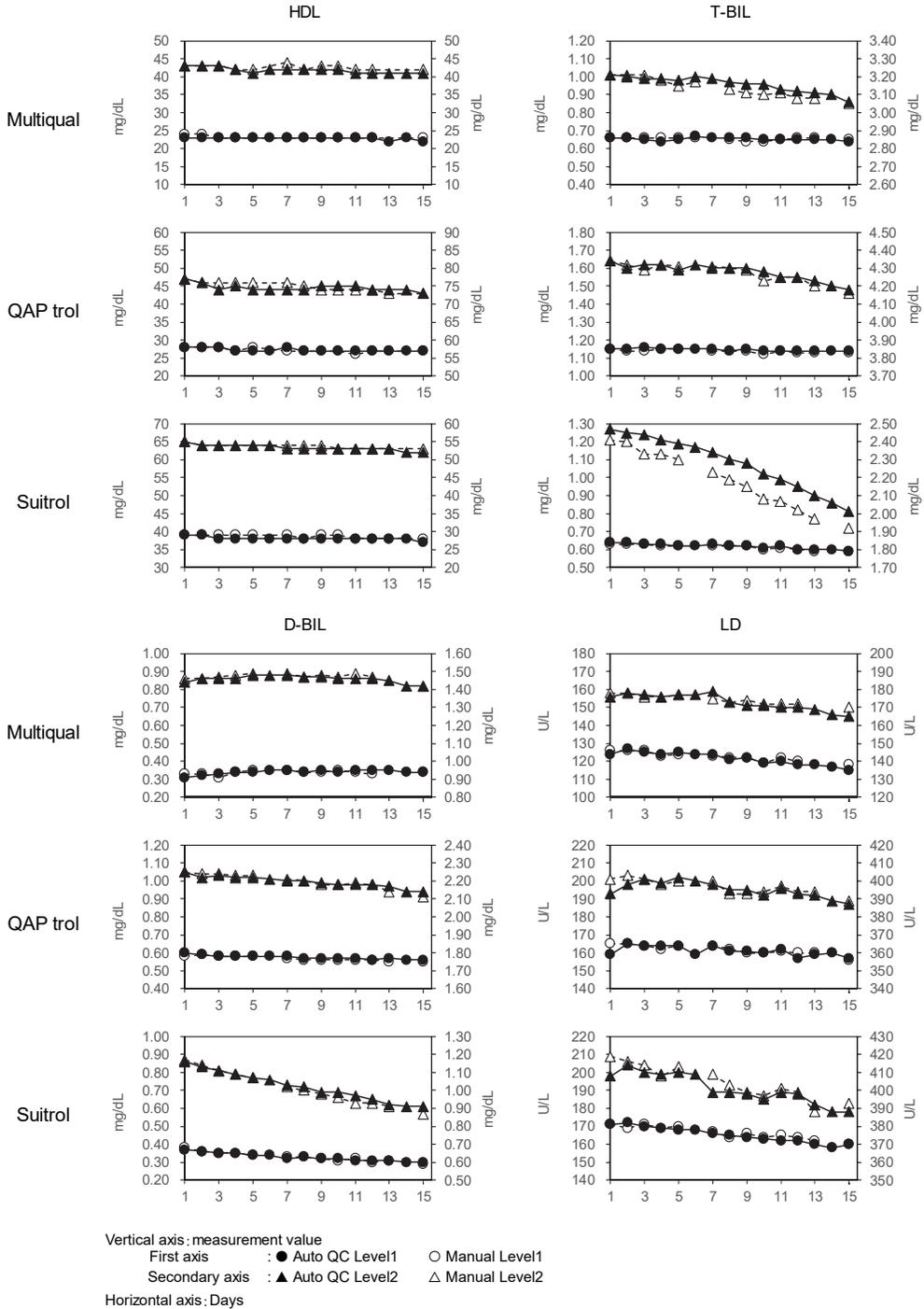


Fig. 2 Between-day precision of Auto QC and Manual QC for HDL, T-BIL, D-BIL, LD

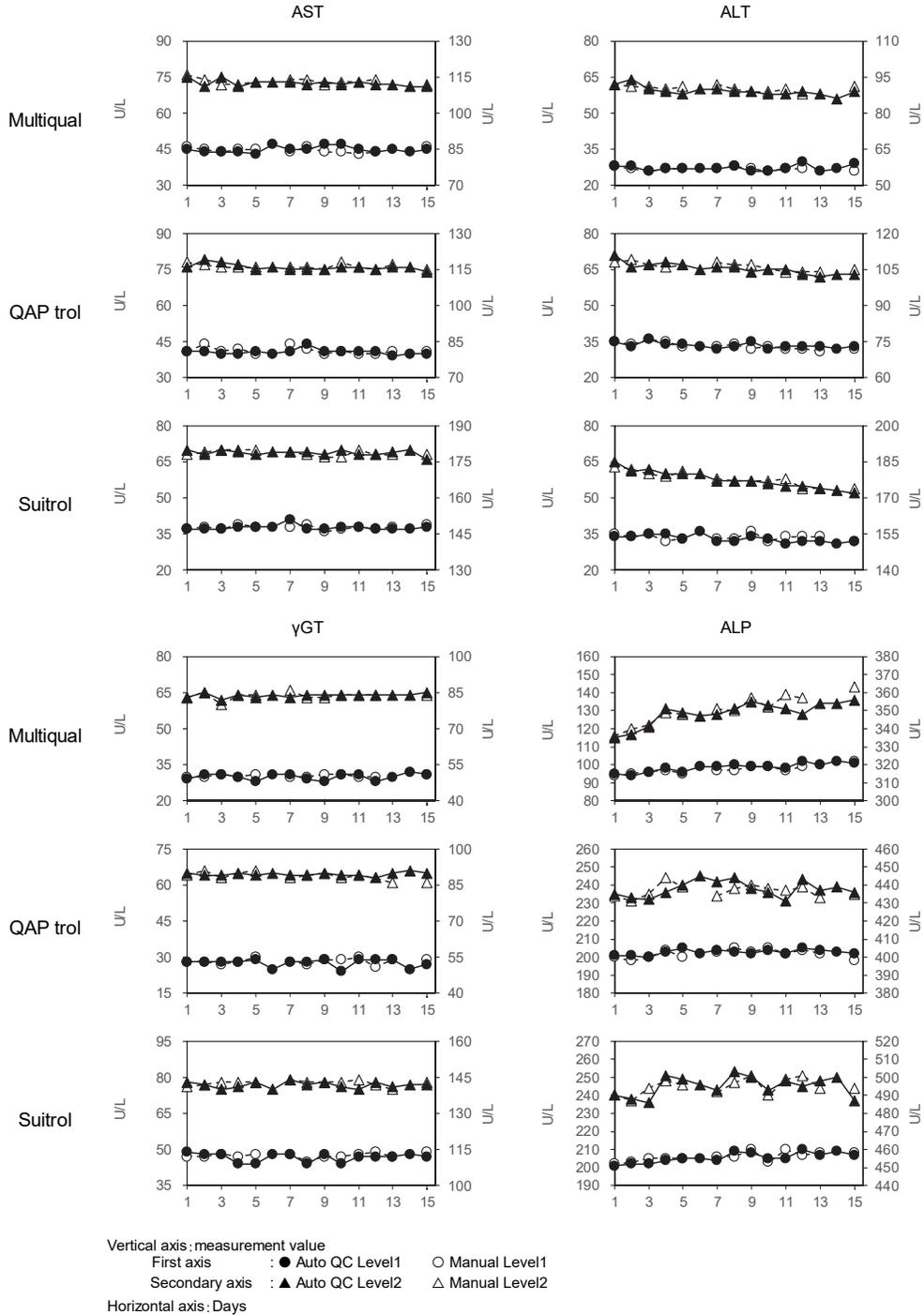


Fig. 3 Between-day precision of Auto QC and Manual QC for AST, ALT,  $\gamma$ GT, ALP

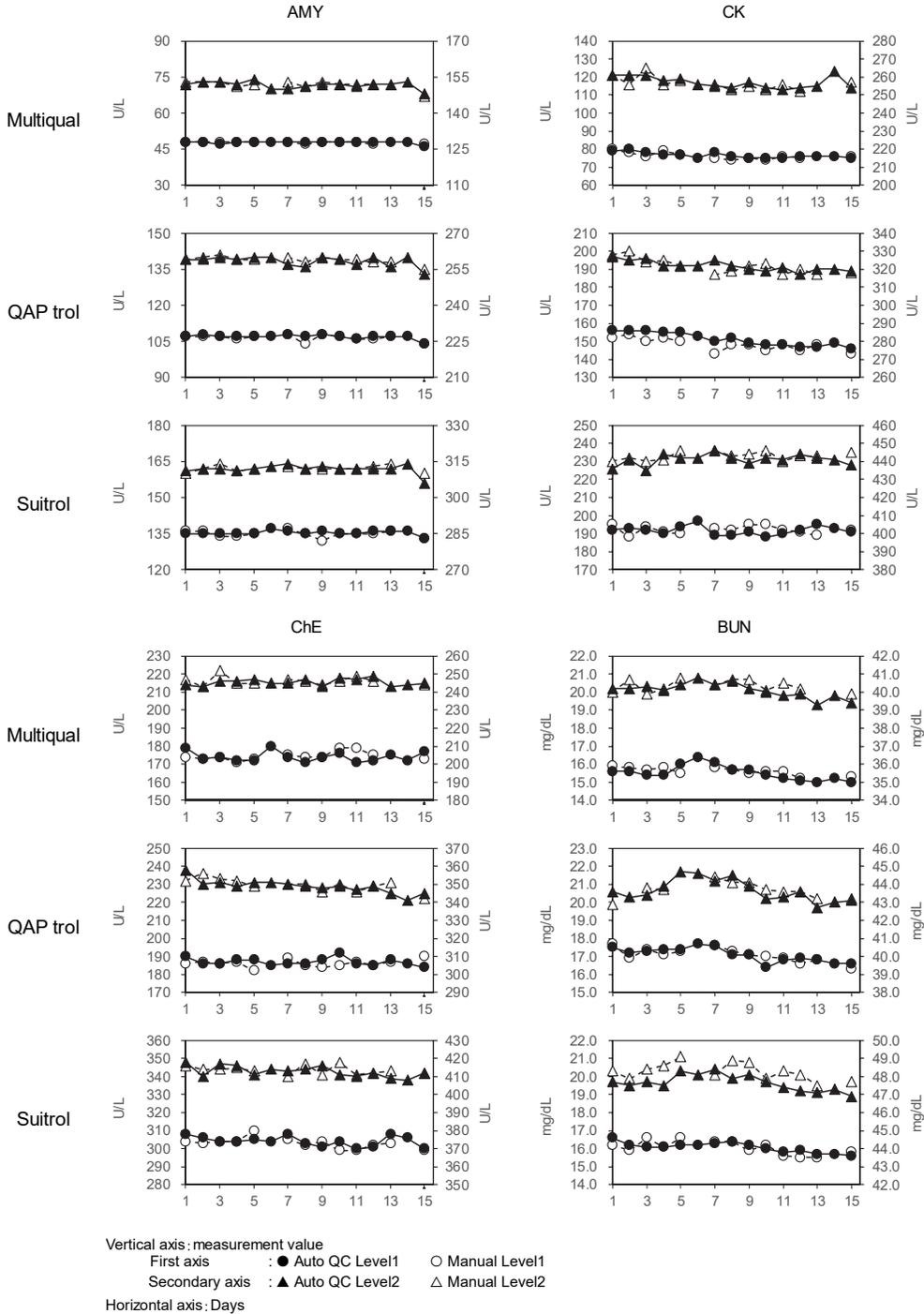


Fig. 4 Between-day precision of Auto QC and Manual QC for AMY, CK, ChE, BUN

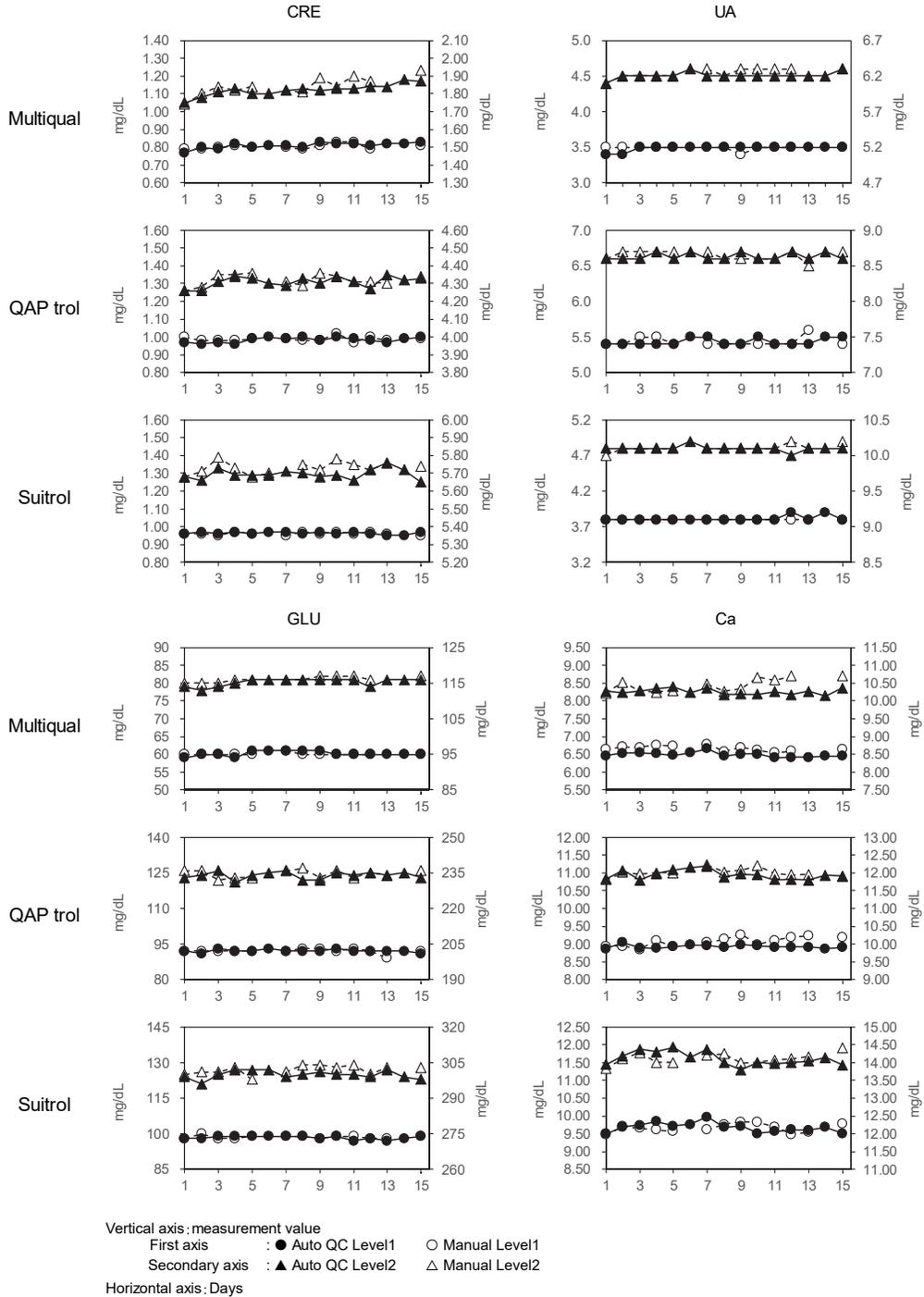


Fig. 5 Between-day precision of Auto QC and Manual QC for CRE, UA, GLU, Ca

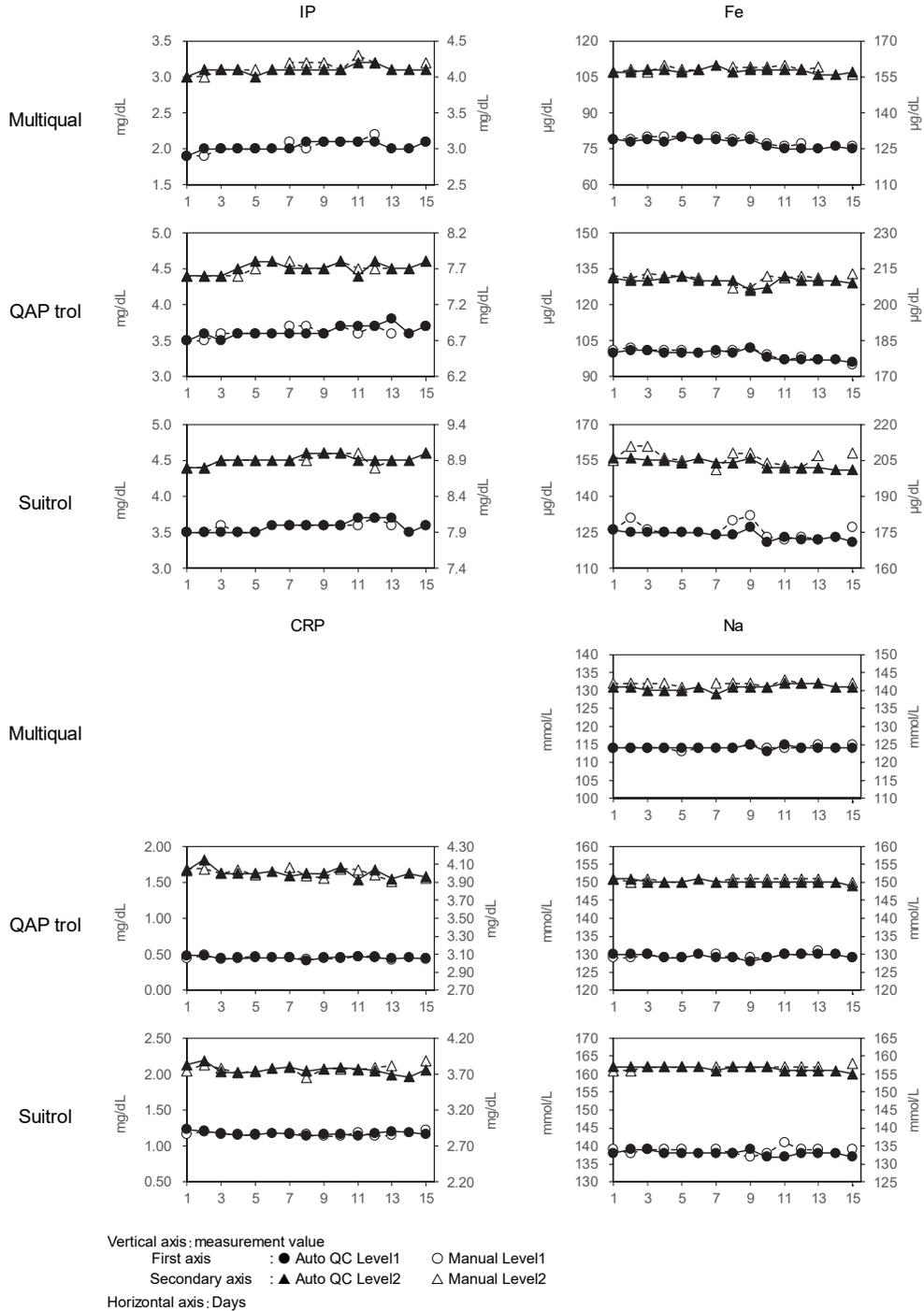


Fig. 6 Between-day precision of Auto QC and Manual QC for IP, Fe, CRP, Na

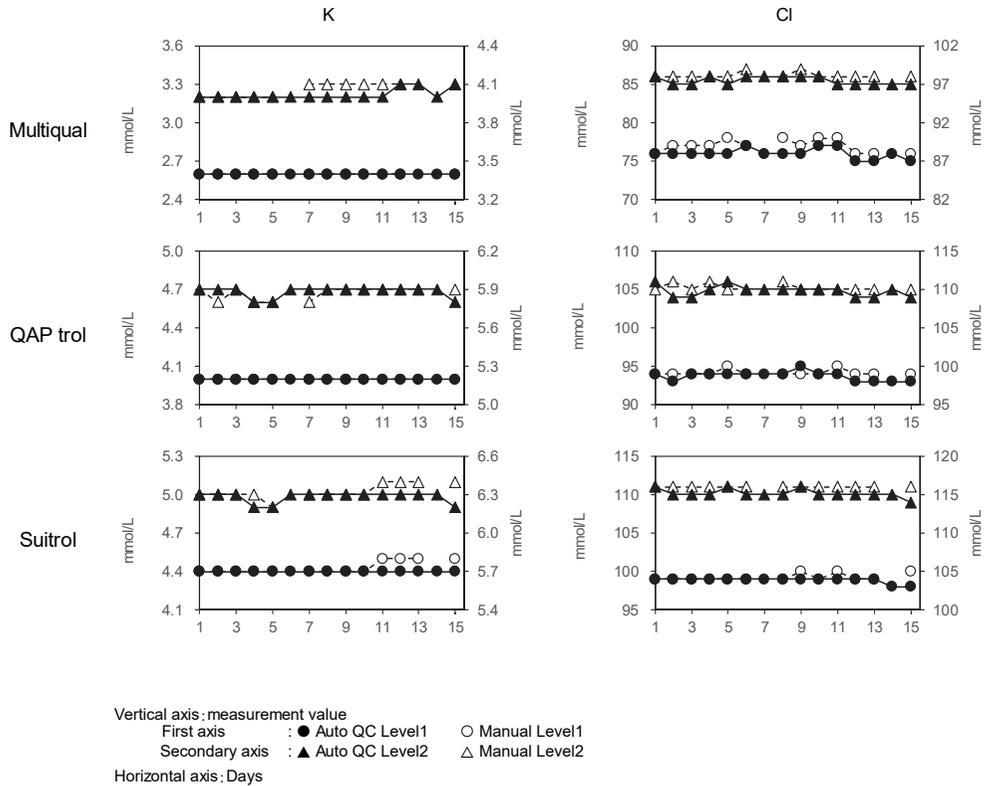


Fig. 7 Between-day precision of Auto QC and Manual QC for K, Cl.

## 5. 結論

Atellica SolutionのオートQC機能を用いた日差再現性はマニュアルと同等の結果であった。したがって、オートQC機能は実用的であり、精度管理業務を装置に委ねることが可能となるため、業務を効率化できることが考えられる。また、精度管理業務の負担が軽減されるため、限られた人員で他業務との兼任が可能な検査室を構築できることが期待される。

なお本論文の要旨は、日本臨床検査自動化学会第51回大会にて口演発表を行った。

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) 河合 忠. 臨床検査室の国際認定. 日本内科学会雑誌 2013;102:3080-3087
- 2) 鈴木 隆史. 臨床検査における精度管理. 総合健診. 2019;46:226-235
- 3) 伊崎 精一. 臨床検査分析装置一括導入に伴う運用効果の検証. 2020;43:1-4
- 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特許誤差限界. 臨床化学. 2006;35:144-153.

