令和3年11月1日発行　通巻第260号

ISSN-2435-2713

医療検査と自動化

（日本医療検査科学会誌）

Clinical Laboratory Science Journal

第53回大会終了ご挨拶
第36回春季セミナー公告（第1報）
第54回大会公告（第1報）
総説：
身近で始めるtele-imaging（顕微鏡ライブ画像配信）
～コロナ禍の中からのメッセージ～ …… 通山　薫／525

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

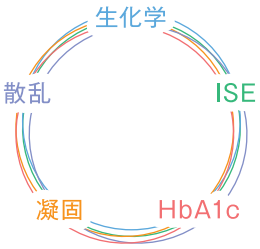
2021
VOL.46
通巻第260号
5

HITACHI
Inspire the Next

継承、そして革新

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

日立自動分析装置
3500



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

Webで行く
展示会
ハイテクEXPO
こちらから▼

臨床検査に
携わる方のサイト
LabCircle
こちらから▼

製品情報は
こちらから

株式会社 日立ハイテク

本　社　〒105-6409　東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門ヒルズ ビジネスタワー
お客様サポートセンタ　03-3504-7211
www.hitachi-hightech.com/jp/science/
北海道(札幌) 080-8021-5427　東　北(仙台) 080-8438-0969　中部(名古屋) 080-8420-6408
関　西(大阪) 080-8020-3544　九　州(福岡) 080-8438-0969

日本医療検査科学会第 53 回大会関係者の皆様

謹啓　仲秋の候、皆様におかれましては、ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

2021 年 10 月 8 日(金)-10 日(土)の 3 日にわたり、パシフィコ横浜において日本医療検査科学会第 53 回大会を開催致しました。ご支援いただきました学会員の皆様、協力企業様ならびに本学会に関連する方々にお礼申し上げます。本学会が二年ぶりに JACLaS EXPO 2021 と同時に現地開催できましたことに安堵しております。感染対策を徹底し、安全・安心な学会運営を目指しました。指定・一般演題合わせて 192 題、学術集会には 1,515 名、JACLaS EXPO 2021 の来場者は 3,654 名と例年よりはやや少ない参加者ではありましたが、コロナ禍の中での開催ですので、やむを得ないと考えております。

新型コロナウイルス感染症の感染拡大防止のため、今回も現地開催を見送るべきではないかとのご意見もありました。和田理事長、萱場前理事長をはじめとする学会役員の方々、JACLaS EXPO 2021 の関連の皆様から力強いご支持ならびにご助言をいただき、何とか開催することができました。心より感謝申し上げます。

本学会の総合テーマは「日本医療検査科学会の未来を創る―技術革新と人材育成―」としました。サブテーマとして、1. 新技術や人工知能(AI)の活用に基づく臨床検査、2. 検査の品質確保のための産学連携、3. 学際化・国際化の推進、4. 学会で活躍する人材の育成をあげました。

加えて、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に関するご講演やシンポジウムも企画しました。with/after コロナ時代における医療体制を構築する時期になっています。臨床検査は、医療を支えるものであり、本学会の役割はきわめて大きく、将来像や展望を考える良い機会となりました。JACLaS10 周年記念講演会も開催することができました。国際交流委員会のシンポジウムで、海外の先生方にリモートでご講演いただきましたし、中国装備学会との共催シンポジウムも開催いたしました。本学会の重要な課題である国際化に微力ではございますが、貢献できたものと存じます。

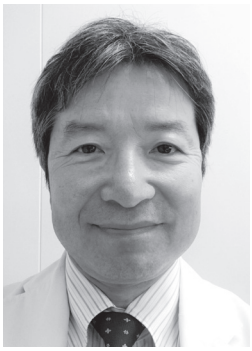
来年の第 54 回大会は、大阪大学　日高　洋　大会長のもと神戸で開催されます。本学会のますますのご発展と皆様のご健勝を祈念いたしまして、お礼のご挨拶といたします。

謹白

日本医療検査科学会第 53 回大会
大会長　柳原　克紀

日本医療検査科学会（旧：日本臨床検査自動化学会）

第 36 回春季セミナー公告（第 1 報）



テ ー マ：PHR と臨床検査 – 個別化医療における検査医学の役割 –
例 会 長：末岡　榮三朗　佐賀大学医学部臨床検査医学講座 教授
佐賀大学医学部附属病院検査部・輸血部 部長
会　　期：春季セミナー　令和 4 年 4 月 17 日（日）
会　　場：ホテル　グランドはがくれ
〒 840-0815　佐賀県佐賀市天神 2-1-36
TEL：0952-25-2212
参 加 費：2,000 円
各種委員会：令和 4 年 4 月 16 日（土）11：00 ～ 18：00
ホテル　グランドはがくれ（背振の間、多良の間など）
プログラム委員会、理事会、学術委員長会議、科学技術委員会、POC 技術委員会、遺伝子･プロテオミクス技術委員会、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、生理検査委員会、国際交流委員会、編集委員会、認定 POCC WG、遺伝子・プロテオミクス WG

――――プログラム概要――――

シンポジウム 1：**ビッグデータ利活用と PHR 構築に必要な課題と取り組み**
シンポジウム 2：**臨床検査と PHR をつなぐ技術と機器の進歩**
特別講演：**臨床現場への AI/Deep learning の導入はどこまで進んだか？**
教育講演：**佐賀大学医学部　肝臓・糖尿病・代謝内分泌　安西慶三教授**
「佐賀県における糖尿病対策と PHR」
機器・試薬セミナー：**5 社程度**

事務局：日本医療検査科学会（旧：日本臨床検査自動化学会）第 36 回春季セミナー事務局
主催事務局：佐賀大学医学部附属病院検査・輸血部内
〒 849-8501 佐賀県佐賀市鍋島 5-1-1

運営事務局：株式会社メッド
〒 812-0013 福岡県福岡市博多区博多駅東 2-5-28
TEL：092-432-2533　FAX：086-463-5345（岡山本社）
E-mail：jcls-spring36@med-gakkai.org

日本医療検査科学会

第 54 回大会 大会公告（第 1 報）

大会テーマ：「医療を支える科学的な臨床検査」

会　　期：2022 年 10 月 7 日（金）～ 9 日（日）

会　　場：**神戸国際会議場**
（神戸市中央区港島中町 6-9-1　TEL：078-302-5200）

大 会 長：日高　洋
（大阪大学医学部附属病院臨床検査部・部長）

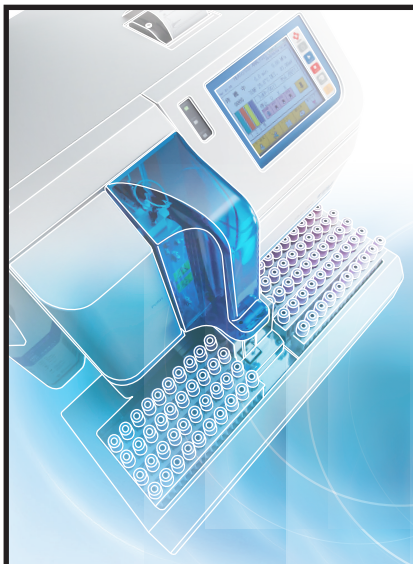
大会事務局：日本医療検査科学会
TEL：03-3813-6635　FAX：03-3813-6679
E-mail：office@jcls.or.jp

演題募集期間：2022 年 4 月 1 日（金）～ 4 月 30 日（土）

プログラム大綱

＜ 企画中 ＞

特別講演、教育講演、シンポジウム、JACLaS 共催企画講演、RCPC、モーニングセミナー、技術セミナー、論文賞受賞講演、一般演題、企業共催セミナー、JACLaS 合同交流会、他



東ソー自動グリコヘモグロビン分析計

HLC-723 G11®

製造販売届出番号 13B3X90002000019

高精度HPLC法によるHbA1c測定
異常ヘモグロビン検出のサポートに

高速&迅速

Standard モード
- 30秒/検体の高速測定
- 120検体/時間の処理数
- ファーストレポート 60秒*1)

高分離

Variant モード
- 主な異常ヘモグロビン(HbS、HbC、HbD、HbE)*2)においてHbA1c値報告が可能

簡単操作
- カラム&フィルターの簡単交換
- ガイド画面表示

信頼性
- ハンディ・バーコードスキャナーの搭載が可能
- 試薬、メンテナンス管理機能
- ユーザー認証機能
- フラグ機能

高精度
- 同時/日差再現性 CV 1.0 %以内を実現
- NGSP認証取得済み

拡張性
- 検体数に応じたサンプルローダー
- グルコース分析計との接続が可能

*1)検体認識後、最初のサンプルの測定結果プリントアウトまでの時間　*2)遺伝子解析で同定されたもの

TOSOH
東ソー株式会社
バイオサイエンス事業部

東京本社 ☎(03)5427-5181　大阪支店 ☎(06)6209-1948
名古屋支店 ☎(052)211-5730　福岡支店 ☎(092)781-0481
仙台支店 ☎(022)266-2341
カスタマーサポートセンター ☎(0467)76-5384
ホームページ https://www.diagnostics.jp.tosohbioscience.com/

C2110GD.B

可溶性フィブリンモノマー複合体キット

ヒーモスアイエル FM

可溶性フィブリンモノマー複合体キット「ヒーモスアイエル FM」は、
ACL TOPファミリーでの測定に適した試薬設計です。
フィブリンモノマー複合体(FMC)に特異性の高い
F405モノクローナル抗体を使用しており、
DICのガイドラインで概説されている診断基準に
適合しています。

保険点数
フィブリンモノマー複合体(定量)
227点

結果報告
約5分

体外診断用医薬品
認証番号　301ADEZI00076000

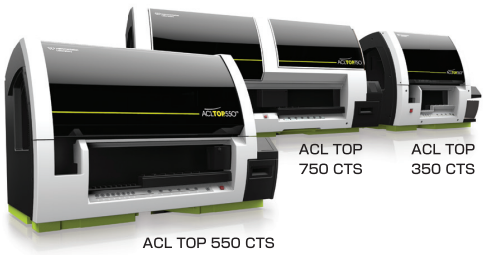
保険点数について(2020年4月現在)
D006　出血·凝固検査「31」フィブリンモノマー複合体: 227点注)
注)DIC,静脈血栓症又は肺動脈血栓塞栓症の診断及び治療経過の観察のために実施した場合に算定する。TAT,F1+2及びFMCのうちいずれか複数を同時に測定した場合は,主たるもののみ算定する。

製品番号	製品名	キット構成
00022511820	ヒーモスアイエル FM	ラテックス試薬　6.5mL×2／緩衝液　2.2mL×2
00022511830	ヒーモスアイエル FM キャリブレーター	FM キャリブレーター　5濃度　各1mL用×1
00022511840	ヒーモスアイエル FM コントロール	FM コントロール　2濃度　各1mL用×3

全自動血液凝固分析装置　ACL TOP ファミリー 50シリーズ

ACL TOP Family 50 series

- 施設規模に合わせた3機種をご用意
- サンプル·試薬·キュベットは随時追加可
- キャップピアシング機能を標準搭載(CTSモデル)
- 全自動検体チェック機能(乳び·溶血·ビリルビン·採血量·クロッグ)
- 自動QC機能



一般医療機器 特定保守管理医療機器
一般的名称：血液凝固分析装置
製造販売届出番号
13B3X00222000019：ACL TOP 750 CTS シーティーエス
13B3X00222000021：ACL TOP 550 CTS シーティーエス
13B3X00222000020：ACL TOP 350 CTS シーティーエス

Werfen
Diagnostic Solutions for Life

選任製造販売業者/製造販売業者
アイ·エル·ジャパン株式会社

〒108-0073　東京都港区三田一丁目3番30号 三田神田ビル
<カスタマーサポートセンター>0120-274-011
E-mail: info-japan@werfen.com / URL: werfen.com/jp

医療検査と自動化

第46巻　第5号
2021年　11月

日本医療検査科学会誌

目　　次

学会ニュース

総説

身近で始めるtele-imaging（顕微鏡ライブ画像配信）
　～コロナ禍の中からのメッセージ……通山　薫…(527)

原著

血液凝固分析装置ACL TOP 750 CTSによる
　プレアナリティカル検体チェック機能の有用性について……叶内　和範…(531)
APTT基準範囲設定とその臨床的有用性：3種のAPTT試薬を用いた研究……松田　将門…(537)
4種類の血球計数装置を使用した血液検査項目の基準範囲の解析
　―JCCLSの共用基準範囲との比較―……倉田　満…(550)
佐賀大学医学部附属病院検査部の検体系部門における
　2年間のパニック値報告の現況と解析……野田歩実佳…(557)

技術

全自動PCR検査装置geneLEAD Ⅷを用いたSARS-CoV-2遺伝子検査に
　関する検討……北山　育実…(565)
モバイル型リアルタイムPCR装置を用いた
　ABL1，*BCR-ABL1*，*WT1* mRNA定量の基礎的検討……石原　典子…(570)
シグナスオートALP IFおよびシグナスオートLD IFの基礎的性能評価……傍島　麻由…(575)
グルコース測定における遠心分離までの許容時間の検討……米根　鉄矢…(582)
HbA1c測定装置HLC-723G11Variantモードの性能評価……井上　悦子…(586)
自動化学発光酵素免疫分析装置Accuraseedにおける
　血中TARC測定の基礎的性能評価……山脇　一恋…(594)
化学発光酵素免疫測定法を原理とする
　「ルミパルスプレストIL-2R」の性能評価……前田　大槻…(601)
メディセーフフィット®プロⅡの基礎的検討……清水　康平…(606)

理事会議事録……(612)

CLSJ

VOL. 46 NO. 5
November 2021

Clinical Laboratory Science Journal

CONTENTS

JCLS News

Review

Start up of tele-imaging (internet communication of microscopic live images)
～a message from COVID-19. ····· Kaoru Tohyama ··· (527)

Originals

The usefulness of pre-analytical sample integrity checks
on Automated Blood Coagulation Analyzer ACL TOP 750 CTS ····· Kazunori KANOUCHI ··· (531)
Establishment of activated partial thromboplastin time reference intervals
and their clinical utility, using three reagents ····· Masato MATSUDA ··· (537)
Analysis of reference intervals of CBC parameters with 4 kinds of blood cell counters
—Comparison of reference intervals by JCCLS— ····· Mitsuru KURATA ··· (550)
Current status and analysis of panic values reported for two years
in the Department of Laboratory Medicine, Saga University Hospital ····· Fumika NODA ··· (557)

Reports

Evaluation of the SARS-CoV-2 nucleic acid test performed on
full automatic polymerase chain reaction device "geneLEAD Ⅷ". ····· Ikumi KITAYAMA ··· (565)
Fundamental study about the quantifiability of *ABL1*, *BCR-ABL1*
and *WT1* mRNA using the mobile type real-time PCR device ····· Noriko ISHIHARA ··· (570)
Evaluation of CYGNUS AUTO ALP IF and CYGNUS AUTO LD IF ····· Mayu SOBAJIMA ··· (575)
Allowable time from blood sampling to centrifugation
for blood glucose test. ····· Tetsuya KOMENE ··· (582)
Performance evaluation of HbA1c measuring device
HLC-723G11variant mode ····· Etsuko INOUE ··· (586)
Evaluation of the reagents for determination of serum TARC
by Accuraseed ····· Ikoi YAMAWAKI ··· (594)
Performance evaluation of the soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R)
measurement reagent "Lumipulse Presto IL-2R" based on chemiluminescent
enzyme immunoassay ····· Taiki MAEDA ··· (601)
Evaluation of glucose analyzer using POCT MEDISAFE FIT Pro Ⅱ ····· Kohei SHIMIZU ··· (606)

Boad Meeting Minutes ····· (612)

総説

身近で始めるtele-imaging（顕微鏡ライブ画像配信）～コロナ禍の中からのメッセージ

Start up of tele-imaging (internet communication of microscopic live images) ～a message from COVID-19.

通山　薫

遠隔会議システム事始め

2019年末に中国・武漢に端を発したと思われる新型コロナウィルス感染症（COVID-19）は，2020年に入って全世界を震撼させるパンデミックとなった。わが国ではクルーズ船ダイヤモンド・プリンセス号におけるクラスター発生事例を契機として，コロナ禍が現実のものとなった。筆者の個人的な経験で恐縮であるが，関わりの深い日本検査血液学会の活動を例に挙げて当時を紹介すると，同年2月下旬に千葉で冬季セミナー（合宿式の濃密なセミナー）が当番校の方々のご尽力により感染防止に努めながら無事に開催されたが，その1週間後の骨髄検査技師認定試験（実技を伴う集合型の試験）は日に日に切迫する感染リスクを考慮して中止となった。3月に入ると関東中心に蔓延状況となり，同月下旬に予定していた同学会社員総会（従来都心部にて200人規模で開催していた）は延期するか，メール会議方式とするか等々困惑していたところに，学会幹部の方から遠隔会議の提案をいただいた。何やら『Zoom』とかいう遠隔会議システムがあるのだという。Zoom？いったい何を拡大するんやろ？というのがその当時の筆者の認識であった。ほとんど準備期間もないままであったが関係各位のご尽力をいただいて，Zoomを用いた社員総会をどうにかこうにか開催することができ，なるほどこれは画期的なシステムだと初めてわかった。

2020年の新年度はコロナ禍の中で始まり，さらに初の緊急事態宣言が発出された（宣言と発出は類似の意味であり，両者を重ねて用いることに筆者は違和感を憶えるが）。筆者は大学勤務にて学生教育にも深く関わっていたが，いよいよ講義室で集合対面式の学生講義などまともにできなくなった。やむを得ず臨時休講・休校の時期を設定しつつ，次なる学生講義は遠隔で行わざるを得ないということで，教員一同遠隔授業の練習を始めた。ウェブカメラを注文したが全国的に品薄ということで，やきもきしながら届くのを待っていたものである。遠隔授業を行うにはZoom以外の方式もあり，また遠隔会議システムの選択にあたってはセキュリティの問題も重視されていると聞いたが，筆者にとっては結局Zoomが一番馴染みやすく，現在に至っている。

顕微鏡ライブ画像配信システム～～構築編

2020年度はほとんどすべての学術集会や研修会が中止，延期，あるいはweb開催への変更を余儀なくされ，これら学術的活動のみならず社会的活動の多くが大きな制約を受けることとなったのはご周知の通りである。

かような中，同年6月のある日，マイクロネット

Kaoru Tohyama
〒701-0192　岡山県倉敷市松島577
川崎医科大学検査診断学（病態解析）
川崎医療福祉大学臨床検査学科
Department of Laboratory Medicine, Kawasaki Medical School and Department of Medical Technology, Kawasaki University of Medical Welfare
〒701-0192　岡山県倉敷市松島577
TEL：086-462-1111(PHS 44418)
FAX：086-462-1199
E-mail：ktohyama@med.kawasaki-m.ac.jp

社のi-NTER LENSという製品の宣伝が偶然目に留まった。これは顕微鏡と手持ちのiPhoneを接続するレンズで，顕微鏡の視野が即iPhoneでキャッチできるという仕組みである。そんなことをして何が面白いかというと，顕微鏡視野を動かして観察する様子をそのまま録画することができる。幸い筆者はiPhoneユーザーであったので，まったく興味本位で購入してみた。いざ接続してみると…意外に，否想像以上に鮮明な画像である。i-NTER LENSはこのために開発された専用レンズであり，決してオモチャではない。それと，何よりもiPhoneのカメラレンズは優秀なのだと再認識した。現にiPhoneをはじめとするスマートフォンは生物学・医学領域で活用の場が急速に拡大している[1]。

次なるアイデアはiPhoneを通して顕微鏡ライブ画像をインターネット上に反映させることであった。折しもぼちぼち使い慣れたZoomでは「画面共有」という技を頻繁に用いて種々の画像やデータをインターネット上で共有していたので，ここにiPhone顕微鏡ライブ画像を反映できないだろうか？いやきっとできるはず。

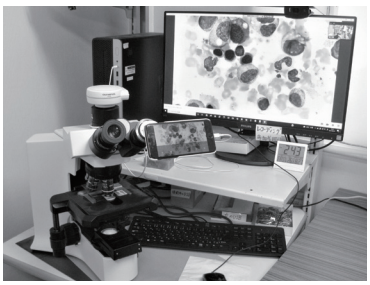
そこでiPhone画面をPCモニターに映し出す方法をいくつか試してみたところ，静止画像なら鮮明だが顕微鏡視野を動かすと途端に動きがカクカクと不器用になったり，映像がワンテンポ遅れたり，あるいはひどい残像が残るケースもあった。iPhone画面丸ごと，各アイコンまで丸写しになるアプリケーションもあった。最終的に辿り着いたのが「iVCam」で，これはiPhone自体をあらたなウェブカメラとして認識させるソフトである。これを用いてiPhoneをライトニングケーブルでPCに接続したところ，iPhone画像をリアルタイムに，しかも驚くほどありのままPCモニターに映し出すことができた。次いでZoomにて画面共有を設定すれば，インターネット経由で顕微鏡ライブ画像を配信することができる（**Fig. 1**）。

さて，配信テストである。2020年7月にとりあえず学内の血液関係の教員・検査技師の間でZoomを設定し配信テスト・画像チェックをしてもらったところ，十分使えることがわかった。次は10月であったか，全国の名うての，かつ「気の置けない」検査血液仲間に連絡して配信テストを行ったところ，たいへん好評を得ることができた。ここにtele-hematologyが誕生したというわけである（**Fig. 2**）。

断っておくが，tele-hematologyの試みはずいぶん以前からなされており，メーカーが開発した大仰なシステムで，しかも限られた施設間で展開されていたと聞き及んでいる[2]。またそれなりに高額な顕微鏡カメラからPCモニターに映し出す本格的なシステムは以前より各社から販売されている。一方今回筆者が試作したシステムは，手持ちのスマホがiPhoneで，それからインターネット環境に繋がるPCがあれば，あとは専用レンズと接続ソフトを合わせて10万円ほどあれば構築できる。コストパフォーマンスの点で，一般的な検査職場でも導入可能なシステムといえる。

a：顕微鏡接眼レンズ（右）を外して，代わりにi-NTER LENSを装着したところ。

b：専用のケースを用いて，iPhoneをi-NTER LENSに取り付ける。



c：PCとiPhoneの双方でiVCamを立ち上げてから両者をライトニングケーブルで接続すると，ただちにPCモニター画面上に顕微鏡ライブ画像が映写される。それをZoomにて画面共有する。

Fig. 1　顕微鏡ライブ画像配信システムの構築

ところでiPhoneの使い手ならば，PCを介さなくてもライブ画像を直接Zoomに反映させることができるであろうが，筆者のように老眼ではiPhoneの小さな画面からのやり取りは困難を伴うため，PCを用いてZoomにつないでいる。

顕微鏡ライブ画像配信システム～～実践編

2021年に入ってから筆者はこのいわば自家製ともいえる顕微鏡ライブ画像配信システムをさまざまな場面で活用している。公的な会合としては厚労省班会議の合同検鏡会があり，コロナ前は東京に血液の専門家が集まって顕微鏡画像を大型モニターに映写して中央診断を行っていたが，今年からはZoom上でライブ画像を共有して議論している。最近の講演会や研修会は大概web方式で開催されるが，演者を仰せつかった際には従来のパワーポイント提示に加えて，しばしば顕微鏡ライブ画像も提示させていただいている。初めてこのライブ画像をご覧になった方は，おそらく想像以上に鮮明で動きのスムーズな映像に驚かれるようである。はるかリモートではあるが，ディスカッション顕微鏡を一緒に見ているような感覚だそうだ。他に，最近月1回程度の気楽な遠隔検鏡の勉強会を立ち上げた。これには他の画像取り込み方式で配信される方もあるが，要はtele-hematologyが互いに実践段階に入ったことを意味している。

顕微鏡ライブ画像配信システム～～応用編

筆者は血液学，なかでも血球形態学に深く関与していることから，専ら血液画像の例を紹介してきたが，要するに顕微鏡画像ならば同様の対応が可能である。たとえば尿沈渣や虫卵の類は標本として保存するのが困難であり，リアルタイムで画像を遠隔で共有できることの意義は大きいと思われる。病理学分野ではtele-pathologyの活用領域が広大である[3,4]。細胞診の研修会等では，コロナ禍の中で一部ライブ画像の共有を進めていると伺った。遠隔診断としてのtele-pathologyは僻地など病理医が不足する地域では切実な課題であるが，バーチャルスライドの共有は実用段階としても，今回筆者が紹介してきたようなインターネット研究会等でライブ病理画像を共有するような試みはまだなされていないそうである。筆者らが扱う血液画像では1000倍の強拡大が重要であるが，病理学の世界では400倍までであろうから，配信される画質についてはまず問題ないであろう。

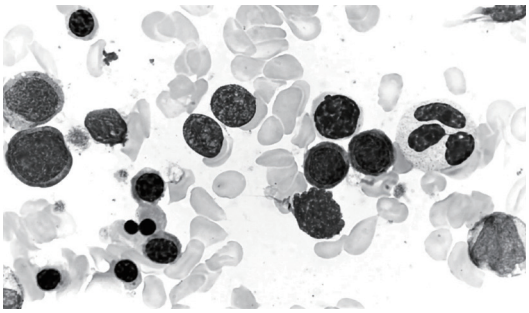


Fig. 2　Zoomにて画面共有された骨髄塗抹標本ライブ画像の例
May-Grünwald-Giemsa染色1000倍画像で，微細な異形成所見も概ね共有可能である。

一方やや難題と思われるのは微生物学分野であろう。細菌の同定には当然1000倍が必要だが，血液画像と異なり対象物自体があまりにも微小なため，画像取り込みソフトの条件や映し出されるモニターの解像度など，いくつかの点で限界があるかもしれない。それでも元標本の状況，染色性等が明瞭であれば，研修会や教育目的で提示する画像として十分可能ではないかと思われる。

今後の展望と課題

最初に断っておくべきであったが，筆者は正直なところ，同年代の中でもITリテラシーがかなり乏しいほうと自覚している。そんな筆者でもコロナ禍を奇貨として，血球形態学の学びや情報共有に新たな道筋をつけることができたのではと感じている。しかも比較的低コストで普及性の高い提案だと思っている。筆者は高額な顕微鏡カメラシステムの存在も承知しているが，i-NTER LENSとiPhoneを組み合わせた本システムの画質は遜色ないというか，むしろ勝っているのではとさえ感じている。

たとえ早晩コロナ禍が終息したとしても，これからの臨床検査情報の配信と共有のあり方として，tele-imaging，顕微鏡ライブ画像配信システムはたいへん有用なツールとなるに違いない。今後通信技術が飛躍的に進歩すれば，さらにtele-imagingは身近なものとなるであろう。一方課題として挙げておきたいのは，個人情報の問題である。患者病歴は当

然であるが，配信画像もインターネット環境に晒されることになるので，個人情報の守秘に加えて，視聴者のアクセス許可などについて慎重な管理が求められよう。

COIの開示：本稿では特定の遠隔会議システムや機器，ソフトを紹介したが，それらのメーカーとの間に開示すべきCOIは存在しない。

文　献

1）Banik S, Melanthota SK, Arbaaz, et al. Recent trends in smartphone-based detection for biomedical applications：a review. Anal Bioanal Chem 2021；413：2389–2406.
2）三ツ橋 雄之，清水 長子，荒井 智子ほか．血液細胞画像ファイリングシステム「LAFIA」を用いたデータベースの構築とテレヘマトロジーの臨床的有用性について．日本臨床検査自動化学会会誌 1999；24(4)：300.
3）上原久典．最先端医療を支える病理学―病理遠隔診断（テレパソロジー）の現状と展望．四国医学雑誌 2020；76：19–22.
4）佐々木毅．5G時代の遠隔医療―システム構築と外科治療―　5G時代の遠隔病理診断．日本臨床外科学会雑誌　2020；81(増刊)：201.

血液凝固分析装置ACL TOP 750 CTSによるプレアナリティカル検体チェック機能の有用性について

The usefulness of pre-analytical sample integrity checks on Automated Blood Coagulation Analyzer ACL TOP 750 CTS

叶内和範　佐藤牧子　高濱祐太　鈴木あゆみ　森兼啓太

Abstract　Hemostasis testing is necessary to check if the sample is appropriate blood/anticoagulant ratio (not under- or over- filled), not clotted and not hemolyzed before testing, however there is a real difficulty for the individual difference caused by medical technologist's subject and establishing to test with the standardized method which can be judged that sample integrity is not impact to test result. Automated Blood Coagulation Analyzer ACL TOP 750 CTS (Instrumentation Laboratory, US) that our laboratory use for routine testing has an automated pre-analytical sample integrity check feature. It is the feature of detecting interference from Hemolysis, Icterus and Lipemia (HIL), under-filled sample tubes and clog detection automatically to ensure quality testing, and a l ert to the test result when it is necessary. We evaluated this automated pre-analytical sample integrity checks comparing our visual checks to see its usefulness. If this pre-analytical check feature is useful a point of quality management and implement it in coagulation testing, the sample handling and processing of coagulation will be possibly standardized and also persuades the accurate result reporting.

Key words　Hemostasis testing, standardized, interference, pre-analytical sample integrity checks, ACL TOP 750 CTS

1. はじめに

止血凝固検査は，出血性や血栓性素因の検索や抗凝固療法を行う際のモニタリングとして重要な検査であり，正確な結果報告をすることが重要である。ISO 15189では検査室は検査前のプロセスとして受け取った試料の品質が検査に対して適切であるかどうかを評価するための操作手順と適切な施設整備，およびその品質指標を確立しなければならないことが明記されている[1]。

止血凝固検査に関して，海外では凝固検査に用いられる検体の取扱いや検査全工程に関するガイドラインが米国臨床検査標準化協会 Clinical and Laboratory Standards Institute（米国CLSI）[2]等で提示されており，本邦においても2016年に日本検査血液学会標準化委員会凝固検査標準化ワーキンググループから凝固検査取り扱いに関するコンセンサスが示された[3]。それらには，凝固時間検査の検体取扱いの標準化のために詳細が明記されている。適正採血量の判定や凝固または一部過凝固した検体の識別，凝固検査項目に影響を与える可能性があるとされている検体に含まれる妨害物質（溶血・高ビリルビン・乳び）の影響を判断しなければならない[2-5]。しかしながら，実際に採血された検体は，凝固検査項目に影響を与える不適切な採血状態や妨害物質を高濃度含んだ状態で検査依頼されることがある。これらの検体を主観が生じる個

Received Feb. 10, 2021; Accepted Mar. 5, 2021
Kazunori KANOUCHI, Makiko SATO, Yuta TAKAHAMA, Ayumi SUZUKI, Keita MORIKANE
山形大学医学部附属病院　検査部
990-9585　山形県山形市飯田西2-2-2
Division of Clinical Laboratory, Yamagata University Hospital, Yamagata Japan
2-2-2 Iidanisi, Yamagatashi, Yamagata, Japan. 990-9585
Corresponding author：Kazunori KANOUCHI
TEL：+81-(0)23-625-5680
E-mail：

人差の目視判定や検査結果への影響を個々の検体で正確に判断することは困難な症例もあることから，標準化した一定の確立した品質指標を持った手法で検査を行うことが望ましい[6-8]。近年，発売されている凝固検査測定機器には測定と同時に検体の品質管理を行う機能を有した測定機器があり，アイ・エル・ジャパン株式会社から発売されている血液凝固分析装置ACLTOP750CTSには検査前に検体情報を監視する測定前検体チェック機能;プレアナリティカル検体チェック（PAC:Pre-analytical check system）機能が搭載されている。PAC機能は1）初回サンプリング時に液面の高さより採血量を確認, 2）サンプリングの圧力プロファイルの監視による詰まりを検知，3）PT，APTT測定時の凝固開始前に3波長（405 nm，535 nm，671 nm）を用いて溶血，黄疸，乳びによる各測定結果への影響の評価を実施する。PAC機能を用いることでコンセンサスに該当する許容採血量や凝固検体の確認，検体中の測定結果に影響を与える可能性がある溶血や乳び，黄疸などの影響を遺漏なく判断できれば，標準化された検体取り扱いによる正しい凝固検査結果を常に報告できるのではないかと期待される。そこで今回，ACLTOP750CTSによるPAC機能の判定の有用性を日常凝固検査で担当している臨床検査技師の目視判定と比較検証を行ったので報告する。

2. 対象・方法

本研究は山形大学医学部倫理委員会にて承諾（承認番号：H28-436）を得て行った。2017年1月から3月まで当院検査部に検査依頼のあった凝固検査用採血検体1,677件10,062テストについて評価解析を行った。

1）測定機器

測定機器はACLTOP750CTS®（アイ・エル・ジャパン株式会社），検討した測定項目はPT（リコンビプラスチン，アイ・エル・ジャパン株式会社），APTT（シンサシルAPTT，アイ･エル･ジャパン株式会社），Fib（フィブ･C XL, アイ･エル･ジャパン株式会社), FDP(FDP, アイ・エル・ジャパン株式会社），DD（DD HS2000, アイ・エル・ジャパン株式会社），SFMC（イアトロSF，LSIメディエンス株式会社）である。凝固採血管はベノジェクトⅡ 1.8 mL用　3.2%-クエン酸Na（テルモ株式会社）を使用した。目視判定用の色見本は干渉チェックプラス(シスメックス株式会社)を用いて作成した。評価対象項目は①凝固検査用検体中の溶血，黄疸，乳びの有無の判定，②凝固検査用検体の適正採血量かどうかの判別，③凝固検査用検体中のフィブリンクロットの有無について行った。

2）評価判定方法

評価判定方法は1週間ごとのローテーションで凝固検査を担当している臨床検査技師5名による連続5週間において検討を行った。先ず，評価項目①～③について目視による判定評価を行い，その後，凝固検査用検体をACLTOP750CTSで測定して，機器のPAC機能の判定評価結果を目視法との一致率で評価した。

3）評価項目①

評価項目①については，ACLTOP750CTSは測定項目毎に溶血，黄疸，乳びに関する閾値を施設ごとで設定できるが，今回の判定では試薬添付文書に記載されている製造元（Instrumentation Laboratory社）により設定されている閾値を使用した（**Table 1**）。臨床検査技師5名が遠心後の血漿色調により溶血，黄疸，乳びの有無を判定するための色見本は，干渉チェックプラスをプール血漿に添加調製したものを用いた（**Fig. 1**）。目視時の判定閾値は溶血（ヘモグロビン）375 mg/dL，ビリルビン

Table 1　Threshold value of laboratory data which hemolysis, lipemia, and bilirubin affect

Test item	Unit	Hemoglobin	Icteria	Lipemia
		Default Value(mg/dL)	Default Value(mg/dL)	Default Value(mAbs)
PT	Second	500	30	4886
APTT	Second	500	26	4886
Fib	mg/dL	375	21	3549
DD	μg/mL	500	20	423
FDP	μg/mL	498	19	693
SFMC	μg/mL	500	20	500

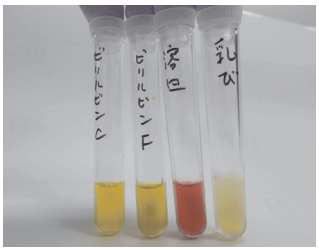


Fig. 1　Visual judging standard of hemolysis, lipemia and bilirubin
Hemolysis, lipemia and bilirubin concentration being 375 mg/dL, 423 mAb, 19 mg/dL for each others.

19 mg/dL，乳び423 mAbに相当した。

凝固検査用検体到着後，臨床検査技師が検体の凝固を確認してから2500*g*×10分間遠心し，血漿の溶血，ビリルビン，乳びについて目視判定し，PAC機能によるチェックを実施した。PAC機能，もしくは目視により測定結果に影響しうる溶血程度と判定された検体については再採血を行い，再採血された凝固検査用採血検体が溶血していないことを確認した上でPT，APTT，Fib，FDP，DD，SFMCの再測定を行い，溶血の検査項目への影響と判定の妥当性について確認を行った。

4）評価項目②

評価項目②については，凝固採血管の適正採血量は凝固検査取り扱いに関するコンセンサスに準拠した許容採血量とする推奨量±10%を基準とし，目視判定用の見本は規定量＋10%と－10%の2種類のサンプルを作成して用いた[1-3),9-10)]。

全血検体の採血量を臨床検査技師が目視で確認後，2500*g*×10分間遠心してPAC機能による採血量の判定を実施した。PAC機能，もしくは目視により採血量の過不足ありと判定された検体については再採血を行い，再採血された凝固検査用採血検体が溶血していないことを確認した上でPT，APTT，Fib，FDP，DD，SFMCの再測定を行い，採血量の増減の検査項目への影響と判定の妥当性について確認を行った。

5）評価項目③

評価項目③については臨床検査技師が遠心前に目視にて採血管の転倒混和を行い，検体中のクロット塊の有無を確認後，2500*g*×10分間遠心してPAC機能で確認を行った。検体凝固においては，目視，PAC機能の双方で検出できない可能性も考慮し，APTT 20秒未満，SFMC 80μg/mL以上の検体も凝固検体として取り扱った。

PAC機能，目視，もしくはAPTT，SFMC値により凝固疑いと判定された検体については再採血を行い，再採血された凝固検査用採血検体に凝固していないことを確認した上でPT，APTT，Fib，FDP，DD，SFMCの再測定を行い，検体凝固の検査項目への影響と判定の妥当性について確認を行った。

3. 結果

検討した10,064件で，検体チェック項目①～③が全て認められなかった適切検体は9,957件数（98.94%）であった。一方でPAC機能もしくは目視判定で不適切検体とした検体数は107件（1.06%）であった（**Fig. 2**）。107件の内訳は検体凝固18件（16.8%），採血量不足34件（31.8%），採血量過剰3件（2.8%），溶血検体14件（13.3%），高ビリルビン検体11件（10.3%），乳び検体27件（25.2%）であった。PAC判定と目視判定の一致率は99.3%（9,998件），不一致率は0.7%（66件）であった（**Table 2**）（**Fig. 2**）。

3.1，不一致例の内訳の詳細は，凝固検体は18件で，PAC判定（－）・目視判定（＋）が15件（83.3%），PAC判定（＋）・目視判定（－）が3件（16.7%）であった。18件は全て肉眼的な凝固塊を確認することが可能であり，検体の取り直し前と取り直し後の結果を比較するとPT，APTTではそれぞれ，0.95 ± 0.08秒から0.99 ± 0.09秒，

Table 2　The items of all the samples

Total of samples			Number of samples	%
The samples that it were collected blood appropriately [1)]			9957	98.94
The samples that it were collected blood inadequately [2)]	Clotting of blood samples		18	0.18
	The quantity that collected blood	Short of blood samples	34	0.34
		Excessive of blood samples	3	0.03
	HIL [3)]	Hemolysis	14	0.14
		High bilirubin	11	0.11
		Lipemia	27	0.27
	Total		107	1.06
The number of all samples			10064	100.00

1) The samples all the checks of the sample were not accepted
2) The samples check were accepted to be by either the pre-analytical sample integrity checks and the visual judgment
3)HIL; It is the feature of detecting interference from Hemolysis, Icterus and Lipemia

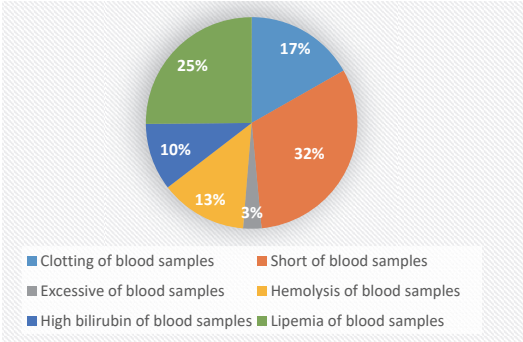


Fig. 2 The items of 107 unsuitable samples

21.7 ± 4.1秒から27.8 ± 4.3秒となり，18件全ての再採血前の凝固検体ではPT，APTTの秒数の短縮が認められた。DD，SFMCは凝固検体，取り直し検体を比較するとそれぞれ，9.5 ± 12.8 μg/mLから6.2 ± 7.5 μg/mL，107.8 ± 60.4 μg/mLから14.4 ± 15.9μg/mLになり，再採血前の凝固検体では高値を認めた。PT，APTT，DD，SFMCは凝固検体と取り直し検体では有意差が認められた。凝固検体についてはPAC判定では目視判定に比べて15検体の不一致が見られる結果であり，凝固検体の判定はPAC判定より目視判定の方が，検出率が高い結果であった（**Table 3，4**）。

3.2, 採血量不足34件では, PAC判定（+）目視判定（+）が19件（55.9%），PAC判定（＋）・目視判定（－）が15件（44.1%）であった。PAC判定と目視判定が一致した検体については採血量が極端に少なく，採血量不足が容易に判定できるものが多かった。しかし, PAC判定(+)・目視判定（－）の15件（44.1%）については目視判定では採血量不足を判定することが難しい検体であった。15件の量不足検体と取り直し後の検体の比較では，前例でAPTTが短縮しており，Fibでは低値を示していた。採血量不足34件の検体と取り直し後の検体の比較ではAPTTはそれぞれ38.3 ± 8.6秒から30.9 ± 4.9秒と有意差が認められ，採血量不足では秒数の延長が認められた。Fibでは量不足検体と取り直し後の検体ではそれぞれ327.3 ± 96.6 mg/dLから353.3 ± 104.1 mg/dLと有意差が認められ，採血量不足では抗凝固剤による希釈で低値が認められた。目視判定ではPAC判定に比べて15検体の不一致が見られる結果であり，採血量不足の判定では目視判定よりPAC判定の方が，検出率が高い結果であった（**Table 5**）。

採血量過多3件の内訳はPAC判定（－）・目視判定（＋）が3件（100.0%）であった。採血量過多3件では量過剰検体と取り直し後の検体ではPT，APTT，Fib，FDP，DD，SFMCに差は認められなかったが，採血量過多はPAC判定では検出できない結果であった。採血量過多検体についてはPAC判定では目視判定に比べて3検体の不一致が見られる結果であり，採血量過多検体の判定はPAC判定より目視判定の方が，検出率が高い結果で

Table 3 Comparison of Pre-analytical check system and visual judgment

(N=107)

	Clotting of blood samples	The quantity that collected blood			Factor to affects	
		Short of blood samples	Excessive of blood samples	Hemolysis	High bilirubin	Lipemia
PAC(+)[2] Visual judgment(+)	0	19 (55.9%)	0	1(7.1%)	4(36.4%)	17(63.0%)
PAC(+)[2] Visual judgment(-)	3 (16.7%)	15(44.1%)	0	0	7(63.6%)	7(25.9%)
PAC(-)[2] Visual judgment(+)	15 [1] (83.3%)	0	3(100.0%)	13(92.9%)	0	3(11.1%)
Total	18 (100.0%)	34(100.0%)	3(100.0%)	14(100.0%)	11(100.0%)	27(100.0%)

1)If APTT was 20 seconds or less, it were judged as sample coagulation.

