

# 免疫血清検査における試薬間差の検討 —腫瘍マーカー10項目と甲状腺関連7項目の相関—

Examination of differences between reagents in immune assay  
— Correlations of 10 tumor marker and 7 thyroid-related items —

西川純子<sup>1)</sup>, 佐々木克幸<sup>1)</sup>, 武田卓也<sup>1)</sup>, 羽島房子<sup>1)</sup>, 岩松ゆかり<sup>1)</sup>, 藤巻慎一<sup>1)</sup>,  
加藤浩貴<sup>2)3)</sup>, 亀井 尚<sup>2)4)</sup>

**要旨** 免疫測定法には複数の試薬が存在し、試薬間で測定値の乖離が生じる項目がある。本検討では、腫瘍マーカー及び甲状腺関連検査において、3社の試薬を用いて試薬間差の検討を行った。その結果、AFP, CA125, PSA, ProGRP, TSHなど相関係数0.99以上を示す項目や、CA19-9, TgAbなど相関係数0.6程度となる項目が確認された。また、一部の項目では試薬間で測定値の乖離をみとめたが、特にCA19-9はその頻度が高かった。試薬の特徴を把握し、試薬間差を理解しておくことは、単一施設のみならず病診連携への貢献も期待されることから重要であると考えられる。

**Key words** immune assay, tumor marker, thyroid, correlation

## 1. はじめに

免疫測定法による血清検査は、診断の補助や治療効果の判定など、日常臨床の場で広く用いられている。しかし、免疫測定法には、複数の分析方法および試薬が存在し、測定項目によっては、試薬間で測定値に乖離が生じることがある。その原因は一つではなく、使用する抗体や反応系のpHの条件、測定原理の違いなど複数の要素に起因すると考えられている<sup>1)</sup>。検査値は臨床判断に影響を及ぼす可能性が

あることから、測定値の標準化が求められている。一方で、免疫測定法は抗原抗体反応を利用した測定法であり、抗原、抗体ともに多様性があることから、標準物質の確立が難しく、標準化が難しいとされる。

自施設で使用する試薬の特性を理解しておくことは重要であるが、試薬間で測定値の乖離が生じうる状況では、試薬間差についても理解しておくことが必要とされる。しかし、自施設の患者の臨床的判断に資する目的で、実検体を使用した試薬間での測定結果の乖離についての報告例は多くない。そのため、

Received Mar. 7, 2024; Accepted Apr. 8, 2024

Junko NISHIKAWA<sup>1)</sup>, Katsuyuki SASAKI<sup>1)</sup>, Takuya TAKEDA<sup>1)</sup>, Fusako HASHIMA<sup>1)</sup>, Yukari IWAMATSU<sup>1)</sup>, Shinichi FUJIMAKI<sup>1)</sup>, Hiroki KATO<sup>2)3)</sup>, Takashi KAMEI<sup>2)4)</sup>

<sup>1)</sup> 東北大学病院 診療技術部 検査部門

Department of Clinical Laboratory Medicine, Tohoku University Hospital  
〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星稜町1-1  
1-1, Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi, 980-8574, Japan

<sup>2)</sup> 東北大学病院 検査部

Laboratory Diagnostics, Tohoku University Hospital  
〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星稜町1-1  
1-1, Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi, 980-8574, Japan

<sup>3)</sup> 東北大学大学院医学系研究科 血液内科学分野

Department of Hematology, Tohoku University Graduate School of Medicine  
〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星稜町2-1  
2-1, Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi, 980-8575, Japan

<sup>4)</sup> 東北大学大学院医学系研究科 消化器外科学分野

Department of Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine  
〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星稜町2-1  
2-1, Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi, 980-8575, Japan

連絡責任者：西川純子

TEL：022-717-7380

E-mail：junko.kihara.e8@tohoku.ac.jp

本検討は、患者検体を用いた試薬間差を確認することを目的として、当院で導入しているアボットジャパン合同会社（以下、アボット社）、ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社（以下、ロシュ社）、富士レビオ株式会社（以下、レビオ社）の3社の測定装置を用いて、試薬間差を検討した。検討項目は、当院内で測定を実施している腫瘍マーカーの $\alpha$ -フェトプロテイン（AFP）、CA125、CA15-3、CA19-9、癌胎児性抗原（CEA）、サイトケラチン19フラグメント（CYFRA）、PIVKA-II、前立腺特異抗原（PSA）、ガストリン放出ペプチド前駆体（ProGRP）、扁平上皮癌関連抗原（SCC）の10項目と、甲状腺関連項目の甲状腺刺激ホルモン（TSH）、遊離トリヨードサイロニン（FT3）、遊離サイロキシン（FT4）、サイログロブリン（Tg）、抗サイログロブリン抗体（TgAb）、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（TPOAb）、抗TSHレセプター抗体（TRAb）の7項目、あわせて17項目とした。本検討では、各試薬間での相関と判定一致率の検討を行った。

## 2. 材料および方法

### 1) 対象

2023年1月～2023年10月の期間で、当院検査部でAFP、CA125、CA15-3、CA19-9、CEA、

CYFRA、PIVKA-II、PSA、SCC、TSH、FT3、FT4、Tg、TgAb、TPOAb、TRAbの測定依頼があった患者の残余血清検体及び、ProGRPの測定依頼があった患者の残余血漿検体を対象として用いた。本研究は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認のもと施行した（承認番号：2022-1-1062）。

### 2) 測定機器

測定には、アボット社の全自動化学発光免疫測定装置「Alinity i」（以下、Alinityとする）、ロシュ社の全自動電気化学発光免疫測定装置「Cobas e801」（以下、Cobasとする）、レビオ社の全自動化学発光酵素免疫測定装置「ルミパルスL2400」（以下、L2400とする）の3社の測定装置を用いた。

### 3) 測定試薬

AFP、CA125、CA15-3、CA19-9、CEA、CYFRA、PIVKA-II、PSA、ProGRP、SCC、TSH、FT3、FT4、Tg、TgAb、TPOAb、TRAbの測定は、Table 1に示したアボット社、ロシュ社、レビオ社の各測定装置専用試薬を用いて実施した。

### 4) 相関性の評価

患者の残余検体を用いて、各試薬の測定範囲内における相関性を確認した。国際臨床化学連合の甲状腺機能検査標準委員会（IFCC C-STFT）よりTSHハーモナイゼーションの有効性が報告されており<sup>2)</sup>、

Table 1 Reagents for 10 tumor markers and 7 thyroid-related items

Reagents		Abbott	Roche	Rebio
Item	Unit			
AFP	ng/mL	AFP・アボット	エクルーシス試薬AFP II	ルミパルスプレスト AFP
CA125	U/mL	CA125 II・アボット	エクルーシス試薬CA125 II	ルミパルスプレスト CA125 II
CA15-3	U/mL	CA15-3・アボット	エクルーシス試薬CA15-3 II	ルミパルスプレスト CA15-3
CA19-9	U/mL	CA19-9 XR・アボット	エクルーシス試薬CA19-9 II	ルミパルスプレスト CA19-9
CEA	ng/mL	CEA・アボット	エクルーシス試薬CEA II	ルミパルスプレスト CEA
CYFRA	ng/mL	シフラ・アボット	エクルーシス試薬シフラ 21-1	ルミパルスプレスト シフラ
PIVKA-II	mAU/mL	PIVKA-II・アボット	エクルーシス試薬PIVKA-II*	ルミパルスプレストPIVKA-II-N
ProGRP	pg/mL	ProGRP・アボット	エクルーシス試薬ProGRP	ルミパルスプレスト ProGRP
PSA	ng/mL	PSA・アボット	エクルーシス試薬PSA II	ルミパルスプレスト PSA
SCC	ng/mL	SCC・アボット	エクルーシス試薬SCC	ルミパルスプレスト SCC
TSH	$\mu$ IU/mL	TSH・アボット	エクルーシス試薬TSH	ルミパルスプレスト TSH
FT3	pg/mL	フリー T3・アボット	エクルーシス試薬 FT3III	ルミパルスプレスト FT3
FT4	ng/dL	フリー T4・アボット	エクルーシス試薬FT4IV	ルミパルスプレスト FT4
Tg	ng/mL	サイログロブリン・アボット	エクルーシス試薬Tg II	ルミパルスプレスト iTACT Tg
TgAb	IU/mL	TgAb・アボット	エクルーシス試薬 Anti-Tg	ルミパルスプレスト TgAb
TPOAb	IU/mL	TPOAb・アボット	エクルーシス試薬 Anti-TPO	ルミパルスプレスト TPOAb
TRAb	IU/L	TRAb・アボット	エクルーシス試薬TRAb	ルミパルスプレスト TRAb

\* エクルーシス試薬PIVKA-II\* Unit (ng/mL)

日本国内においても、IFCCハーモナイゼーションの有効性が検討された結果、IFCC基準適合検査値（Phase IV）の補正方法をそのまま用いることが日本甲状腺学会より報告されている<sup>3)</sup>。今回検討に使用したTSH試薬のTSHハーモナイゼーション対応ではロシュ社、レビオ社は補正をせずに測定値を使用する試薬であり、アボット社においては、補正係数1.09を使用する試薬となっている<sup>4)</sup>。そのため、各社の相関を検討するにあたり、アボット社では、Alinityの測定値に1.09を乗じた結果を用いた。相関性試験における統計解析はPassing and Bablok法の回帰を用い、Analyze-it Version 4.92.4により算出した。また、AFP、CA125、CA15-3、CA19-9、CEA、CYFRA、PIVKA-II、PSA、ProGRP、SCCは、当院使用の基準値を用いて判定一致率を算出した。Tg、TgAb、TPOAb、TRAbについては、各社添付文書記載の参考基準値を用いて判定一致率を算出した。当院使用の基準値は、AFP：10 ng/mL以下、CA125：35 U/mL以下、CA15-3：25 U/mL以下、CA19-9：37 U/mL以下、CEA：5.0 ng/mL以下、CYFRA：2.1 ng/mL以下、PIVKA-II：40 mAU/mL未満、ProGRP：81.0 pg/mL未満、PSA：4.0 ng/mL以下、SCC：1.5 ng/mL以下である。