# グルコース値測定間隔が血糖変動値にもたらす影響

Influence of Glucose Measurement Interval on Glycemic Variability Values

武石宗一 坪井宏樹

**要旨** 血糖測定間隔そのものが算出される血糖変動値 (GV) にどのように影響を与えるかを検討した。持続血糖モニター (CGM) (iPro2) にて24時間血糖値を測定した2型糖尿病患者96例のデータを横断的に検討した。288の約数回毎 (2, 72, 96, 144, 288回毎は除外) に等間隔に抽出した測定値から算出されたGVを比較した。Time in range (70–180 mg/dL) [TIR 70–180], 標準偏差, 変動係数において, 15, 20, 30, 40, 45, 60, 80, 90, 120, 160, 180, 240分毎抽出値それぞれから算出されたGVすべてと5分毎測定値から算出されたGVとの相関係数は約0.9以上であった。TIR 70–180, 標準偏差, 変動係数において, CGM測定値 (5分毎) から算出されたGVは, 4時間毎の測定からの算出でも理論上概ね同値を保ち, 相関係数も理論上約0.9以上を維持できる可能性が示唆された。

**Key words** CGM, SMBG, glycemic variability value, measurement interval

## 1. 緒言

血糖変動の評価において, 持続血糖モニター (CGM) が普及する前は血糖自己測定 (SMBG) が主流の手段であった。ただSMBGでは1日の測定回数は, 外来患者では就寝中に測定できないことなどを考慮すると, また入院患者では測定時の痛みなどを倫理的に考慮すると, 多くても6~8回程度が限度であると考えられるため, 血糖変動の評価の精度には限界があると考えられていた。その点においてはCGMが普及したことで血糖変動の評価の精度は目覚ましく向上したわけだが, 一般的にCGMはSMBGに比べて高額であるため費用の面でSMBGしか施行できないケースや, 例えば入院集中治療中の患者で放射線検査のためCGMが施行できないケースなども存在しうると推察される。ただ近年, 1型糖尿病患者においてCGMで測定され

た5分毎 (1日288回) 測定値から算出された24時間の平均血糖値及びTime in range (61–180 mg/dL) が8-points SMBG値 (毎食前+毎食後2時間+就寝前+深夜) から算出された同指標とほぼ同等の値をとることが報告された<sup>1)</sup>。SMBGで現実的に測定しうる頻度でCGMとほぼ同等の評価ができれば, SMBGしか施行できない上述のケースにおいては非常に意義深い<sup>2)</sup>が, すべての血糖変動指標において1日288回と8回でほぼ同等の値をとるとは限らず, 特にMean absolute glucose (MAG)<sup>2)3)</sup>やGlycemic variability percentage (GVP)<sup>4)</sup>など血糖変動の幅と頻度を両方とも反映する指標ではグルコース値測定間隔そのものが算出される血糖変動指標値 (GV) に影響を与える可能性がある。加えて, 同じ1日8回でも入院集中治療中等で施行される等間隔での測定における平均血糖値やTime in rangeが1日288回とほぼ同等の値をとるかどうかは不明である。そこで今回我々は, 測定間隔そのものが算出されるGVにどのように影響を与えるかを, CGM (Medtronic iPro2; Medtronic Minimed, Northridge, CA, USA) にて測定された24時間測定値288回から等間隔で抽出した測定値を用いて検討した。

## 2. 対象と方法

### 1) 研究デザインと対象患者選定

本研究は横断研究である。2型糖尿病患者96例においてCGM (iPro2) で入院中持続測定された24時間測定値

Received Nov. 9, 2020; Accepted Dec. 21, 2020

Soichi TAKEISHI, Hiroki TSUBOI

社会医療法人志聖会総合犬山中央病院糖尿病内科  
〒484-8511 愛知県犬山市大字五郎丸字二子塚6

Department of Diabetes, Inuyama Chuo General Hospital (6, Futagozuka, Goromaru, Inuyama-city, Aichi, 484-8511, Japan)

Corresponding author: 武石宗一

Tel: 0568-62-8111 Fax: 0568-62-9289

E-mail: souichi19811225@yahoo.co.jp

を解析した。288の約数回毎（2回毎は現存するCGMの測定頻度（15分毎）より多いため、72, 96, 144, 288回毎は抽出頻度が6回を下回るため除外）に等間隔に抽出した測定値から算出されたGVを比較した。また、抽出間隔が長くなるほど抽出開始時間が平均血糖値により与えていく影響を極力減じるため、全96例を平均血糖値（288回毎測定）順に並べ、平均血糖値最大の症例を‘1’とし、順に最小の症例‘96’まで番号を振り、抽出開始時間を‘1’の00:00から‘96’、‘2’、‘95’・・・‘48’、‘49’の順に15分ずつ遅らせた。

研究プロトコルは総合犬山中央病院倫理委員会により承認され（承認番号：2019年 第VI号, 承認日：2019年12月16日）、UMINに登録された（UMIN000038904）。ヘルシンキ宣言のガイドラインに従ったインフォームドコンセントを行い同意を得た患者を本研究に登録した。

2) アウトカム

(1)主要評価項目

5分毎測定値から算出されるTime in range (70-180 mg/dL)<sup>5)6)</sup> (TIR 70-180) と240分毎抽出値から算出されるTIR 70-180の関連

(2)副次評価項目

- ① GV (TIR 70-180, 平均血糖値<sup>5)</sup>, 標準偏差, 変動係数<sup>5)</sup>, MAG, GVP) における, 5分毎測定値から算出されるGVと15, 20, 30, 40, 45, 60, 80, 90, 120, 160, 180, 240分毎抽出値それぞれから算出されるGV

との関連（主要評価項目を除く）

- ② 5分毎測定値及び15, 20, 30, 40, 45, 60, 80, 90, 120, 160, 180, 240分毎抽出値それぞれから算出されるGV
- ③ 模擬的に作成した, 10分毎連続抽出測定値（抽0, 10分値）及びその期間内の5分値（抽0, 5, 抽10分値）から算出されたMAG, GVPの比較。  
模擬的に作成した, 15分毎連続抽出測定値（抽0, 15分値）及びその期間内の5分値（抽0, 5, 10, 抽15分値）から算出されたMAG, GVPの比較。
- ④ CGM (iPro2) での24時間測定回数値288の約数同士  
の関連を示した樹形図

3) 統計解析方法

結果は平均値（±標準偏差）で表し、スピアマンの順位相関係数を用い、危険率5%未満を有意とした。データはBellCurveエクセル統計（株式会社 社会情報サービス）を用いて分析した。

4. 結果

(1)患者背景

患者背景をTable 1に示す。

(2)主要評価項目

5分毎測定値から算出されるTIR 70-180と240分毎抽出値から算出されるTIR 70-180との相関係数は0.90であった (Fig. 1)。

Table 1 Patient characteristics and glycemic variability values derived from every extraction

Data are shown as mean and standard deviation (SD).

BMI; body mass index, HbA1c; glycosylated haemoglobin, CPI; C-peptide index, U-CPR; urine-CPR, TIR 70-180; percentage of time in target range (70-180 mg/dL), MAG; mean absolute glucose, GVP; glycemic variability percentage, Mean; mean glucose level, SD; standard deviation, CV; coefficient of variation, interval; extraction interval

Characteristic	Total	Interval	TIR 70-180, %	MAG, mg/dL/hr	GVP, %	Mean, mg/dL	SD, mg/dL	CV, %
N (Male / Female)	96 (52 / 44)	5 min	70.25	31.16	20.62	152.83	43.75	28.47
Age, years	70.5 ± 11.9	15 min	70.27	30.21	19.66	152.81	43.77	28.49
Duration of diabetes, years	13.6 ± 11.3	20 min	70.14	29.56	19.06	152.83	43.76	28.47
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24.1 ± 5.3	30 min	70.16	28.08	17.72	152.79	43.76	28.49
HbA1c (NGSP), %	8.7 ± 1.7	40 min	70.43	26.29	16.17	152.82	43.76	28.48
CPI	1.3 ± 4.0	45 min	70.38	25.68	15.59	152.85	43.8	28.5
U-CPR, µg/day	46.3 ± 42.2	60 min	70.18	23.65	13.66	152.68	43.73	28.49
		80 min	70.49	20.75	11.08	152.87	43.55	28.32
		90 min	69.92	20.44	10.99	152.97	44.12	28.71
		120 min	71.18	17.13	8.08	152.61	42.73	27.84
		160 min	70.6	14.38	6.29	153.15	43.12	27.9
		180 min	70.05	13.15	5.6	152.83	44.09	28.57
		240 min	71.53	8.95	2.89	152.55	41.28	27

(3)副次評価項目

- ① TIR 70-180, 平均血糖値, 標準偏差, 変動係数において, 15, 20, 30, 40, 45, 60, 80, 90, 120, 160, 180, 240分毎抽出値それぞれから算出されたGVすべてと5分毎測定値から算出されたGVとの相関係数は約0.9以上であった。MAG, GVPにおいて, 15, 20, 30, 40, 45, 60分毎抽出値それぞれから算出されたGVすべてと5分毎測定値から算出されたGVとの相関係数は0.9以上であった (Fig. 1)。
- ② TIR 70-180, 平均血糖値, 標準偏差, 変動係数において, 15, 20, 30, 40, 45, 60, 80, 90, 120, 160, 180, 240分毎抽出値それぞれから算出されたGVはすべて5分毎測定値から算出されたGVと数値的に概ね同等であったが。MAG, GVPにおいては5

分毎測定値から算出されたGV値に比べ, 抽出間隔が長くなるほどGV値がより小さくなった (Table 1)。

- ③ Fig. 2において, Case 2はCase 1に比べてMAG, GVPとも同値, Case 3はCase 1に比べてMAGは同値, GVPは高い値となり, Case 4はCase 1に比べてMAG, GVPとも高い値となった。
- ④ 288以外の288の約数はすべて, 288の約数を2か3で除した値であった (Fig. 3)。

5. 考察

本研究結果より, TIR 70-180, 標準偏差, 変動係数において, CGM測定値 (5分毎) から算出されたGVは, 4時間毎の測定からの算出でも理論上概ね同値を保ち, 相関係数も理論上約0.9以上を維持できる可能性が示唆

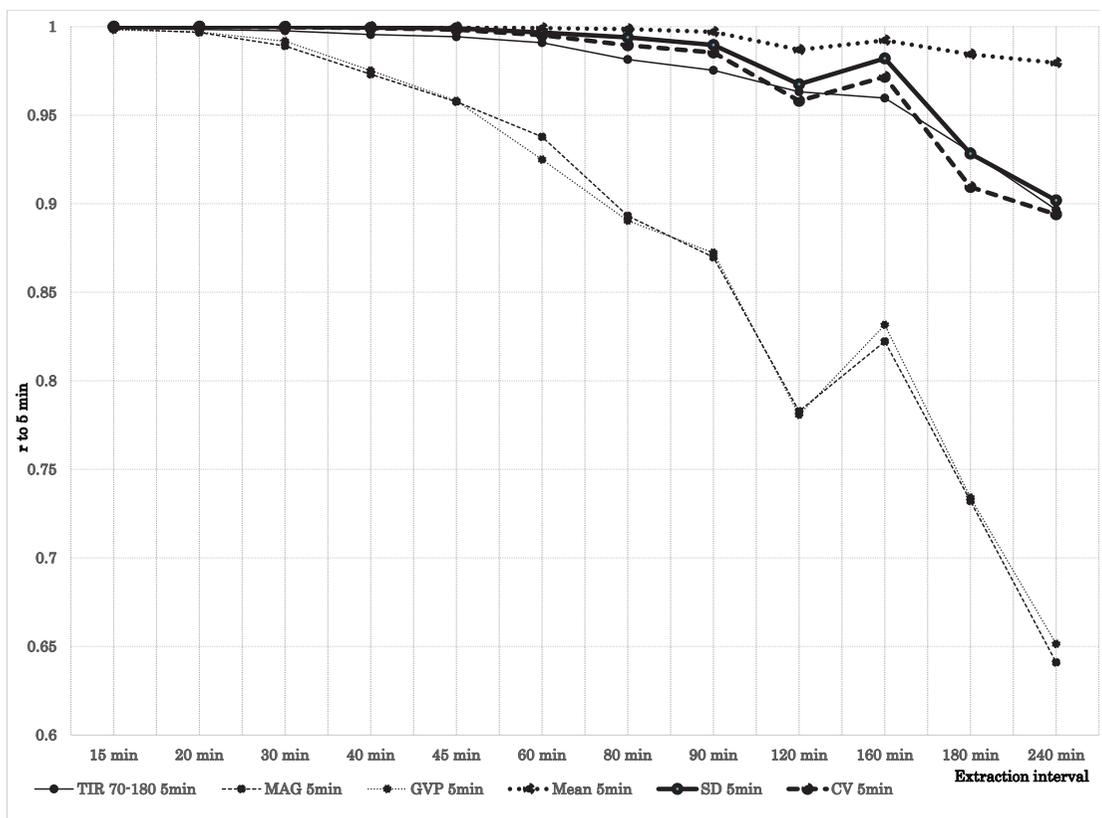


Fig. 1 The figure shows the relationship between glycemic variability (GV) values derived from 5 min measurement and those derived from every extraction.

TIR 70-180; percentage of time in target range (70-180 mg/dL), MAG; mean absolute glucose, GVP; glycemic variability percentage, Mean; mean glucose level, SD; standard deviation, CV; coefficient of variation, r to 5 min; correlation coefficient to GV values derived from 5 min measurement

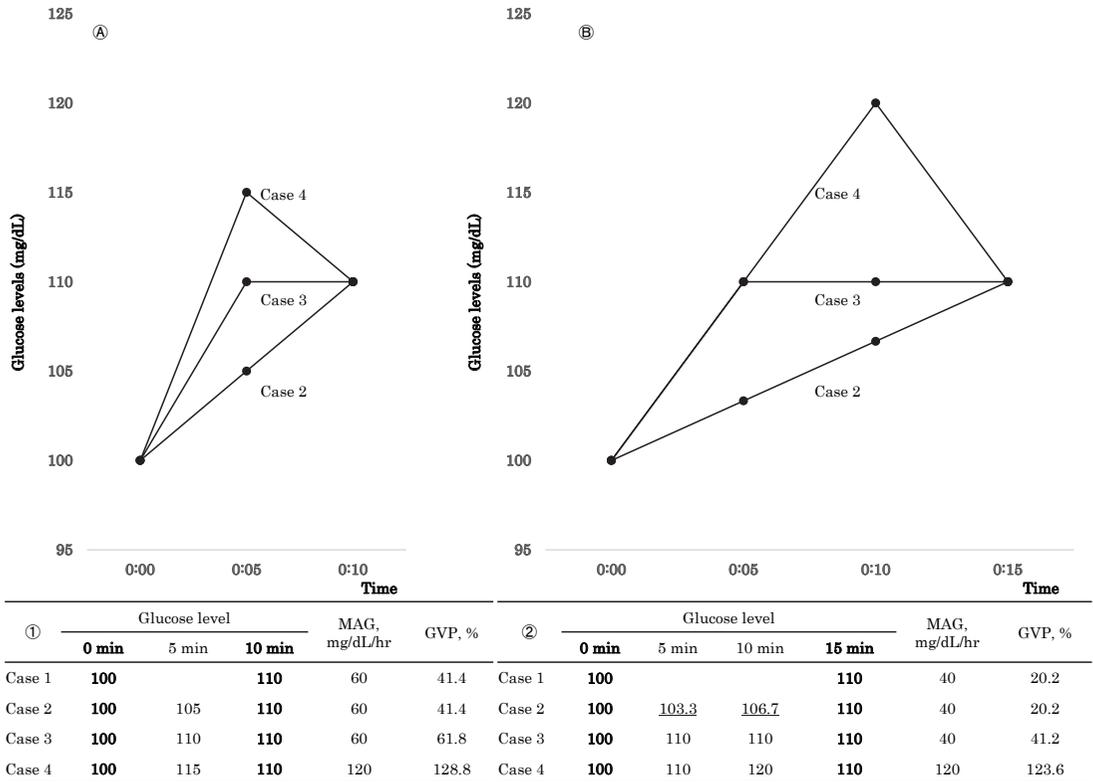


Fig. 2 Part A shows simulated glucose level profiles for 2 consecutive sensor glucose levels (SG) extracted every 10 minutes [SGe10] and SG measured every 5 minutes [SG5] during those 2 consecutive SGe10 (Case 1 is only 2 consecutive SGe10).

Part B shows simulated glucose level profiles for 2 consecutive sensor glucose levels (SG) extracted every 15 minutes [SGe15] and SG5 during those 2 consecutive SGe15 (Case 1 is only 2 consecutive SGe15).

Part ① shows glycemic variability values applied to simulated glucose level profiles in Part A.

Part ② shows glycemic variability values applied to simulated glucose level profiles in Part B. SGe10 and SGe15 are described in bold font.

された。この結果は上述の既報<sup>1)</sup>とも合致する。一方、MAG、GVPに関しては、抽出間隔が長くなるにつれ算出値が低下していき、CGM測定値（5分毎）から算出されたGVと理論上0.9以上の相関係数を維持するのは1時間毎の抽出測定値からの算出までに留まった。

MAGは、測定時間内のすべての血糖変動値の絶対値の和を測定時間で除した指標<sup>9)10)</sup>である。Fig. 2のPart ①及び②にてCase 4のみCase 1に比べてMAGの値が大きい。Case 2, 3はCase 1とMAGの値は同じである。つまりCase 2, 3のように、連続抽出測定値の間の5分値が、その連続抽出測定値の範囲内に収まる限りは必ずMAGの値は同じになり、Case 4のように連続抽出測定値の間の5分値が、その連続抽出測定値の範囲内を逸脱

するケースでは、連続抽出測定値のみの時に対しその間の5分値が加わることでMAGの値は増加する。連続抽出測定値のみの時に対しその間の5分値が加わることでMAGの値が減少するケースは理論上存在しない。GVPは以下の計算式によって求められる<sup>11)</sup>。

$$L = \sum_{i=1}^n \sqrt{\Delta x_i^2 + \Delta y_i^2}$$

$$L_0 = \sum_{i=1}^n \Delta x_i$$

$$GVP = (L/L_0 - 1) \times 100$$

Divisor tree diagram

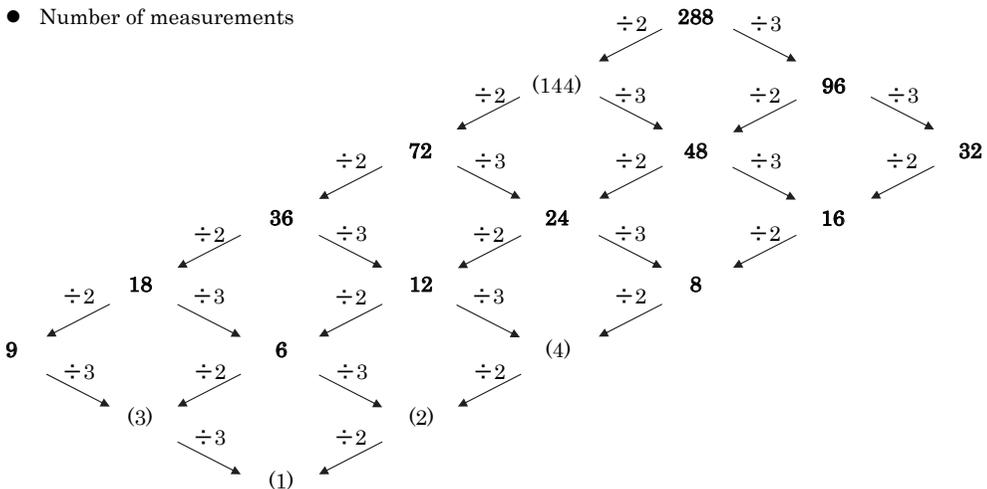


Fig. 3 The divisor tree diagram shows the mathematical relationship between the number of measurements (the divisors of 288).

Fig. 2のPart ②にてCase 3, 4がCase 1に比べてGVPの値が大きく、Case 2のみCase 1とGVPの値は同じである。つまりCase 2のように、連続抽出測定値の間の5分値がすべて同じ変化速度で変化しただけのみGVPの値は同じになり、そのケース以外は必ず連続抽出測定値のみの時に対しその間の5分値が加わることでGVPの値は増加する。連続抽出測定値のみの時に対しその間の5分値が加わることでGVPの値が減少するケースは理論上存在しない。以上より、測定間隔が2分の1もしくは3分の1になることでMAG, GVPの値は増加するか同じかのどちらかであり、言い換えれば、測定間隔が2倍もしくは3倍になることでMAG, GVPの値は減少するか同じかのどちらかであると言える。24時間における値で考えた際、測定間隔が2倍もしくは3倍になることでMAG, GVPの値は現実的に考えて、100%に近い確率で減少するといえよう。

そこでCGM (iPro2)での24時間測定回数値288の約数同士の関連を検討した結果、288以外の288の約数はすべて、288の約数を2か3で除した値であった。288の約数を大きい順に並べた場合、288以外の288の約数はすべて最短で1~4回前の約数を2か3で除した数であるため、このことが本研究のMAG, GVPの結果の主因となったと考える。以上より、MAG, GVPはCGMに特化

した指標と考えられ、もし仮にCGM (iPro2)より測定頻度が多い持続血糖モニタリングを実現すればより血糖変動の評価精度が上がる指標ともいえよう。

本研究結果より、最新のコンセンサス<sup>5-7)</sup>にて重要視されているTIR 70-180や変動係数の値を、CGMを用いなくても4時間毎のSMBGからの算出でCGMに近い精度で評価できる可能性が理論上示唆された。この結果は実臨床において、費用の面でSMBGしか施行できない、もしくは入院集中治療中で放射線検査のためCGMが施行できないケース等において意義深いと考えられるが、SMBGの測定時間は患者や状況によってさまざまであり、CGMとSMBGの測定誤差も存在するため、本研究結果の理論上の精度とまではいかないことは注釈しておきたい。また、異なる目的の研究ではあるが、2週間の持続血糖モニタリングは3ヵ月にわたる血糖コントロールを反映し<sup>8)9)</sup>、それに関連して、長期間の血糖コントロールを反映するのに患者背景の血糖変動が大きいほどより長い抽出期間が必要であることが報告されている<sup>10)</sup>。本研究の対象患者は2型糖尿病患者であるため、1型糖尿病患者で本研究と同内容の研究を行った場合、前述の報告を考慮すると結果が異なる可能性も否定できない。加えて、本研究は単施設、オープンラベル試験であり、また実際のSMBG値を用いて評価できておらず、

その真偽を証明するには限界がある。今後の症例蓄積、質の高い臨床研究による証明に期待したい。

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) Fiallo-Scharer R; Diabetes Research in Children Network Study Group. Eight-point glucose testing versus the continuous glucose monitoring system in evaluation of glycemic control in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3387-3391.
- 2) Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, et al. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2010;38:838-842.
- 3) DeVries JH. Glucose variability: where it is important and how to measure it. *Diabetes* 2013;62:1405-1408.
- 4) Peyser TA, Balo AK, Buckingham BA, et al. Glycemic Variability Percentage: A Novel Method for Assessing Glycemic Variability from Continuous Glucose Monitor Data. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:6-16.
- 5) Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019;Jun 8:doi:10.2337/dci19-0028.
- 6) Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2017;40:1631-1640.
- 7) Monnier L, Colette C, Wojtuszczyz A, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:832-838.
- 8) Riddlesworth TD, Beck RW, Gal RL, et al. Optimal Sampling Duration for Continuous Glucose Monitoring to Determine Long-Term Glycemic Control. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:314-316.
- 9) Xing D, Kollman C, Beck RW, et al. Optimal sampling intervals to assess long-term glycemic control using continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:351-358.
- 10) Jacob P, Rama SC, Khan M, et al. Continuous glucose monitoring: a longer sampling duration is required for optimal sampling of those with a higher baseline glucose variability. 55th annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes 2019; poster presentation, 885-p.

