

医療検査と自動化

(日本医療検査科学会誌)

Clinical Laboratory Science Journal

第55回大会終了ご挨拶

第38回春季セミナー公告 (第1報)

第56回大会公告 (第1報)

総説: 脂肪性肝疾患における血液学的バイオマーカー

およびスコアリングシステムの現状 …………… 田中 信悟/477



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273号

5

HITACHI
Inspire the Next

検査の未来を創り、実現する——

検査のワークフローにイノベーションを。

LABOSPECT 008 α

- 最大2,000テスト/時 (比色分析)
- 使いやすさに配慮した新画面デザイン
- LABOSPECT mobile (別売) との接続で装置を遠隔モニタリング

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

本写真は2モジュール構成です。操作部は含まれておりません。



検査室の頼れるパートナー。

LABOSPECT 006

- 最大1,000テスト/時 (比色分析)
- 最小検体分注量1μLを実現
- 搬送ラインと再検バッファーを兼備したラックローターでコンパクト設計

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

Webで行く
展示会
ハイテック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▼



製品情報は
こちらから



コンパクトボディに機能を集約。

LABOSPECT 003

- 最大320テスト/時 (比色分析、ISE含む)
- サンプル架設数110ポジション
- 緊急、免疫・特殊検査など幅広い用途に対応

製造販売届出番号：08B2X10005001007
一般的名称：ディスクリット方式臨床化学自動分析装置
一般医療機器 (特定保守管理医療機器該当、設置管理医療機器該当)



本社 〒105-6409 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門ヒルズ ビジネスタワー
お客様サポートセンター 03-3504-7211

<https://www.hitachi-hightech.com/jp/ja/lm/>

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

 株式会社 日立ハイテック

The Japan Association for Clinical Laboratory Science

日本医療検査科学会 第38回春季セミナー

「臨床検査のオープンイノベーション」



2024年4月14日(日)

会場 金沢市文化ホール

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
臨床分析・分子生物学

副例会長 大江 宏康 金沢大学附属病院 検査部

<https://med-gakkai.jp/jcls-spring38/>



金沢市文化ホール

「鼓門」画像提供：金沢市

【主催事務局】東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 臨床分析・分子生物学 〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45 3号館16階 TEL:03-5803-5374

【運営事務局】株式会社メッド 〒108-6028 東京都港区港南2-15-1 品川インターシティA棟28階

TEL:03-6717-2790 FAX:086-463-5345(本社) E-mail:jcls-spring38@med-gakkai.org

日本医療検査科学会

第56回大会

(旧:日本臨床検査自動化学会)

大会テーマ **Knowledge, Heart and Humanity**
～知と愛と人と～

演題募集期間 **2024年 4月1日(月)～4月30日(火)**

会期 **2024年 10月4日(金)～6日(日)**

会場 **パシフィコ横浜** 神奈川県横浜市西区みなとみらい1-1-1

大会長 **橋口 照人** (鹿児島大学病院 検査部長)

副大会長 **山口 宗一**
(鹿児島大学病院 検査部副部长)

大会事務局 **波野 史典**
(鹿児島大学病院 検査部 臨床検査技師長)

大会事務局
(連絡先)
鹿児島大学病院 検査部
TEL.099-275-5111 (内線 7141)
e-mail:jcls56th@gmail.com

同時開催
臨床検査機器・試薬・システム展示会
JACLaS EXPO 2024
会場/パシフィコ横浜

当日の入場手続きが不要になる
事前参加登録システム

期日までに事前参加登録いただいた方にはネームカードを送付いたします。
当日ネームカードをご持参いただければ、受付に並ぶことなく入場できます。
大会3週間前までに登録いただくとランチョンセミナーの整理券も予約できます。
詳しくは学会ホームページをご覧ください。



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

日本医療検査科学会 第55回大会終了のご挨拶

皆様からの多大なるご支援を賜りまして、令和5年10月6日、7日、8日にパシフィコ横浜で開催をさせていただきました日本医療検査科学会 第55回大会を無事に終了することができました。天候にも恵まれまして2,646名のご参加をいただきました。ご参加いただきました皆さまへ心から感謝申し上げるとともに、数多くの興味深い教育的な企画を立案し実施して下さった皆さまへ重ねてお礼を申し上げます。本大会では、JACLaS EXPO 会場でのセミナーや海外からの参加者を多くお迎えするなど、学会としても一つの節目になるような挑戦的な企画がございました。これらは、今後の大会にも引き継がれ、さらに、発展するものと期待しております。

最後に、本大会に関わっていただいた全ての皆さまへの感謝をお伝えし、挨拶に代えさせていただきます。

ありがとうございました。



日本医療検査科学会第55回大会長

(日本医療検査科学会 理事長)

(札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座 教授)

高橋 聡

日本医療検査科学会

第38回春季セミナー公告(第1報)

テーマ:「臨床検査のオープンイノベーション」

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 臨床分析・分子生物学分野

副例会長:大江 宏康 金沢大学附属病院 検査部

会期:2024年4月13日(土)～4月14日(日)

場所:1)金沢市文化ホール:各種委員会、講演会(セミナー)及び
機器・試薬セミナー(2024年4月14日(日))

〒920-0864 石川県金沢市高岡町15-1

TEL:076-223-1221 FAX:076-223-1299

2)金沢ニューグランドホテル:懇親会(予定)(2024年4月13日(土))

〒920-8688 石川県金沢市南町4-1

TEL:076-233-1311 FAX:076-233-1591

参加費:2,000円

各種委員会:2024年4月13日(土)11:00～18:30(予定)

金沢市文化ホール(大会議室・第5会議室・第6会議室)

理事会、プログラム委員会、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、
遺伝子・プロテオミクス技術委員会WG等

懇親会:2024年4月13日(土)18:30～20:30(予定*)

多くのみなさまのご参加をお待ちしております。

*新型コロナ感染症の状況により開催を判断



————プログラム概要————

シンポジウム1:産学連携で拓く臨床検査(仮)

シンポジウム2:国際活動で拓く臨床検査(仮)

特別講演:国際医療福祉大学 大学院長 矢富 裕 先生

「病院検査部を中心とした産官学連携による、肝線維化マーカーであるオートタキシンなどの
体外診断薬の臨床実装」

教育講演:金沢大学 副学長 松本 邦夫 先生

「金沢大学発 ベンチャーキャピタル ヴィジョンインキュベーターと未来知実証センター」

機器・試薬セミナー:10社程度

機器・試薬展示

事務局:日本医療検査科学会

主催事務局:東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 臨床分析・分子生物学分野

〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45 3号館16階

TEL:03-5803-5374

運営事務局:株式会社メッド

〒108-6028 東京都港区港南2-15-1 品川インターシティA棟28階

TEL:03-6717-2790 FAX:086-463-5345(本社) E-mail:jcls-spring38@med-gakkai.org

日本医療検査科学会
第56回大会 大会公告(第1報)

大会テーマ：「Knowledge, Heart and Humanity ～知と愛と人と～」

会 期：2024年10月4日(金)～6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：橋口照人(鹿児島大学病院 検査部長)

副大会長：山口宗一(鹿児島大学病院 副検査部長)

大会事務局長：波野史典(鹿児島大学病院検査部 臨床検査技師長)

TEL：099-275-7141

E-mail：jcls56th@gmail.com

演題募集期間：2024年4月1日(月)～4月30日(火)



————— プログラム大綱 —————

<企画中>

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



目次

学会ニュース

総説

- 脂肪性肝疾患における血液学的バイオマーカーおよび
スコアリングシステムの現状 田中 信悟… (477)

原著

- 光線力学的療法用剤レザフィリン®による自動分析装置血清情報混濁度の
偽陽性について 宮本 博康… (486)
- 物体検出モデルによる尿沈渣成分の検出 山本 雄彬… (491)

技術

- BAU 換算係数を用いた SARS-CoV-2 抗体価の適正化 牟田 誠矢… (500)
- インスリン様成長因子1 測定試薬「エクルーシス試薬 IGF-1」の基礎性能評価 安部 祥平… (506)
- POCT 対応グルコース分析装置グルテストミニト II の性能評価 木村 千紘… (510)
- 「シグナスオート LD - IF」改良 LOT の基礎的性能評価及び
LD 測定値への影響 勝山 祐人… (515)
- 唾液を用いた SARS-CoV-2 抗原定性キットの性能評価 幸 緩南… (523)
- HBs 抗原測定試薬における機種間差の比較検討 西原 晴菜… (528)
- 臨床材料を用いた ID NOW™ 新型コロナウイルス 2019 試薬
およびその v2.0 試薬の性能確認に関する検討 小森 光二… (533)

第 54 回大会機器・試薬セミナー要旨

- 溶血した検体に対する「メタボリード HbA1c」(酵素法) の対応について 堀尾 匡史… (536)

- 理事会議事録 (539)

CONTENTS

JCLS News

Review

- Current status of blood biomarkers and scoring systems for the fatty liver disease
..... Shingo TANAKA···(477)

Originals

- False-positive reaction to the serum turbidity determination of the
automatic analyzer in patients using photodynamic therapy agent
Laserphyrin® Hiroyasu MIYAMOTO···(486)
- Detection of Urinary Sediments Components by
Object Detection Model Kazuaki YAMAMOTO···(491)

Reports

- Optimization of SARS-CoV-2 antibody titer using BAU conversion factors Seiya Muta···(500)
- Evaluation of insulin-like growth factor-I measurement reagent
“Elecsys Reagent IGF-1” Shohei ANBE···(506)
- Basic performance of the point-of-care testing glucose analyzer
Glutest Mint II Chieko KIMURA···(510)
- Fundamental performance evaluation of “Sigunasuauto LD-IF”
improved LOT and influence on LD measurements Yuto KATSUYAMA···(515)
- Evaluation of novel SARS-CoV-2 antigen detection kit for Saliva Kanna KO···(523)
- Comparative study of differences between instruments for
HBs antigen assay reagent Haruna NISHIHARA···(528)
- A study on the performance evaluation of ID NOW™ COVID-19 reagent and
its v2.0 reagent using clinical specimens Kohji KOMORI···(533)

Seminar to the 54th Congress (2022)

- Dealing with hemolyzed samples on “MetaboLead HbA1c”(enzymatic assay)··· Masafumi Horio···(536)

- Boad Meeting Minutes.....(539)

脂肪性肝疾患における血液学的バイオマーカーおよびスコアリングシステムの現状

Current status of blood biomarkers and scoring systems for the fatty liver disease

田中信悟¹⁾²⁾³⁾ 田中真輝人¹⁾²⁾ 高橋 聡¹⁾²⁾

Abstract Fatty liver disease (FLD), represented by nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), continues to increase in many countries, including Japan. Liver biopsy was previously required to evaluate hepatic steatosis and fibrosis. However, advances in non-invasive tests (NITs), such as imaging techniques and blood biomarkers/scoring systems, have reduced the need for liver biopsy. Diagnosis of hepatic steatosis and fibrosis by imaging tests such as ultrasonography and magnetic resonance imaging (MRI) has steadily evolved from qualitative to quantitative. Its high diagnostic ability is comparable to that of liver biopsy. Due to their simplicity, the Fatty liver index (FLI) and Fibrosis-4 (FIB-4) index are particularly useful in the screening. Although there are many reports on blood biomarkers/scoring systems, the diagnostic performance is insufficient compared to imaging tests. In this review, among the NITs for FLD, we focus on the blood biomarkers/scoring systems and give an overview, including a comparison with imaging techniques.

Key words Albumin-Bilirubin (ALBI) grade, Fatty liver index (FLI), Fibrosis-4 (FIB-4) index, NAFLD fibrosis score (NFS), non-invasive tests

1. はじめに

脂肪性肝疾患 (fatty liver disease: FLD) とは肝細胞に中性脂肪 (トリグリセライド) が沈着して、肝障害をきたす疾患の総称である。FLDの主な病態として、過剰なアルコール摂取によるアルコール性脂肪性肝疾患と、アルコール摂取がない、あるいは少ない非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) がある¹⁾。NAFLDは最も頻度の高い肝疾患であり、成人の約20~25%がNAFLDに罹患している。その中の約20%が病理

学的に非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) であると推測されている²⁾。

これまでNAFLDは「肝炎ウイルスやアルコールなどを原因としない脂肪性肝疾患」という除外診断で定義されてきたが、ウイルス性肝疾患やアルコール性肝障害 (alcoholic liver disease: ALD) の症例においても、肥満や生活習慣病による脂肪肝が併存する場合があります。除外診断が実態に合わないという問題点があった。それらの問題点を解消すべく、2020年4月に22カ国の専門家による合意声明としてMAFLD (metabolic dysfunction-associated fatty

Shingo TANAKA¹⁾²⁾³⁾, Makito, TANAKA¹⁾²⁾, Satoshi TAKAHASHI¹⁾²⁾

¹⁾ 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
〒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.

²⁾ 札幌医科大学附属病院 検査部
Division of Laboratory Medicine, Sapporo Medical
University Hospital

³⁾ 札幌医科大学医学部 腫瘍内科学講座
Department of Medical Oncology, Sapporo Medical
University School of Medicine

Corresponding author: 田中信悟
TEL: 011-611-2111 FAX: 011-622-7502
E-mail: stanaka@sapmed.ac.jp

liver disease) という新たな疾患概念が提唱された³⁾。MAFLDの診断は脂肪肝に「肥満」「2型糖尿病」「2項目以上の代謝異常」のいずれかが併存する場合と定義され (Fig. 1), 現在世界中で本疾患概念に基づいたデータ解析が行われている。MAFLDの提唱により, 例えば代謝素因を持つ中等度飲酒者の肝障害に関してはNAFLDとALDの診断ギャップが解消されることになるが, MAFLDとALDのオーバーラップにもなるなど, 分類には注意が必要である。またこのMAFLDについて否定的な意見もあり^{4,5)}, FLDの分類については今後も議論が続く可能性が高い。

以上のように, FLDについては疾患概念を含めて大きな変化を遂げようとしているが, 診断法についても変化がみられている。これまで特に肝線維化診断については肝生検 (組織学的診断) を必要としていたが, 各種画像診断や血液学的バイオマーカー・スコアリングシステムなど非侵襲的診断法 (non-invasive tests: NITs) の進歩により, 肝生検の必要性は低下している。また脂肪肝診断および肝予備能評価についても, NITsの開発がNAFLDを中心に進んでいる。本稿ではFLDについての非侵襲的診断法のうち, 血液学的バイオマーカー・スコアリングシステムに焦点をあて, 画像診断との比較を含め概説する。

2. 脂肪肝診断の血液バイオマーカーおよびスコアリングシステム

脂肪肝の診断は脂肪滴を5%以上の肝細胞に認める場合と定義される^{6,7)}。脂肪肝の診断法には肝生検による組織学的検査, 腹部超音波やMRIなどの画像検査があるが, 侵襲性や簡便性, コストの点から腹部超音波検査のBモード所見 (肝腎コントラスト等) が中心的な役割を果たしてきた⁸⁾。しかしBモード所見では肝脂肪化が30%以下の場合の診断能が低いという問題があった⁹⁾。近年の画像技術の進歩により, magnetic resonance imaging-proton density fat fraction (MRI-PDFF) がその診断能の高さから, 肝生検に代わりうるものとして認識されるようになった¹⁰⁾。また超音波検査においてもcontrolled attenuation parameter (CAP) に代表される減衰法が開発され, 軽度 (5%以上) の肝脂肪化の検出が可能と報告されている¹¹⁾。

これまでNAFLDにおいて, 肝線維化の進行した症例は心血管系の疾患等を含めた全死亡率が高いが, 肝脂肪化の有無では予後が変わらないと報告されてきた¹²⁾。しかし, 最近のCAPを用いた肝脂肪化の定量評価の報告では, 肝脂肪化の程度もまた全死亡率と関係があるという結果であった¹³⁾。以上のように, 脂肪肝診断は「定性」から「定量」の時代へと, 確実に進化を遂げている。

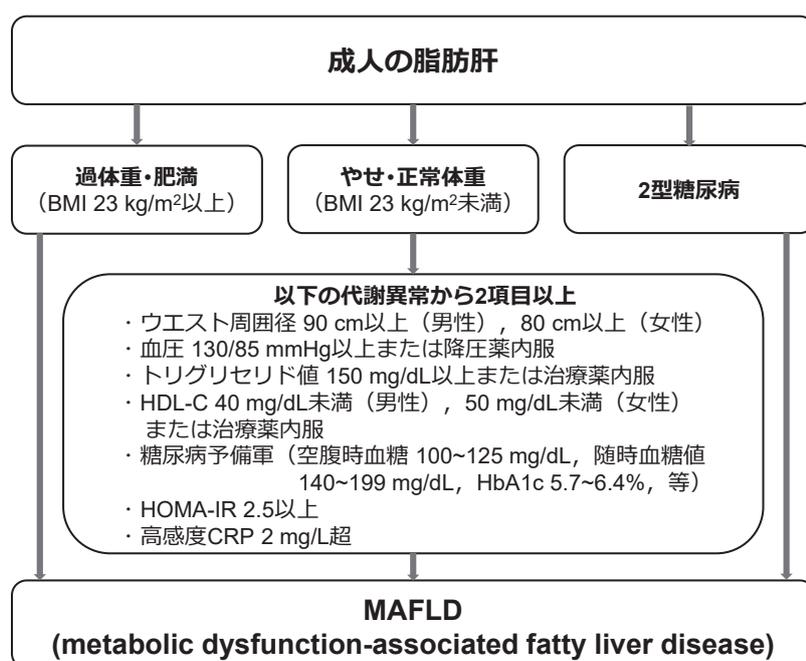


Fig. 1 MAFLD 診断フローチャート (文献3を引用改変)

略語: BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; HOMA-IR; homeostasis model assessment of insulin resistance.

上記の画像診断を中心とした肝脂肪化診断法の変遷の中で、血液バイオマーカーおよびスコアリングシステムについても、これまで数多くの研究がなされてきた。その中で最も多くの報告があるのは Fatty liver index (FLI) である。FLIは2006年にイタリアのグループにより報告され¹⁴⁾、body mass index (BMI)、腹囲、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ濃度、トリグリセライド濃度から算出される指数であるため、特に健診領域で多くの検討が行われた (Table 1)。FLIについての最近のメタ解析¹⁶⁾では、27,221症例 (NAFLD率30%) を対象とし FLI < 30でNAFLD率14%、 $30 \leq$ FLI < 60で42%、 $60 \leq$ FLIで67%とリスク分類としては有用であると報告された。しかし、 $60 \leq$ FLI群の33%がNAFLDではなく (陽性適中率67%)、FLI < 30群の16%がNAFLDと診断されること (陰性適中率84%)、また全体の27%の症例が中間群 ($30 \leq$ FLI < 60) に分類されることから、NAFLDの診断能として十分とは言い難いと考察されている。前述の超音波減衰法 (CAP) のメタ解析でもFLIはCAPと比較して脂肪肝診断能が有意に低いと報告されている (AUC 0.885 vs 0.914)¹⁷⁾。

以上のようにFLIは診断能としてはCAPに代表される超音波減衰法に劣るものの、その低コスト、簡便性から特に大規模スクリーニングとしては許容されるという意見もあり、各種ガイドラインでも取り扱いが異なっている。米国のNAFLDガイドライン¹⁸⁾ および欧州の肝疾患に対する非侵襲的検査ガイドライン¹⁹⁾ では、FLIについて通常の臨床で得られるデータに対して、追加情報を与えることはない

と記載されている。また本邦のNAFLDガイドライン^{6,7)} にはFLIの記載はない。しかし、MAFLDに関する提言・ガイドライン^{3,20)} では全例に画像診断が困難な大規模臨床試験においてはFLIによる脂肪肝診断も許容されると記載されている。

結論として、現在の脂肪肝診断は脂肪化の定量が求められ、診断法は組織学的診断からMRI-PDFFや超音波検査減衰法などの画像診断に置き換わりつつある。その中でFLIに代表されるスコアリングシステムは現時点では副次的な立場となっている。しかし、大規模臨床試験の保存血漿を用いたプロテオーム解析で、肝線維化のみならず肝脂肪化についても特異的なバイオマーカーが発見されるなど²¹⁾、今後の発展が期待される分野である。

3. 肝線維化診断の血液バイオマーカーおよびスコアリングシステム

NAFLDの診療において予後規定因子である肝線維化進行度の評価は最重要項目である^{12,22)}。前述の画像診断による脂肪肝診断に先駆けて、肝線維化診断においても肝弾性度を測定する超音波・MRIエラストグラフィが開発され、その有用性は数多く報告されている²³⁾。超音波・MRエラストグラフィは低侵襲であり、かつ高い線維化診断能から肝生検の適応症例の絞り込みや経過観察に有用であるが、装置の普及から施行可能施設は限られている。従って、肝線維化においても血液バイオマーカーやスコアリングシステムによる評価が強く望まれている。

前項の脂肪肝診断と比較して、肝線維化診断については血液バイオマーカー、スコアリングシステム

Table 1 Fatty liver index (FLI) の脂肪肝診断能

著者, 発行年	症例数	脂肪肝診断法	AUROC	カットオフ値	感度	特異度	PPV	NPV
Bedogni, 2006 ¹⁴⁾	496	超音波	0.84	<30 rule out \geq 60 rule in	87% -	- 86%	-	-
Fedchuk, 2014 ¹⁵⁾	324	肝組織 (>5%)	0.83	\geq 60 rule in	76%	87%	99%	15%
Castellana, 2021 ¹⁶⁾	27,221	画像*	-	<30 rule out \geq 60 rule in	81% 44%	65% 90%	53% 67%	84% 76%

*メタ解析 (超音波 7 報告, CT 1 報告, MRI 2 報告)

FLI: $[e^{0.953 \times \log_e(TG) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \log_e(GGT) + 0.053 \times WC - 15.745}] /$

$[1 + e^{0.953 \times \log_e(TG) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \log_e(GGT) + 0.053 \times WC - 15.745}] \times 100.$

略語 : AUROC, area under the receiver operating characteristic curve; BMI, body mass index; GGT, γ -glutamyltransferase; NPV, negative predictive value (陰性適中率); PPV, positive predictive value (陽性適中率); TG, triglycerides; WC, waist circumference (腹囲)

いずれについても診断能の高い報告が多く²⁴⁾、本邦のNAFLD/NASHガイドライン^{6,7)}においても「NAFLD/NASH患者の肝線維化進行度の評価に血液学的バイオマーカーやスコアリングシステムは有用であり、それらを用いて線維化進展例の予測や肝生検の適応症例の絞り込みを行うことを推奨する。特にスコアリングシステムのFibrosis-4 (FIB-4) indexとNAFLD fibrosis score (NFS) は日常臨床で測定可能な因子を組み合わせしており、線維化進行例の診断能も高い【推奨の強さ：強 (合意率100%)、エビデンスレベル：A】と記載されている。

同ガイドライン^{6,7)}ではNAFLD線維化進展例の一次スクリーニングとしてFIB-4 index 1.3以上、NFS -1.455以上というカットオフ値が設定され、二次スクリーニングおよび精密検査としては線維化低リスク群 (FIB-4 index : 1.3未満, NFS : -1.455未満), 中リスク群 (FIB-4 index : 1.3~2.66, NFS:-1.455~0.674), 高リスク群 (FIB-4 index:2.67以上, NFS : 0.675以上) とFIB-4 index, NFSを用

いたリスク分類がなされている。

Table 2にFIB-4 indexとNFSの診断能についての報告を示す。特に本邦からの報告^{26,29)}において、FIB-4 index, NFSいずれも低閾値 (低リスク群) で高度線維化 (F ≥ 3以上) 診断の陰性適中率が90%を超える結果となっており、一次スクリーニングとして十分役割を果たすものと考えられる。また近年提唱された疾患概念MAFLDについても、FIB-4 indexの有用性が示されている³⁰⁾。注意点としては、特にFIB 4 indexにおいて年齢が計算式に入るため、高齢者で線維化の程度以上に高値となる可能性がある。実際にFIB-4 indexの診断率が年齢によって変わるという報告もある^{31,32)}。また糖尿病患者では若年でも肝線維化進行例が多く、非糖尿病患者に比べて有用性が低下することも報告されている³³⁾。

本邦では肝線維化診断に対して多くの血液マーカーが保険適用となっておりIV型コラーゲン7S (4C7S), ヒアルロン酸, Mac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体 (Mac-2 binding protein glycosylation isomer:

Table 2 Fibrosis-4 (FIB-4) indexおよびNAFLD fibrosis score (NFS) の肝線維化診断能 (文献25を引用改変)

著者, 発行年	研究デザイン	診断法	AUROC	カットオフ値	感度	特異度	PPV	NPV
Sumida, 2012 ²⁶⁾	多施設 n = 576	FIB-4	0.87	≥F3: 1.45 3.25	90% 48%	64% 95%	24% 53%	98% 94%
		NFS		0.86	≥F3: -1.455 0.676	92% 33%	63% 96%	24% 50%
Xiao, 2017 ²⁷⁾	メタ解析 n = 13,046	FIB-4	0.75 0.85	≥F2*	64%	70%	73%	61%
				≥F3**	77%	79%	66%	84%
		NFS	0.72 0.78	≥F2: -1.1 ≥F3: -1.455	66% 73%	83% 74%	82% 50%	74% 92%
Ampuero, 2020 ²⁸⁾	多施設 (AF 診断) n = 2452	FIB-4	0.80	<1.30 rule out ≥2.67 rule in	67% -	- 97%	74% -	90% -
		NFS		0.78	<-1.455 rule out, >0.675 rule in	71% -	- 93%	56% -
Seko, 2023 ²⁹⁾	多施設 n = 371	FIB-4	0.78 0.76	≥F3: 1.30 2.67	93% 59%	39% 78%	47% 61%	91% 77%
				≥F4: 1.30 2.67	97% 70%	29% 68%	11% 16%	99% 96%

* ≥F2: 0.37-3.25, ** ≥F3: 1.51-2.24.

Fibrosis-4 (FIB-4) index: [年齢 x AST] / [血小板数 (10⁹/L) x √ALT].

NAFLD fibrosis score (NFS) : -1.675 + (0.037 x 年齢) + (0.094 x BMD) + [1.13 x 耐糖能異常/糖尿病 (あり = 1,なし= 0)] + (0.99 x AST/ALT) - [0.013 x 血小板数 (10⁹/L)] - [0.66 x アルブミン値 (g/dL)].

略語 : AF, advanced fibrosis; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; AUROC, area under the receiver operating characteristic curve; BMI, body mass index; F, pathological fibrosis stage (0-4); NPV, negative predictive value (陰性適中率); PPV, positive predictive value (陽性適中率).

M2BPGi), オートタキシンなどが肝線維化の surrogate marker として用いられている²⁴⁾。本邦の NAFLD/NASH ガイドライン^{6,7)}においても、一次スクリーニングにおいてヒアルロン酸, M2BPGi, 4C7S の測定が FIB-4 index や NFS, 血小板値とともに推奨されている。これら血液バイオマーカーについての報告として、肝生検が行われた NAFLD 症例を対象にオートタキシンの肝線維化診断能を評価するため、ヒアルロン酸, 4C7S, FIB-4 index との比較検討がある³⁴⁾。同報告ではオートタキシンの AUROC は 4C7S よりやや低く、FIB-4 index を含めた他の項目とは同等という結果であった (Table 3)。また超音波および MR エラストグラフィとの比較においては、オートタキシンの AUROC は低値であった (Table 4)。以上はオートタキシンについての結果であるが、肝線維化血液マーカーについては総じて FIB-4 index よりも明らかに優れているという報告が少なく、また FIB-4 index のようなエビデンスレベルの高い報告もなく、さらに画像診断 (エラストグラフィ) には診断能が劣るという評価がなされているというのが現実と思われる。実際に欧米のガ

イドライン^{8,18,19)}にはこれら肝線維化血液マーカーの推奨はない。この分野は本邦が中心となって開発してきたものであり、さらなるエビデンスの構築には欧米をはじめ世界的な広まりが必要と考えられている³⁵⁾。

機械学習や artificial intelligence (AI) を用いた臨床研究が分野を問わず数多く行われているが、NAFLD においても日常的な検査項目のみでの NASH および線維化進行度の診断に応用されている (NASH-ScopeTM³⁶⁾, Fibro-ScopeTM³⁷⁾)。AI 技術は日進月歩であり、今後さらに報告は増えることが予測される。

4. 肝予備能評価のスコアリングシステム

肝細胞癌の治療選択において、肝細胞癌の進行度のみならず肝予備能評価も重要となる³⁸⁾。肝予備能評価のスタンダードは Child-pugh 分類^{39,40)} であるが、近年の肝細胞癌症例は抗ウイルス療法などの治療法の進歩により予備能の良い症例が多く、Child-pugh 分類 A の比率が高いと報告されている⁴¹⁾。また Child-pugh 分類はアルブミン値, ビリルビン値,

Table 3 各種血液バイオマーカーによる高度線維化診断能の比較 (文献34を引用改変)

線維化 stage	男性 (n = 173)					女性 (n = 173)				
	AUROC	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUROC	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
≥3										
Autotaxin	0.81	89.6	68.4	91.0	65.0	0.81	88.5	66.7	90.2	62.5
HA	0.79	82.7	71.1	90.9	54.0	0.86	81.6	76.7	92.3	54.8
4C7S	0.91	78.5	89.5	96.4	54.0	0.89	86.4	83.3	94.7	64.1
FIB-4	0.82	77.8	78.9	92.9	50.0	0.84	79.8	76.7	92.2	52.3

Fibrosis-4 (FIB-4) index: [年齢 x AST] / [血小板数 (10⁹/L) x √ALT].

略語: 4C7S, type 4 collagen 7S (4型コラーゲン 7S); ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; AUROC, area under the receiver operating characteristic curve; HA, hyaluronic acid (ヒアルロン酸); NPV, negative predictive value (陰性適中率); PPV, positive predictive value (陽性適中率); Se, sensitivity (感度); Sp, specificity (特異度).

Table 4 オートタキシンと画像診断による高度線維化診断能の比較 (文献34を引用改変)

線維化 stage	男性 (n = 79)					女性 (n = 66)				
	AUROC	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUROC	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
≥3										
Autotaxin	0.82	92.2	71.4	85.5	83.3	0.81	78.4	86.7	95.2	54.2
VCTE	0.88	80.0	84.6	90.0	71.0	0.90	85.4	85.7	94.6	66.7
MRE	0.89	77.8	88.5	92.1	69.7	0.94	93.0	91.7	97.6	78.6

略語: AUROC, area under the receiver operating characteristic curve; MRE, magnetic resonance elastography; NPV, negative predictive value (陰性適中率); PPV, positive predictive value (陽性適中率); Se, sensitivity (感度); Sp, specificity (特異度). VCTE, vibration-controlled transient elastography.

Table 5 アルブミン測定法の違いによる albumin-bilirubin (ALBI) grade の変化 (文献48を引用改変)

		BCG 法	Modified BCP 法
Modified ALBI	grade 1	48	38
	grade 2a	8	12
	grade 2b	13	16
	grade 3	1	4
変化率		25.7%	

albumin-bilirubin (ALBI) grade: $[\log_{10} \text{Total bilirubin } (\mu\text{mol/L}) \times 0.66] + [\text{albumin (g/L)} \times -0.0852]$.

modified ALBI grade 1 (score ≤ -2.60), 2a ($-2.60 < \text{score} \leq -2.27$), 2b ($-2.27 < \text{score} \leq -1.39$), 3 ($-1.39 < \text{score}$).