### 5) CA19-9 非特異反応の検証

非特異反応の検証には、ノイラミニダーゼ（シグマアルドリッチジャパン合同会社）を用いた。ノイラミニダーゼは、CA19-9のシアル酸とガラクトースの2-3結合を切断するため、この処理によりCA19-9の測定値は低下する<sup>5)</sup>。非特異物質によるみかけのCA19-9高値の場合には、ノイラミニダーゼ処理による測定値の低下は認められない。血清試料と0.5 Unit/mLノイラミニダーゼ溶液を1:1で混和後にCA19-9を測定した。また、酵素を添加していないものを比較対象としてCA19-9測定値の残存率を確認し、非特異反応の判定を行った。

## 3. 成績

### 1) 相関性と一致率

#### (1) AFP

相関性の評価には67検体を使用し、すべての試薬間において相関係数（以下、 $r$ とする）は、 $r = 0.99$ 以上を示した。回帰式はCobas (y) と Alinity (x) では  $y = 1.04x - 0.42$ 、L2400 (y) と Alinity (x) では  $y = 1.05x + 0.27$ 、L2400 (y) と Cobas (x) では  $y = 1.01x + 0.67$ であった（Fig. 1 A-C）。各試薬の判定一致率はAlinity / Cobasでは98.5%、Alinity / L2400では97.0%、Cobas / L2400では95.5%であり、

3社間の判定において乖離したものは全体で3症例認められた（Table 2-1）。

#### (2) CA125

相関性の評価には67検体を使用し、すべての試薬間において $r = 0.99$ 以上を示した。回帰式はCobas (y) と Alinity (x) では  $y = 0.79x + 0.90$ 、L2400 (y) と Alinity (x) では  $y = 0.84x - 0.29$ 、L2400 (y) と Cobas (x) では  $y = 1.06x - 1.26$ であった（Fig. 1 D-F）。各試薬の判定一致率はAlinity / Cobasでは97.0%、Alinity / L2400では97.0%、Cobas / L2400では100.0%であり、3社間の判定において乖離したものは全体で2症例認めた（Table 2-2）。

#### (3) CA15-3

相関性の評価には83検体を使用し、すべての試薬間において $r = 0.94$ 以上を示した。回帰式はCobas (y) と Alinity (x) では  $y = 1.19x - 1.31$ 、L2400 (y) と Alinity (x) では  $y = 1.20x + 0.11$ 、L2400 (y) と Cobas (x) では  $y = 1.05x + 1.10$ であった（Fig. 1 G-I）。各試薬の判定一致率はAlinity / Cobasでは98.8%、Alinity / L2400では96.4%、Cobas / L2400では97.6%であり、3社間の判定において乖離したものは、全体で3症例認めた（Table 2-3）。

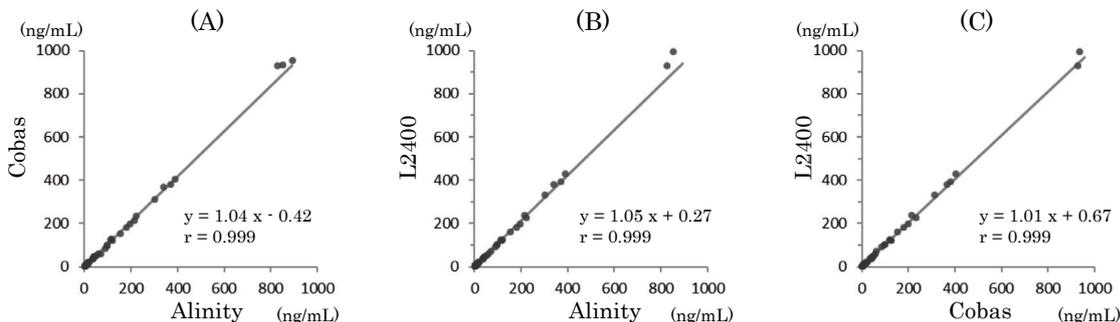
#### (4) CA19-9

相関性の評価には108検体を使用し、各試薬の相関は、CobasとAlinityは $r = 0.681$ 、L2400とAlinityは $r = 0.733$ 、CobasとL2400は $r = 0.972$ であった。回帰式はCobas (y) と Alinity (x) では  $y = 0.77x + 5.94$ 、L2400 (y) と Alinity (x) では  $y = 1.20x + 5.84$ 、L2400 (y) と Cobas (x) では  $y = 1.61x - 4.13$ であった（Fig. 2 A-C）。各試薬の判定一致率はAlinity / Cobasでは97.2%、Alinity / L2400では91.7%、Cobas / L2400では92.6%であり、3社間の判定において乖離したものは、全体で10症例認められた（Table 2-4）。また、基準値以上で測定値が2倍程度乖離した症例を21症例認めた（Table 3-A）。

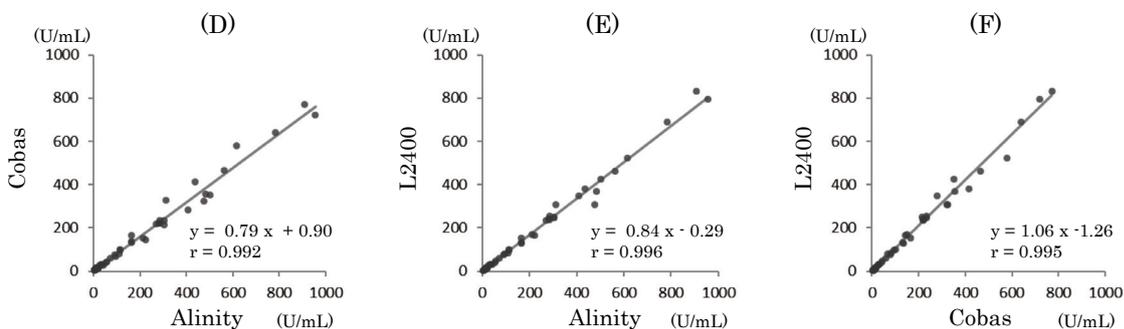
#### (5) CEA

相関性の評価には153検体を使用し、すべての試薬間において $r = 0.95$ 以上を示した。回帰式はCobas (y) と Alinity (x) では  $y = 0.86x + 0.14$ 、L2400 (y) と Alinity (x) では  $y = 1.11x - 0.17$ 、L2400 (y) と Cobas (x) では  $y = 1.25x - 0.23$ であった（Fig. 2 D-F）。各試薬の判定一致率はAlinity / Cobasでは98.0%、Alinity / L2400では97.4%、Cobas / L2400では95.4%であり、3社間の判定にお

**AFP (n = 67)**



**CA125 (n = 67)**



**CA15-3 (n = 83)**

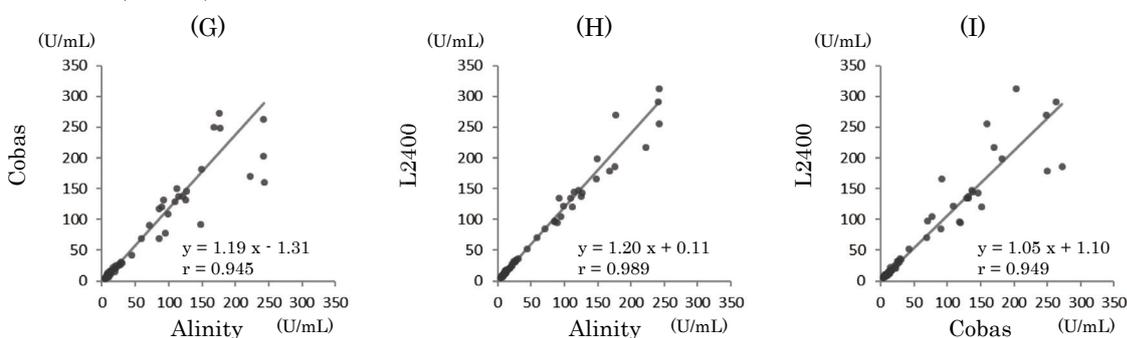


Fig. 1 Correlations between the three reagents for AFP, CA125 and CA15-3

Table 2-1 Concordance rate between the three methods for AFP

AFP											
Alinity\Cobas	Positive	Negative	Total	Alinity\L2400	Positive	Negative	Total	Cobas\L2400	Positive	Negative	Total
Positive	41	1	42	Positive	42	0	42	Positive	41	0	41
Negative	0	25	25	Negative	2	23	25	Negative	3	23	26
Total	41	26	67	Total	44	23	67	Total	44	23	67
Concordance rate	98.5			Concordance rate	97.0			Concordance rate	95.5		

Table 2-2 Concordance rate between the three methods for CA125

CA125											
Alinity\Cobas	Positive	Negative	Total	Alinity\L2400	Positive	Negative	Total	Cobas\L2400	Positive	Negative	Total
Positive	30	2	32	Positive	30	0	30	Positive	30	0	30
Negative	0	35	35	Negative	2	35	37	Negative	0	37	37
Total	30	37	67	Total	32	35	67	Total	30	37	67
Concordance rate	97.0			Concordance rate	97.0			Concordance rate	100.0		