## 凝固分子マーカーを中心とした 全自動血液凝固測定装置 CN-6500 の基礎性能評価

Evaluation of Basic Performance of CN-6500, a Fully Automatic Blood Coagulation Measuring Device focusing on Coagulation Molecule Markers

樋渡小夜<sup>1)</sup>, 青木義政<sup>1)</sup>, 渡邊久美子<sup>1)</sup>, 馬場由紀子<sup>1)</sup>, 堀田多恵子<sup>1)</sup>, 康東天<sup>1)2)</sup>

**要旨** シスメックス株式会社の全自動血液凝固測定装置 CN-6500 は、従来の凝固項目に加えて CLEIA 法を原理とした分子マーカー項目の測定機構を兼ね備えた機器である。今回、TAT、PIC、TM、tPAI-C の 4 項目の分子マーカー測定に関する基礎性能評価を行った。検討項目は併行精度、室内精度、直線性、検出限界、干渉物質の影響および、免疫専用分析装置である HISCL-800 との相関性の 6 項目とし、いずれも良好であった。CN-6500 は分子マーカーの院内検査化をはじめとして、臨床へのより迅速な検査結果の提供を可能にする装置であると考えられる。

**Key words** TAT, PIC, TM, tPAI-C, CN-6500

### 1. はじめに

2017 年に血栓止血学会が改訂した DIC の新診断基準<sup>1)</sup>では、TAT (トロンビン-アンチトロンビン複合体) をはじめとした分子マーカー項目が新たに追加されている。また、近年生活習慣の欧米化や高齢化が進む中で、血栓性疾患の増加が注目されており<sup>2)</sup>、生体内の凝固・線溶活性化の評価に重要である分子マーカーの検査結果の提供においては迅速性が求められている<sup>3)</sup>。その一方で、分子マーカー項目の測定においては通常凝固項目の分析装置とは別に専用の装置が必要であることから、複数の装置の導入が難しい多くの施設においては外部委託に頼らざるを得ない現状である<sup>4)</sup>。

シスメックス株式会社から発売された全自動血液凝固測定装置 CN-6500 は、凝固法をはじめとした凝固項目の測定機構と化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA 法) を用いた分子マーカー測定機構の 2 つを兼ね備えているため、この 1 台で凝固検査を完結して測定できる機器となってい

る。今回、TAT、PIC (プラスミン- $\alpha$ 2 プラスミンインヒビター複合体)、TM (トロンボモジュリン)、tPAI-C (組織型プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 複合体) の 4 種の分子マーカーに関する CN-6500 の基礎性能評価を行った。

### 2. 材料および方法

測定装置は CN-6500、相関性における対照装置として、全自動免疫測定装置 HISCL-800 を使用した。測定試薬は両装置ともに HISCL TAT 試薬、HISCL PIC 試薬、HISCL TM 試薬、HISCL tPAI-C 試薬 (すべてシスメックス株式会社製) を使用した。

CN-6500 における分子マーカーの測定原理は、TAT、PIC および TM は 2 ステップサンドイッチ法、tPAI-C は 1 ステップサンドイッチ法を用いた CLEIA 法である。以下に TAT を例として測定原理の概略を示す<sup>5)</sup> (Fig. 1)。

Received Dec. 7, 2020; Accepted Dec. 21, 2020  
Sayo HIWATASHI<sup>1)</sup>, Yoshimasa AOKI<sup>1)</sup>, Kumiko WATANABE<sup>1)</sup>, Yukiko BABA<sup>1)</sup>, Taeko HOTTA<sup>1)</sup>, Dongchon KANG<sup>1)2)</sup>

<sup>1)</sup>九州大学病院検査部

<sup>2)</sup>九州大学病院医学研究院臨床検査医学分野

<sup>1)</sup>Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Kyushu University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences

〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1

3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, Japan

連絡責任者: 樋渡 小夜

Tel : 092-642-5758

E-mail : hiwatashi.sayo.508@m.kyushu-u.ac.jp

Table 1 Within-run precision.

	TAT (ng/mL)		PIC (µg/mL)		TM (TU/mL)		tPAI-C (ng/mL)	
	Low	High	Low	High	Low	High	Low	High
Mean	9.86	38.98	1.97	7.19	22.11	87.79	4.91	19.50
SD	0.20	0.56	0.04	0.13	0.45	1.51	0.08	0.39
CV (%)	2.0	1.4	1.8	1.8	2.0	1.7	1.5	2.0

Table 2 Between-day precision.

	TAT (ng/mL)		PIC (µg/mL)		TM (TU/mL)		tPAI-C (ng/mL)	
	Low	High	Low	High	Low	High	Low	High
Mean	9.20	36.38	1.96	7.04	21.19	84.56	4.91	19.06
SD	0.29	1.30	0.06	0.27	0.48	2.39	0.13	0.56
CV (%)	3.2	3.6	3.3	3.8	2.3	2.8	2.7	2.9

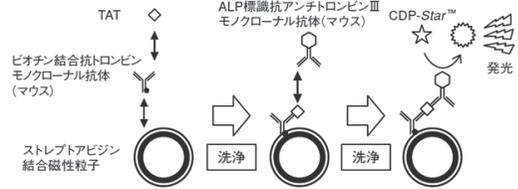


Fig. 1 Measurement principle of HISCL TAT reagent.

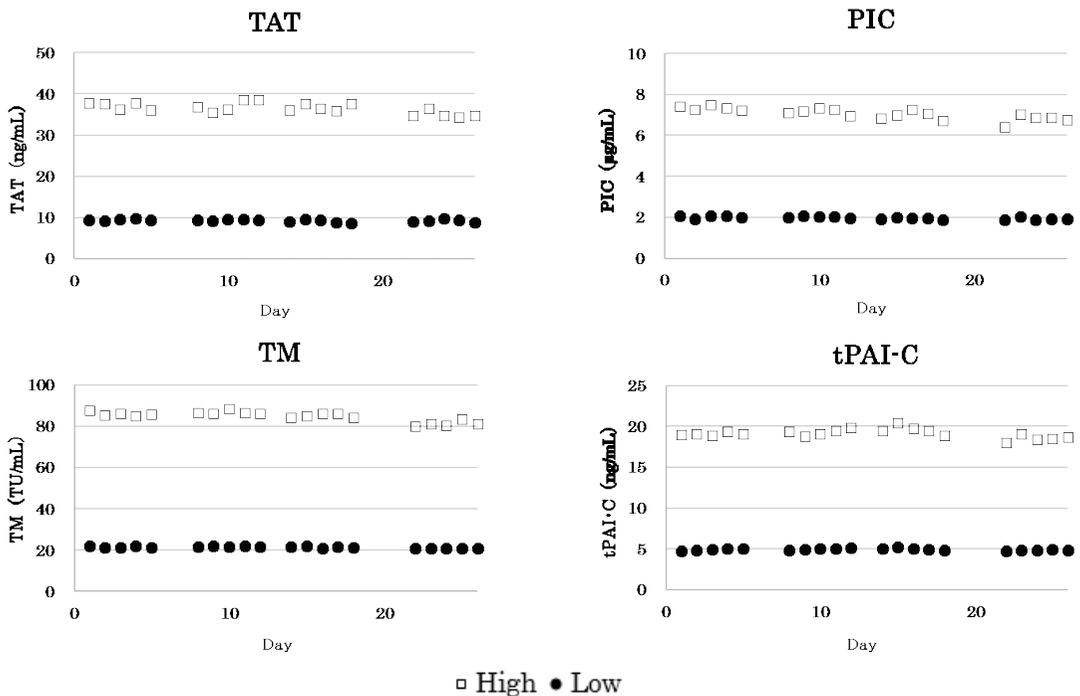


Fig. 2 Between-day precision.

- 1) ビオチン結合抗トロンビンモノクローナル抗体（マウス）が試料中のTATと特異的に反応し、次いでストレプトアビジン結合磁性粒子に結合する。
- 2) 未反応液を除去後、ALP標識抗アンチトロンビンモノクローナル抗体（マウス）が磁性粒子上のTATと特異的に反応する。
- 3) 未反応液を除去後、発光基質CDP-Starを加えると磁性粒子上のALPにより分解され、その際に生じた発光強度を測定する。

このとき、試料中のTAT濃度を反映して発光強度が増加するため、あらかじめ既知濃度のTATを含む試料（キャリブレーター）を測定して検量線を作成しておくことで、試料中のTAT濃度を求めることができる。

測定対象として、当院検査部にて凝固検査を実施した3.2%クエン酸ナトリウム加血漿残余検体を用いた。なお、本研究は九州大学病院倫理審査委員会の承認のもと実施された。測定項目はTAT、PIC、TM、tPAI-Cの4

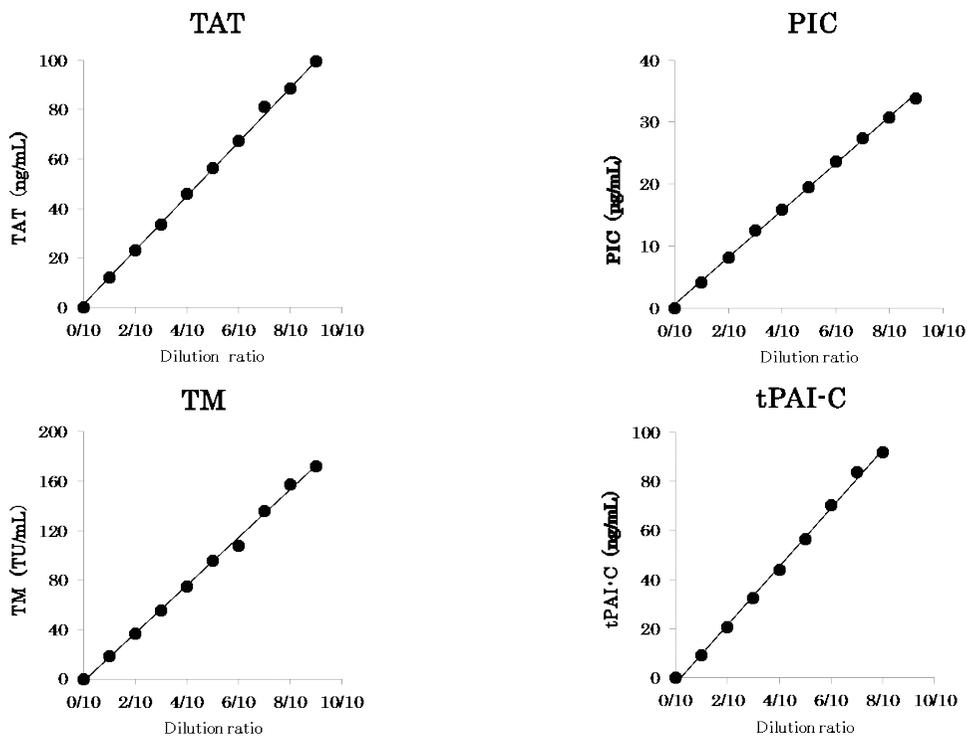


Fig. 3 Linearity.

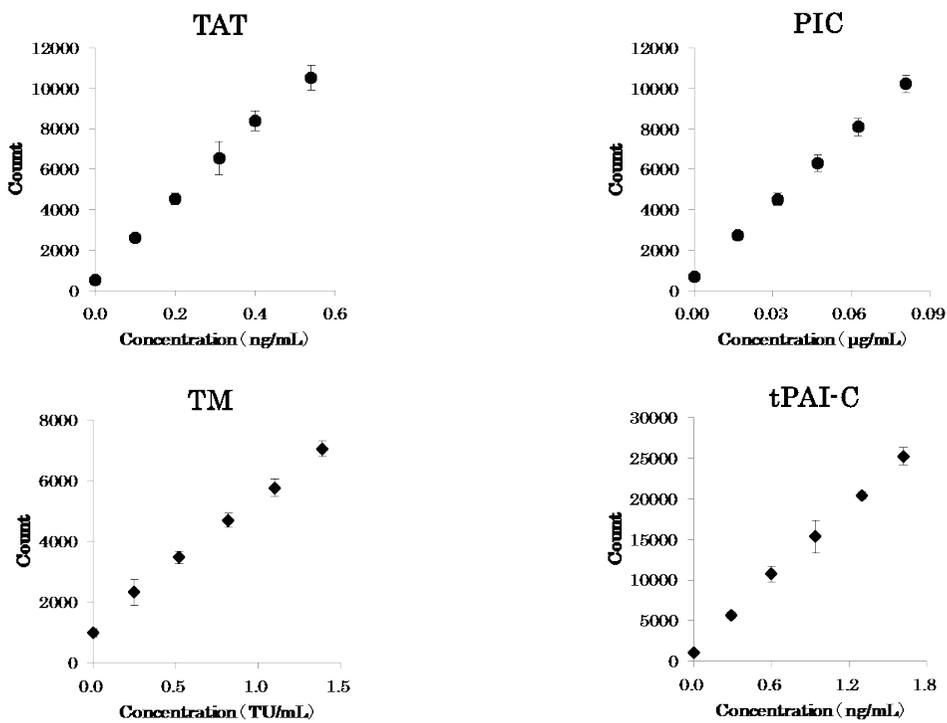


Fig. 4 Detection limit.

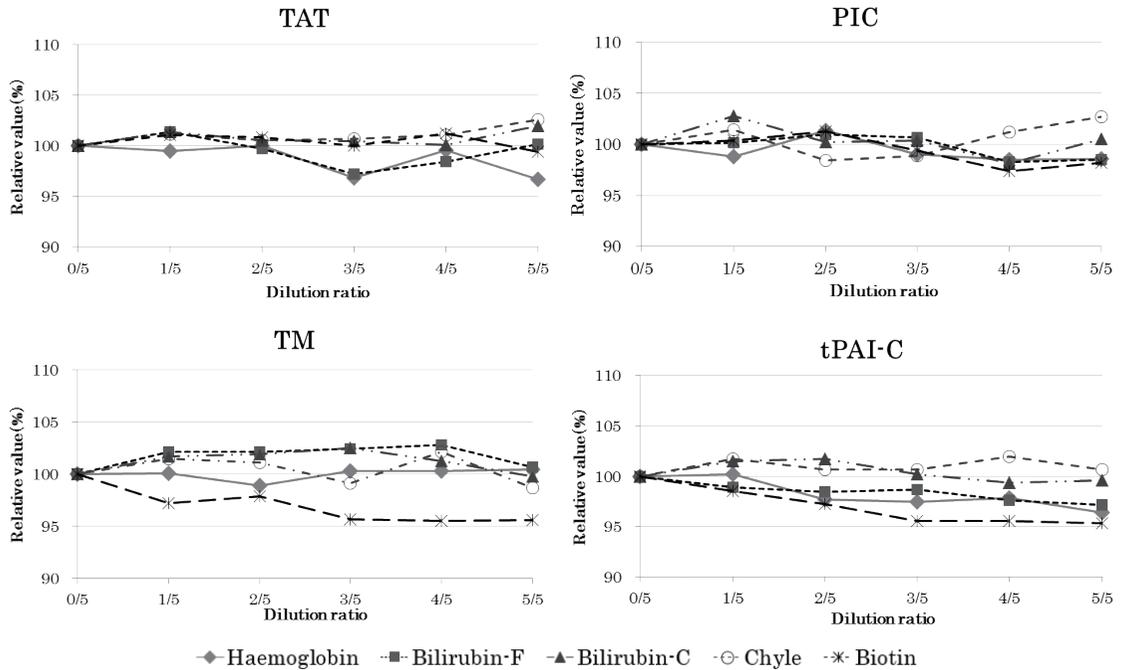


Fig. 5 Effects of interfering substances.

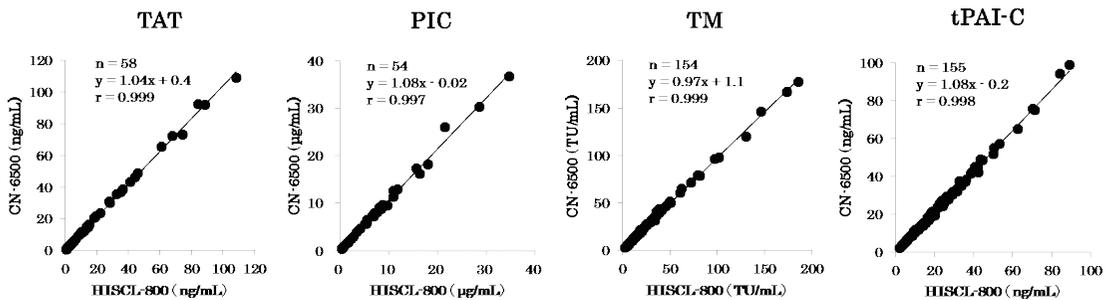


Fig. 6 Correlation between CN-6500 and HISCL-800.

項目とした。

検討内容は下記のとおりである。

- 1) **併行精度**：市販管理試料2濃度をそれぞれ20回測定した。
- 2) **室内精度**：市販管理試料2濃度を20日間測定した。
- 3) **直線性**：高値試料を用いてゼロ濃度を含む11段階の希釈系列試料を作製し、それぞれ二重測定した。試料の希釈にはtPAI-Cのみ生理食塩水を用い、それ以外の3項目はHISCL検体希釈液を用いた。
- 4) **検出限界**：正常血漿を用いてゼロ濃度を含む6段階

の希釈系列試料を作製して10回測定し、ゼロ濃度試料の平均カウント値+2.6SDと希釈系列の平均カウント値-2.6SDが重ならない最小濃度を検出限界とした。

- 5) **干渉物質の影響**：患者プール血漿と干渉チェック・Aプラス（シスメックス株式会社）、ビオチン溶液を用いて、溶血ヘモグロビン、ビリルビンF、ビリルビンC、乳びおよびビオチン溶液の6段階希釈系列を作製し、それぞれ二重測定した。干渉物質を含まない場合のブランクの測定値を100%としたときの

相対値を用いて評価を行った。

- 6) **相関性**：CN-6500および対照装置のHISCL-800で残余検体を54～155検体測定し、一次回帰式と相関係数を求めた。

### 3. 成績

- 1) **併行精度**：変動係数 (CV) は4項目で1.4%～2.0%であった (Table 1)。
- 2) **室内精度**：CVは4項目で2.3%～3.8%であった (Table 2, Fig. 2)。
- 3) **直線性**：TATで107.8 ng/mL, PICで33.9 μg/mL, TMで172.4 TU/mL, tPAI-Cで92.0 ng/mLまでの直線性を確認した (Fig. 3)。
- 4) **検出限界**：TAT 0.1 ng/mL, PIC 0.016 μg/mL, TM 0.3 TU/mL, tPAI-C 0.3 ng/mLであった (Fig. 4)。
- 5) **干渉物質の影響**：Hb 500 mg/dL, Bil F 20 mg/dL, Bil C 20 mg/dL, 乳び1500 FTU, ビオチン20 ng/mLまでの終濃度で相対値はすべて±5%以内であったが、ビオチンに関して、TMとtPAI-Cでは濃度依存的に最大で4.7%の値の低下傾向が見られた (Fig. 5)。
- 6) **相関性**：相関係数はTATで0.999, PICで0.997, TMで0.999, tPAI-Cで0.998であった (Fig. 6)。

### 4. 考察

CN-6500に関して、今回検討を行った全ての項目において良好な結果を得ることができた。併行精度、室内精度はともに良好であった。特に、室内精度においては約1ヶ月同じ試薬を架設して測定しても安定した値が得られており、通常凝固項目と比較してオーダー数が限られている分子マーカーの測定の実運用に即している結果となった。直線性および検出限界に関しても、南山らの報告におけるHISCL-800の性能と同等の結果が得られた<sup>6)</sup>。

干渉物質の影響確認試験において、ビオチン添加時のTMとtPAI-Cでは濃度依存的に最大で4.7%の値の低下傾向が見られた。これはHISCL試薬がアビジン-ビオチン反応を原理としているためであり、測定結果に影響を与えないビオチンの最大濃度については、各HISCL試薬の添付文書にも記載がある<sup>5)</sup>。しかしながら、健常

者から採取した検体におけるビオチン濃度は、1 ng/mL以下と考えられている<sup>7)8)</sup>ため、日常検査の範囲内においては測定値への影響はないと考えられる。

CN-6500では従来と同じHISCL専用試薬を使用可能であるため、免疫専用分析装置であるHISCL-800と良好な相関性を確認できた。

CN-6500は従来の凝固項目と分子マーカーが測定できる一体型装置でありながら、凝固専用機である全自動血液凝固測定装置CS-5100と同等のサイズを保っている。また、ユーザビリティに優れており、省力化も期待できる。分子マーカーの院内検査化をはじめとして、臨床へのより迅速な検査結果の提供を可能にする装置であると考えられる。

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。

### 文献

- 1) 朝倉英策, 高橋芳右, 内山俊正ほか, 日本血栓止血学会 DIC診断基準 2017年版, 日本血栓止血学会誌 2017;28:369-391
- 2) 小嶋哲人, 臨床検査の新時代 血栓症・血栓性素因の臨床検査, 日本内科学会雑誌 2013;102:3147-3153
- 3) 三室淳, DICの診断 最新の進歩 DIC診断治療のための線溶分子マーカー・血管分子マーカー, 医学のあゆみ 2011;238:97-103
- 4) 森下英理子, 朝倉英策, DIC診療の進歩 DICの病型分類と問題点, Angiology Frontier 2010;9:228-233
- 5) トロンビンアンチトロンビンⅢ複合体キット HISCL TAT 試薬 添付文書, 第9版, シスメックス株式会社, 2016
- 6) 南山愉佳, 宮前佳織, 森日登美ほか, 全自動免疫測定装置「HISCL-5000」および「HISCL-800」を用いた凝固分子マーカー試薬の基礎性能評価, 医学と薬学 2015;72:513-520
- 7) Livaniou E, Evangelatos GP, Ithakissios DS, et al. Serum Biotin Levels in Patient Undergoing Chronic Hemodialysis, Nephron 1987;46:331-332
- 8) 椋山静優, 川原隆一, 横山俊夫ほか, 正常ヒト血中の各種ビタミン濃度に関する検討 (第1報), 薬理と治療 1982;10:4627-4633

## 全自動尿統合型分析システム Atellica 1500 の機能活用の経験

Experience of Utilizing the Function of the Atellica 1500 Automated Urinalysis System

曾我いずみ, 伊崎精一

**要旨** 全自動尿統合型分析システム Atellica 1500 を用いて、効率的な尿検査フローの構築を行い、「クロスチェック機能」と「沈渣拾い上げ機能」の効果について検証した。特に後者においては、尿定性のみオーダーの33%が自動で沈渣オーダーを立て自動で検査をすることとなった。このシームレスな検査の実現により、医師や技師の負担軽減のみならず患者の待ち時間は軽減し、また一般検査の質の向上に効果を認めた。この結果から Atellica1500 は検査の効率化と診療の質向上が求められる臨床検査において大きな力になると考えられた。

**Key words** Automated urine sediment analyzer, urine sediment, Clinitek Novus, Atellica UAS800, Atellica 1500

### 1. はじめに

昨今、医療機関において医師から他医療従事者へのタスクシフティングが叫ばれている中、臨床検査技師も例外ではなく患者への検査説明や採血など多くの面で期待が寄せられている。また、臨床検査は機械化に伴いその工程の多くが自動化され、より効率的に質の高い検査を行うことができるように進化してきた。一方で、尿一般検査は主に尿化学分析と尿沈渣分析の2つの工程を経て行われるが、2つの工程を合わせた総合的な運用効率の検討は十分にはなされていない。

本検討において、全自動尿化学分析装置クリニテックノーバスと画像処理方式の尿中有形成成分分析装置 Atellica UAS800 をサンプルハンドラーで接続した全自動尿統合型分析システム Atellica 1500 (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社) を活用した新しい運用の検討を行った。本装置において尿沈渣検査は、キュベット内に挿入された尿検体を簡易的に遠心し、有形成成分をキュベットの一方に集めた後に高解像度カメラで撮影することにより鮮明な画像が得られることが特徴

である。撮像した15枚の無染色グレースケール画像を解析し、主要項目11成分について自動的に分類、算出を行う。解析結果は画像上にタグ付けされ、画面上で目視確認し編集することも可能である<sup>1,2)</sup>。

以上の装置の特徴を踏まえ、基礎検討を行った上でフラグの設定を行い、自動承認、画面承認、目視鏡検の3パターンでの結果報告体制を確立し、効率的な検査フローを実現した。実際には、装置によるスクリーニング後、陽性検体について画面上で目視確認し、鏡検を行う検体を鑑別するといった作業を行うことで鏡検数の削減が可能となった。

運用開始後、尿沈渣検査において全例行っていた目視鏡検は、一部の診療科を除き89%軽減させることができ、TAT (Turn around time) は約7割の検体で短縮することが可能となった。また、目視鏡検の軽減で生じた余力を活用し、生理検査を含む他業務との兼任が可能となり、より柔軟なシフトの構築が実現した<sup>3)</sup>。