略語: BCG, bromocresol green; BCP, bromocresol purple

プロトロンビン時間, 腹水, 肝性脳症の5項目による評価であるが, 腹水および肝性脳症については客観的評価が難しいという問題がある⁴²⁾。以上の問題点から, 特に肝予備能良好例のさらなる細分化と客観性の高い評価項目による分類が求められていた。そのような期待に対して, 統計学的手法によりアルブミン値とビリルビン値のみからなる肝予備能評価法 Albumin-Bilirubin (ALBI) gradeが2014年に開発された⁴³⁾。以後, 肝予備能評価におけるALBI gradeの有用性は数多く報告され, 現在の肝細胞癌の標準治療とされる手術, ラジオ波焼灼療法 (RFA), 肝動脈化学塞栓療法 (TACE), 分子標的薬, 免疫チェックポイント阻害薬いずれの治療法においても有用と報告されている⁴²⁾。また肝細胞癌における肝予備能評価のみならず, 各種疾患の予後指標としても多くの報告が存在する⁴⁴⁾。

ALBI gradeはアルブミン値とビリルビン値のみからなる指標であるが, 近年は黄疸を呈するような肝予備能不良症例が少なく, アルブミン値の影響がより大きいと報告されている⁴¹⁾。しかし, アルブミン値の測定における問題点として測定法の違いがある。アルブミン測定法は大きく分けてbromocresol green (BCG) 法⁴⁵⁾とmodified bromocresol purple (mBCP) 法⁴⁶⁾があり, 現在本邦においてはアルブミンに対する特異性が高いmBCP法が主に用いられている。しかし, 過去においてはBCG法が主流であり, 欧米をはじめ多くの国では今もBCG法が用いられている。このようなアルブミン測定法の違いによるALBI gradeへの影響については, 一定の見解が得られていなかった^{41,47)}。

そこで我々は当院の肝疾患症例を対象に, アルブ

ミン測定法の違いがALBI gradeへ影響を与えるかについて検討を行った⁴⁸⁾。結果として25.7%の症例にALBI gradeの変化が生じ, それは比較的影響を受けにくいと考えられていたALBI grade 1, 2a (アルブミン高値) 症例においても同様であった (Table 5)。前述の通りALBI gradeについては多くの報告が存在し, 今後さらに普及が進むものと考えながら, アルブミン測定法の違いには十分留意する必要がある。

5. おわりに

ここまでFLDに関する血液バイオマーカーおよびスコアリングシステムについて, 主に本邦で臨床応用されているものを中心に概説した。脂肪肝診断, 肝線維化診断いずれにおいても, これまで重要な役割を果たしてきた肝生検 (組織学的診断) から腹部超音波検査, MRI検査といった画像診断にその役割が移りつつある。その中でFLI, FIB-4 indexといったスコアリングシステムについては, その簡便性から特にスクリーニングの分野では有用性が示されている。肝線維化血液マーカーは本邦が中心となって開発してきたものであり, さらなるエビデンスの発信により世界的に広まることが望まれる。大規模臨床試験の検体を用いたオミクス解析により, 現在も多くの新規血液バイオマーカー候補が報告されている。その中から脂肪肝診断, 肝線維化診断いずれにおいてもブレイクスルーとなる血液バイオマーカーが現れることを期待する。

本論文の発表に関連して, 開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文 献

- 1) 日本肝臓学会編：NASH・NAFLDの診療ガイド2021. 文光堂，東京，2021
- 2) Lazarus JV, Mark HE, Anstee QM, et al. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022;19:60-78.
- 3) Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73:202-9.
- 4) Ratziu V, Rinella M, Beuers U, et al. The times they are a-changin' (for NAFLD as well). *J Hepatol* 2020;73:1307-9.
- 5) Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ, et al. From NAFLD to MAFLD: Implications of a Premature Change in Terminology. *Hepatology* 2021;73:1194-8.
- 6) Tokushige K, Ikejima K, Ono M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. *J Gastroenterol* 2021;56:951-63.
- 7) Tokushige K, Ikejima K, Ono M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. *Hepatol Res* 2021;51:1013-25.
- 8) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
- 9) Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011;54:1082-90.
- 10) Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, et al. Noninvasive, quantitative assessment of liver fat by MRI-PDFF as an endpoint in NASH trials. *Hepatology* 2018;68:763-72
- 11) Ferraioli G, Kumar V, Ozturk A, et al. US Attenuation for Liver Fat Quantification: An AIUM-RSNA QIBA Pulse-Echo Quantitative Ultrasound Initiative. *Radiology* 2022;302:495-506.
- 12) Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015;149:389-397.
- 13) Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Gawrieh S, et al. CAP and LSM as determined by VCTE are independent predictors of all-cause mortality in the US adult population. *Hepatology* 2023;77:1241-52.
- 14) Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006;6:33.
- 15) Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharm Ther* 2014;40:1209-22.
- 16) Castellana M, Donghia R, Guerra V, et al. Performance of Fatty Liver Index in Identifying Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Population Studies. A Meta-Analysis. *J Clin Med* 2021;10:1877.
- 17) Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017;66:1022-30.
- 18) Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023;77:1797-835.
- 19) EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis-2021 update. *J Hepatol* 2021;75:659-89.
- 20) Eslam M, Sarin SK, Wong VW-S, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatol Int* 2020;14:889-919.
- 21) Abozaid YJ, Ayada I, Kleef LA van, et al. Plasma proteomic signature of fatty liver disease: the Rotterdam Study. *Hepatology* 2023;78:284-94.
- 22) Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and

- time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol* 2017;67:1265-73.
- 23) Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2019;156:1264-1281.
 - 24) Kamada Y, Nakamura T, Isobe S, et al. SWOT analysis of noninvasive tests for diagnosing NAFLD with severe fibrosis: an expert review by the JANIT Forum. *J Gastroenterol* 2023;58:79-97.
 - 25) Kumar CVC, Skantha R, Chan W-K. Non-invasive assessment of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2022;13:20420188221139616.
 - 26) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, et al. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol* 2012;12:2.
 - 27) Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* 2017;66:1486-501.
 - 28) Ampuero J, Pais R, Aller R, et al. Development and Validation of Hepamet Fibrosis Scoring System-A Simple, Noninvasive Test to Identify Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:216-225.
 - 29) Seko Y, Takahashi H, Toyoda H, et al. Diagnostic accuracy of enhanced liver fibrosis test for nonalcoholic steatohepatitis-related fibrosis: Multicenter study. *Hepatol Res* 2023;53:312-21.
 - 30) Sumida Y, Yoneda M, Tokushige K, et al. FIB-4 First in the Diagnostic Algorithm of Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in the Era of the Global Metabodemic. *Life* 2021;11:143.
 - 31) McPherson S, Hardy T, Dufour J-F, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:740-51.
 - 32) Ishiba H, Sumida Y, Tanaka S, et al. The novel cutoff points for the FIB4 index categorized by age increase the diagnostic accuracy in NAFLD: a multi-center study. *J Gastroenterol* 2018;53:1216-24.
 - 33) Ishiba H, Sumida Y, Seko Y, et al. Type IV Collagen 7S Is the Most Accurate Test For Identifying Advanced Fibrosis in NAFLD With Type 2 Diabetes. *Hepatol Commun* 2021;5:559-72.
 - 34) Honda Y, Imajo K, Kobayashi T, et al. Autotaxin is a valuable biomarker for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2019;49:1136-46.
 - 35) Tamaki N, Kurosaki M, Huang DQ, Loomba R. Noninvasive assessment of liver fibrosis and its clinical significance in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2022;52:497-507.
 - 36) Okanou T, Shima T, Mitsumoto Y, et al. Artificial intelligence/neural network system for the screening of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2021;51:554-69.
 - 37) Okanou T, Shima T, Mitsumoto Y, et al. Novel artificial intelligent/neural network system for staging of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2021;51:1044-57.
 - 38) Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH - HCC guidelines) 2019 update. *Hepatol Res* 2019;49:1109-1113.
 - 39) Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964;1:1-85.
 - 40) Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649.
 - 41) Kumada T, Toyoda H, Tada T, et al. Changes in background liver function in patients with hepatocellular carcinoma over 30 years: comparison of Child-Pugh classification and albumin bilirubin grade. *Liver Cancer* 2020;9:518-528.
 - 42) Demirtas CO, D'Alessio A, Rimassa L, et al. ALBI grade: evidence for an improved model for liver functional estimation in patients with

- hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep* 2021;3:100347.
- 43) Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015;33:550-558.
- 44) Toyoda H, Johnson PJ. The ALBI score: From liver function in patients with HCC to a general measure of liver function. *JHEP Rep* 2022;4:100557.
- 45) Dumas BT, Watson WA, Biggs HG. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromcresol green. *Clin Chim Acta* 1971;31:87-96.
- 46) Muramoto Y, Matsushita M, Irino T. Reduction of reaction differences between human mercaptalbumin and human nonmercaptalbumin measured by the bromcresol purple method. *Clin Chim Acta* 1999;289:69-78.
- 47) Kudo M. Better efficacy of ramucirumab in Japanese patients than in the global population with unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2020;9:232-244.
- 48) Tanaka M, Tanaka S, Suzuki E, et al. Effect of albumin measurement methods on the albumin-bilirubin grade. *Ann Clin Biochem* 2023;60:100-8.

光線力学的療法用剤レザフィリン®による 自動分析装置血清情報混濁度の偽陽性について

False-positive reaction to the serum turbidity determination of the automatic analyzer in patients using photodynamic therapy agent Laserphyrin®

宮本博康¹⁾, 小関宏和²⁾, 堀井節子¹⁾, 池田勇一¹⁾, 海渡 健¹⁾

要旨 生化学自動分析装置では検体の混濁度や溶血度などが自動判定され、検査過程や結果を判断する上で非常に重要な付加情報となっている。今回我々は、自動分析装置では混濁強と判定されたにもかかわらず、目視では混濁を認めなかった検体を経験した。この自動分析装置の混濁度判定における偽陽性反応に、患者に使用された光線力学的療法用剤であるレザフィリン®が関与している可能性があったため、レザフィリン®投与患者の血清について目視法との相関、希釈系列による混濁度の確認、レザフィリン®の最大級波長測定、反応過程の解析などを行った。その結果、レザフィリン®が自動分析装置の混濁度判定に偽陽性反応を及ぼすことが判明したため報告する。

Abstract The automated analyzer automatically determines the degree of turbidity and hemolysis of the specimen, which is very important additional information for judging the examination process and clinical results. We have experienced a sample that was judged to be highly turbid by an automated analyzer, but was not visually turbid. LASERPHYRIN®, a photodynamic therapy agent used in this patient, may have been involved in the false-positive reaction in the turbidity determination of this automated analyzer. Therefore, we analyzed the correlation with the visual method, confirmation of turbidity by dilution series, maximum wavelength measurement of LASERPHYRIN® and reaction process. As a result, it was found that LASERPHYRIN® gave a false-positive reaction to the turbidity determination of the automatic analyzer.

Key words serum information, turbidity, false-positive, automated analyzer, LASERPHYRIN®

1. はじめに

生化学自動分析装置（自動分析装置）では血清の色調が測定値に影響を与えることがあるため、血清の混濁度や溶血度を検査結果とともに報告することが一般的である^{1)~4)}。今回我々は、自動分析装置で混濁ありと判定されたにもかかわらず目視では混濁

を認めなかった検体を経験した。同様な患者背景を有する検体を解析した結果、このような混濁度の偽陽性判定の原因が、患者に使用された光線力学的療法用剤レザフィリン®であることが判明したため、その血清混濁度判定に与える影響について確認した。なお、レザフィリン®とは、早期肺癌、化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌、原発

Received Mar. 27, 2023; Accepted May 22, 2023
Hiroyasu MIYAMOTO¹⁾, Hirokazu KOSEKI²⁾, Setuko HORII¹⁾, Yuichi IKEDA¹⁾, Ken KAITO¹⁾

¹⁾ 東京慈恵会医科大学附属病院 中央検査部
Department of Central Clinical Laboratory, Jikei University Hospital

²⁾ 東京慈恵会医科大学 脳神経外科学講座
Department of Neurosurgery, The Jikei University

School of Medicine
〒105-8471 東京都港区西新橋3-19-18
3-25-8 Minatoku Nishishinbashi, Tokyo, 105-8461, Japan
Corresponding author (連絡責任者): 宮本博康
TEL: 03-3433-1111 (内5262, 5247)
FAX: 03-5400-1264
E-mail: Miyamoto_h@jikei.ac.jp

性悪性脳腫瘍などに適応が認められている光線力学的療法 (photodynamic therapy: PDT) 用剤で、手術前日に静注し、手術時に664nmのレーザー光を病変に照射することで生じる光化学反応により殺細胞効果を引き起こす暗青緑色の薬剤である (Fig. 1)。



Fig. 1 Appearance of LASERPHYRIN®

2. 検討内容・測定機器・試薬

1) 脳腫瘍術後の混濁度

2019年4月～2022年4月東京慈恵会医科大学附属病院脳神経外科にて脳腫瘍の手術を受けた54例の血清検体 (レザフィリン®使用患者は23例) を対象に、自動分析装置による混濁度判定と目視による判定を行った。測定機器はラボスペクト008 a (株)日立ハイテクを用い、生理食塩水を試薬として、血清が混合されたときの混濁度を主波長660nm、副波長700nmにて測定し、メーカーが設定した計算式から指数を演算し、混濁度0～2を混濁なし、3～6を混濁、7以上を混濁強と判定した。また、目視による混濁判定は2名以上で実施し、透明度がない乳び血清を混濁ありとした。なお、これはほぼ自動分析装置による判定の3以上に該当していた。

2) レザフィリン®希釈系列による最大吸収波長と混濁度

レザフィリン®を40 mg/m²静脈内投与した4～6時間後の血漿中濃度は約20 μg/mLとされているため、終濃度20.0 μg/mLとなるようプール血清および注射用精製水にて10段階希釈系列を作成し、自動分析装置により混濁度を測定するとともに、分光

光度計U-3900H ((株)日立ハイテク)にて546, 570, 600, 660, 700, 800nmの吸光度を測定した。

3) レザフィリン®投与後の自動分析装置による混濁度の時系列変化

レザフィリン®投与された23名において術後0日から10日までの自動分析装置による混濁度の時系列変化を確認した。

4) 664 nm付近の波長を使用する測定試薬の反応過程

レザフィリン®投与患者の血清を用いて、ALB2種類、ASO2種類、RF2種類、IP、尿TPの8つの試薬の反応過程における波長、副波長、主波長-副波長を、反応過程近似解析ツールMiRuDa ((株)日立ハイテク)を用いて確認した。反応過程を確認した項目と試薬は、主波長または副波長に664nm付近の波長を使用するもので、ALB:Lタイプワコー ALB-BCP (富士フイルム和光純薬(株))、ピュアオートS ALB-N (積水メディカル(株))、ASO:LTオートワコー ASO (富士フイルム和光純薬(株))、エルピアエースASOII ((株)LSIメディエンス)、IP:Lタイプワコー 無機リン (富士フイルム和光純薬(株))、RF:LTオートワコー RF (富士フイルム和光純薬(株))、イアトロRFII ((株)LSIメディエンス)、尿TP:マイクロTP-AR (富士フイルム和光純薬(株))を用いた (Table 1)。

5) レザフィリン®希釈系列による測定値への影響

注射用精製水にて終濃度20.0 μg/mLとなるようにレザフィリン®の10段階希釈系列を作成し、前述の8つの試薬測定値への影響を確認した。

本研究は、東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認を受けて実施した (受付番号34-156 (11307))。

3. 結果

1) 脳腫瘍術後の混濁度

自動分析装置ではレザフィリン®使用23例のうち9例が混濁強、14例が混濁であったのに対し未使用31例はすべて混濁なしであった。一方目視判定では54例すべて混濁なしであり (Table 2)、レザフィリン®使用全例で自動分析装置の判定は偽陽性と判断された。Fig. 2にレザフィリン®使用例と混濁強の対照例を示した。

2) レザフィリン®希釈系列による最大吸収波長と混濁度

注射用精製水の希釈系列ではレザフィリン®の色調やその変化を目視で確認できたが、プール血清での希釈系列では目視では確認できなかった (Fig. 3)。

Table 1 Commercial Reagents, and main and sub wavelengths for the measurements

item	reagent	manufacturer	wavelength(nm)	
			main	sub
ALB	L-Type ALB-BCP	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation	600	660
ALB	Pureauto S ALB-N	SEKISUI MEDICAL Co LTD	600	680
ASO	LT AutoWako ASO	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation	660	--
ASO	LPIA-Ace ASOII	LSI Medience Corporation	700	--
IP	L-Type P	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation	340	660
RF	AutoWako MicroAlbmin	LSI Medience Corporation	571	--
RF	Iatro RFII	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation	660	--
uTP	Micro TP-AR2 Iatro RFII	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation	600	660

Table 2 Turbidity by an automatic analyzer method and visual method in the serum of patients with and without LASERPHYRIN®

LASERPHYRIN®	automatic analyzer method			visual method		
	strongly turbid	turbid	not turbid	strongly turbid	turbid	not turbid
(+)	9	14	0	0	0	23
(-)	0	0	31	0	0	31

LASERPHYRIN®	(+) : TG 102 mg/dL	(-) : TG 1908 mg/dL
appearance		
visual method	not turbid	strongly turbid
automatic analyzer method	turbidity 9	turbidity 9

Fig. 2 Turbidity determined by an automatic analyzer and visual observation

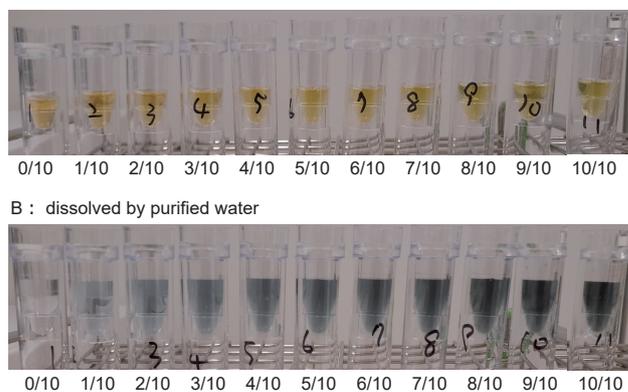


Fig. 3 (A,B) Appearance of LASERPHYRIN® diluted by pooled serum (A) or purified water (B)

プール血清と注射用精製水いずれにおいてもレザフィリン®を添加した全ての希釈系列で最大吸収波長は660nmに認められた (Fig. 4)。また, 自動分析装置により混濁度を測定した結果, レザフィリン®濃度が高くなるほど混濁度も高値となり, 直線性が認められた (Fig. 5)。

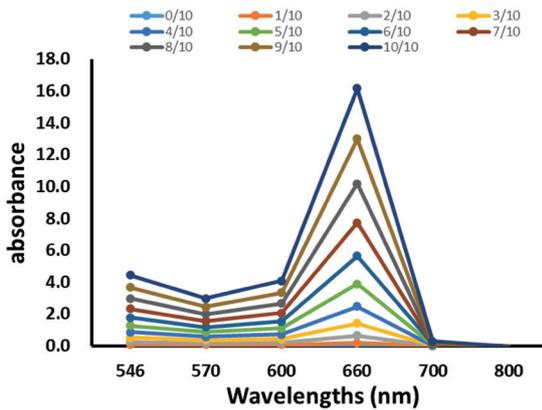


Fig. 4 Change in absorbance of LASERPHYRIN®

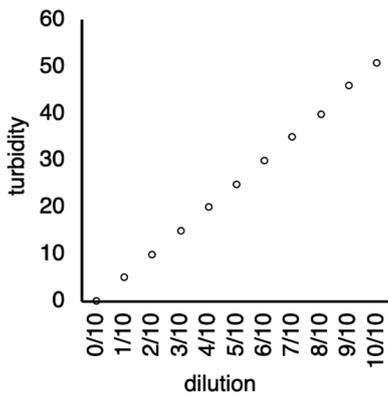


Fig. 5 Change in turbidity according to the various concentrations of LASERPHYRIN®

3) レザフィリン®投与後の自動分析装置による混濁度の時系列変化

手術日から翌日までは混濁度3~10の混濁~混濁強判定であり, 3日以降は混濁度が低下していったが, 変化には個体差があり, 3日目に混濁なしになるもの, 9日目まで混濁ありのものまで, 推移は様々であった (Fig. 6)。

4) 664nm付近の波長を使用する測定試薬の反応過程

ALBとIPにて第一試薬反応中に吸光度の上昇を認めたが, 主波長, 主波長-副波長には明らかな影響は認められなかった。Fig. 7にIPについてレザフ

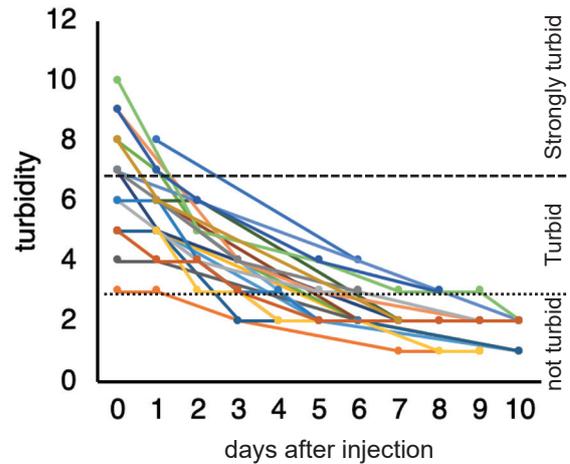


Fig. 6 Changes in serum turbidity by automatic analyzer after injection of LASERPHYRIN®

ィリン®使用後の血清とコントロール (QAPコントロールL/H: シスメックス(株)) の反応過程を示した。

5) レザフィリン®希釈系列による測定値への影響

レザフィリン®非添加と比較し20.0 μg/mLまですべての希釈系列でいずれの試薬も測定感度以上になることはなかった。

4. 考察

自動分析装置で判定される血清情報については, 日本臨床化学会機器システム専門委員会にて標準化プロジェクトが実施されているように, 標準化と結果の信頼性について管理が求められる項目である。血清情報は保険点数のない項目ではあるが, 検査データを観察する上で溶血や混濁による影響がないかは臨床側や検査担当者にとって非常に重要な情報となっている。主に機器の性能や検体の特徴に焦点を当てた検討が多く, 今回のように血清情報に偽陽性あるいは偽陰性を引き起こす薬物に関する検討はない。

偽陽性判明の契機は, 日中の運用方法とは異なり大型搬送装置を用いず自動分析装置に直接投入して検査を行う夜勤帯の当直者から「目視にて血清に混濁を認めないのに自動分析装置の混濁判定結果が混濁強となっている」との報告であった。担当医に確認したところ「手術前日に使用した暗青緑色の光力学的治療薬であるレザフィリン®が影響したかもしれない」と情報提供があったため, 実際にレザフィリン®が混濁度判定に影響するのか, あるいは測定値自体に影響するのかなどについて検討した。その



Fig. 7 Comparison of the reaction processes for inorganic phosphorus(IP) between serum sample from LASERPHYRIN® injected patient and control sample
(A: main wavelength 340nm, B: sub wavelength 660nm, C: main wavelength 340nm / sub wavelength 660nm)

結果, 664nmに吸収波長を持つタラポルフィンナトリウムを主成分とした光線力学的療法用剤であるレザフィリン®が, 自動分析装置の混濁度判定に偽陽性を引き起こすことが明らかになった。自動分析装置が混濁度算出に使用するのが主波長660nm, 副波長700nm付近であるため, この様な現象が発生するものと思われた。また, 希釈系列の検討から, 少量であっても影響を与えること, 時系列の検討からその影響が消失するには個人差があること等が明らかになったが, 同じような波長を使用する測定試薬を用いて測定結果への影響を検討した結果からは, 検討した項目では測定値には影響は与えず, また反応過程に対しても一部に若干の吸光度変化は認められたもの大きな影響を及ぼすものではないことが判明した。

5. 結語

自動搬送装置を使用する施設では検体の目視確認をしにくい状況があり, 特に程度が軽い場合は自動分析装置の情報をそのまま報告することも少なくない。しかし, レザフィリン®の様な使用薬剤による偽陽性あるいは偽陰性が存在することも事実であり, 目視確認基準や患者背景の確認基準などをその都度ブラッシュアップしていく必要があるものと思われた。

本論文の一部は日本医療検査学会第54会大会にて発表した。

本論文の発表に関連して, 開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

謝辞

反応過程の解析にご協力いただいた。日立ハイテック井口晃弘氏に深謝いたします。

文献

- 1) 藤本一満, QM研究会: 血清情報統一の取り組み ~混濁度 判定基準の設定~, 日本臨床検査自動化学会誌 2011;36(4):693-693.
- 2) 藤本一満, QM研究会: 血清情報統一の取り組み ~溶血度判定基準の確立~ 日本臨床検査自動化学会誌 2012;37(1):53-58.
- 3) 古川聡子, 河口勝憲, 加瀬野節子ほか: 溶血と混濁の生化学検査への影響-岡山県の近隣施設における血清情報の実態調査-医学検査 2014;63(5):648-654.
- 4) 大倉一晃, 長部真帆, 石田美雪: 溶血による生化学検査への影響と溶血度判定値の設定。医学検査 2023;72(1):115-122.
- 5) 注射用レザフィリンR100 mg 添付文書

物体検出モデルによる尿沈渣成分の検出

Detection of Urinary Sediments Components by Object Detection Model

山本雄彬, 市村直也, 東田修二

Abstract Urinary sediment examination has been automated by automatic analyzers, but still requires microscopic method. Unfortunately, the microscopic method strongly depends on an inspector's skill. We thus need constructing a system that automatically classifies urinary sediment components without depending on the skill.

In this study, we created a dataset from 3343 images obtained through data augmentation on 515 microscopic images, and thus trained the YOLO (You Only Look Once) v3 to detect urinary sediments from microscopic images. The dataset contained non-glomerular red blood cells (nrbc), glomerular red blood cells (grbc), white blood cells (wbc), tubular epithelial cells (tec), urothelial cells (urc), squamous epithelial cells (sqc), oval fat body (ofb), suspected atypical cells (atc), cast, virus infection-like cells (vic), calcium oxalate crystals (CaOx), uric acid crystals (UA), magnesium ammonium phosphate crystals (MAP), and Fungus (fng). After training the YOLOv3 using that dataset, we evaluated detection accuracy of the trained model using mean Average Precision (mAP).

The YOLOv3 trained by use of our dataset can detect urinary sediments with good mAP at 88.03 %. Using the YOLOv3 will enable automation the microscopic method and inspection without depending on the inspector's skill.

Key words urinary sediment examination, microscopic method, YOLOv3, object detection

1. はじめに

尿沈渣検査は、自動分析装置が上市された現在でも、顕微鏡による目視（鏡検法）が欠くことのできない検査である。自動分析装置は有用であるが、円柱や尿管上皮細胞、尿路上皮細胞等の成分で鏡検法と結果が乖離することが知られている^{1,2,3}。これらの乖離は、自動分析装置が無遠心尿を対象とする一方で鏡検法が遠心後の沈渣成分を対象とするために発生するとされている^{4,5}。検査の信頼性の観点から、自動分析装置のみですべての検査を実施することは不可能と考えられており⁶、それゆえに尿沈渣検査にとって鏡検法が不可欠なものとなってい

る。尿沈渣検査での鏡検法の必要性が言われている一方で、検査者間の熟練度の差が検査結果に技師間差として直接影響することが鏡検法の問題点としてあげられる^{7,8}。そのため、尿沈渣検査の精度向上には、沈渣成分を検査者の技量に依存せずに自動分類するシステムの構築が必要である。

近年、深層学習による物体検出モデルが尿沈渣成分の検出に応用され、YOLO (You Only Look Once) v3^{9,10} やアテンション機構¹¹ を利用して良好な結果が報告されている。しかしながら、これらのモデルの学習に使用されたデータセットは临床上重要な成分である糸球体型赤血球、尿管上皮細胞、尿路上皮細胞、異型細胞疑い、尿酸結晶などの成分

Received May 10, 2023; Accepted Jun. 28, 2023
Kazuaki YAMAMOTO, Naoya ICHIMURA, Shuji TOHDA
東京医科歯科大学 病院検査部
Clinical laboratory, Tokyo Medical and Dental University Hospital

〒113-8510 東京都文京区湯島1-5-45
1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8510, Japan
Corresponding author: 山本雄彬
TEL: 03-5803-5624 (直通) FAX: 03-5803-5618
E-mail: kzakmlab@tmd.ac.jp

を含んでいない。臨床検査として利用するためには、より詳細な分類ができるようモデルを学習する必要があり、そのためには十分な量と質を備えたデータセットを準備することが重要である。

今回、我々は非糸球体型赤血球(nrbc)、糸球体型赤血球(grbc)、白血球(wbc)、尿細管上皮細胞(tec)、尿路上皮細胞(urc)、扁平上皮細胞(sqc)、卵円形脂肪体(ofb)、異型細胞疑い(atc)、円柱(cast)、ウイルス感染様細胞(vic)、シュウ酸カルシウム結晶(CaOx)、尿酸結晶(UA)、リン酸アンモニウムマグネシウム結晶(MAP)、酵母様真菌(fng)の14クラスの成分を含むデータセットを作成した。作成したデータセットを学習用データセットとテスト用データセットに分割し、学習用データセットでYOLOv3モデルの学習を行い、テスト用データセットに対するmean Average Precision(mAP)を算出して学習後モデルの検出精度を評価した。

作成したデータセットで学習したYOLOv3が尿沈渣成分の検出において良好な成績を得たので報告する。

2. 材料および方法

1) YOLOv3モデル

YOLOv3モデル¹²⁾は、物体の位置検出とクラス分類をシングルネットワークで同時に行い、高速な物体検出を可能とするディープラーニングモデルである。それに加えて、YOLOv3は小さな物体の検出に優れているとされている¹³⁾。本研究ではこのYOLOv3を尿沈渣成分の検出に使用した。YOLOv3モデルは、Pythonのライブラリ的一种であるKerasとTensorFlowで構成されたものをGitHub¹⁴⁾より入手した。入手したモデルを、TensorFlowの公式ドキュメント¹⁵⁾に従い、tf_upgrade_v2 utilityでTensorFlow version 2に対応したモデルへ変換し、使用した。

2) 実行環境

尿沈渣画像中の各沈渣成分のアノテーションには、VoTT v2.1.0を使用した。Graphics Processing Unit (GPU)にはGeForce RTX 3080(NVIDIA)を使用した。NVIDIAグラフィックドライバー 466.47, cuda 11.02, cuDNN 8.0, visual studio 2019でGPUの使用環境を設定した。ディープラーニングの実行環境は、Python 3.8.8およびTensorFlow-gpu 2.4.0とし、PythonのインストールにはAnaconda¹⁶⁾を使用した。

3) 尿検体

2019年11月22日から2021年12月31日の期間に尿沈渣検査を目的として当院検査部に提出された検

体のうち、鏡検法による検査を実施した検体の残検体44件を対象とした(東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会 M2019-219)。

4) 尿沈渣画像の収集と前処理

YOLOv3に尿沈渣性便を学習させるデータセットを作成するために、まずは尿沈渣画像の収集を行った。作成するデータセットの正確性を確保するため、尿沈渣標本の観察と尿沈渣成分の分類は「尿沈渣検査法2010」(JCCLS GP1-P4)¹⁷⁾に従い、一般検査従事歴20年の臨床検査技師の指導のもとで、一般検査従事歴8年の臨床検査技師が実施した。44件の残検体を用いて、尿沈渣標本を作製し、high power field (HPF)での顕微鏡観察像をデジタルカメラで撮像し、515枚の画像データを収集した。収集した尿沈渣画像をもとに、Data augmentationを行い、回転や縦横シフトした画像をランダムに生成し、3343枚の学習用画像を得た。生成した画像を、アスペクト比を固定したまま480ピクセル×480ピクセルにリサイズした。リサイズ時に不足する画像領域は、白色背景(RGB(255, 255, 255))として埋め合わせた。

次に、VoTTを用いて、これらのリサイズ済画像に画像中の沈渣成分の正解ラベルと位置情報を付与するアノテーションを行った。アノテーションの対象とした沈渣成分は、非糸球体型赤血球(nrbc)、糸球体型赤血球(grbc)、白血球(wbc)、尿細管上皮細胞(tec)、尿路上皮細胞(urc)、扁平上皮細胞(sqc)、卵円形脂肪体(ofb)、異型細胞疑い(atc)、円柱(cast)、ウイルス感染様細胞(vic)、シュウ酸カルシウム結晶(CaOx)、尿酸結晶(UA)、リン酸アンモニウムマグネシウム結晶(MAP)、酵母様真菌(fng)の14クラスの成分とした。

アノテーションしたデータは、YOLOv3の学習のためPascal VOC形式にて出力した。

5) YOLOv3の学習

アノテーションデータを重複なく五分割し、そのうちひとつをテスト用データ、残りを学習用データとして、5通りの組み合わせでデータセットを作成した(dataset0(train0+test0)~dataset4(train4+test4))。その後、各データセットの学習用データセット(train0~train4)でYOLOv3を学習した。

6) 学習結果の評価

尿沈渣画像を学習したYOLOv3の性能をmean Average Precision (mAP)で評価した。

mAPは物体検出モデルの評価に一般的に使用される指標で、検出するクラスごとのAverage Precision (AP)の全クラスにおける平均値である。

APはクラスを固定したとき、そのクラスへ分類する閾値を0から1に段階的に変化させたときの平均のPrecisionであり、Precision-Recall曲線の下側面積である。Precisionはモデルが正と予測した中で実際に正である割合、Recallは実際に正の中でモデルが正と予測した割合である。Precision, Recall, APおよびmAPは以下の式で表される。ここでTPはTrue Positive, FPはFalse Positive, FNはFalse Negative, $p(r)$ はPrecision-Recall曲線, C はクラス数を表す。

$$\text{Precision} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FP}}$$

$$\text{Recall} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FN}}$$

$$\text{AP} = \int_0^1 p(r) dr$$

$$\text{mAP} = \frac{1}{C} \sum_{k=1}^C \text{AP}_k$$

APおよびmAPは0から1 (0%から100%)の間の値をとり、大きいほど良いとされる。本研究では、APおよびmAPが80%以上を良好と評価した。

YOLOv3の学習後、それぞれのモデルのmAPを各データセットのテスト用データセット (test0 ~ test4) を用いて算出した。このとき、IoUの閾値は0.45, confidence scoreの閾値は0.3とした。検出した成分のIoUまたはconfidence scoreがいずれかの閾値を下回った場合、その予測は外れたものとされる。mAPが最大となったモデルを用いて、

confidence scoreの閾値を0.3で固定しIoUの閾値を0から1の間で変化させたとき、およびIoUの閾値を0.45で固定しconfidence scoreの閾値を0から1の間で変化させたときのmAPをそれぞれ算出し、IoUの閾値とconfidence scoreの閾値の影響を検討した。

3. 成績

1) アノテーション

3343枚の画像データに含まれた各成分の数をFig. 1に示した。アノテーションした成分数はnrbcが最も多く3435個、ofbが最も少なく206個であった。

2) YOLOv3

各学習済YOLOv3のmAPと沈査成分ごとのAPをTable 1に示した。5つのデータセットによる学習の結果、モデルのmAPはそれぞれdataset0で88.03%, dataset1で87.90%, dataset2で87.31%, dataset3で84.53%, dataset4で87.18%であった。mAPが最大となったdataset0で学習したモデルでは、grbcおよびcastを除く沈査成分でAPが83%以上と良好であった。すべての学習済モデルにおいて、grbcのAPは14の成分のうちで最も小さく(54.28% - 72.61%), castのAPは80%以下であった。

IoUの閾値とconfidence scoreの閾値のそれぞれを変化させたときのmAPと各成分のAPをFig. 2およびFig. 3に示した。IoUの閾値については、いずれの成分も0.05から0.6の間ではmAPが大きくなり、0.6から0.7を超えた付近からは小さくなった。一方、confidence scoreの閾値については、いずれの成分も0から1に近づくにつれmAPは徐々に小

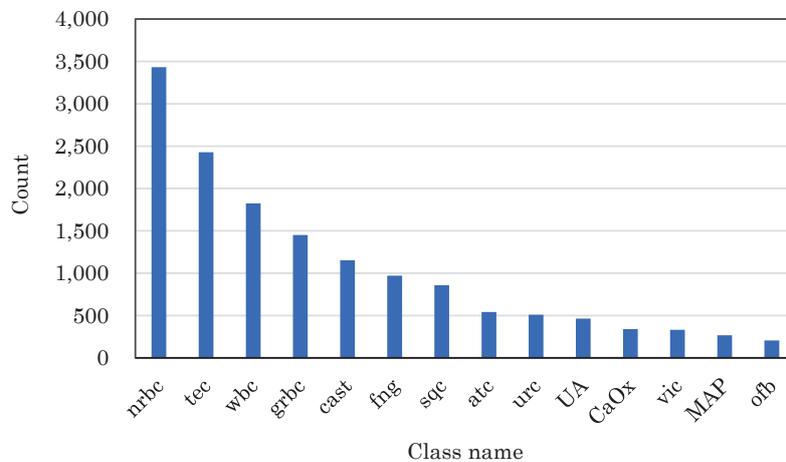


Fig. 1 The counts of each class in the dataset.