免疫血清検査における試薬間差の検討 —腫瘍マーカー10項目と甲状腺関連7項目の相関—

Table 2-3 Concordance rate between the three methods for CA15-3

CA15-3											
Alinity\Cobas	Positive	Negative	Total	Alinity\L2400	Positive	Negative	Total	Cobas\L2400	Positive	Negative	Total
Positive	28	0	28	Positive	28	0	28	Positive	29	0	29
Negative	1	54	55	Negative	3	52	55	Negative	2	52	54
Total	29	54	83	Total	31	52	83	Total	31	52	83
Concordance rate	98.8			Concordance rate	96.4			Concordance rate	97.6		

Table 2-4 Concordance rate between the three methods for CA19-9

CA19-9											
Alinity\Cobas	Positive	Negative	Total	Alinity\L2400	Positive	Negative	Total	Cobas\L2400	Positive	Negative	Total
Positive	43	1	44	Positive	44	0	44	Positive	45	0	45
Negative	2	62	64	Negative	9	55	64	Negative	8	55	63
Total	45	63	108	Total	53	55	108	Total	53	55	108
Concordance rate	97.2			Concordance rate	91.7			Concordance rate	92.6		

Table 2-5 Concordance rate between the three methods for CEA

CEA											
Alinity\Cobas	Positive	Negative	Total	Alinity\L2400	Positive	Negative	Total	Cobas\L2400	Positive	Negative	Total
Positive	72	3	75	Positive	75	0	75	Positive	72	0	72
Negative	0	78	78	Negative	4	74	78	Negative	7	74	81
Total	72	81	153	Total	79	74	153	Total	79	74	153
Concordance rate	98.0			Concordance rate	97.4			Concordance rate	95.4		

Table 2-6 Concordance rate between the three methods for CYFRA

CYFRA											
Alinity\Cobas	Positive	Negative	Total	Alinity\L2400	Positive	Negative	Total	Cobas\L2400	Positive	Negative	Total
Positive	37	0	37	Positive	23	14	37	Positive	23	29	52
Negative	15	22	37	Negative	0	37	37	Negative	0	22	22
Total	52	22	74	Total	23	51	74	Total	23	51	74
Concordance rate	79.7			Concordance rate	81.1			Concordance rate	60.8		

Table 2-7 Concordance rate between the three methods for PIVKA-II

PIVKA-II											
Alinity\Cobas	Positive	Negative	Total	Alinity\L2400	Positive	Negative	Total	Cobas\L2400	Positive	Negative	Total
Positive	27	4	31	Positive	28	3	31	Positive	27	2	29
Negative	2	97	99	Negative	1	98	99	Negative	2	99	101
Total	29	101	130	Total	29	101	130	Total	29	101	130
Concordance rate	95.4			Concordance rate	96.9			Concordance rate	96.9		

Table 2-8 Concordance rate between the three methods for ProGRP

ProGRP											
Alinity\Cobas	Positive	Negative	Total	Alinity\L2400	Positive	Negative	Total	Cobas\L2400	Positive	Negative	Total
Positive	14	0	14	Positive	14	0	14	Positive	16	3	19
Negative	5	58	63	Negative	2	61	63	Negative	0	58	58
Total	19	58	77	Total	16	61	77	Total	16	61	77
Concordance rate	93.5			Concordance rate	97.4			Concordance rate	96.1		

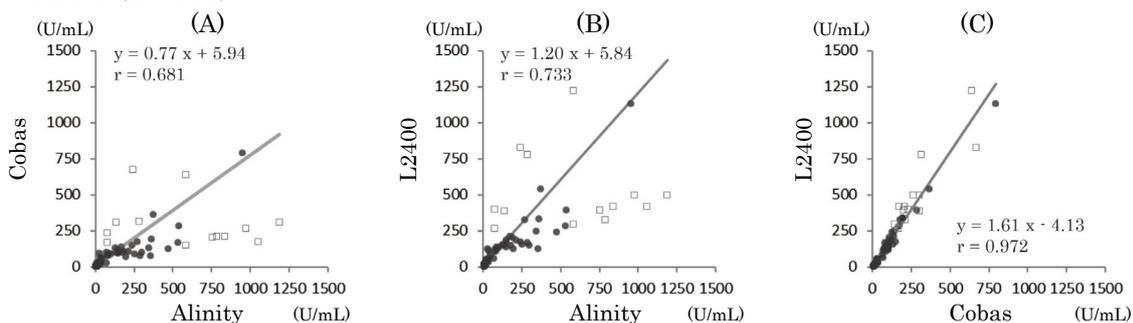
Table 2-9 Concordance rate between the three methods for PSA

PSA											
Alinity\Cobas	Positive	Negative	Total	Alinity\L2400	Positive	Negative	Total	Cobas\L2400	Positive	Negative	Total
Positive	29	1	30	Positive	28	2	30	Positive	28	1	29
Negative	0	33	33	Negative	0	33	33	Negative	0	34	34
Total	29	34	63	Total	28	35	63	Total	28	35	63
Concordance rate	98.4			Concordance rate	96.8			Concordance rate	98.4		

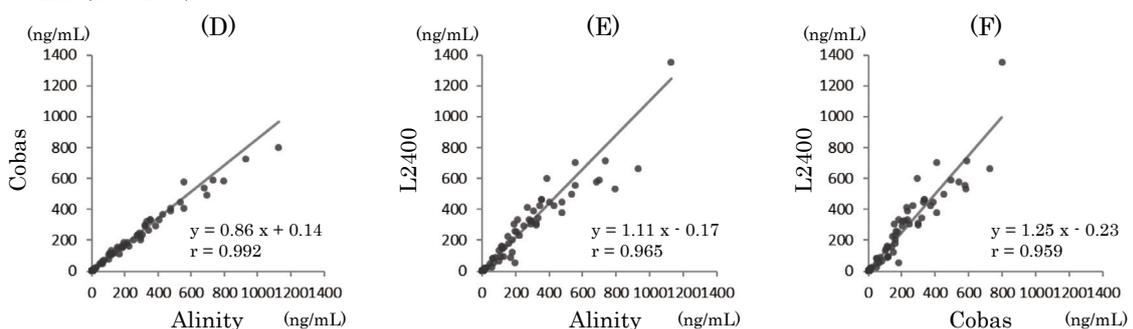
Table 2-10 Concordance rate between the three methods for SCC

SCC											
Alinity\Cobas	Positive	Negative	Total	Alinity\L2400	Positive	Negative	Total	Cobas\L2400	Positive	Negative	Total
Positive	28	0	28	Positive	28	0	28	Positive	45	1	46
Negative	18	35	53	Negative	17	36	53	Negative	0	35	35
Total	46	35	81	Total	45	36	81	Total	45	36	81
Concordance rate	77.8			Concordance rate	79.0			Concordance rate	98.8		

CA19-9 (n = 108)



CEA (n = 153)



CYFRA (n=74)

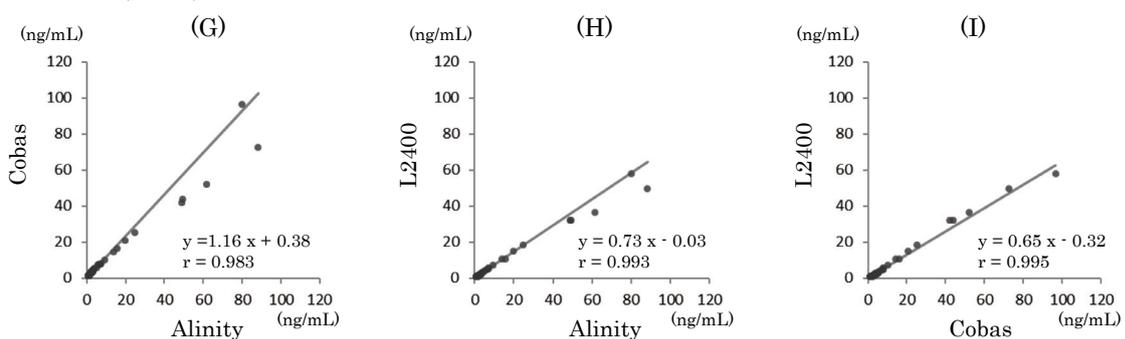


Fig. 2 Correlations between the three reagents for CA19-9, CEA and CYFRA.

**Table 3** Cases with measured values exceeding the reference range and showing a deviation of approximately 2-fold

## (A) Target item CA19-9

No.	CA19-9 (U/mL)		
	Alinity	Cobas	L2400
46	586.9	638	1222.4
47	285.4	313	774.7
69	354.3	76.1	126.2
70	1056.5	171	416.7
72	977	262	493.1
75	583.7	147	296.9
77	788.4	210	322.3
78	343.4	133	245.7
80	137.5	304	386.1
81	241.6	671	824.7
83	1189.3	306	495.2
85	77.1	232	400
86	530.4	171	286.4
87	471.3	126	242
91	757.9	204	391.4
93	839.5	206	413.1
95	77.6	168	260.7
100	250.7	90.7	157.4
103	295.8	104	153.1
107	193.3	73.1	127.8
108	284.1	79.5	169.9

## (B) Target item CEA

No.	CEA (ng/mL)		
	Alinity	Cobas	L2400
77	383.9	294	600.2
112	190.7	156	305.6
129	196.1	184	54.5
134	272.5	229	412.5
144	213.5	184	335.5
151	57.5	50.9	27

いて乖離したものは、全体で7症例認められた (Table 2-5)。また、基準値以上で測定値が2倍程度乖離した症例を6症例認めた (Table 3-B)。

## (6) CYFRA

相関性の評価には74検体を使用し、すべての試薬間において $r = 0.98$ 以上を示した。回帰式は Cobas (y) と Alinity (x) では $y = 1.16x + 0.38$ , L2400 (y) と Alinity (x) では $y = 0.73x - 0.03$ , L2400 (y) と Cobas (x) では $y = 0.65x - 0.32$ であ

