令和4年4月1日発行　通巻第263号

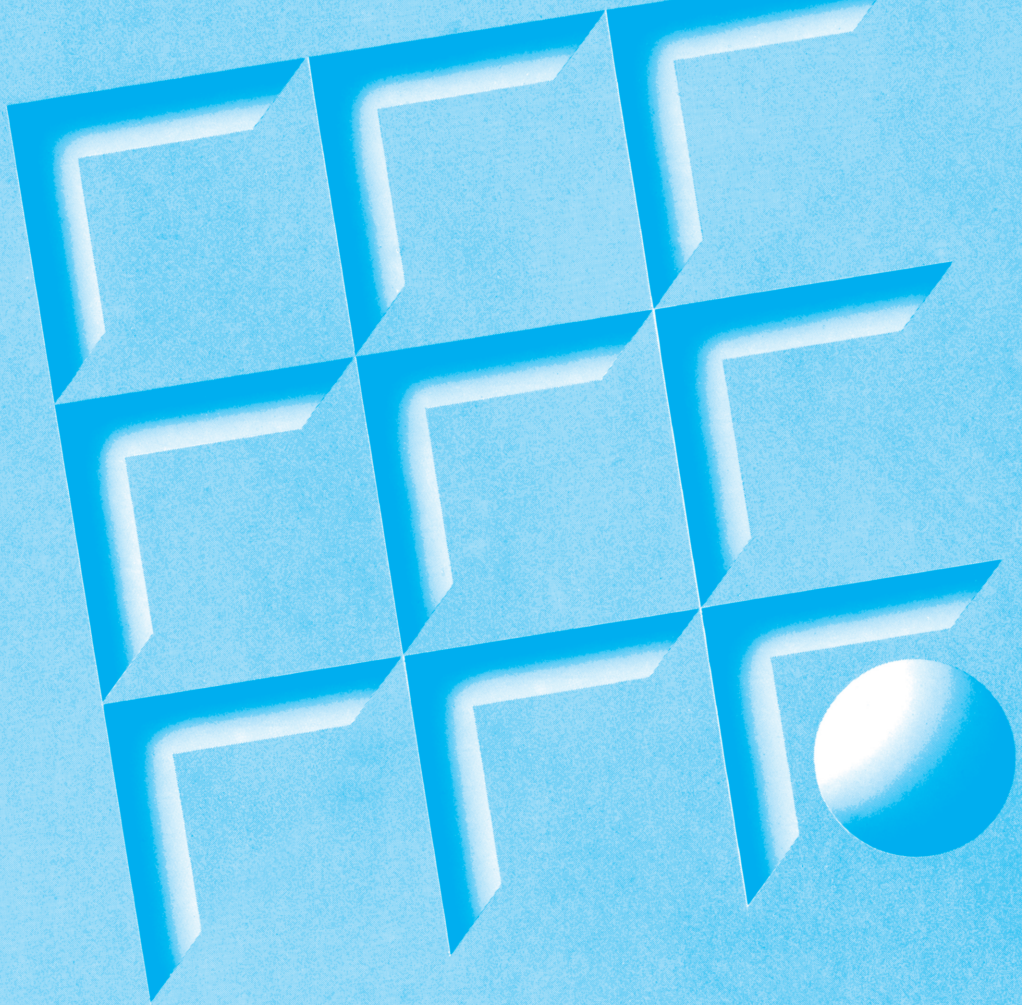
ISSN-2435-2713

医療検査と自動化

(日本医療検査科学会誌)

Clinical Laboratory Science Journal

第36回春季セミナー公告(第3報)
第54回大会公告(第3報)
総説:鉄芽球性貧血の病態・検査の現状…藤原　享, 藤巻慎一



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

2022
VOL.47
通巻第263号
2

薬剤耐性（AMR）対策

ICUでいち早く薬剤耐性遺伝子を検出し、
伝播リスクへの早期対策につなげる

敗血症
抗菌薬選択の
早期決定*が可能に

mecA　vanA　vanB　CTX-M　KPC
NDM　VIM　IMP　OXA

*血液培養試験で陽性判定後、2・5時間以内で細菌と薬剤耐性遺伝子を同時に検出。

院内感染
対策の一手

自動多項目同時遺伝子関連検査システム

Verigene®システム
敗血症パネル

保険点数 1,700点　2017年6月より 保険適用

Verigene® リーダー　Verigene® プロセッサー SP　製造販売届出番号：22B3X10009000001
Verigene® 血液培養グラム陽性菌・薬剤耐性核酸テスト（BC-GP）　承認番号：22900EZX00040000
Verigene® 血液培養グラム陰性菌・薬剤耐性核酸テスト（BC-GN）　承認番号：22800EZX00025000
製造元：Luminex Corporation（米国）

VERIGENE® は、ルミネックス・コーポレーションの登録商標です。

製品情報はこちらから

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▶

販売元
株式会社 日立ハイテク

ライフ&メディカルシステム営業本部　バイオシステム一部
TEL:03-3504-5768　E-MAIL：hhtgene.aj@hitachi-hightech.com
〒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

日本医療検査科学会

第 36 回春季セミナー公告(第 3 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：令和 4 年 4 月 17 日(日)

会　　場：ホテル　グランデはがくれ
〒 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　グランデはがくれ(背振の間、多良の間など)
プログラム委員会、理事会、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 、MALDI-TOF MS WG、
がんゲノム検査の評価と規則に関する基本的考え方 WG

――――プログラム概要――――

開会の挨拶　8：50 ～ 9：00
理事長　和田　隆志　金沢大学　腎臓内科学・腎病態統御学　教授
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

【シンポジウム Ⅰ】 9：00 ～ 10：00
「ビッグデータ利活用と PHR 構築に必要な課題と取り組み」
座長：堀田多恵子(九州大学病院　検査部　臨床検査技師長)
川崎　誠司(佐賀大学医学部附属病院　検査部)
1．検査データの標準化から精度管理
山内　露子(熊本大学病院　中央検査部)
2．検査データの共有化のしくみの構築
堀田多恵子(九州大学病院　検査部　臨床検査技師長)
3．地域医療における医療情報の連携
長友　篤志(地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館　医療情報部)

【COVID-19 対策セミナー】 10：10 ～ 11：00 (共催：ベックマン・コールター株式会社)
座長：大枝　　敏(佐賀大学医学部附属病院　検査部　副部長)
COVID-19 における臨床・治療・検査の最前線 ～進化した白血球解析の模索～
若松謙太郎(独立行政法人国立病院機構大牟田病院　呼吸器内科
臨床研究部長)

【招請講演Ⅰ】 11：10 ～ 12：00

座長：松下　一之（千葉大学医学部附属病院　検査部　部長）

がん遺伝子パネル検査がもたらしたがん医療の現状

豊岡　伸一（岡山大学学術研究院医歯薬学域
呼吸器・乳腺内分泌外科学　教授）

【ランチョンセミナー】 12：10 ～ 13：00 （共催：シスメックス株式会社）

座長：末岡榮三朗（佐賀大学医学部　臨床検査医学講座　教授）

ロボット手術における標準化と個別化の取り組み

日向　信之（広島大学大学院医系科学研究科腎泌尿器科学　教授）

【機器・試薬セミナー】 13：10 ～ 14：10

座長：藤巻　慎一（東北大学病院　診療技術部臨床検査部門　部長）
草場　耕二（佐賀大学医学部附属病院　検査部　臨床検査技師長）

- 株式会社テクノメディカ
- 株式会社エイアンドティー
- キヤノンメディカルシステムズ株式会社
- アークレイマーケティング株式会社
- シスメックス株式会社
- 栄研化学株式会社
- 富士フイルム和光純薬株式会社
- 日本ベクトン・ディッキンソン株式会社
- ビオメリュー・ジャパン株式会社
- 株式会社日立ハイテク
- 日水製薬株式会社／東ソー株式会社

【スイーツセミナー】 14：20 ～ 15：10 （共催：ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社）

座長：青木　洋介（佐賀大学医学部　国際医療学講座　教授）

COVID-19 における検査と治療 ―現状と展望―

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

【シンポジウムⅡ】 15：20 ～ 16：10

「臨床現場への AI/Deep learning の導入はどこまで進んだか？」

座長：橋口　照人（鹿児島大学医歯学総合研究科　血管代謝病態解析学分野　教授）

1．世界に挑戦する日本の内視鏡 AI
多田　智裕（株式会社 AI メディカルサービス／ただともひろ胃腸科肛門科）

2．医用画像 AI の第一線
島原　佑基（エルピクセル株式会社）

【招請講演Ⅱ】　16：10 ～ 16：50

座長：内海　　健（九州大学大学院医学研究院　保健学部門　検査技術科　教授）

佐賀県における糖尿病対策と PHR

安西　慶三（佐賀大学医学部　肝臓・糖尿病・代謝内分泌内科　教授）

【閉会の挨拶】　16：50 ～ 17：00

例会長　閉会の辞

末岡榮三朗　佐賀大学医学部　臨床検査医学講座　教授

次期大会長ご挨拶

日高　　洋　大阪大学医学部附属病院　臨床検査部　部長

次期例会長ご挨拶

藤巻　慎一　東北大学病院　診療技術部臨床検査部門　部長

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

〒 849-8501 佐賀県佐賀市鍋島 5-1-1

佐賀大学医学部附属病院検査・輸血部内

TEL：0952-31-6511（内線 3242）　FAX：0952-34-2028

日本医療検査科学会

第 54 回大会 大会公告(第 3 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

特 別 講 演:「医療データの流通と利活用の時代に向けて
～未来医療の姿と実現のための課題～」
松村　泰志(国立病院機構大阪医療センター)

理事長講演:「バイオマーカー開発と産学連携への期待」
和田　隆志(金沢大学大学院腎病態統御学・腎臓内科学)

教育講演Ⅰ:「臨床検査分野で必須の統計処理法と活用の要点」
市原　清志(山口大学医学部保健学科)

教育講演Ⅱ:「臨床検査技師、自身の振り返りと後輩へのメッセージ」
横田　浩充(慶應義塾大学病院)

シンポジウムⅠ:臨床化学検査関連(企画中)

シンポジウムⅡ：一般検査関連（企画中）

シンポジウムⅢ：甲状腺関連（企画中）

国際シンポジウム：国際交流委員会（企画中）

モーニングセミナーⅠ（臨床化学）：「化学検査の再検基準（仮題）」

モーニングセミナーⅡ（血液学）：「血球計数と血液凝固検査の再検について（仮題）」

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

機器・試薬セミナー
ランチョンセミナー
サテライトセミナー

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

一般演題応募者へのご注意

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

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

(3)　本大会の演題の発表時間その他は、7 月下旬以降、発表者へメールでお知らせします。詳細は機関紙“医療検査と自動化”Vol.47-No.4：第 54 回大会抄録集(8 月下旬発行予定)でお知らせします。

大会演題発表形式

一般演題の発表形式は口演発表とします。

演題応募要領

会員マイページからの演題申込み(オンライン登録)を行います。

https://jcls.or.jp

オンライン登録について

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

(2)　文 字 数：本文 800 文字以内(演題名、所属機関、演者名を除く)。図表を含む場合は、図表 1 点のみで 200 字と計算して下さい(但し、2MB 以内)。本文は、他のソフトで作成しコピーペーストすることをお勧めします。Word から本文をコピーして本文に貼り付ける際、会員ページと Word では文字カウント数が異なります。

- Word ＝英単語ひとつで 1 文字としてカウント(例：japan ＝ 1 文字)
- 会員ページ＝半角 0.5 文字、全角 1 文字としてカウント(例：japan ＝ 2.5 文字)

特殊文字等につきましては登録画面を参照して下さい。

　図表をアップロードするためには、あらかじめ図表をスキャナー等で取り込むなどして、ファイル形式を GIF、JPEG に変換して下さい。ファイルをオンライン登録画面の指示に従いアップロードして下さい。

(3)　利益相反(COI)について

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

https://jcls.or.jp/coi

(4)　登録受付期間：2022 年 4 月 1 日(金)～ 4 月 30 日(土)

特別講演、教育講演、シンポジウム、各種セミナーの演題登録

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

非会員の場合は、指定のwordでの提出となります。

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

一般演題分類コード

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

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

一般社団法人日本医療検査科学会(以下、JCLS)と一般社団法人日本臨床検査機器・試薬・システム振興協会(以下、JACLaS)は、臨床検査を習得する学生を対象に日本医療検査科学会第54回大会において学生演題を幅広く募集し、優秀者には優秀演題賞としてJACLaS Awardを顕彰致します。

対象者は2022年10月の時点で専門学校生・短期大学生・学部生、または大学院生とします(ただし社会人大学院生を除く)。受賞者は抄録集に発表され、賞状並びに副賞の授与を行います。詳しくは学会ホームページ(https://jcls.or.jp)の「大会情報はこちら」よりご確認ください。

学術委員会2022年度活動予定

1．科学技術委員会

第1回委員会　4月16日(土)　16：20～17：20
ホテル グランデはがくれ(現地とZoom会議の両方で開催予定)
第2回委員会　10月7日(金)で開催予定　13：00～14：30
神戸国際会議場(現地とZoom会議の両方で開催予定)

○技術セミナーの開催

テーマ：謎解き臨床化学検査～わかりにくい言葉・あやふやな事を明確に！～
10月9日(日)で開催予定　13：00～15：30
神戸国際会議場　第1会場

○シンポジウムの開催

テーマ：溶血・混濁検体の原因・影響・対処法および血清情報(仮)
10月7日(金)で開催予定　10：00～11：40
神戸国際会議場　第1会場

○モーニングセミナーの開催

テーマ：生化学・免疫検査における再検査～再検基準、落とし穴、工夫～（仮）
10月8日(土)で開催予定　8：00～8：50
神戸国際会議場　第1会場

○発刊予定

科学技術委員会マニュアル第21集　2023年2月発刊予定
テーマ：治療および治療薬物による検査値への影響(仮)

2．遺伝子・プロテオミクス技術委員会

第1回委員会
4月16日(土)　14：00～15：00
ホテル グランデはがくれ(現地とZoom会議の両方で開催予定)
第1回MALDI-TOF MS WG
4月16日(土)　12：00～12：50
ホテル グランデはがくれ(現地とZoom会議の両方で開催予定)
第1回がんゲノム検査の評価と規制に関する基本的考え方WG
4月16日(土)　13：00～13：50
ホテル グランデはがくれ(現地とZoom会議の両方で開催予定)
第2回委員会
10月8日(土)　13：00～14：30（予定）
神戸国際会議場(現地とZoom会議の両方で開催予定)

第 2 回 MALDI-TOF MS WG
10 月 8 日（土） 11：00 ～ 12：00（予定）
神戸国際会議場（現地と Zoom 会議の両方で開催予定）
第 2 回がんゲノム検査の評価と規制に関する基本的考え方 WG
10 月 7 日（金） 16：00 ～ 17：00（予定）
神戸国際会議場（現地と Zoom 会議の両方で開催予定）

○技術セミナー開催
テーマ：未定
10 月 7 日（金） 13：00 ～ 15：40（予定）
神戸国際会議場
定員：100 名（予定）（事前登録要）

3．POC 技術委員会
第 1 回委員会 4 月 11 日（月） 20：00 ～ 21：00（Zoom 会議で開催予定）
第 2 回委員会 10 月 8 日（土）で開催予定 10：00 ～ 11：30
神戸国際会議場（現地と Zoom 会議の両方で開催予定）

○ POC セミナーの開催
第 82 回 POC セミナー
テーマ：POCT におけるパニック値報告を考える
10 月 7 日（金） 13：00 ～ 17：00（予定）
定員 150 名（予定）（事前登録要）

第 83 回 POC セミナー（第 69 回日本臨床検査医学会学術集会との共催）
テーマ：POCT、今後の展望
11 月 17 日（木）～ 20 日（日）のいずれかで開催予定
＊事前登録要

○第 13 回認定 POC コーディネーター更新セミナー
テーマ：「新型コロナウイルス感染症検査の総括」
～現場での取り組み、検査の重要性～
10 月 8 日（土） 13：00 ～ 15：00（予定）

○ POC Web セミナー（予定）
＊認定試験受験単位、更新者単位取得可能

○認定 POC コーディネーター試験
10 月 9 日（日） 15：00 ～ 17：00 神戸国際会議場 503
＊事前申請要

4．血液検査機器技術委員会

第 1 回委員会　4 月 16 日（土）　15：10 ～ 16：10
ホテル グランデはがくれ（現地と Zoom 会議の両方で開催予定）
第 2 回委員会　10 月 7 日（金）で開催予定　16：00 ～ 17：30
神戸国際会議場（現地と Zoom 会議の両方で開催予定）

○技術セミナー開催

テーマ：クロスミキシングテストの参考書
10 月 7 日（金）　13：00 ～ 15：40
神戸国際会議場　第 1 会場

○モーニングセミナー開催

テーマ：「血球計数と血液凝固検査の再検について」
10 月 9 日（日）　8：00 ～ 8：50
神戸国際会議場　第 1 会場

5．微生物検査・感染症委員会

第 1 回委員会　4 月 11 日（月）　18：00 ～ 19：00
（Zoom 会議で開催）
第 2 回委員会　10 月 8 日（土）で開催予定　14：30 ～ 16：00
神戸国際会議場（現地と Zoom 会議の両方で開催予定）

○技術セミナー開催

テーマ：未定
10 月 9 日（日）　13：00 ～ 15：40
神戸国際会議場

○シンポジウムの開催

テーマ：未定

6．医療情報委員会

第 1 回委員会　4 月 16 日（土）　15：10 ～ 16：10
ホテル グランデはがくれ（現地と Zoom 会議の両方で開催予定）
第 2 回委員会　10 月 8 日（土）で開催予定　14：30 ～ 16：00
神戸国際会議場（現地と Zoom 会議の両方で開催予定）

○技術セミナー開催

テーマ：「臨床検査データを解析するために知っておくべき Point」
1．項目コードのあるべき体系（仮称）
2．データベース構築の注意点（仮称）
3．時系列データ取り扱いの注意点（仮称）

10 月 9 日（日）　13：00 ～ 14：50
神戸国際会議場

7．生理検査委員会

第 1 回委員会　4 月 16 日（土）　14：00 ～ 15：00
ホテル グランデはがくれ（現地と Zoom 会議の両方で開催予定）
第 2 回委員会　10 月 8 日（土）で開催予定　14：30 ～ 16：00
神戸国際会議場（現地と Zoom 会議の両方で開催予定）

○技術セミナー開催

テーマ：未定
10 月 9 日（日）　13：00 ～ 14：40
神戸国際会議場

8．国際交流委員会

第 1 回委員会　4 月 16 日（土）　16：20 ～ 17：20
ホテル グランデはがくれ（現地と Zoom 会議の両方で開催予定）
第 2 回委員会　10 月 7 日（金）で開催予定　15：00 ～ 16：30
神戸国際会議場（現地と Zoom 会議の両方で開催予定）

○セミナーの開催

テーマ：未定
10 月 9 日（日）　13：00 ～ 14：50
神戸国際会議場

9．編集委員会

第 1 回委員会　4 月 16 日（土）　15：10 ～ 16：10
ホテル グランデはがくれ（現地と Zoom 会議の両方で開催予定）
第 2 回委員会　10 月 9 日（日）で開催予定　11：00 ～ 12：00
神戸国際会議場（現地と Zoom 会議の両方で開催予定）

より迅速に、より精度良く、より簡単に

AIA®-CLシステム

全自動化学発光酵素免疫測定装置

AIA®-CL2400

製造販売届出番号 13B3X90002000018

スループット 最大240テスト/時
最大1280テスト設置可能

全自動化学発光酵素免疫測定装置

AIA®-CL1200

製造販売届出番号 13B3X90002000020

スループット 最大120テスト/時
最大640テスト設置可能

化学発光酵素免疫測定試薬

AIA-パックCL®試薬

モノテスト方式 & **凍結乾燥技術** ＋ **化学発光検出法**

【特長】
- ► 新たな化学発光基質DIFURAT®使用による高感度測定と検体量低減
- ► 結果報告時間15分（一部項目は25分）
- ► 2ステップ法採用による測定レンジ拡大
- ► 較正試薬、検体希釈試薬の凍結乾燥カップ化
- ► 日常点検の予約実行機能搭載

TOSOH 東ソー株式会社 バイオサイエンス事業部

東京本社営業部 ☎(03)5427-5181 〒105-8623 東京都港区芝3-8-2
大阪支店バイオサイエンスG ☎(06)6209-1948 〒541-0043 大阪市中央区高麗橋4-4-9
名古屋支店バイオサイエンスG ☎(052)211-5730 〒460-0008 名古屋市中区栄1-2-7
福岡支店 ☎(092)781-0481 〒810-0001 福岡市中央区天神1-13-2
仙台支店 ☎(022)266-2341 〒980-0014 仙台市青葉区本町1-11-1
カスタマーサポートセンター ☎(0467)76-5384 〒252-1123 神奈川県綾瀬市早川2743-1
ホームページ https://www.diagnostics.jp.tosohbioscience.com/

C2202GD.B

医療に必要な高品質・高信頼性のデータのために

Navios EX

ハイエンドクリニカルフローサイトメーター

高速・高感度のマルチレーザ・マルチカラー解析

- 3レーザー/10カラーによる最大16パラメータ同時取得

自動化が実現する迅速化と省力化

- サンプル攪拌機能付き自動オートサンプラー内蔵
- 電子カルテとの連携にも対応

省力化・ヒューマンエラーの最小化

- 精度管理プログラムによる信頼の検査システム

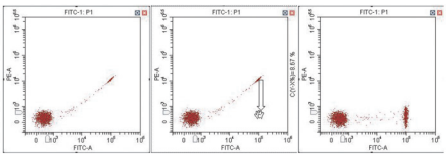
製造販売届出番号：13B3X00190000050
Navios EX ハイエンドクリニカルフローサイトメーター

DxFLEX

コンパクトクリニカル フローサイトメーター

- コンパクトでシンプルな臨床用フローサイトメーター
- マルチカラー解析により広がるフローサイトメトリーのアプリケーション
- グラフィックツールにより直感的な操作が可能なソフトウエア
- コンパクトなデザイン
- 省力化された各種メンテナンス

医療機器製造販売届出番号 13B3X00190000057
一般医療機器（特定保守管理医療機器、設置管理医療機器）



BECKMAN COULTER Life Sciences

ベックマン・コールター株式会社

本　社：〒135-0063 東京都江東区有明3-5-7 TOC有明ウエストタワー
お客様専用 0120-566-730　URL https://www.beckman.jp

MAPSS-LS-202202-77

医療検査と自動化

第47巻　第2号
2022年　4月

日本医療検査科学会誌

目　　次

学会ニュース

総説

鉄芽球性貧血の病態・検査の現状……藤原　亨，藤巻慎一…（101）

第53回大会シンポジウム講演要旨

●内部精度管理の現状（各分析機器によるキャリブレーション画面の見方、考え方

内部精度管理についての基礎知識（総論）……麻野　秀一…（108）
内部精度管理の現状について（総論・実践編）……三好　雅士…（112）
LABOSPECT 008（日立ハイテク）のユーザー視点より……石垣　卓也…（115）
内部精度管理の現状について―キヤノンユーザーの立場より―……比嘉　幸枝…（118）

●生理機能検査における精度管理と人材育成

ISO 15189における神経生理検査分野での取り組み―精度管理と人材育成―……眞﨑　桂…（121）

●フローサイトメータの最新機能および臨床運用の現状

BD FACSLyric™ フローサイトメーターの特徴と臨床応用……小川恵津子…（126）
ベックマン・コールター社
　フローサイトメーターとアプリケーションのご紹介……髙野　邦彦…（130）
当検査室におけるBD FACSLyric™を用いた日常検査の運用……荒井　智子…（135）
フローサイトメトリー検査の臨床運用の現状……棚田　浩子…（141）

原著

薬物検査パラメータ近似式のタイプ変更を目的とした
　妥当性評価と問題回避について……丸山　晃…（147）

技術

全自動化学発光酵素免疫測定システム「ルミパルス® L2400」における
　レニンおよびアルドステロン測定試薬の評価……片山　雄貴…（156）
Enzyme-linked immuno sorbent assayに用いる
　純水の水質劣化が検査に与える影響……佐藤　里奈…（163）
全自動化学発光酵素免疫測定装置AIA-CL2400における
　葉酸およびビタミンB12測定試薬の基本性能評価……家原　暉恵…（168）
SCC抗原測定における試薬間差に関する検討
　―AIA-CL2400を用いた自己抗体検出および参考基準範囲の再検討―……中渡　一貴…（178）

理事会議事録……（186）

CLSJ VOL. 47 NO. 2
April 2022
Clinical Laboratory Science Journal

CONTENTS

JCLS News

Review

Current understandings of pathophysiology and
diagnosis for sideroblastic anemia ····· Tohru FUJIWARA, Shinichi FUJIMAKI··· (101)

Symposium of the 53rd Congress

●**Current status of internal quality control**
(How to read and think about the calibration screen of each analytical instrument)

Internal quality control in clinical chemistry laboratory: a teaching review
(General remarks) ····· Shuichi ASANO··· (108)
Current situation of internal quality control (general & practice) ····· Masashi MIYOSHI··· (112)
From user perspective of LABOSPECT 008 (Hitachi High-Tech Corporation.) ····· Takuya ISHIGAKI··· (115)
Current status of internal quality control
—From the situation of the Canon user— ····· Yukie HIGA··· (118)

●**Quality control and human resource development in physiological function test**

ISO 15189 in the field of clinical neurophysiology
—approach to quality control and human resource development— ····· Katsura Masaki··· (121)

●**Current status of the latest functions and clinical operations of flow cytometers**

The Features and Clinical Application of BD FACSLyric™ Flow Cytometer ····· Etsuko OGAWA··· (126)
Introducing Beckman Coulter Clinical Flow cytometers and applications. ····· Kunihiko TAKANO··· (130)
Daily inspection using FACSLyric™ in our laboratory ····· Tomoko ARAI··· (135)
Introduction of clinical application of flow cytometric examination ····· Hiroko TANADA··· (141)

Original

Assessment of validity and avoidance of problems in changing the drug testing
parameter approximation formula ····· Hikaru MARUYAMA··· (147)

Reports

Evaluation of renin and aldosterone assay reagents in the fully automated
chemiluminescent enzyme immunoassay system Lumipulse® L2400. ····· Yuki KATAYAMA··· (156)
The Effect on laboratory data associated with water quality degradation of
pure-water to use enzyme-linked immuno sorbent assay ····· Rina SATO··· (163)
Basic performance evaluation of the reagent for measurement of folate assay and vitamin B12 assay
on automated chemiluminescent enzyme immunoassay analyzer AIA-CL2400 ····· Akie Iehara··· (168)
Evaluation of the differences in squamous cell carcinoma antigen measurement
—detection of autoantibodies using AIA-CL2400 and investigation
of reference range— ····· Kazuki NAKAWATARI1··· (178)

Boad Meeting Minutes ····· (186)

総説

鉄芽球性貧血の病態・検査の現状

Current understandings of pathophysiology and diagnosis for sideroblastic anemia

藤原　亨※，藤巻慎一

Abstract　Sideroblastic anemias (SAs) are a group of heterogeneous congenital and acquired disorders characterized by anemia and presence of ring sideroblasts in the bone marrow. Congenital SA is a rare disease caused by mutations of genes involved in heme biosynthesis, iron–sulfur cluster biosynthesis, and mitochondrial protein synthesis. SAs can also occur after exposure to certain drugs or alcohol and due to copper deficiency (secondary SA); furthermore, SAs have been found to be associated with myelodysplastic syndrome (idiopathic SA). Recent advancements in genome analysis technology have enabled the identification of novel causative genes for SAs, leading to a better understanding of the molecular pathophysiology of these disorders. Accordingly, the importance of genetic diagnosis for SAs has been increasing. The current understandings of the pathophysiology and diagnosis for SAs are summarized in this review.

要　旨　鉄芽球性貧血は，ミトコンドリアに鉄が異常に沈着した環状鉄芽球の出現を特徴とする貧血の総称で，先天性と後天性の様々な病態が含まれている。先天性鉄芽球性貧血は，ミトコンドリアにおけるヘム生合成，鉄硫黄クラスター代謝，及びミトコンドリアにおける蛋白質合成を担う遺伝子群の変異により引き起こされる。一方，後天性鉄芽球性貧血はアルコール常飲や銅欠乏など明らかな原因のある二次性と，骨髄異形成症候群に代表される特発性に大別される。近年のゲノム解析研究の発展により，鉄芽球性貧血発症に関わる病因遺伝子が次々と同定され，本疾患の分子病態が急速に明らかにされた。それに伴い，鉄芽球性貧血の診療における遺伝子診断の役割が大きくなってきている。本稿では，鉄芽球性貧血の病態及び診断について整理させていただきたい。

Key words　ring sideroblast，sideroblastic anemia，gene mutation，myelodysplastic syndrome，SF3B1

1．鉄芽球性貧血の分子病態

1）先天性鉄芽球性貧血

先天性鉄芽球性貧血は，ミトコンドリアにおけるヘム生合成，鉄－硫黄クラスター生合成及びミトコンドリア蛋白質生合成に関わる遺伝子群の変異により引き起こされる（**Table 1**）[1)2)]。先天性鉄芽球性貧血は貧血以外の臓器症状の有無により，症候性（syndromic）あるいは非症候性（non-syndromic）として分類されることもある。

※Tohru FUJIWARA，Shinichi FUJIMAKI
東北大学病院　検査部
〒980-8574　仙台市青葉区星陵町1-1
TEL：022-717-8658
E-mail：fujiwara-to@med.tohoku.ac.jp

(1)　ヘム生合成の異常に起因する先天性鉄芽球性貧血

先天性鉄芽球性貧血症で最も頻度が高いのは，X染色体上に存在する赤血球型δ－アミノレブリン酸合成酵　素（erythroid specific 5-aminolevulinate synthase:ALAS2）の変異に伴うX連鎖性鉄芽球性貧血（X-linked sideroblastic anemia:XLSA）である[1)2)]。ALAS2はビタミンB6（PLP:pyridoxal 5'-phosphate）を補酵素として，グリシンとスクシニルCoAを縮合してアミノレブリン酸（ALA）を合成する赤血球におけるヘム合成の初発酵素である（**Fig. 1**）[1)2)]。したがってALAS2遺伝子の変異によりヘム合成不全が生じ，さらにミトコンドリアでの鉄利用障害が起こり，鉄芽球が形成されるものと考えられている。XLSAの臨床的特徴は，小球性貧血，鉄過剰状態（血

Table 1　鉄芽球性貧血の分類と特徴的所見

	遺伝様式	原因遺伝子	発症年齢	貧血の程度	MCV	合併症
先天性						
XLSA	X連鎖	*ALAS2*	様々	軽～重度	小球性	鉄過剰症
SA/SLC25A38	常劣	*SLC25A38*	小児	重度	小球性	鉄過剰症
XLSA/A	X連鎖	*ABCB7*	小児	軽～中等度	小球性	失調症状
SA/GLRX5	常劣	*GLRX5*	成人	軽～重度	小球性	鉄過剰症
SA/ATP6	母系*	MT-ATP6	小児	中等度～重度	正～大球性	代謝性アシドーシス 筋症、神経系異常
PMPS	母系*	mtDNA	～乳児	重度	正～大球性	代謝性アシドーシス 外分泌機能低下、腎不全
MLASA1/PUS1	常劣	*PUS1*	小児	軽～重度	正～大球性	乳酸アシドーシス 筋症、心筋症
MLASA2/YARS2	常劣	*YARS2*	小児	軽～重度	正～大球性	乳酸アシドーシス 筋症、心筋症
MLASA/LARS2	常劣	*LARS2*	小児	重度	正～大球性	乳酸アシドーシス 痙攣、心筋症
SIFD/TRNT1	常劣	*TRNT1*	小児	重度	小球性	鉄過剰症、難聴、発熱 心筋症、発達障害
TRMA	常劣**	*SLC19A2*	様々	重度	大球性	糖尿病、聴力障害 難聴、心奇形
SA/NDUFB11	X連鎖	*NDUFB11*	様々	軽～中等度	正球性	乳酸アシドーシス
SA/HSPA9	常劣	*HSPA9*	様々	軽～中等度	小～正球性	？
SA/STEAP3	常優？	*STEAP3*	小児？	重度	小～正球性	性腺機能低下
SA/FECH	常劣**	*FECH*	小児	軽度	小球性	肝障害、日光過敏症
後天性						
MDS-RS (single lineage dysplasia)	―	*SF3B1*	成人	軽～中等度	正～大球性	鉄過剰症
MDS-RS (multilineage dysplasia)	―	*SF3B1*	成人	軽～重度	正～大球性	汎血球減少、鉄過剰症
MDS/MPN-RS-T	―	*SF3B1*	成人	中等度	正～大球性	血小板増多、鉄過剰症

略語：MCV, Mean corpuscular volume; XLSA, X-linked sideroblastic anemia; XLSA/A, X-linked sideroblastic anemia with ataxia; PMPS, Pearson Marrow Pancreas Syndrome; TRMA, Thiamine-responsive megaloblastic anemia; MLASA, Myopathy, Lactic Acidosis, and Sideroblastic Anemia; SIFD, Sideroblastic anemia associated with B-cell immunodeficiency, Periodic Fevers, and Developmental Delay. MDS-RS, Myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts; MDS/MPN-RS-T, MDS/myeloproliferative neoplasms with ring sideroblasts and thrombocytosis.

*孤発例も多い　**偽優性遺伝の報告もあり.

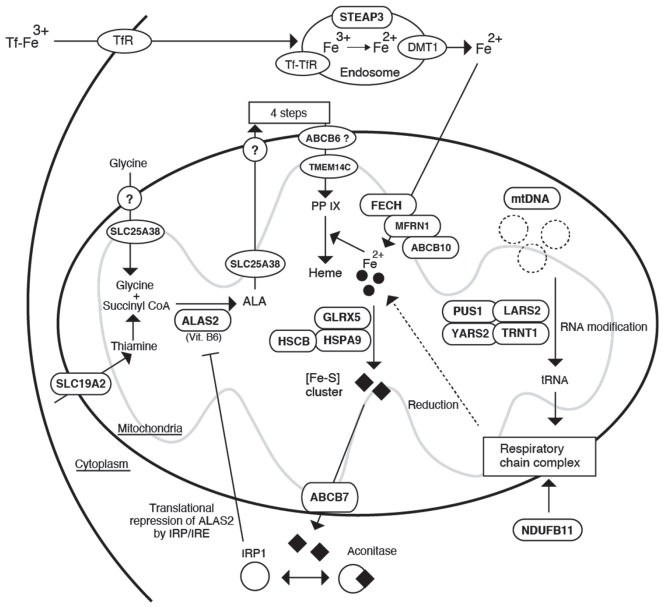


Fig. 1　赤芽球におけるヘム合成系（文献1より改変引用）

赤芽球におけるヘム合成系を示す。略語:ALAS2, erythroid-specific δ-aminolevulinate synthase;ALA, δ-aminolevulinic acid;PP IX, protoporphyrine IX;FECH, ferrochelatase;MFRN1, mitoferrin 1;Vit. B6, vitamin B6;SLC25A38, solute carrier family 25 member 38;ABCB10, ATP-binding cassette subfamily B member 10;TMEM14C, transmembrane protein 14C;Tf, transferrin;TfR, transferrin receptor;STEAP3, six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3;DMT1, divalent metal transporter 1;HSPA9, heat shock protein family A (Hsp70) member 9;GLRX5, glutaredoxin 5;ABCB7, adenosine triphosphate (ATP) binding cassette B7;mtDNA, mitochondrial DNA;SLC19A2, solute carrier family 19 member 2;PUS1, pseudouridylate synthase 1;YARS2, tyrosyl-tRNA synthase 2;LARS2, leucyl-tRNA synthase 2;TRNT1, tRNA nucleotidyl transferase 1;IRP, iron responsive element-binding protein;IRE, iron responsive element.

清フェリチン高値），男児発症で，約半数の症例がビタミンB6の投与に反応することである[1)2)]。

XLSA様の症状を呈するもののビタミンB6不応である症例の一部では，*SLC25A38*（solute carrier family 25, member 38）遺伝子の変異が報告されている[3)]。SLC25A38はミトコンドリア内膜に存在する輸送蛋白質であり，赤芽球で高発現を示し，ALAの生成に重要なグリシンのミトコンドリア内への輸送に関与していると考えられている（**Fig. 1**）[3)]。本症はXLSAと検査所見は類似しているが，小球性低色素性貧血は出生後間もなくより認められる。

細胞外より取り込まれた鉄はSTEAP3（STEAP family member 3, metalloreductase）の作用によりエンドゾーム内で三価鉄（Fe^{3+}）から二価鉄（Fe^{2+}）に還元され，フェロケラターゼ（FECH:ferrochelatase）によりプロトポルフィリンIXに二価鉄を配位することでヘムが合成される（**Fig. 1**）。このヘム生合成の最終過程に関わる遺伝子群の変異によっても，鉄芽球性貧血を呈する事が報告されている[1)2)]。

(2)　鉄－硫黄クラスター生合成過程の異常に起因する先天性鉄芽球性貧血

鉄－硫黄クラスターは，電子伝達系，TCA（tricarboxylic acid cycle）サイクル，DNA修復，さらに前述のFECHなど生体維持に関わる様々な酵素などの活性中心である。さらに，鉄－硫黄クラスターはIRP1（iron responsive element-binding protein 1）の活性においても重要な役割を果たし，IRP1活性低下はALAS2の翻訳低下を引き起こす[1)]。

ABCB7（ATP-binding cassette, sub-family B, member 7）遺伝子の変異による先天性鉄芽球性貧血は，XLSAと同様にX染色体に連鎖した遺伝形式を

とるが，貧血の程度は軽度～中等度で，乳幼児期から非進行性の脊髄・小脳の機能異常を呈することが特徴である（X-linked sideroblastic anemia with ataxia:XLSA/A）[4]。ABCB7はミトコンドリアで合成された鉄－硫黄クラスターの輸送体であり（**Fig. 1**）[4]，その欠損は細胞質での鉄－硫黄クラスターの欠乏をきたすと考えられる。その結果，IRP1がIREから外れずに，ALAS2の翻訳低下を引き起こす。この他，鉄－硫黄クラスターの生合成において重要である*GLRX5*（Glutaredoxin 5）遺伝子や*HSPA9*（Heat shock protein family A member 9）遺伝子の変異も遺伝性鉄芽球性貧血において同定されている[5][6]。

(3) ミトコンドリアにおける蛋白質合成の異常に起因する先天性鉄芽球性貧血

ミトコンドリア呼吸鎖を構成する蛋白質の合成障害により，鉄芽球性貧血を発症することが知られている。ヘム合成系の最後の酵素であるFECH（Ferrochelatase）はミトコンドリアの内膜に存在し，Protoporphyrin IXに二価鉄イオンを挿入することでヘムを生ずる（**Fig. 1**）。呼吸鎖の構成因子の1つであるシトクロムcは，ミトコンドリアに取り込まれた鉄を二価に還元された状態で維持するのに重要な役割を果たしているため，呼吸鎖の異常によりヘム合成不全・ミトコンドリアにおける鉄過剰が起こるものと予想される。

ピアソン症候群（Pearson marrow-pancreas syndrome: PMPS）は，ミトコンドリアDNAの大きな欠損などが原因で，鉄芽球性貧血，白血球・血小板減少をはじめ，様々な全身の疾患が惹起され多くは乳幼児期に死亡する[1][7]。PMPSはミトコンドリアDNAにコードされるミトコンドリア呼吸鎖の広範な欠損に起因するのに対し，ミトコンドリアDNA上のアデノシン三リン酸（ATP: Adenosine triphosphate）の産生に重要な役割を果たす*ATP6*遺伝子の点変異に伴う鉄芽球性貧血も近年報告された[8]。この他，ミトコンドリアDNA由来のトランスファーRNA（tRNA）の安定化や機能にかかわる*PUS1*（pseudouridine synthase），*YARS2*（mitochondrial tyrosyl-tRNA synthase），*LARS2*（leucyl-tRNA synthase 2）の遺伝子の異常により，筋症，乳酸アシドーシスを合併するMLASA（Mitochondrial myopathy with lactic acidosis and ringed sideroblasts）が，また*TRNT1*（tRNA-nucleotidyltransferase 1）の異常によりB細胞の欠損，周期性発熱，発育障害を示す症候群(SIFD: congenital sideroblastic anemia with immunodeficiency, fevers, and developmental delay)が発症することが報告されている[1][2]。さらに近年，核DNAにコードされ，呼吸鎖複合体Iの構成因子である*NDUFB11*（NADH: ubiquinone oxidoreductase subunit B11）も遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子として報告された[9]。

サイアミン反応性巨赤芽球性貧血（TRMA: Thiamine-responsive megaloblastic anemia）は，サイアミン（ビタミンB1）大量投与が有効である病態で，糖尿病や進行性感応性聾唖を伴う。本疾患は高親和性サイアミントランスポーターをコードする*SLC19A2*（solute carrier family 19 member 2）遺伝子の異常により発症する[10]。環状鉄芽球を生じる理由は，核酸合成においてサイアミンを補酵素としている可能性などが想定されている。

2）後天性鉄芽球性貧血

鉄芽球性貧血のうち，最も頻度が高いものはMDSに伴う後天性鉄芽球性貧血である。基本的にはMDSの全ての病型で環状鉄芽球を認めうるが，芽球比率が5%以下で全赤芽球に対する環状鉄芽球の比率が15%以上を占めた場合に鉄芽球性貧血と診断される。近年改定されたWHO2016分類では，MDSに伴う鉄芽球性貧血をMDS-RS（MDS with ring sideroblasts）と称し，さらに異形成を認める血球系統数によりMDS-RS-SLD（MDS-RS with single lineage dysplasia），MDS-RS-MLD（MDS-RS with multi-lineage dysplasia）と分類された[11]。本改定で特記すべきは，*SF3B1*（Splicing factor 3b subunit 1）の変異が認められる場合は，環状鉄芽球が5%以上存在していれば鉄芽球性貧血と診断してよいとされた点である[11]。

MDS-RSの診断にこの*SF3B1*変異が重視された理由はMDS-RSにおける頻度の高さにある。*SF3B1*はRNAスプライシング機構に関わる遺伝子であるが，MDS-RSの約80%にその変異を認めることが報告された[12]。*SF3B1*の変異により3'-スプライシング異常がもたらされ，多くの遺伝子の転写産物に異常が生じることが予想されるが，*ABCB7*遺伝子のスプライシング異常に伴う発現低下が環状鉄芽球形成の機序として重要視されており，前述のXLSA/Aと同様の機序で鉄芽球形成を誘導している可能性

がある[13]。

MDS-RSの所見に加え，原発性骨髄線維症もしくは本態性血小板血症とオーバーラップする病態は，MDS/MPN（Myeloproliferative neoplasm）with ring sideroblasts and thrombocytosis（MDS/MPN-RS-T）と分類された[2)4)]。MDS/MPN-RS-Tでは*SF3B1*変異クローンにおいて*JAK2*（Janus kinase 2），*MPL*（MPL proto-oncogene, thrombopoietin receptor），*CALR*（calreticulin）の変異が付与されることが血小板増多を示す原因として想定されている[11]。

2．鉄芽球性貧血の診断

鉄芽球性貧血の検査所見の特徴は，末梢血検査における貧血（ヘモグロビン値：男性<13g/dL，女性<12g/dL），骨髄における環状鉄芽球の出現（15%以上：環状鉄芽球は核周囲1/3以上にわたって5個以上の鉄顆粒が存在するものと定義される）である。さらに種々の程度で鉄過剰所見を伴うことが多い[1)2)]。しかし，上述のように鉄芽球性貧血は先天性と後天性に分けられ，さらに先天性の中でも，出生後すぐに症状を呈さずに成人になって明らかになる症例もある（**Table 1**）。従って，適切に診断するためには，家族歴，発症年齢，薬剤服用歴，貧血のタイプ（小球性，正球性，大球性）及び鉄過剰・臓器障害などの貧血以外の症状を把握し，鉄芽球性貧血が疑わしい例では鉄染色を含む骨髄検査を行う必要がある。環状鉄芽球を認め，かつ薬剤，アルコール，銅欠乏などに起因する二次性鉄芽球性貧血が否定的である場合は，遺伝子診断を考慮するのが望ましい。なお，先天性のものは「遺伝性鉄芽球性貧血」として難病指定を受けており，**Table 2**のように診断基準が定められている。