当院の Atellica 1500 運用フローを Fig. 1 に示す。今回、我々が構築した検査フローのうち、患者サービス向上を目的として追加した「クロスチェック機能」と「尿沈渣

Received Sep. 9, 2020; Accepted Dec. 24, 2020

Izumi SOGA, Seiichi IZAKI

一般社団法人福岡県社会保険医療協会

社会保険稲築病院 検査部

〒820-0207 福岡県嘉麻市口春744-1

Department of Clinical Laboratory, Social Insurance

Inatsuki Hospital, 744-1 Kuchinoharu, Kama, Fukuoka,

Japan 820-0207

Corresponding author: 曾我いずみ

Tel : 0948-42-1840

E-mail : kensa@inatsukihospital.jp

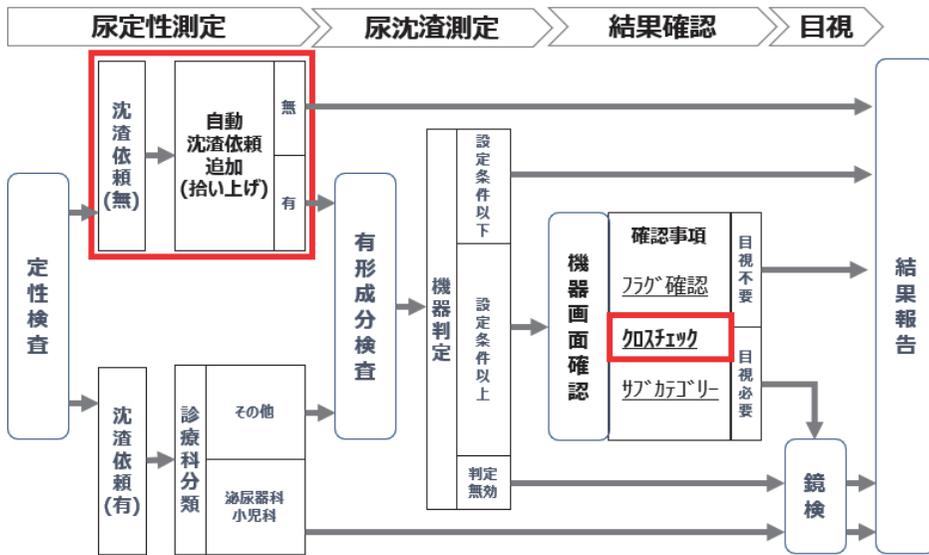


Fig. 1 Operation flow of Atellica 1500 and manual microscopy

拾い上げ機能」の効果について複数の観点から検証したので報告する。

## 2. 対象および方法

2019年1月から3月に当院検査部に検査依頼のあった外来、入院患者検体2136件を対象とし、導入前比較対照として2018年同月の2152件を用いた。

### 1) クロスチェック機能

事前に行った基礎検討によると、装置と目視鏡検との一致率は各項目とも90%台と良好だったが、一部検体においては定性との乖離や、結晶成分などが多量の検体は標本が厚くなり評価ができない等の傾向を認めた。クロスチェック機能とは、尿定性と尿中有形成分分析装置の結果がTable 1の条件の時にフラグを立てる機能で、技師によるAtellica 1500での画面確認を促し、尿定性と有形成分結果の乖離検体見落としを防止することを目的とした。

### 2) 尿沈渣拾い上げ機能

尿沈渣拾い上げ機能とは、尿定性結果がTable 2の条

件を満たすとき、尿沈渣オーダーがない検体において、尿定性結果出た時点で尿沈渣オーダーを自動的に立て、即時尿中有形成分分析を行う機能であり、自動で尿沈渣がオーダーされることにより、見逃しの可能性が限りなく少なくなることで、臨床的意義のある有形成分の見落としを防止することを目的として設定した。

尿沈渣オーダーを追加する定性値基準は、日本人間ドック学会基本検査項目判定区分(2018.4.1改定)<sup>4)</sup>と、当院の医師による「尿定性結果から尿沈渣オーダー追加の際の確認ポイント」をもとに、院内検査適正化委員会を経て決定した。

「クロスチェック機能」, 「尿沈渣拾い上げ機能」のそれぞれについて、

- (1) 対象期間内の割合と詳細
- (2) 技師負担度
- (3) 病院貢献度

について調査、検証を行った。

なお、本研究は、社会保険稲築病院医学倫理審査委員会の承認を受け実施した。対象データについては、匿名

Table 1 Condition of cross-check function

Urinary test strip	and/or	Urine sediment analyzer
Occult blood >= 3+	and	Red blood cell 0-1p/HPF
White blood cell >= 2+	and	White blood cell 0-1p/HPF

Table 2 Condition of automatic urine sediment order

Urinary test strip	and/or	Urine sediment analyzer
Occult blood >= 2+	and	No order
Protein >= 2+	and	No order
White blood cell >= 2+	and	No order

化し特定の個人を識別できない情報として処理を行った。

### 3. 結果

#### 1) クロスチェック機能

##### (1)対象期間内の割合と詳細

該当患者検体は0件（0%）であった。ただし、尿潜血3+検体において成分多数で有形成分を自動判定できないことによる無効フラグが立つケースが5件あり、このような事例ではクロスチェックのフラグが立っていた。しかし、本機能の目的に沿うものではないため、結果からは除外した。

##### (2)技師負担度

フラグ自体は自動的に立つため技師負担はないと考えられる。しかし、フラグが立った場合、画像確認が必要となり、1検体1分程度の追加時間を要すると想定された。

##### (3)病院貢献度

本機能を使用することで、結果乖離の見落とし防止への寄与が期待された。

#### 2) 尿沈渣拾い上げ機能

##### (1)対象期間内の割合と詳細

該当患者検体は269件であった。尿定性のみオーダーの33%に相当する検体において自動で沈渣オーダーが立つことになり、1日当たりに換算すると約4件であった。拾い上げた条件毎の内訳は、白血球169件、蛋白71件、潜血52件（重複あり）であった。

##### (2)技師負担度

導入前の前年同期間の尿定性オーダーは2152件、そのうち尿沈渣オーダーは1222件（57%）であり、本機能導入により尿沈渣オーダー数は1676/2136件（76%）となった。設定した尿定性陽性レベルの検体については、医師に定性結果が報告された後に追加される尿沈渣件数が400件程度あり19%分の画像確認作業が増加したが（Fig. 2）、導入前に行っていた検体抽出、オーダー追加、検体処理（鏡検）の作業をシステムが自動で行うことで技師の作業負担は軽減した。

##### (3)病院貢献度

当院では尿沈渣追加オーダーが出される場合、医師が定性結果を基に診察を行った後が最も多く、このようなケースは月平均40件あった。沈渣結果を当日返すとなると、患者は初回診察と沈渣結果が出てからの診察と二段階の待ち時間を経験せねばならない。また、医師も2回診察を行わなければならない。診察全体の流れを考えると非効率な方法となっていた。本機能追加後は、必要な検体は装置で判別し、自動でオーダーから沈渣測定まで

一体的に検査を行うので、結果報告後の診察は一度で完了する。検査時間は沈渣を追加することで平均10分長くはなるが、最終的な診察までに要する時間は短縮する。診察後の尿沈渣追加オーダー数は、40件から0件と大幅に減少した。

また、当院入院患者の尿定性検査において、尿蛋白に起因する自動沈渣追加があり、目視鏡検を行った事例があった。この症例では、尿沈渣にN/C比大、クラスター状の細胞を認め、主治医に相談の結果、細胞診検査が追加となりclass III aの判定が付いた。現在も定期的にフォローアップされている。尿沈渣の追加により、更なる他検査追加オーダーにつながり、結果的に疾患特定に寄与した例の一つである。

### 4. 考察

尿定性検査はその測定原理により、ヘモグロビン尿や薬剤によるミオグロビン尿、尿pHや尿比重などにより報告結果に影響を及ぼす場合がある。それゆえ形態学的に検出する尿中有形成成分分析装置を含む尿沈渣検査と結果が乖離する可能性があることが知られている。「クロスチェック機能」を活用することで乖離の見落としを防止するだけでなく、原因の特定への寄与が期待される。

「尿沈渣拾い上げ機能」を活用することで、医師の作業負担軽減、追加オーダーによる患者の待ち時間の短縮に貢献するだけでなく、ある一定の基準で必ず沈渣を追加することにより、見落としことなく本来精査を行うべき検体を拾い上げることが可能となり、一般検査の質の向上にも効果があると考えられる。一方で、本機能を採用することで、当初の説明を超えた検査の実施と患者費用負担が発生する場合があるため、医師から患者へその点の説明が行われるように環境を整える必要があると考えられた。

医師や検査技師等は、検査結果から重要な所見を見落とさないよう日々努力しているが、一度に多数の検査結果を確認しなければならないような場面では、その注意義務の程度には限界があると言われている。機器を理解し、施設の運用に合わせてその機能を最大限に活用することで、日々の業務をカバーすることが可能となり、医療スタッフの業務負担をも軽減する。それはまた、言うまでもなくその施設における医療の質を安定させ向上させる取り組みにもなり得ると考えられる。

### 5. 結論

Atellica 1500の運用のために追加した「クロスチェック機能」と「尿沈渣拾い上げ機能」について報告した。

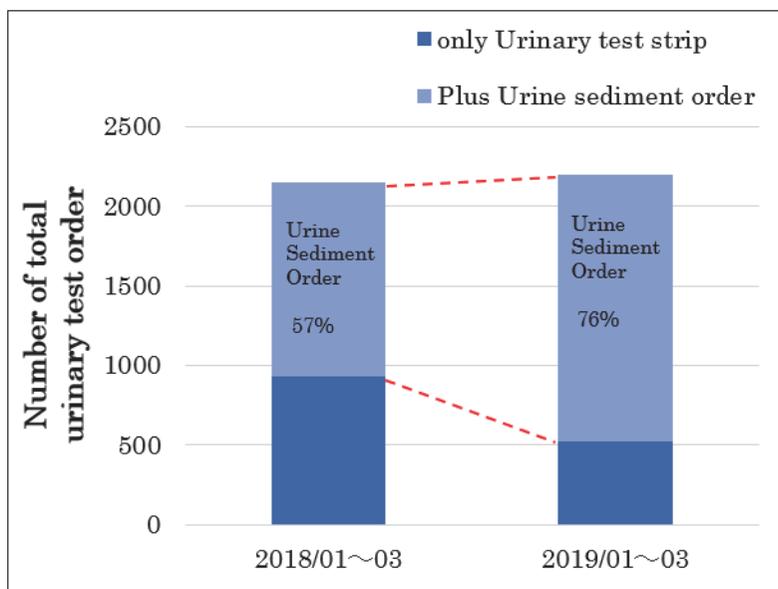


Fig. 2 Number of orders before and after installing the urine sediment automatic order function

これらの機能は、医師や技師の負担軽減や患者の待ち時間の軽減、一般検査の質の向上に効果があったと考える。なお本論文の要旨は、日本臨床検査自動化学会第51回大会にて口演発表を行った。

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) 堀田真希, 小林渉, 松田沙希子ほか. 尿中有形成成分分析装置 Atellica UAS800 の基礎的検討. 医学と薬学 2018; 75(4): 407-415.
- 2) 森田賢史, 宿谷賢一, 田中雅美ほか. 尿中有形成成分分析装置3機種の性能比較とシステムロジック運用の検証. 日本臨床検査自動化学会誌 2019; 44(5): 602-609.
- 3) 社会保険稲築病院. 尿検査機器更新でワークフロー改善 TATの短縮, 業務効率化を図る. 医療と検査機器・試薬 2019; 42(4): 319-322.
- 4) 日本人間ドック学会基本検査項目判定区分 (2018.4.1 改正)

# Deep Learning を用いた白血球画像の判別

## Differentiation of White Blood Cell Image using Deep Learning

藪田麻結<sup>1)</sup>, 政氏伸夫<sup>2)</sup>

**要旨** 目視による血液形態観察は現在も臨床現場で日常的に行われている基本的な検査である。中でも、好中球の分葉数別の判別は、巨赤芽球性貧血や骨髓異形成症候群など、種々の血液疾患や敗血症の診断に有用となる。今回は、脳神経のニューロンをモデル化し、多層構造化したDeep Learningによる判別を試みた。塗抹、普通染色し、撮影した典型好中球画像の加工画像を3種類のArchitecture（ネットワーク構成）に入力し、桿状核球、2分葉、3分葉、4分葉、5分葉、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球の9群を最大97.8%の正確度で判別することが可能であった。

**Key words** deep learning, convolutional neural network, white blood cell morphology, blood cell automatic image analysis

### 1. はじめに

目視による血液形態観察は現在も臨床現場で日常的に行われており、基本的であるが臨床的意義が高い検査の一つである。観察で得られた情報から様々な病態の鑑別が可能となる。中でも好中球の分葉数の判別は6分葉以上の過分葉を呈する巨赤芽球性貧血や、骨髓異形成症候群で認められる低分葉を呈する偽ペルゲル核異常などの種々の血液疾患や、敗血症の診断に有用である。しかし、正確な判別には一定の経験が必要である。また検者の主観により結果が左右されることもあり、検査の客観性や再現性は乏しいと言わざるを得ない。当研究室では濃度共起行列（Gray-level Cooccurrence Matrix:GLCM）を用いたテクスチャ解析による白血球の判別を試みてきたが、好中球を分葉数別に判別することは困難であった<sup>1)</sup>。そこで、機械学習系の1つであり、脳神経のニューロンをモデル化したニューラルネットワークを多層構造化したDeep Learning（DL）に着目した。従来の方

法では特徴量の抽出も自動的に行われる。DLは正解ラベル付画像データから、自動的に画像種を判別する最適な解に至るように各ニューロン単位の入力に対しての重みづけの加減調整を自動的に行うことでシステムを構築する。DLでは最後の層にSoftmax関数を利用することにより、判別対象の種別を確率として予測する。正確度の高いモデルを一度確立することが出来れば、それ以降は追加学習なしでも判別することが可能となる。DLを用いた白血球画像の分類の試みは近年多数報告されている<sup>2-4)</sup>が、好中球の分葉数別の判別についての報告は検索した範囲内において、未だ見られない。そこで今回の検討では、実際の末梢血検体に存在する好酸球、好塩基球、リンパ球、単球の画像を含めた白血球画像を対象として分葉数別の判別を試みたので、その方法の概要と結果を報告する。

### 2. 方法

健常ボランティア4名から採血した静脈血を用いて、塗抹標本を作製し、May-Grünwald Giemsa染色を行っ

Received Dec. 9, 2020; Accepted Feb. 1, 2021

Mayu YABUTA, Nobuo MASAUZI

<sup>1)</sup>北海道大学大学院保健科学院

Graduate School of Health Sciences, Hokkaido University

<sup>2)</sup>北海道大学大学院保健科学研究所

Faculty of Health Sciences, Hokkaido University

〒060-0812 北海道札幌市北区北12条西5丁目

kita 12-jo Nishi 5-chome, Kita-ku, Sapporo 060-0812, Japan

Corresponding author : 藪田麻結

Tel : 011-706-3384

E-mail : mayu\_very@eis.hokudai.ac.jp

た。自動顕微鏡/血球分類装置CELLAVISION®DM96（セラビジョン・ジャパン，東京）を用いて白血球画像（ $360 \times 363$ ピクセル）を撮影した。撮影した画像を4人の検査技術科学専攻4年次学生が目視にて、桿状核球，分葉核球（2分葉，3分葉，4分葉，5分葉），好酸球，好塩基球，リンパ球，単球に分類（各900-1,000枚）した（Fig. 1）。日本臨床衛生検査技師会・日本検査血液学会血球形態標準化ワーキンググループの分類基準<sup>5)</sup>では，実用上400倍の鏡検にて，核の最小幅部分が最大幅部分の1/3未満，あるいは赤血球直径の1/4（約2  $\mu\text{m}$ ）未満であれば核糸形成と判定され，分葉核球に分類するとされている。今回の検討では，より明確な基準である国際血液標準化委員会の分類基準と同等の日本検査血液学会の2003年基準<sup>6)</sup>に準じて，分葉間に核糸が確認できるもの，あるいは明らかに分葉間が離れているものを分葉核球と

判断・分類した。上記の900-1,000枚の画像のうち700-800枚をTraining Data，100枚をValidation data，残り100枚をTest Dataとした。Training dataを3種類のarchitecture（ネットワーク構成）に正しい細胞種名ラベルとともに入力した。学習と検証の段階では，Training dataとValidation dataのみ使用し，最後のモデル評価時にのみTest dataを用いた。Architectureは，1,400万枚以上のカラー写真データセットであるImageNetで学習済みのInceptionv3，Imagenet未学習のInceptionv3，畳み込み層を6層重ねたオリジナルのarchitecture（Conv6）を用いた。DLを用いた学習には，大量のTraining dataが必要となるため，画像を増数する必要がある。そこで，元画像をKerasのImageDataGenerator機能によって，各epochの学習毎に水平垂直反転，水平垂直移動，回転，拡大縮小，引き伸ばし加工をランダムに行った（Fig. 2）。学習はニュー

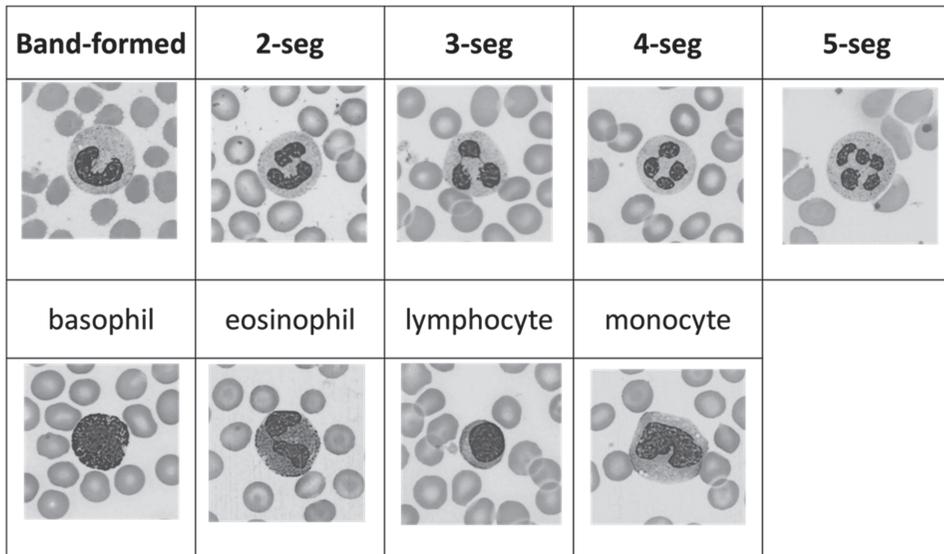


Fig. 1 Typical white blood cell images taken by CELLAVISION®DM96

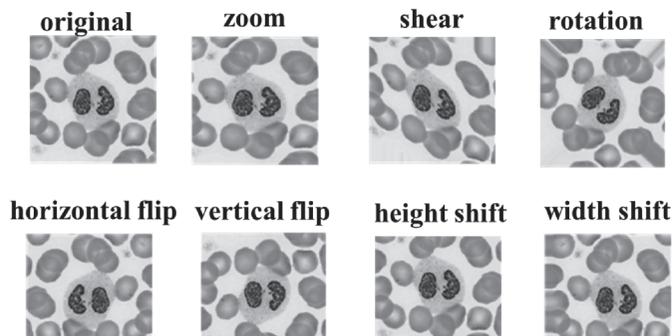


Fig. 2 Example of image preprocessing result

ーラルネットワークライブラリであるKeras を用いて行った<sup>7)</sup>。最適化の繰り返し世代数は200epochとした。機械学習が収束したDLシステムでTest dataの判別を行い、正確度 (Accuracy) を比較した。また、本研究は北海道大学保健科学研究所倫理審査委員会の承認(18-101-1) のもとに行った。

### 3. 原理

Deep learningは脳神経のニューロンをモデル化したニューラルネットワークを多層構造化したものである。今回用いた畳み込み層を6つもつArchitecture (Conv6)の主な層についての詳細は以下のとおりである。

#### 1) Convolution

畳み込み演算を行う。今回の検討ではカーネルサイズ (フィルターの高さ×幅) は5×5, Strides (フィルターにより畳み込みを行うサンプル間隔)は1に設定した。

$$O_{x,y,m} = \sum_{i,j,n} W_{i,j,n} I_{x+i,y+j,n} + b_m$$

(Iは入力, Oは出力, i, jはカーネルサイズ, x, yは入力画像のIndex, nは入力データ番号, mは出力マップ, Wはカーネルの重み, bは各カーネルのバイアス項)

#### 2) Max Pooling

近傍の入力値の最大値を出力する。パラメーターを減少させることで、計算量を軽減できる。

#### 3) fully-connected layer

全ての入力値から全ての出力ニューロンへの結合を持つ全結合層である。

$$O = W \cdot I + b$$

(Iは入力, Oは出力, Wは重み, bはバイアス項)

#### 4) SoftmaxCrossEntropy

Indexで与えられるデータセットの変数との相互情報

量を最小化するニューラルネットワークの出力層である。出力の総和がいつも1になるように各出力値が調整される。SoftmaxCrossEntropyでは誤差関数Eに、正解と出力の2乗誤差

$$E = -\frac{1}{n} \sum (t_k - a_k)^2$$

の代わりに、

$$E = -\frac{1}{n} \sum t_k \log a_k + (1 - t_k) \log(1 - a_k)$$

が用いられる。DLの最後の層として用いられ、出力の値によって予測が可能となる。

### 4. 成績

桿状核球, 分葉核球 (2分葉, 3分葉, 4分葉, 5分葉), 好酸球, 好塩基球, リンパ球, 単球の9群について、200サイクルの学習を5回行い、別々に学習済Architectureとして保存した。5個のArchitectureをTest dataで評価した結果をTable 1に示す。事前にImageNetで学習していないInceptionv3の最大の正確度は67.2%, 事前に学習しているInceptionv3では91.1%, 畳み込み層を6つもつArchitecture (Conv6) では97.8%であった。最善の正確度を示した時のConfusion matrixをFig. 3に示す。桿状核球, 分葉核球 (2分葉, 3分葉, 4分葉, 5分葉), 好酸球, 好塩基球, リンパ球, 単球の9種類の細胞画像の予測正確度は97.8%, 桿状核球から5分葉までの5種類の細胞画像の予測正確度は96.6%であった。

### 5. 考察

今回の検討では健康人由来の標本で典型的形態を示す正常白血球画像のみを対象画像に使用するという制限下

Table 1 Each and the best accuracy of evaluation

Training data	InceptionV3 (without pre-training)	InceptionV3 (pre-training by Imagenet)	Conv6
1 <sup>st</sup>	<u>0.672</u>	0.893	0.976
2 <sup>nd</sup>	0.630	0.543	<u>0.978</u>
3 <sup>rd</sup>	0.460	0.807	0.973
4 <sup>th</sup>	0.482	<u>0.911</u>	0.977
5 <sup>th</sup>	0.617	0.728	0.976
Maximum accuracy	0.672	0.911	0.978

		Predicted Values (2 <sup>nd</sup> , Conv6)								
		band	2-seg	3-seg	4-seg	5-seg	Baso	Eos	Lym	Mono
Actual Values	band	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	2-seg	0	99	1	0	0	0	0	0	0
	3-seg	0	1	97	1	1	0	0	0	0
	4-seg	0	0	1	90	9	0	0	0	0
	5-seg	0	0	0	3	97	0	0	0	0
	Baso	0	0	0	0	0	100	0	0	0
	Eos	0	1	0	0	0	0	99	0	0
	Lym	0	0	0	0	0	0	0	100	0
	Mono	0	0	0	0	0	0	0	1	99