った (Fig. 2 G-I)。各試薬の判定一致率は Alinity / Cobas で は79.7%, Alinity / L2400 で は81.1%, Cobas / L2400では60.8%であり、3社間の判定において乖離したものは、全体で29症例認めた (Table 2-6)。

## (7) PIVKA-II

相関性の評価には130検体を使用し、すべての試薬間において $r = 0.93$ 以上を示した。回帰式は Cobas (y) と Alinity (x) では $y = 0.62x + 2.52$ , L2400 (y) と Alinity (x) では $y = 0.97x + 0.42$ , L2400 (y) と Cobas (x) では $y = 1.47x - 2.08$ であった (Fig. 3 A-C)。陽性/陰性の判定確認に関して、ロシュ社試薬添付文書に40 mAU/mLに相当する参考カットオフ値として、28.4 ng/mLの使用が記載されていたため、ロシュ社は28.4 ng/mLを用いて確認を行った。各試薬の判定一致率は Alinity / Cobas で は95.4%, Alinity / L2400 で は96.9%, Cobas / L2400では96.9%であり、3社間の判定において乖離したものは、全体で6症例認めた (Table 2-7)。

## (8) ProGRP

相関性の評価には77検体を使用し、すべての試薬間において $r = 0.99$ 以上を示した。回帰式は Cobas (y) と Alinity (x) では $y = 1.22x - 5.50$ , L2400 (y) と Alinity (x) では $y = 1.02x - 2.23$ , L2400 (y) と Cobas (x) では $y = 0.82x + 2.70$ であった (Fig. 3 D-F)。各試薬の判定一致率は Alinity / Cobas で は93.5%, Alinity / L2400では97.4%, Cobas / L2400では96.1%であり、3社間の判定において乖離したものは、全体で5症例認めた (Table 2-8)。

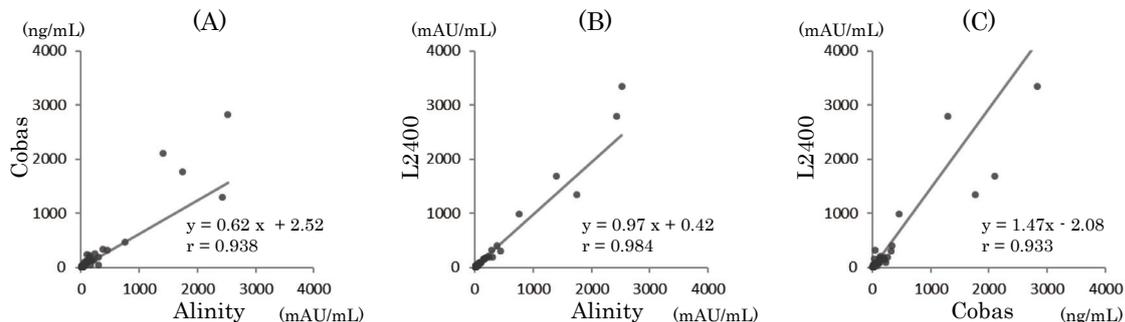
## (9) PSA

相関性の評価には63検体を使用し、すべての試薬間において $r = 0.99$ 以上を示した。回帰式は Cobas (y) と Alinity (x) では $y = 1.02x$ , L2400 (y) と Alinity (x) では $y = 0.98x$ , L2400 (y) と Cobas (x) では $y = 0.97x$ であった (Fig. 4 A-C)。各試薬の判定一致率は Alinity / Cobas で は98.4%, Alinity / L2400では96.8%, Cobas / L2400では98.4%であり、3社間の判定において乖離したものは全体で2症例認めた (Table 2-9)。

## (10) SCC

相関性の評価には81検体を使用し、各試薬の相関性は、CobasとAlinityは $r = 0.943$ , L2400とAlinityは $r = 0.875$ , CobasとL2400は $r = 0.978$ であった。回帰式はCobas (y) と Alinity (x) では $y = 1.50x - 0.20$ , L2400 (y) と Alinity (x) では $y = 1.50x - 0.30$ ,

**PIVKA-II (n=130)**



**ProGRP (n=77)**

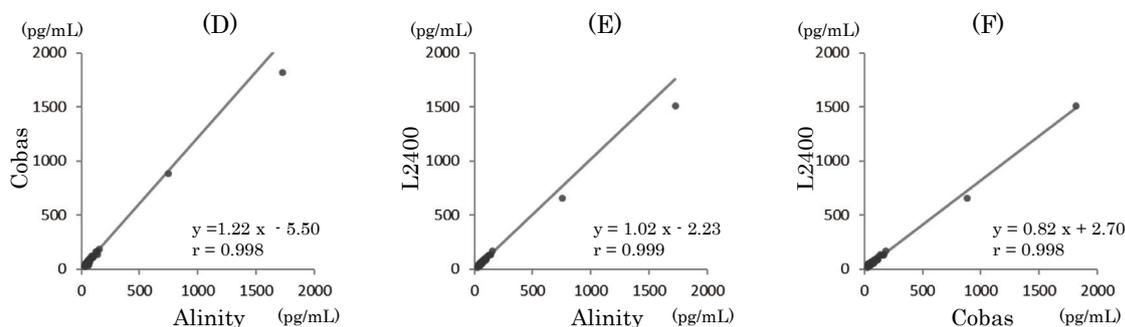
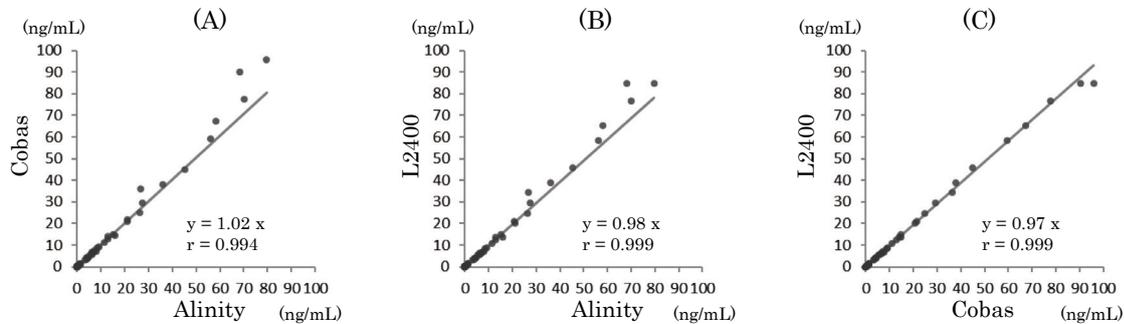


Fig. 3 Correlations between the three reagents for PIVKA-II and ProGRP

**PSA (n = 63)**



**SCC (n = 81)**

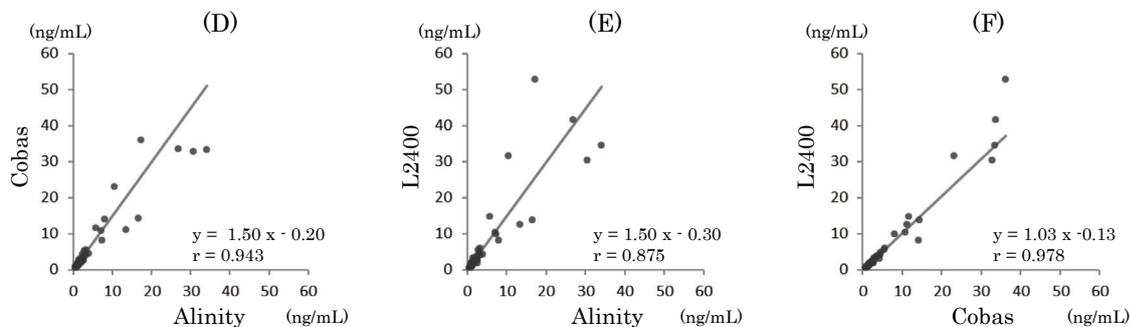


Fig. 4 Correlations between the three reagents for PSA and SCC

L2400 (y) と Cobas (x) では  $y = 1.03x - 0.13$  であった (Fig. 4 D-F)。各試薬の判定一致率は Alinity / Cobas では 77.8%, Alinity / L2400 では 79.0%, Cobas / L2400 では 98.8% であり, 3社間の判定において乖離したものは全体で 18 症例認められた (Table 2-10)。

#### (11) TSH

相関性の評価には 71 検体を使用し, すべての試薬間において  $r = 0.99$  以上を示した。回帰式は Cobas (y) と Alinity (x) では  $y = 1.11x - 0.04$ , L2400 (y) と Alinity (x) では  $y = 1.18x - 0.11$  であった。L2400 (y) と Cobas (x) では  $y = 1.07x - 0.03$  であった (Fig. 5 A-C)。

#### (12) FT3

相関性の評価には 74 検体を使用し, すべての試薬間において  $r = 0.98$  以上を示した。回帰式は Cobas (y) と Alinity (x) では  $y = 1.32x - 0.53$ , L2400 (y) と Alinity (x) では  $y = 1.01x + 0.32$ , L2400 (y) と Cobas (x) では  $y = 0.78x + 0.71$  であった (Fig. 5 D-F)。

#### (13) FT4

相関性の評価には 73 件の検体を使用し, すべての試薬間において  $r = 0.97$  以上を示した。回帰式は Cobas (y) と Alinity (x) では  $y = 1.71x - 0.44$ , L2400 (y) と Alinity (x) では  $y = 1.38x - 0.41$ , L2400 (y) と Cobas (x) では  $y = 0.8x - 0.03$  であった (Fig. 5 G-I)。

