令和6年11月1日発行　通巻第279号

ISSN-2435-2713

医療検査と自動化

（日本医療検査科学会誌）

Clinical Laboratory Science Journal

第56回大会終了ご挨拶
第39回春季セミナー公告（第1報）
第57回大会公告（第1報）
総説：臨床化学検査の検査前工程における安全管理
……清宮正徳/455

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

2024
VOL.49
5
通巻第279号

HITACHI
Inspire the Next

検査の未来を創り、実現する ——

NEW メイン機としてもサブ機としても活躍する

LABOSPECT 006 α

- 最大1,900テスト/時
  (比色最大1,000テスト、ISE最大900テスト)
- 検査室の声を形にした新機能
  - 加温した洗剤を用いた新サンプルプローブ洗浄機能
  - 立ち上げ時の一括準備動作で、比色項目のブランクキャリブレーション実施
  - セル洗剤の複数設置およびチェンジオーバー
  - 試薬準備の時間を短縮する試薬交換予約機能

製造販売届出番号　13B1X10436000043

LABOSPECTシリーズの大型装置

LABOSPECT 008 α

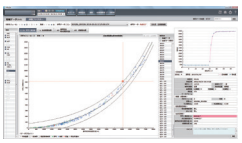
- 最大2,000テスト/時/モジュール (比色)
- モジュールアッセンブリ方式で
  最大8,000テスト/時
- LABOSPECTシリーズ共通の試薬容器
  (第一、第二試薬が一体のコンビネーションボトル)

製造販売届出番号　13B1X10436000041
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。

高品質な検査を支えるシステム

反応過程の比較・乖離データを抽出

反応過程近似解析ツール
MiRuDa



アラームや稼働情報のモニタリングが可能

オンラインシステム
LABOSPECT PlaNet

株式会社 日立ハイテク

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

製品情報は
こちらから

臨床検査に
携わる方のサイト
LabCircle
こちらから▶

日本医療検査科学会
第39回春季セミナー

絶え間ないメディカルイノベーション

会 期 2025年4月20日(日)

会 場 弘前市民文化交流館(弘前駅前ヒロロ内)
〒036-8003 青森県弘前市大字駅前町 9-20

例会長 石山 雅大 弘前大学医学部附属病院 医療技術部

実行委員長 皆川 智子 弘前大学医学部附属病院 検査部

(C)Hirosaki City

主催事務局
弘前大学医学部附属病院 医療技術部
〒036-8563 青森県弘前市本町53
TEL：0172-33-5111

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(岡山本社)
E-mail：jcls-spring39@med-gakkai.org

https://med-gakkai.jp/jcls-spring39/

日本医療検査科学会
第57回大会

（旧：日本臨床検査自動化学会）

大会テーマ

変革の好機に挑戦しよう！

Challenge the chance for change!

会　期　2025年

10／3（金）～5（日）

演題募集期間　2025年 4月1日（火）～4月30日（水）

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　中山 智祥

（日本大学医学部病態病理学系臨床検査医学分野教授）

大会事務局（連絡先）

日本大学医学部附属板橋病院臨床検査部　［西山宏幸／福田嘉明］

TEL.03-3972-8111（内線 2570）　e-mail：jcls57th@gmail.com

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。

同時開催　臨床検査機器・試薬・システム展示会　JACLaS EXPO 2025　会場／パシフィコ横浜

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 56 回大会　終了のご挨拶

この度の 56 回大会におきましては 2,882 名の皆さまにご参加いただき、また、JACLaS EXPO 2024 にも 8,284 名（のべ人数 11,427 名）のご参加をいただき盛会にて終了することができました。心より感謝申し上げます。高橋　聡理事長はじめ懇切丁寧にご指導を賜りました学会役員の皆さま、学会員の皆さま、JACLaS の皆さま、精力的に開催準備に奔走してくださいました学会事務局の石川真弓様、佐久間良太様、学術広報社の田原完次様、そして多大なるご支援を賜りました皆さまに改めまして心からお礼申し上げます。今回はテーマを「Knowledge, Heart and Humanity ～知と愛と人と」と致しました。特別講演にてご講演いただきました、在日ウクライナ大使館のユリア・ザモルスカ様からは「人を愛する（大切にする）知を持った人であって欲しい」との言葉をいただき、座長の席で胸がつまりました。本学会が先進国の一つとして世界中の人々の幸せを願い、知を結集して情報を共有し国内外に発信することを使命として今後更に発展していくことを願っております。本学会と JACLaS との合同交流会におきましては、タイの臨床検査技師会（AMTT：Association of Medical Technologists of Thailand）との MOU の調印式が行われました。本学会のこれからの国際的発展にとって歴史的な一幕となりました。

中国からの招待講演／シンポジウム／モーニングセミナー／技術セミナー／機器・試薬セミナー／ランチョンセミナー／サテライトセミナー／RCPC／論文賞受賞講演／優秀演題賞講演／JACLaS International Award 受賞講演／JACLaS Award Ⅰ・Ⅱ受賞講演と盛沢山の企画でございましたが、どのセッションにおきましても活発な討議をいただき、和気藹々とした雰囲気で行われましたことを大変嬉しく存じます。

来年の第 57 回大会は日本大学　中山智祥先生の主催にて開催されます。ご支援のほど宜しくお願い致します。本学会の益々の盛会を祈念しましてお礼のご挨拶と致します。

タイ臨床検査技師会との MOU 調印式
令和 6 年 10 月 5 日
高橋 聡理事長（左）　Pitak Santanirand 理事長（右）

日本医療検査科学会　第 56 回大会
大会長　橋口照人

（一社）日本医療検査科学会

第 39 回春季セミナー公告（第 1 報）

テ　ー　マ：「絶え間ないメディカルイノベーション」
例　会　長：石山 雅大　弘前大学医学部附属病院　医療技術部
実行委員長：皆川 智子　弘前大学医学部附属病院　検査部
会　　期：2025 年 4 月 19 日（土）～ 4 月 20 日（日）
会　　場：1）弘前市民文化交流館（弘前駅前ヒロロ内）
各種委員会（4 月 19 日（土）11：00 ～ 18：00）
セミナー開催、及び機器・試薬セミナー
（4 月 20 日（日）9：00 ～ 16：30）
〒 036-8003 青森県弘前市駅前町 9-20 ヒロロ
TEL：0172-35-0154
2）アートホテル弘前シティ：情報交換会（4 月 19 日（土））18：30 ～ 20：30（予定）
〒 036-8004 青森県弘前市大町 1 丁目 1-2
TEL：0172-37-0700
各種委員会：2024 年 4 月 19 日（土）11：00 ～ 18：00（予定）
弘前市民文化交流館・多世代交流室（弘前駅前ヒロロ 3F）
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、認定 POCCWG、遺伝子・プロテオミクス技術委員会 WG 、一般検査委員会　等