The judgment by Pre-analytical check system

: Recollected sample (N= 69)

2): Pre-analytical check system

Table 4 Comparison between coagulated sample and recollected samples

(N=18)

Test item	Unit	Samples before taking it again (mean±SD)	Samples after taking it again (mean±SD)	p value
PT-INR	—	0.95±0.08	0.99±0.09	<0.001※
APTT	Second	21.7±4.1	27.8±4.3	<0.001※
Fibrinogen	mg/dL	356.3±150.8	368.1±143.1	0.243
FDP	μg/mL	31.6±53.9	11.5±14.9	0.116
D-dimer	μg/mL	9.5±12.8	6.2±7.5	0.047
SFMC	μg/mL	107.8±60.4	14.4±15.9	<0.001※

※: Pair *t*-test, there were a significant difference

あった。

3.3, 溶血検体14件では, PAC判定（−）・目視判定（＋）が13件（92.9%）であり, PAC判定（+）・目視判定（＋）が1件（7.1%）であった。溶血検体と取り直し後の非溶血検体ではSFMCがそれぞれ22.5 ± 38.1 μg/mL，14.1 ± 21.5 μg/mLと有意差を示し，溶血検体ではSFMCが高値を示した。その他のPT，APTT，Fib，FDP，DDの項目では溶血の影響は大きく認められなかった。溶血検体についてはPAC判定では目視判定に比べて13検体の不一致が見られる結果であり，溶血検体の判定はPAC判定より目視判定の方が，検出率が高い結果であった。黄疸検体11件, 乳び検体27件では, PAC判定（＋）目視判定（−）がそれぞれ, 7件（63.6%）, 7件（25.9%）あった。目視判定ではPAC判定に比べて黄疸検体，乳び検体でそれぞれ7検体の不一致が見られる結果であり，黄疸検体，乳び検体の判定では目視判定よりPAC判定の方が，検出率が高い結果であった。（Table 6）。

4. 考察

溶血/Hemolysis, 黄疸/Icterus, 乳び/Lipemia（HIL）の検討において，溶血検体（14例）では取り直し前後でSFMCの測定値に影響を与えた結果であった。 PAC機能において試薬添付文書の閾値を用いたことで14例中13例（92.9%）を影響なしと判定したことより，各検査室にて閾値の再設定の必要性が推測された。適正採血量の確認おいては，不適切な検体 37例中，PAC機能で採血量不足と判定された15例（55.9%）を目視で判定できなかった。PAC機能でのみ判定された例中にはAPTTやFibrinogen の測定値に影響を与えるほどの検査結果を示したことからPAC機能の有用性が示唆された。また，目視による判定では臨床検査技師間での基準の曖昧さの存在が示唆された。採血量過多（3件）はPAC機能には設定がないことから今後の機器の開発を期待したい。目視でのみ確認された凝固15例（83.3%）については，PAC機能による検体吸引時の圧変化のみでは全ての凝固を捉えられないことが示唆された。検体測定した際のPT，APTTの秒数短縮やSFMC高値などから再採血の実施を考慮する必要性が示唆された。

プレアナリティカルプロセス（検査前工程）における検体の品質管理は重要であり，凝固検査の結果報告前にその評価が判明することで検査の品質向上に結び付くことが分かった。

当院ではPAC機能による判定結果を患者検体ごとに測定画面で確認するのではなく，臨床検査情報システム（LIS）と連携することで測定項目結果に判定結果も表示するシステムを構築したことで，効率のいい検体管理

Table 5　Comparison of insufficient blood collection volume and appropriate blood collection sample

(N=34)

Test item	Unit	Samples before taking it again (mean±SD)	Samples after taking it again (mean±SD)	p value
PT-INR	—	1.22±0.61	1.18±0.62	0.344
APTT	Second	38.3±8.6	30.9±4.9	<0.001※
Fibrinogen	mg/dL	327.3±96.6	353.3±104.1	<0.001※
FDP	μg/mL	16.3±30.0	16.0±42.7	0.942
D-dimer	μg/mL	9.6±18.0	9.0±21.4	0.712
SFMC	μg/mL	22.5±38.1	14.1±21.5	0.033

※:Pair t-test, there were a significant difference

Table 6　Comparison by hemolysis sample and non-hemolysis sample

(N=14)

Test item	Unit	Samples before taking it again (mean±SD)	Samples after taking it again (mean±SD)	p value
PT-INR	—	1.04±0.18	1.01±0.13	0.324
APTT	Second	31.4±5.5	31.8±4.3	0.712
Fibrinogen	mg/dL	297.1±79.3	314.3±74.6	0.349
FDP	μg/mL	9.6±10.6	9.6±8.9	0.125
D-dimer	μg/mL	6.1±6.2	4.4±5.5	0.112
SFMC	μg/mL	37.2±44.5	10.2±16.6	0.035※

※:Pair t-test, there were a significant difference

体制を構築することが可能となった。

5. 結語

本検討により，検査室に検体が到着した際には，検体採血量の確認や検体凝固の有無の性状確認や遠心後の血漿色調の確認が凝固検査の結果判定に大きく影響を及ぼすことが再認識された結果であった。同時に人間の感覚では，検体性状から凝固検査への影響を正確に判定することは困難であり，検討した自動分析機器であるACL TOP750CTSのPAC機能等を用いることで，標準化された検体の品質管理を可能にすることができると考えられた。プレアナリティカルプロセス（検査前工程）にプレアナリティカル検体チェック機能を実施することで，止血凝固検査の検体取り扱いの標準化が可能となり，正しい結果の報告につながることが確証された。

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）臨床検査室－品質と能力に関する要求事項 英和対訳版，ISO 15189，第3版，ISO；2012
2）Adcock M. Dorothy, Hoefner M. Daniel, Kottke-Marchant Kandice, et al. CLSI H21-A5: Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline—Fifth Edition, Clinical and Laboratory Standards Institute；Pennsylvania, 2008
3）日本検査血液学会標準化委員会凝固検査標準化ワーキンググループ 家子正裕，小宮山豊，山﨑哲ほか．凝固検査検体取扱いに関するコンセンサス．別紙検証資料 凝固時間検査用検体作製のための遠心条件による残存血小板数の影響と凍結融解の凝固スクリーニング検査に対する影響に関する実験報告書．日検血会誌 2016；17：149-168.
4）Arkin F. Charles, Adcock M. Dorothy, Day James H, et al. CLSI H30-A2：Procedure for the Determination of Fibrinogen in Plasma；Approved Guideline—Second Edition, Clinical and Laboratory Standards Institute；Pennsylvania, 2001
5）British Committee for Standards in Haematology Mackie I, Cooper P, Lawrie A, et al. Guidelines on the laboratory aspects of assays used in haemostasis and thrombosis. Int J Lab Hematol 2013；35：1-13.
6）東克己，検体管理．日本検査血液学会編集，スタンダード検査血液学，第3版，医歯薬出版；東京，2015；75-76.
7）桑克彦，臨床化学検査の測定体系．日臨検自動化会誌，34 Suppl, 2009；11-37.
8）福武勝幸，凝固検査の標準化 臨床病理レビュー，血液検査編，臨床検査Yearbook 2009．宇宙堂八木書店；東京，2009；162-166.
9）福武勝幸，凝固検査の標準化とハーモナイゼーション．臨床検査 60，2016；166-170.
10）新井盛大，血液凝固・線溶検査の試剤・器具と基礎的方法．金井正光，奥村伸生編集，臨床検査法提要改訂第32版．金原出版；東京，2005；381-383.
11）中 恵一，巽 典之．フィブリノゲンの標準化．日本検査血液学会雑誌，3：23-28, 2002. 37）雨宮憲彦：Dダイマー/FDP．日本検査血液学会雑誌，7：460-469, 2006. 38）川合陽子，猪瀬芳子，片桐尚子，渡辺清明：Dダイマーの標準化を目指して．日本検査血液学会雑誌，3：29-35，2002.
12）高宮 脩，手登根稔，坂東史郎ほか．フィブリノゲン測定の施設間差の実態と解決法の試み．日本検査血液学会雑誌，20016；7：401-408

APTT基準範囲設定とその臨床的有用性：3種のAPTT試薬を用いた研究

Establishment of activated partial thromboplastin time reference intervals and their clinical utility, using three reagents

松田将門[1)]　森田祐貴[1)]　森山雅人[2)]　星山良樹[1)]　成田一衛[1,3)]

Abstract　The activated partial thromboplastin time (APTT) assay is used to screen for coagulation disorders and to monitor anticoagulant therapy in which test samples show prolonged APTT. However, the results may differ according to the APTT reagent. We examined the sensitivities to clotting factors, lupus anticoagulant (LA), unfractionated heparin (UFH), and oral anticoagulants for three APTT reagents (Thrombocheck APTT, Thrombocheck APTT-SLA, and Revohem APTT-SLA) and established normal reference intervals (NRIs) by applying two methods: using 50 commercial normal samples and using APTT values of 2081 routine laboratory tests. The results revealed large inter-reagent differences in the sensitivities to LA and UFH, with Revohem showing the highest sensitivities. In every reagent, the NRIs for the first method were narrower than those for the second, possibly due to the small number of samples, as at least 87.6% of the clinical samples showed "normal" APTT values for every reagent. Although the NRIs differed by reagent, the upper limit of each NRI generated using the clinical samples was useful as a criterion to detect LA and clotting factor deficiencies. Considering the difficulties in obtaining samples from many healthy volunteers in clinical laboratories, we recommend establishing NRIs using routine APTT values depending on the reagent used.

Key words　activated partial thromboplastin time, normal reference intervals, inter-reagent differences, lupus anticoagulant, unfractionated heparin.

1. はじめに

活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time：APTT）は内因系および共通系凝固因子がかかわる凝固反応を反映し，この反応はリン脂質とCa^{2+}を要する凝固因子の連続的な活性化反応である[1)]。この原理から，APTTは凝固因子の欠乏，凝固因子に対するインヒビターやループスアンチコアグラント（lupus anticoagulant：LA）の有無を評価するスクリーニング検査として広く用いられ[1)]，ここではAPTTが延長する。LAはリン脂質依存性凝固反応を阻害する免疫グロブリンである。加えて，未分画ヘパリン（unfractionated heparin：UFH）を用いた抗凝固療法のモニタリングにも用いられる[1)]。日常診療ではAPTT延長の有無やその

Received Jan. 22, 2021; Accepted Apr. 19, 2021
Masato MATSUDA[1)], Yuuki MORITA[1)], Masato MORIYAMA[2)], Yoshiki HOSHIYAMA[1)], Ichiei NARITA[1)]
[1)] 新潟大学医歯学総合病院検査部
Medical Laboratory Division, Niigata University Medical and Dental Hospital.
〒951-8520　新潟市中央区旭町通一番町754番地
1-754, Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata, 951-8520, Japan
[2)] 新潟大学大学院医歯学総合研究科腫瘍内科学分野
Department of Medical Oncology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
〒951-8510　新潟市中央区旭町通一番町757番地
1-757, Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata, 951-8510, Japan
[3)] 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学分野
Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
〒951-8510　新潟市中央区旭町通一番町757番地
1-757, Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata, 951-8510, Japan
Corresponding author：Masato Matsuda
TEL：+81-25-227-2680
E-mail：masato-m@med.niigata-u.ac.jp

程度が重要な指標とされる。

APTTは測定試薬により延長の程度が異なるため，試薬の特性を事前に調べ，試薬毎にAPTT延長の基準を設ける必要がある。APTTは測定法が標準化されておらず[2]，試薬毎に凝固因子やLA，UFHに対する感受性すなわちAPTT延長の程度が大きく異なる[3-5]。筆者の渉猟した限り本邦においてAPTT延長と判断する統一基準は存在せず，統一された基準範囲（normal reference intervals：NRIs）もない。NRIsの設定はAPTT延長の判断基準として有用と期待されるが，APTT測定の現状を考えると試薬毎にNRIsを設定することが望ましい。NRIsの設定方法は複数ありその代表である米国臨床検査標準協会（clinical and laboratory standards institute：CLSI）のガイドラインは健常人試料を120検体以上用いることを推奨するが[6]，臨床検査室が健常人試料を多数得ることは倫理の観点も含め難しい。そこで，臨床検査室の特徴を活かしたNRIs設定とその有用性を評価した報告が求められる。

本研究では本邦で頻用されている2種のAPTT試薬[7]，および近年発売されその特性が未報告の試薬を含む計3種のAPTT試薬を対象にその特性を調べて比較し，また2通りの方法でNRIsを設定しその実用性や臨床的有用性を評価した。NRIs設定ではCLSIの方法のほかに臨床検査室における日常検査の測定値を用いる方法がある（臼井法，臼井，1980）[8]。日常検査値には病態由来の異常値が含まれるが臼井法ではデータを反復切断することでその影響を除いてNRIsを設定でき，臼井が報告した臨床化学検査のみならず腫瘍マーカーや髄液検査など広く応用されている[9-10]。本研究はこれを凝固検査に初めて応用する。

2. 材料および方法

1）材料

(1)対象

対象は新潟大学医歯学総合病院検査部におけるAPTT検査後の測定済み残余検体，文書により同意の得られた健常人の検体および管理試料である。本研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた（承認番号2015-2528）。

(2)測定試薬と機器

試薬はトロンボチェックAPTT（以下TC），トロンボチェックAPTT-SLA（SLA），レボヘムAPTT SLA（Revohem）（いずれもSysmex社）である。各試薬を全自動血液凝固測定装置CA-8000（Sysmex社）に搭載して使用した。

2）方法

次の7通りの検討を実施した。以下で用いる検体は2mL容量の0.109Mクエン酸Na加採血管を用いて採取され，採血管は20℃の下，1500 × gで15分間遠心処理された。測定結果は統計学的に解析し，多重測定ではその平均値を以って評価した。

(1)同時再現性

APTT正常，異常試料（Coagtrol IX, IIX, Sysmex社），LA陽性試料（Lupus Positive Control, Precision BioLogic Inc.（以下PBI）），自家調製UFH試料を各試薬で20回連続測定した。LA試料においてLAテスト「グラディポア」（MBL社）を用いた希釈ラッセル蛇毒時間（dilute Russel's viper venom time：dRVVT）の測定値（normalized ratio）は1.90であった。UFH試料ではヘパリンNa注5千単位/5mL（持田製薬株式会社）を生理食塩液（大塚製薬株式会社）で10単位/mLに希釈し，これと自家調製正常プール血漿を1：19で混合し調製した（UFH終濃度は0.5単位/mL）。

(2)試薬の開栓後安定性

Coagtrol IX，IIX，自家調製正常および異常プール血漿を各試薬で1日1回2重測定し，これを10日間実施した。異常プール血漿ではワルファリン服用や肝機能障害の患者検体を用いた。いずれの試料も調製後，小分けして－80℃で凍結保存し，用時融解して使用した。各試薬は測定初日に開栓し2通りの条件で使用した：開栓状態で常時設置，朝に開栓して設置し夕方に閉栓して冷蔵保存。開栓初日のAPTTを100%として経時的変化を調べ，100 ± 5%以内の変動を安定性の許容範囲とした。なお，本研究では既報を参考に[11]，肝疾患の診断がある患者に加え，コリンエステラーゼやアルブミンが基準値未満の患者，抗凝固療法なしにプロトロンビン時間延長を認めた患者を肝機能障害と定義した。

(3)抗凝固薬，LAおよび凝固因子に対する感受性

各試料を各試薬で3重測定した。

抗凝固薬としてUFH，硫酸プロタミン，低分子量ヘパリン，ワルファリン，リバーロキサバン，エドキサバン，アピキサバン，ダビガトランを用いた。UFH試料は(1)同様，硫酸プロタミン試料はプロタミン硫酸塩静注100mg「モチダ」（持田製薬株式会社）とPooled Normal Plasma（PBI）を用いて調製した。ワルファリンではPT-Multi Calibrator（Siemens社），低分子量ヘパリンではBIOPHEN LMWH Control，リバーロキサバンではBIOPHEN Rivaroxaban Calibrator，エドキサバンではBIOPHEN Edoxaban Calibrator，アピキサバンではBIOPHEN Apixaban Calibrator，ダビガトランでは

BIOPHEN Dabigatran Calibrator（いずれもHYPHEN BioMed社）を用い，濃度の異なる複数の試料を調製した。また既報に従い[11]，UFH試料におけるプロタミンの中和作用を調べた（プロタミン終濃度は10 μg/mL）。さらに，ワルファリン服用患者におけるヘパリン置換を想定し，PT-Multi Calibratorと希釈UFH溶液を19:1で混合し測定した（UFH終濃度は0.2単位/mL）。

LAでは⑴とロットの異なるLA試料を用いそれをPBIの正常血漿で段階希釈し，力価の異なる複数の試料を調製した。LA力価はdRVVT測定のnormalized ratioで評価した。

凝固因子では凝固第VIII，IX，XI，XII因子（FVIII，FIX，FXI，FXII）に対する感受性を調べた。血液凝固試験用標準ヒト血漿（Siemens社）をFVIII欠乏血漿（トロンボチェックFactor VIII, Sysmex社）で段階希釈し，FVIII活性の異なる複数の試料を調製した。同様に，Sysmex社のFIX，FXI，FXII欠乏血漿を用い，各凝固因子についても活性の異なる複数の試料を調製した。

⑷残存血小板および溶血の影響

各試料を各試薬で3重測定した。残存血小板および溶血のない検体のAPTTを100%とし，100 ± 5%以内の変動を許容範囲とした。

残存血小板では健常人の乏血小板血漿に同一被験者の多血小板血漿を添加して血漿中残存血小板数を<1.0，10，20，40，60，80，100×10^9/Lに調製し，凍結融解後に測定した。また，LA存在下での影響を調べるため，上記試料に抗ホスファチジルセリン/プロトロンビン抗体（Anti-PS/PT（Human）mAb，MBL社）を添加し，凍結融解後に測定した。LA陽性で残存血小板数<1.0 × 10^9/L試料のLA力価（normalized ratio）は1.55であった。

溶血ではLippiら（2006）の報告を参考に[12]，健常人の乏血小板血漿に同一被験者検体の凍結融解により得られた溶血検体を添加し，血漿中ヘモグロビン濃度を150 mg/dL毎に調製した0-1500 mg/dLの試料を測定した。また，UFH存在下での影響を調べるため，上記試料と希釈UFH溶液を19:1で混合し測定した（UFH終濃度は0.4単位/mL）。

⑸相関性

TCを用いた日常検査後の2081検体をSLAとRevohemで測定し相関分析や回帰分析により試薬間差を調べ，またAPTT延長の原因を解析した。各試薬ともAPTTが40秒以上をAPTT延長と定義した。一方の試薬でAPTT延長を認めるが他の試薬では認めない場合，いずれの試薬でも延長を認めるが試薬間でAPTTが5秒以上異なる場合を乖離と定義した。APTT延長の原因解析では，まずプロタミン補充APTT測定によりヘパリン混入の有無を調べ[11]，次いでクロスミキシング試験を実施し他の凝固検査結果およびカルテ記載情報と併せ抗凝固療法や出血性疾患の有無を調べ，LAの存在が疑われる場合はdRVVTを測定し，そして臨床化学検査結果など他のカルテ情報から肝機能障害などその他の原因を検索した．本検討はTCでの検査後すぐに他試薬での測定と原因検索を実施し，時間経過による検体の品質低下を防いだ。

⑹基準範囲の設定

2通りの方法で試薬毎にNRIsを設定し，方法間差や添付文書のNRIsと比較した。なお，試薬毎に添付文書のNRIsとその設定方法は異なり，RevohemではCLSIのガイドラインに従い健常人を母集団とした95パーセンタイルにより決定されていた。方法1では市販正常血漿50検体（CRYOcheck Normal Donor Set, PBI）を測定しCLSIのガイドラインに従い設定した。方法2では⑸の2081検体のAPTT値を用い臼井法に従い以下の通り設定した。まず度数分布表を作成し最大級度数*fmax*を求め，低値および高値の方から級度数が0.2 *fmax*より低いものを除去した。除去後のデータについて累積度数を求め24.4および75.6パーセンタイル値を算出し，正規分布および対数正規分布モデルに従いデータを切断した。前者では各パーセンタイル値とその差，後者では比を用いて切断の下限値および上限値を求め切断し，得られた範囲に対し同様の手順で再度切断し，得られる範囲が一定になるまで繰り返した。

⑺基準範囲上限付近の検体の解析

⑹で定めたNRIsの臨床的有用性を⑸の結果を用いて調べた。試薬毎に，⑸の各検体のAPTTが⑹で定めたNRIsの上限から40秒の間にある検体のうち，他の試薬ではAPTTが40秒以上の検体，すなわち一方の試薬ではAPTT延長ではないが他の試薬ではAPTT延長であった検体を対象に，その検体数とAPTT延長の原因を調べた。

3. 結果

⑴同時再現性

いずれの試料においても各試薬での測定の変動係数は1.5%以下であった（**Table 1**）。

⑵試薬の開栓後安定性

TCとSLAは常時開栓の条件では7日目に許容範囲を逸脱したが，朝に開栓して設置し夕方に閉栓して冷蔵保存する条件では10日間の安定性を認めた（**Fig. 1**）。Revohemではいずれの条件でも10日間の安定性を認め

Table 1 Within-run reproducibility

A.

Reagents		TC	SLA	Revohem
Mean	(seconds)	27.0	26.1	27.9
SD	(seconds)	0.08	0.10	0.10
CV	(%)	0.3	0.4	0.4

B.

Reagents		TC	SLA	Revohem
Mean	(seconds)	63.3	89.4	73.0
SD	(seconds)	0.57	1.31	0.84
CV	(%)	0.9	1.5	1.1

C.

Reagents		TC	SLA	Revohem
Mean	(seconds)	45.5	55.3	117.4
SD	(seconds)	0.44	0.28	0.91
CV	(%)	1.0	0.5	0.8

D.

Reagents		TC	SLA	Revohem
Mean	(seconds)	66.9	73.9	110.4
SD	(seconds)	0.35	0.32	1.66
CV	(%)	0.5	0.4	1.5

Table 1 shows the results of statistical analyses of the repeated measurements in the samples, using three reagents. The samples measured are Coagtrol IX (A), Coagtrol IIX (B), Lupus positive control (C), and in-house heparin containing plasma (D). SD, standard deviation; CV, coefficient of variation

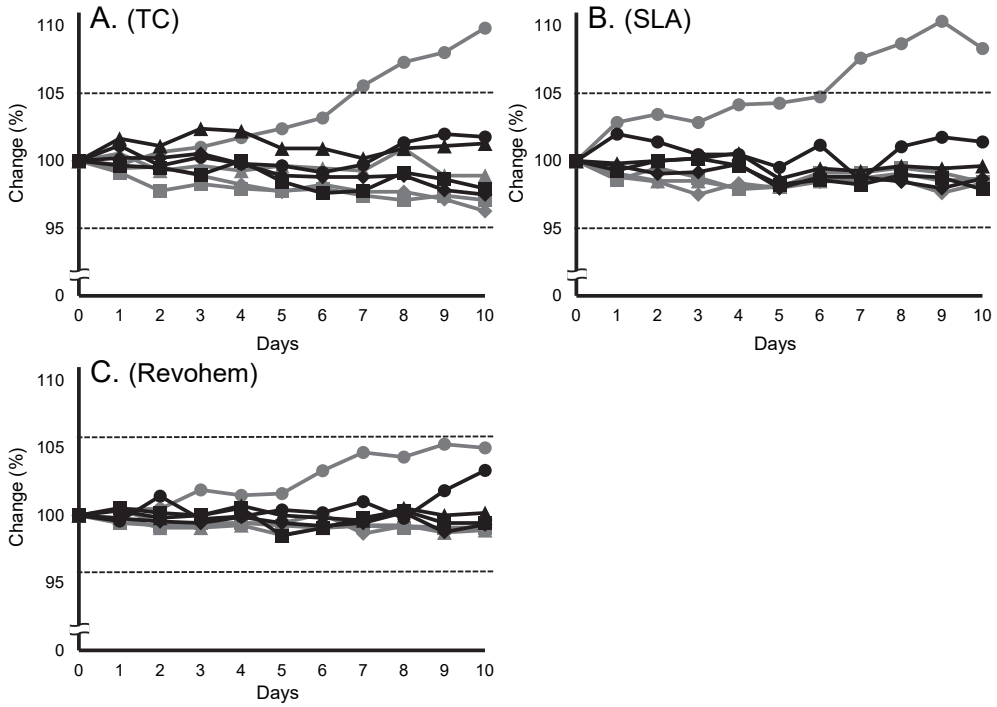


Fig. 1 Reagent stabilities after opening

The reagents examined are TC (A), SLA (B), and Revohem (C). The symbols represent the samples measured: Coagtrol IX (△), Coagtrol IIX (○), and in-house pooled normal (□) and abnormal (◇) plasma. The gray and black lines indicate the conditions in which each vial was constantly placed on the CA-8000 analyzer from day 0 to day 10 and from 8 am to 5 pm every day during the assessment period, respectively. "Change" is defined as the percentage of APTT values at each measured day compared to that at day 0.

た。

⑶抗凝固薬，LAおよび凝固因子に対する感受性

抗凝固薬の濃度上昇，LA力価上昇，凝固因子活性低下に従いいずれの試薬でもAPTTは延長したが，その程度は試薬間で大きく異なった（**Fig. 2**）。

抗凝固薬感受性の試薬間差は薬剤により異なり，ヘパリン類とプロタミンではRevohemが最も感受性が高く（**Fig. 2-A, B, D**），他の薬剤ではTCが最も高かった（**Fig. 2-E, G, H, I, J**）。各試薬でAPTTが40秒以上を示した最初のUFH濃度はRevohemで0.2単位/mL，TCとSLAで0.3単位/mLであった。ワルファリンとUFHを含有する試料ではUFH感受性の試薬間差が強く現れた（**Fig. 2-F**）。なお既報同様に[11]，プロタミン終濃度10 μg/mLにおけるUFH中和作用には試薬間差を認めなかった（**Fig. 2-C**）。

LA感受性はRevohemが最も高く，LA力価に従い試薬間差は大きかった（**Fig. 2-K**）。各試薬でAPTTが40秒以上を示した最初のnormalized ratioはRevohemで1.19，SLAで1.35，TCで1.89であった。

凝固因子感受性はRevohemが最も高かったが，因子により試薬間差の程度は異なった（**Fig. 2-L, M, N, O**）。各試薬でAPTTが40秒以上を示した最初のFVIII活性はRevohemで23.8%，TCとSLAで11.9%であった。FIX活性ではRevohemで24.3%，SLAで12.1%，TCで6.1%であった。FXI活性ではRevohemとTCで11.5%，SLAで5.8%であった。FXII活性ではRevohemで6.1%，TCとSLAで3.0%であった。

⑷残存血小板および溶血の影響

残存血小板数の増加，溶血ヘモグロビン濃度の増加に従いどの試薬でもAPTTが短縮し（**Fig. 3-A, B**），これは正常試料よりLA陽性やUFH試料で著しく（**Fig. 3-C, D**），またLA感受性やUFH感受性が高い試薬ほど大きく短縮した。残存血小板では，正常試料では40×10^9/L，LA陽性試料では10×10^9/Lから許容範囲を逸脱した。溶血では，正常試料では300 mg/dL，UFH試料では150 mg/dLから許容範囲を逸脱した。

⑸相関性

各試薬での測定値の分布を**Fig. 4**に，試薬間の相関性を**Fig. 5**に示す。いずれの試薬間においても相関係数は0.80以上だったが標準主軸回帰の傾きは1.08-1.72と大きく異なり，また乖離検体を多数認めた。各試薬でAPTT延長を認めた検体数はTCで257検体（全体の12.3%），SLAで153検体（7.4%），Revohemで195検体（9.4%）であった。その主な原因はどの試薬でもワルファリンとヘパリンであったが，相対的に，TCでは肝機能障害と直接経口抗凝固薬，SLAとRevohemではLAが多かった（**Fig. 6**）。本研究により12名の患者では初めてLA陽性が確認され，そのうち5名ではどの試薬でもAPTT延長を認め，3名はSLAとRevohemで，3名はRevohemのみ，1名はTCのみでAPTT延長を認めた。そこで，いずれかの試薬でAPTT延長を認めた検体について，その原因毎にAPTTの試薬間差を調べた。結果，原因毎に異なる特徴を認め（**Fig. 7**），全ての血友病検体，肝機能障害やリバーロキサバン，エドキサバン検体の80%以上，アピキサバン検体の60%以上はTCでのAPTTが最も延長していた（**Fig. 7-C, E, F, G, H**）。一方，ヘパリンやLA検体の80%以上はRevohemでのAPTTが最も延長していた（**Fig. 7-B, D**）。ワルファリン検体の約60%はTC，約40%はRevohemでのAPTTが最も延長していた（**Fig. 7-A**）。

⑹基準範囲の設定

各方法で求めたNRIsおよび添付文書のNRIsを**Table 2**に示す。いずれの試薬でも市販正常50検体のAPTT値から算出されたNRIsは臨床2081検体から算出されたNRIsより狭く，これは前者のNRIsの上限が後者より低く，また下限は高いことが実態であった。Revohemにおいて，正常50検体を用いたNRIsより臨床2081検体を用いたNRIsの方が添付文書のNRIsと近かった。

⑺基準範囲上限付近の検体の解析

⑹の結果を基にTCでは36-40秒，SLAでは35-40秒，Revohemでは33-40秒の検体のうち，他試薬でのAPTTが40秒以上だった検体について，その検体数とAPTT延長の背景を解析した（**Fig. 8**）。なお，Fig. 8では一律に33秒以上の検体について示す。結果，TCでは24検体，SLAでは86検体，Revohemでは75検体あり，主なAPTT延長の背景はTCではLAとヘパリン，SLAとRevohemではワルファリンと肝機能障害であった。言い換えると，TCではLAとヘパリン，SLAとRevohemではワルファリンと肝機能障害に対してAPTT延長が軽度であった。

4. 考察

本研究では3種のAPTT試薬の特性を調べ比較し，また2通りの方法でNRIsを設定しその実用性や臨床的有用性を調べた。前者ではTCとSLAの測定性能は既報と同等であり[2-4]，Revohemの性能は本研究で初めて明らかにされた。後者ではAPTTでも他の検査と同様に臼井法が適用でき，そのNRIsは国際ガイドラインに従い設定されたNRIsと比肩し実用的と考えられた。臼井法を用い試薬毎に設定されたNRIsの上限はLAや凝固因

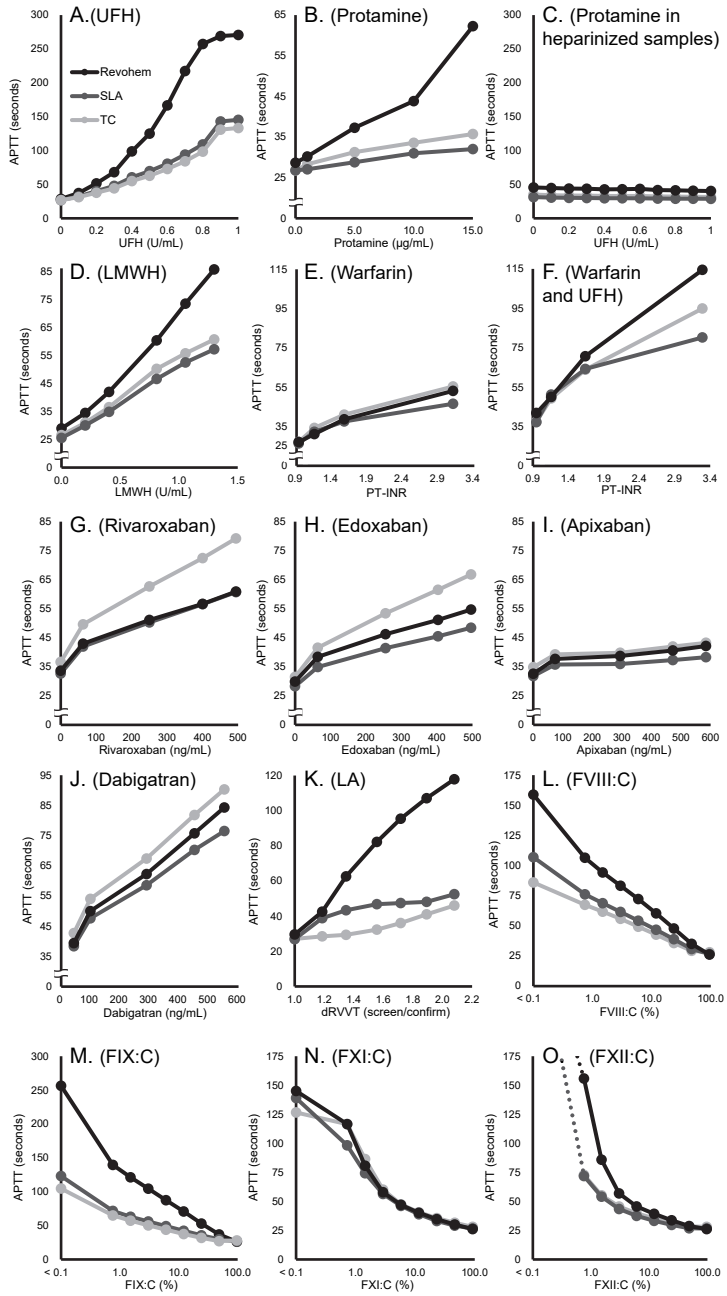


Fig. 2 Differential sensitivities to the contributory factors causing APTT prolongation among the reagents.
The factors examined are unfractionated heparin (UFH) (A); protamine (B); interaction of UFH and protamine (C); low molecular weight heparin (LMWH) (D); warfarin (E); interaction of UFH and warfarin (F); rivaroxaban (G); edoxaban (H); apixaban (I); dabigatran (J); lupus anticoagulant (LA) (K); and coagulation factors VIII (FVIII) (L), IX (FIX) (M), XI (FXI) (N), and XII (FXII) (O). Fig 2-C examines the effects of 10 μg/mL protamine on samples with 0–1.0 U/mL UFH. Fig 2-F examines the effects of 0.2 U/mL UFH on samples with 0.95–3.29 PT-INR. The LA titer is represented as dilute Russel's viper venom time (dRVVT) ratio (i.e., the ratio of clotting time using screen reagent to that using confirm reagent). Figs 2-L–O use a log-10 scale for just the X-axis. The reagents examined are indicated as light gray (TC), dark gray (SLA), and black (Revohem) lines. In Fig 2-O, no coagulation was observed in samples with FXII activities of <0.8% (dashed lines).

子活性低下の検出の基準として有用であった。これは感受性の低い試薬における凝固異常検出の際に重要と考えられた。

測定性能として同時再現性，開栓後安定性，抗凝固薬やLA，凝固因子に対する感受性を調べた結果，安定性と感受性で試薬間差を認めた。試薬毎に設置条件による開栓後安定期間が異なるため（**Fig. 1**），施設毎に事前評価が勧められる。感受性の評価ではTCとSLAの試薬間差は既報と同等であり[2-4]，Revohemは両試薬よりヘパリン類やLA，各凝固因子に対する感受性が高かった（**Fig. 2**）。感受性の違いは試薬の組成が原因とされ，合成リン脂質を用いる試薬はヘパリンやLA，内因系凝固因子の感受性が高い[2-3]。本研究でも合成リン脂質を用いるSLAは生物由来リン脂質のTCより感受性が高かった。また，合成リン脂質を用いるRevohemとSLAでも試薬間差を認め，リン脂質以外の要因も示唆され，今後の研究が期待される。感受性が高いほど凝固異常検出のスクリーニングに有用だが[3]，APTTを治療の指標に使う際は試薬毎に治療戦略（APTT延長の目標など）を定めることとされ[1]，臨床検査室は各種感受性も事前に調べる必要がある。なお，Revohemの性能はTCやSLAと同等以上であり，LA検出に優れる点で日常検査に有用と考えられるが，UFH感受性が高いのでUFH治療のモニタリングでは注意が必要である。

試薬間の相関は良好だが，標準主軸回帰の傾きは1.08–1.72と大きく異なった。全体の87%以上のAPTTは40秒未満であり，相対的にはTCでのAPTTが長い（**Fig. 4**）。一方，残りの検体すなわちAPTT延長検体ではその原因によりRevohemまたはTCで最も延長した検体が多かった（**Fig. 7**）。延長の原因はヘパリンとLA，肝機能障害，経口抗凝固薬に大別される（**Fig. 6**）。ヘパリンとLA検体の80%以上はRevohemで最も延長を認め，この試薬間差はAPTT延長域ほど大きい（**Fig. 7–B, D**）。これはスパイク試料を用いたUFHやLA感受性の結果と整合し，APTT延長すなわちUFH濃度やLA力価上昇に従い試薬間差は拡大した（**Fig. 2–A, K**）。一方，肝機能障害と経口抗凝固薬検体の60%以上はTCで最も延長を認めるが，その試薬間差はヘパリンやLA検体より小さい（**Fig. 7–A, C, F, G, H, I**）。各薬剤感受性の結果でも濃度依存性な試薬間差の変化は小さい

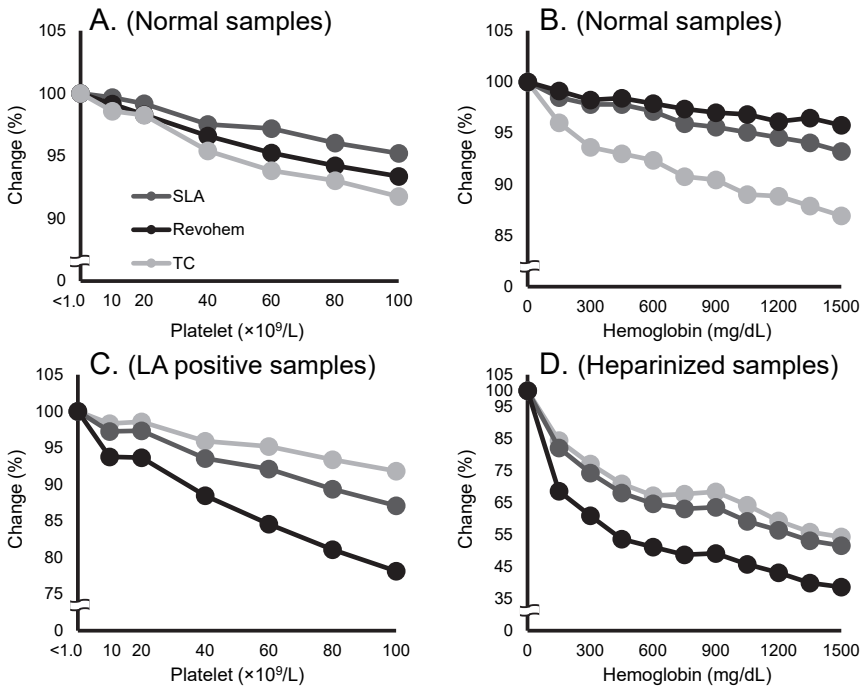


Fig. 3　Effects of residual platelets and hemolysis on APTT in four samples.
The samples measured are normal plasma (A, B), LA-positive plasma (C), and UFH-containing plasma (D). “Change” is defined as the percentage of APTT values of the samples with and without platelets or hemoglobin.

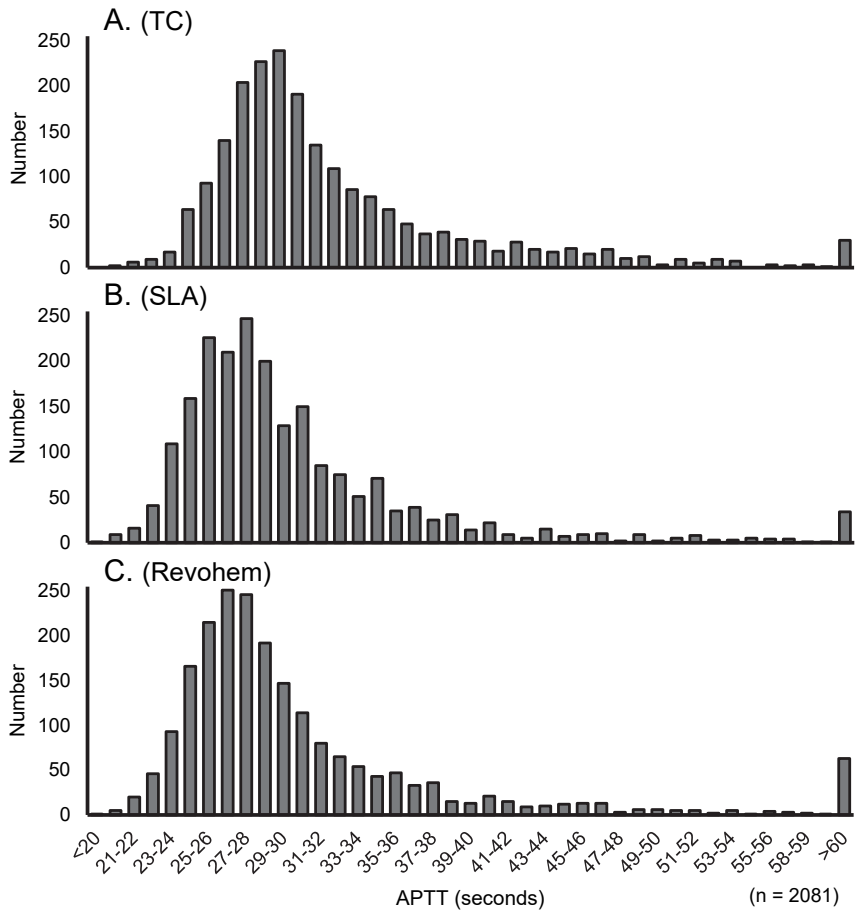


Fig. 4 Distributions of APTT values among clinical samples in Niigata University Hospital. The APTT values were determined using TC (A), SLA (B), and Revohem (C) reagents.

（**Fig. 2-E, G, H, I, J**）。標準主軸回帰式より，TCと他試薬間ではなく，Revohemと他試薬間で傾きが大きいことから，APTT延長域での試薬間差なかでもヘパリンとLAに対する試薬間差がその傾きの違いの主な原因と考えられた。

NRIs設定では，正常試料を数十検体用いるより，日常検査のAPTT値を多数用いる方法が実用的と考えられた。NRIs設定では多数の健常人試料を要しCLSIのガイドラインは120検体以上を推奨するが[6]，これは倫理の観点も含めて臨床検査室では難しい。既報では数十検体でも良いとされ[13]，50検体程度でNRIsを設定している報告がある[14]。そこでRevohemにおいてCLSIに従い設定されたNRIsと正常50検体を用い設定されたNRIsを比較すると，後者のNRIsは前者のNRIsに収まっていた（**Table 2**）。健常人の臨床検査値のほとんどは正規分布に変換できるとされ[15]，検体数が少ないとNRIsが狭くなる可能性がある。実際，後者のNRIsは前者より4.3秒狭かった。一方，臨床2081検体のAPTT値を用いて臼井法に従い設定されたNRIsはCLSIに従ったNRIsより1.0–1.7秒広かった。臼井法ではデータを反復切断することで臨床検体に含まれる異常値の影響を除き，平均値を中心とした95%区間を求める。臼井法適用条件は異常値混入率20%以下とされるが[8]，本研究では87%以上の検体でAPTT延長を認めず，また臨床検査室における検査値のほとんどは“正常値”とされる[1,6]。つまり，臼井法では多数の正常値を用いてその95%区間を求めるためCLSIのガイドラインに比肩するNRIsを得られると考えられる。なお，臼井法には2つのモデルがあるが，データの分布型に関係なくNRIsの上限値は正規分布，下限値は対数正規分布モデルで設定するとより良いとさ

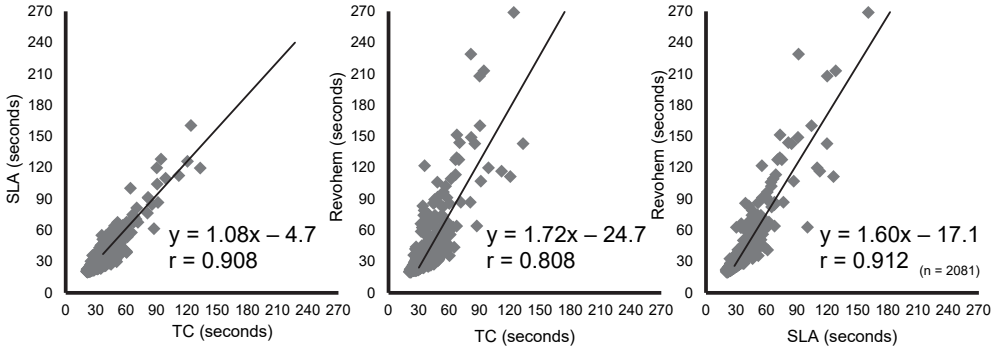


Fig. 5 Correlations between the APTT values measured using three reagents (TC, SLA, and Revohem).

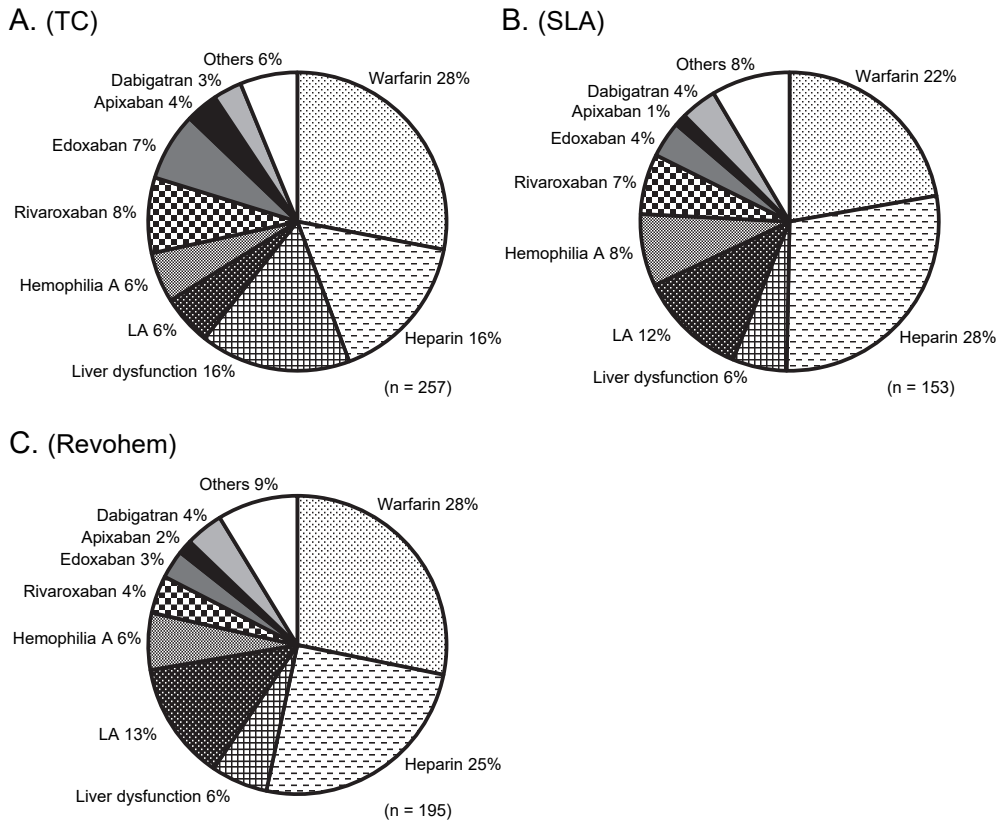


Fig. 6 Contributory factors causing APTT prolongation

The samples analyzed showed prolonged APTT (>40 seconds) measured using TC (A), SLA (B), and Revohem (C) reagents. "Others" included acquired hemophilia A, von Willebrand disease, and anticoagulant therapy using warfarin or rivaroxaban in patients with antiphospholipid syndrome.

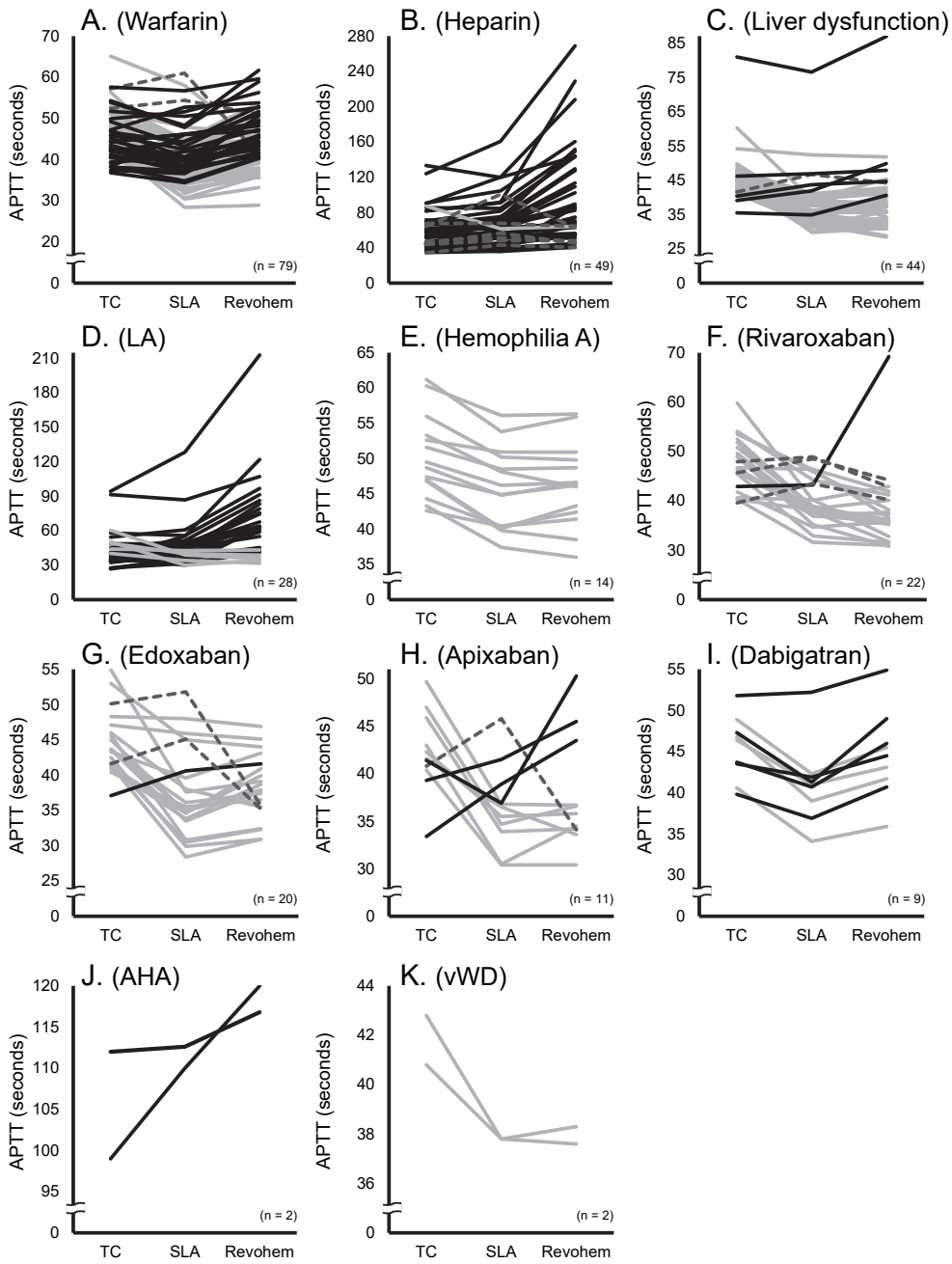


Fig. 7 Comparisons of APTT values among the three reagents, depending on each contributory factor causing APTT prolongation of A : Warfarin, B : Heparin, C : Liver dysfunction, D : LA, E : Hemophilia A, F : Rivaroxaban, G : Edoxaban, H : Apixaban, I : Dabigatran, J : Acquired hemophilia A (AHA), K : von Willebrand disease (vWD). The colored lines indicate the samples in which the APTT measured using TC (light gray), SLA (dashed-dark gray), or Revohem (black) reagents showed the most prolongation.