Table 1 The mAP (%) of each model and the AP (%) of each urinary component: the mAP and the AP were calculated by detection results of each test dataset.

	Class name	Dataset				
		test0	test1	test2	test3	test4
AP	nrbc	90.37	85.75	81.22	82.93	85.73
	grbc	72.61	66.42	54.28	56.82	61.10
	wbc	89.51	84.16	88.03	85.62	92.43
	tec	84.30	84.27	80.04	74.02	80.71
	urc	97.05	96.98	98.55	96.82	98.86
	sqc	90.09	91.68	85.52	91.38	89.04
	ofb	97.62	99.94	97.30	99.38	87.28
	atc	86.54	91.49	94.56	94.54	86.98
	cast	75.34	75.70	79.94	68.75	74.01
	vic	96.29	90.67	90.70	92.55	88.69
	CaOx	89.45	87.67	91.43	85.73	91.02
	MAP	94.43	96.54	96.64	99.70	98.25
	UA	84.94	86.62	91.17	92.57	97.02
	fng	83.82	92.70	92.92	62.68	89.46
mAP		88.03	87.90	87.31	84.53	87.18

さくなり、0.8から0.9を超えた付近で大きく下落した。

mAPが最大となったdataset0で学習したモデルを用いて、尿沈渣画像から画像中の沈渣成分を検出した例をFig. 4に示した。

4. 考察

今回、我々は顕微鏡画像から尿沈渣成分14クラスの検出にディープラーニングの物体検出モデルであるYOLOv3を使用し、その有用性を検討した。その結果、最も良好なモデルのmAPは88.03%であり、尿沈渣検査の鏡検法の自動化への応用が期待できる結果であった。

尿沈渣検査において、その検査工程は自動分析装置により簡素化されてきた。しかしながら、自動分析装置で検出できない成分があることや、自動分析装置と鏡検法での結果が乖離することから、尿沈渣検査にとって鏡検法はいまだに欠かせない検査手法である。自動分析装置は非遠心尿を検査対象とする一方で、鏡検法は遠心後の尿の沈渣成分を検査対象とする。この違いが、円柱や尿管上皮細胞、尿路上皮細胞のような成分において、自動分析装置と鏡検法で結果が乖離する原因とされる^{4,5)}。対して、YOLOv3による物体検出は顕微鏡画像から尿沈渣成分を検出するため、鏡検法と同様の結果を得ることができる。またYOLOv3は、画像だけでなく動画を入力としても物体検出が可能であるため、鏡検

中の映像を動画としてYOLOv3に入力することでリアルタイムの尿沈渣成分検出が可能である。

さらに、尿沈渣画像で学習したYOLOv3は、検査者の技量によらず、画像や動画からの尿沈渣成分の検出が可能である。現在、尿沈渣検査で実施される鏡検法の質と信頼性は、検査者の技量に強く依存する^{7,8)}。鏡検法の質と信頼性を維持し確実なものとするためには、検査室は内部精度管理の実施が必須であり、すべての検査者で同じ結果が得られるようにするためには検査者の継続的なトレーニングが必要である。本邦でも、尿沈渣検査の内部精度管理は、種々の方法が考案され実施されている^{18,19)}。しかしながら検査者のトレーニングには長時間を要し、定期的な内部精度管理により検査者の技量を同等に維持することには労力を要する。YOLOv3をはじめとした物体検出モデルの利用により、鏡検法のこれらの負担の軽減が期待できる。

YOLOv3は、先行研究の中でも尿沈渣成分の検出に適用された例はある^{9,10)}が、数種類程度の成分（赤血球、白血球、上皮細胞）でしか学習されていない。そのため、これらのモデルでは赤血球を非糸球体型赤血球と糸球体型赤血球に、上皮細胞を尿管上皮細胞、尿路上皮細胞、扁平上皮細胞に分類することができない。糸球体型赤血球は尿路系のどこで出血しているのかを示唆し、尿管上皮細胞、尿路上皮細胞、扁平上皮細胞はどこが傷害を受けているのかを示唆するため、それぞれを分類することは

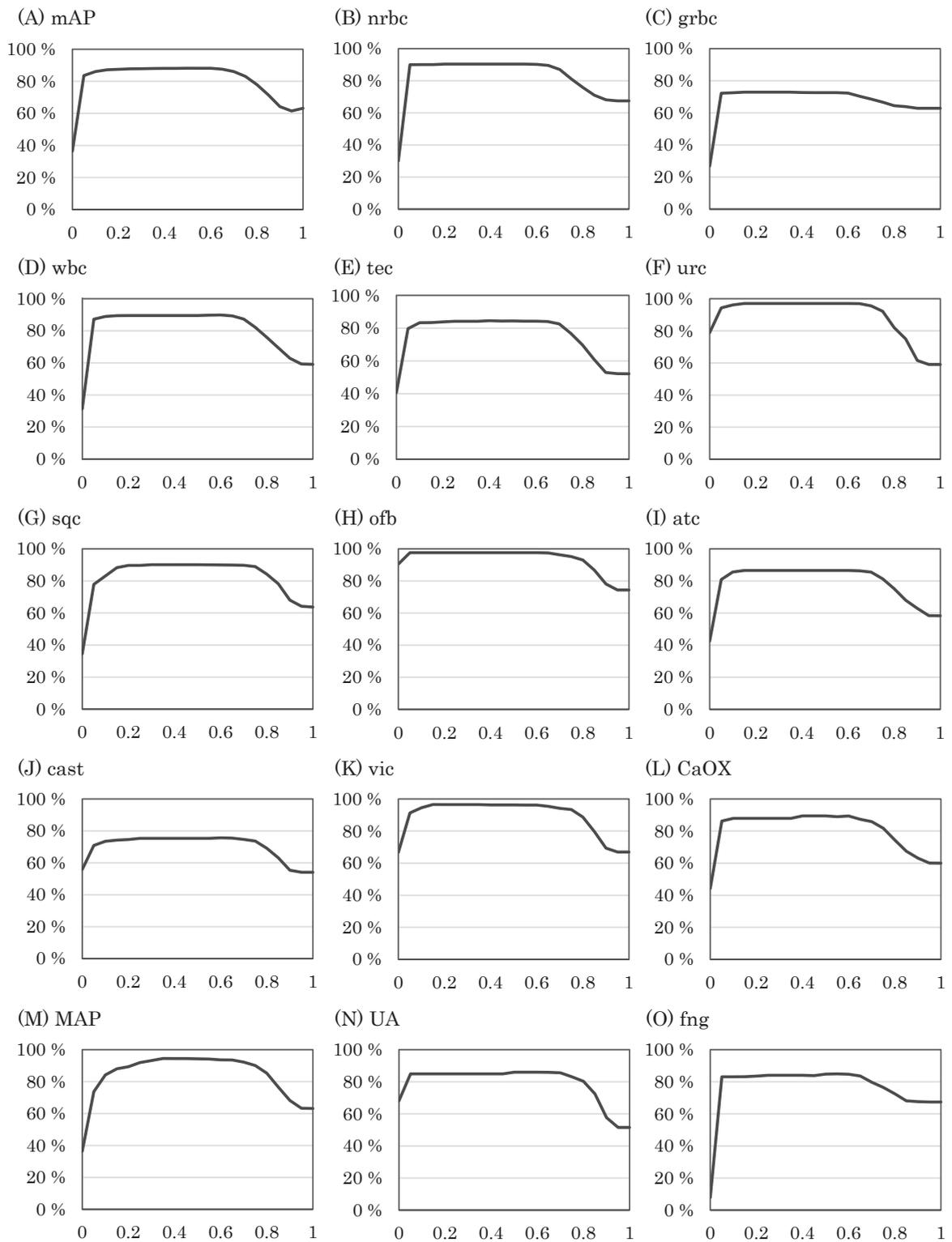


Fig. 2 The mAP and the AP of each class with changing IoU threshold from zero to one: Vertical axes show mAP or AP value, and horizontal axes show IoU threshold.

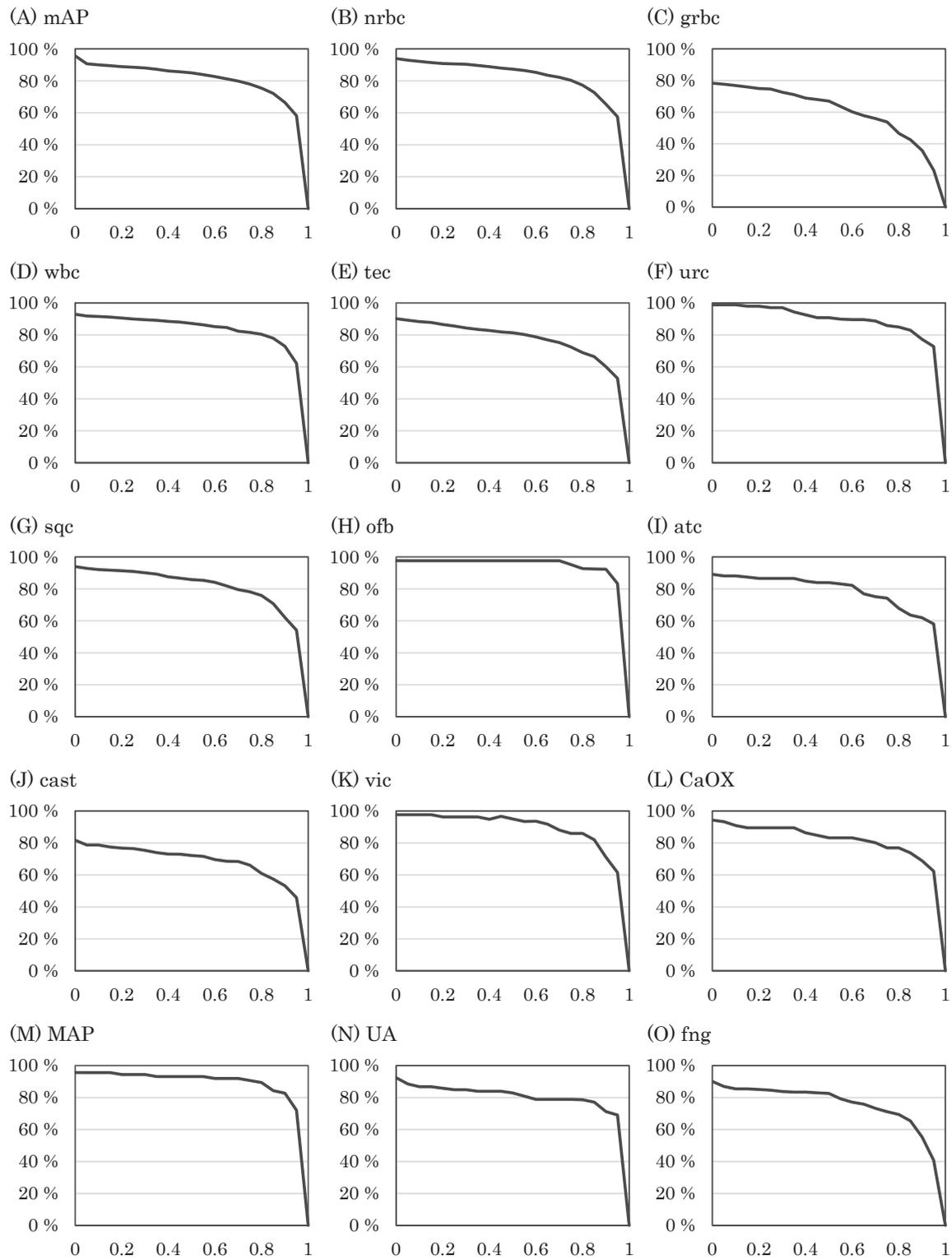


Fig. 3 The mAP and the AP of each class with changing confidence score threshold from zero to one: Vertical axes show mAP or AP value, and horizontal axes show confidence score threshold.



Fig. 4 The results of object detection by our best model:
Each of detected objects are enclosed with predicted bounding boxes.

非常に重要である。尿沈渣検査, 特に鏡検法ではこれらの成分の報告が求められるため, 我々はこれらの成分とそのほか先行研究で除外されていた成分を含む学習用データセットを作成し, YOLOv3の学習を行った。

14クラスの尿沈渣成分で学習した我々のモデルのうち, 最も良好なモデルは糸球体型赤血球(grbc)と円柱(cast)を除く12クラスでAPが80%以上となった一方で, grbcとcastのAPは72.61%と75.34%であった。Fig. 1より, grbcとcastはともにデータセット内に1,000以上のデータを含むにもかかわらず, データ数500以下の成分よりもAPが小さかった。このことから, 特徴的な成分ほど少ないデータ数でも十分に学習し良好な検出結果を得ることができるが, 特徴に乏しい成分は十分にデータ数を確保することが重要であると考えられた。特徴に乏しい成分の一つであると考えられるnrbcが約3,500のデータ数でAPが90%以上となったことから, grbcとcastにおいても同程度またはそれ以上のデータ数が必要であると推察された。

grbcとcastについては, confidence scoreの閾値を0.3としてIoUの閾値を0.05まで低くしてもgrbcとcastはともにその約30%を検出することができなかった。このことから, これらの成分はその存在する位置を正確に予測することが困難であったと考えられた。対してIoUの閾値を高く設定した場合には, mAPとすべての成分のAPが小さくなった。IoUの閾値を高く設定するということは, 物体検出モデルに物体の位置をより正しく予測することを求めることとなり, 一般的にmAPや各成分のAPが小さくなることが知られている。本研究においても同様の理由によりmAPとAPが小さくなったと考えられた。IoUの閾値を0.45とし, confidence scoreの閾値を低く設定した場合はすべての成分でAPが大きくなり, 閾値を高く設定した場合には特にgrbc, cast, fngでAPが小さくなった。これは, grbc, cast, fngの成分ではconfidence scoreの大きい予測結果が他の成分に比べて少ないことを示していた。confidence scoreの閾値を低く設定すると, confidence scoreの小さな物体でも検出されるためmAPとAPは一般的に大きくなる。YOLOv3の出力層にはシグモイド関数が使われ, 物体が各クラスに属する確率を0から1の間の値をとるconfidence scoreとしてクラスごとに出力する。confidence scoreの閾値を低く設定すると, モデルは検出したひとつの物体についてconfidence scoreの大きいクラスもconfidence scoreの小さいクラスもどちらも

出力することとなり, 物体検出モデルとして役に立たなくなる。grbcやcastのconfidence scoreを改善するためには, これら成分の画像データをさらに収集する必要があると考える。加えて, 我々のモデルがひとつの物体を単一のクラスとして高い精度で検出するためには, IoUとconfidence scoreの閾値の適切な値を探索することが必要である。

尿沈渣画像で学習したYOLOv3は, 良好に尿沈渣成分を検出できた一方で, 3つの限界が存在する。第1の限界は, YOLOv3を含む物体検出モデルが教師あり学習モデルであるために, データセットから学習して得た特徴量と同様の特徴量を持つ成分しか検出できないことである。今回の我々の検討では薬剤結晶やマルベリー小体などの成分をデータセットに含めていないため, 我々のモデルではこれらの成分は検出することができない。第2の限界は, ひとつの画像から検出できる成分の総数にモデルの設定による上限が存在することである。画像中に設定上限を超える数の成分がある場合, それらすべてを検出することはできない。第3の限界は, 背景の汚い画像では, 沈渣成分の検出が難しいことである。Fig. 4の最下段, 左から2番目および3番目に示したように, 背景に大量の細菌や白血球が存在する検体の画像からは精度良い検出が難しく, 特に赤血球などの小さい成分を検出することができなかった。第1の限界については, データセットに含む成分をより充実化させることで解消できる限界であると考えられる。一方, 第2, 第3の限界については, データセットの改良だけでなく, 人間によるモデル設定(ハイパーパラメータ)の調整を要するものと考えられるが, それでも完全に解消することは難しい。尿沈渣検査鏡検法に物体検出モデルを適用する場合には, これらの限界をどの程度まで許容できるのかを慎重に検討し, 調整していくことが重要であると考える。

5. 結論

今回の研究では, 尿沈渣成分のデータセットを作成し, 顕微鏡画像から尿沈渣成分を検出するためにYOLOv3モデルの学習を行った。我々のモデルは14クラスの尿沈渣成分をmAP 88.03%と良好に検出することが可能であった。YOLOv3をはじめとした深層学習による物体検出モデルは鏡検法を自動化することができ, 検査者の技量に依存しない検査を可能にする。検出対象を増やし, 検出の精度を向上させるためには, さらなる画像収集によりデータセットに含まれる尿沈渣画像を充実させていく必要

がある。

本論文の要旨は、第54回日本医療検査科学会(2022年10月)にて報告した。また、本論文に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはない。

文 献

- 1) Previtali G, Ravasio R, Seghezzi M, et al. Performance evaluation of the new fully automated urine particle analyser UF-5000 compared to the reference method of the Fuchs-Rosenthal chamber. *Clin. Chim. Acta* 2017;472:123-130.
- 2) Budak Y, Huysal K. Comparison of Three Automated Systems for Urine Chemistry and Sediment Analysis in Routine Laboratory Practice Measurement uncertainty View project bursa enuresis View project Comparison of Three Automated Systems for Urine Chemistry and Sediment Analysis in Routine Laboratory Practice. *Clin Lab* 2011;57:47-52.
- 3) Tantisaranon P, Dumkengkachornwong K, Aiadsakun P, et al. A comparison of automated urine analyzers cobas 6500, UN 3000-111b and iRICELL 3000 with manual microscopic urinalysis. *Pract. Lab. Med.* 2021;24.
- 4) Gadeholt H. Quantitative Estimation of Urinary Sediment, with Special Regard to Sources of Error. *Br. Med. J.* 1964;1:1547-1549.
- 5) Du J, Xu J, Wang F, et al. Establishment and development of the personalized criteria for microscopic review following multiple automated routine urinalysis systems. *Clin. Chim. Acta* 2015;444:221-228.
- 6) 宿谷賢一, 森田賢史, 久松崇司, ほか. 全自動尿中有形成分分析装置UF-5000と全自動尿中有形成分撮像ユニットUD-10の比較検討. *医学と薬学* 2019;76:1311-1323.
- 7) Tsai J, Yeun J, Kumar V, et al. Comparison and interpretation of urinalysis performed by a nephrologist versus a hospital-based clinical laboratory. *Am. J. Kidney Dis.* 2005;46:820-829.
- 8) Palsson R, Colona M, Hoenig M, et al. Assessment of Interobserver Reliability of Nephrologist Examination of Urine Sediment. *JAMA NETW OPEN* 2020;3.
- 9) Dong S, Zhang S, Jiao L, et al. Automatic Urinary Sediments Visible Component Detection Based on Improved YOLO Algorithm. 2020 International Conference on Computer Vision, Image and Deep Learning (CVIDL) 2020:485-490.
- 10) Goswami D, Aggrawal H, Agarwal V. Cell Detection and Classification from Urine Sediment Microscopic Images. [Online]. Available: https://www.bits-pilani.ac.in/uploads/dipam_2020.pdf, (cited 2022-06-17)
- 11) Liang Y, Tang Z, Yan M, et al. Object detection based on deep learning for urine sediment examination. *Biocybern Biomed Eng* 2018;38:661-670.
- 12) Redmon J, Farhadi A. YOLOv3: An Incremental Improvement. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1804.02767>, (cited 2022-05-16)
- 13) Liu Y, Sun P, Wergeles N, Shang Y. A survey and performance evaluation of deep learning methods for small object detection. *Expert Syst Appl* 2021;172.
- 14) qqwweee. 2018. keras-yolo3 (オンライン). 入手先 <<https://github.com/qqwweee/keras-yolo3>>, (参照 2021-10-27).
- 15) TensorFlow. コードを TensorFlow 2 に自動的にアップグレードする (オンライン). 入手先 <<https://www.tensorflow.org/guide/upgrade?hl=ja>>, (参照 2021-11-4).
- 16) "Anaconda Distribution". Anaconda. (オンライン), 入手先 <<https://www.anaconda.com/distribution/>>, (参照 2019-10-20).
- 17) 一般社団法人日本臨床衛生検査技師会. 尿沈渣検査法 GP1-P4. 尿沈渣検査法2010 2011
- 18) 石崎 大輝, 伊瀬 恵子, 内本 高之, ほか. 尿沈渣鏡検法の内部精度管理の有用性に関する検討. *医学検査* 2014;63:48-52.
- 19) 市村 直也, 小山 祥美, 佐藤明日香, ほか. 尿沈渣目視法における内部精度管理システムの構築と技師間差に及ぼす効果の検証. *医学検査* 2018;67:708-715.

BAU換算係数を用いたSARS-CoV-2抗体価の適正化

Optimization of SARS-CoV-2 antibody titer using BAU conversion factors

牟田誠矢, 吉富史美, 早田峰子, 井上賢二, 川野祐幸, 内藤嘉紀

要旨 本検討では、国際標準値Binding Antibody Unit (以下, BAU) への換算係数を用いたSARS-CoV-2抗体 (以下, S抗体) 価の適正化を試みた。各試薬の比較では、Total試薬であるロシュ・ダイアグノスティックス株式会社は、他社のIgG抗体試薬と比較して有意に高値となった ($p < 0.01$)。IgG抗体試薬間の比較では、シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティックス株式会社が有意に低値となった ($p < 0.01$)。一方で、適正なBAU換算係数を設定する事で、他社との相関は良好な強い正の相関となった。BAU換算は異なる抗体試薬間の抗体価評価を適正化するために重要であり、新たなBAU換算係数を再設定することは、多施設間での医療情報の集約にも貢献すると考えられる。

Key words BAU conversion factor, Vaccination, COVID-19, SARS-CoV-2 antibody titer

1. はじめに

新型コロナウイルス感染症 (以下, COVID-19) は、コロナウイルス科に属するプラス鎖1本差RNAウイルスである重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (以下, SARS-CoV-2) によって引き起こされる。2019年12月に中国武漢市で初報告され¹⁾、2020年3月11日に世界保健機関 (WHO) によりパンデミックと宣言された。COVID-19の症状は、急性上気道炎にみられる発熱、呼吸器症状、頭痛、全身倦怠感などが特徴的であり²⁾、重症例では、肺炎に伴う呼吸困難・呼吸促進から呼吸不全に至るケースもある。一方で、SARS-CoV-2は多彩な変異を繰り返すことが特徴とされ、様々な変異株に置き換わりながら世界的流行を繰り返している³⁾。感染力についても変異株により特徴があり、なかでもオミクロン株の感染力は高く、ワクチン接種による感染予防が注目されている。

我が国では2021年2月からファイザー社「コミナティ筋注」による医療従事者を先行としたSARS-CoV-2ワクチン接種が始まり⁴⁾、その後モデルナ社

「スパイクバックス筋注」によるワクチン接種が開始された。SARS-CoV-2ワクチンは、スパイクタンパク質に対するSARS-CoV-2中和抗体 (S中和抗体) および細胞性免疫が誘導されることで、その発症と重症化の予防に大きな役割を果たすことが予想されている⁵⁾⁶⁾⁷⁾。予防効果の指標として期待されるS中和抗体価の上昇は重要な指標とされているが⁸⁾、S中和抗体価の評価は煩雑性、実用性の面から課題が残っている。一方で、SARS-CoV-2スパイクタンパクに対するスパイクタンパク抗体 (以下, S1)、およびスパイクタンパク受容体結合ドメイン (Receptor Binding Domain: 以下, S1-RBD) 抗体は、免疫測定装置での検査が可能であり、煩雑性の改善が可能となる。また、S中和抗体価と良好な相関関係にあることから⁹⁾、S抗体価測定はSARS-CoV-2ワクチン接種後の効果判定として有益な指標となることが期待されている¹⁰⁾。

しかしながら、各社よりワクチン抗体価測定を目的として開発されたS抗体試薬は、対応する抗体の種類がTotal試薬 (IgG抗体およびIgM抗体) とIgG抗体試薬の2種類があることに加えて、各社の

Received Jan. 17, 2023; Accepted Apr. 27, 2023
Seiya Muta, Fumi Yoshitomi, Mineko Souda, Kenji Inoue, Hiroyuki Kawano, Yoshiki Naito
久留米大学病院 臨床検査部
Department of Clinical Laboratory Medicine, Kurume University Hospital

〒830-0011 福岡県久留米市旭町67
67 Asahi-machi, Kurume, Fukuoka
連絡責任者: 牟田誠矢
TEL: 0942-35-3311 (内線: 6060)
E-mail: muta_seiya@kurume-u.ac.jp

S抗体試薬の単位が異なる。そのため、各社は世界保健機構（WHO）の国際標準値Binding Antibody Unit（以下、BAU）への換算係数を示しているが、BAU換算係数の検討報告は少なく、ワクチン抗体価の施設間標準化へ向けた情報整備が出来ていないのが現状である。

本検討では各社のS抗体試薬から得られる抗体価の標準化を目的として、各社が定めているBAUへの換算係数を比較検討し、S抗体価の適正化に向けた試みを報告する。

2. 対象および方法

1) 対象

対象は2021年3月から2021年4月までに久留米大学病院にてSARS-CoV-2に対するmRNAワクチンBNT162b2(「コミナティ筋注」ファイザー株式会社：1回0.3 mL 筋肉内接種)を約3週間の間隔で2回接種後、約2か月後に検体採取を実施した152名とした。性別は男性50例、女性102例、年齢中央値は48歳±8.3歳(25歳～65歳)であった。対象にCOVID-19感染既往はなかった。なお、本研究は久留米大学病院倫理審査委員会の承認を得て施行した(承認番号：

21035)。

2) 方法

各社S抗体試薬の測定装置、測定法、測定対象、抗原、単位、BAU換算係数をTable 1に示す。S1-RBDに対するIgG抗体の検出は、①Alinity i / Alinity SARS-CoV-2 IgG II (アボットジャパン合同会社) (以下、アボット)、②Dimension EXL 200 / SARS-CoV-2 IgG LOCI (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティックス株式会社) (以下、シーメンス) で測定した。S1に対するIgG抗体の検出は、③VITROS 3600 / Anti-SARS-CoV-2 S1 IgG (オーソ・クリニカルダイアグノスティックス株式会社) (以下、オーソ)、④HISCL-5000 / HISCL SARS-CoV-2 S-IgG (シスメックス株式会社) (以下、シスメックス) で測定した。Total (IgG抗体とIgM抗体)の検出は、⑤cobas e411 plus / エクルーシス Anti-SARS-CoV-2 Total (ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社) (以下、ロシュ) で測定した。各社の測定値にBAU換算係数をかけることで、国際標準単位 (BAU/mL) へ変換し、検討を実施した。また、各測定値の相関はTable 2に示す方法で行った。また、シーメンスのBAU換算係

Table 1 Comparison of antibody reagents from each company

	①アボット	②シーメンス	③オーソ	④シスメックス	⑤ロシュ
測定装置	Alinity i	Dimension EXL 200	VITROS 3600	HISCL-5000	cobas e411 plus
測定法	CLIA	CLIA	イムノメトリック	CLEIA	ECLIA
測定対象	IgG	IgG	IgG	IgG	Total (IgG,IgM)
抗原	S1-RBD	S1-RBD	S1	S1	S1-RBD
各社単位	AU/mL	Ind	BAU/mL	U/mL	U/ml
BAU換算係数	0.142	0.017	1.0	5.93	1.029

Table 2 Correlation analysis method and target

方法		対象	
II	BAU換算後測定値と5社平均値との相関	5社平均値 vs ①アボット 5社平均値 vs ③オーソ 5社平均値 vs ⑤ロシュ	5社平均値 vs ②シーメンス 5社平均値 vs ④シスメックス
III	IgG抗体試薬のBAU換算後測定値と4社平均値との相関	4社平均値 vs ①アボット 4社平均値 vs ③オーソ	4社平均値 vs ②シーメンス 4社平均値 vs ④シスメックス
IV	4社のIgG抗体試薬の2社ごとでの相関	①アボット vs ②シーメンス ①アボット vs ④シスメックス ②シーメンス vs ④シスメックス	①アボット vs ③オーソ ②シーメンス vs ③オーソ ③オーソ vs ④シスメックス
V	シーメンスを除いた3社のIgG抗体試薬と3社平均値の相関	3社平均値 vs ①アボット 3社平均値 vs ④シスメックス	3社平均値 vs ③オーソ
VI	新たなBAU変換係数：0.029を用いた4社のIgG抗体試薬と4社平均値との相関	4社平均値 vs ①アボット 4社平均値 vs ③オーソ	4社平均値 vs ②シーメンス 4社平均値 vs ④シスメックス

数の見直しを実施するため、シーメンスを除いた3社のIgG抗体試薬と3社平均値の相関および新たなBAU換算係数を用いた4社のIgG抗体試薬と4社平均値との相関を求めた。新たなBAU換算係数の算出方法は、(該当試薬を除くIgG抗体試薬の傾き) / (該当試薬の傾き) × (該当試薬のBAU換算係数) とした。

3) 統計解析

抗体価の比較はWilcoxon signed-ranks検定を用い、有意差は0.05未満を有意差ありとした。回帰式・相関係数にはPassing Bablokを用い、解析ソフトはEZR ver1.55にて解析を実施した¹¹⁾。

3. 結果

1) BAU換算前平均値とBAU換算後平均値の各社比較

S抗体試薬によって測定したSARS-CoV-2ワクチン接種2か月後のBAU換算前とBAU換算後の各社

平均値をTable 3に示す。5社のBAU換算後平均値は956 BAU/mL、①-④のIgG抗体試薬4社のBAU換算後平均値は879 BAU/mLであった。シーメンスは他の4社と比較し有意に低値(p<0.01)であり、ロシュは他の4社と比較し有意に高値(p<0.01)であった。

2) 各社BAU換算後測定値と5社平均値との相関

各社BAU換算後の測定値と5社平均値との相関をFig. 1に示す。全社で強い正の相関となったが、シーメンスは他の4社と比較して有意に低値(シーメンス vs アボット;p<0.01, シーメンス vs オーツ;p<0.01, シーメンス vs シスメックス;p<0.01, シーメンス vs ロシュ;p<0.01), ロシュは他の4社と比較して有意に高値であった(ロシュvsアボット;p<0.01, ロシュvsシーメンス;p<0.01, ロシュvsオーツ;p<0.01, ロシュvsシスメックス;p<0.01)。

Table 3 Average values for each company before and after BAU conversion

	BAU換算前の各社平均値 (各社の単位)	BAU変換係数	BAU換算後の各社平均値 (BAU/mL)
① アボット	5948 (AU/mL)	0.142	845
② シーメンス	38614 (Ind)	0.017	656
③ オーツ	992 (BAU/mL)	1.0	992
④ シスメックス	172 (U/mL)	5.93	1022
⑤ ロシュ	1227 (U/mL)	1.029	1263
5社の平均値			956
①-④のIgG抗体試薬4社の平均値			879

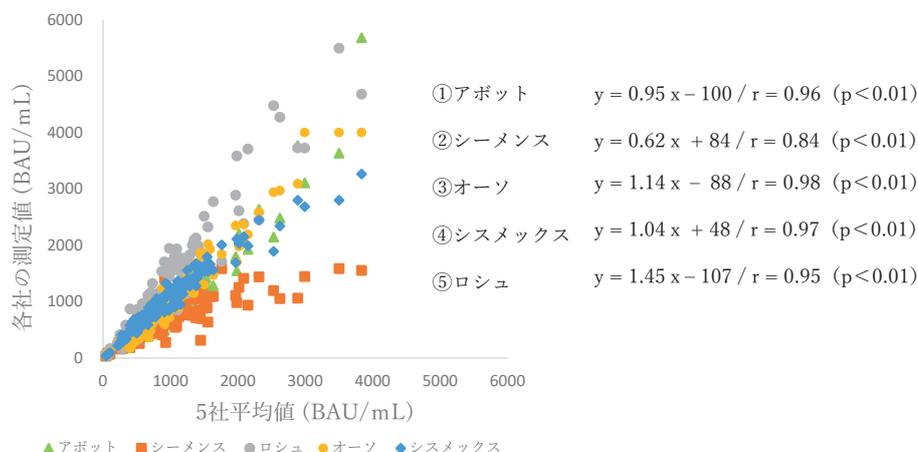


Fig. 1 Correlation between each company's BAU conversion measurement and the average value of the five companies. There was a strong positive correlation across the company, but Siemens was significantly lower than the other four companies, and Roche was significantly higher than the other four.

