

# 医療検査と自動化

(日本医療検査科学会誌)

Clinical Laboratory Science Journal

理事長から年頭のご挨拶

第37回春季セミナー公告 (第2報)

第55回大会公告 (第2報)

総説: パンデミックを経験して生まれた検査室の“変化”の考察

……………市村 直也

2023年度学会予定

第37回春季セミナー/4月16日(日)

例会長・藤巻慎一 於: 東北大学医学部 星稜会館 (星稜オーディトリウム、他)

第55回大会/10月6日(金)、7日(土)、8日(日)

大会長・高橋 聡 於: パシフィコ横浜 会議センター



一般社団法人

日本医療検査科学会

The Japan Association for Clinical Laboratory Science

2023  
VOL.48  
通巻第267号

1

# HITACHI

Inspire the Next

日立自動分析装置

## LABOSPECT 006

技術と使いやすさを追求した、  
検査室の頼れるパートナー。



製造販売届出番号：08B2X10005000038  
一般的名称：ディスプレイ方式臨床化学自動分析装置  
一般医療機器  
(特定保守管理医療機器該当、設置管理医療機器該当)

遠隔モニタリングシステム

## LABOSPECT mobile



・専用Wi-Fiの通信エリア内に限ります。  
・本製品は医療機器ではありません。

みるみる広がる

MiRuDa

LABOSPECT  
mobile

反応過程近似解析ツール

## MiRuDa



・本製品は医療機器ではありません。

日立自動分析装置

## LABOSPECT 008 $\alpha$

検査室の声を「プラスアルファ」して生まれた新機能で、  
検査業務のワークフローを効率化。



製造販売届出番号：08B2X10005000041  
一般的名称：ディスプレイ方式臨床化学自動分析装置  
一般医療機器  
(特定保守管理医療機器該当、設置管理医療機器該当)

LABOSPECT mobile、MiRuDaの接続可能な装置は、LABOSPECT 006、LABOSPECT 008  $\alpha$ です。

製品情報は  
こちらから



Webで行く  
展示会  
ハイテック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▶



株式会社 日立ハイテック

本社 〒105-6409 東京都港区虎ノ門 1-17-1 虎ノ門ヒルズビジネスタワー  
お客様サポートセンター 03-3504-7211

[www.hitachi-hightech.com/jp/science/](http://www.hitachi-hightech.com/jp/science/)

北海道(札幌) 080-8021-5427

東北(仙台) 080-8438-0969

中部(名古屋) 080-8420-6408

関西(大阪) 080-8020-3544

九州(福岡) 080-9564-0285

## <年頭のご挨拶>

一般社団法人日本医療検査科学会

理事長 和田 隆志

新年、あけましておめでとうございます。

旧年中も日本医療検査科学会に対するご理解と多大なるご支援を賜りました。皆様に改めましてあつく御礼を申し上げます。

本学会は創設から50年余にわたる長い歴史があります。本学会はこれまで、学術の発展、人材育成、メディカルテクノロジー、産学連携など様々の観点から、医学・医療の両面の発展に大きく貢献してまいりました。この間、本邦の検査室の自動化、迅速化は目を見張るものがあります。本学会もこれまでの日本臨床検査自動化学会の名称が示すように、この分野の発展に貢献し、成果を上げ続けています。急速に変化する国内外の情勢の変化に対応すべく、微生物、生理機能遺伝子、医療情報などにも領域を拡大しています。さらに、本学会では世界との連携も重要視し、国際交流委員会の活動も活発化しています。これもひとえに携わってこられた多くの皆様のご尽力の賜物であり、敬意を表するとともに心よりの感謝を申し上げます。

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)による社会への多大なる影響が3年にわたり続いています。数回にわたるワクチン接種や新薬の臨床への還元などあるものの、まだまだ予断を許さない状況です。1日も早い状況の改善を心から願っております。さまざまな社会の変化、課題があるなかで、昨年4月17日に佐賀にて末岡榮三郎例会長のもと、第36回春季セミナーが開催されました。その後、webにて配信も行われました。さらに、10月7日-9日に神戸国際会議場にて日高洋大会長のもと、日本医療検査科学会第54回大会が厳重な感染対策のもと、現地で開催されました。幸いなことに、以前のような現地での活気ある学会活動が少しずつ見られるようになってきました。JACLaS EXPO 2022(日本臨床検査機器・試薬・システム振興協会主催)も開催されました。大変多くのかたにご演題をお寄せいただき、とても熱心にご発表、ご討議を賜りました。新型コロナウイルス感染症の拡大前のように、春季セミナーと合わせて多くのご参加を頂いたことをとても嬉しく思いました。さらに、笑顔のもと、学会場で直接お目にかかれたことにより、参加者の熱意に直接触れることができたのもとても大きかったと思います。英知を結集し、準備を進めて頂き、有意義な会を開催できたことに、本学会、JACLaS、ご支援を頂いた関係の皆様に改めて御礼を申し上げます。

2023年も4月16日に仙台にて藤巻慎一例会長のもと、第37回春季セミナーが開催されます。また、10月6日-8日にパシフィコ横浜にて高橋聡大会長のもと、第55回大会が開催されます。それぞれの開催にむけて、万全な感染対策を盛り込み、周到なる準備が進んでいます。本年も活発な議論の場、学術発表の貴重な機会、そして産学連携の発展の場として、学会運営を進めていければと思います。皆様のご理解とご支援を引き続きまして何卒よろしくお願ひ申し上げます。

2023年も皆様と一致協力して邁進し、学会の活動も一層活性化させたいと思います。そして、学会がさらなる発展をとげ、飛躍の年になることを強く願っています。本学会としても、これまで以上に国内外の医学・医療の発展に貢献できればと願っております。皆様ならびにご家族のご健勝とご多幸をお祈り申し上げ、新年の挨拶とさせていただきます。

日本医療検査科学会  
第37回春季セミナー公告(第2報)

テーマ：臨床検査の共創(コ・クリエーション)  
例会長：藤巻 慎一 東北大学病院 診療技術部 部長/  
検査部 臨床検査技師長



会期：春季セミナー 令和5年4月16日(日)  
会場：東北大学医学部 星陵会館(星陵オーデトリウム、他)  
参加費：2000円  
各種委員会：令和5年4月15日(土)11:00～18:15(予定)

東北大学医学部 星陵会館  
(星陵オーデトリウム、大会議室、小会議室)  
プログラム委員会、理事会、委員長会議、編集委員会、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、  
微生物検査・感染症委員会、医療情報委員会、生理検査委員会、国際交流委員会、  
一般検査委員会、認定POCCWG、MALDI-TOF MS WG  
遺伝子・プロテオミクス技術委員会 WG1、遺伝子・プロテオミクス技術委員会 WG2

————プログラム————

開会の挨拶 9:00～9:05

副理事長：萩原 三千男(H.U. フロンティア株式会社)  
例会長：藤巻 慎一(東北大学病院 診療技術部検査部門/検査部)

【シンポジウム I】 9:05～10:35

「臨床検査の新しい価値づくり」

座長：諏訪部 章(岩手医科大学医学部 臨床検査医学講座)

藤原 亨(東北大学病院 検査部)

- 東北メディカル・メガバンクのバイオバンク事業について(仮)  
大根田 絹子(東北大学メディカル・メガバンク機構 ゲノム予防医学分野)
- 質量分析技術を用いるニーマンピック病C型の新規バイオマーカーの開発(仮)  
前川 正充 (東北大学大学院医学系研究科 医療薬学分野/東北大学病院  
薬剤部)
- 遺伝子解析を通じた鉄芽球性貧血の病態解明(仮)  
藤原 亨 (東北大学病院 検査部)
- AI技術による骨髓細胞形態画像解析  
Joe Yeh(aetherAI Co., Ltd.(台湾))

【教育講演】 10:45～11:30

座長：高橋 伸一郎(東北医科大学医学部 臨床検査学教室/東北医科薬科大学病  
院 検査部・輸血部)

「臨床検査検査部からみたがんゲノム医療」(仮)

松下 弘道(慶應義塾大学医学部 臨床検査医学/慶應大学病院 臨床検査科)

【機器・試薬セミナーⅠ】 11:35～12:05

【ランチョンセミナー】 12:20～13:10

座長：萱場 広之(秋田赤十字病院 検査部)

「後天性フォンウィルブランド症候群と臨床検査」(仮)

堀内 久徳(東北大学加齢医学研究所 加齢制御研究部門基礎加齢研究分野)

【理事長挨拶】 13:10～13:15

和田 隆志(国立大学法人金沢大学長)

【機器・試薬セミナーⅡ】 13:30～14:00

【特別講演】 14:10～14:55

座長：藤巻 慎一(東北大学病院 診療技術部検査部門／検査部)

「臨床検査のこれから」(仮)

張替 秀郎(東北大学医学系研究科血液内科学分野／東北大学病院 検査部長・輸血細胞治療部)

【シンポジウムⅡ】 15:05～16:25

「次世代型臨床検査技師の人材育成のあり方」

座長：石山 雅大(弘前大学病院 検査部)

- ISO15189 視点の人材育成 ～ワーク・ライフ シナジー～  
堀田 多恵子(九州大学病院 検査部)
- マネジメント視点の人材育成 ～組織が成長するために～  
山崎 真一(広島大学病院 検査部門)
- VUCA 時代の人材育成 ～人口減少社会の技師の働き方を見据えて～  
神戸 翼(医療法人永生会 永生総合研究所)

閉会の挨拶 16:25～16:30

今期大会長：高橋 聡(札幌医科大学 医学部 感染制御・臨床検査医学講座)

次期例会長：大川 龍之介(東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科先端分析検査学)

例 会 長：藤巻 慎一(東北大学病院 診療技術部検査部門／検査部)

事務局：日本医療検査科学会

主催事務局：東北大学病院診療技術部検査部門／検査部内

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

運営事務局：株式会社メッド

〒108-6028 東京都港区港南 2-15-1

TEL：03-6717-2790 FAX：086-463-5345(岡山本社)

E-mail：jcls-spring37@med-gakkai.org

日本医療検査科学会  
第55回大会 大会公告(第2報)  
大会テーマ：「旱天慈雨」

会 期：2023年10月6日(金)～8日(日)

会 場：パシフィコ横浜

(横浜市西区みなとみらい1-1-1 TEL：045-221-2155)

大 会 長：高橋 聡

(札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座・教授、  
札幌医科大学附属病院検査部・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：2023年4月1日(土)～4月30日(日)



————— プログラム —————

< 企 画 中 >

特別講演、理事長講演、教育講演、モーニングセミナー、  
シンポジウム、技術セミナー、ランチョンセミナー、  
サテライトセミナー、機器・試薬セミナー、RCPC、  
論文賞受賞講演、他



## 学会誌判型変更のお知らせ

日本医療検査科学会

会員 各位

日頃より、日本医療検査科学会誌「医療検査と自動化」にご支援を賜りまして、ありがとうございます。

このたび、本学会誌は、会員の皆さまに学会誌を読みやすくご提供したいと考え、また、他の多くの学会誌と医学雑誌の傾向を鑑みまして、48巻1号からB5サイズからA4サイズへと変更することとなりました。この変更は学会誌の補冊と抄録集を含みます。

今後とも、会員の皆さまへの学術的情報共有を円滑に進めてまいります。

ご支援のほど、どうぞよろしくお願いいたします。

編集委員長 高橋 聡

理事長 和田 隆志

## 目次

### 学会ニュース

#### 総説

パンデミックを経験して生まれた検査室の“変化”の考察……………市村 直也…(3)

#### 原著

CNシリーズ凝固搬送システムを使用した凝固検査への影響と運用改善……………近藤 真樹…(9)

化学発光酵素免疫測定法を用いたインフルエンザウイルス抗原検出試薬  
「ルミパルスプレスト Flu-A&B」の性能評価……………佐藤 勇樹…(18)

#### 技術

アルカリ性ホスファターゼ測定における酸性ホスファターゼの影響について  
-4-NPPを第一試薬に添加した試薬における第一試薬添加後の吸光度上昇の  
原因究明-……………羽田 幸加…(24)

専用試薬を用いた血液凝固分析装置コバスト711の性能評価……………下平 貴大…(29)

生化学自動分析装置を用いたシグナスオート UN の基礎的性能評価……………阿波紗世子…(39)

ロイシンリッチ  $\alpha$ 2グリコプロテイン (LRG) 測定試薬  
「ナノピアLRG」の基礎的性能評価……………北山 育実…(45)

全自動免疫測定装置HISCL-5000を用いたHISCL TARC試薬の性能評価……………大久保 学…(52)

鼻腔ぬぐい液専用SARSコロナウイルス抗原キットF74901の性能評価……………鈴木 瑛真…(58)

全自動LCMS前処理装置CLAM<sup>TM</sup>-2030を用いた液体クロマトグラフィー  
質量分析用免疫抑制剤分析キット「DOSIMMUNE<sup>TM</sup>」の性能評価……………鈴木 瑛真…(62)

災害および在宅医療現場を想定した環境が  
コバスト101プラスのCRP測定性能に与える影響……………菅野 佳之…(68)

6種のSARS-CoV-2抗原検査キットにおける性能評価……………石田 秀和…(75)

理事会議事録……………(81)

## CONTENTS

**JCLS News****Review**

“Changes” in laboratories after the pandemic····· Naoya ICHIMURA···(3)

**Originals**

Effect of CN Series coagulation transport system on hemostasis and  
operational improvement····· Maki KONDO···(9)

Performance evaluation of LUMIPULSE Presto Flu-A&B, a reagent for detection  
of influenza virus antigens using chemiluminescent enzyme immunoassay····· Yuki SATO···(18)

**Reports**

Effect of acid phosphatase on alkaline phosphatase measurement  
– IFCC transferable method investigate the cause of the increase  
in absorbance after the addition of the reagent 1 in the reagent –····· Yuka HATA···(24)

Fundamental evaluation of the automated coagulation analyzer  
Cobas t 711 with Cobas t 711 dedicated reagents····· Takahiro SHIMODAIRA···(29)

Evaluation of CYGNUS AUTO UN with the automated biochemical analyzer····· Sayoko AWA···(39)

Basic evaluation of the leucine-rich alpha-2 glycoprotein test reagent  
“Nanopia LRG”····· Ikumi KITAYAMA···(45)

Basic performance of the reagent kit HISCL TARC using the automatic  
immune analyzer HISCL-5000····· Manabu OKUBO···(52)

Evaluation of novel SARS-CoV-2 antigen detection kit for nasal swab,  
“SARS coronavirus antigen kit F74901”····· Ema SUZUKI···(58)

Performance analysis of an immunosuppressant drug analysis kit  
“DOSIMMUNE™” using the CLAM™-2030 fully automated sample  
preparation module for LCMS····· Ema SUZUKI···(62)

Performance of CRP measurement using cobas b 101 *plus* in  
environments assuming disasters and home medical care····· Yoshiyuki KANNO···(68)

Performance evaluation of six SARS-CoV-2 antigen test kits····· Hidekazu ISHIDA···(75)

**Board Meeting Minutes**·····(81)

## パンデミックを経験して生まれた検査室の“変化”の考察

“Changes” in laboratories after the pandemic

市村 直也

### はじめに - パンデミック直後

2020年1月。日本国内で初めて新型コロナウイルスが検出され、国内の検査体制の整備は喫緊の課題であった。これを機にPCR検査を新たに立ち上げた検査室もあったであろう。しかしその当時、検査室がPCR検査の供給体制を1年後に100件/日に引き上げる、というように計画した施設はあったのだろうか。また検査体制が整備されていく一方で、个人防护具の不足や検体採取用スワブあるいは検体容器の不足といった事態を計画に織り込んでいた施設はあったであろうか。

少なくとも当院では計画に基づく、いわゆるPDCAアプローチをとってこなかったし、それが適切な方法ではないことは誰もが承知することと思う。時々刻々と変化する国内外の動向を読み解きながら、検査資材不足の気配を察知すれば、代替する試薬や資材を手配して、なんとか切り抜けてきたというのが実状であろう。

一方で、目まぐるしく変化する検査体制にストレスを感じるスタッフがいたであろうことは想像に難くない。準備期間を十分に確保せずに新しい業務に対応しなければならぬこと、不慣れな業務で失敗したらどうするのか、さらにこの状況はいつまで続くのだろうかという不安を抱いた方も多かったのではないだろうか。こうしたスタッフのストレス感情にも検査室がうまく対処しなければ、どんなにハー

ド面で検査体制を整えたところで、ソフト面でチームが瓦解してしまい、検査の安定供給は不可能である。

### 本総説の目的

こうしたパンデミックという極めて不確実な状況を経験した今、以前よりも検査室の雰囲気や行動がポジティブな方向に変わったと感じている検査室もあるのではないだろうか。本総説では、このように感じる検査室の変化とは何か？を経営学や組織論のキーワードを引きながら考察することを目的とする。

本総説が、現在も続く感染症対応に限らず、今後、検査室に大きなインパクトを与えることが予想される臨床検査技師へのタスクシフトやゲノム医療の展開に際し、検査室が発展的に変化していくためのヒントを提供できれば幸いである。

### 不確実性が増しつつある現代

新型コロナウイルスのパンデミック、ロシアによるウクライナ侵攻、AIやSNSの急速な進歩、それに気候変動問題の一層の深刻化と地球規模の変化がメディアを通して知ることとなっている。自分の身のまわりでも、物流の混乱や物価高騰など思いもよらなかった変化が日々起こっていることは、誰もが実感していることである。

現代は、VUCAと呼ばれる時代である (Fig. 1)。これまでも社会の変化は刻々と進んでいたが、その

Naoya ICHIMURA  
東京医科歯科大学病院検査部  
〒113-8510 東京都文京区湯島1-5-45  
Clinical laboratory, Tokyo Medical and Dental University

Hospital  
1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan 113-8510  
TEL : 03-5803-5624(直通) FAX : 03-5803-5618  
E-mail : naoya.mlab@tmd.ac.jp

変化の振幅とスピードが現代では一層顕著になってきていると言われている。世界の不確実性を指標化した値（WUI, World Uncertainty Index）の変化はその状況を如実に表している（Fig. 1(B)）。日本国内の状況は、独立行政法人経済産業研究所が発表しているの、興味がある方は参考文献に挙げたURLを参照いただきたい<sup>1)</sup>。

検査室を取り巻く状況も、第8次医療法改正での検体検査の精度確保、がんゲノム医療の提供体制の整備、さらにタスク・シフト/シェアにまつわる臨床検査技師等に関する法律の改正など、臨床検査分野に関わる法改正や計画の見直しが続けに行われ、外部環境の複雑化のペースは早い。また、病院内部に目を向けても検査室に寄せられる要望が多様化・個別化していることを肌身で感じている方も多いであろう。こうした外部・内部環境の変化に対して、検査室の従来のやり方が必ずしも有効に機能しない場面も多くなってきている。

### 両利きの経営

不確実性が増大する環境で、組織が価値を生み出し続け、生き残っていくための経営思想としてC・A・オライリーとM・L・タッシュマンが著した「両利きの経営」は有名である。本書では「成熟事業の成功要因は漸進型の改善、顧客への細心の注意、厳密な実行だが、新興事業の成功要因はスピード、柔軟性、ミスへの耐性だ。その両方ができる組織能力を両利きの経営」であると述べ<sup>2)</sup>、前者を深化、後者を探索と区別し、それらを両立することの重要性を主張している。深化とは組織が有する技術・強み（ケイパビリティ）をより洗練させていく活動、つまり継続的改善を進めることである（Fig. 2）。一方、探索とはケイパビリティの適用範囲の拡大を目論み、既存の市場の外に認知を広めていこうとする学習を含む活動である。

先行きが不透明な環境で、自社の強みが突然無効

(A)

#### VUCA

<b>V</b> olatility	変動性	さまざまな価値観や社会システムが変化すること
<b>U</b> ncertainty	不確実性	気候変動や政治・国家・制度の不確かさ
<b>C</b> omplexity	複雑性	経済のグローバル化により、国家間の法律・制度慣習の違いでビジネスが複雑化
<b>A</b> mbiguity	曖昧性	変動性、不確実性、複雑性が絡み合い、因果関係が不明となって過去の成功事例を応用できない曖昧さ

(B)

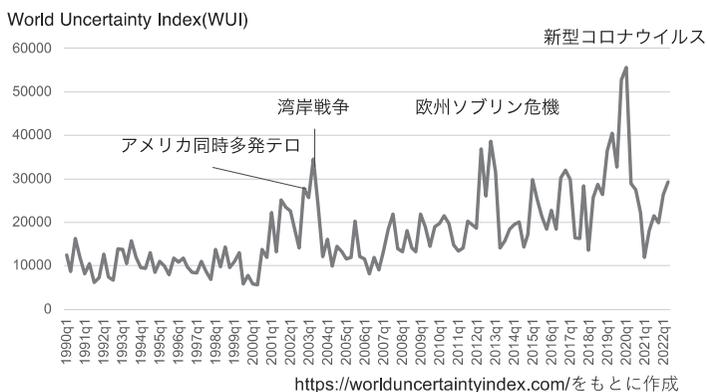


Fig. 1 VUCA

化して勝ち筋が変わることをC・M・クリステンセンは破壊的イノベーションと呼んだ<sup>3)</sup>。例えばデジタルイメージ分野ではスマートフォンがコンパクトデジタルカメラを駆逐したように、いつ自分達の主戦場が失われるかもわからない。両利きの経営は、既存技術の改善（深化）だけではこうした状況に陥

るリスク（これをサクセストラップと呼ぶ）があるため、新しい分野への挑戦やイノベーションを起すための探索活動を進めるべきであると主張する。

### 深化/探索とPDCA/OODA

深化と探索は、組織の向かうベクトルが組織の内か外かの違いがある。またそれぞれが志向するプロセスのフレームワークにも違いがあり、それはPDCAとOODAとして区別される。

PDCAは、ISO15189の国内の普及により臨床検査室でも一般的に知られる言葉となった。PDCAは改善計画（Plan）を策定して、計画を実行（Do）、品質指標による評価（Check）を経て、次の行動（Act）につなげるループからなり、継続的改善を推進するアプローチとして有名である（Fig. 3(A)）。しかし計画駆動型と言われる本アプローチは、計画が立てずらい不確実な状況では、必ずしも有効に機能するとは限らない。将来予測が難しく、置かれた状況も複雑な場合には、絶えず環境を観察し、その時に最善と考えられる行動を選択していくことで環境に適

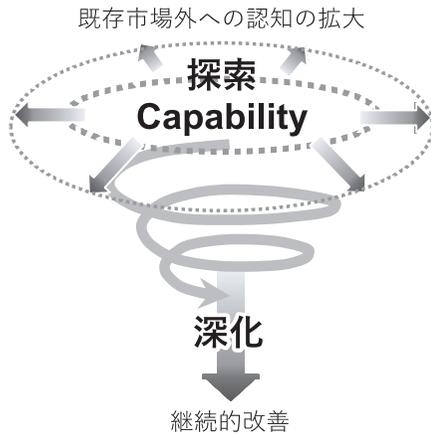


Fig. 2 深化と探索

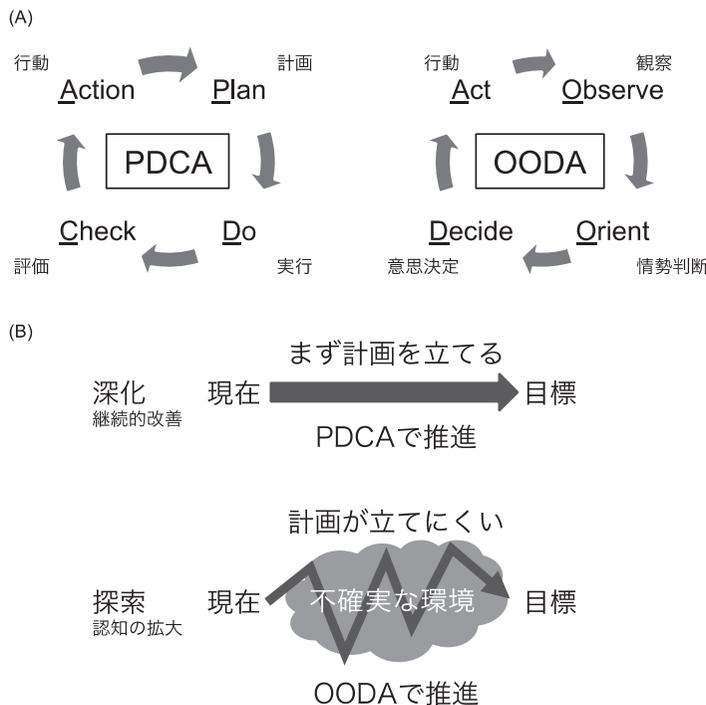


Fig. 3 深化/探索とPDCA/OODAの関係

合的に対応していくことが現実的である。

C・リチャーズは、不確実な状況においてチームが成果を挙げるための手法としてOODAを紹介する<sup>4)</sup>。OODAとは将来が不確実な状況で刻々と変化する環境を観察 (Observe) し、情勢を判断して仮説を構築する (Orient), その上で意思決定を行い (Decide), 速やかに実行する (Act) ループを繰り返し、目の前の状況に即応していくプロセスである。「はじめに」で挙げた例では、検査需要の急拡大と物流の混乱による検査資材の不足に対して、時々刻々と変化する情報を収集して代替資材への変更を即座に決定していく行動はOODAアプローチそのものである。

組織の目標達成に向けてのアプローチ手法としてPDCAとOODAがあるわけだが、どちらか一方を採用すべきという二者択一の問題ではないことに留意する必要がある。あくまで将来の予見性あるいは計画性に基づき、二つの手法は課題に応じて使い分けるべきである。両利きの経営が唱える深化とは計画に基づく漸進的改善を目的とするため計画駆動型のPDCAとの相性がよい。一方、探索では未知領域を明らかにしていくことが目的となるため、仮説検証駆動型のOODAがより適応的であるといえる (Fig. 3(B))。組織は計画駆動型と仮説検証型という異なるアプローチをそれぞれ活用しながら、深化と探索を有機的に結びつけて協調・発展させていくことが求められている。

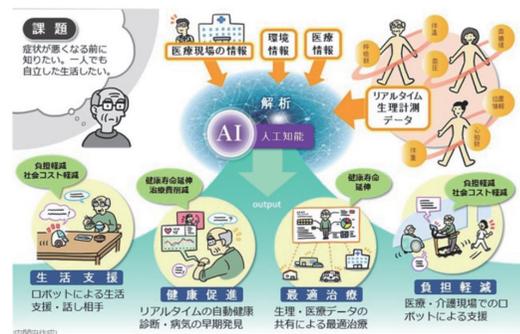
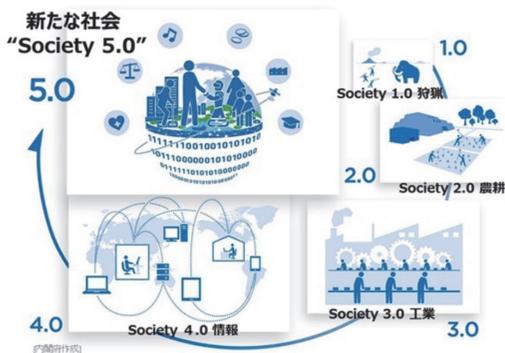
深化と探索の概念を検査室運営の視点で考察した

場合、ISO15189の品質マネジメントシステム (計画駆動型システム) をPDCAで運用しながら、状況の変化に即応する体制あるいは未知領域への臨床検査サービスを展開する力 (OODA, 仮説検証型システム) も有しておくことが重要であるということを示唆する。これは一見するとISO15189の要求事項を貫徹するか、それとも要求事項に対する例外規定を設けるかといった、ISO15189を軸にした二項対立のようにも見える。しかしこれらは相対する概念ではなく、検査室を運営していく上で、状況に応じて併存しうる二項動態の状態であること認識しなければならない。

### 変化を求められるチームが越えなければならない壁

探索能力がより重要となる社会の到来をSociety 5.0の議論は示唆している (Fig. 4)。それは、Society 5.0では、IoTやAIの活用により人とモノ、モノとモノ、サービスとサービスの接続、つまり社会を構成する要素が「接続可能 (Connective)」であるということが極めて重要な特徴となり、従来の垂直統合型の社会から水平統合型の社会へのシフトを予言しているためである。その探索を進めていく組織の帰結として、環境適恰的に自らが“変化”していく必要があることは自明である。

しかし、変化に直面するスタッフは先の見通せない不透明な状況に相対することになり、脅威や危険に身を晒すことへの恐怖 (ストレス感情)、特に不安の感情を抱く<sup>5)</sup>。不安を抱いた個人は、自らの感



内閣府HPから引用  
[https://www8.cao.go.jp/cstp/society5\\_0/index.html](https://www8.cao.go.jp/cstp/society5_0/index.html)

Fig. 4 Society 5.0

情を解決しようとする方向に意識が向いてしまい、本来対処すべきである不確実な状況から逃避的な行動をとるようになる。チームのメンバーも同じ行動を取れば、誰も課題に向き合わずにメンバーを散逸させるような遠心力がチームに作用することになる。

## チームレジリエンスと心理的安全性

困難に直面するチームが求心力を維持し、成果を出すためのヒントとしてチームレジリエンスを考えることは意義がある。レジリエンスとは、個人が環境の変化や困難に直面した際に回復する力であると定義されているが、近年ではチームでいかに困難に対処していくのかという視点で組織としてのレジリエンスの研究が行われている。

モーガンらは、イングランドのラグビーチームを対象にした研究から、チームレジリエンスの土台となる主要な5つの心理的プロセスを挙げている<sup>6)</sup> (Table 1)\*。それぞれのプロセスは、常に全てが等しく重要ということではなく、チームがおかれた状況が時々刻々と変化するなかで、それぞれ強弱が変わってくるということにも言及している。

モーガンらが挙げたこれらの要因は、チーム構成員がチームに対して取る態度を表していると同時に、チームもまた各人の存在を認めることで成り立つというものである。したがって、当然ながらこの5つの要因の下地として、近年特に組織運営において重

要なキーワードである、心理的安全性があることは疑いない。

心理的安全性とは、A・C・エドモンドソンが提唱した概念であり<sup>9)</sup>、自分の考えや意見がチーム内で無知・無能・邪魔・否定的に取られず、安心して発言できるという状態であり、またチームメンバーに共有される信念と定義されている。Google社は、「全体は部分の総和に勝る」(アリストテレス)にちなみ、“Project Aristotle”と名付けられた「効果的なチームを可能とする条件は何か」という問いに対する答えを求める実証研究を行った<sup>10)</sup>。検証の結果、5つの要因を抽出したが、その中でも群を抜いて重要な要因として心理的安全性を挙げている。

## 検査室の振り返り

当院検査部で新型コロナウイルス感染症の検査体制を構築する最初期は、チームレジリエンスをよく発揮していた。検査室内の検査法が未確立だった頃や、検査資材の不足が様々な医療機関で顕在化し始めて現場が混沌とした時は、検査室の管理層が対応の方向性をトップダウンで示すこと以外は、オペレーションはメンバー各人が自律的に活動し、マネージャはその支援に徹した(これは放任ではなく、いわゆるサーバントリーダシップというリーダーシップスタイル<sup>11)</sup>)。病原体遺伝子検査に精通するスタッフは質の高い情報を大学の基礎系研究室から集めて検査室での検査系を確立し、また資材管理を担当しているスタッフは医薬卸からの情報収集だけでなく、代替品を予防的に選定するなど、自分の得

※(各要素の詳細は入山の著書<sup>7)</sup>に詳しいが、特にチーム学習はP・M・センゲの著書<sup>8)</sup>を参照されたい。

Table 1 チームレジリエンスの5つの要素

変革型リーダーシップ	ビジョンを掲げて組織の仕事の魅力を部下に伝え、部下を啓蒙し、新しいことを奨励し、部下の学習や成長を重視する
シェアードリーダーシップ	チームの複数の人間、時には全員がリーダーシップを執る
チーム学習	失敗からチームで学ぶ(学習する組織)
社会的アイデンティティ	メンバー全員が「これは自分のグループである」というアイデンティティをもつ メンバー内での知の交換が活発になる
ポジティブ感情	さまざまなことを肯定的に受け止める個性 探索行動にポジティブに作用

意とする仕事でリーダーシップを発揮した（シェアドリーダーシップ）。また、PCR検査で偽陽性のトラブルが発生した際も、スタッフ個人ではなく検査工程に原因を求め、素早く改善していった（チーム学習）。一連のこうした経過は、2020年当時、不明なことも多いウイルスに対する不安というよりも、ある種の高揚感（ポジティブ感情）がチームを支配していたし、また互いの意見を尊重しながらチームが活動していたことは特に印象深い。

しかしこうした光景は特別なことではなく、モーガンの指摘にあるように、パンデミックに対応した検査室であればその状況に応じて部分的あるいは強弱の違いがあるにせよ、観察されていた事象であると思う。

## おわりに

不確実性の増大に直面する組織は、自らのケイバビリティの深化と探索を両立することが、生き残りのために求められる。計画駆動型のPDCAと仮説検証型のOODAを課題や環境に応じて使い分け、組織が向かうべき深化と探索の両方を拡大していかなければならない。しかし、この過程で個人または組織に要請される“変化”を受け入れていくためには、不透明な状況で生じる“不安”を我々は越える必要がある。心理的安全性に支えられたチームレジリエンスの応用は、チームあるいはメンバーが不安を克服し、自らの変化を後押しする。

3年にわたる新型コロナウイルス対応を経た今、我々が感じる検査室の“変化”とは何なのだろうか。チームレジリエンスを発揮していくつもの困難を克服してきた経験は、検査室に半ば強制的に深化と探索を促してきた。こうした背景は、感染症対応での社会や病院からの臨床検査への期待という後押しもあって、検査室の新しい組織文化の醸成につながった。コロナ前と現在の組織文化のGapを我々は検査

室の“変化”として認識しているのではないだろうか、というのが私の考察である。

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) 日本の政策不確実性指数、独立行政法人経済産業研究所、<https://www.rieti.go.jp/jp/database/policyuncertainty/>（2022年10月17日アクセス）
- 2) C. A. オライリー, M. L. タッシュマン, 両利きの経営, 入山章栄監訳・解説, 富山和彦解説, 渡部典子訳, 東洋経済新報社, p.29, 2019年.
- 3) C・M・クリステンセン, 増補改訂版 イノベーションのジレンマ-技術革新が巨大企業を滅ぼすとき, 玉田俊平太監修, 伊豆原弓訳, 翔泳社, 2001年
- 4) C・リチャーズ, OODA LOOP, 原田勉訳, 東洋経済新報社, 2019年
- 5) R・キーガン, L・L・レイヒー, なぜ人と組織はかわれないのか, 池村千秋訳, 英治出版, p.10-72, 2013年
- 6) Morgan, P. B. C., Fletcher, D., & Sarkar, M. (2015). Understanding team resilience in the world's best athletes: A case study of a rugby union World Cup winning team. *Psychology of Sport and Exercise*, 16(Part 1), 91-100.
- 7) 入山 章栄, 世界標準の経営理論, ダイアモンド社, 2019年
- 8) P・M・センゲ, 学習する組織—システム思考で未来を創造する, 枝廣 淳子訳, 小田 理一郎訳, 中小路佳代子訳, 英治出版, 2011年
- 9) A・C・エドモンドソン, 恐れのない組織—「心理的安全性」が学習・イノベーション・成長をもたらす, 村瀬俊朗解説, 野津智子訳, 英治出版, 2021年
- 10) 「効果的なチームとは何か」を知る, <https://rework.withgoogle.com/jp/guides/understanding-team-effectiveness/#introduction>（2022年10月17日アクセス）
- 11) R・K・グリーンリーフ, サーバントリーダーシップ, 金井壽宏監訳, 金井真弓訳, 英治出版, 2008年

# CNシリーズ凝固搬送システムを使用した凝固検査への影響と運用改善

Effect of CN Series coagulation transport system on hemostasis and operational improvement

近藤真樹<sup>1)</sup> 田村孝子<sup>1)</sup> 菊地千絵<sup>1)</sup> 金子有希<sup>1)</sup> 三浦ひとみ<sup>1)</sup> 佐藤麻子<sup>2)</sup>

**Abstract** Coagulation and fibrinolysis tests are widely used as indicators of bleeding tendency and thrombotic tendency, congenital coagulation and fibrinolytic diseases, and the use of anticoagulants. The contribution of the test results to medical care is significant. At the same time, however, this test is highly susceptible to the effects of blood sampling and sample preservation, and careful attention must be taken when conducting this test. In order to introduce the “CN Series Coagulation Transport System” (coagulation transport system), which consists of the Automated Blood Coagulation Analyzer CN-6000 and a sample transport line, we evaluated the effect of the transport system on coagulation tests before and after its introduction. As a result of residual platelet counting in patient samples before and after transportation, the residual platelet was 10,000/ $\mu$ L or less after centrifugation until the end of measurement, with a few exceptions. As a result of comparing coagulation tests (PT, APTT, fibrinogen) before and after transportation, the slope was within the range of 0.9705 - 1.0281. These results suggest that the use of the coagulation transport system does not affect hemostasis results. The introduction of the coagulation transport system led to a reduction in turnaround time and an improvement in operating effectiveness.