Fig. 3 Confusion matrix of test data with the maximum accuracy

ではあるが、DLによって正常白血球を最大97.8%の正確度で、桿状核球、2分葉、3分葉、4分葉、5分葉、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球の9群に分類できることが示された。

しかし、判別結果のConfusion matrixを詳細に検討すると、2分葉～5分葉の好中球画像について、分葉数を1つ多くあるいは少なく判定する場合が1%～10%認められ、その頻度は分葉数が多くなるほど増加している。検査現場においても状況によってはその程度の頻度で計数誤りをすることはあり得ることからDLにおいても妥当な誤り率とも考えられた。しかし、好酸球 (Fig. 4A) の2分葉好中球への誤認や、リンパ球 (Fig. 4B) の単球への誤認、さらに5分葉好中球 (Fig. 4C) の3分葉好中球への誤認については、実際の検査では起こりにくいとの指摘があり得る。各々の画像を子細に検討すると、問題の好酸球 (Fig. 4A) は他の好酸球と比較し顆粒が少なめであり、好中球と判断すれば核の形状からは2分葉好中球となるのは自然な判断とも言えた。リンパ球と誤認した単球 (Fig. 4B) では、典型的な単球と比較して細胞の大きさ自体がやや小さく、核クロマチン構造もやや粗荒であった。5分葉好中球と誤認した3分葉好中球の画像 (Fig. 4C) は、3～5分葉の核部分は重なっており4分葉以上であることは確かであるが、経験のある検査者において注意深い観察を行った場合でのみ5分葉と判断が可能なレベルと考えられた。観察者によっては4分葉と判断する場合も有りうる細胞であった。これらの誤認については教師画像の元となる検体提供者を増数すること、さらに患者検体など非典型的な細胞形態を有する画像も Training data に含めることによって、解決可能であると予測されるが実証実験が必要と考えられる。また、全体の正確度は Training data の画像数の増加に加えて、畳み込み層におけるフィルターの数や大きさ、フィルターの移動距離 (ストライド) の変更や、optimizerなどのハイパーパラメータの設定の調整など

によってさらなる改善が可能と考えられるが、同様に今後、実証実験を進める必要がある。DLを構成する Architecture については、あらゆる対象に対して既存のものが最適とは限らず、白血球画像の判別への最適な Architecture の解明にもさらなる検討が必要である。今回使用した分葉核好中球は核分葉の重なりが少ない典型的な画像のみを扱ったが、臨床検体に含まれる細胞には非典型形態を示すものも多く、さらに病的細胞や血球以外の細胞も出現する。今回検討した好中球の核分葉数に関わる異常としては、骨髄異形成症候群<sup>8)</sup>や巨赤芽球性貧血<sup>9)</sup>などで末梢血中に出現することが知られているが、現在までのところこれらの患者の末梢血検体を対象にして、DLを用いた過分葉好中球を検索・認識するシステムの構築・評価についての報告は見当たらない。今回提示したシステムを用いて、今後、非典型的な白血球や病的細胞画像を対象とした判別の検討が必要と考えられる。また、染色条件が異なる場合や、撮影画像のZ軸スタンプなどの特殊処理を実施して視認性の高い画像を提供する Cellavision に拠らず、通常のデジタルカメラに拠って撮影された血球画像による検討も必要と考えられる。

## 6. 結論

DLによって、正常白血球を最大97.8%の正確度で、桿状核球、2分葉、3分葉、4分葉、5分葉、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球の9群に分類できることが示された。正確度の向上や最適な Architecture の検索には、非典型的な白血球や病的細胞画像を含む患者検体を含めた多数の血球細胞を用いた検討が必要と考えられる。

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。

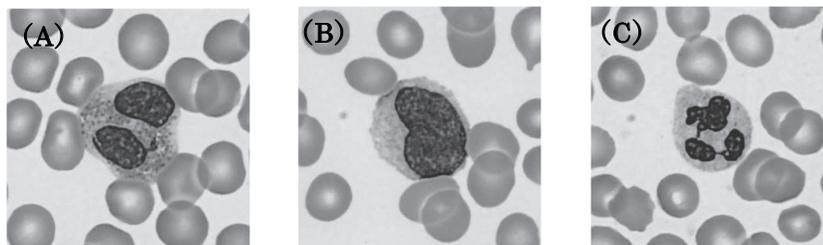


Fig. 4 Examples of misidentified images

文 献

- 1) Yamamoto M, Quantitative Distinction of morphological characteristic of erythrocyte precursor cells with texture analysis using gray level co-occurrence matrix., *J Clin Lab Anal.*, 2017;63;1851-1868.
- 2) Wang Y, Cao Y, Human peripheral blood leukocyte classification method based on convolutional neural network and data augmentation, *Med Phys.*, 2020; 47(1);142-151.
- 3) Acevedo A, Santiago Alférez S, et al. Recognition of peripheral blood cell images using convolutional neural networks. *Comput Methods Programs Biomed.* 2019;180:105020. doi:10.1016/j.cmpb.2019.105020. Epub 2019 Aug 9.
- 4) Shahin AI, Guo Y, Amin KM, et al. White blood cells identification system based on convolutional deep neural learning networks *Comput Methods Programs Biomed* 2019 Jan;168:69-80.doi:10.1016/j.cmpb.2017.11.015. Epub 2017 Nov 16.
- 5) 渡邊 眞一郎, 坂場 幸治, 山本 慶和ほか, 好中球系細胞標準化の経緯と血球形態標準化合同ワーキンググループについて. *医学検査*, 2015;64(6);639-643.
- 6) 日本検査血液学会 標準化委員会, 好中球・リンパ球系細胞の分類基準 (2003年基準) (<http://jslh2.kenkyukai.jp/special/?id=20852>). Accessed 2021 January 20.
- 7) Chollet F, PythonとKerasによるディープラーニング, 第1刷, 株式会社 マイナビ出版;東京, 2018.
- 8) Chan YK, Tsai MH, Huang DC, et al. Leukocyte Nucleus Segmentation and Nucleus Lobe Counting. *BMC Bioinformatics* 2010;11:558.
- 9) Liang C, Li J, Cheng S, et al. Characteristics of Bone Marrow Cell Dysplasia and Its Effectiveness in Diagnosing Myelodysplastic Syndrome. *Hematology.* 2017;23(2) :65-76.

# ヒトL型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)測定試薬 「ルミパルス® L-FABP」の基礎的性能評価

## Fundamental Evaluation of Human L-type Fatty Acid Binding Protein (L-FABP) Measurement Reagent “Lumipulse® L-FABP”

加藤美彩樹<sup>1)</sup>, 佐藤信博<sup>1)</sup>, 石井利明<sup>1)</sup>, 氏家真二<sup>1)</sup>, 建部順子<sup>2)</sup>, 盛田俊介<sup>1)2)</sup>

**要旨** 尿中ヒトL型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)測定試薬「ルミパルス® L-FABP」の基礎的性能評価を実施した。同時再現性, 日間再現性, 定量限界, 直線性, 相関性の全てで良好な結果が得られた。共存物質の影響では溶血ヘモグロビンによる負誤差およびアスコルビン酸の添加による正誤差が確認された。検体保存安定性では室温及び冷蔵保存では測定値上昇がみられたが抗酸化剤であるN-アセチル-L-システインを添加することで影響を回避することが出来た。本試薬は院内の自動分析装置に対応した測定試薬であり, 導入することでL-FABPの即時測定が可能となるため尿管機能障害を伴う腎疾患の早期診断に有効であると考えられる。

**Key words** liver-type fatty acid binding protein, Lumipulse G1200, N-acetyl-L-cysteine

### 1. はじめに

L型脂肪酸結合蛋白(Liver type fatty acid binding protein: L-FABP)は, 腎臓の近位尿管の細胞質に局在する分子量14 kDaの脂肪酸結合タンパク質である。

アルブミンや $\beta_2$ ミクログロブリン, N-アセチルグルコサミニダーゼなどのマーカーは糸球体や尿管の組織障害によって尿中に排泄されるのに対して, 尿中L-FABPは腎臓の組織障害が進行する前から尿管の虚血や酸化ストレスにより早期に尿中に排泄される。そのため尿管機能障害を伴う腎疾患の早期診断に有用であるとされ, 迅速な結果報告が求められる<sup>1-4)</sup>。

現在, 当院の尿中L-FABP測定は外部委託検査項目となっており, 結果報告までに3~4日間を要している。そこで院内の自動分析装置に対応した測定試薬を導入することで, 尿中L-FABPの即時測定および迅速な結果報告が期待されることから, 尿中L-FABP測定試薬「ルミパルス® L-FABP」の基礎的性能評価を実施したので

報告する。

### 2. 対象および方法

#### 1) 対象

2017年3月から2017年7月までに当院検査部に提出された尿検体92例を用いた。また本検討は当院倫理審査委員会の承認を得て実施した(承認番号M16215)。

#### 2) 試薬・機器

検討試薬は, 化学発光酵素免疫測定法(CLEIA法)を原理とする「ルミパルス® L-FABP」(富士レボオ株式会社), 測定機器には「ルミパルスG1200」(富士レボオ株式会社)を用いた。対照試薬にはラテックス凝集比濁法(LA法)を原理とする「ノルディアL-FABP」(積水メディカル株式会社), 測定機器に「日立7180形自動分析装置」(日立ハイテクノロジーズ株式会社)を用いた。

#### 3) 方法

##### (1) 併行精度

同時再現性は, L-FABP精度管理用コントロール2濃

Received Apr. 10, 2020; Accepted Feb. 12, 2021  
Misaki KATO, Nobuhiro SATO, Toshiaki ISHII, Shinji UJIIE, Jyunko TATEBE, Toshisuke MORITA

<sup>1)</sup>東邦大学医療センター大森病院臨床検査部

Department of Laboratory Medicine, Toho University Medical Centre Omori Hospital

<sup>2)</sup>東邦大学大学院医学研究科臨床検査医学

Department of Laboratory Medicine, Toho University Medical Centre Graduate School of Medicine  
6-11-1 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541  
〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1

Corresponding author: 加藤 美彩樹

Tel: 03-5763-6652 (内線3442)

E-mail: misaki.katou@med.toho-u.ac.jp

度（富士レジオ株式会社）と尿検体2濃度を連続20回測定し、平均値と標準偏差SDから変動係数CVを算出した。日差再現性は、同時再現性と同じ試料を20日間測定し、同様に変動係数CVを算出した。

(2) 定量限界

低濃度尿検体を段階希釈した試料を5日間5重測定し、許容限界CV10.0%として算出した。

(3) 希釈直線性

高濃度試料を段階希釈して二重測定を行い平均値から直線性を確認した。

(4) 共存物質の影響

ビリルビン-F、ビリルビン-C、乳びは干渉チェックAプラス（シスメックス株式会社）を用いて、溶血ヘモグロビンは干渉チェックAプラスのほかに自己溶血ヘモグロビンを用いて測定に与える影響を検討した。測定は全て5重測定にて実施した。自己溶血ヘモグロビンはEDTA-2K全血を生理食塩水にて洗浄後、凍結融解し完全溶血させ作製した。さらに、赤血球内プロテアーゼの影響を回避する試薬としてPMSF（Phenylmethyl sulfonyl fluoride）、ロイペプチン、アプロチニンを検体量に応じた推奨使用濃度<sup>5)</sup>を基にプロテアーゼインヒビター混合液を作製し自己溶血ヘモグロビン添加尿に添加し同様に影響を検討した。各プロテアーゼインヒビターは、3種混合の各終濃度のPMSF:1 mM、ロイペプチン:5 µg/mL、アプロチニン:15 µg/mLを基本として、その10倍濃度及び50倍濃度の3濃度を各々尿へ添加した。また、残余尿検体にアスコルビン酸を添加し影響を調べた。アスコルビン酸濃度及び添加前後のpHをTable 1に示した。

(5) 検体保存安定性

低濃度尿検体と高濃度尿検体それぞれ3検体を室温（25℃）で48時間、冷蔵（4℃）と凍結（-80℃）は14日間保存し経時の変化を調べた。さらに、低濃度尿検体と高濃度尿検体それぞれ2検体を対象に、抗酸化剤であるNAC（N-アセチル-L-システイン）を検体に10 mM添加し<sup>6)</sup>経時の変化を調べた。

(6) 相関性

検査依頼のあった尿検体75例を対象に、院内で検討時に使用したものと同様の測定機器・試薬を用いる外部委託測定との相関性を確認した。また前述の尿検体75例のうち、-80℃にて凍結保存していた尿検体65例を対象に検討試薬ルミパルスL-FABPと対照試薬ノルディアL-FABPで相関性を確認した。

3. 結果

1) 再現性

同時再現性の変動係数CVは1.3~2.9%、日間再現性では1.7~4.5%となった（Table 2, Table 3）。

2) 定量限界

許容限界CV10.0%として求めたとき、0.15 ng/mLとなった（Fig. 1）。

3) 希釈直線性

少なくとも700 ng/mLまで良好な直線性が認められた（Fig. 2）。

4) 共存物質の影響

ビリルビン-Fとビリルビン-Cはともに20.0 mg/dLまで、乳びは4000ホルマジン濁度まで影響が認められなかったが、溶血ヘモグロビンでは濃度依存性に最大21.2%測定値が低下した（Fig. 3）。また、自己溶血ヘモ

Table 1 Repeatability

	Mean (ng/mL)	SD	CV (%)
L-FABP Control LEVEL 1	14.88	0.29	1.95
L-FABP Control LEVEL 2	98.15	1.25	1.27
Existing urine sample 1	10.25	0.27	2.63
Existing urine sample 2	93.38	2.72	2.91

(n=20)

Table 2 Intermediate precision

	Mean (ng/mL)	SD	CV (%)
L-FABP Control LEVEL 1	15.01	0.32	2.13
L-FABP Control LEVEL 2	99.40	1.72	1.73
Existing urine sample 1	11.32	0.70	6.18
Existing urine sample 2	95.40	3.21	3.36

(n=20)

Table 3 Urine pH after addition of ascorbic acid

Ascorbic acid (mg/dL)	0	100	200	300	400	500
Existing urine sample 1	pH 5.2	pH 4.4	pH 3.9	pH 3.7	pH 3.6	pH 3.5
Existing urine sample 2	pH 6.2	pH 4.4	pH 4.0	pH 3.8	pH 3.7	pH 3.6
Existing urine sample 3	pH 7.1	pH 5.8	pH 4.8	pH 4.0	pH 3.8	pH 3.5
Existing urine sample 4	pH 7.8	pH 5.3	pH 4.2	pH 4.0	pH 3.8	pH 3.6

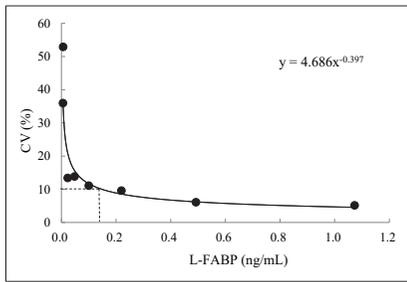


Fig. 1 Limit of quantitation

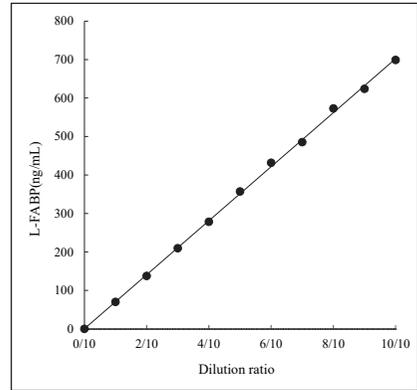


Fig. 2 Dilution linearity

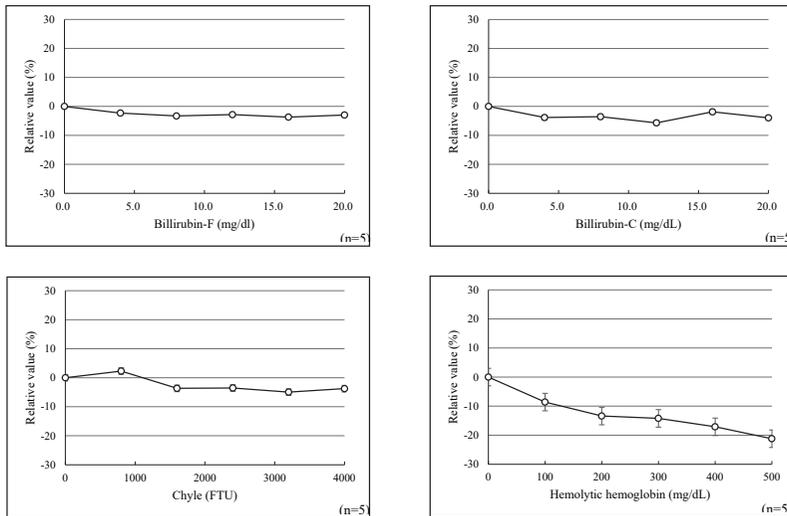


Fig. 3 Effects of interfering substances

グロビンでは濃度依存性に最大65.2%測定値は低下，溶血ヘモグロビンの影響を回避するためプロテアーゼインヒビター3種混合液を添加したが添加後も測定値は濃度依存性に低下し効果は認められなかった (Fig. 4)。アスコルビン酸による影響は添加前の尿のpHで差は認められず，全ての検体でアスコルビン酸濃度300 mg/dl付近より10.0%程度の測定値の上昇が認められた (Fig. 5)。

##### 5) 検体保存安定性

室温保存 (25 °C) では経過6時間で既に測定値の上昇がみられ，冷蔵保存 (4 °C) では経過2日から測定値の上昇を認めた。凍結保存 (-80 °C) では測定値に変動は認められなかった (Fig. 6)。

室温及び冷蔵下では尿検体が酸化しL-FABPの測定に影響しているのではないかと考え，抗酸化剤であるNACを添加した結果，室温および冷蔵保存の条件下でも±10.0%以内の変動に収まった (Fig. 7)。

##### 6) 相関性

相関性の結果をFig. 8に示した。同じ測定機器・試薬を用いる院内測定と外部委託測定の相関性は回帰式  $y = 1.054x - 0.32$ ，相関係数  $r = 0.973$  と良好であった。また，検討試薬ルミパルスL-FABPと対照試薬ノルディアL-FABPの相関性も回帰式  $y = 0.966x - 0.38$ ，相関係数  $r = 0.979$  と良好であった。

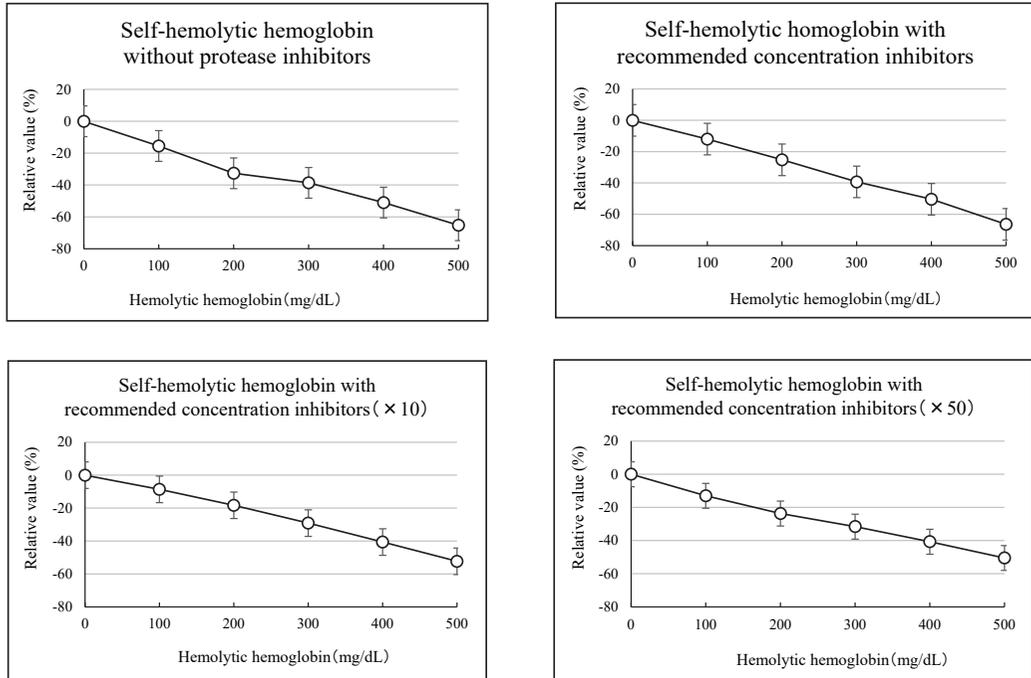


Fig. 4 Measurements with the addition to mixed protease inhibitors

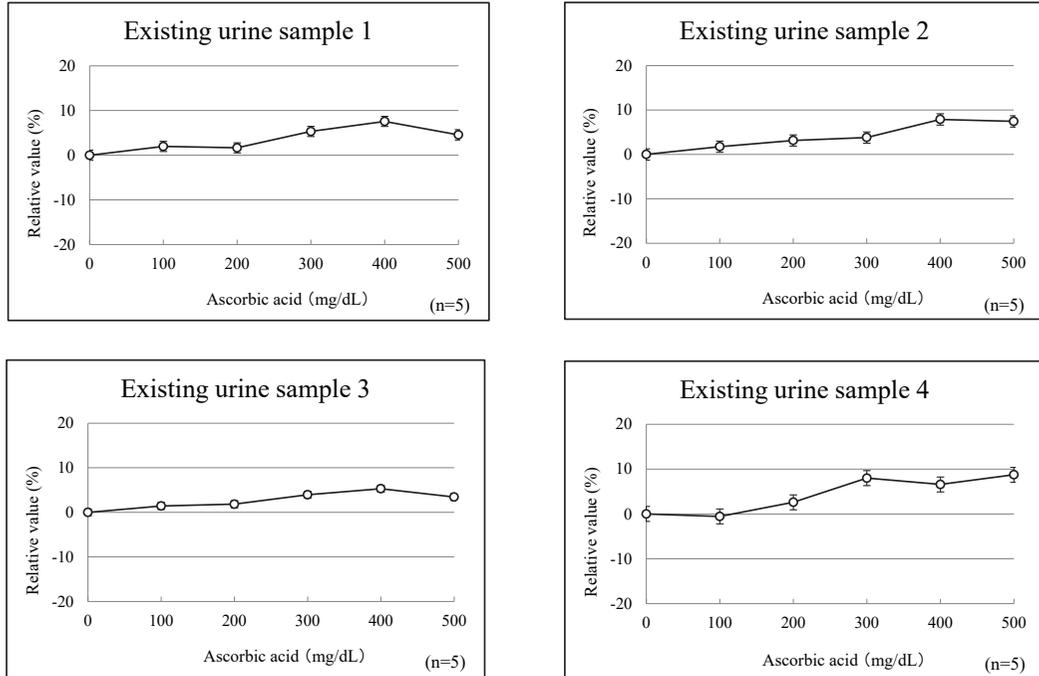


Fig. 5 Effects of interfering substances (Ascorbic acid)