3) IgG抗体試薬の各社BAU換算後測定値と4社平均値との相関

IgG抗体試薬の各社BAU換算後測定値と4社の平均値との相関をFig. 2に示す。IgG抗体試薬の比較でもシーメンスは $y = 0.68x + 70$ ($p < 0.01$)と有意に低値であった。

4) 4社のIgG抗体試薬の2社ごとでの相関

4社のIgG抗体試薬の2社ごとでの相関をFig. 3に示す。全社で強い正の相関となったが、シーメンスは他のIgG抗体試薬と比較して、有意に低値であった ($p < 0.01$)。

S1-RBDを用いたアボット・シーメンス、S1を用いたオーソ・シスメックスは良好な強い正の相関

であった。また、S1-RBD試薬が有意に低値であった ($p < 0.01$)。

5) シーメンスを除いた3社のIgG抗体試薬と3社平均値の相関

BAU換算係数を用いた抗体価数値が他のIgG抗体試薬と比較して有意に低値であったシーメンスのBAU換算係数を再設定し、試薬間の相関関係を解析した。①アボットの回帰式/相関係数は $y = 0.94x - 73 / r = 0.98$ ($p < 0.01$)。③オーソの回帰式/相関係数は $y = 1.09x - 32 / r = 0.98$ ($p < 0.01$)。④シスメックスの回帰式/相関係数は $y = 1.00x + 78 / r = 0.97$ ($p < 0.01$)であった。3社平均値に対してのシーメンスの回帰式/相関係数は $y = 0.59x +$

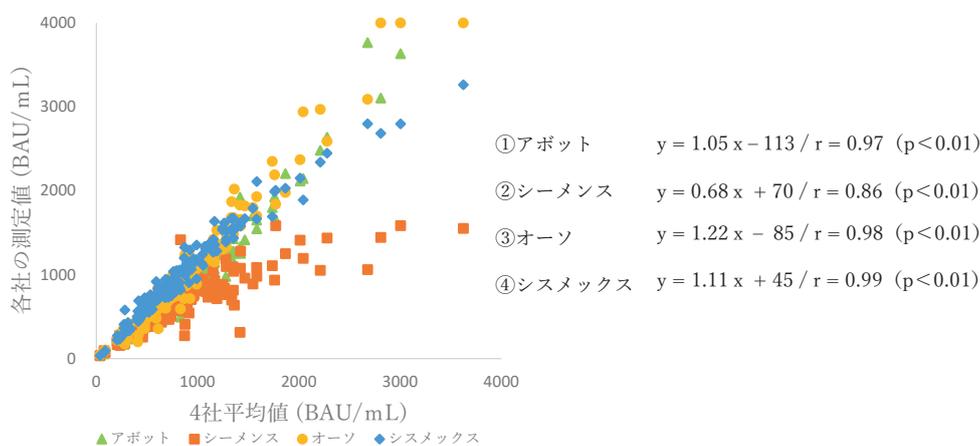


Fig. 2 Correlation between the measured values of IgG antibody reagents after BAU conversion by each company and the average values of the four companies. Compared to IgG antibody reagents, Siemens was also significantly lower.

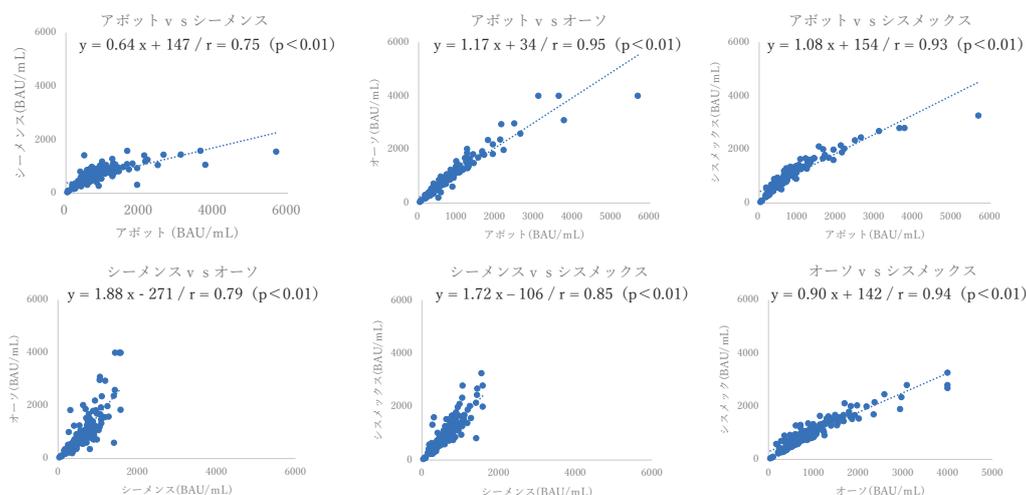


Fig. 3 Correlation of IgG antibody reagents from four companies in each of the two companies. There was a strong positive correlation across the company, but Siemens had significantly lower values compared to other IgG antibody reagents.

106 / r = 0.81であった。BAU換算係数の見直しをするため、(シーメンスを除くIgG抗体試薬3社の傾きの平均:1.01) / (シーメンス試薬の傾き:0.59) × (シーメンス試薬のBAU換算値:0.017) の計算式より、新たなBAU換算係数を求めたところ、BAU換算係数:0.029が新たな値として算出され、他のIgG抗体試薬と良好な相関を得られることが示唆された。

6) 新たな BAU変換係数:0.029を用いた4社のIgG抗体試薬と4社平均値との相関

シーメンスに対する新たなBAU換算係数にて求めた4社のIgG抗体試薬と4社平均値との相関をFig. 4に示す。オーソのみ p = 0.79と有意とならなかったが、その他の試薬では全て有意な強い正の相関となり、シーメンスも新たなBAU換算係数を用いることで良好な強い正の相関となった。

4. 考察

S抗体価はワクチン接種の抗体生着を評価するための一つの指標であり、S抗体価を測定することはSARS-CoV-2ワクチン接種後の効果判定として有益な情報になり得ると考えられる。抗体価の推移は、1回目接種後より2回目接種後が高く、3回目ワクチン接種では更に高い抗体価が測定される。また、年齢や性別も抗体価推移に影響を与えるなど、抗体価の評価には様々な要因が影響するため、それぞれのS抗体試薬の特徴を知ることは重要となる。本検討では、Total試薬のロシュは他のIgG抗体試薬と比較して高値であった。要因として、ロシュ以外の試薬はIgG抗体試薬であるのに対し、ロシュはIgG抗体およびIgM抗体を測定するTotal試薬であるため、過剰に計測された結果であることが推測された。

IgG抗体試薬間ではシーメンスのS抗体試薬が有意に低値であったが、新たなBAU換算係数を算出することで強い正の相関に補正することができた。BAU換算係数は試薬間の抗体価の違いを適正に補正することが可能であり、多施設間で情報共有をするうえでBAU換算係数に着目する事は重要であることが示唆された。

BAU換算係数を用いる利点として、単位をBAU/mLへ変換することで、値の統一化を図ることが挙げられる。シーメンスの抗体試薬は、試薬のカットオフ値を用いてS抗体価の評価を行う際は、抗体価の上昇を捉えるのに十分な性能を要していたが、他社との比較検討では良好な結果が得られなかった。要因として、BAU換算係数の設定は試薬販売当初に設定されたもので、現状のワクチン接種後抗体価に準じた設定ではない点や測定原理・抗体の違いによるものが考えられた。また、本検討はワクチン接種後の高値域の検体を使用しており、ワクチン接種から長期間が経過した低値域の検体では異なる結論が得られる可能性も否定出来ないため、長期間のS抗体価の推移を観察することも必要であると考えられる。

本検討では、新たなBAU換算係数を再設定するために、他のIgG抗体試薬の回帰式の傾きとシーメンスの回帰式の傾きからBAU換算係数:0.029を算出した結果、良好な強い正の相関が得られた。BAU換算係数は試薬間での違いがある事に加えて、測定原理や抗体の違いが影響する。そのため、多施設間の情報共有を行う際にはBAU換算係数の重要性を理解した上で、BAU換算係数を適宜再設定することも念頭に入れておく必要がある。

本検討では、適正なBAU換算係数を再検討し、

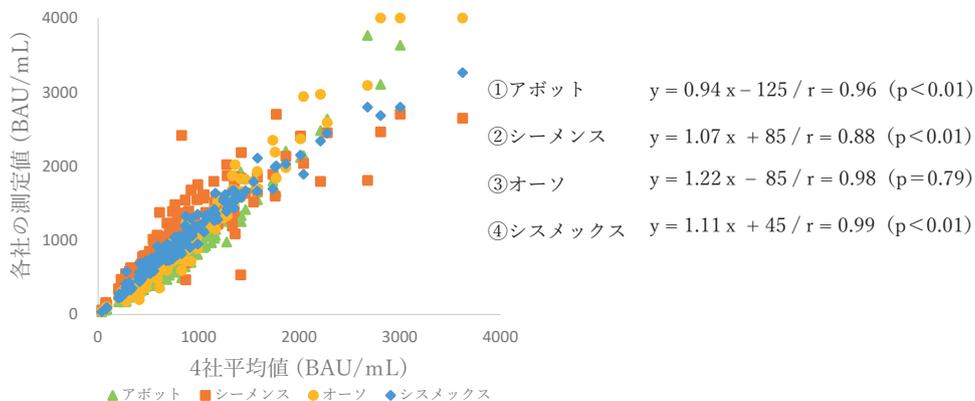


Fig. 4 Correlation between four companies' IgG antibody reagents and four companies' average values using new BAU conversion coefficients. Siemens had a good strong positive correlation with the new BAU conversion factor.

それぞれの試薬間の相関関係を良好なものにした。しかしながら、実際の臨床的情報との関係性については情報を得ることができていない。特に、中和抗体との関係性については将来的な課題となる。一般的に、ワクチン接種後の中和抗体阻害率は接種後2週間を境に漸減することが知られている⁹⁾。この推移から、抗体価と中和抗体の動きは相同性があると考えられるが、各社のS抗体価反応系との連動性は依然として解明できていないのが現状であるため更なる検討が必要であると考ええる。

5. 結語

本検討では、各社抗体試薬を用いたS抗体価の適正化に向けた試みとして、BAU換算係数の活用について検討を行った。適切なBAU換算係数は、試薬間の違いを是正する事が可能であり、多施設間でのデータの偏りを防ぎ、データ管理の重要な因子として活用できることが示された。

本論文の内容は日本医療検査科学会第54回大会にて発表した。

本論文の発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文献

- 1) Gao Z, Xu Y, Sun C, et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect* 2021;54:12-6.
- 2) Guan WJ. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720.
- 3) Adalns D. True COVID death toll could be more than double official count. *Nature* 2022;605:206.
- 4) Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* 2020;586:589-593.
- 5) Keech C, Albert G, Cho I, et al. Phase 1-2 trial of a SARS-CoV- 2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2320-2332.
- 6) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-2615
- 7) Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. *Age Ageing* 2021;50(2):279-283.
- 8) Feng S, Phillips DJ, White T, et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS CoV- 2 infection. *Nat Med* 2021;27(11):2032-2040.
- 9) 新田 誠, 熊谷 康司, 森 考輔, 他. SARS-CoV-2 Spikeタンパク抗体試薬と中和抗体試薬を用いた新型コロナワクチン接種後の抗体価の推移の検討. *医学と薬学* 2022;79(4):557-564.
- 10) Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV- 2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol* 2020; 5 (52):abe0367.
- 11) Y Kanda. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation* 2013) A;48:452-458.

インスリン様成長因子1測定試薬 「エクルーシス試薬 IGF-1」の基礎性能評価

Evaluation of insulin-like growth factor-I measurement reagent
“Elecsys Reagent IGF-1”

安部祥平, 戸来 孝, 遠藤繁之, 小池由佳子

要旨 ロシュ・ダイアグノスティックス社のインスリン様成長因子1 (IGF-1) 血中濃度測定試薬「エクルーシス試薬 IGF-1」の基礎性能評価を行った。精密度, 希釈直線性, 定量限界, 共存物質の影響, 他法との相関, 検体の安定性の6項目について評価を行った。すべての項目で良好な結果が得られ, 日常検査に十分使用できるものと考えられた。また, 冷蔵保存での検体安定性は不安定のため, 2日以内に測定する必要がある。当院では外来診察前検査において成長ホルモン (GH) と同時報告が可能となり, 臨床に寄与するものと考えられた。

Key words IGF-1, ECLIA, IRMA

1. はじめに

インスリン様成長因子1 (insulin-like growth factor-1; IGF-1) は下垂体から分泌される成長ホルモン (growth hormone; GH) の刺激によって, 主に肝臓で産生されるホルモンである。血中 IGF-1 は成長促進作用, インスリン様作用, 細胞の分化・増殖促進作用など多様な作用を有する¹⁾。GHは運動, 睡眠, ストレス, 食事等の影響を受け, 日内変動を示すため, GH単独での分泌能評価は困難である。しかし, IGF-1はこれらの影響を受けず, 日内変動を示さないことが知られている²⁾³⁾。したがって, IGF-1はGH分泌総量を反映しているため単独採血でGH分泌能の評価ができる利点がある¹⁾。従来 of IGF-1測定法は免疫放射定量法 (immunoradiometric assay; IRMA) が主流であり, 病院検査室内での測定は困難であった。この度, 放射性物質を使用しない院内測定が可能な IGF-1血中濃度測定試薬「エクルーシス試薬 IGF-1」が上市さ

れたので基礎性能評価を行った。

2. 対照および方法

1) 対象

検査終了後の残余検体を, 調査研究に使用することに同意した当院外来・入院患者の血清を用いた。なお, 本研究は虎の門病院研究倫理審査委員会の承認を得て実施した (承認番号 2155)。

2) 測定試薬および機器

検討試薬はロシュ・ダイアグノスティックス社の「エクルーシス試薬 IGF-1」, 分析装置は同社のcobas8000を使用した。対照法として試薬は富士レピオ社の「インスリン様成長因子1キット IGF-1 (ソマトメジンC) IRMA 第一」, 分析装置は日立アロカメディカル社のガンマカウンターARC950を使用した。

3) 測定原理

本試薬の測定原理は1-ステップサンドイッチ法による電気化学発光免疫測定法 (electro

Received Mar. 15, 2023; Accepted May 1, 2023
Shohei ANBE, Takshi HERAI, Shigeyuki ENDOU,
Yukako KOIKE
国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 臨床検体検査部
Department of Clinical Laboratory, Toranomon

Hospital
〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2
2-2-2, Toranomon, Minato-Ku, Tokyo, 105-8470
Corresponding author: 安部祥平
TEL: 03-3588-1111 内線 2865
E-mail: shohei.anbe.tora@gmail.com

chemiluminescence immunoassay ; ECLIA) である。第一反応として検体中のIGF結合タンパク質3 (IGF-binding protein ; IGFBP-3) および酸不安定サブユニット (acid-labile subunit ; ALS) からIGF-1を分離させる。続く第二反応でビオチン化抗IGF-1抗体、ルテニウム錯体標識抗IGF-1抗体を混合し、さらにストレプトアビジン磁性粒子を加えてインキュベーションし複合体を形成する。これを磁力によって電極に引き付け、トリプロピルアミンを吸収しB/F分離にて未反応物の除去を行う。複合体は電極への荷電による酸化と、トリプロピルアミンでの還元作用により励起発光を繰り返す。その発光強度を光電子増倍管で測定し、同様の操作をしたキャリブレーションの発光強度から、検体中のIGF-1濃度を算出する。

4) 精密度

ロシュ・ダイアグノスティックス社の「エクルーシス プレチコントロール growth」を使用し、2濃度を2重測定し11日間続けた。得られたデータから一元配置分散分析で併行精度および室内再現精度の変動係数 (C.V.) を算出した。

5) 直線性

IGF-1高濃度患者検体を専用希釈液で希釈系列を作製し各濃度3重測定を行った。

6) 定量限界

日本臨床化学会の方法⁴⁾で定量限界 (LoQ) を評価した。低濃度試料を各濃度5日間2重測定を行い、precision profileにおけるC.V.10%の濃度から求めた。

7) 共存物質の影響

シスメックス社の干渉チェック・Aプラスおよび干渉チェック・RFプラスを添加した血清を3重測定した。得られたデータを分散分析し、対象との有意差 (有意水準5%) が認められた濃度を影響ありとした。

8) 他法との相関

当院入院・外来患者の血清を用い、対照法を説明変数 (x)、本法を目的変数 (y) として測定した。回帰式は標準主軸回帰にて求めた。

9) 検体の安定性

当院入院・外来患者の血清を用い冷蔵保存・凍結保存に分け、2重測定を5日間行った。

3. 結果

1) 精密度

併行精度のC.V.は0.9%、室内再現精度のC.V.は0.9~1.7%であった (Table 1)。

2) 直線性

約1493 ng/mLまで直線性が認められた (Fig. 1)。

3) 定量限界

LoQはC.V.10%で6.2 ng/mLであった (Fig. 2)。

4) 共存物質の影響

遊離型ビリルビンは19.9 mg/dL、抱合型ビリルビンは21.1 mg/dL、ヘモグロビンは500 mg/dL、乳びは1630ホルマジン濁度 (FTU)、リウマトイド因子は500 IU/mLまで有意差は認められなかった (Fig. 3)

Table 1 Reproducibility of IGF- 1 assay by one-way analysis of variance. d.f., degree of freedom

	d.f.	Mean (ng/mL)	SD (ng/mL)	C.V. (%)
Repeatability	11	54.1	0.49	0.9
	11	350.9	3.26	0.9
Intermediate precision	10	54.1	0.90	1.7
	10	350.9	3.11	0.9

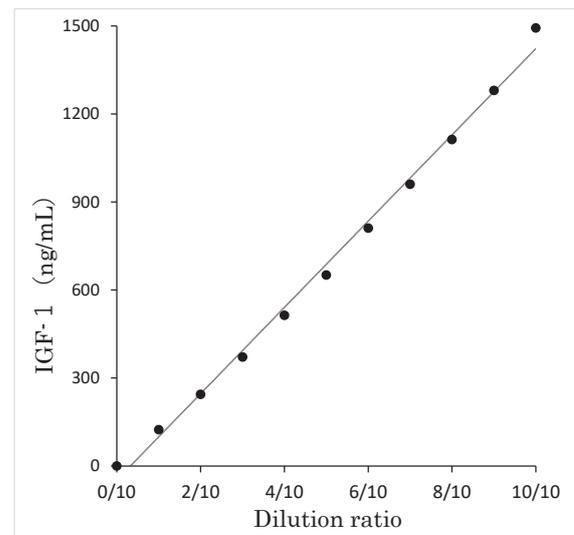


Fig. 1 Dilution linearity.

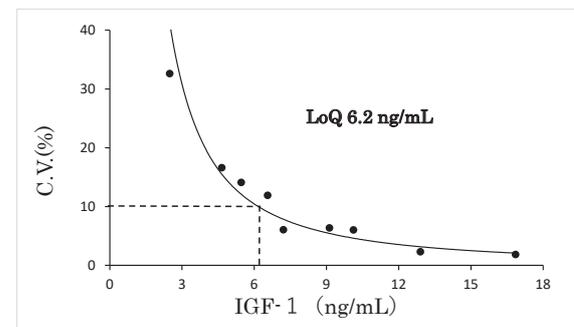


Fig. 2 Limit of quantitation.

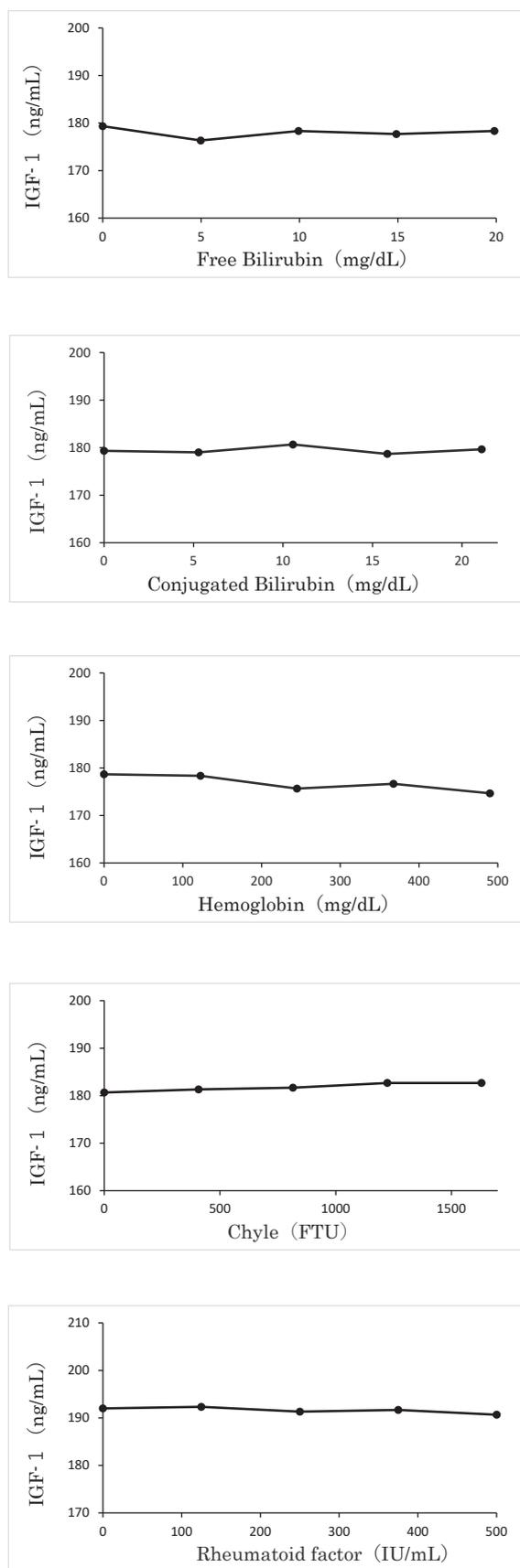


Fig. 3 Effect of interfering substances.

5) 他法との相関

本法と対照法との相関は、検体数 (n) = 80, $y = 0.983x + 10.39$, 相関係数 (r) = 0.982であった (Fig. 4)。

6) 検体の安定性

冷凍保存では5日経過しても安定だったのに対し、冷蔵では3日目から徐々に低下し最大でも約20%の低下が見られた (Fig. 5)。

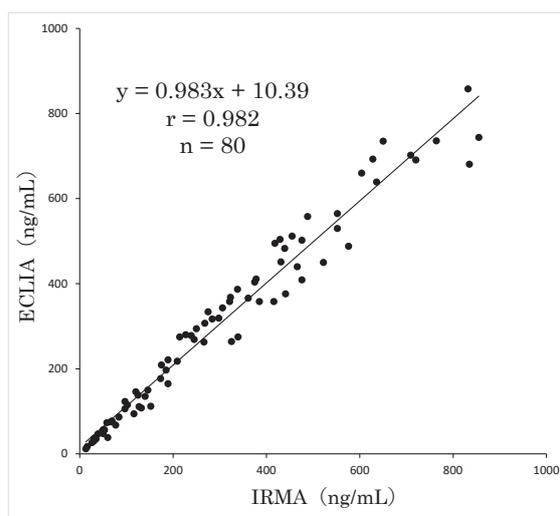


Fig. 4 Correlation between measurement value of IGF-1 by ECLIA and IRMA.

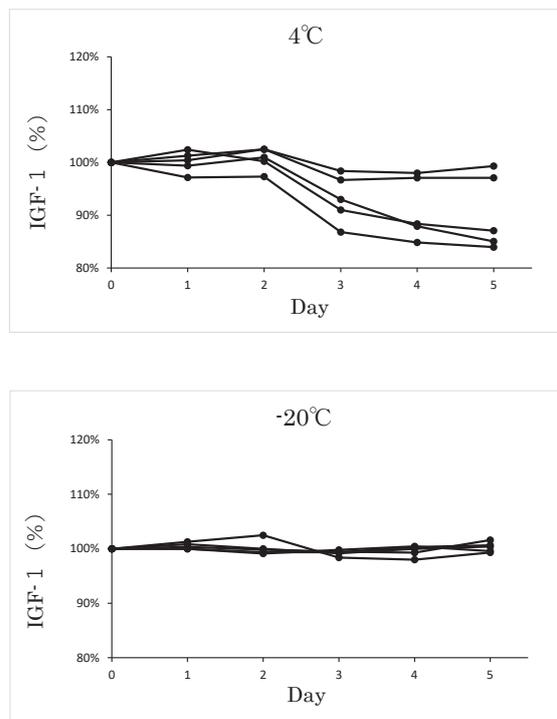


Fig. 5 Stability of samples.

4. 考察

本検討の結果、IGF-1血中濃度測定試薬「エクルーシス試薬IGF-1」の基礎性能（精密度、直線性、定量限界、共存物質の影響）は良好であり、日常検査に十分使用できると考えられた。

検体の保存安定性の検討では、-20℃保存は5日間安定だったのに対し、4℃保存では3日目から測定値の低下が認められた。IGF-1の追加検査等を行うときは検体の保存状況や保存日数に注意する必要がある。

従来のIGF-1基準範囲は性別・年齢別に設定されており⁵⁾、新しい測定法導入時に基準範囲を再設定するのは非常に困難である。本法は対照法との相関が良好であるため対照法の基準範囲をそのまま適用することができる。この点でも本法は日常検査に導入しやすい利点を有すると思われる。

GHは日内変動が大きいことから外来診察時に一回の採血でGH分泌能の評価をするのは困難である。IGF-1は一回採血でGHの評価に使用できるため有用である。しかしIGF-1従来法はIRMAのため院内測定が困難であり、当院では外部委託であったため、結果の報告に時間を要していた。これに対して、本法は院内測定が可能で18分で測定結果が出力されるため、診察前検査が可能となり、臨床に大きく寄与していると考えられる。

5. 結語

IGF-1血中濃度測定試薬「エクルーシス試薬IGF-

1」の基礎特性は良好であった。他法との相関も良好であり日常検査に十分使用できるものと考えられた。また、当院では外来診察前検査においてGHと同時報告が可能となり、先端巨大症患者のモニタリングに非常に有用であることが認められた。

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) 栗本真紀子, 肥塚直美. インスリン様成長因子(IGF)-1およびIGF-2. 日本臨牀2010;68(増刊号7):208-212
- 2) 磯島豪, 横谷進. 小児期のIGF-1や性腺ホルモンの加齢変化. 臨床検査 2012;56:471-475
- 3) 家入蒼生夫, 堀内裕次. ホルモンの測定シリーズ・1下垂体系:1成長ホルモン(GH), プロラクチン(PRL). 検査と技術 2009;3:331-337
- 4) 日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会. 定量分析法における検出限界および定量限界の評価法. 臨床化学2006;35:280-294
- 5) Isojima T, Shimatsu A, Yokoya S, et al. Standardized centile curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels in a normal Japanese population using the LMS method. Endocrine Journal 2012;59:771-780

POCT対応グルコース分析装置グルテストミントⅡの性能評価

Basic performance of the point-of-care testing glucose analyzer Glutest Mint II

木村千紘, 大久保学, 古川聡子, 上杉里枝, 通山 薫

要旨 グルテストミントⅡは併行精度, 室内精度, 希釈直線性, グルテストミントおよび血液ガス測定装置との相関性も良く, 院内の簡易血糖測定に貢献できる有用性が高い分析装置と考えられる。しかしながら, 機器の保管, 使用場所の環境温度が測定値に影響を与えるため, 病棟や外来など現場への注意喚起が必要であり, 臨床症状とは合わない測定値の場合は検査室の自動分析装置や血液ガス装置で測定しグルコース濃度を確認する必要がある。

Key words Point-of-Care Testing, Glutest Mint II, blood glucose measurement

1. はじめに

糖尿病患者の低血糖, 高血糖による急性合併症は患者の予後に影響を与える為, 迅速な血糖測定, 治療開始が重要である¹⁾。検査室の自動分析装置による血糖測定では時間がかかるという問題点があり, 患者の傍らで血糖測定を行いリアルタイムに患者の状態を把握することが重要である。

POCT(Point-of-Care Testing)とは, 患者の傍らでリアルタイムに医師・看護師等の医療従事者が実施し, 診断・治療に有益な情報を得る検査である²⁾。近年, POCT機器の進歩により, 血糖を含め様々な項目が測定できるようになっている。血糖においても多くのメーカーからPOCT対応機器が開発されており³⁾, 当院ではグルコース分析装置グルテストミントを使用していた。今回, 小型・軽量化され, 測定環境の温度が15~40℃の範囲から5~40℃に変更になり, より低温環境下で測定可能となったグルコース分析装置グルテストミントⅡの院内導入に伴い, 基礎的検討を行ったので報告する。

2. 材料・機器

1) 材料

対象は2022年1月~2月に, 当院中央検査部にグルコース測定の依頼があった外来および入院患者の測定直後の血液ガス検体を用いた。また, 健常人ボランティアの肘静脈から採取したヘパリン加血を室温で放置し, グルコース10 mg/dL未満の試料(以下, 低濃度試料)を作成した。低濃度試料にD(+)-グルコース(富士フィルム和光純薬)溶液を添加し, 1000 mg/dL以上のグルコース試料(以下, 高濃度試料)を作成した。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:5617)を得て行った。

2) 測定機器

検討機器はグルテストミントⅡ(以下, 機器本体)とミントセンサーⅡ(以下, センサー), 対照機器にはグルテストミントとミントセンサーを用いた。コントロールはミントセンサーⅡコントロール液Low, Normal, Highの3濃度を用いた(機器, 試薬ともに三和化学研究所)。また, 関連の検討においては血液ガス測定装置RAPIDPoint500e Blood

Gas System (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス)を使用した。

3) 測定原理

電子伝達体として3-(2', 5'-ジスルホフェニルイミノ)-三水素-フェノチアジン-ビス-ナトリウム塩を使用しているフラビンアデニンジヌクレオチド-グルコースデヒドロゲナーゼ (以下, FAD-GDH) 酵素電極法である。血液をセンサーの先端から吸引させると、センサー中のFAD-GDHと血液中のグルコースが反応し、電子伝達体が還元されて還元型電子伝達体が生成する。この還元型電子伝達体量はグルコース濃度に比例しており、電気化学的に酸化することによって電流を生じ、これを測定したあと得られた値をグルコース濃度に換算している。

3. 方法

1) 併行精度

3濃度のミントセンサーIIコントロール液をそれぞれ10回連続測定した。

2) 室内精度

3濃度のミントセンサーIIコントロール液を1日2回、14日間測定した。

3) 希釈直線性

高濃度試料を低濃度試料で10段階希釈し、各試料を1回測定した。

4) グルテストミントとの相関

測定済み血液ガス検体36例を対象にグルテストミントIIとグルテストミントの相関性を検討した。

5) 血液ガス測定装置との相関

測定済み血液ガス検体45例を対象にグルテストミントIIと血液ガス測定装置の相関性を検討した。測定値の差は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) が発行するPOCT国際ガイドラインPOCT12-A3⁴⁾の適合判定基準(基準機に対してグルコース濃度100 mg/dL未満は±12 mg/dL, 100 mg/dL以上は±12.5%以内)に基づき評価した。

6) 温度の影響

2濃度(NormalとHigh)のミントセンサーIIコントロール液を用いて、機器本体とセンサーを冷蔵庫(5±3℃)と孵卵器(37±2℃)にて30分間静置し、室温に戻してからの時間経過とともに測定値の変化を比較した。検討当日の室温は最低温度23℃、最高温度は25℃であった。冷蔵庫と孵卵器に入れる前に測定した値を100%とした。評価は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(グルコースのCVA2.9%)⁵⁾以内を用いた。

4. 結果

1) 併行精度・室内精度

3濃度のミントセンサーIIコントロール液の併行精度のCVは1.7%, 0.9%, 0.8%(平均値:42, 118, 353 mg/dL)であった(Table 1)。

室内精度の日内CVは1.6%, 1.4%, 1.4%, 日間CVは1.6%, 1.9%, 2.0%, 総合CVは2.3%, 2.4%, 2.5%(平均値:41, 119, 352 mg/dL)であった(Table 2)。

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

	Control LOW	Control NORMAL	Control HIGH
Mean (mg/dL)	42	118	353
SD	0.7	1.1	2.8
CV (%)	1.7	0.9	0.8
Max (mg/dL)	43	120	359
Min (mg/dL)	41	117	348

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

	Control LOW	Control NORMAL	Control HIGH
Mean (mg/dL)	41	119	352
Within day CV (%)	1.6	1.4	1.4
Between day CV (%)	1.6	1.9	2.0
Overall CV (%)	2.3	2.4	2.5
Max (mg/dL)	43	126	370
Min (mg/dL)	39	115	330

2) 希釈直線性

911 mg/dLまで原点を通る直線性を認め、より高濃度の試料では測定範囲上限である1000超mg/dLと表示された (Fig. 1)。

3) グルテストミントとの相関

グルテストミントIIとグルテストミントとの相関は、相関係数が $r=0.991$ 、線形関係式が $y=1.03x-15.16$ であった (Fig. 2)。

4) 血液ガス測定装置との相関

グルテストミントIIと血液ガス測定装置との相関は、相関係数が $r=0.998$ 、線形関係式が $y=0.96x+0.83$ であった (Fig. 3)。また、全ての検体がClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) が発行するPOCT国際ガイドラインPOCT12-A3⁴⁾の適合判定基準 (基準機に対してグルコース濃度100 mg/dL未満は ± 12 mg/dL, 100 mg/dL以上は $\pm 12.5\%$ 以内) を満たしていた (Fig. 4)。

5) 温度の影響

機器本体およびセンサーを冷蔵庫に30分間静置後、室温に取り出してから室温に出した直後 (0分後)、10分後、15分後、20分後、40分後に測定を行った。しかし、室温に出した直後 (0分後) は温度エラーが表示され約10分間は測定ができなかった。2濃度ともに、10分後、15分後、20分後の測定値は冷蔵庫に入れる前に比べて高値となった (Fig. 5)。室温に戻して40分後には、許容誤差範囲内となった。

機器本体およびセンサーを孵卵器に30分間静置後、室温に取り出してから室温に出した直後 (0分後)、1分後、6分後、11分後、31分後に測定を行った。しかし、室温に出した直後 (0分後) は温度エラーが表示され約1分間は測定ができなかった。2濃度ともに、1分後、6分後、11分後の測定値は孵卵器に入れる前に比べて低値となった (Fig. 6)。室温に戻して31分後には、許容誤差範囲内となった。

5. 考察

今回、POCT対応機器であるグルコース分析装置グルテストミントIIの基礎的検討を行った。併行精度では、CV1.7%以内であり、グルテストミントと同等な結果であった⁶⁾。また、室内精度の総合CVは2.5%以内であり、トレンド・シフトを認めなかったことにより、精度かつ安定性の高い機器と考える。希釈直線性は911 mg/dLまで原点を通る直線性を認め、当院のグルコースのパニック値である500 mg/dL以上を判定するのに十分な直線性を有していることが確認でき、緊急対応が必要な高血糖状態の判別が可能であると考えられる。

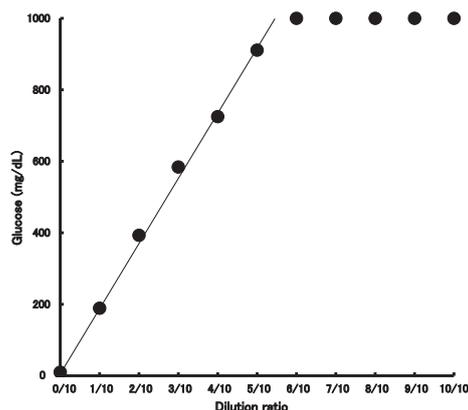


Fig. 1 Dilution linearity for the glucose concentration.