**要旨** 凝固線溶検査は、体内の出血傾向や血栓傾向、先天性凝固線溶系疾患、抗凝固薬使用の指標などに広く用いられる検査であり、その検査結果が臨床に与える影響は少なくない。しかし同時に、採血や検体保存の影響を非常に受けやすい検査でもあり、その取り扱いには注意が必要である。今回我々は、血液凝固測定装置CN-6000と検体搬送ラインで構成された「CNシリーズ凝固搬送システム」(以下、凝固搬送システム)(シスメックス株式会社)を導入するにあたり、凝固搬送システム使用における凝固検査への影響と導入前後の運用面の比較を行った。患者検体を用いて凝固搬送システムを介する前後の血漿中残存血小板数と凝固検査(PT, APTT, フィブリノゲン)を比較した結果、一部の検体を除き遠心後から測定終了まで検体の血漿中残存血小板数は1万/ $\mu$ L未満であり、かつ凝固検査結果では回帰式の傾き0.9705~1.0281の範囲内での差となった。以上の結果より、凝固搬送システムの使用は凝固検査結果に影響がないことが示唆された。また、凝固搬送システムの導入によりTurn Around Time(以下、TAT)の短縮、業務工程の効率化にもつながった。

**Key words** Residual platelet count, Blood coagulation test, Turn around Time

## 1. はじめに

凝固線溶検査は、用いる採血管の種類とクエン酸ナトリウムの濃度、遠心分離前後の保存条件、遠心分離条件

など、検体取り扱いの重要性が日本検査血液学会標準化委員会の凝固検査標準化ワーキンググループで説かれており、コンセンサスが作成されている<sup>1)</sup>。日常検査では正しい測定結果を出すために各施設でその条件を準拠す

Received Apr. 14, 2022; Accepted Jul. 19, 2022  
Maki KONDO<sup>1)</sup>, Takako TAMURA<sup>1)</sup>, Chie KIKUCHI<sup>1)</sup>, Yuki KANEKO<sup>1)</sup>, Hitomi MIURA<sup>1)</sup>, Asako SATO<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東京女子医科大学病院中央検査部

<sup>2)</sup>東京女子医科大学病院臨床検査科

〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1

Department of Clinical Laboratory, Tokyo Women's Medical University Hospital,

8-1 Kawadacho, Shinjyuku-ku, Tokyo 162-8666

Corresponding author: 近藤真樹

TEL: 03-3353-8112 (PHS29229)

E-mail: kondo.maki@twmu.ac.jp

ることは大変重要である。

今回我々は、コンセンサスの遠心条件に基づき検査用サンプルを作成した後、さらに遠心後から凝固搬送システムを使用して検体の移動及び測定機器内での振動も含めて測定直前まで血小板の舞い上がりが無く、血漿中残存血小板数が1万/μL未満を達成できているか、その前後における凝固検査（PT, APTT, フィブリノゲン）の変動を検証した。

また、凝固搬送システム導入前後のTATを比較し、導入効果の検証もあわせて行ったので報告する。

## 2. 対象および測定試薬・機器

### 1) 対象検体

検体は当院検体検査室に提出された患者残余検体53件を使用した。採血管は3.2%クエン酸ナトリウム加テルモベノジェット® II真空採血管で2.0 mL採血管26件及び3.0 mL採血管27件で検討を行った。検体を測定する際、2.0 mL採血管ではヘマトクリット値45.0%以上の検体は除外した。当日ヘマトクリット値が測定できない検体は前回値を参考にした。理由として凝固検査3項目（PT, APTT, フィブリノゲン）の1回の検体必要量が110 μLであり、搬送前の測定+凝固搬送システムを使用して測定の計2回測定分に加えて血小板数2回測定分の検体必要量300 μL+血球吸引デッドボリューム300 μLを考慮すると必要血漿量が不足すると考えた。

### 2) 測定試薬

測定試薬はPT：トロンボレルS, APTT：トロンボチェック APTT-SLA, フィブリノゲン：トロンボチェック Fib(L)（いずれもシスメックス株式会社）を用いた。

### 3) 測定機器

凝固検査測定はシスメックス株式会社の全自動血液凝固測定装置CN-6000 2台が検体搬送ラインで接続されたCNシリーズ凝固搬送システム及び血小板数測定に多項目自動血球計数装置XN-350を使用した。本研究で使用したCNシリーズ凝固搬送システムは検体搬送ラインによって測定装置3台の接続が可能である。10本ラックを架設するとバーコードを読み取り到着確認を実施、その後各装置にて測定を行う。その際、CN-6000は再検査分も吸引する事が可能なため、基本的には一度の搬送で測定は完了する。また、優先的に直接検体を測定することも可能なSTAT機能の使用もできる。通常、計算上はstart yardに検体を投入～搬送～サンプリング～搬送～stock yardに到着するまでに2分程を要する（Fig. 1）。

なお、本研究は東京女子医科大学倫理審査委員会の承認を得て施行した。（承認番号4545-R2）

## 3. 検討方法

### 1) 凝固検査への影響

- 遠心条件は20℃で2.0 mL採血管及び3.0 mL採血管の平均Gがおおよそ2000Gになるように設定し、患者検体を10分間遠心後、振動を最小限に抑えた状態で人の手によってCN-6000のSTAT portに投入しPT, APTT, フィブリノゲンを測定し搬送前の基準データとした。
- 液面より5 mmの深さでXN-350にて血漿中残存血小板数を測定した。
- その後検体をstart yardから凝固搬送システムに投入（Fig. 1-①）、PT, APTT, フィブリノゲンを測定し（Fig. 1-②）、stock yardまで搬送した（Fig. 1-③）。
- 測定および搬送終了後に再度、5 mmの高さでXN-350にて血漿中残存血小板数を測定した。
- 各項目の搬送前と搬送後の測定値から相関性を確認した。

### 2) 参考項目として、血算検体が測定されている検体のみ、ヘマトクリット値、血小板数、MPV（平均血小板容積）の数値との関係性を比較した。

### 3) XN-350の血漿中残存血小板数の同時再現性

血小板数 $26.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ のボランティア検体（2.0 mL採血管及び3.0 mL採血管）を検討検体と同条件で遠心処理後、10回連続測定し平均値（Mean）、標準偏差（SD）、変動係数（CV）を算出した（Table 1）。

### 4) 運用の比較

凝固搬送システム導入前後のTATを比較した（Fig. 2）。

## 4. 結果

### 1) 凝固検査への影響

- 2 mL採血管（Table 2, Fig. 3） n=26

	搬送前 平均値	搬送後 平均値	搬送前後の 回帰式と相関係数	
PT(sec)	17.85	17.68	$y=0.9948x - 0.0835$	$r=0.9993$
PT(%)	60.75	61.87	$y=1.0281x - 0.5832$	$r=0.9992$
PT INR	1.64	1.62	$y=0.9935x - 0.0089$	$r=0.9992$
APTT(sec)	37.20	37.05	$y=0.9705x + 0.9525$	$r=0.9985$
Fibrinogen (mg/dL)	301.16	300.00	$y=0.9869x + 2.7834$	$r=0.9966$

血漿中残存血小板数は搬送前平均値が $0.18 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、搬送後平均値が $0.30 \times 10^4/\mu\text{L}$ であった。検体18は搬送後に $1.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ であった。

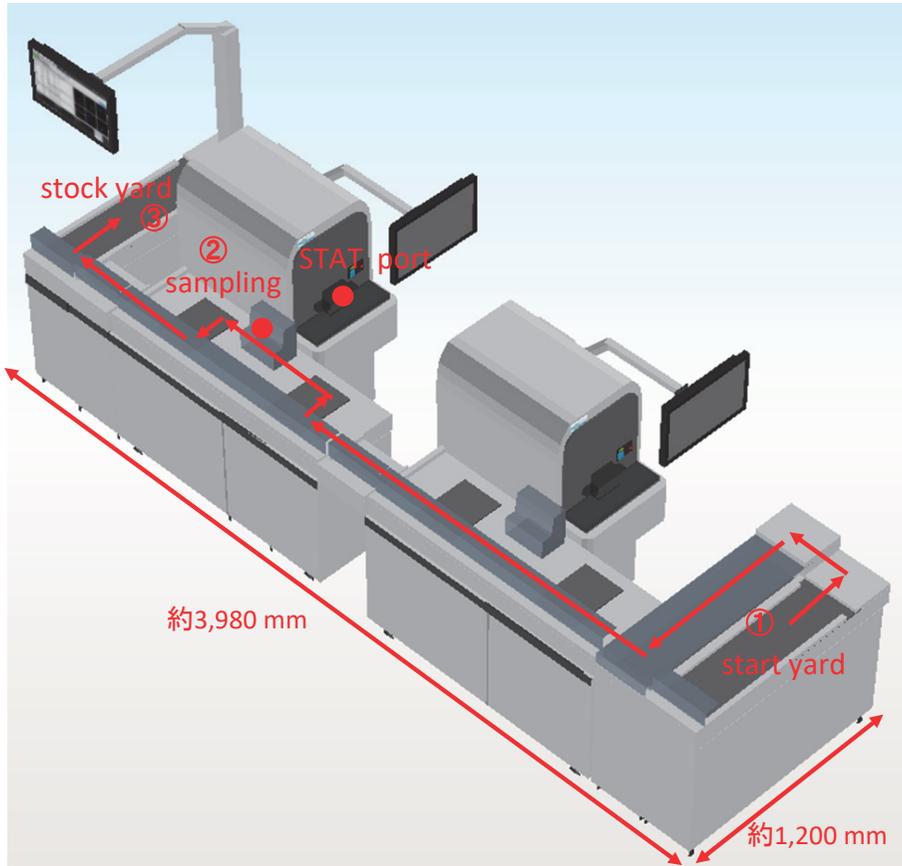


Fig. 1 CN-6000 and CN Series Coagulation Transport Systems

(2) 3 mL採血管 (Table 3, Fig. 4) n=27

	搬送前 平均値	搬送後 平均値	搬送前後の 回帰式と相関係数	
PT(sec)	12.96	12.86	$y=0.9775x + 0.191$	$r=0.9972$
PT(%)	82.16	83.39	$y=1.0127x + 0.186$	$r=0.9919$
PT INR	1.15	1.14	$y=0.9774x + 0.016$	$r=0.9971$
APTT(sec)	34.54	34.43	$y=0.9859x + 0.3758$	$r=0.9986$
Fibrinogen (mg/dL)	355.88	358.42	$y=1.0203x - 4.7026$	$r=0.9976$

血漿中残存血小板数は搬送前平均値が $0.44 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、搬送後平均値が $0.59 \times 10^4/\mu\text{L}$ であった。検体28と検体37は搬送後に $1.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ であった。また検体29,32,33は搬送前から $1.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上であった。

2) 参考項目データ

当日に同時に測定が可能であった血算検体 (2.0 mL採血管: 23件, 3.0 mL採血管: 22件) の血小板数, MPV, ヘマトクリット値を示す (Table 2: 2 mL採血管及び

Table 1 XN350 Platelet count and Precision

	2.0mL ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	3.0mL ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )
1回目	0.0	0.2
2回目	0.0	0.2
3回目	0.0	0.1
4回目	0.1	0.2
5回目	0.1	0.1
6回目	0.0	0.1
7回目	0.1	0.1
8回目	0.1	0.1
9回目	0.2	0.1
10回目	0.3	0.1
Mean	0.1	0.1
S.D.	0.10	0.05
C.V.(%)	1.10	0.37

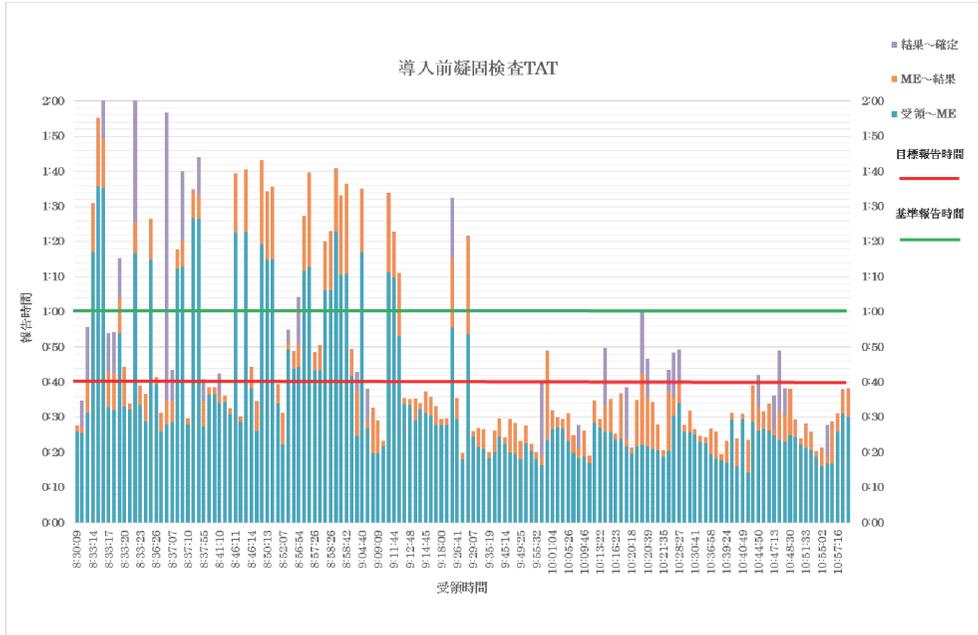


Fig. 2-1 TAT of coagulation tests before transportation system introduction.

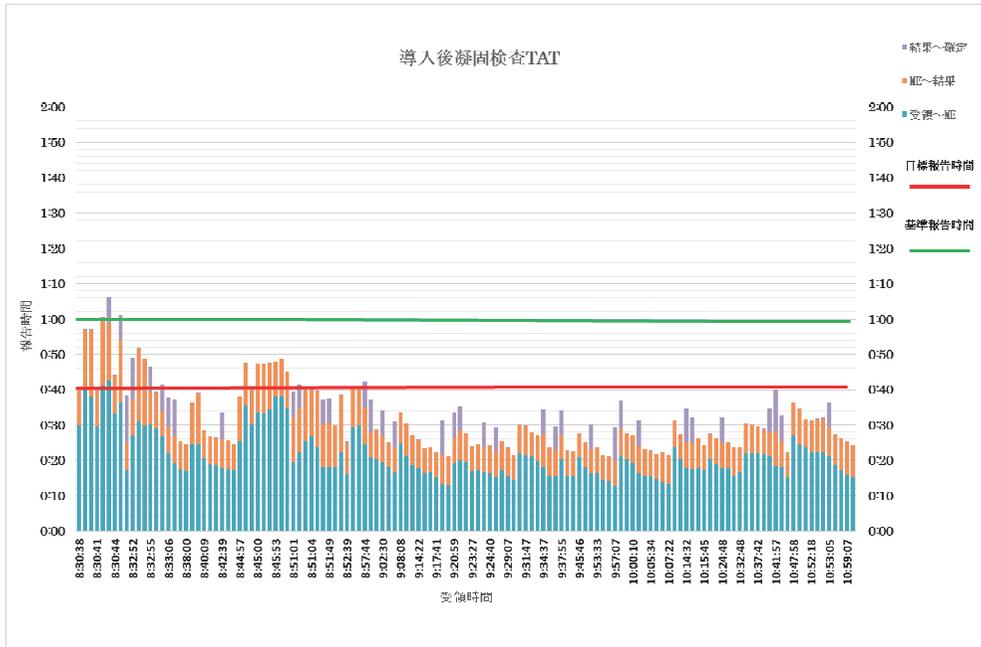


Fig. 2-2 TAT of coagulation tests after transportation system introduction.

**Table 2** Changes in coagulation test results and residual platelet count before and after transportation of a 2.0mL blood collection tube.

	measurement data												reference data								
	PT(sec)			PT(%)			PT-INR		APTT(sec)			Fibrinogen(mg/dL)			residual platelet count( $\times 10^9/\mu\text{L}$ )		PLT( $\times 10^9/\mu\text{L}$ )	MPV(fL)	Ht(%)		
	before	after	difference	before	after	difference	before	after	difference	before	after	difference	before	after	difference	before	after	difference			
Sample1	10.3	10.3	0.0	120.6	120.6	0.0	0.89	0.89	0.00	27.7	28.0	0.30	231	235	4	0.0	0.1	0.1	23.5	9.3	39.8
Sample2	10.6	10.3	-0.3	113.8	120.6	6.8	0.92	0.89	-0.03	29.3	29.4	0.10	245	245	0	0.1	0.1	0.0	17.7	9.2	40.6
Sample3	16.1	15.7	-0.4	51.7	54.0	2.3	1.46	1.42	-0.04	58.6	56.2	-2.40	386	380	-6	0.1	0.6	0.5	15.0	10.4	25.8
Sample4	24.5	24.2	-0.3	31.3	31.8	0.5	2.32	2.28	-0.04	38.5	38.4	-0.10	296	299	3	0.1	0	-0.1			
Sample5	11.1	11.0	-0.1	103.6	105.5	1.9	0.97	0.96	-0.01	35.3	35.1	-0.20	258	261	3	0.1	0.1	0.0	19.4	9.8	37.5
Sample6	23.8	24.0	0.2	32.1	32.1	0.0	2.24	2.26	0.02	35.1	35.1	0.00	315	315	0	0.1	0.6	0.5	19.8	10.0	33.7
Sample7	11.2	11.2	0.0	101.7	101.7	0.0	0.98	0.98	0.00	30.7	30.8	0.10	289	289	0	0.2	0.2	0.0	36.4	9.5	35.4
Sample8	29.2	29.1	-0.1	39.1	39.3	0.2	1.87	1.86	-0.01	34.7	34.8	0.10	342	342	0	0.2	0.9	0.7			
Sample9	15.3	15.3	0.0	56.5	56.5	0.0	1.38	1.38	0.00	31.4	31.4	0.00	255	255	0	0.2	0.2	0.0	22.6	10.1	43.3
Sample10	13.2	13.1	-0.1	73.0	74.0	1.0	1.17	1.16	-0.01	39.6	39.8	0.20	399	386	-13	0.2	0.3	0.1	16.6	13.4	34.3
Sample11	11.9	11.8	-0.1	90.0	91.5	1.5	1.05	1.04	-0.01	30.1	29.8	-0.30	194	194	0	0.1	0.2	0.1	8.6	12.7	39.9
Sample12	22.7	22.8	0.1	34.2	34.0	-0.2	2.13	2.14	0.01	37.7	37.7	0.00	272	266	-6	0.2	0.2	0.0	16.4	9.9	34.0
Sample13	12.8	12.7	-0.1	77.6	78.8	1.2	1.1	1.10	-0.03	32.5	32.3	-0.20	406	413	7	0.1	0.1	0.0	19.4	9.6	40.6
Sample14	11.1	11.0	-0.1	103.6	105.5	1.9	0.97	0.96	-0.01	28.9	28.6	-0.30	328	328	0	0.2	0.2	0.0	13.0	10.7	37.3
Sample15	19.8	19.5	-0.3	40.0	40.7	0.7	1.83	1.80	-0.03	41.3	40.7	-0.60	311	315	4	0.2	0.2	0.0	15.8	8.8	37.7
Sample16	28.4	28.4	0.0	26.1	26.1	0.0	2.72	2.72	0.00	43.2	43.2	0.00	259	259	0	0.2	0.1	-0.1	16.9	10.4	37.5
Sample17	26.7	26.1	-0.6	28.4	29.1	0.7	2.55	2.48	-0.07	51.9	51.5	-0.40	299	299	0	0.2	0.1	-0.1			
Sample18	21.6	21.3	-0.3	36.2	36.8	0.6	2.02	1.99	-0.03	41.0	41.1	0.10	352	347	-5	0.4	1.0	0.6	16.2	8.3	28.2
Sample19	17.4	16.9	-0.5	46.4	48.0	1.6	1.59	1.54	-0.05	34.9	35.2	0.30	428	428	0	0.2	0.2	0.0	20.0	9.4	33.3
Sample20	18.8	18.2	-0.6	42.5	44.1	1.6	1.73	1.67	-0.06	40.9	40.4	-0.50	296	285	-11	0.1	0.1	0.0	11.9	9.7	32.9
Sample21	24.6	24.1	-0.5	31.2	31.9	0.7	2.33	2.27	-0.06	39.5	39.0	-0.50	247	246	-1	0.1	0.2	0.1	22.7	9.3	39.8
Sample22	10.5	10.3	-0.2	116.0	120.6	4.6	0.91	0.89	-0.02	25.0	25.0	0.00	222	220	-2	0.1	0.1	0.0	13.8	10.4	42.1
Sample23	17.5	17.5	0.0	46.1	46.1	0.0	1.60	1.60	0.00	32.1	32.3	0.20	299	289	-10	0.4	0.8	0.4	17.7	9.9	39.6
Sample24	22.4	22.5	0.1	34.7	34.5	-0.2	2.10	2.11	0.01	40.2	40.5	0.30	285	285	0	0.4	0.2	-0.2	14.5	10.00	32.2
Sample25	28.5	28.3	-0.2	26.3	26.3	0.0	2.73	2.71	-0.02	37.5	37.5	0.00	324	328	4	0.1	0.2	0.1	21.5	10.4	36.1
Sample26	13.2	13.0	-0.2	76.1	76.0	-0.1	1.14	1.12	-0.02	39.5	39.5	0.00	301	300	-1	0.5	0.8	0.3	51.5	8.7	25.7
Mean	17.85	17.68	-0.18	80.75	81.87	1.12	1.64	1.62	-0.02	37.20	37.05	-0.15	301	300	-1	0.16	0.18	0.12	19.6	10.0	36.0
Min	10.3	10.3	0.0	26.3	26.4	0.1	0.89	0.89	-0.00	25.0	25.0	-0.00	194	194	-0.00	0.0	0.0	-0.2	11.9	8.3	25.7
Max	28.5	28.4	-0.2	120.6	120.6	0.0	2.73	2.72	-0.02	60.2	60.5	0.3	301	300	-1	0.5	1.0	0.7	51.5	10.4	42.1

**Table 3** Changes in coagulation test results and residual platelet count before and after transportation of a 3.0 mL blood collection tube.

	measurement data												reference data								
	PT(sec)			PT(%)			PT-INR		APTT(sec)			fibrinogen(mg/dL)			residual platelet count( $\times 10^9/\mu\text{L}$ )		PLT( $\times 10^9/\mu\text{L}$ )	MPV(fL)	Ht(%)		
	before	after	difference	before	after	difference	before	after	difference	before	after	difference	before	after	difference	before	after	difference			
Sample27	12.8	12.7	-0.1	77.6	78.8	1.2	1.13	1.12	-0.01	35.2	35.5	0.3	443	452	9	0.4	0.8	0.4	27.4	10.4	31.9
Sample28	14.1	14.2	0.1	65.1	64.3	-0.8	1.26	1.27	0.01	33.6	33.2	-0.4	269	264	-5	0.7	1.0	0.3	20.3	9.9	30.0
Sample29	14.1	14.2	0.1	65.1	64.3	-0.8	1.26	1.27	0.01	31.8	31.7	-0.1	231	229	-2	1.2	1.2	0.0			
Sample30	14.3	14.5	0.2	63.5	62.0	-1.5	1.28	1.30	0.02	35.4	35.8	0.4	342	342	0	0.7	0.8	0.1	16.2	9.8	32.4
Sample31	11.9	12.1	0.2	90.0	87.0	-3.0	1.05	1.07	0.02	48.1	48.5	0.4	209	209	0	0.4	0.4	0.0	9.4	10.1	30.3
Sample32	11.9	11.8	-0.1	90.0	91.5	1.5	1.05	1.04	-0.01	32.3	32.5	0.2	499	521	22	1.1	1.2	0.1	28.9	9.6	36.7
Sample33	11.5	11.5	0.0	96.1	96.1	0.0	1.01	1.01	0.00	32.2	32.6	0.4	570	584	14	1.2	1.3	0.1	39.8	9.4	24.5
Sample34	15.1	15.0	-0.1	57.8	58.5	0.7	1.36	1.35	-0.01	32.5	32.5	0.0	452	443	-9	0.1	0.5	0.4	31.1	10.3	38.5
Sample35	12.0	12.2	0.2	88.4	85.5	-2.9	1.06	1.08	0.02	36.9	36.5	-0.4	292	292	0	0.1	0.2	0.1	10.2	10.70	23.8
Sample36	11.5	11.5	0.0	96.4	96.4	0.0	1.01	1.01	0.00	30.9	30.8	-0.1	279	269	-10	0.9	1.1	0.2	16.2	9.7	19.1
Sample37	11.4	11.4	0.0	98.1	98.1	0.0	1.00	1.00	0.00	27.7	27.6	-0.1	269	266	-3	0.3	0.4	0.1	20.3	9.8	33.8
Sample38	12.2	12.1	-0.1	85.5	87.0	1.5	1.08	1.07	-0.01	29.1	29.1	0.0	489	479	-10	0.3	0.3	0.0	18.6	9.8	43.0
Sample39	12.0	11.9	-0.1	88.4	90.0	1.6	1.06	1.05	-0.01	32.1	31.8	-0.3	276	272	-4	0.5	0.8	0.3	38.6	9.9	28.3
Sample40	10.1	10.2	0.1	125.5	123.0	-2.5	0.87	0.88	0.01	26.0	25.9	-0.1	224	220	-4	0.3	0.4	0.1	4.6	12.2	24.1
Sample41	12.0	12.0	0.0	88.4	88.4	0.0	1.06	1.06	0.00	35.0	34.8	-0.2	292	296	4	0.2	0.6	0.4	14.8	9.3	30.2
Sample42	12.8	12.8	0.0	77.6	77.6	0.0	1.13	1.13	0.00	34.5	34.3	-0.2	413	435	22	0.4	0.5	0.1			
Sample43	14.7	14.9	0.4	60.5	62.5	2.0	1.32	1.28	-0.04	49.1	48.2	-0.9	435	443	8	0.5	0.5	0.0			
Sample44	17.5	17.3	-0.2	46.1	46.7	0.6	1.60	1.58	-0.02	38.7	38.4	-0.3	355	355	0	0.1	0.2	0.1	6.5	11.8	37.9
Sample45	11.8	11.6	-0.2	91.5	94.7	3.2	1.04	1.02	-0.02	45.2	44.8	-0.4	413	420	7	0.1	0.8	0.7	10.7	10.5	32.8
Sample46	11.7	11.5	-0.2	93.1	96.4	3.3	1.03	1.01	-0.02	30.9	30.6	-0.3	311	324	13	0.2	0.3	0.1	12.0	10.3	38.6
Sample47	10.6	10.4	-0.2	113.8	118.3	4.5	0.92	0.90	-0.02	30.3	30.2	-0.1	233	240	7	0.2	0.3	0.1	25.5	9.2	41.1
Sample48	22.3	21.9	-0.4	34.9	35.6	0.7	2.09	2.05	-0.04	38.6	38.3	-0.3	215	222	7	0.2	0.1	-0.1			
Sample49	12.2	12.0	-0.2	85.5	88.4	2.9	1.08	1.06	-0.02	28.5	28.6	0.1	279	279	0	0.2	0.3	0.1	14.8	11.1	37.0
Sample50	12.5	12.1	-0.4	81.4	87.0	5.6	1.11	1.07	-0.04	36.6	36.2	-0.4	521	521	0	0.6	0.7	0.1	32.1	10.0	29.8
Sample51	11.2	10.8	-0.4	101.7	109.5	7.8	0.98	0.94	-0.04	31.3	30.9	-0.4	510	510	0	0.4	0.5	0.1			
Sample52	13.0	12.7	-0.3	74.2	76.8	2.6	1.15	1.12	-0.03	34.4	34.6	0.2	532	532	0	0.2	0.3	0.1	7.7	11.4	41.6
Sample53	12.8	12.6	-0.1	80.9	83.9	3.0	1.10	1.08	-0.02	35.7	35.7	0.0	408	408	0	0.3	0.5	0.2	32.1	8.9	28.7
Mean	12.96	12.86	-0.10	82.16	83.39	1.16	1.15	1.14	-0.01	34.54	34.43	-0.12	355.88	358.42	2.54	0.44	0.59	0.15	20.40	10.19	32.46
Min	10.1	10.2	0.1	34.9	35.6	0.7	0.9	0.9	0.0	26.0	25.9	-0.9	209.0	209.0	-0.00	0.1	0.1	-0.1	4.6	8.9	19.1
Max	22.3	21.9	0.2	125.5	123.0	2.5	1.21	1.21	0.00	49.1	48.5	0.6	570.0	584.0	14.0	1.2	1.2	0.7	62.1	12.2	43.0

**Table 3** : 3 mL採血管)。

3) XN-350の血漿中残存血小板数の同時再現性 (Table 1)

2.0 mL採血管のMean値は $0.1 \times 10^9/\mu\text{L}$ , SDは0.10, CVは1.10 %であった。3.0 mL採血管のMean値は $0.1 \times 10^9/\mu\text{L}$ , SDは0.05, CVは0.37 %であった。</

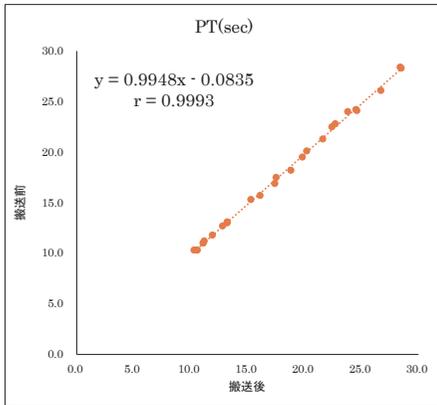


Fig. 3-1 PT (sec) Correlation before and after transportation

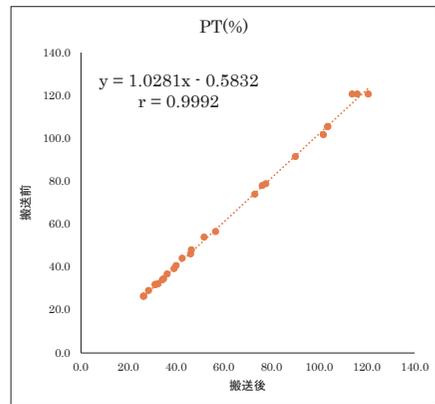


Fig. 3-2 PT (%) Correlation before and after transportation

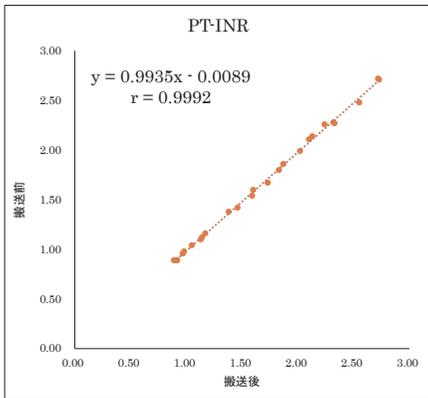


Fig. 3-3 PT (INR) Correlation before and after transportation

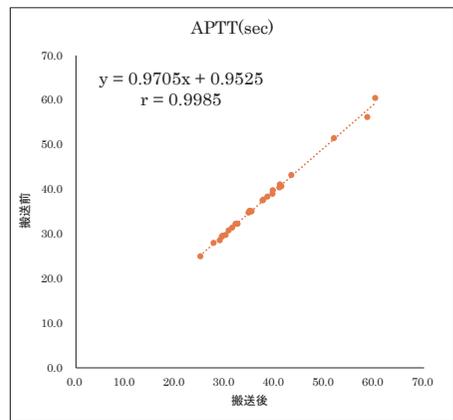


Fig. 3-4 APTT Correlation before and after transportation

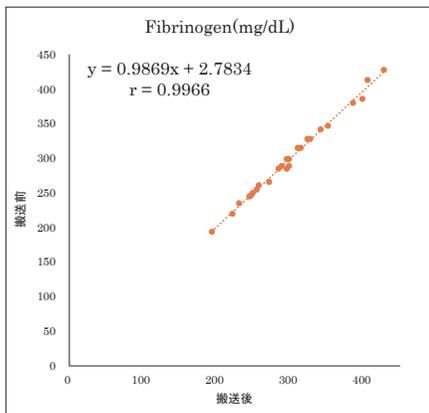


Fig. 3-5 Fibrinogen Correlation before and after transportation

## 5. 考察

今回の検討より凝固検査（PT, APTT, フィブリノゲン）は遠心分離直後の搬送前の測定値と凝固搬送システムを用いた搬送後の測定値を回帰式と相関係数を用いて比較すると、2.0 mL採血管及び3.0 mL採血管で傾き：0.9705～1.0281, 相関係数：0.9919～0.9993であり良好な相関が認められた。このことから搬送前後で測定値が乖離することはなく、凝固搬送システムを使用しても検査結果に影響がないことが確認できた。

同時に測定した血漿中残存血小板数について、2 mL採血管では遠心前で全検体が1万/μL未満を達成していたが、1検体（検体18）で凝固搬送システム使用後1万/μLとなった。さらに3 mL採血管では凝固搬送システム使用後5検体（検体28,29,32,33,36）で血漿中残存血小板数が1万/μL以上（最高値で1.2万/μL）となったが、そのうち3件では遠心直後から1万/μL以上（最高値で1.2万/μL）であり凝固搬送システム使用による血小板舞い上がりの影響ではなかった。

これらの6検体を最も残存血小板が影響を与える項目と考えられるAPTTで考察してみると、2ml採血管検体18では遠心直後の血小板数0.4万/μLに対してAPTT41.0秒、凝固搬送システム使用後の血小板数10万/μLに対してAPTT41.1秒と凝固搬送システムの使用がAPTT値に影響を及ぼしている可能性は低いと考えられた。3 mL採血管での5検体はAPTT値が正常域ではあるが、こちらもすべて同様に凝固搬送システム使用による影響はなかった。なお、遠心直後から残存血小板数1万/μL以上であった3件に関しては臨床背景より、抗リン脂質症候群などの血栓症やDICなどの凝固系疾患はなかった事が確認できている。

凝固搬送システム使用後に血漿中残存血小板数が1万/μLを超えた原因として、参考項目として測定した血小板数、MPV、ヘマトクリット値を他検体と比較したが、明らかな関係性は認められず血小板数や大きさ、血漿量とは関連が無いと思われた。手作業の移動や機器の振動はやむを得ないが、検体によっては血漿中の残存血小板数が1万/μL未満とならない場合もあることは考慮する必要がある。また、補足として本検討で使用したXN-350の血小板数1万/μL未満の同時再現性は良好であり機器の測定誤差ではないと言える。

測定前の遠心処理は各施設で使用している採血管、遠心分離条件により残存血小板数をコントロールする事の重要性が報告されている<sup>2)3)</sup>。当施設では凝固線溶検査のオーダー内容にあわせて採血管を2 ml, 3 mlと2種類

使用しているが混在して遠心しているため、遠心時には2種類の採血管の間で有効遠心力を決定している。今回、3 mL採血管では検体によっては設定遠心条件で血漿中残存血小板数が必ずしも1万/μL未満にならないことが判明した。検討を実施したPT, APTT, フィブリノゲンでは測定結果に影響はなかったが、血漿中の残存血小板数がループスアンチコアグラント（LA）の偽陰性を招く報告もあることから<sup>4)</sup>、採血管種を統一するかそれぞれの採血管種にあわせた遠心条件の設定が今後の課題である。

凝固搬送システムを導入した効果として、TATの大幅な短縮と業務工程効率化の実現がある。TATに関して、導入前後の入院検体と外来検体が一番多く集まる朝の8:30～10:59で検体の受領から結果報告までの時間をグラフにした（Fig. 2-1及びFig. 2-2）。以前の装置は検査室で検体を受領しても、測定中に装置へ投入する事が出来なかったため、混雑時間帯には遠心後の測定待ちの状態が長く、報告までに2時間近くを要する検体もあった。導入後は搬送ラインに検体を架設することで滞ることなく2台の装置に搬送され、再検分の検体吸引もされることから再検体も含めてほとんどの検体が基準報告時間の60分以内で報告できた。さらに目標報告時間の40分を約8割が達成できるようになった。また、開栓作業や再検査のための検体ピックアップ作業の削減や、更に凝固搬送システムを導入したことで検体測定時にバーコードの向きを揃える必要も無くなり、こういったマニュアル作業の大幅な削減が業務工程の効率化に大きく寄与しており、それらも含めてTATの改善につながっていると考える。

## 6. 結論

CNシリーズ凝固搬送システムを使用している凝固検査（PT, APTT, フィブリノゲン）は検体搬送前後で測定値に大きな変動はなく、遠心後から測定終了までの血漿中残存血小板数は1万/μL前後であった。特に残存血小板が影響を受ける可能性のあるAPTTも検査結果に影響しないことが示唆されたが、測定項目によっては注意が必要である。また、CNシリーズ凝固搬送システムの導入によりTurn Around Timeの大幅な短縮、業務工程の効率化にもつながった。

本論文の内容は日本臨床検査自動化学会第51回大会において発表したものに追加検討を加えたものである。

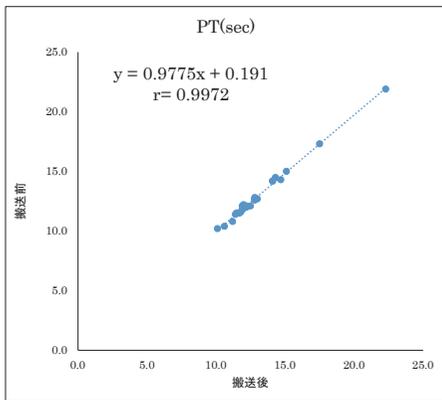


Fig. 4-1 PT (sec) Correlation before and after transportation

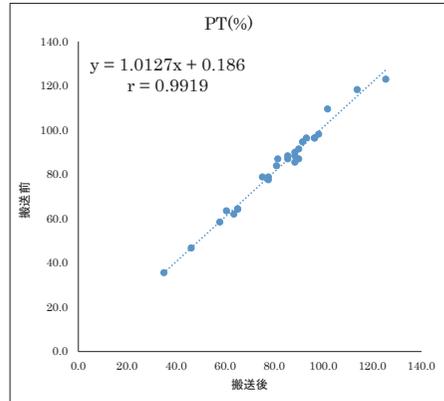


Fig. 4-2 PT (%) Correlation before and after transportation

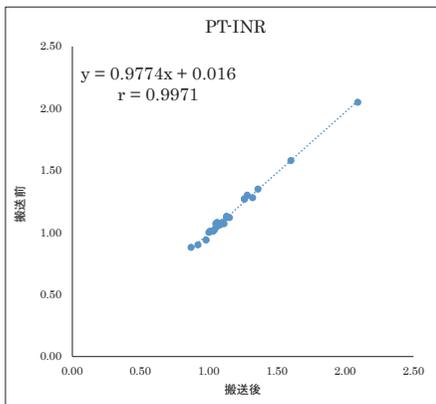


Fig. 4-3 PT (INR) Correlation before and after transportation

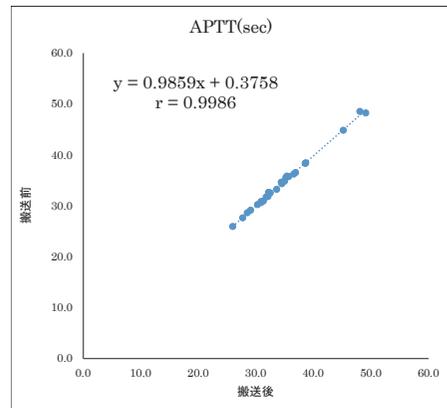


Fig. 4-4 APTT Correlation before and after transportation

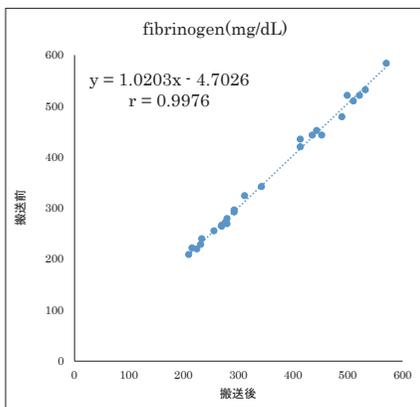


Fig. 4-5 Fibrinogen Correlation before and after transportation

## 文 献

- 1) 家子正裕, 小宮山豊, 山崎哲, 片桐尚子ほか. 凝固検体取り扱いに関するコンセンサス. 日本検査血液学会雑誌. 2016;17(2)149-168
- 2) Approved guideline 5th ed H21-A5: Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline Fifth Edition <http://shopping.netsuite.com/s.nl/c.1253739/it.A/id.318/f>
- 3) 小宮山豊, 古賀正亨: データに影響する採血手技. 臨床検査 59:20-25, 2015.
- 4) Yoshida M, Naito S, Morikawa C, Kumano O, Murakami M, et al : Is plasma separated from blood by double centrifugation useful for determination of lupus anticoagulant? Thromb Haemost 9 (Supple): 879, 2011.

# 化学発光酵素免疫測定法を用いたインフルエンザウイルス抗原検出試薬 「ルミパルスプレスト Flu-A & B」の性能評価

Performance evaluation of LUMIPULSE Presto Flu-A&B, a reagent for detection of influenza virus antigens using chemiluminescent enzyme immunoassay

佐藤勇樹<sup>1),2)</sup> 菫澤慎也<sup>1)</sup> 米澤 仁<sup>1)</sup> 片山雄貴<sup>1)</sup> 田中真輝人<sup>1),2)</sup>  
浅沼康一<sup>1)</sup> 藤谷好弘<sup>2),3)</sup> 高橋 聡<sup>1),2),3)</sup>

**Abstract** We evaluated the performance of the LUMIPULSE Presto Flu-A&B (Presto) using nasopharyngeal swabs obtained from healthcare workers with suspected influenza. The intermediate precision and repeatability of Presto were sufficient for daily use. It was also confirmed that there was proportional relationship between the amount of luminescence signals and viral loads. The sensitivity and specificity of Presto were 68.6 % and 100.0 %, respectively, compared with the nucleic acid amplification method. Presto would be a clinically useful reagent because it does not require complicated operations, is inexpensive, and can process multiple samples. However, it should be noted that we used cryopreserved samples in this study, which might have affected the sensitivity by freezing and thawing.