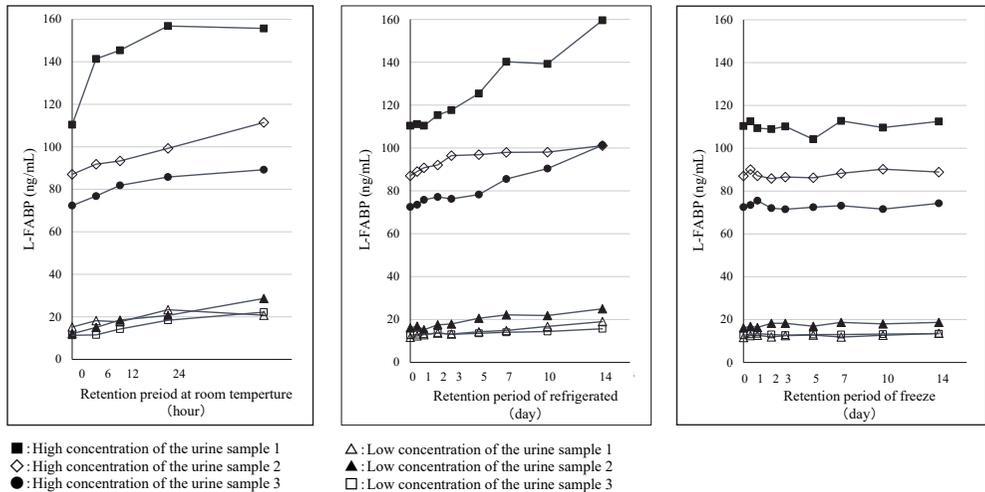


Fig. 6 Preservation stability

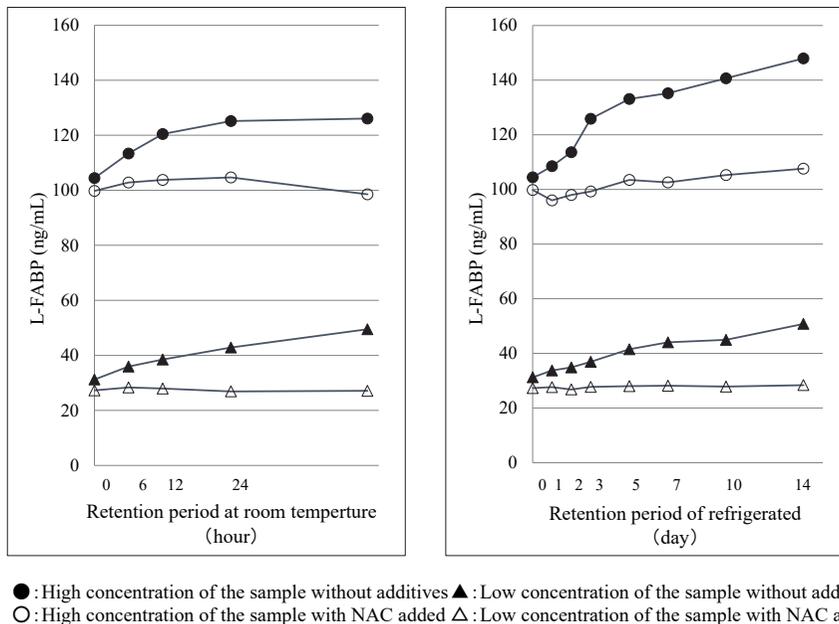


Fig. 7 Additive effect of N-acetyl-L-cysteine on preservation stability

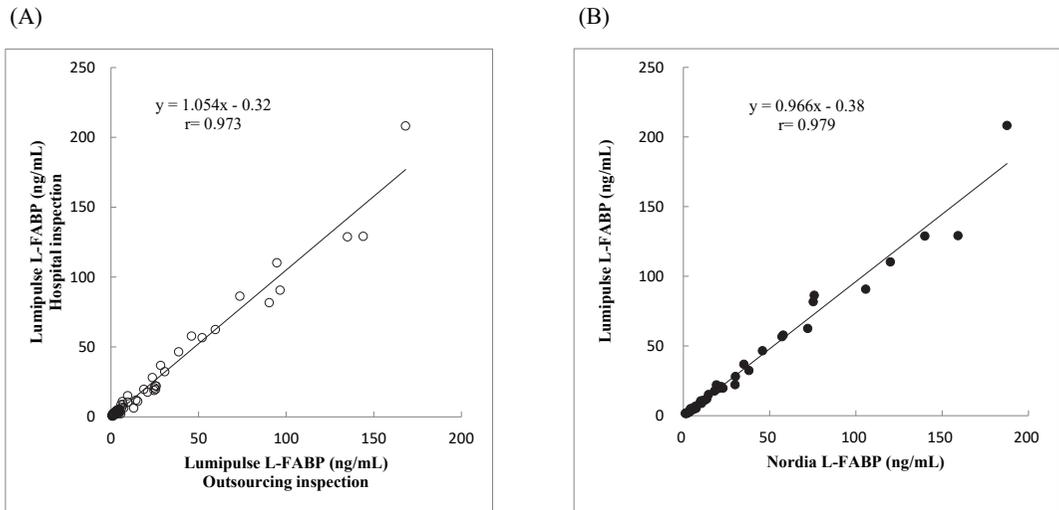
#### 4. 考察

本検討では「ルミパルス®L-FABP」の基礎的性能評価とともに検体保存安定性に関する検討を実施した。

今回の検討結果において、同時再現性、日間再現性とともに良好な結果が得られた。定量限界と直線性とともに結果は良好であり、添付文書上の測定範囲0.5 ng/mL～400 ng/mLを満たしていた。相関性においても外部

委託測定および対照試薬の両者ともに良好であった。共存物質の影響ではビリルビン-F、ビリルビン-C、乳びにおいて、L-FABPの測定に影響を与えないことが確認されたが、溶血ヘモグロビンおよび自己溶血ヘモグロビンを添加した場合、いずれも濃度依存性に測定値が低下した。

溶血ヘモグロビンの影響についてルミパルスL-FABPの測定原理と同様にCLEIA法を測定原理とす



(A) Correlation between L-FABP concentration with In-hospital measurement and Outsourced measurement  
 (B) Correlation between L-FABP concentration with Lumipulse and Nordia

Fig. 8 Correlation

るBNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）では、赤血球内プロテアーゼがBNPを分解することで測定値低下を認めたとの報告<sup>7)</sup>があることから、L-FABPも同様に分解され測定値の低下に至ったのではないかと推察し、プロテアーゼの作用を阻害するためにプロテアーゼインヒビターを添加し追加検討を実施した。今回はセリンプロテアーゼの阻害剤としてPMSF、システインプロテアーゼの阻害剤としてアプロチニン、トリプシンの阻害剤としてロイペプチンを使用してプロテアーゼインヒビター3種混合液を作成した。しかしながら、追加検討で用いたプロテアーゼインヒビター混合液ではL-FABPの測定値低下を抑えることは出来ず、原因究明には至らなかった。赤血球内プロテアーゼの種類は多く、今回使用したプロテアーゼインヒビターでは阻害されない他の赤血球内プロテアーゼの影響が考えられるが、原因究明には更なる追加検討が必要である。

また、アスコルビン酸添加では、添加前pHが5.0~8.0の検体全てでアスコルビン酸濃度依存性に測定値の上昇を認め、最大で10%程度上昇した。この影響の原因としては、尿中にアスコルビン酸を添加することで測定時の尿検体のpHは3.5程度となっていたために、L-FABPが変性し反応に影響していることが考えられる。しかしながら測定値上昇の詳細な原因は不明であるため今後の検討課題とする。

検体保存安定性では、凍結保存で14日間測定値に変動は認められなかった。室温および冷蔵保存で経時的に測定値が上昇する原因は、抗酸化剤のNACにより抑制されていることから、検体の酸化によるものと考えられる。

### 5. 結論

「ルミパルス<sup>®</sup>L-FABP」の基礎的性能評価を行った結果は良好であった。本試薬は院内使用の自動分析装置に対応した測定試薬であるため導入することで即日報告が可能となり、また測定範囲が従来のL-FABP測定試薬と比べ広いことから院内導入が有用と考える。しかしながら、溶血ヘモグロビンにより著しい測定値低下を認めたことから、溶血尿では報告時にコメントを付記するなどの対応が必要である。また室温や冷蔵保存により測定値の上昇が認められたことから、検体採取後は速やかに測定する必要があり、即時測定が難しい場合には凍結保存を行うことが望ましい。

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) 高橋祐輔, 梅森祥央, 山田暁ほか. ヒトL型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)キット「ルミパルスL-FABP」の基礎的検討. 日本臨床検査自動化学会誌 2017; 42:83-88.
- 2) Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, et al. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. J Am Soc Nephrol 2007;18:2894-2902.
- 3) 池森敦子. 腎疾患診療における尿中L-FABPの有用性. 聖マリアンナ医科大学雑誌. 2017;45:143-147.
- 4) Kamiyo A, Sugaya T, Hikawa A, Yamanouchi M, et al. Clinical evaluation of urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein as a marker for the monitoring of chronic kidney disease:a multi-center trial. J Lab Clin Med 2005;145:125-133
- 5) 葛西文明, プロテアーゼ阻害剤, 岡田雅人, 宮崎香編. 無敵のバイオテクニカルシリーズ タンパク質実験ノート上 抽出と分離精製, 羊土社;東京, 1996;24
- 6) Dou L, Jourde-Chiche N, Faure V, et al. The uremic solute indoxyl sulfate induces oxidative stress in endothelial cells. J Thromb Haemost. 2007;Jun 5:1302-1308.
- 7) 山田恵, 黒田紀行, 荒井健ほか. 化学発光免疫測定法によるBNP測定試薬「ケミルミBNP」の基礎的検討. 医学と薬学2010;63(6):913-918.

# 血中リチウム測定キット「エスパ・Li II」の性能評価

Evaluation of “ESPA・Li II” for Measurement of Blood Lithium.

山田 暁<sup>1)</sup> 梅森祥央<sup>1)</sup> 浅沼康一<sup>1)</sup> 高橋 聡<sup>1)2)</sup>

**要旨** 血中リチウム測定キット「エスパ・Li II」の性能評価を行った。併行精度は良好だった。試薬安定性は経時的に低下したが、検討期間中の室内再現精度は良好だった。検出限界は0.02 mmol/L、希釈直線性は6.98 mmol/Lまで得られ、共存物質の影響はなかった。対照法の原子吸光法に比べ、本法はやや低値であったが、相関性は高かった。分離材入り採血管による血中Liの吸着はみられなかった。血清とEDTA血漿との相関性は良かった。24時間後の全血試料安定性は室温保存で上昇し、冷蔵保存では低下、または変動しなかった。本試薬の基本性能は良好で、迅速測定が可能のため、血中Li濃度モニタリングに有用と考えられた。

**Key words** Lithium, Therapeutic drug monitoring, Serum separator, Sample stability

## 1. はじめに

炭酸リチウム (Li) 製剤は躁病および躁うつ病の患者に投与される薬剤である。日本うつ病学会治療ガイドライン I 双極性障害 2020 にも、炭酸Li製剤を第一選択薬として用いることが推奨されている<sup>1)</sup>。炭酸Li製剤の投与にあたっては、その有効血中濃度域 (0.4~1.2 mmol/L) と中毒血中濃度域 (1.5 mmol/L 以上) が近接しているため、定期的な血中Li濃度のモニタリングが重要である<sup>2)</sup>。

従来、血中Li濃度は原子吸光法あるいは専用機を用いた比色法による測定が主流で、汎用性および迅速性に欠けていた<sup>3-5)</sup>。これらの問題を克服するため、汎用自動分析装置に搭載可能な、血中Li測定キット「エスパ・Li」が開発され、迅速な結果報告を可能とした。しかし、開封後の安定性が短い<sup>6-8)</sup> という課題がみられた。そこで近年、更なる改良を加え、開封後の安定性を向上させた「エスパ・Li II」が開発された。そこで今回我々は、「エスパ・Li II」の性能評価を行った。

## 2. 対象および方法

### 1) 対象

当院において血中Li濃度測定依頼のあった患者の、残存血清、EDTA血漿および全血を用いた。血清検体は、分離剤入り採血管およびプレーン管より得られた血清を用いた。なお、本検討は、札幌医科大学附属病院臨床研究審査委員会の承認 (承認番号: 302-185) を受けた。

### 2) 測定試薬および機器

「エスパ・Li II」(ニプロ株式会社) を使用し、JCA-BM6050 (日本電子株式会社) で測定した。校正は、メーカー指定のキャリブレーターを用い2点校正を行った。対照試薬は自家調製試薬を用い、原子吸光分析装置 AA-240FS (アジレントテクノロジー株式会社) で測定した。

## 3. 検討項目

### 1) 併行精度

2濃度に調製したLyphocheck Unassayed Chemistry

Received Dec. 18, 2020; Accepted Feb. 22, 2021  
Satoru YAMADA, Yoshifumi UMEMORI, Koichi ASANUMA, Satoshi TAKAHASHI

<sup>1)</sup>札幌医科大学附属病院 検査部

<sup>2)</sup>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

<sup>1)</sup>Division of Laboratory Medicine, Sapporo Medical

University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Infection Control and Laboratory Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, South-1, West-16, Chuo-ku, Sapporo 060-8543

Corresponding author: 山田 暁

Tel: 011-611-2111 (内線36440)

E-mail: yamasato@sapmed.ac.jp

Control (バイオラッドラボラトリーズ株式会社) を20回連続測定した。

## 2) 試薬安定性および室内再現精度

併行精度と同様の試料を-80℃で凍結保存し、初回のみキャリブレーターを用いた2点較正を実施以降、ブランク補正を含め一切の較正を行わず、15日間2重測定(午前と午後1回ずつ)した。

## 3) 検出限界

0.10 mmol/Lに調製したプール血清を生理食塩水で10段階希釈後、10重測定し、2.6SD法で解析した。

## 4) 希釈直線性

高濃度試料(約8.00 mmol/L)と低濃度試料(約2.00 mmol/L)を生理食塩水で10段階希釈後、3重測定し、希釈直線性を解析した。

## 5) 共存物質の影響

干渉チェックA・プラス(シスメックス株式会社)および、L(+)-アスコルビン酸(富士フィルム和光純薬

株式会社)を使用した。プール血清に5段階希釈した遊離型ビリルビン(20.0 mg/dL)、抱合型ビリルビン(20.0 mg/dL)、乳び(2,000ホルマジン濁度)、溶血ヘモグロビン(500 mg/dL)およびアスコルビン酸(500 mg/dL)をそれぞれ添加後、各3重測定した。

## 6) 対照法との相関性

測定依頼のあった39例の患者血清(プレーン管)を用いて、本法と対照法(原子吸光法)との相関性を検討した。

## 7) 分離剤への吸着の有無

0.65 mmol/Lと1.63 mmol/Lに調製したプール血清を、分離剤入り採血管とプレーン管に2 mLずつ分注し、室温および冷蔵条件下で最大1週間後まで保存し、分離剤への吸着や溶出による測定値の変動について検討した。

## 8) 血清とEDTA血漿との相関性

39例の患者血清およびEDTA血漿を用いて、相関性を検討した。

Table 1 Repeatability.

	(n=20)	
	Lyphocheck 1	Lyphocheck 2
Mean (mmol/L)	0.628	1.847
SD	0.006	0.013
CV (%)	1.02	0.73

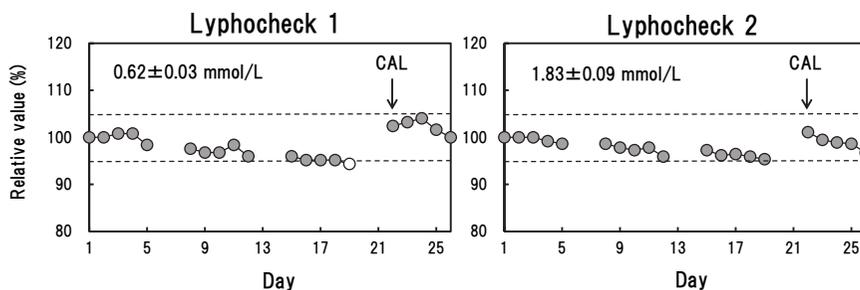


Fig. 1 On board reagent stability test.

Table 2 Intermediate precision.

	(n=30)	
	Lyphocheck 1	Lyphocheck 2
Mean (mmol/L)	0.604	1.789
SD	0.015	0.030
CV (%)	2.44	1.68

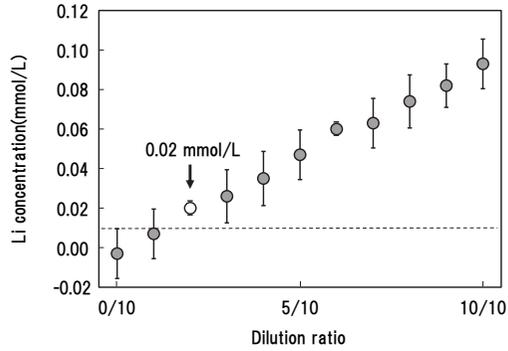


Fig. 2 Ditection limit.

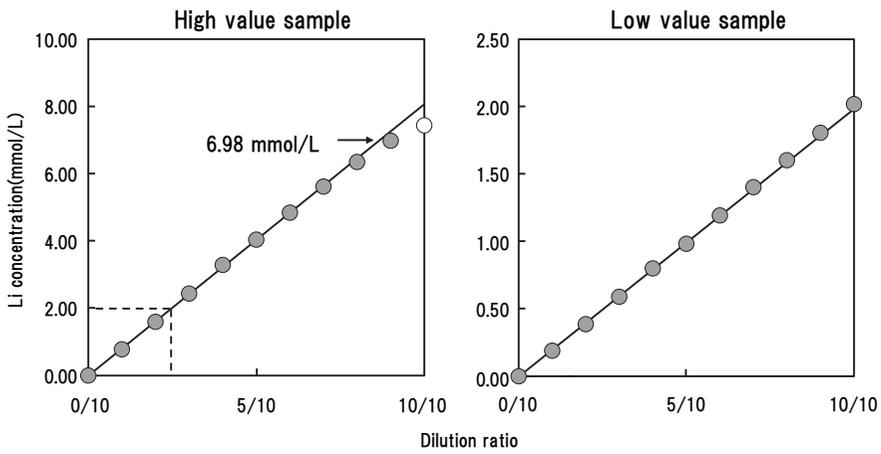


Fig. 3 Dilution linearity.

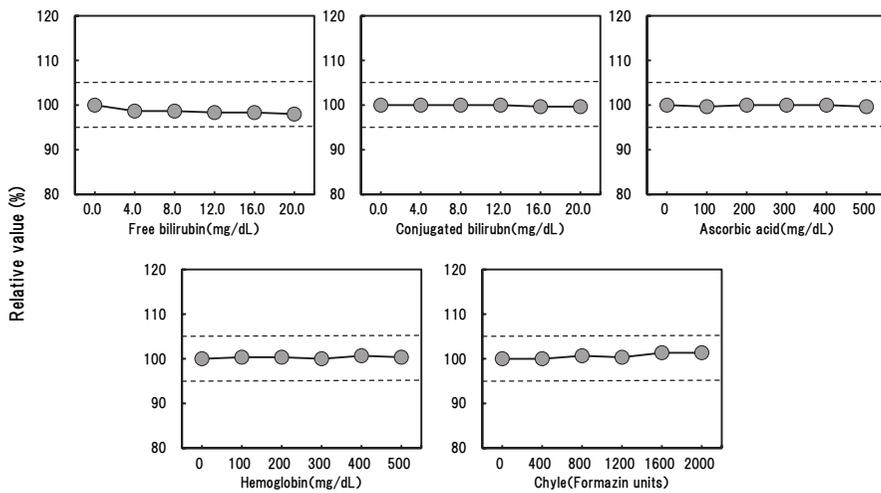


Fig. 4 Effects of interfering substances on measurement of Li.

9) 全血試料の安定性

血中Li濃度測定依頼のあった患者の残存全血試料6例を、室温および冷蔵保存条件に分けて分注し、24時間保存した。遠心分離後、測定を実施し、両保存条件での測定値の変動を検査した。

10) 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<sup>9)</sup>を用いた。

4. 結果

1) 併行精度

変動係数(CV)は0.73%, 1.02%と良好であった(Table 1)。

2) 試薬安定性および室内再現精度

試薬搭載日の平均値±5%を超えた場合を影響ありとすると、1濃度で試薬搭載後19日目に、5%以上の測定値低下を認めた(Fig. 1)。検討期間後、2点校正を実施すると、測定値は初日とほぼ同程度まで上昇した。また、検討期間中の室内再現精度の総合CVは1.68%, 2.44%であった(Table 2)。

3) 検出限界

検出限界は0.02 mmol/Lであった(Fig. 2)

4) 希釈直線性

平均値と理論値から求める偏差率が5%以内となる場合を直線性ありとすると、高濃度試料を用いた希釈直線性は6.98 mmol/Lであった。また、低濃度試料を用いた希釈直線性は2.00 mmol/Lまで直線性が確認された(Fig. 3)

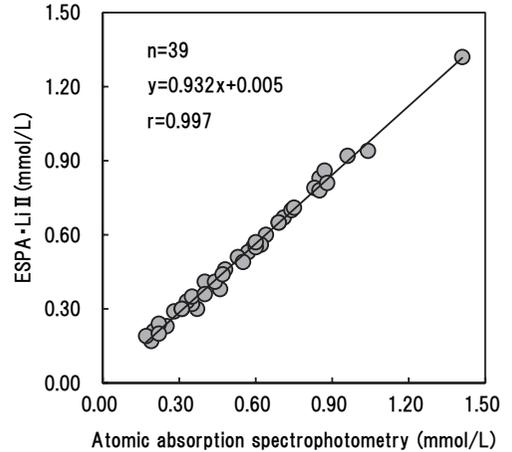


Fig. 5 Correlation of the Li concentration between “ESPA・Li II” and “Atomic absorption spectrophotometry”.

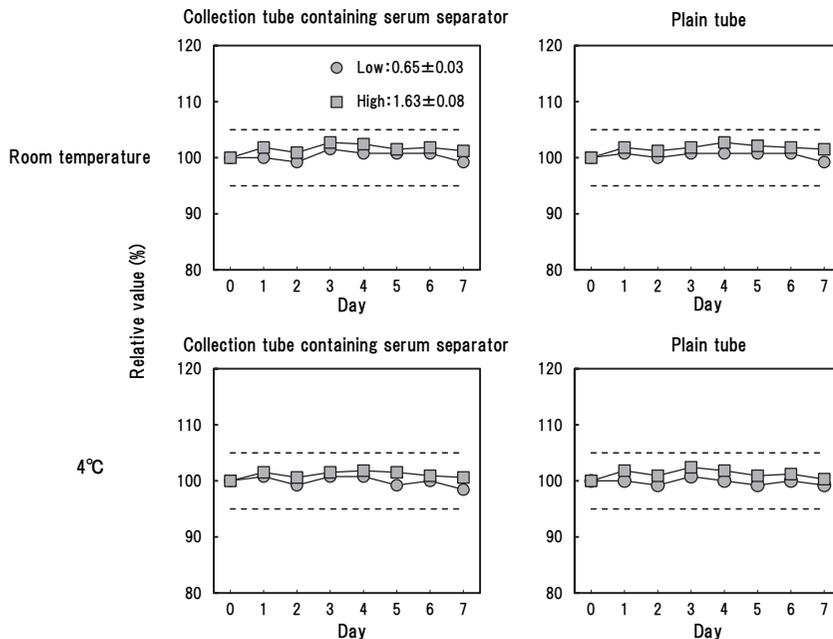


Fig. 6 Effect of blood collection tube containing serum separator and plain tube.