#### (14) Tg

相関性の評価には 56 件の検体を使用し, すべての試薬間において  $r = 0.99$  以上を示した。回帰式は Cobas (y) と Alinity (x) では  $y = 1.07x - 0.55$ , L2400 (y) と Alinity (x) では  $y = 0.96x + 0.15$ , L2400 (y) と Cobas (x) では  $y = 0.91x + 0.55$  であった (Fig. 6)。各社添付文書記載の参考基準範囲を指標とした場合 (Alinity は 64.15 ng/mL 以下, Cobas は 33.7 ng/mL 以下, L2400 は 35.121 ng/mL 以下), 各試薬の判定一致率は Alinity / Cobas では 82.1%, Alinity / L2400 では 83.9%, Cobas / L2400 では 98.2% であり, 全体で判定が乖離した症例は 10 症例認められた (Table 4-1)。

#### (15) TgAb

相関性の評価には 59 件の検体を使用し, 各試薬の相関は, Cobas と Alinity は  $r = 0.511$ , L2400 と Alinity は  $r = 0.684$ , Cobas と L2400 は  $r = 0.625$  であった。回帰式は Cobas (y) と Alinity (x) では  $y = 4.79x + 9.76$ , L2400 (y) と Alinity (x) では  $y = 3.82x + 7.33$ , L2400 (y) と Cobas (x) では  $y =$

$= 1.13x - 2.77$  であった (Fig. 7 A-C)。各社添付文書記載の参考基準範囲を指標とした場合 (Alinity は 4.11 ng/mL 未満, Cobas は 28 ng/mL 未満, L2400 は 19.3 ng/mL 未満), 各試薬の判定一致率は Alinity / Cobas では 86.4%, Alinity / L2400 では 89.8%, Cobas / L2400 では 79.7% であり, 全体で判定が乖離した症例は 13 症例認められた (Table 4-2)。

#### (16) TPOAb

相関性の評価には 56 件の検体を使用し, 各試薬の相関は, Cobas と Alinity は  $r = 0.880$ , L2400 と Alinity は  $r = 0.948$ , Cobas と L2400 は  $r = 0.914$  であった。回帰式は Cobas (y) と Alinity (x) では  $y = 0.61x + 10.13$ , L2400 (y) と Alinity (x) では  $y = 0.75x + 3.04$ , L2400 (y) と Cobas (x) では  $y = 1.15x - 8.40$  であった (Fig. 7 D-F)。各社添付文書記載の参考基準範囲を指標とした場合 (Alinity は 5.61 ng/mL 未満, Cobas は 16 ng/mL 未満, L2400 は 3.3 ng/mL 未満), 各試薬の判定一致率は Alinity / Cobas では 91.1%, Alinity / L2400 では 91.1%, Cobas / L2400 では 85.7% であり, 全体で判定が乖離した症例は 11 症例認められた (Table 4-3)。

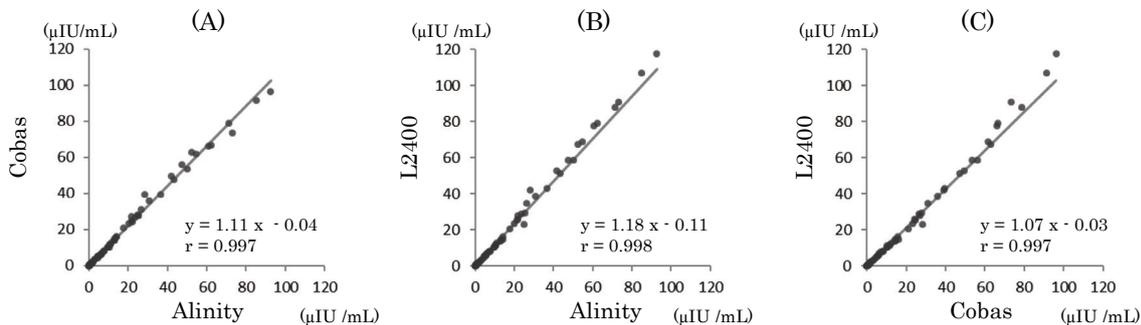
#### (17) TRAb

相関性の評価には 53 件の検体を使用し, 各試薬の相関は, Cobas と Alinity は  $r = 0.961$ , L2400 と Alinity は  $r = 0.879$ , Cobas と L2400 は  $r = 0.922$  であった。回帰式は Cobas (y) と Alinity (x) では  $y = 0.94x - 1.08$ , L2400 (y) と Alinity (x) では  $y = 1.03x - 0.54$ , L2400 (y) と Cobas (x) では  $y = 1.07x + 0.76$  であった (Fig. 7 G-I)。各社添付文書記載の参考基準範囲を指標とした場合 (Alinity は 3.1 ng/mL 未満, Cobas は 2.0 ng/mL 未満, L2400 は 2.0 ng/mL 未満), 各試薬の判定一致率は Alinity / Cobas では 92.5%, Alinity / L2400 では 83.0%, Cobas / L2400 では 83.0% であり, 全体で判定が乖離した症例は 10 症例認められた (Table 4-4)。

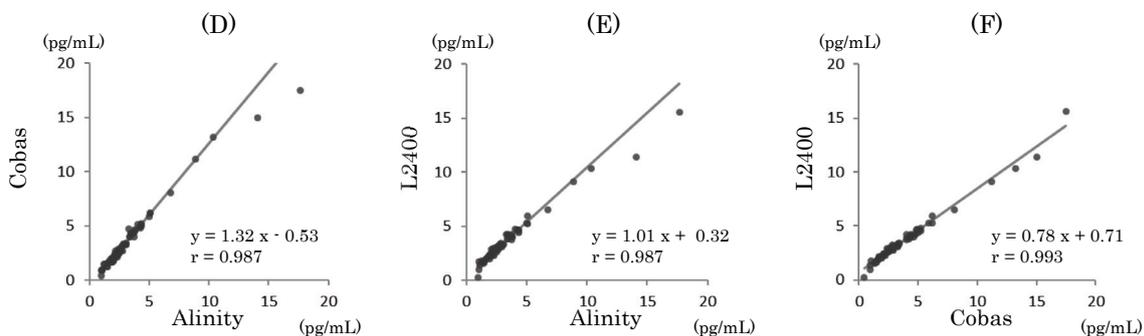
## 2) CA19-9 非特異反応の検証

測定値の乖離が他項目に比べて著しく多かったことから, この測定値の乖離の原因が非特異反応か否かを検証した。検証には, 検体量が十分にある 13 検体を選抜し, ノイラミニダーゼを用いた検証を行った。検証に用いた検体を Table 5 に示し, 相関図において対象検体を「□」表示とした (Fig. 2 A-C)。Alinity の測定値が他 2 社に比べて高値 (以下, Alinity 高値群とする), 他 2 社に比べて低値 (以下, Alinity 低値群とする) の 2 群に分類し (Table 5-A Alinity 高値群, Table 5-B Alinity 低値群), 3 社の測定値, 疾患名, 全身状態, ルーチン検査での測定値

**TSH (n = 71)**



**FT3 (n = 74)**



**FT4 (n = 73)**

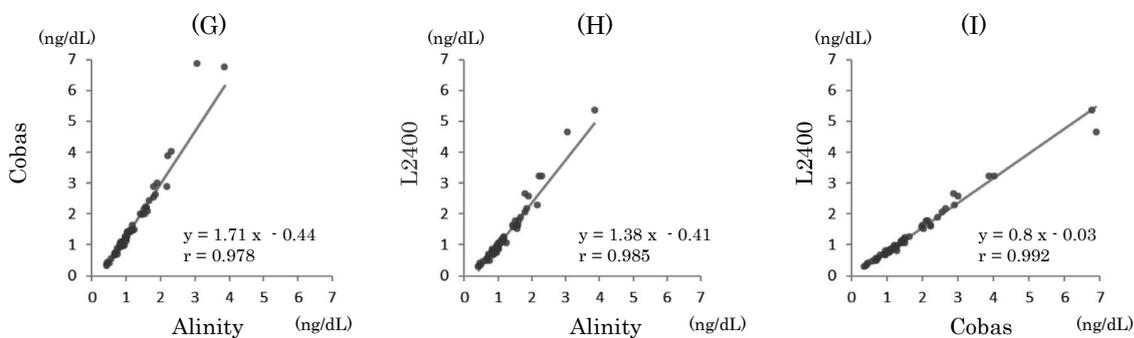


Fig. 5 Correlations between the three reagents for TSH, FT3 and FT4

**Tg (n = 56)**

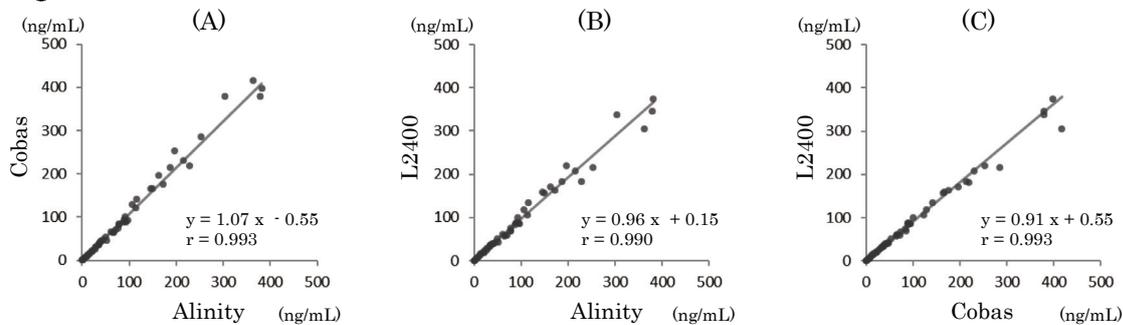


Fig. 6 Correlations between the three reagents for Tg

Table 4-1 Concordance rate between the three methods for Tg

Tg											
Alinity\Cobas	Positive	Negative	Total	Alinity\L2400	Positive	Negative	Total	Cobas\L2400	Positive	Negative	Total
Positive	28	0	28	Positive	28	0	28	Positive	37	1	38
Negative	10	18	28	Negative	9	19	28	Negative	0	18	18
Total	38	18	56	Total	37	19	56	Total	37	19	56
Concordance rate	82.1			Concordance rate	83.9			Concordance rate	98.2		