**Key words** influenza virus, Lumipulse® L2400, chemiluminescent enzyme immunoassay system, sensitivity,

## 1. はじめに

インフルエンザは、我が国において主に冬季に流行し<sup>1)</sup>、高熱、頭痛、関節痛、筋肉痛、全身倦怠感などの強い全身症状を呈する<sup>2)</sup>。また、医療関連施設において、インフルエンザは医療従事者と入院患者との間で医療関連感染を引き起こす懸念がある<sup>3)</sup>。したがって、インフルエンザウイルス検査は、感染者を早期に発見し適切な治療と隔離を行うために、重要な役割を担っている。我が国におけるインフルエンザウイルスの検出は、主にイムノクロマト法を原理とする迅速抗原検査が用いられている。迅速抗原検査は、操作が簡便で迅速性に優れてい

るが、検出感度は核酸増幅検査に比べ、劣ることが報告されている<sup>4)</sup>。また、培養検査は、操作手技の煩雑さ、結果判定に日数を要することから、日常検査には適していない。一方、核酸増幅検査は、全自動で操作が簡便な機器も販売されており、感度、特異度ともに高い<sup>5)</sup>ものの、高価な試薬が多く、リアルタイムに多検体処理可能な機器は限られている。

そこで、2020年12月、化学発光酵素免疫測定法（以下CLEIA）を原理とするインフルエンザウイルス抗原検出試薬「ルミパルスプレスト Flu-A & B」（以下プレスト、富士レジオ株式会社）が開発された。プレストは、240テスト/時間の高い処理能力を有する「ルミパルス®

Received Aug. 22, 2022; Accepted Oct. 24, 2022  
Yuki SATO<sup>1),2)</sup>, Shinya NIRASAWA<sup>1)</sup>, Hitoshi YONEZAWA<sup>1)</sup>, Yuki KATAYAMA<sup>1)</sup>, Makito TANAKA<sup>1)</sup>, Kouichi ASANUMA<sup>1)</sup>, Yoshihiro FUJIYA<sup>2),3)</sup>, Satoshi TAKAHASHI<sup>1),2),3)</sup>

<sup>1)</sup>札幌医科大学附属病院検査部  
Division of Laboratory Medicine, Sapporo Medical University Hospital, Japan

<sup>2)</sup>札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

Department of Infection Control and Laboratory

Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, Japan

<sup>3)</sup>札幌医科大学附属病院感染制御部

Division of Infection Control, Sapporo Medical University Hospital, Japan

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

Corresponding Author : Yuki SATO

Tel : 011-211-6111(内線36450) FAX : 011-622-8502

E-mail : sato.yuuki@sapmed.ac.jp

L2400」(富士レリオ株式会社)の専用試薬であり、検体処理が簡便で、測定時間も約25分と短い。今回我々は、インフルエンザ疑似症の医療従事者から得られた検体を用いてプレストの性能評価を行った。

## 2. 対象および方法

### 1) 対象

2018年2月から2020年3月までに札幌医科大学附属病院でインフルエンザ疑似症を呈した医療従事者のうち、同意が得られた164名を対象とした。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実施した(承認番号:292-118)。

### 2) 試薬および測定機器

検討試薬としてプレストを用い、全自動化学発光酵素免疫測定システム「ルミパルス<sup>®</sup> L2400」にて測定を行った。比較対照は国立感染症研究所推奨法<sup>6)</sup>と同等の分析性能を有する<sup>7)</sup>「Xpert Xpress Flu/RSV」(以下Xpert)を用い、「GeneXpert<sup>®</sup> XVI」(いずれもベックマン・コールター株式会社)にて測定を行った。操作は添付文書に従って実施した。プレストの判定は、添付文書に従い、カットオフインデックス(以下C.O.I.)が1.0未満を示す検体を陰性、1.0以上を陽性とした。

### 3) 方法

検体採取は、Xpert Nasopharyngeal Sample Collection Kit(ベックマン・コールター株式会社)またはコパンUTM, 305C(Copan Diagnostics)の付属の液体培地および綿棒を用いた。対象から計176件の鼻咽頭粘液を採取後、綿棒を液体培地に入れ、測定直前まで-80℃で保存した。検討時は、室温で融解し、測定を行った。

#### (1) 併行精度

プレストを用いて4濃度のプール検体を用いた。プレストは基準範囲がないため、任意で濃度を設定し、C.O.I. 1.0未満をLow, 1.0より少し高い濃度をMedium, さ

ら高い濃度High, 極端に高い濃度をVery highとした。それぞれを20回連続測定して得られたC.O.I.の平均値、標準偏差(以下SD), 変動係数(以下CV)により評価した。

#### (2) 室内精度

初回キャリブレーション後、プレストを用いて4濃度のプール検体(濃度設定は併行精度と同様)を1日2回20日間測定して得られたC.O.I.の平均値, SD, CVにより評価した。

#### (3) 比較対照試薬との判定結果の比較

176例の検体について、Xpertを比較対照として、プレストの感度, 特異度, 全体一致率,  $\kappa$ 係数を算出した。また、McNemar's testを用いて、インフルエンザウイルス検出法の感度を比較した。さらに、Xpert, プレストがともに陽性であった群と、Xpert陽性かつプレスト陰性であった群との間で、Xpertのcycle threshold(以下Ct)値に差があるか、Student's t-testにより解析した。

#### (4) 希釈による感度試験

A型インフルエンザウイルスとB型インフルエンザウイルスそれぞれの陽性検体を段階希釈後、Xpertとプレストでそれぞれ測定し、両試薬の検出感度を比較した。

#### (5) 相関性

Xpertとプレストがともに陽性となった検体のCt値と発光量の相関について、Spearmanの相関係数および無相関検定により評価した。

## 3. 成績

#### (1) 併行精度

併行精度のCVは最大2.63%であった(表1)。

#### (2) 室内精度

室内精度のCVは8.51~12.8%であった(表2)。

#### (3) 比較対照試薬との判定結果の比較

Xpertとプレストの判定結果を表3に示した。Xpertとプレストの判定一致率は90.9%であった。176

Table 1 Repeatability of LUMIPULSE Presto Flu-A&B.

	(n=20)			
	Low	Medium	High	Very high
Mean <sup>a</sup> (C.O.I.)	0.50	1.95	7.57	101.66
SD	0	0.05	0.19	1.19
CV (%)	0	2.63	2.58	1.17

<sup>a</sup>Mean of C.O.I. obtained from 20 consecutive measurements of pool samples. C.O.I., cut off index; SD, standard deviation; CV, coefficient of variation.

Table 2 Intermediate precision of LUMIPULSE Presto Flu-A&B.

	(n=40)			
	Low	Medium	High	Very high
Mean <sup>a</sup> (C.O.I.)	0.37	1.22	4.63	63.40
SD	0.05	0.14	0.59	5.40
CV (%)	12.6	11.5	12.8	8.51

<sup>a</sup>Mean of C.O.I. obtained by measuring pooled samples for 20 days (Measured twice per day). C.O.I., cut off index; SD, standard deviation; CV, coefficient of variation.

例中、不一致となった16例はすべてXpert陽性、プレスト陰性であった (Table 4)。また、プレストの特異度は100 %であったが感度は68.6 %と、Xpertとプレストの感度には有意な差を認めた ( $p < 0.01$ )。さらに、Xpert陽性、プレスト陰性であった群は、両者陽性だった群と比較してCt値が有意に高かった ( $p < 0.01$ , Fig. 1)。

(4) 希釈による感度試験

プレストは $10^1$ 倍希釈まで、Xpertは $10^4 \sim 10^5$ 倍希釈まで陽性であった (Table 5)。

(5) 相関性

XpertとプレストのSpearman相関係数は-0.811で、負の相関を認めた ( $p < 0.01$ , Fig. 2)。

4. 考察

今回我々は、インフルエンザ疑似症を呈した医療従事者由来の176検体を用いて、プレストの性能を評価した。その結果、測定精度は日常使用する上で十分な成績であった。Xpertとプレストの判定一致率は90.9 %、 $\kappa$ 係数は0.77と概ね良好な一致を示した。しかし、Xpert陽性、プレスト陰性の判定不一致が16例みられ、Xpertを対照とした際のプレストの感度は68.6 %と有意に低かった。また、希釈による感度試験においてもプレストはXpert

より $10^{3-4}$ 倍感度が低いことが確認された。XpertのCt値はウイルス量と相関することが報告されている<sup>8)</sup>。プレストのみ陰性となった群のCt値が有意に高いことから、ウイルス量が少ないため、偽陰性になったことが考えられる。さらに、以前我々は、real-time RT-PCRを比較対照として、イムノクロマト法による迅速抗原検査の感度

Table 4 Discrepancy results between LUMIPULSE Presto Flu-A&B and Xpert Xpress Flu/RSV.

Sample No.	LUMIPULSE Presto Flu-A&B (C.O.I.)	Xpert Xpress Flu/RSV (cycle threshold)
1	-(0.7)	IBV+ (27.0)
2	-(0.4)	IAV+ (27.3)
3	-(0.4)	IAV+ (27.6)
4	-(0.4)	IAV+ (30.6)
5	-(0.3)	IBV+ (31.2)
6	-(0.3)	IBV+ (37.8)
7	-(0.3)	IBV+ (31.6)
8	-(0.3)	IBV+ (34.0)
9	-(0.3)	IBV+ (30.7)
10	-(0.3)	IBV+ (35.2)
11	-(0.3)	IBV+ (34.4)
12	-(0.3)	IBV+ (29.1)
13	-(0.3)	IBV+ (31.2)
14	-(0.3)	IBV+ (32.2)
15	-(0.2)	IAV+ (37.5)
16	-(0.2)	IAV+ (34.6)

C.O.I., cut off index; IAV, Influenza A virus; IBV, Influenza B virus; +, positive; -, negative.

Table 3 Diagnostic performance of LUMIPULSE Presto Flu-A&B for influenza viruses in 176 samples.

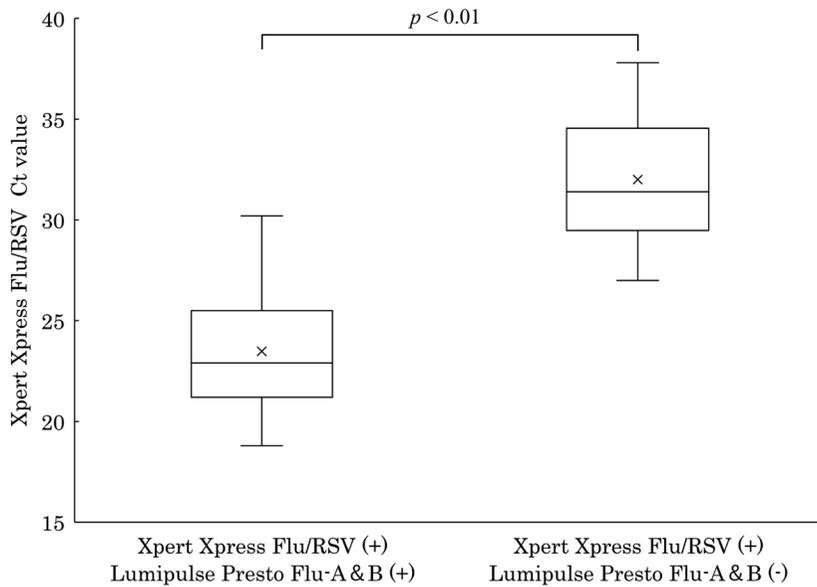
	Xpert Xpress Flu/RSV		Sensitivity (95% CI, %)	Specificity (95% CI, %)	Concordance rate (95% CI, %)	Kappa (95% CI)	McNemar's Test
	+	-					
LUMIPULSE Presto Flu-A&B	35	0	68.6 (61.8-75.5)	100.0 <sup>a</sup>	90.9 (86.7-95.2)	0.77 (0.66-0.88)	$p < 0.01$
	16	125					

<sup>a</sup>95% CI could not be calculated. CI, confidence interval; +, positive; -, negative.

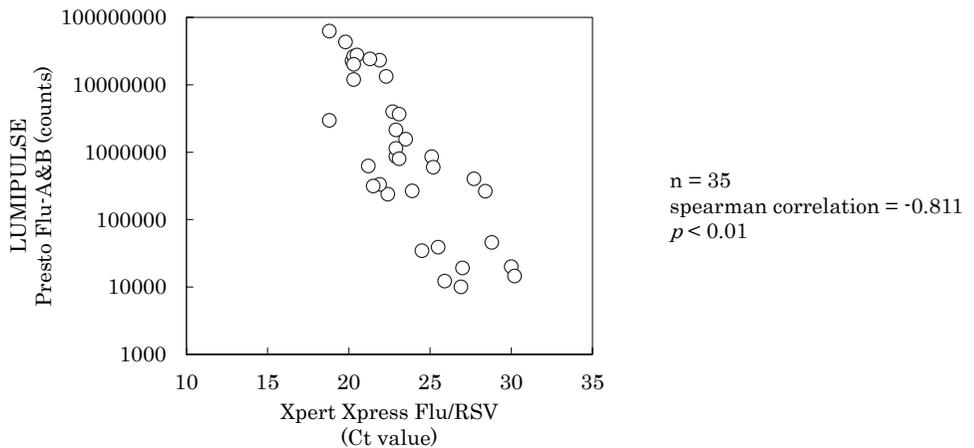
Table 5 Comparison of sensitivity by dilution.

	Dilution	$\times 10^1$	$\times 10^2$	$\times 10^3$	$\times 10^4$	$\times 10^5$	$\times 10^6$
		IAV	LUMIPULSE Presto Flu-A&B (C.O.I.)	+	-	-	-
	Xpert Xpress Flu/RSV (cycle threshold)	IAV (25.2)	IAV (28.1)	IAV (32.2)	IAV (34.8)	-	-
IBV	LUMIPULSE Presto Flu-A&B (C.O.I.)	+	-	-	-	-	-
	Xpert Xpress Flu/RSV (cycle threshold)	IBV (25.4)	IBV (28.8)	IBV (32.1)	IBV (36.2)	IBV (40.0)	-

C.O.I., cut off index; IAV, Influenza A virus; IBV, Influenza B virus; +, positive; -, negative.



**Fig. 1** Relationship between the result of Influenza virus detection assays that have positive results and the cycle threshold (Ct) values of Xpert Xpress Flu/RSV. The p-value was calculated by the Student's t-test. Abbreviations: (+), positive; (-), negative; ×, average.



**Fig. 2** Correlation between the counts of LUMIPULSE Presto Flu-A&B that have positive results and the cycle threshold (Ct) values of Xpert Xpress Flu/RSV.

が68.6%と報告しており<sup>7)</sup>、本検討ではプレストも同等の成績となった。しかし、一般的にイムノクロマト法とCLEIAが、同等の感度を示すことは考えにくい<sup>9)</sup>。本検討では、 $-80^{\circ}\text{C}$ で保存した検体を使用しているが、インフルエンザウイルスは凍結融解によって感染性を失うことが知られている<sup>10)</sup>。そのため、抗体の認識部位は不明だがインフルエンザウイルスの抗原性が凍結保存の影響をうけて変化し、抗原抗体反応に影響を与え、検出できなかった可能性もあるが、詳細な原因は不明である。イムノクロマト法はコストが低く、簡便かつ迅速に検査可能だが、多検体処理には不向きである。一方、プレストは専用機器を必要とするが、試薬のコストは核酸増幅検査に比べ安価で、複雑な操作を必要とせず、処理能力が高いため、流行期における大量検体を処理可能である。したがって、それぞれの検出法の特徴を理解した上で、施設の状況に合わせて選択する必要がある。

ところで、ウイルス量は、臨床症状と相関し、抗インフルエンザ薬治療を受けている患者では、治療終了後、有意に減少するとの報告がある<sup>11)</sup>。一方で、抗インフルエンザ薬耐性のインフルエンザウイルスに感染した乳幼児患者においてウイルスクリアランスが遅くなることや<sup>12)</sup>、免疫不全患者において別の抗インフルエンザ薬へ変更したことで症状が改善し、インフルエンザウイルス検査が陰性になったことが報告されている<sup>13)</sup>。そのため、ウイルス量の測定は、治療効果の判定や隔離期間の延長を判断する上で重要なツールとなる可能性がある。本検討では、陽性検体におけるXpert Ct値とプレストの発光量との間には高い相関性が確認された。したがって、発光量がウイルス量を反映していることが示唆された (Fig. 2)。

## 5. 結論

プレストは操作が簡便かつ試薬が安価、多検体処理も可能であるため临床上、有用性の高い試薬である。さらに、「ルミバルス® L2400」は1つの検体から新型コロナウイルスを同時に検査可能であるため、被験者の負担を減らすことができる。しかし、検査の際は感度に限界があることに留意しておく必要がある。また、本検討の期間中、インフルエンザの発生数が激減していた<sup>14)</sup>ことから、各種検討は凍結保存された検体で実施した。プレストが標的としている抗原部位は不明であるが、検討結果に何らかの影響を与えた可能性は否定できない。今後、採取直後の検体を用いた評価および凍結融解による影響について確認する必要がある。

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) Bloom-Feshbach K, Alonso WJ, Charu V, et al. Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): a global comparative review. *PLoS One* 2013;8:e54445.
- 2) World Health Organization. Flu Symptoms & Complications. [https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/influenza-(seasonal)) [Accessed 25 April 2022].
- 3) Oguma T, Saito R, Masaki H, et al. Molecular characteristics of outbreaks of nosocomial infection with influenza A/H3N2 virus variants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:267-275.
- 4) Akashi Y, Suzuki H, Ueda A, et al. Analytical and clinical evaluation of a point-of-care molecular diagnostic system and its influenza A/B assay for rapid molecular detection of the influenza virus. *J Infect Chemother* 2019;25:578-583.
- 5) Vos LM, Bruning AHL, Reitsma JB, et al. Rapid Molecular Tests for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review of Diagnostic Accuracy and Clinical Impact Studies. *Clin Infect Dis* 2019;69:1243-1253.
- 6) 国立感染症研究所. インフルエンザ診断マニュアル(第4版). <https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/influenza20190116.pdf> (2022年7月1日アクセス).
- 7) Sato Y, Nirasawa S, Saeki M, et al. Comparative study of rapid antigen testing and two nucleic acid amplification tests for influenza virus detection. *J Infect Chemother* 2022;28:1033-1036.
- 8) Zou X, Chang K, Wang Y, et al. Comparison of the Cepheid Xpert Xpress Flu/RSV assay and commercial real-time PCR for the detection of influenza A and influenza B in a prospective cohort from China. *Int J Infect Dis* 2019;80:92-97.
- 9) Kobayashi R, Murai R, Asanuma K, et al. Evaluating a novel, highly sensitive, and quantitative reagent for detecting SARS-CoV-2 antigen. *J Infect Chemother* 2021;27:800-807.
- 10) Tyrrell DA, Horsfall FL. Disruption of influenza virus; properties of degradation products of the virus particle. *J Exp Med* 1954;99:321-342.
- 11) Hijano DR, Brazelton de Cardenas J, Maron G, et al. Clinical correlation of influenza and respiratory syncytial virus load measured by digital PCR. *PLoS One* 2019;14:e0220908.
- 12) Rath B, von Kleist M, Tief F, et al. Virus load kinetics and resistance development during oseltamivir treatment in infants and children infected with Influenza A(H1N1) 2009 and Influenza B viruses. *Pediatr*

- Infect Dis J 2012;31:899-905.
- 13) Harada N, Shibata W, Koh H, et al. Successful treatment with baloxavir marboxil of a patient with peramivir-resistant influenza A/H3N2 with a dual E119D/R292K substitution after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a case report. BMC Infect Dis 2020;20:478.
- 14) Japanese National Institute of Infectious Diseases. Influenza cases reported per sentinel weekly. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/813-idsc/map/130-flu-10year.html> [Accessed 25 April 2022]

# アルカリ性ホスファターゼ測定における 酸性ホスファターゼの影響について －4-NPPを第一試薬に添加した試薬における 第一試薬添加後の吸光度上昇の原因究明－

Effect of acid phosphatase on alkaline phosphatase measurement  
－ IFCC transferable method investigate the cause of the increase in absorbance after  
the addition of the reagent 1 in the reagent －

羽田幸加<sup>1)</sup> 新井堅仁<sup>2)</sup> 本合彩香<sup>2)</sup> 神山清志<sup>3)</sup> 寺沢知美<sup>4)</sup> 奈須喜美子<sup>1)</sup>

**要旨** 日本臨床化学会 (JSCC) は、アルカリ性ホスファターゼ (alkaline phosphatase : ALP) の測定法を、国際臨床化学連合 (IFCC) の一次基準測定法 (IFCC Primary Reference Procedure, IFCC PRP) と同一の方法に変更したが、当施設で日常検査法として使用している ALP-IFCC 標準化対応法での測定において、検体と第一試薬の反応で吸光度が上限値を超える異常反応を示す検体があった。当該検体は、前立腺癌の骨転移患者由来で酸性ホスファターゼ (ACP) が高活性であった。当該試薬の第一試薬には供与体基質である4-ニトロフェニルリン酸 (4-NPP) が含まれており、検体中の高活性の酸性ホスファターゼの触媒反応により4-NPが生成し、吸光度が上昇した例を経験したので報告する。

**Key words** alkaline phosphatase, IFCC methods, abnormal reaction

## 1. はじめに

日本臨床化学会 (JSCC) では、アルカリ性ホスファターゼ (alkaline phosphatase : ALP) の測定法を、国際臨床化学連合 (IFCC) の一次基準測定法 (IFCC Primary Reference Procedure, IFCC PRP) と同一の方法に変更した。検査の現場では、2020年4月からIFCC法への変更を開始し、1年間での完全移行を目指した。変更の背景には、JSCC法の測定値では国際的な学術雑誌への投稿や治験に受け入れられないことがあ

る。またJSCC法は、血液型B型・O型の分泌型で高脂肪食摂取後に血中で上昇する小腸型ALPにより、疾患と無関係にALP値が高値となるが、IFCC法ではインザイムの反応性が異なり小腸型ALPが抑えられるため、血液型によるALP値の高値化は低減されることとなった。JSCC法では緩衝液に2-エチルアミノエタノール (EAE) を採用しているが、IFCC法では2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (AMP) を採用しており、JSCC法と比べると測定値が1/3程度となる。共用基準範囲もJSCC法が106 - 322 U/Lであるところ、IFCC法では38

Received May 6, 2021; Accepted Jun. 27, 2022

Yuka HATA<sup>1)</sup>, Kenji ARAI<sup>2)</sup>, Ayaka HONGO<sup>2)</sup>, Kiyoshi KAMIYAMA<sup>3)</sup>, Tomomi TERASAWA<sup>4)</sup>, Kimiko NASU<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Matsumoto city medical association Laboratory Health Examination Center, (2-5-5 Shironishi, Matsumoto, Nagano, 390-0875, Japan)

<sup>2)</sup>KANTO CHEMICAL Co., INC.

<sup>3)</sup>General corporate judicial person Urawa medical association Medical Center

<sup>4)</sup>Kawagoe Laboratory Corporation LSI Medience

<sup>1)</sup>松本市医師会検査健診センター  
(〒390-0875 長野県松本市城西2-5-5)

<sup>2)</sup>関東化学株式会社

<sup>3)</sup>一般社団法人浦和医師会メディカルセンター

<sup>4)</sup>株式会社LSIメディエンス 川越ラボラトリー

Corresponding author : Yuka HATA

TEL : 0263-32-8042

E-mail : yuka\_0908\_oxo@yahoo.co.jp

- 113 U/Lと大幅に低下する<sup>1)</sup>。日常検査法としてのIFCC標準化対応法についても、各試薬メーカーから上市され、IFCC法による標準化の体制が整った。なお、本稿ではIFCC PRPと区別するため、日常検査法におけるIFCC法をIFCC標準化対応法と表記する。

今回、当施設で日常検査法として使用しているALP-IFCC標準化対応法での測定において、検体と第一試薬の反応で吸光度が上限値を超える異常反応を示す事例があった。当該試薬の第一試薬には供与体基質である4-ニトロフェニルリン酸(4-NPP)が含まれており、検体中の高活性の酸性ホスファターゼの触媒反応により4-NPが生成し、吸光度が上昇した例を経験したので報告する。

## 2. 材料および方法

### 1) 検体

今回異常の発生した検体(以下「当該検体」と記す)は、前立腺癌で骨転移の患者血清であり、生化学や血液項目には目立った異常データは認められなかったがPSAが15,100 ng/mLと異常高値であった。

異常反応への酸性ホスファターゼの関与に関する確認には、精液を添加した血清を使用した。

### 2) 機器

自動分析装置JCA-BM6050(日本電子)を使用した。

### 3) 試薬

#### (1) ALP測定試薬(当該試薬)

当該試薬は「シカリキッド ALP-IFCC」(関東化学、以下「当該試薬」)である。分析条件は能書に従った。当該試薬は第一試薬に供与体基質である4-ニトロフェニルリン酸(4-NPP)が添加されており、試薬pHは7.35(37℃)である。第二試薬のpHは10.6(37℃)のAMP緩衝液であり、4-NPPは含まれていない。

比較対照試薬として「イアトロALP-IF」(LSIメディエンス、以下「対照試薬」)を用いた。第一試薬はAMP緩衝液であり、第二試薬に4-NPPが添加されている。

#### (2) ALP(JSCC法)測定試薬

JSCC法の試薬には「イアトロALP」(LSIメディエンス、以下「JSCC標準化対応法」)を使用した。

当該試薬の第一試薬はEAE緩衝液であり、第二試薬に4-NPPが添加されている。

#### (3) IFCC Primary Reference Procedure試薬(以下「IFCC-PRP試薬」)

IFCCの処方に従い、試薬を専用調製した。IFCC-PRPは用手法であるが、検体量・試薬量の比率を維持した分析条件にて、自動分析装置を使用した。

#### (4) 酸性ホスファターゼ(acid phosphatase: ACP)活性測定試薬

4-NPPを基質とした「QuantiChrom Acid Phosphatase Assay Kit」(BioAssay Systems社、Bessey-Lowry変法)を使用し、活性値は国際単位として算出した。

#### (5) 骨型酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ(TRACP-5b)測定

抗ヒトTRACP-5bマウスモノクローナル抗体を用いた「オステオリックス『TRAP-5b』」(SBバイオサイエンス、EIA法)を使用した。

## 4) 検討内容

### (1) 検体の測定

当該検体を当該試薬、対照試薬、JSCC標準化対応法で測定し、エラーの発生の有無、反応過程の確認を行った。当該検体のALP値は、IFCC-PRP試薬での測定結果を基準とした。エラーにより測定不能となった場合は、検体を5倍希釈して測定した。当該患者の検体については、その後の治療による病態との比較のため追跡調査を行った。

### (2) 試薬組成を変更した確認

当該試薬の第一試薬のpHは7.35であるが、第一試薬をpH 10.2(37℃)に調整し、異常反応がpHにより影響を受けるか確認した。また、異常反応がALPの基質の分解によるものであるかを確認するため、4-NPPを含まない試薬を調製し測定を行った。

### (3) 第一試薬中での活性値の確認

患者検体(647件)と当該検体について、第一試薬中での酵素活性値を算出した。第一試薬での反応速度を酵素活性に換算するため、4-NP標準液により実測Kファクターを求めた。

### (4) 当該検体中の酸性ホスファターゼ・骨型酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼの確認

当該検体のACP活性及びTRACP-5b値を確認した。

### (5) 異常反応への酸性ホスファターゼの関与の確認

精液を添加した血清について、ACP活性および当該試薬の第一試薬中での酵素活性を測定した。また、当該試薬の第一試薬に50 mmol/Lの酒石酸を添加しACP活性を阻害した場合の反応について確認した。

## 3. 結果

### (1) 検体の測定

当該試薬の測定結果では、吸光度が上限値を超えたことを示すエラーコメントが出力された。別の機器で再測定を行ったが、同様の結果であった。反応過程を確認すると、第一試薬混和後からの急激な吸光度の上昇を認め、

管理血清QAPトロールII（シスメックス）の反応過程とは明らかに異なり、検体と第一試薬混和の141秒後に、吸光度上限である2.0を超えていた（Fig. 1-B）。当該検体をIFCC-PRP試薬にて測定したところ異常反応は認められず、149 U/Lと測定された。当該試薬で希釈再検を行った測定値は、原血清に換算して5倍希釈で145 U/L、10倍希釈で140 U/Lであった。対照試薬での測定値は154 U/L、JSCC標準化対応法での測定値は499 U/Lであり、反応過程の異常はいずれも認められなかった（Fig. 2）。

当該患者は前立腺癌の骨転移があり、PSAが15,100 ng/mLと異常高値であった。ホルモン療法を開始してからPSAは経時的に低下し、それに相関して第一試薬

添加後の吸光度上昇も低下していた（Fig. 3）。その結果、吸光度が低下し、吸光度上限値2.0を超えなかったことによりエラーは発生せず、ALP値は希釈再検値と一致していた。更に、当該患者以外の反応過程で同じく第一試薬添加後に吸光度の上昇を認めた入院患者1名の既往歴を確認したところ、同様に前立腺癌の骨転移であった。  
 (2) 試薬組成を変更した確認

第一試薬のpHを10.2（37℃）にした試薬では、第一試薬添加後の吸光度上昇が大幅に低下した。また、4-NPPを含まない試薬では反応過程の全範囲で吸光度上昇を認めなかった。

(3) 第一試薬中での活性値の確認

第一試薬のKファクターは3476（ $\epsilon = 12.3 \times 10^3 \text{m}^2/\text{mol}$ ）

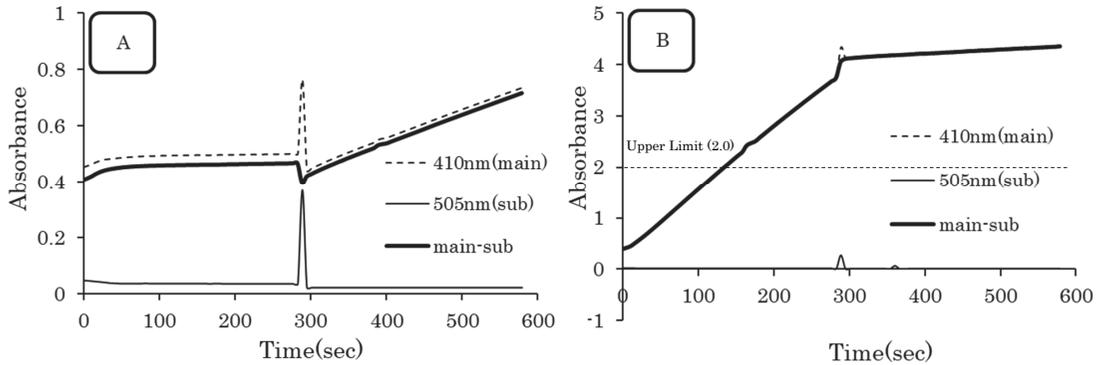


Fig. 1 The reaction time course of IFCC transferable ALP reagent of Kanto Chemical  
 A : Control serum  
 B : The patient serum

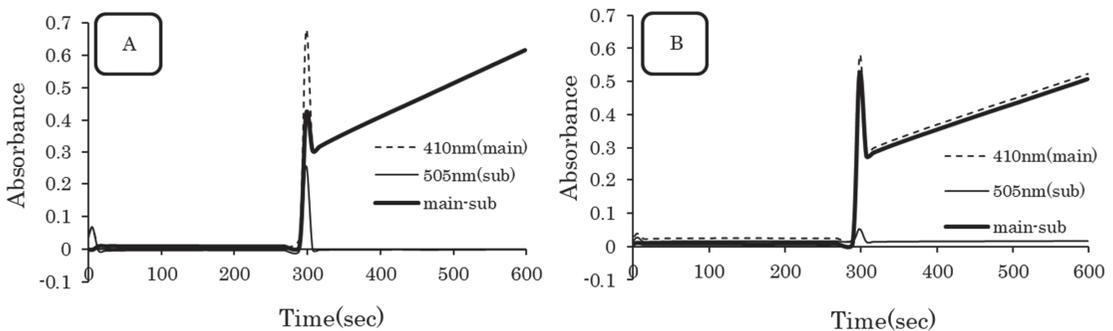


Fig. 2 The reaction time course of the patient serum with ALP reagent of LSI Medience  
 A : JSCC transferable method (499 U/L)  
 B : IFCC transferable method (154 U/L)

であった。第一試薬での活性値は、管理血清QAPトロールIで4 U/L，QAPトロールIIで9 U/Lであり，患者検体n=647で100U/Lを超えた検体を除いた場合の平均値は4 U/Lであった（Fig. 4）。第一試薬での活性値が100 U/Lを超える検体は，ホルモン療法開始後の当該患者の472 U/L（ALP：404 U/L）と同じく前立腺癌の骨転移患者の150 U/L（ALP：250 U/L）の2検体であった。

(4) 酸性ホスファターゼ・骨型酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼの確認

当該検体のACP値（測定温度37℃）は，1,515 U/L，TRACP-5bは76 mU/dL（基準値男性：170 - 590 mU/dL女性：120 - 420 mU/dL）であった。なお，当該検

体の保管期間中の活性低下の可能性考慮し，あらためて当該試薬の第一試薬での活性値を確認したところ，1640 U/Lに低下していた。また第一試薬との混和211秒後に吸光度2.0を超えた。

(5) 異常反応への酸性ホスファターゼの関与の確認

精液を添加した検体のACP活性は1,680 U/L，当該試薬の第一試薬中での反応吸光度変化量から計算した活性値は1,700 U/Lであり，検体と第一試薬の混和の205秒後に吸光度は2.0を超えた。酒石酸を添加した第一試薬での活性は22 U/Lであった。

#### 4. 考察

当該試薬での異常反応は，当該検体の再測定時にも再

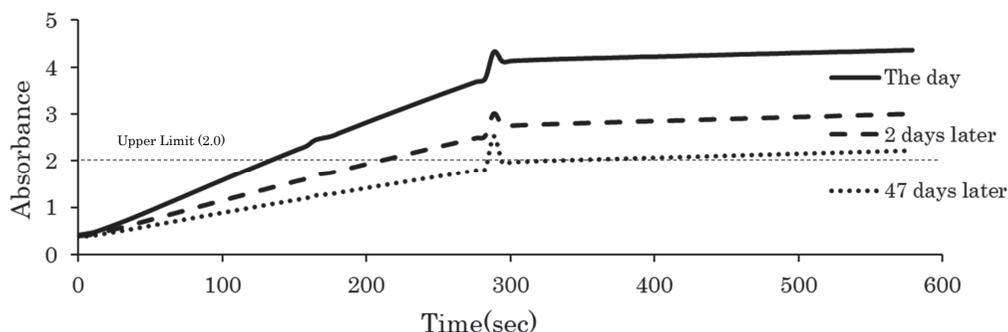


Fig. 3 The reaction time course of the patient serum after hormone therapy (IFCC transferable ALP reagent of Kanto Chemical)

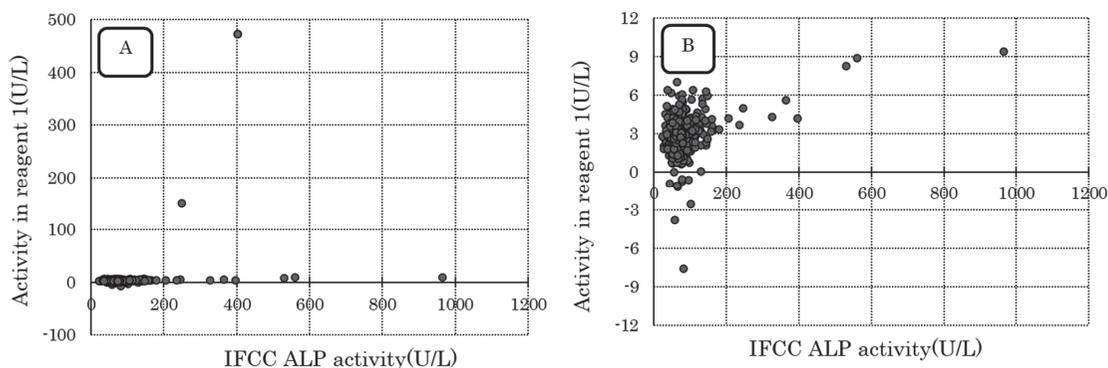


Fig. 4 Collation between ALP activity and activity in reagent 1

A : All patient serums (n=647)

B : Without the serums that's activity in reagent 1 over 100 U/L

現されたこと、また管理試料および当該患者以外の検体では異常反応が起こらなかったことから、検体自体に異常反応の原因物質が含まれていると考えられた。検体中の物質により異常反応が起こる例として、特定の蛋白質（M蛋白などの免疫グロブリン）、酸化還元物質、抗体などが非特異反応や混濁生成の原因となることが報告されている<sup>2)</sup>。本事例も、第一試薬添加後に吸光度が上昇しており、第一試薬に含まれる物質と当該検体内の何らかの物質が反応したと考え検討に至った。

まず、IFCC法試薬特有の現象かどうかを確認するため、IFCC-PRP試薬および異なる試薬メーカーのIFCC標準化対応法(対照試薬)で当該検体を測定したところ、両試薬とも同様の現象は確認されなかった。そこで各社キットの添付文書を確認したところ、対照試薬では第二試薬に4-NPPが添加されているが、当該試薬は第一試薬に添加されていた。当該試薬で4-NPPを除いたものを当該検体と反応させたところ反応は認められず、何らかの物質が第一試薬に含まれる4-NPPと反応したと考えられた。また、当該試薬の第一試薬はpH7.35 (37℃)であるが、pH 10.2 (37℃)に調整した場合は異常な反応は大幅に抑えられた。そのため、当該検体内に4-NPPと中性領域で反応する物質があると考えられた。

当該患者の背景およびPSAの時系列データを確認したところ、疾患は前立腺癌の骨転移であり、PSAが15,100 ng/mLと異常高値であった。当該患者はホルモン療法を開始しておりPSAは時系列的に15,100 ng/mL、7,550 ng/mL、4,210 ng/mLと低下していたが、同時にALP測定時の第一試薬での吸光度上昇も軽減していることが確認された。

前立腺癌では、前立腺上皮組織においてPSAやACPの逸脱によって血中へより多く流入するために血中の値が高値を示し<sup>3)</sup>、骨転移を有する前立腺癌患者の多くの血清ACP値が異常高値を示すことが見出されている<sup>4)</sup>。そこで異常反応の原因としてACPを疑い活性を測定したところ、当該検体のACP (37℃)は1,515 U/Lであり、Bessey-Lowry法の参考正常値<sup>5)</sup>を国際単位に換算した値2.17 - 10.50 U/Lに対して非常に高値であることが確認された。一方、骨転移診断の指標であるTRACP-5b値は、今回の測定では低値であったが、2 - 8℃で保存した場合の検体安定性は、キットの添付文書によれば2日となっており、冷蔵保存期間中に低下したと考えられた。

通常血清に精液を添加調製したACP異常高値検体でも、当該検体と同様に当該試薬の第一試薬で吸光度上昇が認められたが、ACP阻害剤である酒石酸の添加に

より反応が抑えられた。このことから、高活性のACPが存在する場合においては第一試薬との反応による吸光度上昇が起こることが確認された。

ACPは前立腺、破骨細胞で特に高活性で存在し、至適pHはアインザイムにより多少異なるものの<sup>6)</sup>4.5 - 5.0であり、本来酸性域で機能する。そのためACPが第一試薬の中性域での反応へ関与することに当初は疑問を持っていたが、酸性領域のみならず中性領域でも活性を有しており<sup>7)</sup>、当該検体ではACPが高活性のため、至適pHから外れた条件でも反応が大きく進行したと考えられた。

## 5. 結語

今回のALP測定時の異常反応は、前立腺癌の骨転移患者2名で確認されたことから、当該試薬の第一試薬でACPが4-NPPと反応したと推察された。今後、同様の事例が増え関連を明らかにするとともに、異常反応に対する対策の必要があると考える。

本論文の発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

## 文 献

- 1) Makoto Matsushita, Tsutomu Irino, Takeshi Kawaguchi, Tsugikazu Komoda. The effect of different buffers and amounts of intestinal alkaline phosphatase isoforms on total alkaline phosphatase activity Clin Chim Acta 2002;319:49-55.
- 2) 山本慶和. 日常検査における自動分析異常値への対応の仕方. 日本臨床検査自動化学会誌 2010;35:11-16.
- 3) 武内巧. PSA,  $\gamma$ -セミノプロテイン, PAP. medicina 2015;52:489-491.
- 4) 栗山学. 前立腺性酸性ホスファターゼ (PAP). 日本臨牀 2010;68:747-749.
- 5) アルカリおよび酸性ホスファターゼ活性測定法. 金井泉, 金井正光 編著. 臨床検査提要, 改訂第28版, 金原出版株式会社, 東京, 1978; VII-100 - VII-105.
- 6) 中野信吾. 前立腺の解磷酵素に関する研究 2. 血清中の酸性フォスファターゼに関する研究. 泌尿器科紀要 1969;15:565-575.
- 7) 三橋百合子, 植田信夫. 唾液の成分: 酸性ホスファターゼ (血清との比較). 帝京短期大学紀要 2016;19:99-103.