MDSに伴う後天性鉄芽球性貧血に関しては，前述のように*SF3B1*の変異を認めれば骨髄環状鉄芽球比率が5%でもMDS-RSと診断可能となった[11]。したがって，MDSの病型診断における*SF3B1*遺伝

Table 2　先天性（遺伝性）鉄芽球性貧血の診断基準

A. 臨床症状として、貧血、鉄過剰に伴う症状（膵外分泌障害、肝障害、心機能障害）を主とするが、小児期発症例では神経筋症状を認めうる。

B. 以下の検査所見を全て満たす

1. 貧血（男性 Hb<13g/dl、女性 Hb<12g/dl）
2. 骨髄にて環状鉄芽球の出現（15% 以上）
3. 血清鉄の上昇
4. 不飽和鉄結合能 (UIBC) の低下
5. 血清フェリチンの上昇

C. 鑑別診断として以下の疾患が除外できる

1. 骨髄異形成症候群
2. 二次性鉄芽球性貧血（薬剤性、アルコール性、鉛中毒、銅欠乏）
3. その他の先天性疾患

D. 以下のいずれかの遺伝子の機能喪失型変異を認める

ALAS2、*SLC25A38*、*PUS1*、*ABCB7*、*GLRX5*、*SLC19A2*、ミトコンドリア DNA、*YARS2*、*TRNT1*、*NDUFB11*、*HSPA9*、*LARS2*、*STEAP3*、*FECH*、*MT-ATP6*

A によって本症を疑い、B かつ D を満たした場合は確実例 (Definite) とし、小児期に発症し、B かつ C を満たし、家族歴を有する場合は疑い例 (Probable) とする。

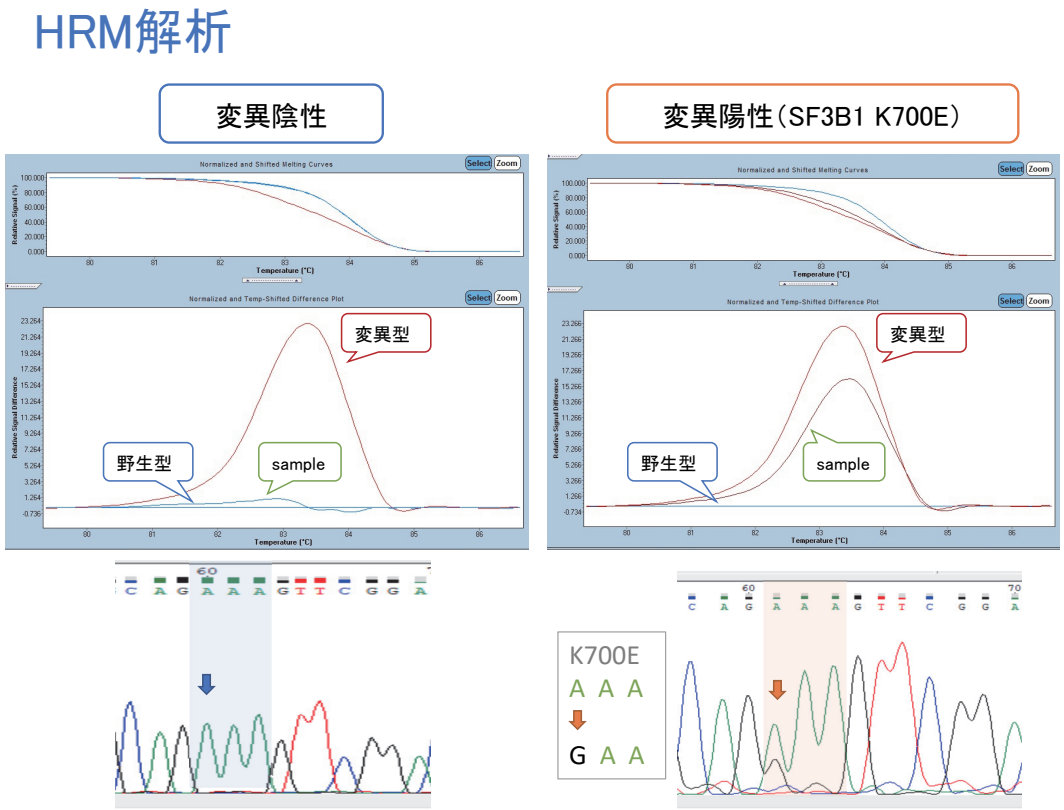


Fig. 2　HRM解析による*SF3B1*遺伝子変異スクリーニング例
末梢血ゲノムDNAを用いた解析例を示す。（左）対照，（右）*SF3B1* K700E変異陽性。

子変異検査が推奨されているが，複数のexonの変異検索を要するため，臨床検査として十分に普及していないのが現状である。東北大学病院では，ゲノムDNAを用いたHigh Resolution Melting（HRM）解析による*SF3B1*遺伝子変異の簡易スクリーニング法を確立して日常診療に導入している（**Fig. 2**）[14]。

3. おわりに

次世代シークエンサーの登場により，鉄芽球性貧血に関する多くの原因遺伝子が同定されたが，その代表例が前述のMDS-RSに伴う*SF3B1*変異の同定である。さらに，iPS細胞やゲノム編集技術の進展により，本疾患のモデル細胞も近年樹立・報告されている[15)16)]。今後これらの解析を通じて特異的治療法が開発されることにより，鉄芽球性貧血の診療における遺伝子診断の役割がより大きくなるものと予想される。

本論文の発表に関連して，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文　献

1）Fujiwara T. Sideroblastic anemia. Rinsho Ketsueki 2019;60:408-416.
2）Ducamp S, et al. The molecular genetics of sideroblastic anemia. Blood 2019;133:59-69.
3）Guernsey DL, et al. Mutations in mitochondrial carrier family gene SLC25A38 cause nonsyndromic autosomal recessive congenital sideroblastic anemia Nat Genet. 2009;41:651-653.
4）Allikmets R, et al. Mutation of a putative mitochondrial iron transporter gene (ABC7) in X-linked sideroblastic anemia and ataxia (XLSA/A). Hum Mol Genet 1999;8:743-749.
5）Wingert RA, et al. Deficiency of glutaredoxin 5 re-

veals Fe-S clusters are required for vertebrate haem synthesis. Nature 2005;436:1035–1039.
6) Schmitz-Abe K, et al. Congenital sideroblastic anemia due to mutations in the mitochondrial HSP70 homologue HSPA9. Blood 2015;126:2734–2738.
7) Pearson HA, et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. J Pediatr 1979;95:976–984.
8) Burrage LC, et al. Mitochondrial myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia (MLASA) plus associated with a novel de novo mutation (m.8969G>A) in the mitochondrial encoded ATP6 gene. Mol Genet Metab 2014;113:207–212.
9) Lichtenstein DA, et al. A recurring mutation in the respiratory complex 1 protein NDUFB11 is responsible for a novel form of X-linked sideroblastic anemia. Blood 2016;128:1913–1917.
10) Labay V, et al. Mutations in SLC19A2 cause thiamine-responsive megaloblastic anaemia associated with diabetes mellitus and deafness. Nat Genet 1999;22:300–304.
11) Arber DA, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127:2391–2405.
12) Yoshida K, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. Nature 2011;478:64–69.
13) Dolatshad H, et al. Cryptic splicing events in the iron transporter ABCB7 and other key target genes in SF3B1-mutant myelodysplastic syndromes. Leukemia 2016;30:2322–2331.
14) 鈴木千恵，藤原亨，平泉敦子，藤巻慎一，張替秀郎．ゲノムDNAを用いたHRM解析による*SF3B1*遺伝子変異スクリーニング．臨床病理 2019;67:192.（補冊）
15) Hatta S, Fujiwara T, Yamamoto T, et al. A defined culture method enabling the establishment of ring sideroblasts from induced pluripotent cells of X-linked sideroblastic anemia. Haematologica 2018;103:e188.
16) Saito K, Fujiwara T, Hatta S, et al. Generation and molecular characterization of human ring sideroblasts: A key role of ferrous iron in erythroid differentiation and ring sideroblast formation. *Mol Cell Biol* 2019;19 39(7).

第53回大会シンポジウム講演要旨／内部精度管理の現状（各分析機器によるキャリブレーション画面の見方，考え方）

内部精度管理についての基礎知識（総論）

Internal quality control in clinical chemistry laboratory: a teaching review
(General remarks)

麻野秀一，繁正志，久保田芽里，大坂直文

1. はじめに

臨床検査は，新しい分析方法や技術が開発され，時代とともに進歩し続けている。やがてはAI技術の参入も謳われるようになった昨今ではあるが，検査の品質における臨床検査技師の役割は今後も必要であることに変わりはない。そのため，学会における情報発信は，臨床検査に携わる方々が知識を深め，情報を共有する絶好の機会となる。

本稿では内部精度管理における基礎知識に加え，当施設での運用を紹介する。内部精度管理の基礎について進めていくにあたり，まずは精度保証のことにも触れておきたい。これから精度管理に関わる方や運用に苦慮されている方の日々の業務に役立てられるようにと考えている。

2. 精度保証と精度管理

測定結果を臨床へ報告する際，測定結果の信頼性が保証されていることは非常に重要である。日々の精度管理を行うことはもちろん，検体の測定前後を含めた精度保証の考えは，信頼性の保証へとつながる。

精度保証とは，分析の前後過程の管理や標準化を含めた総合的なものをいう[1]。具体的には，まず検査室で測定系の妥当性確認が行われ，測定結果の信頼性を確認する。その後，臨床から検査依頼があり，採取された検体は検査室に搬送され，その検体はそれぞれ遠心分離などの処理が施され，各装置によって測定結果が算出される。そして得られた結果を臨床に報告し，更には測定結果の解釈に対してアドバイスを行うというのが一連の流れである。つまり，検査項目の導入から検査値の解釈を行うまでの範囲全てを保証しなければならないということが精度保証となる（**Fig. 1**）。

精度保証の中で「分析」と「検査値の点検」を担うのが精度管理であり，日頃行う内部精度管理や外部精度管理のことを指す。

3. 内部精度管理とは

内部精度管理を行う目的は，自施設の測定結果の精度が維持され，臨床で問題なく使用できるのかどうか，また装置・試薬の状態が適切に管理され，いつも同等な測定結果が提供できているのかを確認することである[2]。

装置から算出される測定結果は，メーカーが保証する一定の基準を満たしたものである。これらは膨大であり，全ての測定値について精度が保たれているかどうかを確認することは不可能である。実際には真値というものは誰にもわからず，得られた測定値が真値とどのような関係にあるかを把握することで確認することができる。

その方法としては主に市販の管理試料を用いて測定を行い，管理するのが一般的である。市販の管理試料には多項目を測定できるものとメーカーから販売されている専用の管理試料がある。多項目を測定できる管理試料のメリットは，1つの試料で複数の項目を同時に測定することができ，項目毎にかかる費用が安価であることが挙げられる。一方，メーカーから販売されている専用の管理試料を用いた場合では，マトリックス効果による影響を回避することができるため目的に応じて使用する管理試料を考慮していただきたい。

Shuichi ASANO, Masashi SHIGE, Meri KUBOTA, Naofumi OSAKA
大阪医科薬科大学病院中央検査部
〒569-8686　大阪府高槻市大学町2-7
Central Laboratory, Osaka Medical and Pharmaceutical University Hospital, 2-7 Daigaku-Machi, Takatsuki City, Osaka, 569-8686, Japan
責任著者：麻野秀一
TEL：072-683-1221
E-mail：shuichi.asano@ompu.ac.jp

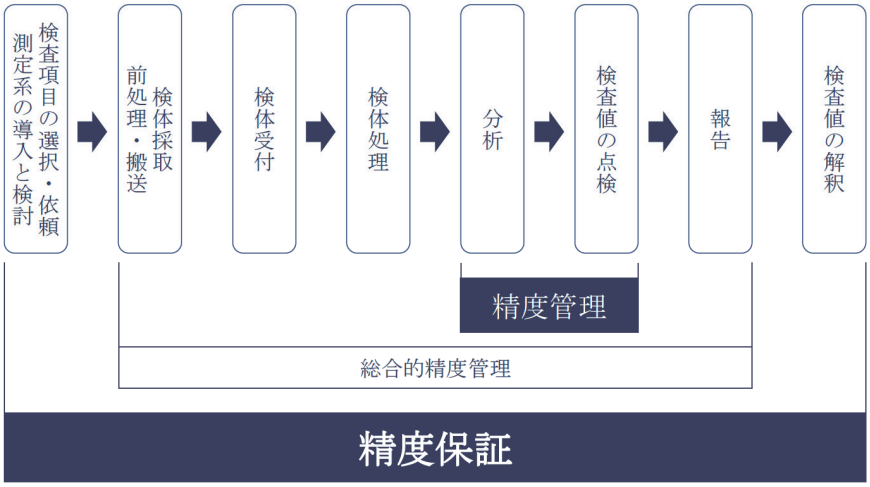


Fig. 1　精度保証と精度管理

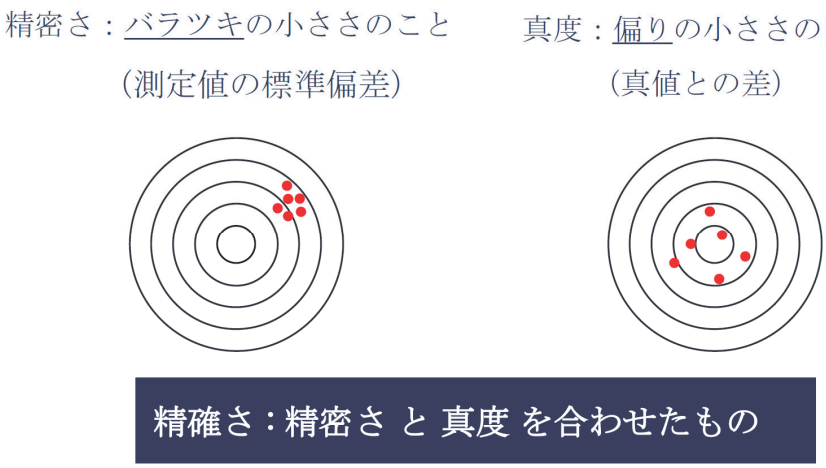


Fig. 2　精確さと精密さと真度

測定値と真値との間には差を表す「誤差」というものがあり，当然ながら小さい程良いとされる。誤差にはいくつか種類があり，一般的に測定誤差というと，キャリブレータや分析装置の不備，何らかの影響によって偏りが生じて起こる系統誤差と，器具の汚染などが原因となり測定時に偶然発生したバラツキから起こる偶発誤差がある。測定における誤差を把握することは，精密さと真度を管理する上で不可欠なものである。

4. 精密さと真度

精密さはバラツキの小ささのことを指し，測定値の標準偏差のことである。真度は偏りの小ささのことであり，真値との差を意味する。これら二つを合わせたものは「精確さ」と呼ばれる（**Fig. 2**）。しかしながら，臨床検査における真値は結局のところ誰にもわからないため，精密さと真度での評価では不十分である。この問題を解決するためには不確かさの評価を用いることが有効である。

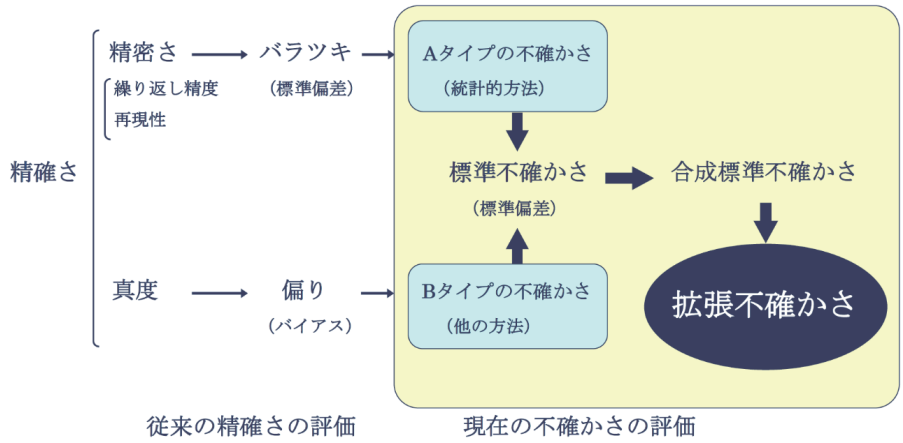


Fig. 3　不確かさを用いた評価法

5. 不確かさ

不確かさとは測定値からどの程度のバラツキの中に真値があるかを示すものである。精密さにあたるものは，日内再現性，日間再現性から求める「Aタイプの不確かさ」であり，統計的方法を用いて算出される。真度にあたるものは「Bタイプの不確かさ」に該当し，統計的手法を用いない他の方法から算出されるものである。これはメーカーから提供されるキャリブレータの認証書に記載されている。実際の計算方法等は割愛するが，Aタイプの不確かさ，Bタイプの不確かさを用いて，95％信頼区間である「拡張不確かさ」を算出する。ほとんどの測定値が入る範囲を示したものであり，測定値±拡張不確かさとして表記する（**Fig. 3**）。

6. 内部精度管理の実際

1）管理試料を用いた精度管理

管理試料を用いた精度管理では始業時と終業時に管理試料を測定し，許容範囲内であれば，それまでの測定結果は保証されることになる。しかし，終業時の管理試料が許容範囲から外れた場合，始業から終業までのどこかで何か不具合が発生していた可能性が考えられ，何らかの対応が必要となる。また，始業時に管理試料の測定結果が許容範囲から外れた場合も同様である。このように管理試料を測定した間の測定結果は保証され，複数回の測定を行うことが許容範囲を外れた際の迅速な対応につながる[2]。当然ながら，それ以上の測定を行うことで測定結果を保証することにつながるが，手間やコストの問題もあるため各施設での判断に委ねる。一般的には検体数や時間を目安に測定頻度を設定するが，検体数を考慮した場合では，約100検体ごとに測定することが多い。また，時間を決めて測定する場合には，施設で運用を検討する必要があると考える。当施設では生化学装置を2台使用しており，管理試料の測定は規定の時間に行うこととしている。

2）Xbar管理図の見方

Xbar管理図は日内における精度管理試料の平均値を表しているもので，日々の精度管理を行う上で重要である。Xbar管理図を用いたものには他に，Xbar-R管理図やXbar-R-Rs管理図等があり目的に応じて活用いただきたい。Xbar-R管理図では，一日の平均値を確認できることに加え，日内の最大値と最小値の差を管理することができる。 Xbar-R-Rs管理図ではそれらに加え日間の平均値の差を確認することができ，日々の変動がより詳細に反映されている[3]。これら種々の管理図は管理試料の測定結果が許容範囲外となった際の一助となる。

管理図を確認する上で重要となるのが，シフト・トレンドなどの動きを観察することである。シフトは「移り」状態であり，管理図上のプロットが片側に6点から7点みられた状態を指す。原因としては，キャリブレーションの失敗や試薬ロットの変更などが挙げられる。一方，トレンドは次第に上昇または下降する点が6点から7点みられた状態で試薬の劣化や変性などが考えられる。またその他に，中央値から上下に大きく変動する場合では測定装置が不安定な状態であるなどが挙げられ，中央値からの変動が極端に少ない場合では，管理幅が適切に設定できていない等が考えられる。管理図の確認にはその

傾向や動向を観察し，パターンに応じた対応が不可欠である。管理幅を外れた際の対応には時間を費やし煩雑になりがちだが，外れないための精度管理になってしまっては本末転倒である。

3）管理幅の設定方法

管理幅の設定には，一定期間の平均値，標準偏差（Standard Deviation：SD），及び変動係数（Coefficient of Variation：CV）を求めて決定する方法が一般的である。メーカーの管理幅を用いることも可能ではあるが，施設ごとの装置や試薬の状態が反映されないため，適切に管理ができないと考える。そのため，自施設での測定結果を用いて，一定のルールに基づき決定するのが望ましい。どのように設定するかの最終的な判断は各施設で塾考の上，決定いただきたい。

ここでは固定CVを活用した管理幅の設定方法を紹介する。まず，なぜ固定CVを用いるかということであるが，SDを固定とした場合，平均値の大きさが変動すると，適切に管理ができないことがある。その点，CVを固定とする場合，平均値とSDが比例関係にあるため，平均値の変動があった場合にも柔軟に対応することが可能となる。よって，固定CVを採用する方がより適切に管理することができる。

集計にはある程度の日数を要するが，期間を長くした場合，コストと時間が必要となり，パフォーマンスの低下につながる。しかしながら，短い期間の結果を使用すると，信頼性が低くなり，その後の精度管理に影響を及ぼす懸念がある。

4）管理幅を外れた際の対応

管理試料を測定し，その許容範囲から外れたとする基準を±2SDと定める。これを逸脱した場合には，臨床に影響があるかどうかの判断を行う。まず管理試料の再測定を行い，その間に初回測定値を「生理的変動幅に基づく許容誤差限界」[4]と照合する。この照合の結果，範囲内であれば臨床的に問題がないと判断することができる。反対に照合の結果が範囲外であった場合は次のステップへと進み，再測定の結果を待つ。再測定の結果が許容範囲内であった場合は，初回測定値が偶発誤差であったと考えることができ，装置に問題がないと判断できる。しかし，再測定を行ったが初回測定値と同様に範囲外だった場合，臨床的に問題があると判断し，是正処置を行う。実際のところ再測定を行ったものの±2SD付近を推移していることも多く，再測定にて範囲内になった場合であっても何等かの対応が必要になると考える。この場合，直近でキャリブレーションが行われておらず，管理試料やキャリブレータ自体に問題がないのであればキャリブレーションを行い，より良い状態に更新することも必要である。キャリブレーションによって結果に変わりがない場合には，装置でのキャリブレータの入力値が正しいかどうか，または精度管理システムでの管理幅の設定が適切かどうかを判断し，見直すことも考慮に入れていただきたい。生化学項目における管理幅を頻繁に変更することは適切とは言えないが，管理幅を数年間変更していない状況もそれと同様に適切とは言い難い。

7. 最後に

内部精度管理における基礎知識と自施設での実際の運用について解説した。複数の人員が携わる施設において，誰もが同様の対応を行えるようにすることが直近の課題であると考える。ISO15189:2012では「5.6.2 精度管理」の項に「検査室は結果が意図したとおりの品質を達成しているかについて検証する精度管理手順を考案しなければならない」[5]とされており，自施設での手順が必要である。

日々の精度管理を行う上で重要なことは精度管理試料を測定することではない。測定した結果に対してどのように対応するかを考え，それを実行することである。ここに記載した内容が日々の業務への一助となれば幸いである。

本論文の発表に関連して，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文　献

1）日本臨床衛生検査技師会 監修：臨床検査精度保証教本．2010，142-149.
2）小野佳一．他　生化学的検査の内部精度管理．医療検査と自動化 2020;45(2):121-127.
3）細萱茂実．他　X-Rs，X-Rs-R複合管理図法の適用．日本臨床検奔自動化学会会誌1979;4(3):71-74.
4）日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会．生理的変動に基づいた臨床化学検査36項目における測定の許容誤差限界．臨床化学 2006;35:144-153.
5）国際標準化機構（ISO）：臨床検査室一品質と能力に関する要求事項．2012.

第53回大会シンポジウム講演要旨／各分析機器によるキャリブレーション画面の見方，考え方

内部精度管理の現状について（総論・実践編）

Current situation of internal quality control (general & practice)

三好雅士

精度管理は臨床検査における品質担保に必須のプロセスである。また，「縁の下の力持ち」として，品質保証に関する知識と技術を全集中し，精確な検査結果を当然のように提供することは検査技師の責務といえる。

私の講演では，内部精度管理結果の評価と管理幅を逸脱した際の考え方について，当院で実際に行われていたトンデモ運用などを反面教師として交えながら解説した。なお，現在はこれらの運用を徹底的に改善し，適切な内部精度管理システムを構築しているためご安心いただきたい。

さて，この度，シンポジウム「内部精度管理の現状について（総論・実践編）」のまとめということで依頼を頂戴したが，申し訳なくも普段の論文に比べ少しラフに執筆させていただいたことをご容赦願いたい。決して軽んじているわけではなく，小難しい印象の強い精度管理について小難しく書くと，だれも読んでくれないからである。総説というよりは，ちょっとしたコラムのような気持ちでご一読いただければ幸甚に思う。

精度管理結果の解釈

検査室では日々複数濃度の精度管理用試料を用い，適切な管理を行っていることだろう。しかしながら，結果の評価，特に管理幅を逸脱した際の判断に苦慮することも少なくないのではないだろうか。内部精度管理における異常データは様々な原因により発生し，知識や経験に基づく臨機応変な対応が求められる。「この結果どうしたものか」，を解決するための基本的な流れとポイントについて解説した。

さて，ある程度適切な管理幅を用いていれば，ほぼ毎日のように管理幅からの逸脱に遭遇するはずである。何十項目も測定していれば，そのうちの数項目が±2SD～±3SD程度外れても統計上それは当然のことであり，逸脱が許容できるものか否か，緊急で原因追及および処置が必要か？そういったことを考えるのが我々の役割である。全く外れないことが異常であるということをまず認識していただきたい。「管理幅内だから大丈夫！」は危険な考え方である。

内部精度管理における異常データを認めた際に最も重要なことは，「機器・試薬が患者検体を測定できる状態かどうか」を判断することにあると考える。管理幅からの逸脱が低濃度なのか高濃度なのか，それとも両方か。低値傾向なのか，高値傾向なのか。モジュールや機器の偏りはないか。試薬交換やキャリブレーション，メンテナンスの有無は？機器の異音や目視できる異常はないか…などなど様々な状況を考慮・確認し，試料に起因するものなのか，それとも機器・試薬に起因するものなのかを推測，迅速・的確に対応する必要がある。機器・試薬に関するものであれば，日常検査を継続できない。「ちょっとくらいだし，いいか」が内部精度管理における逸脱の場合，大事故に繋がりかねない。

例えば，事例に示した結果が得られた場合，皆様はどのように判断されるだろうか。

いくつかの項目で管理幅からの逸脱があり，特にγ-GTで顕著であった。逸脱が複数患者（試料）・複数項目に渡ることから機器に起因する逸脱であること，さらにγ-GTという項目や再現性不良という状況から，特に攪拌機構の故障が最も疑わしいと真相を導き出すことができるだろうか。こういった「アタリ」のつけ方，確認する順序などは経験がものを言うところも大いにあるのだが…。

Masashi MIYOSHI
徳島大学病院　医療技術部
臨床検査技術部門　臨床化学・緊急検査室
770-8503　徳島県徳島市蔵本町2丁目50-1
Tel：088-633-9303　Fax：088-633-7241
E-mail：m.miyoshi@tokushima-u.ac.jp

事例） γ-GT再現性不良

コントロール測定結果（U/L）

	管理幅	初回値
Low	26±2	44
High	160±5	140

⇒

	再検値
Low	11
High	196

機器立ち上げ時の精度管理にて、γGTが管理幅より極端に逸脱した。

コントロールを新しいものにし再検するも、逆方向に逸脱。

その他、極端ではないがいくつかの項目で許容幅を逸脱していた。

内部精度管理における対応手順については，判断基準を含め各施設の運用に依るところが大きいため，あえて例示はしない。実情に応じた無理のない運用を構築していただきたいと思う。さて，その運用構築に重要な指標となるのが管理幅である。

管理幅の設定

内部精度管理結果を注意深く観察していても，管理幅の設定が適切でなければ意味がない。管理幅が広すぎると過誤やトラブルを見落とす可能性が上がり，逆に狭すぎても逸脱する頻度が増し鈍感になってしまう。適度に自分の首を絞めるための管理許容幅の設定方法について事例を交えて解説した。

以下に4つの事例を示す。冒頭に示した通り，①～③は恥ずかしながら当院で過去実際に行われていたトンデモ運用＆④は徳島県サーベイで県下施設より頂戴した有難い問い合わせ事例である。

① 管理試料は常に2重測定で確認。
② 測定機器が異なると同項目なのに管理幅が異なる。なんなら午前と午後でも異なる。
③ 管理幅から逸脱すれば測定値を削除。管理幅は先月の集計から毎月変更する。
④ サーベイでD評価。日々の精度管理は管理幅内（グルコース：100 ± 15 mg/dLで管理）なのにそんなはずがない。

何が問題なのかは説明せずともご理解いただけるかとは思うが…②については同様の管理をしている施設もあるのではないだろうか。各機器や測定時間など，それぞれの集計値をそのまま管理幅として使用した場合に起こりうる。1号機と2号機で同じ測定値でも片方の管理幅を逸脱したり，午前と午後で同じ測定値でも午後からは管理幅を逸脱したり。同じ値なのに測定不可とはこれ如何に，である。

さらにこういった運用を行っている部署責任者は，管理幅からの逸脱があっても特に何も対応しないのである（偏見）。ただ漫然と測定しているだけでは精度“管理”とは言えない。各工程にはそれぞれ行う理由が，目的があるはず。昔からやっているけど…何の意味が…？という運用は明日からでもやめてしまえばいい。おっと，私，過激派ではございません。

さて，管理幅の設定方法については大きく2つに分けられると考える。管理幅を狭くして逸脱があっても平静に対応or管理幅を広めにして逸脱したら大事件。どちらに重点を置くかは責任者の考え方次第かとは思うが，管理幅が狭すぎると検査を開始できず，広すぎると異常を発見できない。センスの見せ所である。

当院では，不確かさの推定結果や機器・試薬導入時の再現性，生理学的変動幅に基づく許容誤差限界などの指標を用い，比較的狭めの管理幅を設定している。これにより逸脱の頻度は増えるが，例えば1濃度の管理幅が±2SD程度逸脱しても測定値を注視しながら測定を継続する，など，逸脱時における対応の頻度を減らすことで負荷の軽減を図り，バランスをとっている。

管理幅の設定におけるひとつの目安となるのが「不確かさ」である。が，この「不確かさ」，なかなかとっつきづらい概念でもある。

世界一単純な不確かさ

「不確かさ」という概念はISO15189取得施設においては必修事項であり，十分に理解し使用する必要があるが，そうでない施設においても重要と考える。内部精度管理における不確かさの活用方法について，とにかく単純に解説した。不確かさ，始めてみませんか？

「不確かさ」とは，「合理的に測定値に結びつけられ得る値のばらつきを特徴づけるパラメータ」と定義される。私は長男だから我慢できたが，これだけで拒否反応を示す人も少なくないであろう文章である。さらに，これを乗り切った人には次の試練が訪れる。このいわゆる「不確かさ」は「Aタイプの不確かさ」と「Bタイプの不確かさ」から構成されており，そこから導かれる「標準不確かさ」「合成標準不確かさ」に「包含係数」という係数を乗じ「拡張不確かさ」として得られる。結局，なんやねん。と言いたくなる気持ちもわかる。逆にここまで理解できている人やGUMを読める人は，そのまま最後まで読み飛ばしていただきたい。本コーナーは「不確かささん，初めまして」という方々へ向けた内容であり，深く突き詰めていくと解釈に齟齬が出るかもしれない。そんな単純なものじゃないよ！っていうご意見は勘弁してください。

「不確かさ」とは，従来は「正確さ」や「真度」と表されていた指標である。誰が言いだしたのかは存じないが，神のみぞ知る「真の値」。そこからの偏りを表す「正確さ」…そもそもわからない値からのズレを評価できるはずがない，といったのが始まりであろう。不確かさは正確さをバラツキの程度で表した指標であり，測定値を中心としたバラツキ（不確かさ）のどこかに真の値があるということを示している。なるほど。

端的に言うと，「だいたいこんなもん」ということである。繰り返すが，「合理的に測定値に結びつけられ得る値のばらつきを特徴づけるパラメータ」＝「だいたいこんなもん」。この「だいたい」を数値化したものが不確かさであり，自施設の「だいたい」を推定しておくことで，様々な場面で活用できるのである。

算出された「不確かさ」には様々な成分（変動要因）が含まれており，検査室の技術的な水準を知ることができる。さらに，生理学的変動幅に基づく許容誤差限界や，基準範囲，臨床判断値といった指標には，臨床的に求められる水準が反映されている。これらを併せて自施設の管理幅を設定し，適切な内部精度管理システムの構築に繋げていただきたい。

最後に

検査結果の品質保証は，適切な精度管理と個別データ管理により成り立っている。この両輪のどちらが欠けても信頼性の高い検査結果は得られないが，必要以上に注力し報告が遅延しては本末転倒である。言うは易く行うは難しだが，最小限の労力・コストで最大限の効果を発揮できるような運用構築に努めることは，我々の責務である。

さて本稿は理解のしやすさを優先した構成としたが，実際の運用構築にあたっては，コンテンツを逆に辿ってみていただきたい。まず不確かさの概念を知り，日々の内部精度管理結果から不確かさを推定することで，自施設の技術的な水準を知る。これに臨床的に求められる水準を併せて適切な管理幅を設定する。その管理幅を基に，担当者が対応しやすく，異常が容易に発見できる無理のない精度管理システムを構築する，といった流れである。本稿が，明日からの精度管理を再考するきっかけとなれば幸いである。

本論文の発表に関連して，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

LABOSPECT 008（日立ハイテク）のユーザー視点より

From user perspective of LABOSPECT 008 (Hitachi High-Tech Corporation.)

石垣卓也

要旨　九州大学病院検査部では2014年よりLABOSPECT 008を導入しており，年間およそ25万件前後と大量の生化学検体を測定している。これら全ての検体に対して24時間365日同じ品質で検査を行うため，当院にて使用しているLABOSPECT 008の機器構成やキャリブレーション，精度管理などの運用方法について紹介していく。

Key words　日立ハイテク，LABOSPECT 008，キャリブレーション，精度管理，

1. はじめに

九州大学病院は福岡県福岡市に位置し，九州の拠点病院として様々な患者を受け入れている。2020年3月31日現在，外来患者数は1日に3224人，入院患者数は1日に1132人と数多くの患者が利用しており，当院検査部では1日に1100～1400件の生化学検体を測定し，年間およそ25万件前後となっている。当院ではLABOSPECT 008（日立ハイテク）を使用しているが，24時間365日同じ品質で検査を行うため，日勤帯と夜勤帯を複数台の機器を用いることで『止めない検査』を実現している。今回，LABOSPECT 008における日立ハイテクユーザーの視点から精度管理について当院での運用を紹介していく。

2. 構成機器

当院では2014年よりLABOSPECT 008を導入した。処理能力は電解質にて1ユニット300テスト/時，比色項目にて1モジュール2000テスト/時となっており，日勤帯では電解質2ユニット，比色項目3モジュール構成を2台並列で運用している。夜間帯では電解質1ユニット，比色項目1モジュール構成を1台で運用しており，時間帯によってそれぞれの分析機器でメンテナンスやキャリブレーションを実施している。複数の機器を使用することによって機種間差を把握するために労力を要するが，突然の機器トラブルが発生しても，検査を継続することを可能であり，臨床へ結果報告を確実にする仕組みと考える。

Takuya ISHIGAKI
九州大学病院　検査部
〒812-8582　福岡県福岡市東区馬出3丁目1番1号
Corresponding author：石垣卓也
TEL：092-642-5756
E-mail：ishigaki.takuya.472@m.kyushu-u.ac.jp

3. 運用方法

毎日機器を使用する前に装置の基本的な状態を確認するため,「光度計チェック」,「電解質の起電力チェック」,「異常セルチェック」,「恒温槽温度チェック」などを行っている。逸脱することはほとんど無いが，突発的に発生するメカニック異常やランプ光源の減衰などの状況を把握するため必ず確認するようにしている。その後キャリブレーションを行うが，LABOSPECT 008には「ブランク」,「2ポイント」,「全点」の3種類の検量方法があり，架設した試薬の状態は日々変化するため項目によってこれらの検量方法を使い分けている。

「ブランク」では生理食塩水を用いた0濃度による1点校正を実施している。2点校正ではないためK値は更新されないが，未知濃度C_Xを求める際の基準点となる吸光度A_0が更新されている（**Fig. 1**）。「2ポイント」では0濃度と既知濃度による2点校正であるため，K値が更新され，吸光度A_0も更新されている。「ブランク」ではキャリブレーションに与える影響は小さいが，日々実施することで試薬の劣化などをトレースすることができる（**Fig. 2**）。このため，当院ではTPやALBなどの多くの生化学項目について毎日「ブランク」を実施しており，週に1度もしくは試薬のロット変更時に「2ポイント」

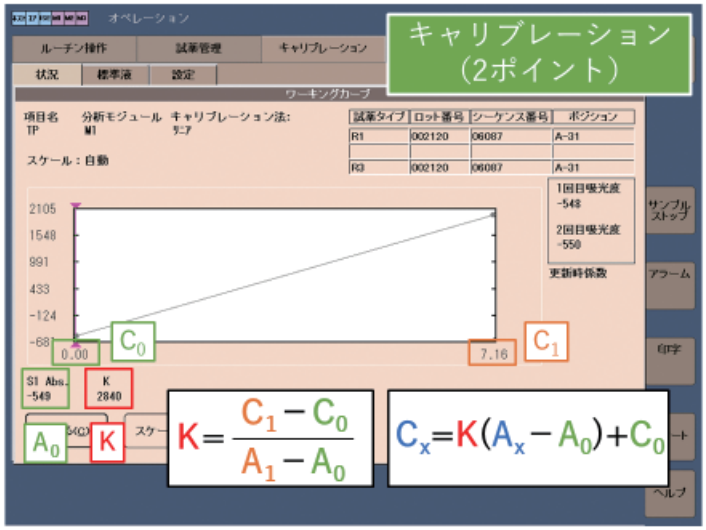


Fig. 1 Calibration (2 points)

C_0:0 concentration, C_1:Known concentration for calibration, A_0:Absorbance at 0 concentration, A_1:Absorbance at known concentration for calibration, C_X:Unknown concentration, A_X:Absorbance at unknown concentration

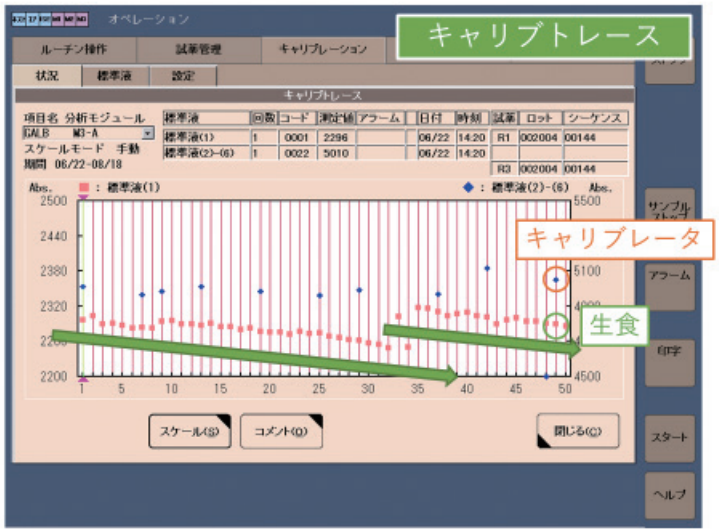


Fig. 2 Calibration trace

Daily calibration with " blanks" to detect changes in absorbance due to deterioration of reagents, lot changes, etc.

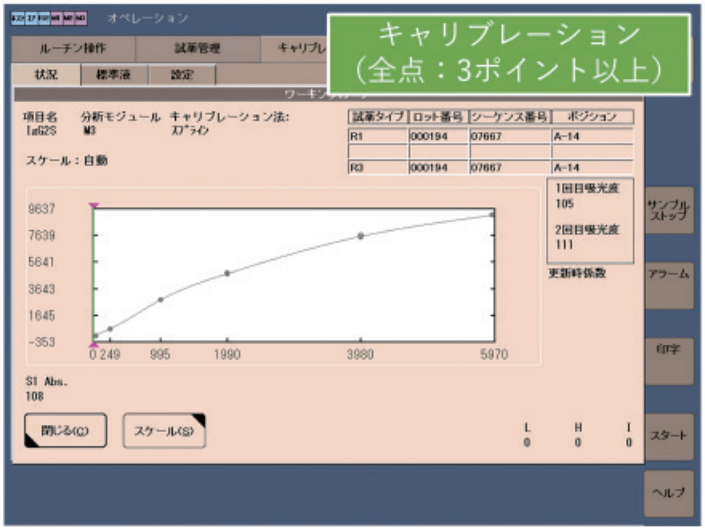


Fig. 3　Calibration (3 points or more)
Visually check the plot for any variation and deviation from the calibration curve.