Table 4-2 Concordance rate between the three methods for TgAb

TgAb											
Alinity\Cobas	Positive	Negative	Total	Alinity\L2400	Positive	Negative	Total	Cobas\L2400	Positive	Negative	Total
Positive	45	8	53	Positive	51	2	53	Positive	44	1	45
Negative	0	6	6	Negative	4	2	6	Negative	11	3	14
Total	45	14	59	Total	55	4	59	Total	55	4	59
Concordance rate	86.4			Concordance rate	89.8			Concordance rate	79.7		

Table 4-3 Concordance rate between the three methods for TPOAb

TPOAb											
Alinity\Cobas	Positive	Negative	Total	Alinity\L2400	Positive	Negative	Total	Cobas\L2400	Positive	Negative	Total
Positive	44	4	48	Positive	48	0	48	Positive	45	0	45
Negative	1	7	8	Negative	5	3	8	Negative	8	3	11
Total	45	11	56	Total	53	3	56	Total	53	3	56
Concordance rate	91.1			Concordance rate	91.1			Concordance rate	85.7		

Table 4-4 Concordance rate between the three methods for TRAb

TRAb											
Alinity\Cobas	Positive	Negative	Total	Alinity\L2400	Positive	Negative	Total	Cobas\L2400	Positive	Negative	Total
Positive	41	3	44	Positive	43	1	44	Positive	42	0	42
Negative	1	8	9	Negative	8	1	9	Negative	9	2	11
Total	42	11	53	Total	51	2	53	Total	51	2	53
Concordance rate	92.5			Concordance rate	83.0			Concordance rate	83.0		

の推移を示した。今回の検証では、対象としたすべての検体でノイラミダーゼ処理によりCA19-9測定値が感度以下まで低下した。

#### 4. 考察

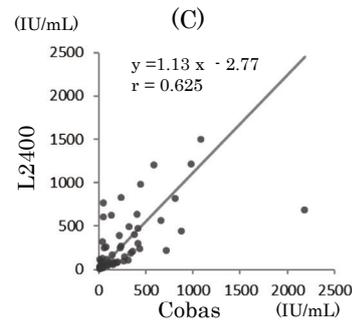
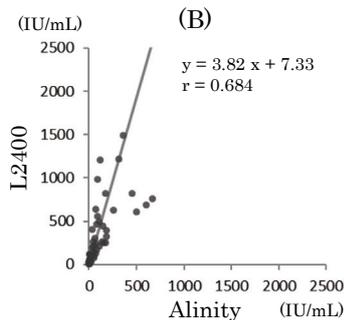
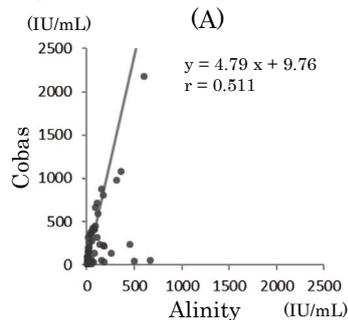
免疫測定法は臨床の場で広く用いられているが、標準化の実現が難しく、項目によっては、試薬間差が生じることも知られている。今回、アボット社、ロシュ社、レピオ社の3社の測定装置を用いて、腫瘍マーカー10項目、甲状腺関連7項目の合計17項目で試薬間差の検討を行った。

AFP, CA125, ProGRP, PSAは、 $r = 0.99$ 以上となり、非常に良好な相関を示したが、判定が乖離した症例を2例から5例認めた。各項目乖離症例の値はアボット社、ロシュ社、レピオ社の順に、AFPは9.6~10.4 ng/mL, 8.5~9.7 ng/mL, 10.8~12.7 ng/mL, CA125は35.4~41.4 U/mL, 28.5~29.2 U/mL, 29.5~29.8 U/mL, ProGRPは65~78.6 pg/mL, 83.3~92.3 pg/mL, 58.8~83.4 pg/mL, PSAは4.11

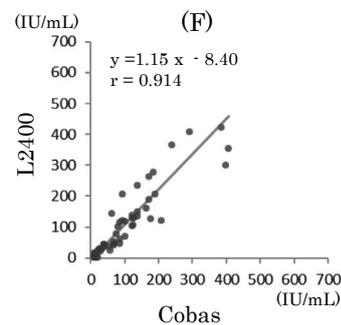
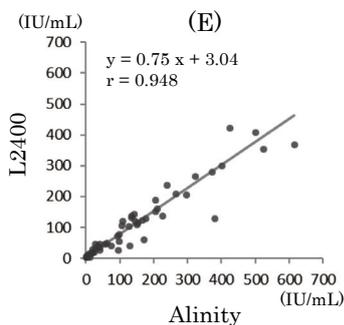
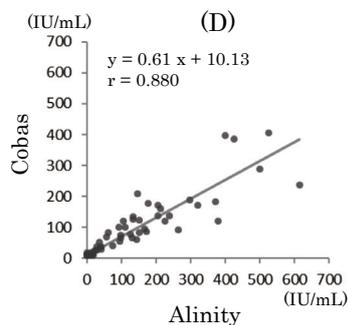
~4.20 ng/mL, 3.79~4.18 ng/mL, 3.74~3.84 ng/mLであり、各社いずれも各マーカーの基準値付近の値であることから、臨床診断上大きな影響を与えないと考えられた。

CA15-3については $r = 0.94$ 以上と良好な相関を示したが、高値域検体でばらつきが確認された。CA15-3はヒト乳脂肪球膜上の糖蛋白MAM-6を免疫原として作製されたモノクローナル抗体115D8と、乳癌の肝転移細胞株MCF-7の細胞膜成分を免疫原として樹立されたモノクローナル抗体DF3により認識される糖鎖抗原であり<sup>6,7)</sup>、各社試薬はこれら2種類のモノクローナル抗体によるサンドイッチ法を原理としている。AlinityとL2400の間では $r = 0.989$ の高い相関性を示す事が確認されたが、Cobasとの間では150 U/mL以上の高濃度域で他の2社と測定値の乖離頻度が多ければ傾向が確認され (Fig.1 G,I), CobasとAlinityは $r = 0.945$ , L2400とは $r = 0.949$ の結果であった。同じ抗体を使用しているため、濃度域に関わらずL2400とAlinity

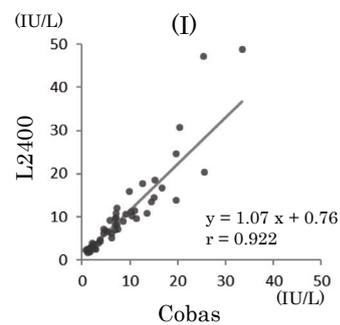
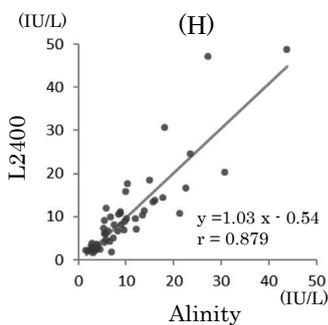
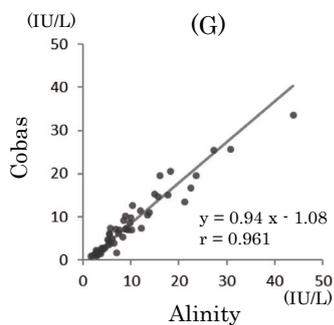
**TgAb (n = 59)**



**TPOAb (n = 56)**



**TRAb (n = 53)**



**Fig. 7** Correlations between the three reagents for TgAb, TPOAb and TRAb

のように測定値の分布が概ね収束することが予想されたが、Cobasとの比較では濃度が高くなると2社との値の乖離が大きくなる傾向を示し、この高濃度域でのばらつきは既報でも同様の傾向が確認されている<sup>8)</sup>。今回の検討で明確な理由を確認することはできないが、測定法としてCobasは1ステップ法、L2400とAlinityは2ステップ法を採用していることから、このような要因が測定値に影響した可能性も考えられた。この点については今後の検討課題であるが、いずれの試薬においてもカットオフ値付近での相関は良好であることから、臨床診断上、これらの試薬間差は問題ないものと考えられた。

CEAは  $r = 0.95$  以上と良好な相関を示したが、基

準値以上で値が2倍程度乖離している症例が認められた (Fig.2 E,F Table 3-B)。回帰式から、L2400はCobasとAlinityに比較して高値を示す結果であった。乖離例のうち4例は、L2400が他2社と比べて高値で、回帰式と同様の傾向を示していたことから、乖離原因はキャリブレーションの値付けや測定誤差に伴う要因が考えられたが、2例は他2社と比べてL2400が低値を示し、傾向が異なることを確認した。CEAには糖鎖構造の異なるCEAファミリーが存在する事はよく知られており、市場のCEA試薬にはCEAを特異的に測定する試薬とCEAとCEAファミリーの一つであるNCA-2も一緒に測り込む試薬があり、その抗原性の違いによって試薬間差が生じ

Table 5 Details of the samples used in the verification experiment for divergent CA19-9 measurement values