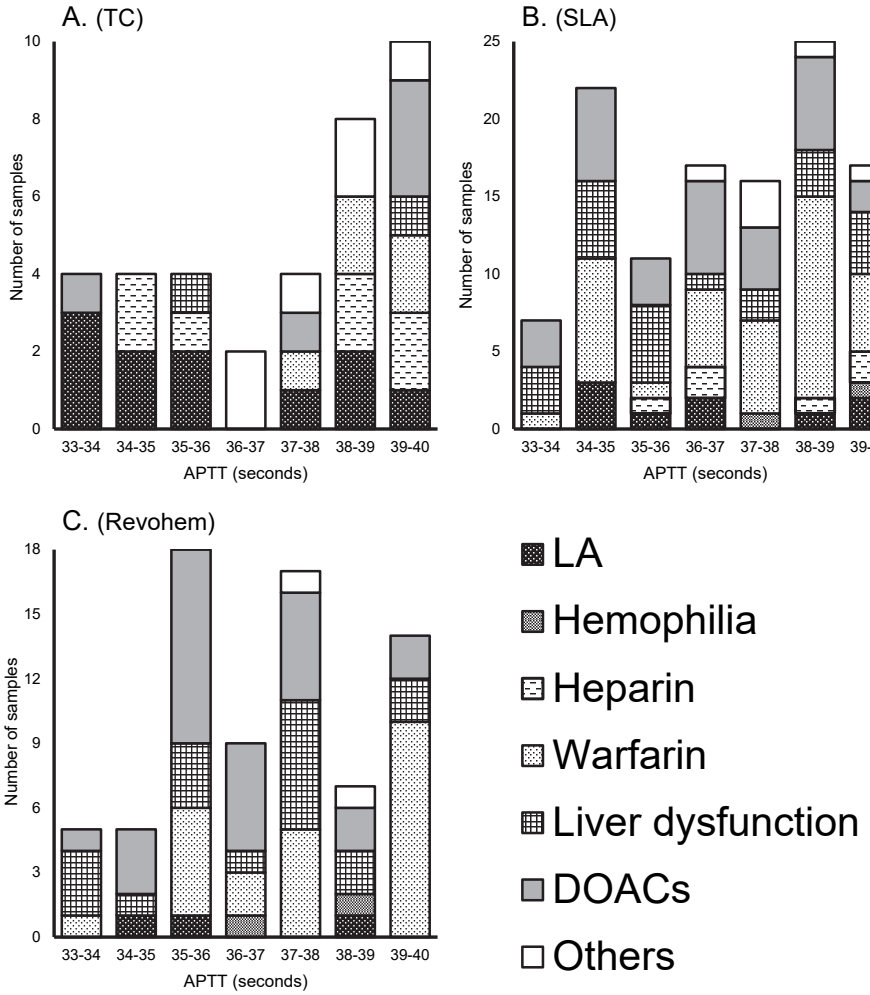


Fig. 8 The numbers and profiles of the samples with mild APTT prolongation for that reagent but greater prolongation for other reagent(s).

Each plot shows the distributions of the samples with mild APTT prolongation measured using TC (A), SLA (B), and Revohem (C) reagents. Each sample with mild prolongation showed greater prolongation of APTT using the other reagent(s) due to the contributory factors.

れ[8]，本結果でも同様であった（**Table 2**）。今回，TCとSLAではCLSIのガイドラインに従い設定されたNRIsはないが，どちらの試薬でもRevohemと同様の方法間差を認めたことから，臼井法によるNRIsがより実用的である可能性がある。TCとSLAの添付文書では正常対照との比較でNRIsが示されるが（**Table 2**），健常人のAPTTには幅があるためこの方法は臨床的に不親切であり，明確に数値で範囲を示すことが望ましい。

APTT延長の判断基準は試薬毎に定めたNRIsの上限が有用と考えられた。APTT延長は凝固異常検出の指標とされその判断基準の設定が求められるが，APTT試薬の特性を考慮せずに一律の基準を設けると凝固異常を検出できない場合がある。たとえば，一律にAPTTが40秒以上を延長とすると，試薬によりFVIII活性低下やLA陽性の検体をAPTT延長と判断できず（**Fig. 8**），これはそれらに感受性が低い試薬で顕著だった。しかし，各試薬のNRIs上限（**Table 2**）を基準にすることで大きく改善できる。どの試薬もLAや凝固因子感受性は非線形であり（**Fig. 2**），APTTの小さな変化は凝固因子活性やLA力価の大きな変化を表し，これは感受性の低い

Table 2 APTT normal reference interval (NRI) for each reagent

Reagent	TC	SLA	Revohem
NRIs developed using clinical samples (n = 2081) (seconds)	23.3–35.6 (29.2)* 23.9–36.7 (29.4)**	20.9–34.5 (27.4)* 21.7–35.3 (27.5)**	21.7–32.7 (27.1)* 22.1–33.8 (27.2)**
NRIs developed using Normal Donor Set (n = 50) (seconds)	27.2–35.4 (30.3)	25.3–31.8 (27.9)	26.5–32.2 (28.7)
NRIs documented in each kit insert (seconds)	Normal control value ± 25%	Within normal control value + 5 sec (Over normal control value + 10 sec means abnormal)	24–34***

The values in parentheses represent the medians.
*The NRIs were established based on assuming a normal distribution.
**The NRIs were established based on assuming a log-normal distribution.
***The NRI was determined based on the guidelines of Clinical and Laboratory Standards Institute.

試薬ほど顕著である。試薬毎に各感受性が異なるため試薬毎にNRIsを定めその上限をAPTT延長の判断基準とし，軽度の延長であっても原因を精査することが臨床的に重要である。

APTT測定では血漿中の残存血小板数および溶血ヘモグロビン濃度に対し厳格な規定が必要である。これらに対する代表的な規準に「凝固検査検体取扱いに関するコンセンサス」がある[16]。残存血小板数は10×10^9/L未満が推奨され本結果からもその遵守が必要と考えられたが，Revohemではより厳しい基準が求められる（**Fig. 3-C**）。実際，Revohem同様にLA感受性が高い試薬では6×10^9/L以下にする必要があった[17]。コンセンサスには溶血に対する数値基準がなく，本結果から溶血ヘモグロビン濃度は150 mg/dL未満が推奨された。残存血小板や溶血はLA検出やUFH治療のモニタリングに影響すると考えられるが（**Fig. 3**），コンセンサスの遵守率は極めて低い[18]。規準遵守の徹底には適切な手順だけでなく不適切な手順による検査値や診療への影響も記載することが重要とされ[19]，本結果を参考にコンセンサスの改訂が望まれる。

5. 結語

3種のAPTT試薬の測定性能を調べた結果，抗凝固薬やLA，凝固因子に対する感受性に試薬間差を認めた。また，日常検査のAPTT値を用い臼井法で設定されたNRIsはCLSIのガイドラインに従い設定されたNRIsと比肩し実用的と考えられた。試薬毎にNRIsを設定してその上限をAPTT延長の判断基準とし，軽度の延長でも原因を精査することが重要と考えられた。

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) Favaloro EJ, Kershaw G, Mohammed S, et al. How to optimize activated partial thromboplastin time (APTT) testing: Solutions to establishing and verifying normal reference interval and assessing APTT reagents for sensitivity to heparin, lupus anticoagulant, and clotting factors. Semin Thromb Hemost 2019;45:22-35.
2) 山崎哲，鈴木典子，後藤宏実ほか．APTTの現状と標準化に向けた課題．生物試料分析 2009;32:365-370.
3) 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.
4) 小島彩，佐野将也，後藤秀之ほか．4機種の全自動血液凝固測定装置における測定処理時間およびAPTT試薬（6種類）の感受性についての検討．医学と薬学 2009;61:87-91.
5) 静怜子，井上まどか，早川昌基ほか．ループスアンチコアグラント陽性例を中心にしたAPTT測定試薬の臨床的検討．医学検査 2013;62:101-106.
6) CLSI. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; proposed guide-

line–third edition. CLSI document C28–P3. Wayne, PA：Clinical and laboratory standards institute；2008.
7）一般社団法人日本臨床衛生検査技師会．2019年度日臨技臨床検査精度管理調査報告書．2019.
8）臼井敏明．正常値計算法：異常値を含むデータの用手計算処理．臨床化学 1980；9：84–96.
9）近藤忠亮，杉原荘介，小板愿ほか．癌胎児性抗原（CEA）の基準値の検討．医療 1984；38：560–564.
10）新井菜津子，田中伸久．多項目自動血球分析装置XE–5000で測定した髄液細胞数の小児参考基準値．医学検査 2019；68：728–730.
11）松田将門，松戸隆之，高野操ほか．液剤の硫酸プロタミンを用いた簡便かつ効果的なプロタミン補充APTT測定手順の検討．臨床病理 2017；65：640–645.
12）Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, et al. Interference of blood cell lysis on routine coagulation testing. Arch Pathol Lab Med 2006；130：181–184.
13）CLSI. One-stage prothrombin time (PT) test and activated partial thromboplastin time (APTT) test; approved guideline–second edition. CLSI document H47–A2. Wayne, PA: Clinical and laboratory standards institute；2008.
14）Lawrie AS, Kitchen S, Efthymiou, et al. Determination of APTT factor sensitivity – the misguiding guideline. Int J Lab Hematol 2013；35：652–657.
15）Ichihara K, Boyd J. An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals. Clin Chem Lab Med 2010；48：1537–1551.
16）家子正裕，小宮山豊，山崎哲ほか．凝固検査検体取扱いに関するコンセンサス．日本検査血液学会雑誌 2016；17：149–168.
17）Ieko M, Komiyama Y, Yamazaki S, et al. Expert consensus regarding standardization of sample preparation for clotting time assays. Int J Hematol 2020；112：614–620.
18）松田将門，山田隆．凝固検査検体取扱いの現状の解析：新潟県におけるアンケート調査．日本検査血液学会雑誌 2020；21：170–181.
19）Adcock Funk DM, Lippi G, Favaloro EJ. Quality standards for sample processing, transportation, and storage in hemostasis testing. Semin Thromb Hemost 2012；38：576–585.

4種類の血球計数装置を使用した血液検査項目の基準範囲の解析 ―JCCLSの共用基準範囲との比較―

Analysis of reference intervals of CBC parameters with 4 kinds of blood cell counters —Comparison of reference intervals by JCCLS—

倉田　満[1)]　斉藤憲祐[2)]　野村純治[3)]　安藤和弘[4)]

Abstract　Collaborative derivation of reference intervals for CBC parameters by JCCLS were used 3 kinds of large-scale standard individual studies (Japanese laboratory Technologist congress , IFCC Ichihara project and Fukuoka-ken 5 hospital meeting). As Horiba CBC analyzers were not included in these projects, we compared the reference intervals of JCCLS and the reference intervals by 3 models of Horiba, Ltd. (Yumizen H2500(YH-2500), Yumizen H630 CRP(YH-630CRP) and Microsemi LC-767CRP(LC-767CRP))

Because estrangement from a minimum in the sharing reference intervals of JCCLS and the upper limit value is less than 10 % except WBC and SDR is less than 0.3 except MCHC in major CBC parameters , in the case that the correlation with Unicel DxH800(DxH800) of Beckman Coulter, Inc. is the difference in less than 10 % of inclinations about WBC, RBC, Hb, Hct and PLT. There are no difference between assay results of 4 models DxH800, YH-2500, YH-630CRP and LC-767CRP.

We can confirm the reference intervals by 3 models of YH-2500, YH-630CRP and LC-767CRP are almost same the Collaborative derivation of reference intervals by JCCLS.

We performed cause investigation because more than 10 % of estrangement was observed about WBC, the smoke and BMI influenced at the reference intervals of WBC.

Key words　collaborative derivation of reference intervals, CBC parameters and lurk abnormality value exclusion

Received Feb. 3, 2021; Accepted Jun. 24, 2021

Mitsuru KURATA[1)], Kensuke SAITO[2)], Junji NOMURA[3)], Kazuhiro ANDO[4)]

[1)]株式会社　プライムヘルスパートナーズ

[1)]Prime health partners, Co. Ltd.

〒220-0004　神奈川県横浜市西区北幸2丁目8番4号 横浜西口KNビル3階

2-8-4 Kitasaiwai, Nishi-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 220-0004 Japan Yokohama West Exit KN Building 3rd floor

[2)]株式会社堀場製作所

HORIBA, Ltd.

〒601-8510　京都市南区吉祥院宮の東町2

2, Miyanohigashi-cho, Kisshoin Minami-Ku Kyoto 601-8510 Japan

[3)]医療法人社団 善仁会 総合健診センターヘルチェック診療部

Medical corporation　Zenjinkai healthcheck .checkup medical examination and treatment part

〒220-0011　横浜市高島2-7-1ファーストプレイス横浜6階

2-7-1 Takashima, Yokohama city Kanagawa 220-0011 Japan First Place Yokohama 6th floor

[4)]医療法人社団 善仁会グループ

Medical corporation　Zenjinkai group

〒220-0011　横浜市高島2-6-32　6階

2-6-32 Takashima, Yokohama city Kanagawa 220-0011 Japan 6th floor,

Corresponding author：Kensuke SAITO

TEL：03-6206-4719

E-mail：kensuke.saito@horiba.com

1. はじめに

JCCLSにて設定された共用基準範囲[1]の中には，CBC項目が含まれているが，その評価には3種類の大規模な基準個体検査データ（日本臨床検査衛生技師会，IFCC市原プロジェクト，福岡県5病院会）が使用されている。このプロジェクトには，㈱堀場製作所の装置が含まれていないため，㈱堀場製作所の3つの機種である自動血球計数測定装置Yumizen H2500（YH-2500），自動血球計数CRP測定装置Yumizen H630 CRP（YH-630CRP），自動血球計数CRP測定装置Microsemi LC-767CRP（LC-767CRP）およびベックマン・コールター㈱の1機種Unicel DxH800（DxH800）でもJCCLSの共用基準範囲を使用可能か判断するために，医療法人社団 善仁会健診センターヘルチェックにて，健康診断を受診された健診者の検体を使用して，㈱プライムヘルスパートナーズ（PHP）本社ラボにて基準範囲を算出した。その際には，共用基準範囲を設定するための合同基準範囲共用化WG（日本臨床検査医学会，日本臨床化学会，日本臨床衛生検査技師会，日本検査血液学会）で採用された同じ統計的手法を使用して[1]，基準範囲の設定を試みた。また，JCCLSの共用基準範囲との違いについて解析した。

2. 材料および方法

1）対象

基準個体の対象検体は，医療法人社団 善仁会健診センターヘルチェックが検査運営する2か所の健診センターで，健診受診者の残余検体を使用した。今回の検討は医療法人社団 善仁会の倫理委員会（倫理委員会承認番号：2020-0013）で承認されている。

合同基準範囲共用化WGでは，問診票から得られる情報の中で，基準個体の除外基準としては，下記の7つの項目が使用されていたので，今回も同じ指標を使用して基準個体の選別に使用した[1]。1）BMI≧28，2）飲酒量（エタノール換算）≧75g／日，3）喫煙>20本／日，4）定期的な薬物治療，5）妊娠中または分娩後1年以内，6）術後，急性疾患で入院後2週以内，7）HBV，HCV，HIVのキャリアである[1]。

基準個体が問診条件に合致していても，脂質異常症，糖尿病，貧血，アルコール性肝障害，腎障害など，潜在病態を有すると判断される例が存在する。このため，臨床化学検査項目として，Alb，TP，UA，TG，TC，HDL-C，LDL-C，AST，ALT，LD，GGT，CRPを使用することで，対象者を二次除外した。潜在病態の除外に有用な除外基準検査セットを決めておき，異常値を有する個体のデータを除外してゆく潜在異常値除外法を適用した[1,2]。

問診表の内容に基づいた削除後のデータは1731例（平均年齢47歳，31歳から63歳，男性45%，女性55%）であり，潜在異常値除外法にて異常者を除外した後のサンプル数は533例（平均年齢46歳，32歳から61歳，男性52%，女性48%）であった。

2）方法

検体採取にあたっては，測定値の生理的変動を最小限に抑えて，基礎条件での採血を確実に行うべく，次の2つの条件で採血した。

⑴ 前夜の過労，過度のストレス，過度の飲食，飲酒を控える。

⑵ 採血前10時間以上絶食（飲水は制限せず）の後，午前中に，20分以上座位安静後に採血する。

今回の評価に使用した装置は，PHPでの日常検査に使用しているDxH800（ベックマン・コールター㈱）および本評価用に設置したYH-2500（株式会社堀場製作所），白血球5分類＋CRP測定可能な小型機YH-630CRP（株式会社堀場製作所），白血球3分類＋CRP測定可能な小型機LC-767CRP㈱堀場製作所）の4機種を使用した。共用基準範囲採用の利用要件として国際標準測定操作法による測定値にトレーサブルな表示値を持つ試料（calibrator）を測定し，その結果を用いて測定値の一致性を確認することが必要となるため，今回もそれぞれのメーカー専用の校正用血液で校正した。今回の評価項目は，白血球数（WBC），赤血球数（RBC），ヘモグロビン（Hb），ヘマトクリット（Hct），血小板（PLT），平均赤血球容積：Mean corpuscular volume（MCV），平均赤血球血色素量:mean corpuscular hemoglobin(MCH)，平均赤血球血色素濃度：mean corpuscular hemoglobin concentration（MCHC）である。

問診表におけるBMI，喫煙，飲酒，投薬歴等による除外および潜在異常値除外による基準個体の選別により残った533例を使用して，血液検査項目について，基準個体の分布をべき乗変換した後で，パラメトリック法で算出する方法とノンパラメトリック法の2通りを使用し基準範囲を算出した。

統計処理には，㈱アーテックが販売している統計処理ソフト「スタットフレックス」を使用した。

日常検査装置であるDxH800との相関については，回帰直線の切片や傾きの正しい推定値を得るため，外れ値の影響を受けにくいPassing Bablok法を使用して相関係数および相関回帰式を算出した。群間変動指数(SDR)0.3を基準として，男女差，方法間差，群間差，共用基

準範囲との乖離の有無について判定した。その理由は，従来から男女差があると認識されているRBC，Hb，HctのSDRが0.3以上を示したことである。

3. 成績

WBC，RBC，Hb，Hct，PLT，MCV，MCH，MCHCについて，男女差のSDRおよびP-Valueを評価したところ，WBC，PLT，MCVに男女差は観察されなかったので，男女合わせた基準範囲を算出した。RBC，Hb，Hct，MCH，MCHCについては，SDRが0.3以上，P-Valueが0.0と男性と比較して女性が有意に低値を示したことから，男女別に基準範囲を計算することとした（**Table 1**）。

それぞれの血液検査項目において，基準範囲の下限値，中央値，上限値を，JCCLSの共用基準範囲と同じく，べき乗変換した上でのパラメトリック法での基準範囲を算出した。その結果を，**Table 2**にまとめた。共用基準範囲に対して±5%未満の乖離の場合は無印，±5から10%未満は＊印，10%以上の乖離が観察された場合は＊＊印を記載した。RBC，Hb，Hct，PLT，MCV，MCH，MCHCについては，JCCLSの基準範囲の下限および上限値からの乖離が10%未満なので，ベックマン・コールター㈱のDxH800および㈱堀場製作所のYH-2500，YH-630CRP，LC-767CRPの4機種でもJCCLSの共用基準範囲を使用可能であることが確認できた。WBCについては，10%以上の乖離が観察された。

問診表にて基準個体を選別し，潜在異常値除外法を実施する前の1731例を使用して，日常検査法のベックマン・コールター㈱のDxH800と㈱堀場製作所の3機種との相関性を評価した結果を**Table 3**に示した。傾きが±5%未満の乖離の場合は無印，5%から10%未満の場合＊印，10%以上の場合は＊＊印で示した。WBC，RBC，Hb，Hct，PLTの血液検査の主要項目については，10%未満の傾きの違いであることが確認できた。MCHCおよびMCVにおいて，10%以上の傾きを示した。

項目別の機種間差について，独立多群における多群同時比較で解析したSDRにおいて，MCHCだけが0.35と0.30以上であることから，MCHCに関しては，DxH800とYH-2500，YH-630CRP，LC-767CRPの4機種の方法間差があるが，それ以外のWBC，RBC，Hb，Hct，PLT，MCV，MCHについては，DxH800とYH-2500，YH-630CRP，LC-767CRPの4機種の方法間差が無いと判断した（**Table 4**）。

白血球数の基準範囲が，JCCLSの共用基準範囲と比較して10%以上低いことから，WBCと関係が深いと報告されているWBCと喫煙[3]との関係およびWBCとBMIとの関係[4]について検討した。

WBCの基準範囲を喫煙群と非喫煙群に分けて算出したところYH-630CRPによるWBCでは，非喫煙群の中央値4,700個/μL，喫煙群の中央値5,000個/μLと喫煙群で高値となる事が確認された。この際の2標本t検定によるP値は，0.00167と小さいことから，喫煙群と非喫煙群の2群間に有意差があることが確認された（**Fig. 1**）。

WBCとBMIとの関係については，BMI18.5未満のやせ群，18.5から25未満の標準体重，25以上の肥満群の3群に分けて，一元配置分散分析にて評価したところ，やせ群のWBC平均値が4,430，標準群のWBC平均値が4,780個/μL，肥満群のWBC平均値が5,310個/μL，SDRが0.30，P値が0.00002と3群間に有意差があることが確認された（**Fig. 2**）。

㈱堀場製作所の3機種の機種間差については，算出された基準範囲の下限値，中央値および上限値が，それぞれ±10%未満の変動幅に入っている事，3機種での相関回帰式の傾きが，それぞれ±10%未満の変動幅に入っている事から，機種間差が無い事が確認できた。

4. 考察

問診表にて基準個体を選別し，潜在異常値除外法を実施する前の1731例を使用して，日常検査法のベックマン・コールター㈱のDxH800と㈱堀場製作所の3機種（YH-2500，YH-630CRP，LC-767CRP）との相関性を評価したところ，WBC，RBC，Hb，Hct，PLTの血液検査の主要項目については，10%未満の傾きの違いであることが確認できた。また，独立多群における多群同時比較で，SDRの評価において，WBC，RBC，Hb，Hct，PLTについては，SDRが0.3以下であることから，DxH800とYH-2500，YH-630CRP，LC-767CRPの4機種の方法間差が無いと判断することができた。

一方で，MCHCのSDRが0.3以上であること，Bartlett検定で有意差が見られることから，機種間差があることが示唆された。機種別のMCHCの平均値は，DxH800が33.4%，YH-2500が33.9%，YH-630CRPが33.5%，LC-767CRPが33.4%なので，YH-2500がわずかに高値であった。MCHCはヘモグロビン濃度をヘマトクリット値で除した値であることから，ヘモグロビン濃度の機種別平均値は，DxH800が13.9g/dL，YH-2500が14.0 g/dL，YH-630CRPが13.9 g/dL，LC-767CRPが14.0 g/dLであり，ヘマトクリット値の機種別の平均値は，DxH800が41.5%，YH-2500が41.4%，YH-630CRPが41.3%，LC-767CRPが41.7%と機種間差を認めないこ

Table 1 SDR and P-value of clinical parameters

parameter	SDR	P value	Reference intervals with men and women at JCCLS project
UN	0.10	0.10	
Cre	0.67*	0.00**	○
UA	0.55*	0.00**	○
TP	0.12	0.05	
T-cho	0.06	0.31	
TG	0.12	0.05	○
LDL-cho	0.06	0.32	
HDL-cho	0.29	0.00**	○
AST(GOT)	0.20	0.00**	
ALT(GPT)	0.30*	0.00**	○
LDH	0.04	0.56	
ALP	0.32*	0.00**	
γ-GTP	0.28	0.00**	○
T-Bil	0.08	0.19	
Glu	0.02	0.69	
Fe	0.08	0.28	
Alb	0.16	0.01	
CRP	0.02	0.82	
HbA1c	0.05	0.36	
WBC	0.06	0.29	
RBC	1.13*	0.00**	○
Hb	1.32*	0.00**	○
Hct	1.35*	0.00**	○
PLT	0.15	0.01	
MCH	0.29	0.00**	
MCHC	0.64*	0.00**	
MCV	0.11	0.94	

*：SDR is more than 0.3

**：P value is less than 0.002

○：Parameters which have each reference intervals for men and women in the JCCLS project

Table 2 Reference intervals of CBC parameters with 4 kinds of CBC analyzers

			DxH800			YH-2500			YH-630CRP			LC-767CRP		
			parametric			parametric			parametric			parametric		
parameter	sex	unit	Lower	Median	Upper	Lower	Median	Upper	Lower	Median	Upper	Lower	Median	Upper
RBC	M	10^6/μL	4.08＊	4.74	5.41	4.05＊	4.71	5.37	4.00＊	4.68	5.36	4.06＊	4.72	5.38
	F		3.71	4.24	4.77	3.67	4.20	4.73	3.63＊	4.17	4.70	3.66	4.20	4.75
Hb	M	g/dL	13.1	14.7	16.4	13.2	14.9	16.7	13.0＊	14.8	16.6	13.1	14.8	16.5
	F		10.7＊	12.9	15.0	10.7＊	12.9	15.2	10.5＊	12.8	15.1	10.8*	13.0	15.1
Hct	M	%	39.2	43.9	48.6	38.9	43.9	49.0	38.8	43.7	48.7	39.2	44.3	49.4
	F		33.1*	38.7	44.4	32.3＊	38.4	44.6	33.0*	38.5	44.1	32.8＊	38.7	44.6
WBC	M&F	10^3/μL	2.97＊	4.74**	7.39**	3.08*	4.94*	7.77*	2.95**	4.71**	7.36**	2.99*	4.77**	7.46**
MCV	M&F	fL	82.0	92.1	102	81.1	92.5	104*	83.3	93.1	103	83.1	93.2	103
MCH	M	pg	28.2	31.1	34.0	29.0	31.8	34.5	28.8	31.7	34.5	28.6	31.4	34.2
	F		25.6	30.4	35.2*	26.0	30.9	35.7*	25.8	30.8	35.7*	26.2	30.9	35.6*
MCHC	M	g/dL	32.5	33.5	34.6	33.3	34.0	34.8	32.9	33.8	34.8	32.6	33.4	34.2
	F		31.7	33.2	34.7	32.7	33.7	34.6	31.3	33.2	35.0	32.2	33.5	34.7
PLT	M&F	10^3/μL	159	239	353	157	233	341	157	241	363	153	230	341

＊：from 5% to 10% deviation against JCCLS reference intervals
**：more than 10% deviation against JCCLS reference intervals

Table 3 Correlation data between DxH800 and HORIBA three CBC analyzers

Parameter	X	Y	Slope	Intercept	r
WBC	DxH800	YH-2500	1.05556*	-0.06670	0.993
		YH-630CRP	1.00000	0.00000	0.994
		LC-767CRP	1.00000	0.00000	0.994
RBC		YH-2500	1.00000	-0.04000	0.992
		YH-630CRP	1.00917	-0.11780	0.985
		LC-767CRP	1.00939	-0.07310	0.988
Hb		YH-2500	1.07692*	-0.91540	0.996
		YH-630CRP	1.08824*	-1.21760	0.922
		LC-767CRP	1.00000	0.00000	0.995
Hct		YH-2500	1.06383*	-2.79890	0.984
		YH-630CRP	1.00943	-0.62500	0.983
		LC-767CRP	1.08108*	-3.15810	0.985
PLT		YH-2500	0.95804	3.86745	0.972
		YH-630CRP	1.06742*	-14.00400	0.980
		LC-767CRP	0.96920	-1.85120	0.971
MCH		YH-2500	1.00132	0.52340	0.979
		YH-630CRP	1.02868	-0.41850	0.973
		LC-767CRP	0.96800	1.37907	0.976
MCHC		YH-2500	0.70338**	10.38030	0.446
		YH-630CRP	1.19593**	-6.39010	0.695
		LC-767CRP	0.7881**	7.12519	0.556
MCV		YH-2500	1.1203**	-10.69800	0.984
		YH-630CRP	0.96701	4.01230	0.989
		LC-767CRP	0.98741	2.19413	0.989

＊：from 5% to 10% deviation against DxH800
**：more than 10% deviation against DxH800

Table 4 Group difference between 4 kind of CBC analyzers which are DxH, YH-2500, YH-630CRP and LC-767CRP

Parameter	Between group			Bartlett		
	SD	CV	SDR	X^2	df	P
WBC	0.10	1.94	0.08	2.2	3	0.534
RBC	0.02	0.49	0.06	0.3	3	0.962
Hb	0.04	0.28	0.03	6.5	3	0.090
Hct	0.08	0.20	0.02	4.5	3	0.216
PLT	5.00	2.09	0.10	7.6	3	0.054
MCH	0.23	0.75	0.12	2.0	3	0.577
MCHC	0.21	0.64	0.35*	181.7	3	0.000**
MCV	0.44	0.47	0.09	14.4	3	0.002**

*:SDR is more than 0.3

**：P value is less than 0.002

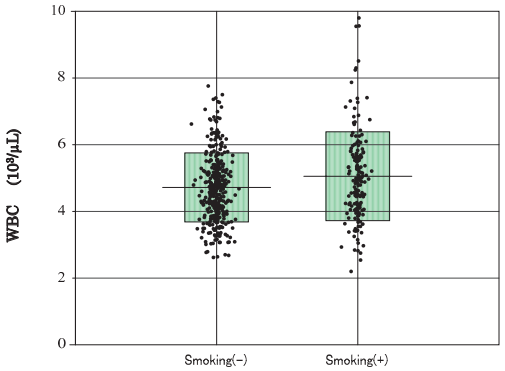


Fig. 1 WBC value between no smoking and smoking P value is less than 0.03

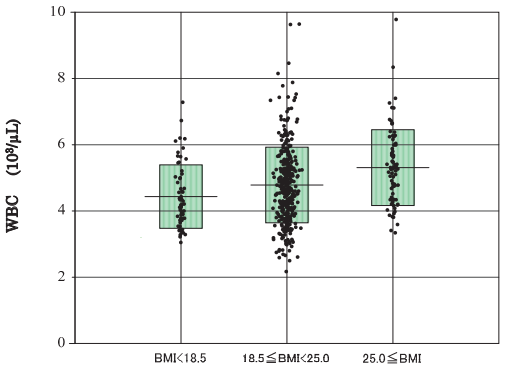


Fig. 2 WBC value between BMI less than 18.5, from 18.5 to 25 and more than 25 P value between each groups are less than 0.03

とから，YH-2500のヘモグロビン濃度がわずかに高く，ヘマトクリット値がわずかに低いことが影響していると考えられた。

JCCLSによるMCHCの基準範囲の下限が31.7%，平均が33.5%，上限が35.3%であることおよびYH-2500の基準範囲の下限が33.0%，平均が33.9%，上限が34.8%であることを考慮すると下限から平均値の分布が高めであることが示唆される。この原因としては，校正時のわずかなズレが影響したことが推測される。

統計的には機種間差が観察される結果ではあるが，実際には下限が32%から33%にわずかに1%だけ変わる結果なので，MCHCが31%から35%を正色素性，30%以下であれば低色素性と判定する施設が多いことから，臨床的には問題無いと思われる。

今回，健診受診者の問診表の結果と潜在異常値除外法を使用し選択した基準個体533症例を使用して，基準範囲を算出した結果とJCCLSの共用基準範囲[1)]を比較したところ，RBC，Hb，Hct，PLT，MCV，MCH，MCHCについては，JCCLSの基準範囲の下限および上限値からの乖離が10%未満なので，ベックマン・コールター㈱のDxH800および㈱堀場製作所のYH-2500，YH-630CRP，LC-767CRPの4機種でもJCCLSの共用基準範囲を使用可能であることが確認できた。

WBCにおいては，10%以上の乖離が観察された。こ

のことから，WBCの基準範囲が，JCCLSの共用基準範囲と比較して低値である原因を究明するために，WBCと喫煙[3]，WBCとBMIの関係[4]について関連報告を参考に解析した。WBCは喫煙群のほうが有意に高いこと，WBCとBMIとの関係については，BMI18.5未満のやせ群，18.5から25未満の標準体重，25以上の肥満群の3群に分けて，有意差が確認された。今回算出したWBCの基準範囲のほうが低値を示したということは，厚生労働省国民健康・栄養調査[5-6]による成人喫煙率では，現在習慣的に喫煙している者の割合は，16.7％であり，男女別にみると男性27.1％，女性7.6％である。この10年間でみると，いずれも有意に減少していることと，肥満度についてはここ数年大きな変動が無いことから，今回の基準個体のほうがWBCの基準範囲が低下していることが示唆された。

WBCのように，喫煙や肥満などの生活習慣の影響を受ける検査項目については，過去に設定された基準範囲から乖離してくる可能性があるので，定期的な見直しあるいは地域の特性に合わせた施設毎の設定が必要だと思われる。WBCの場合には，基準個体個々のベースラインも個々の基準個体毎に異なることから，健康時のWBC値を把握しておき，疾患時と比較することが有用だと思われた。

5. 結論

RBC，Hb，Hct，PLT，MCV，MCH，MCHCについては，JCCLSの基準範囲の下限および上限値からの乖離が10％未満なので，㈱堀場製作所のYH-2500，YH-630CRP，LC-767CRPの3機種でもJCCLSの共用基準範囲を使用可能であることが確認できた。

WBCについては，10％以上の乖離が観察されたことから，その原因究明を行ったところ，喫煙およびBMIの影響を受けていることが示唆された。

生活習慣の影響を受けるWBCなどの検査項目については，喫煙率の減少および肥満度の変化などの影響により，過去に設定された基準範囲から乖離してくる可能性があるので，基準範囲の定期的な見直しや地域の特性に合わせた設定が必要だと思われる。

筆頭執筆者およびCorresponding authorは企業の社員であり，本論文に関わる費用等は所属企業の経費にて支払われています。

文　献

1）Ichihara K, Yomamoto Y, Hotta T et.al,: Collaborative derivation of reference intervals for major clinical laboratory tests in Japan. Ann Clin Biochem 2016;53(3):347-356.
2）五十嵐すみ子，市原清志，瀧谷雅俊 ほか：潜在異常値除外法を用いた血液透析患者固有の分布範囲設定の試みとその臨床的意義：日本透析医学会雑誌 2007;40(3), 261-269.
3）宇津典彦　牛島久　末松知真 ほか：飲酒および喫煙の臨床検査値に及ぼす影響　第2報:多変量解析による検討：健康医学 1989;4(1):68～73.
4）新井俊彦　当院人間ドック受診者の嗜好と各種検査成績：健康医学2000;5(1):47～52.
5）http://www.health-net.or.jp/tobacco/product/pd100000.html
6）https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf

佐賀大学医学部附属病院検査部の検体系部門における2年間のパニック値報告の現況と解析

Current status and analysis of panic values reported for two years in the Department of Laboratory Medicine, Saga University Hospital

野田歩実佳[1)]　西村忠隆[1)]　吉谷美穂[1)]　池田弘典[1)]　川崎誠司[1)]　末岡榮三朗[1,2)]

Abstract　Panic value is a critical value that requires immediate medical treatment. The Chemistry and Hematology section of laboratory in Saga University Hospital began reporting panic values in February 2014; with the introduction of ISO 15198 accreditation system, we have started recording abnormal laboratory results in September 2017. In this study, 730 cases reported to the physician by telephone between September 2017 and August 2019 were aggregated and analyzed about following items ; the laboratory test items, requested clinical departments, and presence or absence of a clinical response. The average number of reports per day was 1.5 cases. The most frequently reported laboratory test was K > 6.0 mmol/L (25.8%). Direct phone calls to the physician were made in 93% of cases. Eighty-four (11%) had no medical record of reaction by clinical staff or intervention for panic values in the electronic medical record. Missing or ignoring such warnings can lead to serious medical accidents. We will continue to educate physician about the importance of panic values at medical safety workshops and other meeting.

Key words　Panic value, Pseudo panic value, Hyperkalemia, Blood sampling techniques, Leaks in the medical records

1. はじめに

パニック値とは，生命が危ぶまれるほど危険な状態にあることを示唆する異常値で，直ちに治療を開始すれば救命しうるが，その把握は臨床的な診察だけでは困難で，検査によってのみ可能とされている[1)]。検査部では，そのような検査結果をいち早く知ることができるため，迅速かつ正確な検査結果を臨床へ確実に報告することが求められている。佐賀大学医学部附属病院検査部の検体系部門（生化学，血液）では，2014年2月より，成書等を参考にパニック値を設定し，電子カルテ上で色による識別表示と共に主治医への迅速な電話連絡を行ってきた。その後，2017年9月からISO15189導入に伴い，検査結果異常値の記録を開始した。パニック値の報告運用開始より，未だ現況を評価していなかったため，今回は記録を始めた2017年9月から2019年の8月における2年間のパニック値について集計を行い，解析したので報告する。

2. 対象と方法

1）対象

当検査部の検体系部門において，2017年9月から2019年8月までの当院受診の外来及び入院患者の時間内での生化学検査，血液検査，凝固検査において検出されたパニック値で，臨床へ電話報告した症例を対象とした。た

Received Mar. 18, 2021; Accepted Jul. 15, 2021
Fumika NODA[1)], Tadataka NISHIMURA[1)], Miho YOSHIGAI[1)], Hironori IKEDA[1)], Seiji KAWASAKI[1)], Eizaburou SUEOKA[1,2)]
[1)] 佐賀大学医学部附属病院　検査部
[1,2)] 佐賀大学医学部　臨床検査医学講座
[1)] Department of Laboratory, Saga University Hospital
[2)] Department of Clinical Laboratory Medicine, Saga University
〒849-8501　佐賀県佐賀市鍋島5-1-1
5-1-1 Nabeshima, Saga, 849-8501
Corresponding author：Fumika NODA
TEL：0952-34-3251
E-mail：sv6063@cc.saga-u.ac.jp

だし，以下の4点においては，パニック値報告は実施しない申し合わせをしているため，本報告の集計には含まれない。①救急部とICUのように，患者の集中管理が実施され，パニック値として迅速報告を行わなくても医師が問題となる結果を見逃す可能性が極めて低いと思われるケース，②血液腫瘍内科依頼での血液検査のパニック値，③3日以内の前回値も同様のパニック値，④依頼医は迅速に結果を参照するものであるという前提のためパニック値報告の対象外として運用している血液ガスのパニック値。ただし，血液ガス検体で同時に測定されるグルコースは依頼医の見逃しが起こることが懸念されるため，報告対象としている。なお，当該研究は，佐賀大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得ている。（承認番号 2020-07-R-08）

2）方法

⑴当院のパニック値

当検査部では，現在パニック値として，生化学検査9項目（Na, K, Ca, Glu, Amy, NH_3, AST, ALT, CK），血液・凝固検査5項目（Hb, Plt, PT INR, APTT, Blast）を設定している（**Table 1**）。Blastは本来設定されていないが，電話連絡を行っているため今回は集計の対象とした。

⑵データの集計

本報告では，報告件数，性別，検査項目，年齢別（9歳以下，10歳代，20歳代，30歳代，40歳代，50歳代，60歳代，70歳代，80歳代，90歳代），病棟診療科別，転帰（当日死亡，3日以内死亡，3日以内入院，即日入院），報告先，パニック値報告後のカルテ記載および処置の有無について集計・解析した。

3. 結果

1）報告件数

パニック値報告総数は2年間で730件であった。パニック値報告頻度は，2年間の生化学，血液・凝固検査の総検体依頼件数約32万件に対し約0.23％であった。これを平日日勤帯1日あたりでみると，入院・外来合わせて約700人の患者に対して1.5人の割合でパニック値を報告していた。男女比は3:2であった。年間の比較では，2017年9月から2018年8月は344件，2018年9月から2019年8月は386件と42件の増加を認めた。この増加は，主に外来患者での生化学検査のパニック値報告件数（主にK＞6.0，CK＞3000，Glu＞500）の増加に伴うものであった。

2）検査項目別

パニック値報告件数が最も多かった項目は，K＞6.0の189件（25.8％）であり，次いでPT INR＞4.0が59件（8.1％），CK＞3000が57件（7.8％），Glu＜40が56件（7.6％），K＜2.4が55件（7.6％）であった（**Fig. 1**）。また，K＞6.0の189件中33件は溶血を認めており，その溶血検体の33件中13件は小児科依頼であった。

3）年齢別

年齢別では外来・病棟共に60歳代，70歳代，80歳代で多くパニック値を報告していた。ただし，病棟では60歳，70歳代に続いて小児科の9歳以下で報告頻度が高いという特徴が挙げられた（**Fig. 2**）。病棟での9歳以下のパニック値となった検査項目はK＞6.0，NH_3＞300，およびAPTT＞100で約8割を占めていた（**Table 2**）。

Table 1 Panic value setting in Saga University Hospital

Inspection item	unit	Panic value	
		upper limit	lower limit
Hb	g/dL	20	5.0
Plt	×10^3/μL	1000	20
Blast			
AST, ALT	U/L	1000	-----
CK	U/L	3000	-----
Amy	U/L	1000	-----
NH_3	μg/dL	300	-----
Na	mmol/L	170	110
K	mmol/L	6.0	2.4
Ca	mg/dL	13.0	6.0
Glu	mg/dL	500	40

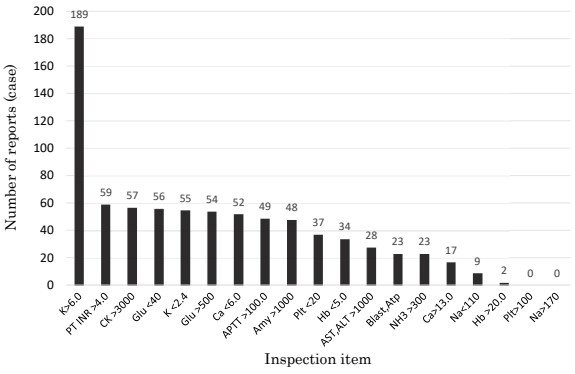


Fig. 1 Number of reports by inspection item
K> 6.0 is the most frequent, and the slope is gentle after that.

4）病棟診療科別

病棟診療科別では730件中，病棟が389件，外来が341件であった。2年間を通して最も多くパニック値を報告した診療科は，小児科病棟の76件（10%）であり，続いて肝・糖尿病外来58件（8%），消化器内科・肝臓，糖尿病，内分泌内科病棟が49件（6%），一般消化器外科病棟が46件（6%），血液腫瘍内科病棟が43件（6%）であった（**Fig. 3, 4**）。また，外来で報告件数が多くみられた肝臓・糖尿病・内分泌内科ではグルコース，血液・腫瘍内科ではカリウムやBlast，腎臓内科ではカリウムの検査項目によるパニック値が目立つ結果であった（**Table 3**）。

5）患者の転帰

パニック値報告後，当日死亡例は病棟で9件となっており，検査項目はK＞6.0が5件，NH_3＞300が2件，Glu＜40が2件であった。外来ではK＞6.0が1件，Amy＞1000が1件の計2件であった。3日以内死亡例は病棟外来ともにK＞6.0及びK＜2.4が1件ずつの計4件であった。外来で即日入院となった患者は78件でみられ，検査項目はK＞6.0が20件，続いて Hb＜5.0が10件，Glu＞500が8件の順で多くみられた。また3日以内に入院となった例は11件でみられ，検査項目はK＞6.0が2件，K＜2.4が2件，Glu＞500が2件，AST，ALT＞1000が2件，Blastが1件，CK＞3000が1件，Ca＞13.0

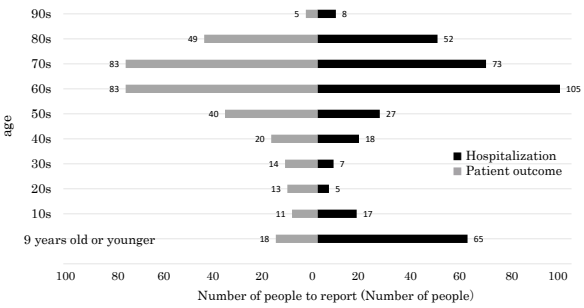


Fig. 2 Report status by age
Most of the outpatient wards are in their 60s, 70s, and 80s. In addition, there is a tendency for pediatrics to be more common in wards.

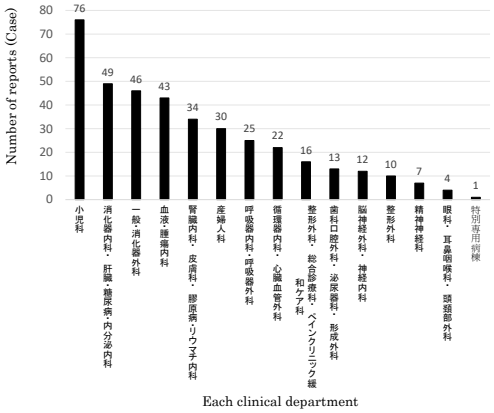


Fig. 3 Number of reports by ward
Most reported in pediatric wards.