# 専用試薬を用いた血液凝固分析装置コバス t 711 の性能評価

Fundamental evaluation of the automated coagulation analyzer Cobas t 711  
with Cobas t 711 dedicated reagents

下平貴大<sup>1)</sup> 青砥 彩<sup>1)</sup> 西山裕伸<sup>1)</sup> 石井利明<sup>1)</sup> 建部順子<sup>2)</sup> 盛田俊介<sup>1,2)</sup>

**要旨** 血液凝固分析装置コバス t 711の基礎性能および検体処理能力の評価を行った。再現性、直線性、定量限界は良好であり、干渉物質の影響は認められず、対照装置と十分な相関が確認された。さらに本装置に搭載されている試薬自動調製機能は実用に問題ないことが確認された。検体処理能力の検討では測定原理の異なる項目を多数測定した場合、対照装置より優れた処理能力を示した。t 711は試薬自動調製機能など省力化に寄与する機能に加え、多項目検体処理に適した性能を有しており、検体集中時のTATの短縮に貢献すると考えられた。

**Key words** cobas t 711, throughput, turnaround time, usability

## 1. はじめに

凝固検査は出血性疾患および血栓性疾患の診断や病態把握に有用であり、本邦では血栓性疾患の増加に伴って、その検査件数は増加傾向にある<sup>1-4)</sup>。また抗凝固療法時のモニタリングや周術期の止血管理としても需要が高く、診療前や救急領域において迅速な結果報告が望まれる<sup>1)</sup>。このような背景から検体集中時のturnaround time (TAT) の短縮が課題となっており、血液凝固分析装置には測定原理の異なる多項目を迅速に処理する性能が求められる<sup>3-5)</sup>。さらに、検体測定時の操作性や試薬管理等、装置のユーザビリティは業務の効率化に寄与し、結果としてTATに影響を与える。

血液凝固分析装置コバス t 711 (以下、t 711, ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社) は高い検体処理能力に加え、試薬の自動調製機能など省力化に貢献する機能を搭載している<sup>6)</sup>。本検討で我々はt 711で専用試薬を用いた場合の基礎性能および多項目測定時の検体処理能

力の評価を目的として、当院の日常検査に使用している血液凝固自動分析装置CP3000 (以下、CP3000, 积水メディカル株式会社) との比較検討を行った。

## 2. 材料および方法

### 1) 対象

2020年2月から2021年6月までの期間に東邦大学医療センター大森病院臨床検査部に提出された3.2%クエン酸Na加血漿検体を用いた。なお、本検討は東邦大学医療センター大森病院倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号: M20276)。

### 2) 測定装置

測定装置にはt 711を使用した。t 711は光学的測定原理を用いており、40箇所に加温部と26箇所 of 測光部を設けることで高い処理能力を実現している。また150検体架設可能なラクトレイと緊急検体に対応したラックスロットを有し、採血管ピアッシング機能により同一ラック内で閉栓・開栓検体の混在が可能である。検体分注

Received Mar. 16, 2022; Accepted Jul. 5, 2022  
Takahiro SHIMODAIRA<sup>1)</sup>, Aya AOTO<sup>1)</sup>, Hironobu NISHIYAMA<sup>1)</sup>, Toshiaki ISHII<sup>1)</sup>, Junko TATEBE<sup>2)</sup>, Toshisuke MORITA<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup> 東邦大学医療センター大森病院 臨床検査部

<sup>1)</sup> Department of Clinical Laboratory, Toho University Omori Medical Center

<sup>2)</sup> 東邦大学大学院医学研究科臨床検査医学講座

<sup>2)</sup> Department of Laboratory Medicine, Toho University Graduate School of Medicine

〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1

6-11-1, Omori-nishi, Otaku, Tokyo 143-8541

Corresponding author: 下平貴大

TEL: 03-5763-6556

E-mail: takahiro.shimodaira@med.toho-u.ac.jp

システムは最低2  $\mu$ Lを分注可能であり、総液量（試薬＋検体）100  $\mu$ Lから測定可能な反応セルを導入することで少量の検体で測定が可能となっている（Table 1）。装置内試薬庫には57個の試薬を未開封のまま架設可能であり、液状試薬は使用時に開封、凍結乾燥試薬は残テスト数または日時の設定により指定テスト分の試薬が装置内で自動調製されるため、長期間試薬を補充せずに測定が可能である。なお、本装置では試薬バイアルのデッ

ドボリウムが多めに設定されているが、これは試薬吸引時に液面から十分に深い位置で試薬を吸引することで、気泡の混入を防止しているためである。対照装置にはCP3000を使用した。

### 3) 測定項目および測定試薬

測定項目はプロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、フィブリノゲン（Fbg）、アンチトロンビン（AT）、フィブリン・フィブリノゲ

Table 1 Measurement parameter of Cobas t 711 and CP3000.

Assay	Analyzer	Sample volume ( $\mu$ L)	Pre heating time (sec)	Volume of Reagent 1 ( $\mu$ L)	Heating time (sec)	Volume of Reagent 2 ( $\mu$ L)	Detection time (sec)	Total assay time (sec)
PT	Cobas t 711	35	255	70	—	—	92	347
	CP3000	50	45	100	—	—	20~30	65~75
APTT	Cobas t 711	35	18	35	237	35	193	448
	CP3000	50	45	50	171	50	40~50	256~266
Fibrinogen	Cobas t 711	2	255	40	—	—	80	335
	CP3000	10	45	50	—	—	20~30	65~75
Antithrombin	Cobas t 711	2	18	180	109	38	120	247
	CP3000	2.5	45	270	171	40	54	270
FDP	Cobas t 711	9	36	60	237	90	204	477
	CP3000	6	45	100	171	100	207	423
D-dimer	Cobas t 711	11	36	60	218	89	144	398
	CP3000	20	45	100	171	100	108	324

PT, prothrombin time; APTT, activated partial thromboplastin time; FDP, fibrin-fibrinogen degradation product

Table 2 Coagulation analyzers and reagents used.

Assay	Analyzer	Reagent	Capacity / vial	Method	Manufacturer
PT	Cobas t 711	Cobas PT Rec	12.5 mL (118 test)	Clotting assay	Roche
	CP3000	Coagpia PT-N	4 mL	Clotting assay	Sekisui Medical
APTT	Cobas t 711	Cobas APTT LS	10.43 mL (200 test)	Clotting assay	Roche
	Cobas t 711	Cobas APTT MS	10.43 mL (200 test)	Clotting assay	Roche
	Cobas t 711	Cobas APTT HS	10.43 mL (200 test)	Clotting assay	Roche
	CP3000	Thrombocheck APTT-SLA	10.0 mL	Clotting assay	Sysmex
Fibrinogen	Cobas t 711	Cobas fibrinogen	3 mL (70 test)	Clotting assay	Roche
	CP3000	Coagpia Fbg	3 mL	Clotting assay	Sekisui Medical
Antithrombin	Cobas t 711	Cobas antithrombin	R1: 18.9 mL R2: 4.07 mL (100 test)	Chromogenic assay	Roche
	CP3000	Testzym S AT3	R1: 6.8 mL R2: 2.0 mL	Chromogenic assay	Sekisui Medical
FDP	Cobas t 711	Hexamate FDP hs	R1: 9.3 mL R2: 12.7 mL (100test)	Latex immuno assay	Roche
	CP3000	Nanopia P-FDP	R1: 6.8 mL R2: 2.0 mL	Latex immuno assay	Sekisui Medical
D-dimer	Cobas t 711	Hexamate D-dimer	R1: 9.3 mL R2: 12.6 mL (100test)	Latex immuno assay	Roche
	CP3000	Nanopia D-dimer	R1: 6.8 mL R2: 2.0 mL	Latex immuno assay	Sekisui Medical

PT, prothrombin time; APTT, activated partial thromboplastin time; FDP, fibrin-fibrinogen degradation product

ン分解産物 (FDP) およびDダイマー (DD) であり、測定に使用した試薬を **Table 2** に示す。また各装置の測定パラメータを **Table 1** に示す。なお、t 711のAPTT試薬は組成が異なる3種類の専用試薬を使用した。各APTT試薬に含まれているリン脂質および活性化剤はAPTT-LSでは大豆リン脂質およびエラグ酸、APTT-MSでは大豆リン脂質および二酸化ケイ素粒子、APTT-HSではウサギ脳由来セファリンと大豆リン脂質およびエラグ酸である。

#### 4) 検討方法

##### (1) 再現性

精度管理用試料としてPT, APTT, FbgおよびATではコバスtシステムコントロール (ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社) をFDPおよびDDではヘキサメイト用コントロール (ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社) を使用した。同時再現性は精度管理用試料および2濃度の患者検体を用いて10回連続測定を行った。また日差再現性は精度管理用試料を用いて1日3回測定を10日間実施した。この際の10日間は連続することを問わず、試薬バイアルは同一とは限らない。

##### (2) 直線性

Fbgは高値検体および低値検体をオーレン緩衝液 (ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社) で10段階希釈し、各試料を3重測定した。またAT, FDPおよびDDは高値検体をオーレン緩衝液または生理食塩水で11段階希釈し、各試料を3重測定した。直線性の評価は残差変動の分散と級内変動の分散比の有意確率を求め、 $p < 0.001$  の場合、直線性は認められないとした。

##### (3) 定量限界

AT, FDPおよびDDについて低値検体をオーレン緩衝液または生理食塩水で希釈した希釈系列を作成し、各

試料を10回測定した。平均値および変動係数 (CV) から精度プロファイル図 (precision profile) を作成し、定量限界を求めた。

##### (4) 干渉物質の影響

ブール血漿に干渉チェックAプラス (シスメックス株式会社) を添加して遊離型ビリルビン、抱合型ビリルビン、ヘモグロビンおよび乳びが測定値へ及ぼす影響を確認した。なお、干渉物質未添加試料の測定値と比較して $\pm 10\%$ 以上の変動を認めた場合を影響ありと判定した。

##### (5) 相関性

t 711とCP3000において、**Table 1**に示す試薬を使用した場合の各項目の相関性を確認した。PTは164例、APTTは117例、Fbgは96例、ATは104例、FDPは94例、DDは101例の患者検体を用いて測定を行った。

##### (6) 検体処理能力の比較

測定項目の組み合わせを2パターン (パターンAおよびB) 設定し、各パターンについてt 711とCP3000における単位時間当たりの処理テスト数を比較した。各パターンの測定項目はパターンAではPT, APTT, Fbg, パターンBではPT, APTT, Fbg, FDP, DDである。1検体につき各パターンの測定項目をオーダーし、検体を架設してスタートボタンを押した時点から60分間計測を行い、10分毎に測定結果が出力されている件数を集計した。測定に用いた試料はt 711とCP3000で同一であり、t 711のAPTTの測定にはAPTT-HSを使用した。

##### (7) 試薬自動調製機能の評価

凍結乾燥品のPT試薬およびFbg試薬について、t 711により自動調製された10バイアルの試薬を用いて、各バイアルで精度管理用試料を3重測定し、測定値の再現性を確認した。なお、各試薬は10バイアルとも同一の

**Table 3** Within-Run reproducibility.

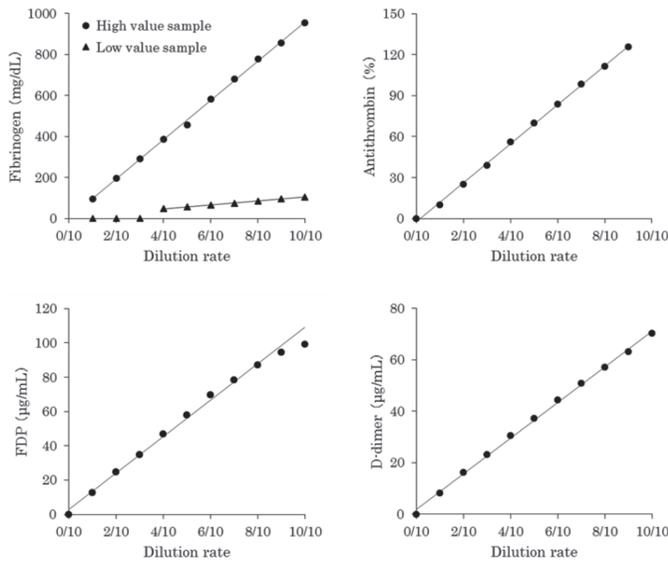
Assay	Control Low			Control Middle			Control High			Sample Low			Sample High		
	Mean	SD	CV(%)	Mean	SD	CV(%)	Mean	SD	CV(%)	Mean	SD	CV(%)	Mean	SD	CV(%)
PT (%)	19.6	0.20	1.02	-	-	-	96.0	0.38	0.39	42.2	0.24	0.57	99.6	0.96	0.97
APTT LS (sec)	26.7	0.07	0.26	46.2	0.17	0.36	59.6	0.21	0.35	27.9	0.08	0.28	74.4	0.91	1.22
APTT MS (sec)	32.0	0.07	0.21	55.2	0.73	0.33	71.4	0.16	0.22	31.7	0.34	1.08	64.2	0.80	1.25
APTT HS (sec)	27.3	0.11	0.39	50.2	0.25	0.49	62.7	0.28	0.45	30.5	0.11	0.36	61.3	0.30	0.49
Fibrinogen (mg/dL)	129.0	1.76	1.37	-	-	-	265.2	13.00	4.91	169.9	2.77	1.63	352.7	3.86	1.03
Antithrombin (%)	43.3	1.61	3.73	-	-	-	97.8	1.29	1.32	38.5	1.47	3.81	110.5	1.51	1.37
FDP (μg/mL)	10.0	0.10	1.04	-	-	-	54.8	0.40	0.73	4.4	0.06	1.28	44.8	0.53	1.17
D-dimer (μg/mL)	2.5	0.03	1.06	-	-	-	34.7	0.17	0.49	0.9	0.03	2.86	59.8	0.64	1.08

PT, prothrombin time; APTT, activated partial thromboplastin time; FDP, fibrin-fibrinogen degradation product; SD, standard deviation; CV, coefficient of variation

**Table 4** Between-Day reproducibility.

Assay	Control Low			Control Middle			Control High		
	Mean	SD	CV(%)	Mean	SD	CV(%)	Mean	SD	CV(%)
PT (%)	19.8	0.16	0.80	-	-	-	96.6	1.08	1.12
APTT LS (sec)	26.5	0.10	0.37	46.0	0.16	0.34	59.7	0.46	0.76
APTT MS (sec)	32.0	0.06	0.18	54.7	0.53	0.98	70.8	0.59	0.83
APTT HS (sec)	27.4	0.13	0.47	50.0	0.38	0.75	62.0	1.01	0.62
Fibrinogen (mg/dL)	126.8	2.38	1.88	-	-	-	260.3	7.66	2.94
Antithrombin (%)	40.9	1.77	4.34	-	-	-	95.8	2.72	2.84
FDP (μg/mL)	9.8	0.10	1.06	-	-	-	53.3	0.76	1.43
D-dimer (μg/mL)	2.4	0.09	3.87	-	-	-	33.5	1.26	3.78

PT, prothrombin time; APTT, activated partial thromboplastin time; FDP, fibrin-fibrinogen degradation product; SD, standard deviation; CV, coefficient of variation



**Fig. 1** Dilution linearity.

Linearity of the fibrinogen, antithrombin, FDP, D-dimer were determined by measuring serial dilutions of low or high value samples.

ロットを使用した。

### 3. 成績

#### (1) 再現性

同時再現性のCVは精度管理用試料で0.21%~4.91%, 患者検体で0.28%~3.81%であった (Table 3)。また日差再現性のCVは0.18%~4.34%であった (Table 4)。

#### (2) 直線性

Fbgは高濃度試料で96~954 mg/dL, 低濃度試料で

48~105 mg/dLの範囲で直線性が確認された。またATは126.0%, FDPは94.5 μg/mL, DDは70.4 μg/mL D-dimer equivalent units (DDU, 以下DDUの表記は省略)まで直線性が確認された (Fig. 1)。

#### (3) 定量限界

ATはCVが10%を示した濃度を定量限界とし, FDPおよびDDはCVが10%に相当する濃度では実測値が得られなかったためCVが5%を示した濃度を定量限界とした。その結果, 各項目の定量限界はATで14.0%,

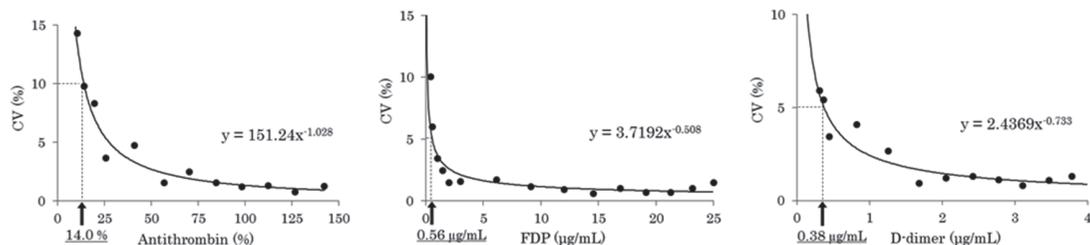


Fig. 2 Limit of quantitation.

The limit of quantitation (LoQ) were determined using precision profile. The LoQ for antithrombin was determined as the value at 10% CV, also the LoQ for FDP and D-dimer were determined as the concentration at 5% CV.

FDPで0.56  $\mu\text{g/mL}$ , DDで0.38  $\mu\text{g/mL}$ であった (Fig. 2)。

(4) 干渉物質の影響

全ての検試薬で遊離型ビリルビン 19.9 mg/dL, 抱合型ビリルビン 20.2 mg/dL, ヘモグロビン 490 mg/dL, 乳び 1630 ホルマジン濁度まで影響を認めなかった (Fig. 3)。

(5) 相関性

X軸をCP3000の測定値, Y軸をt 711の測定値とした場合の相関図および回帰式を示す。PT活性の相関係数 (r) は0.90, 回帰式は $y = 1.10x + 3.14$ であり, PT-INRの相関係数は0.90, 回帰式は $y = 0.65x + 0.33$ であった。またワーファリン服用群ではPT活性の相関係数は0.97, 回帰式は $y = 0.94x + 2.74$ であり, PT-INRの相関係数は0.98, 回帰式は $y = 0.81x + 0.14$ であった。APTTの相関係数および回帰式はAPTT-LSで $r=0.83$ ,  $y = 0.81x + 4.90$ , APTT-MSで $r=0.86$ ,  $y = 1.47x - 9.37$ , APTT-HSで $r = 0.93$ ,  $y = 0.85x + 5.02$ であった。Fbgの相関係数は0.99, 回帰式は $y = 1.01x + 1.91$ であった。ATの相関係数は0.95, 回帰式は $y = 0.87x + 11.58$ であった。また直接経口抗凝固薬 (DOAC) 服用患者検体5例で乖離が認められ, これらの検体を除いた場合の相関係数は0.99, 回帰式は $y = 0.99x + 3.06$ であった。FDPの相関係数は0.96, 回帰式は $y = 0.88x + 0.32$ であった。DDの相関係数は0.99, 回帰式は $y = 0.92x + 0.61$ であった (Fig. 4)。

(6) 検体処理能力の比較

パターンAにおける処理テスト数は10分経過時にはt 711は10テスト, CP3000は24テストであり60分経過時にはt 711は192テスト, CP3000は270テストと測定開始から測定終了までCP3000の処理テスト数が上回っていた。またパターンBにおける処理テスト数は10分経過時にはt 711は4テスト, CP3000は10テストであり

CP3000の処理テスト数が上回っていたが, 20分経過時にはt 711は42テスト, CP3000は40テストであり60分経過時にはt 711は174テスト, CP3000は162テストと20分以降は測定終了までt 711の処理テスト数が上回っていた (Table 5)。

(7) 試薬自動調製機能の評価

t 711で自動調製された10バイアルの試薬による測定値のCVはPT試薬では低濃度域で0.87%, 高濃度域で1.37%, Fbg試薬では低濃度域で1.47%, 高濃度域で2.80%であった (Table 6)。

4. 考察

今回我々は, 専用試薬を用いたt 711の基礎性能および検体処理能力の評価を行った。その結果, t 711の測定系は日常検査を行う上で十分な基礎性能を有していることが確認され, またt 711の検体処理能力は多項目多検体処理に適していることが明らかとなった。

同時再現性および日差再現性は全項目で5%以下と良好であり, Fbg, AT, FDP, DDについては直線性および定量限界の結果より十分な測定範囲が確認された。特にDDでは定量限界である0.38  $\mu\text{g/mL}$ のCVが5%に相当し, 測定原理が同様な既存試薬の再現性 (0.5  $\mu\text{g/mL}$ 未満のCVが14%以上)<sup>7)</sup>と比較して低濃度域の再現性に優れていることが明らかとなった。DDは静脈血栓塞栓症 (VTE) の除外診断の指標として用いられ, 低濃度域での測定精度が要求されるため<sup>7-9)</sup>, 今回の結果からt 711専用試薬によるDDの測定系はVTEの除外診断として有用である可能性が示唆された。また干渉物質の影響については, 全ての検試薬で影響がないことを確認した。なお, データは示さないが, PTおよびAPTTに対する遊離型ビリルビンの影響を検討した際

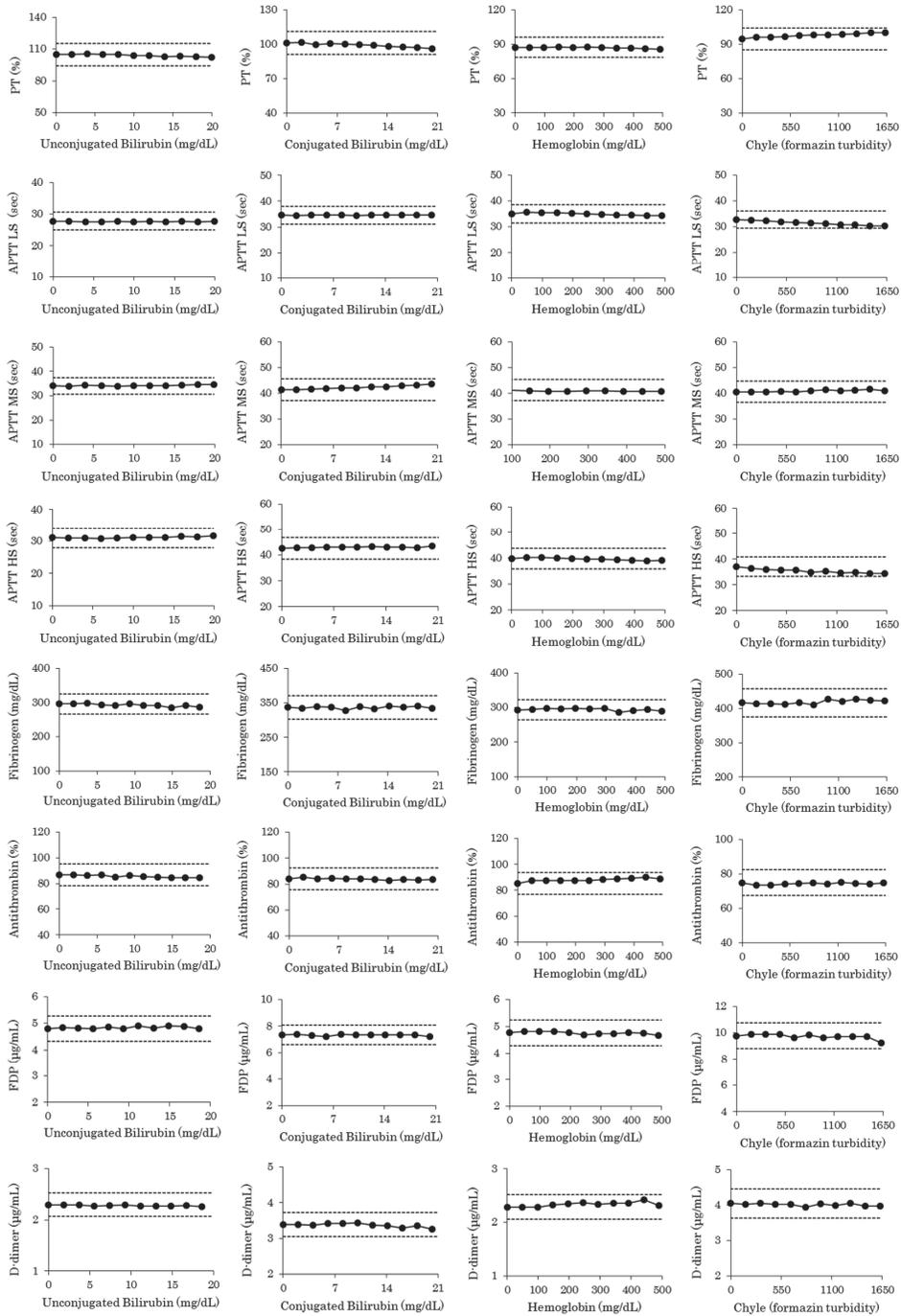


Fig. 3 Effects of interfering substances.

The effects of unconjugated bilirubin, conjugated bilirubin, hemoglobin, chyle on each assay were evaluated using Interference Check A Plus. Dotted lines indicate the acceptable bias of 10%.

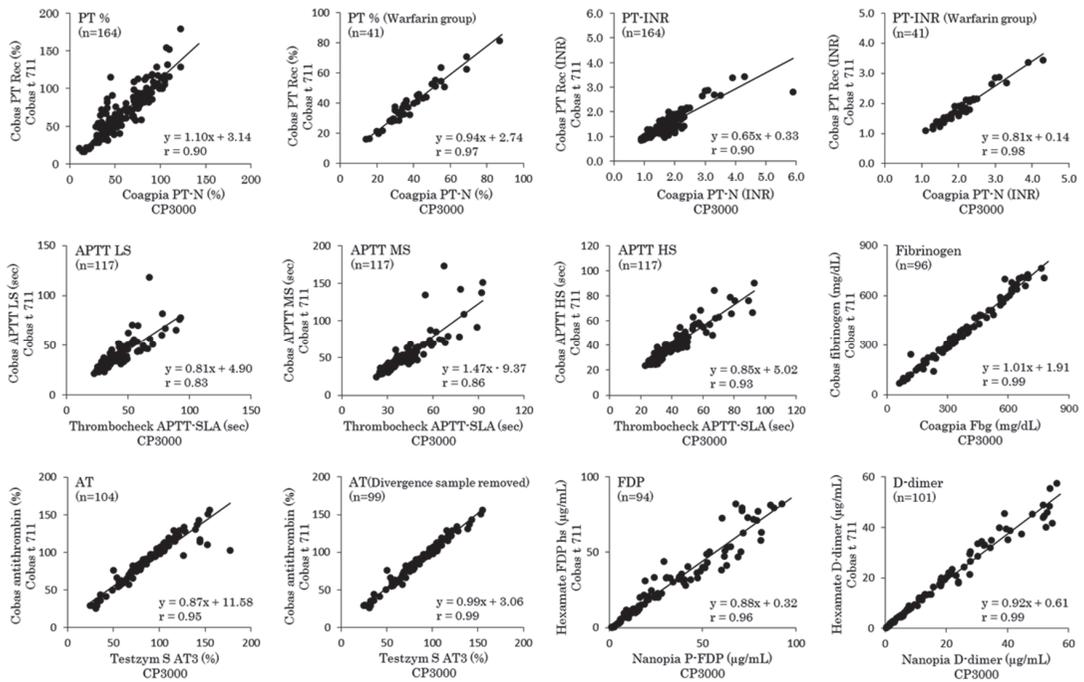


Fig. 4 Correlation of the measured values between cobas t 711 and CP3000.

Table 5 Comparison of the throughput of cobas t 711 and CP3000.

	Time(min)	Test	
		Cobas t 711	CP3000
Pattern A (PT, APTT, Fibrinogen)	10	10	24
	20	46	72
	30	78	117
	40	111	165
	50	143	210
	60	192	270
Pattern B (PT, APTT, Fibrinogen, FDP, D-dimer)	10	4	10
	20	42	40
	30	73	65
	40	106	95
	50	140	125
	60	174	162

PT, prothrombin time; APTT, activated partial thromboplastin time; FDP, fibrin-fibrinogen degradation

**Table 6** Precision of automatic resuspension for PT and fibrinogen values.

Assay	Control Low			Control High		
	Mean	SD	CV(%)	Mean	SD	CV(%)
PT (%)	20.0	0.17	0.87	96.7	1.32	1.37
Fibrinogen (mg/dL)	127	1.87	1.47	261	7.30	2.80

PT, prothrombin time; SD, standard deviation; CV, coefficient of variation

に、干渉チェックAプラスのロットによって測定値に影響を認めたロットと認めないロットがあった。しかし、自家調製した遊離型ビリルビン溶液において測定値に影響がみられなかったことから、検討試薬は遊離型ビリルビンの影響を認めないと判断した。ロットにより結果が異なった原因については追及できていないが、PTおよびAPTTにおいて干渉チェックAプラスを使用する場合には複数ロットで実施することに加え、自家調製試薬を用いる等、結果の解釈に注意が必要な可能性がある。

相関性の結果は全ての項目で相関係数0.9以上と良好であり、APTTはAPTT-HSを用いた場合に良好な相関が得られた。一方、傾きに関してはPT活性、Fbg、DDは0.9~1.1の間であったが、PT-INR、APTT、AT、FDPは0.9~1.1の範囲外であった。PT-INRはPTの施設間差を小さくするための指標であり、主にワーファリンのモニタリングに用いられているが、施設間差は完全に解消されているわけではない。その要因の一つとして校正に用いる標準血漿が異なることが知られている<sup>10,11)</sup>。今回、検討試薬と対照試薬で使用した標準血漿はそれぞれコバスPTキャリブプレート（ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社）とコアグトロールN（シスメックス株式会社）であったため、標準血漿の違いによりt 711で低値傾向を示したと推察される。APTTは試薬中のリン脂質や活性化剤の組成により凝固因子やヘパリンに対する感受性が異なるため試薬間差が大きいことが知られている<sup>12)</sup>。検討したAPTT試薬の内、APTT-MSはヘパリン感受性が高く、APTT-HSはループスアンチコアグulant（LA）に対する感受性が高いことが報告されている<sup>13)</sup>。また対照試薬であるトロンボチェックAPTT-SLAは合成リン脂質に活性化剤としてエラグ酸を添加した試薬であり、LAのスクリーニング試薬としての有用性が示されている<sup>14)</sup>。いずれの検討試薬も対照試薬と組成は異なるものの、本検討ではAPTT-HSの相関が最も良好であり、結果の乖離が少なかったため、試薬変更時にはAPTT-HSが第一候補として挙げられる。

ATは5例の乖離検体を除いた場合の傾きは極めて良好であり、いずれの乖離検体も活性化第X因子（FXa）阻害薬であるリバーロキサバンまたはアビキサバンを内服中の患者検体であった。各AT試薬の測定原理は検討試薬ではトロンビン阻害活性を利用するトロンビン法で、対照試薬ではFXa阻害活性を利用するXa法であり、トロンビン法ではトロンビン阻害薬、Xa法ではFXa阻害薬の血中濃度に依ってATが偽高値を示すことが知られている<sup>15)</sup>。このことから、乖離検体は対照試薬においてFXa阻害薬による偽高値を生じた可能性が考えられた。今回の結果のようにATではDOACの種類と測定試薬の組み合わせによって真値が得られないことがあり、自施設で使用している試薬の測定原理を把握した上で結果を解釈することが重要である。FDPは各分画に対する抗FDPモノクローナル抗体の反応性の違いにより各試薬間で測定値が乖離することが報告されている<sup>16,17)</sup>。相関を確認したFDP試薬はともに抗FDPモノクローナル抗体を使用していることから、抗体の反応性の違いによりt 711で低値傾向を示したと考えられた。

近年、本邦においては血栓性疾患の増加に伴い、その病態把握に有用なFDPやDDの検査件数が増加しており、分析装置には凝固時間法で測定されるPT、APTT、Fbgに加え、免疫比濁法で測定されるFDP、DDを併行測定した際の処理能力の向上が求められている<sup>1,2,4)</sup>。そこで、本検討ではPT、APTT、Fbgの依頼数を一定として、FDP、DDの依頼の有無による処理テスト数の変化を経時的に確認した。その結果、t 711は多数のFDP、DDを併行測定した場合にCP3000よりも高い処理能力を示した。t 711は40箇所の加温部に加え、凝固時間法及び免疫比濁法を共通して測定可能な測光部を26箇所有している<sup>6)</sup>。一方、CP3000は14箇所の加温部を有しており、凝固時間法による測定は加温部のまま行い、免疫比濁法による測定は6箇所の比色法測定部にて行う<sup>3)</sup>。これらのことから、t 711は凝固時間法と免疫比濁法を同時に利用した場合に処理能力を維持することが可能であったと推察された。さらに各装置の架設可能検体数はt 711は150検体、CP3000は50検体と差がある。そのためCP3000では定期的に検体を架設する必要があったが、t 711では一度に大量の検体を架設可能なため測定にかかる手間が少なく、多検体処理に適した操作性を有していた。したがって、t 711は検体集中時のように複数の項目を多数測定する場面でも高い処理能力を維持することが可能であり、特に救急病院や大規模病院のようなFDP、DDの依頼件数が多い施設においては優れた処理能力を発揮すると考えられた。一方、少数検体の

測定ではt 711の処理能力はFDP, DDの有無によらずCP3000を下回っていた。この要因として、各装置の測定パラメータの違いが挙げられる。測定パラメータは装置や試薬の特性により各メーカーが適切な時間を設定しているが、t 711では特にPT, APTT, Fbgを測定時の加温時間および測光時間がCP3000よりも長く、処理能力に影響を及ぼしたと推察される。この測定パラメータの影響に関してはPT, APTT, Fbgの3項目測定時にt 711の処理能力がCP3000を下回っていた原因としても同様のことが言える。これらの結果から、夜間や休日など検体数が少ない時間帯やFDP, DDの測定を行っていない施設においてはt 711よりもCP3000の方が迅速に測定結果を得られると推察された。

t 711による試薬の自動調製は用手手法による試薬調製と比較し、試薬容量の誤差が少ないことが報告されているが、自動調製による測定値のばらつきについては示されていない<sup>18)</sup>。本検討では自動調製された試薬バイアル間の測定値の再現性は和田ら<sup>19)</sup>により報告された施設内の許容誤差の範囲内であったため、試薬の自動調製機能は実用問題ないことが確認された。本機能は測定中の試薬調製や調製日時の予約が可能であることから、試薬溶解の手間を省き、試薬管理業務の効率化に役立つと考えられる。また任意の残テスト数で試薬を自動調製するように設定が可能のため試薬不足に陥ることがなく、多検体処理時にも滞りなく測定が可能であると考えられた。

## 5. 結論

専用試薬を用いたt 711の基礎性能は良好であり、当院で日常検査に使用しているCP3000の測定結果と十分な相関が得られた。またt 711は試薬の自動調製機能や大容量の検体架設部など省力化に寄与する操作性に加え、多項目多検体処理に適した処理能力を有していることから、検体集中時を含む日常検査のTATの短縮に貢献することが期待された。

本論文の一部は日本医療検査科学会第52回大会にて発表した。

本論文の発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業はない。なお、ロシユ・ダイアグノスティックス株式会社からt 711および試薬の無償提供を受けた。

## 文献

- 1) 門平靖子, 朝倉英策. 血栓性疾患における凝固検査の最前線. 血栓止血誌 2007;18(2):127-139
- 2) 松原由美子. 血小板・凝固線溶系検査の解釈. 日本内科学会雑誌 2009;98(7):1569-1574
- 3) 勢井伸幸, 志水美沙, 志水俊夫ほか. Turn around Time (TAT) を考慮した全自動血液凝固測定装置の検討. 医学検査 2019;68(1):138-143
- 4) 佐藤絢子, 静怜子, 井上まどかほか. 全自動血液凝固測定装置CS-5100の導入による新たな凝固検査システムの検討. 日本臨床検査自動化学会誌 2015;40(1):27-32
- 5) 林麻実, 星雅人, 丸丸星子ほか. 全自動血液凝固測定装置CS-5100と全自動凝固線溶測定装置STA-R Evolutionの比較検討. Sysmex J 2012;35:45-56
- 6) 澤井敦子, 藤井一真, 鈴木浩一. 血液凝固分析装置コバス t 711の紹介. 日本臨床検査自動化学会誌 2019;44(3):273-274
- 7) 磯村美佐, 岡田元. CS-5100のプロトコル変更によるVTE除外診断に適した高感度Dダイマー測定系の開発. 日本臨床検査自動化学会誌 2019;44(1):78-83
- 8) Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. New England J Med 2003;349(13):1227-1235
- 9) 荒井篤, 小山淳二, 今堀太一郎ほか. 出血性脳卒中における深部静脈血栓症とDダイマー値の関連性. 脳神経外科 2016;44(12):1019-1023
- 10) 日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会血液凝固検査標準化の試行. 臨床化学 2003;32:98-123
- 11) 松野一彦. 凝固検査標準化の現状 生物試料分析 2009;32(5):349-356
- 12) 小島彩, 佐野将也, 後藤秀之ほか. 4機種全自動血液凝固測定装置における測定処理時間およびAPTT試薬(6種類)の感受性についての検討. 医学と薬学 2009;61(1):87-91
- 13) Kitchen S, Geisen U, Kappelmayer J, et al. Evaluating the analytical performance of five new coagulation assays for the measurement of prothrombin time and activated thromboplastin time. Int J Lab Hem 2018;40:645-654
- 14) 家子正裕, 内藤澄悦. 抗リン脂質抗体症候群における臨床検査の最前線. 血栓止血誌 2007;18(3):226-233
- 15) 門平靖子, 森下英理子. DOAC療法が先天性血栓性素因に及ぼす影響. 血栓止血誌 2018;29(1):20-27
- 16) 関修, 鈴木千恵, 佐々木麻美ほか. 血漿FDP測定試薬「ナノピアP-FDP」とDダイマー測定試薬「ナノピアDダイマー」の基礎的検討と乖離検体の解析. 医療と検査機器・試薬 2015;38(4):409-417
- 17) 村上真澄, 内藤澄悦, 吉田美香ほか. 市販血漿FDP試薬のFDP分画に対する反応特性について. 日

- 本検査血液学会誌 2014;15(1):37-43
- 18) Lippi G, Salvagno G, Gelati M, et al. Analytical Assessment of the New Roche Cobas t 711 Fully Automated Coagulation Analyzer. *Semin Thromb Hemost* 2019;45(3):308-314
- 19) 和田結, 辛島貴人, 井上恵ほか. 血液凝固検査・血球計数・生化学的検査の生理的変動幅と許容誤差限界の設定. *臨床化学* 2003;32:200-209

# 生化学自動分析装置を用いたシグナスオート UN の基礎的性能評価

Evaluation of CYGNUS AUTO UN with the automated biochemical analyzer

阿波紗世子<sup>1)</sup> 傍島麻由<sup>1)</sup> 正司浩規<sup>1)</sup> 植田康樹<sup>1)</sup> 前田育宏<sup>1)</sup> 日高 洋<sup>2)</sup>

**要旨** ウレアーゼ-グルタミン酸脱水素酵素 (GLDH) 法を用いたアンモニア除去法を原理とするシグナスオート UN (本試薬: 基礎的性能評価試薬) の基礎的性能評価を行った。本試薬は測定原理は現行法 (クイックオートネオ UN (現行試薬: 対象試薬)) と同じであるが, 改善点としてより低値域での良好な再現性とアジ化ナトリウムを含有しない点が挙げられる。検討の結果, 再現性, 希釈直線性, 定量限界, 正確性試験などの分析性能に優れ, 開封後の安定性も6週間と良好であった。現行試薬との相関も良好であり, 本試薬は日常検査薬として使用可能であると考えられる。

**Key words** Blood Urea Nitrogen : UN, JCA-BM8040, JCA-BM6050

## 1. はじめに

血中尿素窒素 (Blood Urea Nitrogen : UN) は, 血中の尿素に含まれる窒素分を表すもので, 生理学的には尿素と同義である。尿素はクレアチニン, 尿酸などととも, 含窒素物質の終末代謝産物であり, アミノ酸の脱アミノによって生じたアンモニアと CO<sub>2</sub> から主として肝臓の尿素サイクルにおいて合成される。血中尿素窒素は, 腎糸球体から濾過され, 一部尿細管で再吸収されたのち, 尿中に排泄されるため血中および尿中の測定は腎機能の指標となるが, 摂取蛋白や蛋白異化, 肝臓における尿素合成や, 腎臓における排泄の影響を受けるため, クレアチニンなどと併用し腎機能評価を行うのが一般的である<sup>1)</sup>。今回我々は, 生化学自動分析装置である JCA-BM8040, JCA-BM6050 を用いて, ウレアーゼ-GLDH 法に基づいて開発されたアンモニア除去法を原理とするシグナスオート UN 試薬の基礎的性能評価を行ったので報告する。

## 2. 材料および方法

### 1) 材料

当院検査部に検査依頼のあった外来および入院患者の残余血清を用いた。なお, 本検討は大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認 (承認番号: 19124) を得て行った。