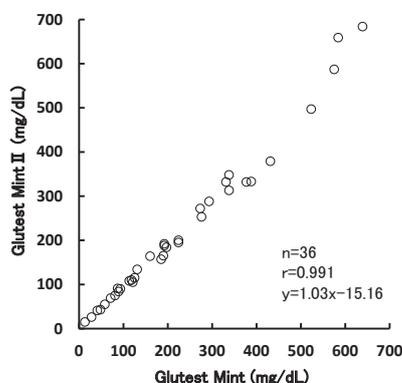


Fig. 2 Correlation of glucose concentration between Glutest Mint II and Glutest Mint measurement.

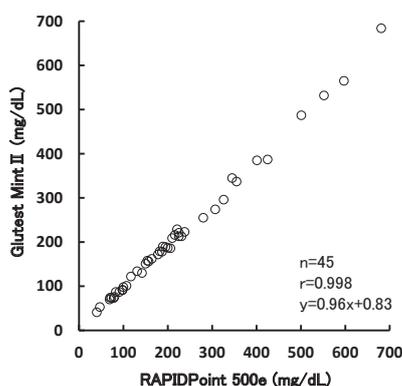


Fig. 3 Correlation of glucose concentration between Glutest Mint II and RAPIDPoint500e measurement.

当院では、診療現場でのグルテストミントの血糖測定には抗凝固剤無添加血を、日常業務時間のみ測定可能な血糖測定にはフッ化ナトリウム (NaF) 添加血を、24時間測定可能な血液ガス測定 (グルコース濃度含む) はヘパリン加血を使用している。本検討の相関では抗凝固剤無添加血を用いた検討はでき

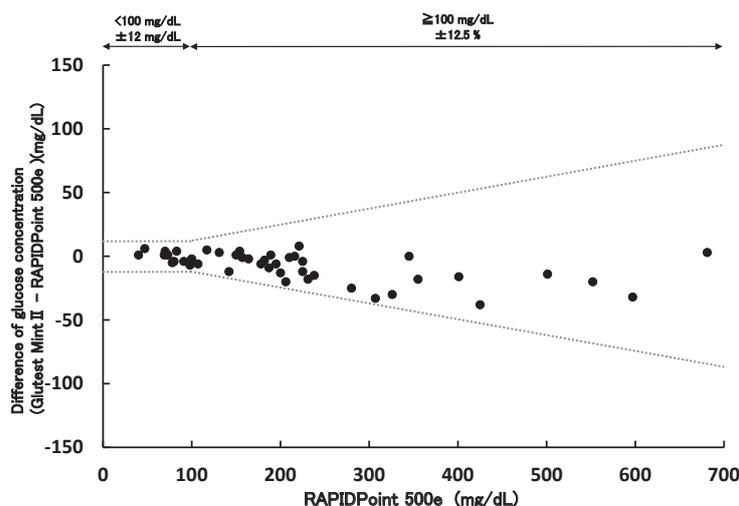


Fig. 4 Scatter plot of the difference of glucose concentration (Glutest Mint II) and reference glucose concentrations (RAPIDPoint500e) Dashed lines represent CLSI POCT12-A3 error criteria.

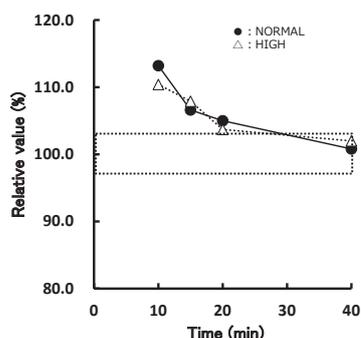


Fig. 5 Effect of low temperature environment. Dashed lines represent coefficient of variation of imprecision. Circle represent normal control, triangle represent high control.

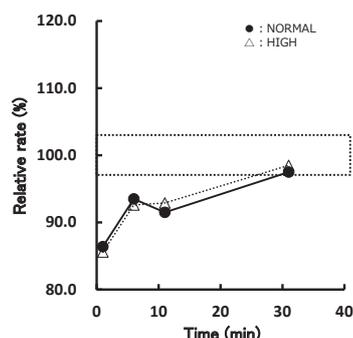


Fig. 6 Effect of high temperature environment. Dashed lines represent coefficient of variation of imprecision. Circle represent normal control, triangle represent high control.

ず、グルテストミントIIはNaF濃度依存的にグルコース濃度が低下するが、ヘパリンの影響は受けない⁷⁾ことから、ヘパリン加血を用いて検討を行った。その結果、グルテストミントIIと院内で既に使用しているグルテストミントの相関は、相関係数が $r=0.991$ 、線形関係式が $y=1.03x-15.16$ と良好な結果であり、問題なくグルテストミントから変更可能と考える。また、グルテストミントIIを用いて測定したグルコース濃度と検査室に提出された検体のグルコース濃度の比較を行った。その結果、相関係数が $r=0.998$ 、線形関係式が $y=0.96x+0.83$ であり、全ての検体がPOCT12-A3の適合判定基準を満たしていたことから、検査室で測定した測定値と同等な測定値が得られると推測する。

患者が自宅で使用する血糖自己測定 (SMBG :

self-measurement of blood glucose) 機器は環境温度の影響を受けることが報告されている⁸⁾。本検討において、POCT対応機器であるグルテストミントII機器本体とセンサーが環境温度の影響を受けるか検討を行った。その結果、機器本体およびセンサーが低温に保管されていた場合、測定値は高値となり時間経過と共に室温測定時の測定値と同等な値となった。本機器の測定原理はFAD-GDHを用いた酵素電極法であり、測定環境の温度の影響は、温度補正機能によって測定値を調整して回避している^{9)・10)}。しかし、冬季を想定した低温時は、過度の正の補正によって偽高値となったと考えられる。また、高温に保管した場合は、測定値は低値となり時間経過と共に室温測定時の測定値と同等な値となったことから、夏季を想定した高温時は、過度の負の補正によ

って偽低値となったと考えられる。測定環境の周囲温度が適用範囲外では温度エラーが表示され測定自体が行えないが、適用温度範囲内（QC測定:15～35℃, 患者測定: 5～40℃）であればエラー表示はなく測定可能である。グルテストミントIIの測定環境の温度範囲が5～40℃となり低温環境下で測定可能となったものの、適用温度範囲内であっても、急激な温度変化により正確に測定が行えていない場合があるため、注意が必要である。グルテストミントIIの添付文書¹⁰⁾には、測定する環境温度が変化した場合は、30分以上なじませてから測定することが望ましいと記載されており、使用方法を遵守する必要がある。今回は、医療従事者が院内で使用することを想定したPOCT機器の検討であることから、冬季、夏季であっても、空調設備などが常に整った環境での保管、使用であることが推測され、5℃以下、40℃以上になることは考え難い。しかしながら、直射日光下へ長時間放置しないなど機器の保管、使用には注意が必要である。

また、現在までに各種干渉物質がPOCT対応機器であるグルコース分析装置の測定値に影響を及ぼすという報告¹¹⁾があるが、今回の検討において各種干渉物質の影響は検討できていない。田中ら⁷⁾はアスコルビン酸、マルトース、尿酸、アセトアミノフェン、クレアチニン、ビリルビンC、ビリルビンF、プラリドキシムヨウ化メチル（PAM）を用いた干渉物質の影響ではPAMは1000 μ g/mLでは測定エラーとなったが、それ以外での物質は影響を認めなかったと報告している。干渉物質の影響は少ないと考えられるが、臨床症状と合わない偽高値、偽低値を疑う場合、測定エラー表示の出た場合は検査室の自動分析装置や血液ガス装置で測定しグルコース濃度を確認する必要がある。

6. 結語

POCT対応グルコース分析装置グルテストミントIIの分析性能は併行精度、室内精度、希釈直線性において良好な結果であった。また、グルテストミントおよび血液ガス測定装置との相関性も良く、院内の簡易血糖測定に貢献できる有用性が高いグルコー

ス分析装置と考えられる。しかしながら、機器の保管、使用場所の環境温度が測定値に影響を与えるため、病棟や外来など現場への注意喚起が必要である。

本論文の発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文献

- 1) 日本臨床検査自動化学会科学技術委員会編. グルコース GLU ; glucose. 日本臨床検査自動化学会会誌 2005;30 (Supplement.1):20-25.
- 2) 日本臨床検査自動化学会POC技術委員会編. POCTの定義. 日本臨床検査自動化学会会誌 2018;43 (Supplement.1):10.
- 3) 日本臨床検査自動化学会POC技術委員会編. POCT対応機器・試薬の一覧. 日本臨床検査自動化学会会誌 2018;43 (Supplement.1):86-145.
- 4) CLSI POCT12-A3 Point-of-Care Blood Glucose Testing in Acute and Chronic Care Facilities, 3rd Edition 2013.
- 5) 日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会編. 生理的変動に基づいた臨床化学検査36項目における測定の許容誤差限界. 臨床化学;35:144-153.
- 6) 安藤敏子, 八馬慶子, 渡邊眞一郎. POCT対応血糖測定機「グルテストミント」の基礎的検討. 医療と検査機器・試薬 2012; 35 (5):765-769.
- 7) 田中景子, 川本龍一, 三宅吉博. グルテストミントIIの基礎性能評価. 新薬と臨床2020;69:362-373.
- 8) 佐瀬正次郎, 太郎良のぞみ, 宮負哲ほか. 血糖自己測定 (SMBG) に及ぼす環境温度における影響について. 医学検査 2020;69:168-178.
- 9) ミントセンサーII添付文書 第2版. 2019.
- 10) グルテストミントII添付文書 第1版. 2019.
- 11) 清水康平, 永友利津子, 小野佳一ほか. メディセーフフィットプロIIの基礎的検討. 医療検査と自動化 2021;46 (5):606-611.

「シグナスオートLD-IF」改良LOTの基礎的性能評価及びLD測定値への影響

Fundamental performance evaluation of “Sigunasuauto LD-IF” improved LOT and influence on LD measurements

勝山祐人¹⁾, 藤波清香¹⁾, 矢野めぐみ¹⁾, 田中康弘¹⁾, 松崎友絵¹⁾
嶋田裕史¹⁾, 小川正浩¹⁾²⁾

要旨 血漿検体における直接サンプリングによる、乳酸デヒドロゲナーゼ (LD) 測定では、血小板等の有形成分が原因とされるLD偽高値化が報告されている。今回我々は、試薬の界面活性剤の濃度変更による血小板の影響を抑えた改良試薬にて、改良前後での基礎的性能評価及びLD測定値への影響について検討をした。改良後試薬は、改良前試薬と同等の基礎的性能を有し血小板回避性能の向上を確認した。試薬改良により、LD偽高値検体の発生件数の減少がみられたが、完全抑制には至らなかった。LD測定時には各施設での運用確認が必要であると考えられた。

Key words Lactic acid dehydrogenase (LD), surfactant, direct sampling

1. はじめに

乳酸デヒドロゲナーゼ (LD) は分子量約34,000のBと分子量約37,000のMの2種類のサブユニットから構成される4量体で、ランダムハイブリッド形成から5種類のアイソザイムが存在する¹⁾。

2020年に発行された日本臨床化学会 (JSCC) の報告に従い、当院においてもLDの常用基準法を国際臨床化学連合 (IFCC) の基準測定操作法と同一の測定方法 (以下IFCC法) へ変更することとなった²⁾。血漿検体を遠心分離後、血漿表面に血小板や白血球等を含む有形成分による浮遊物が発生することがあり、その浮遊物を生化学自動分析装置が直接サンプリングにより吸引した場合、規則性の見られないLD測定値の偽高値が発生することがある³⁾。血漿表面の浮遊物は、不均一に分布しており、僅か

な振動により崩壊しやすく、上清をサンプルカップ等に移すことで均一となりLD偽高値の発生頻度は低下するとされている³⁾。

今回我々は、メーカーよりLD試薬に含まれる界面活性剤の濃度変更による有形浮遊成分への影響を抑えた改良試薬へと切り替わるとの情報入手し、その改良前後での基礎的性能評価及びLD測定値に影響を及ぼす有形成分の一つと考えられる血小板による影響を検討した。

2. 試料および方法

1) 対象

福岡大学病院の外来および入院患者から採取し、目的検査終了後に連結不可能匿名化された残存血漿および血清、もしくは本研究に対して同意が得られた当院職員より採血を行い得られた血漿検体を用い

Received Sep. 9, 2022; Accepted May 26, 2023

Yuto KATSUYAMA¹⁾, Sayaka FUJINAMI¹⁾, Megumi YANO¹⁾, Yasuhiro TANAKA¹⁾, Tomoe MATSUZAKI¹⁾, Hirohumi SHIMADA¹⁾, Masahiro OGAWA¹⁾²⁾

¹⁾ 福岡大学病院 臨床検査・輸血部

Department of Clinical Laboratory and Transfusion Medicine, Fukuoka University Hospital

²⁾ 福岡大学医学部臨床検査医学講座

Department of Laboratory Medicine, School of Medicine, Fukuoka University

〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈七丁目45番1号
7-45-1, Nanakuma, jonan-ku, Fukuoka-shi, Fukuoka, 814-0180, Japan

Corresponding author: Yuto KATSUYAMA

TEL: 092-801-1011 (2263)

E-mail: katsuyama@fukuoka-u.ac.jp

た。なお、本研究は当院倫理委員会の承認（承認番号：U20-10-019）を経て、実施した。

2) 試薬および測定機器

測定試薬はシグナスオートLD-IF（改良後試薬：株式会社シノテストIFCC法）を使用し、対照試薬はシグナスオートLD-IF（改良前試薬：株式会社シノテストIFCC法）を用いた。キャリアプレートにはAalto EC α （株式会社シノテスト）を使用した。測定には臨床化学自動分析装置TBA-c16000（キヤノンメディカルシステムズ株式会社）を用いた。

3) 測定原理

試料中のLDは、L-乳酸を基質としてピルビン酸を生成すると同時に β -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド酸化型（NAD）を β -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド還元型（NADH）に変化させる。NADHは340 nmに吸収極大をもつため、この吸光度の増加速度を測定してLD測定値を求める。

3. 検討方法

1) 正確性

常用参照標準物質JCCLS CRM-001d（検査医学標準物質機構）（以下CRM-001d）を用いて、10重測定し、平均値、標準偏差および変動係数を求め、CRM-001dの実測値がその95%信頼区間内に表示値が含まれているかを確認した。

2) 併行精度

QAPトロール1X, 2X（シスメックス株式会社）及びプール血清（自家調整）を用いて各20重測定し変動係数（以下CV%）を求め、LDの生理的許容幅CVAである3.4%以内を許容基準とした。

3) 室内再現精度

初日にAalto EC α を用いてフルキャリアレーションを実施、以降は毎日ブランクキャリアレーションを実施した。QAPトロール1X, 2Xを1日1回22日間測定し、CV%を求め、LDのCVAである3.4%以内を許容基準とした。

4) 直線性

直線性試料Enzyme High Control Serum（株式会社シノテスト）を生理食塩水にて10段階希釈して試料を調整し、各濃度3重測定を行い、添付文書記載の1,500 U/Lを満たしているかを許容基準とした。

5) 共存物質の影響

干渉チェックAプラス（シスメックス株式会社）をプール血清にて調整後、ビリルビンF（遊離型）およびビリルビンC（抱合型）、ヘモグロビン、ア

スコルビン酸、乳びによるLD測定値への影響を確認した。なお、添加0濃度のLD測定値の3重測定の平均値を100%とした場合、 $\pm 10\%$ 以内を測定値に影響がないと判断した。

6) 検出限界

LD測定値として約5 U/Lに調整した血清試料を生理食塩水にて10段階希釈した試料を作製した。作製した試料を各10重測定し、測定値の平均値と標準偏差（SD）を算出した。生理食塩水の測定値の平均値+2.6 SDと試料の測定値の平均値-2.6 SDが重ならない最小濃度を検出限界とした。

7) 相関性

当院の外来および入院患者から採取し、目的検査終了後に連結不可能匿名化された残存血清検体88例を用いて、改良後試薬を比較対照として改良前試薬との回帰分析を実施し、回帰式および相関係数を算出した。なお、回帰式は標準主軸回帰式を用いて、ブートストラップ法の95%信頼区間に傾き・切片が入っていれば良好と判断した。

8) 血小板回避性能

当院職員1名よりヘパリンNa採血管（ニプロ株式会社）を用いて規定量まで4本採血を行い、各2本ずつを2種類の条件にて遠心分離を行った。遠心後、血漿部分を採取し遠心条件ごとに混ぜ合わせ、それぞれ血小板数の異なるプール血漿を作製した。遠心分離条件は3,000 rpm, 10分（プール血漿A）、1,000 rpm, 10分（プール血漿B）とし、XN-1000（シスメックス株式会社）を用いて血小板数、白血球、赤血球を測定した。プール血漿A・Bともに、白血球や赤血球等は検出されなかった。プール血漿Aの血小板濃度は $0.0 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 、プール血漿Bの血小板濃度は $532.0 \times 10^3 / \mu\text{L}$ であった。プール血漿Aを希釈液としてプール血漿Bを倍々希釈（1倍～512倍）までの9段階の希釈系列を作製し、LD測定値を測定した。プール血漿AのLD測定値を対照として相対値 $\pm 10\%$ 以内を測定値に影響がないと判断した。

9) LD偽高値検体の発生頻度

当院緊急検査室に提出された外来患者および入院患者での、改良前試薬で測定された2,111件（2021年1月）と、改良後試薬で測定された2,157件（2021年2月）を対象とした。当院では、検体提出後、3,500 rpm, 7分遠心分離後、専用ラックに採血管を架設し、機器に投入する直接サンプリングにより測定を行っている。LD偽高値検体の発生頻度の確認手順には、機器に通常のLD測定パラメータに加え、血小板による影響を低減するため、生理食塩水にて検体希釈

を行う希釈LD測定パラメータの設定を行った。両パラメータによるLD測定値間の差が10 %以上の場合のみ再検対象となるように検査情報システム (LIS) の設定を行った。再検対象のうち、サンプルカップへ分注して測定した値 (ベース値) と比較して、採血管から直接サンプリングしたLD測定値が10 %以上上昇した検体を影響があると判断した。上記2つの許容基準の設定は干渉物質の影響と同様に10 %を許容基準として設定を行った。また、改良前試薬と改良後試薬間において、LD偽高値検体の発生頻度に差について、カイ二乗検定を実施し $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありと判定した。統計解析には、JMP Pro 16を用いた。

10) 採血管表層の観察

LD測定値が10 %以上高値を示した検体4例の血漿表層を採取し、Cellspin I (THAR MAC) で専用のチャンバーを用いてスライドガラス上に集細胞遠心を行い、メイギムザ染色後、顕微鏡にて観察を行った。集細胞遠心条件は髄液検体と同様の1000 rpm 2分とした。

11) LD測定値が10 %以上高値を示した検体の測定値分布

9) にてサンプルカップへ分注して測定した値 (ベース値) と比較してLD測定値が10%以上高値となった検体の測定値分布を改良前・改良後試薬間で比較を行った。

4. 成績

1) 正確性

改良前試薬、改良後試薬における10重測定から算出された平均値の95%信頼区間にCRM - 001dの認証値 (430 ± 10 U/L) が含まれていた (Table 1)。

2) 併行精度

QAPトロール1X, 2X, プール血清のCVは改良前試薬 0.30~0.58 %, 改良後試薬0.17~0.32 %と

LDのCVAである3.4 %以下となり良好な結果が得られた (Table 2)。

3) 室内再現精度

改良前試薬 1.00~1.53 %, 改良後試薬0.94~1.22 %とLDのCVAである3.4 %以下となり良好な結果が得られた (Table 3)。

4) 直線性

改良前試薬 3,546 U/L, 改良後試薬 3,528 U/Lまで良好な直線性が得られ、添付文書記載の1,500 U/Lを満たす結果が得られた (Fig. 1)。

5) 共存物質の影響

改良前試薬, 改良後試薬共に、ビリルビンF (遊離型) およびビリルビンC (抱合型), アスコルビン酸は20.0 mg/dL, 乳び3,000ホルマジン濁度までLD測定値に影響は見られなかった。しかし、ヘモグロビン100 mg/dLで添加前と比較し171.9 %の上昇がみられ、その後濃度依存性に高値となりLD測定値に影響した (Fig. 2)。

6) 検出限界

検出限界は改良前試薬 3.4 U/L, 改良後試薬 1.9 U/Lであった (Fig. 3)。

7) 相関性

回帰式は $y = 0.9950x - 1.52$, 相関係数 $r = 0.9999$ となり、ブートストラップ法により求めた95 %信頼区間の傾き (0.989 ~ 1.000)・切片 (-3.21 ~ 0.09) 以内となり良好な結果が得られた (Fig. 4)。

8) 血小板回避性能

改良前試薬 は血小板数 $4.2 \times 10^3 / \mu\text{L}$, 改良後試薬は $66.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ まで影響を認めなかった。その後は、改良前・改良後試薬ともに血小板濃度依存性にLD測定値が高値となり、影響を認めた (Fig. 5)。

9) LD偽高値検体の発生頻度

改良前試薬では、2,111件中10 %以上LD測定値の上昇がみられたのが64件 (全検体の3.0 %), 改良後試薬では2,157件中10 %以上LD測定値の上昇

Table 1 Trueness

	Before improvement	After improvement
Certifild value (U/L)	430±11	
n	10	10
Mean (U/L)	427.0	424.5
SD (U/L)	0.7	0.6
CV (%)	0.16	0.15
Relative error	-0.3	-5.5
95%confidence interval	415.9-438.1	413.4-435.6

Table 2 Within-run precision

	Before improvement			After improvement		
	QAP 1X	QAP 2X	pooled serum	QAP 1X	QAP 2X	pooled serum
n	20	20	20	20	20	20
Mean (U/L)	157.7	395.0	200.0	157.3	393.9	198.0
Max (U/L)	159	397	202	158	395	199
Min (U/L)	156	393	198	156	393	197
Range (U/L)	3	4	4	2	2	2
SD (U/L)	0.9	1.2	0.9	0.5	0.7	0.4
CV (%)	0.58	0.30	0.46	0.32	0.17	0.21

Table 3 Between-day precision

	Before improvement		After improvement	
	QAP 1X	QAP 2X	QAP 1X	QAP 2X
n	22	22	22	22
Mean (U/L)	154.2	390.4	154.5	389.3
Max (U/L)	160	397	158	397
Min (U/L)	150	384	150	382
Range (U/L)	10	13	8	15
SD (U/L)	2.4	3.9	1.9	3.7
CV (%)	1.53	1.00	1.22	0.94

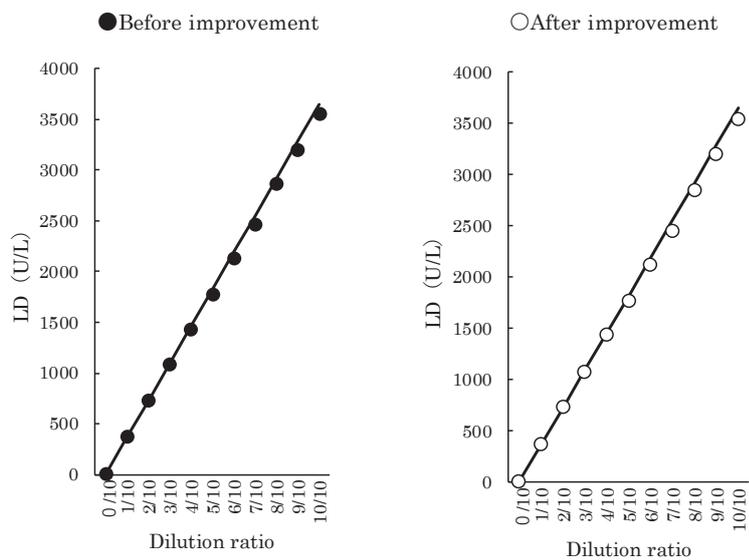


Fig. 1 Dilution linearity. (● Before improvement, ○ After improvement)

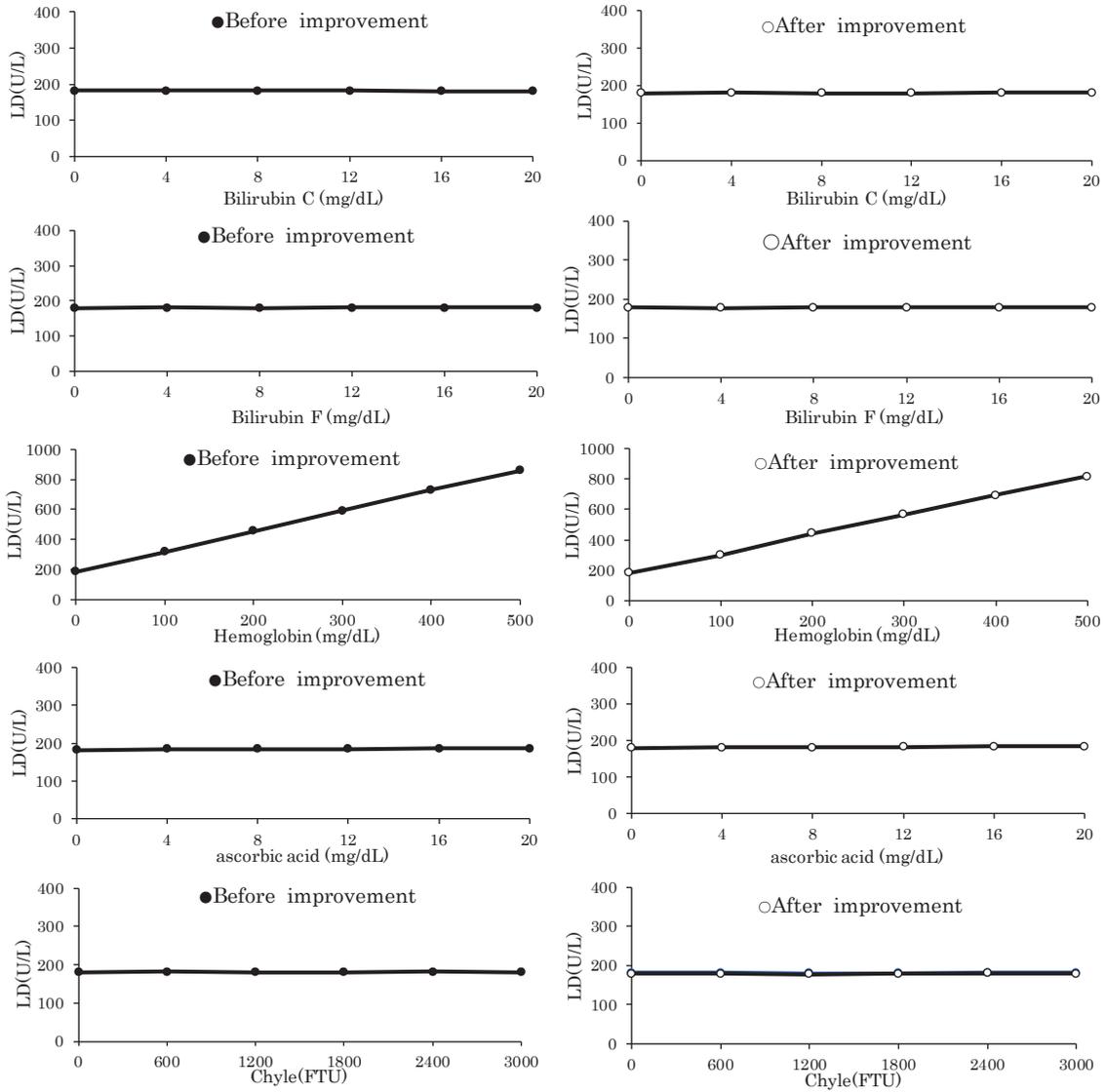


Fig. 2 Effect of interfering substances. (●Before improvement, ○After improvement)

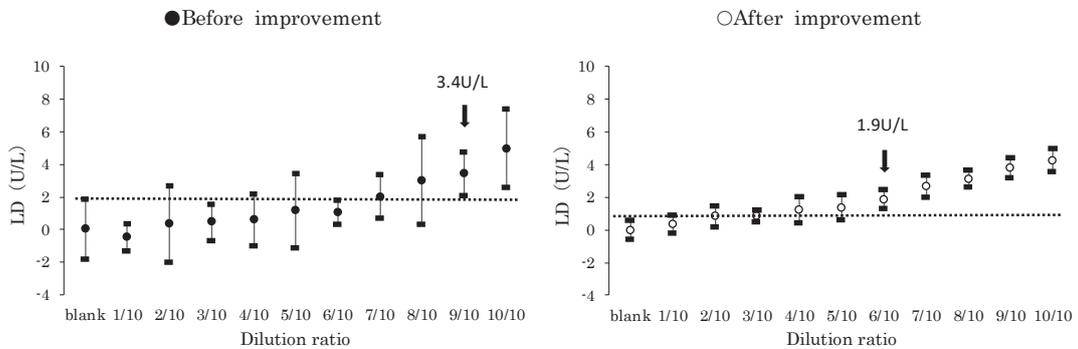


Fig. 3 Limit of detection. (●Before improvement, ○After improvement)

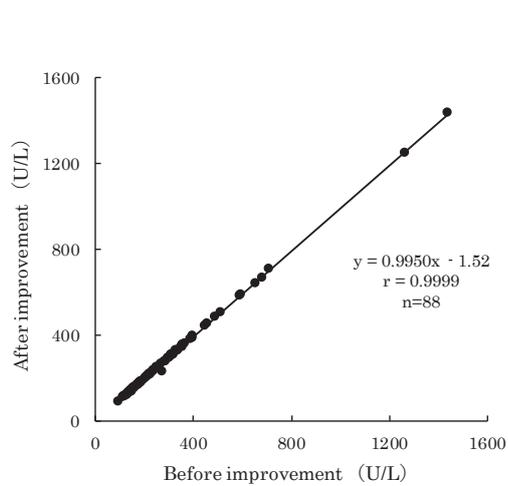


Fig. 4 Correlation Between 'Before improvement' and 'After improvement'

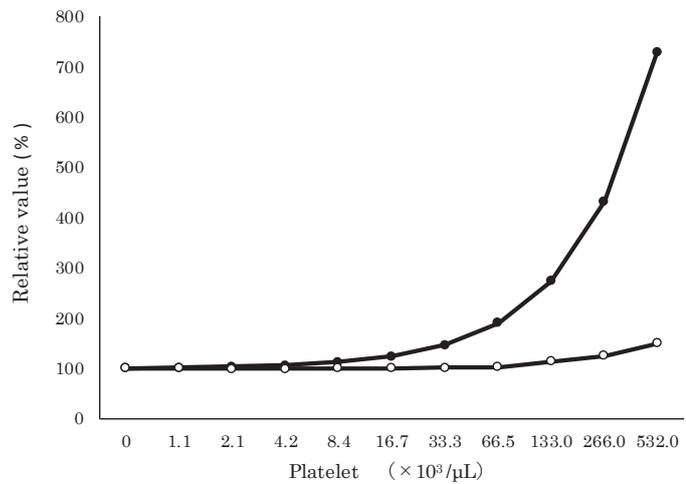


Fig. 5 Effects of platelets
● : Before improvement, ○ : After improvement

がみられたのが35件（全検体の1.6%）であった。改良前・改良後試薬でのLD偽高値検体の発生頻度について、カイ二乗検定を行ったところ、有意差を認めた ($p < 0.05$)。

10) 採血管表層の観察

LD測定値が10%以上高値を示した検体の4件の血漿表層を採取し、スライドガラス上に塗抹した標本を観察したところ、すべての検体において血小板、白血球およびその大小不同の凝集塊が確認された。一部検体においては赤血球も認めた (Fig. 6)。

11) LD測定値が10%以上高値を示した検体の測定値分布

改良前・改良後試薬におけるLD測定値が10%以上高値を示した検体の分布をヒストグラムで表し、Fig. 7に示した。改良前試薬と比較し、改良後試薬では相対値110~139%での発生件数の低下が見られたが、相対値140%以降では改良前・改良後試薬ともに発生件数に大きな変化は見られなかった。