のキャリブレーションを実施することで検量線を更新している。現在では試薬の性能が向上し，オンボードの安定性が高まったため，キャリブレーションの頻度は減少傾向にあるが，当院では大量の検体を測定するため，早期に試薬の異常を発見するべく毎日の「ブランク」による確認が必要と考えている。

「全点」は3点以上の校正となっており，検量線が曲線または折れ線となることからキャリブレーションカーブの状態を目視で確認している（**Fig. 3**）。2重測定されたキャリブレータの吸光度がそれぞれプロットされているが，これらのバラつきが少ないか，また，プロットがキャリブレーションカーブから大きく外れていないかを確認している。さらに曲線の「全点」キャリブレーションを実施した際には，収束SD（プロットがカーブからどれだけ離れているかを数値化したもの）が表示されるため，この値が前回のキャリブレーションと比べて大きく変化していないかを確認している。

精度管理についてLABOSPECT 008の装置上ではX管理図のみの確認しかできず，中長期の精度管理であるXbar-Rs-R管理図を確認することはできない。また，当院では複数の機器を使用しているため，機種間差を把握している。このため，当院では測定はLABOSPECT 008で行い，精度管理については検査情報システム（Laboratory Information Systems：LIS）を用いて一括で管理している。現在，LABOSPECT 008からLISに取り込んでいるのは測定データのみであるため，今後は測定した試薬ロット番号，試薬シーケンス番号，検量線情報などの付加情報も一緒に取り込めることを期待する。精度管理試料については精度保証の考えから，2濃度以上で確認できるよう試料を選択している。市販管理試料で複数濃度が用意できない項目については自家製試料などを作成して対応している。2濃度測定についても，頻繁に測定するとコストが増加するため，TPやALBなどの多くの生化学項目については毎日の測定開始時に2濃度を測定し，その後は1濃度で管理を行っているが，IgGやRFなどの比較的依頼数の少ない生化学項目については，毎日1濃度で管理し，週に1度，2濃度目の精度管理試料を測定することで管理している。

4. 終わりに

同じLABOSPECT 008を使用しても施設によって測定する項目数や検体数も異なるため，それぞれの施設の運用に応じた精度管理を構築する必要がある。今後もキャリブレーション実施頻度や精度管理試料測定のタイミングや種類など，自施設においても効率的な管理ができるように努めていきたい。本報告は日本医療検査科学会第53会大会にて発表した。

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。

第53回大会シンポジウム講演要旨／内部精度管理の現状（各分析機器によるキャリブレーション画面の見方，考え方）

内部精度管理の現状について―キヤノンユーザーの立場より―

Current status of internal quality control ―From the situation of the Canon user―

比嘉幸枝

要旨　内部精度管理は，主に精度管理試料の測定にて実施される。その測定値の変動要因の一つにキャリブレーションの不具合がある。正しくキャリブレーションが実施できているかを確認する手順について，当院の運用を交えて紹介する。装置によるチェック機能を有効に使用することで，技師間差をなくし迅速に精確な結果報告が可能になると思われる。

Key words　internal quality control，calibration，TBA-FX8，Re-operation

【本文】

日々実施している内部精度管理でその測定値は様々な原因で変動するが，管理上許容できない変動を察知し，原因を究明することは容易ではない。精度管理試料，試薬，装置，手順等の要因の中から現象を元に原因を推定する。変動要因のひとつであるキャリブレーションは，確認点が多くあるが，その一端を装置によるチェックに委ねることが可能である。使用装置の機能を熟知することで，原因特定が容易になり早急に不具合が解消できると考える。

当院検査部は，2019年1月に検体搬送システムとそれに接続する臨床化学自動分析装置3台，免疫自動分析装置2台を更新した。機器選定時のコンセプトに省力化と標準化があり，検体の流れや技師の動線を考慮したレイアウトと，ヒューマンエラー回避やダウンタイム削減可能な装置やシステムとした。臨床化学自動分析装置の選定条件は，試薬ボトルのバーコード管理と1台に50項目程度の試薬架設が可能であること，毎日の試薬補充とメンテナンス時間や労力削減であった。

今回，機器導入から約3年経過し，当院の運用を交えキャリブレーションについて，TBA-FX8（キヤノンメディカルシステムズ株式会社）の機能を中心に確認手順を提示する。

TBA-FX8でのキャリブレーションは，装置端末にて依頼し，専用ラックに該当キャリブレータのバーコード貼付チューブを架設し実施する。一項目につき4本の検量線を保存することが可能なため待機試薬の検量線が保持でき，そのキャリブレーションの確認も予め実施することができる。当院では，試薬LOTの変更がない待機試薬については，架設時にブランクキャリブレーションにて検量線を作成し精度管理試料を測定している。

キャリブレーションの確認は，検量線エラーのチェックと精度管理試料の測定にて行う。

まず，キャリブレータ測定にて検量線作成時にエラー発生がないかを確認する。装置では有効な検量線であるか下記7種のチェックが行われる[1)]。それぞれで設定した許容範囲を外れると検量線エラーとなる。エラーとなった検量線にて演算した結果には「CAL」というコメントが付与される。

1）傾きチェック：試薬ブランクと1つの指定したキャリブレータ間の傾きを吸光度の下限値と上限値で設定する。許容範囲を外れると「SPN」というエラーが検量線確認画面に表示される。

2）吸光度レンジチェック：比色系のキャリブレーションではキャリブレータが設定により1～3回測定さ

Yukie HIGA
産業医科大学病院　臨床検査・輸血部
〒807-8555　福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1
Department of Laboratory and Transfusion Medicine, University of Occupational and Environmental Health
1-1,Iseigaoka,Yahatanishi-ku,Kitakyushu-shi,Fukuoka, 807-8555
TEL：093-603-1611（PHS 7273）
E-mail：yu-hi@clnc.uoeh-u.ac.jp

れる。検量線に採用される値は1回測定ではその測定値，2回測定では平均値，3回測定では中央値である。電解質では4回測定され，採用値は最大最小を除いた2つの平均値となっている。複数測定時のバラつきについて許容範囲を設定し，許容範囲を外れると「MUL」という検量線エラーが表示される。

3) ばらつきチェック：非線形近似検量線において，検量線は採用値から近似式が作成される。各点の採用値と近似式との差の総和について，吸光度の許容範囲を設定する。許容範囲を外れると「SD」という検量線エラーが表示される。

4) 前回値チェック：キャリブレーションで得られるファクター値について，前回との違いを割合（%）で設定する。初期設定で許容範囲±10 %という数字が入っているが，チェックボックスにて設定と解除が容易にできる。許容範囲を外れると「FAC」という検量線エラーが表示される。ラテックス試薬等LOT間差やボトル間差がある場合は，正常にキャリブレーションができていてもFACエラーとなる場合がある。また，架設後にpH等の変化により状態の変わる試薬でも検量線は前回と比較し±10%以上ファクター値が動く場合もあり，これらの場合は同時に精度管理試料を測定して対応不要のエラーであるか否か判断する。対応不要とした検量線は，承認することで演算に使用可能ではあるが，不必要なエラー発生を回避するために実測データを集計し前回値チェック許容範囲の見直しをした方がよい。

5) 試薬ブランク吸光度チェック：試薬ブランク吸光度の許容範囲を設定する。主波長吸光度の平均値が許容範囲を外れると「BLK」という検量線エラーが表示される。試薬分注不良等のチェックが可能となる。

6) 単調増加，減少チェック：非線形検量線において，検量線が単調な増加もしくは減少ではない場合に「CRV」という検量線エラーが表示される。このエラーが表示された検量線での演算は不可能なため測定値は表示されず，データエラーの「MIS」というコメントのみ表示される。検量線詳細画面には「MIS」と「CAL」が表示される。主にキャリブレータの入れ間違いを検出する機能である。

7) 近似演算収束エラー：非線形近似検量線において，近似式は装置内で複数回の計算後決定される。近似推定のための繰り返し計算が収束しなかった場合に「CON」という検量線エラーが表示される。

7種のチェックの内，6）と7）は初期設定項目であるが，残り5つは必須ではなく自施設の仕様に合わせて設定をする。不適と思われるキャリブレーションを漏れなく検出し，不要なエラー発生を避ける設定は容易ではないが，エラーフラグの種類から，どのチェック機能によるエラーであるか分かり原因推定の一助となるため，対象となる検量線種を採用している場合は積極的に設定したい。チェック機能を設定する場合は，自施設の装置と試薬による測定値を基に適正値を算出する。当院では前回値チェックを設定している。運用しながら設定値を変更しているが，ロット間差が大きく設定値の決定が困難な項目についてはチェックを解除している。キャリブレータの吸光度を前回値と比較しキャリブレーションの評価をする。試薬ブランクとキャリブレータ吸光度は，検量線詳細画面にて過去100回分を確認できる。平常時の吸光度や変動状態を把握しておくと，エラー発生時に異変箇所の特定が容易となる。

また，採用値が1つ以上あれば有効な検量線となるため，試料測定値にはコメント等が付与されない。採用値が1つもない場合は「FAIL」という検量線エラーが表示される。採用値が規定数あることを確認することが望ましい。

次に，精度管理試料など既知濃度の試料の測定値が許容範囲内であるか確認する。エラーなくキャリブレーションが完了していても，精度管理試料測定値に変動が見られた場合は，キャリブレーションが要因の可能性がある。キャリブレータの調整が適切に行われ，その表示値が正確に装置へ登録されているかの確認と伴に吸光度やファクターに変動がないかを確認する。装置端末で吸光度の時系列表示を確認し，傾向を推測する。

精度管理試料測定値確認手段として，TBA-FX8には再演算機能がある。この機能はキヤノンメディカルシステムズ株式会社の多くの臨床化学自動分析装置に搭載されているようである。再演算機能とは，全測光点における全波長の吸光度を記憶している事により再キャリブレーション後，または項目パラメータの観測区間の変更後などで，試料を測定し直すことなく演算のみで濃度活性値を求めることができる機能である。再演算は，キャリブレーション前と後の測定に使用した試薬ボトルの組み合わせが同じ場合に可能となる。試料測定には一定のバラつきが生じるため，実測の場合キャリブレーション前後の測定差にはこれを含む。一方，再演算値の場合はキャリブレーションによる差のみとなる。このことより，再演算値を用いる方がキャリブレーションの確認に適していると思われ，当院検査部では，再演算機能を活用している。測定時間や試薬経費等の削減も再演算のメリッ

トと考える。

測定値変動の原因はすぐに特定できるものばかりではないが，キャリブレーションが正しく行えているか確認するための情報をどのように入手し，どのように判断すれば良いのかという手順の確立が必要である。客観的な判断基準の設定も課題となる。臨床化学自動分析装置は，汎用性が高く施設の条件に合わせて変更が可能な事はメリットであるが，選択肢が多い分，各施設で異なるため，設定条件決定に労力が必要となる。指定のキャリブレータ使用等，いくつかの条件が必要であろうが，試薬パラメータに検量線の傾きや試薬ブランクの吸光度の許容範囲が付随されると，ある一定レベルでのキャリブレーションの監視が可能になると思われる。

装置によるキャリブレーションチェック機能は，技師間差を少なくし精確で迅速な結果報告のために必須である。装置が正常稼働している時のデータや観察が様々なトラブルの解決に役立つと考える。また，TBA-FX8は項目ごとに最大４本の検量線を保持できるため，待機試薬においても予めキャリブレーションした状態で架設が可能である。待機試薬の精度管理試料測定も切り替え前に実施できるため，測定を止めることなく精確さの担保された結果報告ができる。装置機能は日々向上しており，私たち臨床検査技師はそれを有効に使い判断できるようにスキルアップをしていきたい。

本論文の発表に関連して，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文　献

1）ディスクリート方式臨床化学自動分析装置 臨床化学自動分析装置 TBA-FX8 取扱説明書 仕様・原理編（2B586-530JA＊J）キヤノンメディカルシステムズ株式会社

ISO 15189における神経生理検査分野での取り組み －精度管理と人材育成－

ISO 15189 in the field of clinical neurophysiology
- approach to quality control and human resource development-

眞﨑　桂，代田悠一郎

1. はじめに

当院においては，2016年2月より生理学的検査の国際標準化機構International Organization for Standardization：ISOの認定（ISO 15189）を取得した。認定取得にあたり，精度管理の記録を作成管理し，検査手順を標準化したことで，検査精度の保証につながった。生理学的検査の場合，機器の精度管理はもちろんであるが，検査者の技能および知識の差が大きく影響するため，トレーニング（教育・訓練）による人材育成を徹底し，検査者の技能評価による精度管理をする必要がある。今回このISO 15189における要求事項に基づいた，神経生理検査分野における精度管理および人材育成や技能評価の取り組みについて，当検査室でおこなっている事を紹介する。

2. 当検査室の業務

神経生理検査室では，脳波検査・誘発電位検査・新生児聴力検査（AABR）・神経伝導検査・術中神経モニタリング・脳磁図検査・光トポグラフィー検査・平衡機能検査・長時間ビデオ脳波検査と多岐にわたる検査を担当している。このほか日当直業務（主に検体検査）・外来採血業務なども行っている。このうち，ISO 15189管理は脳波検査・誘発電位検査・AABRについて実施している。人員は教員（医師）1名，専任臨床検査技師6名，脳波検査を担当可能な他部門の臨床検査技師3名である。

3. ISO 15189の要求事項

本テーマに関連が深いISO 15189における要求事項に，主に5章の技術的要求事項の中の「5.1 要員」や「5.6 検査結果の品質の確保」の2つがある。とりわけ，「5.1 要員」では「5.1.5 トレーニング（教育・訓練）」「5.1.6 力量評価」が，「5.6 検査結果の品質の確保」では「5.6.2 精度管理」「5.6.3 検査室間比較」が深く関連する。ISO 15189の要求事項全般については，公益財団法人 日本適合性認定協会のホームページ（https://www.jab.or.jp）を参照いただきたい。

4. 精度管理

「5.6.2 精度管理」は内部精度管理を，「5.6.3 検査室間比較」は外部精度管理を指す。

1）内部精度管理

当検査室で内部精度管理として具体的におこなっている事は，⑴測定機器保守点検　⑵症例検討会　⑶要員間差の確認，である。

⑴　測定機器保守点検

管理している機器毎に測定機器保守点検記録簿（**Table 1**）を作成し，毎日または使用時に記載している。また，複数台の検査機器を所有している場合は，機器間差・機種間差の評価を行っている。

生理機能検査においては，検体検査と異なり，試料サンプルとなる精度管理物質を準備することが困難である。同一被検者を検査するにしても，脳波は刻々と変化するものであり，実際の被験者を対象とした機器間差の管理は現実的でない。そこで，脳波計における機器間差は，ABR Generator（AX-500B）を用いて評価している。50μV・10Hzのサイン波（**Fig. 1**），および50μV・0.25Hzの矩形波（**Fig. 2**）を所有する全ての脳波計にて描出波形を確認する。矩形波については標準感度の確認，時定数の確認，ハイカットフィルタの確認の3点をおこなう（**Fig. 3**）。描出された波形について計測をし，決められた誤差範囲内であることを確認している。

誘発電位検査において，体性感覚誘発電位と視覚誘発

Katsura Masaki，Yuichiro Shirota
東京大学医学部附属病院　検査部　神経生理検査室
〒113-8655　東京都文京区本郷 7-3-1
TEL：03-3815-5411（34171）
Email：MASAKI-LAB@h.u-tokyo.ac.jp

Table 1　測定機器保守点検記録簿

検査部　神経生理検査室　　年　月

副技師長	主任

測定機器名称　：
型式　：
管理番号　：

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

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

脳波計の保守点検記録簿。日次点検では電源投入前，電源投入後，使用後について点検を実施し，月次点検項目も設けている。

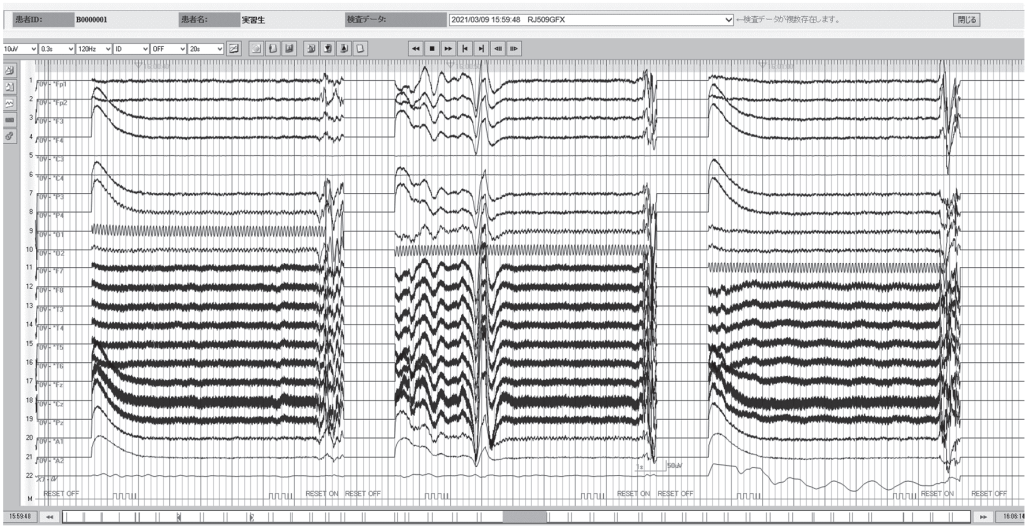


Fig. 1　50μV・10Hzサイン波

ABR Generatorによるサイン波描出波形の例。全ての頭皮上および耳朶のチャンネルについて波形を描出し，スケールを用いて計測し評価する。

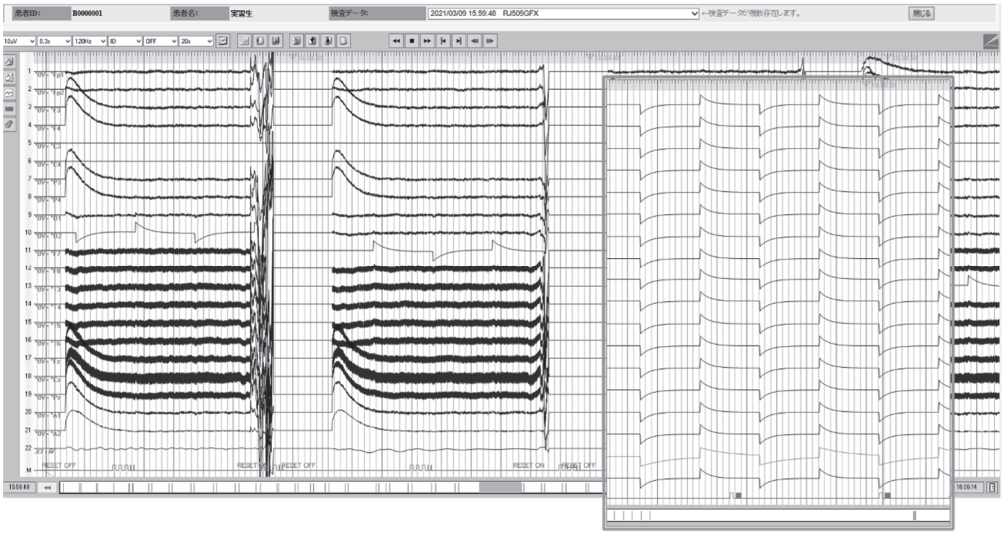


Fig. 2　50μV・0.25Hz矩形波
ABR Generatorによる矩形波描出波形の例。全ての頭皮上および耳朶のチャンネルについて波形を描出し，スケールを用いて計測し評価する。また，脳波計のキャリブレーション波形と比較する。

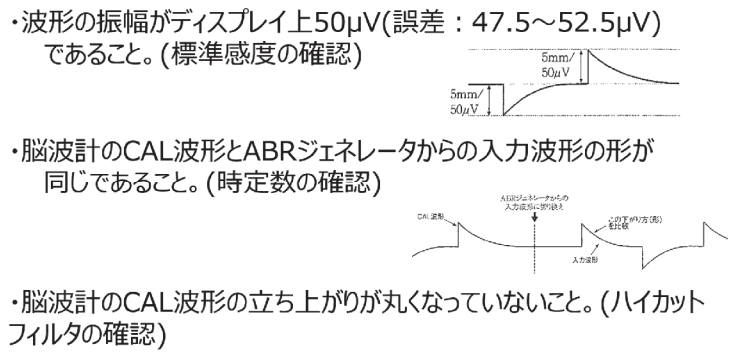


Fig. 3　矩形波確認事項
矩形波については，標準感度の確認，時定数の確認，ハイカットフィルタの確認をおこなう。

電位の測定機器は1台のみであるため，機器間差や機種間差は該当なしとなっている。聴性脳幹反応（ABR）は3台，AABRは2台，機種の異なる検査機器を所有しているため，機種間差の評価をおこなっている。ABRは再現性の良好な検査方法であるため，同一被検者による機種毎の測定を同一日におこなうことで機種間差の評価が可能である。ABRでは数値が誤差範囲内であること，波形が一致することを確認し，AABRではpassまたはreferの結果が一致することを確認し，評価している。

これら機器間差・機種間差の記録は，内部精度管理記録簿にて，結果の波形を添付，もしくはサーバー上で管理する場合は参照先を記載し，管理している。

⑵　症例検討会

月に一度，症例検討会を開催している。脳波検査の症例，誘発電位検査の症例それぞれにつき，各自気になった症例や判断に苦慮した波形を供覧し，全要員にて検討を行う。経験・知識を共有し，技術的な注意点や発作時対応の確認などをおこなっている。

⑶　要員間差

神経生理検査に関わる全ての要員に対し，以下3点に

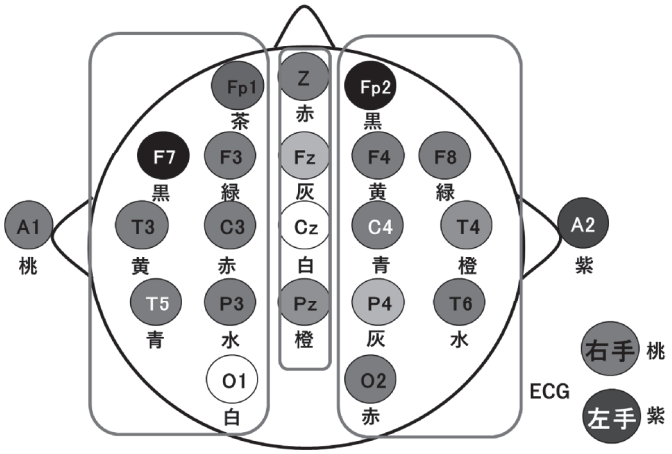


Fig. 4　脳波電極の色対応
当検査室では，電極コードの色を固定し配置している。左側・正中・右側と3分割し，ひとつの分割部には電極コードの色が被らないように，なおかつ左右対称部位が同色にならないように配色されている。

ついて技能評価をおこなう。

① 電極装着の評価

当検査室では，脳波電極装着時にメジャーを用いて頭部を計測し位置決めをしている。目測や感覚といった主観を排除することで，全要員が再現性の良い電極装着が可能となる。全ての日常検査において，複数要員によるダブルチェックを実施し，電極装着間違いや位置の正しさについて常に監視している。なお，当検査室では電極コードの色対応を統一（**Fig. 4**）し，電極装着の間違い防止およびダブルチェック時に短時間かつ正確に確認作業がなされる為の工夫をしている。この電極装着を含む脳波検査一連の手順は，ISO 15189審査時に高い評価をいただくことができた。

② アーチファクト対策についての評価

様々なアーチファクトについて，生体由来もしくは外来由来かについて正しく判断し，アーチファクト軽減のための対策を速やかに実行できる事は，検査の質の向上に欠かせない要因のひとつである。日常検査において，アーチファクトに遭遇し，個人で解決できない場合は，複数要員により協議の上でアーチファクト軽減に努める事により，常に監視をしている。稀有なアーチファクトは症例検討会へ持ち寄り，要員へ周知している。

③ 脳波判読や誘発電位検査のマーキングについて

症例検討会で取り上げた症例について，脳波検査では判読に関する事柄を，誘発電位検査では振幅や潜時に関する事柄について問題を作成し，全要員が個別に回答する。症例検討会で扱った症例の理解度を検証し，評価している。

上記3点について技能評価をおこない，要員間差の確認記録としている。

2）外部精度管理

当検査室では，1年に1回，日本臨床衛生検査技師会フォトサーベイに参加している。回答用紙を準備し，スタッフ全員が個々に問題を解き，回答を提出し，集めた回答は問題と一緒に外部精度管理記録簿に保管する。これは後述する要員の力量評価としても採用している。

フォトサーベイへの回答は，ミーティングの機会を持ち，話し合いで回答を準備し提出する。

外部精度管理が外れた際，すなわち施設として提出した回答が不正解の時は，全要員で再教育をし，是正処置を実行することとしている。幸い，これまで是正処置に至ったことはなかった。

5. 人材育成

・トレーニング（教育・訓練）

トレーニング到達度の評価基準を設けるため，検査室単位で配属者研修教育プログラムを作成している。神経生理検査室で作成した，脳波検査の研修教育プログラムを示す（**Table 2**）。

検査において必要な知識や技術に関する項目を設定し，これに沿い研修を進めている。研修の到達度を明確

Table 2　神経生理検査室配属者研修教育プログラム

神経生理検査室（ 新規 ・ 継続 ）配属者研修教育プログラム

特定業務資格認定マニュアル 71-QS-01-053-17

氏名 _____　　開始日　　年　月　日

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

業務・機種	業務内容	日付	確認
病棟出張脳波	受付が出来る		担当者サイン
	オーダーを取り込むことが出来る		
	病棟に連絡をすることが出来る		
	アーチファクトに対する対処ができる		
	記録をデーターサーバーへ送ることが出来る		
	レポート作成、送信ができる		
	総合		主任印
患者誘導・指示	患者測定画面の表示ができる		担当者サイン
	患者誘導、指示ができる		
	検査の説明ができる		
	指示票の再発行ができる		
	総合		主任印
その他	必要な感染対策が出来る		担当者サイン
	消毒・手洗い等、感染防止が意識できている。		
	問い合わせに対応できる		
	発作・トラブル対応を理解している		
	総合		主任印

神経生理検査室新規配属者研修教育プログラムを終了したことを認める

終了日　　年　月　日　　（副技師長）印

保管は管理室で行い、資格認定期間は2年間とする

研修教育プログラムでは，検査における必要な知識や技術に関する項目を設定することで，研修の到達度が可視化され明確に把握することができ，研修内容の漏れを防ぐことが可能となっている。

に把握することができ，研修漏れを防ぐことが可能になった。定期的な見直しもおこなっている。

・力量評価

トレーニングが終了したスタッフについては，力量評価を定期的におこなっている。

当検査室では，先に述べた「外部精度管理記録簿」と「要員間差」を以て力量評価としている。

6. まとめ

精度管理と人材育成について，ISO 15189の要求事項に沿った内容で述べてきた。

人材育成において，配属者研修教育プログラムによるトレーニング，および力量評価により，漏れなく全要員の技能・知識が同等となるよう努めている。

精度管理において，生理学的検査では精度管理物質となりうるサンプルが存在しないため，検体検査のようにサンプル測定による精度管理は不可能な検査が多く，精度管理を困難にしていた。だが，方法が全くないわけではなく，ABR Generatorを用いての描出波形評価や，機種間差による評価を構築してきた。しかしABR Generatorは一般に広く用いられているとはいえず，今後の精度管理に向けた課題と言える。

今回紹介してきた方法が必ずしも正解ではないであろう。施設により運用は異なるため，各々の施設に合った方法で管理･運用していくことが大切と思われる。一方，ISO 15189に取り組むことは，施設間での差異を低減しつつ，曖昧であったことを熟考し明確にする作業でもある。文書化された手順書やマニュアルは，精度管理や人材育成を行なううえで，ツールとしての利用価値はとても高いと感じている。

当検査室も，まだまだ試行錯誤を繰り返し模索している状態である。これからも，より質の高い検査の提供を目指していきたい。

本論文の発表に関連して，COI関係にある企業などはありません。

BD FACSLyric™ フローサイトメーターの特徴と臨床応用

The Features and Clinical Application of BD FACSLyric™ Flow Cytometer

小川恵津子，小高智之，四ノ宮隆師，日野和義，結城啓介

フローサイトメーターは細胞1つ1つをサンプル流路に流し，レーザー照射により発生する散乱光と蛍光を検出し，サンプル中の目的とする細胞を解析する装置である（**Fig. 1** 参照）。臨床検査分野においては1980年代前半より，リンパ球サブセット検査，造血器腫瘍細胞の表面マーカー解析が行われている。当初はFITC（フルオレセインイソシアネート）とPE（フィコエリスリン）の2カラー解析であったが，その後，新しい蛍光色素が次々と開発され，それに伴いレーザー，検出器が増設された機器およびソフトウェアが開発され，現在，研究用アナライザーにおいては最大30カラー以上（医療機器では12カラー）の測定が可能となっている。本稿では，ベクトン・ディッキンソン社（以下BD社）の最新アナライザーであるBD FACSLyric™フローサイトメーター（以下BD FACSLyric™）の特徴について解説し，期待される臨床応用について紹介する。

1. マルチカラー測定に適した光学系

BD FACSLyric™は，2レーザー以上のレーザーが搭載されている他のBD FACS™シリーズフローサイトメーターと同様，レーザーが異軸に設計されている。Time Delay（レーザー間の時間差）が設定され，正確に各レーザーの通過時に発生する光エネルギーを別々に検出するので，励起波長が異なれば，蛍光波長の同じ蛍光色素（例えばPE-Cy™ 7とAPC-Cy™ 7）でも同時に測定することができる。これにより，マルチカラー解析パネルに使用できる蛍光色素の選択肢が増え，また使用する蛍光色素を別のレーザーで励起される蛍光色素にすることで，蛍光補正を簡略化することができる。**Fig. 2**にBD FACSLyric™で検出できる蛍光色素を示した。3レーザー仕様のFACSLyric™では，EuroFlowコンソーシアムで推奨している造血器腫瘍細胞タイピングパネル[1]に使用されている蛍光色素（オレンジ）全てを含む最大12カラーのマルチカラー解析が可能となっている。

2. 専用ビーズによる自動機器設定

フローサイトメーターは，日々極僅かに機器状態が変動している。例えば，光電子増倍管（PMT）にかける電圧値500Vを変更せず，数週間後に同じPMT 500Vで測定するとドットの表示位置がずれる場合がある。また機器の状態は，流路系の洗浄前後や光学系の修理によっても変動する。

このような機器状態の変動に左右されず，同じ蛍光で染色された細胞がドットプロット上に常に同じ位置に表示されることが，信頼性のある測定結果を出すためには重要である。

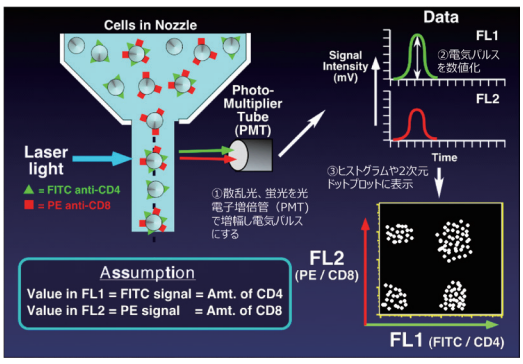
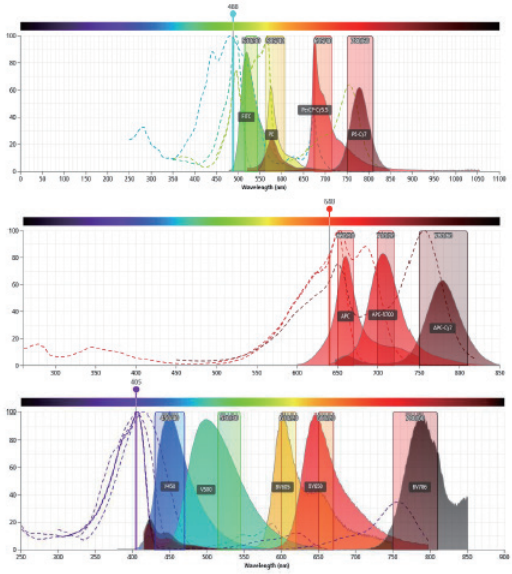


Fig. 1 フローサイトメーターの原理

Etsuko OGAWA
日本ベクトン・ディッキンソン株式会社
BDライフサイエンス/バイオサイエンス事業部
アプリケーションサポートグループ　クリニカルチーム
〒107-0052　東京都港区赤坂4-15-1 赤坂ガーデンシティ
TEL（学術ホットライン）」：0120-4890-77
E-mail：tech_cell@bd.com（カスタマーサービス）



Blue Laser 励起蛍光色素
① FITC/Alexa Fluor 488/BB515
② PE/PI
③ PerCP-Cy5.5/PerCP/PE-Cy5/7AAD
④ PE-Cy7

Red Laser 励起蛍光色素
⑤ APC/Alexa Fluor 647
⑥ APC-H7/APC-Cy7/ APC-C750
⑦ APC-R700/Alexa Fluor 700

Violet Laser 励起蛍光色素
⑧ V450/BV421/Pacific Blue
⑨ V500C/BV510/Pacific Orange
⑩ BV605
⑪ BV650
⑫ BV786

Fig. 2　BD FACSLyric™検出蛍光色素

■ 1986 FACSCan™

- 1レーザー2カラー
- PC ：ヒューレットパッカード
- 加圧式

■ 1997 FACSCalibur™

- 1レーザー3カラー
- 2レーザー4カラー
- PC： Mac
- 加圧式

■ 2006 FACSCanto™ II

- 2レーザー6カラー
- 3レーザー8カラー
- PC ：Windows
- デジタル波形処理
- 加圧式

■ 2017 FACSLyric™

一般医療機器 製造販売届出番号 07B1X00003000161

- 2レーザー4カラー/6カラー
- 3レーザー8カラー/10カラー/12カラー
- PC： Windows
- デジタル波形処理
- 吸引式

Fig. 3　BD FACS™医療機器の変遷

Table 1 BD FACS™ シリーズ医療機器の自動機器設定システム

	専用蛍光ビーズ	自動機器設定システム	機器設定項目
FACSCan™	Calibright™ beads	AutoCOMP™ Software	Lyse Wash 機器性能確認試験も実行
FACSCalibur™	Calibright™ beads 3	FACSComp™ Software	Lyse Wash または Lyse No Wash を選択 & 機器性能確認試験も実行
FACSCanto™ II	7-Color Setup beads	BS FACSCanto™ Software <Setup>	Lyse Wash & Lyse No Wash (機器性能確認はDiva softwareのCS&Tで実行)
FACSLyric™	BD™ CS&T beads (BD™ FC beads)	BD FACSuite™ Software またはBD FACSuite™ Clinical Software <Setup&QC>	Lyse Wash & Lyse No Wash 機器能確認も実行

Lyse Wash : 抗体反応⇒溶血⇒洗浄を行ったサンプルに適した機器セッティング
Lyse No Wash :抗体反応⇒溶血後、洗浄を行わないサンプルに適した機器セッティング

BD社のフローサイトメーターは，旧医療機器（**Fig. 3**参照）より，ヒト白血球マルチカラー解析のための自動機器設定プログラムが搭載されており，機器の自動調整が可能になっている（**Table 1**参照）。

従来のLyse Wash, Lyse No Washの自動機器設定の場合，その日の機器状態を反映させるために測定日に毎回，専用蛍光ビーズによる自動機器設定を実施する必要があった。仮に数か月間，専用ビーズによる自動機器設定（Lyse Wash, Lyse No Wash）を更新しないと，染色細胞や絶対数測定のための内部標準ビーズの位置が，自動機器設定時の位置より変動してしまう恐れがあった。その点，BD FACSLyric™では，常に同じパターンになる自動機器設定機能（ユニバーサルセットアップ）が搭載されており，実際に使用する蛍光色素が標識されたビーズ試薬（BD™ FC Beads）で2か月に1度，Lyse Wash, Lyse No Washの設定を更新すれば，Cytometer Setup & Tracking beads（BD™ CS&T Beads）による毎日の機器の性能確認時にその日の機器の状態を反映した，ヒト白血球マルチカラー解析のための機器設定が行われようになっている。

3. ユニバーサルセットアップ機能

また，BD FACSLyric™では，Lyse Wash, Lyse No Washの自動機器設定だけでなく，アプリケーション毎の機器設定についても，機器の条件設定時と同じ検出状態（散乱光プロットの位置や陰性，陽性細胞の蛍光強度値）で同じパターンになるように機器の自動調整を行うユニバーサルセットアップ機能が搭載されている。まず，事前に設定したアプリケーション専用の機器設定の状態で，毎日の精度管理に使用するBD™ CS&T Beadsを測定し，各パラメーターのTTVs（Tube Target Values）を設定したアプリケーション専用のTube Settingsを作成する（Create Tube Settings）。TTVsは蛍光検出器の場合，bright beads集団の平均蛍光チャンネル値になる。以後そのアプリケーションの実施日に，アプリケーション専用機器設定（Tube Settings）を呼び出し，BD™ CS&T Beadsを測定する（Assay/Tube Settings Setup）。各パラメーターのTTVsにビーズが検出されるようPMT電圧値，蛍光補整値が自動調整される（**Fig. 4**参照）。

このユニバーサルセットアップ機能により，あらゆるフローサイトメーター検査項目において，常にオペレーター間差のない標準化された機器設定が実現する。さらに，これまで難しかった施設間での機器設定の標準化においても，アプリケーション専用のTube Settingsを別の機器へインポートしAssay/Tube Settings Setupを実行することにより，容易に行えるようになった。機器設定の標準化を必要とする検査に最適な機器となっている。

4. データ処理能力の向上

BD FACSLyric™の特徴の一つとして，データ処理スピードが向上し，毎秒，最大35000イベントのデータ処理が可能となったことが挙げられる。搭載されているデータ取込み・解析ソフトウェア，BD FACSuite™ソフトウェアでは1000万イベント以上のデータを取込み表示し，解析す

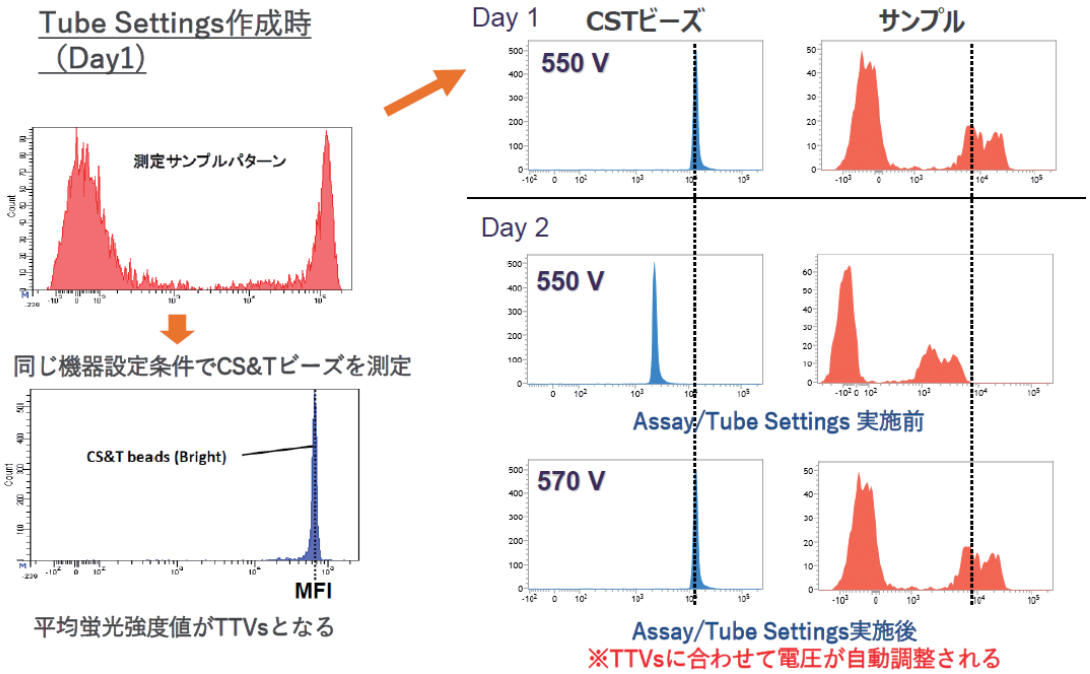


Fig. 4　ユニバーサルセットアップ概要

ることができるようになった。これにより，これまで大量イベントの解析に別の解析ソフトウェアを必要としていた微小残存病変（minimal residual disease：以下MRD）の検出などのアプリケーションにおいても，取り込み時間が短縮され，BD FACSuite™ソフトウェアによりデータ取り込みと解析の両方が可能となった。

5. 臨床応用（まとめ）

BD FACSLyric™の特徴を最も活かせる臨床応用として，造血器腫瘍のMRD検出がある。特に，多発性骨髄腫のMRD検出においては，30個の腫瘍細胞の検出を検出限界とした10^{-5}レベルの感度（＜0.001％）が求められており，そのために少なくとも300万個，理想的には500万個以上の骨髄細胞の取込みが必要とされている[2)3)]。また稀少な腫瘍細胞を検出するには，同時に数種類の異常発現マーカー解析が必須であり，8カラー以上のマルチカラーパネルによる解析とその機器設定の標準化が求められている[4)]。BD FACSLyric™は蛍光補正も含めた最大12カラーの自動機器設定を行うことができ，また，Next Generation FlowでのMRD検出に必要とされている最大1000万個のデータ解析においても，データ処理能力の向上により可能になっている。BD FACSLyric™は造血器腫瘍のMRD検出に最適な機器であり，今後，さらに医療へ貢献できることが期待されている。

著者は企業の社員であり，本論文の費用等は所属企業の経費にて支払われています。

文　献

1）EuroFlow antibody panels version 1.9 (Updated：7 June 2019)
2）Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, Puig N, Garcia-Sanchez O, Bottcher S, et al. Next generation flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. Leukemia. 2017；31：2094–103.
3）Maria Arroz et al. Consensus Guidelines of Plasma Myeloma Minimum Residual Disease Analysis and Reporting. Cytometry Part B (Clinical Cytometry) 90B：31–39 (2016)
4）T Kalina, J Flores-Montero, VHJ van der Velden et al. EuroFlow Standardization of Flow Cytometer Instrument Settings and Immunophenotyping Protocol. Leukemia (2012)26, 1986–2010

ベックマン・コールター社 フローサイトメーターとアプリケーションのご紹介

Introducing Beckman Coulter Clinical Flow cytometers and applications.

髙野邦彦

要旨　フローサイトメトリーによる臨床検査は幅広い分野で日常的に活用されており，近年では10カラー以上のマルチカラー解析についても白血病やリンパ腫等で活用されている。検査のマルチカラー化などに伴い，様々な機能を有した機種も販売されているが，各々の特徴をつかむのも困難となってきている。

本稿では，臨床検査に使用可能な体外診断用医療機器である3機種を中心にベックマン・コールター社フローサイトメーターの特徴を解説すると共に，抗体試薬やいくつかのアプリケーションについても，その特徴を紹介する。

Key words　Flow Cytometry，Flow Cytometer，Beckman Coulter

1. はじめに

フローサイトメトリーによる臨床検査は，リンパ球サブセット検査，造血器腫瘍解析，CD34陽性造血幹細胞数測定など日常の臨床検査として幅広く活用されている。機器としてのフローサイトメーターに関しては，細胞分取機能を持つセルソーターがほぼ研究分野で使用されているのに対し，細胞等の解析を主目的とするアナライザーについては，元々研究分野で使用されていた機器が臨床検査でも利用されるようになった経緯もあり，研究分野・臨床検査両方で使用されている。このようにフローサイトメーターは研究･臨床検査共に使用できるスペックも持つことから，高い汎用性を有し様々な用途に対応することができる。このことから以前は研究目的のみで用いられていた複数レーザーや多くの検出器を搭載したフローサイトメーターも体外診断用医療機器として販売されるようになり，10カラー以上のマルチカラー解析についても白血病やリンパ腫等の造血器腫瘍解析で日常検査に利用されるようになってきた。この高い汎用性の半面，フローサイトメトリーにおける検査は各施設で使用する試薬や手技を決定する代表的なLaboratory developed test（LDT）となっている。これまで体外診断用医薬品のキットやオプションソフト等も販売され，上記に対応されてきたが，近年になって設計段階から臨床検査をターゲットとして開発された臨床検査専用のフローサイトメーターも販売されている。

本稿では臨床検査に使用可能な体外診断用医療機器であるNavios EX, DxFLEX, AQUIOSを中心にベックマン・コールター社フローサイトメーターの特徴について解説すると共に抗体試薬やいくつかのアプリケーションについてもその特徴を紹介する。

Kunihiko TAKANO
ベックマン・コールター株式会社　ライフサイエンス
フローサイトメトリー事業本部　アプリケーション学術部
〒560-0082　大阪府豊中市新千里東町1-5-3
千里朝日阪急ビル
Osaka Office Senri Asahi Hankyu Building 1-5-3
Shinsenri-higashi-machi, Toyonaka Osaka 560-0082
TEL：090-6653-8036　FAX：03-5530-2460
E-mail：ktakano@beckman.com

2. ベックマン・コールター社 臨床検査用フローサイトメーターの特徴について

ベックマン・コールター社で現在販売している臨床検査用フローサイトメーターの3機種について，それぞれの概要を解説する。

1）ハイエンドクリニカルフローサイトメーター Navios EX

従来から販売していたNaviosフローサイトメーターの後継機種であり，前機種に比べて約2倍の出力を持つハイパワー固体レーザー（50mW～80mW）を搭載したハイエンドフローサイトメーターである（**Fig. 1**）。2レ

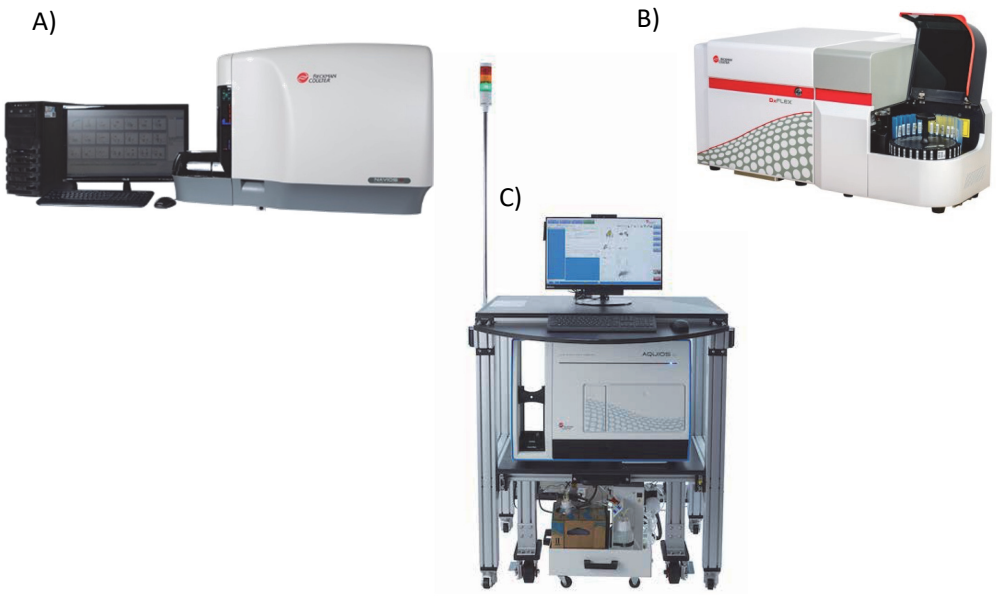


Fig. 1　Beckman coulter's clinical Flow cytometer product line.
A）Navios EX，B）DxFLEX，C）AQUIOS

Fig. 2　AQUIOS Load & Go System.
The AQUIOS CL Flow Cytometry System streamlines operations by incorporating automated loading, sample preparation, reagent management, and barcode scanning as well as data analysis and bidirectional LIS connectivity in one compact platform.