### 2) 分析装置

自動分析装置 JCA-BM8040, JCA-BM6050 (日本電子株式会社) を用い, メーカー指定のパラメーターで測定した (Table 1)。

### 3) 試薬

#### (1) 本試薬

シグナスオート UN (株式会社シノテスト)

#### (2) 現行試薬

クイックオートネオ UN (株式会社シノテスト)

#### (3) その他の試薬

a) 含窒素・グルコース常用参照標準物質 (JCCRM521-

Received Mar. 11, 2022; Accepted Jul. 29, 2022

Sayoko AWA<sup>1)</sup>, Mayu SOBAJIMA<sup>1)</sup>, Hiroki SHOJI<sup>1)</sup>, Yasuki UEDA<sup>1)</sup>, Ikuhiro MAEDA<sup>1)</sup>, Yoh HIDAHA<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>大阪大学医学部附属病院医療技術部検査部門,

<sup>2)</sup>大阪大学医学部附属病院臨床検査部

<sup>1)</sup>Division of Clinical Laboratory, Department of Medical Technology, Osaka University Hospital

<sup>2)</sup>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 : Sayoko AWA

E-mail : sachan@ hosp.med.osaka-u.ac.jp

**Table 1** Analytical parameter

Table1-a Analytical parameter of QUICK AUTO NEO UN

QUICK AUTO NEO UN	JCA-BM8040	JCA-BM6050
Sample*( $\mu$ L)	13	13
Reagent1( $\mu$ L)	70	70
Reagent2( $\mu$ L)	18	18
Measurement point(sec)	42~64(388.307~598.212)	63~98(384.099~597.158)
Assay	Rate	Rate
Main/Sub(nm)	340/410	340/410

Table1-b Analytical parameter of CYGNUS AUTO UN

CYGNUS AUTO UN	JCA-BM8040	JCA-BM6050
Sample*( $\mu$ L)	8.8	8.8
Reagent1( $\mu$ L)	70	70
Reagent2( $\mu$ L)	18	18
Measurement point(sec)	39~64(361.185~598.212)	58~98(354.322~597.158)
Assay	Rate	Rate
Main/Sub(nm)	340/410	340/410

\*The sample diluted 5 times with saline

**Table 2** Reproducibility of UN assay.

Table2-a Within-run reproducibility (n=20)

	control I	control II	pooled serum1	pooled serum2
Mean(mg/dL)	15.23	79.46	30.18	100.55
SD(mg/dL)	0.10	0.25	0.15	0.32
CV(%)	0.7	0.3	0.5	0.3

Table2-b Between-day reproducibility (n=10)

	control I	control II	pooled serum1	pooled serum2
Mean(mg/dL)	15.47	80.77	30.75	102.01
SD(mg/dL)	0.13	0.30	0.23	0.56
CV(%)	0.8	0.4	0.7	0.6

14) (一般社団法人検査医学標準物質機構)

- b) BUN標準液 (30 mg/dL) (株式会社シノテスト)
- c) 液状コントロール血清 I ワコーC&C (富士フィルム和光純薬株式会社) (以下Control I)
- d) 液状コントロール血清 II ワコーC&C (富士フィルム和光純薬株式会社) (以下Control II)

#### 4) 測定原理

シグナスオートUNおよびクイックオートネオUNともに同じである<sup>2)3)</sup>。

〈第1反応〉

内因性アンモニアは $\alpha$ -ケトグルタル酸、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH), グルタミン酸脱水素酵素 (GLDH) の作用により消去される。このとき生じた酸化型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADP<sup>+</sup>) は、L-イソクエン酸、イソクエン酸脱水素酵素 (ICDH) の作用によって還元されNADPHへと変化する。尚、この反応はR-IIに添加されているキレート剤の作用により停止している。

〈第2反応〉

第1反応により内因性アンモニアを消去した後、尿素はウレアーゼの作用によりアンモニアと二酸化炭素に分解され、このアンモニアと $\alpha$ -ケトグルタル酸 ( $\alpha$ -KG) は、GLDHの作用によりグルタミン酸に変化し、同時にNADPHはNADP<sup>+</sup>に変わる。NADPHは340 nmに吸収極大をもつので、この吸光度の減少速度を測定して尿素窒素値を求める。

### 3. 成績

#### 1) 再現性

試料として2濃度の精度管理試料 (Control I, Control II) 及び2濃度のプール血清を用いて、同時再現性では連続20回測定を行い、日差再現性は1日2回10日間測定を行った。その結果、同時再現性の変動係数 (CV) は0.3~0.7%であり、日差再現性のCVは0.4~0.8%であった (Table 2)。さらに、より低濃度域のデータ

として同時再現性を求めた結果、現行試薬がCV2.6%、本試薬がCV1.4%であった (Table 3)。

#### 2) 希釈直線性

BUN直線性用サンプルを生理食塩水で10段階希釈し、本試薬を用い2重測定を行った。わが国における許容誤差限界 (CV<sub>A</sub>)<sup>4)</sup>の1/2以下の値を用い、理論値からの誤差 $\pm 3\%$ を許容としたところ最大491 mg/dLまで原点を通る直線性が得られた (Fig. 1)。

#### 3) 定量限界

低濃度のプール血清を生理食塩水で希釈した0~3 mg/dLの7濃度のプール血清を約-80度で凍結保存したものを本試薬を用いて、1日2回5日間測定を行った。平均値及びCVを求め、Precision Profileを作成して定量限界を求めた<sup>5)</sup>。CVが10%となる濃度を定量限界とした場合、0.54 mg/dLであった (Fig. 2)。

#### 4) 共存物質の影響

干渉チェック・A プラス (シスメックス株式会社)、アスコルビン酸 (株式会社シノテスト) を用いて、遊離型ビリルビン、抱合型ビリルビン、溶血、乳び、アスコルビン酸の影響を検討した。その結果遊離型ビリルビンは20.2 mg/dLまで、抱合型ビリルビンは20.7 mg/dLまで、溶血ヘモグロビンは460 mg/dLまで、乳びは1770 FTUまで、アスコルビン酸は50 mg/dLまで影響を認めなかった (Fig. 3)。

#### 5) 相関

100例の患者検体を用いて現行試薬及び本試薬との相関性を検討した。その結果n=100において相関係数はr=0.990、回帰式はy=1.014x+0.277であった (Fig. 4)。

#### 6) 正確性

現行試薬及び本試薬それぞれについて含窒素・グルコース常用参照標準物質 (JCCRM521-14) を試料として3重測定した結果、拡張不確かさの範囲内であった (Table 4)。

#### 7) 試薬の安定性

現行試薬及び本試薬開封後、分析装置JCA-BM6050

Table 3 Within-run reproducibility in low concentration (n=20)

	QUICK AUTO NEO UN	CYGNUS AUTO UN
Mean(mg/dL)	3.82	3.84
SD(mg/dL)	0.10	0.05
CV(%)	2.6	1.4

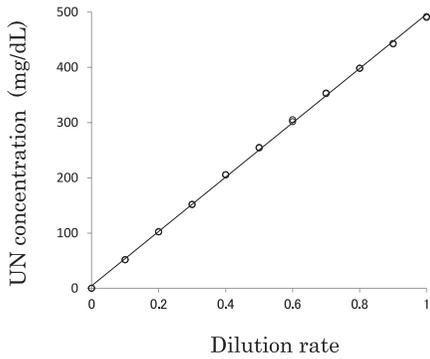


Fig. 1 Dilution linearity

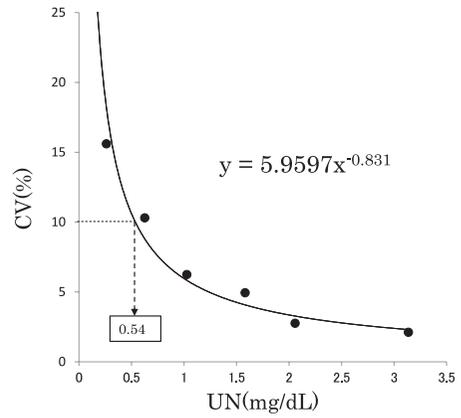


Fig. 2 Limit of quantitation

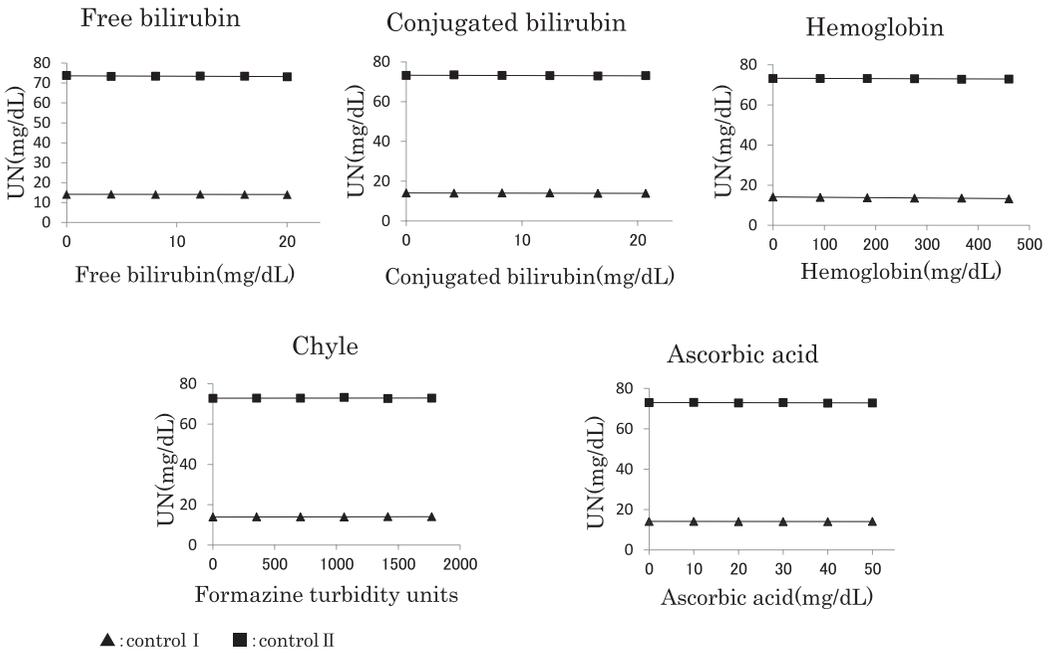


Fig. 3 Effect interfering substances on the measurement of UN.

に搭載した状態で試薬保存し、試料として、Control I および II を約 -80 度で凍結保存したものをを用いて6週間にわたり断続的に2重測定を行った。なお、キャリブレーションは初日に2点校正を行い、その後は生理食塩水でブランク補正のみ実施した。一元配置分散分析を用いた有意差検定を行ったところ、本試薬は4週間は安定であった ( $P \geq 0.05$ )。一元配置分散分析にはMicrosoft Excel for Microsoft 365 MSD (バージョン2203) を用いた。また、試薬開封初日の平均濃度  $\pm 3\%$  以内を許容基準として評価を行った結果、6週間は安定であった。なお、現行試薬においては一元配置分散分析を用いた有意差検定により6週間は安定であった (Fig. 5)。

#### 4. 考察

本試薬の再現性は、同時再現性においてはCV 0.3~0.7%、日差再現性においてはCV0.4~0.8%と良好な結果であった。また、今回改良された本試薬では現行試薬と比較し低濃度域の同時再現性が優れている特長があるため、より低濃度域のデータを比較した結果、現行試薬がCV2.6%であるのに対し、本試薬がCV1.4%とより良好な結果が得られた。希釈直線性では、最大491 mg/dLまで原点を通る直線性が確認できた。定量限界は0.54 mg/dLであり、共存物質の影響試験では、遊離型ビリルビン、抱合型ビリルビン、溶血ヘモグロビン、乳ビ、

アスコルビン酸について検討を行ったがいずれも影響を認めなかった。相関においては、100例の患者検体を用いて現行試薬及び本試薬との相関性を検討した結果、相関係数、回帰式ともに良好な結果が得られた。正確性については含窒素・グルコース常用参照標準物質 (JCCRM521-14) を3重測定した結果、拡張不確かさの

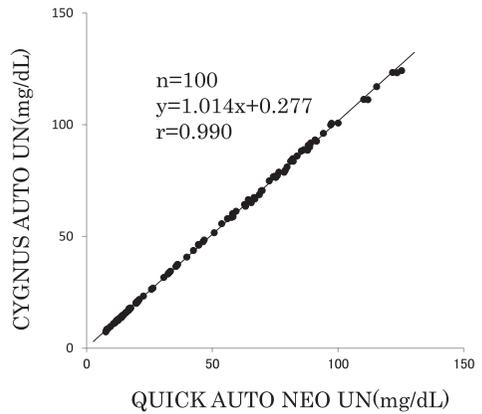


Fig. 4 Correlation between QUICK AUTO NEO UN and CYGNUS AUTO UN

Table 4 Accuracy Evaluation.

Table4-a Accuracy Evaluation of QUICK AUTO NEO UN

QUICK AUTO NEO UN Uncertainty	JCCRM521-14M 13.7 $\pm$ 0.3	JCCRM521-14H 28.5 $\pm$ 0.7	JCCRM521-14HH 45.5 $\pm$ 0.8
Mean(mg/dL)	13.64	28.42	45.45
SD(mg/dL)	0.19	0.12	0.28
CV(%)	1.4	0.4	0.6

Table4-b Accuracy Evaluation of CYGNUS AUTO UN

CYGNUS AUTO UN Uncertainty	JCCRM521-14M 13.7 $\pm$ 0.3	JCCRM521-14H 28.5 $\pm$ 0.7	JCCRM521-14HH 45.5 $\pm$ 0.8
Mean(mg/dL)	13.66	28.44	45.69
SD(mg/dL)	0.03	0.08	0.03
CV(%)	0.2	0.3	0.1

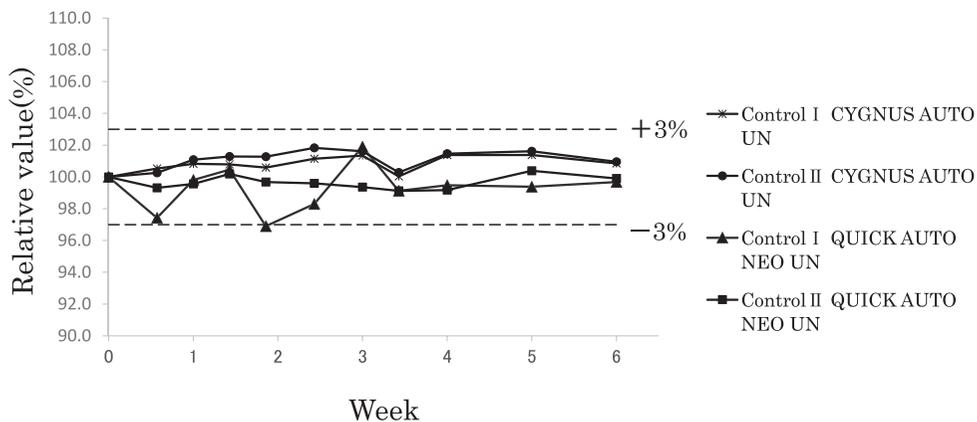


Fig. 5 Stability of Reagents.

範囲内であった。

UN低値を契機として、新生児高アンモニア血症の症例が報告されている。尿素サイクルが回らなければ尿素が排出されず、高アンモニア血症となる。高アンモニア血症の臨床症状として嘔吐、意識障害、昏睡などといった症状が出る事が多く、新生児が重症で呼吸管理を行う時も「意識障害」という観点は見逃されがちであるが、UN低値であることに着目することで、アンモニアの追加測定にむすびつきさらには高アンモニア血症の診断に役立つ<sup>6)</sup>。

また、本試薬の改善点の一つにアジ化ナトリウム含有の有無がある。アジ化ナトリウムはPRTR法、労働安全衛生法および毒物劇物取締法の指定物質であり、廃棄等においては関連法規ならびに地方自治体の基準に従うこととされ、取り扱いに注意が必要である。現行試薬には保存剤としてアジ化ナトリウムが含有されているが、本試薬には含まれておらず、扱いやすい試薬となっている。その代償として4週間の開封後期限が設けられている<sup>2)</sup>が、試薬安定性においては試薬添付文書に記載の4週間を超えた開封後6週間まで安定であった。

## 5. 結論

シグナスオートUNは再現性、希釈直線性、定量限界、

共存物質の影響試験、相関、正確性試験などの分析性能に優れ、特に低濃度域における再現性と開封後の安定性に優れた試薬であった。よって本試薬は日常検査薬として有用である。

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) 孫大輔, 南学正臣. 日本内科学会雑誌, 2008;97: 929-933
- 2) シグナスオートUN添付文書 第1版, 2019
- 3) クイックオートネオUN添付文書 第6版, 2018
- 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. 2006;35:144-153
- 5) 日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会, 定量分析法における検出限界および定量限界の評価法. 2006;35:280-294
- 6) 側島久典. 必修ワンポイントレクチャー71代謝新生児高アンモニア血症とBUN低値. Neonatal Care 2007;20:1125

# ロイシンリッチ $\alpha$ 2グリコプロテイン (LRG) 測定試薬 「ナノピアLRG」の基礎的性能評価

Basic evaluation of the leucine-rich alpha-2 glycoprotein test reagent “Nanopia LRG”.

北山育実<sup>1)</sup> 村井良精<sup>1)</sup> 遠藤明美<sup>1)</sup> 浅沼康一<sup>1)</sup> 高橋 聡<sup>1)2)</sup>

**要旨** 血中LRG測定試薬「ナノピアLRG」の基礎的性能を評価した。その結果、併行精度、室内再現精度および試薬安定性は概ね良好であった。さらに、検出限界は2.0  $\mu\text{g/mL}$ 、定量限界は2.4  $\mu\text{g/mL}$ であり、直線性は110  $\mu\text{g/mL}$ まで得られた。また、検討範囲内において共存物質による測定値への影響も認めなかったことから、基礎的性能に優れ日常検査に有用であると考えられた。さらに、血清検体と血漿検体における測定値は高い相関性を認めたことから、今後は血漿検体も適応となることが期待される。

**Key words** Leucine-rich alpha-2 glycoprotein (LRG), Nanopia LRG, biomarker, Inflammatory bowel disease (IBD)

## 1. はじめに

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease; IBD) は潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis; UC) とクローン病 (Crohn's disease; CD) に大別され、寛解期と活動期を繰り返す原因不明の難治性疾患であり、本邦では指定難病に認定されている<sup>1)</sup>。IBDの治療において、寛解維持のためにその活動性をモニタリングすることは非常に重要である。活動性モニタリングの精度の高い検査法として大腸内視鏡検査があるが、侵襲性が高く、病態を悪化させるリスクがあることから、非侵襲的に疾患活動性を検知できるバイオマーカーが求められている<sup>2)</sup>。その代表的な検査として便カルプロテクチン検査<sup>3),4)</sup>があるが、糞便検査は血液検査と比較して患者の負担が大きい検査である。

ロイシンリッチ $\alpha$ 2グリコプロテイン (Leucine-rich

alpha-2 glycoprotein; LRG) は自己免疫性疾患における炎症性マーカーとして同定された糖蛋白であり<sup>5)</sup>、IBDにおいても血中LRG値は疾患活動性を鋭敏に反映することが報告されている<sup>6),7)</sup>。今回、新たに開発されたLRG測定試薬「ナノピアLRG」の基礎的性能を評価したので報告する。

## 2. 材料および方法

### 1) 対象

当院において潰瘍性大腸炎あるいはクローン病と診断または疑われた患者から提出された既存試料 (血清およびヘパリンリチウム加血漿) を用いた。なお、本研究は札幌医科大学附属病院臨床研究審査委員会で承認を受けて実施した (承認番号: 332-3293)。

### 2) 試薬および測定機器

LRG測定試薬「ナノピアLRG」(積水メディカル株式

Received Jun. 23, 2022; Accepted Sep. 13, 2022

Ikumi KITAYAMA<sup>1)</sup>, Ryosei MURAI<sup>1)</sup>, Akemi ENDOH<sup>1)</sup>, Koichi ASANUMA<sup>1)</sup>, Satoshi TAKAHASHI<sup>1)2)</sup>

<sup>1)</sup>札幌医科大学附属病院検査部

<sup>2)</sup>札幌医科大学医学部 感染制御・臨床検査医学講座

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

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

Medicine.

〒060-8543 北海道札幌市中央区南1条西16丁目

Division of Laboratory Medicine, Sapporo Medical University, School of Medicine, South-1, West-16, Chuo-ku, Sapporo, 060-8543, Japan.

Corresponding Author: 北山育実

TEL: 011-611-2111 (内線36470) FAX: 011-622-8502

E-mail: ikitayama@sapmed.ac.jp

会社)を用いて、7180形日立自動分析装置(株式会社日立ハイテク)にて測定を行った。

3) 方法

(1) 併行精度

3濃度のプール血清を20回連続測定し、平均値、標準偏差(standard deviation; SD)、変動係数(coefficient of variation; CV)を算出した。なお、CVの許容基準は、日本臨床化学会が定める精密さの許容誤差限界(Coefficient of variation of imprecision: CV<sub>A</sub>)の参考上限である5%とした。

(2) 室内再現精度

併行精度と同様の試料を-80℃で凍結保存し、初回キャリブレーション後15日間、1日2回測定し、平均値、SDおよびCVを算出した。CVの許容基準は、併行精度と同様5%とした。

(3) 試薬安定性

初回キャリブレーション後、併行精度、室内再現精度と同様の試料を最大30日目までのうち9日間測定し、平均値、SDおよびCVを算出した。機器への試薬架設は測定時のみとし、非測定時は閉栓し冷蔵保存した。初回キャリブレーション時の測定値±5%を超えた場合を影響ありと判定した。

(4) 検出限界

約5 µg/mLのプール血清を生理食塩液で10段階希釈後、それぞれ10重測定し、2.6SD法で解析した。

(5) 定量限界

約4 µg/mLのプール血清を生理食塩液で6段階希釈後、それぞれ10重測定し、平均値、SDおよびCVを算出した。各試料の平均値を横軸に、CVを縦軸にプロッ

トしたグラフの近似曲線よりCV10%値を定量限界とした。

(6) 希釈直線性

積水メディカル株式会社より提供された高濃度試料(約110 µg/mL)を生理食塩液で10段階希釈後、各3重測定し得られた平均値より相関係数(r)と回帰式を算出した。相関係数rが0.9以上を良好な直線性と判定した<sup>8)</sup>。

(7) プロゾーン現象

積水メディカル株式会社より提供された高濃度試料(約200 µg/mL)を生理食塩液で256倍まで2倍段階希釈後、3重測定した。

(8) 共存物質の影響

干渉チェック・Aプラスと干渉チェック・RFプラス(いずれもシスメックス株式会社)を使用し、溶血ヘモグロビンは自家調製溶液を用い検証した。すなわち、プール血清に5段階希釈した遊離型ビリルビン、抱合型ビリルビン、乳び、リウマトイド因子(rheumatoid factor; RF)および自家調製溶血ヘモグロビン溶液をそれぞれ添加後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。未添加時の測定値±5%以内を許容基準とした。

(9) 血清検体とヘパリンリチウム加血漿検体の相関性

49件の患者血清と同時に採取されたヘパリンリチウム加血漿のLRG濃度をそれぞれ測定し、相関係数(r)と回帰式を算出した。相関性は相関係数rが0.9以上を良好と判定した<sup>8)</sup>。

(10) 結果の解析

各結果の解析には日本臨床化学会が提供しているバリ

Table 1 Repeatability.

	(n=20)		
	Low	Medium	High
Mean (µg/mL)	10.18	16.47	20.36
SD	0.11	0.10	0.19
CV (%)	1.09	0.63	0.92

Table 2 Intermediate precision.

	(n=30)		
	Low	Medium	High
Mean (µg/mL)	10.04	16.35	20.16
SD	0.14	0.18	0.18
CV (%)	1.35	1.11	0.90

デーション算出用プログラム Validation-Support/Excel Ver. 428 を使用した。

### 3. 成績

#### 1) 併行精度

CVは0.6%~1.1%であった (Table 1)。

#### 2) 室内再現精度

CVは0.9%~1.4%であった (Table 2)。

#### 3) 試薬安定性

試薬搭載後30日目まで搭載時の測定値 $\pm 5\%$ を超えることはなかった (Fig. 1)。

#### 4) 検出限界

2.0  $\mu\text{g/mL}$ であった (Fig. 2)。

#### 5) 定量限界

2.4  $\mu\text{g/mL}$ であった (Fig. 3)。

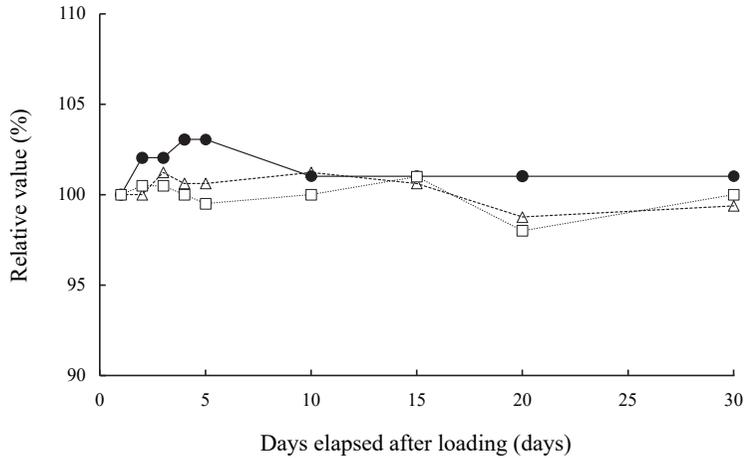


Fig. 1 Reagent stability test.

The changes of measurement value after loading on board. The point indicate the value of LRG; low (●), medium (△) and high (□).

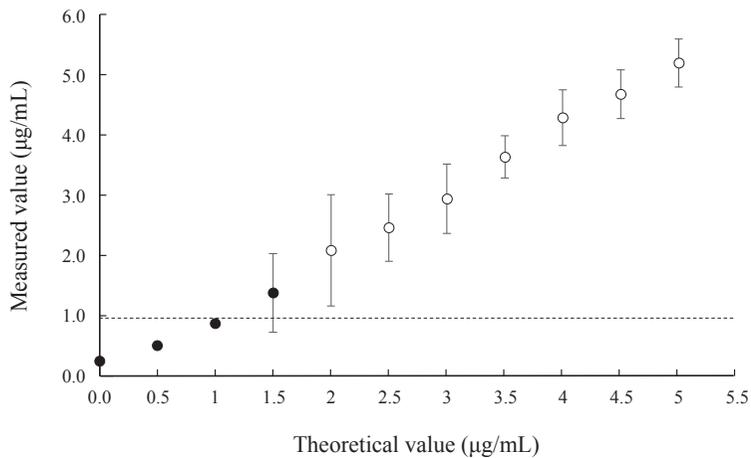


Fig. 2 Detection limit analysis.

The broken line indicate the upper limit of blank samples  $+2.6\text{ SD}$ . The open circle (○) indicate that samples were distinguished with the blank sample.

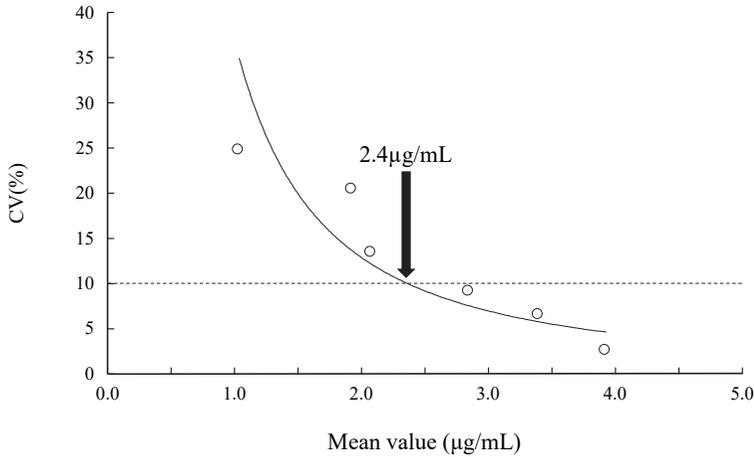


Fig. 3 Quantitative limit analysis.

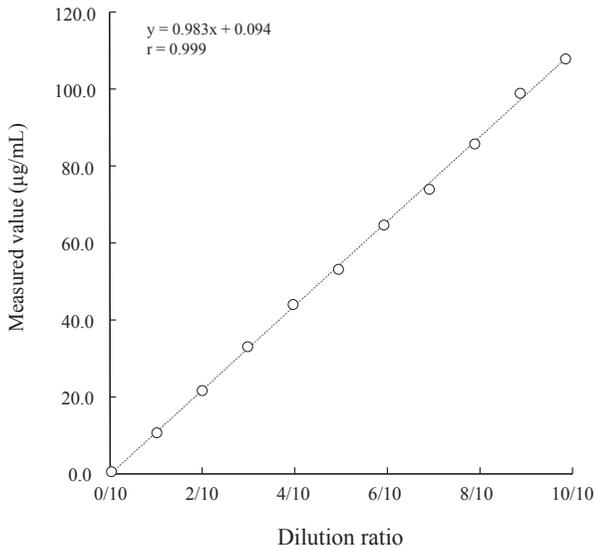


Fig. 4 Dilution linearity test.

6) 希釈直線性

110 µg/mLまで直線性が確認された (Fig. 4)。

7) プロゾーン現象

200 µg/mLで理論値との乖離が認められたものの、6)において希釈直線性が確認された濃度の上限である110 µg/mLを下回ることにはなかった (Fig. 5)。

8) 共存物質の影響

いずれの共存物質添加時においても、未添加時の測定値からの変化率が±5%を超えることはなく、影響を認

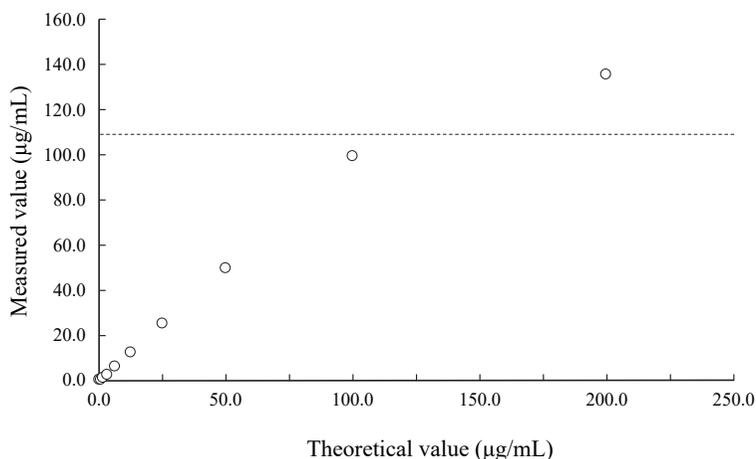
めなかった (Fig. 6)。

9) 血清検体とヘパリンリチウム加血漿検体の相関性

血清検体と血漿検体の相関係数 $r=0.999$ 、回帰式 $y = 0.990x - 0.240$ であった (Fig. 7)。

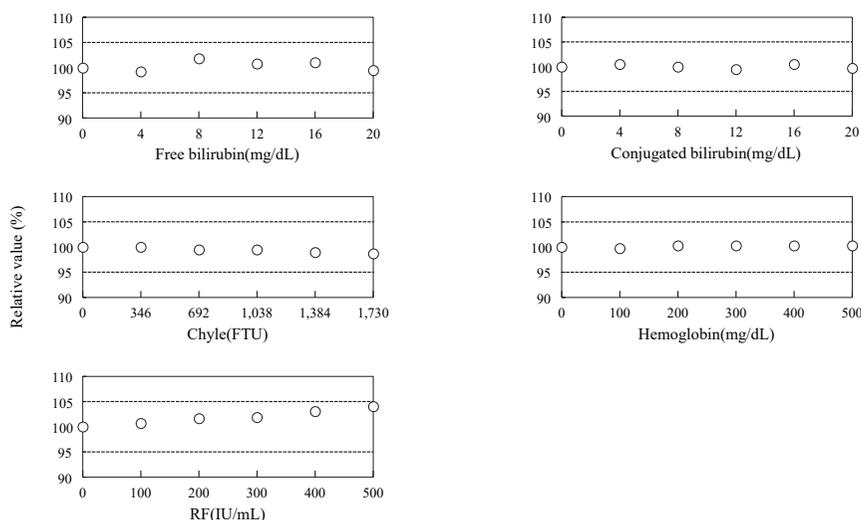
4. 考察

本検討ではラテックス免疫比濁法を測定原理とし、汎用自動分析装置に搭載可能なLRG測定試薬「ナノピアLRG」の基礎的性能を評価した。その結果、併行精度、



**Fig. 5** Prozone phenomenon analysis.

The broken line indicate the upper limit obtained by dilution linearity test (110 µg/mL).



**Fig. 6** Effects of interfering substances.

室内再現精度、希釈直線性において良好な結果が得られた。また、開封後の試薬安定性も良好で、未使用時に閉栓し冷蔵保存した場合、30日目までは測定値への影響を認めなかった。さらに理論値約200 µg/mLの高濃度検体において理論値と実測値の乖離を認めたものの、希釈直線性が得られた最高濃度である110 µg/mLを下回ることはなく、プロゾン現象を認めなかった。本検討における実臨床検体の最高測定値も70.5 µg/mLである

ことから、日常臨床検査においてこれらの値を超えるような検体が出現する頻度は低く、十分な測定範囲を有していると考えられる。また、共存物質の影響では、今回検討を行った全ての項目（遊離ビリルビン、抱合型ビリルビン、乳び、溶血ヘモグロビン、RF）において変化率が±5%以内で、影響を認めなかった（Fig. 6）。しかし、RFにおいては検討範囲内で測定値の上昇傾向が認められたため、RF測定値が500 IU/mL以上となる検

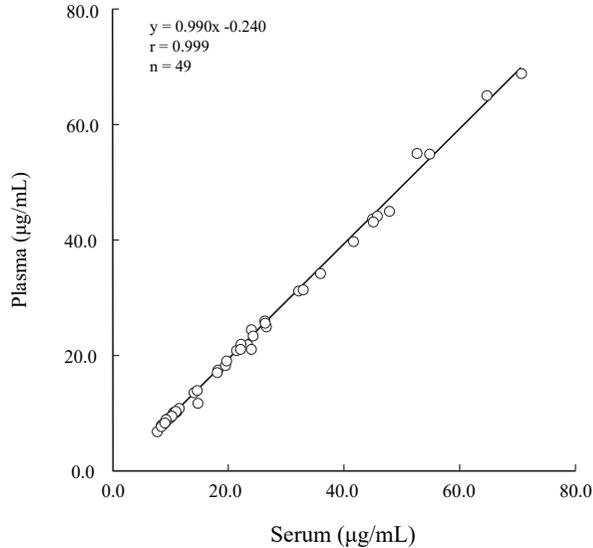


Fig. 7 Correlation of LRG values between serum and plasma samples.

体においてはLRG測定に影響を及ぼす可能性があると考えられる。

IBDにおいて、治療開始後の定期的な疾患活動性のモニタリングは重要である。従来のCRPや血清アミロイドA (Serum Amyloid A; SAA) のような血中炎症マーカーは、インターロイキン-6 (interleukin-6; IL-6) の誘導によって肝臓で産生されることから、治療の影響などによってIBDの活動性を反映しない場合があることが報告されている<sup>9)</sup>。一方、LRGは肝臓以外の局地炎症部位でも産生されることから、これらの影響を受けにくい。さらに、疾患活動性のモニタリングの多くは外来診療において行われており、LRGの測定には迅速性が求められる。しかし、本試薬の測定対象は血清検体に限られ、血漿検体も測定対象となることが望まれる。高速凝固促進剤を用いた採血管におけるLRG測定値が報告されているが<sup>10)</sup>、今回、我々の検討において、血清検体とヘパリンリチウム加血漿検体におけるLRG値は良好な相関性を示すことが確認され、血漿検体も十分測定可能であることを見出した。今後、血漿検体での測定が適応となることで、本試薬がより日常診療に貢献することが期待される。

## 5. 結語

LRG測定試薬「ナノピアLRG」の基本性能は概ね良好であった。血清検体のみならず血漿検体も測定対象となることで、よりIBDの診療に貢献できると考えられる。

謝辞

本検討の実施に当たり、協力頂いた札幌医科大学医学部消化器内科学講座仲瀬裕志先生、平山大輔先生、風間友江先生に深謝いたします。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

## 文献

- 1) 厚生労働省. 平成27年1月1日施行の指定難病 (告示番号1~110). <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html>. (2022年4月10日アクセス)
- 2) 平岡 佐規子, 加藤 順, 岡田 裕之. 炎症性腸疾患の活動性と粘膜治癒評価におけるバイオマーカーの有用性. 日本消化器病学会雑誌 2018;115:262-271.
- 3) Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:802-819.
- 4) Lasso A, Stotzer PO, Öhman L, et al. The Intra-Individual Variability of Faecal Calprotectin: A Prospective Study In Patients With Active Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2015;9:26-32.
- 5) Serada S, Fujimoto M, Ogata A, et al. iTRAQ-based proteomic identification of leucine-rich  $\alpha$ -2 glyco-

- protein as a novel inflammatory biomarker in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2010;69:770-774.
- 6) Yoshimura T, Mitsuyama K, Sakemi R, et al. Evaluation of Serum Leucine-Rich Alpha-2 Glycoprotein as a New Inflammatory Biomarker of Inflammatory Bowel Disease. *Mediators Inflamm*. doi: 10.1155/2021/8825374.
  - 7) Shinzaki S, Matsuoka K, Tanaka H, et al. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a potential biomarker to monitor disease activity in inflammatory bowel disease receiving adalimumab: PLANET study. *J Gastroenterol*. 2021;56:560-569.
  - 8) Guilford, J. P. *Fundamental Statistics in Psychology and Education*, 3rd ed, McGraw-Hill Book Company: New York, 1956.
  - 9) 藤本 穰, 仲 哲治. IL-6 阻害薬とバイオマーカー. *臨床リウマチ* 2020;32:323-330.
  - 10) 高山 茂雄, 荒井 紀光, 関野 哲男. ロイシンリッチ  $\alpha$  2 グリコプロテイン測定試薬「ナノピア LRG」の開発と性能検討. *医学と薬学* 2019;76:1769-80.