セミナー概要：2024 年 4 月 20 日（日）9：00 ～ 16：30（予定）
弘前市民文化交流館（弘前駅前ヒロロ 4F）
・特別講演：大山力先生（弘前大学医学部医学研究科特任教授）
「（仮）S2,3PSA％検査の開発と実用化」
・教育講演 1：神戸翼先生（医療法人社団永生会 永生総合研究所所長）
「（仮）医療 DX と医療 AI」
・教育講演 2：未定
・シンポジウム：一般検査委員会企画
・ランチョンセミナー：講師「未定」。積水メディカル社
・機器・試薬セミナー：10 社程度
・機器・試薬展示：10 社程度
＊開催場所はすべて弘前駅周辺となります。開催日は、弘前さくら祭りの開催期間であるため宿泊施設の予約が今年末か年明けからのところが多いとの情報がございました。なお、青森駅・新青森駅から弘前駅までの移動は JR で 40 ～ 45 分程度になります。

事　務　局：一般社団法人日本医療検査科学会
主催事務局：弘前大学医学部附属病院検査部
〒036-8563 青森県弘前市本町 53　TEL：0172-39-5382　FAX：0172-39-5307
運営事務局：株式会社メッド
〒108-0028 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（岡山本社）
Email：jcls-spring39@med-gakkai.org

（一社）日本医療検査科学会

第 57 回大会 大会公告（第 1 報）

大会テーマ：「変革の好機に挑戦しよう！ Challenge the chance for change !」

会　　期：2025 年 10 月 3 日（金）～ 5 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：中山智祥（日本大学医学部病態病理学系臨床検査医学分野）

大会事務局：西山宏幸／福田嘉明

（日本大学医学部附属板橋病院臨床検査部　技術長／技術長補佐）

TEL：03-3972-8111（2570）

E-mail：jcls57th@gmail.com

演題募集期間：2025 年 4 月 1 日（火）～ 30 日（水）

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、
企業共済セミナー、JACLaS 合同交流会、他

［検体検査実施料収載］
分類コード番号　43194000

体外診断用医薬品
製造販売認証番号　305ADEZX00003000

サーファクタント蛋白Dキット

ナノピア　SP－D

間質性肺炎の診断補助に用いる

特長

- 試薬の調製が不要の液状試薬です
- 各種自動分析装置での測定が可能です

使用目的

血清又は血漿中のサーファクタントプロテインD（SP－D）の測定

●使用目的、操作上の注意、使用上又は取扱い上の注意については電子添文をご参照ください。

製造販売元　SEKISUI　積水メディカル株式会社
東京都中央区日本橋二丁目1番3号

「ナノピア」は積水メディカル株式会社の日本における登録商標です。

〈お問い合わせ先〉積水メディカル株式会社 コールセンター TEL：0120-249-977
https://www.sekisuimedical.jp

2023-0043

医療検査と自動化

第49巻　第5号
2024年　11月

日本医療検査科学会誌

目　　次

学会ニュース

総説

臨床化学検査の検査前工程における安全管理……清宮　正徳…（455）

技術

肺サーファクタントプロテインD測定試薬「ナノピアSP-D」の基礎的性能評価…渡部　芽以…（464）

SARS-CoV-2核酸検出における感染研法・
　GENECUBE核酸増幅検査の施設間比較……畠山　慎治…（470）

鼻咽頭検体中のインフルエンザウイルス核酸検出に対する
　GENECUBE® 及びジーンキューブ® FluA/Bと感染研法を用いた
　リアルタイムRT-PCR法の比較評価……津田　志乃…（477）

新規前立腺癌マーカー測定試薬
　「アクセスハイブリテックp2PSA」の基礎的検討……千葉　美穂…（482）

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™」および「DOSIMYCO™」を用いた
　エベロリムスおよびミコフェノール酸測定の性能評価……鈴木　瑛真…（490）

シアル化糖鎖抗原KL-6測定試薬「AIA-パックCL KL-6」の基礎的検討……藤村　博和…（497）

抗菌薬スルバシリンによるビューレット法血清総蛋白測定への影響……酒本美由紀…（502）

フェリチン測定試薬「イアトロ フェリチン」改良試薬の性能評価……小林　亮…（508）

ラテックス凝集免疫比濁法を原理とする3社のフェリチン測定試薬の性能評価……廣瀬　靖華…（513）

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―……西川　純子…（523）

症例

ジゴキシンの異常高値を認めた一症例……仲田　夢人…（539）

理事会議事録……（545）

CLSJ

VOL. 49 NO. 5
November 2024

Clinical Laboratory Science Journal

CONTENTS

JCLS News

Review

Safety management of clinical chemistry tests in pre-test processes ····· Masanori SEIMIYA ··· (455)

Reports

Evaluation of surfactant protein D measuring reagent "Nanopia SP-D" ····· Mei WATANABE ··· (464)

Multicenter evaluation of SARS-CoV-2 nucleic acid amplification tests using the conventional real-time RT-PCR methods and GENECUBE methods ····· Shinji HATAKEYAMA ··· (470)

Comparative evaluation of real-time RT-PCR methods using GENECUBE® and GENECUBE® FluA/B and the Infection Research Institute method for the detection of influenza virus nucleic acids in nasopharyngeal sample obtained ····· Shino TSUDA ··· (477)

Basic study of new prostate cancer marker the test reagent "Access Hybritech p2PSA" ····· Miho CHIBA ··· (482)

Performance analysis of everolimus and mycophenolic acid using the "DOSIMMUNE™" and "DOSIMYCO™" immunosuppressant drug analysis kits for LCMS ····· Ema SUZUKI ··· (490)

Evaluation of a sialylated carbohydrate antigen KL-6 assay kit, "CL AIA-PACK KL-6" ····· Hirokazu FUJIMURA ··· (497)

The antibiotic sulbacillin affects the biuret method for measuring serum total protein ····· Miyuki SAKEMOTO ··· (502)

Performance analysis of a ferritin analysis reagent "Iatro Ferritin" ····· Ryo KOBAYASHI ··· (508)

Performance characteristics of three commercial reagents for ferritin measurements based on latex agglutination method ····· Yasuka HIROSE ··· (513)

Examination of differences between reagents in immune assay — Correlations of 10 tumor marker and 7 thyroid-related items — ····· Junko NISHIKAWA ··· (523)

Case report

A case of extraordinary high plasma digoxin levels ····· Yumeto NAKADA ··· (539)

Boad Meeting Minutes ····· ··· (545)

総説

臨床化学検査の検査前工程における安全管理

Safety management of clinical chemistry tests in pre-test processes

清宮正徳

Abstract Advances in reagents and analytical equipment for clinical chemistry testing have made it possible to report many tests accurately and quickly. However, there are still many problems with samples before they arrive at the laboratory. In this article, I have given examples of problems that occurred from the time the test was requested until the sample was inserted, and analyzed the characteristics of the test results. I hope that this article will be helpful in your work and ultimately contribute to the accuracy of clinical testing.