ーザー6カラーから3レーザー10カラーまでのモデルがあり，32本のチューブを搭載できるvortex攪拌機能付きマルチカルーセルとパネルプロトコル方式を用いた簡便かつ効率的なワークフロー管理により，日々のルーチン検査を構築できる。また，細胞等の大きさを認識する前方散乱光の取得角度を切り替えるユニークな3つのモードを有し，前方散乱光により大型細胞からサブミクロンサイズまでの検出が可能であると共に，先に述べたハイパワーレーザーと40MHz，20ビットのデジタルパルスプロセッシングにより希少細胞や弱陽性細胞の検出を可能にしている。

検査結果の解析には日本語表示されたKaluza解析ソフトがあり，ゲートエリアを移動した際に瞬時に解析表示が更新される動的ゲート解析や自由自在にレイアウト

できるレポート出力等，日々のマルチカラー解析に使用されている。

また，8カラーによる造血器腫瘍解析の標準化を目指すEuroFlowが認知されてきているが，NaviosについてもEuroFlowから機器設定等のStandard Operating Procedure（SOP）が公開されている。

2）全自動クリニカルフローサイトメーター AQUIOS

臨床検査用に開発されたクリニカルフローサイトメーターであり，リンパ球サブセット検査を完全自動で実施する。採血管を専用カセットに装着してサンプルローダーへ置くだけで検体分注，抗体分注，溶血処理や測定が機器内で自動的に開始される。前処理と測定の並列処理を行うことから最初の1本目の結果は約20分後，それ以降は約2分毎に測定結果を得ることができる。また，緊急検体の割り込み測定も可能である（**Fig. 1，2**）。臨床検査情報システム（LIS）との双方向通信により検査項目受付と検査結果報告も自動で行われる。

測定結果については自動アルゴリズム解析およびオペレーターによる調整が可能である。各試薬や消耗品は二次元バーコードのスキャニングにより，ロット番号，有効期限，試薬開封後の期間，残量等が自動でトラッキング管理されており，タッチスクリーンの採用やビーズ不要の絶対数測定機能，Quality Control（QC）測定時の蛍光補正自動確認等と合わせて，検査工程管理の簡便化と操作性の向上を図っている。このような全自動検査に伴い，検査員のHands On Time削減とワークフローの改善が可能である。また，新規販売のSmart Rack Systemと組み合わせることでTraffic Light Alertにより，測定がスムーズに行われているかを離れた場所から認識することも可能としている。

3）コンパクトクリニカル　フローサイトメーター DxFLEX

DxFLEXは最大13カラーまで測定可能な高性能マルチカラー機能を持つと共に，事務机におくことも可能なコンパクトボディのフローサイトメーターである（**Fig. 1**）。1レーザー5カラーから3レーザー13カラーまでの7種類のモデルがあり，レーザーや蛍光チャンネルを追加して容易にアップグレードすることも可能である。Navios EX同様に従来に比べて約2倍の出力を持つハイパワー個体レーザー（50mW～80mW）を搭載しており，高効率で低ノイズのFiber Array Photodiode Detector（FAPD）を使用してデザインされたWavelength Division Multiplexing（WDM）検出モジュール採用とともに高シグナル分解能を実現し，分別の難しい弱いシグナルに優れた分解能を示す。近年，治療中および治療後も体内に残り最終的に再発を引き起こす可能性のある少数がん細胞である微小残存病変（MRD）測定の必要性から，臨床検査でも500万以上の細胞を測定できる機能が必要とされているが，DxFLEXの最大サンプル解析速度は30,000 events/secであり，最大データ取得数は2,500万イベント以上が可能である。

また，包括的な装置情報（Laser Delay，レーザーパワー，チャンネルゲイン，平均蛍光強度，rCV等）を提供する精度管理レポートおよび単染色細胞やビーズを測定するだけで蛍光補正を行う自動コンペンセーション機能等も搭載する。前述のFAPDで使用されるAvalanche Photodiodeは従来のフローサイトメーターで使用されているPhotomultiplierに比べて直線性に優れており，これにより蛍光の感度調整を行っても蛍光補正値が自動で追従するため，新たな検査項目や実験系の設定が簡便となっている（**Fig. 3**）。検査の効率化を図るため，オ

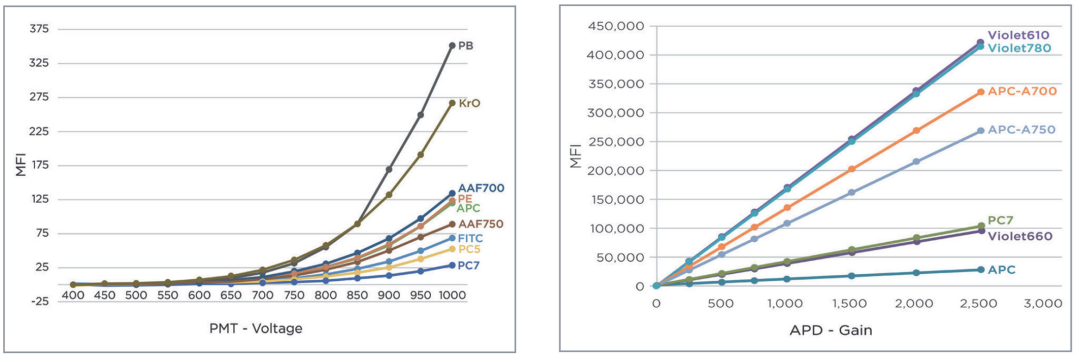


Fig. 3　Signal Intensity versus Gain：Photomultiplier Tube Versus Avalanche Photodiode

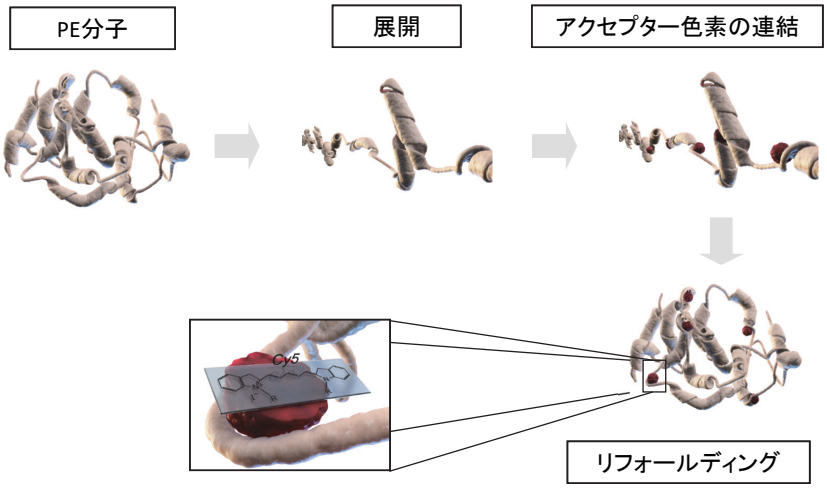


Fig. 4　Patented Tandem Dye Process.

プションのオートローダーとして32本のチューブを搭載可能なカルーセルや96ウエルプレートが測定できるプレートローダーアダプタも使用可能である。

3. ベックマン・コールター社 抗体製品の特長について

フローサイトメーターを用いた臨床検査では多くの場合に蛍光標識されたモノクローナル抗体を用いており，各社から様々な蛍光色素の抗体試薬が販売されている。ここではベックマン・コールター社タンデム色素の特徴について解説する。

タンデム色素の例として，PE-Cy5やPE-Cy7等は青色レーザーで蛍光を発するPE分子に赤色レーザーで蛍光を発するシアニン分子を結合させたものであり，本来青色レーザーでは励起できないシアニン色素（Cy5やCy7）を青色レーザーで励起させることを可能としている。このようにタンデム色素は異なる蛍光色素（ドナー色素とアクセプター色素）を結合させて，少ないレーザー数でより多くの蛍光色素を利用する技術である。タンデム色素については，その製法によりドナー色素からの漏れ込みによる蛍光補正値や構造変化への耐性に差があることが知られている。ベックマン・コールター社のタンデム色素はドナー色素の立体構造を展開した後にアクセプター色素を連結し，その後にリフォールディングで立体構造を復元する独自の特許技術により製造されている（**Fig. 4**）。これにより堅固な結合が得られ，構造変化によるドナー色素からの蛍光漏れ込みを防いでいる。また，シアニン色素で見られる単球等への非特異結合を抑制する特殊処理や構造変化を防ぐ抗体バイアルの特殊コーティングが施されている。ベックマン・コールターは全てのシングルカラー抗体製品をGMP基準の元に製造している。

4. アプリケーションの紹介

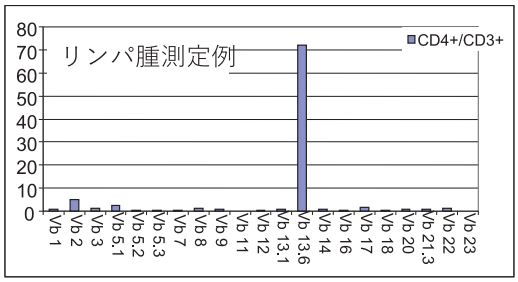
各社より様々なアプリケーションに使用できるキット製品等が販売されているが，ベックマン・コールター社独自のアプリケーション例をいくつか紹介する（**Fig. 5**）。

1）IOTest Beta Mark TCR Vβレパトワ解析キット

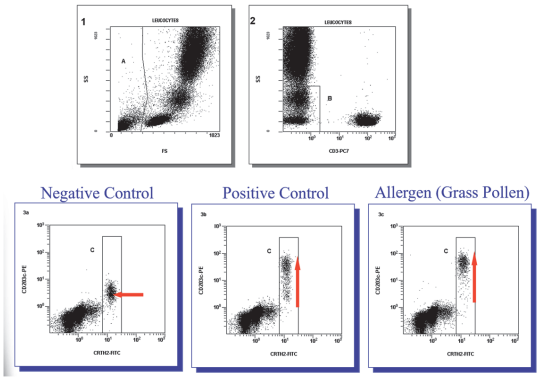
IOTest Beta Mark TCR Vβレパトワキットは，ヒトT細胞のTCR Vβレパトワをフローサイトメトリーで解析する試薬キットであり，TCR Vβレパトワをマルチカラーフローサイトメトリーで解析することにより，特定のTリンパ球に限定したVβレパトワの偏り等を検出することが可能となる（研究用試薬）。レパトワキットは反応性が互いに排他的となる3種類のVβ抗体を2種類の蛍光色素で分別する染色ストラテジーにより，1本のチューブで3種類のVβを同時に検出する。各抗体は，FITC，PE，FITC＋PEの蛍光色素で標識されており，それぞれのレパトアの比率を確認できる。FITC，PE以外の蛍光色素を用いたマルチカラー解析を併用することにより，特定T細胞集団におけるTCR Vβレパトアを解析することで，僅少な細胞集団であってもモノクローナリティーの確認等を行うことが可能である。キットは，24種類のTCR Vβ抗体で構成されており，健常人TCR Vβレパトワのほぼ70％をカバーする。

A) IOTest Beta Mark
TCR Vβ レパトワ解析キット

Tube	Volume / No. of tests (20 µL / test)	Vβ・(♂) / Fluorochrome		Clone (Refs)	Isotype (species)
A	1.0 mL / 50 tests	Vb 5.3 (TRBV5-5)	PE	3D11 (35, 39)	IgG1 (mouse)
		Vb 7.1 (TRBV4-1, TRBV4-2, TRBV4-3)	PE+FITC	ZOE (40)	IgG2a (mouse)
		Vb 3 (TRBV28)	FITC	CH92 (35, 39, 41)	IgM (mouse)
B	0.5 mL / 25 tests	Vb 9 (TRBV3-1)	PE	FIN9 (35, 41)	IgG2a (mouse)
		Vb 17 (TRBV19)	PE+FITC	E17.5F3 (9, 35, 39, 43)	IgG1 (mouse)
		Vb 16 (TRBV14)	FITC	TAMAYA1.2 (9, 35, 39)	IgG1 (mouse)
C	0.5 mL / 25 tests	Vb 18 (TRBV18)	PE	BA62.6 (35, 39)	IgG1 (mouse)
		Vb 5.1 (TRBV5-1)	PE+FITC	IMMU157 (35, 44)	IgG2a (mouse)
		Vb 20 (TRBV30)	FITC	ELL1.4 (35, 39)	IgG (mouse)
D	0.5 mL / 25 tests	Vb 13.1 (TRBV6-5, TRBV6-6, TRBV6-9)	PE	IMMU222 (35, 39)	IgG2b (mouse)
		Vb 13.6 (TRBV6-6)	PE+FITC	JU74.3 (35, 39)	IgG1 (mouse)
		Vb 8 (TRBV12-3, TRBV12-4)	FITC	56C5.2 (35, 39, 43)	IgG2a (mouse)
E	0.5 mL / 25 tests	Vb 5.2 (TRBV5-6)	PE	36213 (35, 39)	IgG1 (mouse)
		Vb 2 (TRBV20-1)	PE+FITC	MPB2D5 (45, 46)	IgG1 (mouse)
		Vb 12 (TRBV10-3)	FITC	VER2.32 (35, 45)	IgG2a (mouse)
F	0.5 mL / 25 tests	Vb 23 (TRBV13)	PE	AF23 (35, 39)	IgG1 (mouse)
		Vb 1 (TRBV9)	PE+FITC	BL37.2 (39)	IgG1 (rat)
		Vb 21.3 (TRBV11-2)	FITC	IG125 (14, 35, 39)	IgG2a (mouse)
G	0.5 mL / 25 tests	Vb 11 (TRBV25-1)	PE	C21 (35, 39, 42)	IgG2a (mouse)
		Vb 22 (TRBV2)	PE+FITC	IMMU546 (35, 39, 42)	IgG1 (mouse)
		Vb 14 (TRBV27)	FITC	CAS1.1.3 (35, 42, 45)	IgG1 (mouse)
H	0.5 mL / 25 tests	Vb 13.2 (TRBV6-2)	PE	H132 (35, 47)	IgG1 (mouse)
		Vb 4 (TRBV29-1)	PE+FITC	WJF24 (not published)	IgM (rat)
		Vb 7.2 (TRBV4-3)	FITC	ZIZOU4 (not published)	IgG2a (mouse)



B) Allergenicity キット



好塩基球活性化（CD203c）を指標にしたアレルギー・細胞機能試験用キット

ベックマン・コールター社データ

Fig. 5 Example of Beckman Coulter flow cytometry application.

2）Allergenicityキット

一般にアレルゲン特異IgE抗体の検出には固相化アレルゲンへのIgE結合を測定する系が用いられているが，アレルゲンの種類等は限られる。Allergenicityキットは末梢血中にごく少数存在する好塩基球を単核球分画におけるCD3陰性かつCD294（CRTH2）陽性集団として同定し，その活性化抗原であるCD203cの発現をフローサイトメーターで定量する。アレルゲン溶液を調整することにより，IgEを介した好塩基球の活性化を幅広いアレルゲンについて同定でき，よりin vivoに近い状態で評価できるため，アレルゲン免疫療法における好塩基球活性化確認等に利用されている（研究用試薬）。

5. 結語

近年，各社より多くのフローサイトメーターが販売されているが，技術の進歩に伴いマルチカラーへの対応や様々な機能をもった機種が登場している。それに伴い各種蛍光色素やキット等も増えているが，そのことが各々の特徴理解を難しくしている側面もある。本稿がそれらの理解の一助となれば幸いである。

備考

Navios EX ハイエンドクリニカルフローサイトメーター
届出番号13B3X00190000050　一般医療機器（特定保守管理医療機器，設置管理医療機器）

DxFLEX コンパクトクリニカルフローサイトメーター
届出番号13B3X00190000057　一般医療機器（特定保守管理医療機器，設置管理医療機器）

AQUIOS 全自動クリニカルフローサイトメーター
届出番号13B3X00190000048　一般医療機器（特定保守管理医療機器，設置管理医療機器）

著者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。

第53回大会シンポジウム講演要旨／フローサイトメータの最新機能および臨床運用の現状

当検査室におけるBD FACSLyric™を用いた日常検査の運用

Daily inspection using FACSLyric™ in our laboratory

荒井智子[1)]　谷田部陽子[1)]　荒木美香[1)]　三ツ橋雄之[2)]

Abstract　Flow cytometry testing is important for the classification and therapeutic effects of hematopoietic tumors. It is possible to report the results on the day, and it is a test with a high contribution to clinical practice. The laboratory updated the inspection equipment and system, and introduced FCSLyric™ accordingly. Hematopoietic tumor marker tests were changed from 5 colors to 8 colors. FACSLyric supports multicolor, enabling standardization of equipment setups such as automatic fluorescence correction functions. The antibody panel by disease was reconstructed because the measurable color increased. Reports reported on paper were also brought online. In the future, it is desired to construct an antibody panel suitable for clinical needs along with the treatment of the hematopoietic tumor which diversifies.

要旨　フローサイトメトリー（FCM）による細胞表面マーカー検査は，造血器腫瘍の病型分類，治療効果判定に必須である[1)]。院内で検査する場合は当日中に結果報告が可能であり，臨床への貢献度の高い検査である。当検査室は検査機器とシステムの更新を行い，それに伴いBD FCSLyric™を導入した。造血器腫瘍マーカー検査は現状の5カラーから8カラーに測定法を変更し開始した。BD FACSLyric™は，マルチカラーに対応しており，自動蛍光補正機能など機器のセットアップの標準化が可能となった。測定可能な表面マーカーが増加したことにより5カラー法で使用していた疾患別の抗体パネルを再構築し，紙媒体で報告されていた報告書もオンライン化された。今後も多様化する造血器腫瘍の治療とともに臨床のニーズに合った抗体パネルの構築が望まれる。

Key words　Flow cytometry，Hematopoietic tumor markers，Lymphocyte subsets

1. はじめに

当検査科の検体検査部門は，新病棟の建設に伴い2019年11月に移転し，同時に検査機器とシステムの更新を行った。それに伴い造血器腫瘍マーカー検査およびリンパ球サブセット検査に使用しているフローサイトメーターをBD FACS Canto Ⅱ™（BD社）からBD FACSLyric™（BD社）に変更した。BD FACSLyric™は，レーザーを3本搭載しており，造血器腫瘍マーカー検査を従来の5カラー法から8カラー法へと測定法も変更に至った。またシステム更新により結果報告のオンライン化を実施した。本稿では8カラーの運用変更に至るまでの使用経験を報告する。

2. 機器の特徴

検査機器更新により導入したBD FACSLyric™は，8～10カラーの測定が可能な3レーザーを搭載しマルチカラーに対応している。さらに10カラーまでの蛍光補正機能を搭載している。多彩な蛍光色素を使用して測定する場合，蛍光補正は必要不可欠であり，この機能が自動的に実施できる点は非常に有用性が高い。また，BD FACSuite™ソフトウエアを使用することで多様な解析が可能となった。

Tomoko ARAI[1)]，Yoko YATABE[1)]，Mika ARAKI[1)]，Takayuki MITSUHASHI[2)]
[1)]慶應義塾大学病院　臨床検査科
[2)]慶應義塾大学　医学部　臨床検査医学
[1)]Clinical Laboratory,Keio University Hospital
[2)]Department of Laboratory Medicine,School of Medicine, Keio university
[1)2)]〒160-8582　東京都新宿区信濃町35
35 Shinanomachi Shinjuku-ku Tokyo 160-8582 Japan
連絡責任者：荒井智子
TEL：03-3353-1211
E-mail：tomoko.arai@adst.keio.ac.jp

3. 機器の精度管理

日々の精度管理と機器のセットアップは，BD CS&T Beadsを用いBD FACSuite™Clinicalソフトウエアおよび BD FACSuite™ソフトウエアを使用し，簡便かつ短時間に実施できている。BD FACSLyric™においては，蛍光色素間の蛍光補正を含めた自動機器設定の更新を2か月に1度Fc Beadsを用いて実施している。蛍光補正は自動化されているが，蛍光色素のカラー数が多くなると発光波長が近接するため，本来蛍光を発生していない領域で蛍光が得られてしまう可能性があり目視で確認する事も必要である[2]。

4. 現状の運用方法

当検査室では，血液内科や小児科をはじめ感染症外来，皮膚科，呼吸器内科，リウマチ内科など多科より依頼を受け，一か月に約60件の造血器腫瘍マーカー検査と約180件のリンパ球サブセット検査を実施している。提出される主な検体種は，骨髄，末梢血，リンパ節，髄液などである。造血器腫瘍マーカー検査は，初診の場合，疑わる疾患に特異的な造血器腫瘍診断のための抗体パネル（**Table 1**）を，治療効果判定の場合は疾患別の抗体パネルを選択する。加えて，前回実施したフローサイトメトリー検査の結果やCBC，生化学検査など関連検査項目のデータを確認するとともに同時依頼されている骨髄標本の細胞形態，特殊染色を鏡検する。細胞表面マーカーの解析時には，腫瘍細胞の大きさや特徴，特殊染色所見など鏡検から得られた情報は非常に有用となる。解析結果は，他の要員によるダブルチェックを受け，報告書を作成し血液検査担当医師による検閲後，電子カルテに送信する流れで運用している。フローサイトメトリー検査は，腫瘍細胞を見落とさず，その細胞形質を把握することが重要となる。そのため解析後，適切なゲーティング，陰性，陽性比率のカットオフライン，腫瘍細胞に特異的なアベラントマーカーの検出の有無などを再確認する必要がある。また，リンパ球サブセット検査は，6種類のモノクローナル抗体が混合されたBD マルチテスト6カラーTBNK™を用いており，反応後，溶血させNCCLSガイドライン[3][4]に準拠したBD FACSuite™

Table 1 Antibody Panel for the diagnosis of hematopoietic tumors

Leukemia Initial

	FITC	PE	PerCPCy-5.5	PE-Cy7	APC	APC-H7	V450	V500C
Tube1	IgG2	IgG2a	IgG1	IgG1	IgG2a	IgG1	IgG1	CD45
Tube2	CD34	CD56	CD14	CD19	CD5	CD3	HLA-DR	CD45
Tube3	CD34	CD13	CD61	CD7	CD33	CD38	CD41a	CD45
Tube4	CD34	CD11c	CD4	CD117	CD10	CD64	CD20	CD45
Tube5	CD34	GlycoA		CD2				CD45
Tube6	CD34	CD66c		CD19				CD45

Lymphoma Initial

	FITC	PE	PerCPCy-5.5	PE-Cy7	APC	APC-H7	V450	V500C
Tube1	IgG2	IgG2a	IgG1	IgG1	IgG2a	IgG1	IgG1	CD45
Tube2	CD34	CD13	CD22	CD19	CD38	CD3		CD45
Tube3		CD8	CD4	CD7	CD5	CD3	HLA-DR	CD45
Tube4	CD57	CD56	CD16	CD2		CD3		CD45
Tube5	Kappa	CD23	CD5	CD19	CD10	Lambda	CD20	CD45

Multipul Myeloma

	FITC	PE	PerCPCy-5.5	PE-Cy7	APC	APC-H7	V450	V500C
Tube1	IgG2	IgG2a	CD138	IgG1	CD38		IgG1	CD45
Tube2	CD27	CD28	CD138	CD117	CD38		CD20	CD45
Tube3	Cy-IgG2a	IgG2a	CD138	IgG1	CD38	Cy-IgG21		CD45
Tube4	Cy-Kappa	CD56	CD138	CD13	CD38	Cy-Lambda		CD45

Clinicalソフトウエアで測定および自動解析を行っている。リンパ球がCD45でゲーティングされT細胞・B細胞・NK細胞の比率が算出されていることを確認し，自動解析によるゲーティングが適切でない場合はマニュアル操作で再ゲーティングを実施する。当検査室ではCD4陽性+CD8陽性とCD3が10%以上乖離した検体については，TCR-γδの追加測定を実施し報告を行っている[5]。

新規機器の導入と8カラー法への変更に伴い，測定手順の見直しを行った。機器操作手順書や標準操作手順書を改版する事により，経験値の異なる要員が担当した場合でも測定手順が統一化されている。また，フローサイトメトリー検査はマニュアル操作が多く，作業シートの作成やパネルに合った抗体配置など検査過誤を防止するための取り組みを工夫した。また，フローサイトメーターの性能や解析ソフトウエアの機能向上が認められたが，一方で測定時に選択する抗体パネルが優先され，チューブ内の測定抗体の変更が困難など，柔軟性に欠ける点もあり測定上の課題となった。

5. 抗体パネルの構築

造血器腫瘍マーカー検査が8カラー法となり，抗体パネルを新たに構築した。病型が確定していない初診時は多数の抗体を用い白血病，悪性リンパ腫，多発性骨髄腫に大別し，細胞表面または細胞内抗原の検出を行う。治療中，再発時は，病型別の抗体パネルを選択し腫瘍細胞の残存を確認する。抗体パネルを構築するにあたり，白血病パネルではCD34を中心にCD7，CD19など正常骨髄系細胞では見られない腫瘍細胞に特異的な抗原の検出を考慮した。悪性リンパ腫パネルに関してB細胞系はCD19，T細胞系はCD3での下層ゲートを設定することで，腫瘍細胞と他の細胞が弁別しやすくなった。パネルの構築には，各腫瘍細胞が示す典型的な細胞表面形質や発現の欠失を参考にした。また多発性骨髄腫のパネルは，EuroFlowを参考にCD38+/CD138+/CD45dim+の細胞集団からCD19+とCD19−に分離し各々の軽鎖の偏りを確認できるゲートを構築した。これにより正常形質細胞が混在している症例でも腫瘍性の形質細胞が判断しやすくなった。多発性骨髄腫においては，近年，抗体医薬品であるダラツムマブなどの投与によりCD38抗体の検出を阻害されることが知られている[6]。腫瘍性の形質細胞を検出するためには，ダラツムマブとは異なる部位を認識する抗体の検討も必要と思われる。そこで細胞内抗体についても検討を行った。現在使用しているTdTにおいて陽性率の低下が認められていたため細胞膜透過処理試薬にA社，B社，C社，抗体はA社とB社を使用しメーカーを変更して検討を行った。その結果，細胞膜透過試薬にC社を抗体はB社を使用した組合せの場合，TdTの陽性率がより高くなった。細胞内抗体の測定では，測定手技を安定させる事も重要だが，細胞膜透過試薬と抗体の組合せを考慮する必要を経験した。さらに8カラー法にしたことで髄液や硝子体液などの細胞数の少ない検体や治療後に腫瘍細胞が減少した検体においても検出が可能となった。

6. 症例

症例1

Mixed phenotype acute leukemia（MPAL）：混合表現型急性白血病

30歳代　男性

主訴：当院小児科でB-ALLと診断され，治療後の寛解を維持していた。2020年に入り鼻血，青あざ，脱水があり血液検査で貧血，血小板減少を認め当院入院となった。

検査所見：骨髄中のBlastは70%で中型からやや大型。N/C比は高く，核網繊細，核小体明瞭で小空胞を有するものも認められた。POX染色所見は20%陽性であった。

初診時の骨髄血によるフローサイトメトリー検査においてCD2+，CD3dim，CD5dim，CD7.CyCD3+などT細胞系のマーカーとCD13，CD33，CD34，CD117と骨髄球系のマーカーが認められた。**Fig. 1**にドットプロットを示した。FSC, SSCとCD45を用いBlast域をゲーティングし，さらにCD34でCゲートを設定した。**Fig. 1**に示した治療後において，Blastが2%に減少した時点でのフローサイトメトリー検査でも，Blast域のゲーティングにおいてT細胞系および骨髄細胞系のマーカーの陽性を確認し，白血病細胞の残存が疑われた。ドットプロットはCD34陽性の細胞集団を緑色に設定することで，視覚的に認識が容易となった。

症例2

Multiple Myeloma：多発性骨髄腫

主訴：背部痛が増悪し受診した。胸椎MRIで異常陰影を認め移転性脊椎腫瘍を疑って整形外科で精査となりM蛋白の上昇を認めた。

検査所見：骨髄中の形質細胞は1.8%であった。中型からやや大型で核網やや幼若，細胞質好塩基性の形質細胞が認められた。骨髄のフローサイトメトリー検査では，CD56，CD38，CD138，細胞内Kappa陽性，CD19陰性の腫瘍性の形質細胞が認められた。

この症例は多発性骨髄腫の治療中であるため形質細胞は減少していた。**Fig. 2**のドットプロットでは，CD38+

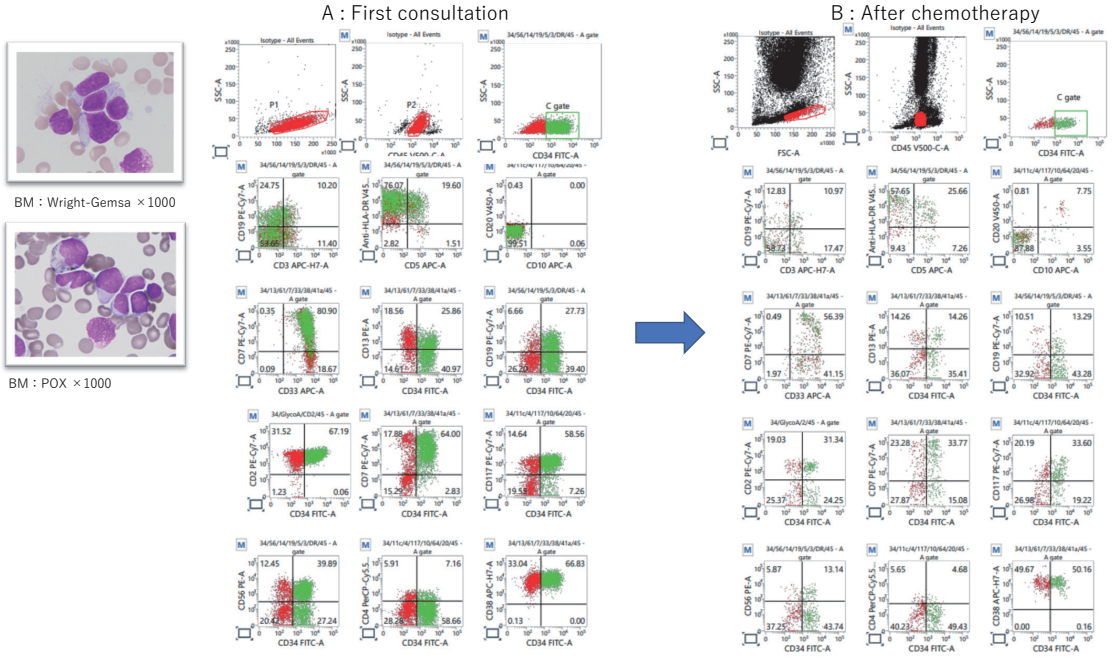


Fig. 1 case1

A case of acute Mixed phenotype acute leukemia. Cell surface marker Analysis . Comparison of dot plots at the time of initial diagnosis(A) and after chemotherapy(B). CD34 positive cells were displayed in green.

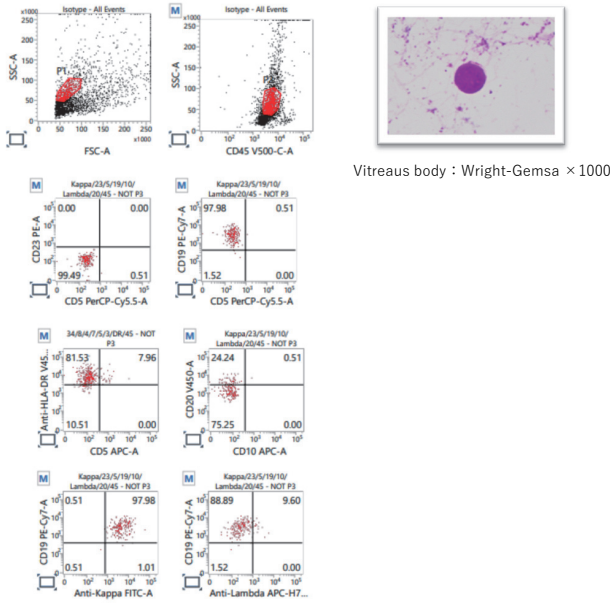
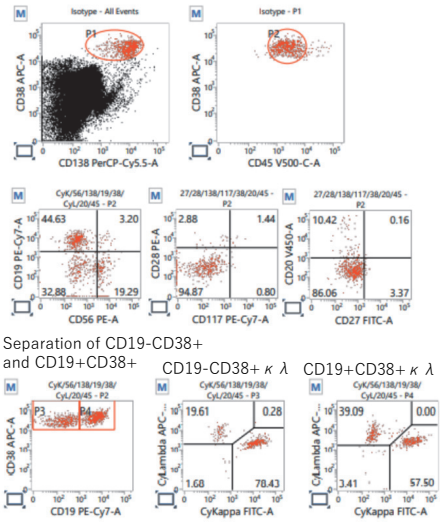
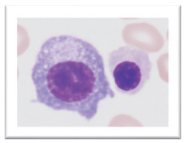


Fig. 2 case2

A Case of Ophthalmic Lymphoma. This sample is vitreous.
Tumor cells were confirmed even in samples with a small number of cells.





BM：Wright-Gemsa ×1000

Fig. 3　case3

A Case of Multiple Myeloma.
By separating CD19-CD38+ and CD19+CD38+, tumor cells can be distinguished.

CD138+CD45dimの細胞集団からCD19−CD38+とCD19+CD38+を分離することで，CD19−形質細胞のκλの偏りが明確になり腫瘍性の形質細胞であることが示されている。

症例3

眼内悪性リンパ腫
50歳代　男性
視野異常を自覚し眼科を受診しぶどう膜炎疑いとなり精査していた。硝子体生検により悪性リンパ腫が強く疑われた。
検査所見：サイトスピン標本では，大型のリンパ球様細胞が少数認められた。フローサイトメトリー検査は，CD19，CD20dim，HLA-DR，細胞表面免疫グロブリンκが陽性であった。**Fig. 3**に示しドットプロットでは，CD45でゲーティングを行い細胞数が少ない検体においてもB細胞性リンパ腫細胞の存在が確認できた。

7. 結果報告のオンライン化

システム更新前は，解析結果の数値を部門システム（LIS）に手入力しダブルチェック後，紙媒体による報告書を作成し，その報告書をスキャンしていた。院内測定を実施しているにもかかわらず結果承認から電子カルテへの報告まで数日必要だった。システム更新後は，BD FACSLyric™よりFCM-LIS連携端末を介して電子カルテに送信されるシステムおよびLISから電子カルテに画像送信するシステムを構築し，結果承認後直ちに電子カルテで報告書を閲覧できる仕様となった。

8. おわりに

BD FACSLyric™を導入後，機器操作や解析ソフトを習得し，フローサイトメトリー検査を実施している。精度管理やコンペンセーションなどが自動化されFCMを利用する側のハードルが低くなった。一方，ゲーティングや解析に関しては熟練が必要であると感じている。

近年，造血器腫瘍の治療は化学療法を基本として造血幹細胞移植，分子標的療法，抗腫瘍免疫療法，さらにはCAR-T療法など多様化している。またフローサイトメトリー検査もCD55，CD59の欠損した赤血球，顆粒球の検出を行う高感度PNH型血球検査など活用の幅が広がっている[7]。今後はマルチカラーの特徴を活かし，これらの治療を踏まえ臨床に貢献できる運用を検討していきたい。

本論文の発表に関連して，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文　献

1）増田亜希子，細胞表面マーカー解析，内科，2019；vol 124. no4：2063–2068.
2）日本サイトメトリー技術者認定協議会　編，2フローサイトメトリーの基本的な構造と機能3）電気パルス処理および情報（データ）処理系（2）蛍光補正，スタンダード　フローサイトメトリー，第1版第4刷，医歯薬出版株式会社；東京，2014，13
3）NCCLS H42–T. Clinical Applications of Flow Cytometry：Quality Assurance and Immunophenotyping of Peripheral Blood Lymphocytes. 1992.
4）NCCLS H42–A. Clinical Application of Flow Cytometry：Quality Assurance and Immunophenotyping of Peripheral Blood Lymphocyte.1997.
5）谷田部陽子，荒井智子，片桐尚子，他，リンパ球サブセットにおけるCD3陽性とCD4陽性+CD8陽性の乖離に関する解析，臨床病理2019；67：5：443–448.
6）丸岡隼人，白石祐実，吉岡聡，他，マルチパラメトリックフローサイトメトリーを用いた高感度測定可能残存病変解析，日検血会誌 2020；21：422–429.
7）谷田部陽子，涌井昌俊，血液疾患以外おけるフローサイトメトリーの活用法について教えてください，臨床検査 2021；vol. 65 no. 4：332–333

フローサイトメトリー検査の臨床運用の現状

Introduction of clinical application of flow cytometric examination

棚田浩子[1)]　桝谷亮太[1)]　久保田芽里[1)]　大坂直文[1)]

Key words　フローサイトメトリー，κ／λ比，発作性夜間ヘモグロビン尿症，遺伝性球状赤血球症

1. はじめに

フローサイトメトリー（FCM）は，末梢血リンパ球サブセット解析や造血器悪性腫瘍の診断において必要不可欠であり,腫瘍細胞の表面抗原を解析することにより細胞の起源や分化段階を推定し，次に行なうべき遺伝子検査の効率的選択につながる重要な検査の一つである。また，FCMは造血器悪性腫瘍以外にも発作性夜間ヘモグロビン尿症（Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria；PNH）や遺伝性球状赤血球症（Hereditary spherocytosis；HS）の診断にも利用されている[1)]。

本稿では，悪性リンパ腫における免疫グロブリン重鎖別軽鎖制限の解析，マルチカラー解析によるPNH型血球測定および，eosin-5'-maleimide（EMA）を用いたHSの測定について，当院の運用を紹介する。

2. 免疫グロブリン重鎖別の軽鎖制限解析の有用性

免疫グロブリンは，G，A，M，D，Eの5種類の重鎖と，kappa（κ）,lambda（λ）の2種類の軽鎖によって構成されており，形質細胞によって産生・分泌される蛋白である[2)]。形質細胞の分化前の細胞である成熟B細胞は細胞表面に免疫グロブリンを発現しており，健常人ではウイルスなどの様々な抗原に対応するために多クローン性の多彩な免疫グロブリンを発現するB細胞が存在しているが，B細胞性腫瘍では単クローン性の免疫グロブリンを発現する腫瘍細胞が多数を占めている。すなわち，FCMを用いてB細胞表面における免疫グロブリン軽鎖発現の偏り（κ／λ比）を検索することで，単クローン性の評価が可能となる[3)]。しかし，腫瘍細胞の比率が少ない検体においては，正常細胞が多数占めるため，κ／λ比のみでは単クローン性の判定に苦慮することがある。そのため当院では免疫グロブリン重鎖別の軽鎖解析を行っており，高感度に腫瘍性B細胞の検出が可能である[4)]。幼若B細胞は，細胞質内にIgMの重鎖（μ鎖）のみを発現しており，成熟するにつれIgMとIgDを同時に発現する[2)]。さらに抗原刺激を受けたB細胞は胚中心でクラススイッチを起こし，IgM，IgG，IgAなどを単独で発現するようになることから，免疫グロブリン重鎖の解析は成熟B細胞腫瘍の発生起源や病型の推定にも役立つ。

3. 免疫グロブリン重鎖別の軽鎖制限解析における染色方法および解析方法

B細胞性腫瘍ではCD19がしばしば減弱していることがあること，またCD20についてはT細胞の一部にも発現することから，当院では重鎖別の軽鎖測定のためのゲーティングマーカーとしてCD45抗体，CD19抗体に加えてB細胞に特異性の高いCD22抗体を追加している。さらに，κ／λ比の測定ではCD5陽性細胞とCD10陽性細胞に分けて検索できるような抗体の組み合わせにしている。（**Table 1**）

Fig. 1は，リンパ節生検のFCMにおいて，CD19，20，10陽性，IgG-κ鎖に偏りが認められ，濾胞性リン

Hiroko TANADA[1)], Ryota MASUTANI[1)], Meri KUBOTA[1)], Naofumi OSAKA[1)]
[1)]大阪医科薬科大学病院中央検査部
〒569-8686　大阪府高槻市大学町2-7
[1)]Osaka Medical and Pharmaceutical University Hospital.
2-7 Daigaku-machi, Takatsuki, Osaka 569-8686, Japan
責任著者：棚田浩子
TEL：072-683-1331　FAX：072-684-6335
E-mail：hiroko.tanada@ompu.ac.jp

Table 1　軽鎖制限解析のための抗体の組み合わせ

FITC	PE	PC5.5	PC7	APC	CD45-APC Alexa Fluor 750
κ *1	λ *2	CD19/CD22	CD5	CD10	CD45
IgM	λ *2	CD19/CD22		κ *1	CD45
IgD	λ *2	CD19/CD22		κ *1	CD45
IgG	λ *2	CD19/CD22		κ *1	CD45
IgA	λ *2	CD19/CD22		κ *1	CD45

*1：kappa　*2：lambda

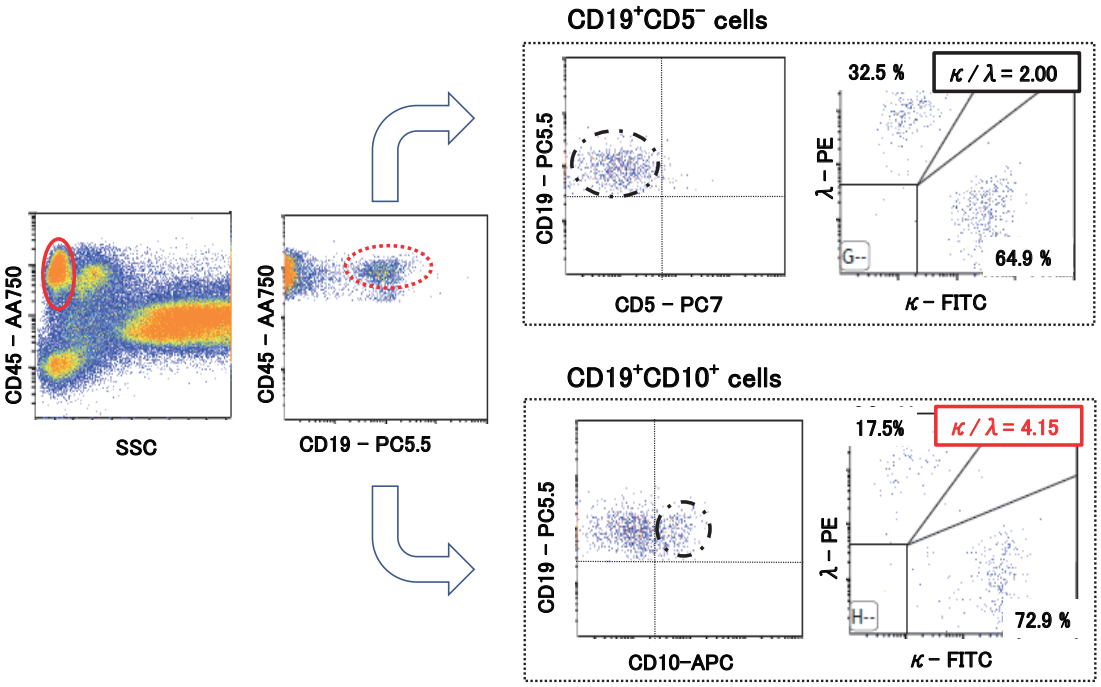


Fig. 1　濾胞性リンパ腫の骨髄浸潤の検索

パ腫と診断された症例の骨髄浸潤の有無を検索した際のスキャッタグラムである。CD5陰性細胞集団を解析するとκ / λ比は2.0と正常範囲内（1.0-3.2）[5]であるため，腫瘍性と判断するのは難しいが，CD10弱陽性細胞に限定して解析するとκ / λ比は4.15となり，腫瘍細胞の浸潤の可能性が高いという判断ができる。このようにCD5やCD10と組み合わせたマルチカラー解析は，特に腫瘍性B細胞の比率が少ない場合において有用である。また，Fig. 2には重鎖別の軽鎖解析が有用であった濾胞性リンパ腫症例の解析パターンを示す。IgM，IgD，IgAにκ / λ比の偏りは認められないが，IgG陽性B細胞のκ / λ比は8.37であり，リンパ腫細胞が骨髄に浸潤していると