# 全自動免疫測定装置 HISCL-5000 を用いた HISCL TARC 試薬の性能評価

Basic performance of the reagent kit HISCL TARC  
using the automatic immune analyzer HISCL-5000

大久保 学 木村千紘 古川聡子 上杉里枝 通山 薫

**要旨** 化学発光酵素免疫測定法 (Chemiluminescence enzyme immunoassay; CLEIA) を測定原理とする全自動免疫測定装置 HISCL-5000 を用いた HISCL TARC の性能評価を行った。併行精度の CV は 1.8 %, 1.0 % (平均値 248 pg/mL, 968 pg/mL), 室内精度の日内 CV は 2 濃度共に 1.0 %, 日間 CV は 1.6 %, 1.3 %, 総合 CV は 1.9 %, 1.7 % (平均値 248 pg/mL, 978 pg/mL) であり精度は良好であった。希釈直線性は 30,000 pg/mL まで原点を通る直線性を認め、75,000 pg/mL まで抗原過剰による測定値の低下は認められなかった。定量限界は 0.7 pg/mL であり十分な測定範囲であった。TARC 濃度が 4,000 pg/mL 以下における院内測定 (y) と外部委託測定 (x) (院内測定と同じ測定装置, 測定試薬) との相関性は、相関係数が 0.996, 線形関係式は  $y=1.01x-17.95$  であった。検体の保存安定性は、冷蔵で 7 日安定であった。凝固促進採血管, 高速凝固採血管に少量の血清を添加した場合に TARC 測定濃度が低値となった。以上より, 本試薬の分析性能は良好であり, アトピー性皮膚炎の診療に貢献できる試薬と考える。少量採血の場合は, TARC の偽低値となる可能性があるため, 導入前には検証が必要である。

**Key words** TARC, chemiluminescence enzyme immunoassay HISCL-5000, アトピー性皮膚炎

## 1. はじめに

Thymus and activation regulated chemokine (TARC) は, CCケモカインの1つであり, リンパ球 (CCR4 を発現する Th2 細胞) を炎症部位に遊走させる作用をもつ低分子蛋白質である。刺激によって表皮角化細胞などから産生される TARC は, Th2 優位の免疫応答により, IgE 産生や好酸球の浸潤・活性化を惹起されてアレルギー症状を悪化させることから TARC 濃度はアトピー性皮膚炎の重症度評価の補助, 治療効果判定の指標に用いられている<sup>1)</sup>。近年, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) 陽性患者の重症化リスクの判定補助にも有用であると報告された<sup>2)</sup>。

TARC 濃度の測定は, 様々な試薬メーカーの化学発光酵

素免疫測定法 (Chemiluminescence enzyme immunoassay; CLEIA) が用いられており<sup>3)-5)</sup>, 今回全自動免疫測定装置 HISCL-5000 を用いた HISCL TARC 試薬の院内導入に伴い, 性能評価を行ったので報告する。

## 2. 対象および試薬・機器

### 1) 対象

対象は 2021 年 9 月～12 月の間, 当院中央検査部に TARC 測定の依頼があった外来および入院患者検体とした。検体は, 採血後 1,880 × g・5 分間遠心した血清検体を用いた。なお, 本研究は川崎医科大学・同附属病院倫理委員会の承認 (受付番号:1326) を得て行った。

### 2) 測定試薬および機器

院内測定と比較対照法の外部委託測定には HISCL

Received Jul. 11, 2022; Accepted Sep. 22, 2022  
Manabu OKUBO, Chihiro KIMURA, Satoko HURUKAWA, Satoe UESUGI, Kaoru TOHYAMA  
川崎医科大学附属病院 中央検査部  
〒701-0192 岡山県倉敷市松島577  
Department of Clinical Laboratory, Kawasaki Medical

School Hospital 577, Matsushima, Kurashiki-shi, Okayama 701-0192, Japan  
Corresponding author: Manabu OKUBO  
TEL: 086-462-1111  
E-mail: okubo@hp.kawasaki-m.ac.jp

TARC 試薬を用いて全自動免疫測定装置 HISCL-5000 で測定した。コントロール、キャリアプレート、および検体希釈液は、それぞれ HISCL TARC コントロール、HISCL TARC キャリプレート（濃度：0, 100, 500, 2,000, 8,000, 30,000 pg/mL）、および HISCL 検体希釈液を用いた（試薬、機器共にシスメックス）。院内測定で使用した HISCL TARC 試薬、HISCL TARC コントロール、HISCL TARC キャリプレートの試薬ロットはそれぞれ SG0060, QTR034, SG0030 を用いた。

### 3) 測定原理

検討試薬は2ステップサンドイッチ法を用いた CLEIA 法である。以下に反応プロトコルを示す。

- (1) ビオチン標識マウス抗ヒト TARC モノクローナル抗体と検体中の TARC を反応させる。
- (2) ストレプトアビジン結合磁性粒子を加え、検体中の TARC を介した免疫複合体を形成させる。
- (3) アルカリホスファターゼ (ALP) 標識マウス抗ヒト TARC モノクローナル抗体と磁性粒子上の TARC を特異的に反応させる
- (4) 未反応液を除去する。
- (5) 発光基質 Disodium 2-chloro-5-(4-methoxy Spiro[1,2-dioxetane-3,2'-(5'-chloro)-tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan]-4-yl)-1-phenyl phosphate (CDP-Star) を加え、磁性粒子上の ALP により分解された際の発光の強度を測定する。
- (6) 既知濃度の検量線より試料中の TARC 濃度値を求める。

### 4) 採血管

採血管は、インセパック II -D 凝固促進タイプ（凝固促進採血管）（積水メディカル）、およびインセパック II -D SQ3 高速凝固タイプ（高速凝固採血管）（積水メディカル）を用いた。添加物は、凝固促進採血管はシリカ粒子と血清分離剤、高速凝固採血管はトロンビン、シリカ粒子、血清分離剤である。

### 5) 統計

- (1) 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。
- (2) 冷蔵保存による血清検体の保存安定性の評価は対応のある t 検定を用いて解析を行った。いずれの解析も危険率  $p < 0.05$  を統計学的に有意差ありと判定した。統計解析には StatFlex V6.0（アーテック）を用いた。

## 3. 方法

### 1) 併行精度

2 濃度 (LOW: 190~284 pg/mL, High: 740~1,110 pg/mL) の HISCL TARC コントロールをそれぞれ 10 回連続測定した。

### 2) 室内精度

2 濃度 (LOW: 190~284 pg/mL, High: 740~1,110 pg/mL) の HISCL TARC コントロールを 1 日 2 回、14 日間測定した。

### 3) 希釈直線性

30,000 pg/mL の HISCL TARC キャリプレートを HISCL 検体希釈液で 5 段階希釈し、各試料を 1 回測定した。

### 4) 抗原過剰

30,000 pg/mL の HISCL TARC キャリプレートを精製水 0.2 mL で溶解（通常 0.5 mL で溶解）後、HISCL 検体希釈液で希釈し、各試料を 1 回測定した。

### 5) 定量限界

患者血清 6 例を HISCL 検体希釈液で希釈した試料を 5 日間にわたってそれぞれ 2 重測定し、測定平均値および変動係数 (CV) を算出し、precision profile を作成した。CV20% の濃度を定量限界とした。

### 6) 冷蔵保存による血清検体の保存安定性

8 例の患者血清 (152 pg/mL~3,889 pg/mL) を試料として、冷蔵 (2~8℃) で 7 日間保存後に TARC 濃度を測定した。遠心分離直後の 0 日値を基準として 7 日間における TARC 濃度の変動を確認した。

### 7) 採血管の影響

6 濃度 (186 pg/mL~469 pg/mL) のプール血清 3 mL, 0.5 mL を凝固促進採血管、高速凝固採血管にそれぞれ添加した。血清が内壁や分離材に接触するように転倒混和 5 回後に 1,880 × g・5 分間遠心し、上清の TARC 濃度を測定した。添加前のプール血清の濃度を基準 (100%) として両採血管へのプール血清添加量の違いによる TARC 濃度の変動を確認した。

### 8) 相関

患者血清 47 例を対象に、院内測定 (y) と外部委託測定 (x) との相関性を検討した。

## 4. 結果

### 1) 併行精度・室内精度

HISCL TARC コントロールを用いた併行精度の CV は 1.8%, 1.0% (平均値 248 pg/mL, 968 pg/mL) であった (Table 1)。室内精度の日内 CV は 2 濃度共に 1.0%,

日間CVは1.6 %, 1.3 %, 総合CVは1.9 %, 1.7 % (平均値248 pg/mL, 978 pg/mL)であった (Table 2)。

2) 希釈直線性

HISCL TARC キャリブレーションを用いた希釈試験では、30,000 pg/mLまで原点を通る直線性を認めた (Fig. 1)。

3) 抗原過剰

75,000 pg/mLまで抗原過剰による測定値の低下は認められなかった (Fig. 2)。

4) 定量限界

低濃度のTARC検体を用いて求めた定量限界は0.7 pg/mLであった (相対標準偏差CV=20 %) (Fig. 3)。

5) 冷蔵保存による血清検体の保存安定性

7日間の冷蔵保存による8濃度の患者血清の保存安定性は、0日目に比べ-5.9~6.0%の変動であり、有意な差は認められなかった (Fig. 4)。

6) 採血管の影響

採血管の影響を Fig. 5 に示す。凝固促進採血管にプール血清3 mL, 0.5 mLを添加した結果、-5.0~1.8 %, -14.9~-6.6 %の変動であった。高速凝固採血管にプール血清3 mL, 0.5 mLを添加した結果、-6.2~3.2 %, -13.1~-8.4 %の変動であった。それぞれ、3 mL添加では添加前に比べて有意な差は認められなかったが、0.5 mL添加では有意に低値であった (p<0.05)。

7) 相関

47例中44例のTARC濃度が4,000 pg/mL以下の症例であり、4,000 pg/mL以上の3症例の結果はTable 3に示し、3症例は相関の対象から除外した。4,000 pg/mL以下の44症例の院内測定 (y) と外部委託測定 (x) との相関性は、相関係数が0.996、線形関係式は $y = 1.01x - 17.95$ であった (Fig. 6)。4,000 pg/mL以上の3症例は

Table 1 Within-run precision of the measurement of TARC concentration.

	HISCL TARC Control	HISCL TARC Control
	LOW	HIGH
Mean (pg/mL)	248	968
SD	4	10
CV (%)	1.8	1.0
Max (pg/mL)	252	981
Min (pg/mL)	237	951

Table 2 Between-run precision of the measurement of TARC concentration.

	HISCL TARC Control	HISCL TARC Control
	LOW	HIGH
Mean (pg/mL)	248	978
Within day CV (%)	1.0	1.0
Between day CV (%)	1.6	1.3
Overall CV (%)	1.9	1.7
Max (pg/mL)	256	1013
Min (pg/mL)	236	950

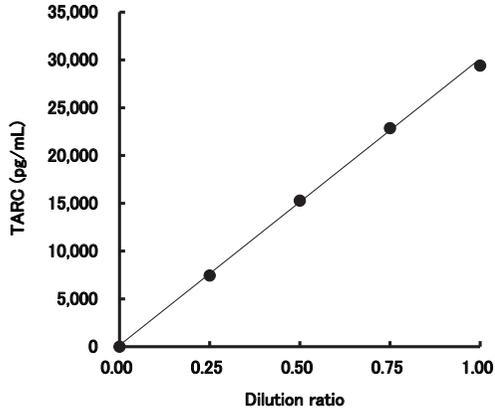


Fig. 1 Dilution linearity for the TARC.

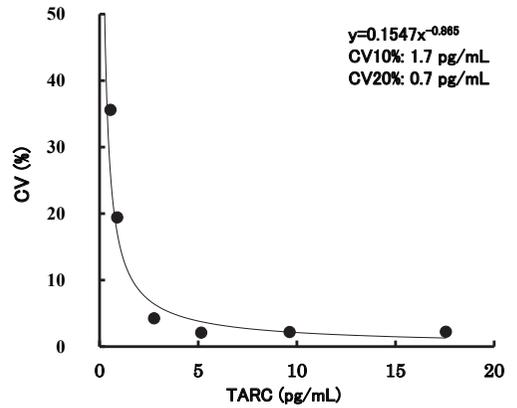


Fig. 3 Limit of quantitation for the TARC.

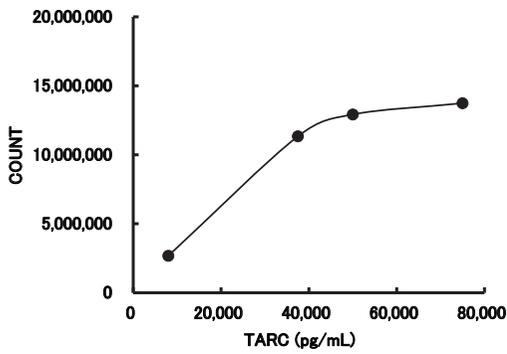


Fig. 2 Postzone for the TARC.

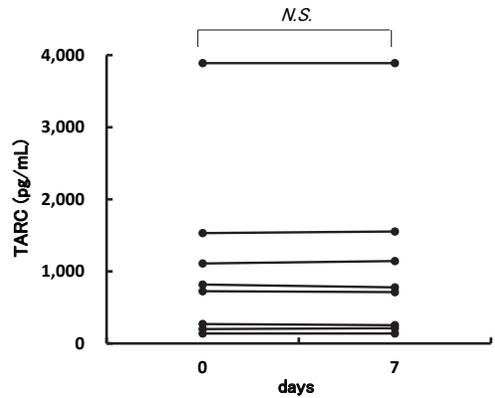


Fig. 4 Storage stability of serum (2~8 °C).

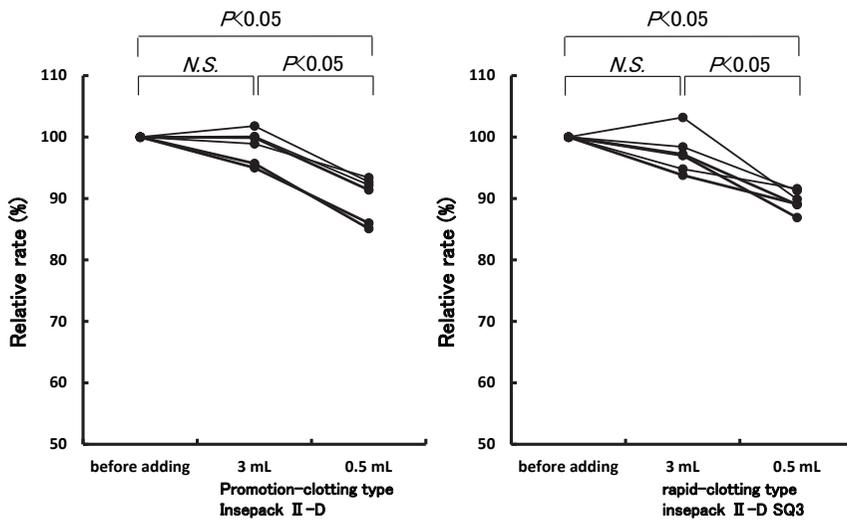


Fig. 5 Effect of serum addition volume in various type blood collection tube.

Table 3 High level concentration of TARC in 3 cases.

Case	In hospital (pg/mL)	In external facility (pg/mL)
1	8,557	8,915
2	10,151	11,030
3	12,766	13,370

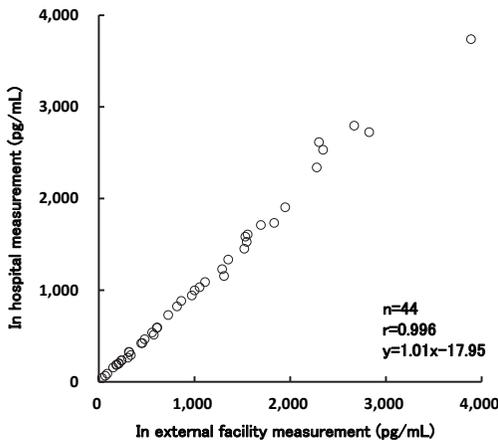


Fig. 6 Relationship of TARC concentration with 44 samples from patients.

院内測定は外部委託測定の測定値に比べて-8.0~-4.0%低値であった。

## 5. 考察

HISCL TARC 試薬の性能評価を行った。併行精度は CV1.8 % 以下、室内精度は総合 CV1.9 % 以下は、他の CLEIA 法の試薬と同等な結果であり<sup>3)4)</sup>、精度・安定性の高い試薬と考えられる。希釈直線性は 30,000 pg/mL まで原点を通る直線性を確認し、Accuraseed (富士フィルム和光純薬) の 30,000 pg/mL<sup>3)</sup>、AIA-CL2400 (東ソー) の 25,000 pg/mL<sup>4)</sup> と同濃度まで希釈なしで測定できる性能を有していた。当院の 2021 年度の TARC 測定依頼の 99 % (希釈なしで測定可能件数 998 件 / 測定依頼数 1,007 件) を希釈することなく測定する事が可能である。また、最高濃度が 85,520 pg/mL であったことから、抗原過剰による測定値の低下の可能性を検討した。その結果、少なくとも 75,000 pg/mL までは抗原過剰による測定値の低下は認められなかった。従って、30,000 pg/mL 以上の検体は自動希釈による再検査によって正確に迅速に結果を報告できると考える。また、定量限界は 0.7

pg/mL であり、SARS-CoV-2 陽性患者の重症化リスクの判定補助のカットオフ値 95 pg/mL<sup>2)</sup> を判定するのに十分な感度を有した。血清検体の保存安定性は、冷蔵で 7 日間安定であったことから追加検査に対応可能であると考えられる。

凝固促進採血管、高速凝固採血管に少量の血清を添加した場合に TARC 測定濃度が低値となった。凝固促進剤は採血管の各メーカーによって分離剤成分・凝固促進剤の種類が異なり、測定値への影響も様々である。これまでに薬物測定における血清分離剤の薬物吸着<sup>6)</sup>、MMP-3 測定における採血管内壁に塗布したシリカやトロンビンによるラテックス粒子からの抗体剥離<sup>7)</sup> 等による測定値の偽低値現象が報告されている。TARC 測定においては、山脇ら<sup>3)</sup> は様々な凝固促進剤入り採血管の影響を検討し、HISCL では積水メディカルの凝固促進剤が含まれる採血管、Accuraseed ではテルモの凝固促進フィルムとトロンビンが入った採血管とニプロの凝固促進剤が入った採血管が低値になることを報告している。今回我々が検討した積水メディカルの凝固促進採血管、高速凝固採血管にはそれぞれシリカ、シリカとトロンビンが塗布されている。従って、TARC 測定における偽低値の影響は試薬メーカーと採血管の種類のみならず、様々な分離剤成分や凝固促進剤が TARC の立体構造を変性させ、それを認識する各試薬メーカーの抗体の反応性に違いが生じているのかもしれない。今後は、様々な採血管を用いて実際に採血を行い影響があるのか検証する予定である。

TARC 濃度が 4,000 pg/mL 以下の検体において外部委託検査との相関は、同じ測定装置ということもあり良好な相関関係を示した。4,000 pg/mL 以上の 3 症例において院内測定は外部委託検査の測定値に比べて低値であった。本検討の室内精度の平均値は HISCL TARC コントロールの表示値の中央値付近の値 (平均値: LOW は 248 pg/mL, HIGH は 978 pg/mL) であることから測定装置、試薬には問題なかったと考える。HISCL TARC キャリブレーション (濃度: 0, 100, 500, 2,000, 8,000, 30,000 pg/mL) は使用前に自ら精製水を加えて

溶解する自家調整試薬であることから、8,000、30,000 pg/mLのバイアル溶解時に精製水の添加量に誤差が生じた可能性がある。また、当院は生化学、免疫、外部委託の検査依頼がある場合、同じ採血管から小分けして測定おり、依頼件数が多い場合は、複数の採血管となることがある。本検討において、採血量が少量の場合に TARC濃度が低値となることが明らかになったが、Case1と3は1本、Case2は4本採血であった。Case2は外部委託用に分注した採血管と本検討用に分注した採血管が違う可能性もあるが、原因は明らかにならなかった。高濃度領域の精度管理は2濃度の HISCL TARCコントロールだけでは管理することができないため、検査前段階の変動要因因子を理解し、他の関連検査及び臨床症状等も含めて総合的に解釈する必要がある。

## 6. 結語

HISCL TARCの分析性能は、併行精度、室内精度、定量限界、希釈直線性においていずれも良好であった。本試薬を使用することによって、アトピー性皮膚炎の重症度評価の補助、治療効果判定およびSARS-CoV-2感染陽性者の重症化予測に繋がることが期待される。

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) 山本洋, その他のアレルギー疾患の検査, 奥村伸生ほか編, 臨床検査法提要, 第35版, 金原出版:東京, 2020;921.
- 2) Sugiyama M, Kinoshita N, Ide S, et al. Serum CCL17 level becomes a predictive marker to distinguish between mild/moderate and severe/critical disease in patients with COVID-19. *Gene* 2021;766:145145.
- 3) 山脇一恋, 畑伸顕, 家原暉恵ほか. 全自動化学発光酵素免疫分析装置 Accuraseed における血中 TARC 測定の基礎的性能評価. *医療検査と自動化* 2021;46(5):594-600.
- 4) 山脇一恋, 畑伸顕, 家原暉恵ほか. 全自動化学発光酵素免疫分析装置 AIA-2400 における TARC の基礎的性能評価. *医療と検査機器・試薬* 2021;44(5):428-433.
- 5) 井上直哉, 畑伸顕, 兒嶋嵩ほか. 全自動免疫測定装置 HISCL-5000 による血清 TARC 測定試薬の性能評価. *医療と検査機器・試薬* 2014;37(6):783-787.
- 6) 福島絃子, 大野一彦, 市村直哉ほか. 血中薬物濃度測定における血清分離剤入り採血管の検討. *医学検査* 2022;71(2):263-269.
- 7) 野尻卓宏, 大川龍之介, 下坂浩則ほか. ラテックス免疫比濁法を用いた MMP-3 測定試薬の基礎性能および採血管添加剤による偽低値化についての検討. *日本臨床検査自動化学会会誌* 2016;41(1):83-93.

# 鼻腔ぬぐい液専用 SARS コロナウイルス抗原キット F74901 の性能評価

Evaluation of novel SARS-CoV-2 antigen detection kit for nasal swab,  
“SARS coronavirus antigen kit F74901”

鈴木瑛真<sup>1)</sup> 鳴海菜月<sup>1)</sup> 村井良精<sup>1)</sup> 遠藤明美<sup>1)</sup> 浅沼康一<sup>1)</sup> 高橋 聡<sup>1,2)</sup>

**要旨** 新たに開発された鼻腔ぬぐい液専用「SARS コロナウイルス抗原キット F74901」の性能について評価した。全90例中、核酸増幅法検査との判定一致率は63.3%であった。判定乖離例は全て核酸増幅法検査陽性、本試薬陰性であり、Cycle Threshold (Ct) 値も30以上であることから、検体中のウイルス量が少量であるためと考えられた。発症早期のようなCt値が30以下で、十分に抗原量を有する検体では検出可能であり、検体種として鼻腔ぬぐい液を用いていることから、感染症検査として有効に活用できると考えられた。

**Key words** SARS-CoV-2, antigen qualitative test, nasal swab

## 1. はじめに

2019年12月に中国武漢で確認された新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、本邦においても2022年7月の時点で感染者数は990万人、死者は3万人を超えている<sup>1)</sup>。現在、新型コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2) 検査は、ポリメラーゼ連鎖反応 (Polymerase Chain Reaction: PCR) を原理とする核酸増幅法検査の他に、抗原定量および定性検査が用いられている。核酸増幅法検査は高感度であるが、操作が煩雑で熟練した技術が必要であり、専用の装置で測定しなければならない。また、抗原定量検査は高感度かつ定量的な測定を可能とするが、大型の専用機器が必要であることから、検査可能な施設は限られる。一方、イムノクロマト法に代表される抗原定性検査は、専用測定装置を必要とせず、操作が簡便かつ迅速性に優れた検査法であるが、核酸増幅法検査に比して感度が劣ることから、

結果が乖離することがあると報告されている<sup>2,3)</sup>。

今回新たに開発されたSARSコロナウイルス抗原キット F74901 (藤永製薬株式会社) は、検体採取部と検査試薬が一体型に構成されており、鼻腔から採取した検体をそのまま使用でき (Fig. 1)、迅速な結果報告を可能としている。今回我々は、本試薬の検査性能について評価した。

## 2. 材料および方法

### 1) 材料

SARS-CoV-2感染と判定され札幌医科大学附属病院に入院した患者において、他の臨床研究のために同意取得の上に採取された鼻腔ぬぐい液90例を用いた。検体は、医療従事者がFLOQスワブを用いて鼻腔より採取し、コバンUTM (コバンジャパン株式会社) にて保存した鼻腔ぬぐい液を用いた。なお、採取後の保存は-80℃にて行った。本研究は、当院臨床研究審査委員会の承認

Received Apr. 15, 2022; Accepted Oct. 14, 2022  
Ema SUZUKI, Natsuki NARUMI, Ryosei MURAI,  
Akemi ENDOH, Koichi ASANUMA, Satoshi  
TAKAHASHI

<sup>1)</sup>札幌医科大学附属病院 検査部

<sup>2)</sup>札幌医科大学 医学部 感染制御・臨床検査医学講座

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

<sup>2)</sup>Department of Infection Control and Laboratory

Medicine, Sapporo Medical University School of  
Medicine

〒060-8543 北海道札幌市中央区南1条西16丁目291番地  
Division of Laboratory Medicine, Sapporo Medical  
University, School of Medicine, South-1, West-16, Chuo-ku,  
Sapporo, 060-8543, Japan.

Corresponding author: 鈴木瑛真

TEL: 011-611-2111 (内線: 36460) FAX: 011-615-3646

E-mail: maema@sapmed.ac.jp

を得て行った（承認番号332-210）。

## 2) 測定試薬および機器

検討試薬にはSARSコロナウイルス抗原キットF74901を用い、コパンUTMに保存した鼻腔ぬぐい液100μLを使用して行った。なお、陽性と陰性の判定は2名で行い判定結果に不一致がないことを確認した。比較対照の核酸増幅法検査として、国立感染症研究所より出される感染研・地衛研専用SARS-CoV-2 遺伝子検出・ウイルス分離マニュアルVer.1.1<sup>4)</sup>に従った方法(感染研法)を用いた。すなわち、QIAamp®Viral RNA Mini Kit(250)を用いて検体よりウイルスRNAを抽出後、QuantiTect®Probe RT-PCR Kit(200)(いずれも株式会社QIAGEN)を用い、LightCycler®480 System(ロシユ・ダイアグノスティックス株式会社)にて測定した。

## 3) 陽性・陰性一致率の評価

本試薬と核酸増幅法検査の判定一致率は、全体およびCycle Threshold (Ct) 値に従って分けた5群(20未満, 20以上25未満, 25以上30未満, 30以上35未満, 35以上)それぞれにおいて算出した。

## 4) 発症日から採取日までの経過日数による一致率の評価

発症9日以内の検体57例を用いて、核酸増幅法検査との陽性一致率を算出した。また、陽性一致群と不一致群において得られたCt値について解析した。

5) 統計解析は、SAS Platform JMP Pro version 16.0.0 (SAS Institute Japan株式会社)にてWilcoxonの順位和検定を行い、 $p < 0.01$ を有意差ありとした。

## 3. 成績

全90例中、全体の判定一致率は63.3% (57/90)、感度は45.9% (28/61)、特異度は100% (29/29)であり、

本試薬陰性、感染研法陽性の判定不一致を33例認めた (Table 1)。次に検体をCt値ごとに5群に分類(20未満, 20以上25未満, 25以上30未満, 30以上35未満, 35以上)し、それぞれの判定結果を比較した。その結果、20未満, 20以上25未満, 25以上30未満の群ではそれぞれ4例中4例, 9例中9例, 8例中8例すべて陽性と判定が一致した。一方、30以上35未満, 35以上の各群についてはそれぞれ31例中6例, 9例中1例で判定が一致した (Table 2)。また、感染研法にて陽性となった61例のうち、抗原定性検査の適応となる発症日から9日以内に採取された57例において、本試薬と感染研法の陽性一致率は49.1% (28/57)であった。さらに、判定一致群と不一致群のCt値を比較したところ、一致群の中央値は25.48 (18.84-39.65)に対して、不一致群では33.28 (30.03-39.05)と有意に高かった ( $p < 0.01$ ) (Fig. 2)。

## 4. 考察

新たに開発されたSARSコロナウイルス抗原キットF74901の検査性能評価を行った。その結果、感度は45.9%、特異度は100%であった。SARS-CoV-2抗原定性検査キットは、核酸増幅法検査と比較して検出感度が劣ることが報告されているが、Ct値が25以下または10<sup>6</sup> copies/mL以上のウイルス量を含む検体においては、陽性と判定できることが報告されている<sup>5)</sup>。本検討においても、Ct値30未満の検体では、全ての検体が陽性と判定されており、従来の抗原定性検査と比較しても同等の検出感度を有していることが確認された。しかし、抗原定性検査の検査対象として推奨されている発症9日以内の検体で陽性一致率は49.1%と低かった。この原因として、不一致群のCt値の中央値33.28、最小値30.03と

**Table 1** Concordance between the results of SARS coronavirus antigen kit F74901 and nucleic acid amplification tests.

	Nucleic acid amplification test		total	
	+	-		
SARS coronavirus Antigen kit F74901	+	28	0	28
	-	33	29	62
total		61	29	90

Concordance rate  
Sensitivity: 45.9 %  
Specificity: 100 %

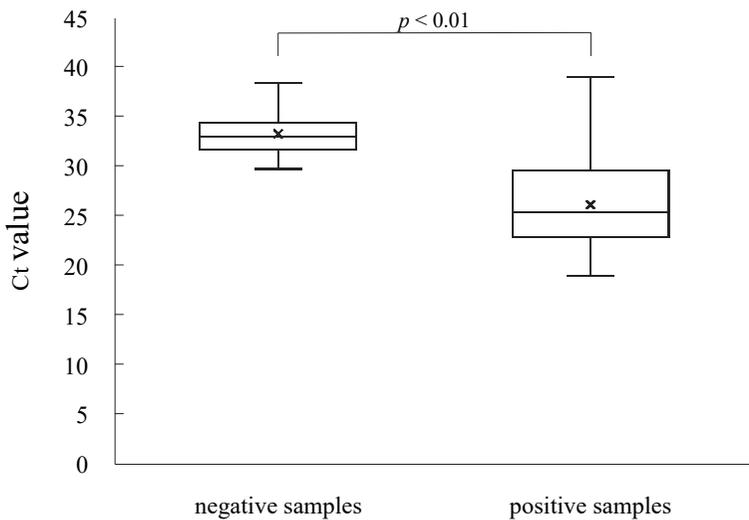
**Table 2** Positive rate of SARS coronavirus antigen kit F74901 for each Ct value by nucleic acid amplification test.

	SARS coronavirus antigen kit F74901	
	Positive rate	Negative rate
<20	4/4	0
20 ≤ Ct value < 25	9/9	0
25 ≤ Ct value < 30	8/8	0
30 ≤ Ct value < 35	6/31	25/31
35 ≤ Ct value	1/9	8/9
total	45.9 % (28/61)	54.1 % (33/61)



**Fig. 1** How to use SARS coronavirus antigen kit F74901.

- Step1: Take the test device out of the extraction tube and remove the protector (a).
- Step2: Gently insert test device until resistance is met (about 1-2 cm into the nostril) (b).
- Step3: Place the test device vertically into the extraction tube until the top edge of the extraction tube reach the top of the supporting ring (c).



**Fig. 2** Comparison of Ct values between positive and negative groups of samples collected within 9 days after symptom onset using the SARS coronavirus antigen kit F74901.

検体中に含まれるウイルス量が少ないことに起因すると考えられた。有症状者においては発症10日以内の上気道由来検体のうち8割以上がCt値30以下であること<sup>6)</sup>、重症例においては、症状出現後10日経過しても鼻腔ぬぐい液中にCt値30以下と多くのウイルスが検出されていること<sup>7)</sup>から、有症状者に対して偽陰性となる可能性

は低いと考えられる。ただし、Ct値すなわち検体に含まれるRNA量とタンパク量が必ずしも一致するわけではなく、感染の経過とともに異なる動態を示す点にも注意が必要である<sup>2)</sup>。臨床症状や患者背景から抗原定性検査の偽陰性が疑われる場合には、核酸増幅法検査や抗原定量検査のような高感度な検査法を組み合わせるなどの

運用が望ましい。

鼻咽頭ぬぐい液は、被験者に痛みを与えることや、鼻出血やくしゃみを誘発することで医療従事者への感染リスクを高める可能性が指摘されているが<sup>8,9)</sup>、鼻腔ぬぐい液は自己採取も可能であることから、これらのリスクを低下できる可能性がある。さらに、抗原定性試薬の多くは簡易測定キットとして鼻腔ぬぐい液を検体としているが、そのほとんどは専用綿棒などで検体採取した後、検体処理液に懸濁し、その懸濁液を反応カセットに滴下する操作が必要となる。一方、本試薬は、検体コレクターを鼻腔に挿入して検体を採取したのち、検査試薬にセットするのみと、従来試薬よりも操作が簡便化された。つまり、多くの抗原定性試薬にて検査する際に行われるウイルスが付着した綿棒を出し入れすることがないことから、感染リスクの低下も期待される。また、採取した綿棒をウイルス輸送培地に浸漬した培地自体も検体として用いることが可能であり、臨床症状と合致していない場合等、再測定のために新たな検体を採取することなく、他の検査法を実施できる。

本研究の限界として、採取した綿棒をウイルス輸送培地に浸漬した培地自体を検体として用いており、専用綿棒で採取した検体と検査結果を比較していない点がある。これは、同一患者からの同時期の採取においても検査結果が異なることが報告されている<sup>10)</sup>ため、困難である。しかし、専用綿棒にて採取した検体はそのまま処理液にセットする一方、今回我々は、3 mLのウイルス輸送培地に浸漬後、そこから100 µLを検体として使用していることから、専用綿棒を使用した方がより検出感度が向上すると推測される。

以上より、本試薬は従来の抗原定性検査と比較して同等の検出感度を有しており、採取が簡便な鼻腔ぬぐい液を用いることから、感染者数の把握を容易にして感染拡大防止対策に繋げられる可能性がある。

## 5. 結論

SARSコロナウイルス抗原キットF74901は、検査手技が簡便であり、従来の抗原定性検査と比較し同等の性能を有していることから、感染症検査として有用であると考えられた。

本論文の発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

## 文 献

- 1) NIID 国立感染症研究所 新型コロナウイルス感染症の直近の感染状況等 (2022年7月14日現在) <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/10747-covid19-ab57th.html> (2022年7月14日アクセス)
- 2) Kobayashi R, Murai R, Asanuma K, et al. Evaluating a novel, highly sensitive, and quantitative reagent for detecting SARS-CoV-2 antigen. *J Infect Chemother* 2021;27:800-807
- 3) Krüttgen A, Cornelissen CG, Dreher M, et al. Comparison of the SARS-CoV-2 Rapid antigen test to the real star Sars-CoV-2 RT PCR kit. *J Virol Methods* 2021;288:114024.
- 4) 国立感染症研究所. 感染研・地衛研専用 SARS-CoV-2 遺伝子検出・ウイルス分離マニュアル Ver.1.1. 2021. [https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/SARS-CoV-2\\_gene\\_detect\\_and\\_isolation\\_manual\\_Ver1\\_1.pdf](https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/SARS-CoV-2_gene_detect_and_isolation_manual_Ver1_1.pdf) (2022年7月28日アクセス)
- 5) Atienzar A, Kontogianni K, Edwards T, et al. Limit of detection in different matrices of 19 commercially available rapid antigen tests for the detection of SARS-CoV-2. *Sci Rep* 2021;11(1):18313.
- 6) Fox-Lewis A, Fox-Lewis S, Beaumont J, et al. SARS-CoV-2 viral load dynamics and real-time RT-PCR cycle threshold interpretation in symptomatic non-hospitalised individuals in New Zealand: a multicentre cross sectional observational study. *Pathology* 2021; 53(4):530-535.
- 7) Huang Y, Chen S, Yang Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Clinical Samples from Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201(11):1435-1438.
- 8) 山岸裕和, 田村大輔, 三田村敬子ほか, 新型コロナウイルス迅速抗原検査キットPanbioTM COVID-19 Antigenラビッドテストの有用性. *医学と薬学* 2022;79: 549-556.
- 9) Li M, Wei R, Yang Y, et al. Comparing SARS-CoV-2 Testing in Anterior Nasal Vestibular Swabs vs. Oropharyngeal Swabs. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11:653794.
- 10) 日本遺伝子診療学会 新型コロナウイルス感染症検査委員会編. 「はじめて新型コロナウイルス検査を行う方のために」. <https://www.jslm.org/committees/COVID-19/20211101.pdf> (2022年9月8日アクセス)

# 全自動LCMS前処理装置CLAM™-2030を用いた 液体クロマトグラフィー質量分析用免疫抑制剤分析キット 「DOSIMMUNE™」の性能評価

Performance analysis of an immunosuppressant drug analysis kit "DOSIMMUNE™" using the CLAM™-2030 fully automated sample preparation module for LCMS.

鈴木瑛真<sup>1)</sup> 村井良精<sup>1)</sup> 小林 亮<sup>1)</sup> 田中真輝人<sup>1)</sup>  
近藤 崇<sup>1)</sup> 浅沼康一<sup>1)</sup> 高橋 聡<sup>1,2)</sup>

**要旨** LC-MS/MS用免疫抑制剤分析キットDOSIMMUNE™および全自動LCMS前処理装置CLAM-2030™を用いたシクロスポリンおよびタクロリムス測定の性能評価を行った。併行精度および室内精度は十分な性能を有しており、希釈直線性および定量限界も良好な成績であった。ACMIA法である対照試薬との相関性を解析したところ、良好な相関性が得られたものの、測定値はLC-MS/MSで低値傾向を認めた。測定値の不一致は、対照試薬における代謝産物および代謝産物以外の物質との交差反応が要因である可能性が示唆された。CLAM-2030™を用いたDOSIMMUNE™による測定は日常検査に有用と考えられた。

**Key words** LC-MS/MS, therapeutic drug monitoring, cyclosporine, tacrolimus

## 1. はじめに

シクロスポリン (Cyclosporine: CSA), タクロリムス (tacrolimus: TAC) は免疫抑制剤として臓器移植後の拒絶反応の抑制に用いられている。これらは有効血中濃度域が狭く、個人間での薬物動態の変動が大きいため、投与にあたり継続的な血中濃度のモニタリングが必要となる<sup>1)</sup>。CSAおよびTACは赤血球移行率および蛋白結合率が高く、血中においてCSAは65%, TACは95%が赤血球中に存在する<sup>2,3)</sup>。そのため、血中濃度の測定には溶血処理および除蛋白による検体前処理を要し、一般的な自動分析装置による測定と比較して測定までの手技が煩雑であり、測定者による誤差が生じることが問題となっている。

また、従来これら血中濃度測定には様々な免疫学的測定法が用いられてきたが、各試薬で使用している抗体の違いにより測定値が異なることや、同一試薬であっても試薬ロット間差が大きいなどの問題点がある<sup>4,7)</sup>。免疫学的測定法の上位標準物質の値付けに使用されている液体クロマトグラフィー質量分析法 (Liquid chromatography tandem mass spectrometry: LC-MS/MS) は、試料を成分ごとに分離し、分離された成分をイオン化することで定性・定量する抗原抗体反応を用いない測定法である。LC-MS/MSは免疫反応特有の非特異的反応がなく、高い特異性を有することから、あらゆる測定法のgold standardとして用いられてきた。しかし、機器の操作、維持管理に専門的知識と経験が必要であることや、測定の自動化が進ん

Received Aug. 17, 2022; Accepted Oct. 17, 2022  
Ema SUZUKI<sup>1)</sup>, Ryosei MURAI<sup>1)</sup>, Ryo KOBAYASHI<sup>1)</sup>,  
Makito TANAKA<sup>1)</sup>, Takashi KONDO<sup>1)</sup>, Koichi  
ASANUMA<sup>1)</sup>, Satoshi TAKAHASHI<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>札幌医科大学附属病院 検査部

<sup>2)</sup>札幌医科大学医学部 感染制御・臨床検査医学講座

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

<sup>2)</sup>Department of Infection Control and Laboratory

Medicine, Sapporo Medical University School of  
Medicine.

〒060-8543 北海道札幌市中央区南1条西16丁目291番地  
Division of Laboratory Medicine, Sapporo Medical  
University, School of Medicine, South-1, West-16, Chuo-ku,  
Sapporo, 060-8543, Japan.