5. 考察

界面活性剤の濃度変更による試薬改良前後での基礎的性能評価を行ったところ、改良後試薬は、改良前試薬と同等の基礎的性能を有し、血小板回避性能は改良前試薬にて血小板数 $4.2 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 、改良後試薬は血小板数 $66.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ と向上が確認できた。界面活性剤は臨床化学分析の分野において、可溶化、洗浄、湿潤、乳化、分散として多くの試薬で利用されている⁵⁾一方で、界面活性剤の種類や濃度により細胞膜透過性が異なる⁶⁾。改良後試薬では改良前試薬と比較し、界面活性剤の濃度を変更するこ

とで、細胞膜透過性が低下し、血小板内のLDの測りこみが抑えられ、LDの血小板回避性能が向上したと考えられた。

当院緊急検査室に提出された外来患者および入院患者での、改良前試薬で測定された2,111件（2021年1月）と、改良後試薬で測定された2,157件（2021年2月）についてLD偽高値検体の発生頻度を確認した。LD測定値がサンプルカップに移して測定した場合と比較して10%以上高値となった検体は、改良前試薬2,111件中64件（3.0%）、改良後試薬2,157件中35件（1.6%）であった。改良前試薬と比較し、改良後試薬の間でLD偽高値検体の発生件数の差について、統計学的検定を行ったところ、有意差を認め、改良後試薬において発生件数の減少が確認できた。また、10%以上高値となった検体4例の血漿表層を採取し、作製した塗抹標本を顕微鏡にて観察したところ、すべての検体において血小板、白血球およびその凝集塊が確認された (Fig. 6)。このことから、血小板がLD測定値に影響を及ぼす有形成分の一つであると考えられた。

LD測定値が10%以上高値となった検体の測定値分布 (Fig. 7) から、改良前後試薬ともに相対値110~139%での発生件数が全体の大半を占めており、改良後試薬ではこの相対値110~139%での発生件数が大きく低下していた。しかし、相対値140%以降では改良前後ともに発生件数に大きな変化は見られず、改良後試薬においても最大でLD測定値が相対値238%上昇した検体が確認された。これは、検体の採血管表層を観察した結果より、採血管表層に多数の血小板および白血球の大小不同の凝集塊を

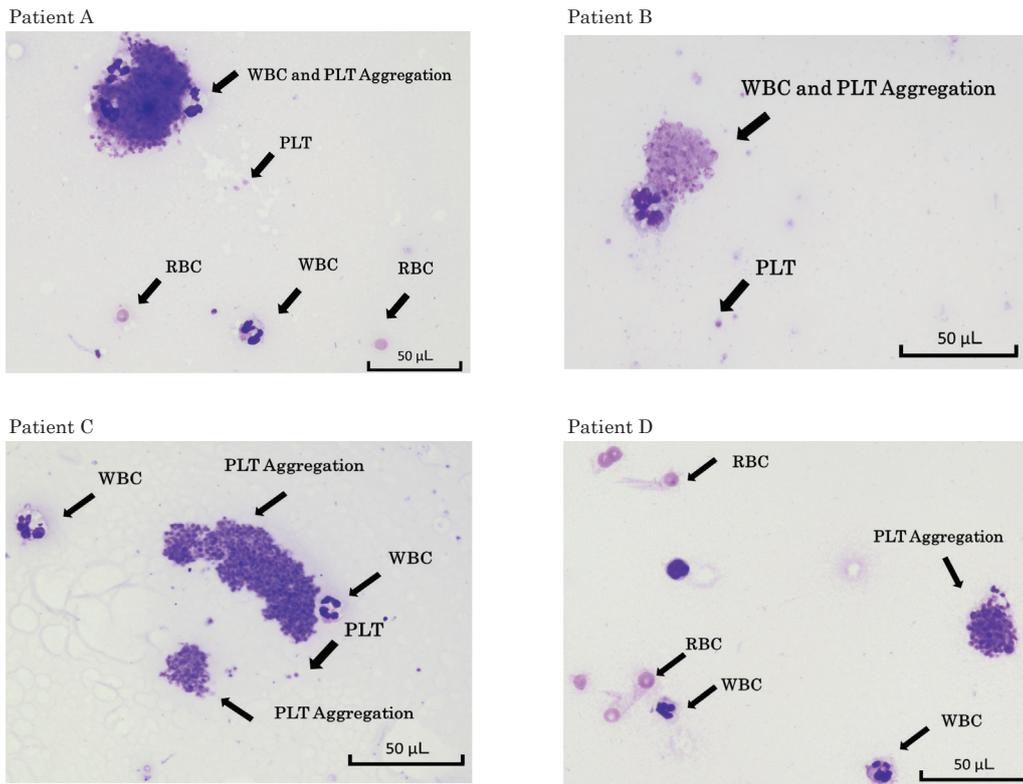


Fig. 6 Smear image of plasma sample surface

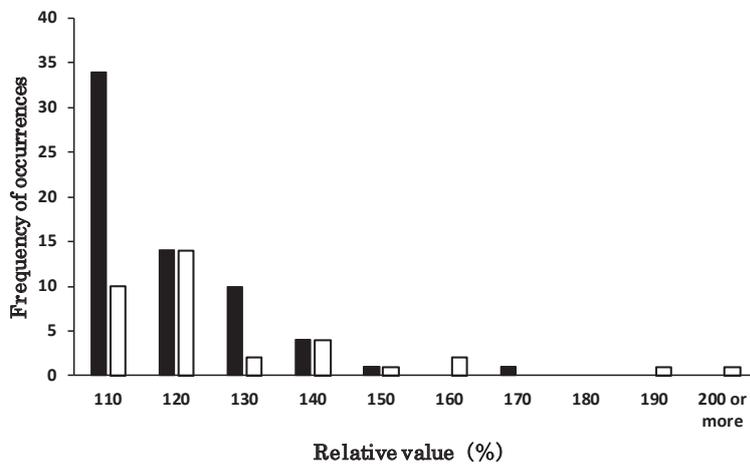


Fig. 7 Frequency of occurrences
 ■ Before improvement, □ After improvement

多数認め、LD測定値の上昇度は機器が直接サンプリング時に吸引した凝集塊の大きさに依存すると推察された。相対値140%以上の検体においては、改良後試薬の血小板回避性能を大きく超える、血小板の凝集塊を機器が吸引した結果、改良後試薬におい

てもLD偽高値検体が発生したと考えられた。このことから、試薬改良では根本的な原因である採血管表層の血小板等の浮遊物等の発生を抑制できないため、試薬改良によるLD偽高値検体の完全な抑制は難しいと考えられた。

6. 結論

LD測定試薬においては、直接サンプリングによる測定を行う場合には、LD測定値への影響に注意する必要があると考えられた。LD試薬導入時は、血小板等の有形成分による浮遊物等の影響を考慮に入れるとともに、測定機器や遠心分離条件、採血管等の複合的な要因を考慮した上で、各施設での運用を構築することが望ましいと考えられた。

本論文の要旨は、日本医療検査科学会第53回大会にて発表したものである。

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) 金井正光, 奥井伸生ほか編. 臨床検査法提要, 第35版, 金原出版;2020;626-630
- 2) 前川真人. ALP・LDの測定法変更を行うにあたってのご連絡とお願い 別紙. 一般社団法人日本臨床化学会, 2020
- 3) 堀井隆, 山田俊幸. 採血管からの直接サンプリングでみられる乳酸脱水素酵素 (LD) 異常値の原因について. JJCLA. 2005;30 (3):289-292
- 4) 伊藤幸紀, 廣田雅子. 生化学自動分析装置における血漿検体用採血管からの直接サンプリングによる測定値への影響. 医療検査と自動化. 2022;47:20-28
- 5) 松木伸司. 試薬調整における緩衝液・界面活性剤・防腐剤の使い方. 医療と検査機器・試薬. 2009;32 (6):760-765
- 6) 溝口誠. 界面活性剤の生化学的応用. 日本油化学学会誌. 2000;49 (1):11-16

唾液を用いた SARS-CoV-2 抗原定性キットの性能評価

Evaluation of novel SARS-CoV-2 antigen detection kit for Saliva

幸 緩南¹⁾, 村井良精¹⁾, 片山雄貴¹⁾, 佐藤勇樹¹⁾, 葦澤慎也¹⁾, 遠藤明美¹⁾
浅沼康一¹⁾, 高橋 聡¹⁾²⁾

要旨 唾液を検体種とする SARS-CoV-2 抗原定性キット「イムノエース®SARS-CoV-2 Saliva」(以下, イムノエース) および SARS コロナウイルス抗原キット「エスプライン®SARS-CoV-2 N (以下, エスプライン)」を用いて, それぞれの性能を評価した。全100件中, 比較対象として用いた抗原定量検査との判定一致率はイムノエースで38%, エスプラインで55%であった。また, 検体中の抗原量が低下するほど抗原定量検査と結果が乖離する傾向を認めた。発症直後など十分な抗原量が含まれる検体に対しては有用となるが, 臨床症状と結果が乖離する際には, 確認検査が必要であると考えられる。

Key words SARS-CoV-2, antigen qualitative test, Saliva

1. はじめに

新型コロナウイルス感染症は, 2019年12月に中国武漢で発生した重症急性呼吸器コロナウイルス2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2:SARS-CoV-2) によって引き起こされる¹⁾。本邦においても, 2023年5月6日の時点で累計感染者数3000万人, 死者数7万人を超えており, 長期にわたって感染が流行している²⁾。新規感染者の増加を防ぐためには, 感染を早期に発見し, 治療あるいは隔離措置等の対応を行うことが重要であり, 鼻咽頭ぬぐい液, 鼻腔ぬぐい液, 唾液あるいは喀痰を検体種として, 核酸増幅法検査や抗原定性・定量検査など様々な検査が実施されている³⁾。この中で唾液は, 採取が簡便で侵襲性も低く, 採取時に医療従事者への感染拡散リスクが低いことから, これを検体として利用することは多くの利点がある。また, イムノクロマトグラフィーを原理とする抗原定性検査は高

額な測定機器を必要とせず, 操作も簡便なため, 検査体制が整備されない施設においても速やかに導入が可能であり, 高い特異性を有することも報告されている⁴⁾。すなわち, 採取および検査の実施が簡便である唾液を用いた抗原定性検査は, 感染流行期における感染者の検出に果たす役割は大きいことから, その検査試薬には十分な性能が求められる。

今回, 新たに唾液を対象とした SARS-CoV-2 抗原定性検査キット「イムノエース®SARS-CoV-2 Saliva」が開発された。さらに, 従来用いられてきた抗原定性検査試薬「エスプライン®SARS-CoV-2 N」も, 唾液を新たに検体種として利用することが可能となった。そこで我々は, これらの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

札幌医科大学附属病院において, 2020年11月か

Received May 28, 2023; Accepted Jun. 6, 2023
Kanna KO¹⁾, Ryosei MURAI¹⁾, Yuki KATAYAMA¹⁾, Yuki SATO¹⁾, Shinya NIRASAWA¹⁾, Akemi ENDOH¹⁾, Koichi ASANUMA¹⁾, Satoshi TAKAHASHI¹⁾²⁾

¹⁾ 札幌医科大学附属病院 検査部

Division of Laboratory Medicine, Sapporo Medical University Hospital

²⁾ 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

〒060-8543 北海道札幌市中央区南1条西16丁目291番地

Corresponding author: 幸 緩南

TEL: 011-611-2111 (内線: 36450)

FAX: 011-615-3646

E-mail: kou.k@sapmed.ac.jp

ら2022年7月の間にSARS-CoV-2感染が確認された患者あるいは感染が疑われて検査を行った患者および職員、さらに、行政機関を介して検査依頼された感染疑い者の唾液残余検体計100件を用いた。検体の内訳は、抗原定量検査あるいは核酸増幅法検査にて陽性あるいは陰性と判定され、検査後に-80℃で保存された検体それぞれ80件および20件を用いた。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行った（承認番号342-49）。

2) 測定試薬および機器

検討試薬にはイムノエース® SARS-CoV-2 Saliva（株式会社タウンズ、以下イムノエース）とエスプライン® SARS-CoV-2 N（富士レビオ株式会社、以下エスプライン）を用い、それぞれ試薬の添付書に従い、検査を行った。なお、陽性と陰性の判定は2名以上で行い、判定結果が一致することを確認した。比較対照として、抗原定量検査であるルミパルスプレスト® SARS-CoV-2 Ag（以下、ルミパルス）を用い、全自動化学発光免疫測定装置ルミパルス® L2400（いずれも富士レビオ株式会社）にて測定した。ルミパルスは0.67 pg/mL以上を陽性として解析した。

3) 抗原定量検査との陽性・陰性一致率の評価

ルミパルスによる抗原定量検査を基準として、各種抗原定性検査試薬の陽性・陰性一致率を比較した。

4) 各濃度域における各種抗原定性検査と抗原定量検査との一致率

得られた抗原定量値より1,000 pg/mL以上、200-1,000 pg/mL、100-200 pg/mL、100 pg/mL未満に分類し、それぞれの濃度における各種抗原定性検査との判定一致率を求めた。

5) 各種抗原定性検査における検出能の評価

さらに、ルミパルス陽性かつ1,000 pg/mL以下の検体において、イムノエースとエスプラインの判定結果より、3つの群（いずれも陽性群、イムノエース陰性かつエスプライン陽性群、いずれも陰性群）に分類し、各群の抗原定量値を比較した。なお、統計解析はSAS Platform JMP Pro version 16.0.0（SAS Institute Japan株式会社）を用い、Steel-Dwass検定によって $p < 0.05$ の場合、有意差ありと判定した。

3. 成績

全100件の、ルミパルスにおける判定結果の内訳は陽性80件、陰性20件であった。ルミパルスの結果を基準としたイムノエースの判定一致率、感度および特異度はそれぞれ38%（38件/100件）、22.5%（18件/80件）、そして100%（20件/20件）であっ

た。一方、エスプラインのそれは、それぞれ55%（55件/100件）、43.8%（35件/80件）、そして100%（20件/20件）であった。イムノエースおよびエスプラインとルミパルスとの判定乖離例は、全てルミパルス陽性であった（Table 1a, b）。さらに陽性80件を抗原定量値ごと（1,000 pg/mL以上、200-1,000 pg/mL、100-200 pg/mL、100 pg/mL未満）に分類し、各群における陽性率を求めたところ、イムノエースはそれぞれ、100.0、43.8、20.0、2.0%であったのに対し、エスプラインのそれは、100.0、93.8、60.0そして16.0%であった（Table 2）。また、エスプラインとイムノエースの判定結果乖離例は全てエスプライン陽性、イムノエース陰性であった。さらに、ルミパルス陽性検体のうち、エスプラインおよびイムノエース陰性群、エスプライン陽性イムノエース陰性群、そしてエスプラインおよびイムノエース陽性群の抗原定量値の中央値はそれぞれ、9.60 pg/mL（0.74-245.22 pg/mL）、168.54 pg/mL（29.27-519.50 pg/mL）、そして、507.81 pg/mL（43.62-910.76 pg/mL）であり、エスプライン陽性イムノエース陰性群とエスプラインおよびイムノエース陽性群でのみ $p = 0.07$ と有意な差を認めなかった（Fig. 1）。

4. 考察

新たに開発されたイムノエース® SARS-CoV-2 Salivaとエスプライン® SARS-CoV-2 Nの性能評価を行った。ルミパルスプレスト® SARS-CoV-2 Agによって得られた結果を基準とし、これらの感度および特異度を求めたところ、イムノエースは感度22.5%、特異度100%、エスプラインは感度43.8%、特異度100%であった。3法で判定結果が乖離した検体は全てルミパルス陽性であり、エスプラインとイムノエースの判定結果が乖離した検体は全てエスプライン陽性、イムノエース陰性であった。また、ルミパルス陽性検体における、各群（エスプラインおよびイムノエース陰性群、エスプライン陽性イムノエース陰性群、エスプラインおよびイムノエース陽性群）の抗原定量の中央値はそれぞれ、9.60 pg/mL（0.74-245.22 pg/mL）、168.54 pg/mL（29.27-519.50 pg/mL）そして507.81 pg/mL（43.62-910.76 pg/mL）であり、エスプラインおよびイムノエース陰性群は他の2群より有意に低値であった。今回、エスプライン陽性イムノエース陰性群とエスプラインおよびイムノエース陽性群に有意な抗原量の差を認めなかったが、エスプラインの方がルミパルスとの判定一致率が高く、核酸増幅法検査と比較した既報⁵⁾も同様の結果が得られていることから、判定乖離の

Table 1 Concordance between the results of antigen qualitative tests and Lumipulse Presto SARS-CoV-2 Ag.

a

		Lumipulse Presto SARS-CoV-2 Ag (+) ≥0.67 pg/mL		total
		(+)	(-)	
imunoAce SARS-CoV-2 Saliva	(+)	18	0	18
	(-)	62	20	82
total		80	20	100

Concordance rate
Sensitivity: 22.5 %
Specificity: 100 %

b

		Lumipulse Presto SARS-CoV-2 Ag (+) ≥0.67 pg/mL		total
		(+)	(-)	
Espline SARS-CoV-2 N	(+)	35	0	35
	(-)	45	20	65
total		80	20	100

Concordance rate
Sensitivity: 43.8%
Specificity: 100 %

Table 2 Analytical performances of imunoAce SARS-CoV-2 Saliva and Espline SARS-CoV-2 N for quantitative antigen test using 80 positive and 20 negative saliva specimens.

Quantitative antigen values	N	imunoAce SARS-CoV-2 Saliva	Espline SARS-CoV-2 N
≥1000 pg/mL	9	100.0(65.5-100.0)	100.0(65.5-100.0)
200-1000 pg/mL	16	43.8(23.1-66.8)	93.8(69.7-100.0)
100-200 pg/mL	5	20.0(2.0-64.0)	60.0(22.9-88.4)
<100 pg/mL	50	2.0(0.0-11.5)	16.0(8.1-28.8)
All antigen value	80	22.5(14.6-32.9)	43.8(33.4-54.7)
Specificity (%[95%CI])	20	100.0(81.0-100.0)	100.0(81.0-100.0)

原因は検出感度によるものと推察された。これまで、発症7日以内に採取された検体には平均800 pg/mLもの抗原量が含まれることが報告されている⁶⁾。さらに、発症から4日以内の検体においては、唾液検体の場合、検体中に含まれる抗原量は鼻咽頭ぬぐい液よりも多く、日数の経過とともに抗原量が逆転す

ることが報告されている^{7),8)}。今回検討で用いた陽性検体のほとんどは他施設からの依頼検体であるため、発症の有無や発症からの経過日数などの臨床背景を確認することはできていないが、イムノエースは656.26 pg/mL、エスプラインでは252.67 pg/mL以上の抗原量の検体は全て陽性と判定できており、

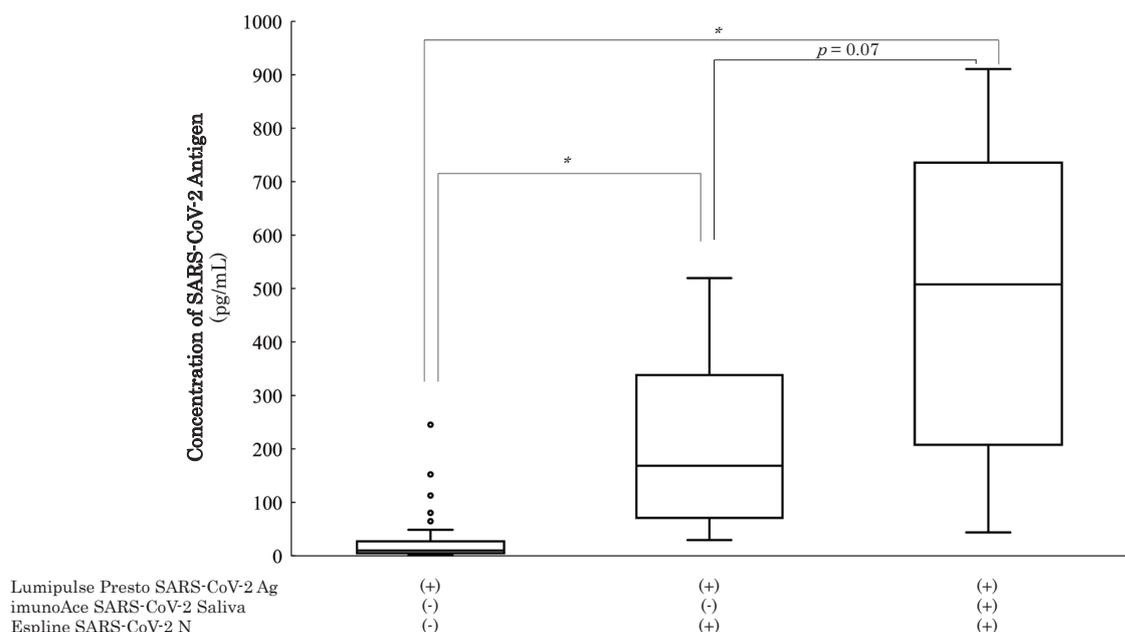


Fig. 1 Comparison of antigen levels in each group based on imunoAce SARS-CoV-2 Saliva and Espline SARS-CoV-2 N results in the groups under 1000pg/mL (* $p < 0.05$).

今回検討した2試薬は発症から早期であれば適切に判定する可能性が高いと考えられる。また、咽頭後壁由来検体などでは採取時期によってウイルス含有量が異なることが報告され、唾液においても、早朝から昼にかけて差を認めないものの、早朝と夜では早朝に採取した唾液の方がウイルス量を多く含んでいることが報告されている⁹⁾⁻¹¹⁾。今回の検体についても、採取時期は不明であるが、早朝の唾液検体を用いることは、本試薬をさらに有効利用できると考える。

今回検討した抗原定性検査試薬は、陰性検体20件と少ないものの、いずれも偽陽性反応を認めず、十分な抗原量を含む検体に対しては有用である。唾液検体は被験者自身で検体採取可能で、両試薬の測定原理であるイムノクロマトグラフィー法は、操作が簡便で検査時間も30分以内と比較的短いことから、特殊な検査機器を有しない医療機関や外来診療の場において有用であると考えられる。ただし、臨床症状や患者背景を鑑み、必要に応じて抗原定量検査や核酸増幅法検査のような高感度な検査法を組み合わせることが望ましい。

5. 結語

SARS-CoV-2抗原定性キット「イムノエース® SARS-CoV-2 Saliva」および「エスプライン® SARS-

CoV-2 N」は、十分な抗原量を有する検体において検出可能であり、操作も簡便であることから有用な検査であるが、臨床症状と結果が乖離した際には、他の検査法にて確認が必要と考えられる。

本論文の発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文献

- 1) Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:221-236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902.
- 2) 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症の発生状況。 <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001057021.pdf> (2023年5月6日アクセス)
- 3) 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 病原体の指針 第6版。 <https://www.mhlw.go.jp/content/000914399.pdf> (2023年2月9日アクセス)
- 4) Narumi N, Kondo T, Sato Y, et al. Analysis of diagnostic performance and factors causing

- nonspecific reactions in SARS-CoV-2 rapid antigen detection tests. *J Infect Chemother.* 2023; 29: 157-162. doi: 10.1016/j.jiac.2022.10.007.
- 5) Terada N, Akashi Y, Takeuchi Y, et al. Prospective study of three saliva qualitative antigen testing kits for the detection of SARS-CoV-2 among mainly symptomatic patients in Japan. *J Infect Chemother.* doi: 10.1016/j.jiac.2023.03.005.
 - 6) Ishii T, Sasaki M, Yamada K, et al. Immunochromatography and chemiluminescent enzyme immunoassay for COVID-19 diagnosis. *J Infect Chemother.* 2021;27:915-918. doi: 10.1016/j.jiac.2021.02.025.
 - 7) Yokota I, Sakurazawa T, Sugita J, et al. Performance of Qualitative and Quantitative Antigen Tests for SARS-CoV-2 Using Saliva. *Infect Dis Rep.* 2021;13:742-747. doi:10.3390/idr13030069.
 - 8) 谷本佳彦, 森愛, 宮本園子ほか。SARS-CoV-2 検出検査のRT-qPCR法と抗原定量法の比較。 *IASR* 2021;42:126-128.
 - 9) Hung DL, Li X, Chiu KH, et al. Early-Morning vs Spot Posterior Oropharyngeal Saliva for Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection: Implication of Timing of Specimen Collection for Community-Wide Screening. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7:ofaa210. doi:10.1093/ofid/ofaa210.
 - 10) Katayama Y, Murai R, Moriai M, et al. Does the timing of saliva collection affect the diagnosis of SARS-CoV-2 infection? *J Infect Chemother.* 2022;28:1012-1014. doi:10.1016/j.jiac.2022.03.009.
 - 11) Vilorio Winnett A, Porter MK, Romano AE, et al. Morning SARS-CoV-2 Testing Yields Better Detection of Infection Due to Higher Viral Loads in Saliva and Nasal Swabs upon Waking. *Microbiol Spectr.* 2022 21;10(6):e0387322. doi:10.1128/spectrum.03873-22.

HBs 抗原測定試薬における機種間差の比較検討

Comparative study of differences between instruments for HBs antigen assay reagent

西原晴菜¹⁾²⁾, 山崎真一¹⁾²⁾, 毎田昇平¹⁾²⁾, 中村友紀子¹⁾²⁾, 横崎典哉¹⁾

要旨 B型肝炎ウイルス (HBV) 表面抗原である HBs 抗原の定量測定は、B型肝炎患者の予後や治療効果の判定マーカーとしての有用性が注目されている。今回、ARCHITECT アナライザ-i2000SR, HISCL-5000, ルミパルス PrestoII, cobas8000 (e801) の4機種において HBs 抗原測定試薬の判定一致率及び相関について比較検討を行った。各試薬間の一致率は最終判定では 100 % 一致したが、試薬特性の違いや検体の処理不良により初検で不一致が生じた検体が見られた。また、各試薬は高い相関性を認めたが、回帰式の傾きに差が見られ、WHO 標準品の世代間差、測定原理の違いによる影響が示唆された。

Key words HBV, HBs antigen, Difference between instruments, WHO standard

1. はじめに

B型肝炎ウイルス (HBV) は、ヘパドナウイルス科オルソヘパドナウイルス属に分類されるウイルスであり、芯 (コア) と外被 (エンベロープ) の2重構造を持っている。HBs 抗原 (Hepatitis B virus surface antigen) は HBV の表面抗原であり、エンベロープに存在している。また、血液中にはウイルス本体の他に HBV 不完全粒子 (中空粒子)、小型球形粒子、桿状粒が存在しており、いずれも肝細胞内に侵入した HBV 複製時に産生され、表面に HBs 抗原を有する¹⁾。

我が国では、1964年に売血から献血への移行や輸血製剤の HBs 抗原スクリーニング検査導入、HBs 抗原陽性者への告知を行ったことなどによって B 型輸血後肝炎は著減し、現在ではほとんど認められなくなった²⁾。また、妊婦への HBs 抗原検査が実施されるなどの母子感染防止事業が実施されるようにな

り、2016年10月からは B 型肝炎ワクチンの定期予防接種が開始された。このような取り組みにより、若年者の HBs 抗原陽性者は減少傾向を示しているが、近年は性交渉を主な原因とした水平感染による成人の B 型肝炎の感染が問題となっている³⁾⁴⁾。

B型肝炎治療ガイドラインにおいて、抗ウイルス治療での長期目標は HBs 抗原の消失とされており、B型肝炎の治療では HBs 抗原の経時的観察が重要とされている⁵⁾。また、HBV 既往感染者では、HBs 抗原が陰性化し治療が完了した後に免疫抑制剤や化学療法を受けることで、HBV が再度増殖し再活性化が生じる場合がある。免疫抑制療法や化学療法開始前には HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体を測定し、HBV キャリアまたは既往感染者の場合には速やかに核酸アナログの投与が開始され再活性化を防ぐ対応が求められる⁶⁾。

近年、HBs 抗原の定量測定は B 型肝炎患者の予後や治療効果の判定マーカーとしての有用性が注目さ

Received May 20, 2023; Accepted Jun. 22, 2023
Haruna NISHIHARA¹⁾²⁾, Shinichi YAMAZAKI¹⁾²⁾,
Shohei MAIDA¹⁾²⁾, Yukiko NAKAMURA¹⁾²⁾, Michiya
YOKOZAKI¹⁾

¹⁾ 広島大学病院検査部
Division of Laboratory Medicine, Hiroshima
University Hospital

²⁾ 広島大学病院診療支援部
Department of Clinical Practice and Support,
Hiroshima University Hospital
〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan
連絡責任者: 西原晴菜
TEL: 082-257-5550 FAX: 082-257-1577
E-mail: nsharu15@hiroshima-u.ac.jp

れている⁷⁾。複数の機器でのHBs抗原定量試薬が開発されているが、測定試薬によって測定原理や反応性の違いにより、測定値に差が見られることが報告されている⁸⁾⁹⁾。今回、4機種を用いてHBs抗原測定試薬の判定一致率及び相関について比較検討を行ったので報告する。

2. 対象及び測定機器・試薬

1) 対象

2019年10月から2020年12月に、当院検査部にHBs抗原の測定依頼があった検体の残血清289検体（当院の測定機器であるARCHITECT i2000SRにて測定した陽性139検体、陰性150検体）を用いた。なお、本検討は広島大学疫学研究倫理審査（第E-1708号）の承認を得ている。

2) 測定機器及び試薬

- (1) ARCHITECT i2000SR / HBsAg QT・アボット：以下ARC（アボットジャパン合同会社）
 - (2) HISCL-5000 / HISCL HBsAg試薬：以下HIS（シスメックス株式会社）
 - (3) ルミパルス PrestoII / ルミパルスプレスト HBsAg-HQ：以下LUM
HBsAg-HQ抑制試薬（富士レビオ株式会社）
 - (4) cobas8000<e801>/エクルーシス試薬 HBsAgII quant II：以下COB
（ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社）
- それぞれの測定試薬の比較を一覧に示す（Table 1）

3. 方法

1) 判定一致率

残血清289検体について4機種の判定一致率を求めた。COBにおいては定量試薬を用いてHBs抗原の陽性及び陰性判定をすることができないため、測定下限未満（<0.05 IU/mL）の場合には定性試薬

であるエクルーシス試薬 HBsAgII（以下COB（QL））を用いて陰性確認を行った。

2) 相関

- (1) 陽性検体について最終濃度まで求め、ARCをX軸とした各試薬間の回帰式及び相関係数を求めた。なお、エクルーシス試薬 HBsAgII quant IIにおいて測定下限未満となった2検体を除外した137検体を対照とした。測定範囲を超えた検体は各社の推奨希釈液を用いて希釈を行い、ARCはARCHITECT HBsAg QT 用検体希釈液、HISはHISCL 検体希釈液、LUMは検体希釈液HBsAg-HQ、COBは検体希釈液（Dil HepB）を用いた。
- (2) 全ての試薬において原血清で測定可能範囲であった67検体について、ARCをX軸とした各試薬間の回帰式及び相関係数を求めた。

4. 結果

1) 判定一致率

4機種の最終的な陽性及び陰性一致率は100%であった（Table 2）。しかし、COBでは定量試薬で測定下限未満（<0.05 IU/mL）であったがCOB（QL）では陽性判定となった検体が2検体あった（Table 3）。また、LUMにおいても初検で陽性となり判定結果が不一致であった検体が3検体見られた。1検体は遠心後に再検を行った結果0.001 IU/mLで陰性となったが、2検体は再検後も同様の結果であったためHBsAg-HQ抑制試薬を用いて抑制試験を行った。HBsAg-HQ抑制試験では抑制率（%）＝（HBsAg-HQ抑制対照液を加えた検体－HBsAg-HQ抑制抗体液を加えた検体）／HBsAg-HQ抑制対照液を加えた検体×100として計算し、抑制率が50%未満で陰性、50%以上で陽性と判定できる。その結果、2検体において抑制率＝0%で陰性となっ

Table 1 The list of reagents

Reagent	Company	Device	WHO std	Measuring principle	Range [IU/mL]	Dilution method
ARC	Abbott Japan LLC	ARCHITECT i2000SR	80/549	CLIA	0.05~250	Manual
HIS	Sysmex Corporation	HISCL-5000	00/588	CLEIA	0.03~2500	Automatic
LUM	FUJIREBIO Inc	Lumipulse PrestoII	00/588	CLEIA	0.005~150	Automatic
COB	Roche Diagnostics K.K	cobas8000 <e801>	00/588	ECLIA	0.05~130	Automatic

Table 2 Consistency rate of Judgment

		HIS					LUM					COB		
		+	-	Total			+	-	Total			+	-	Total
ARC	+	139	0	139	ARC	+	139	0	139	ARC	+	139	0	139
	-	0	150	150		-	0	150	150		-	0	150	150
	Total	139	150	289		Total	139	150	289		Total	139	150	289

Coincident ratio : 100%

		LUM					COB					COB		
		+	-	Total			+	-	Total			+	-	Total
HIS	+	139	0	139	LUM	+	139	0	139	HIS	+	139	0	139
	-	0	150	150		-	0	150	150		-	0	150	150
	Total	139	150	289		Total	139	150	289		Total	139	150	289

Coincident ratio : 100%

Table 3 The list of specimens not matched

N	COB		COB (QL)		ARC		HIS		LUM	
	IU/mL	(+/-)	COI	(+/-)	IU/mL	(+/-)	IU/mL	(+/-)	IU/mL	(+/-)
1	<0.05	-	1.76	+	0.06	+	0.03	+	0.21	+
2	<0.05	-	1.52	+	0.05	+	0.03	+	0.08	+