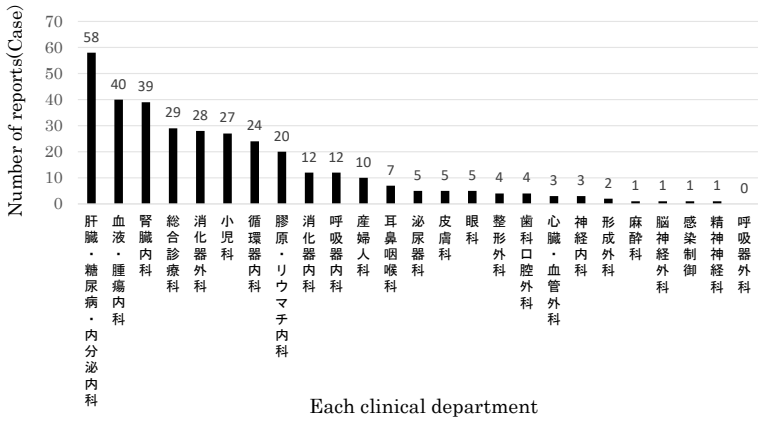


Fig. 4 Number of reports by outpatient department
There are many reports in the main clinical departments such as liver / diabetes / endocrinology, blood / oncology, and nephrology.

Table 2 Inspection items and number of reports by ward department

腎臓内科、皮膚科、膠原病・リウマチ内科		歯科口腔外科、泌尿器科、形成外科		循環器内科・心臓血管外科		消化器内科、肝臓・糖尿病・内分泌内科		眼科、耳鼻咽喉科、頭頸部外科	
K >6.0	10	K >6.0	5	PT INR >4.0	7	K >6.0	11	K >6.0	2
Ca <6.0	9	Glu <40	3	APTT> 100.0	4	Amy >1000	9	Amy >1000	1
PT INR >4.0	5	Ca <6.0	1	Amy >1000	3	Glu <40	5	APTT >100.0	1
CK >3000	5	Hb <5.0	1	K >6.0	2	Hb <5.0	4	産婦人科	
Hb <5.0	1	Plt <20	1	Glu <40	2	PT INR >4.0	4	K >6.0	7
Glu <40	1	PT INR >4.0	1	K <2.4	1	Plt <20	3	K <2.4	5
Blast,Atp	1	Blast,Atp	1	Glu> 500	1	APTT >100.0	3	Ca <6.0	2
K <2.4	1			AST,ALT >1000	1	Ca <6.0	2	Plt <20	3
APTT >100.0	1	整形外科		CK >3000	1	K <2.4	2	Ca> 13.0	2
呼吸器内科・呼吸器外科		Ca <6.0	1	血液・腫瘍内科		AST,ALT >1000	2	Glu <40	2
K >6.0	8	Glu <40	1	K >6.0	11	NH_3 >300	1	CK >3000	2
Plt <20	5	AST,ALT> 1000	1	Ca <6.0	6	CK >3000	1	Hb <5.0	2
PT INR >4.0	4	CK >3000	1	K <2.4	4	Glu >500	1	PT INR >4.0	2
APTT> 100.0	3	Ca >13.0	1	Glu >500	3	Na <110	1	Amy >1000	1
K <2.4	1	Hb <5.0	1	Amy >1000	3	小児科		NH_3 >300	1
Ca >13.0	1	Plt <20	1	NH_3 >300	2	K >6.0	21	Plt >1000	1
Glu <40	1	Plt> 1000	1	Ca >13.0	2	APTT >100.0	20	一般消化器外科	
Glu> 500	1	K <2.4	1	AST,ALT> 1000	2	NH_3 >300	11	K >6.0	8
Amy> 1000	1	K >6.0	1	PT INR >4.0	2	Glu >500	3	Amy >1000	6
脳神経外科、神経内科		総合診療科、整形外科		APTT >100.0	2	CK >3000	3	APTT >100.0	6
PT INR >4.0	4	ペインクリニック科		Blast,Atp	2	Plt <20	2	CK >3000	5
AST,ALT> 1000	3	K >6.0	4	Glu <40	1	PT INR >4.0	2	K <2.4	5
K >6.0	1	Ca <6.0	3	Hb <5.0	1	K <2.4	2	AST,ALT> 1000	4
K <2.4	1	Glu <40	2	Plt <20	1	Ca <6.0	2	PT INR >4.0	4
CK> 3000	1	PT INR >4.0	2	精神神経科		Glu <40	2	Ca <6.0	3
Plt <20	1	CK >3000	2	K >6.0	2	Amy> 1000	2	Glu <40	2
APTT >100.0	1	NH_3 >300	1	APTT >100.0	2	AST,ALT >1000	2	Glu >500	1
特別室専用病棟		AST,ALT >1000	1	Amy >1000	1	Blast,Atp	2	Hb <5.0	1
K >6.0	1	Blast,Atp	1	AST,ALT >1000	1	Hb <5.0	2	Plt <20	1
				PT INR >4.0	1				

Table 3 Inspection items and number of reports by outpatient department

小児科科		総合診療科		血液・腫瘍内内科		肝臓・糖尿病・内分泌内科		腎臓内科	
K >6.0	6	K >6.0	8	K >6.0	13	Glu >500	15	K >6.0	20
Plt <20	4	CK >3000	5	Blast,Atp	8	K >6.0	14	Ca <6.0	6
NH_3 >300	3	Hb <5.0	4	Hb <5.0	4	Glu <40	7	CK >3000	3
CK >3000	3	K <2.4	3	Glu >500	3	CK >3000	5	K <2.4	2
Hb <5.0	3	Glu >500	2	Plt <20	3	Amy >1000	4	Glu <40	2
Glu <40	2	Na <110	1	K <2.4	2	AST,ALT >1000	3	Ca >13.0	1
Blast,Atp	2	Ca <6.0	1	Ca <6.0	2	PT INR >4.0	3	Glu >500	1
PT INR> 4.0	2	Glu <40	1	Glu <40	2	Ca <6.0	2	Hb <5.0	1
Ca <6.0	1	Amy >1000	1	Amy >1000	2	K <2.4	1	Plt <20	1
Ca >13.0	1	Plt <20	1	Plt >1000	1	NH_3 >300	1	Plt >1000	1
呼吸器内科		PT INR >4.0	1	泌尿器科		Hb <5.0	1	PT INR >4.0	1
K >6.0	4	Blast,Atp	1	K >6.0	2	Plt <20	1	循環器内科	
K <2.4	3	産婦人科		Glu >500	1	Blast,Atp	1	PT INR >4.0	10
Ca >13.0	1	Plt <20	3	CK >3000	1	消化器外科		K >6.0	3
Glu <40	1	Hb <5.0	2	PT INR >4.0	1	K >6.0	7	K <2.4	2
Glu >500	1	PT INR >4.0	1	心臓血管外科		K <2.4	6	Glu >500	2
PT INR >4.0	1	K >6.0	1	K >6.0	2	AST,ALT >1000	3	CK >3000	2
Blast,Atp	1	Ca <6.0	1	K <2.4	1	Plt <20	3	Ca >13.0	1
精神科		Ca 1>3.0	1	眼科		Ca <6.0	2	Glu <40	1
Amy >1000	1	AST,ALT >1000	1	Glu >500	2	Glu <40	2	Hb >20.0	1
歯科口腔外科		膠原病・リウマチ科		Ca <6.0	1	CK >3000	2	APTT >100.0	1
K >6.0	1	K >6.0	4	Plt <20	1	Na <110	1	Blast,Atp	1
Amy 1000<	1	Glu <40	3	Blast,Atp	1	Glu >500	1	皮膚科	
PT INR 4.0<	1	CK 3000<	3	神経内科		Amy >1000	1	K >6.0	3
Blast,Atp	1	Plt <20	2	K >6.0	1	脳神経外科		CK >3000	1
耳鼻咽喉科		PT INR 4.0<	2	CK >3000	1	Hb >20.0	1	Plt <20	1
Blast,Atp	2	Na <110	1	APTT> 100.0	1	消化器内科		整形外科	
K 6.0<	2	K <2.4	1	感染制御		Hb <5.0	5	K >6.0	4
Ca <6.0	1	Ca <6.0	1	CK >3000	1	K >6.0	3	Glu >500	1
Ca 13.0<	1	Amy 1000<	1	形成外科		Glu <40	2	APTT >100.0	1
Na 170<	1	AST,ALT 1000<	1	Plt >1000	1	K <2.4	1	麻酔科	
		Hb <5.0	1	APTT >100.0	1	PT INR >4.0	1	Glu >500	1

が1件であった（**Fig. 5**）。

6）報告先

当院でのパニック値報告の運用は，主治医への報告が第一優先となっており，不在の場合は同診療科の医師，次に医局，そして病棟の順に連絡することになっている。今回当検査部で主治医へ直接報告できた症例は682件（93%）であった。また28件（4%）は同診療科の医師，20件（3%）は病棟看護師への連絡であった。

7）カルテへの記載・処置の有無

パニック値報告後，カルテへのパニック値に関する何らかの「記載あり」，また経過観察等の記載も含む何らかの「処置あり」がどちらも確認できたものは全体の74%であった。また，約9割では，カルテへの記載または処置のいずれかを確認できた。しかし，パニック値に関して何も記載されていなかったものが84件（11%）でみられた（**Fig. 6**）。この「記載なし・処置なし」の84件の検査項目は，APTT＞100とK＞6.0で半数を占めていた（**Fig. 7**）。診療科でみると，K＞6.0は約4割（20件のうち8件），APTT＞100では約6割（22件のうち15件）が小児科依頼であった。続いて多く認められたNH_3＞300でも5件中4件が小児科依頼であった。また，「処置なし・記載なし」のK＞6.0の20件のうち11件では溶血を認めており，11件のうち7件は小児科依頼であった。

ただし，パニック値に関する記載や処置が確認されなかったものの，多くは数日以内に同項目の検査が行われており，臨床的に問題となったような症例は確認されなかった。

4. 考察

パニック値の重要な点は，パニック値が，それぞれ臨床へ寄り添った適切な項目および検査値が設定されていること，担当医への報告方法などの運用法が確立されていること，患者への医療行為に反映されること，以上の3点が重要である[2]とされている。

当検査部の検体系部門において，2017年9月から2019年8月の2年間での平日日勤帯におけるパニック値報告件数は730件であり，1日当たりおよそ1.5件であった。千葉ら[3]は1日平均報告件数が6.5件としているが，全国パニック値アンケート2017[4]によると，対象となった国立大学病院，公立大学病院，私立大学病院，一般病院においては，97%がパニック値の運用を行なっており，2017年のパニック値項目の設定は最少4項目から最多71項目となっていた。このようなことから，パニック値の設定の項目数によって報告件数は病院毎に異なると思われる。当院では医師の臨床の妨げとならないことを考慮し，必要最小限な項目でパニック値を設定，またパニック値の出現が最も多くみられる救急部・ICU・血液腫瘍内科のCBC，他院からの患者紹介等による既知のパニック値に対する電話連絡は行っていないことからも，全国平均より少ない件数であったと考えられた。

年間を通して最も多く報告した検査項目はK＞6.0であり，これは千葉ら[3]や井上ら[5]の報告と同様であった。カルテにはK＞6.0は溶血や採血手技によって[6]，あるいは飲食物の摂食等による偽高値を疑われる記載が，いくつか散見された。溶血が認められた検体によるK＞6.0のパニック値報告では，報告後，再採血を除いた何らかの処置が施された症例は1例も確認されなかった。当院では，ISO15189取得後，分析前に溶血が認められた検

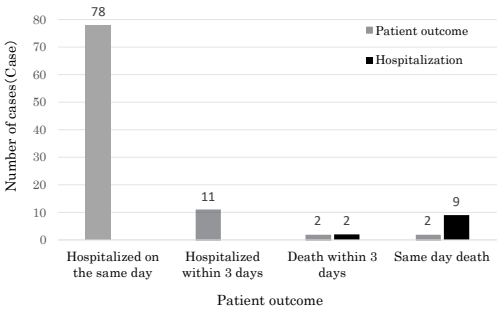


Fig. 5 Patient outcome
In the outpatient department, hospitalization is often seen on the same day.

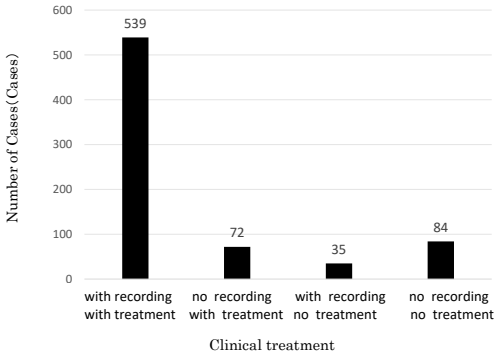


Fig. 6 Medical record description / presence / absence of treatment
89% were able to confirm any description or treatment. The remaining 11% (84 cases) were "no description / no treatment".

体に関して，再採血の要請を厳格化しており，2017年の1年間では84件の取り直しを行っている。検査部として今後も再採血要請の継続が必要と思われた。また仁保ら[7]が報告しているように，より質の高い治療のため，今後も看護部と協力してさらなる改善をしていきたい。

小児科病棟でのパニック値が多い理由として，当院が佐賀県の基幹病院であることから先天性疾患などによる長期入院の病児が多いことが挙げられる。実際に小児科病棟でパニック値として報告した症例は，白血病（ALL 8件，AML 2件，JMML 1件等），先天性の疾患（VSD，先天性脳疾患，IPEX症候群，脊椎脂肪腫，Hirschsprung病等）が大半を占めていた。また，小児科病棟でパニック値を報告した76件の検査項目を見ると，K＞6.0，NH_3＞300ならびにPT INR＞100で約8割を占めていた。K＞6.0では全体の189件のうち27件（14%）が小児科依頼となって，また溶血検体の33件中13件も小児科検体であった。採血の対象が小児であることから医療スタッフ1人での採血は困難であり，手や足を押さえ込んでの採血となるため筋細胞からカリウムが遊出することで偽高カリウム血症になるとされている[8]。このような理由から溶血によるK＞6.0が多いと推測される。また検体の取り直しが成人より困難である場合が多く，溶血検体のまま検査されることも小児のパニック値が減少しない理由として考えられる。

患者の転帰をみると外来ではパニック値報告後，即日入院となったものが78件となっており，パニック値の報告がいかに重要かということを再認識することが出来た。

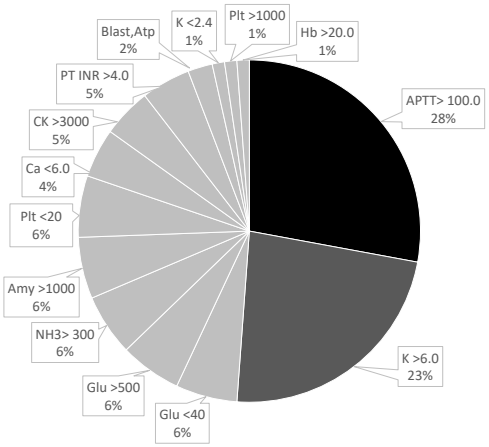


Fig. 7 Inspection item of no description and no medical treatment
K> 6.0 and APTT> 100 accounted for about half.

当検査部では，パニック値報告は93%が主治医へ直接報告することが出来ており，これは，各医師へのPHS電話の普及率が高いためであると考える。また，残り7%では主治医が外勤による不在や，手術中のため同診療科医師や看護師への連絡となっていた。

カルテへの「記載なし・処置なし」は約84件（11%）でみられ，検査項目ではK＞6.0，APTT＞100で半数を占めていた。我々はパニック値報告時，溶血などの検体情報や，輸液混入の可能性について主治医へ併せて伝えている。そのため医師が「記載や処置」が不要と判断した理由としては，病態の変動による臨床的意義のあるものではなく，溶血によるカリウム偽高値，輸液混入によるAPTT延長を疑っている可能性が高いものと推測された。実際に小児などの検体では薬剤混入や溶血によるパニック値が多く，小児科では最も多くパニック値を確認している。また，今回カルテへのパニック値に関する記載や処置が見られなかった症例においても，実際は，パニック値への認識があり，何らかの対応がされたことが推測できる。他にも，外来で多くみられた肝臓・糖尿病・内分泌内科でのグルコースや血液腫瘍内科のBlast，腎臓内科のカリウム等の検査項目から，他院紹介よる患者由来のパニック値で，主治医既知のものもあると考えられる。ただし，パニック値となった理由等の記載がないと主治医が変更になった場合などに見落としや，なぜパニック値なのか，どのような処置が施されたのか分からない。こうした情報共有不足はインシデントに繋がると考えられ，何らかのカルテへの記載は必要であり，検査部としてもパニック値の主治医への直接の電話連絡が重要であると考えられた。

カルテ記載の確認中に文面に見られる「検査部からのパニック値報告連絡あり」等の記載は，全体の36件（5%）で見ることができた。このような文言のカルテへの書き込みは検査部からのパニック値の報告を評価する指標となるとも考えられる。書き込みの見られた検査項目としてはK＞6.0（18件）が最も多く，続いでCa＜6.0（5件），Blast（4件）であった。芽球ありの報告は，白血病等を示唆するものであることから早期診断につながると思われる。

夜間や休日の時間外パニック値については，救急部，ICU，また病棟での3日以内の同項目のパニック値や血液腫瘍内科のパニック値等，電話連絡をしないパニック値が多いと予測されたことから今回の集計から外した。実際に記録に記載された時間外パニック値の総件数は2年間で120件，年間60件と平日日勤帯のおよそ6分の1の出現率であった。項目ではK＞6.0，Plt＜2万，Amy

＞1000，APTT＞100，Glu＜40の順に多くみられた。主治医への直接連絡は,平日日勤帯と比較して，主治医不在のため，繋がらない事例が散見された。「カルテ記載なし・処置なし」は年間1件しか認められず，夜間や休日におけるパニック値は，平日日勤帯と比較してきめ細やかに対応されていると思われた。

今回のパニック値の解析において改めてパニック値の報告は重要であることを再認識することができた。また，採血手技等によって偽パニック値もあることを認識できた。このようなことから検体の適切な採取，保存，運搬など，検査前プロセスの理解が，人為的パニック値を減少させるのに重要であると考えられた。そのため，病院内で開催される医療安全講習会などを通して，臨床に対してパニック値の現状や重要性を啓発していきたいと考える。また，主治医への電話連絡とともに電子カルテ上で色による識別表示により，多くは適切な介入が行われていたが，一部に対応不明な症例が認められた。今後臨床側への報告後の対応について，確認や再連絡等の仕組みづくりについても検討を行っていきたい。

本論文は，日本医療検査科学会第52回大会にて発表した。

本論文の発表に関連して，開示すべきCOI関係にあたる企業等はありません。

文　献

1）Lundberg GD：When to panic over abnormal values, Med Lab Obs 1972：4：47-54.
2）石井利明，氏家真二，佐野将也，ほか：当院臨床検査部におけるパニック値対応マニュアル改定後の現況．臨床病理 2016：64（suppl）：420-420
3）千葉勇希，大竹正敏，佐々木　幸，大森智子：当院におけるパニック値報告例の検討．仙台市立病院医誌2014：34：68-74
4）上道文昭，諏訪部　章，柴田綾子，ほか：全国パニックアンケート2017．臨床病理 2018：66：797-809
5）井上弘子，棚町千代子，角間辰之，ほか：当院のパニック値・異常値報告の集計と統計的解析を用いるパニック値の検討．臨床化学2019：48：332-340
6）清宮正徳，山田真子，工藤ひろみ，ほか：血清中カリウム濃度の偽高値とその出現機序に関する検討．日本臨床検査自動化学会会誌 2007：32：572
7）仁保　敬，堀内　裕次，池田真由美，ほか：当院における不適切検体提出の現状と課題．臨床病理 2019：67（suppl）：224
8）浅井のどか，島田祐二，倉島祥子，ほか：採血手技が生化学データに及ぼす影響について．日赤検査 2009：42：50-56

全自動PCR検査装置geneLEAD Ⅷを用いたSARS-CoV-2遺伝子検査に関する検討

Evaluation of the SARS-CoV-2 nucleic acid test performed on full automatic polymerase chain reaction device “geneLEAD Ⅷ”.

北山育実[1)]　村井良精[1)]　韮澤慎也[1)]　八鍬佑貴[1)]
佐藤勇樹[1)]　淺沼康一[1)]　髙橋　聡[1)2)]

要旨　全自動PCR検査装置geneLEAD Ⅷを用いたSARS-CoV-2遺伝子検査性能について検討した。「病原体検出マニュアル 2019-nCoV Ver.2.9.1」記載のリアルタイムone-step RT-PCR法（感染研法）と陽性および陰性の判定結果を比較したところ,陽性検体40件のうち，感染研法で30件，本法では28件が陽性と判定された。一方，希釈検体を用いて本法の検出感度を調べたところ，N geneで19.6 copies/μL，ORF1ab geneで17.1 copies/μLであった。本装置は検体を中和処理後,分注操作のみで遺伝子抽出および増幅を行えることから，特殊な装置と技術を必要とするという遺伝子検査が抱える問題点を克服できる可能性が示唆された。

Key words　SARS-CoV-2，PCR，full automatic

1. はじめに

2019年12月中華人民共和国湖北省武漢市より報告された新型コロナウイルス（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2:SARS-CoV-2）感染数は全世界的に増加を認め[1)]，2020年3月にWHOは2009年1月H1N1型インフルエンザ流行以来の世界的な感染拡大（パンデミック）を宣言している[2-3)]。その感染把握および感染対策のため，SARS-CoV-2検査は非常に重要であり，その検査は迅速かつ正確であることが求められている。現在，その検出には遺伝子増幅法であるpolymerase chain reaction（PCR）を原理とした遺伝子検査および抗原検査が主に用いられている[4)]。しかし，遺伝子検査は検査が煩雑である点や特殊な装置や検査技術が必要である点などが，その検査普及の障害となっている。そのため，より簡便にSARS-CoV-2遺伝子検査を実施できる方法が期待され，様々な検査法が開発されてきた。その中でも，検体分注のみで遺伝子抽出から増幅および検出までが可能である自動PCR検査装置geneLEAD Ⅷ，さらに本装置に搭載可能なSARS-CoV-2遺伝子検査試薬が開発され，遺伝子検査が抱えるこれらの問題点を解消することが期待されている。そこで，本装置および試薬を用いた検査性能を評価したので報告する。

2. 材料および方法

1）対象

2020年2月1日から札幌医科大学附属病院に入院したSARS-CoV-2感染患者あるいは感染が疑われて当院で遺伝子検査を行った患者の鼻咽頭ぬぐい液を用いた。検体の内訳は陽性検体40件，陰性検体20件であった。検体は直ちに「臨床検体を用いた評価結果が取得された

Received Jan. 25，2021；Accepted Mar. 15，2021
Ikumi KITAYAMA[1)]，Ryosei MURAI[1)]，Shinya NIRASAWA[1)]，Yuki YAKUWA[1)]，Yuki SATO[1)]，Kouichi ASANUMA[1)]，Satoshi TAKAHASHI[1)2)]
[1)] 札幌医科大学附属病院検査部
[2)] 札幌医科大学医学部　感染制御・臨床検査医学講座
[1)]Division of Laboratory Medicine, Sapporo Medical University Hospital.
[2)]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：北山育実
TEL：011-611-2111（内線36470）　FAX：011-622-8502
E-mail：ikitayama@sapmed.ac.jp

2019-nCoV遺伝子検査方法について」[5]に記載された検査法にて陽性あるいは陰性の確認を行い，本検討まで－80℃にて保管した。検出感度試験にはCOVID-19 Positive Nasopharyngeal Swabs（PRECISION for medicine社）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で承認を受けて実施した（承認番号322-123）。

2）試薬および測定機器

検討試薬としてVIASURE SARS-CoV-2 Real Time PCR Detection Reagents RUO PROTOTYPE II-Multiplex ORF1ab & N genes（CerTest Biotec社）を用い，全自動PCR検査装置geneLEAD Ⅷ（プレシジョン・システム・サイエンス株式会社）にて測定した．鼻咽頭ぬぐい液160 μLに対し，ウイルス不活化試薬としてMagDEA Dx SV（プレシジョン・システム・サイエンス株式会社）に含まれるLysis solutionを40 μL添加し，室温下で10分以上反応することで病原体を中和後，検査を行った。比較対照法として国立感染症研究所「病原体検出マニュアル 2019-nCoV Ver.2.9.1」に従った方法（以下，感染研法）により，QIAamp Viral RNA Mini kit（QIAGEN社）を用いて遺伝子抽出，PCR試薬としてQuantiTect® Probe RT-PCR kit（QIAGEN社）を用いてリアルタイムPCR装置ライトサイクラー480（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。なお，増幅プライマーおよび蛍光プローブには**Table 1**に示すNセットおよびNセットNo.2（N2セット）を用いた。以上の試薬はすべて試薬の添付書に従い使用した。geneLEAD Ⅷの解析アルゴリズム変更による検出感度に及ぼす影響は，同一検査にて得られた増幅曲線を従来及び変更されたそれぞれのアルゴリズムで解析することにより比較した。

3）統計学的解析

検出感度の推定値は，SAS Platform JMP Pro version 15.1.0.（SAS Institute Japan株式会社）を用いたプロビット解析により求めた。

3. 成績

1）判定一致率

感染研法では，陽性40検体のうちNセット陽性27件，N2セット陽性は30件であった。また，これらの中でN2セット陰性かつNセット陽性は1件も認めなかった。一方，geneLEAD Ⅷを用いた本法においては，28件が陽性であり，本法と感染研法の判定乖離検体を6件認めた（**Table 2a**）。一方，陰性検体20件は両法においてすべて陰性となり，結果乖離検体は認めなかった（**Table 2b**）。乖離例の内訳は，本法陰性，感染研法陽性が4件，本法陽性，感染研法陰性が2件であった（**Table 3**）。次に本法および感染研法でいずれも陽性であった26件についてそれぞれ得られたThreshold Cycle（Ct）値の相関性を調べたところ，相関係数0.84であった（**Fig. 1**）。

2）検出感度比較

COVID-19 Positive Nasopharyngeal Swabsを200

Table 1 The consists of primer and probe set for RT-PCR by QuantiTect® Probe RT-PCR kit

	Name	Sequence(5' to 3')	Concentration
N set	N_Sarbeco_F1	CACATTGGCACCCGCAATC	600nM
	N_Sarbeco_R1	GAGGAACGAGAAGAGGCTTG	800nM
	N_Sarbeco_P1	FAM-ACTTCCTCAAGGAACAACATTGCC A-BHQ	200nM
N2 set	NIID_2019-nCOV_N_F2	AAATTTTGGGGACCAGGAAC	500nM
	NIID_2019-nCOV_N_R2	TGGCAGCTGTGTAGGTCAAC	700nM
	NIID_2019-nCOV_N_P2	FAM-ATGTCGCGCATTGGCATGGA-BHQ	200nM

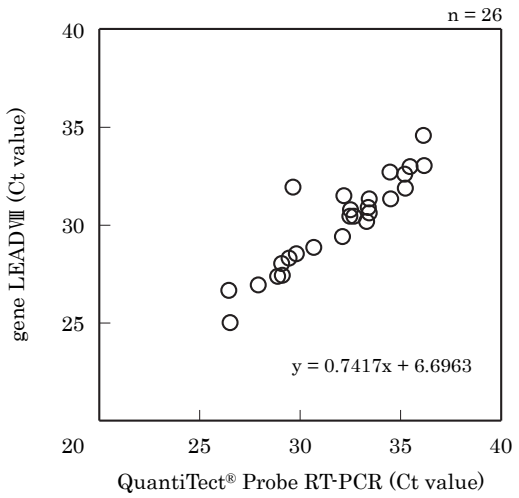


Fig. 1 Correlation rate between QuantiTect® Probe RT-PCR and geneLEAD Ⅷ in both positive samples.

copies/μLに希釈調整後，さらに4倍段階した希釈検体を用いて陽性および陰性の判定を行い，本法における検出感度を求めたところ，N geneで19.7 copies/μL（95%信頼区間:19.2～20.1 copies/μL），ORF1ab geneで17.1 copies/μL（95%信頼区間:4.1～30.0 copies/μL）であった（**Table 4**）。

3）解析アルゴリズム変更後の検出感度の変化

geneLEAD Ⅷを用いた本法における解析アルゴリズム変更後の結果は，4件あった本法陰性，感染研法陽性のうち2件が本法においても陽性となり,さらに両法において陰性であった1件が本法で陽性と判定された（**Table 5**）。

4. 考察

今回，我々は全自動PCR検査装置geneLEAD Ⅷを用い，SARS-CoV-2遺伝子検査試薬「VIASURE SARS-CoV-2 Real Time PCR Detection Reagents RUO PROTOTYPE II - Multiplex ORF1ab & N genes」によ

Table 2 Concordance between QuantiTect® Probe RT-PCR kit and geneLEAD Ⅷ

a.

		QuantiTect® Probe RT-PCR kit		total
		(+)	(-)	
geneLEAD Ⅷ	(+)	26	2	28
	(-)	4	8	12
		30	10	40

Sensitivity: 86.7% (95% confidence interval: 72.0 - 94.0%)

Concordance rate: 85.0%

b.

		QuantiTect® Probe RT-PCR kit		total
		(+)	(-)	
geneLEAD Ⅷ	(+)	0	0	0
	(-)	0	20	20
		0	20	20

Specificity: 100%

Concordance rate: 100%

Table 3 Divergence samples between QuantiTect® Probe RT-PCR kit and geneLEAD Ⅷ

Sample.	QuantiTect® Probe RT-PCR kit (Ct value)		geneLEAD Ⅷ (Ct value)	
	N gene	N2 gene	N gene	ORF1ab gene
1	(-)	39.17	(-)	(-)
2	(-)	39.36	(-)	(-)
3	(-)	36.68	(-)	(-)
4	39.03	38.09	(-)	(-)
5	(-)	(-)	33.68	(-)
6	(-)	(-)	(-)	33.21

Table 4 Detection limit in geneLEAD Ⅷ

Theoretical Concentration (copies/μL)	Number of positive samples	
	N gene	ORF1ab gene
200	6/8	7/8
50	8/8	7/8
12.5	1/8	7/8
3.125	0/8	1/8
0.78125	0/8	3/8

るSARS-CoV-2遺伝子検査の性能を検討した。本法陰性かつ対照法で陽性と判定された検体が4件認められ，本法陽性かつ対照法で陰性と判定された検体は2件認めた。この原因として，購入検体を用いて行った検出感度の推定値は，N geneで19.7 copies/μL，ORF1ab geneで17.1 copies/μLであり，対照法はN2セットで2 copies/μLであることから，検出感度の差が主な原因と考えられた。しかし本法は，先に報告されている[6]他の遺伝子検査法と比較しても，十分な性能を有していると考えられた。また，本装置は蛍光シグナルからCt値を算出するアルゴリズムを変更している。このことにより，従来増幅を認めているにもかかわらず陰性と判断されていた検体が陽性と判定できるようになった。変更後の検出感度の推定値はN geneで16.9 copies/μL，ORF1ab geneで17.1copies/μLとなり，比較対照法との検討において，本法陰性，感染研法陽性と乖離した検体のうち2件が本法陽性，両法とも陰性であった検体の1件が本法のみで陽性と判定され，検出感度の向上が確認された。以上より，geneLEAD ⅧによるSARS-CoV-2遺伝子検査は日常検査に有用であり，PCR検査の実践に必要とされてきた専用の機器および専門技術のうち，技術の面を考慮する必要がないことから，従来PCR検査を行っていない様々な施設においても導入可能であり，今後のさらなる検査普及に寄与すると考えられた。

5. 結論

全自動遺伝子検査機器を用いたSARS-CoV-2遺伝子検査は検出感度の点においても十分な性能を有しており，簡

Table 5 The change after re-analysis by new algorithm in divergence samples between QuantiTect® Probe RT-PCR kit and geneLEAD Ⅷ

Sample.	QuantiTect® Probe RT-PCR kit (Ct value)		geneLEAD Ⅷ (Ct value)			
			before		after	
	N gene	N2 gene	N gene	ORF1ab gene	N gene	ORF1ab gene
1	(-)	39.17	(-)	(-)	(-)	(-)
2	(-)	39.36	(-)	(-)	(-)	(-)
3	(-)	36.68	(-)	(-)	39.43	(-)
4	39.03	38.09	(-)	(-)	40.39	(-)
5	(-)	(-)	33.68	(-)	33.68	(-)
6	(-)	(-)	(-)	33.21	37.10	33.21
7	(-)	(-)	(-)	(-)	41.56	(-)

便かつ安全に使用できることから日常検査に有用であると考えられた。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

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) World Health Organization. Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report-10. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480_2（2021年1月7日アクセス）
3) Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). Int J Surg. 2020;76:71-6.
4) La Scola B, Le Bideau M, Andreani Julien, 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;39:1059-61.
5) 国立感染症研究所　病原体検出マニュアル 2019-nCoV Ver2.9.1. https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/2019-nCoV20200319.pdf（2021年1月7日アクセス）
6) Wang B, Hu M, Ren Y, et al. Evaluation of seven commercial SARS-CoV-2 RNA detection kits based on real-time polymerase chain reaction (PCR) in China. Clin Chem Lab Med. 2020;58:149-53. doi:10.1515/cclm-2020-0271.

モバイル型リアルタイムPCR装置を用いた *ABL1*，*BCR-ABL1*，*WT1* mRNA定量の基礎的検討

Fundamental study about the quantifiability of *ABL1*, *BCR-ABL1* and *WT1* mRNA using the mobile type real-time PCR device

石原典子[1)]　伊藤展枝[1)]　水谷幸仁[2)]　村野武義[1)]　横田浩充[3)]

要旨　PicoGene PCR1100は，小型・軽量で持ち運びが容易なリアルタイムPCR装置である。加えて，高速に増幅サイクルを進め短時間で遺伝子定量が可能である。今回，K562細胞株由来の白血病関連遺伝子（*ABL1*，*BCR-ABL1*，*WT1* mRNA）の定量性能について検討した。希釈直線性，併行精度，対象機種との定量感度はおおむね良好な成績であった。今回の検討において，本装置は基本性能に優れ，診療におけるリアルタイムな白血病関連遺伝子の定量装置として有用であることが確認できた。

Key words　Real-time PCR，mobile，rapid，Leukemia-related Gene

1. はじめに

近年，小型軽量のモバイル型リアルタイムPCR装置が開発され，土壌や水などの環境サンプルから採取される様々な生物のDNA，すなわち環境DNAの即時検出が可能となった。現在は食品衛生をはじめ環境汚染調査，生物資源調査など広い分野に適用されている[1-2)]。一方，医療現場においても短時間で遺伝子検出できる装置のニーズは強い。そのモバイル性能を生かし，感染症の原因ウイルス同定の迅速報告を目的とした検討も進められ，有用なデータが蓄積されつつある[3-4)]。また，ヒト体細胞遺伝子検査に分類される造血器腫瘍の遺伝子変異検出もその一つに挙げられる。分子遺伝学情報に基づくWHO分類，病型特異的なキメラ遺伝子の迅速検出が予後予測や治療法選択に広く利用されていることは周知の通りである[5-6)]。白血病の治療効果判定や再発予測には，キメラ遺伝子や*WT1*遺伝子の発現定量法であるRT-qPCR（reverse transcription quantitative PCR）が広く利用されている。しかしながら，RT-qPCRの導入には，相当の設備費用と要員のトレーニングも必要となり，検査の実施が制限されているといっても過言ではない。

今回，私達はモバイル型リアルタイムPCR装置PicoGene PCR1100（日本板硝子株式会社，以下PicoGene PCR）を用いて，迅速定量検査を目的とした*ABL1*，*BCR-ABL1*，*WT1* mRNA測定系の検討を行ったので報告する。

2. 装置

本装置を**Fig. 1**に示した[7)]。PicoGene PCRは，従来普及しているPCR装置に比べ小型・軽量で，バッテリ

Received Mar. 1，2021；Accepted Mar. 15，2021
Noriko ISHIHARA[1)]，Nobue ITO[1)]，Yukihito MIZUTANI[2)]，Takeyoshi MURANO[1)]，Hiromitsu YOKOTA[3)]
[1)] 東邦大学　理学部　臨床検査技師課程
〒274-8510　千葉県船橋市三山2-2-1
Clinical Laboratory Program, Faculty of Science, Toho University, 2-2-1, Miyama, Funabashi-shi, Chiba 274-8510
[2)] 日本板硝子株式会社ビジネス・イノベーション・センター
〒252-5189　神奈川県相模原市緑区西橋本5-8-1
Business Innovation Center, Nippon Sheet Glass Co. Ltd., 5-8-1, Nishi-Hashimoto, Midori-ku, Sagamihara-shi, Kanagawa 252-5189
[3)] 慶應義塾大学病院　臨床検査技術室
〒160-8582　東京都新宿区信濃町35
Office of Clinical Laboratory Technology, Keio University Hospital, 35, Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582
連絡責任者：石原典子
TEL：047-472-5065
E-mail：noriko.ishihara@med.toho-u.ac.jp

ー駆動により遺伝子検査が可能という特徴を持つPCR装置である（**Fig. 1A**）。従来の1つのヒーターで温度制御する方法と異なり，専用チップ内のマイクロ流路を通じて高温・低温のヒーター領域を試料が往復移動することにより検体温度を変化させる（**Fig. 1B**）。そのため，温度変化に要する時間を大幅に短縮させ，高速に増幅サイクルを進めることができる。この検出系ではフィルタを内蔵したチップの中にPCR産物が閉じ込められるため，反応後のコンタミネーションを抑制できる。また，SELFOCマイクロレンズ（日本板硝子株式会社）と光ファイバーの技術を利用した小型蛍光検出器は，暗箱を必要とせず高感度で蛍光の測定が可能である。さらに，3点の蛍光波長について同時検出できるため，マルチプレックス系の検出も可能である[7]。

3. 材料と方法

K562細胞[8-9]よりRNA抽出試薬ISOGEN（株式会社ニッポンジーン）を用いてTotal RNAを抽出した。その後，AffinityScript QPCR cDNA Synthesis Kit（アジレント・テクノロジー株式会社）を用いてcDNA合成を行い，Easy dilution（for Real Time PCR）（タカラバイオ株式会社）にて1×10^{-1}倍，1×10^{-2}倍，1×10^{-3}倍，1×10^{-4}倍，1×10^{-5}倍に希釈したサンプルを測定試料とした。

解析対象は*ABL1* mRNA，*BCR-ABL1* mRNA（*Major-BCR*），*WT1* mRNAとした。各プライマー，プローブの塩基配列及びPCR増幅産物のサイズを**Table 1**に示した[10-11]。リアルタイムPCRには反応検出試薬としてKAPA3G Plant PCR Kit（Kapa Biosystems）を用いた。反応液組成を**Table 2**に示した。PCR条件は，初期熱変性を95℃ 15秒，サイクル反応は熱変性を95℃ 3.5秒，アニーリング及び伸長反応を65℃ 10秒で50サイクル，反応時間の合計約15分で行った。また，同様の試料と試薬を用いてLightCycler 96 System（ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社）装置との定量感度の比較検討を行った。PCR条件は，初期熱変性を95℃ 30秒，サイクル反応は熱変性を95℃ 5秒，アニーリング及び伸長反応を65℃ 30秒50サイクルで行った。

4. 結果

1）希釈直線性

K562 cDNAの1×10^{-1}倍，1×10^{-2}倍，1×10^{-3}倍，1×10^{-4}倍，1×10^{-5}倍希釈系列を用いて希釈試験を行った。*ABL1*，*BCR-ABL1*，*WT1* mRNAに対してシングルプレックスでのリアルタイムPCRを行った際の増幅曲線及び希釈直線結果を**Fig. 2**に示した。*ABL1* mRNAについて低濃度領域の直線性が低下する傾向があった（**Fig. 2B**）。*BCR-ABL1*，*WT1* mRNAについ

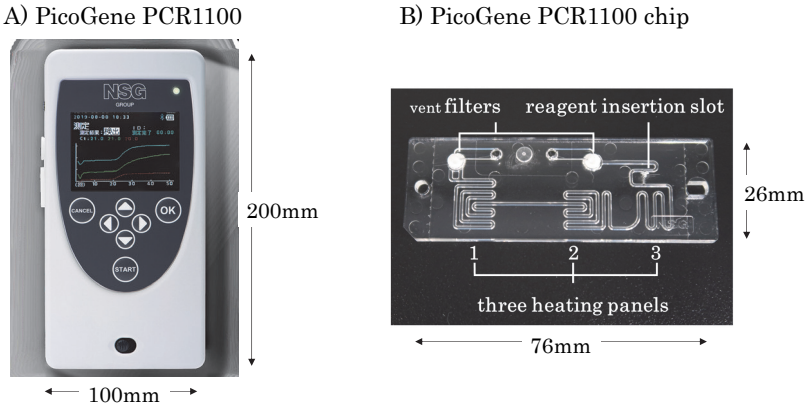


Fig. 1 Photographs of the Device and specific chip.
A) PicoGene PCR is about 20cm in length, and weight is about 560 g, and this device is the structure that resists vibration. The PCR amplifications can be observed in real time on the central screen and the cycle thresholds are calculated automatically.
B) Reagents are applied to insertion slot of specific chip, which has three heating panels. Panel 1 is used for denaturation, panel 2 is for annealing and extention. PCR proceeds via back-and-forth movements between panels 1 and 2. Panel 3 is used for RT. The PCR mixture is moved through the grooves by air pressure.

Table 1 Primers and probes for the real-time PCR

Target	Primer / Probe	Sequence	PCR Amplicon
ABL1 mRNA	ABL1_F	5'-TGG AGA TAA CAC TCT AAG CAT AAC TAA AGG T-3'	124 bp
	ABL1_R	5'-GAT GTA GTT GCT TGG GAC CCA-3'	
	ABL1_P	5'-HEX-CCA TTT TTG GTT TGG GCT TCA CAC CAT T-BHQ1-3'	
BCR-ABL1 mRNA (*Major-BCR*)	BCR-ABL1_F	5'-TCC GCT GAC CAT CAA Y*AA GGA-3'	74 bp
	BCR-ABL1_R	5'-CAC TCA GAC CCT GAG GCT CAA-3'	
	BCR-ABL1_P	5'-FAM-CCC TTC AGC GGC CAG TAG CAT CTG A-BHQ1-3'	
WT1 mRNA	WT1_F	5'-GAT AAC CAC ACA ACG CCC ATC-3'	90 bp
	WT1_R	5'-CAC ACG TCG CAC ATC CTG AAT-3'	
	WT1_P	5'-Cy5-ACA CCG TGC GTG TGT ATT CTG TAT TGG-BHQ3-3	

*Y = C or T

Table 2 Components of the real-time PCR mixture

Component	Volume (μL)	Final concentration
DNA Polymerase (KAPA3G Plant Kit)	0.6	1.5 U / reaction
2× reaction buffer	8.5	1×
$MgCl_2$	0.85	1.25 μM
Primer (forward)	0.085	0.5 μM
Primer (reverse)	0.085	0.5 μM
probe	0.043	0.25 μM
cDNA	7.0	
Total	17	

Table 3 Reproducibility

(n=5)

	ABL1		*BCR-ABL1*		*WT1*	
	High (1E-1)	Middle (1E-3)	High (1E-1)	Middle (1E-3)	High (1E-1)	Middle (1E-3)
Mean	28.04	36.54	29.00	36.79	28.42	36.29
SD	0.21	0.63	0.50	0.30	0.30	0.32
CV(%)	0.77	1.71	1.71	0.82	1.06	0.88

ては良好な希釈直線性を示した。

2）併行精度

K562 cDNAの1×10^{-1}倍希釈（高濃度），1×10^{-3}倍希釈（中濃度）の2濃度のサンプルを*ABL1*，*BCR-ABL*，*WT1* mRNAそれぞれに対して5回繰り返し測定し併行精度を検討した（**Table 3**）。測定したCt値の変動係数CV(%)は，*ABL1* mRNA高濃度0.77%，中濃度1.71%，*BCR-ABL1* mRNA高濃度1.71%，中濃度0.82%，*WT1* mRNA高濃度1.06%，中濃度0.88%と良好な結果を示した。

3）対象機種との定量感度の比較検討

PicoGene PCRと同様の試料と試薬を用いてLightCycler 96 Systemとの比較を行った。*ABL1* mRNA低濃度以外の領域において良好な希釈直線性を示した。

5. 考察

今回，私達は日本板硝子社製のモバイルリアルタイムPCR装置PicoGene PCR1100を用いて白血病関連遺伝子定量検査に適用することを目的として，*ABL1*，*BCR-ABL1*，*WT1* mRNAを対象に検討を行った。

その結果，希釈直線性，併行精度，対象機種との定量感度はおおむね良好であった。今回測定対象とした遺伝子のうち*ABL1* mRNAの希釈直線性において低濃度領域の直線性が低下する傾向があった。PicoGene PCRおよび対象機種LightCycler 96 Systemにおいて同様の傾向が認められたため，primer配列など反応試薬系の問題であると考えられた。従ってPicoGene PCRは対象機種と同等の検出感度を持つと考えられた。

測定試料としてK562細胞株由来の白血病関連遺伝子を用いて検討を行ったが，培養細胞由来の遺伝子発現量と患者検体由来の遺伝子発現量では乖離がある事も予想

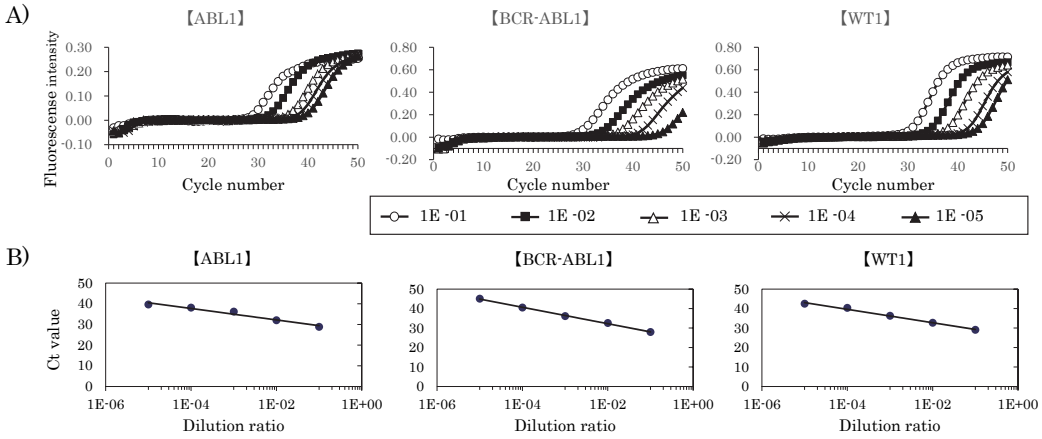


Fig. 2 Amplification curve and dilution linearity test of three mRNA expression generated by the Picogene PCR instrument.
A) Amplification curve matched the result that measured each samples by singleplex assay. The relative change in fluorescence during cycling is given on the Y axis.
B) Dilution linearity test was evaluated by Ct value that calculated automatically.