Corresponding Author : 鈴木瑛真

TEL : 011-611-2111 (内線 : 36460) FAX : 011-615-3646

E-mail : maema@sapmed.ac.jp

でならず、検体の前処理を的手法で行わなければならないこと、測定条件を自施設で設定する必要があることなどから、臨床検査への普及は未だ不十分である。近年、質量分析装置による検査の自動化を目的に、LC-MS/MS用免疫抑制剤分析キットDOSIMMUNE™および全自動前処理装置CLAM-2030™が開発された。そこで、本研究では、CLAM-2030™を用いたDOSIMMUNE™によるCSAおよびTAC測定の基本性能評価を行った。

## 2. 材料および方法

### 1) 材料

札幌医科大学附属病院の外来および入院患者の残存EDTA-2K加血を用いた。なお、本研究は札幌医科大学附属病院臨床研究審査委員会の承認を得て実施した（承認番号 332-213）

### 2) 測定試薬および機器

検試薬にはLC-MS/MS用免疫抑制剤分析キットDOSIMMUNE™を用い、全自動LCMS前処理装置CLAM™-2030とLC-MS/MS分析には高速液体クロマトグラフ質量分析計LCMSTM-8060NX（いずれも株式会社島津製作所）を使用し、測定を行った。対照試薬には、Affinity chrome mediated immunoassay (ACMIA) 法を測定原理とする、フレックスカートリッジ シクロスポリン CSAおよびフレックスカートリッジ タクロリムス TACを使用し、Dimension EXL 200（いずれもシーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社）で測定した。

### 3) 前処理方法

EDTA-2K加血を-80℃で10分以上凍結して溶血させ、流水で5分間融解後、前処理装置CLAM™-2030に搭載した。CLAM™-2030では、まず専用のろ過フィルターに75%イソプロパノール20μLを分注し、そこに溶血試料25μLと内部標準液12.5μLおよび専用の抽出液175μLを添加した。攪拌後、陰圧にてろ過した処理液をLC-MS/MS測定試料として用いた。

### 4) LC-MS/MS法の分析条件

移動相、洗浄液、カラムはすべてDOSIMMUNE™キットの試薬を用い、エレクトロスプレーイオン化ポジティブモードで分析を行った。質量分析における検出条件はCSA(m/z 1219.8→1202.9), [<sup>2</sup>H<sub>12</sub>]-CSA(m/z 1231.7→1214.9), TAC(m/z 821.5→768.3), [<sup>13</sup>C, <sup>2</sup>H<sub>4</sub>]-TAC(m/z 826.5→773.4)とし、各項目の定量には内部標準法を用い、ピーク面積値/内部標準ピーク面積値より算出した。

### 5) 評価内容

#### 1) 併行精度

3濃度のプール試料を20回連続測定し、併行精度を調べた。

#### 2) 室内再現精度

-80℃で凍結保存した併行精度と同一の試料を、15日間1日2回測定を行い、室内精度を求めた。なお、併行精度および室内再現精度はアメリカ食品医薬品局から2018年に発行されたBioanalytical Method Validation<sup>8)</sup>より評価した。

#### 3) 定量限界

DOSIMMUNE™キャリブレーターセットを免疫抑制剤投与歴のないEDTA-2K加血（以下フリー血）にて希釈し、6濃度の低濃度試料を作成した。各試料を5日間2重測定し、Precision profile図より変動係数（Coefficient of variation: CV）が15%となる濃度を求め、定量限界とした。

#### 4) 直線性

DOSIMMUNE™キャリブレーターセットをフリー血で5段階希釈後、それぞれ3重測定した。

#### 5) 相関性

30件の患者血をLC-MS/MSおよび対照試薬で測定し、測定値の相関性を解析した。

#### 6) 代謝産物の影響

TACについて、主要代謝産物M-I、M-II、M-IIIをTACと同時に(m/z 807.5→754.7)<sup>9)</sup>として検出し、検量線の一次式を用い、面積比から濃度を算出した。算出された代謝産物濃度をTACに加えた値を用い、同様に対照試薬の測定値と比較し、代謝産物を含めた測定値の相関性を解析した。

#### 7) LC-MS/MSと対照試薬における両標準液の測定

CSAおよびTACにおいてDOSIMMUNE™キャリブレーターセットを対照試薬で、対照試薬のキャリブレーター（Dimension® clinical chemistry system TAC CALおよびDimension® clinical chemistry system CSA CAL）いずれもシーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社）をLC-MS/MSで測定し、それぞれの設定値と各測定値を比較した。

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-V61を用いた。

## 3. 成績

### 1) 併行精度

3濃度のプール試料用いたCSAの併行精度のCVは3.7

～6.1%，TACは4.2～7.3%であった (Table 1)。

2) 室内再現精度

室内再現精度のCVは，CSAでは8.5～12.0%，TACでは10.0～11.9%であった (Table 2)。

3) 定量限界

CSAの定量限界は23.04 ng/mL，TACは0.69 ng/mLであった (Fig. 1)。

4) 直線性

CSAはキャリブレーションの最高濃度である2081.4 ng/mLまで，TACも同様に34.2 ng/mLまで直線性が保たれていた (Fig. 2)。

5) 相関性

CSAにおける対照試薬との相関性は，相関係数 (r) は0.99，標準主軸回帰式は $y=0.84x - 8.29$ であった。TACにおいては， $r=0.99$ ，標準主軸回帰式は $y=0.69x + 0.40$ と，両者ともに検試験で低値傾向を認めた (Fig. 3)。

6) 代謝産物の影響

LC-MS/MSにおけるTACの測定値に，その主要代謝産物M-I，M-II，M-IIIの測定値を加え，再度相関分析を行ったところ， $r=0.99$ ，標準主軸回帰式は $y=0.73x + 0.46$ となった (Fig. 4)。

7) LC-MS/MSと対照試薬における両キャリブレーションの測定

対照試薬のキャリブレーションをLC-MS/MSで測定し，設定値に対する比を求めたところ，CSAでは99.8～106.7%，TACでは96.3～107.9%であった (Table 3)。一方，DOSIMMUNE™キャリブレーションを対照試薬で測定し，同様に比を求めたところ，CSAでは96.0～115.4%，TACでは74.6～105.6%であった (Table 3)。なお，対照試薬のTACキャリブレーション測定時にTAC濃度の0.3～0.8%にあたる代謝産物が確認された。

Table 1 Repeatability.

CSA	(n=20)		
	Low	Medium	High
Mean (ng/mL)	122.9	341.5	654.8
SD	6.82	20.92	24.15
CV (%)	5.5	6.1	3.7

TAC	(n=20)		
	Low	Medium	High
Mean (ng/mL)	4.2	10.0	19.8
SD	0.26	0.72	0.83
CV (%)	6.3	7.3	4.2

Table 2 Intermediate precision.

CSA	(n=30)		
	Low	Medium	High
Mean (ng/mL)	114.5	320.3	615.4
SD	9.69	37.55	73.61
CV (%)	8.5	11.7	12.0

TAC	(n=30)		
	Low	Medium	High
Mean (ng/mL)	4.0	9.2	17.6
SD	0.40	1.06	2.09
CV (%)	10.0	11.5	11.9

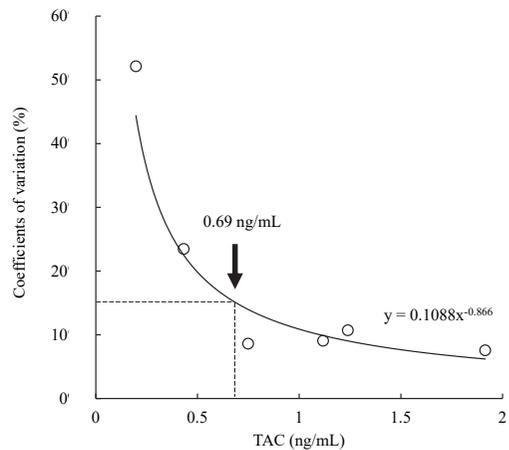
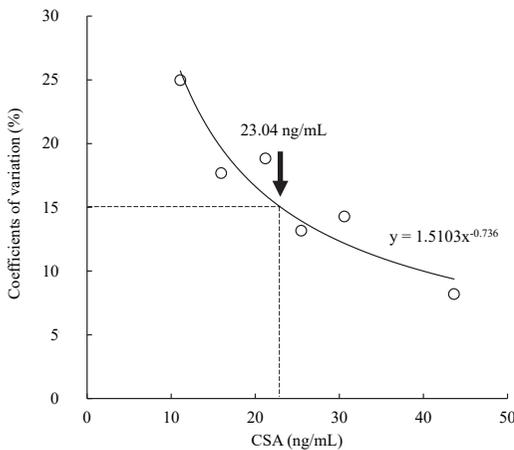


Fig. 1 Limit of quantitation.

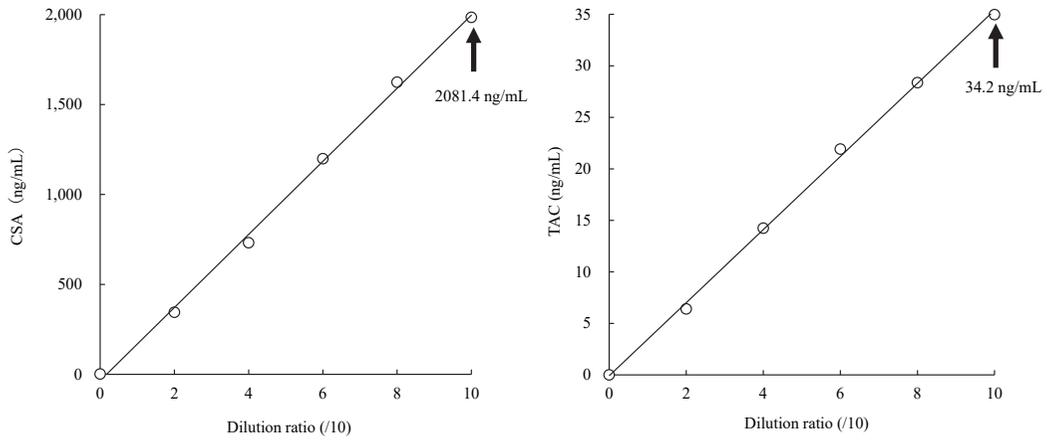


Fig. 2 Dilution linearity

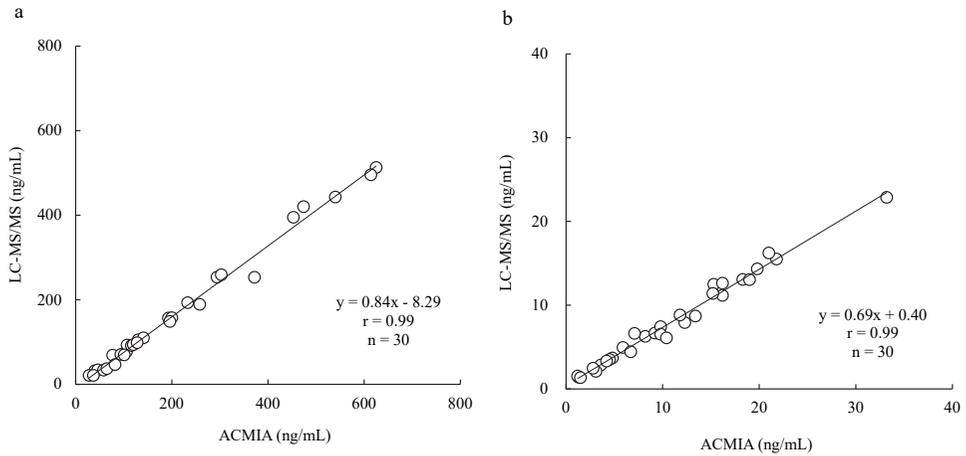


Fig. 3 Correlation between measured values of LC-MS/MS and control reagent in CSA(a) and TAC(b).

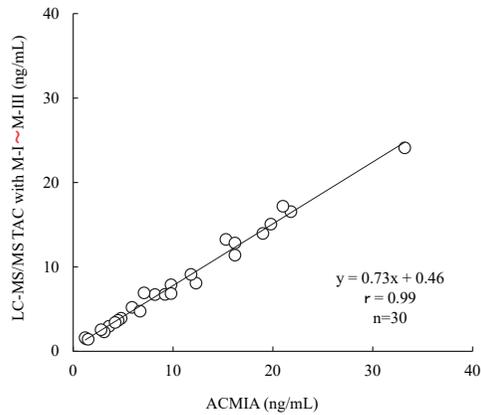


Fig. 4 Correlation between measured values of LC-MS/MS including metabolic products of Tacrolimus (M- I ~M- III) and control reagent.

Table 3 Comparison of the measured values of each standard solutions.

Standard	Concentration of standard (ng/mL)	Measurement value of LC-MS/MS (ng/mL)	Relative value (%)
CSA Flex reagent cartridge	100	101.4	101.4
	200	213.4	106.7
	350	349.5	99.8
	500	499.9	102.7
	2.6	2.8	107.9
TAC Flex reagent cartridge	5.5	5.7	104.5
	11.6	11.2	96.3
	34.1	34.0	99.6

Standard	Concentration of standard (ng/mL)	Measurement value of ACMIA (ng/mL)	Relative value (%)
DOSSIMUNE CSA	26.1	30.1	115.4
	106.5	102.2	96.0
	453.7	475.7	104.9
DOSSIMUNE TAC	1.7	1.3	74.6
	4.9	4.1	83.5
	9.3	8.7	93.7
	14.0	13.9	99.5
	23.3	24.6	105.6
	33.1	32.4	97.8

#### 4. 考察

今回我々は、LC-MS/MS用免疫抑制剤分析キットDOSIMUNE™の基本性能評価を行った。併行精度および室内再現精度はいずれも良好な結果であった。また、CSAおよびTACともに定量限界、希釈直線性についても良好な結果が得られ、日常検査上十分な測定範囲を有することが確認された。特にCSAについては対照試薬であるACMIA法と比較して測定範囲が拡大しているため、再検率の低下が期待される。次に、対照試薬との測定値の相関を調べたところ、CSA、TACともに良好な相関性が認められたものの、LC-MS/MSの測定値は対照試薬と比較しCSAでは15%、TACでは30%程度低値となる傾向を認めた。この原因として、対照試薬が抗原抗体反応を測定原理としていることから、非特異的な反応によって偽高値を呈していることが推察された。CSA測定において、CSAの代表的な代謝産物であるAM1 (M17)、AM9 (M1)、AM4N (M21)と対照試薬との交差反応性は、それぞれ1.8%、2.1%、6.0%と報告されており<sup>10)</sup>、今回の我々の結果と矛盾しない。また、TACの代謝産物として代表的なものにM-I、M-II、M-IIIが知られる。今回、LC-MS/MSにおけるこれらの

影響を検証するため、LC-MS/MSで得られたTAC濃度にTACの代謝産物の推定濃度を加えた値と対照試薬のTAC濃度を用いて相関性を再解析した。その結果、回帰式の傾きは0.69から0.73となったことから、対照試薬がTACの代謝産物と交差反応している可能性が示唆された。しかし、このような代謝産物の影響を考慮しても、測定値の一致には至らなかったことから、測定値不一致の原因は代謝産物との交差反応以外の要因も関与していると考えられた。高根らは、キャリブレーションの差が測定値に影響を及ぼしていることと報告していることから<sup>11)</sup>、両法のキャリブレーションを相互に測定し、値付けの確認を行った。その結果、両者のキャリブレーションの値に対し相関性で示されたような測定値の差は認められなかった。本研究では既報と異なる対照試薬を用いているため、結果の相違が生じたと考えられる。一方、植田らは、対照試薬において、移植患者血漿中に含まれる抗体が交差反応を引き起こすことを報告しており<sup>12)</sup>、免疫反応を測定原理とする対照試薬は、代謝産物以外の血漿成分との反応性を有している。本検討では、測定値の差に起因する物質の同定には至っていないが、本試薬と対照試薬の測定値が乖離する原因として、対照試薬が代謝産物と交差反応を引き起こしていることに加え、血漿

中に存在する代謝産物以外の何らかの物質との交差反応による可能性が示唆された。臨床検査における血中薬物濃度測定は、現在のところ免疫学的測定法が一般的であり、今後、特異性の高いLC-MS/MSによる測定の普及が望まれる。

今回、性能評価に用いた全自動前処理装置CLAM™-2030は、溶血処理した検体を架設すると、除蛋白などの前処理から分析まで自動で行うことが可能であるため、従来問題であった測定者間差が軽減される。また、DOSIMMUNE™キットは同時に4剤（シクロスポリン、タクロリムス、エベロリムス、シロリムス）の血中濃度を測定できることに加え、抗体や代謝産物の影響を受けず、特異性が極めて高い測定が可能であることから、本試薬を導入する利点は大きいことが考えられる。

## 5. 結論

LC-MS/MS用免疫抑制剤分析キット DOSIMMUNE™および全自動LCMS前処理装置CLAM™-2030を用いたCSAおよびTACの測定は、十分な基礎性能を有しており、代謝産物の影響を受けないことから高い特異性を有し、日常検査に有用であると考えられた。

本論文の発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

## 文献

- 1) Ptachicinski JR, Venkataramanan R, Burckart JG. Clinical Pharmacokinetics of Cyclosporin. Clin Pharmacokinet. 1986;11:107-132.
- 2) Winkler M, Ringe B, Baumann J, et al. Plasma vs whole blood for therapeutic drug monitoring of patients receiving FK 506 for immunosuppression. Clin Chem 1994;40:2247-2253.
- 3) Sketris I, Yatscoff R, Keown P, et al. Optimizing the use of cyclosporine in renal transplantation. Clin Biochem 1995;28:195-211.
- 4) 打田和治. 2011年シクロスポリン血中濃度測定精度管理結果報告 (ASI Ltd. & CCPF Joint Program) International quality control survey結果より. 今日の移植 2011;24:568-572.
- 5) 端幸代, 増田智先, 山本崇ほか. Tacrolimus血中濃度測定法の差異に関する臨床的評価: MEIA, CLIA, AC-MIA, EMIT間の比較検討. 移植 2012;47:75-81.
- 6) Shipkova M, Vogeser M, Ramos PA, et al. Multi-center analytical evaluation of a novel automated tacrolimus immunoassay. Clin Biochem 2014;47:1069-1077.
- 7) Vogeser M, Shipkova M, Rigo-Bonnin R, et al. Multi-center analytical evaluation of automated electrochemiluminescence immunoassay for cyclosporine. Ther Drug Monit 2014;36:640-650.
- 8) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry, Biopharmaceutics;US. 2018
- 9) Dubbelboer IR, Pohamka A, Said R, et al. Quantification of Tacrolimus and Three Demethylated Metabolites in Human Whole Blood Using LC-ESI-MS/MS. Ther Drug Monit 2012;34:134(5)142
- 10) 梶原望渡, 増田智先. 免疫抑制剤の測定機器について. Organ Biology 2016;23:33-38.
- 11) 高根真希, 田藤晶深, 金子 結ほか. 全自動LCMS前処理装置CLAMを用いた質量分析法による免疫抑制剤の血中濃度測定に関する評価. 移植 2021;56:15-23.
- 12) 植田貴史, 山森元博, 小野由加里ほか. ACMA法で異常高値を示す症例の判別法の検討. TDM研究 2010; 27:168-172.

# 災害および在宅医療現場を想定した環境が コバス b 101 プラスのCRP 測定性能に与える影響

Performance of CRP measurement using cobas b 101 *plus* in  
environments assuming disasters and home medical care

菅野佳之<sup>1)</sup> 村本良三<sup>2)</sup> 伴場裕巳<sup>2)</sup>

**要旨** Point of care 分析器であるコバス b 101 プラスを用いて、災害や在宅医療現場を想定した環境下での C 反応タンパク検査の性能評価を行った。検討の結果、正確性、希釈直線性、相関性、併行精度、室内再現精度の各項目で良好な結果が得られた。本機は操作が簡便で高い迅速性と精密性を有しており、災害や在宅医療など様々な環境下における活躍が期待できると考えられた。しかし、ヘマトクリット値が 70 % 以上の高値試料では、測定結果を得ることができないため、注意が必要であることが分かった。

**Key words** C-reactive protein, cobas b 101 *plus*, disaster medical care, home medical care, environmental sensitivity

## 1. はじめに

大規模災害時には各種ライフラインが長期間にわたって不通となることが多く、災害医療現場では必要最低限の資源で過酷な環境の中、医療を施す必要があり、プライマリ・ケアが顕要となる。有事環境下で行う臨床検査には簡便性、精確性および迅速性が求められ、point of care (POC) 分析器の活躍が見込まれる。また外傷初期診療のプライマリ・サーベイを脱してセカンダリー・サーベイの段階となった患者にとって炎症マーカーである C 反応性タンパク (C-reactive protein, CRP) 測定の意義は高い<sup>1)</sup>。

一方、超高齢社会を迎える我が国では「自宅で看取られたい」という患者側の在宅医療のニーズは増えている<sup>2)</sup>。また、高齢者人口の増加に伴い、本邦の医療費を抑えるという観点においても在宅医療の重要性は非常に高まっている。更に 65 歳以上の人口のうち、独居世帯の割合は 40

% に迫る勢いで上昇している。独居の場合、周囲に気づかれずに孤独死を迎えてしまう事例があり<sup>3)</sup>、本質的に必要な在宅医療や入院加療を受ける機会を逸する可能性があるため、何らかの対策は急務である。このような本邦の状況下では、在宅医療現場における入院加療の的確な要否の判断や、独居高齢者に対する医療支援を目的として、リアルタイム検査が可能な POC 分析器の活用が期待される。特に、在宅医療現場では肺炎や尿路感染症などの発症頻度は高く<sup>4),5)</sup>、その指標となる CRP 検査を POC 分析器で行うことは有用である。

加えて、温暖化が進行する近年では、猛暑など過酷な生活環境のもと自覚症状の訴えが無くとも熱中症や脱水症を発症する患者は独居者のみならずとも多い<sup>6),7)</sup>。そのため、患者の内的要因が及ぼす POC 分析器の測定性能への影響を明らかにすることは、今後 POC 分析器にて精確な臨床検査を実施するにあたり重要である。

Received Jun. 13, 2022; Accepted Oct. 24, 2022  
Yoshiyuki KANNO<sup>1)</sup>, Yoshimi MURAMOTO<sup>2)</sup>, Hiromi BAMBA<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>群馬医療福祉大学 医療技術学部  
Faculty of Medical Technology and Clinical  
Engineering, Gunma University of Health and  
Welfare

〒371-0823 群馬県前橋市川曲町 191-1  
191-1, Kawamagarimachi, Maebashi, Gunma, 371-

0823, Japan  
<sup>2)</sup>埼玉医科大学 保健医療学部  
Faculty of Health and Medical Care, Saitama Medical  
University  
〒350-1241 埼玉県日高市山根 1397-1  
1397-1, Yamane, Hidaka, Saitama, 350-1241, Japan  
Corresponding Author : 菅野佳之  
TEL : 027-253-0294 (内線 349)  
E-mail : kanno@shoken-gakuen.ac.jp

このように医療施設外の活躍が期待されているPOC分析器の中で、CRPを測定しうるコバス b 101 プラス（以下、コバス b 101）はFig. 1に示すように省スペースで測定が行える。生活習慣病に関連する測定項目に関しては、一定の性能基準が満たされた<sup>8),9)</sup>、非常に高いユーザビリティを有する分析装置である<sup>10)</sup>。また、測定可能な血液試料は、指先穿刺血をはじめ幅広く、常温保存可能な測定試薬カートリッジは個包装されている。検体をディスク型のカートリッジに直接充填するため、測定に際するキャリーオーバーは発生しない。したがって本機は東日本大震災のような亜急性的・慢性的な医療を主体とする二次的検査が必要な災害現場や在宅医療現場において大いなる活躍が期待できる。しかしながら、他のPOC分析器と同様に環境脆弱性について指摘される可能性は否めない。

そこで本検討では、災害や在宅医療などの過酷な環境で想定される高温多湿環境と測定中に地震が発生した場合を想定した振動環境に焦点を当て、それぞれの測定環境下でコバス b 101のCRP検査の性能評価を行った。更にこれらの環境に伴い、患者が脱水症状となった場合を想定し、高ヘマトクリット（hematocrit, Ht）値の全血試料を用いて過酷な環境に起因する生体試料が測定値に及ぼす影響を検討した。

## 2. 材料および方法

### 1) 測定機器・試薬および試料

測定機器・試薬：コバス b 101 プラスおよび専用CRP試薬（ともにロシュ・ダイアグノスティックス株式会社）

を用いた。

試料：正確性と相関性の検討にはCRP常用参照標準物質JCCRM612-1（一般社団法人 検査医学標準物質機構）を用いた。希釈直線性の検討にはセロノルムCRP Level 1およびLevel 3（ともに積水メディカル株式会社）を用いた。併行精度、室内精度の検討には低濃度域試料として血液コントロールMK-3CL、高濃度域試料としてMK-3CN（ともに日本光電株式会社）を使用した。脱水症を想定したHt値の影響の検討にはEDTA-2K血液にセロノルムCRP Level 1およびLevel 3を添加したものをを使用した。

### 2) 測定原理

本機の専用CRP試薬はラテックス免疫測定法を原理としている。本試薬に用いられている抗ヒトCRPヤギポリクローナル抗体結合ラテックス粒子がCRPと抗原抗体反応を起こし、その懸濁の変化量を波長525 nmおよび625 nmで測定することで検体中のCRP濃度を求める。測定試料としては全血、血清、EDTA-2K、EDTA-3K、ヘパリンLi加静脈全血および血漿での測定が可能である。

### 3) 測定条件

災害および在宅医療現場を想定し、温度や湿度の環境変化の影響を次のように条件設定した。常温環境として機器および試薬、試料を測定前30分間室温20℃に静置後測定した。高温多湿環境として、本機の温度および湿度環境の仕様上限である温度32℃、湿度85%に機器および試薬、試料を測定前30分間静置後測定した。次に余震による影響を想定して常温環境下で振盪機MMS-

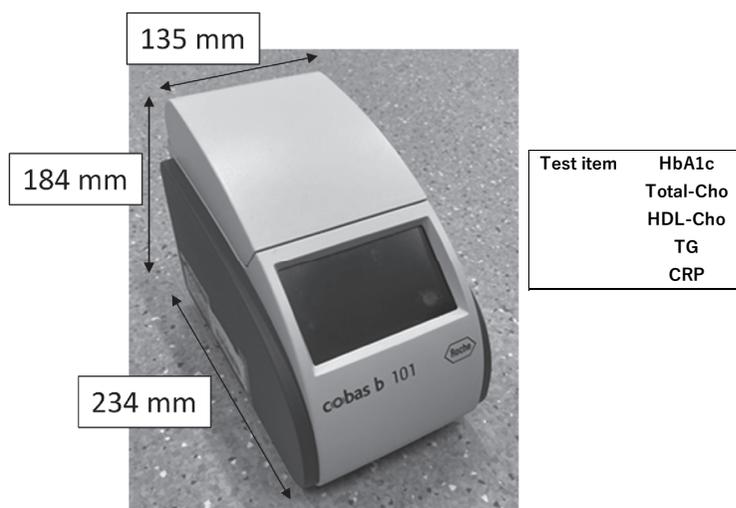


Fig. 1 Cobas b101 plus

Cobas b101 plus is a lightweight, compact and highly portable POC analyzer. This device weighs about 2 kg, with small footprint.

320（東京理化機械株式会社）上にコバスb101を設置し振動させた。余震の再現は、震度3相当である地震加速度12 gal<sup>11)</sup>を採用し、振盪機を120 rpm, 12 galに設定して測定した。また、脱水症を想定したHt値の影響の検討では、前述の常温環境および高温多湿環境下で測定を行った。

4) 検討項目

(1) 正確性

標準物質（認証値 ± 拡張不確かさ 4.63 ± 0.24 mg/dL）を5重測定し得られた測定値の平均値と標準偏差（standard deviation, SD）を求め、平均値 ± 95%信頼区間（95% confidence interval, 95% CI）および平均値と認証値の差の割合を算出した。

(2) 希釈直線性

低濃度と高濃度の管理血清を5段階の比率で混合した各試料を3重測定し、希釈直線性を調べた。

(3) 相関性

7濃度の標準物質を測定し、標準物質の濃度をx軸に、実測値をy軸においてDemingの線形回帰で回帰式を求めた。

(4) 併行精度

2濃度の血液コントロールをそれぞれ20回連続測定し、平均値, SD, 変動係数（coefficient of variation, CV）を算出し併行精度を調べた。

(5) 室内再現精度

2濃度の血液コントロールを午前と午後の1日2回、7日間測定し、室内再現精度を検討した。

(6) 脱水症を想定したHt値の影響

低濃度と高濃度の管理血清を添加したEDTA-2K血液を遠心分離して、Ht値50, 55, 60, 65, 70%の全血試

料を作製後、それぞれの試料を常温および高温多湿環境下で3重測定し、Ht値の測定への影響を調べた。Ht値の測定はマイクロヘマトクリット法を用いた。

3. 結果

(1) 正確性

各測定条件において各試料の平均値は標準物質の認証値よりも0.76~1.03%低値となったが、標準物質の認証値は各試料の平均値 ± 95%信頼区間に収まり、良好な正確性を認めた（Table 1）。

(2) 希釈直線性

各測定条件において重相関係数は0.980以上となり、概ね良好な希釈直線性が得られた（Fig. 2）。

(3) 相関性

各測定条件において、各測定ポイントが回帰直線から大きく外れることはなく、理論値からの測定値のばらつきや乖離は認められなかった（Fig. 3）。

(4) 併行精度

各測定条件において両試料ともにCVは5%未満となり、精度は良好であった（Table 2）。

(5) 室内再現精度

各測定条件において検討期間中に大きなばらつきはなく、精度は良好であった（Table 3）。

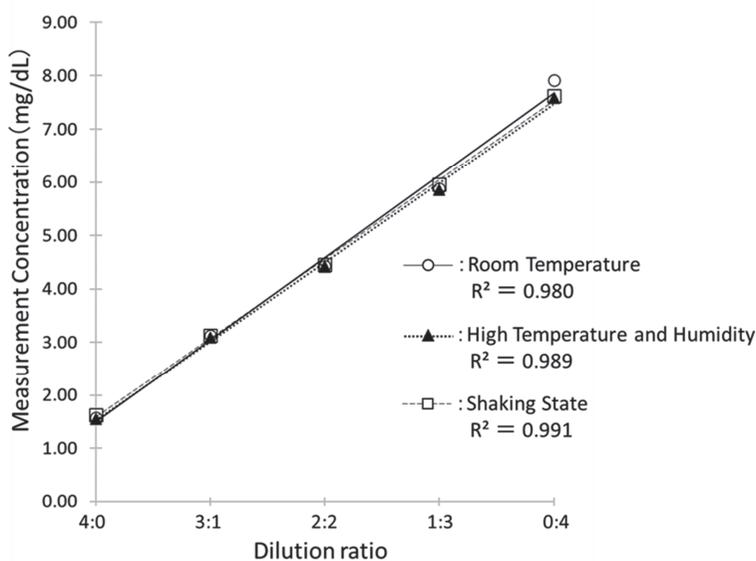
(6) 脱水症を想定した高Ht値の影響

常温および高温多湿条件において、2濃度の試料を用いてHt値の影響を検討した結果、Ht値が50~65%までは両試料ともに一定の結果が得られた。しかし、Ht値が70%を超えると試料の過不足に関するエラーが発生し、両条件において測定値を得ることができなかった（Table 4）。

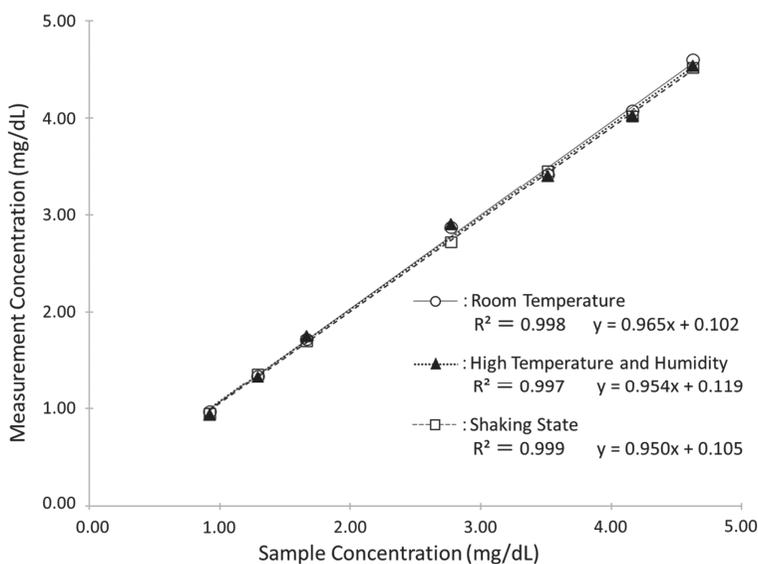
Table 1 Examination of accuracy of CRP measurement using Cobas b101 plus (n = 5)

Measurement Condition	Room Temperature	High Temperature and Humidity	Shaking State
Mean (mg/dL)	4.59	4.59	4.58
SD (mg/dL)	0.05	0.04	0.07
95% CI (mg/dL)	4.54-4.63	4.54-4.63	4.52-4.66
Certified Value ± Expanded Uncertainty (mg/dL)	4.63 ± 0.24		
Relative Ratio of Difference(%)	-0.76	-0.80	-1.03

The standard material was quintuple-measured, and the average value ± 95% confidence interval and the ratio of the difference between the average value and the certified value were calculated.



**Fig. 2** Examination of dilution linearity test of CRP measurement using Cobas b101 *plus*. Using two-concentrations of serum, the mixture was diluted in 5 steps, and the dilution linearity test was performed by triple measurement.



**Fig. 3** Correlation analysis of CRP measurement using Cobas b101 *plus*. 7 concentration samples were measured, the concentration of the sample was on the x-axis, the measurement concentration was on the y-axis, and the regression line was obtained by Deming's linear regression.

Table 2 Examination of within-run precision of CRP measurement using Cobas b101 *plus* (n = 20)

Measurement Condition	Room Temperature		High Temperature and Humidity		Shaking State	
	Low	High	Low	High	Low	High
Sample						
Mean (mg/dL)	0.53	2.15	0.55	2.13	0.54	2.15
SD (mg/dL)	0.02	0.05	0.02	0.04	0.02	0.04
CV (%)	3.26	2.36	4.11	1.97	3.63	2.09
Max (mg/dL)	0.56	2.24	0.58	2.22	0.56	2.22
Min (mg/dL)	0.50	2.08	0.51	2.05	0.50	2.08
Range (mg/dL)	0.06	0.16	0.07	0.17	0.06	0.14

Blood samples of two-concentrations were measured 20 times in succession.

Low, Low concentration of CRP; High, High concentration of CRP

Table 3 Examination of within-day precision of CRP measurement using Cobas b101 *plus* (day 7 / n = 2)

Measurement Condition	Room Temperature		High Temperature and Humidity		Shaking State	
	Low	High	Low	High	Low	High
Sample						
Mean (mg/dL)	0.53	2.15	0.53	2.13	0.55	2.16
SD (mg/dL)	0.02	0.06	0.02	0.05	0.02	0.06
CV (%)	3.58	2.61	4.34	2.50	4.26	2.65
Max (mg/dL)	0.58	2.25	0.59	2.26	0.60	2.25
Min (mg/dL)	0.50	2.06	0.50	2.05	0.51	2.07
Range (mg/dL)	0.08	0.19	0.09	0.21	0.09	0.18

Two-concentrations of blood samples were measured twice daily in the AM and PM for

7 days. Low, Low concentration of CRP; High, High concentration of CRP

#### 4. 考察

災害大国である我が国において被災地での医療活動は至要たるものであり、簡便・精確・迅速な臨床検査を提供することは非常に有意義である。また、在宅医療における臨床検査の有用性を高めることは喫緊の課題となっており、POC分析器が担う役割は大きくなっていくと考えられる。コバスb101のCRPの測定に必要な試料量はわずか12  $\mu$ Lであり、測定時間も約4分間と短く、また携行性が高く測定場所を問わない利便性がある。

本検討では災害時や在宅医療現場を想定した環境下におけるPOC分析器コバスb101を用いたCRP測定の性能評価を行った。正確性の検討の結果、各測定条件において各平均値が約1%低値傾向を示したものの、標準物質

の表示値が各平均値 $\pm$ 95%信頼区間の範囲内に収まった。本機のキャリブレーションは、試薬付属の簡易型キャリブレーターを使用するものであるが、各条件において良好な正確性を認めた。希釈直線性の検討では良好な結果が得られた。コバスb101は検体を希釈して測定するという想定はされていないものの、結果が測定上限よりも高値を示したり、症状と見合わない極低値などの異常反応が疑われる場面が想定される。そのような際にどうしても結果を得る必要がある場合には、希釈を行ってからの測定が有効であることが示唆された。相関性の検討では各測定条件において、理論値と測定値の間の回帰直線から低値、高値ともに大きなばらつきや乖離は認められなかった。併行精度および室内再現精度の検討では、各測定条件で安定して良好な結果が得られた。すなわち、

Table 4 Effect of Ht value on CRP measurement of Cobas b101 plus

Ht(%)	Sample	Room Temperature		High Temperature and Humidity	
		Low(mg/dL)	High(mg/dL)	Low(mg/dL)	High(mg/dL)
50	1	2.48	6.20	2.53	6.14
	2	2.55	5.93	2.58	6.08
	3	2.50	6.11	2.50	6.12
	Mean	2.51	6.08	2.54	6.11
55	1	2.50	5.93	2.57	6.06
	2	2.47	6.08	2.49	6.13
	3	2.51	6.03	2.59	6.20
	Mean	2.49	6.01	2.55	6.13
60	1	2.55	6.20	2.52	6.18
	2	2.50	6.15	2.52	6.12
	3	2.48	6.18	2.60	6.18
	Mean	2.51	6.18	2.55	6.16
65	1	2.57	6.11	2.57	6.14
	2	2.55	6.22	2.49	6.16
	3	2.46	6.18	2.53	6.20
	Mean	2.53	6.17	2.53	6.17
70	1	Error	Error	Error	Error
	2	Error	Error	Error	Error
	3	Error	Error	Error	Error
	Mean	—	—	—	—

High Ht value samples were prepared stepwise from blood samples of two-concentrations, and each was triple-measured at room temperature and high temperature and humidity.

本検討で用いたロシュ・ダイアグノスティックス株式会社の仕様上限である温度32℃、湿度85%の環境下における正確性、相関性、併行精度、室内再現精度は、CLSI EP05-A3ガイドラインに則った方法で実施されたメーカー発表の基礎データと遜色ない結果となり、測定に与える大きな影響は認められなかった。また、振動環境下では免疫学的に振動の影響により粒子間の衝突頻度を高め、抗原抗体反応が促進する一方、抗原抗体複合体形成後は振動により複合体が解離する可能性が考えられる。この点において、12 galの地震を想定した振動環境下で行った本検討では、測定値に著しい影響を及ぼすことはなかった。

脱水症を想定したHt値の影響の検討では、常温、高温多湿環境下ともにHt値50~65%までは安定した結果が得られたものの、Ht値70%ではエラーにより測定値を得ることができなかった。したがって、極度の脱水症では測定値を得ることができなくなる可能性があるため

注意を要することが分かった。

## 5. 結論

災害医療や在宅医療現場の環境を想定し、高温多湿、振動環境下でコバスb101を用いてCRP測定を実施した結果、いずれの環境下でも精密度は良好であった。したがって環境要因による測定値への影響は少なく、実際の災害時や在宅医療現場で本機を用いたCRP測定が有益であることが示唆された。しかし、環境要因に伴う患者の内的な変化、すなわち極度の脱水症を呈した患者では測定値を得られないことがあるため注意が必要である。災害や在宅医療現場における適切な臨床検査への寄与には分析器の性能を熟知し、相応に使用することが重要であると考えられた。

本論文の発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文 献

- 1) 福田篤久, 久保田芽里, 石田浩美ほか. 災害医療現場における臨床検査の基本的取り組み. 医療機器学 2010;80:307-316
- 2) 厚生労働省. 人生の最終段階における医療の普及・啓発の在り方に関する検討会. 人生の最終段階における医療に関する意識調査報告書. 2018
- 3) 森田 沙斗武, 西 克治, 古川 智之ほか. 高齢者孤立死の現状と背景についての検討. 日本交通科学学会誌 2016;15:38-43
- 4) 村井貞子, 峯川美弥子, 山口綾子ほか. 訪問看護ステーションにおける感染症の全国調査. 日本環境感染学会誌 2008;23:251-257
- 5) 平原佐斗司. 3. 在宅高齢者の肺炎をどう治療すべきか? 日本老年医学会雑誌 2012;49:288-291
- 6) 岩田充永, 梅垣宏行, 葛谷雅文ほか. 高齢者熱中症の特徴に関する検討. 老年医学会雑誌 2008;45:330-334
- 7) 柴田祥江, 北村恵里奈, 松原斎樹. 高齢者の夏期室内温熱環境実態と熱中症対策 — 体感温度の認知 (見える化) による行動変容の可能性—. 日本生気象学会雑誌 2018;55:33-50
- 8) Lenters-Westra E, Slingerland RJ. Three of 7 hemoglobin A1c point-of-care instruments do not meet generally accepted analytical performance criteria. Clin Chem. 2014;60:1062-1072
- 9) 大當京子, 菅野宙子, 横村守ほか. コバス b101 の基本的性能評価をふまえた POCT 対応機器の現状と有用性. 臨床病理 2017;65:853-859
- 10) Lenters-Westra E, English E. Are hemoglobin A1c point-of-care analyzers fit for purpose? The story continues. Clin Chem Lab Med. 2020;59:765-774
- 11) 気象庁. 震度の活用と震度階級の変遷等に関する参考資料.  
<<https://www.data.jma.go.jp/svd/eqev/data/study-panel/shindo-kentokai/hensen.pdf>> (参照 2022.5.20)

## 6種のSARS-CoV-2抗原検査キットにおける性能評価

Performance evaluation of six SARS-CoV-2 antigen test kits

石田秀和<sup>1)</sup> 稲垣薫乃<sup>1)</sup> 長谷川瞳<sup>1)</sup> 土井洋輝<sup>1)</sup> 和久田光毅<sup>1)</sup> 東本祐紀<sup>2)</sup>  
水谷謙明<sup>3)</sup> 藤田 孝<sup>1)</sup> 竹村正男<sup>2)</sup> 齋藤邦明<sup>2)</sup> 伊藤弘康<sup>1,4)</sup>

**要旨** 厚生労働省より承認された重症急性呼吸器症候群コロナウイルス-2 (SARS-CoV-2) 抗原検査キットのうち6種の性能比較を行った。

その結果、1キットのみが突出した検出感度を有していることが観察されRT-PCRのCt値 28.0までの検体が検出可能であった。それ以外はほぼ同等の結果であり、Ct値 25.0の検体の検出が16.7~100%で可能であった。

SARS-CoV-2抗原検査キットは検出感度に若干の差異があるため、導入にあたっては検査キットの性能特性や操作性を踏まえて選定する必要がある。

**Key words** POCT, SARS-CoV-2, antigen, immunochromatography, antigen test kit

### 1. はじめに

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; SARS-CoV-2) は新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019; COVID-19) の世界的なパンデミックを引き起こした。COVID-19患者の半数は無症状の状態では他者へ感染させていると推定されており、感染予防や感染拡大の抑止を困難にする要因となっている<sup>1)</sup>。また、高ウイルス量の感染者であっても約4割が無症状であることが推定されていることから特に感染拡大を防ぐためにはSARS-CoV-2感染

を早期に発見し隔離措置をとることが重要となる<sup>2)</sup>。SARS-CoV-2検出のための標準的な方法は感度・特異度ともに優れる逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (reverse transcription-polymerase chain reaction; RT-PCR) が用いられている<sup>3,4)</sup>。しかしながら、RT-PCRによるSARS-CoV-2検出は測定に時間を要するアッセイが多いことや処理検体数に限界があることから、SARS-CoV-2抗原検査も活用されている<sup>4)</sup>。SARS-CoV-2抗原検査キットは主に化学発光免疫測定法による定量的検査法またはイムノクロマト法を測定原理とする定性検査法に大別される。前者は腫瘍マーカー等と同様に連続的に測定が可能であるが、

Received Aug. 23, 2022; Accepted Oct. 28, 2022  
Hidekazu ISHIDA<sup>1)</sup>, Yukino INAGAKI<sup>1)</sup>, Hitomi HASEGAWA<sup>1)</sup>, Hiroki DOI<sup>1)</sup>, Mitsutaka WAKUDA<sup>1)</sup>, Yuki HIGASHIMOTO<sup>2)</sup>, Kenmei MIZUTANI<sup>3)</sup>, Takashi FUJITA<sup>1)</sup>, Masao TAKEMURA<sup>2)</sup>, Kuniaki SAITO<sup>2)</sup>, Hiroyasu ITO<sup>1,4)</sup>

<sup>1)</sup> 藤田医科大学病院臨床検査部

〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ケ窪1番地98

<sup>2)</sup> 藤田医科大学医療科学部医療検査学科

〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ケ窪1番地98

<sup>3)</sup> 藤田医科大学医療科学部放射線学科

〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ケ窪1番地98

<sup>4)</sup> 藤田医科大学医学部臨床検査科

〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ケ窪1番地98

<sup>1)</sup> Department of Clinical Laboratory, Fujita Health

University Hospital. 1-98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan.