5) 共存物質の影響

未添加時の濃度±5%を超えた場合を影響ありとすると、いずれの物質を添加しても影響はみられなかった (Fig. 4)。

6) 対象法との相関性

相関係数 (r) は0.997, 線形回帰式は $y=0.932x + 0.005$ で、本法がやや低値であったが、良好な相関性が得られた (Fig. 5)。

7) 分離剤への吸着の有無

検討初日の濃度±5%を超えた場合を影響ありとすると、2濃度とも分離剤入り採血管とプレーン管との間で測定値に差はみられなかった。また、保存方法による影響についても認められなかった (Fig. 6)。

8) 血清とEDTA血漿との相関性

rは1.000, 線形回帰式は $y=1.002x - 0.001$ で、相関性は良好であった (Fig. 7)。

9) 全血試料の安定性

保存開始前と比較し、室温保存後ではLi濃度が0.04~0.08 mmol/L上昇したのに対し、冷蔵保存後では最大0.03 mmol/L低下、または変化が認められなかった (Fig. 8)。

5. 考察

本試薬の併行精度のCVは最大でも1.02%と良好だった。試薬安定性は搭載後経時的に低下していき、19日目に初日より5%以上の濃度低下を認めた。本検討では、初日のみ2点校正を実施、以降は較正なしの条件で検討を行ったが、従来試薬「エスパ・Li」の検討では、初日

以降較正なしの場合、搭載日2日目、あるいは5日目以降に初日と比較し10%以上の測定値低下を認めたとの報告<sup>7)8)</sup>がある。このことから本試薬の試薬安定性は従来試薬より向上したと考えられた。この原因として、両試薬の発色試液の違いが挙げられる<sup>10)</sup>。従来試薬はLiとの発色反応に、発色試液中の水酸化物を必要とする。しかし、機器搭載中に空気中の二酸化炭素 (CO<sub>2</sub>) が試薬に溶解すると、発色試液中の水酸化物が変性するため、Liとの反応性が低下する。一方、本試薬の発色試液はCO<sub>2</sub>に対する緩衝能が高いため、Liとの反応性を維持で

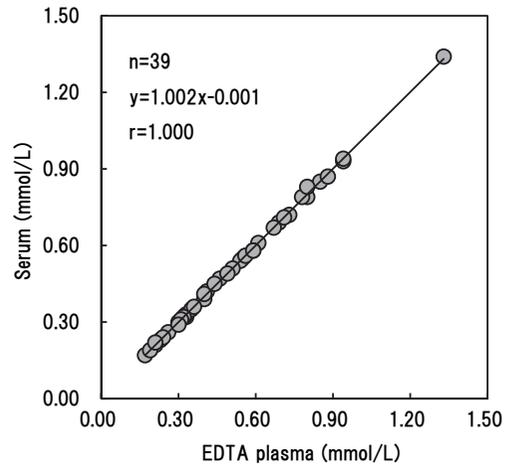


Fig. 7 Correlation of the Li concentration between Serum and EDTA plasma.

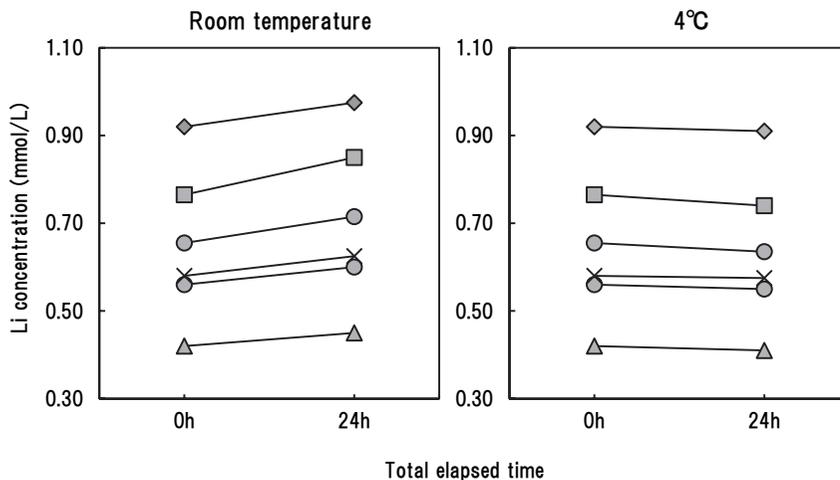


Fig. 8 Sample stability of Whole blood .

きたことが要因と考えられた。なお、実測値でみるとその濃度変化は0.03 mmol/Lと僅かで、再度2点較正によるキャリブレーションを実施すると、試薬搭載日と同等の測定値まで戻ることから、実際の運用では、例えば週1回のキャリブレーションを併用することで、試薬安定性の問題は克服できると考えられた。なお、試薬安定性の検討期間中の室内再現精度のCVは1.68%、2.44%と併行精度のそれよりも大きかったが、検討期間中の試薬安定性に起因することが考えられた。

検出感度は添付文書の測定範囲下限値 = 0.01 mmol/L とほぼ同等の結果が得られた。希釈直線性は良好で、特に有効血中濃度域や中毒血中濃度域を含む範囲での直線性についても問題はないことから、血中濃度のモニタリングに有効であると考えられた。共存物質の影響は、いずれの物質でも測定値の変動はみられなかった。

対照法である原子吸光法との相関性は、相関係数 (r) は0.997と良好な相関性が得られたが、本法がやや低値傾向となった。既報<sup>10)</sup>では、本法と原子吸光法との相関性について、本法が2~3%程度低値傾向との報告があり、本検討と同様の傾向がみられた。血中薬物濃度測定では、一部の薬剤で採血管の分離剤への吸着が生じ、測定値の低下がみられる<sup>11)12)</sup>。本検討でも分離剤による血中Li濃度低下の有無について保存開始より経時的に1週間検討したところ、分離剤の有無で血中Li濃度の変化に差はほとんどみられず、保存温度による差もなかった。このことから、炭酸Li製剤の投与設計に影響はなく、また残存検体の追加測定も問題なく対応可能と思われた。本試薬は血漿検体でも測定が可能である。そこで、当院で頻回に提出されることが多いEDTA血漿と血清の相関性を解析したところ、相関係数 (r) および回帰式は良好であったことから、緊急検査にも有用で、かつ Turn Around Time (TAT) の短縮にも繋がると考えられた。

ところで全血試料による保存安定性については、健常人全血にLi溶液を添加した試料を用い、室温および冷蔵保存での変化を比較した検討がされており、保存後経時的にLi濃度が低下し、室温保存でその変化がより顕著であったと報告されている<sup>13)</sup>。その理由として、血中Liは赤血球膜に存在する輸送機構によって赤血球内に取り込まれることが知られ、濃度勾配によるleak機構や重炭酸塩依存機構<sup>14)15)</sup>によると考えられている。しかし、赤血球内外でLi濃度が平衡状態にあると考えられる患者の全血試料を用いた検討は報告がない。そこで、我々は炭酸Li製剤が投与された患者の残血を用いて、全血試料の保存安定性を検討した。その結果、室温保存

では保存開始前と比較し、全例Li濃度が上昇したのに対し、冷蔵保存では最大0.03 mmol/L低下または変化がみられなかった。本検討では、室温保存での濃度変化が既報と異なる変動を示した。Li濃度が上昇した要因として、室温保存中に赤血球内のLiが血漿中に溶出したことが考えられる。赤血球膜に存在するLiの輸送機構は先述した濃度依存性の機構に加え、濃度勾配に抗う能動輸送による機構が存在する<sup>14)</sup>。室温放置中では能動輸送による機構が働き、赤血球外へLiを輸送したと考えられた。一方、冷蔵保存では能動輸送が抑制され、先述のleak機構または重炭酸塩依存機構による赤血球内への取り込みが作動していると考えられた。いずれにせよ採血後の検体放置により、Li濃度の変化がみられることから、可能な限り素早い測定を行うことが求められる。

## 6. 結語

本試薬の基本性能は良好であった。分析装置搭載後の試薬安定性は経時的な低下を認めるが、キャリブレーション実施により問題なく運用可能と考えられた。分離剤への吸着はなく、またEDTA血漿でも測定が可能であり、迅速な測定が可能であることから、血中Li濃度モニタリングに有用であると考えられた。

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) 日本うつ病学会, 気分障害の治療ガイドライン委員会. 日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害2020, 2020.
- 2) 山田和男. リチウムの副作用と中毒. 臨床精神医学 2013;42:1397-1404.
- 3) 片桐文彦, 佐藤なみ, 堤 喜美子ほか. 血中薬物濃度測定の変更に伴う血中薬物濃度の評価—TDx<sup>®</sup>, 原子吸光度法からDimension<sup>®</sup>Xpandへ. TDM研究 2007;24:34-39.
- 4) 長瀬克彦, 畑 武生, 河原昌美ほか. フレームレス式原子吸光度計によるリチウム高感度測定法の確立. TDM研究 2002;19:343-347.
- 5) 高木美帆, 福本恭子, 上野和行. 血清中リチウム濃度測定におけるポルフィリン誘導体化比色法の精度管理とイオン選択電極法との比較検討. 医学と薬学 2007;57:503-506.
- 6) 中村美保, 藤本一満. 汎用生化学自動分析装置用リチウム測定試薬エスパ・Liの性能評価. 日本臨床検査自動化学会誌 2012;37:738.
- 7) 汐田晋也, 福岡弘行, 岸 久幸ほか. 比色法を用い

- た炭酸リチウム測定試薬の基礎的検討. 鳥根医学検査 2014:42:30-33.
- 8) 細羽恵美子, 石田恵梨, 中村裕美ほか. 血中リチウム濃度測定における新しい汎用型液状試薬「エスパ・Li II」の性能評価. 臨床化学 2017:46:39-46.
  - 9) 日本臨床化学会クォリティマネジメント専門委員会. Validation-Support/Excel Ver.3.5. [http://jscc-jp.gr.jp/?page\\_id=1145](http://jscc-jp.gr.jp/?page_id=1145)
  - 10) 井上 哲. F28テトラフェニルポルフィリンを用いた血中リチウム濃度測定試薬エスパ・Li IIの開発. 臨床化学 2018:47:281-285.
  - 11) 石沢修二, 田口和三. 採血管使用の問題点 2. 血中薬物濃度測定に及ぼす影響. 医学検査 2005:54:756-760.
  - 12) 山崎啓之, 古谷弓子, 瀬戸口奈央ほか. 血清分離剤入り滅菌真空採血管中での薬物血中濃度の変化. 医療薬学 2005:31:537-543.
  - 13) 三好雅士, 中尾隆之, 土井俊夫. 血中リチウム濃度測定における測定前段階での変動要因. 日本臨床検査自動化学会誌 2017:42:38-44.
  - 14) 湯澤俊. 赤血球内リチウム濃度におよぼすリチウムと薬物相互作用. 慈恵医大誌 1987:102:181-198.
  - 15) 檜山俊夫, 中山和彦. 気分障害における赤血球Li-K共輸送機構とその臨床的意義について. 慈恵医大誌 2002:117:77-89.

## 唾液を用いたSARS-CoV-2抗原定量検査における 遠心条件に関する検討

Study of the Centrifuging Condition in SARS-CoV-2 Antigen Testing for Saliva.

小林 亮<sup>1)</sup>, 村井良精<sup>1)</sup>, 米澤 仁<sup>1)</sup>, 佐藤勇樹<sup>1)</sup>, 八鍬佑貴<sup>1)</sup>,  
北山育実<sup>1)</sup>, 葦澤慎也<sup>1)</sup>, 浅沼康一<sup>1)</sup>, 高橋 聡<sup>1)2)</sup>

**要旨** 唾液を用いた新型コロナウイルス抗原定量検査における、遠心条件による測定値への影響を検討した。遠心力の増強に伴い、測定値が低下する傾向が認められた一方、2,000×gで5分間の遠心分離条件では、粘性成分の除去が不十分である可能性が示唆された。また、遠心条件の違いによって3例の判定不一致例を認めた。唾液を検体種としたSARS-CoV-2抗原検査において、検体中の粘性成分を十分に除去し、かつ非特異的な反応を抑えるために、2,000×gで10分間の遠心後、得られた上清をさらに2,000×gで5分間遠心後に測定する条件が適していると考えられた。

**Key words** SARS-CoV-2, Antigen, Saliva, Centrifugation

### 1. はじめに

新型コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2:SARS-CoV-2) は、2019年に中華人民共和国湖北省武漢市より報告され<sup>1)</sup>、その感染者数は世界的に増加した。SARS-CoV-2は感染性が高く、その検査法には迅速かつ正確であることが求められる。近年、自動分析機に搭載可能なSARS-CoV-2抗原定量検査として、「ルミパルス SARS-CoV-2 Ag」が開発され、迅速かつ大量検体処理に優れることから、本邦においてSARS-CoV-2感染症のスクリーニング検査として用いられている。これまで、検査に用いる検体種として鼻咽頭ぬぐい液が用いられてきたが、採取時の医療従事者への感染リスクなどの問題があった。一方、非侵襲的に採取が可能で、感染リスクが低いことから、無症候者や発

症9日以内の感染者を対象とした検査において、唾液を用いた抗原定量検査が活用されている<sup>2)</sup>。しかし、唾液は鼻咽頭ぬぐい液と異なり、様々な夾雑物が含まれていることから、検査結果への影響が懸念される。そのため、唾液を用いる際には、前処理操作として遠心を行う必要があるとあり、本試薬では2,000×gで5分以上の遠心が推奨されている。これまで、核酸検査においては様々な遠心条件で処理されて検査が行われているが<sup>3)4)</sup>、抗原定量検査における最適な遠心条件を検討した報告はない。そこで、抗原定量検査における唾液検体処理時の適切な遠心条件について検討したので報告する。

### 2. 材料および方法

#### 1) 材料

当院にてSARS-CoV-2抗原定量検査を行った唾液検体

Received Mar. 11, 2021; Accepted Mar. 24, 2021  
Ryo KOBAYASHI<sup>1)</sup>, Ryosei MURAI<sup>1)</sup>, Hitoshi YONEZAWA<sup>1)</sup>, Yuki SATO<sup>1)</sup>, Yuki YAKUWA<sup>1)</sup>, Ikumi KITAYAMA<sup>1)</sup>, Shinya NIRASAWA<sup>1)</sup>, Koichi ASANUMA<sup>1)</sup>, Satoshi TAKAHASHI<sup>1)2)</sup>

<sup>1)</sup>札幌医科大学附属病院 検査部

<sup>2)</sup>札幌医科大学医学部 感染制御・臨床検査医学講座

<sup>1)</sup>Division of Laboratory Medicine, Sapporo Medical University Hospital.

<sup>2)</sup>Department of Infection Control and Laboratory Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine.

〒060-8543 北海道札幌市中央区南1条西16丁目 South-1, West-16, Chuo-ku, Sapporo, 060-8543, Japan.

Corresponding Author : Ryo KOBAYASHI

Tel : 011-211-6111 (内線36430) FAX : 011-622-8502

E-mail : r.kobayashi@sapmed.ac.jp

の残余検体を用いた。なお、本研究は札幌医科大学附属病院臨床研究審査委員会および札幌医科大学倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号322-146, 2-1-48）。

2) 試薬および測定機器

SARS-CoV-2抗原定量検査は「ルミバルス SARS-CoV-2 Ag」を用い、全自動化化学発光酵素免疫測定システム「ルミバルス® G1200 Plus」（いずれも富士レビオ株式会社）にて測定を行った。SARS-CoV-2核酸検査には、SARSコロナウイルス核酸キット「Ampdirect™ 2019-nCoV 検出キット」（株式会社島津製作所）を使用し、リアルタイムPCR装置「LightCycler® 480 System」（ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社）で検出を行った。抗原定量検査の判定は、試薬添付書に従い、0.67 pg/mL未満を陰性、0.67以上4.00 pg/mL未満を判定保留、4.00 pg/mL以上を陽性とした。また、判定保留となった検体はSARS-CoV-2核酸検査にて確認を行った。核酸検査の結果は、反応時間内にN1およびN2プローブのいずれかに増幅曲線の立ち上がり認められ、Threshold cycle（以下Ct値）が得られた場合を陽性と判定した。

3) 方法

(1) 各遠心分離条件の測定値比較

唾液検体に等量のPhosphate-buffered Saline (PBS)を加え、よく混和した試料を、2,000×gで5分間遠心後の上清（条件1）、2,000×gで10分間遠心後に分離した上清をさらに2,000×gで5分間遠心して得られた上清（条件2）、20,000×gで10分間遠心後に分離した上清をさらに2,000×gで5分間遠心して得られた上清（条件3）における測定値

の比較検討を行った（Fig. 1）。なお、遠心条件の設定は、試薬添付書記載の条件および国立感染症研究所「感染研・地衛研専用」SARS-CoV-2遺伝子検出・ウイルス分離マニュアル Ver.1.1<sup>9)</sup>に記載された条件を元に行った。

(2) 統計学的解析

SAS Platform JMP Pro version 15.1.0. (SAS Institute Japan株式会社)を用い、Wilcoxon検定により算出した。

3. 成績

1) 遠心条件による測定値の比較

検体前処理における遠心力が強くなるに伴い、測定値が低下する傾向が認められた（Fig. 2）。抗原検査で陰性あるいは判定保留かつ核酸検査で陰性となった検体を陰性群とすると、陰性群では条件1と条件3において有意な測定値の低下が認められた（p = 0.0052）（Fig. 3）。一方、抗原検査で陽性あるいは判定保留かつ核酸検査で陽性となった検体を陽性群とすると、陽性群においては遠心力に伴い、測定値が低下する傾向が認められたものの、有意差は認められなかった（Fig. 4）。また、条件1においてのみ、試料の粘性が強いため機器が吸引できなかった検体を2例認めた。

2) 判定不一致例

各遠心条件による判定不一致例を3例認めた（Table 1）。不一致例Aは条件1および条件2で陽性と判定されたが、条件3では判定保留となった。不一致例Bは条件1で陽性、条件2および条件3で判定保留であった。不一致例Cでは、条件1および条件2の結果は判定保留で

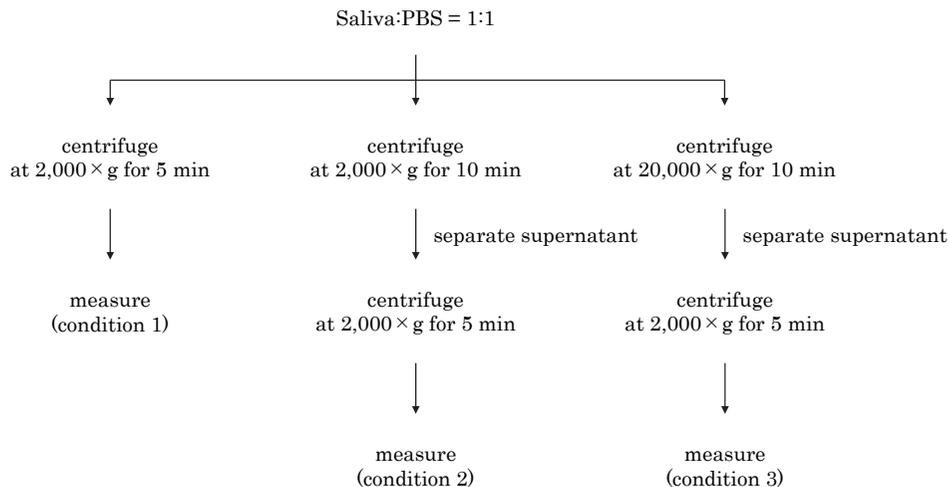


Fig. 1 Pretreatment condition in measurement for saliva.

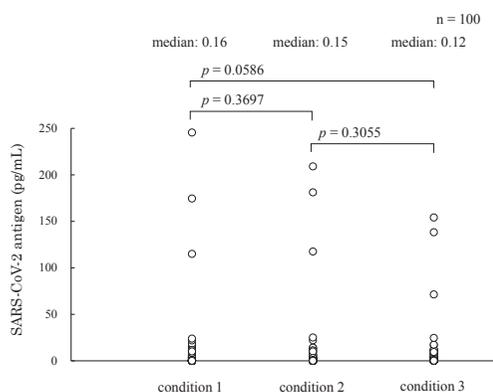


Fig. 2 Effect of the centrifugal condition using “Lumipulse SARS-CoV-2 Ag”

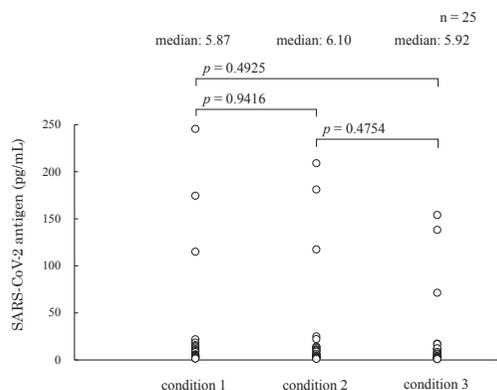


Fig. 4 Effect of the centrifugal condition using “Lumipulse SARS-CoV-2 Ag” in positive group.

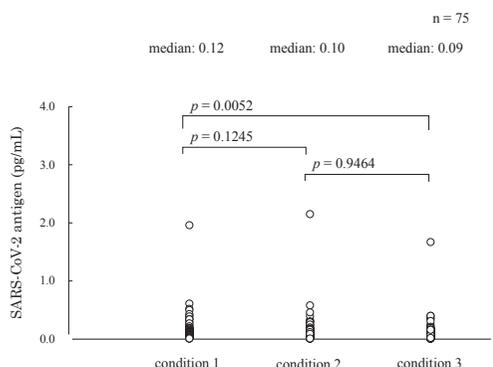


Fig. 3 Effect of the centrifugal condition using “Lumipulse SARS-CoV-2 Ag” in negative group.

あったが、条件3では陰性と判定された。なお、不一致例A、BおよびCは全て核酸検査陽性であり、それぞれのCt値はN1が30.89、34.06、34.90およびN2が30.11、33.81、33.64であった。

#### 4. 考察

今回我々は、「ルミパルス SARS-CoV-2 Ag」における最適な遠心条件と、遠心力が測定値へ及ぼす影響について検討した。検体前処理における遠心力を強くするに伴い、測定値が低下する傾向が認められ、SARS-CoV-2陰性群では有意な測定値の低下を認めた。また、遠心条件による測定値の低下により、各遠心条件において判定不一致例が3例認められた。不一致例AおよびBにおいて最も低い測定値は判定保留の範囲であり、核酸検査による確認検査が

Table 1 Discrepancy samples.

sample ID	Lumipulse SARS-CoV-2 Ag (pg/mL)			PCR	
	condition 1	condition 2	condition 3	Ct value (N1)	Ct value (N2)
A	4.71 (+)	4.46 (+)	3.59 (±)	30.89	30.11
B	4.20 (+)	3.26 (±)	2.47 (±)	34.06	33.81
C	0.83 (±)	0.74 (±)	0.59 (-)	34.90	33.64

(±): judgment pending

必要となるため、臨床上問題となることはないと考えられた。また、La ScolaらはCt値が33~34を超える患者検体はウイルス量が少なく、感染性が乏しいことを報告<sup>6)</sup>しており、不一致例のうちCt値が33以上の2例は感染性が極めて低い検体であると考えられる。陰性群においては、有意な測定値の低下を認める条件3の遠心条件が最も適しており、一方、陽性群においては陽性的見逃しがより少ないという点で条件1あるいは条件2が適していると考えられる。ただし、条件1では検体の粘性に起因すると考えられるサンプリングエラーが数例認められたことから、条件1の遠心力では検体により粘性成分の除去が不十分であることが推察された。一方、条件2においては、サンプリングエラーの発生がなかったことから、検体中の粘性成分および不純物の除去に十分な前処理条件と考えられた。また、遠心後に沈殿した唾液中の夾雑物が測定機器内の搬送中、あるいはサンプリング中に再浮遊する可能性があるため、遠心後の上清を分離し、再度遠心することで、その影響をより回避できる可能性が示唆された。本測定機器で試料のサンプリングエラーが発生した場合、試料のみならず試薬が測定に使用さ

れず破棄されるため、検査運用の面を考慮しても、夾雑物をより回避可能な条件での検査運用が望ましいと考えられる。また、高速遠心には専用の高速遠心機を用意する必要があるが、条件1および条件2では一般的に臨床検査で用いられる遠心分離機での前処理が可能であるため、その実施は容易である。抗原定量検査や核酸検査のCt値に関しては、検査目的によってカットオフの考え方に少し幅があるのが現状であるが、感染性に配慮した検査においては、試料中の粘性成分の除去が可能であり、高速遠心機を必要としないことから、 $2,000 \times g$ で5分間の遠心条件より、 $2,000 \times g$ で10分間の遠心分離後の上清をさらに $2,000 \times g$ で5分間の遠心を行う条件が検体前処理条件として適していると考えられた。

## 5. 結語

SARS-CoV-2抗原定量検査に唾液を用いる場合、感染性に配慮すると前処理の条件として、 $2,000 \times g$ で10分間の遠心分離後の上清を $2,000 \times g$ で5分間遠心することが適していると考えられた。

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) Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Eng J Med.* 2020;382:727-33.
- 2) 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)病原体検査の指針 第3版. <https://www.mhlw.go.jp/content/000725966.pdf> (2021年2月15日アクセス)
- 3) Nagura M, Imai K, Tabata S, et al. Clinical evaluation of self-collected saliva by quantitative reverse transcription-PCR (RT-qPCR), direct RT-qPCR, reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification, and a rapid antigen test to diagnose COVID-19. *J Clin Microbiol.* 2020;58:e01438-20. doi: 10.1128/JCM.01438-20.
- 4) Iwasaki S, Fujisawa S, Nakakubo S, et al. Comparison of SARS-CoV-2 detection in nasopharyngeal swab and saliva. *J Infect.* 2020;81:145-147. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.071.
- 5) 国立感染症研究所「感染研・地衛研専用」SARS-CoV-2 遺伝子検出・ウイルス分離マニュアル Ver.1.1. [https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/SARS-CoV-2\\_gene\\_detect\\_and\\_isolation\\_manual\\_Ver1\\_1.pdf](https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/SARS-CoV-2_gene_detect_and_isolation_manual_Ver1_1.pdf). (2021年3月17日アクセス)
- 6) La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39:1059-1061. doi: 10.1007/s10096-020-03913-9.