される。今後は臨床サンプルを用いた相関検討を行う必要がある。

今回使用したPicoGene PCRの最大の利点は反応時間の短縮である。異なる温度領域間で反応物を移動させる，つまり温度を変更させる必要がないためアッセイ時間が短縮される。また，超高速リアルタイムPCRに対応可能なPolymeraseを用いることにより伸長反応を短縮させ，1サイクル12秒で反応を行う事ができる。一方，今回の検討ではRNA抽出およびcDNA合成をそれぞれのキットを用いて行ったため2時間程度を要した。臨床現場で検体採取から測定までに迅速なパフォーマンスを実現させるためには，One step RT-qPCR 法などを用いて検出時間を短縮させる方法も検討すべきことである。

また，従来のリアルタイムPCR装置のような多検体同時測定機種であれば，既知濃度の標準液と未知濃度の患者試料の同時測定から絶対定量値を算出することが可能であるが，PicoGene PCRは一度のアッセイで1検体のPCRを目的とする装置である。そこで，特徴のひとつであるマルチプレックス検出機能を用いて標準液の同時測定及びNormalizationの実施にむけた検討は，精度管理の上でも有用であると考える。

6. 結語

今回の検討において，PicoGene PCRはK562細胞株由来の白血病関連遺伝子の測定装置として有用であることが確認できた。今後は患者検体を用いた臨床試験へと発展させるとともに，One step RT-qPCRやマルチプレックスアッセイの検討を行い，機種の特徴を反映させた測定系の検討に着手したいと考える。

本論文の発表に関連して，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文　献

1) Doi H, Watanabe T, Nishizawa N, et al. On-site eDNA detection of species using ultra-rapid mobile PCR. bioRxiv. 2020;doi:https://doi.org/10.1101/2020.09.28.314625
2) Vu H, Appiah-Kwarteng C, Tanaka K, et al. Evaluation of a novel and rapid screening method for the detection of contaminated colistin-resistant bacteria in food. Research square. doi:https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-118889/v1
3) Shirato K, Nao N, Matsuyama S, et al. Ultra-Rapid Real-Time RT-PCR Method for Detecting Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Using a Mobile PCR Device, PCR1100. Jpn. J. Infect. Dis. 2020;73(3):181-186
4) Shirato K, Nao N, Kawase M, et al. An Ultra-Rapid Real-Time RT-PCR Method Using PCR1100 for Detecting Human Orthopneumovirus. Jpn. J. Infect.

Dis. 2020;73(6):465-468
5) 新WHO分類第4版による白血病・リンパ系腫瘍の病態学. 木崎昌弘, 田丸淳一 編. 中外医学社;東京, 2009.
6) 造血器腫瘍診療ガイドライン（2018年版補訂版). 一般社団法人日本血液学会 編. 金原出版株式会社;東京, 2020.
7) 日本板硝子株式会社HP（https://www.pcr-nsg.jp/products）
8) Lozzio, C.B., Lozzio, B.B. Human chronic myelogenous leukemia cell-line with positive Philadelphia chromosome. Blood. 1975;45(3):321-34
9) Call KM, Glaser T, Ito CY, et al. Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms' tumor locus. Cell. 1990;60(3):509-520.
10) Gabert J, Beillard E, Van der Velden V, et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia - a Europe Against Cancer program. Leukemia. 2003;17(12):2318-57.
11) Ogawa H, Tamaki H, Ikegame K, et al. The usefulness of monitoring WT1 gene transcripts for the prediction and management of relapse following allogeneic stem cell transplantation in acute type leukemia. Blood. 2003;101(5):1698-1704.

シグナスオートALP IFおよびシグナスオートLD IFの基礎的性能評価

Evaluation of CYGNUS AUTO ALP IF and CYGNUS AUTO LD IF

傍島麻由[1)]　寺田　祥[1)]　正司浩規[1)]　植田康樹[1)]　前田育宏[1)]　日高　洋[2)]

要旨　IFCC基準測定操作法に対応したALPおよびLD試薬の基礎的性能評価を行った。その結果，再現性，希釈直線性，定量限界は良好であった。試薬の安定性試験では経時的に活性値の低下が認められたが，ALPは2週間，LDは3週間まで許容基準内であった。JSCC法との相関においてはALPでY=0.36x－5.36となり活性値がJSCC法の約1/3となった。また，LDではY=0.987x＋3.53とJSCC法との相関性はおおむね良好であった。ALP，LDともに一部乖離検体が認められ，それらはアイソザイムに対する反応性の違いに起因するものであった。しかし，LD高値乖離例は血漿検体であり，血漿検体におけるLD測定では残存血小板の影響で高値傾向となることが示唆された。血漿を使用する際は事前に遠心時間についての検討が必須である。これらの特性について理解して使用すれば本試薬は臨床上有用な試薬であるといえる。

Key words　IFCC，JSCC，ALP，LD

1. はじめに

我が国における血清酵素活性測定は，日本臨床化学会（JSCC）の取り組みにより標準化が進み，JSCC標準化対応法（以下JSCC法）を採用している施設がほとんどであり，施設間差が解消されている検査項目が多くある[1)]。

しかし，酵素活性測定は測定条件（温度，pH，緩衝液，基質など）によって反応性が異なることが知られており，なかでもアルカリホスファターゼ（ALP），乳酸脱水素酵素（LD）は国際的に主流となっている国際臨床化学連合の基準測定操作法（以下IFCC法）と国内で採用されているJSCC法では用いる緩衝液が異なることによる，反応性の相違が問題であった[2-5)]。

近年，グローバルハーモナイゼーションの観点からIFCC法への移行の必要性が強く認識されるようになり，JSCCでは2020年4月からの1年間でALPおよびLDの測定法をJSCC法からIFCC法へ変更することが決定された[6)]。相違点としてはALPで活性値が1/3となることや胎盤型ALPおよび小腸型ALPの反応性が異なること，LDではJSCC法で肝，骨格筋由来のLD5型が優位に測定され，IFCC法で心筋，赤血球由来のLD1型が優位に測定されることが挙げられる[6)]。このためIFCC法への移行に際しては両者の相違点を理解した上で使用する必要がある。

今回，われわれはIFCC法対応試薬であるシグナスオートALP IF，シグナスオートLD IFを用いて性能評価を行ったので報告する。

2. 材料および方法

1）対象

当院検査部に検査依頼のあった外来および入院患者の残余血清およびヘパリン・リチウム（ヘパリン・Li）血

Received Feb. 5, 2021; Accepted Apr. 1, 2021
Mayu SOBAJIMA[1)], Shou TERADA[1)], Hiroki SHOJI[1)], Yasuki UEDA[1)], Ikuhiro MAEDA[1)], Yoh HIDAKA[2)]
[1)]大阪大学医学部附属病院医療技術部検査部門
[2)]大阪大学医学部附属病院臨床検査部
[1)]Division of Clinical Laboratory, Department of Medical Technology, Osaka University Hospital
[2)]Laboratory for Clinical Investigation, Osaka University Hospital
〒565-0871　大阪府吹田市山田丘2-15
2-15, Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871.
Corresponding author：Mayu SOBAJIMA
E-mail：mukaida@hp-lab.med.osaka-u.ac.jp

漿を用い，保存を要する場合は－80℃で保存した。
なお，本検討は大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認（承認番号：19124）を得て行った。

2）試薬および測定機器

検討試薬として，IFCC対応法であるシグナスオートALP IF，シグナスオートLD IF，対照試薬としてJSCC標準化対応法であるクイックオート ネオALP-JS，クイックオート ネオLD JS（株式会社シノテスト）を用いて自動分析装置JCA-BM8040（日本電子株式会社）に搭載し，メーカー指定のパラメータで測定した（**Table 1**）。

また，血小板数の測定には多項目自動血球計数装置XN-9000（シスメックス株式会社）を，pHの測定にはPHM 210 Standard pH Meter（Radiometer Analytical）を用いた。

3. 成績

1）再現性

試料としてそれぞれ異なる活性値のコントロール（液状コントロール血清・ワコーC&C：富士フイルム和光純薬株式会社）およびプール血清を用いて，同時再現性は連続20回測定を行い，日差再現性は1日2回10日間測定を行った。その結果，同時再現性の変動係数（CV）はALPで0.4～1.0 %，LDで0.3～0.5 %であり，日差再現性のCVはALPで0.7～1.7 %，LDで0.8～1.3 %であった（**Table 2**）。

Table 1 Analytical parameter.

	ALP	LD
Sample* (μL)	9.3	9.3
Reagent 1 (μL)	70	23
	37℃, 5 min	
Reagent 2 (μL)	23	23
	37℃, 5 min	
Measurement point (min)	6～10	6～10
assay	rate	rate
Main/Sub (nm)	410/505	340/410

*The sample diluted 5 times with saline.

2）試薬安定性

試薬開封後，装置に搭載した状態で試薬保存し，5週間にわたり断続的にALP，LDの各2重測定を行った。なお，較正は初日に2点較正を行い，その後は生理食塩水でブランク補正のみを実施した。試薬開封初日の平均活性値±5 %以内を許容基準として試薬の安定性評価を行ったところALP，LDともに経時的な活性値の低下が認められ，5週間後にはALPで14.6 %，LDで8.3 %の低下が認められた（**Fig. 1実線**）。また，2週間後にALPの第2試薬（R2）のみ交換して測定を行うことで第1試薬（R1）の開封後安定性についての評価を行った。その際，R2の影響を軽減させるために測定時以外はR2を密栓して4℃で保存した。その結果，活性値は開封直後の値に戻りその後，検討期間内は安定であった（**Fig. 1 ALP点線**）。

3）希釈直線性

高値プール血清および高値試料（Enzyme（High）Control Serum：株式会社シノテスト）を生理食塩水で段階希釈し，希釈直線性の検討を行った。理論値からの誤差 ± 5 %以内を許容としたところ，ALPで1,820 U/L，LDで3,083 U/Lまで原点を通る直線性が確認できた（**Fig. 2**）。

4）定量限界

プール血清を生理食塩水で低値に希釈調製したものを試料として，5日間測定（1日2重測定）を行い，平均値およびCVを求めた。Precision Profile[7]を作成して定量限界を求めた結果，CV 10 %定量限界はALPで4 U/L，LDで3 U/Lであった（**Fig. 3**）。

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），L（+）

Table 2 Precision.

		ALP				LD			
		Control L	Control H	Pooled serum L	Pooled serum H	Control L	Control H	Pooled serum L	Pooled serum H
Withinrun (n = 20)	Mean (U/L)	74.1	231.9	32.0	132.2	150.1	356.0	93.6	205.8
	SD (U/L)	0.42	1.65	0.33	0.55	0.69	1.01	0.47	0.82
	CV (%)	0.6	0.7	1.0	0.4	0.5	0.3	0.5	0.4
Betweenday (n = 10)	Mean (U/L)	73.3	232.9	31.8	130.1	148.7	352.5	92.5	204.0
	SD (U/L)	0.88	1.68	0.54	1.48	1.14	3.27	1.24	2.14
	CV (%)	1.2	0.7	1.7	1.1	0.8	0.9	1.3	1.1

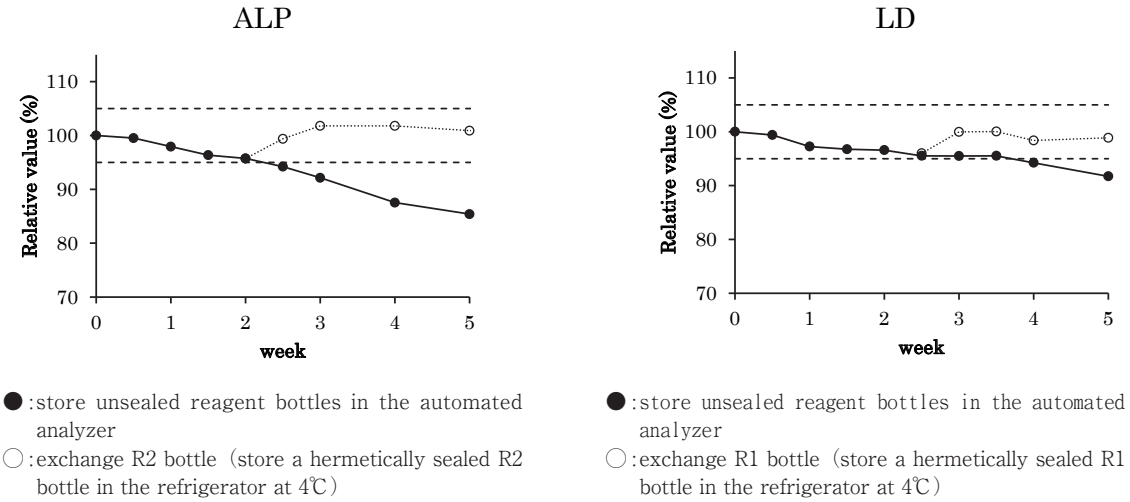
アスコルビン酸（富士フイルム和光純薬株式会社）を用いて遊離型ビリルビン20.2 mg/dL，抱合型ビリルビン20.7 mg/dL，乳び1,770 FTU，ヘモグロビン460 mg/dL，アスコルビン酸55 mg/dLまでの影響について調べた。その結果，LDでは溶血の影響において正誤差が認められたが，その他の影響は認められなかった（**Fig. 4, 5**）。

6）相関性

ALPは血清138例，LDは血清156例，血漿11例の患者検体を用いてJSCC法およびIFCC法との相関性を検討した。ALPでは相関係数r=0.997，回帰式Y=0.36x－5.36とJSCC法に対しIFCC法で活性値が約1/3と低値を示した（**Fig. 6A**）。また，LDではr=0.995，Y=0.987x＋3.53であった（**Fig. 7A**）。ALP，LDともに乖離検体が数件認められた（**Fig. 6B**，**Fig. 7B**）。

7）LD活性値および残存血小板数の再遠心による影響

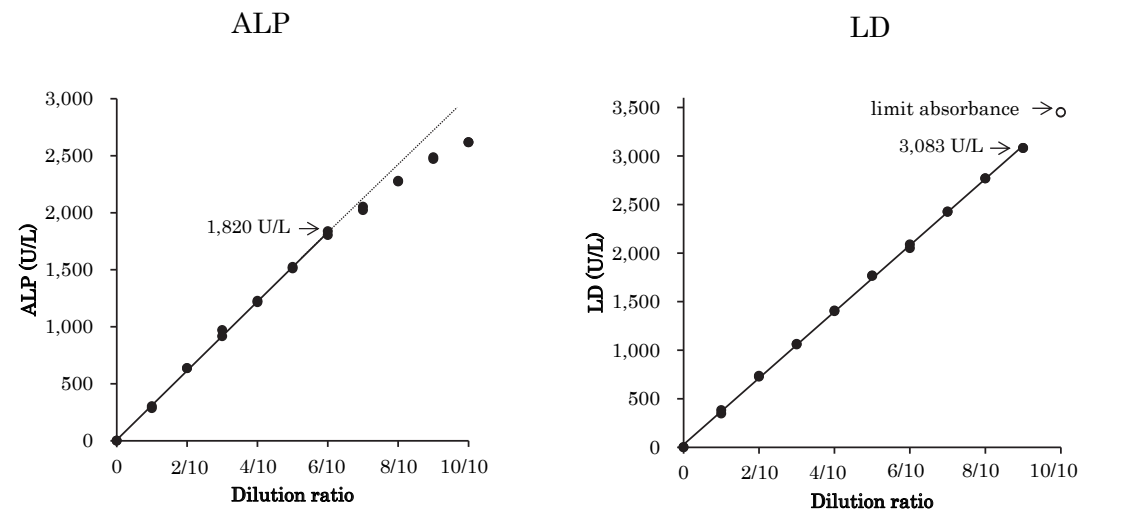
ヘパリン・Li管に採取された患者検体8例を用いて当院で通常行っている条件（3,600 rpm，4分）で遠心し，得られた血漿のLD測定を行った。さらに再度遠心処理（3,600 rpm, 15分）後に，得られた血漿のLD測定を行い，



●:store unsealed reagent bottles in the automated analyzer
○:exchange R2 bottle（store a hermetically sealed R2 bottle in the refrigerator at 4℃）

●:store unsealed reagent bottles in the automated analyzer
○:exchange R1 bottle（store a hermetically sealed R1 bottle in the refrigerator at 4℃）

Fig. 1 Reagent stability.



●:high pooled serum

●:Enzyme(High)Control Serum

Fig. 2 Dilution linearity.

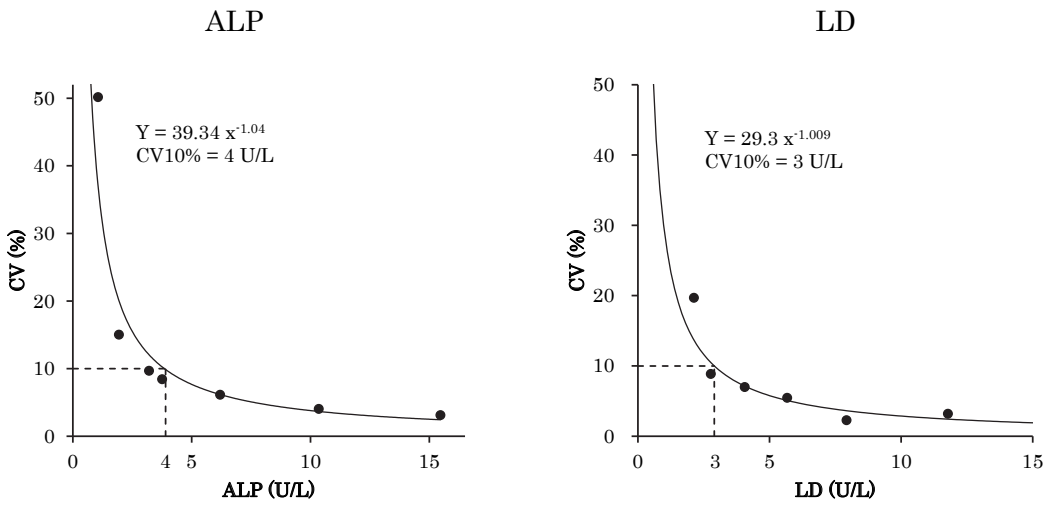


Fig. 3 Limit of quantitaion.

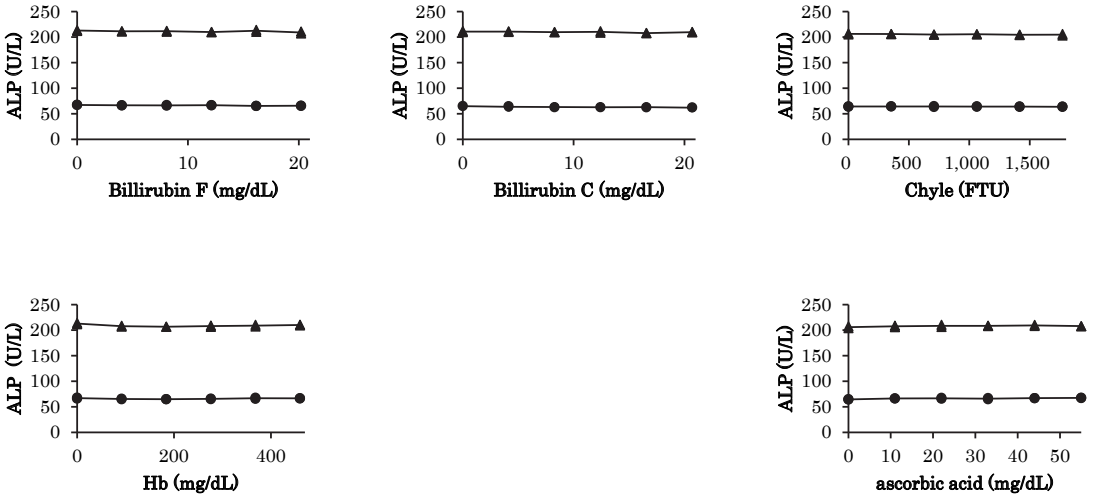


Fig. 4 Effect of interfering substances（ALP）.

両者の活性値をJSCC法とIFCC法で比較した。また，その際に残存血小板数の測定も併せて行った。その結果，通常の遠心条件ではJSCC法とIFCC法で乖離が認められ，乖離は残存血小板数が多いほど大きい傾向にあった。再遠心後には残存血小板数が減少するとともに，IFCC法で値が低下し，JSCC法と近似した値が得られた（**Table 3**）。

4. 考察

日本臨床化学会より2020年4月からの1年間でALPおよびLDの測定法をJSCC法からIFCC法へ変更することが決定されたことから，今回我々は，IFCC法に対応したシグナスオートALP IFおよびシグナスオート LD IFを用いて試薬性能評価を行った。

その結果，再現性は2％以内，定量限界はALPで4

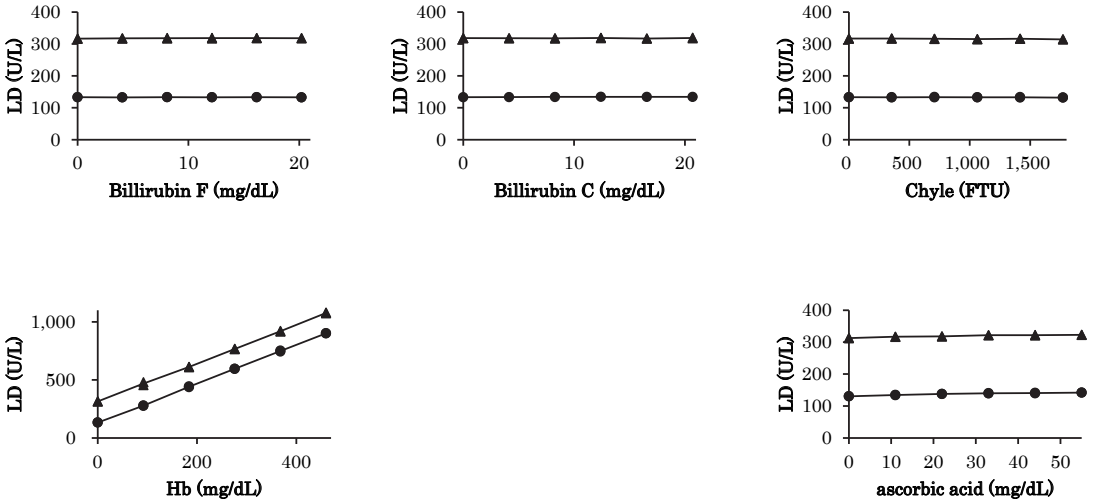


Fig. 5 Effect of interfering substances (LD).

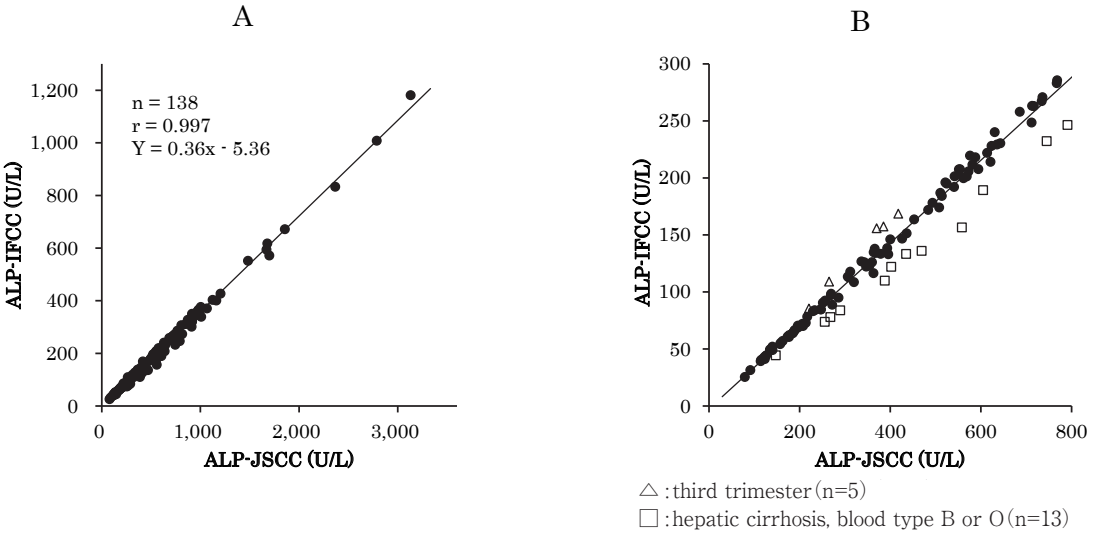


Fig. 6 Correlation between JSCC method and IFCC method (ALP).

U/L, LDで3 U/Lと良好であり, 直線性ではALPで1,820 U/L, LDで3,083 U/Lまで原点を通る直線性を確認した。共存物質の影響ではLDで溶血の正誤差が認められた以外は特に大きな影響は認められず良好であった。

試薬安定性試験ではALP, LDともに経時的な活性値の低下が認められ, ALPは試薬開封後5週間で約15 %低下した。添付文書ではALPのR1は開封後4週間, R2は開封後2週間使用可能とされており[8], 今回の検討で開封後2週間の活性値の低下は4.3 %と許容基準内であった。さらにR1の安定性確認試験よりR1は検討期間内は安定であった(**Fig. 1 ALP点線**)。これらの結果より, 添付文書通りの使用が可能であることが確認できた。試薬開封後のALP活性値低下の主な原因は, R2がJSCC法 (pH10.21) に比べ強アルカリ (pH12.71) であり, 開栓保存することで試薬pHが変化することや大気中の二酸化炭素が溶解することにより生じる重炭酸イオンの影

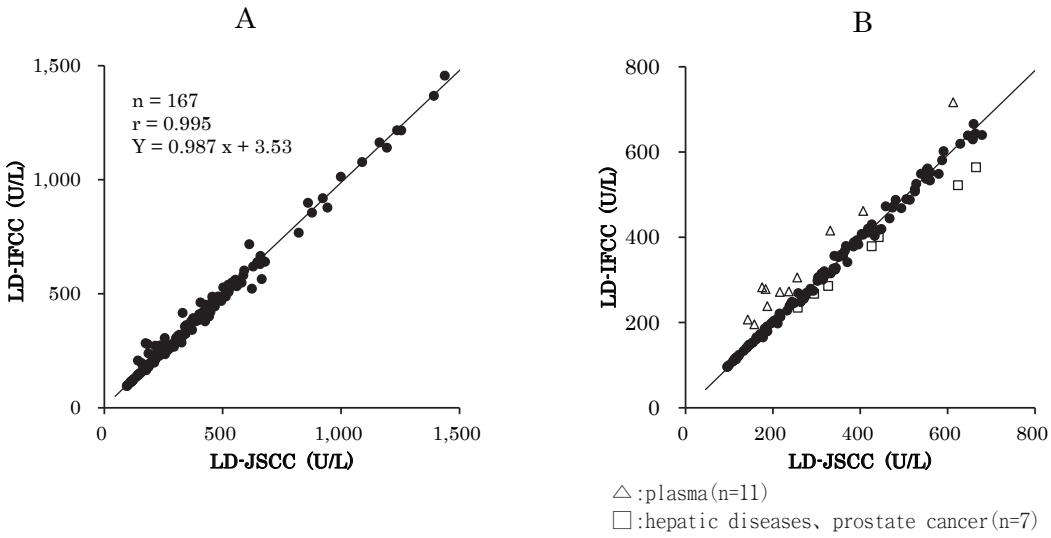


Fig. 7 Correlation between JSCC method and IFCC method (LD).

Table 3 Comparison of activity values in different centrifugal conditions.

	centrifugation (3,600 rpm, 4 min)				recentrifugation (3,600 rpm, 15 min)			
	LD-JS (U/L)	LD-IF (U/L)	LD-IF/LD-JS (%)	PLT (10^3/μL)	LD-JS (U/L)	LD-IF (U/L)	LD-IF/LD-JS (%)	PLT (10^3/μL)
NO.1	427	504	118	39	433	439	101	4
NO.2	575	631	110	20	576	580	101	1
NO.3	156	207	133	23	150	152	101	1
NO.4	342	393	115	22	332	330	99	1
NO.5	319	404	127	38	293	297	101	4
NO.6	195	260	133	31	190	193	102	1
NO.7	258	334	129	29	242	248	102	2
NO.8	419	491	117	35	397	396	99.7	1

響により，活性値が低下したものと考えられた[9]。

一方，LDはR1，R2ともに開封後，4週間使用可能とされているが[10]，今回の検討では試薬開封後4週間ではLD活性値は5.8 %低下しており，許容基準をわずかに超えていた。LDはR1がアルカリ（R1：pH9.71，R2：pH2.60）であることから，2週間後にR1のみ交換し，R2の安定性について確認したところ，活性値は開封直後の値に戻り検討期間内は安定であった（**Fig. 1 LD点線**）。R1のpH変化が活性値低下の原因であると推察された。

次に，ALPのJSCC法との相関性では回帰式Y=0.36x－5.36となり，この傾きの違いは使用する緩衝液により各アイソザイムの反応性が異なることが原因である[2]。また，相関で一部乖離が認められ，これらの検体のアイソザイム分析を行うと，IFCC法で低値乖離例（**Fig. 6B** □）はALP5型を多く含んでおり，血液型がB，O型の検体や肝硬変の症例であった。高値乖離例（**Fig. 6B**△）は，耐熱性ALPが上昇しており，妊娠により胎盤型

ALPが上昇したと考えられる症例であった。これらの結果から，乖離の原因はアイソザイムによる反応性の違いによるものであることが確認され，傾き，乖離症例ともに既報[6]と一致し，妥当な結果であるといえる。

一方，LDのJSCC法との相関性は回帰式Y=0.987x＋3.53となり活性値に大きな違いはなかったが，乖離する検体が認められた。乖離した検体について患者背景を調べると，IFCC法で低値乖離例（**Fig. 7B**□）は肝癌や前立腺がんであった。これらはLD5型優位となる症例であり[11]，アイソザイムの反応性の違いによるものであることが確認できた。しかし，高値乖離例（**Fig. 7B**△）はJSCC法より10％以上乖離しており，LD1型優位検体ではなく，血漿（ヘパリン・Li管）で測定された検体であった。LDは試薬によってヘパリン採血された検体で高値を示すという報告があり[12-13]，残存血小板によるLD活性値への影響を疑い，遠心条件の違いによる血漿中の残存血小板数およびLD活性値を比較した。その結果，通常の遠心条件ではIFCC法とJSCC法で乖離が認められ，個人差はあるものの，残存血小板数に比例して両者の乖離幅が大きい傾向にあったが，再遠心処理を行うことによりIFCC法が大きく低下しJSCC法に近い値が得られ，残存血小板数も減少した。JSCC法でも再遠心により若干低下は認められたがIFCC法の変動幅のほうが大きかった。IFCC法で偽高値となった原因として，測定の際に界面活性剤などの影響により残存血小板が崩壊することで血小板中のLDが溶出したため高値になったものと推察された。

生化学検査においてヘパリン・Li管採血は迅速検査によく用いられ，時間短縮に貢献しているが，今回の検討で遠心不足による残存血小板の影響によりIFCC法ではLDが偽高値となることが示唆された。血漿検体を使用する際には事前に遠心条件の検討を行うべきであると考えられた。

5. 結論

シグナスオートALP IFおよびシグナスオート LD IF の基礎的検討を行った結果，両試薬ともに再現性，定量限界，直線性などの基本性能は良好であった。しかし，ALP活性測定においてJSCC法との相関で活性値が約1/3になることや，両試薬ともにアイソザイムの組成によってJSCC法と乖離例が認められることから試薬移行の際には臨床側への十分なアナウンスが必須である。また，血漿検体におけるLD測定では残存血小板の影響により偽高値となることが示唆されたため，血漿検体を使用する際には，適切な遠心条件の検証を行うことが必要となる。

本論文の発表に関連して，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文　献

1）日本医師会．令和元年度 第53回臨床検査精度管理調査報告書．2020
2）日本臨床化学会酵素専門委員会．ヒト血清中酵素活性測定の勧告法―アルカリホスファターゼ．臨床化学1990;19(2):209-227.
3）Schumann G, Klauke R, Canalias F, et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37° C. Part 9:Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alkaline phosphatase. Clin Chem Lab Med 2011;49:1439-1446.
4）日本臨床化学会酵素専門委員会．ヒト血清中酵素活性測定の常用基準法―乳酸デヒドロキナーゼ．臨床化学 2003;32(1):81-97.
5）Schumann G, Klauke R, Canalias F, et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37° C. Part 3:Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of lactate dehydrogenase. Clin Chem Lab Med 2002;40:643-648.
6）前川真人．ALP・LDの測定法変更を行うにあたってのご連絡とお願い 別紙．一般社団法人 日本臨床化学会，2020
7）日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会．定量分析法における検出限界および定量限界の評価法．臨床化学 2006;35:280-294.
8）シグナスオートALP IF添付文書 第1版．2019
9）田中利輝，中尾友作，飯塚直美ほか．IFCC対応試薬「シグナスオート ALP IF」について．生物試料分析 2019;42(4):194-199.
10）シグナスオートLD IF添付文書 第1版．2020
11）菅野剛史．アイソザイム各論：乳酸脱水素酵素，アイソザイムの解析と評価 －臨床現場でのアイソザイム分析の実践－，第1版，シスメックス株式会社；兵庫，2005;16-77.
12）高橋直樹．遠心分離時間によるLDHへの影響とその回避（血漿ヘパリンLi採血管において）．千葉県臨床検査技師会会誌 2012;116:2-4.
13）飯塚儀明．ヘパリンリチウム入り真空採血管による測定値への影響．医学検査 2005;54(6):887-894.

グルコース測定における遠心分離までの許容時間の検討

Allowable time from blood sampling to centrifugation for blood glucose test.

米根鉄矢　大島理沙　佐野　葵　鏡真里菜　大星　航
山口良考　佐藤正一　橋本優佑　清宮正徳

要旨　グルコース測定には解糖阻止剤入りの採血管が使用されるが，緊急検査用にヘパリン血漿等を用いて測定している施設もある。この場合，採血から遠心分離までの時間が長引くと偽低値を生じる可能性があるが，遠心までの許容時間について詳細に検討した研究は少ない。我々はプレイン（血清），ヘパリンおよび血糖専用（フッ化ナトリウム含有）2種の計4種類の採血管を用いて遠心分離までの許容時間を検討した。その結果，血清とヘパリン血漿では採血後10分を超えると，グルコース測定値の有意な低下が認められた。したがって，血糖専用以外の採血管を用いる際は，採血から遠心まで10分以内の処理が必須と考えられた。

Key words　glucose，blood collection，centrifuge，preanalytical conditions

1. はじめに

糖尿病の有病率の増加は日本のみならず世界各国で問題になっており[1-2]，その診断，治療，評価には，血中グルコース濃度の正確な測定は極めて重要である。特に糖尿病型の判定基準である空腹時血糖値（126 mg/dL）や随時血糖値（200 mg/dL）付近の精度，および低血糖値での精度が重要と考えられる[3]。健常人の血中のグルコース濃度はインスリンやグルカゴン等の作用により常に一定の範囲内に調節されているが，血球成分は解糖系を有するため，血中のグルコース濃度は採血後，経時的に低下する[4]。そのためグルコースの測定には通常，解糖阻止剤入りの採血管が使用される。しかし，近年では施設の事情や緊急検査用にヘパリン血漿や血清を用いて検査を行っている施設がある。採血直後に血清・血漿に分離すれば血糖の低下は軽度と考えられるが，遠心分離までの許容時間について詳細に検討した研究は少ない。採血後遠心までの時間の管理不足は一部の検査項目に有意な影響を与えると考えられる[5-6]。採血後，遠心分離まで1時間以上となる場合には解糖阻止剤入り採血管を用いて4 ℃保存することが望ましいという報告もある[6-7]。本研究では，採血後遠心までの時間がグルコース測定値に及ぼす影響について検討を行った。まずグルコース測定試薬の再現性性能を調査した後，血清，ヘパリン血漿および血糖専用2種類の採血管における採血後のグルコース濃度の安定性を検討した。

2. 対象

18～55歳の男女5名（被検者1~5）を対象に測定を行った。

3. 方法

グルコース測定試薬，GLU-L（ヘキソキナーゼ・グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ法（株式会社セロテック））を生化学自動分析装置はH-7180（㈱日立ハイテク）に応用した。測定パラメータは試料3.0 μL，第1試薬150

Received Feb. 24，2021；Accepted May 11，2021
Tetsuya KOMENE，Risa OSHIMA，Marina KAGAMI，Wataru OBOSHI，Yoshitaka YAMAGUCHI，Shouichi SATO，Yusuke HASHIMOTO，Masanori SEIMIYA
国際医療福祉大学成田保健医療学部医学検査学科
International University of Health and Welfare，School of Health Sciences at Narita Department of Medical Technology and Sciences
〒286-8686　千葉県成田市公津の杜4-3
4-3 Kozunomori，Narita City，Chiba 286-8686 JAPAN
Corresponding author：Masanori SEIMIYA
TEL：0476-20-7701
E-mail：mseimiya@iuhw.ac.jp

μL，第2試薬50 μLで行った。

1）再現性

3濃度のプール血清において，併行精度および室内精度を検討した。室内精度では各プール血清を小分けして－80 ℃で保存し，毎回解凍して測定した。

2）採血管の評価

採血管はプレイン（分離剤なし，凝固促進フィルムあり），ヘパリンリチウム，FH管〔フッ化ナトリウム（sodium fluoride：NaF）+ヘパリンナトリウム+エチレンジアミン四酢酸（ethylenediaminetetraacetic acid：EDTA）-2Na含有〕，FC管（NaF+クエン酸+クエン酸ナトリウム+EDTA-2Na含有）（いずれもテルモ㈱）の4種類を用いて行った。5名の被検者からそれぞれシリンジ採血し，50 mlのコニカルチューブで混和後，直ちに2 mlずつ各試験管に分注した。分注後の採血管は室温（25℃）で0分・10分・30分・60分・120分・180分放置後，2000 gで10分間遠心した。遠心後の血漿（または血清）はフィブリンを適宜取り除き，別容器に分注しグルコース濃度を一括で分析した。測定は2重測定とし，平均した。今回の検討におけるグルコース濃度の低下許容範囲は，日本臨床化学会の許容範囲を参考に3 %と設定した[8]。本研究は，本学の国際医療福祉大学倫理委員会の承認（19-Io-20）を得て実施した。

Table 1 Reproducibility of glucose assay.
（A）Repeatability（B）Intermediate Precision

(A) n = 20

	Low	Mid	High
Mean (mg/dL)	117	230	422
SD (mg/dL)	0.6	0.7	1.4
CV(%)	0.5	0.3	0.3

(B) n = 10

	Low	Mid	High
Mean (mg/dL)	116	228	420
SD (mg/dL)	1.0	2.1	4.1
CV (%)	0.9	0.9	1.0

4. 結果

1）再現性

併行精度（n=20）の変動係数（CV）は，いずれの濃度においても0.5 %以下，また室内再現精度（n=10）はいずれの濃度においても1.0 %以下であった（**Table 1**）。

2）採血管の評価（Fig. 1）

⑴血清

採血10分後の時点で被検者4が，30分で被検者2，3，5が，60分で被検者1が3 %を超えて低下した。

⑵ヘパリンリチウム

採血10分後の時点で被検者2，4が，30分で被検者1，3，5が3 %を超えて低下した。

⑶FH管

採血30分後の時点で被検者2，4が，60分で被検者3，5が3 %を超えて低下した。

⑷FC管

採血180分後までで低下許容範囲の3 %を超える被検者はいなかった。

採血管放置によるグルコース濃度の変化を最小値，最大値，中央値で示す（**Table 2**）。FC管以外の採血管は放置時間が長いほど減少している。

3）採血管内成分の溶解性

採血管は血液分注後直ちに撹拌を実施したが，ヘパリンおよびFH管内成分が速やかに溶解したのに対し，FC管では10回以上の転倒混和を要する例が多かった。

5. 考察

本検討では，採血から遠心分離までの許容時間について

Table 2 The decrease value of glucose concentration in 5 subjects.

The range of decrease in glucose level is shown as minimum-maximum (median).
The initial glucose levels of the five subjects (FC tube) were 83.9 ~ 142.2 (91.7) mg/dL.

Minute	0	10	30	60	120	180
Serum	0	-1.4 ~ 3.2 (1.0)	0.2 ~ 5.8 (5.4)	4.8 ~ 10.0 (8.3)	10.3 ~ 14.1 (12.3)	13.5 ~ 22.4 (15.1)
Heparin	0	1.0 ~ 2.5 (1.6)	1.8 ~ 6.4 (2.7)	2.9 ~ 7.8 (5.6)	6.8 ~ 15.4 (11.7)	10.2 ~ 19.9 (15.1)
FH tube	0	0.5 ~ 1.6 (1.3)	2.0 ~ 3.8 (2.7)	2.2 ~ 6.8 (4.4)	4.8 ~ 8.8 (8.2)	4.3 ~ 8.8 (7.5)
FC tube	0	-1.6 ~ 1.5 (0.3)	-0.7 ~ 1.0 (0.3)	-1.5 ~ 1.3 (0.2)	-0.8 ~ 1.7 (0.9)	-1.3 ~ 1.7 (1.0)

（mg/dL）

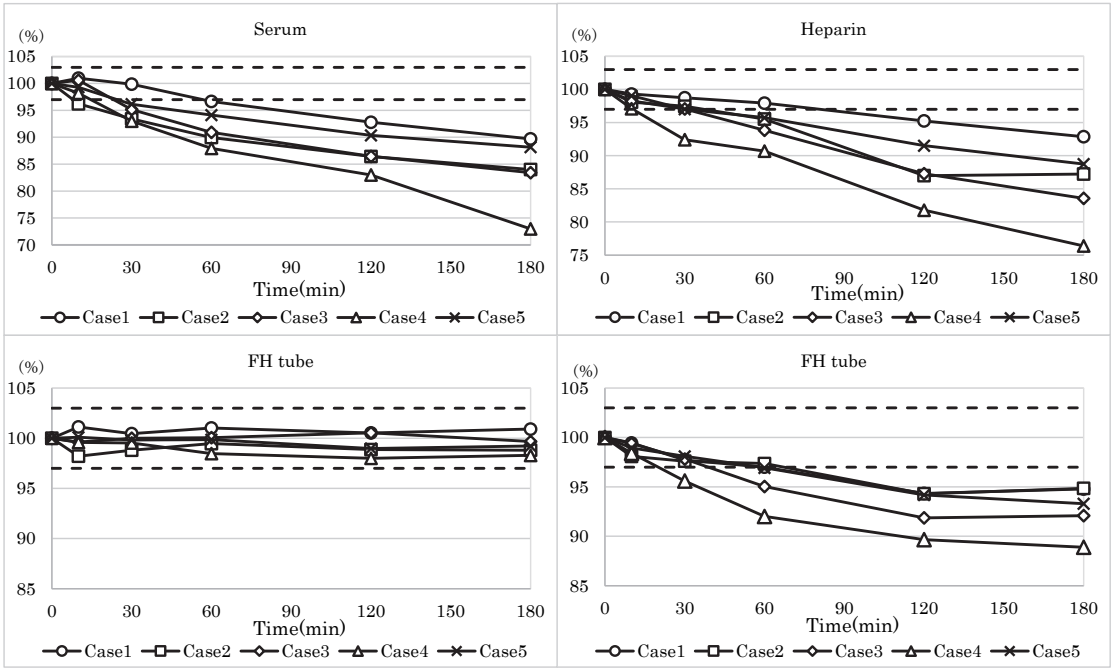


Fig. 1 Percentage of concentration at each time when the glucose concentration at 0 minutes after blood collection is set to 100% for each tube. The dotted line is the ± 3% line.

グルコース測定試薬の性能調査を行った後，プレイン，ヘパリンリチウム，FH管及びFC管における採血後のグルコース濃度の安定性を検討した。

日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会の報告[8]によると，我が国におけるグルコースの生理的変動に基づく許容誤差限界は，変動係数が2.9 %，バイアスが2.5 %であることから，本検討でのグルコース濃度低下の許容範囲を3 %に設定した。

いずれの採血管も，採血後すぐ遠心分離を開始すればグルコース濃度の低下はほとんど認められなかった。しかし，個別例で血清およびヘパリン血漿では10分，FH管では30分で3 %以上のグルコース濃度の低下が認められた。血清やヘパリン血漿でグルコース測定を行う場合は，採血後10分以内に遠心を開始することが必要と考えられた。また，FH管 においても，採血後30分程度で遠心を開始することが推奨された。FC管はほとんど低下が認められず優れた解糖阻止能力を示したが，採血後に溶解し難い性質が確認されたことから，使用には注意が必要と考えられた。

日本糖尿病学会による糖尿病診断基準[3]には，採血から測定までの検体の取り扱いについての規定は明記されていない。しかし，本検討結果から，FC管で採血された検体を除き，血清やヘパリン血漿では採血後10分，FH管では採血後30分以上室温放置された検体では正確な診断ができない可能性がある。すぐに遠心分離を開始できない場合，採血直後に4 ℃で保存することにより，NaFの有無にかかわらずグルコース濃度の低下を1 %程度に抑えることが可能である[9]。以上より，緊急検査目的などで血清やヘパリン血漿を使用してグルコースを測定する際は，採血から遠心分離までの時間の厳密な管理が重要であり，採血後速やかな遠心分離が不可能な場合は冷蔵保存をする必要があると考えられた。

6. 結語

グルコース測定における採血後の処理については，10分以内に遠心すれば血清やヘパリン血漿でも測定可能だが，遠心までに時間がかかる場合は解糖阻止剤が必須である。また，FH管のNaFは即効性に欠けるため，30分以内の遠心開始が推奨された。pHを下げて解糖系酵素を阻害するクエン酸を含んだFC管は，即効性を有するため解糖阻止効果は良好であったが，溶解性が低いことに注意が必要である。

本論文の内容は日本医療検査科学会52回大会にて発表した。

本論文の発表に関連して，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文　献

1）N. Sarwar, P. Gao, S.R. Seshasai, et al, Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies, Lancet 2010 Jun 26;375(9733):2215-22
2）G Danaei, MM Finucane, Y Lu, et al, National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980:systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2･7 million participants. Lancet 2011 Jul;378(9785):31-40.
3）清野裕，南条輝志男，田嶋尚子ほか，糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告(国際標準化対応版)，糖尿病 2012;55(7):458-504
4）E Bueding, W Goldfarb. The effect of sodium fluoride and sodium iodoacetate on glycolysis in human blood. J Biol Chem 1941;14:539-544.
5）中山年正，北村元仕，経時的変化―臨床化学検査と試料の保存，臨床薬理 1971;2:312-318.
6）永井友和，磯部和正，飯田育子ほか，ラボへの検体搬入現状調査と検査前時間の結果へ与える影響―血糖・hANP・生化学項目―，医学検査 2019;68(1):144-149.
7）DB. Sacks, M Arnold, GL Bakris, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem 2011;57(6):e1-e47.
8）日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会，生理的変動に基づいた臨床化学 検査36項目における測定の許容誤差限界，臨床化学 2006;35:144-153.
9）M Stahl, LGM Jørgensen, P Hyltoft Petersen, et al . Optimization of preanalytical conditions and analysis of plasma glucose. 1. Impact of the new WHO and ADA recommendations on diagnosis of diabetes mellitus. Scan J Clin Lab Invest 2001;61:169-80.