はじめに

正確な検査結果を迅速に報告することは臨床検査技師の責務である。臨床検査分野における測定試薬や分析装置の発展は，多くの検査項目を正確かつ迅速に報告することを可能にした。試薬の安定性は向上し，検査装置の故障が減った。それに加えて，検査項目のオーダーリングシステムおよび検体バーコードの採用は分析前の検査過誤を減少させ，検査システムの発展は患者さん毎の前回値比較や出現ゾーン分析法等を可能にした。検査の標準化が進み，長期的なデータの変化も起こらなくなった。これらは現在に至るまでの，臨床検査に関係する方々の努力によって勝ち得た成果と云える。

一方検査室に届く前の検体の状況については未だに落とし穴の宝庫である。検査室は臨床検査の専門家が集う場所であり，この分析前工程を含めてデータを保証するべきである。本稿では，著者のこれまでの経験に加え，これまで学会や論文で報告された貴重なご経験を取り上げ，分析前工程の落とし穴に落ちないための，ひいては検査データを保証するためのヒントにしたい。

Masanori SEIMIYA
国際医療福祉大学 成田保健医療学部 医学検査学科
〒286-8686千葉県成田市公津の杜4-3
School of Health Sciences at Narita, Department of Medical Technology and Sciences International University of Health and Welfare
TEL：0476-20-7749（直通）
E-mail：mseimiya@iuhw.ac.jp

1. 検査依頼

検査依頼時に検査室に特別な指示が必要な場合がある。日内変動が大きい検査項目については採血時間や食事の有無等の指定が必須である。また患者さんの状況により検体採取時に特別な注意が必要な場合がある。血管が極端に細くて採血しがたい例，術後などで両腕から輸液されている例，多発性骨髄腫で血中蛋白質が極端に高い例，リウマチ患者さんでリウマチ因子が極端に高い場合などがある。これらの影響についての詳細は文献[1,2]を参照されたい。

2. 採血管について

1）血清

近年の血清分取用採血管は破損などの危険性回避のためプラスチック製（PET素材など）が良く使用される。血液はプラスチックと接触しても凝固系が活性化されづらく血清を得る（凝固する）のに長時間を要してしまうため，凝固促進のためのガラス（シリカ）粒子やトロンビンを含有する採血管が良く使用される。これらの採血管は抗凝固剤入り採血管と同様に採血後の混和が必須である。特にトロンビン入り採血管は抗凝固剤が混入した血液（抗凝固

療法中の血液，透析後の血液など）においてもほぼ10分以内に凝固が完了する[3]など非常に便利であるが，採血に時間がかかると採血中でも凝固が進行する[4]ことがある。この場合管壁に接触した血液だけ凝固し，内側の血液凝固が遅延するため遠心後の血清が凝固することがある。また真空採血管の連続採血において高速凝固促進剤入り採血管の直後に凝固検査用採血管に採取すると，健常人では問題無い程度[5]だが，PT延長の患者では有意な影響が出現する可能性[6]がある。

血清を得る過程では血液凝固を経るため血小板の凝集・崩壊により血小板細胞内部の物質が採血管内に放出される。このため血小板数の多い患者ではカリウムやLDの偽高値が発生する。また血清用採血管の遠心時に表面に白血球や血小板などの細胞成分が浮遊することがある。このため自動分析装置にそのまま架設して分析（直接サンプリング）すると細胞成分が分析試薬に混入してALP，AST，LD等の偽高値が生じる可能性がある。従来のLD測定試薬はこの現象回避のため界面活性剤濃度を低くするなどの工夫されていたが，近年のIFCC試薬への変更により影響を受けやすい試薬が再度発売されていることもあるため注意が必要である[7]。

2）ヘパリン血漿

採血後すぐに遠心可能なことから緊急検査用に用いられる場合がある。また血餅収縮が上手く起こらず血清が採取できない例ではヘパリン血漿による代用が有用[8]である。血清に比べ総蛋白は0.3g/dL程度高く，逆にカリウムは低い（真値に近い）。蛋白分画ではβ～γグロブリン位にフィブリノーゲンのバンドが出現してM蛋白と見誤りやすい。アンモニア測定では採血後に検体を氷冷する必要があるが，低温下では凝固反応が極端に遅延して血清を得難いことからヘパリンなど測定系に影響を与えない血漿で測定すると良い[9]。

3）EDTA-2Na / EDTA-2K

EDTAは2価イオンをキレートするため，カルシウムイオンやマグネシウムイオン等を必要とする酵素活性（プロテアーゼなど）を妨害する。したがってホルモンやペプチド等の微量かつ不安定な成分の分析に良く使用される。このEDTA血漿での測定が必要な項目は採血前後に特殊な処理（安静時採血や検体の氷冷など）が必要なことが多い。EDTA血漿はナトリウムまたはカリウムを多く含み，また2価イオンをキレートすることから生化学検査には不適である印象が強いが，実際に確認してみると，予想以上に生化学検査の実施が可能である。筆者の前施設での確認例を**Table 1**に示す。

4）グルコース測定用血漿

解糖阻止剤として良く使用されるNaFは効果が遅く採血後2～3時間は解糖が徐々に進むため30分以内の遠心分離が推奨[10]される。クエン酸（固形）による解糖阻止効果は強力[10]だが溶解性が悪く，採血直後に良く混和しないと溶血する。

5）全血（HbA1c）

HbA1cの測定値は赤血球の新旧の影響を受ける。古い赤血球はグルコースと接触している時間が長いため若い赤血球よりも高値となる。すなわち溶血性貧血や，鉄欠乏性貧血の治療開始後では，若い赤血球の比率が多くなり偽低値を生じる。一方鉄欠乏性貧血の治療前や遠心血球の下層では古い血球が多くなり偽高値となる。古い赤血球は比重が高く遠心すると血球下層に集積することによる。筆者の検討では遠心下層をサンプリングするとHbA1c値で0.3%程度の偽高値を呈した。また溶血の際は古い血球が溶血しやすいため血球層のみをサンプリングすると偽低値を生じる可能性がある。この場合全体を良く混和した全血で分析すれば問題ない。

3. 採血時

1）患者誤認対策

必ず患者本人にも名乗ってもらい手元の採血管の名前と照合する。「・・さんですね」の呼びかけは患者誤認の原因になる。また標準採血法ガイドラインでは，名前以外に少なくとも1つ別の方法で確認することが推奨[11]されている。

検体の取違いが発生した際，その患者さんが初めての検査であれば検査室で気づくのは難しいが，2回目以降の検査であれば前回値との確認により検出できるチャンスがある。たとえば複数の関連項目の逆転（ASTとALT, BUNとCRE, TPとALBなど）や，データが急に良くなった（急に悪くなることはあっても急に良くなることは少ない）場合などである。生化学検査の結果が出力された際はすでに同じ患者の血算検査が終了していることが多いので合わせて確認すると良い。患者の血液型が判明している症例では，血算の残余検体でABOの表試験を実施し，登録血液型と異なれば取違いを確定できる（偶然同じ血液型の場合もある）。

Table 1 Comparison data for various blood collection tubes for serum.