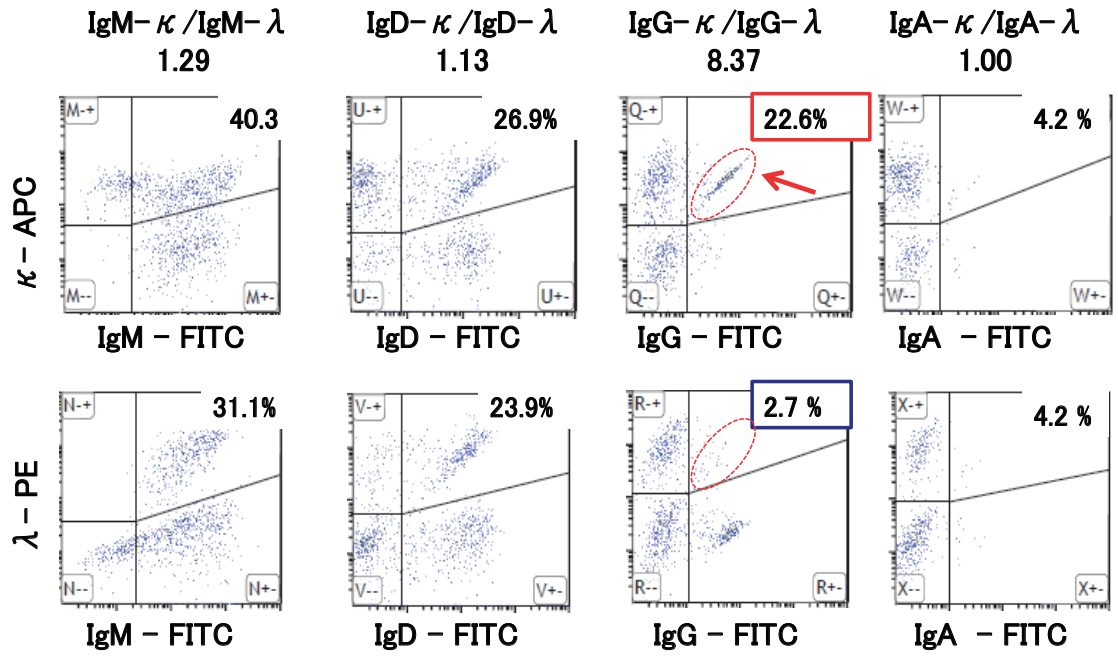


Fig. 2　免疫グロブリン重鎖別の軽鎖解析による濾胞性リンパ腫の骨髄浸潤の検索

判断することが出来る。

4. PNH型赤血球測定の染色方法および解析方法

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は，補体による血管内溶血，骨髄不全，血栓症を主徴とする後天性の造血幹細胞疾患である[6]。PNH患者の赤血球や白血球では，グリコシルホスファチジルイノシトールアンカー型蛋白（GPI-AP）であるCD55やCD59などが欠損するので，PNHの診断にはFCMによるPNH型血球の検出が行われる。また，GPI-AP欠損血球は，健常人においても極めて微少ながら存在し，骨髄異形性症候群や再生不良性貧血にもみられる[7]。Clinical And Laboratory Standards Institute（CLSI）のガイドライン[1]では，PNH型赤血球測定に使用するCD59抗体やCD235a抗体についてクローンと標識が指定されており，当院ではCLSIのガイドラインで推奨されている赤血球凝集を起こしにくいCD235a-FITC標識抗体とCD59-PE標識抗体を用いている。

染色手順は，CD235aだけに染まりCD59陰性となるような偽陰性細胞を防ぐため，最適濃度に希釈（10倍希釈）したFITC標識CD235a抗体とPE標識CD59抗体あるいはPE標識IgG1抗体をミックスし分注しておいたチューブに赤血球浮遊液を加える。抗体反応終了後に洗浄を行うが，遠心操作により赤血球が凝集するため，激しくラッキングを行った後に測定する。当院では，陰性コントロールでカットオフポイントを設定し，ネガティブコントロールが0.1%のところをカットオフとし，タイプⅢ領域の割合をPNH型赤血球として報告している（**Fig. 3上段**）。

5. FLEAR を用いたPNH型顆粒球の解析方法

当院では，CLSIのガイドライン[1]に準じてPNH型顆粒球の測定にはFLAER（fluorescent-labeled inactive toxin aerolysin）を使用している。FLAERは蛍光標識された遺伝子組換えアエロリジンであり，細胞表面上に発現しているすべてのGPI-アンカー蛋白に結合するので，CD55およびCD59モノクローナル抗体を使用するよりも高感度にPNH型顆粒球の測定が可能であるとされている[7]（**Table 2**）。顆粒球の測定においては，測定対象が再生不良性貧血や骨髄異形成症候群のような白血球数低値の検体であることから，当院では前処理としてデキストラン生理食塩水を用いて白血球を分離・濃縮している。その後，抗体と反応させ，洗浄後溶血を行った後7-AADを添加し死細胞を除去して測定する。デキストラン生理食塩水および7-AADの使用はCLSIのガイドラインには記載されていないが，感度および特異性を上げるために

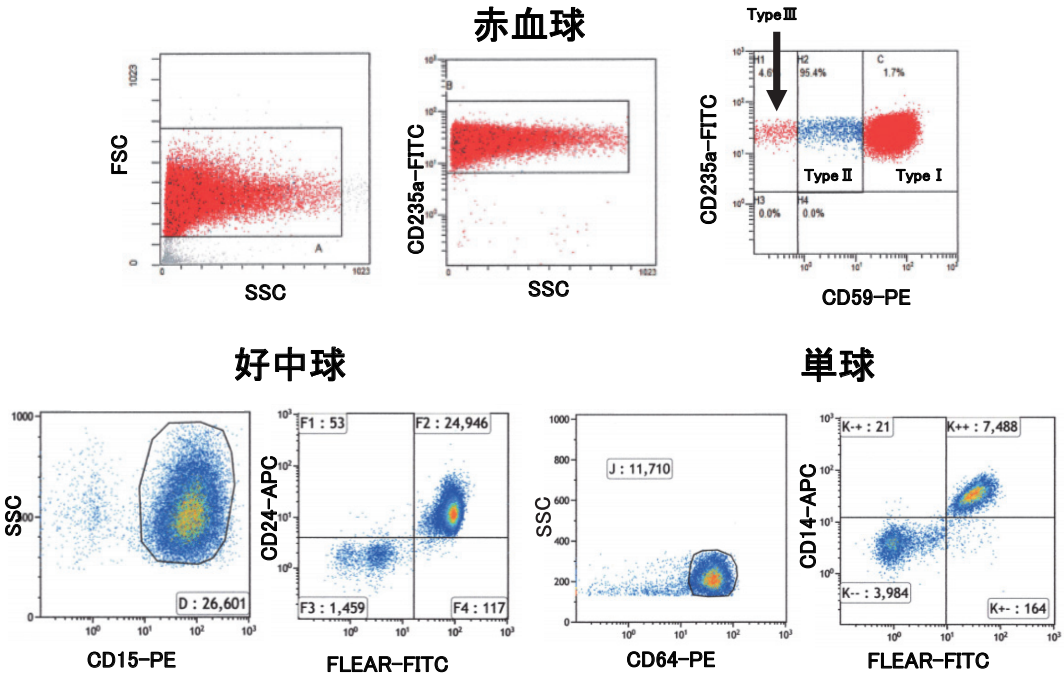


Fig. 3　PNH型血球解析パターン

Table 2　PNH型顆粒球・単球測定の抗体の組合せ

Granulocyte Reagents	標識
FLAER-Alexa488	Alexa488 ≒ FITC (CEDARLANE)
CD15	PE (BioLegend, BeckmanCoulter)
CD24 (GPIアンカー蛋白)	APC (BioLegend)
CD45	APCAlexa Flour750 (BeckmanCoulter)

Monocyte Reagents	標識
FLAER-Alexa488	Alexa488 ≒ FITC (CEDARLANE)
CD14 (GPIアンカー蛋白)	APC (BioLegend)
CD64	PE (BioLegend, BeckmanCoulter)
CD45	APCAlexa Flour750 (BeckmanCoulter)

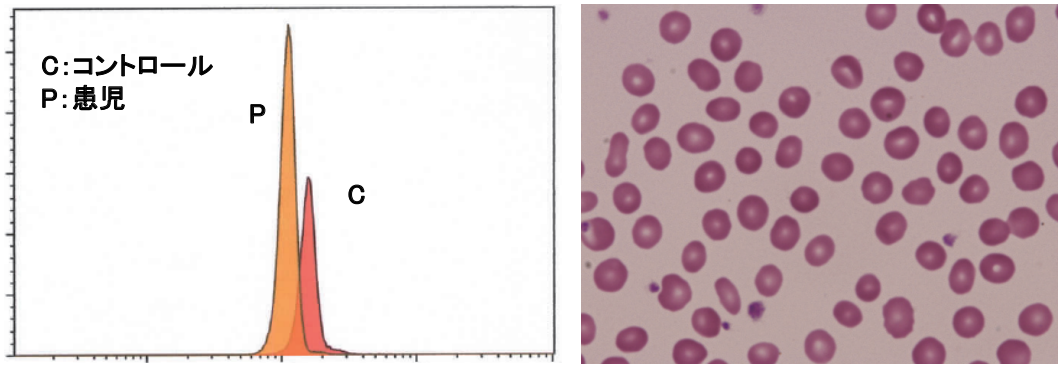


Fig. 4　EMA binding testによる遺伝性球状赤血球症の解析例

当院では独自に追加している。CLSIのPNH型顆粒球測定では，CD45ゲーティング後，CD15で好酸球を除外しFLEARとGPIアンカー蛋白であるCD24とのツインプロットによりPNH型を検出し，単球の測定についてはCD45ゲーティング後，CD64で絞り込みFLEARとCD24とのツインプロットによりPNH型を測定する。FLAERとGPIアンカー蛋白に対する抗体を組み合わせることで陰性コントロールを設定しなくてもカットオフポイントを容易に設定できる（**Fig. 3下段**）。

6. EMAを用いた遺伝性球状赤血球症の解析方法（EMA binding test）

EMAは赤血球膜のBand 3と1：1に結合する蛍光色素であり，直接EMAが結合しないankyrinなどの膜蛋白欠損例や膜蛋白異常未検出例においても，HS症例であればEMA結合能が低下するとされており，EMA標識赤血球をFCMにて測定するEMA Binding testが遺伝性球状赤血球症（HS）のスクリーニング法として注目されている[8]。

EMAの安定性についてCLSIのガイドライン1)では，室温保存2週間でほぼ完全に蛍光が消失し，－20℃で保管した場合でも徐々に強蛍光度が低下すると記載されているが，当院では，EMA（Sigma社）をPBSで0.5mg/mLの濃度に溶解分注し，－80℃で約6ヶ月間凍結保存し使用している。なお，EMA染色は，日本検査血液学会に投稿された加藤らの報告に準じて行っている[9]。

操作手順は，まずEDTA加末梢血0.3 mLをエッペンチューブに取り，12,000 rpmで10秒間遠心，上清と白血球層を除去しそれにPBS 1mL加え，12,000 rpmで10秒間遠心する，この洗浄操作を4回 繰り返して洗浄赤血球を得る。新しいエッペンチューブに，0.5 mg/mL EMAを25 μLとり，これに洗浄赤血球を5 μL加えて混和，遮光して室温にて1時間反応させる。反応後，12,000 rpmで10秒間遠心し，上清をピペットで除去，0.2％BSA加PBSを1mL加え12,000 rpmで10秒間遠心する。この洗浄操作を4回繰り返し，PBS 1 mLに再浮遊させ測定する。解析時の注意点として，散乱光ゲーティングで赤血球が凝集している部分を囲んでしまうと2つのピークをもったヒストグラムになるため，解析時は赤血球凝集部分を除いてゲーティングする必要がある。また，当院ではEMAの蛍光が保存期間とともに低下するため，測定検体とほぼ同じMCVの末梢血を対照として結果判定に利用している。

HSの解析パターンの一例を示す（**Fig. 4**）。この症例は，7か月の女児で，母親もHSと診断されている。検査所見：WBC 9.5×10^9/L，RBC 5.38×10^{12}/L，MCV 64.8 fL，MCHC 36.8 %，網状赤血球数 91.5×10^9/L，T-Bil 0.6 mg/dL，AST 37 IU/L，LD（JSCC法）281 IU/L，赤血球像も小型で濃染した赤血球が見られる。EMAのパターンにおいて，患者のEMA強度は対照の66.1%まで著明に低下している。当院では，被検検体のEMA蛍光が対照の10 %以上低下した時にHSを疑うと臨床側に報告するようにしている。

HSを診断するための検査として赤血球浸透圧抵抗試験が行われるが，この検査は操作が煩雑で特異性も低く検査を取り扱う機関が限られている。EMA Binding testは，赤血球膜Band3蛋白が低下していない場合では判定が難しいと考えられるが，少量の血液で検査が可能

であり操作法も簡便で新生児検体でも実施することが可能である。

7. まとめ

フローサイトメトリー検査は造血器腫瘍診断に必須であり，院内で行うことで客観的に迅速に結果を出すことができる汎用性の高い検査であり，造血器腫瘍を診断するために実施すべき特殊染色や染色体・遺伝子検査などの項目選択や優先順位を決める参考データとなり得る。

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）CLSI document H52-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014. Red Blood Cell Diagnostic Testing Using Flow Cytometry; Approved Guideline—Second Edition.
2）吉開康信, リンパ球抗原レセプターの形成, 免疫生物学, 原著第9版，株式会社南江堂；東京，2019:192–198.
3）米山彰子，FCMによる細胞抗原検査，日本検査血液学会編，スタンダード検査血液学，第3版，医歯薬出版株式会社 ; 東京，2014:193–200.
4）棚田浩子，池本敏行，田中秀磨ほか，軽鎖解析がクロナリティー判定に有用であった悪性リンパ腫の1例．CYTOMETRY RESEARCH 2015;25:1:20–30.
5）BECKMANCOULTERサイトメトリードットコム（https://www.bc-cytometry.com/AtoZ/atoz_03_02.html）
6）押味和夫, : カラーテキスト　血液病学. 中外医学社, 初版，東京，2007:265–268.
7）Hosokawa K, Sugimori C, Ishiyama K, et al. Establishment of a flow cytometry assay for detecting paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells specific to patients with bone marrow failure. Annals of Hematology. 2018:97:2289–97.
8）和田 秀穂，末盛 晋一郎，中西 秀和ほか．遺伝性球状赤血球症の病因としてのband 3異常症．臨床血液 2015;56:7:837–845.
9）加藤純子，井手口 裕，柳井文男ほか．遺伝性球状赤血球症の診断法eosin-5-maleimide binding testの有用性．日本検査血液学会雑誌2010;11:1:22–27.

薬物検査パラメータ近似式のタイプ変更を目的とした妥当性評価と問題回避について

Assessment of validity and avoidance of problems in changing the drug testing parameter approximation formula

丸山　晃　高阪佐知子　串田久子　大藤正和　大塚正之　東出正人

Abstract　The Nanopia®TDM is a series of reagents applicable to various automated analyzers for measuring blood drug concentrations. However, when they are used on the automated analyzer from JEOL Ltd, the results tend to shift largely in specific concentration ranges of some tests. This study aims to improve the accuracy by changing the calibration curve setting from a “Line Graph Correction” (hereafter, the Line) to a “Logit Log2 Correction” (hereafter, the Logit) and to evaluate the validity of the change.

The change to the Logit improved the accuracy of carbamazepine and theophylline, but the linearity of theophylline reduced to 30.0 μg/mL by the Logit compared to 37.8 μg/mL by the Line. In addition, when a result is outside the measurement range, the analyzer outputs the result as ////////, presenting difficulty in distinguishing whether it is below the limit of detection or over the linearity. Therefore, we utilized three patterns of avoidance methods using the following analytical parameter settings: [i] selecting "Line Graph Correction" in one of the sub-analytical conditions; [ii] setting rerun absorbances; and [iii] selecting “Critical” for “Qualitative Method Settings”. This approach is likely to contribute to reducing the burden on laboratory personnel and prompt results reporting.

Key words　therapeutic drug monitoring (TDM), calibration curve, logit log

1. はじめに

薬物治療の実施に際して，使用する薬物の治療域と中毒域が接近している場合や，体内動態の患者間変動が大きい場合は，投与後に血中薬物濃度を測定し，得られた結果に基づいて個々の患者における投与設計を最適化する治療薬物モニタリング（therapeutic drug monitoring, TDM）が行われる[1)2)]。そのため，TDMに用いられる血中薬物濃度の測定法には，低濃度領域から高濃度領域まで精確な結果を示すことが望まれ，測定値の誤差は過少あるいは過剰投与の原因の1つとなる。血中薬物濃度の測定法は様々あるが，多検体多項目を効率的に分析することができる自動分析装置に適用した免疫学的測定法が汎用され[3)]，なかでも抗体感作ラテックスの免疫複合体による透過光を測定するラテックス免疫比濁法（latex turbidimetric immunoassay，LTIA法）は簡便かつ迅速なことから多くの施設で使用されている。

今回，LTIA法を原理とした血中薬物濃度測定用試薬ナノピア®TDMシリーズ（積水メディカル）を日本電子社製自動分析装置Bio Majesty™シリーズ（以下，BM）にて用いた場合，20 μg/mLを超えるテオフィリンの高濃度領域において，日立自動分析装置7180形と比較し，結果が約10～20%高値傾向にあることが判明した。ナノピア®TDMシリーズを使用したカルバマゼ

Received Jul. 19, 2021; Accepted Nov. 19, 2021
Hikaru MARUYAMA, Sachiko TAKASAKA, Hisako KUSHIDA, Masakazu OHTO, Masayuki OHTSUKA, Masato HIGASHIDE
（株）江東微生物研究所　中央研究所つくば
〒305-0854　茨城県つくば市上横場445-1
Central Laboratory Tsukuba, Kotobiken Medical Laboratories Inc.
445-1, Kamiyokoba Tsukuba-shi, Ibaraki, 305-0854, Japan.
Corresponding Author：丸山晃
TEL：029-837-2721
E-mail：h.maruyama@koutou-biken.co.jp

ピン（CBZ），フェニトイン（PHT），フェノバルビタール（PB），バルプロ酸ナトリウム（VPA）およびテオフィリン（THEO）の血中濃度測定では，装置により検量線の近似式タイプ設定が異なり，日立自動分析装置ではlogit log変換式による近似法の「Logit Log 4P」，BMでは多点間直線補間法による近似法の「折れ線近似補正」（以下，折れ線）（**Fig. 1-A**）が使用されていたが，正確性の向上を目的とし，BMにおいてもlogit log変換式による近似法の「Logit Log 2補正」（以下，Logit）（**Fig. 1-B**）へ変更が行われた。そこで本検討では，JCA-BM8060を用いて検量線の近似式タイプをLogitへ変更することの妥当性を評価した。

Logitへの変更後，結果が測定範囲外の場合，BMは結果をオーバーフローエラー「////////」※（以下，エラー）と出力するため，検出限界以下と直線性オーバーの判別ができない問題が認められた。結果の高低値判別には装置での吸光度確認が必要となり，この操作が煩雑であることから，我々は装置パラメータ設定による回避方法として，[i] 分析条件サブに「折れ線」を選択，[ii] 再検吸光度の設定，[iii] 定性判定の「限界」を選択の3パターンを活用した。

※マークを表示する画面の表示領域や印刷するフィールドによって，/ が4本～8本の場合がある。

2. 対象および方法

本検討は「臨床検査を終了した検体の業務，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-」を遵守し行った。

1）対象

当施設に上記項目の測定依頼で提出された検査終了後の患者血清を連結不可能匿名化して用いた。

2）方法

（1）折れ線とLogitの基礎的性能比較検討

①正確性

正確性はセロノルム®・ファルマカLV1（低濃度領域指標），LV2（高濃度領域指標）（積水メディカル）を各3重測定し，得られた結果より測定値の許容範囲における中央値（以下，目標値）からのバイアス（%）を求め評価した。目標は試薬添付文書に準拠し，目標値からのバイアスが±20%以下とした。

②精密性

精密性はライフォチェック®TDMコントロールLV1（低濃度領域指標），LV2（高濃度領域指標）（Bio-Rad）を各10重測定し，得られた結果よりcoefficient of variation（以下，C.V.）を求め評価した。目標は試薬添付文書に準拠し，C.V.10%以下とした。

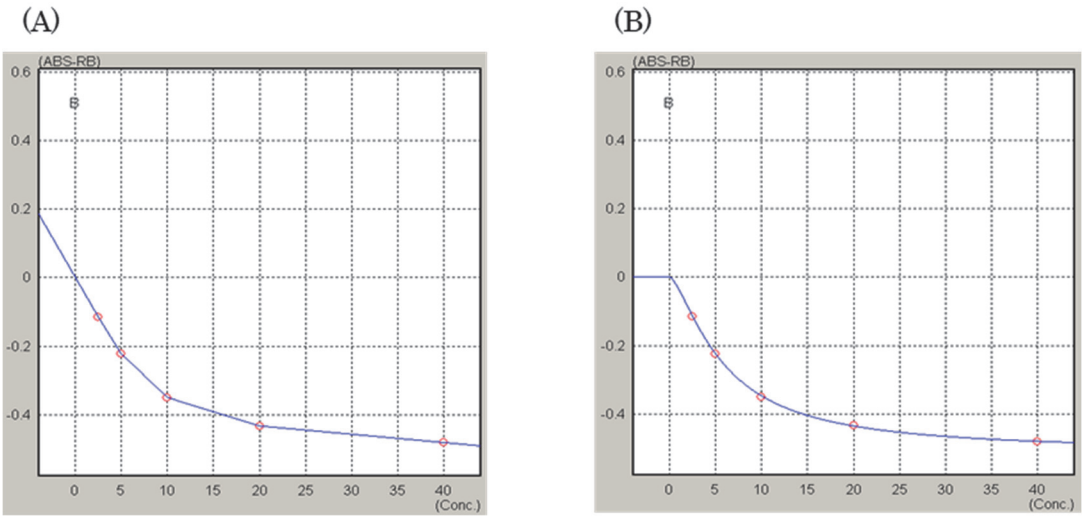
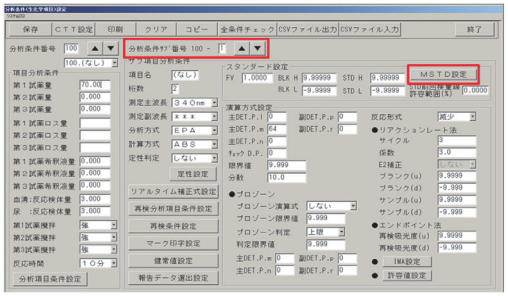
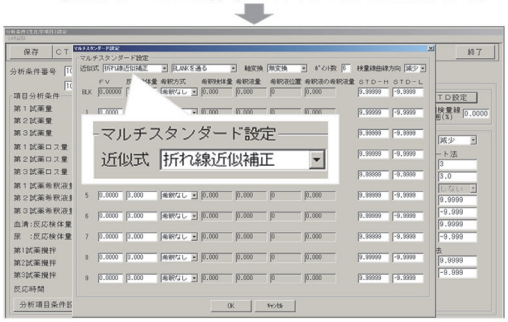


Fig. 1 Approximation formula of the calibration curve.
As an example, the calibration curves for THEO created by the Nanopia®TDM calibrator are shown. The calibration curves were created with the approximation formula types of (A) Line and (B) Logit.

Fig. 2-A　［i］分析条件サブに「折れ線」を選択

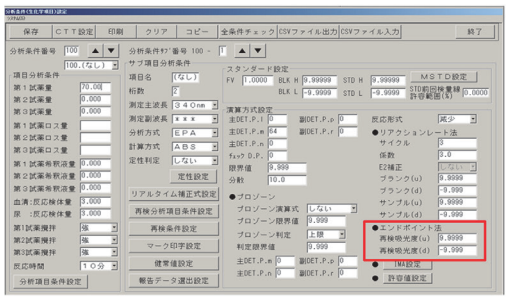


手順①：赤枠内の▲をクリックし，未登録の分析条件サブ番号を選択後，パラメータを入力する。「MSTD設定」をクリックすると下記の画面が表示される。



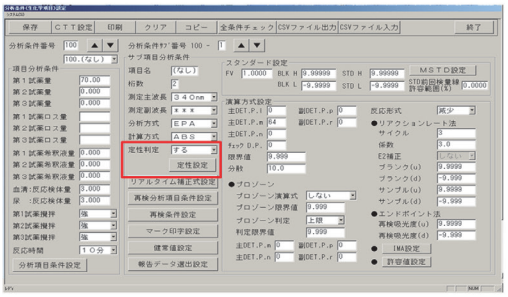
手順②：「MSTD設定」の近似式タイプには「折れ線近似補正」を選択する。
手順③：上記の設定を保存する。
手順④：処理項目登録後，アレンジを行う。

Fig. 2-B　［ii］再検吸光度の設定

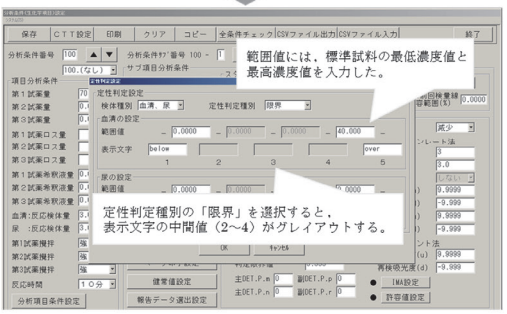


手順①：赤枠内に求めた再検吸光度（u），（d）をそれぞれ入力する。
手順②：上記の設定を保存し，アレンジを行う。

Fig. 2-C　［iii］定性判定の「限界」を選択



手順①：赤枠内の定性判定を「する」に変更する。「定性設定」をクリックすると下記の画面が表示される。



手順②：定性判定種別「限界」を選択し，範囲値を入力する。
手順③：任意の表示文字を最低濃度値側と最高濃度値側に設定する（例：図中 below，
手順④：上記の設定を保存し，アレンジを行う。

Fig. 2　How to set error avoidance parameters.

The method for setting each error avoidance parameter is shown. All parameters were set under " Analytical Parameters (Chemistry) ". (A) selecting "Line Graph Correction" in one of the sub-analytical conditions, (B) setting rerun absorbances, and (C) selecting “Critical” for “Qualitative Method Settings” .

Table 1 Accuracy.

Drug Name		CBZ		PHT		PB		VPA		THEO	
Type of approximation formula		Line	Logit	Line	Logit	Line	Logit	Line	Logit	Line	Logit
	Target value ± S.D. (μg/mL)	4.90 ± 1.50		7.00 ± 2.10		15.40 ± 4.60		56.15 ± 16.85		10.45 ± 3.15	
Seronorm Pharmaca LV1 (n = 3)	Mean ± S.D. (μg/mL)	5.43 ± 0.23	5.03 ± 0.23	7.13 ± 0.06	6.93 ± 0.06	15.60 ± 0.25	14.33 ± 0.35	52.77 ± 1.46	52.53 ± 0.81	10.30 ± 0.30	10.27 ± 0.15
	Bias (%)	10.88	2.72***	1.90	-0.95	1.30	-6.93	-6.03	-6.44	-1.44	-1.75
	Target value ± S.D. (μg/mL)	12.25 ± 2.45		15.85 ± 3.15		43.45 ± 8.65		102.10 ± 20.40		24.60 ± 4.90	
Seronorm Pharmaca LV2 (n = 3)	Mean ± S.D. (μg/mL)	12.47 ± 0.21	12.17 ± 0.15	16.63 ± 0.50	14.73 ± 0.50	44.60 ± 5.37	44.37 ± 3.10	115.73 ± 1.93	111.87 ± 1.36	29.33 ± 0.21	24.53 ± 0.21
	Bias (%)	1.77	-0.68	4.94	-7.05	2.65	2.11	13.35	9.57	19.24	-0.27**

Significant differences were calculated by t-test (**$p < 0.01$, ***$p < 0.001$, vs. Line)

Table 2 Precision.

Drug Name		CBZ		PHT		PB		VPA		THEO	
Type of approximation formula		Line	Logit	Line	Logit	Line	Logit	Line	Logit	Line	Logit
	Target value ± S.D. (μg/mL)	3.15 ± 1.25		6.80 ± 2.70		10.40 ± 4.20		33.30 ± 13.30		5.45 ± 2.15	
Lyphocheck LV1 (n = 10)	Mean ± S.D. (μg/mL)	3.15 ± 0.12	3.07 ± 0.14	7.91 ± 0.28	7.63 ± 0.29	9.37 ± 0.39	9.27 ± 0.45	26.78 ± 0.91	26.74 ± 0.72	6.89 ± 0.07	6.53 ± 0.05
	C.V. (%)	3.74	4.62	3.50	3.81	4.12	4.83	3.40	2.70	1.07	0.74
	Target value ± S.D. (μg/mL)	8.15 ± 2.45		13.90 ± 4.20		26.60 ± 8.00		82.25 ± 24.75		16.20 ± 4.90	
Lyphocheck LV2 (n = 10)	Mean ± S.D. (μg/mL)	7.76 ± 0.13	7.51 ± 0.16	14.69 ± 0.28	13.80 ± 0.26	26.66 ± 2.02	23.53 ± 1.67	80.89 ± 0.92	76.22 ± 0.88	18.09 ± 0.16	16.64 ± 0.22
	C.V. (%)	1.63	2.12	1.88	1.87	7.57	7.09	1.14	1.16	0.88	1.30

③直線性

直線性はナノピア®用TDMキャリブレータの最高濃度試料（CBZ 20 μg/mL，PHT 40 μg/mL，PB 80 μg/mL，VPA 150 μg/mL，THEO 40 μg/mL）を最低濃度試料（各項目0 μg/mL）により10段階希釈した系列を3重測定し評価した。上限値は得られた結果より求めた各希釈段階の期待値に対する相対比±20%を指標とし決定した。

④相関性

相関性は患者血清検体を折れ線またはLogitで測定し，得られた結果より相関係数rおよび回帰式を求め評価した。

（2）装置パラメータ設定によるエラーの高低値判別方法

①［i］分析条件サブに「折れ線」を選択

設定方法を**Fig. 2-A**に示した。

②［ii］再検吸光度の設定

設定方法を**Fig. 2-B**に示した。再検吸光度は各項目の校正を行った後，(u) はナノピア®用TDM検体希釈液を，(d) はナノピア®用TDMキャリブレータの最高濃度試料（濃度は上記と同様）を5重測定し求めた。校正誤差を考慮して，上記操作を3回繰り返し得られた結果のうち，エラーでない結果における吸光度（absorbance − regent blank, ABS − RB）の最大値を再検吸光度（u），最小値を再検吸光度（d）とした。

③［iii］定性判定の「限界」を選択

設定方法を**Fig. 2-C**に示した。

3）統計学的有意差検定

平均値の差の有意差検定はt検定により行った（*$p < 0.05$，**$p < 0.01$，***$p < 0.001$）。

3. 結果

1）折れ線とLogitの基礎的性能比較検討

（1）正確性

正確性の検討結果を**Table 1**に示した。検量線の近似式タイプをLogitへ変更後，目標値からのバイアスがCBZの低濃度領域指標試料において10.88%から2.72%（$p < 0.001$），THEOの高濃度領域指標試料において19.24%から−0.27%（$p < 0.01$）と有意差をもって小さくなった。

（2）精密性

精密性の検討結果を**Table 2**に示した。折れ線とLogitのC.V.差は，低濃度領域指標試料では最大0.88%，高濃

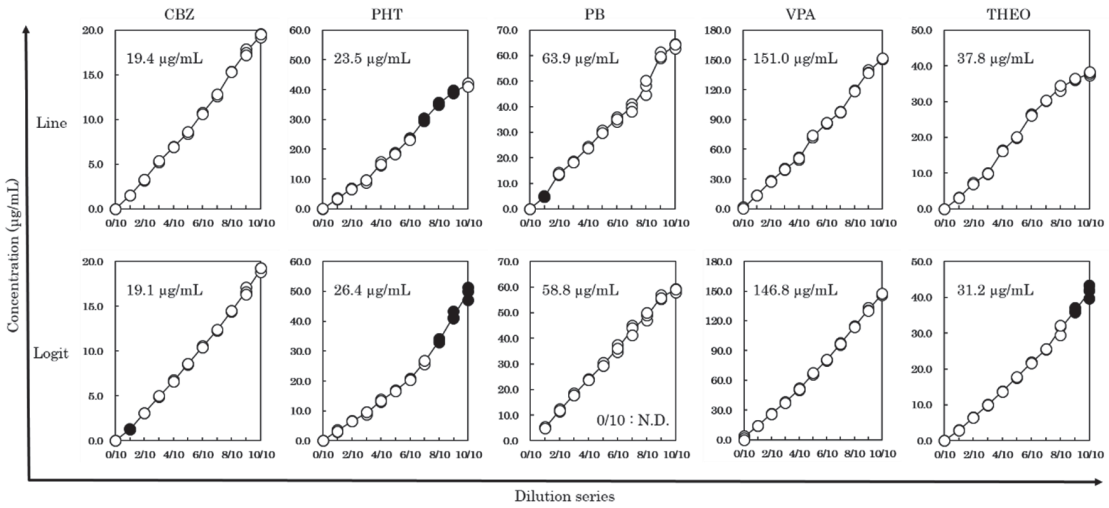


Fig. 3 Linearity.
● denotes the result of the relative to expected value exceeding ± 20%.
N.D., not detected.

Table 3 Linearity (Relative to expected value (%)).

Drug Name		CBZ		PHT		PB		VPA		THEO	
Type of approximation formula		Line	Logit	Line	Logit	Line	Logit	Line	Logit	Line	Logit
Relative to expected value (%)	1/10	87.10	79.59	98.72	100.23	76.87	85.98	104.22	111.85	85.50	88.22
	2/10	94.84	94.90	96.81	101.76	109.43	99.38	103.15	102.75	96.30	96.64
	3/10	102.58	100.68	90.42	95.11	98.40	100.50	101.10	87.83	89.40	99.12
	4/10	100.65	102.04	108.79	102.78	96.49	99.94	96.31	89.36	109.80	102.34
	5/10	98.71	104.90	107.35	103.09	96.30	99.38	110.29	92.88	107.82	105.07
	6/10	103.55	106.80	112.46	105.68	93.59	100.78	109.36	93.80	118.50	108.04
	7/10	105.35	107.87	123.23	115.57	90.90	104.01	105.84	96.74	116.61	108.46
	8/10	111.29	110.71	126.64	128.22	95.62	101.75	112.88	99.68	114.53	115.97
	9/10	113.12	113.38	125.24	142.39	106.76	104.34	116.50	101.91	108.70	120.04
	10/10	112.84	117.14	119.81	151.57	102.33	98.54	114.61	102.40	102.15	123.70

度領域指標試料では最大0.49%（いずれもCBZ）であった。

（3）直線性

直線性の検討結果を**Fig. 3**，**Table 3**に示した。THEOを除く4項目では，折れ線，Logitとも同様の上限値を示した。THEOの場合，Logitの約30 μg/mLを超える高濃度領域で期待値に対する相対比が＋20%を超え，折れ線の上限値37.8 μg/mLを下回った。

（4）相関性

相関性の検討結果を**Fig. 4**に示した。全項目が相関係数r＝0.996以上であった。Syxの最大値はVPAにおける2.44であり，その他項目では1.00以下であった。回帰式の傾きはPHTで0.866，THEOで0.822となり，LogitではPHTが約13%，THEOが約18%低値であった。

2）装置パラメータ設定によるエラーの高低値判別方法

（1）［i］分析条件サブに「折れ線」を選択

1回の反応で，折れ線とLogit両者の結果を得ることができた（**Fig. 5-A**）。

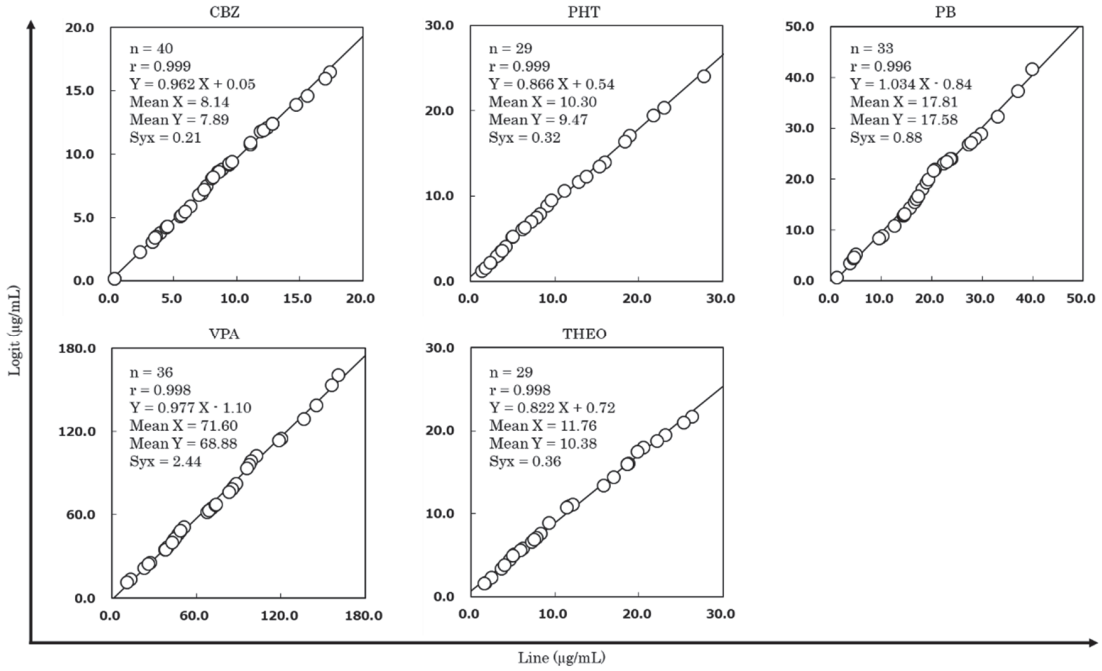


Fig. 4 Correlation between Line and Logit.

（2）［ii］再検吸光度の設定

各項目の再検吸光度を**Table 4**に示した。求めた再検吸光度を（u），（d）それぞれに設定後，結果の吸光度が再検吸光度（u）を超えた場合はマークu，結果の吸光度が再検吸光度（d）未満の場合はマークdが結果に出力された（**Fig. 5-B**）。

（3）［iii］定性判定の「限界」を選択

結果が範囲値の下限値未満であった場合は「below」，上限値以上の場合は「over」に変換出力された（**Fig. 5-C**）。

4. 考察

我々は日本電子社製自動分析装置JCA-BM8060にて，試薬にナノピア®TDMシリーズを使用した血中薬物濃度測定における検量線近似式タイプ折れ線とLogitの基礎的性能比較検討を行った。

既知濃度の管理用血清を用いた正確性の検討では，全項目が折れ線，Logitとも目標値からのバイアス±20%以下の結果であり，目標は満たした。しかし，前述のとおり，折れ線ではTHEOの高濃度領域指標試料（約25 μg/mL）において，目標値からのバイアスが最も大きく19.24%であった一方，Logitでは－0.27%（$p < 0.01$）であり，近似式タイプにLogitを用いることは日立自動分析装置との機種間差が大きいとされていた20 μg/mLを超えるTHEO高濃度領域の正確性を有意に向上させることが示唆された。Jacobsらは，THEOの血中濃度が15～25 μg/mLで30%，25 μg/mL以上で77%の患者に副作用がみられたと報告しており[4]，副作用出現時には血中濃度測定の結果を参考に投与量を減量する必要がある。そのため，中毒濃度領域における正確性の向上は，THEO療法のより有効かつ安全な実施を支援する。また，CBZの低濃度領域指標試料（約5 μg/mL）においても，目標値からのバイアスが折れ線10.88%に対しLogitでは2.72%（$p < 0.001$）と有意差をもって小さくなり，Logitへの変更によってCBZ低濃度領域の正確性も向上することが示唆された。CBZの治療域は文献により異なるが，約3～12 μg/mLと報告されており[5]，投与後の血中CBZ濃度5 μg/mLは治療域の下限付近に相当する。血中濃度が低く薬効が弱い場合は，血中濃度測定の結果に基づき投与量の増量を計画するため，低濃度領域における正確性の向上もまた，適正投与量の設定に貢献すると考えられる。

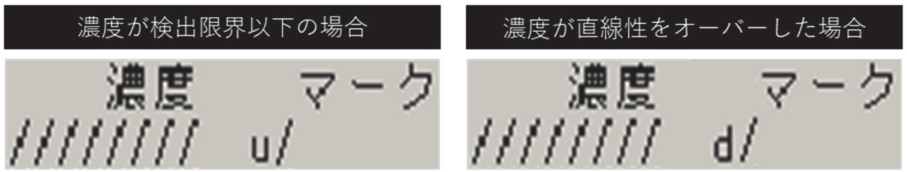
TDMコントロール血清を用いた精密性の検討では，折れ線，Logitとも全項目が目標を満たし，C.V.10%以

下記の図は，結果リアルタイムモニターの一部を切り取ったものである。

(A)［i］分析条件サブに「折れ線」を選択

1回の反応で，折れ線とLogit両者の結果を得ることができた。

(B)［ii］再検吸光度の設定



結果の吸光度が再検吸光度（u）を超えた場合はマークu，
結果の吸光度が再検吸光度（d）未満の場合はマークdが結果に出力された。

(C)［iii］定性判定の「限界」を選択

結果が範囲値に設定した下限値未満の場合は「below」，上限値以上の場合は
「over」に変換出力された。

Fig. 5 How to distinguish between below the limit of detection and over the linearity by error avoidance parameters. (A) selecting "Line Graph Correction" in one of the sub-analytical conditions, (B) setting rerun absorbances, and (C) selecting “Critical” for “Qualitative Method Settings”.

Table 4 Rerun absorbances.