(A) Groups with high values measured using Alinity

No.	Results (ng/mL)			Primary disease	Current status of disease	Changes in the patient's CA19-9 level during routine test (ng/mL)
	Alinity	Cobas	L2400			
70	1056.5	171	416.7	cecal cancer	worsening	123→171→258
72	977	262	493.1	lung cancer	unchange	289→262→334
75	583.7	147	296.9	bile duct cancer	worsening	147→147→327
77	788.4	210	322.3	pancreatic cancer	worsening	292→210→349
83	1189.3	306	495.2	bile duct cancer, esophageal cancer	worsening	107→306→614
91	757.9	204	391.4	duodenal cancer	worsening	160→204→289
93	839.5	206	413.1	pancreatic tail cancer, hypopharyngeal cancer	unchange	238→206→152

(B) Groups with low values measured using Alinity

No.	Results (ng/mL)			Primary disease	Current status of disease	Changes in the patient's CA19-9 level during routine test (ng/mL)
	Alinity	Cobas	L2400			
46	586.9	638	1222	ascending colon cancer	unchange	1277→638→438
47	285.4	313	774.7	rectal cancer	unchange	47.6→313→55.7
80	137.5	304	386.1	parotid cancer	unchange	265→304→298
81	241.6	671	824.7	gastric cancer	unchange	745→671→220
85	77.1	232	400	rectal cancer	unchange	257→232→195
95	77.6	168	260.7	sigmoid colon cancer	good	124→168→190

ることが報告されている<sup>9,10)</sup>。L2400などのレピオ社の試薬はNCA-2に対する反応性は低く、Alinityなどのアボット社、Cobasなどのロシュ社試薬はNCA-2との反応性は高いとされていることから、この2例はNCA-2に対する反応性の差の可能性が高いと考えられた。CEAの測定では相関は良好であるが、NCA-2のような反応性が異なる検体が存在する可能性もある事を考慮して診断する必要がある。

CYFRAは $r = 0.98$ 以上となり良好な相関を示した。判定が乖離した症例が29例(39.2%)認められた(Table 2-6)。また、各社添付文書記載の参考基準範囲(Alinity; 2.08 ng/mL, Cobas; 2.8 ng/mL, L2400; 2.1 ng/mL)を指標とした場合、全体で18例の判定乖離例が確認された(24.3%)。いずれの乖離例も基準値付近の低値例であり、判定が乖離した要因は試薬の反応条件や標準品の値付けの違いと、回帰式の傾きと基準範囲の値の矛盾など(測定値傾向は異なるが基準範囲は同等になっている等)が影響しているものと考えられた。ただ乖離例はいずれも基準値付近の症例であることから、画像や総合的判断を加えることにより、臨床的に影響するようなレベルでは無いように思われた。

PIVKA-IIは $r = 0.93$ 以上となり概ね良好な相関を示したが、Alinity, L2400に比べてCobasは低値傾向となることが確認された(Fig. 3 A-C)。これはCobasの報告値がng/mLであるのに対し、

AlinityとL2400はmAU/mLであるため、測定値の指標が異なる事が原因であった。各社の基準値を用いた判定においても判定乖離例は6例であり、5例は基準値付近の乖離であった事から、臨床的には各社の基準値を用いて判断すれば問題ないものと考えられた。PIVKA-IIの測定に際しては放出されるプロトンピンが患者毎に様々な形態を有するため、試薬に使用される抗体によって捉える部位が異なる場合も考えられている<sup>11,12)</sup>。PIVKA-IIの測定には3C10抗体やMU-3抗体が利用されていることが多く、ほぼ同じエピトープと認識しているとされているが<sup>13)</sup>、試薬によっては使用抗体が異なるため、使用しているPIVKA-II試薬がどの抗体を用いているかを把握しておくことは試薬間差を判断する際には重要な情報になると考えられる。

SCCは、Cobas, L2400に比べてAlinityは低値傾向となることが確認され(Fig. 4D-F)、3社間の判定において乖離したものは全体で18例(22.2%)認められた(Table 2-10)。各社添付文書記載の参考基準範囲(Alinityは1.5 ng/mL, Cobasは2.8 ng/mL, L2400は2.1 ng/mL)を指標とした場合、判定が乖離した症例は全体で8症例あった(9.88%)。SCC抗原は等電点の異なる亜分画(SCCA-1, SCCA-2)が存在し、SCCA-1は正常組織にも存在するが、腫瘍組織ではSCCA-2分画の発現が増えると考えられる<sup>14)</sup>。Alinityなどのアボット試薬はSCCA-2抗原との反応性が比較的弱いに対し、Cobasなど

のエクルーシス試薬ではSCCA-1抗原、SCCA-2抗原共に反応性が強いことが報告されている<sup>15,16)</sup>。また、L2400などのレビオ試薬においてもCobasと同様の傾向が示されている<sup>17,18)</sup>。一方で、健常人においてもSCCA-2の発現が多いことや腫瘍組織の進行に応じてSCCA-1が増加するなど、SCC抗原の組成や試薬反応性は検体に由来する可能性も想定される<sup>19)</sup>。したがって、一致率の低下や低値の原因は、検体のSCC抗原組成の違いや試薬抗体の抗原に対する反応性の違い、標準品の違いなどが要因と推察される。

CA19-9の相関は他の項目とは異なる傾向であり、相関係数も低い結果が認められた (Fig. 2 A-C)。既報においても、各測定法間において乖離が確認されており、ばらつきの原因としては、各メーカーの標準物質の違いや、反応分子サイズ、反応系のpHの違いなどが指摘されている<sup>10,20,21)</sup>。今回の検討でもCA19-9高値域付近において、試薬間で2倍程度の測定値の乖離を示す症例を認めた (Fig. 2 A-C)。高濃度域の検体で測定値が大きく乖離した検体について、ノイラミニダーゼ処理を行った結果、いずれの検体も処理により測定値は測定感度以下に低下する事が認められたことから、非特異反応の可能性は低く、各試薬ともCA19-9を測定していると考えられた。胆膵系腫瘍において、細胞質内粘液であるムチンの発現様式と悪性度には関連があるとされている<sup>22)</sup>。悪性腫瘍検体では高分子ムチンが多く分泌されており、Alinityなどのアボット試薬がL2400などのレビオ試薬と比較して、高分子ムチンに対して高い反応性を示すことが報告されている<sup>21)</sup>。また、再発症例でアボット試薬がロシュ試薬と比較して、早期に高値を示すことも報告されていることから、悪性腫瘍から放出される高分子ムチンに対する反応性の違いが測定値に影響を与える可能性が考えられる。今回非特異反応の検証に用いたAlinity高値群(7検体)では、CA19-9値は前回値と比べて上昇傾向にある検体が多く、全身状態が悪化傾向にあることから、悪性腫瘍の病態が進行していることが推察される (Table 5-A)。アボット試薬が高値を示した症例の多くは、癌由来の高分子ムチンが検体中に多く含まれ、その結果として測定値が高値側に乖離した可能性が考えられた。一方、良性疾患を対象にした検討報告ではアボット試薬と比較して、レビオ試薬が高値傾向にあることが報告されている<sup>19)</sup>。今回、検証に用いたAlinity低値群(6検体)の患者背景は、全身状態が不変もしくは良好で測定値も低下もしくはほとんど変動していなかった症例である (Table

5-B)。アボット試薬で低値を示した症例では、経過観察中に発症した合併症由来の低分子・中分子ムチンの含有が高分子ムチンに比較して多い可能性が推察され、これらの要因が乖離の原因の一つである可能性が示唆された。今回の検討では乖離検体のムチンの分子サイズと各社試薬の反応性の検討が実施出来なかったため今後ムチンの分子サイズと各社試薬の反応性の違いについて検証が必要であると考えられる。

TSH、Tgは $r = 0.99$ 以上となり、非常に良好な相関が認められた。TSHについては、ハーモナイゼーションプログラムが2021年より開始されており、今回の結果は各社のハーモナイゼーション値による検討結果となる。TSHは基準となる測定法がないため、各試薬メーカー測定値の平均値 (APTM-4) にそろえるようにしたハーモナイゼーションが採用されており、CobasとL2400は補正不要な試薬であるのに対し、Alinityは補正係数をかける仕様となっている<sup>3)</sup>。今回の検討では、当施設で日常法として使用しているCobasに対してはAlinityが-11%、L2400は+7%の関係にあり、AlinityとL2400では18%の差が認められた。令和5年度の日本医師会による第57回臨床検査精度管理調査結果報告書では、当該年度よりハーモナイゼーション対応後の値のみを評価している。TSHについては、低濃度～高濃度の3試料で評価されており、今回使用した3社の試薬の全体平均に対する差を算出すると、エクルーシス試薬TSH (e801) が+5～+10%、TSH・アボット (Alinity) が-11～-7%、ルミパルスプレスト TSH IFCCが+5～+7%となっており、全体平均に対して各社10%程度の差を示している。また、TSH・アボット (Alinity) とルミパルスプレスト TSH IFCCの3試料の差を算出すると、16%～19%の差となっており、今回の検討結果と概ね類似した傾向を示していた<sup>23)</sup>。今回の検討でも乖離する検体は認められず、ハーモナイゼーションプログラムで試薬間差の軽減効果は確認されているが、試薬によっては約20%近い試薬間差が存在している。試薬間差は各試薬のキャリブレーションの値付けや試薬特性によるものと考えられたが、紹介等で他院のデータを参照する場合にはその測定法の情報も確認する必要がある。

Tgにおいては、Alinityの基準値が3.68 - 64.15 ng/mLに対し、L2400では3.7 - 35.1 ng/mL、Cobasで33.7 ng/mL以下と設定されている。判定が乖離した症例が10例確認されたが、多くはAlinityが陰性、他2社が陽性となっている症例である (Table