○ : within ±5%; ▲ : ±5-10%, × : > ±10%.

	Hepalin	EDTA-2Na	EDTA-2K	NaF
ALB	○	○	○	▲
ALP	○	×	×	×
ALT	○	○	○	▲
AMY	○	○	○	▲
AST	○	○	○	○
C(D)-Bil	○	○	○	×
C3	○	○	▲	×
C4	○	○	○	○
Ca	○	×	×	×
CHE	○	○	○	×
CK	○	○	○	▲
Cl	○	▲	○	○
Cre	○	○	○	○
CRP	○	○	○	×
Fe	○	×	×	×
HDLC	○	○	○	▲
IgA	○	▲	▲	×
IgG	○	○	○	▲
IgM	○	▲	○	×
IP	▲	▲	▲	×
K	○	○	×	×
LD	×	×	×	×
LDLC	○	○	○	×
Mg	○	×	▲	×
Na	○	×	○	×
T-Bil	○	○	○	×
TCHO	○	○	○	▲
TG	○	○	○	▲
TP	○	○	○	▲
UA	○	▲	○	▲
UIBC	○	×	×	×
UN	○	○	○	○
Zn	○	×	×	×
ZTT	×	×	×	×
γ-GT	○	○	○	▲

Table 2 Gauge and outer and inner diameters of blood collection needles

Guage	outer diameters (mm)	inner diameters (mm)
23G	0.64	0.35
22G	0.72	0.41
21G	0.81	0.51
20G	0.89	0.59
19G	1.08	0.69
18G	1.25	0.82

2）採血条件の不備

⑴ 採血針等について

採血針の太さはゲージで示される。ゲージは一定の容積に何本入るかどうかの指標であり数値が大きいほど針の外径が細くなる。針が細いと溶血しやすくなるので23ゲージよりも細い針の使用は推奨できない。ゲージと外径・内径の例を**Table 2**に示す。針の内径等に明確な表示規定は無く，同じゲージでも溶血を起こしやすい翼状針の存在も報告[12]されている。

⑵ 生理的変動について

採血時間に有意な変動を受ける代表例として血清鉄が上げられる。血清鉄は午前から正午にかけて高く，午後から夜間にかけては有意に低下する[13,14]。鉄の他にも銅や亜鉛なども日内変動があり[15]，いずれも午前中に高い反面，逆に無機リンは午前中低く午後高い[13]ので，これらの検査では採血時間について医師からの指示を守ることが必須となる。一方この様な検査を依頼する医師が日内変動について十分理解しているとは限らないので，例えば午後の採血において血清鉄の依頼が入っていた場合は採血時間について医師に確認すると良い。内分泌学的検査（ホルモン）も日内変動を伴う項目が多い[16]。また食事により血糖値，中性脂肪，およびインシュリンは上昇し，遊離脂肪酸は低下する。

⑶ 採血時の体位

採血維持の体位が立位，座位，臥位の違いにより，循環血漿量が変化する。これは臥位では立位・座位に比べ，重力により血管内の水分が血管壁を通過して組織側に移行することによる。この際，低分子物質は水分と一緒に血管壁を通過して組織側に移行する反面，蛋白質や脂質などの大分子の物質や細胞成分は通過できないことから血中で濃縮される。河口らは総蛋白，アルブミン，HDLコレステロールなどの比較的大分子成分において，臥位に比べ座位で平均5.7%，立位で10.3%上昇したのに対しナトリウム，カリウム，マグネシウム，尿酸，尿素窒素などの低分子成分では影響がなかったことを報告[13]している。たとえば入院前に外来で座位で採血した患者が入院時に臥位で安静後採血すると，アルブミン4.0g/dLが3.8g/dL，ヘモグロビン10g/dLは9.4g/dLに低下することになり無視できない。レニンの測定時は採血前に患者を30分程度安静にさせておく必要があり，またカテコールアミンの測定では採血針の穿刺によるショックで変動することから留置針の必要が指摘されている。このような検査を実施する際は，採血担当者が医師の採血条件の指示を一目で把握できるような工夫が不可欠である。そして医師の指示通りの採血が実施できなかった場合は，採血の状況を報告する必要がある。

⑷ 採血管の間違いなど

注射器で採血後に各採血管に分注する場合では，ほかの採血管含有成分の混入が発生することがある。特に採血量が少ない際など注射器の内側のシリンジを押さて加減しながら分注すると，力の入れ具合によっては一旦分注して採血管内の薬剤と混合された血液を注射器内に逆流させる可能性がある。採血管を寝かせた状態で注射針を刺すとコンタミの可能性が高くなる。但しEDTAなどが混入してしまっても前述の如く参考値を報告できる場合もある。

⑸ 真空採血における採血管の順番

採血法ガイドラインでは①生化学，凝固，血算，血糖，または，②凝固，生化学，血算，血糖の順を示した上で，施設の事情に合わせて対応してよい旨が記されている[11]。①は生化学検査におけるカリウムの偽高値が発生しやすく[17]，また生化学用採血管に高速凝固管を使用している場合次の凝固検査に影響を与える可能性[18]がある。②は翼状針採血では

凝固用採血管への流入量の不足を回避するため凝固採血管の前にプレーン管による脱気が必要となることや，採血不備によりPTやAPTTの延長の可能性が指摘[19]されている。したがってほかの採血管に最初に採血することの可否も検討されるべきである。筆者の前施設ではカリウムの偽パニック値の経験から生化学検査用採血管を後に回し，血算を最初に採取するように統一した。その後血算測定におけるトラブルは特に無く，採血順の変更の前後で血算の各項目のヒストグラムも変化しなかった。なお過去にEDTA-3K含有採血管の後に生化学を採取することでEDTA-3Kのコンタミによる Kの上昇およびCaの低下が生じた症例が報告された[20]が，当時使用されていた超高濃度のEDTA-3K溶液（150g/dL）を含有する採血管は現在ほとんど流通しておらず，同様の現象が起こる心配は無用と考えられる[21]。

一方で血糖値が採血管の順番や駆血帯の影響を受ける[22,23]ことはほとんど知られていない。我々の検討では10本連続の採血で最大12.8mg/dLの変動を認めた[23]（**Fig. 1**）。本現象の発生原因，および血糖採血管を何本目に採取すべきかについては調査中である。