<sup>2)</sup> Faculty of Medical Technology, School of Medical Science, Fujita Health University. 1-98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan.

<sup>3)</sup> Faculty of Radiology, School of Medical Science, Fujita Health University. 1-98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan.

<sup>4)</sup> Department of Joint Research Laboratory of Clinical Medicine, Fujita Health University School of Medicine. 1-98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan.

連絡責任者：石田秀和

TEL：0562-93-2419

E-mail：hidekazu.ishida@fujita-hu.ac.jp

大型の専用機器を必要とする。一方、後者では目視判定で検出できる検査キットも数多くあり、クリニック等の小規模施設でも導入が容易である。政府対策本部においてクラスターの大規模化および医療の逼迫を防ぐという観点から基本的対処方針として、SARS-CoV-2抗原検査キットの積極的活用が進められ、特例的に薬局での販売も認められている。本稿執筆時点（2022年7月8日）では55種類のSARS-CoV-2抗原検査キットが体外診断用医薬品として厚生労働省より承認を受けているが、その性能について比較検討した報告は少ない<sup>5-8)</sup>。今回我々は、SARS-CoV-2抗原検査キットのうち、目視判定が必要な定性検査キット6種について比較検討を行ったので、その結果を報告する。

## 2. 対象と方法

### 1) 対象

測定対象は藤田医科大学病院 臨床検査部へSARS-CoV-2遺伝子検査の依頼があった45例とし、鼻咽頭ぬぐいウイルス保存液検体を検討に用いた。ルーチン検査として遺伝子検査を終了した後の検体は測定まで-80℃凍結にて保存を行った。本研究は藤田医科大学 医学研究倫理審査委員会の承認を得て行っている（承認番号：HM22-085）。

### 2) 方法

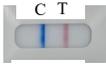
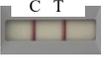
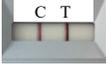
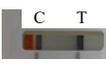
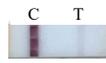
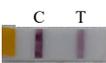
厚生労働省より体外診断用医薬品として承認を受けた試薬キットのうち、イムノクロマト法を測定原理とし目視判定可能な検査キット6種（Kit A, Kit B, Kit C, Kit D, Kit E, Kit F）を検討法として用いた。いずれの検体も各キットの前処理液にて等量で混合し添付文書に記載のある滴下数を反応させ、所定の反応時間経過後、各キットの添付文書に従い判定を行った。なお、各一致率および測定感度の推定は1名の技師により直接目視判定を行った。

また、比較対照としてSARS-CoV-2抗原検査キット用検体と同濃度になるようPBSで等量混合検体を作製しSARS-CoV-2遺伝子検査を行った。なお、SARS-CoV-2遺伝子検査はmagLEAD 12gC（プレジジョン・システム・サイエンス株式会社）によるRNA抽出を行った後、Takara SARS-CoV-2ダイレクトPCR検出キット（タカラバイオ株式会社）により検出を行い、判定は添付文書に従い、Cycle Threshold (Ct) 値 40未満を陽性とした。

## 3. 結果

### 1) 対象測定キットの概要

本検討に用いた測定キットの測定時間と全ての反応キットが陽性を示した検体の反応ライン像の例を Fig. 1 に

	Reaction time	Sample 1 (Ct-value 19.0)	Sample 2 (Ct-value 15.3)
Kit A	10-30 min.		
Kit B	8 min.		
Kit C	15-30 min.		
Kit D	About 15 min.		
Kit E	1-10 min.		
Kit F	10 min.		

**Fig. 1** Reaction time and images of 6 subject reagent kits. C, reference control line; T, test sample line. Sample 1, weakly positive sample that tested positive in all kits; Sample 2, strong positive sample

示す。Sample 1はRT-PCR Ct値 19.0、Sample 2はCt値 15.3の検体であり、特にSample 1では検査キットによって反応ライン像の濃淡に差が見られた。

### 2) RT-PCR法との一致率

対象検体について、各キット並びに比較対照法であるRT-PCRともに同じ希釈条件となるように調製した試料を用いて測定を実施し、全体一致率、カッパ係数、陽性適中率 (positive predictive value; PPV)、陰性適中率 (negative predictive value; NPV) を算出した。その結果、全体一致率並びにカッパ係数、PPVはKit D > Kit A > Kit B = Kit F > Kit C > Kit Eの順であり、カッパ係数からKit AとKit Dは中程度の一致度、Kit B, Kit C, Kit E, Kit Fは低い一致度であることが推定された。一方、NPVは全てのキットで100%となった (Table 1)。なお、RT-PCRで陽性となった検体はSARS-CoV-2 Direct Detection RT-qPCR Core KitならびにPrimer/Probe L452R/L452Q (SARS-CoV-2) (いずれもタカラバイオ株式会社) を実施し、全ての検体でL452R変異を認めなかったことからオミクロン株であることが推定された。

### 3) Ct値別PPV

各キットと同時に測定したRT-PCRから得られたCt値別にそれぞれの一致率を算出した。その結果、Ct値に対する感度はKit D > Kit A > Kit B = Kit C = Kit F > Kit Eであることが推定され、Kit DではCt値 29以

上、それ以外はCt値 26以上で陽性と判定される検体はなかった (Table 2)。

### 4) 測定感度推定

SARS-CoV-2遺伝子検査陽性の検体をPBSにて段階希釈後、各前処理液で等量混合した検体を用い、測定感度の推定を行なった。各希釈検体ともN = 1での測定のため推定となるが、Kit DでCt値 25.8、Kit A, Kit C, Kit FでCt値 21.4、Kit B, Kit EでCt値 17.8まで検出できることが確認された (Table 3)。

## 4. 考察

厚生労働省よりSARS-CoV-2抗原検査キットとして認可されている検査キットの中から目視判定が可能な定性検査キットに限定して測定性能評価を行った。今回は6種のキットについて検討を行ったが、鼻咽頭ぬぐいウイルス保存液検体を用いた検討であるため、いずれも添付文書に示される所定の方法とは異なり、専用スワブでの検体採取を行っておらず、各キットの前処理液での溶出方法も異なる点は本研究の制限であることは考慮する必要がある。今回の検討では測定条件をなるべく均一にするために、各キットの前処理液とウイルス保存液検体を等量混合した検体を測定に用いた。そのため、実際に臨床で提出される検体のCt値とは異なる可能性がある。また、本研究の対象検体は全てオミクロン株であることが推定されており、他の変異株については検証していな

Table 1 Concordance ratio with determinations by RT-PCR.

	RT-PCR		Concordance ratio	Kappa coefficient	PPV	NPV
	Ct <40	Ct ≥40				
Kit A						
Positive	30	0	78.4%	0.52	73.2%	100.0%
Negative	11	10				
Kit B						
Positive	22	0	62.7%	0.31	53.7%	100.0%
Negative	19	10				
Kit C						
Positive	21	0	60.8%	0.29	51.2%	100.0%
Negative	20	10				
Kit D						
Positive	33	0	84.3%	0.62	80.5%	100.0%
Negative	8	10				
Kit E						
Positive	17	0	52.9%	0.22	41.5%	100.0%
Negative	24	10				
Kit F						
Positive	22	0	62.7%	0.31	53.7%	100.0%
Negative	19	10				

Ct, cycle threshold value; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value

**Table 2** Positive predictive values by respective Ct-values in RT-PCR positive samples.

Ct-value*	N	Kit A	Kit B	Kit C	Kit D	Kit E	Kit F
15	1	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
16	0						
17	1	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
18	4	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
19	2	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
20	5	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
21	4	100.0%	50.0%	75.0%	100.0%	50.0%	75.0%
22	1	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	0.0%	100.0%
23	3	100.0%	100.0%	33.3%	100.0%	0.0%	66.7%
24	3	100.0%	66.7%	33.3%	100.0%	33.3%	33.3%
25	6	100.0%	16.7%	33.3%	100.0%	16.7%	33.3%
26	2	0.0%	0.0%	0.0%	50.0%	0.0%	0.0%
27	2	0.0%	0.0%	0.0%	50.0%	0.0%	0.0%
28	1	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
29	1	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
30	1	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
31	0						
32	1	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
33	0						
34	1	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
35	1	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
36	1	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

Ct-value, cycle threshold value measured by RT-PCR  
 \*各キットの前処理液とウイルス保存液検体を等量混合した検体を測定に用いた。  
 そのため、実際に臨床で用いられるCt値とは異なる可能性がある。

**Table 3** Limits of detection of six different SARS-CoV-2 antigen detection kits with RT-PCR as references

RT-PCR measurement value							
Ct-value	17.8	21.4	25.8	29.3	32.3	36.0	
Copy number (copies/ $\mu$ L)	$1.4 \times 10^6$	$1.4 \times 10^5$	$1.3 \times 10^4$	$2.1 \times 10^3$	$4.2 \times 10^2$	$5.9 \times 10^1$	
Kit A	+	+	-	-	-	-	
Kit B	+	-	-	-	-	-	
Kit C	+	+	-	-	-	-	
Kit D	+	+	+	-	-	-	
Kit E	+	-	-	-	-	-	
Kit F	+	+	-	-	-	-	

いことも考慮する必要がある。

全体一致率、PPV、Ct値別の結果からKit Dの感度が最も高く、次いでKit Aの感度が高いことが推察された。Kit Dは他社とは異なる増感反応を用いておりその恩恵により<sup>9)</sup>、最も検出感度に優れる結果となったことが考えられる。Kit Aは反応時間が30分と長いいためか、反応ラインとバックグラウンドとのコントラストが比較的明瞭であった。それ以外のキットはほぼ同等の感度であったが、Kit Eは他のキットに比較し反応ラインの発色強度が若干弱く感じられた。いずれの検査キットもウイルス量が低い(Ct値が高い)検体では反応ラインの発色が薄く、判定に苦慮する症例が数多くあった。一般的に目視判定を要するイムノクロマト法は主観による判定誤

差を生じやすい。そのため、反応ラインの視認性は判定者の誤差だけでなく、測定感度にも影響を及ぼすことが考えられる。今回用いたキットの中ではKit Fが専用の機器による反応ラインの読み取りオプションを有しており、そうした判定装置を活用することで判定者間の測定誤差の低減に寄与することが考えられる。また、今後はインフルエンザウイルスの再流行も懸念されることからSARS-CoV-2との同時検出の有用性が高まることが予測される。本研究で用いたKit Fはインフルエンザと同時検出が可能な測定キットであるが、単独の測定キットと遜色ない検出感度であることが推定された。インフルエンザとの同時流行期には有用性が高いことが推察される。

RT-PCR法におけるCt値との比較については既報<sup>6)</sup>と

同様、Ct値 20付近から偽陰性率が急激に上昇する結果となった。SARS-CoV-2ウイルス量は重症度と関連することが報告されており<sup>10)</sup>、感染初期や無症状症例等では低ウイルス量となる可能性がある。Ct値 20以上、ウイルス量 約 $10^5$ ~ $10^6$ コピー未満となる症例については抗原検査キットを適応することは偽陰性のリスクを十分に考慮する必要がある。また、18論文、34,865人のデータを用いたメタ解析<sup>11)</sup>では、プール感度 0.82であることが報告されているが、その偽陰性率は0.0~48.9%であった。このことから検査対象者の背景によって偽陰性率が大きく変動することが推測されるため、抗原検査キットをSARS-CoV-2の陰性判定に用いることは困難であることが示唆されている。また、本研究においてはRT-PCR法 陰性、抗原検査 陽性となるような偽陽性症例を認めなかったが、一部の報告<sup>12)</sup>では最大8%程度の偽陽性の報告があり、さらに無症状者17万人以上を対象とした報告<sup>12)</sup>では623例の抗原検査陽性者のうち62%が偽陽性であることが示されている。一部の検査キットでは有症状者のデータのみを基に承認されているものもあることから、偽陽性にも注意を払う必要があることが考えられる。一方、陰性であった症例でも後日検査を行うことで感度向上が見込めるという報告<sup>13)</sup>もあることから、抗原検査キットでのスクリーニングは検体の採取タイミングと複数回測定の実行が必要となることが考えられる。また、本研究の対象検体はオミクロン株のみであったが、今後多様な変異株の出現が予測されることから継続して、その反応性を確認する必要があると考えられる。

しかしながら、オミクロン株を対象とした先行研究同様<sup>14)</sup>、本研究においても抗原検査キットの感度は高くはないが優れた特異度を有していることが示唆された。SARS-CoV-2抗原は感染性のウイルスが高レベルになる可能性が高い患者の初期に陽性となる可能性が報告されており、感染源となりうるウイルス量を排出する可能性のある患者のスクリーニングに有用となる可能性がある<sup>15-17)</sup>。抗原検査キットの最大の利点は簡便性と迅速性であり、必要な患者に必要な検査を行うためには、偽陽性・偽陰性となるリスクを考慮した上で、活用することが望ましいことが考えられる。

## 5. 結語

本研究結果からSARS-CoV-2抗原検査は測定キットにより、測定感度の差があり、その操作性にも若干の違いがあることから、そのキットの特性を理解した上で臨床に用いる必要があることが考えられる。

本論文の発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

## 文 献

- 1) Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2035057.
- 2) Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. *Annals of internal medicine*. 2020;173(5):362-367.
- 3) Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a covid-19 test result. *BMJ*. 2020;369:m1808.
- 4) 厚生労働省. 新型コロナウイルス (COVID-19) 病原体検査の指針 第5.1版. 2021.
- 5) Corman VM, Haage VC, Bleicker T, et al. Comparison of seven commercial SARS-CoV-2 rapid point-of-care antigen tests: a single-centre laboratory evaluation study. *Lancet Microbe*. 2021;2(7):e311-e9.
- 6) Kruttgen A, Cornelissen CG, Dreher M, et al. Comparison of the SARS-CoV-2 Rapid antigen test to the real star Sars-CoV-2 RT PCR kit. *J Virol Methods*. 2021;288:114024.
- 7) 大出恭代, 並木美奈, 川名孝幸ほか. COVID-19スクリーニング検査 (抗原定量検査) の有効性の検討について. *医学検査*. 2022;71(1):25-31.
- 8) 山本肇, 佐藤愛実, 齋川健志ほか. SARS-CoV-2抗原定性検査キット「クイックナビ(TM)-COVID19 Ag」における核酸増幅検査との判定比較と不一致症例の提示. *医学検査*. 2022;71(2):335-341.
- 9) Broger T, Sossen B, du Toit E, et al. Novel lipoarabinomannan point-of-care tuberculosis test for people with HIV: a diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(8):852-861.
- 10) de la Calle C, Lalueza A, Mancheno-Losa M, et al. Impact of viral load at admission on the development of respiratory failure in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(6):1209-1216.
- 11) Chen CC, Lu SC, Bai CH, et al. Diagnostic Accuracy of SARS-CoV-2 Antigen Tests for Community Transmission Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(21).
- 12) Connor BA, Rogova M, Garcia J, et al. Comparative Effectiveness of Single vs Repeated Rapid SARS-CoV-2 Antigen Testing Among Asymptomatic Individuals in a Workplace Setting. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e223073.
- 13) Chu VT, Schwartz NG, Donnelly MAP, et al. Comparison of Home Antigen Testing With RT-PCR and Viral Culture During the Course of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Intern Med*. 2022.

- 14) Tsao J, Kussman AL, Costales C, et al. Accuracy of Rapid Antigen vs Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction Testing for SARS-CoV-2 Infection in College Athletes During Prevalence of the Omicron Variant. *JAMA Netw Open.* 2022;5(6):e2217234.
- 15) Jang S, Rhee JY, Wi YM, et al. Viral kinetics of SARS-CoV-2 over the preclinical, clinical, and postclinical period. *Int J Infect Dis.* 2021;102:561-5.
- 16) Larremore DB, Wilder B, Lester E, et al. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening. *Sci Adv.* 2021;7(1).
- 17) Pekosz A, Parvu V, Li M, et al. Antigen-Based Testing but Not Real-Time Polymerase Chain Reaction Correlates With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Culture. *Clin Infect Dis.* 2021;73(9):e2861-e6.

一般社団法人 日本医療検査科学会  
2022年度 第4回理事会 議事録

開催日時： 2022年8月27日（土）13時00分～15時00分

開催場所： 金沢大学（石川県金沢市宝町）

出席者： 和田隆志理事長、萩原三千男理事、大川龍之介理事、  
萱場広之理事、メ谷直人理事、末岡榮三朗理事、清宮正徳理事、  
高橋聡理事、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

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。

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. 「JACLaS 共催国際シンポジウム」共催金のお願について（萩原理事）（資料

##### 1)

「JACLaS 共催国際シンポジウム」共催金について資料に基づき説明があり、内容を  
確認した。

2-3. 日本臨床検査標準協議会 ISO/TC212 国内検討委員会について(石川)(資料2)  
日本臨床検査標準協議会 ISO/TC212 国内検討委員会について資料に基づき説明があり、内容を確認した。

2-4. 第36回春季セミナー収支報告(末岡理事)(資料3)

第36回春季セミナー収支内容について資料に基づき説明があり、内容を確認した。

2-5. その他

特になし

### 3. 審議事項

3-1. 評議員推薦(和田理事長、村上理事)(資料4-5)

2名の評議員推薦について資料に基づき説明があり、審議の結果申請通り承認された。

3-2. 学術委員会内規について(中山理事)(資料6-7)

学術委員会内規について資料に基づき説明があった。審議の結果以下の内容にて修正を加える事となった。

- ・細則第21条には(1)編集委員会、(2)学術委員会、(3)倫理・COI委員会、(4)その他理事会が定めるものとあり、上記の(1)(3)(4)以外を学術委員会と定義する。

- ・委員の年齢は65歳を迎えた年の会計年度末までとする。

- ・この内規は令和4年10月8日から施行する。

また上記の修正について和田理事長、萩原副理事長、中山理事、事務局にて確認し、臨時社員総会時に報告し周知をする事となった。

3-3. 委員会委員異動申請(遺伝子、POC、微生物)(中山理事)(資料8-11)

学術委員会委員異動申請について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. 第83回POCセミナーについて(藤巻理事)(資料12)

第83回POCセミナーについて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。

3-5. JJCLS年会費について(石川)(資料13)

JJCLS年会費について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. JACLaS Award規定案について(高橋理事)(資料14)

JACLaS Award規定案について資料に基づき説明があった。審議の結果「除外規定に関する文面」について和田理事長、萩原副理事長、高橋理事にて作成の上追記する事となった。

3-7. 2025年度のパシフィコ横浜開催日程案及び予約金支払いについて

(石川)(資料15-16)

2025年度のパシフィコ横浜開催日程案及び2023年度の会場予約金支払いについて資料に基づき説明があった。開催日は他学会の開催日程が重なる場合が多い10月後半や11月は避け、10月上旬頃が最適であるとの意見があり、審議の結果申請通り承認された。また開催曜日についての意見交換があった。

3-8. 第54回大会座長バックアップについて（石川）

大会当日に座長が欠席となった場合の対応方法を検討する事となった。柳原前大会長より「前大会ではスタッフ10名以上が来場しており、座長の欠席があった場合、専門分野に近い教員・主任技師などが対応した。事前に状況が分かっていたら対応しやすい。」との意見があった。審議の結果「大会校のスタッフにて対応」「次期大会校や学会役員に協力依頼をする」の手順で座長の代理を探す事で承認された。

3-9. 第54回大会オンデマンド対応について（石川）（資料17-19）

第54回大会オンデマンド対応について資料に基づき説明があった。審議の結果以下の内容にて第54回大会開催形式が承認された。

- ・現地開催：2022年10月7日(金)～9日(日)  
全プログラム開催
- ・オンデマンド配信：2022年10月24日から1か月間を予定  
主に企画講演（一般演題はなし）
- ・LIVE配信：JACLaS国際シンポジウムのみ

3-10. 2024年度大会長について（和田理事長）

2024年度大会長について萩原理事より橋口照人先生（鹿児島大学）が推薦され、審議の結果承認された。

3-11. 2023年度事業計画書（萩原理事）（資料20）

2023年度事業計画書について資料に基づき説明があった。審議の結果以下の内容にて修正する事で承認された。

- ・2. 大会、春季セミナー  
第37回春季セミナーの開催会場を藤巻例会長に確認し修正する。
- ・3. 委員会活動  
国際シンポジウム（国際交流委員会）
- ・3. 委員会活動  
誤植箇所（右端の「0」）を削除する。

3-12. 2023年度予算書（清宮理事）（資料21）

2023年度予算書について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。

3-13. 臨時社員総会について（萩原理事）

開催案内確認(資料22)

審議の結果以下の内容にて修正する事で承認された。

式次第および資料の確認(資料23)

資料に基づき説明があった。審議の結果以下の内容にて修正する事で承認された。

- ・式次第 5. 報告  
第2号報告 学術委員会内規についての内容を追記する
- ・第3号議案 新規社員（評議員について）  
②井上まどか 国立大学法人 群馬大学医学部附属病院 検査部
- ・第1号報告  
2024年度大会（第56回大会）大会長

●橋口 照人 鹿児島大学 大学院 医歯学総合研究科 血管代謝病態解析学

出欠はがき確認(資料 24)

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。また次回以降の社員総会にて web を利用しての出欠確認を行う事を検討する事となった。

3-14. 会員総会資料について (石川) (資料 25)

資料に基づき説明があった。審議の結果以下の内容にて修正する事で承認された。

式次第 2. 報告

第 5 号報告 学術委員会内規についての内容を追記する

3-15. 第 55 回大会のテーマについて (高橋理事) 「早天慈雨」

第 55 回大会のテーマについて高橋大会長より説明があり、審議の結果申請通り承認され、大会テーマは「早天慈雨」に決定した。

3-16. その他

特になし

4. その他

4-1. 次回開催日程

(1)第 5 回理事会・プログラム委員会

2022 年 10 月 8 日 (土) 12:00~13:00(昼食有) 神戸国際会議場 406&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

2022 年 10 月 8 日 (土) 16:00~17:30 神戸国際会議場第 1 会場&リモート

以 上

2022 年 月 日

一般社団法人日本医療検査科学会

議 長 和口 隆正 

議事録署名人 河津 健   
(出席監事)

議事録署名人 柳原克紀   
(出席監事)

一般社団法人日本医療検査科学会  
2022年度 第5回理事会

開催日時： 2022年10月8日（土）12時00分～12時45分  
 開催場所： 神戸国際会議場 406号室  
 出席者： 和田隆志理事長、萩原三千男理事、大川龍之介理事、  
 萱場広之理事、久谷直人理事、末岡榮三朗理事、清宮正徳理事、  
 高橋聡理事、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  
 欠席者： 柳原克紀監事  
 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。また日高大会長より挨拶があり、10月8日（大会2日目）時点で2000名を超える参加登録があると報告があった。

報告事項

2-1. 総務職務報告（萩原理事）

9月27日（火）に「JACLaSと寄付金、国際シンポジウムの共催費についての確認」の会議をした。寄付金に関しては相互に認識の相違はなく、今後の内容変更もない事で確認をした。国際シンポジウムについてJACLaSより「国際シンポジウムに関わる共催費の負担は寄付金から手当をできないか」との意見が出た。共催企画に関しては寄付金とは全く別の物であると説明しご納得いただいた。また来年以降も両委員会による共催事業を開催するためにも、大会後に合同委員会を開催し企画や共催費についての共通認識の擦り合わせを行うこととした、との報告があった。

2-2. 地域担当報告（各理事）

1)北海道・東北地区

特になし

2)関東地区

特になし

3)東海・北陸地区

特になし

4)近畿地区

特になし

5)中国・四国地区

特になし

6)九州地区

特になし

2-3. 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）

資料に基づき説明があり、出欠葉書返信数について以下の報告があった。

評議員数：148名 返信数：119名

出席数：60名 欠席数：（ハガキによる議決権行使）：59名 無効票数（期日超過）：8名

出席率：41% 欠席率：40% 返信率80%

(2)議事録署名人の選出について

資料に基づき説明があり、以下を議事録署名人として選出予定とする事とした。

・三井田孝社員（順天堂大学） ・曾根伸治社員（国際医療福祉大学）

(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。

2023年度事業計画書の4.刊行物について、POCTガイドライン改版(第5版)の発刊を予定していることを口頭にて追加報告することとした。

(4)その他

資料に基づき説明があり、内容を確認した。

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

資料に基づき説明があり、内容を確認した。

2-5. その他

特になし

3. 審議事項

3-1. 評議員推薦（資料4-6）（和田理事長、清宮理事）

3名の評議員推薦について資料に基づき説明があり、審議の結果申請通り承認された。

3-2. POC委員会よりガイドライン改版について（資料7）（藤巻理事）

POCTガイドライン改版について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。また臨時社員総会および会員総会にて「2023年事業計画書4.刊行物」にて追加報告をする事となった。

3-3. POC委員会より認定試験に関する費用申請（資料8）（藤巻理事）

認定POCコーディネーター試験に関する費用について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. 遺伝子・プロテオミクス技術委員会より活動費申請(資料9-11)（村上理事）

遺伝子・プロテオミクス技術委員会活動費について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. その他

和田理事長より、大会参加登録機能の不具合について内容説明があった。委託企業の選定についてメール審議にて進める事となった。

メ谷理事から、功労会員より「功労会員および学生の大会参加者は本人確認が必要なため【参加費は現地でのお支払い】の案内をしているが、オンデマンド配信のみの視聴を希望する場合の支払

い方法はどうか」という質問があったと報告があった。オンデマンド配信のみの視聴を希望する場合、銀行振込での対応をしている事を確認し、改めてHP上に分かりやすく記載する事となった。また学生の参加者の本人確認（学生証の提示）方法について、メールにパスワード設定を行うなどのセキュリティ対策を取る事で検討を進める事となった。

和田理事長より2023年4月に生理検査委員会古川委員長が退任について報告があり、生理検査委員会次期委員長候補の推薦を募った。

4. その他

4-1. 次回開催日程

(1) 理事会

2022年12月11日（日）13:00-15:00（予定） Web会議

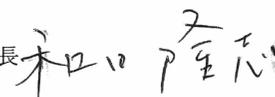
4-2. その他

特になし

以上

2022年 月 日

一般社団法人日本医療検査科学会

議長  

議事録署名人  
(出席監事)

## 一般社団法人日本医療検査科学会

### 2022年度 臨時社員総会

日時：2022年10月8日（土）16:00～16:20

会場：神戸国際会議場 第1会場（メインホール）およびWeb会議（Zoom利用）

出席社員： 評議員60名 葉書による議決権行使59名

社員の出席方法： 現地で参加できない社員はweb会議システムを利用して参加した。なお、出席社員全員について、本総会の開催中に回線切断はなく、短時間の音声途絶については随時確認しながら進行了。

出席役員： 和田隆志理事長、萩原三千男理事、大川龍之介理事、萱場広之理事、  
谷直人理事、末岡榮三朗理事、清宮正徳理事、高橋聡理事、  
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

出席方法： 神戸国際会議場 第1会場およびweb会議システムを利用して参加した。

欠席役員： 柳原克紀監事

議長： 和田隆志理事長

議事録作成者： 佐久間良太

#### 式次第

##### 1. 開会

定款第28条に従って当社員総会の議長を担当する和田理事長より挨拶があった。

##### 2. 本総会成立宣言

総会に先立ち、総務担当の萩原副理事長より本会の出席者数について次のように報告された。評議員148名中、出席者総数60名（社員47名、役員13名）で、葉書による議決権行使者59名を含めて全体として119名（80%）との報告があった。これを受けて和田理事長より、定款第30条に照らして本定時社員総会の成立が宣言された。

##### 3. 議事録署名人選出

続いて、議事録署名人として三井田孝社員と坂本秀生社員が選任され、審議に入った。

##### 4. 議案

###### 第1号議案 2023年度事業計画書

- ・萩原副理事長より、2023年度事業計画書について、資料に基づき説明があった。  
4. 刊行物について、POCTガイドライン改版を発刊予定していると口頭にて追加報告をした。
- ・その後質疑応答に入り、特に意見なく採決に進み満場一致をもって可決承認された。

###### 第2号議案 2023年度予算書

- ・清宮会計担当理事より、2023年度の決算について、資料に基づいて説明があった。
- ・その後質疑応答に入り、特に意見なく採決に進み満場一致をもって可決承認された。

第3号議案 新規社員（評議員）選出

- ・萩原副理事長より規定に則って、新規社員（評議員）2名（大江宏康、井上まどか）を選任する説明があった。
- ・その後質疑応答に入り、特に意見なく採決に進み満場一致をもって可決承認された。

5. 報告

第1号報告 2024年度（第56回）大会長

萩原副理事長より、第56回大会橋大会長に橋口照人先生が選出されたと報告があった。

第2号報告 学術委員会運営内規改訂について

萩原副理事長より学術委員会運営内規改訂について、資料に基づき説明があった。

6. 本年度大会（第54回）大会長挨拶

日高大会長より、挨拶があった。10月8日（大会2日目）時点で2000名を超える参加登録があると報告があり、ご参加頂いたことへの謝辞があった。

7. 2023年度春季セミナー（第37回）例会長挨拶

藤巻例会長より挨拶があった。2023年4月16（日）の開催を予定している。開催形式はハイブリッド形式（現地+ライブ配信）との報告があった。

8. 2023年度大会（第55回）大会長挨拶

高橋次期大会長より挨拶があった。来年度大会に向け、鋭意準備進めているとの報告があった。

9. その他

特になし

10. 閉会

和田理事長より閉会が告げられた。

以上

2022年 月 日

一般社団法人日本医療検査科学会

議長 和田 隆志



議事録署名人

三井田 孝



議事録署名人

坂本 秀生



# 投稿規定

投稿規定が改定されました。  
令和3年5月1日以降の投稿に適用します。

(令和元年10月5日改定)

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

## 原稿作成要領

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

	英文要旨	和文要旨	本文原稿枚数 (1枚1600字)	図表	刷上り頁数
原著	200語	—	8枚以内	10枚以内	8頁以内
技術	—	250字	6枚以内	10枚以内	6頁以内
症例	—	250字	6枚以内	10枚以内	6頁以内
短報	—	—	2枚以内	3枚以内	2頁以内

上記の規定頁数を超過した場合はその分の実費を徴収する。

- 文章は、口語体、当用漢字、新かな遣いとし、横書き。句読点、括弧は1字分を要し、改行のさいは、冒頭1字分あける。外国人名は原語とし、地名は適宜とする。外来語で日本語化したものはカタカナで、ほかは外国語綴りのままとする。
- 図・表タイトルの内容、説明は英文で、別紙にまとめて記載する。原則として原図を送付すること。また、図・表・写真は1枚ごと別紙にして通し番号を入れ、本文原稿の欄外に挿入箇所を明示する。当方でトレースを必要とする場合、あるいはカラー印刷を希望する場合は、実費を徴収する。
- 度量衡の単位は漸次SI単位による表現を採用するが、差し当り別表2に示すようにする。
- HbA1cの表記については、日本糖尿病学会の指針に基づき、NGSP値を用い、HbA1c値の初出にNGSP値であることを明記する。
- 投稿原稿が英文の場合も和文の規定に準ずるが、この際には和文抄録(800字以内)も示す。
- 別刷は最低50部として実費を請求する。別刷の部数は編集委員会から著者校正時に問い合わせる。
- 投稿論文は、オリジナル原稿1部、電子媒体(CDなど)を下記に送付する。

〒113-0033 東京都文京区本郷2-31-2 (笠井ビル)

「医療検査と自動化」編集委員会宛

Tel. 03-3818-3205/Fax. 03-3818-6374 E-mail:t-gaku@gk9.so-net.ne.jp

## 別表1 引用文献

著者名は3名以内の場合は連記、4名以上は第4著者以降をほか(英文の場合はet al.)とする。英文は姓、名(イニシヤル)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)頁一頁。

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)	$10^{-6}$ = $\mu$ (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。 $\mu\mu\text{g}$  ( $\gamma\gamma$ )  $\rightarrow$  pg

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

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

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

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

## 追記

標準化に関連した用語の定義や意味については「JCCLS 用語委員会: 臨床検査関係 ISO国際規格の用語とその邦訳語(ver.11). 日本臨床検査標準協議会誌 18(1): 3-41, 2003」を参照する。なお、CLSI(IHNCCLS)のwebsite (<http://www.clsi.org>)でも検索できる。

## 「医療検査と自動化」論文投稿時の著者チェックリスト

1. 投稿者は(一社)日本医療検査科学会会員であるか……………
2. 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) \_\_\_\_\_ ⑧

(何れかに○)

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

様式 2-B (論文投稿用)

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

著者名 : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ (共著者を含む)

論文題名 : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

私は(〇〇株式会社)の社員であり、本研究に関わる費用等は所属企業の経費等にて支払われています。  
(上記を参考に記載)

(本 COI 申告書は論文掲載後 2 年間保管されます)

(申告日) 年 月 日

筆頭著者・Corresponding author(連絡責任者)(署名) \_\_\_\_\_ ㊞  
(何れかに〇)

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

特別賛助会員		
アークレイマーケティング(株)	160-0004	東京都新宿区四谷1-20-20 大雅ビル 3F
シーメンスヘルスケア・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エストタワー
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)日立ハイテック	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
アポットジャパン(同)	108-6305	東京都港区三田3-5-27 住友不動産三田ツインビル西館
アルフレッサファーマ(株)	540-8575	大阪府大阪市中央区石町2-2-9
(株)エイアンドティー	221-0056	神奈川県横浜市神奈川区金港町2-6 横浜プラザビル
栄研化学(株)	110-8408	東京都台東区台東4-19-9 山口ビル7
(株)エクセル・クリエイツ	542-0081	大阪府大阪市中央区南船場1-16-13 堺筋ベストビル 5F
(株)LSI メディエンス	105-0023	東京都港区芝浦1-2-3 シーバンスS館8F
オーソ・クリニカル・ダイアグノスティクス(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
(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
東洋鋼板(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
ニッポーメディカル(株)	102-0083	東京都千代田区麹町2-4-1 麹町大通りビル
ニプロ(株)	531-8510	大阪府大阪市北区本庄西3-9-3
日本光電工業(株)	161-8560	東京都新宿区西落合1-31-4
日本電子(株)	100-0004	東京都千代田区大手町2-1-1 大手町野村ビル 13F
ノバ・バイオメディカル(株)	104-6007	東京都中央区晴海1-8-10 トリトンスクエアオフィスタワー-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	105-6412	東京都港区虎ノ門1-17-1 虎ノ門ヒルズビジネスタワー12F
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
メルク(株)メルクミリオア事業本部	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
ロシユ・ダイアグノスティクス(株)	105-0075	東京都港区港南1-2-70 品川シーズンテラス

(令和5年1月5日現在)

## 編集後記

令和4年も前年、前々年に続き新型コロナウイルスに翻弄されました。長期にわたる大災害は今なお多くの人々に負担を強めています。コロナ禍で、多くの医療者にとって検査の重要性が認識されたとは思いますが、検査に関わる皆さんの負担も計り知れないのではないかと推測します。第48巻1号の編集後記執筆時には、第8波と呼ばれる感染拡大が全国的に見られていました。これから、インフルエンザとの同時流行も危惧されています。ただ、いずれにしても検査の重要性は揺るぎません。私たちは粛々と持てる能力を臨床現場で発揮するのみと考えます。

このようなコロナ禍にもかかわらず、昨年と同様ではありますが、多くの貴重な論文が投稿されてきたことに感謝するとともに、多忙な中でも研究の意欲を維持されてきた著者の方々に敬意を表するものです。

第48巻1号も無事に発行することができました。総説として、東京医科歯科大学病院検査部の市村直也先生に「パ

ンデミックを経験して生まれた検査室の“変化”の考察」というタイトルの玉稿を賜りました。確かに、闇を探せばいくらかでも闇に突き当たるコロナ禍ですが、コロナ禍だからこそ光を追い求めることができる、また、光にたどり着けるかもしれないという期待を感じることができました。そして、原著と技術についても、本学会の目指すところであるメディカルテクノロジーと産学連携という観点に沿った質の高い論文が掲載されています。

読者の皆さまにおかれましては、長いコロナ禍で心身のご負担は並々ならないと拝察しますが、このような時だからこそ前向きに思考し今できることを実践していただきたいと思います。

最後になりましたが、感染されて療養を続けられている方々の回復をお祈り申し上げます。また、感染により亡くなられた方々の冥福をお祈り申し上げます。

(編集委員長 高橋 聡)

---

## 「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, 小飼貴彦, 静 怜子, メ谷直人, 白井秀明, 清宮正徳, 千本松孝明, 竹越一博, 通山 薫, 中山智祥, 南木 融, 野村文夫, 萩原三千男, 春木宏介, 菱沼 昭, 日高 洋, 藤巻慎一, 外園栄作, 前田育宏, 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48巻 第1号 (通巻第267号) 2023年2月1日発行

発行 一般社団法人 日本医療検査科学会

制作 「医療検査と自動化」編集委員会

発行人 和田隆志

〒113-0033 東京都文京区本郷2-31-2

事務所 〒113-0033 東京都文京区本郷4-2-5

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

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

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

ホームページ <https://jcls.or.jp> e-mail : [office@jcls.or.jp](mailto:office@jcls.or.jp)

---

### 送付先変更等の手続きのご案内

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

---