HbA1c測定装置 HLC-723G11Variantモードの性能評価

Performance evaluation of HbA1c measuring device HLC-723G11variant mode

井上悦子　井上英昭

要旨　高速液体クロマトグラフィー法（HPLC法）を測定原理とするHbA1c測定装置HLC-723G11Variantモードについて基礎的性能評価を行った。併行精度，日内，日差再現性においてCV1%以下であり，一次標準物質測定により正確性も十分であることが確認できた。比較対照法との相関は良好で干渉物質の影響についても許容範囲内であった。測定時間は既存のStandardモードの倍の60秒であるが，外国人特有の異常ヘモグロビンを検出しHbA1c値を補正することで参考値として報告可能となる件数が増え，一般診療，健診業務に有用であると思われた。

Key words　HbA1c，HPLC method，HLC-723G11Variant mode

1. はじめに

HbA1cは一時的な生理条件に左右されず，過去1～2か月の平均血糖値を示すことから糖尿病治療における血糖コントロール指標として利用されている。また，健診や術前検査では糖尿病のスクリーニング検査として測定されている。HbA1c測定法には高速液体クロマトグラフィー法（以下，HPLC法），酵素法，免疫法がある。HPLC法は遠心および溶血操作が不要であり多くの施設で用いられているが異常ヘモグロビンの影響を受けることが知られている。一方で測定結果をクロマトグラムで確認できるためHbF高値検体や異常ヘモグロビンの存在に気付くことができるという利点がある。

当院はJFEスチール西日本製鉄所の企業病院として開設したことから，一般診療の他に企業健診を行っており，近年外国人従業員の増加に伴い外国人特有の異常ヘモグロビンに出会う機会が増えてきた。このたび，東ソー株式会社により開発されたこれらの異常ヘモグロビンの検出，影響回避が可能なHbA1c測定装置HLC-723G11Variantモード（以下，G11Vモード）について検討を行ったので報告する。HbA1c値はすべてNGSP値である。本検討は当院倫理委員会の承認を得て行った（承認番号2019-12）。

2. 機器・試薬

検討機器は東ソー株式会社製の陽イオン交換樹脂を用いたHPLC法を原理とするG11Vモードで既存のHLC-723G11（以下，G11Sモード）に専用カラムと溶離液を装着することでG11Vモードとして設定し使用することが可能である（**Fig. 1a**）。G11VモードではsA1cより後ろの部分をゆっくり分離させているためクロマトグラムの形が若干異なり測定時間は60秒である（**Fig. 1b**）[1]。

試薬は専用試薬である溶離液1，溶離液2，溶離液3と溶血・洗浄液を用いた。専用カラムはTSKgelG11Variantを用いた。比較対照法はいずれもHPLC法を原理としたG11Sモード，従来機であるHLC-723G8（東ソー株式会社，以下，G8）を用いた（**Fig. 1c, d**）。なお当院では機器更新にあたりG8を2台からG11VモードとG11Sモード各1台の運用になった。

Received Dec. 22，2020；Accepted May 17，2021
Etsuko INOUE，Hideaki INOUE
医療法人社団日本鋼管福山病院臨床検査科
Department of Clinical Laboratory,Nipponkoukan Fukuyama Hospital
〒721-0927　広島県福山市大門町津之下1844
1844 Tsunosita，Daimon-cho,Fukuyama-shi,Hirosima 721-0927
連絡責任者：井上悦子
TEL：084-945-3106内線2838
E-mail：etsuko_inoue@nkfh.or.jp

3. 試料

専用標準液（以下，標準液）2濃度（5.84 %，11.15 %），専用管理試料（以下，管理試料）2濃度（5.1 ± 0.3 %，10.1 ± 0.5 %）を用いた。これらは比較対照法と共通である。正確性の確認にはHbA1c測定用実試料一次標準物質JCCRM411-4（以下，一次標準物質）5濃度を用いた。検討に使った血液検体はEDTA-2K採血管に採取した検査終了後の残余検体を患者検体（以下，検体）として連結不可能匿名化した。修飾Hbの影響の検討については，2濃度（5.3 %，8.7 %）に調整したプール血液を用いた。低濃度プール血液は健診項目で基準範囲内であった健診検体を用い，高濃度プール血液は主に糖尿病外来からHbA1c，血糖値以外の項目に異常値がない検体を選び，HbFが1.0 %以内であり，ABO式血液型が同型である検体を混合して調整し高濃度プール血液とした。

4. 検討内容と方法

1）併行精度

管理試料2濃度および検体2濃度（5.6 %，11.2 %）を20回連続測定し平均・SD・CVを求めた。検体は全血測定（装置自動希釈）と溶血洗浄液による201倍希釈測定（用手法）を行い，HbF高値3検体については溶血洗浄液による201倍希釈測定を行った。

2）日内再現性

検体8濃度（4.8～12.5 %），HbF高値検体2濃度（2.6 %，4.0 %）を1時間ごとに11回測定した。その間検体は室温保存とした。また，管理試料2濃度も1時間ごとに測定した。

3）日差再現性

凍結管理試料2濃度を溶解後，22日間に渡り15日，また検体6濃度（5.3～9.0 %）は12日間に渡り10日測定した。その間検体は4℃保存した。検討期間中キャリブレーションは行わなかった。

4）希釈直線性

HbA1cについて，溶血洗浄液で希釈しtotal areaが等しくなるように調整したHbA1c 2.7 %と15.0 %の試料を用いて11段階の希釈系列（2.7～15.0 %）を調整し2重測定した。

HbFについてHbF高値検体ではクロマトグラムが通常の6分画に分離できない場合があり，total areaが関係しているとの報告がある[2]。そこで，HbF高値検体（HbF約40 %）とHbF基準範囲内の検体を混合し，HbFは同濃度でHbA1cが低値試料L（HbA1c 5.2 %・HbF約19 %）と高値試料H（HbA1c 7.8 %・HbF約19 %）を調整し，それぞれ溶血洗浄液で希釈しtotal areaがメーカー推奨total areaの中央域である約1100と下限の約550になるよう調整した。同様にHbA1cが試料L・Hと同濃度でHbF約0.5 %の検体をtotal areaが約1100，約550になるよう調整した（L対照・H対照）。これらLとL対照，HとH対照について同じtotal areaの試料を混合してHbF濃度の異なる希釈系列を調整し2重測定した。HbFの直線性確認については，宮本ら[2]の方法を参考に行った。

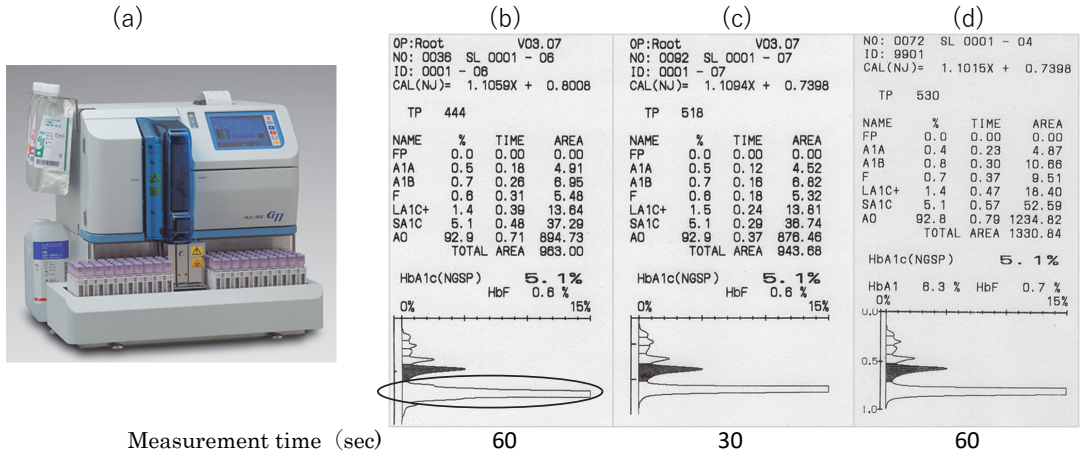


Fig. 1 Difference in chromatogram waveform in three measurement modes of HbA1c by HPLC method.
(a) Appearance of HLC-723G11 Variant mode device. (b) Chromatogram of HLC-723G11 Variant mode device.
(c) Chromatogram of HLC-723G11 Standard mode device. (d) Chromatogram of HLC-723G8

5）比較対照法との相関性

患者および健診受診者50検体を用いG11Vモード，G11Sモード，G8で測定した。

6）正確性

一次標準物質5濃度を3重測定して認証値と比較した。

7）干渉物質の影響

ビリルビンF，Cおよび乳びによる影響は干渉チェックAプラス（シスメックス株式会社）を健診検体（健診項目が基準範囲内）を用いて段階的に添加し調整した試料を測定した。

修飾Hbの影響についてはグルコース溶液は10 g/dL，シアン酸ナトリウムおよびアセトアルデヒド溶液は500 mg/dLを段階的に2濃度のプール血液に添加し37℃加温後に測定した。加温時間はグルコース1.5時間，シアン酸ナトリウム1時間，アセトアルデヒド2時間で行った。

8）測定可能total area

患者，健診受診者の100検体を測定しtotal areaとヘモグロビン濃度の関係を調べた。次に2濃度の管理試料をそれぞれ希釈してtotal area約300～5700に調整した。これらを10回連続測定し，メーカー推奨total area（600～3000）の中央域であるtotal area約1500の試料を基準として，各total areaにおけるHbA1c測定値とばらつきについて検討した。

9）異常Hbが疑われた検体の測定

G11Sモードでクロマトグラムに異常ピークが見られた健診における外国人2検体について，G11Vモードと高分解HPLC法，アフィニティー法で測定した結果を比較した。高分解HPLC法とアフィニティー法は東ソー株式会社の協力を得た。

5. 結果

1）併行精度

管理試料2濃度（L，H）の平均±SD（CV）は5.18±0.030 %（0.58 %），10.13±0.026 %（0.26 %），検体2濃度（①，②）では5.59±0.025 %（0.45 %），11.17±0.039 %（0.35 %）であった。検体2濃度の希釈測定（①d，②d）では5.60±0.037 %（0.66 %），11.17±0.028 %（0.25 %）であった。HbFについては3濃度の検体希釈測定（③d，④d，⑤d）において3.01±0.014 %（0.47 %），4.62±0.013 %（0.28 %），5.93±0.014 %（0.24 %）であった（**Table 1**）。HbA1c 4.5～10.1 %の20検体を用いて希釈での測定値を全血測定と比較した結果は回帰式y＝0.98x＋0.12相関係数r＝0.999であった。

2）日内再現性

HbA1c 4.8～12.5 %の8濃度の検体における1時間ごと11回の測定でのCV %は0.30～0.96 %であり，HbF 2.6 %と4.0 %の2検体についてはCV 0.00 %であった。また管理試料2濃度のCVは0.51～0.62 %であった。

3）日差再現性

管理試料2濃度の平均±SD（CV）は5.10±0.03 %（0.58 %），10.07±0.04 %（0.39 %）であり，HbA1c 5.3～9.0 %の検体ではCV 0.46～0.99 %であった。同様に測定したHbF 5.7 %の検体はCV 0.90 %であった。期間中の検体は4℃保存したが初日と検討最終日の12日目のクロマトグラムに変化はなかった。

4）希釈直線性

HbA1c 2.7～15.0 %で良好な直線性が確認できた（**Fig. 2a**）。希釈系列における理論値に対する相対値は97.8～100.3 %の範囲内であった（**Fig. 2b**）。

Table 1 Repeatability of HbA1c and HbF

HbA1c% (n=20)	Control		Patient		Patient (Dilution method)	
Sample	L	H	①	②	① d	② d
Mean	5.18	10.13	5.59	11.17	5.60	11.17
SD	0.030	0.026	0.025	0.039	0.037	0.028
CV(%)	0.58	0.26	0.45	0.35	0.66	0.25

HbF% (n=20)	Patient (Dilution method)		
Sample	③ d	④ d	⑤ d
Mean	3.01	4.62	5.93
SD	0.014	0.013	0.014
CV(%)	0.47	0.28	0.24

HbA1c　L：Control sample (reference range)　H：Control sample (high range)
①：Patient sample (reference range)　②：Patient sample (high range)
① d：Diluted sample of patient (reference range)　② d：Diluted sample of patient (high range)
HbF　③ d：Diluted sample of patient ③　④d：Diluted sample of patient ④　⑤ d：Diluted sample of patient ⑤

HbFについて試料Hの結果を**Fig. 3**に示すが，試料Lについても同様であった。試料L・Hともにtotal areaが約1100ではHbF 10 %まで，total area約550ではHbF 15 %まではクロマトグラムが6分画になったが，これよりHbF濃度が高くなるとA1AとA1B，HbFとLA1C+分画が分離できず4分画となり，その結果HbF偽高値となった（**Fig. 3a**）。total area約550でG11VモードとG11Sモードを比べてみるとG11Vモードの方がHbF高濃度まで直線性が確認できた（**Fig. 3b**）。また，HbF補正を行うにあたって6分画できた場合では補正HbA1c 9.1 %（**Fig. 3c**），4分画では補正HbA1c 9.3 %（**Fig. 3d**）と偽高値となった。

5）比較対照法との相関性

従来機G8との相関は回帰式y=0.97x+0.08相関係数

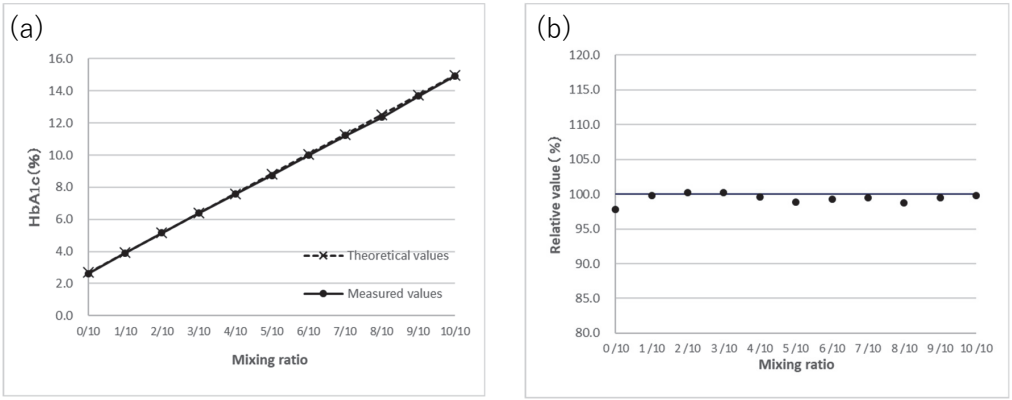
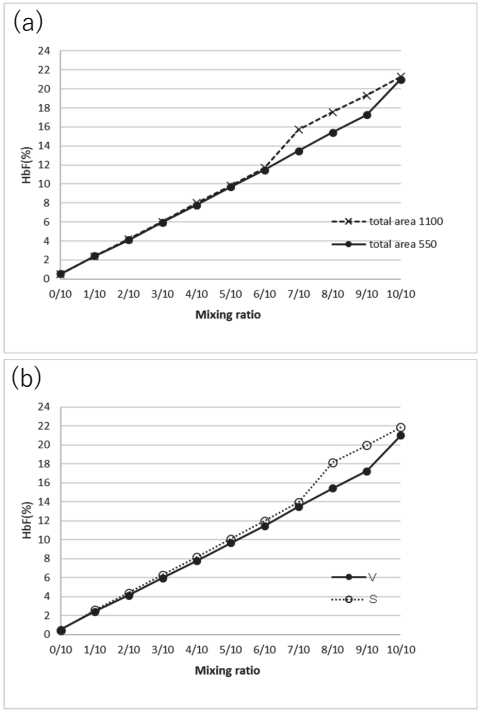


Fig. 2 Dilution linearity of HbA1c assay
(a) Dilution linearity of measured and theoretical values.
(b) Relative to theoretical value in dilution series.



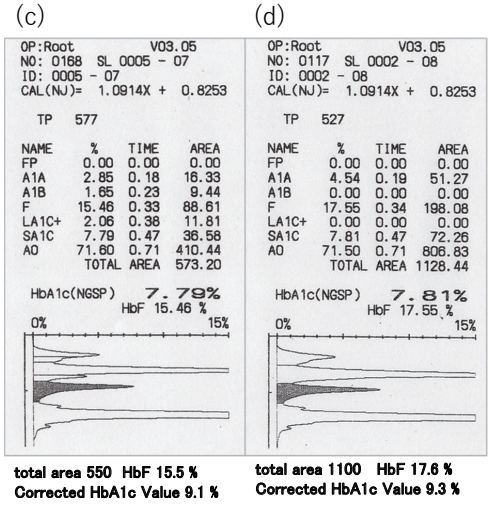


Fig. 3 Relationship between HbF linearity and total area in sample H.
(a) Dilution linearity in different total areas
(b) Dilution linearity in different measurement modes
(c) Chromatogram in total area about 550
(d) Chromatogram in total area about 1100

r=0.999，G11Sモードとの相関は回帰式y=0.99x+0.09相関係数r=0.999であった（**Fig. 4**）。

6）正確性

一次標準物質の各濃度における測定値と認証値の差は拡張不確かさの範囲内であった（**Table 2**）。

7）干渉物質の影響

ビリルビンF 18.5 mg/dL，ビリルビンC 20.8 mg/dL，乳び1640 FTUまで影響がなかった（**Fig. 5a, b, c**）。

グルコース，シアン酸ナトリウム，アセトアルデヒド

Table 2 Evaluation of accuracy

HbA1c%	Certified Value	Expanded uncertainty	Measured value	Bias
Level 1	5.08	0.20	5.06	−0.02
Level 2	5.80	0.16	5.81	0.01
Level 3	7.43	0.17	7.44	0.01
Level 4	9.58	0.21	9.60	0.02
Level 5	12.02	0.29	12.08	0.06

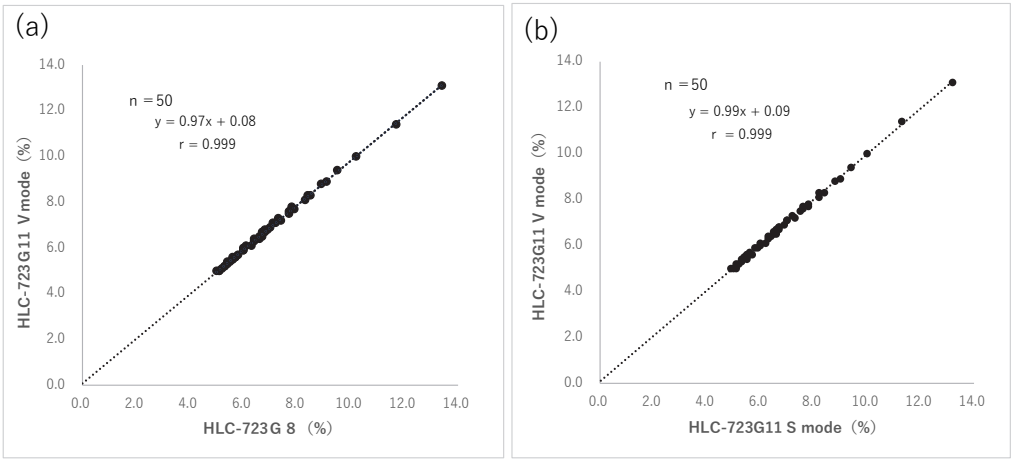


Fig. 4 Correlation between HLC-723G11 Variant mode and (a) HLC723-G8, (b) HLC-G11Standard mode.

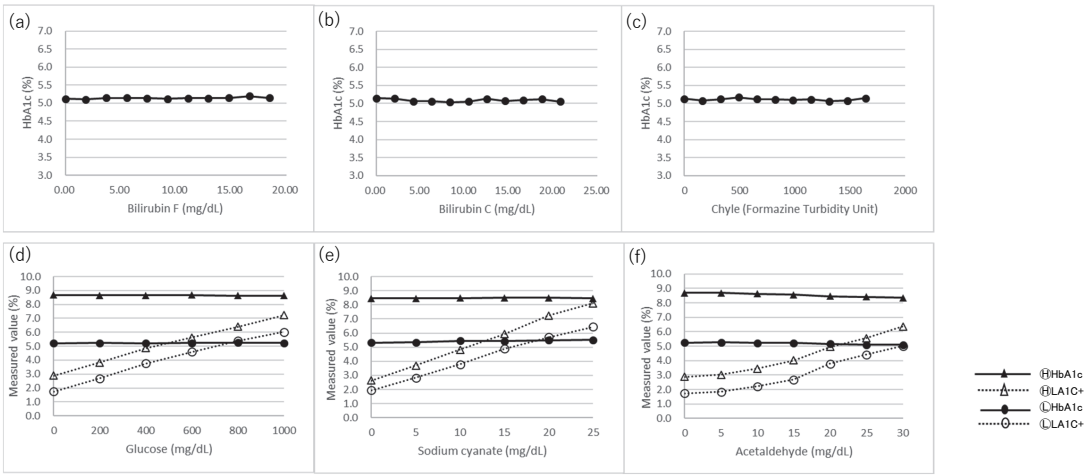


Fig. 5 Effects of interfering substances. (a) Bilirubin F (b) Bilirubin Cand (c) Chyle
Effects of modified hemoglobin. (d) Glucose (e) Sodium cyanate and (f) Acetaldehyde

添加では添加濃度が増加するに従いLA1C+分画値が上昇した。HbA1c値は高濃度アセトアルデヒドの添加で若干低下傾向を示したもののグルコース，シアン酸ナトリウムでは変わらなかった（**Fig. 5d, e, f**）。生理的個体内変動幅から測定値±0.3 %以上の変化を影響有りとする[3]とHbA1c測定値に影響を与えない最高添加濃度はグルコース1000 mg/dL，シアン酸ナトリウム25 mg/dL，アセトアルデヒド20 mg/dLであった。

8）測定可能total area

患者，健診受診者の100検体のヘモグロビン濃度（x）とtotal area（y）との関係は回帰式y=65.28x－41.52相関係数r=0.996であった（**Fig. 6a**）。また，total area約300～5700に調整した試料をそれぞれ10回連続測定したときのHbA1c平均値とCVをメーカー推奨total area（600～3000）の中央域であるtotal area約1500の試料と比較した結果，total area 500を下回るとHbA1c値はばらつきが見られ，4000を超えると高値傾向が見られた（**Fig. 6b**）。管理試料2濃度ともにHbA1c測定値がtotal area約1500の試料のHbA1c±0.1 %の範囲内であり，10回連続測定のCV が1.0 %以下であるtotal areaは500～4000であった。以上より測定可能total areaは500～4000と考えられ，これをヘモグロビン濃度に換算すると8.3～61.9 g/dLに相当した。

9）異常ヘモグロビンが疑われる検体の測定

Fig. 7に示す検体Ⅰではクロマトグラムのs A1cとA 0の間に異常ピークが見られた。G11Sモードではs A1c 3.9 %で「UNKNOWN PEAK」のフラグが出ている（**Fig. 7a**）。これをG11Vモードで測定すると「P-HV3・

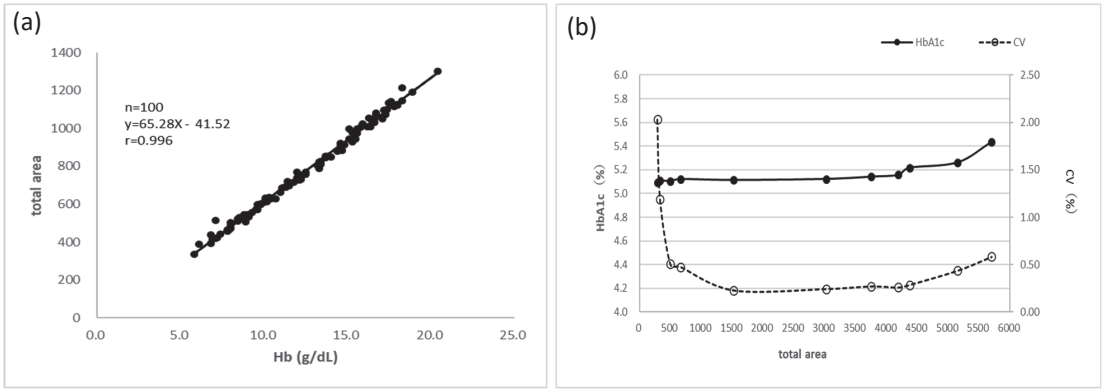
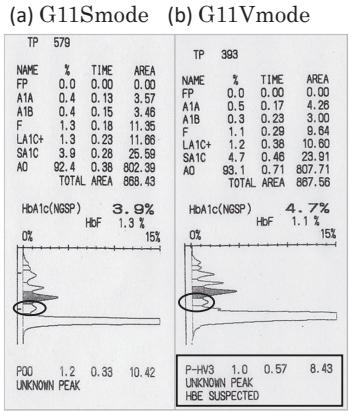


Fig. 6 Examining the range of measurable total area.
(a) Relationship between total area and hemoglobin concentration. (b) Influence of total area in HbA1c values.



Affinity method 4.9 %

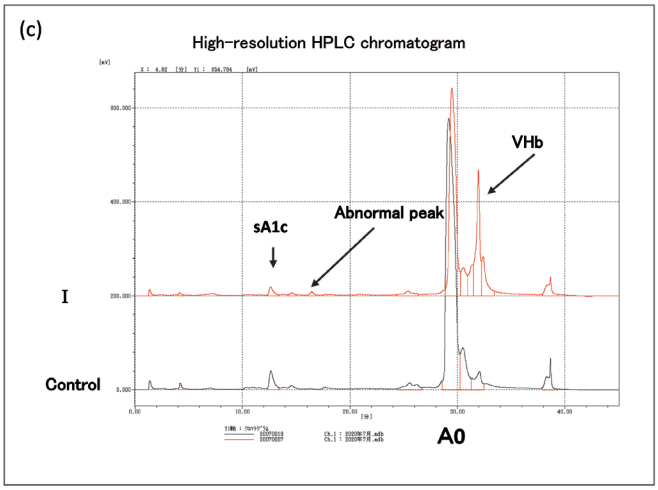


Fig. 7 Chromatogram of patient Ⅰ suspected of variant hemoglobin.
(a) Chromatogram of HLC-723G11 device (G11S mode)
(b) Chromatogram of HLC-723G11 Variant mode device (G11V mode)
(c) Chromatogram of High-resolution HPLC device

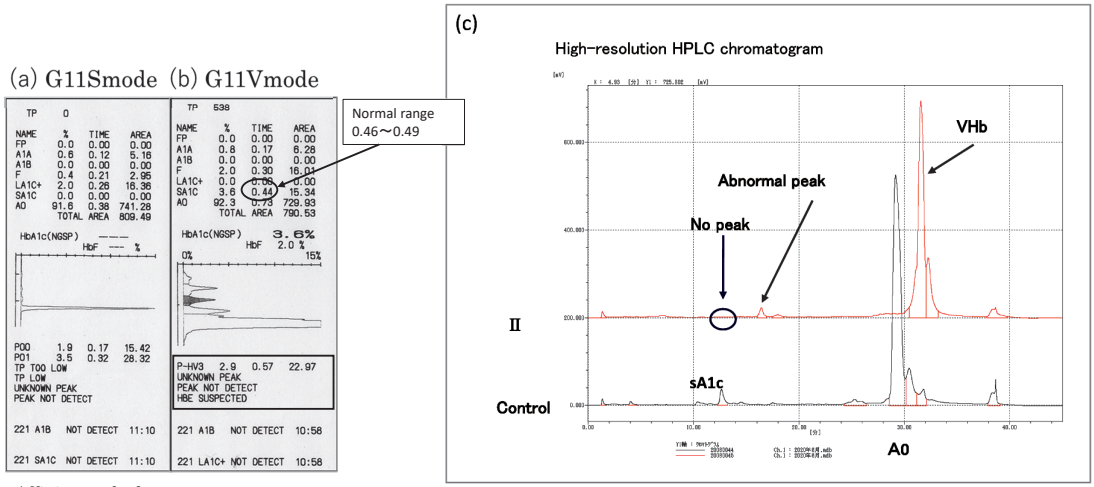


Fig. 8 Chromatogram of patient Ⅱ suspected of variant hemoglobin.
(a) Chromatogram of HLC-723G11 device (G11S mode)
(b) Chromatogram of HLC-723G11 Variant mode device (G11V mode)
(c) Chromatogram of High-resolution HPLC device

UNKNOWN PEAK・HBE SUSPECTED」の表示がありHbA1c 4.7 %であった（**Fig. 7b**）。検体Ⅰを東ソー株式会社にて高分解HPLC法（測定時間40分）およびアフィニティー法で測定した（**Fig. 7c**）。高分解HPLC法はHbA1cのピークの後に糖化された異常ヘモグロビン由来のピークが見られA0の後ろに異常ヘモグロビン（VHb）本体のピークが見られた。

検体Ⅰは東南アジア系外国人であり，血液検査において赤血球数は基準範囲上限，MCVはやや低値，ヘモグロビンは基準範囲下限であり血清鉄，フェリチンは基準範囲内であった。また，G11サラセミアモード（東ソー株式会社にて測定）によるHbA2は4.0 %であった。クロマトグラムのパターンからはヘテロ接合体であるHbAEが考えられた。G11Vモードでは異常分画を検出後HbA1c値は補正されており[1]，アフィニティー法で測定した4.9 %に近似した値が得られた。異常ヘモグロビンの確定には遺伝子検査が必要であるため結果は「参考値」として報告した。

Fig. 8に示す検体Ⅱも同じく東南アジア系外国人であった。血液検査では赤血球数増加と小球性貧血がみられた。血清鉄，フェリチンなどから鉄欠乏性貧血は否定的であった。末梢血液像では標的赤血球がみられ，HbA2は6.5 %と高値であった。

G11Sモードでは分離不能であった（**Fig. 8a**）。G11Vモードでは検体Ⅰと同様のフラグとともにHbA1c 3.6 %となりアフィニティー法の5.2 %と乖離した。クロマトグラムではs A1cの溶出時間が0.44分と通常（0.46〜0.49）より早かった（**Fig. 8b**）。高分解HPLC法では下段に示す対照検体のHbA1c，A0にあたる場所にピークが見られなかったことからホモ接合体であるHbEEが疑われ報告不可であった（**Fig. 8c**）。

当院では2020年5月〜7月の期間に異常ヘモグロビンが疑われた外国人は5例あり，3例はHbAEが疑われ参考値として報告可能であったが2例はHbEE疑がわれ報告不可であった。

6. 考察

G11Vモード装置の性能評価では併行精度，日内再現性，日差再現性はCV 1.0 %以内と良好であった。一次標準物質各濃度における測定値と認証値の差は拡張不確かさの範囲内であり正確性が確認できた。

HbA1cにおける希釈直線性は2.7〜15.0 %の範囲で確認できた。HbFについてはHbF濃度が高くなるにつれクロマトグラムにおいてA1AとA1B，HbFとLA1C+分画が分離できず4分画になりHbF偽高値となった。また，total area約550と約1100を比べてみるとtotal areaが低い方がHbF高濃度までクロマトグラムの6分画が可能であった。クロマトグラムが4分画の場合は希釈によりtotal areaを下げて6分画されていることを確認後，補正を行う必要があると考える。G11Sモードについて

も同様の検討を行ったがHbFについてはG11Vモードの方が高濃度まで6分画できることが分かった。

今回の評価では測定可能なtotal areaは500～4000であり，メーカー推奨total area（600～3000）より広いことが確認できたがメーカー推奨total areaを外れた場合はSTAT機能の「濃いめ」「薄め」を利用することが適正範囲での測定に有用である。

異常ヘモグロビンが疑われる検体についてはクロマトグラムの未知ピークのみならず溶出時間のズレにも注意が必要である。ただしクロマトグラムの異常は装置や試薬の不良によっても起こることが報告されている[4]。日々の精度管理では管理試料のHbA1c値だけでなくsA1c・A0の溶出時間を把握しておくことで，わずかな溶出時間のズレから異常ヘモグロビンの存在に気付くことができる場合があると思われる。逆に異常ピークがA0と重なっている場合など異常ヘモグロビンが存在していてもクロマトグラムに異常ピークが見られない場合もあるため，血糖値や他の血糖コントロール指標との乖離には注意が必要である。

外国人特有の異常ヘモグロビンには人種や地域に特徴があり患者（健診受診者）の属性を把握することが手掛かりとなる[5]。またHbEでは小球性貧血を呈するなど血液検査所見も重要である[6-7]。同じHbE疑いであってもホモ接合体とヘテロ接合体ではクロマトグラムに違いが見られた。異常ピークが見られた場合，初回検査においては高分解HPLC法で異常ヘモグロビン本体のピークを確認する必要があると思われた。

異常ヘモグロビンの確定には遺伝子検査が必要であるが，G11Vモード測定によるクロマトグラムを確実に確認することは重要であり，結果を「参考値」とすることで即日報告できる件数が増えることは健診業務においても有用であった。

G11SモードとG11Vモードはそれぞれ利点がある。G11Sモードは測定時間30秒で処理スピードが速いことである。G11VモードはG11Sモードの倍の測定時間であるが，外国人に多い異常ヘモグロビンもあり，特に外国人の受診者が多い施設ではG11Vモードが有用である。また，HbF高値検体の測定においてもクロマトグラムの分離が良かった。G11Sモード，G11Vモードの特徴を十分に把握して運用することが重要である。

7. 結語

HbA1c測定装置HLC-723G11 Variantモードの性能は良好であった。一般診療，健診業務に有用であると思われる。

本論文の内容は日本医療検査科学会第52回大会にて発表した。

本論文の発表に関連して，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文　献

1）荻野慎士，村上卓司，東田悟ほか．東ソー自動グリコヘモグロビン分析計HLC-723G11バリアントモード/サラセミアモードの開発．東ソー研究・技術報告2017;61:105-109
2）宮本博康，染谷茜，吉澤辰一ほか．HPLC法によるHbA1c測定におけるHbF補正の注意点や補正域と有用性に関する検討．医学検査 2013;62:3-9
3）永峰康孝．GLU，HbA1c．検査と技術 2007;35: 1124-1132
4）宮下徹夫．HbA1c測定におけるヘモグロビンバリアントの検出について．日本臨床検査自動化学会誌 2016;41:143-150
5）大庭雄三，藤沢桂子．ヘモグロビンC，DおよびE症．日本臨床 1996;54:2448-2453
6）原野昭雄．日本人の異常ヘモグロビン症 第1版 自然科学社 東京 2000;129-131
7）西岡和弘，大井豪一，辻あゆみほか．妊娠中にHbA1cの異常低値を契機にヘモグロビンE症の診断に至った1例．日本産婦人科・新生児血液学会誌 2017;27:42-43

自動化学発光酵素免疫分析装置Accuraseedにおける血中TARC測定の基礎的性能評価

Evaluation of the reagents for determination of serum TARC by Accuraseed

山脇一恋[1)]　畑　伸顕[1)]　家原暉恵[1)]　糸賀仁美[1)]　前田育宏[1)]　日高　洋[2)]

要旨　アトピー性皮膚炎のマーカーであるTARC（Thymus and Activation-Regulated Chemokine）測定試薬として，アキュラシード TARC（富士フイルム和光純薬株式会社）の試薬性能を評価した結果，基礎的性能は良好であり，HISCL TARC試薬（シスメックス株式会社）との相関性についても良好な結果であった。また，血漿におけるTARC測定値は採血管種に関わらず血清よりも低値を示し，各種血清用採血管の違いによるTARC測定値への影響は臨床的に問題ない程度である。

Key words　TARC，atopic dermatitis，accuraseed

1. はじめに

アトピー性皮膚炎は，増悪と軽快を繰り返す瘙痒のある湿疹を主病変とする疾患である。従来は，重症度や病勢の参考となるバイオマーカーとして血清IgEやLD（乳酸脱水素酵素，lactate dehydrogenase），末梢血好酸球数などが使用されてきたが，近年，より有用なマーカーとしてTARC（Thymus and Activation-Regulated Chemokine）が使用されている。TARCは，Th2細胞に特異的に発現するケモカイン受容体CCR4のリガンド（CCL17）で，Th2細胞の遊走活性に関与する。他の皮膚疾患と比較してアトピー性皮膚炎で高値を示し，皮膚症状の重症度や治療による改善と相関することが知られ，血清IgEやLD，末梢血好酸球数よりも病勢を鋭敏に反映する。また，TARCは年齢別に基準値が設定されており，小児では低年齢，特に2歳以下で高値となるため，検査値の解釈には注意が必要となる[1-2)]。

富士フイルム和光純薬株式会社から自動化学発光酵素免疫分析装置 Accuraseedの試薬としてアキュラシードTARCが発売された。Accuraseed®は測定時間が10分であり，他の免疫分析装置に比べて迅速に測定できることが大きな特徴である。今回，我々はAccuraseed®での本試薬の基礎的性能評価を行ったので報告する。

2. 対象および方法

1）対象

対象検体は，当院を受診した患者の検査終了後の残余血清あるいは残余血漿を用いた。凝固促進剤入り採血管の影響については，健常人を対象とし，同意書に署名を頂いたうえで採血を実施し，その検体を用いた。なお，本評価は大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会の承認を得て実施した。

2）測定装置

自動化学発光酵素免疫分析装置Accuraseed（富士フイルム和光純薬株式会社）

Received Apr. 21，2021；Accepted Jul 2，2021
Ikoi YAMAWAKI[1)]，Nobuaki HATA[1)]，Akie IEHARA[1)]，Hitomi ITOGA[1)]，Ikuhiro MAEDA[1)]，Yoh HIDAKA[2)]
[1)] 大阪大学医学部附属病院 医療技術部 検査部門
Division of Laboratory for Clinical Investigation，Department of Medical Technology，Osaka University Hospital
[2)] 大阪大学医学部附属病院 臨床検査部
Laboratory for Clinical Investigation，Osaka University Hospital
〒565-0871　大阪府吹田市山田丘2-15
2-15，Yamadaoka，Suita，Osaka，565-0871
Corresponding author：山脇一恋
TEL：06-6879-6691
E-mail：ikochi28@hp-lab.med.osaka-u.ac.jp

3）試薬

⑴測定試薬：アキュラシード TARC（富士フイルム和光純薬株式会社）
- 酵素標識抗体－ペルオキシダーゼ標識抗TARCモノクローナル抗体（マウス）
- 抗体結合粒子－抗TARCモノクローナル抗体（マウス）結合粒子

⑵キャリブレーター：アキュラシードTARC用キャリブレーターセット（約500 pg/mLと約10,000 pg/mLの2濃度)

⑶検体希釈液：アキュラシード 検体希釈液セット アキュラシード検体希釈液カートリッジ

⑷コントロール：アキュラシードTARC用コントロールセット

4）測定原理

2ステップサンドイッチ法を用いた化学発光酵素免疫測定法を測定原理とする。抗TARCモノクローナル抗体（マウス）結合粒子に，検体中のTARCを反応させ，次いでペルオキシダーゼ標識抗TARCモノクローナル抗体（マウス）を反応させると，「抗体結合粒子-TARC-酵素標識抗体」の複合体が形成される。抗体結合粒子に結合した酵素の活性を化学発光試薬（発光物質：ルミノール，反応系:POD-過酸化水素系）を用いて測定する。あらかじめ装置に入力した8点のマスターカーブを，2点のキャリブレーターを測定することで補正し作成した検量線からTARC濃度を求める。

5）対照法

⑴測定装置：HISCL-800（シスメックス株式会社）

⑵測定試薬：HISCL TARC試薬（シスメックス株式会社）
- R1試薬－ビオチン標識マウス抗ヒトTARCモノクローナル抗体
- R2試薬－ストレプトアビジン結合磁性粒子
- R3試薬－ALP標識マウス抗ヒトTARCモノクローナル抗体
- 発光基質－CDP-*Star*®（Disodium 2-chloro-5-(4-methoxyspiro{1,2-dioxetane-3,2'-(5'-chloro)-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan}-4-yl)-1-phenyl phosphate）

⑶測定原理：化学発光酵素免疫測定法（2ステップサンドイッチ法）

3. 結果

1）再現性

同時再現性は，2濃度のコントロールおよび患者血清を用いて n=10で測定し，変動係数（以下，CV）を求めた。その結果，CVは2.1～3.9%（平均490.9～4,704.1 pg/mL）であった。日差再現性は，2濃度の患者血清を用いてn=2で15日間測定した結果, CVは 3.3～4.3%（平均483.0～4,702.0 pg/mL）であった（**Table 1**）。

2）希釈直線性

3濃度のプール血清を専用希釈液を用いて10段階希釈を行ったところ，いずれも原点を通る直線が得られ，検量線上限の30,000 pg/mLまで直線が得られることを確認した（**Fig. 1**）。なお，検量線上限を超えたサンプルは装置希釈測定（3倍希釈）を行った。

3）定量限界

低濃度試料を用いてn=2で5日間測定を行い，測定平均値とCVからPrecision Profileを作成し，定量限界を評価した結果，CV10%点は5.2 pg/mL，CV20%点は1.2 pg/mLであった（**Fig. 2**）。

Table 1 Reproducibility

TARC		コントロール		患者血清	
		L	H	L	H
同時再現性	Mean (pg/mL)	670.0	2,078.0	490.9	4,704.1
	Max (pg/mL)	699	2,133	509	4,967
	min (pg/mL)	646	2,014	444	4,360
	SD (pg/mL)	15.9	43.7	19.0	159.2
	CV (%)	2.4	2.1	3.9	3.4
日差再現性	Mean (pg/mL)			483.0	4,702.0
	Max (pg/mL)			525	5,076
	min (pg/mL)			449	4,355
	SD (pg/mL)			20.8	154.2
	CV (%)			4.3	3.3

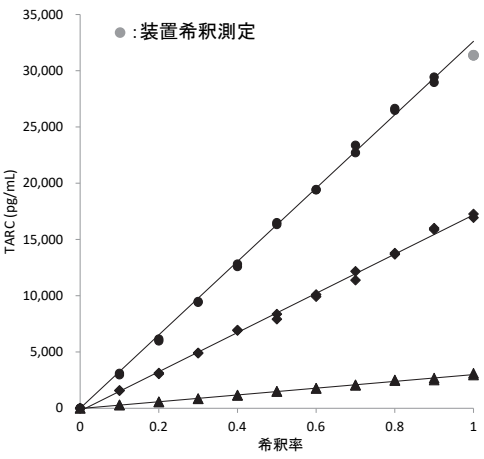


Fig. 1 Dilution Linearity

4）干渉物質の影響

プール血清を用いてビリルビンF，ビリルビンC，溶血，乳び，RFの影響について評価した。なお，干渉物質は干渉チェックAプラスおよび干渉チェックRFプラス（シスメックス株式会社）を用いた。その結果，ビリルビンFは19.1 mg/dLまで，ビリルビンCは21.2 mg/dLまで，溶血は490 mg/dLまで，乳びは1,610 FTUまで，RFは500 IU/mLまで影響は認めなかった（**Fig. 3**）。

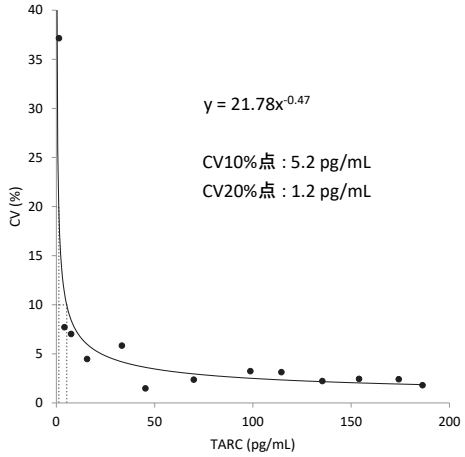


Fig. 2 Limit of quantification

5）対照法との相関

本法であるアキュラシードTARCと，対照法であるHISCL TARC試薬との相関性を評価した結果，n=100，r=1.00，y=1.03x+39.1であった。また，5,000 pg/mL以下の濃度域の相関性は，n = 77，r=1.00，y = 1.03x+41.6であった（**Fig. 4**）。

6）採血管の影響

⑴抗凝固剤入り採血管の影響

4種類の抗凝固剤入り採血管（EDTA-2Na，EDTA-2K，ヘパリンLi，ヘパリンNa）を用いて，血漿と血清（凝固促進剤・分離剤入り採血管）との測定値を比較した。非正規分布であったため，測定値を対数変換した後Paired-T検定を行い，$p<0.05$を統計学的に有意とした。その結果，いずれの採血管も血清よりも有意に低値を示した（**Fig. 5**）。

⑵凝固促進剤入り採血管の影響

6種類の凝固促進剤入り採血管（**Table 2**）を用いて血清間での比較を行った。各種採血管の使用条件は添付文書に従い，3 mLずつ採血し5回転倒混和を行った後，それぞれ静置し凝固する時間をとってから1,200 gで10分遠心した（Table 2）。測定は，遠心直後（遠心0時間後），遠心1時間後，遠心3時間後の合計3回行った。なお，遠心直後の測定についてはHISCL-800でも測定を行った。遠心条件の記載がなかった一部の採血管は，他の採血管と同様

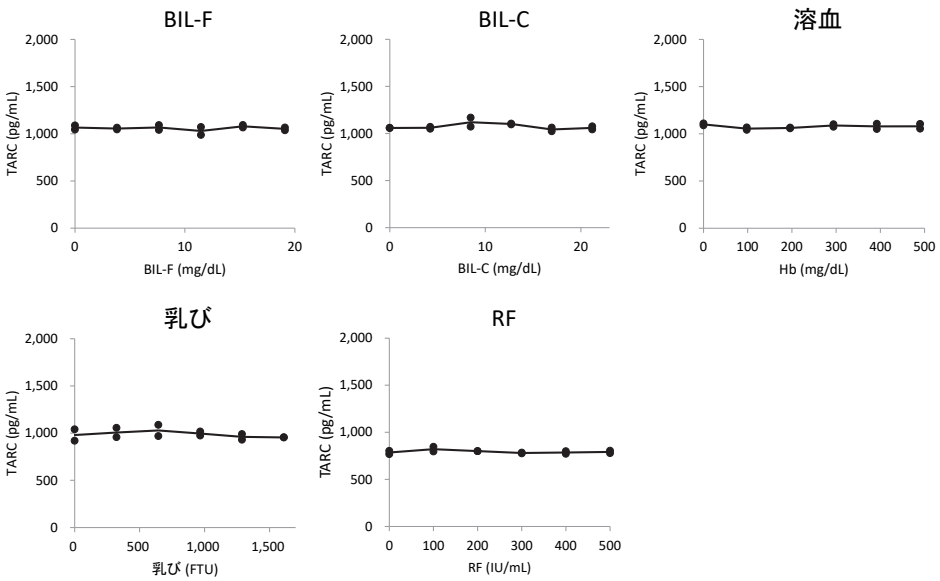


Fig. 3 Effect of interfering substances

の条件に設定した。また，凝固が不十分だった場合には静置時間を延長し，凝固した後遠心した。

① 凝固促進剤入り採血管におけるTARC値への影響

解析にはP管を対照としたPaired T検定を用いた。多重比較となるため，Bonferroni法で有意水準を補正し，p<0.01を統計学的に有意とした。その結果，P管に対し，Accuraseed®はAR管及びSP管で有意な差を認め，HISCLではCG管で有意な差を認めた（**Fig. 6**）。