Table 4 The list of specimens not matched

N	COB		ARC		HIS		LUM		
	IU/mL	(+/-)	IU/mL	(+/-)	IU/mL	(+/-)	IU/mL	(+/-)	
3	<0.05	-	0.00	-	0.00	-	0.009	+	*1
4	<0.05	-	0.00	-	0.00	-	0.014	+	*1
5	<0.05	-	0.00	-	0.00	-	0.029	+	*2

*1 Suppression test : Ratio of suppression=0%
 *2 Remeasured after centrifugation = 0.001 IU/mL

た (Table 4)。

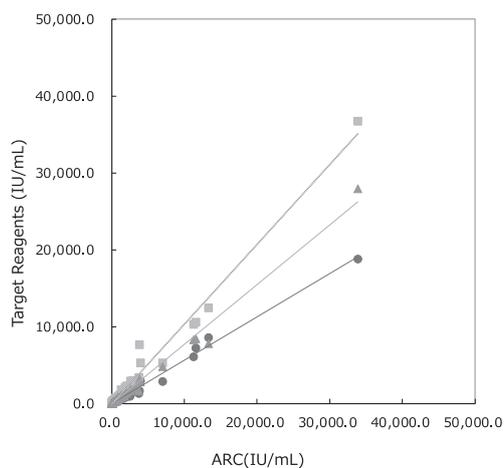
2) 相関

- (1) 各試薬の最終濃度まで求めた検体の回帰式及び相関係数は、ARC vs HISにおいて $y=0.56x - 5.38$ ($r=0.995$), ARC vs LUMにおいて $y=1.04x - 35.90$ ($r=0.991$), ARC vs COBにおいて $y=0.78x - 58.70$ ($r=0.993$)であった。(Fig. 1)
- (2) 原血清で測定した検体の回帰式及び相関係数は、ARC vs HISにおいて $y = 0.72x + 0.231$ ($r=0.975$), ARC vs LUMにおいて $y = 1.20x + 4.007$ ($r=0.958$), ARC vs COBにおいて $y = 0.83x + 0.903$ ($r=0.979$)であった (Fig. 2)。

5. 考察

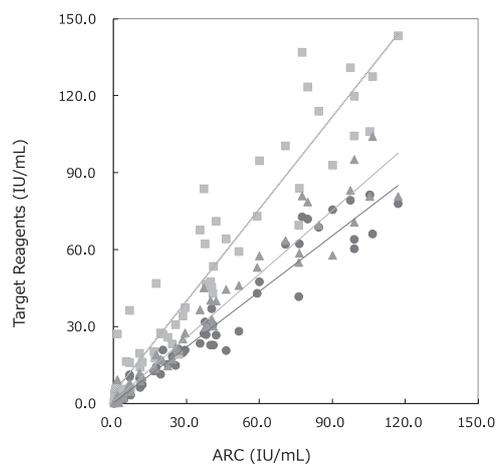
今回我々は、ARCHITECT i2000SR, HISCL-5000, ルミパルス PrestoII, cobas8000 (e801) の4機種においてHBs抗原測定試薬の比較検討を行った。

機種間における最終的な陽性及び陰性一致率は100%であり良好な結果であった。しかし、COBでは定量試薬において測定下限未満であっても定性試薬にて陽性判定という結果が2検体で見られ、抗原量が少なく検出限界以上定量限界以下のパターンであったことが考えられた。エクルーシス試薬 HBsAgII quant IIの添付文書には、HBs 抗原の陽性及び陰性判定に用いることはできないという記載があり、初診の場合には定性検査の実施が考えられるため診断時には影響がないと思われる。しかし、定性試薬で陽性判定となった場合、抗原量が微量である場合には、その後の経過観察においては今回同様に定量試薬において測定下限未満となる可能性が考えられるため、結果の解釈には注意が必要である。また、LUMでは初検で他の試薬と結果が不一致であった検体が3検体見られた。抑制試験を実施した結果、2検体について抑制率0%で陰性が確認され非特異的な反応が認められた。また、1検体は遠心



N=137	Correlation coefficient	Regression equation
● : ARC vs HIS	0.995	$y = 0.56x - 5.38$
■ : ARC vs LUM	0.991	$y = 1.04x - 35.90$
▲ : ARC vs COB	0.993	$y = 0.78x - 58.69$

Fig. 1 The correlativity of reagents



N=67	Correlation coefficient	Regression equation
● : ARC vs HIS	0.975	$y = 0.72x + 0.231$
■ : ARC vs LUM	0.958	$y = 1.20x + 4.007$
▲ : ARC vs COB	0.979	$y = 0.83x + 0.903$

Fig. 2 The correlativity of reagents without dilution

後に再検を行った結果陰性となったため、検体の性状や測定前の処理不良が偽陽性の原因であったと推測される。

定量試薬4試薬は高い相関性を認めたが、回帰式の傾きはARC vs HISにおいて0.56、ARC vs LUMにおいて1.04、ARC vs COBにおいて0.78であり、

試薬によって傾きに大きな差がみられた。現在、HBsAgの測定法はWHO国際標準 (IS) によって標準化されている。今回使用した定量試薬において、ARCは第1世代WHO標準品 (80/549)、HIS、COB、LUMは第2世代WHO標準品 (00/588) が較正用標準物質に使用されている。第2世代WHO標準品が

使用されているLIAISON XL Murex HBsAg Quantにおいては、ARCよりも低値であることが報告されており¹⁰⁾、第2世代を用いた試薬は第1世代よりも測定値が低値となることが考えられる。しかし、LUMは第2世代WHO標準品を用いているがARCよりも高値傾向であり、HIS、COBよりも高値となる結果であった。LUMではサンプルの前処理を実施することでHBV粒子を破壊し、エピトープを線形に変性させることで高感度に測定することができるといふ特徴を持っている¹¹⁾。他の測定試薬ではサンプルの前処理は実施されておらず、LUMの特徴的な測定原理が回帰式の傾きに影響したと考えられる。また、原血清で測定した検体の回帰式の傾きは、ARC vs HISにおいて0.72、ARC vs LUMにおいて1.20、ARC vs COBにおいて0.83であり、希釈をした場合よりも傾きが大きくなる結果となった。希釈をした場合は原血清での測定と比較すると傾きの差がより明確であり、希釈による反応性の違い、測定範囲の違いによる希釈の有無によって生じた希釈誤差が傾きに差が見られた要因であると考えられる。以上の結果から、4機種のHBs抗原測定試薬は判定一致率、相関性はともに良好であったが、測定機器によって回帰式の傾きに差がみられ、定量値において差が見られることが示唆された。

6. 結語

今回、4機種においてHBs抗原測定試薬の比較検討を行った。各試薬間の一致率は最終判定では100%一致したが、試薬特性の違いや検体の処理不良により初検等で不一致が生じる結果となった。また、相関データの傾きの差は、WHO標準品の世代による値付けの影響や測定原理の違い、希釈誤差による影響が示唆された。HBs抗原定量値の経時的把握が治療効果の判定に有用とされているが、HBs抗原の経時的観察において他施設のデータを利用する場合には、測定機種により数値に差が見られることに注意して診療にあたる必要がある。また、希釈による影響が生じることから測定範囲も考慮し、各施設の測定目的に合わせた試薬選択が重要であると考えられる。

本論文の発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文献

- 1) 西口修平. HBs抗原の測定法と臨床的意義. 肝臓 2014;55:310-324.
- 2) 清水勝. 注目される感染症とその対策 輸血に伴う感染症. 東女医大誌 1992;62(4):357-365.
- 3) 伊藤清顕, 溝上雅史. Genotype AによるB型急性肝炎の拡大とその特徴. 医学のあゆみ 2012;242:389-394.
- 4) Tamada Y, Yatsuhashi H, Masaki N, et al. Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. Gut 2012;61:765-773.
- 5) B型肝炎治療ガイドライン第3.4版. 日本肝臓学会; 肝炎診療ガイドライン作成委員会 2021.
- 6) 井上貴子, 田中靖人. HBV再活性化の新たな展開と早期診断を可能にするバイオマーカーの開発. 日本臨床検査医学会誌 2021;69:752-760.
- 7) Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, et al. Early serum HBsAg drop: A strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. Hepatology 2009;49(4):1151-1157.
- 8) 澤田良子, 名倉豊, 曾根伸治ほか. HBs抗原定量試薬に関する4社の比較検討. 医療検査と自動化 2017;42(3):296-302.
- 9) 米澤仁, 山田浩司, 村井良精ほか. ルミパルスL2400とARCHITECT i2000SRを用いたHBVマーカーの比較検討. 医療検査と自動化 2020;45(3):240-243.
- 10) Burdino E, Ruggiero T, Proietti A, et al. Quantification of hepatitis B surface antigen with the novel DiaSorin LIAISON XL Murex HBsAg Quant: correlation with the ARCHITECT quantitative assays. J Clin Virol 2014;60(4):341-6.
- 11) Shinkai N, Matsuura K, Sugauchi F, et al. Application of a newly developed high-sensitivity HBsAg chemiluminescent enzyme immunoassay for hepatitis B patients with HBsAg seroclearance. J Clin Microbiol. Nov 2013;51(11):3484-91.

臨床材料を用いたID NOW™新型コロナウイルス2019試薬 およびそのv2.0試薬の性能確認に関する検討

A study on the performance evaluation of ID NOW™ COVID-19 reagent and
its v2.0 reagent using clinical specimens

小森光二, 加村(中川)晴香, 青木弘太郎, 石井良和, 館田一博

要旨 本検討では、臨床材料を用いて被験試薬のID NOW™新型コロナウイルス2019試薬およびそのv2.0試薬の性能を確認することを目的として行った。対照法は感染研法によるN2を標的としたreverse-transcription PCRとした。2021年2月から2023年1月の間に45例から鼻咽頭拭い液が収集され、対照法により27例が陽性例（うち1例は検査無効により除外）、18例が陰性例と判定された。被験試薬の検査成績はいずれも対照法と一致した。被験試薬は対照法と同等の性能を有すると考えられた。

Key words Point of care testing, Nucleic acid amplification test, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, coronavirus disease 2019

1. はじめに

ベットサイドあるいは外来診察時にその場で検査実施および診断を目的としたPoint of care testing (POCT) には、検査開始から結果を得るために要する時間が短くかつ一定以上の検査性能が求められる。Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) が原因となる感染症 (coronavirus disease 2019: COVID-19) の診断には、病原体核酸検査および抗原検査が用いられてきた¹⁾。COVID-19流行以前、体外診断用医薬品 (in vitro diagnoses: IVD) の承認を得たPOCTはインフルエンザウイルス感染症の診断で広く活用されてきた。その多くはイムノクロマトグラフィーを原理とした簡易抗原検査であるが、COVID-19流行後はより低濃度のウイルスを検出可能な核酸増幅法を原理としたPOCTが求められてきた。核酸増幅法を原理とするSARS-CoV-2検出のためのPOCTは複数の検査試薬メーカーで開発され、その原理はreverse

transcription-PCR (RT-PCR) だけでなく、Nicking Enzyme Amplification Reaction (NEAR) 法などを含む等温増幅法も採用されている¹⁾。本検討では、アボットダイアグノスティクスメディカル株式会社が開発したID NOW™で実施するSARS-CoV-2核酸検出試薬の臨床材料を用いた性能評価を目的とした。

2. 材料および方法

本検討の被験試薬はID NOW™ 新型コロナウイルス2019試薬 (従来品) およびそのv2.0試薬 (変更品)、対照法はN2を標的としたreverse-transcription PCR (RT-PCR) とした²⁾。対象は東邦大学医療センター大森病院を受診し、COVID-19と診断され、本研究参加への同意が得られ、かつ発症から10日以内に検体が採取された患者に加え、COVID-19の検査対象または健常ボランティアで本研究参加への同意が得られた者とした。供試検体は鼻咽頭拭い液であり、鼻出血がある患者、顔面に外傷がある、または鼻孔からの安全な検体採取が妨げられる患者、

Received May 26, 2023; Accepted Jul. 4, 2023
Kohji KOMORI, Haruka NAKAGAWA KAMURA,
Kotaro AOKI, Yoshikazu ISHII, Kazuhiro TATEDA
東邦大学医学部微生物・感染症学講座
Department of Microbiology and Infectious Diseases,
Toho University School of Medicine.

〒143-8540 東京都大田区大森西5-21-16
5-21-16, Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo, 143-8540, Japan
Corresponding author: 青木弘太郎
TEL: 03-3762-4151
E-mail: kotaro.aoki@med.toho-u.ac.jp

治療薬の治験に参加されている患者、試験担当医師が本試験に不適合であると判断した患者、24時間以内に鼻咽頭拭い液を採取された患者は除外した。採取された鼻咽頭スワブは1時間以内に、被験法のうち従来法の検体懸濁液に懸濁して鼻咽頭拭い液とした。本液を従来品と変更品に供し、かつ140 µLを分取してQIAamp Viral RNA Mini Kit(QIAGEN)によりRNA抽出を行い、50 µLに抽出したうちの5 µLを対照法に供した。盲検性を担保するため、被験法と対照法は異なる担当者が並行して実施し、結果が判定された後、結果を突合した。本研究は東邦大学医学部倫理委員会の承認を受けて行った（承認番号：A20116_A20028_A20020_A20014_A19099）。

3. 成績

2021年2月から2023年1月の間に同意の得られた

45例から検体が収集され、27例が陽性例、18例が陰性例だった。なお、陽性例のうち1例は“無効”と判定されたため集計から除外した。“無効”と判定された原因は、ID NOW™の分注カートリッジで検体懸濁液を吸引後、テストカートリッジへ排出する工程が適切に行われていなかったためだった。原因が究明できた理由は、分注カートリッジ上のサンプル排出インジケーターが未排出のままになっていたことが検査終了後に確認されたためである。従来品および変更品の結果は、いずれもRT-PCRに対して全例の結果が一致した（Table 1およびTable 2）。RT-PCRのCt値の分布はTable 3に示した。また、陽性検体が採取された時点の発症からの日数はTable 4に示した。

Table 1 The agreement rate of the investigational method (ID NOW™[conventional]) with the reference method

		Reference method (RT-PCR)		
		Positive	Negative	Total
Investigational method (ID NOW™ [conventional])	Positive	26	0	26
	Negative	0	18	18
	Total	26	18	44
Overall agreement rate (95% confidence interval)		100% (93.4 - 100)		

Table 2 The agreement rate of the investigational method (ID NOW™[v2.0]) with the reference method

		Reference method (RT-PCR)		
		Positive	Negative	Total
Investigational method (ID NOW™[v2.0])	Positive	26	0	26
	Negative	0	18	18
	Total	26	18	44
Overall agreement rate (95% confidence interval)		100% (93.4 - 100)		

Table 3 The distribution of cases by range of Ct value of RT-PCR

Range of Ct value of RT-PCR	Number of cases
17.5 - 19.9	3
20.0 - 22.4	5
22.5 - 24.9	3
25.0 - 27.4	3
27.5 - 29.9	4
30.0 - 32.4	4
32.5 - 35.0	4
Total	26

Table 4 The distribution of cases by number of days from onset of symptoms

Days from onset of symptoms	Number of cases
0 - 3	9
4 - 7	8
8 - 10	7
Total*	24

*The information was not available for two cases.

4. 考察

本検討では、ID NOW™の核酸増幅に供する直前の検体懸濁液からRNAを抽出してRT-PCRに供した。事前検討により、ウイルス輸送液に懸濁した鼻咽頭拭い液に比較して、本検体懸濁液の成分がRT-PCRのCt値へ与える影響は観察されず、検体希釈率の差のみがCt値に反映され、許容可能であったため本検体懸濁液を採用した。このことから、鼻咽頭拭い液からRNAを抽出してRT-PCRに供した場合に比較して、ID NOW™にやや有利な条件であったと考えられる。1,003例を対象とした米国での再評価中間報告データでは、全体の陽性一致率が93.3%、陰性一致率が98.4%であり、本検討の結果と矛盾はないと考えられた³⁾。ID NOW™の検査開始から結果判定までに要する時間を考慮すると、性能は良好である。この検査性能は、核酸増幅工程への検体持ち込み液量の多さと、増幅反応阻害物質への耐性によってもたらされると考えられた。患者の隔離および感染対策の成功には、低ウイルス量を検出するための検出感度よりも、対象者に対する複数回の検査および検体提出から結果報告までに要する時間の短さが重要であることが報告されている⁴⁾。したがって、ID NOW™は診断だけでなく感染対策上重要な検査ツールになりうる。ただし、病原体の伝播の観点で言えば、核酸検査は感染性のあるウイルスだけでなく、感染性のないウイルス核酸も検出することから、感染対策を目的としてID NOW™を使用することは過剰な検査になってしまう可能性が否定できない⁵⁾。さらに、ID NOW™のような陽性および陰性の判定のみが報告される核酸検査試薬の運用は、統計学的精度管理ができない点に注意が必要である。

5. 結論

本検討で供した検体および検討条件において、ID NOW™によるSARS-CoV-2核酸検出はRT-PCRに対して同等の性能であった。

利益相反：本検討に使用した機器はアボットダイアグノスティクスメディカル株式会社から貸与を受け

た。また試薬は同社から提供された。

謝辞

本検討における対象者からの検体採取および同意取得をしてくださった東邦大学医療センター大森病院総合診療・急病センター（内科）の皆様には感謝します。また、検査データ取得に貢献した長沢達矢君に感謝します。

文献

- 1) Sharma A, Balda S, Apreja M, Kataria K, Capalash N, Sharma P. 2021. COVID-19 Diagnosis: Current and Future Techniques. *Int J Biol Macromol* 193:1835-1844.
- 2) Shirato K, Nao N, Katano H, Takayama I, Saito S, Kato F, Katoh H, Sakata M, Nakatsu Y, Mori Y, Kageyama T, Matsuyama S, Takeda M. 2020. Development of Genetic Diagnostic Methods for Detection for Novel Coronavirus 2019(nCoV-2019) in Japan. *Jpn J Infect Dis* 73:304-307.
- 3) Abbott. ABBOTT RELEASES ID NOW™ COVID-19 INTERIM CLINICAL STUDY RESULTS FROM 1,003 PEOPLE TO PROVIDE THE FACTS ON CLINICAL PERFORMANCE AND TO SUPPORT PUBLIC HEALTH. <https://abbott.mediaroom.com/2020-10-07-Abbott-Releases-ID-NOW-TM-COVID-19-Interim-Clinical-Study-Results-from-1-003-People-to-Provide-the-Facts-on-Clinical-Performance-and-to-Support-Public-Health>. Retrieved April 2023.
- 4) Larremore DB, Wilder B, Lester E, Shehata S, Burke JM, Hay JA, Tambe M, Mina MJ, Parker R. 2021. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening. *Sci Adv* 7.
- 5) Mina MJ, Parker R, Larremore DB. 2020. Rethinking Covid-19 Test Sensitivity - A Strategy for Containment. *N Engl J Med* 383:e120.

溶血した検体に対する 「メタボリードHbA1c」(酵素法)の対応について

Dealing with hemolyzed samples on “MetaboLead HbA1c” (enzymatic assay)

堀尾匡史

Key words HbA1c, Biochemistry automatic analyzer, MetaboLead HbA1c

1. 概要

ヘモグロビンA1c (HbA1c) は、糖尿病患者の合併症を防ぐための血糖コントロール指標としてだけでなく、糖尿病患者を早期に発見し、治療するうえでも重要な検査と位置付けられています。このため多くの医療機関で検査が実施され、HPLC法、免疫法、酵素法など様々な測定法が普及しています。

弊社は、1995年にHbA1cの迅速多検体測定を目的とした「デタミナーHbA1c」(免疫法)を発売しました。その後2013年には、酵素を使用した「メタボリードHbA1c」を発売しました。両試薬は、採血後の検体を遠心分離し、その赤血球層を用いてHbA1cを測定する方法になります。また、一部の生化学自動分析装置を用いる場合は、フッ化ナトリウム入り採血管で採血した検体を遠心分離することで、下層部分の赤血球層よりHbA1c、上層部分の血漿より血糖 (GLU) を測定することが可能となるため、大量検体を測定する健診センターや検査センターを中心に使用されています。生化学自動分析装置の機能を用いてHbA1cを測定する技術は、時代とともに受け継がれ、ノウハウを蓄積してきました。今回メタボリードHbA1c試薬の測定対象試料に『遠心分離操作が不要な全血検体』を追加することで、更なるユーザビリティの向上を図りました。

2. メタボリードHbA1cの測定原理とフロー

メタボリードHbA1cは、酵素法を測定原理とし、血液中の総ヘモグロビン (Hb) 中に占めるHbA1cの割合を算出する試薬です。第一反応では、メトHb法によりHb濃度 ($\mu\text{mol/L}$) を測定すると同時に、HbA1cにプロテアーゼを作用させ糖化ジペプチドを生成します。第二反応では、第一反応で生成した糖化ジペプチドにFPOX (フルクトシルペプチドオキシダーゼ) を作用させ、生じた過酸化水素を使用してパーオキシダーゼ存在下で発色剤からメチレンブルーを生成させます。HbA1c濃度 ($\mu\text{mol/L}$) は、この発色吸光度から求めることができ、第一反応で測定したHb濃度とHbA1c濃度を用いてHbA1c (%) を算出します (Fig. 1)。また従来の測定対象は、EDTA採血管またはフッ化ナトリウム入り採血管で採血した検体を遠心して得られた血球の一部を精製水で希釈した試料を用いています (Fig. 2)。



Fig. 1 Measurement principle of MetaboLead HbA1c

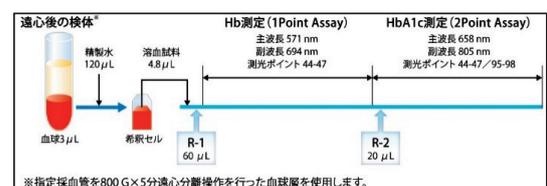


Fig. 2 Measurement method of MetaboLead HbA1c

Masafumi Horio
 ミナリスメディカル株式会社 CR推進部 学術グループ
 Science and Technical Support Customer Relationship
 Promoting Dept. Minaris Medical Co., Ltd.
 〒104-6004 東京都中央区晴海1-8-10
 1-8-10, Harumi, Chuo-ku, Tokyo, 104-6004, Japan

3. 溶血検体に対するメタボリドHbA1cの対応

2021年6月に、日本糖尿病学会糖尿病関連検査の標準化に関する委員会より、採血後に溶血を認めた検体の血球層を用いてHbA1cを測定する場合は、以下の要因でHbA1cが低値となることが報告されました¹⁾。

- ・遠心処理後の採血管底部に集まる高比重かつ高HbA1cが含まれる老化した赤血球は、若齢の赤血球と比較して溶血しやすいこと。
- ・溶血した赤血球層に由来するHbA1cは、採血管内の赤血球層から血漿中に移行すること。

今回弊社は、遠心処理後に測定するHbA1c測定法が抱える上記の課題を解決するため、メタボリドHbA1cの各種測定条件を変更することにより、全血検体の測定を可能としました。

変更点1：検体の前処理方法・希釈倍率の変更

全血検体は、採血後の遠心血球検体とは異なり血漿成分を含むため、全血検体を遠心血球検体の希釈倍率で希釈した場合、試薬の反応に適したHb濃度範囲を逸脱する場合があります。今回は、試薬の反応に適したHb濃度範囲となるように希釈倍率を変更しました。

変更点2：全血検体用のHbA1c(%)の演算式の設定

従来の遠心血球検体を測定する際に用いるHbA1c(%)演算式を新たに全血検体用の演算式に再設定しました。患者の試料223例を用いて、遠心血球検体と全血検体との相関性を解析した結果、回帰式は、 $y = 0.984x + 0.102$ 、相関係数は $r = 0.998$ と高い相関性が認められました (Fig. 3)。

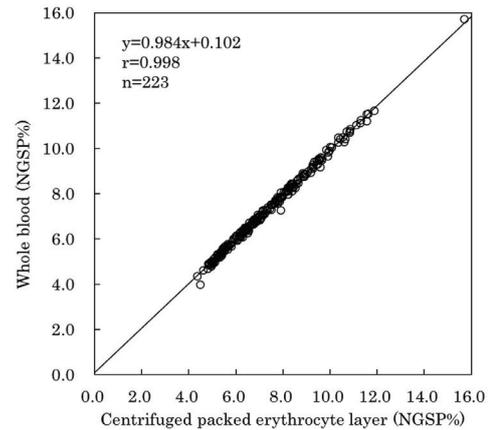


Fig. 3 Correlation between centrifuged packed erythrocyte layer HbA1c value and whole blood HbA1c value

4. まとめ

メタボリドHbA1cは、従来遠心処理後に測定するHbA1c測定法が抱えていた『溶血の影響によりHbA1cの結果が低値になる課題』について、全血検体を測定可能にしたことにより解決しました。さらに、従来の遠心血に加え、全血検体も測定可能にしたことにより、ユーザビリティが向上しました。ご施設におかれましては、今回の対応で、今まで以上に、メタボリドHbA1cをご要望に応じお使いいただけるものと考えています。

文献

- 1) 桑克彦, 岡橋美貴子, 佐藤麻子ほか. 遠心処理後に測定するHbA1c測定法での採血管の取扱い(EDTA入り採血管の推奨)について. 糖尿病 2021;64:336-339

修正

レボヘム™ APTT SLAを用いたWas-ALD50法による クロスミキシングテストの解釈方法

Matrix evolution of cross-mixing test by Was-ALD50 method using Revohem™ APTT SLA

下村大樹¹⁾ 熊野穰²⁾ 上田香織³⁾ 北野圭介⁴⁾ 新井信夫⁴⁾ 嶋田昌司¹⁾ 上岡樹生¹⁾

p.185 (2) 判定方法、Fig. 1

誤) $ALD50 = [b / (a + c)] \times 100 (\%)$

正) $ALD50 = [b / (a + c) / 2] \times 100 (\%)$

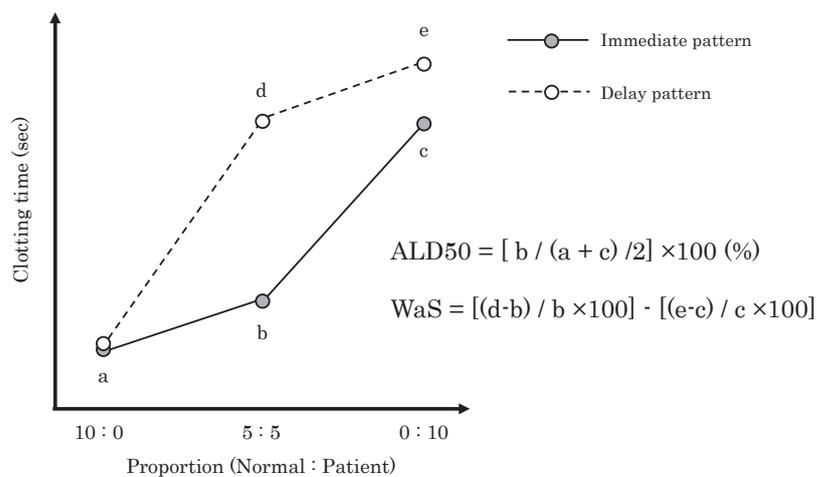


Fig. 1 Definition of clotting time points for the quantitative indexes in cross-mixing test

The clotting time points of 10:0, 5:5 and 0:10 for the immediate pattern and 5:5 and 0:10 for delay pattern are defined as a, b, c, d, and e, respectively. The formulas of APD50 and WaS are shown in the figure.

一般社団法人 日本医療検査科学会
2022年度 第6回理事会

開催日時： 2022年12月11日（日）14時00分～17時00分
開催場所： 学会事務局（東京都文京区本郷）
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
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： 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。

2. 報告事項

2-1. 総務職務報告（萩原副理事長）

前回理事会（第54回大会時）で、大会事前参加登録システム〔(株)ジャンボ〕
に不備が生じたことの中間報告をした。その後の進捗について、本日の審議
事項で報告・審議をお願いしたい。との報告があった。

2-2. 地域担当理事からの報告（各理事）

1) 北海道・東北地区

特になし

2) 関東地区

大川理事より第38回春季セミナーについて、以下の進捗報告があった。

開催日：2024年4月14日（日）

※2024年4月13日（土）に各種会議を予定

会場：金沢市文化ホール

- 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
- 2-3. 日本医療検査科学会 九州地方会 合同学会（末岡理事）（資料1）
日本医療検査科学会、日本臨床化学会、日本臨床検査医学会の九州地区合同学会について資料に基づき説明があった。
 - 2-4. 認定POCコーディネーター試験結果報告（藤巻理事）（資料2）
認定POCコーディネーター試験結果報告について、以下の報告があった。
受験者7名 合格者7名
また正答率が低い内容について、今後研修方法や講習会にてフォローをしていくことを確認した。
 - 2-5. 遺伝子分析科学認定士制度審議会委員について（事務局）（資料3）
公益社団法人日本臨床検査同学院の遺伝子分析科学認定士制度審議会委員について、資料に基づき説明があった。現在就任いただいている糸賀栄先生（公益財団法人かずさDNA研究所）の任期が2022年12月31日をもって満了となるが、次年度も糸賀先生に再任いただくことを確認した。
 - 2-6. その他
特になし
3. 審議事項
- 3-1. 評議員推薦（事務局）（資料4-7）
4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. 学術委員会より委員異動申請（中山理事）（資料8-16）
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。
 - 3-3. 学術委員会委員長交代について（和田理事）（資料17）
学術委員会委員長交代について資料に基づき説明があり、審議の結果以下の通り承認された。
 - ・科学技術委員会
 - 現委員長：藤本 一満（倉敷芸術科学大学）
 - 新委員長：清宮 正徳（国際医療福祉大学）

交代理由：任期（2期）満了のため

- ・ 遺伝子・プロテオミクス技術委員会

現委員長：村上 正巳（群馬大学大学院医学系研究科）

新委員長：中山 智祥（日本大学）

交代理由：任期（2期）満了のため

- ・ 生理検査委員会

現委員長：古川 泰司（帝京大学医学部附属病院）

新委員長：代田 悠一郎（東京大学医学部附属病院）

交代理由：任期（2期）満了のため

委員会委員長は評議員である必要があるが、新委員長予定の代田先生は評議員推薦中の為、2023年6月開催の社員総会での評議員選出審議で可決承認され評議員となった後に新委員長とする事を確認した。その為4月以降は和田理事長を委員長とする。また古川現委員長に委員として続投いただき、和田理事長より古川現委員長へ2023年4月から定時社員総会まで期間を委員長代理として委嘱する事となった。

3-4. 学術委員会より各委員会議事録（日高理事）（資料18-24）

学術委員会議事録について資料に基づいた説明と以下の補足説明があった。

遺伝子・プロテオミクス技術委員会（村上理事）

- ・ MALDI-TOF MS WG 報告について、229施設が参加し12月19日に検体を発送する予定である。また参加費用は3回目以降4000円程度としアンケート調査をすることとなった。参加証または認定証の発行を検討しており、認定方法や指導方法、関わる費用、更新頻度などについてアンケート結果も基に委員会で再検討することとなった。
- ・ 認定証を発行するにあたり、外部精度管理に関する言葉を「外部精度管理調査」するのか「外部精度管理評価」とするのか委員会で再検討することとなった。

編集委員会（高橋理事）

- ・ 学会誌の版型変更に関する意見があったと報告があり、理事会ではA4版に変更することを賛同し委員会にて審議することとなった。
- ・ 学会誌のプリントアウトについての議論があったと報告があり、現状のまま継続していく事となった。

審議の結果申請通り承認された。

3-5. 国際交流委員会糖尿病小委員会の活動について（大川理事）（資料25-26）

国際交流委員会糖尿病小委員会の活動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. 一般検査委員会の設置について (清宮理事) (資料 27)

一般検査委員会設置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 2023 年 4 月から新設されることとなった。

3-7. 情報の取り扱い不備について—ジャンボ— (萩原理事) (資料 28)

大会参加登録に関する情報の取り扱い不備について資料に基づき説明があった。審議の結果、株式会社ジャンボとの契約を取りやめ、新たに大会参加登録を委託する企業を選定することで承認された。

3-8. 大会事前参加登録について (事務局) (資料 29-30)

大会事前参加登録の委託する企業について、資料に基づき説明があった。審議の結果、株式会社ディーピーブレインズに委託することで承認された。また事前参加登録システムの構築に併せて名誉会員および功労会員の事前登録方法を検討していく事となった。

3-9. 優秀演題賞選考規定案 (資料) (末岡理事) (31)

優秀演題賞選考規定案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。

3-10. 監事についての提案 (メ谷理事) (資料 32)

「監事は理事の職務の執行を監視など重要な職務を有しており、監事就任時 64 歳の社員を選出できるようにすることで学会運営に関して精通している方をより選出できると考える」との意見があった。

については監事のあり方を議論され、「定年延長に関する変更」「役員・評議員の仕様の変更」「監事の仕様の変更」が必要になることなども考慮し、現状において十分機能しているとの判断となった。

3-11. 選挙管理委員会について (事務局) (資料 33)

選挙管理委員会選出について資料に基づき説明があった。選挙に立候補ができない 64 歳、65 歳の評議員から選出することとなり、下記の 3 名に依頼をする事となった。

・澤部祐司先生 ・白井秀明先生 ・通山薫先生

お受けいただけない場合は前川真人先生へ依頼する事となった。

3-12. その他

特になし

4. その他

・次回の理事会：4 月 15 日 (土) 12:00 (予定) 東北大学

以 上

2022年12月19日

一般社団法人日本医療検査科学会

議長 和日隆志^印

議事録署名人 内海健^印
(出席監事)

一般社団法人日本医療検査科学会 2023年度 第1回理事会

開催日時： 2023年4月15日（土） 11時50分～12時50分

開催場所： 東北大学医学部 星稜会館（およびZoom会議）

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、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： 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。