(6) 採血時のクレンチング

採血時の駆血帯の影響については諸説ある[24]。欧米では採血針を穿刺して血液流入を確認後，直ちに駆血帯を外すよう指導されているが，日本の標準採血法ガイドラインでは駆血したままの採血を認めている．穿刺の際患者が手を強く握るとカリウムや乳酸が有意に上昇[17,25]する。したがって手を握るのは問題ないが強く握る行為は避けさせるべきである。筆者は外来採血におけるカリウムの偽高値の発生の原因が患者さんのクレンチング(手を強く握る行為)にあることを確認し，対応策として①手を強く握らせない，②生化学検査用スピッツを一本目に採取しない，の2点を採血室で徹底した結果。不審なカリウムの偽高値の頻度が激減した[17]（**Table 3**）。また我々の報告を参考にしたシンガポールのチームが採血時に一切手を握らせなかったところ，同様に不審なカリウムの偽高値の頻度が激減したことを報告している[26]。

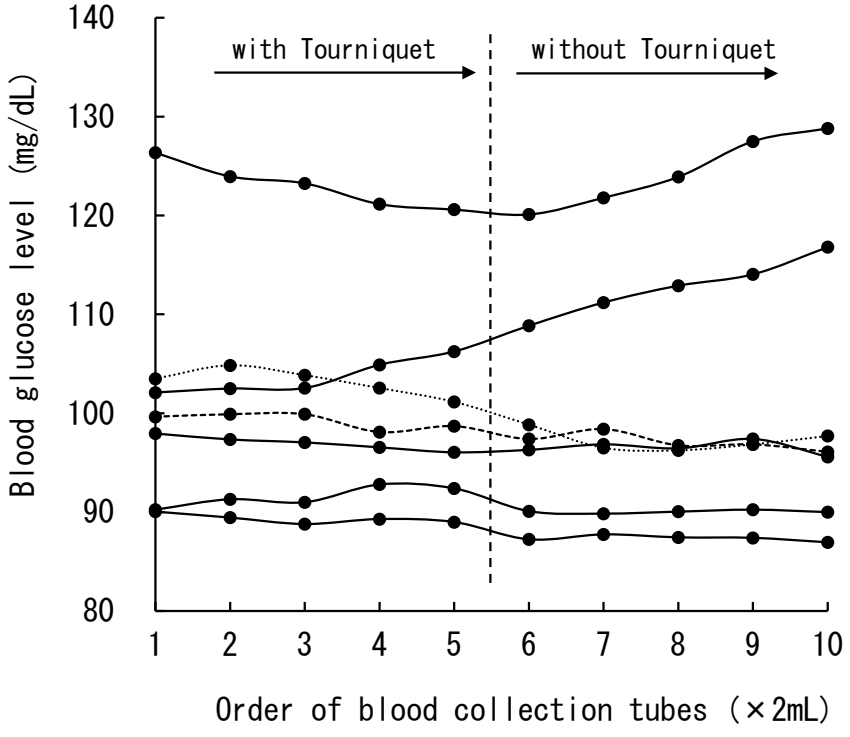


Fig. 1 Blood collection tube order and blood glucose level

⑺ 検査結果に影響を与える薬剤や輸液の混入

薬剤の影響は多く報告されており，本学会の科学技術委員会より事例マニュアルが発刊[27]されているので是非参照されたい。筆者がこれまで経験した例を下記に示す。

1）エクジェイドおよびデスフェラール（鉄キレート剤）

頻回の赤血球輸血により蓄積した体内の過剰な鉄をキレートして体外に排泄し，鉄過剰に起因する臓器障害を予防する目的で投与される。これらの薬剤の投与中の患者においては血清鉄およびUIBCの測定値が正の影響を受け，体内の鉄動態を正確に反映しない測定値となる[28,29]。筆者の経験した症例では血清鉄および総鉄結合能（TIBC）がそれぞれ600 μg/dL，805 μg/dL とありえない測定値が得られた[29]。本薬剤の投与中は血清鉄やUIBCの測定を中止すべきと考えられる。

2）ラスリテック（尿酸分解酵素）

抗腫瘍薬投与時（特に薬剤が劇的な効果を発生する白血病や小児がん等）の腫瘍崩壊に伴う尿酸の急上昇による腎不全を予防する目的で投与される。尿酸分解酵素であるラスリテックは検体採取後も試験管内で尿酸を分解し続けることから，採血後ただちに検体を氷冷または徐蛋白する必要がある。氷冷検体を血漿分離して測定しても，尿酸の測定試薬の第一試薬との混合後5分間は37℃条件でインキュベートされることから尿酸の分解が進んでしまう。したがって正確な尿酸値を知りたい場合は血漿分離後に徐蛋白する作業が必要と考えられる。

3）ドブタミン（カテコールアミン系強心剤）

急性循環不全における心収縮力増強剤であるドブタミン投与患者においてクレアチニン等のPOD発色系に対する負誤差が発生する可能性がある[30]。我々の検討では通常投与量における患者の血中ドブタミン濃度では影響が発生しなかったが，ドブタミンを含む輸液が血液に直接混入した場合に影響を受ける可能性がある。

4）輸液の混入

最も良く発生するトラブルと考えられる。輸液の種類によりその影響度合いは多岐にわたる。著者の経験では1年間あたり30症例以上について，輸液混入による検査結果の抹消を実施した。実際には気づかない輸液混入症例も多いと考えられる。

⑴ 輸液混入の原因

持続した輸液を継続している入院患者で多く発生する。輸液中の腕と反対側の腕から採血できれば輸液の混入は防止できる。やむを得ず輸液と同側の腕から採血する場合は輸液を一時的に止めないと採血管に輸液が混入する。実際の混入事例では輸液のチューブに連結している三方活栓からの採血における脱血不足の頻度が高いと推測される。この採血法は原則禁忌としている施設が多いが，実情は不明である。一方高カロリー輸液が必要な場合など，中心静脈にカテーテルが留置されることがある。カテーテルチューブの内側が複数にくぎられたダブルルーメンまたはトリプルルーメン構造の製品では，一方を輸液や薬剤のルート，もう一方を採血ルートとして使用する場合がある。ルート採血と同様，採血時は輸液を停止する必要がある。またシクロスポリンなどの免疫抑制剤はルーメンの壁を通過して輸液側から採血側へ染み出た結果，採血管に直接混入して薬物濃度が異常高値となった例が報告[31]されている。

⑵ 輸液の種類と影響

多くの輸液に高濃度グルコースが含まれている。輸液混入を疑う検体のグルコース濃度を測定して500 mg/dL以上であれば輸液の混入を強く疑う。生理食塩水はナトリウム，クロールが高く，維持輸液と呼ばれる3号輸液はナトリウムが低くカリウムが高い。栄養輸液製剤では，グルコースや高脂肪製剤（乳びにより白濁）などが高値となる。全体的に検

Table 3 Prevalence of pseudohyperkalemia in two different time periods

	Before measures	After measures
Numbers of Samples tested	66,113	111,858
Hyperkalemia (≧6.5mmol/L)	22 (0.033%)	19 (0.017%)
Suspected false hyperkalemia	8 (0.012%)	3 (0.004%)
Confirmed false hyperkalemia	6 (0.009%)	0