② 凝固促進剤入り採血管における TARC 値の経時的変化

解析には0時間を対照としたPaired T検定を用いた。上記同様多重比較となるため，Bonferroni法で有意水準を補正し，p<0.025を統計学的に有意とした。いずれの採血管もTARC値の変化は認められなかった（**Fig. 7**）。

4. 考察

再現性，希釈直線性，定量限界，干渉物質の影響および対照法との相関性は，良好な結果が得られた。定量限界については，添付文書上にデータの記載はないが，測定範囲下限値が100 pg/mLであるのに対し，本評価ではCV10%点は5.2 pg/mL，CV20%点は1.2 pg/mLであり，非常に良好な結果が得られた。

採血管の影響について，4種類の抗凝固剤入り採血管（EDTA-2Na，EDTA-2K，ヘパリンLiおよびヘパリンNa）を用いて，血清との測定値の比較を行ったところ，採血管の種類に関係なく，血漿は血清よりも低値を示すことが確認された。血中のTARCはアトピー性皮膚炎

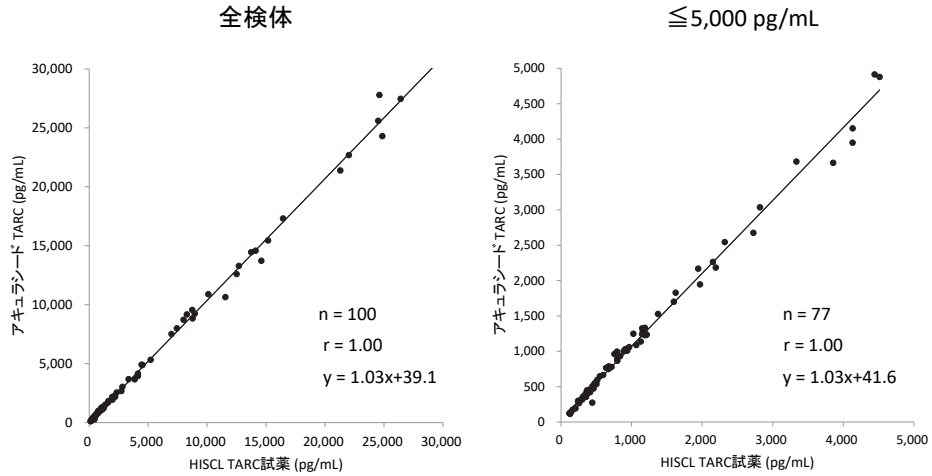
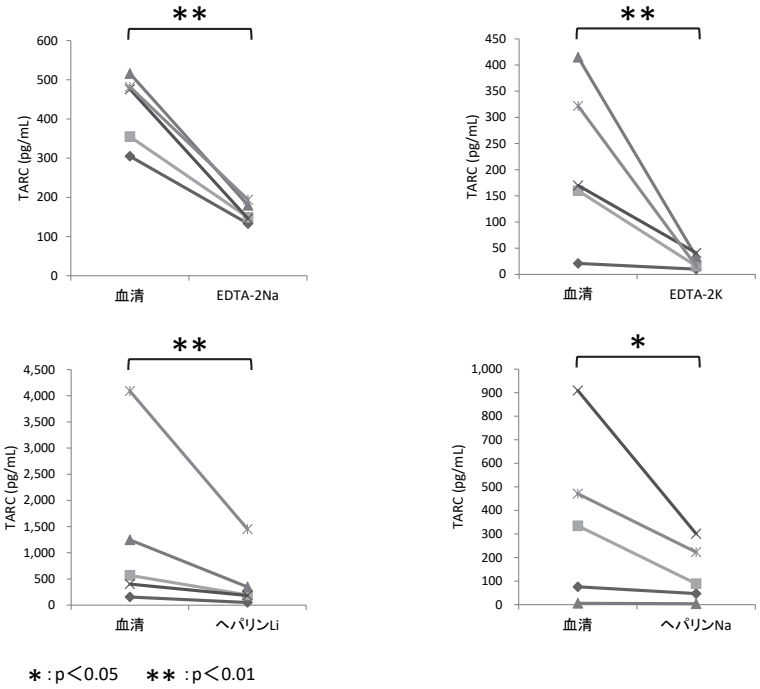


Fig. 4 Correlation between Accuraseed TARC and HISCL TARC

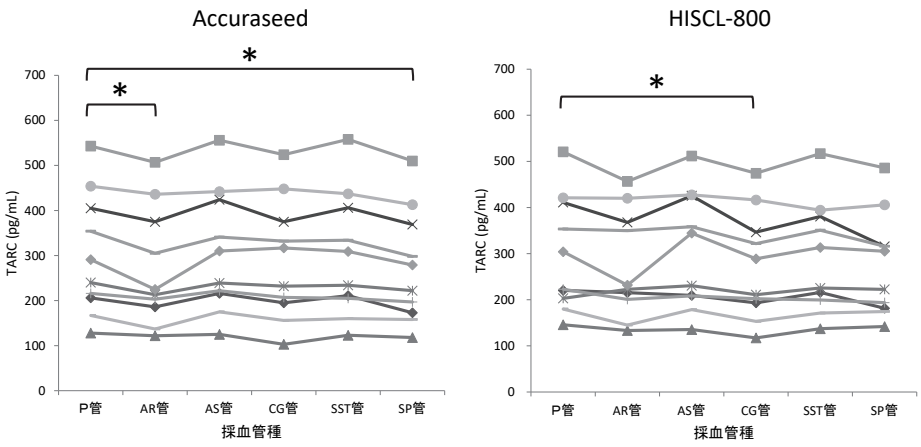
Table 2 Type and condition of vacutainer with coagulation accelerator

	製品名	分離剤	トロンビン	その他	採血量	遠心条件	転倒混和	静置時間
P管	ベノジェクトⅡ真空採血管（テルモ株式会社）	×	×	凝固促進フィルム	3 mL	1,200g × 10分	5回	30分
AR管		○	○	凝固促進フィルム				5分
AS管		○	×	凝固促進フィルム				30分
CG管	インセパックⅡ-D（積水メディカル株式会社）	○	×	凝固促進剤				15分
SST管	BD バキュテイナ採血管（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社）	○	×	凝固促進用シリカ微粒子				30分
SP管	ネオチューブ（ニプロ株式会社）	○	×	凝固促進剤				15分



＊：p＜0.05　＊＊：p＜0.01

Fig. 5　Effect of vacutainer with anticoagulant on TARC assay



＊：p＜0.01

Fig. 6　Effect of vacutainer with coagulation accelerator on TARC assay

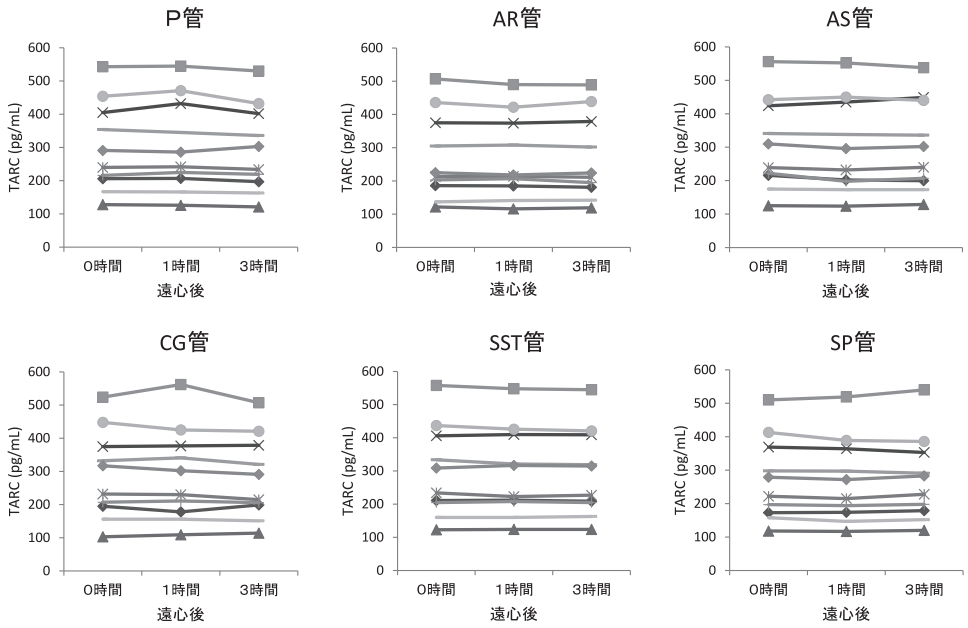


Fig. 7　Temporal change in TARC value of vacutainer with coagulation accelerator

で上昇するが，血清は血漿より5〜10倍高値を示すと報告されている[3]。今回の検討では，血清は血漿よりも約2~20倍高値を示す結果が得られた。血清が高値を示す原因として，血小板にもTARCが含まれていることや，アトピー性皮膚炎患者は血小板中のTARC含有量が多いことなどにより，採血後の凝固の過程でTARCが遊離されることが，その要因として挙げられている[3]。このことから，TARCにおいてアトピー性皮膚炎の病態を把握するには血清での測定が適していると考えられた。しかしながら，血清においてもフィブリンが析出するなど凝固が不十分な場合には，血小板が一部壊れないために偽低値になることが推察され，TARCに関しては採血後十分に凝固した状態で測定することが望ましいと思われる。

次に，6種類の凝固促進剤入り採血管を用いて血清間での測定値への影響を評価したところ，いくつかの採血管でP管に対し有意な差が認められた。しかしながら，有意差の認められた採血管とP管との差の平均は30 pg/mL未満であり，各種採血管の測定平均値の10%以内にとどまっていることから，臨床的には問題のない程度であると考えられる。さらに凝固促進剤入り採血管ごとにTARC値の経時的変化を評価したが，いずれの採血管も経時的変化を認めなかった。このことより，TARCはいずれの凝固促進剤入り採血管でも実用的には問題なく測定が可能であると考えられる。

5. 結論

今回，富士フイルム和光純薬株式会社より発売されたTARCの測定試薬であるアキュラシードTARCは，測定時間が10分と短時間であり，診察前検査にも十分対応できるため，検査結果をすぐに治療に反映することが可能である。また，検体量も10 μLと微量であるため，小児などの少量検体においても測定可能である。今回の基礎的性能評価では非常に良好な性能を有していることが確認でき，日常検査における活躍が期待される。

本論文の一部は，第69回日本医学検査学会（2020年）にて発表した。

本論文の発表に関連し，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文　献

1）加藤則人，大矢幸弘，池田政憲ほか．アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018．日本皮膚科学会雑誌

2018;128(12):2431-2502
2) 常深祐一郎．アトピー性皮膚炎診療における血清TARC値の活用．J Environ Dermatol Cutan Allergol 2017;11(3):220-226
3) 藤澤隆夫．小児アトピー性皮膚炎のバイオマーカー：TARC，そして新しいSCCA2を中心に．アレルギー2018;67(8):981-986

化学発光酵素免疫測定法を原理とする「ルミパルスプレスト IL-2R」の性能評価

Performance evaluation of the soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) measurement reagent "Lumipulse Presto IL-2R" based on chemiluminescent enzyme immunoassay

前田大槻[1)]　鍵田正智[1,2)]　出口松夫[2)]　塚本寛子[1,2)]　吉岡　範[1,2)]
高尾美有紀[1,2)]　田原和子[1)]　前田育宏[1)]　日高　洋[1)]

要旨　今回我々は，化学発光酵素免疫測定法を原理とする「ルミパルスプレスト IL-2R」について性能評価を行った。

併行精度，希釈直線性において，良好な成績を示し，高濃度領域まで直線性が認められた。このため，日常検査において希釈再検査の減少に繋がると考えられた。さらに現行法である「ステイシアCLEIA IL-2R」との相関関係も良好な結果であった。また骨髄移植後患者2名のsIL-2R濃度の推移を調査したところ，両法で同様の推移を示すことが確認された。

以上より日常検査法として使用可能と思われた。

Key words　sIL-2R，LUMIPULSE L2400，STACIA，GVHD

1. はじめに

インターロイキン-2レセプター(interleukin-2 receptor；IL-2R）は，リンパ球表面に存在し，リンパ球の休止状態においてβ鎖とγ鎖で構成されているが，抗原刺激などによりリンパ球が活性化されるとα鎖が発現する。可溶性インターロイキン-2レセプター（soluble interleukin-2 receptor；sIL-2R）は，α鎖の一部がプロテアーゼにより切断され，血中に遊離したものであり，免疫機構活性化の指標になると考えられている。

保険適応は非ホジキンリンパ腫，成人T細胞白血病リンパ腫（ATL：adult T-cell leukemia-lymphoma）またはメトトレキサート使用中のリンパ増殖性疾患の診断，経過観察に限られているが，上記以外の造血器腫瘍や，自己免疫疾患，ウイルス感染症など様々な疾患の病勢を反映すると報告されている[1-2)]。他にも，骨髄移植患者において骨髄の生着や急性GVHDのモニタリングに有用とされており[3-6)]，臨床の場で広く利用されている。

今回，我々は新たに富士レビオ株式会社より発売された化学発光酵素免疫測定法（Chemiluminescent enzyme immunoassay：CLEIA）を原理とするsIL-2R測定試薬「ルミパルスプレスト IL-2R」について，その基本性能を評価し，現行法である「ステイシアCLEIA IL-2R」との比較検討を実施した。

2. 材料および方法

1）材料

大阪大学医学部附属病院臨床検査部にsIL-2R検査の依頼があった入院および外来患者の残余血清を用いた。なお本研究は，大阪大学医学部附属病院観察研究倫理審

Received Mar. 2, 2021; Accepted Jul. 5, 2021
Taiki MAEDA, Masanori KAGITA, Matsuo DEGUCHI, Hiroko TSUKAMOTO, Nori YOSHIOKA, Miyuki TAKAO, Kazuko TAHARA, Ikuhiro MAEDA, Yoh HIDAKA.
[1)] 大阪大学医学附属病院　臨床検査部
〒565-0871　吹田市山田丘2丁目15番
The laboratory for Clinical Investigation, Osaka university hospital, 2-15, Yamadaoka, Suita 565-0871
[2)] 大阪大学医学部附属病院　感染制御部
Division of Infection Control and Prevention, Osaka university hospital
Corresponding author：前田大槻
TEL：06-6879-6676　FAX：06-6879-6677
E-mail：taiki@hosp.med.osaka-u.ac.jp

査委員会の承認を得て実施した。(承認番号：16022)

2）方法

以下の試薬および機器を用いて検討を行った。

(1)検討試薬「ルミパルスプレスト IL-2R」(富士レビオ株式会社：以下LUM)[7]

本試薬は，CLEIAを測定原理とする2ステップサンドイッチ法である。第一反応は，抗IL-2Rマウスモノクローナル抗体感作粒子50 μLに，試料10 μLを加え，攪拌後37 ℃で8分間インキュベートすることで，試料中のsIL-2Rが，抗体感作粒子に捕捉される。洗浄後，第二反応は，アルカリホスファターゼ（ALP）標識抗IL-2Rマウスモノクローナル抗体50 μLを加え，攪拌後37 ℃で8分間インキュベートすることで，第一反応で捕捉されたsIL-2RとALP標識抗IL-2Rモノクローナル抗体が結合する。再び洗浄が行われ，基質液（AMPPD）を加え，攪拌後37 ℃で4分間インキュベートすることで，AMPPDがALPによって加水分解され発光する。この発光量を測定し，あらかじめ作成したキャリブレーションカーブを用いてsIL-2R濃度を算出する。なお，測定装置は全自動化学発光酵素免疫測定システム「ルミパルス® L2400」にて，規定のプログラムを使用して測定を行った。

Table 1　Within-run precision of LUM.

n=10	Low	Middle	High	Very High
MEAN（U/mL）	157.1	600.8	6349.4	62609.3
range（U/mL）	5.9	24.7	274.8	3620.7
S.D.（U/mL）	1.8	8.0	88.7	1011.1
C.V.（%）	1.2	1.3	1.4	1.6

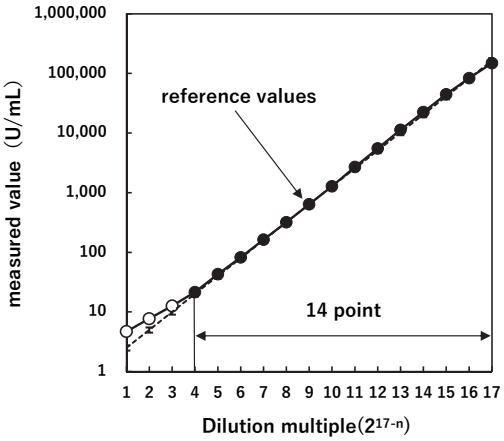


Fig. 1　Linearity in the measurement of sIL-2R.

(2)比較対照試薬「ステイシアCLEIA IL-2R」(株式会社LSIメディエンス：以下STA)[8]

本試薬は，CLEIAを測定原理とする1ステップサンドイッチ法である。なお，測定装置は全自動臨床検査システム「STACIA®」にて，規定のプログラムを使用して測定を行った。

3. 成　績

1）併行精度

sIL-2R濃度の異なる4種類のプール血清を試料とし，LUMにて10回の重複測定を行った。その結果はTable 1に示すように，変動係数（C.V.）は1.2～1.6%であった。

2）希釈直線性

sIL-2R高濃度プール血清をウシアルブミン加PBSにて2^n希釈したものを試料とし，LUMにて測定を行った。希釈試料の中央値である640.4 U/mLを基準値として算出した理論直線より，誤差が10%以内であったものを直線性があると仮定すると，その結果はFig. 1に示すように，14ポイント（21.5～148,319.0 U/mL）の間で直線性を認めた。

3）相関性

患者血清158例を試料とし，LUMとSTAにて測定を行った。その結果はFig. 2に示すように，回帰式はy(LUM) = 1.10x(STA) − 66.7，相関係数はr = 0.991であった。

4）測定値の推移の比較

現行法との測定値の推移を比較するために，骨髄移植を受け，その後急性GVHDと診断された患者2例について調査した。

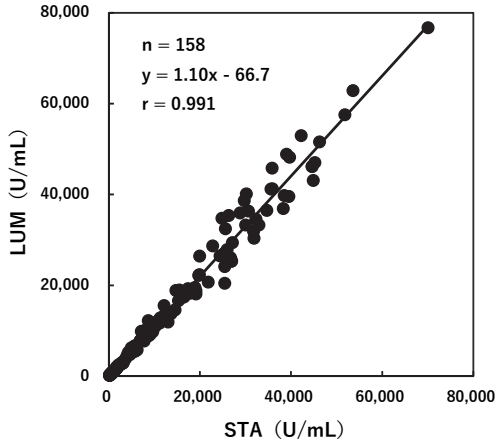


Fig. 2　Correlation of sIL-2R between LUM and STA.

⑴症例1

急性骨髄性白血病の治療目的で骨髄移植を行い，その後，急性GVHDを発症した症例のデータを**Fig. 3**に示す。GVHD予防のためにシクロスポリン投与下にて骨髄移植を行い，その後のsIL-2R濃度はLUMとSTAともに400～500 U/mL付近で推移していたが，14日目から上昇を認めた。17日目からは好中球が3日間続けて500個/μL以上を示したことから骨髄は生着したと考えられるが，皮疹などの臨床症状により急性GVHDの発症が確認された。この時のsIL-2R測定値はLUMで1,431.0 U/mL，STAで1,362 U/mLであった。その後，ステロイド剤（ソル・メドロール）の投与により症状は改善し，免疫抑制剤はタクロリムスへ変更となった。sIL-2R測定値は両法ともに徐々に低下し，400～500 U/mL付近を推移した。

⑵症例2

骨髄異形成症候群の治療目的で骨髄移植を行い，その後，急性GVHDを発症した症例のデータを**Fig. 4**に示す。症例1と同様にGVHD予防のためにシクロスポリン投与下にて骨髄移植を行った。骨髄移植後のsIL-2R濃度はLUMとSTAともに700～1,000 U/mL付近で推移していたが，12日目より上昇をみとめた。18日目から好中球が3日連続で500個/μL以上を示し，骨髄の生着が示唆された。31日目からsIL-2R濃度は両法ともに再上昇し，嘔吐や腹部不快感などの消化器症状の出現，47日目に皮疹拡大などの症状から急性GVHDの診断となった。この時のsIL-2R測定値はLUMで2,852.8 U/mL，STAで2,783 U/mLであった。その後，症例1と同様にステロイド剤（ソル・メドロール）の投与が行われ，免疫抑制剤がタクロリムスへと変更された。症状の改善がみられ，sIL-2R測定値は両法ともに徐々に低下し，700～1,000 U/mL付近を推移した。

4. 考　察

今回我々は，化学発光酵素免疫測定法を原理とする「ルミパルスプレスト IL-2R」の性能評価を行った。

併行精度の検討では，すべての濃度において変動係数（C.V.）は2 %以下と良好で，精度の高い測定法であることが確認された。

希釈直線性の検討では，理論直線と比して14ポイント間で測定範囲上限のほぼ150,000 U/mLまで直線性を認めた。また，今回は図には示していないが同様の検討において，現行法であるSTAのそれは8ポイントであったため，より優れた直線性を有していることが確認された。また，STA

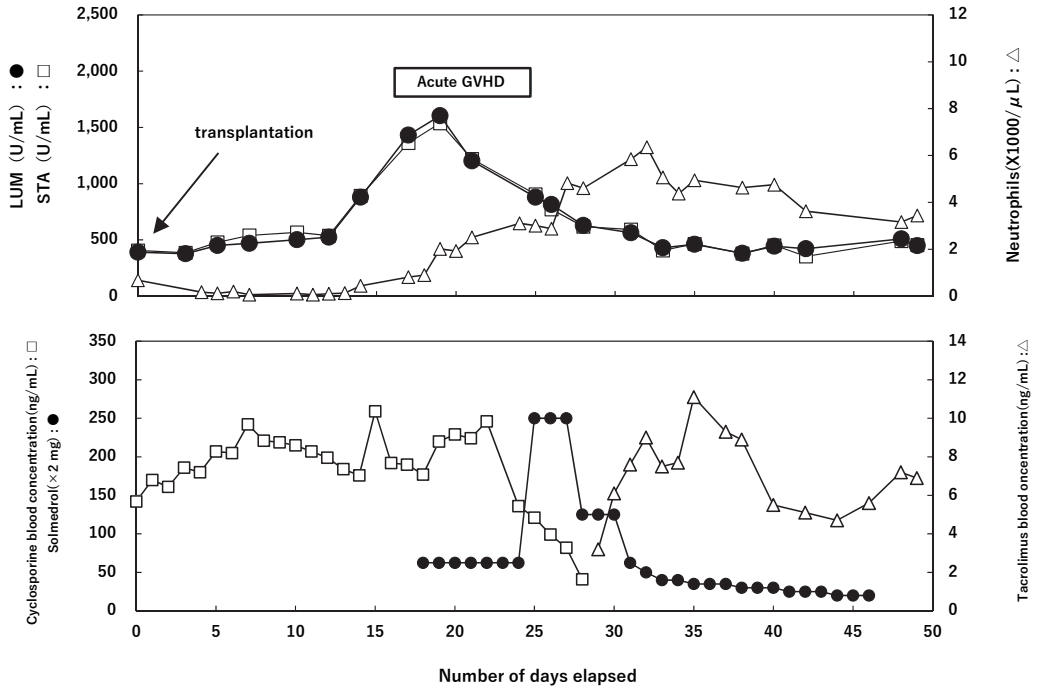


Fig. 3　Change in sIL-2R values after bone marrow transplantation and drug administration period of case1.

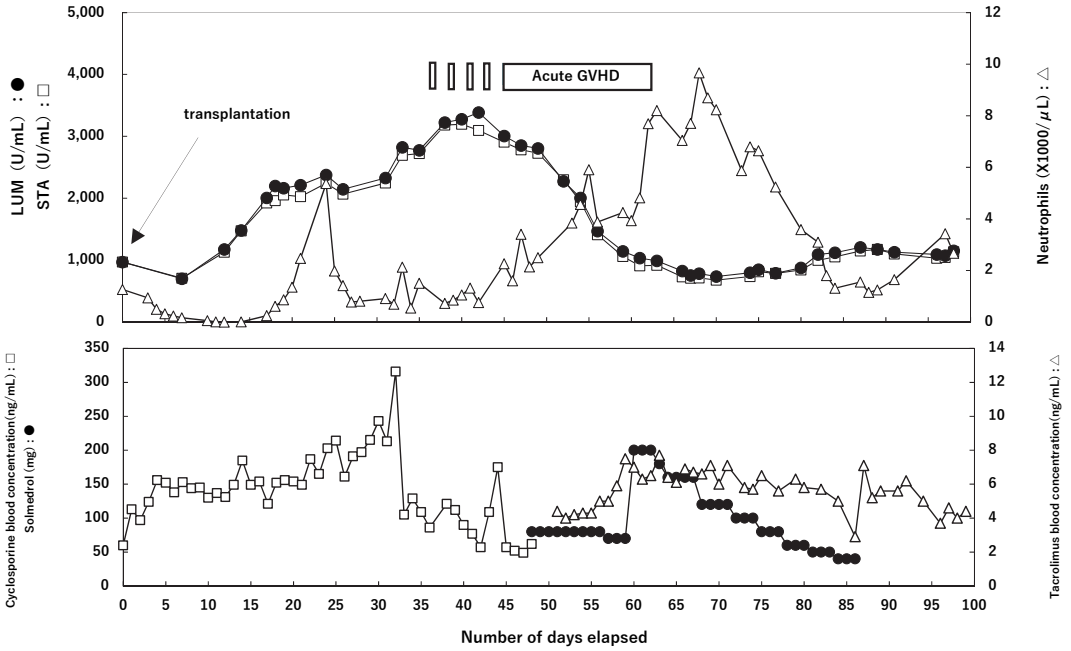


Fig. 4 Change in sIL-2R values after bone marrow transplantation and drug administration period of case2.

の測定範囲は50～100,000 U/mLとされているが，LUMのそれは30～150,000 U/mLと，STAに比較して高濃度領域までの測定が可能であり，日常検査における希釈再検査の頻度が低減すると思われた。

STAとの相関性より，回帰式および相関係数はともに良好であり，また，測定値の推移の比較において，シクロスポリンやタクロリムスなどの免疫抑制剤投与時，GVHD発症時およびステロイド剤（ソル・メドロール）投与時のsIL-2R測定値の推移は同様であった。このため，現行法であるSTAからLUMへの測定法変更時においても，各患者の経過観察に大きな問題は発生しないと思われる。

以上の結果より，LUMは日常検査法として有用性の高い検査法と思われた。近年，sIL-2R院内測定のニーズが高まっており，本装置は多くの施設に導入されていることから，sIL-2Rの院内測定が広く普及することを期待する。

5. 結　論

「ルミパルスプレスト IL-2R」は併行精度や希釈直線性など基本性能に優れており，測定範囲も広く高濃度領域まで直線性が認められたため，日常検査において希釈再検査の頻度低減に繋がることが示唆された。また，現行法の「ステイシアCLEIA IL-2R」と良好な相関性を認め，測定値の推移も同様であったため，測定法変更時においても，各患者の経過観察に大きな影響はないと考えられる。以上の結果から，日常検査法として使用可能と思われた。

本論文の要旨は，日本臨床検査自動化学会第51回大会にて発表した。

本論文の発表に関連し，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文　献

1) Rubin LA, and Nelson DL, The soluble interleukin-2 receptor: biology, function, and clinical application. Annals of internal medicine. 1990;113:619-627
2) 幸田久平，館田一郎，中村隆志ほか，悪性リンパ腫における血清中可溶性interleukin-2受容体測定の臨床的意義．癌の臨床．1994;11:1213-1218
3) Foley R, Couban S, Walker I, et al, Monitoring soluble interleukin-2 receptor levels in related and

unrelated donor allogeneic bone marrow transplantation. Stockton Press. 1998;21:769-773
4) 幸田久平，射場浩一，中村隆志ほか，骨髄移植患者における血清中可溶性interleukin-2受容体測定の臨床的意義．今日の移植．1995;8:641-646
5) 小林寿美子，田中淳司，今村雅寛，同種骨髄移植と血清可溶性IL-2 receptor値の動態に関する研究．今日の移植．1998;9:573-578
6) 塚本寛子，出口松夫，鍵田正智ほか，CLEIA法を原理とするイムライズ2000試薬「シーメンス・イムライズIL-2R Ⅱ(2000)」の基本性能．日本臨床検査自動化学会会誌．2014;39:673-676
7) 石原有理，下坂浩則，蔵野信ほか，免疫発光測定装置ルミパルスL2400を用いた可溶性インターロイキン-2レセプター測定試薬「ルミパルスプレスト IL-2R」の基礎的性能評価．医学検査．2020;69:340-345
8) 伏見美津恵，雨宮憲彦，風間文智ほか．新しく開発された可溶性インターロイキン受容体（soluble Interleukin-2 receptors：sIL-2R）測定試薬の基礎的検討．医学と薬学．2016;73:875-883

メディセーフフィット®プロⅡの基礎的検討

Evaluation of glucose analyzer using POCT MEDISAFE FIT ProⅡ

清水康平[1)]　永友利津子[2)]　小野佳一[1)]　高橋　恵[1)]
三宅加奈[2)]　蔵野　信[1)]　脇　嘉代[2)]　矢冨　裕[1)]

要旨　メディセーフフィット®プロⅡ（プロⅡ）は従来機に比べ，測定範囲およびHct値の許容範囲が広くなった。POCTは，医療法等の法律の一部改正にともない精度の確保が重要視され，国際規格に基づき評価がされている。プロⅡの同時再現性，日差再現性，直線性，相関性，Hct・干渉物質・共存物質の影響を評価した。基礎的性能評価においてメディセーフフィット®プロⅡはCLSI POCT 12-A3やISO 15197:2013の基準を満たしている。日常臨床においては予期せぬ結果に遭遇することもあるが，測定原理等を知った上で，結果を解釈することが医療従事者に求められる。

Key words　point-of-care testing，self-monitoring blood glucose，International Organization for standardization (ISO) 15197:2013，Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) POCT12-3A

1. はじめに

メディセーフフィット®プロⅡ（以下プロⅡと略す）は，測定原理にGOD-比色法を用いたPOCT測定機器である。同機器には，測定精度を向上させたメディセーフフィットプロチップ”（1000モード）とメディセーフフィットチップ”（600モード/互換モード）の両チップを使用できる。本機器の1000モードは，従来機に比べ，測定範囲（20 mg/dL～600 mg/dLから10 mg/dL～1000 mg/dL）およびHct値の許容範囲（20 %～60 %から10 %～70 %）が広くなっている。

検体検査の品質・精度の確保に関わる医療法等の一部を改正する法律（平成29年法律第57号）が，関連する厚生労働省令と合わせ，2018年（平成30年）12月1日に施行となり，医療機関自ら実施する検体検査の精度確保の基準が初めて明確にされた。これは，診療に供する検体検査すべてが対象であり，大型分析装置のみならず，POCT（Point-of-care testing）として用いる機器で実施された検査も含まれる。

国際規格として，SMBG(Self-Monitoring Blood Glucose)測定機器にはISO(International Organization for Standardization)15197:2013[1)]が適応され，POCT対応機器にはCLSI（the Clinical and Laboratory Standards Institute）POCT12-3A[2)]やPOCT13c[3)]に基準が定められており，これを満たすように開発されている。

著者らは，プロⅡの基礎的性能評価を健常人ボランティア検体，患者検体を用いて行ったので，その結果を報告する。

2. 測定機器，材料および評価方法

測定機器およびチップ：測定機器はプロⅡ2台を用い，チップはプロⅡ専用のメディセーフフィットプロチップ

Received Apr. 9，2021；Accepted Jul 26，2021
Kohei SHIMIZU[1)]，Ritsuko NAGATOMO[2)]，Yoshikazu ONO[1)]，Megumi TAKAHASHI[1)]，Kana MIYAKE[2)]，Makoto KURANO[1)]，Kayo WAKI[2)]，Yutaka YATOMI[1)]
[1)]東京大学医学部附属病院　検査部
[2)]東京大学医学部附属病院　企画情報運営部
[1)]Department of Clinical Laboratory, The University of Tokyo Hospital
[2)]Department of Healthcare Information Management, The University of Tokyo Hospital
〒113-8655　東京都文京区本郷7-3-1
7-3-1 Hongo, Bunkyoku, Tokyo 113-8655
Corresponding author：清水康平
E-mail：kouhei.s1205@gmail.com

とSMBGでも使用できる従来のメディセーフフィットチップを用いた。比較対照法は日本臨床化学会の血清グルコース測定法の勧告法[4]であるHK-G6PDH法を採用している汎用自動分析装置LABOSPECT008（日立ハイテック）によって測定し，得られた血糖値を標準値とした。患者血液および健常者ボランティア血液のヘマトクリット（Hct）値の測定は多項目自動血球計数装置XN-1000（シスメックス社）によって測定した。

方法：オプトアウトでの同意を得た患者および健常者ボランティアの血液検体，コントロール液を用いて，以下の7項目について性能評価を行った。プロⅡにおいてフッ化ナトリウムが測定値に影響することが知られており，健常者ボランティアはヘパリン入り採血管，患者検体はEDTA-2K入り採血管を使用した。すべての検体はプロⅡの1000モード，600モードにて測定後，3000 rpm 5分で遠心し，得られた血漿を分離した後，HK-G6PDH法によって測定し，POCT測定値と標準値を比較した。性能評価の基準はPOCT対応機器の CLSI POCT12-3AおよびPOCT13cを用い，評価基準のない項目についてはSMBGの評価基準であるISO 15197:2013を代用した。なお，本検討はテルモ株式会社と受託研究を交わし，東京大学医学部倫理委員会による承認を受けて行った（承認番号2018029NI）。

1）同時再現性

3名の患者の全血検体を使用し，1検体あたり10回の連続測定を行った。

変動係数（以下CVと略す）を求め，評価した。

2）日差再現性

患者検体を用いての検討は，解糖や溶血の影響を無視できず，評価が困難なため，テルモ社指定の3種類の糖濃度設定があるコントロール溶液（高濃度約300 mg/dL, 中濃度約120 mg/dL,低濃度約40 mg/dL）を検体とした。それぞれの検体を9日間にわたって測定した。CVを求め，評価した。

3）希釈直線性

健常者ボランティア5名からヘパリン採血管に採血後,1日放置した血糖値4 ± 2 mg/dLの全血を使用した。全血を希釈用全血とGlucose溶液添加用全血に分け，Glucose溶液添加用全血には45 w/v% D(+)-グルコース溶液（富士フィルム和光純薬）を添加し，Glucose添加全血（血糖値1124 mg/dL）とした。さらに，このGlucose添加全血を希釈用全血によって希釈し1倍から10倍までの希釈系列を作成した。

4）相関性

EDTA-2K入り採血管に採取された321名分の患者全血を用いた。なお,321検体のうち121検体には45 w/v% D(+)-グルコース溶液を添加してから測定した。CLSI POCT 12-3Aの2つの基準である「グルコース濃度が100 mg/dL以上の時は，検査室標準機に対し± 12.5 %以内，グルコース濃度が100 mg/dL未満の時は，検査室標準機に対し± 12 mg/dL以内を満たす検体が95 %以上あること」および「グルコース濃度が75 mg/dL以上の時は，検査室標準機に対し± 20 %以内，グルコース濃度が75 mg/dL未満の時は，検査室標準機に対し± 15 mg/dL以内を満たす検体が98 %以上あること」を用いて評価した。

5）Hctの影響

健常者ボランティア1名からヘパリン採血管に採血後，1日放置した血糖値4 mg/dLの全血に，45 w/v% D(+)-グルコース溶液を添加し最終グルコース濃度が低濃度（77 mg/dL), 中濃度（131 mg/dL), 高濃度（334 mg/dL）のものをそれぞれ血漿成分と血球成分に分離し，Hct値が10 %～70 %になるように血球成分と血漿成分を再混合させた調整血液計21検体を測定に用いた。評価はSMBGに用いられているISO 15197:2013の基準である「ヘマトクリット正常検体（42 % ± 2 %）における平均血糖値とその測定器の動作範囲内ヘマトクリット検体における平均血糖値の差が± 10 mg／dL（100 mg／dL未満）もしくは± 10 %（100 mg／dL以上）以内であること」を用いた。

6）干渉物質の影響

干渉チェックA（シスメックス社）を使用し，ビリルビンF（非抱合型ビリルビン），ビリルビンC（抱合型ビリルビン），乳糜（ホルマジン），溶血ヘモグロビンの4種類を干渉物質として用いた。健常者ボランティア2名の全血に45w/v% D(+)-グルコース溶液を添加して1名分は高濃度（約260 mg/dL), もう1名分は低濃度（約80 mg/dL）に調整し，1干渉物質あたり4検体計32検体を用意して，異なる血糖濃度におけるそれぞれの干渉物質の影響を評価した。評価はSMBGで用いられているISO 15197:2013の基準である「干渉物質無添加の検体における平均血糖値と干渉物質を添加した検体における平均血糖値の差が, ± 10 mg／dL（100 mg／dL未満）もしくは± 10 %（100 mg／dL以上）以内であること」を用いた。

7）共存物質の影響

共存物質としてアスコルビン酸, アセトアミノフェン，マルトース，プラリドキシムヨウ化メチル（PAM），ヨウ化カリウムを選択した。方法は6）干渉物質影響と同様の処理・評価を行った。

3. 結果

1）同時再現性

患者血液を用いた検討結果を**Table 1**に示す。CVはいずれも5％未満であった。

2）日差再現性

コントロール液を用いた検討結果を**Table 1**に示す。CVは5％未満であった。

3）希釈直線性

1000モードと600モードの希釈直線性を**Fig. 1**に示す。F検定の結果，1000モード，600モードの順にP＝0.43, P＝0.47であり，1000モードでは1000 mg/dLまで，600モードでは600 mg/dLまで直線性が確認できた。

4）相関性

1000モードと600モードによる測定結果と比較対照法であるHK-G6PDH法による測定結果の相関を**Fig. 1**に示す。321検体の平均Hct値は38.8 %（20.8 %～54.0 %）であった。HK-G6PDH法に対するそれぞれの相関係数は1000モード，600モードの順にr=0.99，r=0.99であった。CLSI POCT 12A-3の基準による基準1，基準2を満たした検体の割合は1000モードにおいて96.6 %，100 %，600モードにおいては95.2 %，99.3 %であった。

5）ヘマトクリット（Hct）の影響

結果を**Table 2**に示す。調整前のヘマトクリット値は低濃度，中濃度，高濃度の順に43.7 %，41.2 %，42.9 %であり，この時の血糖値をヘマトクリット（Hct）正常検体の血糖値とした。Hct値10 %未満（メーカー保証範囲外）では中濃度において，Hct正常検体の血糖値に対して，10 %以上低値であった。Hct値10 %～70 %ではISO 15197：2013の基準を満たした。

6）干渉物質の影響

干渉物質の影響を**Table 3**に示す。いずれの干渉物質の影響もISO 15197:2013の評価基準内であった。一方，基準内であるものの，非抱合型ビリルビン，抱合型ビリルビンが干渉物質である場合は，これらが高濃度になるに従い，血糖値は低値となる傾向を認めた。

Table 1　Reappearance

A)

1000 mode　(mg/dL)

sample	A	B	C
1	31	109	339
2	30	108	339
3	30	108	331
4	30	108	327
5	31	103	329
6	31	104	322
7	30	104	330
8	30	104	324
9	31	102	324
10	30	103	329
MV	30.4	105.3	329.4
MIN	30.0	102.0	322.0
MAX	31.0	109.0	339.0
SD	0.5	2.6	5.8
CV%	1.70	2.49	1.77

B)

600 mode　(mg/dL)

sample	A	B	C
1	32	115	355
2	32	115	354
3	32	114	355
4	33	112	351
5	31	112	346
6	32	111	348
7	32	108	345
8	32	112	348
9	31	110	354
10	32	110	349
MV	31.9	111.9	350.5
MIN	31.0	108.0	345.0
MAX	33.0	115.0	355.0
SD	0.6	2.3	3.8
CV%	1.78	2.04	1.09

C)

1000 mode　(mg/dl)

concentration of control liquid	low	medium	high
day1	29.3	107.0	334.7
day2	28.7	106.3	336.7
day3	29.3	104.7	336.0
day4	29.0	103.7	333.0
day5	28.7	103.7	336.3
day6	29.0	103.3	332.0
day7	30.3	107.7	325.0
day8	30.0	107.3	330.7
day9	29.7	107.7	331.0
mean	29.3	105.7	332.8
SD	0.544	1.746	3.503
CV	1.86%	1.65%	1.05%

D)

600 mode　(mg/dl)

concentration of control liquid	low	medium	high
day1	31.7	115.0	362.7
day2	31.0	114.3	358.7
day3	31.7	112.3	358.3
day4	31.3	110.7	348.0
day5	31.0	110.0	350.3
day6	31.7	111.7	340.7
day7	32.0	112.3	346.7
day8	31.3	110.7	350.7
day9	31.3	111.7	348.3
mean	31.4	112.1	351.6
SD	0.314	1.577	6.564
CV	1.00%	1.41%	1.87%

They are measurement values for ten times in a row (A, B) and by the day for nine days (C, D). A and C were measured by 1000 mode. B and D were measured by 600 mode.

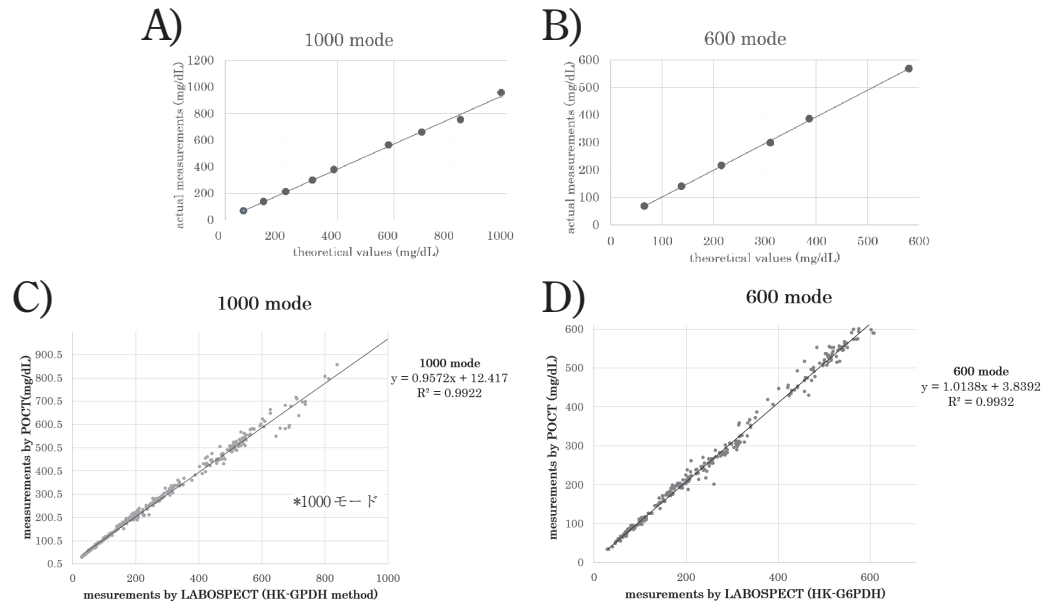


Fig. 1 Linearities and Correlations
Linearities are shown A was measured by 1000 mode, B was measured by 600 mode. Correlations are shown C and D. C measured by 1000 mode, has r=0.99. D measured by 600 mode, has r=0.98.

Table 2 Effects of Hematocrit

A)

1000 mode (mg/dl)

Hct values	9.9	23.1	36.8	43.7	57.7	62.6	74.2
actual measurements	69.7	71.3	78.7	74.0	76.3	73.3	74.7
the defference from standard value(±10 mg/dL)	4.3	2.7	4.7		2.3	0.7	0.7
Hct values	9.8	19.5	28.0	41.2	50.7	60.6	62.4
actual measurements	111.7	116.7	124.7	129.0	122.3	118.0	122.0
the defference from standard value(±10 %)	13.4	9.6	3.4		5.2	8.5	5.4
Hct values	10.1	17.6	28.1	42.9	48.2	56.7	65.4
actual measurements	315.3	305.7	329.3	329.3	312.0	301.0	302.3
the defference from standard value(±10 %)	4.3	7.2	0.0		5.3	8.6	8.2

B)

600 mode (mg/dl)

Hct values	9.9	23.1	36.8	43.7	57.7	62.6	74.2
actual measurements	68.7	72.0	80.0	77.0	80.0	67.7	77.7
the defference from standard value(±10 mg/dL)	8.3	5.0	3.0		3.0	9.3	0.7
Hct values	9.8	19.5	28.0	41.2	50.7	60.6	62.4
actual measurements	111.7	119.7	122.7	132.7	128.0	121.7	121.0
the defference from standard value(±10 %)	15.8	9.8	7.5		3.5	8.3	8.8
Hct values	10.1	17.6	28.1	42.9	48.2	56.7	65.4
actual measurements	322.3	315.3	334.0	334.7	318.7	312.3	318.7
the defference from standard value(±10 %)	3.7	5.8	0.2		4.8	6.7	4.8

Cells of standard value are filled by blue. The values in medium concentration and the lowest Hct , cells were painted with orange, deviated from requires of ISO 15189;2013.