Drug Name	CBZ	PHT	PB	VPA	THEO
Rerun absorbance (u)	0.02266	0.02920	0.03417	0.01265	0.01627
Rerun absorbance (d)	−0.37865	−0.34846	−0.52511	−0.32677	−0.55417

下の結果であった。両者におけるC.V.の差は，最大でも低濃度領域指標試料で0.88%，高濃度領域指標試料で0.49%（いずれもCBZ）であり，折れ線とLogitの精密性に差はないと思われた。

直線性の検討結果から，全項目が折れ線，Logitとも日常検査に十分な直線性性能を示したが，THEOでは上限値に差がみられた。THEOの約30 μg/mLを超える高濃度領域において，Logitの期待値に対する相対比が＋20%を超え，折れ線と比較しLogitが高値傾向を示したことから，折れ線は37.8 μg/mLまで直線性が認められたが，Logitは30.0 μg/mLとするのが妥当であった。この原因として，THEO検量線の高濃度領域（30 μg/mL以上）における勾配（slope）が折れ線に比べLogitで極端に緩やかであり，結果のばらつきが生じやすかったことが考えられた（**Fig. 1-B**）。THEOの上限値が30 μg/mLに低値化するに伴い，ルーチン検査では希釈を必要とする検体の増加が懸念されたが，前述のようにTHEOの血中濃度が15 μg/mLを超えると，何かしらの副作用が生じることがあるため，30 μg/mLを超える極高値検体の出現は稀であると考えられた。当施設の2019年度における血中THEO濃度測定の依頼数は3,861件であり，結果が37.8 μg/mLを超えた検体は3件（0.1%），30 μg/mLを超えた検体は20件（0.5%）であり，割合として僅か0.4%の増加であった。あくまで当施設の例ではあるが，THEOの上限値が低値化することによる業務への負担はほとんどないと推測し得た。

折れ線とLogitの相関性は，全項目が相関係数r＝0.996以上であり，相関が認められた。Syxは測定範囲の広い項目ほど高値を示す傾向にあったが，最大値はVPAにおける2.44であり，その他項目では1.00以下だったことから，各結果（折れ線またはLogit）と総平均値（折れ線＋Logit÷2）はほぼ一致したと考えられた。しかし，回帰式の傾きがPHTで0.866，THEOで0.822となり，LogitではPHTが約13%，THEOが約18%低値であることを示した。結果より得られた回帰式から±20%以上異なる場合を乖離検体とすると，該当はなかった。PHTでは，約15〜30 μg/mLの濃度領域にあった全患者検体が折れ線に比べLogitで低値を示しており，直線性の検討結果でも同様の傾向がみられたが，Logitの期待値に対する相対比がより100%に近く，上記濃度領域において折れ線が高値傾向にあったことが示された（**Table 3**）。THEOについては，Logitへの変更により高濃度領域における正確性が向上したためと考えた（**Table 1**）。

本検討で得られた結果より，Logitへの検量線近似式タイプ変更は，THEOにおける測定範囲上限値の下方修正（37.8 μg/mL→30.0 μg/mL）を必要としたものの，機種間差が大きいとされていたTHEO高濃度領域のほか，CBZ低濃度領域における正確性も有意に向上させることが示唆され，投与設計最適化への貢献が期待された。

一方，Logitへの変更後，測定範囲外の結果はエラーとなることから，高低値の判別ができない問題が認められ，我々は3パターンの装置パラメータ設定による回避方法を検討した。

1つ目に，分析条件サブを活用したエラーの回避方法を考えた。BMは1項目につき最大3通りの分析条件を設定することができ，1回の反応を複数分析条件で同時測定することが可能である。この機能は，サブ番号1に設定した通常分析条件のほか，サブ番号2, 3に分析法（レート法など）を変更した分析条件や通常分析条件とは異なる波長を設定することによって異常反応の検出等に利用されるが，本検討では，未登録なサブ番号のMSTD設定における近似式タイプに折れ線を選択し，1回の反応で折れ線とLogit両者のデータが得られるようパラメータ変更を行った。前述のとおり，折れ線は検量線の各2点間を直線で補間していく多点間直線補間法による近似法であり，**Fig. 1-A**をみて分かるように0濃度以下も直線で延長され繋がれるため，測定範囲外の結果がエラーになる頻度は限りなく低く，結果は測定値が出力されることから，Logitで結果がエラーとなった場合でも，折れ線の結果を確認することで高低値の判別が可能となった。

2つ目に，再検吸光度の設定によるエラーの回避方法を考えた。本検討対象項目のナノピア®TDMシリーズは，分析方式がエンドポイント法（endpoint assay, EPA）であるため，再検吸光度を（u），（d）それぞれに設定することで，結果の吸光度が再検吸光度（u）を超えた場合はマークu，結果の吸光度が再検吸光度（d）未満の場合はマークdが結果に出力される。そのため，反応形式が「減少」のナノピア®TDMシリーズでは，（u）に薬物濃度が検出限界以下であり，結果がエラーとならない吸光度を，（d）には薬物濃度が直線性オーバーであり，結果がエラーとならない吸光度を設定することにより，出力されたマーク表示にて結果の高低値判別が可能となった。

3つ目に，定性判定を活用したエラーの回避方法を考えた。定性判定設定にて，定性判定種別の「限界」を選択し，測定範囲の上下限値（標準試料の最低濃度値と最高濃度値）を入力後，任意に指定した表示文字（最低濃

度値：below，最高濃度値：over）を登録した。設定後，装置は検量線情報から下限（検量線データの最低濃度演算値）および上限（検量線データの最高濃度演算値）の漸近式を求め閾値を自動作成した。これより，範囲値に設定した下限値未満および上限値以上の結果はエラーでなく表示文字に変換出力され，高低値判別が可能となった。結果の高低値判別に標準試料の最低濃度と最高濃度の演算値が用いられる理由は，濁りなどで全波長に影響を及ぼす検体において色調補正が行われた場合，吸光度では正しい判断が出来ない可能性を考慮したためである。

検量線の近似式タイプをLogitへ変更後，エラーとなった結果の高低値判別ができない問題は，我々が検討した3パターンの装置パラメータ設定いずれでも回避ができた。当施設はBMのマーク表示を検査システムに反映することが可能であり，設定方法も簡易なことから，[ii]再検吸光度の設定を採用した。これら装置パラメータを活用することで，エラーとなった結果の高低値判別のために吸光度確認を行う回数が減少し，検査の作業効率が向上した。これは検査担当者の負担を軽減するとともに迅速な結果報告に貢献する。

5. 結論

Logitへの検量線近似式タイプ変更は，THEO測定範囲上限値の下方修正（37.8 μg/mL→30.0 μg/mL）を必要とした一方，CBZ低濃度領域とTHEO高濃度領域の正確性を有意に向上させることが示唆され，投与設計最適化への貢献が期待された。Logitでは，測定範囲外の結果がエラーとなり，高低値判別ができない問題が認められたが，我々が検討した装置パラメータ設定により回避ができた。これは検査担当者の負担を軽減し，迅速な結果報告に貢献する。

本論文の一部は日本臨床検査自動化学会第50回大会（2018年10月神戸）にて発表した。

著者のCOI開示：本論分発表内容に関連して特に申告はなし

文　献

1）森川剛，汲町美穂，田村和季，他．多品目の薬物を対象とする病院内での血中濃度測定のための実用的なHPLC分析法の開発．BUNSEKI KAGAKU 2019;68(7):473.
2）上野和行．TDM（Therapeutic Drug Monitoring）．臨床薬理 2010;41(4):170.
3）池田均，石井直仁，渭原博，他．臨床化学検査学，浦山修ほか編，第1版，医歯薬出版社；東京，2017;398-402.
4）Jacobs MH，Senior RM，Kessler G. Clinical experience with theophylline. Relationships between dosage，serum concentration，and toxicity. JAMA 1976;235:1983.
5）Strandjord RE，Johannessen SI. Single-drug therapy with carbamazepine in patients with epilepsy:serum levels and clinical effects. Epilepsia 1980;21:655-662.

全自動化学発光酵素免疫測定システム「ルミパルス® L2400」におけるレニンおよびアルドステロン測定試薬の評価

Evaluation of renin and aldosterone assay reagents in the fully automated chemiluminescent enzyme immunoassay system Lumipulse® L2400.

片山雄貴[1)]　村井良精[1)]　田中真輝人[1)]　遠藤明美[1)]　淺沼康一[1)]　髙橋　聡[1,2)]

要旨　レニン，アルドステロン測定試薬「ルミパルスプレスト®レニン」，「ルミパルスプレスト®アルドステロン」の基本性能を評価した。併行精度および室内再現精度，感度，希釈直線性は良好な結果が得られ，日常検査に十分な性能を有していた。レニンでは対照試薬との相関がやや不良であったが，両試薬の測定対象が異なることに由来すると考えられた。また，アルドステロンにおいて抱合型ビリルビンの共存下で濃度依存性に負の影響を認めたことから，当該物質が高濃度に共存する試料の測定時には結果の解釈に注意を要する。

Key words　renin，aldosterone，Lumipulse L2400，CLEIA

1. はじめに

レニンおよびアルドステロンは，血圧の調整や体内の水分，電解質および血液量の保持に関与しており，それらの分泌異常は高血圧をはじめ，腎障害，心血管疾患，糖尿病など様々な疾患の病態形成に関連する[1,2)]。また，高血圧の成因の約20 %を占める二次性高血圧のうち，最も頻度の高い原発性アルドステロン症の診断において，血漿レニン活性（plasma renin activity；PRA）または活性型レニン濃度（active renin concentration；ARC）に対する血漿アルドステロン濃度（plasma aldosterone concentration；PAC）の比（アルドステロン/レニン比）がスクリーニング検査として推奨されていることから，測定意義は大きい[3)]。従来，それらの測定には放射免疫測定（radio immunoassay；RIA）法が用いられ，臨床症状と良い相関性を示すPRAの測定が広く行われていた。しかしPRAは，内因性アンギオテンシノーゲンの増減や不適切な条件での保存により測定値が変動しやすい[4)]。一方，ARCはこれらの影響を受けずに定量が可能であるが，測定に汎用されているRIA法は，煩雑さや安全性が課題で測定精度も十分でないことから，この問題を克服し得るnon-RIAの測定系が望まれていた。また，同様の理由で，アルドステロンにおいても近年non-RIA法試薬が普及している。

そこで今回，化学発光酵素免疫測定法によりARCおよびPACを測定する「ルミパルスプレスト®レニン」，「ルミパルスプレスト®アルドステロン」が開発されたので，それらの基本性能を評価した。

Received Aug. 20，2021；Accepted Oct. 4，2021
Yuki KATAYAMA[1)]，Ryosei MURAI[1)]，Makito TANAKA[1)]，Akemi ENDOH[1)]，Koichi ASANUMA[1)]，Satoshi TAKAHASHI[1,2)]
[1)]札幌医科大学附属病院検査部
〒060-8543　北海道札幌市中央区南１条西16丁目
[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
Corresponding author：片山雄貴
〒060-8543　北海道札幌市中央区南1条西16丁目
TEL：011-611-2111（内線36450）
FAX：011-615-3646
E-mail：y.katayama@sapmed.ac.jp
Division of Laboratory Medicine，Sapporo Medical University，School of Medicine，South-1，West-16，Chuo-ku，Sapporo，060-8543，Japan.
Tel：+81116112111 Ext. 36450；Fax：+81116153646；
E-mail：y.katayama@sapmed.ac.jp

2. 対象と方法

1）対象

当院にて，レニンあるいはアルドステロン検査が行われた患者の残余検体を用いた。なお，本検討は，札幌医科大学附属病院臨床研究審査委員会の承認を得て行った（承認番号322-180）。

2）方法

⑴ 測定試薬および機器

ARCおよびPAC測定における検討試薬として，「ルミパルスプレスト®レニン」あるいは「ルミパルスプレスト®アルドステロン」を用い，「全自動化学発光酵素免疫測定装置 ルミパルス®L2400」（いずれも富士レビオ株式会社）で測定した。また，比較対照として，「レニン活性キット ヤマサ」（ヤマサ醤油株式会社）および「全自動EIA分析装置 AP-X」（ミナリスメディカル株式会社）によりPRAを，「デタミナーCL アルドステロン」および「全自動化学発光酵素免疫測定装置 CL-JACK® NX」（いずれもミナリスメディカル株式会社）を用いてPACを，それぞれ測定した。

⑵ 併行精度

両項目とも，3濃度のプール試料を各20回測定し，併行精度を求めた。

⑶ 室内精度

－80 ℃で凍結保存した併行精度と同様の試料を，1日2回連続10日間測定を行い，室内精度を求めた。

⑷ 検出限界（Limit of Detection；LoD）

両項目とも，低濃度プール試料を専用希釈液にて6段階希釈後，それぞれ5日間2重測定した。

⑸ 定量限界（Limit of Quantitation；LoQ）

レニンは管理試料，アルドステロンは低濃度プール試料をそれぞれ専用希釈液にて6段階希釈しLoQ算出用試料とした。各試料を5日間2重測定し，精度プロファイル図を作成した。精度プロファイル図における変動係数（Coefficients of Variation；CV）10 %を許容限界としてLoQを求めた。

⑹ 希釈直線性

高濃度管理試料（レニン 1,000 pg/mL，アルドステロン 2,000 pg/mL）を，専用希釈液で10段階希釈後，各3重測定した。

⑺ 共存物質の影響

干渉チェックAプラスおよび干渉チェックRFプラス（いずれもシスメックス株式会社）を用いて抱合型および非抱合型ビリルビン，乳び，リウマトイド因子による影響を検討した。また，ヘモグロビンによる影響は自家調製溶血ヘモグロビンにより検証した。すなわち，プール試料に5段階濃度の上記共存物質をそれぞれ添加後3重測定し，共存物質未添加時の測定値に対する変動を調べた。共存物質未添加時の測定値±5 %を超えた場合を影響ありとした。

⑻ 相関性

患者試料（レニン 100例，アルドステロン 85例）を

Table 1 The results of precision.

a. Repeatability（n=20）

	Renin（pg/mL）			Aldosterone（pg/mL）		
	Low	Medium	High	Low	Medium	High
Mean	1.52	5.03	35.20	3.8	81.6	128.2
SD	0.11	0.16	0.76	0.18	0.60	0.93
CV (%)	7.07	3.13	2.15	4.78	0.73	0.73

b. Intermediate precision（n=20）

	Renin（pg/mL）			Aldosterone（pg/mL）		
	Low	Medium	High	Low	Medium	High
Mean	1.82	5.54	36.28	4.2	83.1	129.2
SD	0.20	0.42	1.29	0.20	1.07	1.83
CV（%）	11.68	7.61	3.55	4.81	1.29	1.42

検討試薬および対照試薬でそれぞれ測定し，相関性を解析した。また，両項目とも，検討試薬におけるEDTA血漿および血清間の相関を確認した。

⑼ 乖離検体の解析

レニンの相関解析で認められた乖離検体について，専用希釈液を用いて最大32倍まで倍々希釈後，ARCを測定し希釈直線性を確認した。

次に，最大32倍まで倍々希釈した希釈系列を2系列用意し，一方の系列には25 %に調製したポリエチレングリコール（polyethylene glycol；PEG，分子量6,000）を，もう一方にはリン酸緩衝液（phosphate buffered saline；PBS，pH 7.4）をそれぞれ等量混合し，3,500 rpmで5分間遠心後，上清のARCを測定した。PBS添加群の測定値と比較し，PEG添加群のそれが40 %以上低下した場合，自己抗体含有の可能性ありとした[5]。また，検体対照（ARC 702.95 pg/mL）を用意し，同様の操作を行った。

⑽ 副腎静脈サンプリング試料の希釈直線性

副腎静脈から採血されたアルドステロン高濃度試料を，専用希釈液で10段階希釈後3重測定し，希釈直線性を確認した。

⑾ 副腎静脈サンプリング採血部位のPAC

副腎静脈サンプリング実施患者における各採血部位のPACを，検討試薬および対照試薬で測定した。

⑿ 統計解析

各測定性能の解析には，日本臨床化学会が提供している定量測定法のバリデーション算出用プログラムValidation-Support/Excel Ver.428を用いた。

3. 結果

1）併行精度

レニンおよびアルドステロンにおけるCVは，それぞれ2.15～7.07 %，0.73～4.78 %であった（**Table 1a**）。

2）室内精度

レニンおよびアルドステロンにおけるCVは，それぞれ3.55～11.68 %，1.29～4.81 %であった（**Table 1b**）。

3）LoD

レニンは0.02 pg/mL，アルドステロンは0.5 pg/mLであった。

4）定量限界

レニンは0.07 pg/mL，アルドステロンは0.9 pg/mLであった（**Fig. 1**）。

5）希釈直線性

レニンは996.02 pg/mL，アルドステロンは1955.6 pg/mLまで，直線性が確認された（**Fig. 2**）。

6）干渉物質の影響

遊離型ビリルビンは19.9 mg/dL，乳びは1,630 FTU，リウマトイド因子は500 IU/mL，溶血ヘモグロビンは500 mg/dLの添加まで，両項目の測定値は安定していた。しかし，アルドステロンでは，抱合型ビリルビンの添加濃度依存性に測定値が低下し，16.9 mg/dL以上の添加で影響ありと判定された（**Fig. 3**）。

7）相関性

検討試薬および対照試薬間の相関を解析したところ，レニンは相関係数r = 0.406，標準主軸回帰式y = 40.18 x − 338.07であり（**Fig. 4a**），対照試薬37.7 ng/mL/hrに対して検討試薬4589.1 pg/mLと明らかに乖離と考えられる症例を

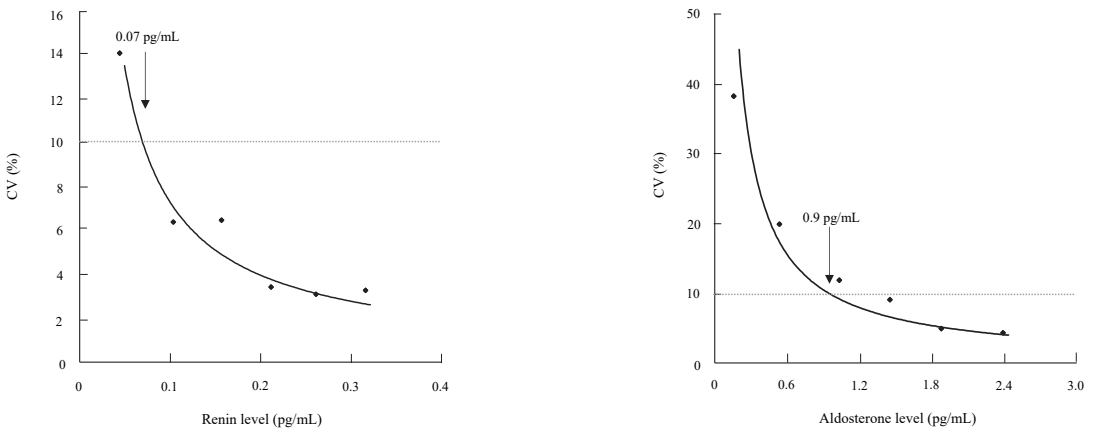


Fig. 1 Limit of Quantification.

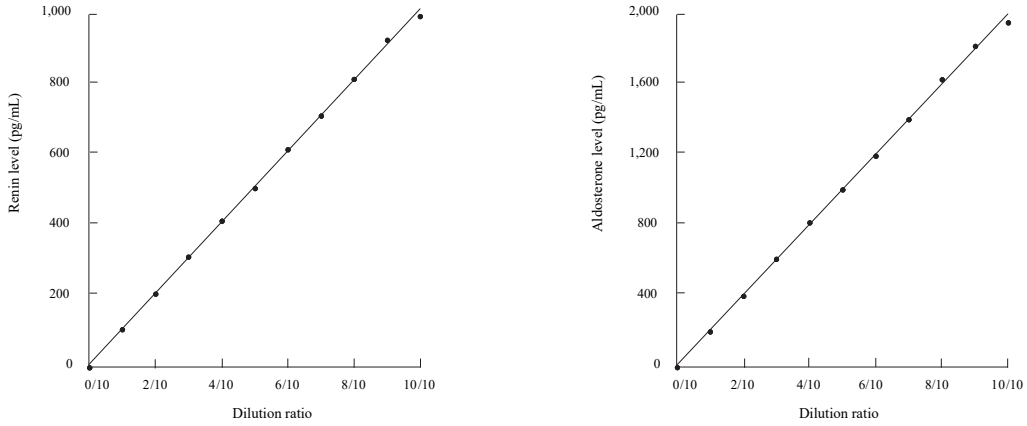


Fig. 2 Dilution linearity test.

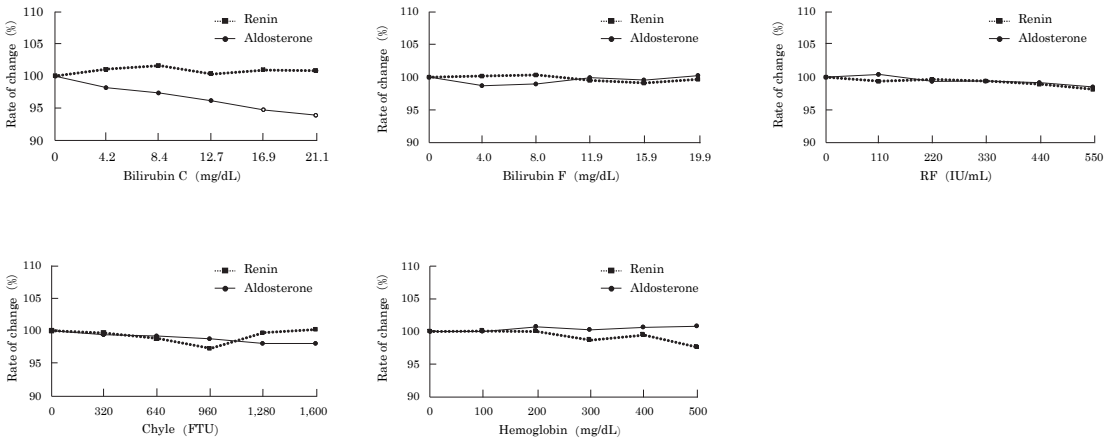


Fig. 3 Effects of interfering substances.

1例認めた。なお，本症例除外後はr = 0.749，y = 10.40 x − 43.91となった（**Fig. 4b**）。これらは測定対象がPRAとARCで異なることが主な原因であると推察された。一方，アルドステロンはr =0.981, y = 0.73 x + 1.45であった（**Fig. 4c**）。また，EDTA血漿および血清間の相関解析の結果，レニンはr = 1.000，アルドステロンはr = 0.999，標準主軸回帰式はそれぞれy = 0.92 x + 6.65，y = 0.99 x − 1.39であり，測定値は近似していた（**Fig. 5**）。

8）乖離検体の解析

希釈直線性は良好であった（**Table 2a**）。また，PEG添加により，40 %以上の測定値低下はみられなかった（**Table 2b**）。

9）副腎静脈サンプリング試料の希釈直線性

1792.8 pg/mLまで直線性が確認された（data not shown）。

10）副腎静脈サンプリング採血部位のPAC

各採血部位における両試薬のアルドステロン濃度は，同様の挙動を示した。また，両試薬とも左右副腎静脈のアルドステロン濃度は下大静脈のそれと比較し顕著に高値であった（**Table 3**）。

4. 考察

化学発光酵素免疫測定法を原理としたレニン，アルドステロン測定試薬「ルミパルスプレスト® レニン」，「ル

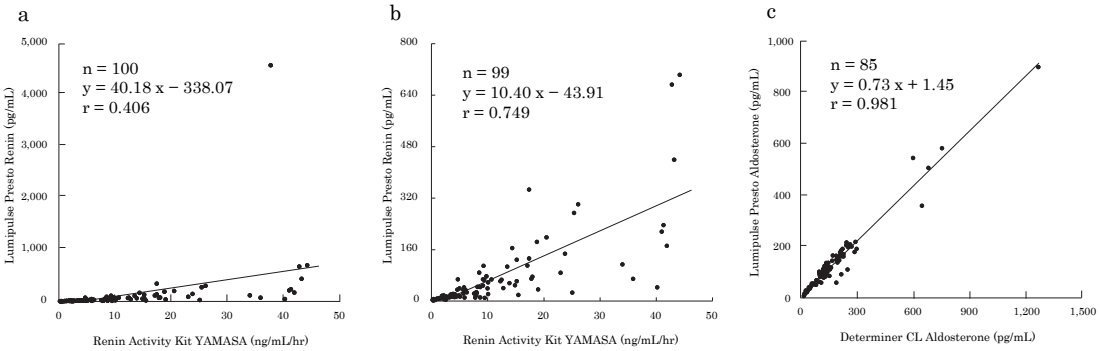


Fig. 4 Correlation between reagents.

Table 2 The analysis about nonspecific reaction of reagent for measurement.

a. Dilution linearity test by discrepant sample.

Dilution factor	×1	×2	×4	×8	×16	×32
Serum（pg/mL）	>1000.00	>1000.00	>1000.00	629.67	335.17	165.45
Plasma（pg/mL）	>1000.00	>1000.00	>1000.00	573.64	285.25	146.43

b. The polyethylene glycol（PEG）treatment test.

Discrepant sample（ARC 4589.10 pg/mL ）

Dilution factor	×2	×4	×8	×16	×32
25%PEG（pg/mL）	>1000.00	628.41	330.74	166.07	89.49
PBS（pg/mL）	>1000.00	661.08	350.28	179.99	91.78
Collection rate（%）	—	95.05	94.42	92.26	97.50

Control sample（ARC 702.95 pg/mL）

Dilution factor	×2	×4	×8
25%PEG（pg/mL）	333.62	170.09	90.24
PBS（pg/mL）	343.52	175.87	91.54
Collection rate（%）	97.11	96.71	98.57

PEG：Polyethylene glycol

PBS：Phosphate-buffered saline

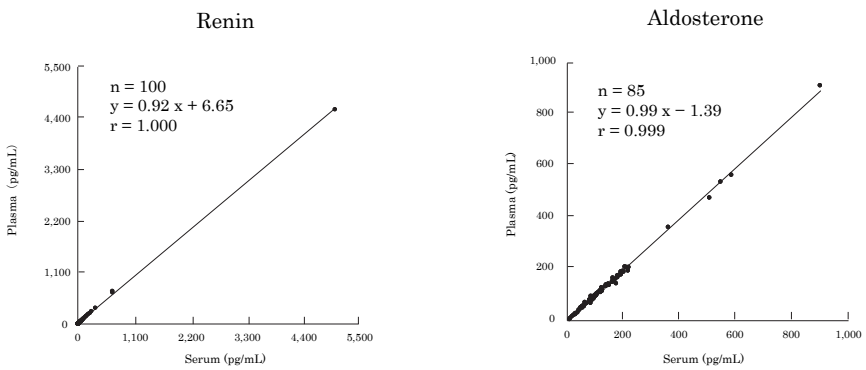


Fig. 5 Correlation between plasma and serum.

Table 3 Comparison between Lumipulse Presto® Aldosterone and Determiner CL Aldosterone on measurement for aldosterone in asrenal vein.

No	Sample location	ACTH stimulation	Lumipulse Presto Aldosterone (pg/mL)	Determiner CL Aldosterone (pg/mL)
1	Right adrenal gland	before	1188.3	1370
2		after	30258.0	45400
3	Left adrenal vein	before	1089.4	1440
4		after	20348.0	35200
5	Left adrenal gland	before	636.2	609
6		after	53094.0	56800
7	Inferior vena cava	before	24.9	31
8		after	267.4	325

ACTH : adrenocorticotropic hormone

ミパルスプレスト® アルドステロン」の基本性能を評価したところ，日常検査に十分な性能を有していた。しかし，アルドステロンの測定において，抱合型ビリルビンの添加濃度依存性に測定値が低下し，特に16.9 mg/dL以上の添加で5%以上の負の影響が認められた。当該濃度以上の抱合型ビリルビンを呈する症例の頻度は比較的低く，肉眼で判別可能であることから実務上問題となる可能性は低いが，実際の使用にあたってはこの点について留意する必要があると考えられた。

レニンの相関解析において，測定値が著しく乖離する症例（PRA 37.7 ng/mL/hr，ARC 4589.10 pg/mL）を1例認めた。そこで，希釈直線性試験およびPEGによる免疫グロブリン沈降および除去を試みたが，非特異反応を示唆する所見は認めなかった。重度の心不全患者においては，アンギオテンシノーゲンの低下により，測定原理上PRAが過小評価されることが知られている[6]。本乖離症例も重症心不全患者であり，アンギオテンシノーゲンの低下に伴い，PRAが低値となったと考えられた。重度の心不全，肝硬変，糖尿病などといったアンギオテンシノーゲンが変動する疾患ではPRAの濃度も増減する[6-8]が，ARCではその影響は小さい。本乖離症例の解析結果からも，ARCを測定対象とする本試薬は，内在

性基質が変動する病態の影響を受けづらいことが示唆された。

また，本検討では，両側性副腎腫瘍，左副腎腫瘍の腫大が確認されている症例の副腎静脈サンプリング試料を測定した。本試薬により得られた下大静脈のアルドステロン値と左右副腎のそれを比較すると，後者が明瞭に高値であった。したがって，本試薬は腫瘍形成箇所を明瞭に反映しており，臨床診断の補助に貢献できると考えられた。

最近では，レニン，アルドステロンともに，従来のRIAに代わりnon-RIA法試薬が普及している。また，近年，ID-LC-MS/MSにより値付けされた実試料認証標準物質である「アルドステロン分析用ヒト血清（NMIJ CRM 6402）」が作製され，本標準物質を用いた標準化が進展している。本検討におけるアルドステロン試薬はNMIJ CRM 6402を校正基準物質とした標準化対応試薬であり，ID-LC-MS/MSとの良好な相関性が確認されている[9,10]。すなわち，他の標準化対応試薬との測定値の互換性が維持される点で有用である。

高血圧患者の診療はもちろん，原発性アルドステロン症の診断においてレニンおよびアルドステロンの測定は不可欠である。non-RIA法はRIA法と比較して，測定精度の向上をもたらし，院内測定を可能とすることから結果の即日報告が可能となる。したがって，non-RIA法によりARCとPACを高精度かつ迅速に測定できる本試薬は患者診療に大きく寄与すると考えられた。

5. 考察

「ルミパルスプレスト® アルドステロン」，「ルミパルスプレスト® レニン」は十分な測定性能を有していた。ただし，高濃度抱合型ビリルビンの共存下で，PACが負の影響を受けることに留意して使用する必要がある。

本論文の発表に関連して，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文 献

1）名越智古，吉村道博．レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の新展開．最新医学 2018;73:1017-23.
2）Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, et al. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. Lancet 2007;369:1208-19.
3）Nishikawa T, Omura M, Satoh F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism--the Japan Endocrine Society 2009. Endocr J 2011;58:711-21.
4）成瀬清子，成瀬光栄，出村黎子，ほか．直接ラジオイムノアッセイ法を用いた各種疾患における血中レニン濃度測定の臨床的意義．ホルモンと臨床 1988;36:91-5.
5）阿部正樹．免疫反応の異常事例の発見とその解析方法．日本臨床検査自動化学会会誌 2015;40:8-36.
6）Unger N, Lopez Schmidt I, Pitt C, et al. Comparison of active renin concentration and plasma renin activity for the diagnosis of primary hyperaldosteronism in patients with an adrenal mass. Eur J Endocrinol 2004;150:517-23.
7）Ichikawa J, Sumino H, Ichikawa S, et al. Different effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on the renin-angiotensin system, plasma bradykinin level, and blood pressure of normotensive postmenopausal women. Am J Hypertens 2006;19:744-9.
8）Sato Y, Hiwada K, Kokubu T. Direct radioimmunoassay for human renin substrate and its measurement in plasma from essential hypertensive patients, diabetic patients and pregnant women. Jpn Circ J 1984;48:1236-42.
9）Guo Z, Poglitsch M, McWhinney BC, et al. Aldosterone LC-MS/MS Assay-Specific Threshold Values in Screening and Confirmatory Testing for Primary Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 2018;103:3965-73.
10）Teruyama K, Naruse M, Tsuiki M, et al. Novel chemiluminescent immunoassay to measure plasma aldosterone and plasma active renin concentrations for the diagnosis of primary aldosteronism. J Hum Hypertens 2021.

Enzyme-linked immuno sorbent assayに用いる純水の水質劣化が検査に与える影響

The Effect on laboratory data associated with water quality degradation of pure-water to use enzyme-linked immuno sorbent assay

佐藤里奈[1)]　寺内友恵[2)]　金沢旬宣[2)]　高野重紹[3)]　大塚将之[3)]　曽川一幸[1)]

要旨　純水や超純水は洗浄や試薬希釈などの多くの用途で研究，開発から製造まで広い範囲に用いられている。臨床検査においても純水は分析機器への供給，標準溶液，試薬，緩衝溶液などの希釈，器具や容器の洗浄などで使用されている。純水劣化の影響は，水に含まれる不純物からある程度の推測はされるが，Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay（ELISA）を用いたデータは明確には報告されていない。今回の検討において，安定した高い水質の純水・超純水と，劣化した純水を用い，水質がCA19-9及びフコシル化C4-binding protein α-chain（C4BPA）測定結果に与える影響を明確にしたので報告する。

Key words　CA19-9，enzyme-linked immuno sorbent assay，fucosylated C4b-binding protein α-chain，pure water，ultrapure water

1. はじめに

純水や超純水は洗浄や試薬希釈などの多くの用途で研究、開発から製造まで広い範囲に用いられている。臨床検査においても純水は分析機器への供給、標準溶液、試薬、緩衝溶液などの希釈、器具や容器の洗浄などで使用されている。最も多い用途として分析工程中の洗浄や希釈を純水で行う生化学自動分析装置への供給が知られているが、最近は緩衝溶液を自動的に希釈し免疫分析装置や血液分析装置に送り込む自動希釈装置が加わり純水の用途が拡大している。Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay（ELISA）では、水は試料、試薬、緩衝溶液などの希釈、プレートの洗浄などで使用されている。水の使用では、すなわち、水中の不純物の測定系への混入を意味し、純水の品質を一定以上に維持することは非常に重要となる。一般的な純水精製は，逆浸透膜（RO）一イオン交換（DI）方式の純水装置が多く導入されており，ROにより不純物を除去したRO水を，さらにイオン交換樹脂で脱イオンした水を純水としている。この方式は，イオン交換樹脂の飽和が近づくにつれ導電率が上昇してしまい，水質劣化を生じるためイオン交換樹脂のメンテナンスが欠かせない[1)]。メンテナンスを怠り，分析装置メーカーが規定する導電率を上回る水では，測定結果への影響が示唆されている[1)]。RO一電気再生式イオン交換法（EDI）では，長期にわたって安定的な純水を供給できる[2)]。

Received Aug. 19，2021；Accepted Oct. 5，2021
Rina SATO[1)]，Tomoe TERAUCHI[2)]，Masanori KANAZAWA[2)]，Shigetsugu TAKANO[3)]，Masayuki OHTSUKA[3)]，Kazuyuki SOGAWA[1)]
[1)]麻布大学生命・環境科学部生化学研究室
神奈川県相模原市中央区淵野辺1-17-71
[2)]メルク株式会社
東京都目黒区下目黒1-8-1アルコタワー5F
[3)]千葉大学大学院医学研究院　臓器制御外科
千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1
[1)]Department of Biochemistry，School of Life and Environmental Science，Azabu University
1-17-71 Fuchinobe，Chuo-ku，Sagamihara，Kanagawa，Japan
[2)]Merck Ltd.
Arco Tower 5F，1-8-1 Shimomeguro，Meguro-ku，Tokyo，Japan
[3)]Department of General Surgery，Graduate School of Medicine，Chiba University
1-8-1 Inohana，Chuo-ku，Chiba city，Chiba 260-8670，Japan.
Corresponding author：曽川一幸
TEL：042-754-7111（内線 2372）
E-mail：sogawaoazabu-u.ac.jp

純水劣化の影響は，水に含まれる不純物からある程度の推測はされるが，ELISAを用いたデータは明確には報告されていない。今回の検討において，安定した高い水質の純水と、劣化した純水を用い、水質が測定結果に与える影響を明確にしたので報告する。

2. 材料および方法

1）試料

検討に用いた血清は，千葉大学医学部附属病院胆肝膵外科を受診された膵臓癌患者4名，および盲検用試料として純水を用いた。なお，純水は，比抵抗値3.6 MΩ・cm，25 ℃未満のものを用いた。超純水は，比抵抗値18.2 MΩ・cm，25 ℃未満のものを用いた。

血清は6mL用分離剤入り真空採血管（極東製薬工業）にホルダーを用いた真空採血を行って血液を採取し，血液が凝固したことを確認してから室温3000 rpm，10分間遠心した血清を－80 ℃に凍結保存し，使用する際に室温で融解した。

本検討は千葉大学大学院医学研究院の臨床研究倫理審査委員会の承認（承認番号：772）および麻布大学の研究およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会の承認（承認番号：2539号）を得て実施した。

2）純水装置および超純水装置の構成

純水は，RO-EDI方式のElix Advantage 3（メルク社）を用い比抵抗値3.6 MΩ・cm at 25 ℃とした。次に，超純水は，Milli-Q Reference（メルク社）を用い比抵抗値18.2 MΩ・cm at 25 ℃とした。

3）方法

① 純水および超純水の比抵抗値測定

ポータブル電気伝導度計EP-メーター（新光電子株式会社）を使用し，純水および超純水の比抵抗値測定を行った。

② フコシル化C4-binding protein α-chain（C4BPA）の測定

ELISAプレートの作製は一次抗体としてanti-C4BPA antibody（Abnova社）を0.5μg/wellでマイクロタイタープレート（Nunc社）に感作し，h-Block-e（Beacle社）にてブロッキングを行った。

4濃度の血清検体は各6回測定をした。測定は血清検体をPBSにて100倍に希釈した後，感作プレートに添加し，室温で1時間静置した。感作プレートをPBS-Tween bufferで3回洗浄後，HRP-conjugated LCA-lectin（ジェイケミカル株式会社）を添加し，室温で1時間静置した。さらに感作プレートをPBS-Tween bufferで3回洗浄後，TMB溶液（Roche Diagnostics社）を添加し，10分間発色反応させ，反応停止液（0.1N硫酸，和光純薬工業）を添加した。吸光度はプレートリーダー（BioRad社）を用いて450 nmで測定を行った。

③ CA19-9の測定

Human CA19-9/Sialyl Lewis A ELISA Kit（Novus Biologicals社）を用いて測定した。

ELISAプレートはmurine monoclonal anti-CA19-9 antibodyが感作されている。

4濃度の血清検体は各6回測定をした。測定は血清検体をCA19-9 Assay Bufferにて10倍に希釈した後，ELISAプレートに添加し，37 ℃で90分間静置した。ELISAプレートをWash bufferで5回洗浄後，Working Conjugate Reagentを添加し，37℃で90分間静置した。さらにELISAプレートをWash bufferで5回洗浄後，TMB Reagentを添加し，20分間発色反応させ，Stop Solutionを添加した。吸光度はプレートリーダー（BioRad社）を用いて450 nmで測定を行った。

3. 成績

① 採水後の純水・超純水の水質変化

純水・超純水は，ポリプロピレン製の500ml広口瓶（アズワン社）に500 ml採取後直後，10分後，20分後，30分後，40分後，50分後，60分後にポータブル電気伝導度計EP-メーターで比抵抗値測定を行った。純水では，採取後直後は3.6 MΩ・cm，10分以降は1.4で変わらなかった（**Fig. 1**）。超純水では，採取後直後は18.2 MΩ·cm，10分後は3.3 MΩ·cm，20分後は3.3 MΩ・cm，30分後は3.0 MΩ・cm，40分以降は2.8で変わらなかった（**Fig. 1**）。

② 血清フコシル化C4BPAの測定

フコシル化C4BPAの測定におけるすべての過程で使用する純水は，比抵抗値1.3，2.8，3.6，18.2 MΩ・cmの4種類を用いた。測定したサンプルのフコシル化C4BPA濃度は，0.16，0.38，0.52，0.75 AU/mLの4濃度を用いた。フコシル化C4BPA濃度0.16 AU/mLにおいて，比抵抗値3.6 MΩ・cmの純水，18.2 MΩ・cmの超純水を用いて測定すると，平均値±SDは0.16±0.04，0.16±0.04 AU/mLであるが，比抵抗値1.3，2.8 MΩ·cmの純水を用いて測定すると，0.79±0.12，0.25±0.03 AU/mLであり，明らかに水質劣化の影響が認められた（**Table 1**）。フコシル化C4BPA濃度0.38，0.52，0.75 AU/mLにおいても，比抵抗値2.8 MΩ·cmと3.6 MΩ・cmの純水の間で明らかに水質劣化の影響が認められた（**Table 1**）。

③ CA19-9の測定

CA19-9の測定におけるすべての過程で使用する純水は，比抵抗値1.3，2.8，3.6，18.2 MΩ・cmの4種類を用いた。

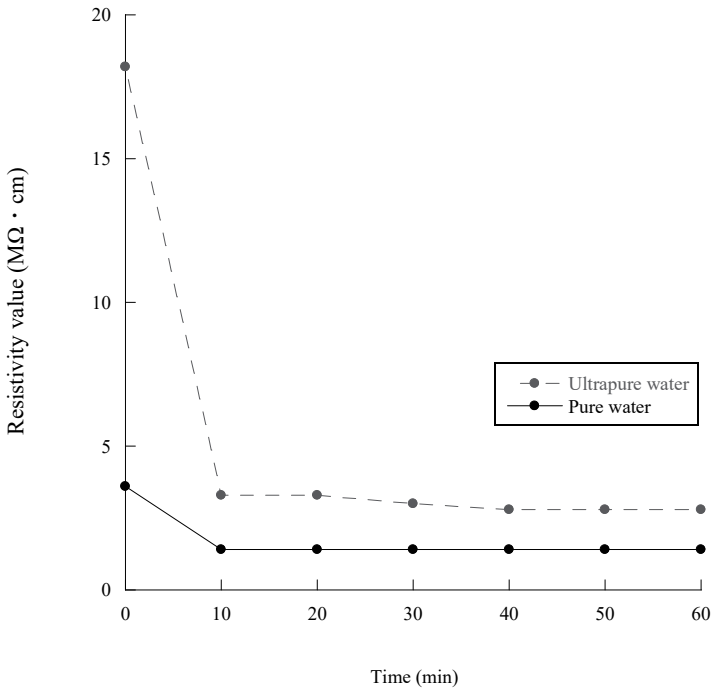


Fig. 1 The effect of pure water and ultrapure water after sampling on water quality

Table 1 Serum fucosylated C4b-binding protein α-chain levels for different resistivity value

Resistivity value (MΩ・cm)	Serum fucosylated C4b-binding protein α-chain levels (AU/mL)							
	Sample 1 (n=6)		Sample 2 (n=6)		Sample 3 (n=6)		Sample 4 (n=6)	
	0.16 AU/mL	p value	0.38 AU/mL	p value	0.52 AU/mL	p value	0.75 AU/mL	p value
1.3	0.79±0.12	< 0.001	0.82±0.11	< 0.001	0.83±0.12	0.002	0.85±0.18	0.221
2.8	0.25±0.03	0.002	0.52±0.06	0.019	0.61±0.05	0.048	0.83±0.12	0.168
3.6	0.16±0.03	0.999	0.39±0.03	0.917	0.53±0.06	0.864	0.75±0.06	0.697
18.2	0.16±0.04	—	0.38±0.04	—	0.52±0.05	—	0.75±0.04	—

Table 2 Serum CA19-9 levels for different resistivity value

Resistivity value (MΩ・cm)	Serum CA19-9 levels (U/mL)							
	Sample 1 (n=6)		Sample 2 (n=6)		Sample 3 (n=6)		Sample 4 (n=6)	
	12.5 U/mL	p value	55.4 U/mL	p value	141 U/mL	p value	481 U/mL	p value
1.3	14.3±1.0	0.012	59.3±2.5	0.012	157.3±4.8	0.001	503.7±5.9	< 0.001
2.8	13.8±1.2	0.088	58.1±2.6	0.043	154.3±4.6	0.003	498.3±6.2	0.002
3.6	12.5±1.1	0.959	54.0±2.9	0.49	143.7±5.8	0.739	484.3±3.3	0.578
18.2	12.4±0.9	—	55.1±1.0	—	144.7±2.9	—	482.3±6.6	—

測定したサンプルは12.5，55.4，141，481 U/mLの4濃度を用いた。CA19-9濃度12.5 U/mLにおいて，比抵抗値3.6 MΩ･cmの純水，18.2 MΩ･cmの超純水を用いて測定すると，平均値±SDは12.5±1.1，12.4±0.9 U/mLであるが，比抵抗値1.3，2.8 MΩ・cmの純水を用いて測定すると，14.3±1.0，13.8±1.2 AU/mLであり，明らかに水質劣化の影響が認められた（**Table 2**）。CA19-9濃度55.4，141，481 U/mLにおいても，比抵抗値2.8 MΩ・cmと3.6 MΩ・cmの純水の間で明らかに水質劣化の影響が認められた（**Table 2**）。

4. 考察

臨床検査分野において日本国内では規格化された純水はなく，各分析装置メーカーの推奨するガイドラインのみで運用されているのが実情である。国内のメーカーによる生化学自動分析装置においては比抵抗値1.0 MΩ・cm以上の純水で運用されている。一方，アメリカではCLSI（米国臨床検査標準委員会）が臨床検査用水の規格[3]を定めている。その規格CLSI C3-A4は純水の水質が検査に影響を及ぼすことにいち早く気づき，現代の要求とともに規格の内容も改訂されている。CLSI C3-A4は臨床検査室で使用する最も基本的な水としてClinical Laboratory Reagent Water（CLRW臨床検査試薬水）を第一に挙げている。比抵抗値が10.0 MΩ・cm以上と国内の分析装置メーカーが推奨する1.0 MΩ・cm以上よりも高い精度を求めている。

ポリプロピレン製の500 mL広口瓶に500 mL超純水・純水を入れ，口を閉めた状態（室温24℃）で放置し，雑菌への対策として紫外線（UV）ランプを使用しようした。広口瓶に入れた直後は，比抵抗値が超純水は18.2 MΩ・cm，純水は3.6 MΩ・cmであったが，10分後に急激に低下し，超純水は3.3 MΩ･cm，純水は1.4 MΩ･cmであった。超純水において，10分間の空気接触で0.1ppb程度の陰イオンが検出され，1時間後には1ppbになることが報告されており[4]，また二酸化炭素の吸い込みの影響[5]でも，水質劣化が生じる。これらの影響が考えられ，口を閉めた状態においても，空気と水が触れることによって急激に水質劣化が生じている。したがって，試薬・試料の調整に使用する超純水・純水は採取直後を使用する必要がある。

ELISA測定は既存の膵臓癌診断マーカーであるCA19-9と臨床応用を目指しているフコシル化C4BPA[6,7]で行った。CA19-9測定に使用したHuman CA19-9/Sialyl Lewis A ELISA Kitは，CA19-9とSialyl Lewis A（Neu5Acα2-3Galβ1-3[Fucα1-4]GlcNAcβの配列を持つ四糖）に対する抗体を用いるサンドイッチELISA法であり，フコシル化C4BPA測定は，C4BPAに対する抗体とフコースと結合するLens culinaris（LCA）レクチンを用いるサンドイッチELISA法である。CA19-9及びフコシル化C4BPAの測定系において，比抵抗値3.6 MΩ・cmの純水，18.2 MΩ・cmの超純水では，濃度の変動は見られなかった。一方，CA19-9およびフコシル化C4BPAの測定系において，水質が劣化した比抵抗値1.3，2.8 MΩ・cmの純水では，18.2 MΩ・cmの超純水に比べ$p<0.05$以下と有意に濃度が高値を示した。比抵抗値2.8 MΩ・cm以下の純水を用いて試薬・試料の調整を行うことにより，測定濃度が高値傾向になる。

超純水において，空気接触で陰イオンが検出され，放置時間が長いほど陰イオンが増加することが報告されており[4]，CA19-9及びフコシル化C4BPAの測定系で静置時間合計2時間以上あり陰イオンの増加が考えられる。また，発色試薬であるTMB溶液は陰イオンの存在中で発色が増強することが知られている[8]。放置時間を長時間にすることにより陰イオンが生じ，TMB溶液に影響を与えたと推察される。

5. 考察

臨床検査における純水・超純水は高品質で安定的な検査結果をもたらす重要なユーティリティーであり，軽視すると検査結果に重要な問題をもたらすことがある。純水･超純水は採取後時間が経つと，酸化だけではなく様々な不純物を取り込む性質があり，無機物，有機物，微粒子等の不純物が含まれ臨床検査に悪影響を及ぼす。試薬・試料の調整に使用する純水・超純水は，採取後すぐに使用し，比抵抗値3.6 MΩ・cm以上が望ましい。

本論文の発表に関して，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文　献

1）Darbouret D, Kano I. Ultrapure water blank for boron trace analysis. J Anal At Spectram 2000;15:1395-1399.
2）金沢旬宣．臨床検査の信頼性に貢献する水．検査と技術 2008;36:354-359.
3）CLSI Document C3-A4: Preparation and testing of reagent water in the clinical laboratory: Approved guideline 4th ed, 2006.
4）酒井徹志，小野雅章，井上嘉則．イオンクロマトグラフ法による超純水中の微量イオン種の定量における試料取扱法の検討．工業用水 1996;458:43-49.