4-1)。今回判定不一致の症例が増えた要因は、Alinityの参考基準値が他2社に比べて高いことが原因であるが、Cobasの添付文書には基準値として3.5-77 ng/mLの情報も提示されている。このことから、基準値評価に使用した対象の違いによる基準値設定の問題であり、確認された乖離は基準値付近の乖離と考えられ、画像診断等との結果を総合的に判断すれば臨床的には問題ならない乖離だと考えられた。

FT3, FT4は $r = 0.97$ 以上を示し、良好な相関を示したが、回帰式の傾きが大きかった (Fig. 5 D-I)。この要因としては各社遊離ホルモン測定系の試薬特性と標準品の値付けが試薬間で異なる事が考えられる<sup>24,25)</sup>。FT4についてはIFCCが標準化を進めている状況下にあるが、今後、標準化が進めば測定値の試薬間差は軽減されるものと思われる。ただし、遊離ホルモン測定系については、TBP (甲状腺ホルモン結合たんぱく) と甲状腺ホルモンが平衡状態にあるところへ試薬の抗体を添加するので、平衡状態が崩れた状態で測定している事を理解しておく必要がある。TBPの条件は患者検体間で異なり、さらに標準品と検体間でTBPの環境が異なれば測定値にも何らかの影響が発生する事が予想され、アルブミンの変動や自己抗体の影響などがその一例だと考えられる<sup>26)</sup>。今回の検討では評価は行っていないが、FT4, FT3については相関性だけではなくTSHとのバランスで総合的に評価する事が重要な項目ではないかと考える。

TgAb, TPOAbにおいては、各測定法間で測定値に乖離が認められた (Fig. 7 A-F)。既報においても各測定法での測定値を単純には比較できないことが報告されており、この原因は自己抗体そのものの多様性および、測定原理、使用している抗原との反応性の違いなどが考察されている<sup>27,28)</sup>。特にTgAbの測定はTPOAbと共に、橋本病の診断に必須の検査となっており、今回の検討でも、TgAb, TPOAbの陽性・陰性が一致しない症例が認められた (Table 4-2,3)。FT3, FT4と同様に、測定結果を比較する場合は、それぞれの基準範囲を確認するなど注意が必要である。

TRAbは判定が不一致であった検体を11症例認めた (Table 4-4)。いずれの症例も基準値付近での乖離であり、低値での試薬性能による変動を考慮すると許容範囲内であると考えられた。

今回の検討において、腫瘍マーカー10項目、甲状腺関連項目7項目について、3社の測定装置を用いて試薬間差を検証した。良好な相関や一致率を示す項目が多くあり、今後ハーモナイゼーションによ

る検査値の統一化が期待される。一方で、これまでの報告と同様に、CA15-3やCA19-9, SCC, TgAb, TPOAbなど、ばらつきの大きい項目や判定が不一致となる項目が認められた。乖離した要因の特定には至っていないが、その要因は試薬特性や値付けによるものが多く、試薬間差の存在を理解しておくことが必要である。

## 5. 結語

今回の検討において、実臨床検体を用いて複数試薬間での相関を確認し、標準化やハーモナイゼーション実現の可能性を項目毎に検証することが出来た。免疫血清検査において、標準化への課題は多く存在するが、複数試薬間の特徴を把握することは、単一施設内のみならず地域医療連携の推進にも貢献できることが期待された。

本論文の内容の一部は、第55回日本医療検査科学会にて発表した。

本研究はアボットジャパン合同会社からの資金および試薬の提供を受けて実施された。

## 文献

- 1) 鈴木美穂. 大規模精度管理調査から見えてくる免疫検査項目の現状と課題. 生物試料分析 2017;40(3):151-155
- 2) Thienpont LM, Uytendaele KV, Grande LA et al. Harmonization of serum thyroid-stimulating hormone measurements paves the way for the adoption of more uniform reference interval. Clin Chem 2017;63:1248-1260.
- 3) 日本甲状腺学会: 甲状腺刺激ホルモン(TSH)値のハーモナイゼーションについて. [https://www.japanthyroid.jp/common/20200130\\_tsh.pdf](https://www.japanthyroid.jp/common/20200130_tsh.pdf). (2023年11月8日アクセス)
- 4) 日本甲状腺学会: ハーモナイゼーション対応全試薬リスト. [https://jssc-jp.gr.jp/file/2020/TSH\\_final\\_20201214v2.pdf](https://jssc-jp.gr.jp/file/2020/TSH_final_20201214v2.pdf). (2023年11月8日アクセス)
- 5) 阿部正樹. 免疫反応の異常事例の発見とその解析方法. 日本臨床検査自動化学会会誌 2015;40(suppl-1):8-36
- 6) Hilken J, Buijs F, Hilgers J et al. Monoclonal antibodies against human milk-fat globule membranes detecting differentiation antigens of the mammary gland and its tumors. Int J Cancer 1984;34:197-206.

- 7) Kufe D, Inghirami G, Abe M et al. Differential reactivity of a novel monoclonal antibody (DF3) with human malignant versus benign breast tumors. *Hybridoma* 1984;3:223-232.
- 8) 古木重和, 岩井正代, 涌井佳美ほか. 全自動化化学発光酵素免疫測定システム「ルミパルス Presto II」によるCA125ならびにCA15-3測定試薬の基礎的検討. *医学と薬学* 2006;56(6):909-916
- 9) 黒木政秀. 腫瘍マーカー測定系の問題点 - CEA測定系を中心として -. *PROGRESS IN MEDICINE* 1991;11(1):155-167
- 10) 吉田大輔, 竹下武範, 森本隆行ほか. CEA, CA19-9測定値の4方法間での比較について. *日本臨床検査自動化学会会誌* 2014;39(1):33-38
- 11) Kaneko S, Kurosaki M, Tsuchiya K et al. Clinical evaluation of Elecsys PIVKA-II for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2022;17(3):e0265235.
- 12) Chan HLY, Vogel A, Berg T et al. Performance evaluation of the Elecsys PIVKA-II and Elecsys AFP assays for hepatocellular carcinoma diagnosis. *JGH Open* 2022;6:292-300.
- 13) Kinukawa H, Shirakawa T, Yoshimura T. Epitope characterization of an anti-PIVKA-II antibody and evaluation of a fully automated chemiluminescent immunoassay for PIVKA-II. *Clin Biochem* 2015;48:1120-1125.
- 14) 縄田修吾, 加藤紘, 中村和行. SCC腫瘍マーカーの発現とその解析. *Jpn J Electroph* 1998;42:257-263
- 15) 渡邊万里子, 清宮正徳, 大山里子ほか. エクルーシス試薬SCCを用いたSCC抗原測定の検討. *医学と薬学* 2017;74(2):181-188
- 16) 阿部正樹, 八木道隆, 鈴木晴美. 異なる2種のSCC測定試薬における測定値の比較検討 - 扁平上皮癌におけるSCCA-1, SCCA-2抗原量との関連性を中心に -. *JJCLA* 2019;44(3):224-230
- 17) 林圭織, 石田秀和, 中村里奈ほか. ルミパルスL2400に搭載する新規SCC抗原測定試薬の基礎的検討. *医学と薬学* 2019;76(12):1809-1818
- 18) 武田裕子, 馬場渚, 米澤博貴ほか. 扁平上皮癌マーカーであるSCC抗原測定試薬間差に関する検討. *医学と薬学* 2017;74(9):1153-1163
- 19) Eva Röijer, Henk W.A. de Bruijn, Ulrika Dahlén et al. Squamous Cell Carcinoma Antigen Isoforms in Serum from Cervical Cancer Patients. *Tumor Biology* 2006;27:142-152.
- 20) 浅野明子, 武田悟, 伊藤喜久. アーキテクトCA19-9による血中CA19-9測定の評価. *医学と薬学* 2007;57(4):513-521
- 21) 佐々木健太, 佐野剛史, 伊藤万里子ほか. 血清CA19-9の測定方法間差と分子多様性に関する検討. *臨床化学* 2017;46:311-317
- 22) 東美智代, 横山勢也, 谷本昭英. 胆膵系腫瘍におけるムチン発現様式と悪性度は関連するのか?. *胆と膵* 2023;44(4):345-348
- 23) 日本医師会. V. 付図・付表. 令和5年度第57回臨床検査精度管理調査結果報告書2024;294付表1-27
- 24) 笠原裕子, 石原有理, 下坂浩則ほか. 免疫血清項目の4社機器・試薬の比較 - 甲状腺関連検査項目: TSH, FT4, FT3 -. *医学検査* 2023;72(1):105-114
- 25) 矢野美沙紀, 安倍愛香, 山本晶子ほか. 化学発光酵素免疫測定法によるルミパルスプレスト甲状腺関連項目 (TSH, FT3, FT4, TgAb, TPOAb, TRAb) の性能評価. *医学と薬学* 2020;77(5):793-804
- 26) 古田島伸雄, 中嶋清美, 町田哲男ほか. 甲状腺関連ホルモン測定における測定機種間差の検討. *JJCLA* 2014;39(5):667-672
- 27) 西原永潤, 網野信行, 工藤工ほか. 橋本病診断においてアーキテクト・Tg抗体, アーキテクト・TPO抗体と4種類の高感度免疫測定法間の比較検討. *医学と薬学* 2018;75(7):841-847
- 28) 峯尾真澄, 池田直子, 河本知恵ほか. 抗サイログロブリン抗体測定キット「アーキテクト・Tg抗体」ならびに抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体測定キット「アーキテクト・TPO抗体」の検討. *医学と薬学* 2012;68(6):1013-1024