7）共存物質の影響

共存物質の影響を**Table 4**に示す。いずれの共存物質もCLSI EP07-A2[5]に定められる濃度においてはISO 15197：2013の基準内であった。一方，CLSI EP07-A2[5]に定められた濃度（アセトアミノフェン20.0 mg/dL，アスコルビン酸6.0 mg/dL）以外の検討では一部，基準を満たさなかった。アセトアミノフェンの高濃度検体（アセトアミノフェン27.0 mg/dL）においては，600モードで測定した場合，無添加検体の血糖値と比較して11.82％低く，基準を外れた。また，アスコルビン酸の高濃度検体（アスコルビン酸6.02 mg/dL）および低濃度検体（アスコルビン酸8.67 mg/dL）においては1000モード，600モードともに基準を外れた。

Table 3 Effects of Interference substance

mg/dL

Bilirubin C		0	7.06	14.1	21.2
1000 mode	actual mesurements	233.7	237.0	234.0	212.0
	difference from 0 point		1.43%	0.14%	9.27%
600 mode	actual mesurements	238.5	243.0	241.0	224.5
	difference from 0 point		1.89%	1.05%	5.87%
1000 mode	actual mesurements	80.3	79.3	77.7	72.0
	difference from 0 point		1.00	2.67	8.33
600 mode	actual mesurements	83.0	82.5	81.0	77.5
	difference from 0 point		0.50	2.00	5.50

mg/dL

Hemolytic hemoglobin		0	163.2	326.8	490.0
1000 mode	actual mesurements	251.0	259.7	263.3	250.3
	difference from 0 point		3.45%	4.91%	0.27%
600 mode	actual mesurements	263.5	272.5	272.5	268.5
	difference from 0 point		3.42%	3.42%	1.90%
1000 mode	actual mesurements	82.7	84.0	85.0	84.3
	difference from 0 point		1.33	2.33	1.67
600 mode	actual mesurements	86.5	88.5	89.0	90.5
	difference from 0 point		2.00	2.50	4.00

mg/dL

Bilirubin F		0	6.36	12.7	19.1
1000 mode	actual mesurements	274.0	262.7	260.0	249.7
	difference from 0 point		4.14%	5.11%	8.88%
600 mode	actual mesurements	281.5	288.0	276.5	266.0
	difference from 0 point		2.31%	1.78%	5.51%
1000 mode	actual mesurements	79.7	79.7	78.0	76.3
	difference from 0 point		0.00	1.67	3.33
600 mode	actual mesurements	84.5	85.0	82.5	83.0
	difference from 0 point		0.50	2.00	1.50

mg/dL

Formazine Turbidity		0	536.1	1073.9	1610.0
1000 mode	actual mesurements	264.3	279.7	273.3	258.3
	difference from 0 point		5.80%	3.40%	2.27%
600 mode	actual mesurements	275.5	291.0	298.0	280.3
	difference from 0 point		5.63%	8.17%	1.75%
1000 mode	actual mesurements	83.7	83.7	83.3	86.0
	difference from 0 point		0.00	0.33	2.33
600 mode	actual mesurements	87.0	87.0	87.0	89.5
	difference from 0 point		0.00	0.00	2.50

There were effects of four interference substances (conjugated bilirubin: bilirubin C, unconjugated bilirubin: bilirubin F, Hemolytic hemoglobin, Chyle: Formazine Turbidity). The unit are shown %, when blood glucose level is 100 mg/dL or more in accordance with ISO 15197:2013.

Table 4 Effects of Coexisting materials

mg/dL

ascorbic acid		Coexisiting material concentrations (mg/dL)	0.0	1.5	3.0	4.5	6.0
high blood glucouse sample (≥ 100mg/dL)	1000 mode	actual mesurements	259.0	252.7	244.7	243.0	222.7
		difference from 0 point		2.45%	5.53%	6.18%	14.03%
	600 mode	actual mesurements	256.7	249.7	241.0	238.3	217.7
		difference from 0 point		2.73%	6.10%	7.14%	15.19%
		Coexisiting material concentrations (mg/dL)	0.0	2.17	4.33	6.50	8.67
low blood glucouse sample (< 100mg/dL)	1000 mode	actual mesurements	86.7	88.3	90.7	89.0	76.7
		difference from 0 point		1.7	4.0	2.3	10.0
	600 mode	actual mesurements	83.7	86.0	85.0	83.3	71.0
		difference from 0 point		0.7	1.7	3.3	15.7

mg/dL

acetaminophen		Coexisiting material concentrations (mg/dL)	0.0	6.8	13.5	20.3	27.0
high blood glucouse sample (≥ 100mg/dL)	1000 mode	actual mesurements	259.0	247.3	244.3	245.3	236.0
		difference from 0 point		4.50%	5.66%	5.28%	8.88%
	600 mode	actual mesurements	256.7	243.0	246.0	243.3	226.3
		difference from 0 point		5.32%	4.16%	5.19%	11.82%
		Coexisiting material concentrations (mg/dL)	0.0	5.58	11.17	16.75	22.33
low blood glucouse sample (< 100mg/dL)	1000 mode	actual mesurements	86.7	89.7	94.0	96.0	92.0
		difference from 0 point		3.0	7.3	9.3	5.3
	600 mode	actual mesurements	83.7	87.7	89.3	92.3	88.3
		difference from 0 point		4.0	5.7	8.7	4.7

mg/dL

maltose		Coexisiting material concentrations (mg/dL)	0.0	93.6	187.2	280.8	374.3
high blood glucouse sample (≥ 100mg/dL)	1000 mode	actual mesurements	259.0	257.7	253.0	250.3	259.3
		difference from 0 point		0.51%	2.32%	3.35%	0.13%
	600 mode	actual mesurements	256.7	249.0	245.3	243.0	247.0
		difference from 0 point		2.99%	4.42%	5.32%	3.77%
		Coexisiting material concentrations (mg/dL)	0.0	88.00	176.00	264.00	352.00
low blood glucouse sample (< 100mg/dL)	1000 mode	actual mesurements	86.7	90.3	90.3	91.0	94.3
		difference from 0 point		3.7	3.7	4.3	7.7
	600 mode	actual mesurements	83.7	88.0	85.3	86.3	87.3
		difference from 0 point		4.3	1.7	2.7	3.7

mg/dL

2-pyridine aldoxime methiodide		Coexisiting material concentrations (μg/dL)	0.0	126.8	253.5	380.3	507.0
high blood glucouse sample (≥ 100mg/dL)	1000 mode	actual mesurements	250.7	249.3	246.3	253.3	247.3
		difference from 0 point		0.53%	1.73%	1.06%	1.33%
	600 mode	actual mesurements	245.7	247.0	234.0	243.0	236.3
		difference from 0 point		0.54%	4.75%	1.09%	3.80%
		Coexisiting material concentrations (μg/dL)	0.0	126.75	253.50	380.25	507.00
low blood glucouse sample (< 100mg/dL)	1000 mode	actual mesurements	86.7	91.0	88.7	85.0	89.0
		difference from 0 point		4.3	2.0	1.7	2.3
	600 mode	actual mesurements	82.3	84.0	84.7	81.3	83.3
		difference from 0 point		1.7	2.3	1.0	1.0

mg/dL

iodic potassium		Coexisiting material concentrations (mg/dL)	0.0	1.6	3.3	4.9	6.5
high blood glucouse sample (≥ 100mg/dL)	1000 mode	actual mesurements	259.0	257.7	251.7	264.7	247.7
		difference from 0 point		0.51%	2.83%	2.19%	4.38%
	600 mode	actual mesurements	256.7	250.7	234.0	242.7	239.3
		difference from 0 point		2.34%	8.83%	5.45%	6.75%
		Coexisiting material concentrations (mg/dL)	0.0	1.51	3.02	4.53	6.04
low blood glucouse sample (< 100mg/dL)	1000 mode	actual mesurements	86.7	92.0	93.0	92.0	92.7
		difference from 0 point		5.3	6.3	5.3	6.0
	600 mode	actual mesurements	83.7	86.0	87.3	86.3	86.3
		difference from 0 point		2.3	3.7	2.7	2.7

There were effects of coexisting materials (acetaminophen, ascorbic acid, maltose, 2-pyridine aldoxime methiodide, iodic potassium). Cells painted with gray is out of requires of ISO 15197:2013. The unit are shown %, when blood glucose level is 100 mg/dL or more in accordance with ISO 15197:2013.

4. 考察

同時再現性，日差再現性はCVが5 %未満であり，再現性が得られた。

Hct値は従来機よりも広範囲にあたるHct値10 %～70 %においてISO15197：2013の基準を満たしていた。しかし，Hct値が低値となるに従い，低値傾向を示しており，本測定機器が蛍光酵素法を利用しているためと考えられる。

さらに，本検討では干渉物質および共存物質によって特記すべき影響は認められなかった。しかしながら，干渉物質，共存物質の影響については評価に用いる測定方法・原理によって影響が知られている[6-7]。今後，溶存酸素を含め，その他の干渉物質，共存物質の影響についても検討する必要がある。

今回の検討では，CLSI EP07-A2[5]で定められるアセトアミノフェンの濃度（20.0 mg/dL）を超える高濃度域において，無添加検体と比較して血糖値は低値を示した。アセトアミノフェンが高濃度になるに従い血糖値が低値を示す傾向を認めたという報告もあり[8]，その機序についてはさらなる検討が必要である。また，干渉物質としての非抱合型ビリルビン，抱合型ビリルビンおよびアスコルビン酸においても他の物質と比較して，高濃度になるにつれて，無添加検体と比較して血糖値は低値を示す傾向が認められた。以前にも同様の結果が報告されている[9]。ビリルビンについてはアスコルビン酸，アルファトコフェロールに次ぐ抗酸化作用を持つこと[10]，本法は測定原理として還元物質が影響することが知られているGOD-比色法を用いていることから，還元物質としてのビリルビンの物性が影響していると考えられた。近年，高濃度ビタミンC点滴療法が行われること[11]もあり，大量の還元物質が血液中に存在している状況での本機器の利用は控えられるべきであり，還元物質が多く含まれると推測される検体における測定結果の取り扱いには注意が必要と考えられた。

5. 結論

メディセーフフィット® プロⅡは測定範囲，Hct値の許容範囲が広くなり，CLSI POCT 12-A3やISO 15197:2013の基準を満たしていた。しかしながら，日常臨床においては予期せぬ結果に遭遇することもある。使用する分析機器に関わらず，測定原理等，個々の機器の特徴を理解し，取り扱う検体の特性を知った上で，結果を解釈することが医療従事者に求められる。

本論文の発表に関連し，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文　献

1）ISO15197:2013 In vitro diagnostic test systems-Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus, 2013
2）CLSI POCT12-A3 Point-of-Care Blood Glucose Testing in Acute and Chronic Care Facilities, 3rd Edition, 2013
3）CLSI POCT13c Glucose Monitoring in Settings Without Laboratory Support, 3rd Edition, 2018
4）一般社団法人日本臨床化学会，勧告法総集編2020年版，
5）CLSI EP07-A2 Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline, 2nd Edition, 2005
6）佐藤 美知子ら．POCT機器　グルコース分析装置「ワンタッチベリオプロプラス」の基礎的性能評価．日本臨床検査自動化学会会誌 2017;42(1):59-64.
7）佐野俊一，岸孝彦，後藤峰弘．最新の血糖測定用POCT機器と院内使用機器との性能の比較検討．糖尿病 2009;52(11):
8）佐藤 美知子ら．血糖自己測定器「メディセーフミニ」と「メディセーフフィット」の基本的性能評価の比較．医学と薬学 2013;70(2):389-397.
9）Ceriotti F et.al, Comparative performance assessment of point-of-care testing devices for measuring glucose and ketones at the patient bedside. J Diabetes Sci Technol. 2015 Mar;9(2):268-77.
10）Neuzil J1, Stocker R. Free and albumin-bound bilirubin are efficient co-antioxidants for alpha-tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation, J Biol Chem. 1994 Jun 17:26(24):16712-9.
11）Michelle K WILSON et al. Review of High-dose intravenous vitamin C as an anticancer agent, Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology, 2014;10:22-37

一般社団法人　日本医療検査科学会
2021年度　第1回理事会　議事録

開催日時 ：　2021年4月17日（土）　12時30分～13時50分
開催場所 ：　沖縄県市町村自治会館　web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、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、和田隆志理事
　　白井秀明監事、内海健監事
欠 席 者：　髙橋聡理事

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）
　会費請求書の発送封筒について、「請求書在中」の記載を「会費納入のお知らせ」など文面を変更すべきではとの意見があったと報告があった。また、web上の学会誌が印刷できないのは不便であり、非会員でも閲覧できる点も含め見直すべきではとの意見があったと報告があった。
　2－2．地域担当報告（各理事）
　1)北海道・東北地区：評議員推薦を1名予定していると報告があった。
　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：特になし
　5)中国・四国地区：特になし
　6)九州地区：第1回九州支部例会報告が無事終了したと報告あった
　2－3．JACLaSより10周年記念誌への寄稿依頼（石川）（資料1）
　JACLaSより10周年記念誌への寄稿依頼について、資料に基づき報告があった。
　2－4．第36回（2022年度）春季セミナー開催日程について（石川）（資料2）
　第36回春季セミナー開催日程について、資料に基づき報告があった。
　2－5．論文賞選出について（石川）（資料3）
　論文賞選出について、資料に基づき報告があった。
　2－6．第53回大会収支報告（石川）（資料4）
　第53回大会収支報告について、資料に基づき報告があった。
　2－7．国際交流委員会議事録（萩原理事）（資料5）
　国際交流委員会議事録について、資料に基づき報告があった。
　2－8．その他

内海監事より３月６日に日本臨床検査医学会、日本臨床化学会、日本医療検査科学会の三学会合同で九州支部会が行われたと報告があった。オンラインで開催され、臨床検査の情報誌にも掲載された。今後は三学会合同にてシンポジウムの開催を予定しており、来年も九州支部会を行う予定であると報告があった。

３．審議事項

３－１．評議員推薦（萱場理事長）（資料 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．役員選挙（監事の他薦）について（石川）（資料 7）

資料に基づき説明があり、審議の結果、監事を推薦する場合は被推薦者の承諾書を提出する事を細則に明記する事となった。

３－３．委員会委員異動申請（通山理事）（資料 8-22）

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．POC コーディネーターテキスト制作代について（康理事）（資料 23）

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．日本臨床検査医学会学術集会における共催シンポジウムについて（石川）（資料 24）

資料に基づき説明があり、審議の結果申請通り参加する事で承認された。シンポジウムの内容にいては委員長会議にて検討する事となった。

３－６．第 53 回大会でのシンポジウム共催について（石川）（資料 25）

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．その他

POC 技術委員会より以下３点の審議事項の依頼があったと事務局より報告があった。

1）第 1 回認定試験の受験条件の緩和について

資料に基づき説明があり、審議の結果承認された。

2）企業幹事の交代について

資料に基づき説明があり、審議の結果承認された。

3）認定試験の代替え方法について

今後の新型コロナウイルスの感染状況に応じて、「延期して日程・会場を変更して開催」もしくは「レポート提出により試験の代替え」を代替え案とし、委員会の結論を尊重する事となった。

４．その他

４－１．定時社員総会開催日程について

2021 年 6 月 12 日（土）14：00～14：30　web 会議

４－２．次回理事会開催日程

2021 年 5 月 16 日（日）13：00～　web 会議

2021 年 6 月 12 日（土）13：00～14：00　web 会議（現役員対象）

2021 年 6 月 12 日（土）14：30～15：30　web 会議（新役員対象）

以　上

2021年5月20日

一般社団法人日本医療検査科学会

議　長　菅場広之 印

議事録署名人
（出席監事）白井秀明 印

議事録署名人
（出席監事）[illegible] 印

一般社団法人　日本医療検査科学会
2021年度　第2回理事会

開催日時：　2021年5月16日（日）13時00分～15時30分
開催場所：　日本医療検査科学会事務局よりweb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、
髙橋聡理事、萩原三千男理事、日高洋理事、藤巻慎一理事、
村上正巳理事、和田隆志理事
白井秀明監事、内海健監事
欠 席 者：　〆谷直人理事、通山薫理事、

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）
特になし
2-2.　地域担当報告（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：特になし
5)中国・四国地区：特になし
6)九州地区：特になし
2-3.　2021年度春季セミナー会計報告（石川）（資料1）
2021年度春季セミナー会計報告について、資料に基づき報告があった。
2-4.　第53回大会一般演題、JACLaS Award、企業セミナー数(石川)（資料2）
第53回大会各種登録について、資料に基づき報告があった。
2-5.　その他
特になし

3．　審議事項
3-1.　学術委員会委員異動申請（日高理事）（資料3-6）
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.　学術委員会議事録確認（日高理事）（資料7-14）
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。
また以下のことが確認された。

・POC技術委員会議事録より、今後開催予定であるPOCセミナーのweb開催の配信にかかる費用は最低限に抑えて頂く様委員会にお願いをし、セミナー参加費の徴収は見送ることとなった。
・遺伝子・プロテオミクス技術委員会の議事録より、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ついて、日本大学医学部HPから順次項目を絞って学会で試みることとなった。
・遺伝子・プロテオミクス技術委員会の議事録より、MALDI-TOF MS WG報告について、対象菌種2種の菌株の送付にかかる費用10万円程度を学会から補助する事となった。
・生理検査委員会議事録より、シミュレーター巡回配布の費用について、事務局からどれくらいの費用が掛かるのか委員会へ確認する事となった。

3-3.　学術委員会英語表記名について（石川）（資料15）

資料の基づき説明があり、審議の結果、英語標記を統一した方が良いとの意見があり、以下の英語表記を理事会案として各委員会に伝え再度検討していただく事となった。

・ＰＯＣ技術委員会　Committee on Point of Care
・遺伝子・プロテオミクス技術委員会　Technical committee on Genetics and Proteomics Analysis
・医療情報委員会　Committee on Medical information
・科学技術委員会　Committee on Science and Technology
・国際交流委員会　Committee on International Activities
・生理検査委員会　Committee on Physiological Tests
・微生物検査・感染症委員会　Committee on Clinical Microbiology and Infectious Diseases
・編集委員会　Committee on Editorial Board
・倫理COI委員会　Committee on Ethics
・血液検査機器技術委員会　Committee on Hematological Technology

3-4.　日本臨床検査標準協議会理事候補者推薦について（石川）（資料16）

資料に基づき説明があり、審議の結果、石橋みどり先生・堀田多恵子先生のご意向を確認の上、日本臨床検査標準協議会返答する事となった。

3-5.　第35回春季セミナーの配信について（石川）（資料17）

資料に基づき説明があり、審議の結果、一部に限りかつ演者の了解が取れれば特別に対応しても良いのではないかとの意見があり、萱場理事長より前田例会長へ相談し検討する事となった。

3-6.　学会誌の別刷、印刷について（髙橋理事）

・学会誌の別刷贈呈について、依頼原稿の著者へPDFを贈呈しているため一般論文の著者へもPDFを贈呈しても良いのではと高橋理事からの提案があった。審議の結果申請の通り承認された。

・横田理事より、会員から学会誌の印刷が出来ないのが不便であるという意見があるとの報告があった。「会員は学会誌の閲覧とダウンロード・印刷が可能」「非会員は学会誌の閲覧のみ可能」という事とその際の掲載方法も含め再度検討を進める事となった。

・編集委員会より、査読依頼をしても断られるケースが増え苦慮している。査読者の偏りが生じているため、委員メンバーのリニューアルを検討することとなった。

3-7.　第68回日本臨床検査医学会学術集会共催シンポ（村上理事）（資料18）

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。

3-8.　名誉会員・功労会員選出（石川）（資料19）

資料に基づき説明があり、審議の結果以下の通り選出する事となった。

新規名誉会員の選出（細則の条件を満たしている為）

石井　潤一　　藤田保健衛生大学病院　臨床検査部

新規功労会員の選出（評議員歴十年以上で学会に貢献していただいた為）

松永 彰　　福岡大学

菊池 春人　　慶應義塾大学医学部

中谷 中　　三重大学医学部附属病院

本田 孝行　　信州大学医学部附属病院

羽角 安夫　　佐野厚生総合病院

岡山 昭彦　　宮崎大学医学部附属病院

山崎 家春　　株式会社ビー・エム・エル

3-9.　第37回（2023年）例会長について（萱場理事長）

萱場理事長より2023年春季セミナー例会長として藤巻慎一理事の推薦があり、審議の結果承認された。

3-10.　定時社員総会議事案関連（横田副理事長）（資料20-22）

資料に基づき説明があり、内容を確認し、いくつかの内容を修正し再度確認する事となった。

3-11.　その他

・第53回大会の開催方法について栁原先生も含め討議され、現地開催を基本とし、来場できない発表者についてはWeb配信などの用意があることを広く案内する事とした。そのほか、開催方法についてJACLaSとも協議する必要があることを確認した。

・モーニングセミナーのテーマは臨床微生物感染症関連ということで承認された。非会員の講師へ依頼する場合があることについても承認された。

4．　その他

・次回の理事会：6月12日（土）13：00-14：00　学会事務局(ハイブリッド・旧役員)

・定時社員総会：6月12日（土）14：30-15：00　学会事務局(ハイブリッド・旧役員)

・次々回の理事会：6月12日（土）15：00-15：30　学会事務局(ハイブリッド・新役員)

以　上

2021年 9月 17日

一般社団法人日本医療検査科学会

議　　長　萱場広之　㊞

議事録署名人
（出席監事）　白井秀明　㊞

議事録署名人　内海健　㊞
（出席監事）

一般社団法人　日本医療検査科学会
2021年度　第3回理事会

開催日時：　2021年6月12日（土）13時00分～14時00分
開催場所：　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、髙橋聡理事、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、和田隆志理事
　　白井秀明監事、内海健監事
欠 席 者：　なし

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）
　　特になし
　2－2．定時社員総会について（横田副理事長）
　　(1)．出欠はがき返信数確認（資料1）
　　資料に基づき説明があり、下記報告を確認した。
　　・社 員 数　：157名　　・返 信 率　：80%
　　・出 席 数　：35名　　・出 席 率　：22%
　　・欠 席 数　：91名　　・欠 席 率　：58%
　　・合計返信数：126名
　　・未返信数　：31名
　　(2)．議事録署名人の選出について
　　資料に基づき説明があり、以下4名の中から議事録署名人を選出する事を確認した。
　　・宮地勇人社員　・稲葉享社員　・三浦ひとみ社員　・久保田浩社員
　　(3)．式次第および資料の最終確認（資料2）
　　資料に基づき説明があり、確認した。
　　(4)．その他
　　特になし
　2－3．地域担当理事からの報告
　　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　　：特になし
5)中国・四国地区　：特になし
6)九州地区　　：特になし

２－４．第53回大会の進捗状況について（石川）（資料3）

(1)．一般演題数報告

資料に基づき説明があり、下記の様に報告があった。

6月9日時点にて

・一般演題：158件　・JACLaS Award Ⅰ:15件　・JACLaS Award Ⅱ:10件

(2)．謝礼について

謝礼について、資料に基づき説明があった。

(3)．その他

特になし

２－５．その他

特になし

３．審議事項

３－１．学術委員会より委員異動申請（日高理事）（資料4-8）

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．会員ページへの学会誌掲載について（石川）（資料9）

・資料に基づき、会員ページにて掲載した場合にかかる費用の説明があった。
・日高理事・康理事より、会員・非会員ともにダウンロードおよび印刷が出来るようにすべきとの意見があった。
・審議の結果、「会員・非会員問わず学会ＨＰにてダウンロードおよび印刷をできるようにする」「論文毎にダウンロードおよび印刷できる設定にする」という方向で再度検討を進める事となった。

３－３．第78、79、80回POCセミナー申請（康理事）（資料10-12）

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。

３－４．2023年（第55回）パシフィコ横浜会場日程について（石川）（資料13）

資料に基づき説明があった。本年度開催より金～日曜日の開催となるため、2024年以降は本年度の開催の状況を見ながら再度検討する事となった。

３－５．その他

特になし

４．その他

・定時社員総会：6月12日（土）14：30-15：00　学会事務局よりWEB会議

・次回の理事会：6 月 12 日（土）15：00-　学会事務局より WEB 会議

以　上

2021 年 9 月 17 日

一般社団法人日本医療検査科学会

議　　長　萱場広之　㊞

議事録署名人
（出席監事）　白井秀明　㊞

議事録署名人
（出席監事）　小渕健　㊞

一般社団法人日本医療検査科学会

2021年度 定時社員総会

開催日時： 2021年6月12日（土）14：30～15：00
開催会場： 弘前大学医学部大学院医学研究科　（青森県 弘前市在府町5）
出席社員： 評議員35名　はがきによる議決権行使91名
社員の出席方法： 社員である萱場理事長を除き、web会議システムを利用して参加した。なお、出席社員全員について、本総会の開催中に回線切断、音声不良等の不具合はなかった。
出席役員： 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、髙橋聡理事、萩原三千男理事、日高洋理事、藤巻慎一理事、村上正巳理事、和田隆志理事
白井秀明監事、内海健監事
役員の出席方法: 萱場理事長を除き、web会議システムを利用して参加した。なお、出席役員全員について、本総会の開催中に回線切断、音声不良等の不具合はなかった。
欠席役員： 通山薫理事
議　　長　：萱場広之理事長
議事録作成者： 佐久間　良太

1. 開 会
定款第28条に従って当社員総会の議長を担当する萱場理事長より挨拶があった。

2. 本総会成立宣言
総会に先立ち、総務担当の横田副理事長より本会の出席者数について次のように報告された。評議員157名中、出席者総数35名（社員13名、役員19名）で、葉書による議決権行使者91名を含めて全体として126名（80%）との報告があった。これを受けて萱場理事長より、定款第30条に照らして本定時社員総会の成立が宣言された。

3. 議事録署名人選出
続いて、議事録署名人として菱沼昭社員と三浦ひとみ社員が選任され、審議に入った。

4. 議 事
第1号議案 2020年度決算報告
・澤部会計担当理事より、2020年度の決算について、資料に基づいて説明があった。
・その後質疑応答に入り、特に質問なく採決に進み満場一致をもって可決承認された。

第2号議案 新規社員（評議員）選出

・萱場理事長より、細則第18条の要件を満たしていることを確認して資料に示す6名を選任する説明があった。

・質疑において特に質問なく採決に進み満場一致をもって可決承認された。

第3号議案 新規名誉・功労会員選出

・萱場理事長より規定に則って、新規名誉会員1名（石井潤一）、新規功労会員7名（松永彰、菊池春人、中谷中、本田孝行、羽角安夫、岡山昭彦、山崎家春）を選任する説明があった。

・意見等はなく採決に進み満場一致をもって可決承認された。

第4号議案 役員候補者結果報告および役員の選任

菱沼選挙管理委員長より以下の通り説明があった。

・本定時社員総会の終結の時をもって、藤巻理事が辞任し、その他の理事全員及び白井監事が任期満了により退任することとなるので、改めて理事及び監事の選任を行うこととなった。なお、内海監事については令和5年まで在任期間があるため、今回の改選の対象とはならない。

・監事候補者については1名選任のところ立候補者が1名のため無選挙にて監事候補者1名（柳原克紀）を選出した。

・理事候補者については立候補者10名で選挙を行い、理事候補者7名（萱場広之、〆谷直人、中山智祥、萩原三千男、日高洋、藤巻慎一、和田隆志）を選出したとの説明がなされた。

・また細則第16条（理事候補者の特則）を適用し、理事候補者1名（村上正巳）を選出した。

・質疑において特に質問はなく採決に進み、原案のとおり、満場一致をもって可決承認された。

5. 報 告

第1号報告 2020年度事業報告

横田副理事長から資料に基づいて報告があった。

第2号報告 2023年度春季セミナー（第37回）例会長について

横田副理事長から、例会長は東北大学の藤巻慎一先生に決定したと報告があり、第37回春季セミナー例会長藤巻先生より挨拶があった。

第3号報告 2021年度論文賞受賞者報告

髙橋編集担当理事から、資料に基づいて報告があった。

第4号報告 2021年度会員数報告

萱場理事長より2021年3月31日時点で、名誉会員：20名、功労会員：40名、社員（評議員）：157名、正会員：2250名、総数：2,467名、また賛助会員数52社と報告があった。

6. 本年度大会（第53回）について

柳原大会長より挨拶があり、6月12日時点では一般演題159題、2021年10月8日（金）～10日（日）の開催に向けて準備を進めているとの報告があった

7. 2022年度春季セミナー（第36回）について

萱場理事長より、2022年4月17日（日）にホテルグランデはがくれ（佐賀県）に

て開催を予定している報告があった。

8．2022年度大会（第54回）について
日高次期大会長より挨拶があり、神戸にて2022年10月7日（金）～9日（日）の開催を予定しているとの報告があった。

9．その他
特になし

10．閉 会
萱場理事長より閉会が告げられた。

以 上

2021年 8月 30日

一般社団法人日本医療検査科学会

議 長 萱場 広之 （法人印）

議事録署名人 菱沼 昭 印

議事録署名人 三浦ひとみ 印

一般社団法人日本医療検査科学会
2021年度　第4回理事会議事録

開催日時：2021年6月12日（土）14時30分～14時45分
開催場所：弘前大学医学部大学院医学研究科　（青森県 弘前市在府町5）
出席者：萱場広之理事、〆谷直人理事、和田隆志理事、萩原三千男理事、
村上正巳理事、中山智祥理事、日高洋理事、藤巻慎一理事
内海健監事、栁原克紀監事
出席方法：　萱場理事長を除き、web会議システムを利用して参加した。なお、出席役員全員について、本総会の開催中に回線切断、音声不良等の不具合はなかった。
欠席者：なし
議　　長　：萱場広之理事長
議事録作成者：佐久間　良太

議題1. 理事長(代表理事)選出について

本日開催の定時社員総会にて承認された新理事のうち出席者8名（萱場広之理事、〆谷直人理事、和田隆志理事、萩原三千男理事、村上正巳理事、中山智祥理事、日高洋理事、藤巻慎一理事）にて互選を行い、和田隆志理事が理事長(代表理事)に選出された。

次回第5回理事会は2021年8月28日（土）13時00分より学会事務所（Zoom会議）で行うことを確認した。

以　上

2021年6月21日
一般社団法人日本医療検査科学会

代表理事　　和田隆志　〔個人認印〕

出席理事　　萱場広之　〔法人実印〕

議事録署名人　栁原克紀　〔個人認印〕

議事録署名人　内海健　〔個人認印〕

投稿規定

（令和元年10月５日改定）

投稿規定が改定されました。
令和３年５月１日以降の投稿に適用します。

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

原稿作成要領

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

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

上記の規定頁数を超過した場合はその分の実費を徴収する。

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

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

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

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

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

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

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

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

別表1　引用文献

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

〈雑誌〉

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

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

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

〈単行本〉

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

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

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

（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．日本医療検査科学会第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^{-6}＝μ（micro）	10＝da（daca）	10^{9}＝G（giga）
10^{-15}＝f（femto）	10^{-3}＝m（milli）	10^{2}＝h（hecto）	10^{12}＝T（tera）
10^{-12}＝p（pico）	10^{-2}＝c（centi）	10^{3}＝k（kilo）	10^{15}＝P（peta）
10^{-9}＝n（nano）	10^{-1}＝d（deci）	10^{6}＝M（mega）	10^{18}＝E（exa）

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

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

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

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

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

追記

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

（本用紙はコピーして使用してください）

「医療検査と自動化」論文投稿時の著者チェックリスト

1．投稿者は（一社）日本医療検査科学会会員であるか …… □

2．同じ内容の論文を他誌に発表していないか …… □

3．研究倫理に関して投稿規定に沿っているか …… □

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

5．論文の体裁について

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

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

(c) 論文の体裁（配列）は原稿作成要領に沿っているか …… □

(d) 原著の場合、要旨は英文で記載されているか …… □

(e) 図表のタイトル、説明文は英文で記載されているか …… □

(f) 本文中に図表の挿入箇所を明示しているか …… □

(g) 引用文献の記載方法は原稿作成要領に沿っているか …… □

(h) 度量衡の単位は原稿作成要領に沿っているか …… □

(i) 原稿にページ数を記載しているか …… □

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

6．全著者は本論文投稿への関与を確認し、自署して下さい。

著　者　名	会員番号 または臨時会員

著　者　名	会員番号 または臨時会員

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

様式 2-A（論文投稿用）

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

著者名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

（共著者を含む）

論文題名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

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

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

（本 COI 申告書は論文掲載後２年間保管されます）

（申告日）　　年　　月　　日

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

（何れかに○）

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

様式 2-B（論文投稿用）

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

著者名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

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

論文題名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

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

（本 COI 申告書は論文掲載後２年間保管されます）

（申告日）　　年　　月　　日

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

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

医療検査と自動化（日本医療検査科学会誌）第46巻総目次

第46巻 第1号（2021年2月）

学会ニュース

総説

B型慢性肝炎の管理に関わる新規バイオマーカーの開発と実用化……井上　貴子…（3）

原著

尿路感染症診療におけるフローサイトメトリー方式全自動尿中有形成分分析装置の有用性‥服部　琴ノ…（13）

肺炎患者における血中プロカルシトニン測定の有用性についての検討……角野　忠昭…（19）

技術

ALP・LD活性測定におけるIFCC法対応試薬の性能評価……寺田　　祥…（23）

Personal CGMとProfessional CGMの較正精度に関する比較―パイロットスタディ―……武石　宗一…（30）

梅毒血清学的検査試薬「アキュラスオートRPR」および「アキュラスオートTP抗体」の基本性能に関する検討……佐藤　秀信…（35）

高感度HBs抗原測定試薬「ルミパルスプレストHBsAg-HQ」の性能評価……重満　千春…（40）

フィブリノゲン測定における凝固点下限チェック設定の有用性～フィブリノゲン偽低値の検出ツール～……下村　大樹…（48）

IFCC法に対応した新規ALPアイソザイム活性染色試薬（クイックEP ALP-IF）に関する検討……高橋美記子…（53）

全自動臨床検査システムSTACIAによる自己抗体検査試薬の性能評価……谷澤　李紗…（59）

新規自動分析装置コバスpro＜503＞によるALB，Ca，MgおよびTG項目の測定性能および搭載機能の有用性評価……田中真輝人…（69）

自動分析装置コバスpro<503>によるLDおよびALP IFCC法対応試薬の基礎的検討……梅森　祥央…（76）

酵素法によるMg測定試薬の性能評価……竹田　千尋…（82）

理事会議事録……（91）

第46巻 第2号（2021年4月）

学会ニュース

総説

エクソソームのノンコーディングRNA：新規バイオマーカーとしての可能性……藤井　　聡…（107）

第52回大会シンポジウム講演要旨

●分子病理検査と検体検査の連携

造血器腫瘍診断のための病理・血液検査室の連携……桝谷　亮太…（111）

病理分野からみる遺伝子解析と精度管理……郡司　昌治…（115）

造血器腫瘍の診断，治療における遺伝子検査の応用……松岡　亮仁…（118）

造血器腫瘍における遺伝子検査の実際……伊藤　雅文…（124）

●将来を見据えた卒前臨床検査技師教育の改革

臨床検査技師教育の歩み……三村　邦裕…（128）

これからの臨床検査教育のあり方―臨床検査技師学校養成所カリキュラム等改善検討会報告書を受けて―……奥村　伸生…（132）

●国際的なハーモナイゼーション時代を迎えたわが国の酵素活性測定法

日本臨床化学会としての取り組み…前川　真人…（136）

ALP測定法変更開始後の状況と今後の取り組み……山崎　浩和…（139）

LD測定法変更開始後の状況と今後の取り組み……荒木　秀夫…（144）

ALP・LD測定法変更に伴うアイソザイム検査の対応……星野　　忠…（148）

●これからの生理学的検査
生理学的検査における検体検査データの活かし方

心電図における検体検査データの活かし方……本間　　博…（154）

生理学的検査における検体検査データの活かし方―呼吸機能検査―……東條　尚子…（159）

神経生理検査の活かし方……代田悠一郎…（163）

●これからの血液学検査

血液細胞形態の自動判定に向けたシステム開発……松井　啓隆…（168）

技術

高感度HBs抗原測定試薬ルミパルス®HBsAg-HQの基礎性能評価……岡本　　愛…（174）

化学発光免疫測定法を原理とするサイトメガロウイルス抗体検査試薬「Alinity CMV-M・アボット」および「Alinity CMV-G・アボット」の評価……高尾美有紀央…（181）

第46巻 第3号（2021年6月）

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
……伊﨑　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……曽我いずみ…(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・LiⅡ」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)

第46巻 第4号（2021年8月）

第53回大会抄録集

第46巻 第5号（2021年11月）

学会ニュース

総説
身近で始めるtele-imaging（顕微鏡ライブ画像配信）～コロナ禍の中からのメッセージ
…… 通山　　薫…(527)

原著
血液凝固分析装置ACL TOP 750 CTSによるプレアナリティカル検体チェック機能の有用性について
……叶内　和範…(531)
APTT基準範囲設定とその臨床的有用性：3種のAPTT試薬を用いた研究……松田　将門…(537)
4種類の血球計数装置を使用した血液検査項目の基準範囲の解析―JCCLSの共用基準範囲との比較―
……倉田　　満…(550)
佐賀大学医学部附属病院検査部の検体系部門における2年間のパニック値報告の現況と解析
……野田歩実佳…(557)

技術
全自動PCR検査装置geneLEAD Ⅷを用いたSARS-CoV-2遺伝子検査に関する検討
……北山　育実…(565)
モバイル型リアルタイムPCR装置を用いた*ABL1*，*BCR-ABL1*，*WT1* mRNA定量の基礎的検討
……石原　典子…(570)
シグナスオートALP IFおよびシグナスオートLD IFの基礎的性能評価……傍島　麻由…(575)
グルコース測定における遠心分離までの許容時間の検討
……米根　鉄矢…(582)
HbA1c測定装置HLC-723G11Variantモードの性能評価……井上　悦子…(586)
自動化学発光酵素免疫分析装置Accuraseedにおける血中TARC測定の基礎的性能評価
……山脇　一恋…(594)
化学発光酵素免疫測定法を原理とする「ルミパルスプレストIL-2R」の性能評価
……前田　大槻…(601)
メディセーフフィット®プロⅡの基礎的検討
……清水　康平…(606)

理事会議事録……(612)

キーワード索引（数字はVol. 46の通算ページを示す）

accuraseed …… 592
ACL TOP 750 CTS …… 529
activated partial thoromboplastin time …… 535
Alkaline phosphatase (ALP) …… 23, 53, 76, 155
ALP …… 13, 573
ALP isozyme …… 53
ALP reagent …… 155
antibody …… 59
anti-phospholipid antibody …… 168
Antigen …… 271
APS …… 208
APTT …… 168, 208
Atellica Solution …… 223
Atellica CH930 …… 223
Atellica UAS800 …… 248
Atellica 1500 …… 248
atopic dermatitis …… 592
auto calibration …… 69
Auto QC …… 223
Automated urine sediment analyzer …… 248
blood cell automatic image analysis …… 252
blood coagulation factor …… 168
blood collection …… 580
blood sampling techniques …… 555
Calibration …… 30
Cancer genome …… 197
cap piercing …… 69
carry-over …… 69
CBC parameters and abnormality value exclusion …… 548
Centrifugation …… 271
centrifuge …… 580
CGM …… 237
Chronic hepatitis B …… 3
CLEIA …… 40, 59
CLIA …… 197
clinical & laboratory standards institute (CLSI) POCT12--3A …… 604
Clinitek Novus …… 248
clotting point lower limit check …… 48
CN-6500 …… 243
cobas pro <503> …… 69, 76
collaborative derivation of reference intervals …… 548
Confirmatory test …… 175
convolutional neural network …… 252
deep learning …… 252
early reaction error …… 48
enzymatic method …… 82
EQA (external quality assessment) …… 197
fibrinogen …… 48
Flow cytometry type full-automatic urine component analyzer …… 13
full automatic …… 563
glicemic variability value …… 237
glucose …… 580
Gram-stain …… 13
GVHD …… 599
H-type subunit …… 215
HbA1c …… 584
HBs Antigen …… 40
HBsAg-HQ …… 40
hemostasis testing …… 529
Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg …… 3
Hepatocellular carcinoma …… 3
hexokinase …… 82
high sensitivity …… 40
HLC-723G11Variant mode …… 584
HPLC method …… 584
HTLV-I …… 175
HTLV-II …… 175
hyperkalemia …… 555
IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) …… 23, 53, 573
IFCC method …… 76, 181, 215
IFCC primary reference procedure …… 155, 181
inflammatory markers …… 20
In-house examination …… 197
International organization for standardization (ISO) 15197:2013 …… 604

interstitial pneumonia …… 20
inter-reagent differences …… 535
interference …… 529
Intrahepatic covalently closed circular DNA (cccDNA) …… 3
ISO15189 …… 197
Japan Society of Clinical Chemistry (JSCC). …… 53
JSCC …… 23, 573
JSCC method …… 215
JSCC recommended method. …… 155
JSCC reference method …… 181
L-Type wako Mg·N …… 82
LA …… 208
Lactate dehydrogenase (LD) …… 23, 76, 181, 573
LD activity values …… 215
LD Isozyme …… 181
leaks in the medical records …… 555
leukemia-related gene …… 568
Line Immunoassay …… 175
lupus anticoagulant …… 535
Lithium …… 264
Liver fibrosis …… 3
liver-type fatty acid binding protein …… 257
Lumipulse …… 40
Lumipulse G1200 …… 257
LUMIPAULSE L2400 …… 599
M-type subunit …… 215
Mac 2-binding protein glycan isomer (M2BPGi) …… 3
magnesium …… 82
MARD …… 30
measuremet interval …… 237
mobile rapid …… 568
N-acetyl-L-cysteine …… 257
nontuberculous mycobacteriuosis …… 20
normal reference intervals …… 535
panic value …… 555
PCR …… 563
Personal CGM …… 30
PIC …… 243
point-of-care testing …… 604
pre-analyutical sammple integrity checks …… 529
preanalytical conditions …… 580
procalcitonin, pneumonia …… 20
Professional CGM …… 30
pseudo panic value …… 555
quality control …… 223
reagent stability …… 76
real-time PCR …… 568
Saliva …… 271
Sample stability …… 264
SARS -CoV-2 …… 271, 563
self-monitoring blood glucose …… 604
Serum separator …… 264
sIL-2R …… 599
SMBG …… 237
STACIA …… 59, 599
standardized …… 529
TARC …… 593
TAT …… 243
Therapeutic drug monitoring …… 264
TM …… 243
tPAI-C …… 243
tuberculosis, …… 20
unfractionated heparin …… 168, 535
Urinary tract infection (UTI) …… 13
urine sediment …… 248
ultra sonic cleaning …… 69
Western blotting …… 175
white blood cell morphology …… 252

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
シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス(株)	141-8673	東京都品川区大崎1-11-1ゲートシティ大崎ウェストタワー
シスメックス(株)	651-2241	兵庫県神戸市西区室谷1-3-2
(株)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
アボットジャパン(同)	108-6305	東京都港区三田3-5-27 住友不動産三田ツインビル西館
アルフレッサファーマ(株)	540-8575	大阪府大阪市中央区石町2-2-9
(株)エイアンドティー	221-0056	神奈川県横浜市神奈川区金港町2-6 横浜プラザビル
栄研化学(株)	110-8408	東京都台東区台東4-19-9 山口ビル7
(株)エクセル・クリエイツ	542-0081	大阪府大阪市中央区南船場1-16-13 堺筋ベストビル 5F
(株)LSIメディエンス	101-8571	東京都千代田区内神田1-13-4 THE KAITEKIビル
オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス(株)	141-0032	東京都品川区大崎1-11-2 ゲートシティ大崎イーストタワー
(株)カイノス	113-0033	東京都文京区本郷2-38-18
関東化学(株)	103-0022	東京都中央区日本橋室町2-2-1
キヤノンメディカルシステムズ(株)検体検査システム営業部	212-0015	神奈川県川崎市幸区柳町70-1
極東製薬工業(株)	103-0024	東京都中央区日本橋小舟町7-8
合同酒精(株)酵素医薬品研究所	271-0064	千葉県松戸市上本郷字仲原250
(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
東京貿易メディシス(株)	191-0052	東京都日野市東豊田1-14-21
東ソー(株)	105-8623	東京都港区芝3-8-2
東洋鋼鈑(株)技術研究所	744-8611	山口県下松市東豊井1296
日水製薬(株)	110-8736	東京都台東区上野3-24-6 上野フロンティアタワー 20F
ニットーボーメディカル(株)	102-0083	東京都千代田区麹町2-4-1 麹町大通りビル
ニプロ(株)	531-8510	大阪府大阪市北区本庄西3-9-3
日本光電工業(株)	161-8560	東京都新宿区西落合1-31-4
日本電子(株)	100-0004	東京都千代田区大手町2-1-1 大手町野村ビル 13F
ノバ・バイオメディカル(株)	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
(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3-5-7 TOC 有明ウエストタワー 13F
(株)ベリタス	105-0013	東京都港区浜松町1-10-14 住友東新橋ビル3号館 5F
(株)ヘレナ研究所	330-0061	埼玉県さいたま市浦和区常盤9-21-19
(株)堀場製作所	601-8510	京都府京都市南区吉祥院宮の東町2
(株)ミズホメディー	841-0048	佐賀県鳥栖市藤木町5-4
ミナリスメディカル(株)	104-6004	東京都中央区晴海1-8-10
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10月15日現在)

編集後記

2020年初めから，世界は SARS-CoV-2感染症のパンデミック状態にあり，私たち一人ひとりの生命を危険にさらしているとともに，経済活動を停止させることで社会の存続をも危険にさらしています。このような状況の中，世界の医学者や医療従事者はSARS-CoV-2 に挑み新たな知見を生み出し，with/after coronaにおける我々人類が安心して暮らせる「new normal」の創造に繋げようとしています。

本号の総説は，通山薫先生による「身近で始めるtele-imaging（顕微鏡ライブ画像配信）～コロナ禍の中からのメッセージ」です。まさにコロナ禍において新たな試みを実践され，これからの臨床検査情報の配信と共有のあり方として有用なツールを構築されています。読者の皆様にもオンライン勉強等で活用して頂けるものと思います。

原著論文は4編掲載されています。3編は標準化に関する論文で，分析装置の機能を活用した止血凝固検査の検体取り扱い標準化の試み，APTT基準範囲設定の有用性と難しさの報告，血球計数装置の相違がCBC項目のJCCLS共用基準範囲に適応するか否かを検証した報告です。１編はパニック値報告の解析からその大切さと問題点を明らかにした報告であり，それぞれが必読の内容です。技術論文は8編が掲載されています。７編は種々の新規試薬ならびに測定機器の性能評価に関する報告で，全自動PCR検査装置によるSARS-CoV-2遺伝子検査の有用性についての報告も含まれています。また１編は，グルコース測定における検査前工程の大切さについての報告です。いずれの論文も日常検査に役立つ情報や知見が掲載されておりますので精読をおすすめします。

最後に，投稿して頂いた皆様に感謝の意を表すると共に今後の更なる研鑽に期待しています。また，本誌が発刊される頃には，日本医療検査科学会第53回大会が終了しております。本大会で演題発表をされた方々にはそれぞれの研究成果を論文として投稿されることを期待します。

（盛田俊介）

「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，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，〆谷直人，白井秀明，清宮正徳，千本松孝明，竹越一博，通山 薫，中山智祥，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５号（通巻 第260号）　2021年11月１日発行

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

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

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