5）黒木祥文．超純水の水質が微量有機物解析に与える影響．CHROMATOGRAPHY 2012;33:75-83.
6）曽川一幸，山中咲乃，高野重紹ほか．レクチンELISA法を用いた血清フコシル化C4b-binding protein a-chain測定系の構築．医療検査と自動化 2020;45:540-543.
7）Sogawa K, Yamanaka S, Takano S, et al. Fucosylated C4b-binding protein α-chain, a novel serum biomarker predicts lymph node metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma. Oncol Lett 2021;21:127-135.
8）荒井智子，塚田敏彦．ELISA法によるCEAおよびPSA測定試薬に添加した超分子の効果．生物試料分析 2012;35:216-224.

全自動化学発光酵素免疫測定装置AIA-CL2400における葉酸およびビタミンB12測定試薬の基本性能評価

Basic performance evaluation of the reagent for measurement of folate assay and vitamin B12 assay on automated chemiluminescent enzyme immunoassay analyzer AIA-CL2400

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

要旨　全自動化学発光酵素免疫測定装置AIA-CL2400における葉酸測定試薬およびビタミンB12測定試薬の基本性能を評価したところ，臨床上の有用性が確認された。前処理試薬の自動調製や，キャリブレーション頻度が少ないことが特徴であり，運用上の有用性も高いと考えられる。ただし，葉酸測定試薬は高濃度検体ほど溶血の影響を受けにくいという特徴に留意しておく必要がある。

Key words　folic acid，vitamin B12，AIA-CL2400

1. はじめに

葉酸およびビタミンB12は，赤血球の形成やアミノ酸の代謝，タンパク質および核酸の合成などに関与する酵素群の補酵素として機能しており，生命機能の維持に重要なビタミンB群である。これらは水溶性ビタミンであり，臨床的に重要とされるのは主に欠乏症である。葉酸およびビタミンB12欠乏による代表的な疾患として巨赤芽球性貧血があり，特にビタミンB12欠乏においては，悪性貧血の鑑別も重要である[1)]。さらに葉酸においては，妊娠可能年齢層における葉酸の摂取不足が胎児の発達に異常をきたし，神経管閉鎖障害の原因になると報告されており，厚生労働省からも積極的な摂取が推奨されている[2)]。この他にも，葉酸およびビタミンB12はホモシステイン（Homocysteine：Hcy）からメチオニンを合成する際の補酵素として働くため，欠乏すると高Hcy血症をきたし，認知機能低下との関連が指摘されている[3)]。さらに，高Hcy血症は，冠動脈疾患の危険因子であるという報告が多数あり[4)]，日本循環器学会の「虚血性心疾患の一次予防ガイドライン」においても動脈硬化を促進する可能性があるとして，葉酸，ビタミンB12の適正量摂取が推奨されている[5)]。以上のように，葉酸およびビタミンB12の測定は，今後さらに臨床上の有用性が評価される可能性がある。

葉酸およびビタミンB12は血中において結合蛋白と複合体を形成しているため，測定の際には蛋白から遊離させる前処理が必要となる。その際に用いられる前処理試薬は，安定性の問題から，測定前に用手で調製したり頻回な交換が必要となるキットもある。今回開発された測定用試薬は，前処理試薬がモノテストタイプの凍結乾燥品となっており，1テスト毎に自動で調製されるため，安定性の高さや，用手での調製ミスによる測定値への影響が回避できる点が大きな特徴である（ただし，ビタミンB12測定用試薬の前処理試薬のみ一部分注操作が必要）。

今回，我々は全自動化学発光酵素免疫測定装置AIA®-CL2400とその専用試薬である葉酸およびビタミンB12測定用キットの基本性能評価を行ったのでここに報告する。

Received Aug. 26，2021；Accepted Oct. 12，2021
Akie Iehara[1)]，Nobuaki Hata[1)]，Hitomi Itoga[1)]，Ikoi Yamawaki[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：家原暉恵（Akie Iehara）
TEL：06-6879-6691
E-mail：kosugi@hp-lab.med.osaka-u.ac.jp

2. 方法

1）対象

葉酸およびビタミンB12検査の依頼のあった当院外来および入院患者の検体を用いた。本研究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行った。（承認番号：19021）

2）測定機器

全自動化学発光酵素免疫測定装置AIA-CL2400（東ソー株式会社）

3）試薬

【葉酸】

⑴ 試薬：AIA-パックCL® 葉酸
⑵ 較正試薬：AIA-CL用 葉酸 較正試薬セット
⑶ 前処理試薬：AIA-パックCL 葉酸 前処理試薬
⑷ 検体希釈液：専用希釈液（液状のAIA-CL用 検体希釈試薬 F相当品（非売品））
⑸ 専用コントロール：東ソーコントロール（葉酸・ビタミンB12）

【ビタミンB12】

⑴ 試薬：AIA-パックCL ビタミンB12
⑵ 較正試薬：AIA-CL用 ビタミンB12 較正試薬セット
⑶ 前処理試薬：AIA-パックCL ビタミンB12 前処理試薬-1（還元剤）
⑷ 前処理試薬：AIA-パックCL ビタミンB12 前処理試薬-2（変性剤）
（液状品のため小瓶への分注操作が必要）
⑸ 検体希釈液：専用希釈液（液状のAIA-CL用 検体希釈試薬 F相当品（非売品））
⑹ 専用コントロール：東ソーコントロール（葉酸・ビタミンB12）

以上，東ソー株式会社

【その他】

⑴ 干渉チェック・Aプラス（シスメックス株式会社）
⑵ 干渉チェック・RFプラス（シスメックス株式会社）
⑶ D-biotin（富士フイルム和光純薬株式会社）

4）測定原理

本法の原理は，葉酸結合能を有する葉酸結合蛋白および，ビタミンB12結合能を有する内因子を用いたディレイ1ステップ競合法である。葉酸，ビタミンB12は血中で結合蛋白と結合しているため，前処理によって遊離させて測定する。ビタミンB12については遊離と同時に検出可能なシアノコバラミンに変換する。反応試薬の試薬カップには2つのセル（セル（1），セル（2））がある。セル（1）には磁性微粒子に固定化された結合蛋白を含む凍結乾燥体が，セル（2）にはアルカリ性ホスファターゼ標識の測定対象物の誘導体を含む凍結乾燥体が封入されている。この試薬カップのセル（1）に分注水と前処理された検体を，セル（2）には分注水を加え，それぞれ凍結乾燥試薬を溶解する。前処理された検体が注入されたセル（1）においては凍結乾燥試薬が溶解すると同時に第一反応が開始する。インキュベートした後，セル（2）の内容物を一定量，セル（1）に移すことにより第二反応が開始される。さらにインキュベートした後，洗浄水で洗浄することにより，未反応の酵素標識の測定対象物の誘導体と検体成分を除去する（B/F分離）。B/F分離後，磁性微粒子に結合した酵素活性を測定するために基質として3-（5-tert-ブチル-4,4-ジメチル-2,6,7-トリオキサビシクロ[3.2.0]ヘプト-1-イル）フェニルリン酸エステルジナトリウム塩（DIFURAT®）を添加し，酵素による分解で得られる発光強度を測定することにより，検体中の測定対象物の濃度を算出する。

5）対照機器，対照試薬

⑴ 全自動化学発光免疫測定装置 ケミルミ ADVIA Centaur XPT

【試薬：ケミルミ 葉酸】

測定原理は化学発光免疫測定法であり，あらかじめ葉酸が検体中の結合蛋白から遊離するよう，検体が前処理される。検体中の葉酸は，規定量のビオチン化葉酸結合蛋白に対して標識葉酸中のアクリジニウムエステル標識葉酸と競合する。ビオチン化葉酸結合蛋白は，固相化アビジン中のアビジン結合磁性粒子と結合する。B/F分離して洗浄後，アクリジニウムエステルが酸化剤中の過酸化水素及び酸化補助剤中の水酸化ナトリウムと反応して化学発光するときの発光量を光電子増倍管で測定し，検体中の葉酸濃度を算出する。

【試薬：ケミルミ ビタミンB12】

測定原理は化学発光免疫測定法であり，あらかじめ変性剤（水酸化ナトリウム）とジチオスレイトール（DTT）を用いてビタミンB12を検体中の結合蛋白から遊離させ，固相化試薬を検体に加えた後の再結合を防ぐためにコビンアミドを加えている。検体中のビタミンB12は，標識試薬中のアクリジニウムエステル標識ビタミンB12と，固相化試薬中の内因子結合磁性粒子について競合する。以降の原理は，葉酸測定法と同様である。

以上，シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティックス株式会社

⑵ 全自動化学発光酵素免疫分析装置Access2

【試薬：アクセス 葉酸（FOLW）】

測定原理は化学発光酵素免疫測定法である。検体に還元液を加え処理した後に，アルカリフォスファターゼ標識葉酸を添加する。中和液を加え中和し，牛乳由来葉酸結合蛋白と抗葉酸結合蛋白マウスモノクローナル抗体結合磁性粒子を加え，さらに反応させる。葉酸はアルカリフォスファターゼ標識葉酸と競合し，牛乳由来葉酸結合蛋白を介して磁性粒子と複合体を形成する。未反応のアルカリフォスファターゼ標識葉酸を除去後，基質液を加え酵素反応を行う。基質液の分解による発光量は検体中の葉酸の濃度を反映することから，これを測定することにより葉酸濃度を求める。

【試薬：アクセス ビタミンB12】

測定原理は化学発光酵素免疫測定法である。検体に還元液，前処理液を加えて前処理した後，緩衝液，酵素標識液，抗体結合磁性マイクロビーズを反応させると，検体中のビタミンB12はアルカリフォスファターゼ標識ブタ内因子に結合し，アルカリフォスファターゼ標識ブタ内因子と抗内因子マウス抗体結合磁性マイクロビーズの結合を阻害する。抗体結合磁性マイクロビーズと未反応のアルカリフォスファターゼ標識ブタ内因子を洗浄後，基質液を加え酵素反応を行う。基質液の分解による発光量は検体中のビタミンB12の濃度を反映することから，これを測定することによりビタミンB12濃度を求める。以上，ベックマン・コールター株式会社

3. 結果

1）再現性

2濃度の専用コントロールをそれぞれ20重測定し同時再現性を求めた。葉酸においては平均5.6 ng/mL，12.5 ng/mLでCVはそれぞれ4.6 %，3.8 %であった。（Table 1（A）上段）また，ビタミンB12においては平均511.3 pg/mL，1,163.7 pg/mLでCVはそれぞれ2.9 %，2.2 %であった。（Table 1（B）上段）

同様の専用コントロールを用い，1日2重測定で計10日間測定し，日差再現性を求めた。葉酸においては平均 5.6 ng/mL，12.6 ng/mL でCVはそれぞれ4.7 %，3.4 %であった。（Table 1（A）下段）また，ビタミンB12においては平均513.2 pg/mL，1,179.4 pg/mLでCVはそれぞれ3.9 %，1.6 %であった。（Table 1（B）下段）

2）希釈直線性

2濃度のプール血清と専用希釈液を用いて 10 段階希釈を行い2重測定で希釈直線性を確認したところ，葉酸

Table 1　Reproducibility

(A)

Folate		control L	control H
Within-run reproducibility (n=20)	Mean (ng/mL)	5.6	12.5
	Max (ng/mL)	6.2	13.6
	Min (ng/mL)	5.2	11.8
	SD (ng/mL)	0.26	0.47
	CV (%)	4.6	3.8
Between-day reproducibility (n=20)	Mean (ng/mL)	5.6	12.6
	Max (ng/mL)	6.1	13.5
	Min (ng/mL)	5.1	11.9
	SD (ng/mL)	0.26	0.43
	CV (%)	4.7	3.4

(B)

Vitamin B12		control L	control H
Within-run reproducibility (n=20)	Mean (pg/mL)	511.3	1,163.7
	Max (pg/mL)	551.4	1,194.8
	Min (pg/mL)	491.9	1,111.8
	SD (pg/mL)	15.00	25.35
	CV (%)	2.9	2.2
Between-day reproducibility (n=20)	Mean (pg/mL)	513.2	1,179.4
	Max (pg/mL)	568.2	1,219.8
	Min (pg/mL)	470.2	1,141.2
	SD (pg/mL)	19.99	19.06
	CV (%)	3.9	1.6

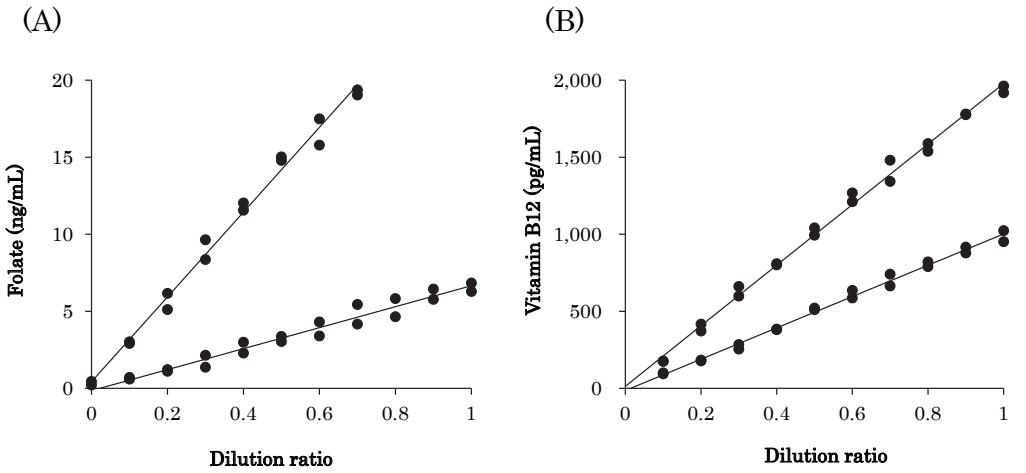


Fig. 1 Effect of serum dilution test

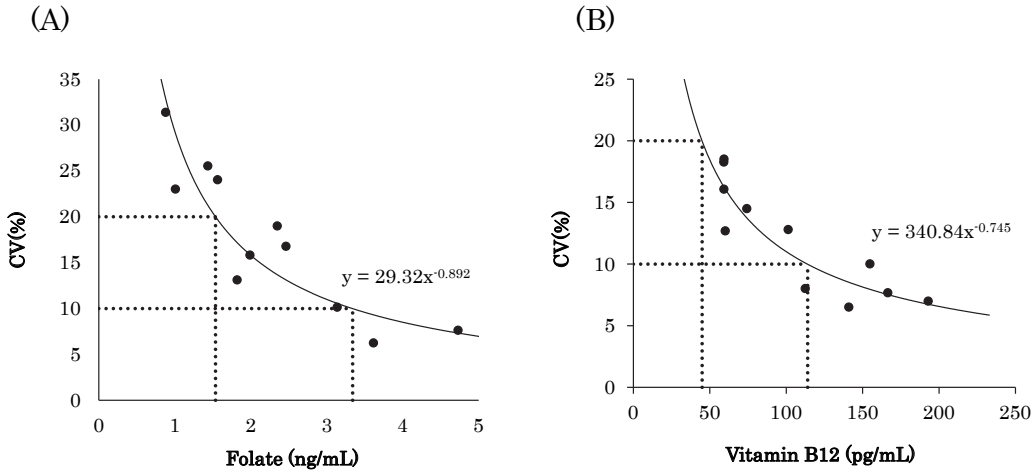


Fig. 2 Limit of quantification

においては約20 ng/mLまでほぼ原点を通る直線が得られた。(**Fig. 1**（**A**))。また，ビタミンB12においては約2,000 pg/mLまでほぼ原点を通る直線が得られた（**Fig. 1**（**B**))。

3）定量限界

葉酸およびビタミンB12において，それぞれ11濃度のプール血清を調製し，それらの検体を5日間4重測定し，Precision profileを作成して定量限界を算出した。なお，適当な濃度の低濃度試料が得られなかったため，低濃度試料は検体を専用希釈液で希釈し調製した。その結果，葉酸のCV10 %定量限界は3.35 ng/mLであり，CV20 %定量限界は1.54 ng/mL あった（**Fig. 2**（**A**))。また，ビタミンB12のCV10 %定量限界は114.1 pg/mLであり，CV20 %定量限界は45.0 pg/mLであった（**Fig. 2**（**B**))。

4）共存物質の影響

葉酸およびビタミンB12において，2濃度のプール血清を使用し，干渉チェック･Aプラス，干渉チェック･RFプラスおよびD-Biotinを用いて，遊離型ビリルビン（ビリルビンF)，抱合型ビリルビン（ビリルビンC)，乳び（Chyle)，溶血，リウマトイド因子，ビオチンによる測定値への影響を調べた[6)7)]。ビオチンについては，

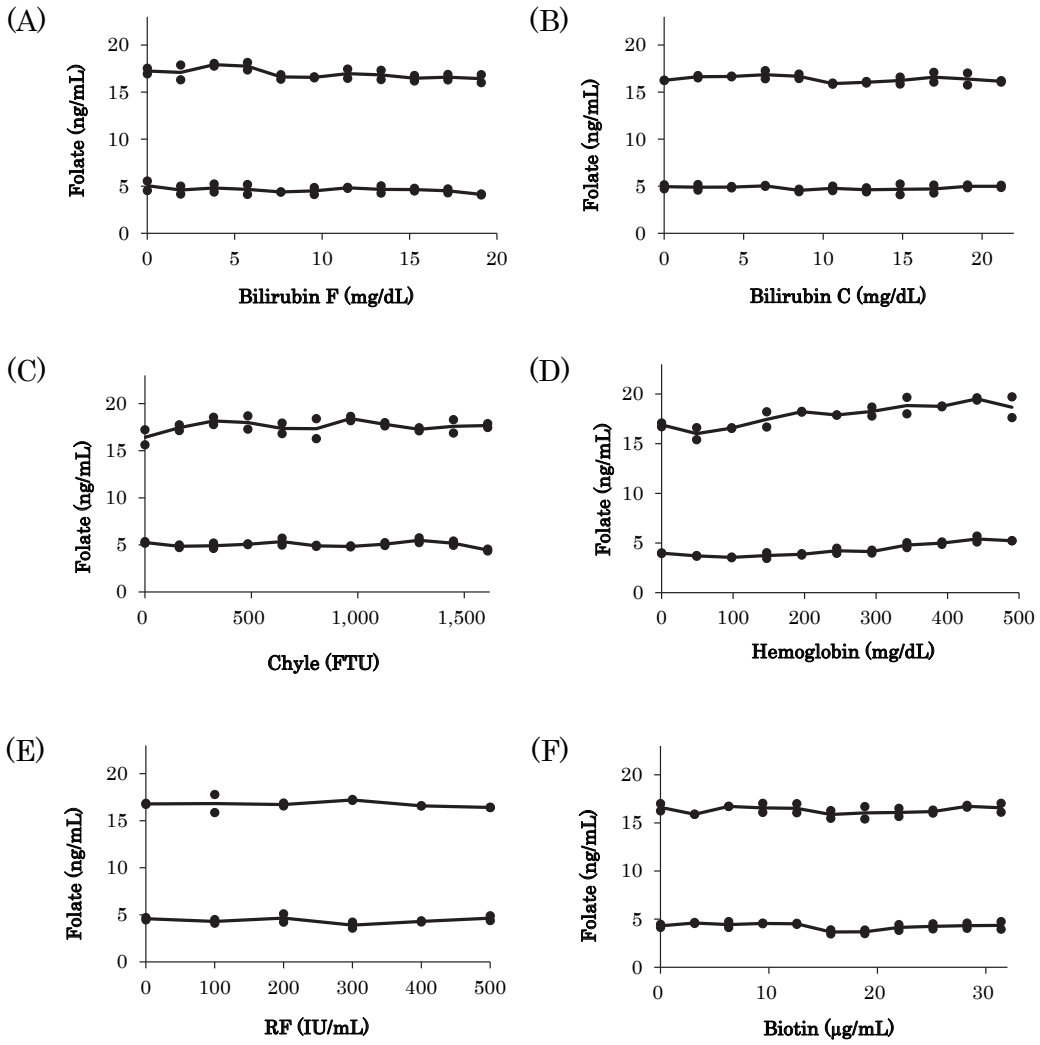


Fig. 3 Effect of interfering substances in serum on the folate assay

D-Biotinを純水で溶解したものをビオチン溶液，ブランクを純水とし，干渉チェック・Aプラスと同様の方法で系列を作成して測定した。

ビリルビンFは19.1 mg/dL，ビリルビンCは21.2 mg/dL，乳びは1,610 FTU，溶血は490 mg/dL，リウマトイド因子は500 IU/mL，ビオチンは31.4 μg/mLまで影響を確認し，葉酸については溶血で，ビタミンB12についてはリウマトイド因子で，濃度依存的に高値傾向となった。その他については影響が認められなかった（**Fig. 3, 4**）。

さらに，葉酸について2種類のプール血清（pool 1, pool 2）を調整し，それぞれ2種類のO型赤血球破砕液（Hemolysate A，Hemolysate B）を用いて，ブランクと500 mg/dLの2点で溶血の影響を検証したところ，どちらのO型赤血球破砕液においても低濃度のpool 1の検体において溶血の影響が顕著であった（横軸はヘモグロビン濃度（mg/dL））（**Fig. 5**）。（O型赤血球破砕液は，ヘパリン採血したO型患者の赤血球をプールして，生理食塩水で数回洗浄した後，－80 ℃にて凍結して溶血させ，生理食塩水で濃度調節して調製した。また，生理食

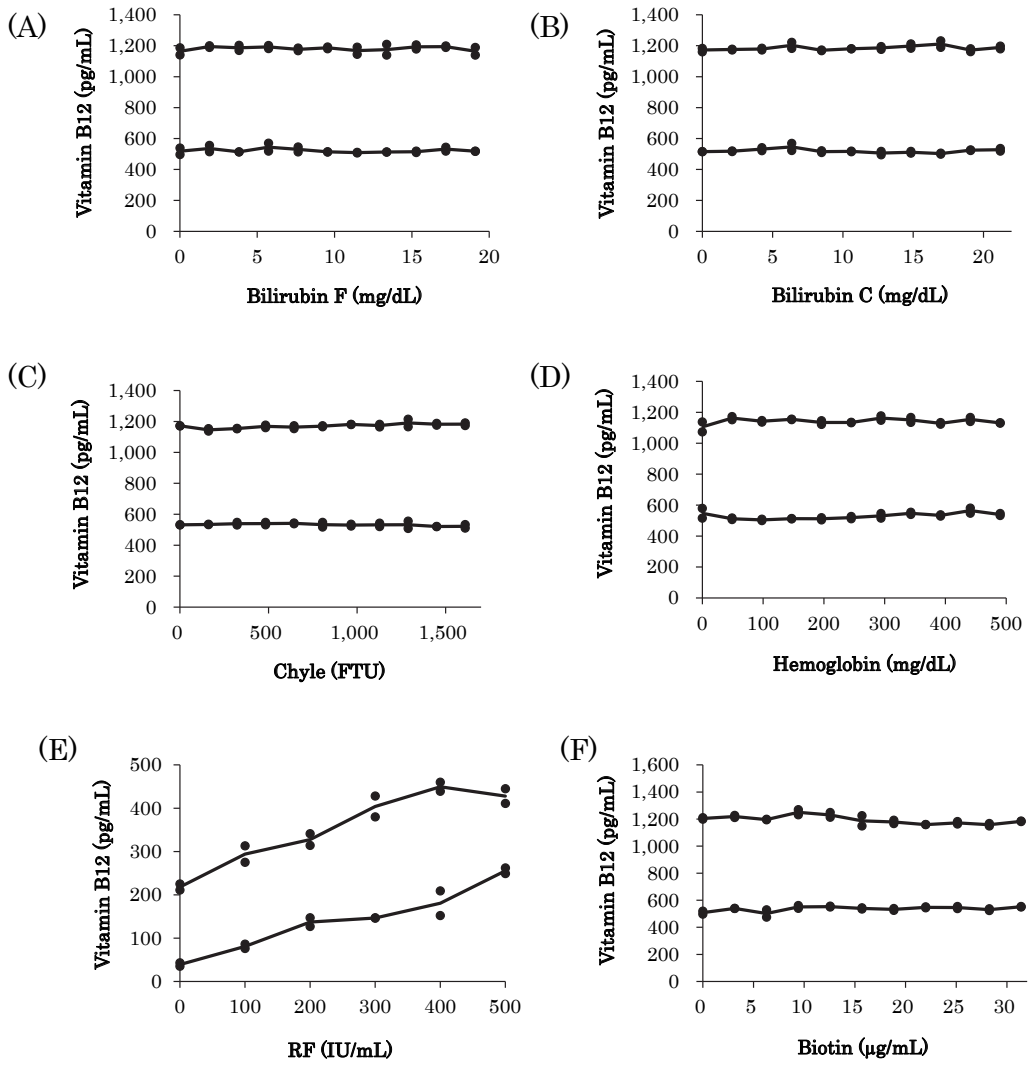


Fig. 4 Effect of interfering substances in serum on the vitamin B12 assay

塩水をブランクとした。）

5）対照法との相関性

葉酸について，AIA-CL2400（y）と対照法であるCentaur XPT（x）との相関性を検討したところ，n=130，回帰式y=1.070x－1.731，相関係数r=0.930であった（**Fig. 6**（**A**））。また，対照法であるAccess2（x）との相関性を検討したところ，n=130，y=1.074x－0.517，r=0.951であった（**Fig. 6**（**B**））。また，WHOの欠乏症の判断値[8]を用いた場合の一致した例数および割合(%)は，AIA-CL2400とCentaur XPT間において，≧4 ng/mLが111例で89.5 %，<4 ng/mLが6例で100.0 %，全体一致率は90.0 %であり（**Table 2**（**A**）），AIA-CL2400とAccess2間において，≧4 ng/mLが119例で96.0 %，<4 ng/mLが14例で87.5 %，全体一致率は95.0 %であった（**Table 2**（**B**））。

ビタミンB12について，AIA-CL2400（y）と対照法であるCentaur XPT（x）との相関性を検討したところ，n=121，y=0.968x－9.858，r=0.966であった（**Fig. 7**（**A**））。また，対照法であるAccess2（x）との相関性を検討したところ，n=116，y=1.051x+36.363，r=0.986であった

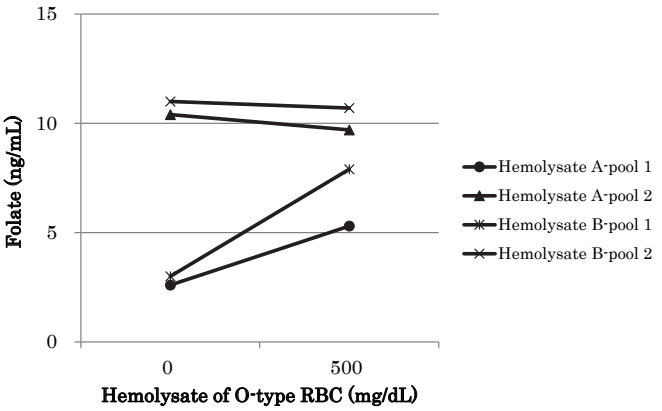


Fig. 5 Effect of Hemolysate of O-type RBC in serum on the folate assay

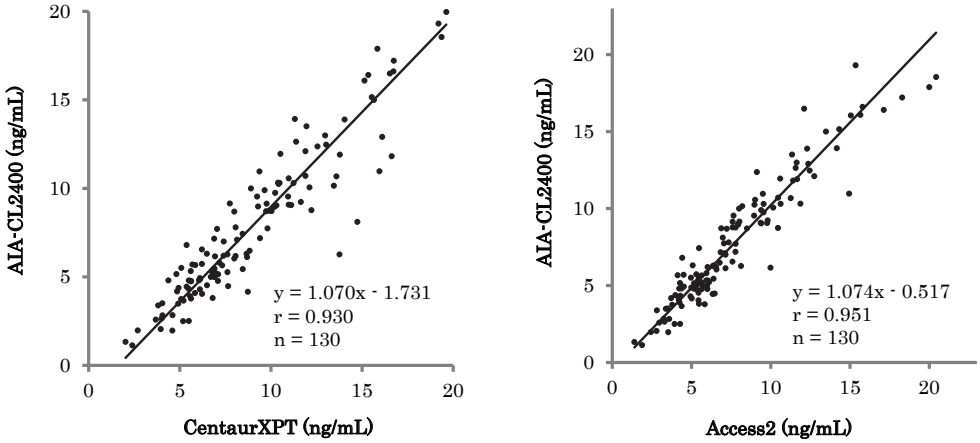


Fig. 6 Correlation on the folate assay

（**Fig. 7**（**B**））。また，WHOの欠乏症の判断値を用いた場合の一致した例数および割合（%）は，AIA-CL2400とCentaur XPT間において，≧203 pg/mLが110例で95.7 %，<203 pg/mLが6例で100.0 %，全体一致率は95.9 %であり（**Table 3**（**A**）），AIA-CL2400とAccess2間において，≧203 pg/mLが102例で100.0 %，<203 pg/mLが11例で78.6 %，全体一致率が97.4 %であった（**Table 3**（**B**））。

6）ビタミンB12前処理試薬-2の安定性

ビタミンB12の液状の前処理試薬-2（変性剤）の安定性を検証するため，使用時以外は密封状態の前処理試薬-2および常時開封状態の前処理試薬-2（ルーチン使用時の状態）の2種類を用いて，それぞれについて経時的に2濃度の専用コントロールおよびプール血清を測定した。その結果，密閉状態は96時間後まで全検体で測定値に変化は見られなかったが，開封状態ではプール血清のみ経時的に低下してくる傾向を認めた（**Fig. 8**）。

4. 考察

今回，AIA-CL2400による葉酸測定試薬およびビタミンB12測定試薬の基本性能の評価を行い，再現性および直線性については良好な結果が得られた。

定量限界については，葉酸測定試薬でCV10 %定量限界が3.35 ng/mLと若干高めであり，低濃度域の測定精

Table 2 Calculation of percent agreement on the folate assay

(A)

Cutoff value of folate deficiency (WHO)		Centaur XPT		
		≧4 ng/mL	＜4 ng/mL	Total
AIA-CL2400	≧4 ng/mL	111	0	111
	＜4 ng/mL	13	6	19
	Total	124	6	130

Agreement (≧4 ng/mL)： 89.5 %
Agreement (＜4 ng/mL)：100.0 %
Agreement (Overall)： 90.0 %

(B)

Cutoff value of folate deficiency (WHO)		Access2		
		≧4 ng/mL	<4 ng/mL	Total
AIA-CL2400	≧4 ng/mL	119	2	121
	<4 ng/mL	5	14	19
	Total	124	16	140

Agreement (≧4 ng/mL)： 96.0 %
Agreement (＜4 ng/mL)： 87.5 %
Agreement (Overall)： 95.0 %

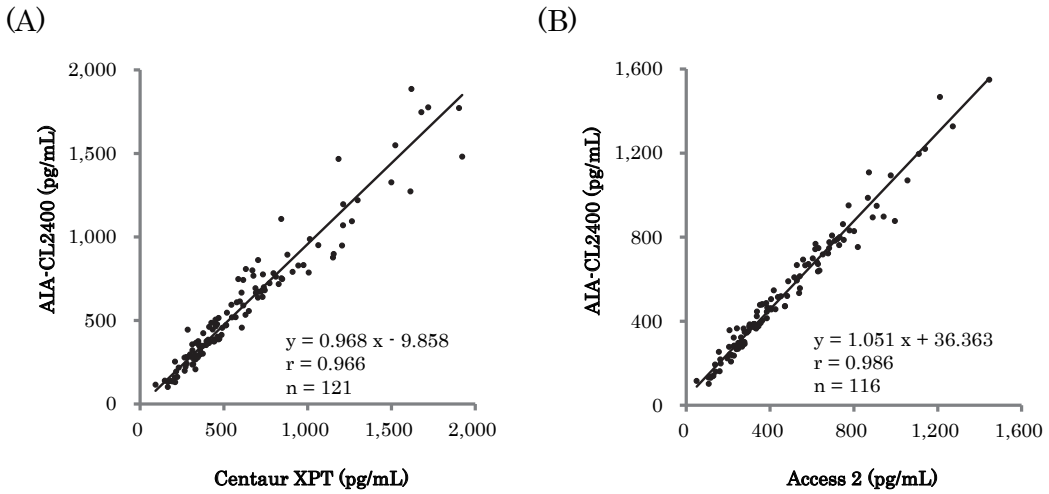


Fig. 7 Correlation on the vitamin B12 assay

度の向上が求められるものの，CV20 %定量限界は1.54 ng/mLであるため，臨床上大きな問題にはならないと考えられた。

葉酸測定試薬の相関性については，各方法間でおおむね良好な相関が認められ，WHOの葉酸およびビタミンB12欠乏症の判断値を適用した場合の全体一致率もすべて90.0 %以上と良好であったが，5-メチルテトラヒドロ葉酸やプテロイルモノグルタミン酸など，各メーカーによって異なる標準物質で値付けしているため，これにより多少の傾きや切片が生じていると考えられる。さらに，検体により葉酸分子構造の比率は異なっているため，試薬による反応性の違いが影響し，回帰式からのばらつきが大きくなっていると考えられる。このように，各測定方法間で測定値が異なることは，臨床側の判断を混乱させる原因になると考えられる。近年，あらゆる検査項目で標準化が進められている中，葉酸およびビタミン

Table 3 Calculation of percent agreement on the vitamin B12 assay

(A)

Cutoff value of vitamin B12 deficiency (WHO)		Centaur XPT		
		≧203 pg/mL	<203 pg/mL	Total
AIA-CL2400	≧203 pg/mL	110	0	110
	<203 pg/mL	5	6	11
	Total	115	6	121

Agreement (≧203 pg/mL)： 95.7 %
Agreement (＜203 pg/mL)：100.0 %
Agreement (Overall)： 95.9 %

(B)

Cutoff value of vitamin B12 deficiency (WHO)		Access 2		
		≧203 pg/mL	<203 pg/mL	Total
AIA-CL2400	≧203 pg/mL	102	3	105
	<203 pg/mL	0	11	11
	Total	102	14	116

Agreement (≧203 pg/mL)：100.0 %
Agreement (＜203 pg/mL)： 78.6 %
Agreement (Overall)： 97.4 %

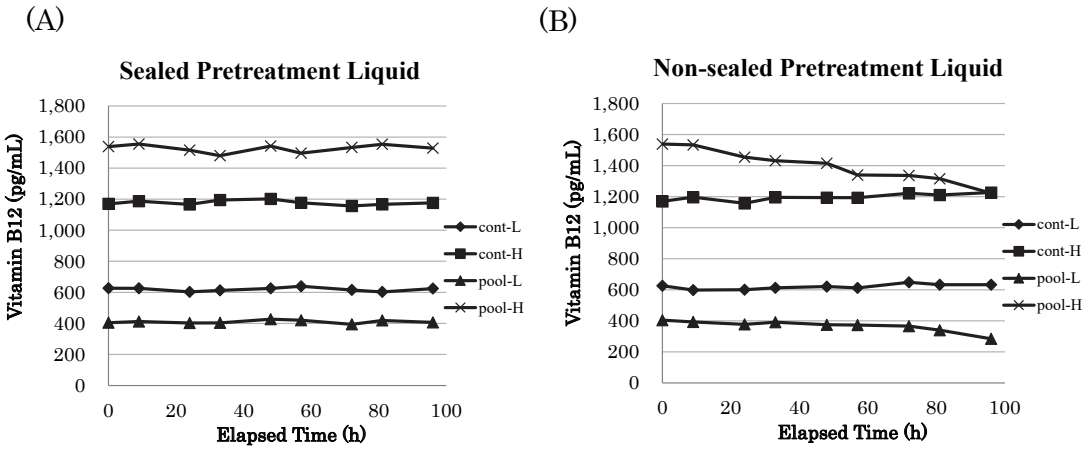


Fig. 8 Pretreatment Liquid stability on the vitamin B12 assay

B12も同様に標準化に向けた取り組みが行われており，日本臨床化学会栄養専門委員会は，アメリカ標準技術研究所が作成したSRM1955を用いた葉酸およびビタミンB12の標準化の可能性について検討している[9)10)]。これらの取り組みが標準化の実現に繋がることに期待したい。

ビタミンB12の干渉チェックにおいてはリウマトイド因子で正誤差が認められ，本測定系は免疫反応ではないものの，リウマトイド因子もしくは干渉チェック試薬中に含まれるその他の成分がビタミンB12と結合蛋白の反応に何らかの影響を与えている可能性があり，これについてはさらなる精査が必要であると考えられた。

葉酸測定における溶血の影響は，従来の報告同様，赤血球中からの逸脱により正誤差を受ける結果を予想したが，O型赤血球破砕液を用いた検証では，葉酸濃度が高い検体ほど溶血の影響を受けにくくなる結果となった。この現象について，以下の原因が推測された。血清中の葉酸は主にモノグルタミン酸型である一方で，赤血球中に含まれる葉酸はポリグルタミン酸型が主体となってい

る。そのため，葉酸結合蛋白（FBP）の全葉酸結合可能領域に対し，立体障害の大きいポリグルタミン酸はモノグルタミン酸より反応性が低くなる可能性がある。すなわち，高濃度検体では低濃度検体と比較して，血清中のモノグルタミン酸でほとんどの葉酸結合領域が占められ，赤血球から逸脱したポリグルタミン酸が結合しにくくなっている状況が考えられた。そこで，データは示していないが，本測定においてポリグルタミン酸をモノ型に変換する酸化剤（アスコルビン酸）を添加すると，高濃度検体においても低濃度検体と同様に溶血の影響を受けることが確認された（東ソー株式会社 社内データ）。臨床側にデータを返すに当たり，溶血の影響はどの濃度域の検体においても同程度であることが望ましいと考えるが，逆にどんな濃度域であってもポリグルタミン酸が結合できないFBPがあれば，溶血の影響を受けない測定系を作ることが可能であり，今後の開発に期待したい。

唯一液状試薬であり小瓶への分注が必要であるビタミンB12の前処理試薬－2の安定性については，開封状態でプール血清の測定値が経時的に低下する傾向となったため，添付文書通り24時間で新たに専用の測定用小瓶に分注して使用するべきである。この原因として，前処理試薬－2の蒸発による濃縮や，含まれている NaOH が空気中のCO_2と反応して蛋白変成作用が低下する可能性などが考えられた。また，専用コントロールで低下傾向を示さなかったのは，専用コントロールには蛋白が含有されておらず，前処理試薬－2を添加しても結合蛋白からの分離が行われないことが原因と推測する。すなわち，専用コントロールにおいては前処理試薬－2の安定性を確認することはできないため留意しておく必要がある。

AIA-CL2400を用いた葉酸測定試薬，ビタミンB12測定試薬の基本性能はおおむね良好であった。本試薬は，通常のテストカップと同様に，前処理試薬がモノテスト仕様になっているため，安定性の高さや用手による調製ミスのリスクが回避できる点が大きなメリットであり，さらにキャリブレーションの頻度が従来の試薬と比較して圧倒的に少なく，検査室での運用面において非常に有用性が高いと考えられる。

5. 結語

全自動化学発光酵素免疫測定装置AIA-CL2400とその専用試薬であるAIA-パックCL葉酸およびAIA-パックCLビタミンB12は，前処理試薬の調製の自動化が特徴であり，さらにキャリブレーション頻度が少なく，運用上の有用性が高いと考えられる。

本論文の発表に関して，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文　献

1）日本ビタミン学会　やさしいビタミンの話　色々なビタミンについての解説
https://www.vitamin-society.jp/wp-content/uploads/2019/10/kaisetsu20120220.pdf
2）厚生労働省　日本人の食事摂取基準（2020年版）
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/eiyou/syokuji_kijyun.html
3）Seshadri S, Beiser A, Selhub J et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer'sdisease. N Engl J Med 2002;346:476-483.
4）Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC et al. A prospective study of plasma homocyst（e）ine and risk of myocardial infarction in US physicians. JAMA 1992;268:877-81.
5）日本循環器学会　虚血性心疾患の一次予防ガイドライン（2012年改訂版）
https://j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2012_shimamoto_h.pdf
6）干渉チェック・Aプラス　添付文書
7）干渉チェック・RFプラス　添付文書
8）de Benoist B. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. Food Nutr Bull 2008;29:S238-44.
9）渭川博，渡邊敏明，橋詰直孝ほか．自動分析法による血清葉酸測定値の標準化に関する日本臨床化学会栄養専門委員会の見解:SRM 1955を校正に用いた測定．臨床化学　2013;42:161-176
10）渭川博，渡邊敏明，橋詰直孝ほか．自動分析法による血清ビタミンB12測定値の標準化に関する日本臨床化学会栄養専門委員会の見解:SRM1955を参照物質に用いた測定．臨床化学　2010;39:58-69

SCC抗原測定における試薬間差に関する検討 －AIA-CL2400を用いた自己抗体検出および参考基準範囲の再検討－

Evaluation of the differences in squamous cell carcinoma antigen measurement
- detection of autoantibodies using AIA-CL2400 and investigation of reference range -

中渡一貴[1)]　吉川直之[1)]　下坂浩則[1)]　佐藤智明[3)]　矢冨　裕[1)2)]　飛田明子[1)]

要旨　本検討では，SCC抗原測定における試薬間差に関する検討を，3社4試薬を用いて行った。相関試験では，相関性は認められたが，CLEIA法に比べ，ECLIA法で約30 %高く測定されること，CLIA法で測定値にやや乖離が認められることが明らかとなった。基準範囲の妥当性評価では，各試薬の基準範囲の再検討を行うことにより，試薬間での判定一致率が向上することが明らかとなった。また，測定値に乖離が認められた検体については，新たに構築した自己抗体検出系を用いた精査を行い，SCC抗原に対する自己抗体が血清中に存在することが明らかとなった。