査値が低くかつ特定の電解質濃度だけが異常高値の場合は電子カルテにより治療薬を確認すると良い。

4. 採血後検体の混和や取り扱い

すべての採血管において採血後の混和が必要である。血清においても凝固促進剤が入っていることが多く混和不足は凝集の遅延や部分凝集につながる。採血後の検体にショックを与えることにより血球崩壊によるカリウムの異常高値[32]やCYFRA21-1の低下[33]が報告されている。また採取後の血液を雑に扱うと患者の印象も悪く，トラブルの火種となる可能性もある。

採血後の遠心分離までの許容時間は項目や症例により異なるものの，筆者の経験では一般的な項目においては2時間程度安定であった。分離後の血清や血漿は冷蔵で1週間程度は安定な検査項目が多いが，LDは 3日程度であればむしろ室温で安定とされる。分離材入りの採血管を遠心分離後採血管のまま冷凍すると，分離剤の上に少量残っていた赤血球が溶血してAST，LD，カリウム等が偽高値を示すことがある。

もう一点分析まで注意すべき点として光とビリルビンの関係がある。ビリルビンは光照射により構造が変化する。我々の研究では総ビリルビン測定値は光により減少するが抱合型（直接型）ビリルビン測定値はやや上昇する場合もある[34]。検体を窓際に置かないよう注意が必要である。

5. おわりに（臨床化学担当者の難しさについて）

著者が専門学校を卒業後して就職した際は，臨床化学検査は自動化の大きな波が訪れており様々な機器や試薬が次々に開発されていた。また精度管理，特に施設間差の是正については発展途上の時期でもあり，臨床化学分野は臨床検査技師の花形であった。近年では臨床化学分野の自動化が発展し，試薬の安定性も向上したおかげで臨床化学担当者の業務が減り人員が削減される傾向にある。新人として入職した際，「臨床化学検査室に配属されがっかりした」という意見を聞いたことがある。一方頑張って臨床化学を勉強しようと志しても，「どうやって勉強してよいかわからない」，「先輩も良くわかっていないようだ」，という意見も散見する。ではどうすればよいのか？

私たちの目標ははっきりしている。その患者さんにとって正確な検査結果を早く・安く報告することである。そのために検査前工程の不備をなくし，分析過誤をなくし，医師に確実に報告する。装置をブラックホール扱いして良いデータが報告できるほどこの分野は発展していない。毎日同じ仕事ではなく，毎日同じ品質のデータを報告する仕事である。一気に一人前になれるような魔法は無く，少しずつ理解を深め匍匐前進して成長する覚悟が必要と考える。そのために，日々の業務を丁寧に実施しながら，研修会や諸学会に参加して同じ土俵で頑張っている同業者を参考にモチベーションを維持することが有用と考える。疑問が生じた際の文献調査では，日本語では医学中央雑誌やメディカルオンラインサービスが有用であり，日本臨床化学会のホームページではピットフォール委員会による臨床検査の異常値事例が非会員でも確認できる。欧文論文の検索ではPubMedが論文要旨が無料で読めて便利である。近年ではインターネットによる欧文翻訳ソフトも手軽に利用できる。また本学も含め，多くの技師仲間が社会人大学院生として業務と両立させている。ぜひ前向きにチャレンジしていただきたい。

私自身，専門学校時代は臨床化学が苦手でこのような総論を書く立場になるとは夢にも思わなかった。本稿が皆様の業務の発展に少しでも参考になれば望外の喜びである。

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）Seimiya M, Suzuki Y, Yoshida T, et al. The abnormal reaction data-detecting function of the automated biochemical analyzer was useful to prevent erroneous total-bilirubin measurement and to identify monoclonal proteins. Clinica Chimica Acta. 2015;441:44–6.
2）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.
3）黒澤弘美，和田玲子，稲野浩一ほか．高速凝固真空採血管が生化学測定値に及ぼす影響について．日本臨床検査自動化学会会誌．2001;26(5):651–4.
4）戸川勝也．第57 回学術集会ワークショップ：役立つ検査結果を得るためのサンプリング－測定前の諸問題－高速凝固採血管の改良について．臨床病理．2011;59(11):1032.
5）Fukugawa Y, Ohnishi H, Ishii T, et al. Effect of Carryover of Clot Activators on Coagulation

Tests During Phlebotomy. American Journal of Clinical Pathology. 2012;137(6):900-3.
6) 福川陽子，大西宏明，渡辺美津子ほか．血清用採血管の凝固促進剤が凝固検査値へ与える影響～ワルファリン服用患者における検討～．臨床病理．2011;59:289.
7) 勝山祐人，藤波清香，矢野めぐみほか．「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．医療検査と自動化．2023;48(5):515-22.
8) 清宮正徳．血液検体の遠心分離がうまくできず血清が取れないような蛋白高値症例への対処法を教えてください．Medical Technology. 2018;46(5):422-3.
9) 清宮正徳，鈴木芳武，吉田俊彦ほか．当院で経験した生化学検査の異常事例－その1，検体に起因する症例－．千葉県臨床検査学会会誌．2011;111(1):9.
10) 米根鉄矢，大島理沙，佐野葵ほか グルコース測定における遠心分離までの許容時間の検討．医療検査と自動化 2021;46(5):582-5.
11) 日本臨床検査標準協議会．標準採血法ガイドライン GP4-A3. 2018.
12) 市村直也，萩原三千男，東田修二．翼状採血針における製品別の溶血率調査．医療検査と自動化．2020;45(3):208-12.
13) 河口勝憲，市原清志．7. 生化学検査の生理的変動．日本臨床検査自動化学会会誌．2014;39(suppl-1):90-108.
14) 松原朱實．血清鉄における長期および短期の生理的変動．生物試料分析．2008;31(4):299-303.
15) 倉澤隆平，久堀周治郎，上岡洋晴ほか．長野県北御牧村村民の血清亜鉛濃度の実態．BIOMEDICAL RESEARCH ON TRACE ELEMENTS 2005;16(1):61-5.
16) 藤澤泰子．外来での採血と採尿：臨床検査を使いこなそう．小児科診療．2017;80(6):703-7.
17) 清宮正徳，工藤ひろみ，鈴木芳武,ほか．採血に起因する血中カリウム偽高値の出現機序と，回避方法に関する検討．日本臨床検査自動化学会会誌．2009;34(5):839-44.
18) NCCLS. Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard - Fifth Edition. NCCLS document H3-A5. 2003;23(32).
19) McPhedran P, Clyne LP, Ortoli NA et al. Prolongation of the activated partial thromboplastin time associated with poor venipuncture technic. Am J Clin Pathol. 1974;62(1):16-20.
20) Calam RR, Cooper MH. Recommended "order of draw" for collecting blood specimens into additive-containing tubes. Clin Chem. 1982;28(6):1399.
21) 長谷健二，末吉茂雄，小山宏ほか．採血から分析までのデータ変動要因の立証確認 4.採血順序によるEDTAコンタミ試験．日本臨床検査自動化学会会誌 2006;31(4):502.
22) 清宮正徳，野村文夫．採血手技が検査値に与える影響について．日本臨床検査自動化学会会誌．2012;37(2):191-5.
23) 岩井実都紀，船山莉彩，黒田多笑ほか．血中グルコース濃度測定における採血管の順番の検討．臨床化学．2021;50(Supp.1):203.
24) 清宮正徳．駆血および採血手技が検査に与える影響．検査と技術．2020;48(3):239-42.
25) 倉薗裕子，伏見了，田中千寿美ほか．採血時の手指運動と各種血液成分の変化．体液・代謝管理．1998;14:42-5.
26) TP Loh, SK Sethi. A multidisciplinary approach to reducing spurious hyperkalemia in hospital outpatient clinics. Journal of Clinical Nursing. 2015;24:2900-6.
27) 日本医療検査科学会．治療薬物および透析による検査値への影響．医療検査と自動化．2023;48(Suppl. 1).
28) Ikuta K, Ito S, Tanaka H et al. Interference of deferasirox with assays for serum iron and serum unsaturated iron binding capacity during iron chelating therapy. Clinica Chimica Acta. 2011;412(23-24):2261-6.
29) 清宮正徳，野村文夫．鉄キレート剤投与患者における血清鉄およびUIBC測定への影響．検査と技術．2012;40(11):1297-9.
30) 村本良三，種村正，青木洋一．ドブタミンがTrinder試薬類へ与える影響とその回避策の検討．医学検査 2007;56(9):1216-20.
31) 早川美恵子，渡部直美，菊池春人ほか．中心静脈カテーテル採血は免疫抑制剤血中濃度の偽高値につながる可能性がある．医学検査．2007;56(6):900-4.
32) Kellerman PS, Thornbery JM. Pseudohyperkalemia due to pneumatic tube transport in a leukemic patient. Am J Kidney