報告事項

2-1. 総務職務報告（萩原副理事長）

以下の内容の報告があった。

- ・第54回大会の参加登録を委託していた株式会社ジャンボの情報管理の対応が不適切な部分があり、対象となった参加者へお詫びした。
- ・第55回大会の参加登録についてDPブレインズへ業務委託をしたと報告があり、準備については順調に進んでいるとの報告があった。また名誉会員と功労会員の参加登録については、会員種別ごとに参加登録の入口を設けることで対応することを検討している。
- ・第55回大会の英語版案内を学会HPに掲載した。
- ・事務局で使用しているPCが古く業務に支障をきたす事態があった為、新規でPCを2台購入した。
- ・事務局員の給与更新を行った。

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. 論文賞選出について（高橋理事）（資料1）
2023年度第30回論文賞受賞論文について資料に基づき説明があり、下記2論文が論文賞に選定されたと報告があった。
1. 廣瀬 靖華（新潟大学医歯学総合病院 検査部）
「定量限界に着目した7種の市販クレアチニン測定試薬の評価」
2. 中渡 一貴（東京大学医学部附属病院 検査部）
「SCC抗原測定における試薬間差に関する検討
—AIA・CL2400を用いた自己抗体検出および参考基準範囲の再検討—」
- 2-4. 微生物検査・感染症委員会議事録（中山理事）（資料2）
微生物検査・感染症委員会議事録について、資料に基づき説明があった。
- 2-5. ジャンボとの業務委託終了について（萩原理事）（資料3）
株式会社ジャンボとの業務委託終了について、資料に基づき説明があった。業務委託の終了に伴い、ジャンボ側で保持している当会会員情報の抹消処理を、書面取り交わしの上で実施した。
- 2-6. その他
特になし
3. 審議事項
- 3-1. 理事長選出について（メ谷理事）（資料4）
理事長選出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. 委員会委員異動申請（日高理事）（資料5-35）
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。
- 3-3. 認定POCC試験スケジュールおよび活動案（藤巻理事）（資料36-37）
第3回認定POCC試験スケジュールと試験準備に関わる活動計画および経費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. 評議員推薦（和田理事、清宮理事、柳原監事）（資料38-40）
4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。
- 3-5. 一般検査委員会の英語表示およびメンバーについて（清宮理事）（資料41）
一般検査委員会の構成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。また一般検査委員会の英語表記について下記の表記にて承認された。
Committee on standardization of urinalysis and body fluid
- 3-6. 第57回大会（2025年）大会長について（和田理事長）
第57回大会大会長について、和田理事長より中山智祥理事（日本大学）から立候補があったと説明があり、中山理事に大会につき所信を述べていただいた上で審議を行った。理事会内での審議の結果中山先生が大会長として承認された。
- 3-7. JACLaS International Award について（萩原理事）

第55回大会の国際シンポジウムにて計画している JACLaS International Award についての申請があった。主に東南アジアを中心とした「海外の大学に在籍の学生」を対象に行う委員会企画との説明があり、審議の結果申請通り承認された。

3-8. その他

特になし

4. その他

4-1. 定時社員総会開催日程について

6月10日(土)16:00より学会事務局にて開催することを確認した。

4-2. 次回理事会開催日程確認

5月7日(日)13:00よりweb会議システムにて開催することで承認された。

4-3. その他

清宮理事より、POCTガイドライン第5版の執筆者について「非会員でも執筆をしていただくことは可能か」とPOC技術委員会より質問されたと報告があった。審議の結果、今後非会員へ学会誌の執筆依頼をする際は併せて会員になっていただくよう打診をする事となった。

以上

2023年4月21日

一般社団法人日本医療検査科学会

議長 和嶋隆志 (印)

議事録署名人 柳原克紀 (印)
(出席監事)

議事録署名人 内謝健 (印)
(出席監事)

一般社団法人 日本医療検査科学会
2023年度 第2回理事会

開催日時： 2023年5月7日（日）13時00分～14時00分

開催場所： 日本医療検査科学会事務局より web 会議

出席者： 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、
末岡榮三朗理事、清宮正徳理事、高橋聡理事、日高洋理事、
藤巻慎一理事、村上正巳理事、中山智祥理事
内海健監事、柳原克紀監事

出席方法： 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、
本理事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： ベ谷直人理事

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。

2. 報告事項

2-1. 総務職務報告（萩原副理事長）（資料1）

日本臨床検査標準協議会理事候補者推薦の依頼があり、引き続き堀田多恵子先生と石橋みどり先生を推薦したと報告があった。

2-2. 地域担当報告（各理事）

1) 北海道・東北地区

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. 会員数報告（佐久間）（資料2）

2022年度会員数の推移について、資料に基づき説明があった。

2-4. 査読の変更点について（高橋理事）

編集委員会の会議にて、論文の査読および査読結果の報告はメールにて行う事で決まったと報告があった。

2-5. その他

特になし

3. 審議事項

3-1. 学術委員会議事録確認（日高理事）（資料 3-6）

学術委員会議事録について資料に基づき説明があり、審議の結果承認された。

3-2. 名誉会員・功労会員選出（石川）（資料 7）

2023 年度提示社員総会にて審議される名誉会員・功労会員の候補者について資料に基づき説明があり、審議の結果以下の方々を候補者として選出する事となった。

●名誉会員

・萱場 広之 ・通山 薫 ・村上 正巳

●功労会員

・篠原 克幸 ・澤部 裕司 ・白井 秀明 ・前川 真人 ・米田 孝司

3-3. 定時社員総会議事案関連（萩原副理事長）（資料 8-10）

定時社員総会議事案および送付資料について資料に基づき内容を確認した。審議の結果、記載内容の修正を確認し申請通り承認された。「第1号議案2022年度決算報告」「第4号議案 役員候補者結果報告および役員の選任」については資料の作成が完了し次第確認を行う事となった。

3-4. 第 55 回大会時の技術セミナー実習開催場所について（石川）

微生物検査・感染症技術セミナーについて、実習にご協力いただける企業が 10 社程度あるが会場のスペースでは 3 社程度しか使用できない状況であるため、講演は大会会場・実習は展示会場の一部をお借りして行う旨の申請があった。審議の結果、申請通り承認された。

3-5. 編集委員会より（高橋理事）

高橋理事より、編集委員会の活動について以下の申請があった。

- ・編集委員会の人数が少なくなったので、各学術委員会委員長へ参加依頼をしたいとの申請があった。審議の結果申請通り承認され、評議員を対象に委員の推薦を検討することとなった。
- ・優秀論文賞を 1~2 名選出しているが原著論文に偏ってしまう場合があるが、検査技師からの技術論文の投稿も多くあるため技術論文に関する賞の新設をする旨の申請があった。審議の結果、技術論文に関する賞を新設することで承認された。選考方法や賞金などの詳細については次々回の理事会まで検討し再度審議することとなった。

3-6. その他

特になし

4. その他

- ・次回の理事会：6月10日（土）15：00-15：30 学会事務局及び web 会議
- ・定時社員総会：6月10日（土）16：00-16：30 web 会議
- ・臨時理事会：6月10日（土）16：40-17：00 学会事務局及び web 会議

以上

2023年5月16日
一般社団法人日本医療検査科学会

議長 和口隆志 印

議事録署名人 柳原克紀 印
(出席監事)

議事録署名人 内海 健 印
(出席監事)

一般社団法人日本医療検査科学会
2023年度 第3回理事会 議事録

開催日時： 2023年6月10日（土）15時00分～15時40分
開催場所： 日本医療検査科学会事務局よりweb会議
出席者： 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、
 ゞ谷直人理事、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、
 柳原克紀監事
出席方法： 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、本理
 事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： 末岡榮三朗理事、内海健監事
議長： 和田隆志理事長
議事録作成者： 佐久間良太

1. 理事長挨拶

和田理事長より、ご参集頂いたことへの謝辞があった。

2. 報告事項

2-1. 総務職務報告（萩原副理事長）（資料1-2）

日本臨床検査標準協議会へ堀田多恵子先生と石橋みどり先生の推薦について連絡をしたと報告があった。

医療機器業公正取引協議会より医療関係者に向けて学会等で活動内容の紹介する場を設けてほしいとの依頼を受けた。医療機器業公正取引協議会についての理解度や疑問点についてのアンケート実施を提案し、その上でアンケート回収後に協議することとなったと報告があった。

2-2. 地域担当理事からの報告

1) 北海道・東北地区

特になし

2) 関東地区

特になし

3) 東海・北陸地区

特になし

4) 近畿地区

特になし

5) 中国・四国地区

特になし

6) 九州地区

特になし

2-3. 2022年度決算報告（柳原監事）（資料3）

2022 年度決算報告について資料に基づき報告があった。

2-4. 定時社員総会について（萩原副理事長）

(1). 出欠はがき返信数確認（資料 4）

資料に基づき説明があり、下記の内容を確認した。

- ・社員数 : 141 名
- ・返信率 : 74%
- ・出席数 : 35 名
- ・出席率 : 24 %
- ・欠席数 : 65 名
- ・欠席率 : 46 %
- ・無効票 : 5 名
- ・合計返信数 : 105 名

(2). 議事録署名人の選出について

資料に基づき説明があり、片岡浩巳社員と通山薫社員を議事録署名人に選出する事を確認した。

(3). 式次第および資料の最終確認（資料 5）

資料に基づき説明があり、内容を確認した。

(4). その他

特になし

2-5. 第 55 回大会の進捗状況について（高橋理事）（資料 6-7）

(1). プログラムについて

資料に基づき説明があり、内容を確認した。

(2). 一般演題数報告

資料に基づき説明があり、下記の内容を確認した。

- ・一般演題 : 194 件
- ・JACLaS Award I : 7 件
- ・JACLaS Award II : 4 件

(3). その他

2024 年度の大会日程について、10 月 4 日（金）～6 日（日）で決定したと報告があった。

2-6. その他

特になし

3. 審議事項

3-1. 評議員推薦（村上理事）（資料 8-10）

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. JACLaS Award 規定について（高橋理事）（資料 11）

賞を選考する場合は公平性がもとめられる為、JACLaS Award 規定内に「受賞対象から除外される場合がある項目について」を明文化することとなり資料を基に内容を確認した。審議の結果、③の記載を削除し「④その他、審査委員会において新対象として不適切と判断された場合」の該当項目に含める事とし内容を修正することとなった。

3-3. POC 委員会より（藤巻理事）（資料 12-13）

株式会社じほうより、臨床検査専門紙「TheMedical&TestJournal (MTJ)」の連載企画について POC 技術委員会に企画立案および執筆者選定の依頼を受けたと報告があった。依頼内容および連載企画の内容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。また連載スケジュールやヘッドラインなどについてはメール審議を行う事と

なった。

3-4. 外部制度管理調査実施について-遺伝子プロテオミクス技術委員会-(中山理事)(資料14-16)

外部制度管理調査実施について資料に基づき説明があったが、適切な判断の為に審議を重ねる事となった。

3-5. 学術委員会より委員異動申請(中山理事)(資料17)

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。

3-6. 学術委員会より議事録申請(日高理事)(資料18-19)

POC技術委員会と医療情報委員会の議事録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。

3-7. その他

特になし

4. その他

- ・定時社員総会:6月10日(土)16:00-16:30 学会事務局よりWEB会議
- ・次回の臨時理事会:6月10日(土)16:40- 学会事務局よりWEB会議

以上

2023年7月25日
一般社団法人日本医療検査科学会

議長 和川隆志 印

議事録署名人 柳原克紀 印
(出席監事)

一般社団法人日本医療検査科学会
2023年度 定時社員総会 議事録

日時： 2023年6月10日（土）16：00～16：30
会場： 日本医療検査科学会事務局より Web 会議
出席社員： 評議員 36名 はがきによる議決権行使 65名
社員の出席方法： web 会議システムを利用して参加した。なお、出席社員全員について、本総会の開催中に回線切断、音声不良等の不具合はなかった。
出席役員： 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、
平谷直人理事、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、
柳原克紀監事
出席方法： web 会議システムを利用して参加した。なお、出席役員全員について、
本総会の開催中に回線切断、音声不良等の不具合はなかった。
欠席役員： 末岡榮三朗理事、内海健監事
議長： 和田隆志理事長
議事録作成者： 佐久間良太

1. 開会

定款第 28 条に従って当社員総会の議長を担当する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 141 名中、出席者総数 36 名（社員 24 名、役員 12 名）で、葉書による議決権行使者 65 名を含めて全体として 101 名（71%）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片岡浩巳社員と通山薫社員が選任され、審議に入った。

4. 議事

第 1 号議案 2022 年度決算報告

- ・清宮会計担当理事より、2022 年度の決算について、資料に基づいて説明があった。会計報告および監査報告があった。
- ・その後質疑応答に入り、特に質問なく採決に進み満場一致をもって可決承認された。

第 2 号議案 新規社員（評議員）選出

- ・萩原副理事長より、細則第 18 条の要件を満たしていることを確認して資料に示す 10 名（風間文智、川崎健治、代田悠一郎、高山知子、戸枝義博、中村竜也、姫野美保、堀田真希、前河晶子、油野岳夫）を選出する説明があった。



た方への謝辞があった。また企画講演や JACLaS の展示など鋭意準備を進めていると報告があった。

7. 2024 年度春季セミナー（第 38 回）について

大川例会長より挨拶があった。2024 年 4 月 14 日（日）金沢市文化ホールで開催予定しており、大江宏康副例会長（金沢大学）と協力しプログラムを作成していると報告があった。

8. 2024 年度大会（第 56 回）について

萩原副理事長より第 56 回大会大会長である橋口照人先生が紹介された。

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

2023 年 7 月 14 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

通山 薫 (認印)

議事録署名人

片岡 若巳 (認印)

一般社団法人日本医療検査科学会
2023年度 臨時理事会 議事録

開催日時： 2023年6月10日（土）16時40分～16時50分

開催場所： 学会事務局

出席者： 石山雅大理事、大川龍之介理事、清宮正徳理事、高橋聡理事、
中山智祥理事、藤巻慎一理事、堀田多恵子理事
萩原三千男監事、柳原克紀監事

出席方法： 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： 柳原克紀監事

議事録作成者： 佐久間 良太

1. 理事長選出について（柳原監事）

本日開催の定時社員総会にて承認された新理事のうち出席者7名（石山雅大理事、大川龍之介理事、清宮正徳理事、高橋聡理事、中山智祥理事、藤巻慎一理事、堀田多恵子理事）にて互選を行い、高橋聡理事が理事長（代表理事）に選出された。

2. 副理事長選出（理事長）

副理事長選出について、高橋理事長より次回理事会に選出することとなった。

3. 新役員挨拶

新役員より挨拶があった。

4. 今後の理事会日程について（理事長）

今後の理事会の日程について、高橋理事長よりメールにて案内することとなった。

以上

2023年6月10日

一般社団法人日本医療検査科学会

代表理事 高橋聡 [個人実印]

議事録署名人 萩原三千男 [個人実印]

議事録署名人 柳原克紀 [個人実印]



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（日本医療検査科学会誌）に投稿される論文は、臨床検査に関する新知見（自動化に限定せず機器・試薬の検討でも可）のあるもので、他誌に発表されていないものとする。すでにその内容の一部を学会などで発表したものは、その旨を論文末尾に記載する。
2. 投稿者（連名者も含む）は本学会の会員に限る。連名者は臨時会員（論文投稿用）でも可とする。
3. 投稿論文の種類は、原著、技術、症例、短報とする。
機器・試薬の検討は技術へ投稿されたい。原著は、技術の開発・改良、臨床の評価など一歩進めたオリジナリティーのあるもの、または、他の機器・試薬との比較検討を詳細に行い、臨床検査の進歩に寄与するものとする。症例は検査値が臨床的または技術的に興味ある報告とする。
4. 投稿にあたっては、本誌の原稿作成要領に従う。論文投稿に際しては、（一社）日本医療検査科学会「医学研究の利益相反（COI）に関する指針」に従って、筆頭著者およびCorresponding author（連絡責任者）は「医療検査と自動化 COI申告書」（様式2-Aまたは様式2-B）を提出しなければならない。また、指定の著者チェックリストを添付する。規定に沿わない場合は、返却あるいは訂正を求めることがある。
5. 投稿論文は、いずれも編集委員会の審査により論文の種類（原著、技術など）および採否を決定する。
6. 投稿論文の著作権は日本医療検査科学会に帰属するものとする。
7. Corresponding author（連絡責任者）を表紙に明記する。Corresponding authorは論文の審査過程に関わる連絡担当者となるほか、当該論文の責任を負う。
8. 研究倫理に関して：ヒトを対象とした臨床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。本文中の引用箇所は肩付きで、右片括弧に入れて記載する。文献の記載法を別表1に示す。
3. 技術原稿もこれに準ずる、但し英文要旨に替えて和文要旨を要する。
4. 原著の規定頁数は原則として1編につき刷り上がり8頁以内、技術および症例は6頁以内とする（1頁分は1600字に相当する）。
図と表は、あわせて10枚以内とする（図表は1枚、400字に相当する）。
短報は刷り上がり2頁以内、図と表はあわせて3枚以内とする。

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

上記の規定頁数を超過した場合はその分の実費を徴収する。

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

〒113-0033 東京都文京区本郷2-31-2 (笠井ビル)

「医療検査と自動化」編集委員会宛

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

別表1 引用文献

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

〈雑誌〉

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

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

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

〈単行本〉

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

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

Goldfin A Adrenal medulla. In: Greenspan FS, Baxter JD, eds, Basic & Clinical Endocrinology, 4th ed, Appleton & Lange; Connecticut, 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。 $\mu\mu g$ ($\gamma\gamma$) $\rightarrow pg$

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

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

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

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

追記

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

「医療検査と自動化」論文投稿時の著者チェックリスト

1. 投稿者は(一社)日本医療検査科学会会員であるか……………
2. 共著者で非会員がいる場合は「臨時会員入会届」を提出済であるか……………
3. 同じ内容の論文を他誌に発表していないか……………
4. 研究倫理に関して投稿規定に沿っているか……………
5. 論文の内容が施設内倫理委員会の承認を必要とする際は、承認を得ている旨、明記しているか……………
6. 論文の体裁について
 - (a) 表紙に(1)表題、(2)著者名、(3)所属機関名とその所在地
(4)論文の種類(原著、技術、症例、短報)を明示しているか……………
 - (b) 原稿の字数は原稿作成要領に沿っているか……………
(原著:本文はA4判用紙(40字×40行=1600字)8枚以内、図表は10枚以内、技術・症例:本文は6枚以内、図表は10枚以内、短報:本文は2枚以内、図表は3枚以内)
 - (c) 論文の体裁(配列)は原稿作成要領に沿っているか……………
 - (d) 原著の場合、要旨は英文で記載されているか……………
 - (e) 図表のタイトル、説明文は英文で記載されているか……………
 - (f) 本文中に図表の挿入箇所を明示しているか……………
 - (g) 引用文献の記載方法は原稿作成要領に沿っているか……………
 - (h) 度量衡の単位は原稿作成要領に沿っているか……………
 - (i) 原稿にページ数を記載しているか……………
 - (j) Corresponding author(連絡責任者)および連絡先を記載しているか……………
7. 全著者は本論文投稿への関与を確認し、自署して下さい。

著者名	会員番号 または臨時会員

著者名	会員番号 または臨時会員

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

様式 2-A (論文投稿用)

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

著者名: _____

(共著者を含む)

論文題名: _____

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

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

(本COI申告書は論文掲載後2年間保管されます)

(申告日) 年 月 日

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

(何れかに○)

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

様式 2-B (論文投稿用)

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

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○)

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

医療検査と自動化(日本医療検査科学会誌)第48巻総目次

第48巻 第1号 (2023年2月)

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 α 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™-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……………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)

第48巻 第2号 (2023年4月)

学会ニュース

総説

検査室の「見える化」—業務・育成・財務の改善支援のために—……………三浦ひとみ… (97)

第54回大会シンポジウム講演要旨

●溶血検体、混濁検体の測定、どうしてますか？

臨床化学分析における溶血・乳び検体の原因と対処法……………清宮 正徳… (103)
生化学自動分析装置の血清情報の仕組みと基準……………藤本 一満… (106)
生化学・免疫検査への溶血・乳びの影響と対策法……………姫野 美保… (113)
血液検査における溶血・混濁の影響と対応……………田辺 祐也… (117)

●甲状腺の検査

機械学習ソフトを用いた一般血液検査からの甲状腺中毒症(バセドウ病)の予測について……………吉原 愛… (122)
医師と技師の協力により作成した甲状腺機能検査の再検査基準……………畑 伸顕… (125)
甲状腺超音波検査と過剰診断—福島県の甲状腺検査の経験から—……………緑川 早苗… (130)

●尿一般検査における精度管理

一般検査に関するワーキンググループおよび委員会発足について……………清宮 正徳… (135)
標準化の現状と展望……………菊池 春人… (137)
外部精度管理調査の活用法……………横山 貴… (140)

技術

「N-アッセイ LA IgG4 ニットーポー」改良試薬の基本的性能評価とRFの干渉低減効果の検証……………田中真輝人… (147)
抱合型ビリルビンを選択的に測定するビリルビン試薬の特異性の検証と臨床的有用性……………梅森 祥央… (153)
全自動輸血検査装置ECHO Lumenaにおける基礎的性能検討……………村井 良精… (159)

第48巻 第3号 (2023年6月)

学会ニュース

総説

価値の高い検査結果報告を実現するための情報システム 増田 健太... (175)

原著

レボヘム™ APTT SLAを用いたWas-ALD50法によるクロスミキシングテストの解釈方法 下村 大樹... (183)

技術

自動分析装置JCA-ZS050を用いた可溶性IL-2R測定試薬の基礎的検討 金子 結... (191)

シカリキッド ALP-IFCC 改良試薬の基礎的性能及び酸性ホスファターゼの影響の評価 福島 紘子... (197)

化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA) による血中タクロリムス測定試薬「ルミバルスプレストiTACTタクロリムス」の基礎性能評価 戸来 孝... (204)

自動血球計数CRP測定装置「Yumizen H330 CRP」の性能評価 今道美津子... (209)

CRP測定試薬「N-アッセイ LA CRP-U ニットーボー」の基礎的検討 仲田 夢人... (214)

SARS-CoV-2抗原定性検査試薬「ルミラ・SARS-CoV-2 Agテストストリップ」の有用性評価 及川 真依... (221)

第54回大会機器・試薬セミナー要旨

蛋白質分析装置 ラビッドピア IIのご紹介 戸川 勝也... (228)

日立自動分析装置3500における血液凝固検査機能のご紹介 福山美智子... (230)

血液凝固自動分析装置 S400CFのご紹介 深谷 厚輔... (232)

全自動輸血検査装置『Erytra Eflexis』—改良ソフトウェアのメリット— 中島 康裕... (234)

分析前プロセスの精度管理物質「リクイチェック 血清インデックス」の紹介 植村 康浩... (236)

第48巻 第4号 (2023年8月)

第55回大会抄録集

第48巻 第5号 (2023年11月)

学会ニュース

総説

脂肪性肝疾患における血液学的バイオマーカーおよびスコアリングシステムの現状 田中 信悟... (477)

原著

光線力学的療法用剤レザフィリン®による自動分析装置血清情報混濁度の偽陽性について 宮本 博康... (486)

物体検出モデルによる尿沈渣成分の検出 山本 雄彬... (491)

技術

BAU換算係数を用いたSARS-CoV-2抗体価の適正化 幸 誠矢... (500)

インスリン様成長因子1測定試薬「エクルーシス試薬 IGF-1」の基礎性能評価 安部 祥平... (506)

POCT対応グルコース分析装置グルテストミントIIの性能評価 木村 千紘... (510)

「シグナスオートLD-IF」改良LOTの基礎的性能評価及びLD測定値への影響 勝山 祐人... (515)

唾液を用いたSARS-CoV-2抗原定性キットの性能評価 幸 緩南... (523)

HBs抗原測定試薬における機種間差の比較検討 西原 晴菜... (528)

臨床材料を用いたID NOW™新型コロナウイルス2019試薬およびそのv2.0試薬の性能確認に関する検討 小森 光二... (533)

第54回大会機器・試薬セミナー要旨

溶血した検体に対する「メタボリードHbA1c」(酵素法)の対応について 堀尾 匡史... (536)

理事会議事録 (539)

キーワード索引 (数字はVol. 48の通算ページを示す)

3-part differentials of white blood cells (3-part Diff of WBC)	209	ECLIA.....	506
abnormal reaction	24	environmental sensitivity	68
ABO blood typing	159	External Quality Control Surveys	140
Absorbance over error.....	197	False negative value	147
Acid phosphatase	197	false-positive	486
Activated partial thromboplastin time (APTT)	183	Fatty liver index (FLI).....	477
Albumin-Bilirubin (ALBI) grade	477	Fibrosis-4 (FIB-4) index	477
alkaline phosphatase	24	glutest Mint II	510
antigen qualitative test	58, 523	HbA1c.....	536
antigen qualitative test	58, 523	HBs antigen.....	528
antigen test kit.....	75	HBV	528
automated analyzer	486	home medical care	68
BAU conversion factor	500	HORIBA YH-330CRP	209
bilirubin subfractions	153	HPLC	153
Biochemistry automatic analyzer	536	IFCC methods	24
biomarker	45	IGF-1	506
Blood coagulation test.....	9	IgG4	147
Blood Urea Nitrogen	39	IgG4-related disease	147
blood glucose measurement	510	immunochromatography.....	75
Business Intelligence system	140	Inflammatory bowel disease (IBD).....	45
C-reactive protein (CRP)	68, 209, 214	influenza virus.....	18
Cap piercing	209	IRMA	506
chemiluminescent enzyme immunoassay system	18	irregular antibody	159
chemiluminescence enzyme immunoassay HISCL-5000 ...	52	JCA-BM6050	39
CicaLiquid ALP-IFCC improved reagent	197	JCA-BM8040	39
CLEIA.....	204	JCA-ZS050	191
Coagulation factor deficiency	183	Lactic acid dehydrogenase (LD).....	515
Coagulation inhibitor	183	LASERPHYRIN.....	486
cobas b 101 plus	68	latex agglutination turbidimetric immunoassay	191
cobas t 711	29	LC-MS/MS	62
coronavirus disease 1019	533	Leucine-rich alpha-2 glycoprotein (LRG)	45
COVID-19	221, 500	Lumipulse	204
Cross-mixing test	183	Lumipulse® L2400.....	18
cyclosporine	62	Lumira Dx SARS-CoV-2 Ag Test	221
delta bilirubin	153	Lupus anticoagulant (LA),	183
Difference between instrument	528	machine learning	122
direct sampling	515	Mapping Communications	140
disaster medical care	68	MetaboLead HbA1c	536
ECHO Lumena	159	microscopic method	491
		mutant strain	221

N-assay LA IgG4 Nittobo	147	surfactant	515
NAFLD fibrosis score (NFS)	477	tacrolimus	62, 204
Nanopia LRG,	45	TARC	52
nasal swab	58	TAT: (Turn Around Time)	9, 29, 97
Nasopharyngeal	221	therapeutic drug monitoring	62
non-invasive tests	477	throughput	29
Nucleic acid amplification test	533	thyrotoxicosis	122
object detection	491	Total competence	140
POCT	75	Total management ability	140
point of care testing (POCT),	209, 510, 533	training	97
Residual platelet count	9	turbidity	486
Rheumatoid factor	147	UN	39
Saliva	523	unconjugated bilirubin	153
SARS-CoV-2	58, 75, 523	urinary sediment examination	491
SARS-CoV-2 antibody titer	500	usability	29
sensitivity	18	Vaccination	500
serum information	486	Visualization	97
Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	533	WHO standard	528
soluble interleukin-2 receptor	191	YOLOv3	491
standard biochemistry profile	122		

特別賛助会員

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

アークレイマーケティング(株)	160-0004	東京都新宿区四谷1-20-20 大雅ビル 3F
アイ・エル・ジャパン(株)	108-0073	東京都港区三田1-3-30 三田神田ビル
(株)アイディエス	861-8038	熊本県熊本市東区長嶺東8-14-30
アボットジャパン(同)	108-6305	東京都港区三田3-5-27 住友不動産三田ツインビル西館
アルフレッサファーマ(株)	540-8575	大阪府大阪市中央区石町2-2-9
(株)エイアンドティー	221-0056	神奈川県横浜市神奈川区金港町2-6 横浜プラザビル
栄研化学(株)	110-8408	東京都台東区台東4-19-9 山口ビル7
LGC Clinical Diagnostics	01757	37 Birch Street, Milford, MA01757, United States
(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・ダイアグノスティックス(株)	141-0032	東京都品川区大崎1-11-2 ゲートシティ大崎イーストタワー
(株)カイノス	113-0033	東京都文京区本郷2-38-18
関東化学(株)	103-0022	東京都中央区日本橋室町2-2-1
キヤノンメディカルシステムズ(株)検体検査システム営業部	212-0015	神奈川県川崎市幸区柳町70-1
極東製薬工業(株)	103-0024	東京都中央区日本橋小舟町7-8
(株)シノテスト	252-0331	神奈川県相模原市南区大野台5-16-41
(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
島津ダイアグノスティクス(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
積水メディカル(株)	103-0027	東京都中央区日本橋2-1-3
セラビジョン・ジャパン(株)	220-0004	神奈川県横浜市西区北幸1-11-5 相鉄KSビル 9F
テルモ(株)	163-1450	東京都新宿区西新宿3-20-2 東京オペラシティタワー 49F
デンカ(株)	103-8338	東京都中央区日本橋室町2-1-1
東京貿易メディシス(株)	191-0052	東京都日野市東豊田1-14-21
東ソー(株)	105-8623	東京都港区芝3-8-2
東洋鋼鈑(株)技術研究所	744-8611	山口県下松市東豊井1296
ニッポーメディカル(株)	102-0083	東京都千代田区麴町2-4-1 麴町大通りビル
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
富士フイルムヘルスケアマニュファクチャリング(株)三重事業所	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
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1-18-16 住友浜松町ビル6F
(株)ヘレナ研究所	330-0061	埼玉県さいたま市浦和区常盤9-21-19
(株)堀場製作所	601-8510	京都府京都市南区吉祥院宮の東町2
(株)ミズホメディー	841-0048	佐賀県鳥栖市藤木町5-4
ミナリスメディカル(株)	104-6004	東京都中央区晴海1-8-10
メルク(株)メルクミリポア事業本部	153-8927	東京都目黒区下目黒1-8-1 アルコタワー 5F
ラジオメーター(株)	140-0001	東京都品川区北品川4-7-35
ロシュ・ダイアグノスティックス(株)	105-0075	東京都港区港南1-2-70 品川シーズンテラス

(令和5年9月25日現在)

編集後記

新型コロナウイルス感染症が季節性インフルエンザと同じ5類に移行してから数か月が経ち、その間、日本全国各地で夏祭りや花火イベントが復活して、観光地は賑わいを取り戻しました。しかしながら、まだまだwithoutコロナとは程遠く、人々の出入りも相まって感染者数は増加し、第9波に突入したと言われています。また、エリスやピロラといった新変異株の発見、さらに初秋にもかかわらず季節性インフルエンザ患者も増加し、例年になくない数の小中学校の学級閉鎖が見られるなど、全国の各機関はその対応に追われています。

様々な面においてバランスをとる難しさがございますが、私たちのやれることは、その時々での最善の選択をして、少しでも前へと歩を進めていくことかと考えます。

さて、本号は総説1編、原著2編、技術7編、第54回大会機器・試薬セミナー要旨1編、が掲載されています。

総説は、札幌医科大学 田中信悟先生による「脂肪性肝疾患における血液学的バイオマーカーおよびスコアリングシステムの現状」です。脂肪性肝疾患(fatty liver disease: FLD)である非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)やMAFLD(metabolic dysfunction associated fatty

liver disease)の紹介とともに、これらの非侵襲的診断法のうち血液学的バイオマーカー・スコアリングシステムを中心に解説されています。以前は肝生検や腹部超音波、MRIなどの画像検査が行われてきましたが、近年では、超音波減衰量を利用した肝脂肪量定量によって、軽度(5%以上)の肝脂肪の検出も可能となり、脂肪肝診断は「定性」から「定量」の時代へと進化を遂げていると述べられています。この変遷の中、脂肪肝診断のためのFatty liver indexや肝線維化診断マーカーとして用いるFibrosis-4 index、NAFLD fibrosis scoreなど、血液マーカーとしては、IV型コラーゲン7S、ヒアルロン酸、Mac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体、オートタキシンなどが紹介されています。さらに、肝予備能評価のAlbumin-Bilirubin gradeを算出するためのアルブミン測定法の違いが算出値へ与える影響という、臨床検査においてとても重要なデータも提示されていました。原著や技術論文においても、日常検査に実用的な情報や新しい試薬の性能、最新のAI技術など、とても充実した内容となっております。

最後に、論文を執筆・投稿いただいた皆様に深く感謝申し上げますとともに、今後の本学会、本誌、さらには臨床検査の益々の前進を祈念いたします。

(大川龍之介)

「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 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, 長田 誠, 上岡樹生, 小飼貴彦, 谷直人, 清宮正徳, 千本松孝明, 竹越一博, 中山智祥, 南木 融, 萩原三千男, 春木宏介, 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, 柳原克紀, 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5号 (通巻第273号)

2023年11月1日発行

発行 一般社団法人 日本医療検査科学会

発行人 高橋 聡

事務所 〒113-0033 東京都文京区本郷4-2-5

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

ホームページ <https://jcls.or.jp> e-mail : office@jcls.or.jp

制作 「医療検査と自動化」編集委員会

〒113-0033 東京都文京区本郷2-31-2

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

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

送付先変更等の手続きのご案内

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