## 血液ガス分析におけるデータ解析補助機能の有用性

Usefulness of the Data Analysis Supporting Function in the Blood Gas Analysis.

星島 康

**要旨** 血液ガス分析データの解析方法の一つとして酸塩基平衡の解析に不揮発性酸による要因も加味されているABC-Gap法がある。血液ガス分析装置にABC-Gap法による患者の病態解析補助用のプログラムを搭載することで、血液ガス分析結果に基づく患者の病態判定をヒトが行うと同時に客観的に判定し妥当性検証を行うことができることから、臨床検査データの高機能化を目的として血液ガス分析装置へABC-Gap法を搭載した。その結果、血液ガス分析によるデータの解析、解釈を補助する機能を果たし、治療による推移、効果を視覚的にも把握することができ、血液ガス分析のデータ解析補助機能としての有用性を示唆できた。

**Key words** 血液ガス分析, 酸塩基平衡異常, ABC-Gap法

### 1. はじめに

血液ガス分析は呼吸による酸素供給の状態や肺における換気の状態、血液中の酸塩基平衡を調べる緊急検査項目である。よって検査データを適切に解析、解釈して判断を迅速に実施しなければならない。血液ガス分析測定結果は適切に管理された装置で測定者は主に精密で迅速な測定、正しい検体の取り扱い等が求められる。医師はその測定結果を確認して病気の診断、治療の方針決定、治療の経過判定を行う。測定者は測定結果を提供することが主な役割であるが、今後は測定結果から患者の状態も推測することで、迅速で適切な処置を提供することも可能となる。特に血液ガス分析はpH、二酸化炭素分圧(pCO<sub>2</sub>)、酸素分圧(pO<sub>2</sub>)の実測項目と重炭酸イオン(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)のように実測値から演算される項目も多いため、複数の値から総合的に解釈する必要があり、そのため解析補助機能は有用と考える。

現在も血液ガス分析によるデータ解析を補助する目的

Yasushi HOSHIJIMA

株式会社テクノメディカ 研究開発本部

〒224-0041 横浜市都筑区仲町台5-5-1

TechnoMedica Co.,Ltd. R&D Headquarters

5-5-1 Nakamachidai, Tuzuki-ku, Yokohama. 224-0041,

Japan

TEL : 045-948-1961

E-mail : sales@technomedica.co.jp

として、Masoro&Siegelの酸塩基平衡図が活用されている<sup>1)</sup>。これは横軸にpCO<sub>2</sub>値、縦軸にpH値、斜軸に対応するHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>値とした図で測定値をプロットすることで患者がどの状態にあるかを視覚的にも判断ができるのが特長である。ただし、このpCO<sub>2</sub>とpHによる判別では不揮発性の酸が関与する情報が反映されていない課題がある。一方、近年の血液ガス分析装置の多くは電解質項目などが同時に測定されており、不揮発性の酸の関与も同時に把握できるようになっている。

このような背景からMasoro&Siegelの酸塩基平衡図による視覚化表示の概念を更に進化させて、不揮発性の酸の関与も考慮に入れた可視化表示法であるABC-Gap法と呼ぶ血液ガス分析の解析補助機能を分析装置本体に搭載して評価した。

### 2. ABC-Gap法について

ABC-Gap法とはアニオンギャップ(Anion Gap)、重炭酸イオン(Bicarbonate)、二酸化炭素(CO<sub>2</sub>)の頭文字を並べてABCとし、それぞれの値の基準値からのズレ(Gap)を数値化することで直感的に患者の状態を判断できる特長を持っている。またアニオンギャップ(AG)の基準値からのズレ(ΔAG)を横軸、重炭酸イオンの基準値からのズレ(BG)を縦軸とする直交座標を設定し、測定結果をプロットすることで①AG増大型代謝性アシドーシス②AG増大型代謝性アシドーシス+代謝性アルカローシス③AG増大型+BG減少型代謝性アシドーシス④代謝性アルカローシス⑤BG減少型代謝性アシドー

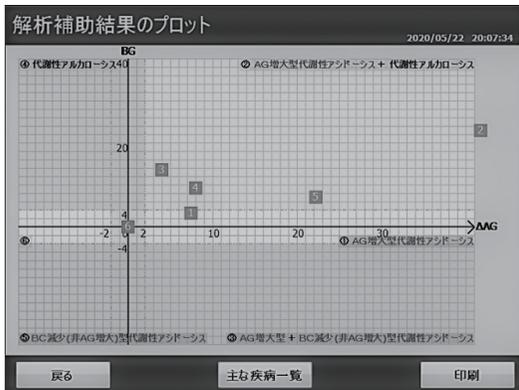


Fig. 1 ABC-Gap plot

シスの状態を視覚的に判別可能である（横軸，縦軸が交差する中央領域は基準領域となる）（Fig. 1）。これに呼吸性代償のCGを加えることで代謝性（ $\text{HCO}_3^-$ ）変化を一次性とする不揮発性の酸の関与も含めた酸塩基平衡異常の網羅的鑑別判定が出来る<sup>2)</sup>。

### 3. 血液ガス分析装置への搭載

血液ガス分析装置GASTAT-700Model（株テクノメディカ）にABC-Gap法による判定プログラムを搭載し評価を実施した。装置で測定した結果と同時にABC-Gapプロット図，酸塩基平衡のプロット図も印字可能とした。これにより測定項目，演算項目の検査値と合わせて患者の酸塩基平衡における分類に加えてABC-Gap法による代謝要因での酸塩基平衡の分類も確認することができた。また装置画面でABC-Gap法の解析補助画面を選択すると代謝性酸塩基平衡に関連する測定値，演算値が確認できる（Fig. 2）。酸塩基平衡図だけでは分類できなかった不揮発性の酸の関与も含めた患者の状態を把握でき $\text{CO}_2$  Gap(CG)の値から呼吸性の代償の有無も確認可能であった。また本機能では分類された患者の状態に関連する疾病一覧も確認することができるので，患者の状態や要因を推測することもできた。測定検体を管理して患者IDが装置に登録されていれば同一患者のデータを酸塩基平衡図と同様にABC-Gapプロット図でも経時的な変化も表示可能であり，これによって患者状態を基準値からの乖離度合いや治療等によって改善されてい

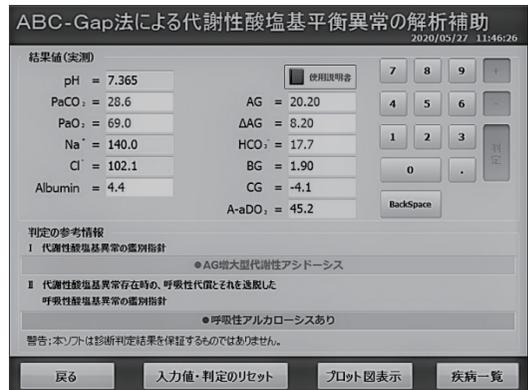


Fig. 2 ABC-Gap Analysis

く経過も視覚的にも確認することができた。

### 4. まとめ

血液ガス分析装置は緊急検査としてガス項目のみならず電解質項目，代謝項目，Hb（分画）項目等，即時に多くの検査値が得られる。今回血液ガス分析装置本体に新規のABC-Gap法によるデータ解析補助機能を搭載することで測定者もデータの解析，解釈を実施することが可能であった。今後は測定者もデータを提供するだけではなく患者の状態や治療の予測を行うことで，適切な処置を迅速に実施されることが求められる。その補助として本装置は，検査結果だけを提供する単なる測定機器ではなく情報分析機器として有用であることが期待される。尚本機能は今後の搭載を計画している。

### 文献

- 1) Martin Goldberg, MD;Sylvan B. Green;Morton L. Moss, MD;et al Computer-Based Instruction and Diagnosis of Acid-Base Disorders A Systematic Approach  
The Journal of the American Medical Association 1973;223(3):269-275.
- 2) 梅枝愛郎 ABC-Gap法による代謝性酸塩基異常診断-座標を用いた全体解析-  
KMJ (The Kitakanto Medical Journal) 2017;67:33-42

## ピペットチップの洗浄・再利用を可能にし、 コスト削減、チップ不足を解消 —自動チップウォッシャー TipNovusシリーズのご紹介—

Washing & Reusing Pipette Tips to Reduce Pipette Tip Shortage and Money  
— Automatic Pipette Tip Washer TipNovus Series —

小見山和也

### 1. 機器概要

弊社取り扱いのTipNovusシリーズは、自動分注機等で使用されるディスプレイサブルピペットチップ用の洗浄/乾燥機であり、使用済みのピペットチップをコンタミネーションなく再利用することを可能とします。ピペットチップの再利用により、自動分注機のランニングコストの削減やプラスチックごみの削減による環境負荷の低減を実現するほか、昨今では、COVID-19検査での大量使用に伴う世界的なピペットチップ枯渇への対策として、脚光を浴びています。

製造元である、Grenova社は2015年に設立されたバージニア州リッチモンドのにある会社です。研究用プラスチック消耗品の処理に関し、画期的な手法を提供し、研究・産業分野のコスト削減、廃棄物による環境負荷の低減を実現することをミッションとして掲げ、精力的に技術開発を行っています。

TipNovusシリーズには、大きく分けてTipNovus, TipNovusMiniの2機種があります。TipNovusは96本入りチップラックを4枚同時に洗浄/乾燥できるハイスループットモデルとなり、TipNovusMiniは1枚ずつ洗浄/乾燥を行う、小型モデルとなります。

TipNovusMiniには96本入りチップラックの他、384本入り、24本入りのチップラックに対応したモデルがございます。

Kazuya KOMIYAMA  
株式会社スクラム 事業推進部

TipNovusシリーズでは高圧洗浄、超音波洗浄、振とう洗浄を組み合わせた洗浄を繰り返し行い、コンタミネーションのない再利用を可能とします。また洗浄中にチップのUV殺菌も行います。洗浄/乾燥時間はそれぞれ約10分となっており、乾燥と並行しての洗浄も行えるため、効率の良い作業を行えます。

様々なサンプルの洗浄に対応できる標準洗浄剤GrenoClean<sup>+</sup>の他に、DMSO、ブリーチ、メタノールといったものも洗浄剤として使用することが出来ます。また、サンプルに合わせたカスタムの洗浄プログラムを6つ登録する事が可能です。

洗浄が可能なチップは、分注機メーカー各社のフィルターのない10 $\mu$ L~5 mlのプラスチックチップとなります。また、液面検知用の導電性チップもご使用いただけます。

2020年は、臨床検査センターを中心に、世界で200台以

### TipNovus96

(ラック4枚同時洗浄  
16-24ラック/時間)



### TipNovusMini

96, 384, 24  
(ラック1枚毎洗浄  
6-8ラック/時間)



上の導入が行われています。

日本では、大手製薬企業様で導入が行われたほか、臨床検査センターでのデモ依頼等、問い合わせが増加しております。

## 2. 洗浄実績について

NGS（洗浄対象：DNA）、ELISA（洗浄対象：血清）、PCR（洗浄対象：DNA）、質量分析（洗浄対象：血漿、血清、尿）、毒性試験（洗浄対象：たばこ有害物質）、COVID-19検査（洗浄対象：PCR試薬他）、核酸医薬（洗浄対象：siRNA）等、各種アプリケーションでの洗浄実績のデータがあります。また、20回洗浄を繰り返したチップでもCV値に変化がないといったデータもあります。

資料ダウンロードページ

<https://www.scrum-net.co.jp/product/list/chip-washer/tip-novus/download>

これらの実績のうち、COVID-19の洗浄実績では以下のような結果となっております。

<https://grenovasolutions.com/wp-content/uploads/2020/08/Grenova-TipNovus-COVID-19-Validation-Study.pdf>

このほか、COVID-19に関しては、サンプルの分注には新品のチップを使い、試薬分注用のチップは再利用するといった事を行うことで、チップの使用量を80%減らし、チップ不足に対応しているといった事例もあります。

## 3. TipNovusシリーズによるメリット

TipNovusMini96を使用した場合、1ラック当たり200円で再利用する事が出来ます。このため、1ラック当たり1000円、年間5000ラック使用されている場合と1ラック当たり10回の再利用した場合のチップのコストの累積を比較すると、3年で凡そ870万円の削減が行えます。

TipNovusシリーズを使用することにより、プラスチックごみの削減を行う事が出来ます。今後より進んでゆく、社会的なプラスチックごみ削減への対応、ESG投資の呼び込み等にも役立てるかと思じます。

ESG投資：環境(Environment)、社会(Social)、ガバナンス(Governance)の要素を考慮した投資

### お問い合わせ先

株式会社スクラム

[webmaster@scrum-net.co.jp](mailto:webmaster@scrum-net.co.jp)

03-5625-9711（代表番号）

一般社団法人 日本医療検査科学会  
2020年度 第7回理事会

- 開催日時： 2021年2月6日（土）13時00分～15時00分  
 開催場所： 日本医療検査科学会事務局（ZOOM会議）  
 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、通山薫理事、萩原三千男理事、  
 日高洋理事、藤巻慎一理事、村上正巳理事  
 白井秀明監事、内海健監事  
 欠席者： 和田隆志理事

議 題

1. 理事長挨拶

萱場理事長より、ご参集頂いたことへの謝辞があった。

2. 報告事項

2-1. 総務職務報告（横田副理事長）

事務職員の昇給について、説明があった。

2-2. 地域担当理事からの報告（各理事）

1)北海道・東北地区：特になし

2)関東地区：特になし

3)東海・北陸地区：特になし

4)近畿地区：評議員推薦を3名予定していると報告があった。

5)中国・四国地区：特になし

6)九州地区：第1回九州支部例会の準備を進めている報告があった

2-3. 選挙管理委員会について（石川）

選挙管理委員会に磯辺和正先生、菱沼昭先生、本間優先生に受諾していただき、9日にZoomにて第1回選挙管理委員会を行う事を報告があった。

2-4. 学会誌への引用掲載について（高橋理事）（資料1）

学会誌への引用掲載について、資料に基づき報告があった。

2-5. JACLaS 役員とのお打ち合わせについて（萱場理事長）

萱場理事長より JACLaS との情報交換について話し合いを進めている。本年が JACLaS10 周年となる為、記念冊子作成に関する執筆依頼等があったと報告があった。

石川より展示会について例年に比べ、出展：7割・来場者：5割程度の見込みの為、予算の変動・合同交流会の中止を予定していると JACLaS より報告を受けた。他学会とのシンポジウム企画を増やし領域の拡大を希望しているとの意見を頂

いたと報告があった。

2-6. 国際交流委員会 医療技術等国際展開推進事業について (康理事)

COVID-19 に関するオンラインセミナーを1月にミャンマーに対して開催し、多くの参加者を得てアンケートも頂いた。現在はその報告書を作成し決算作業を進めている。来年度の募集、他委員会と共同での企画について今後検討をしていくと報告があった。

2-7. 21年度認定POCC試験、認定POCCの英語表記名について(康理事)(資料2)  
認定POCC試験・認定POCCの英語表記について、資料に基づき報告があった。

2-8. (自動的)退会者報告(佐久間)(資料3)

年会費滞納により退会予定者について、資料に基づき報告があった。

2-9. その他

特になし

3. 審議事項

3-1. 評議員推薦(日高理事)(資料4-6)

資料に基づき説明があり、審議の結果申請通り承認された。

3-2. 学術委員会より委員異動申請(通山理事)(資料7-12)

資料に基づき説明があり、審議の結果申請通り承認された。

3-3. 議事録確認(遺伝子・プロテオミクス技術委員会)(通山理事)(資料13)

資料に基づき説明があり、審議の結果申請通り承認された。

3-4. 学術委員会委員長について—血液検査機器技術委員会、医療情報委員会、微生物検査・感染症委員会、倫理COI委員会—(萱場理事長)(資料14)

資料に基づき説明があり、審議の結果申請通り承認された。

3-5. 第35回春季セミナー開催について(萱場理事長)(資料15-16)

第35回春季セミナー開催について資料に基づき説明があり、ハイブリット開催(現地開催およびweb配信)にて準備を進める事で確認した。

3-6. POCセミナー(web開催)について(康理事)(資料17-18)

POCセミナーのweb開催の希望を受け、資料に基づき説明があり、審議の結果申請通り承認された。

3-7. セミナー等での聴講者情報の企業提供について(事務局)

セミナー等での聴講者情報の企業提供について、技術セミナー参加募集・事前受付の際に「実習を伴うセミナーに関しましては、聴講者のご所属等の情報を企業に提供することがあります」と明記をする事で確認した。

3-8. 会員の属性について(康理事)

海外国籍かつ海外在住の会員について、学会としてインセンティブを与えるべきではとの意見があった。会員費減額、国際セッションに関する抄録の発送、学会参加時の割引・交流会への招待など意見が挙がった。今回のミャンマーのケースに関しては、特別会員として会費を無料にする事が決まった。

3-9. その他

選挙定数は理事7名・監事1名とすることで承認された。

4. その他  
特になし

・ 次回の理事会：4月17日（土）春季セミナー会場 and WEB会議

以 上

2021年3月15日

一般社団法人 日本医療検査科学会

議 長 萱場 元之 

議事録署名人 白井 秀明   
(出席監事)

議事録署名人 内海 健   
(出席監事)

# 投稿規定

投稿規定が改定されました。  
令和3年5月1日以降の投稿に適用します。

(令和元年10月5日改定)

1. 医療検査と自動化（日本医療検査学会誌）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）
  - 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（英文の例：Koki MOTEGI）
2. 原著原稿は次の順序に配列することが望ましい。
  - (1)表紙（1. 参照）(2)本文（i 参照）、(3)表、(4)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は肩付きで、右片括弧に入れて記載する。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。

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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-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.

(抄録集)

発表者名、演題名、抄録集名(学会誌名 発行年(西暦)巻):頁

例) 佐藤勇樹, 近藤崇, 盛合美加子ほか. 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)新規検出法の検出率に関する検討. 日本医療検査学会第52回大会抄録集(医療検査と自動化2020: 45(4)): 446.

(ただし、基本的には本学会の抄録集より引用することとする)

## 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)

$10^{-15}$  = f (femto)

$10^{-12}$  = p (pico)

$10^{-9}$  = n (nano)

$10^{-6}$  =  $\mu$  (micro)

$10^{-3}$  = m (milli)

$10^{-2}$  = c (centi)

$10^{-1}$  = d (deci)

10 = da (daca)

$10^2$  = h (hecto)

$10^3$  = k (kilo)

$10^6$  = M (mega)

$10^9$  = G (giga)

$10^{12}$  = T (tera)

$10^{15}$  = P (peta)

$10^{18}$  = E (exa)

b) 接頭語を二重に用いない。 $\mu\mu\text{g}$  ( $\gamma\gamma$ )  $\rightarrow$   $\mu\text{g}$

c) 長さに関する単位は $\text{m}\mu \rightarrow \text{nm}$ ,  $\text{\AA} \rightarrow 0.1\text{nm}$  (あるいは100pm),  $\mu \rightarrow \mu\text{m}$ などとする。

d) 容量の単位は「L」を用い、 $\text{dm}^3$ , cc,  $\text{cm}^3$ などを用いない。 $\text{dm}^3 \rightarrow \text{L}$ ,  $\text{cc} \rightarrow \text{mL}$ ,  $\text{mm}^3 \rightarrow \mu\text{L}$

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。 $7\text{g/dL} \rightarrow 70\text{g/L}$ ,  $100\text{mg/dL} \rightarrow 1\text{g/L}$  (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)  $\text{mol/min/L} \rightarrow \text{mol}/(\text{minL}^{-1})$ , または $\text{mol min}^{-1}\text{L}^{-1}$ 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.11). 日本臨床検査標準協議会誌 18(1): 3-41, 2003」を参照する。なお、CLSI(IHNCCLS)のwebsite (<http://www.clsi.org>)でも検索できる。

## 「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、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) \_\_\_\_\_ ⑧

(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)が企業に属する場合)

著者名 : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ (共著者を含む)

論文題名 : \_\_\_\_\_

私は(〇〇株式会社)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) \_\_\_\_\_ ㊞  
(何れかに〇)

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

## 特別賛助会員

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
シーメンズヘルスケア・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)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
(株)日立ハイテク	105-8717	東京都港区虎ノ門1-17-1 虎ノ門ヒルズビジネスタワー
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

## 賛助会員

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	861-8031	熊本県熊本市東区長嶺東8-14-30
アポットジャパン(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
(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
セラビション・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
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
東洋鋼鈹(株)技術研究所	744-8611	山口県下松市東豊井1296
日本水産(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
ニッポーメディカル(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)	104-6007	東京都中央区晴海1-8-10 トリトンスクウェアタワー X 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
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)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3-5-7TOC 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)ミズホメディール	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

(令和3年5月6日現在)

## 編集後記

新型コロナウイルス感染症は、感染力の強い変異株への置き換わりが急速に進み、感染第4波の拡大に歯止めがかからず、関西圏を中心に医療体制の逼迫した状態が続いております。我々の情報や知見の貴重な交換の場である“第52回大会”は大会史上初のオンデマンドの開催となり、沖縄での“第35回春季セミナー”もハイブリッドの開催になりました。今後ワクチン接種の普及により事態が好転することを切に願っております。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。

本号の総説は、松下一之先生による「がんゲノム関連検査の現状と院内検査化への課題」です。平成29年6月に公布された改正医療法の趣旨を実践するための視点から、がんゲノム関連検査の現状を分かり易く解説されています。さらに、がんゲノム関連検査の院内製法への

利点と課題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おります。

本号では、2編の原著論文と8編の技術論文が掲載されております。特に技術論文の一つでは、唾液を用いたSARS-CoV-2抗原定量検査の遠心条件について検討し、適切な遠心条件を提示しております。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。

なお、第52回大会機器・試薬セミナーの注目発表の2演題の要旨を掲載しました。本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。

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, 石井良和, 磯部和正, 渭原 博, 氏家真二, 大久保滋夫, 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, ム谷直人, 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, 三島清司, 三橋知明, 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46巻 第3号 (通巻第257号) 2021年6月1日発行

発行 一般社団法人 日本医療検査科学会

制作 「医療検査と自動化」編集委員会

発行人 萱場広之

〒113-0033 東京都文京区本郷2-31-2

事務所 〒113-0033 東京都文京区本郷4-2-5

Tel. 03-3818-3205 Fax. 03-3818-6374

Tel. 03-3813-6635 Fax. 03-3813-6679

e-mail : t-gaku@gk9.so-net.ne.jp

ホームページ <https://jcls.or.jp> e-mail : [office@jcls.or.jp](mailto:office@jcls.or.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-mail・Fax・郵送にてご連絡下さい。