Dis. 2005;46(4):746-8.
33) 万場真乃介，清宮正徳，吉田俊彦ほか．サイトケラチン19フラグメント（CYFRA）の物理的刺激による負の影響についての検討　千葉県臨床検査技師会会誌 2015;123:23-6.
34) 清宮正徳，安達愛香，金子葵ほか．光がビリルビン測定値に与える影響．生物試料分析．2023;46(1):50.

肺サーファクタントプロテインD測定試薬「ナノピア SP-D」の基礎的性能評価

Evaluation of surfactant protein D measuring reagent “Nanopia SP-D”

渡部芽以，福島紘子，大野一彦，市村直也，東田修二

要旨　積水メディカル株式会社で開発された肺サーファクタントプロテインD（SP-D）測定試薬「ナノピア SP-D」の基礎的性能評価を行った。検討内容は併行精度，室内再現精度，正確性，検出限界（LoD：Limit of Detection），定量限界（LoQ：Limit of Quantitation），希釈直線性，特異性・選択性，対照法との相関性，プロゾーン，オンボード安定性であり，結果はいずれも概ね良好であった。従来SP-Dは測定可能な分析装置が限られていたが，本試薬は汎用の自動分析装置で測定することができる。採血当日に結果を臨床に報告することができるため，間質性肺炎の早期診断および治療への貢献が期待される。

Key words　Interstitial lung disease, Surfactant protein D(SP-D), Nanopia SP-D

1．はじめに

肺サーファクタントプロテインD（Surfactant protein D: SP-D）は肺コレクチンに属する分泌型糖蛋白質であり，Ⅱ型肺胞上皮細胞と細気管支領域に存在するクララ細胞から産生される[1]。SP-Dは肺内での自然免疫の調整作用や，肺胞内腔の虚脱防止，肺の換気能力維持などに働いているが，上皮及び内皮細胞間関門が破壊されることにより血流に漏出すると考えられている。肺に極めて特異性が高く，間質性肺疾患で高値を示す[2]ため，その診断補助や予後予測因子としても有用であると考えられている。

間質性肺炎のマーカーとして他にKL-6が挙げられるが，KL-6よりもSP-Dの方が病変の早期から上昇するという報告がある[3]。KL-6の分子量が5000 kDa以上，分子径が200 nm以上であるのに対し，SP-Dの分子量は約500 kDa，分子径は90～100 nmと，KL-6よりも小さい。この大きさの差がSP-Dの方が肺内から血中へ移行しやすい要因の一つと考えられている[4]。

SP-Dの臨床的意義として，間質性肺炎の存在診断，間質性肺炎の早期診断，特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis：IPF）の予後予測，抗線維化薬の治療効果予測などが挙げられる。IPFは最も予後の悪い特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias：IIPs）の中でも最も頻度が高く，慢性経過で高度な線維化，不可逆性の蜂巣肺を形成する予後不良な疾患であり，早期診断および治療が重要である。生存期間の中央値は約3年と報告されており[5]，日本のIPFの死因の4割は急性増悪であるという報告もある[5]。SP-Dは間質性肺炎の急性増悪によっても上昇する[6]ため，その診断補助としても使用されている。

しかし，SP-Dの測定が可能な分析装置は限られていたため，当院でのSP-D測定は外部委託しており，採血から結果報告までに2日程度を要していた。今般，積水メディカル株式会社より汎用の自動分析装置での測定が可能な試薬「ナノピアSP-D」が開発されたことから，その基礎的検討を行い，本試薬キットの有する性能を評価したので報告する。

Received Mar. 1, 2024; Accepted Apr. 18, 2024
Mei WATANABE, Hiroko FUKUSHIMA, Kazuhiko OHNO, Naoya ICHIMURA, Shuji TOHDA
東京科学大学病院検査部
Institute of Science Tokyo Hospital

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45
1-5-45, Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan.
Corresponding author：東田修二
TEL：03-5803-5334
E-mail：tohda.mlab@tmd.ac.jp

2. 対象および検討試薬・機器

1）対象

対象検体は，東京科学大学病院を受診し検査部に提出された検査終了後の患者血清の残余を用いた。なお，本研究は東京科学大学医学部倫理審査委員会の承認（M2022-328）を得て行った。

2）検討試薬・機器

試薬はナノピアSP-D（積水メディカル株式会社），機器はLABOSPECT 008 α（株式会社日立ハイテク）を用いた。性能評価のうち併行精度，室内再現精度，正確性，検出限界，定量限界，希釈直線性，特異性・選択性，対照法との相関性については，バリデーション算出用プログラム（Validation-Support/Excel Ver3.5, 一般社団法人日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会）を用いて評価した。