Key words　squamous cell carcinoma antigen，autoantibodies，AIA-CL2400

1. はじめに

扁平上皮癌関連抗原(Squamous cell carcinoma antigen: SCC抗原）は，子宮頸部扁平上皮癌組織より抽出された分子量約45 kDaの糖タンパクである[1)]。SCC抗原は肺扁平上皮癌，子宮頸癌などの扁平上皮癌で高率に血中濃度が上昇するため，それらの診断，治療効果判定，経過観察等に用いられている。現在では，化学発光酵素免疫測定法（chemiluminescence enzyme immunoassay:CLEIA法）や蛍光酵素免疫測定法（fluorescence enzyme immunoassay:FEIA法），電気化学発光免疫測定法（electro chemiluminescence immunoassay:ECLIA法），化学発光免疫測定法（chemiluminescence immunoassay:CLIA法）を測定原理とする試薬が販売されているが，測定法間による測定値の乖離がしばしば報告されている[2)-4)]。

我々は，これまでにCLEIA法を測定原理とした全自動化学発光酵素免疫測定装置AIA-CL2400（東ソー株式会社）を用いて，AIA-パックCL SCCの基礎的性能及び健常者分布について検討し，対照試薬と測定値に乖離を認めた検体についてはゲル濾過分析による精査を行い，その結果について報告した[5)]。本検討では，その追加検討として，各試薬における基準範囲の妥当性評価を行った。また，試薬間で結果が乖離した検体が認められたため，従来のゲル濾過分析に加えて，血清中のSCC抗原に対する自己抗体について，2つの方法を用いてその検出を試みたので報告する。

2. 材料および方法

1）対象

東京大学医学部附属病院検査部に提出された患者血清266件を使用した。また，当院の検診受診者のうち，血液検査において肝機能異常，腎機能異常，糖尿病，貧血，

Received Aug. 23，2021；Accepted Nov. 22，2021
Kazuki NAKAWATARI[1)]，Naoyuki YOSHIKAWA[1)]，Hironori SHIMOSAKA[1)]，Tomoaki SATO[3)]，Yutaka YATOMI[1)2)]，Akiko TOBITA[1)]
[1)]東京大学医学部附属病院検査部
Department of Clinical Laboratory, The University of Tokyo Hospital
[2)]東京大学大学院医学系研究科内科学専攻病態診断医学講座臨床病態検査医学
Department of Clinical Laboratory Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo
〒113-8655　東京都文京区本郷7-3-1
7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655
[3)]国際医療福祉大学成田病院検査部
International University of Health and Welfare Narita Hospital
〒286-8520　千葉県成田市畑ヶ田852
852 Hatakeda, Narita City, Chiba 286-8520
Corresponding author：中渡一貴
TEL：03-3815-5411（内線35024）
E-mail：nakawatarik-lab@h.u-tokyo.ac.jp

炎症が認められず，かつ，肺扁平上皮癌や子宮頸癌などのSCC抗原が上昇し得る病態が既往歴，現病歴に認められない検体154例を健常者群として検討を行った。本検討は東京大学医学部附属病院検査部と東ソー株式会社との共同研究であり，東京大学大学院医学系研究科医学部倫理委員会の承認を得て行った（審査番号：3333-142-(1)）。

2）測定機器および試薬

測定機器および試薬は，全自動化学発光酵素免疫測定装置AIA-CL2400およびAIA-パックCL SCC（東ソー株式会社）（以下，CLEIA法），全自動エンザイムイムノアッセイ装置AIA-2000およびEテスト「TOSOH」II（SCC）（東ソー株式会社）（以下，FEIA法），電気化学発光測定装置cobas6000 e601およびエクルーシス試薬SCC（ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社）（以下，ECLIA法），化学発光免疫測定装置ARCHITECTアナライザーi2000SRおよびSCC・アボット（アボットジャパン株式会社）（以下，CLIA法）を用いた。

3）検討内容および方法

(1) 相関試験

患者検体について，3社4試薬によるSCC抗原測定を行った。

(2) 基準範囲の妥当性評価

健常者群の測定値から4試薬それぞれの参考基準範囲を算出し（以下，算出値），健常者検体および患者検体の測定値について，それぞれの試薬での判定一致率を添付文書記載の基準範囲（以下，記載値）と比較した。なお，算出値は健常者群測定値の対数変換後の平均値＋1.96 SDとした。

(3) ゲル濾過分析

相関試験で乖離が認められた検体について，ゲル濾過分析（Column：TSKgel G3000 SWXL 7.8 mm × 30 cm（東ソー株式会社）／Elution：0.1 M Phosphate buffer，0.1 M NaCl，0.1 % NaN3（pH 7.0）／Flow Rate：0.5 mL/min／Sample：100 μL）を行い[2]，1分毎に抽出された各分画のSCC抗原濃度を測定し，SCC抗原の分子量分布を確認した。

(4) 自己抗体検出

相関試験で乖離が認められた検体1例，比較対照検体4例（乖離のない患者検体1例および健常者検体3例）について，SCC抗原に対する自己抗体の検出を試みた。

SCC抗原（0～30 μg/mL）を固相化した試薬カップに血清を添加し，血清中に含まれるSCC抗原に対する自己抗体と固相化されたSCC抗原との間で免疫複合体を形成させた。B/F分離した後，アルカリ性ホスファターゼ標識抗ヒトIgG抗体を添加し，さらにB/F分離を行った後，化学発光基質を添加し，酵素による基質分解で生じる化学発光を捉えることで自己抗体を検出した（**Fig. 1**）（以下，検出法①とする）。

また，SCC抗原（10 μg/mL）を固相化した試薬カップに，血清と遊離SCC抗原（0～30 μg/mL）を同時に添加し，血清中のSCC抗原に対する自己抗体と固相化SCC抗原および遊離SCC抗原を競合的に結合させた後，検出法①と同様にB/F分離から化学発光基質添加までの操作を行った。添加した遊離SCC抗原の濃度依存的な発光量の減少を捉えることにより，SCC抗原に対する自己抗体を検出した（**Fig. 2**）（以下，検出法②とする）。

なお，検出法①および検出法②ともに，AIA-CL2400を用いて測定を実施した。

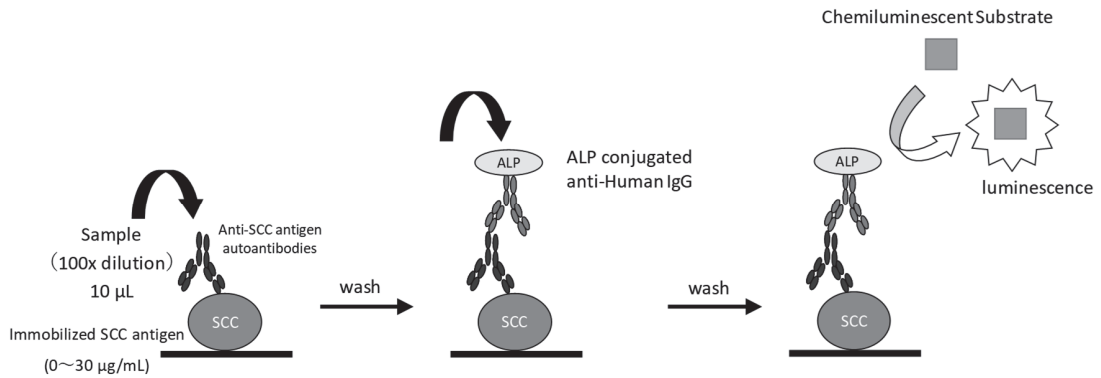


Fig. 1 Principle of autoantibody detection using AIA-CL2400 system (Method①)

3. 成績

1）相関試験

CLEIA法（y）に対するFEIA法（x），ECLIA法（x），CLIA法（x）との相関（n = 105，100，101），ECLIA法（y）に対するCLIA法（x）との相関（n = 100）を図に示した（**Fig. 3**）。CLEIA法とFEIA法との相関は，y = 1.058x+0.111（r = 0.998）と良好な相関関係が認められた。CLEIA法とECLIA法との相関は，y = 0.663x – 0.075（r = 0.997）であり，相関性は認められたが，CLEIA法に比べてECLIA法で高値傾向を示した。CLEIA法とCLIA法との相関は，y = 0.999x − 0.620（r = 0.906）であり，相関性は認められたが，FEIA法，ECLIA法との相関と比較してバラつきが大きく，CLIA法で高値傾向を示す検体とCLEIA法にて高値傾向を示す検体が認められた。ECLIA法とCLIA法の相関は，y = 1.321x − 0.075（r = 0.920）であり，相関性は認められたが，CLEIA法とCLIA法との相関と同様に，測定値にバラつきが大きく，ECLIA法でやや高値傾向が認められた。

2）基準範囲の妥当性評価

参考基準範囲の記載値[8)~11)]および算出値を表に示した（**Table 1**）。CLEIA法およびFEIA法における算出値は，記載値に比べ，同等もしくはやや低値を示した。一方，CLIA法およびECLIA法における算出値は，記載値に比べ，やや高値を示した。また，記載値と算出値をそれぞれカットオフ値としたときの判定一致率を表に示した（**Table 2**）。CLEIA法とFEIA法では記載値と算出値

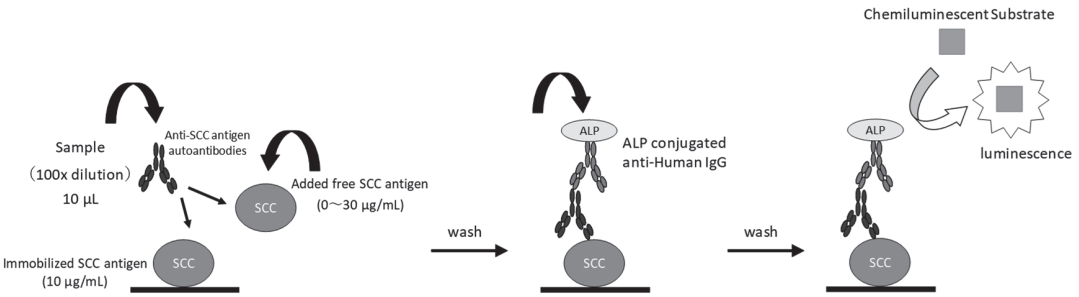


Fig. 2 Principle of autoantibody detection using AIA-CL2400 system (Method②)

Table 1 Reference values in the package insert and calculated values.

(ng/mL)	添付文書記載値	算出値（対数変換後の平均値+1.96SD）
CLEIA	2.0	1.7
FEIA	2.0	1.9
CLIA	1.5	1.9
ECLIA	2.3	2.9

Table 2 Concordance rates between 4 measurements (A:package insert / B:calculated)

A 判定一致率(記載値)

CLEIA vs FEIA n = 301		FEIA (2.0 ng/mL) 陽性	FEIA (2.0 ng/mL) 陰性	合計
CLEIA (2.0 ng/mL)	陽性	81	5	86
	陰性	4	211	215
合計		85	216	301
判定一致率		(81 + 211) / 301 = **97.0 %**		

CLEIA vs CLIA n = 279		CLIA (1.5 ng/mL) 陽性	CLIA (1.5 ng/mL) 陰性	合計
CLEIA (2.0 ng/mL)	陽性	89	0	89
	陰性	45	145	190
合計		134	145	279
判定一致率		(89 + 145) / 279 = **83.9 %**		

CLEIA vs ECLIA n = 278		ECLIA (2.3 ng/mL) 陽性	ECLIA (2.3 ng/mL) 陰性	合計
CLEIA (2.0 ng/mL)	陽性	88	0	88
	陰性	37	153	190
合計		125	153	278
判定一致率		(88 + 153) / 278 = **86.7 %**		

ECLIA vs CLIA n = 278		CLIA (1.5 ng/mL) 陽性	CLIA (1.5 ng/mL) 陰性	合計
ECLIA (2.3 ng/mL)	陽性	123	2	125
	陰性	9	144	153
合計		132	145	278
判定一致率		(123 + 144) / 278 = **96.0 %**		

B 判定一致率(算出値)

CLEIA vs FEIA n = 301		FEIA (1.9 ng/mL) 陽性	FEIA (1.9 ng/mL) 陰性	合計
CLEIA (1.7 ng/mL)	陽性	107	6	113
	陰性	2	186	188
合計		109	192	301
判定一致率		(107 + 186) / 301 = **97.3 %**		

CLEIA vs CLIA n = 279		CLIA (1.9 ng/mL) 陽性	CLIA (1.9 ng/mL) 陰性	合計
CLEIA (1.7 ng/mL)	陽性	108	5	113
	陰性	19	147	166
合計		127	152	279
判定一致率		(108 + 147) / 279 = **91.4 %**		

CLEIA vs ECLIA n = 278		ECLIA (2.9 ng/mL) 陽性	ECLIA (2.9 ng/mL) 陰性	合計
CLEIA (1.7 ng/mL)	陽性	100	7	107
	陰性	3	168	171
合計		103	175	278
判定一致率		(100 + 168) / 278 = **96.4 %**		

ECLIA vs CLIA n = 278		CLIA (1.9 ng/mL) 陽性	CLIA (1.9 ng/mL) 陰性	合計
ECLIA (2.9 ng/mL)	陽性	99	4	103
	陰性	18	157	175
合計		117	161	278
判定一致率		(99 + 157) / 278 = **92.1 %**		

で判定一致率に変化は認められなかった。CLEIA法とCLIA法では，判定一致率が83.9 %（記載値）から91.4 %（算出値），CLEIA法とECLIA法では，判定一致率が86.7 %（記載値）から96.4 %（算出値）に増加した。一方，ECLIA法とCLIA法では，判定一致率が96.0 %（記載値）から92.1 %（算出値）にやや減少した。

3）ゲル濾過分析

相関試験にて回帰直線から乖離した検体（**Fig. 3**の検体A／CLEIA法：0.9 ng/mL，FEIA法：1.0 ng/mL，ECLIA法:1.9 ng/mL，CLIA法:8.6 ng/mL）について、ゲル濾過分析によりSCC抗原の分子量分布を確認したところ，CLIA法で高値を認めた検体Aは，45 kDa付近のSCC抗原のピークに加え，IgG（150 kDa）より高分子側にCLIA法およびECLIA法で大きなピークが認められた（**Fig. 4**）。

4）自己抗体検出

検出法①および検出法②の結果をそれぞれ図に示した（**Fig. 5, 6**）。検出法①において，相関試験で乖離が認

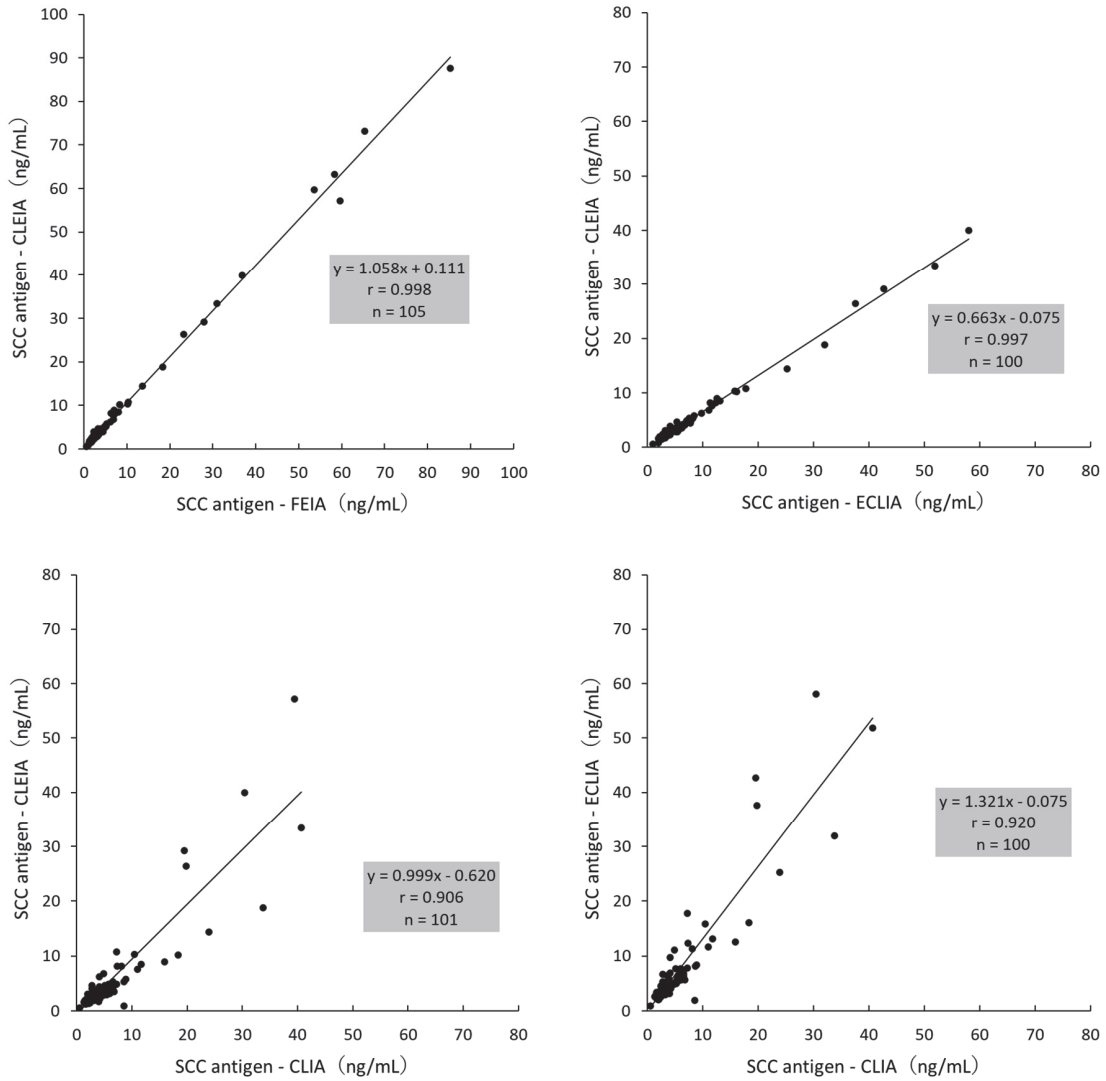


Fig. 3 Correlation between squamous cell carcinoma antigen concentrations determined 4 methods.

められた検体Aでは，固相化抗原濃度が高くなるにつれて発光強度が増加した。対照検体4例のうち，健常者1例および測定法間で乖離のない患者検体1例において，固相化抗原濃度30 μg/mLでやや発光強度が増加したが，固相化抗原濃度に関わらず，概ね発光強度は低値を示した。また，検出法②において，対照検体4例では，添加SCC抗原濃度に関わらず発光強度に変化はなく，低値を示していたのに対し，検体Aでは発光強度は高値を示し，添加SCC抗原濃度が高くなるにつれ，発光強度は低下した。

4. 考察

相関試験において，CLEIA法とFEIA法，CLEIA法とECLIA法については，我々が以前報告した結果[5]比べて、回帰式の傾きおよび相関係数のいずれも同様の結果であった。一方，CLEIA法（もしくはFEIA法）とCLIA法では，回帰式の傾きが既報[3)-5)]では0.7程度であるのに対し，本検討では0.999となり，その結果にやや

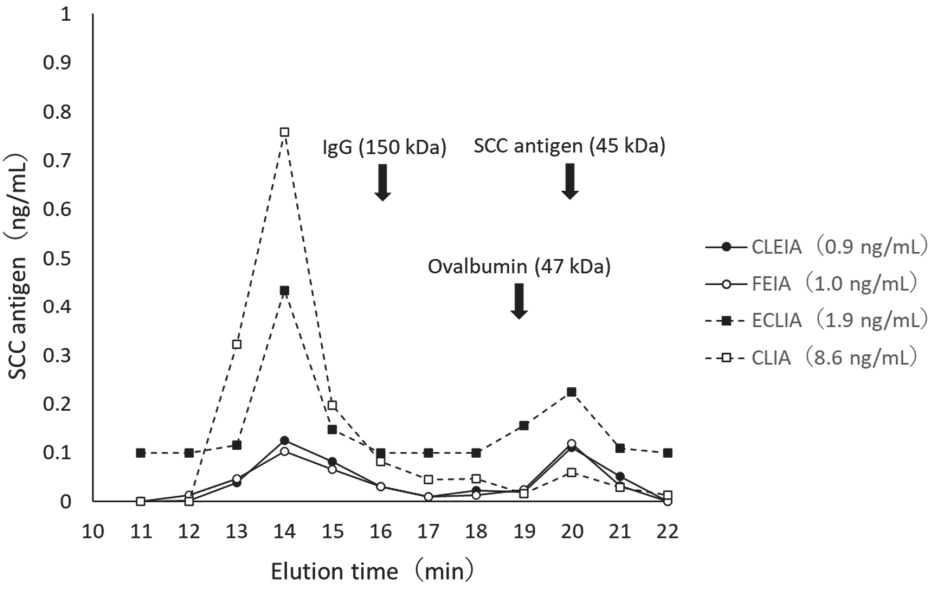


Fig. 4 Size exclusion chromatography showing the molecular size distribution of squamous cell carcinoma antigen.

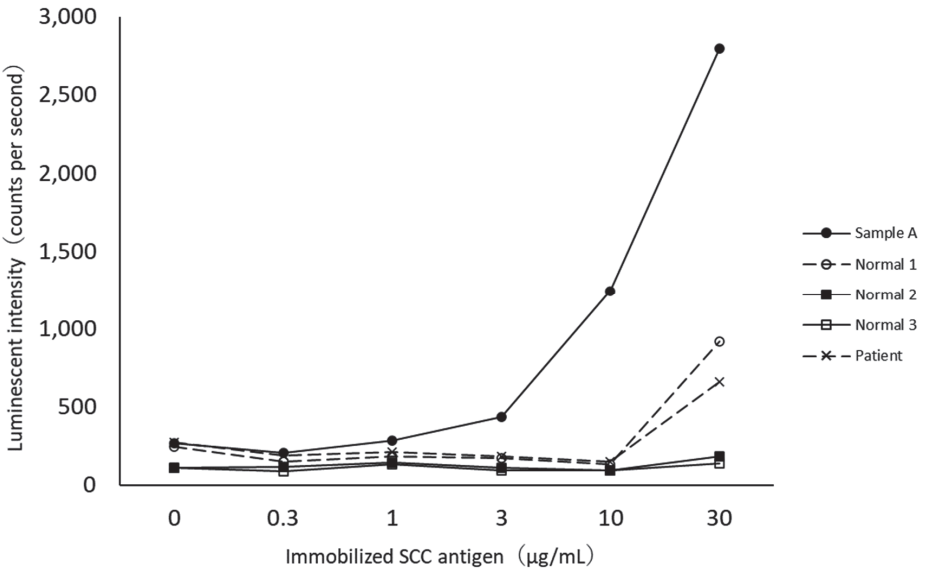


Fig. 5 Plot of luminescent intensity each immobilized squamous cell carcinoma antigen concentrations (Method①)

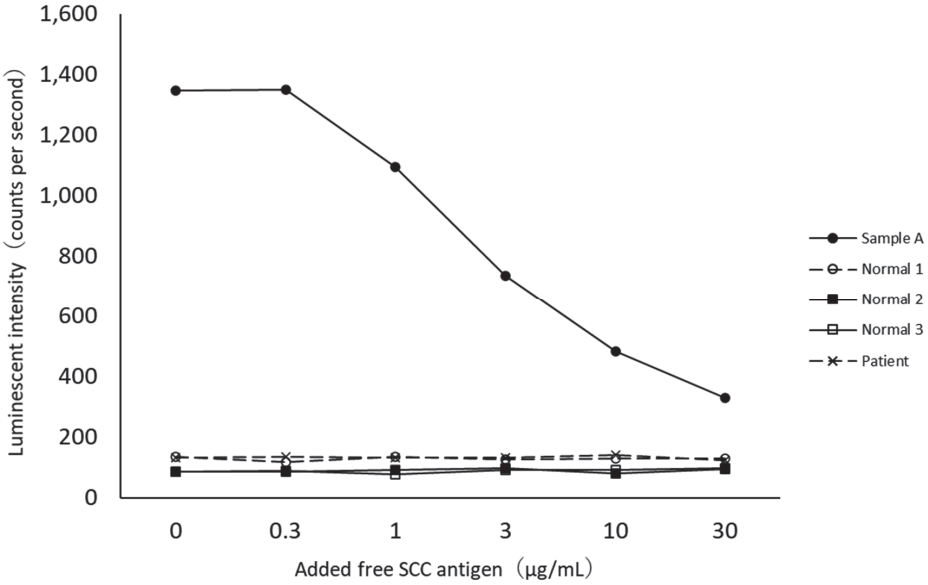


Fig. 6 Plot of luminescent intensity each added free squamous cell carcinoma antigen concentrations (Method②)

乖離が認められた。また，ECLIA法とCLIA法においては，回帰式の傾きが既報[3)6)7)]では1.0～1.3程度であり，その傾向にはややばらつきが認められているが，本検討での傾きは1.321となり，ECLIA法にてやや高値傾向が認められた。本検討において，CLIA法と比べてCLEIA法およびECLIA法で高値傾向を示したのは，CLEIA法およびECLIA法で高値を示している検体に起因していると思われたため，それらの検体について患者情報を確認したところ，3検体が同一患者のものであった。CLEIA法の従来法であるFEIA法では，SCCA-2抗原と強く反応することが報告されており[4)]，FEIA法と同一の抗体を用いているCLEIA法，抗体の供給元が同じであるECLIA法でも，SCCA-2抗原と強く反応している可能性が考えられた。そこで，同一患者における重複を除去し，相関性を確認したところ，回帰式の傾きはいずれも既報の結果と近似した。これらのことから，CLIA法に比べ，CLEIA法ではやや低値に，ECLIA法では同程度に測定されるものと考えられた。

基準範囲の妥当性評価において，CLEIA法およびFEIA法における算出値は，記載値に対して同等もしくはやや低値であったのに対し，ECLIA法およびCLIA法における算出値は，記載値に対して高値となった。この算出値をカットオフ値とすることで判定一致率が概ね向上したことから，基準範囲の再検討，再設定による一定の効果が認められたものと考えられた。一方で，ECLIA法とCLIA法との間では，算出値をカットオフ値とすることで判定一致率はやや減少した。これは，ECLIA法で陽性，CLIA法で陰性となる不一致例にあまり変化がなかったことから，ECLIA法で陰性，CLIA法で陽性となる不一致例が増加したことに起因するものと考えられた。既報[3)5)]より，ECLIA法における健常者分布は，他の測定法とは異なり，高値側の分布がやや増加していることから，算出値（測定値の対数変換後の平均値＋1.96 SD）が高めに設定されたため，ECLIA法での陰性例の増加および判定一致率の低下につながった可能性が考えられた。ECLIA法における健常者分布が他法と異なる原因については明らかではないが，測定原理および反応性の違いに起因している可能性があり，基準範囲の検討の際には注意が必要である。

ゲル濾過分析において，検体Aでは45 kDa付近のSCC抗原のピークに加え，150 kDa付近のIgGのピークより高分子側にもピークが認められたことから，IgGなどの免疫グロブリンが結合した高分子化SCC抗原の存在が示唆された。また，ECLIA法およびCLIA法において，その高分子化SCC抗原に対して顕著に反応していることが明らかとなった。

自己抗体検出において，検出法①では，検体Aにおける発光強度が固相化抗原濃度に依存して増加し，検出

法②では，検体Aにおける発光強度が添加SCC抗原濃度に依存して低下したことから，検体Aの血清中にはSCC抗原に特異的な自己抗体が存在していることが示唆された。また，自己抗体検出系における標識抗体には抗ヒトIgG抗体を用いていることから，IgGクラスの自己抗体が存在することも明らかとなった。検体Aについては，当院予防医学センター（検診）を受診した患者のものであり，腹部エコーにて肝血管腫とみられる肝腫瘤性病変が指摘されているものの，胸部CTや上部消化管内視鏡検査，血液検査に特出した異常はなく，SCC抗原が上昇し得る臨床所見は認められなかった。以上より，CLIA法で高値となった原因は，SCC抗原に特異的な自己抗体が結合した高分子化SCC抗原によるものと考えられた。

これまで，高分子化SCC抗原やSCC抗原に対する自己抗体の検出については，添加回収試験や抗ヒト免疫グロブリン抗体を用いた吸収試験など間接的な方法によるものがほとんどであった。SCC抗原に特異的な自己抗体を直接的に検出したものは，我々が調べる限り，本邦においてこれまでに報告はなく，最初の報告と思われる。本検討で用いた自己抗体検出系は，今後，乖離検体の精査方法として有用となる可能性が考えられた。

5. 結論

本検討では，3社4試薬における試薬間差について検討を行い，カットオフ値の再検討により，試薬間での判定一致率が概ね向上することが明らかとなった。ECLIA法におけるカットオフ値の算出方法についてはさらなる検討が必要ではあるが，適切なカットオフ値を設定することで，試薬間における判定不一致例が減少し，適切な臨床判断に繋がるものと考えられた。

また，試薬間で測定値に乖離が認められた検体について，新たな自己抗体検出系を用いることで，SCC抗原に特異的な自己抗体を直接的に検出し，その検体中にSCC抗原に対する自己抗体が存在することが明らかとなった。これまでのSCC抗原に対する抗体の検出は，添加回収試験や免疫グロブリン吸収試験による報告がほとんどであったが，SCC抗原に対する自己抗体の存在を直接的に検出した報告は，我々の調べる限りでは，本邦で初めての報告と思われた。今後，測定値乖離検体の精査方法のひとつとして有用となる可能性が示唆された。

本検討を行うにあたり，自己抗体検出系の構築など，多大な協力を頂きました東ソー株式会社に深謝いたします。

文　献

1）Kato H，Torigoe T．Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma．Cancer 1997;40:1621-1628
2）古田島信雄，中嶋清美，高橋芳雄 他．新たに開発された扁平上皮癌関連抗原（SCC抗原）測定キットの検討中に遭遇した乖離検体の解析－高分子SCCAのキット間の反応性について－．医学と薬学 2014;71(5):893-901
3）武田裕子，馬場渚，米澤博貴 他．扁平上皮癌マーカーであるSCC抗原測定試薬間差に関する検討－SCC測定試薬3法の相関性と参考基準範囲の評価－．医学と薬学 2017；74（9）：1153-1163
4）阿部正樹，八木道隆，鈴木晴美．異なる2種のSCC測定試薬における測定値の比較検討－扁平上皮癌におけるSCCA-1，SCCA-2抗原量との関連性を中心に－．JJCLA 2019;44(3):224-230
5）中渡一貴，吉川直之，下坂浩則 他．全自動化学発光酵素免疫測定装置AIA-CL2400を用いたSCC測定の基礎的検討．医学と薬学 2018;75(8):945-953
6）渡邊万里子，清宮正徳，大山里子 他．エクルーシス試薬SCCを用いたSCC抗原測定の検討．医学と薬学 2017;74(2):181-188
7）堀田大輔，今野良．エクルーシス試薬SCCの基礎的検討および臨床性能評価．医学と薬学 2017;74(8):933-943
8）東ソー株式会社：扁平上皮癌抗原・SCCキット AIA-パックCL SCC 添付文書（2017年12月作成第1版）
9）東ソー株式会社：扁平上皮癌抗原・SCCキット Eテスト「TOSOH」II（SCC）添付文書（2015年5月改訂第2版）
10）ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社：扁平上皮癌抗原・SCCキット エクルーシス試薬 SCC 添付文書（2017年3月改訂第2版）
11）アボットジャパン合同会社：扁平上皮癌抗原・SCCキット SCC・アボット（アーキテクト）添付文書（2016年9月改訂第6版）

一般社団法人　日本医療検査科学会
2021年度　第5回理事会

開催日時：　2021年8月28日（土）13時00分～15時00分
開催場所：　日本医療検査科学会　事務局、リモート会議
開催場所：　金沢大学大学院　（石川県金沢市宝町）
出 席 者：　和田隆志理事長、萱場広之理事、〆谷直人理事、中山智祥理事、
萩原三千男理事、日高洋理事、藤巻慎一理事、村上正巳理事、
内海健監事、柳原克紀監事
大川龍之介オブザーバー、末岡榮三朗オブザーバー、
清宮正徳オブザーバー、高橋聡オブザーバー
出席方法：　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。柳原監事と高橋理事が途中退席した。
欠 席 者：　なし
議　　長：　和田隆志理事長
議事録作成者：　佐久間　良太

議　題

1．理事長挨拶
和田理事長より、ご参集頂いたことへの謝辞があった。

2．報告事項

2－1．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

2－2．認定POCC試験について（石川）
認定POCC試験の準備状況について、感染対策を十分に行う事を前提として現地開催の方向で準備を進めていると報告があった。

2－3．【8/3メール審議】難治性疾患政策研究事業の案内について（石川）
難治性疾患政策研究事業の案内についてのチラシとパンフレットをHP上に掲載及び大

会会場に設置して欲しいとの依頼があり、HP 上の掲載は行わず大会会場にポスターとパンフレットを設置することを確認した。

２－４．第 35 回春季セミナー収支報告[再]（石川）（資料 1）

第 35 回春季セミナー収支報告について資料に基づき報告があった。

２－５．第 2 回合同新型コロナウイルス感染症対策委員会（柳原監事）（資料 2-4）

8 月 19 日に行われた「第２回合同新型コロナウイルス感染症対策委員会」について、資料に基づき報告があった。

柳原大会長より、大会および展示会開催可否判断について、JACLaS EXPO は現地開催する、学会は現地開催をベースとし一部講演のオンデマンド配信する方向で準備する事で理事会に報告する事が決定した。また感染対策についての議論がされたと報告があった。

和田理事長より、8 月 27 日に行われた JACLaS 臨時理事会について資料に基づき報告があった。

３．審議事項

３－１．新役員体制について（和田理事長）（資料 5）

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。また中国・四国地方の担当は日高理事が担当する事となった。

３－２．第 53 回大会開催形式について（柳原監事）（資料 6-10）

資料に基づき説明があり、より多くの方にご参加頂ける様に「現地開催」および「オンデマンド配信（後日に一部講演を web 配信）」の形式で準備を進めていく事で承認された。

萩原理事より、国際交流委員会が以前アジア諸国の COVID-19 に関する教育研修事業の為使用した動画配信サイト「Vimeo」との契約期間が残っており、海外から講演いただく先生方やその関係者の方々が閲覧できるようにシンポジウム 5（国際シンポジウム）を学会のオンデマンド配信と並行して Vimeo での配信をする内容の申請があった。審議の結果申請通り承認された。

３－３．第一回 POCC 認定試験の問題印刷から採点の方法について（藤巻理事）（資料 11）

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．MJT（じほう）から科学技術委員会マニュアル本の取材について（石川）（資料 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。

３－５．委員会委員異動申請（血液、微生物検査、国際交流、編集）（日高理事）（資料 13-17）

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。

３－６．他学会、研究会からの HP 掲載依頼や学会でのチラシ配布の可否について（萱場理事）

他学会、研究会からの HP 掲載依頼や学会でのチラシ配布について、理事長や各担当理事が判断する事で承認された。

３－７．会員の逝去時の扱いについて（石川）（資料 18）

会員の逝去時の扱いについて、名誉会員・功労会員・役員の逝去時のみ役職者宛てで随時メールにて連絡する事で承認された。

３－８．第54回大会テーマ「医療を支える科学的な臨床検査」およびJACLaSポスター同報について（日高理事）

日高次期大会長より大会テーマに関する説明があり、審議の結果申請通り承認された。またポスターサイズをA2サイズに変更し、来年以降はJACLaS EXPOのポスターを同封して発送する事で承認された。

３－９．事務局事務員諸手当について（萩原理事）（資料19）

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。

３－１０．2022年度事業計画書（萩原理事）（資料20）

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。

３－１１．2022年度予算書（萩原理事）（資料21）

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。

３－１２．臨時社員総会について（萩原理事）

(1) 開催案内確認(資料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。

(2) 式次第および資料の確認(資料23)

資料に基づき説明があり、審議の結果理事会の開催数を減らす事となった。5月に開催予定の理事会を無くし必要に応じてメール審議を行う事に変更、12月と2月の理事開催日を1月のみ開催に変更する事で承認された。また、次年度より2年先の例会長および大会長を選出し臨時社員総会にて報告する事となった。

(3) 出欠はがき確認(資料24)

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。またハガキを返送いただく際の個人情報保護用のシールを送ることで承認された。

(4) 会員総会について(資料25)

資料に基づき説明があった、審議の結果申請通り承認された。会員総会案内および配信用URLは正会員にメール配信で連絡を行う事、参加人数の集計に関しては再度確認する事で承認された。

３－１３．その他

中山理事より、大会時に座長の現地への来場が困難な場合、どのような対応になるのか質問があり、柳原大会長に確認する事となった。

４．その他

４－１．次回開催日程

(1)第6回理事会・プログラム委員会

2021年10月8日（金）18:15～19:00(予定)　パシフィコ横浜511号室&リモート

(2) 臨時社員総会・会員総会・委員会報告・各種授賞式

2021年10月9日（土）16:00～17:00　パシフィコ横浜第1会場&リモート

(3) 第7回(12月)、第8回(2月)の開催日程について

次年度理事会については1月のみの開催と合意した

以　上

2021年12月17日

一般社団法人日本医療検査科学会

議　　長　和田隆志　印

議事録署名人
（出席監事）　内海健　印

議事録署名人
（出席監事）　柳原克紀　柳原　印

一般社団法人日本医療検査科学会
2021年度　第6回理事会

開催日時：　2021年10月8日（木）18時20分～19時00分
開催場所：　パシフィコ横浜　511+512号室，リモート会議
出 席 者：　和田隆志理事長、萩原三千男理事、萱場広之理事、〆谷直人理事、
中山智祥理事、日高洋理事、藤巻慎一理事、村上正巳理事、
内海健監事、柳原克紀監事
大川龍之介オブザーバー、末岡榮三朗オブザーバー、
清宮正徳オブザーバー
出席方法：　パシフィコ横浜での対面会議および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：　髙橋聡オブザーバー
議　　長：　和田隆志理事長
議事録作成者：　佐久間良太

議　題

1．理事長挨拶
和田理事長より、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（萩原理事）
JACLaS との感染対策委員会を行ったことと感染者数の減少により、無事に大会開催を迎えることができたと報告があった。

2－2．地域担当報告（各理事）

1）北海道・東北地区：秋田大学の検査部長が交代し、弘前大学では萱場教授の後任の選定を進めている。来年度は東北地方に厚みを加えられるよう検討していると報告があった。

2）関東地区：臨時社員総会にて指名理事が承認される予定の為、承認後に関東地区担当理事にて相談しながら評議員選定進める予定と報告があった。

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：専門医の活動を活発化できるよう準備を進めていると報告があった。

２－３．臨時社員総会について（萩原理事）

(1) 出欠はがき返信数確認（資料 1）

出欠はがきの返信に以下の報告があった。

・評議員　155 名　・出席者　53 名　・欠席者 73 名

・返信数　126 名　・返信率　81%

この結果から総会が成立することを確認した。

(2) 議事録署名人の選出について

議事録署名人の候補として、以下の社員に依頼する事で確認をした。

・矢冨裕社員　・横田浩充先生　・吉田博社員　・菱沼昭社員

・東田修二社員　・菅野光俊社員　・岡田元社員

・前田育宏社員　・森本誠社員

(3) 式次第および提出資料の確認（資料 2）

資料に基づき説明があり、内容を確認した。

(4) その他

特になし

２－４．会員総会について（資料 3）（萩原理事）

(1) 式次第および提出資料の確認

資料に基づき説明があり、内容を確認した。

(2) その他

特になし

２－５．国際交流委員会より経費報告（資料 4）（石川）

国際交流委員会の講演内容の英訳費用について、資料に基づき報告があった。

２－６．その他

特になし

３．審議事項

３－１．学会員情報の外部提供について（資料 5）（石川）

「日本医療検査科学会・日本臨床検査医学会・日本臨床化学会 合同九州地方会」開催にあたり、会員の皆様へ個別に開催案内を送るために九州地区の会員名簿の提供依頼があった。九州地方会担当の

大分大学より和田理事長宛てに正式な依頼状の送付を依頼する事となった。

３－２．委員会異動申請（生理検査、遺伝子）（日高理事）（資料 7）
資料に基づき説明があり、審議の結果申請通り承認された。

３－３．国際交流委員会より議事録提示（資料 8）（萩原理事）
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．大会運営会社見積り比較（佐久間）（資料 9）
大会運営会社選定にあたり計 6 社に見積を依頼した結果を報告した。当学会の特色として JACLaS 共催の展示会がある為、現地開催のみで大会および展示会場へ来場いただきたいとの意見があった。審議の結果、現状では現地開催のみ検討を進める事となり、大会運営会社は引き続き株式会社サンプラネットに依頼をすることで承認された。

３－５．第 55 回大会（2023 年）大会長について（和田理事長）
第 55 回大会大会長として、和田理事長より髙橋聡先生（札幌医科大学）が推薦され、理事会内での審議の結果髙橋先生が大会長として承認された。

３－６．その他
村上理事より遺伝子・プロテオミクス技術委員会活動経費の申請があり、使用目的は MALDI-TOF MS による微生物迅速同定の精度管理用菌株を配布して WG 活動の材料とするためとの報告があった。審議の結果、申請通り承認された。

４．その他

４－１．次回開催日程
(1) 理事会
2021 年 1 月 9 日（日）13：00-14：00（予定）　Web 会議

４－２．その他
特になし

以　上

2021 年 12 月 17 日

一般社団法人日本医療検査科学会

議　　長　　印

議事録署名人
（出席監事）　　印

議事録署名人
（出席監事）　　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．共著者で非会員がいる場合は「臨時会員入会届」を提出済であるか …… □

3．同じ内容の論文を他誌に発表していないか …… □

4．研究倫理に関して投稿規定に沿っているか …… □

5．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 …… □

6．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 …… □

7．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

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	861-8038	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4年2月28日現在)

編集後記

新型コロナウィルス（以下，コロナ）感染症の第6波の状況下において，コロナ検査外来での検体採取・24時間迅速コロナPCR検査体制（検体搬入30分後の結果報告)･コロナ変異株解析体制（デルタ株→オミクロン株）の構築と実施に奔走している。新規感染者の動態は高止まり，いつまでこれが続くのかといった心境である。現在はオミクロン株の別系統の「BA.2」の市中感染が広がっており，感染力の強さと重症化の懸念が恐怖となっている。この冬は寒く，大雪のニュースを見るたびに，その地域の方々を案じていたが，加えてウクライナ情勢が気になる時世となってしまった。

さて，本号は総説１編，第53回大会シンポジウム講演要旨９編，原著１編，技術４編が掲載された。総説の「鉄芽球性貧血の病態・検査の現状」では，先天性と後天性による鉄芽球性貧血について，分子病態を視点に解説されており興味深く拝読した。当疾患においても次世代シーケンサの登場により，多数の原因遺伝子が同定されたが，根本的な治療法の開発に繋がることを願う次第である。大会シンポジウム講演要旨では検体検査，生理検査の精度管理の現状とフローサイトメトリー運用が取り上げられており，日常検査の実務に反映できる内容で有益であった。本号では原著論文が1編のみであったが，「薬物検査パラメータ近似式のタイプ変更を目的とした妥当性評価と問題回避について」は薬物検査の作業効率を向上させるもので有用な知見である。技術論文について題目は簡略記載するが「ルミパルスＬ2400におけるレニンおよびアルドステロン測定試薬の評価」ではその性能評価と課題が提示されている。「ELISAに用いる純水の水質劣化が検査に与える影響」では純水･超純水が採取後，時間経過とともに劣化し，検査結果に及ぼす点を指摘している。「AIA-CL2400における葉酸およびビタミンB12測定試薬の基本性能評価」では共存物質の影響が示唆されている。「SCC抗原測定における試薬間差に関する検討」では3社4試薬の比較検討を行い，SCC抗原に対する自己抗体の存在を指摘しており有益である。論文投稿された方々に敬意を表したい。

（横田浩充）

「医療検査と自動化」編集委員会

編集委員長 高橋 聡
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，大川龍之介，大久保滋夫，長田 誠，上岡樹生，萱場広之，栢森裕三，康 東天，小飼貴彦，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，外園栄作，菱沼 昭，日高 洋，藤巻慎一，前田育宏，松尾収二，松下 誠，松村 聡，三島清司，三橋知明，柳原克紀，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47巻　第２号（通巻 第263号） 2022年４月１日発行

発　行 一般社団法人 日本医療検査科学会
発行人 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。