3）測定原理

検体中のSP-Dは，抗ヒトSP-Dマウスモノクローナル抗体感作ラテックスと抗原抗体反応を起こし，凝集を生じる。この凝集を吸光度変化として測定することにより，検体中のSP-D濃度を求める。

4）対照法の試薬，測定原理および機器

試薬はCL SP-D「ヤマサ」NX（ミナリスメディカル株式会社），測定原理は化学発光酵素免疫測定法，機器はCL-JACK NX（ミナリスメディカル株式会社）を用いた。

3. 方法

1）併行精度

2濃度の精度管理用試料（ナノピア用SP-D／KL-6共通コントロールLevel Ⅰ，Level Ⅱ（積水メディカル株式会社））と患者血清を試料として用いて，20回連続測定した。測定値より変動係数（Coefficient of variation: CV）を算出し評価した。

2）室内再現精度および試薬安定性

2濃度の精度管理用試料（ナノピア用SP-D／KL-6共通コントロールLevel Ⅰ，Level Ⅱ（積水メディカル株式会社））を試料として用いて，1日2回15日間測定した。測定値よりCVを算出し評価した。また初日の測定平均値に対する各測定日の測定平均値の割合を算出し評価した。

3）正確性

濃度既知試料を連続10回測定し，平均値の95%信頼区間に表示値が含まれているか評価した。SP-Dは常用参照標準物質がないため，血清に市販SP-D抗原を添加し作製した3濃度の既知濃度試料（積水メディカル株式会社より提供）を使用した。

4）検出限界（Limit of Detection: LoD）

ブランク上限（Limit of Blank: LoB）は生理食塩水を1日12回5日間測定し，LoDは低濃度検体を生理食塩水で希釈して6濃度の試料を作製し，それぞれを1日2回5日間測定した。得られた測定値をノンパラメトリック法にて評価した。

5）定量限界（Limit of Quantitation: LoQ）

低濃度検体を生理食塩水で希釈して6濃度の試料を作製し，1日2回5日間測定した。測定値のCV10%点をLoQとして算出し評価した。

6）希釈直線性

高濃度検体を生理食塩水で10段階希釈し，それぞれ3重測定を行った。

7）特異性・選択性

患者プール血清に干渉チェックAプラス（シスメックス株式会社），干渉チェックRFプラス（シスメックス株式会社）を用いて共存物質（ビリルビンC，ビリルビンF，ヘモグロビン，乳び，リウマトイド因子）の影響を検討し，変化率10%以内を影響なしと判定した。各共存物質未添加時の患者プール血清SP-D値はそれぞれ，76.4 ng/mL（ビリルビンC），76.1 ng/mL（ビリルビンF），76.5 ng/mL（ヘモグロビン），69.0 ng/mL（乳び），85.0 ng/mL（リウマトイド因子）であった。

8）対照法との相関性

検討試薬と対照法であるCL SP-D「ヤマサ」NX（ミナリスメディカル株式会社）で血清検体110例をそれぞれ測定し，相関性を標準主軸回帰にて評価した。

9）プロゾーン

高濃度試料（10,000 ng/mL）を生理食塩水で2^n段階希釈し，それぞれ3重測定を行った。

4. 成績

1）併行精度

各試料のCVは0.6～1.2%であった（**Table 1**）。

2）室内再現精度および試薬安定性

各試料のCVは1.0～1.2%であった（**Table 1**）。また初日測定値に対する各測定日の測定値の変動率はいずれも±5%以内であった（**Fig. 1**）。

3）正確性

測定した3濃度の濃度既知試料は，いずれも平均値の95%信頼区間に表示値が含まれていた（**Table 2**）。

4）検出限界（LoD）

LoBは4.1 ng/mL，LoDは6.4 ng/mLであった。

Table 1 Repeatability and intermediate precision

		Control Level I	Control Level II	Pooled serum
Repeatability	N	20	20	20
	Mean (ng/mL)	79.7	303.2	95.9
	SD	0.95	1.80	0.86
	CV (%)	1.2	0.6	0.9
Intermediate precision	N	30	30	
	Mean (ng/mL)	78.7	300.3	
	SD	0.98	3.00	
	CV (%)	1.2	1.0	

Table 2 Accuracy evaluation

	Sample1	Sample2	Sample3
Indicated Value	84.4	230.1	787.1
N	10	10	10
Mean (ng/mL)	82.7	228.3	784.7
SD	1.3	4.6	11.4
CV(%)	1.5	2.0	1.5
95% Confidence interval	77.1 - 88.3	201.7 - 255.0	729.7 - 839.6

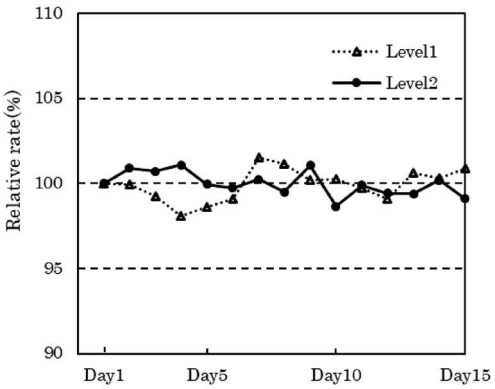


Fig. 1 Reagent stability on-board

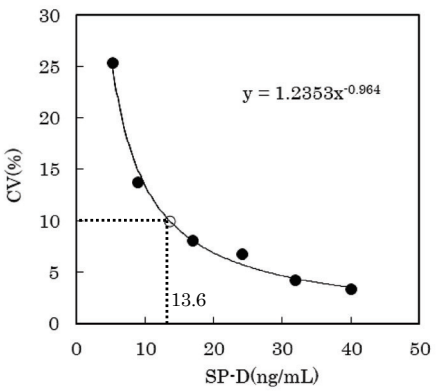


Fig. 2 Limit of quantitation

5）定量限界（LoQ）

LoQは13.6 ng/mLであった（**Fig. 2**）。

6）希釈直線性

942.4 ng/mLまで直線性を認めた（**Fig. 3**）。

7）特異性・選択性

ビリルビンCは20.0 mg/dLまで，ビリルビンFは20.0 mg/dLまで，ヘモグロビンは500 mg/dLまで，乳びは2,000ホルマジン濁度まで，リウマトイド因子は500 IU/mLまで影響を認めなかった（**Fig. 4**）。

8）対照法との相関性

患者血清検体110例において対照法であるCL SP-D「ヤマサ」NXをx，ナノピアSP-Dをyとした

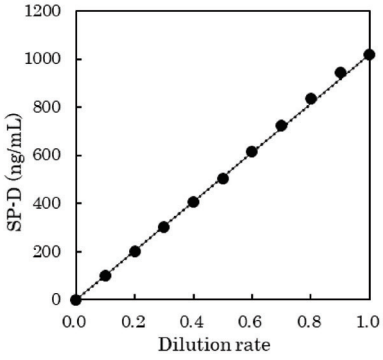


Fig. 3 Dilution linearity

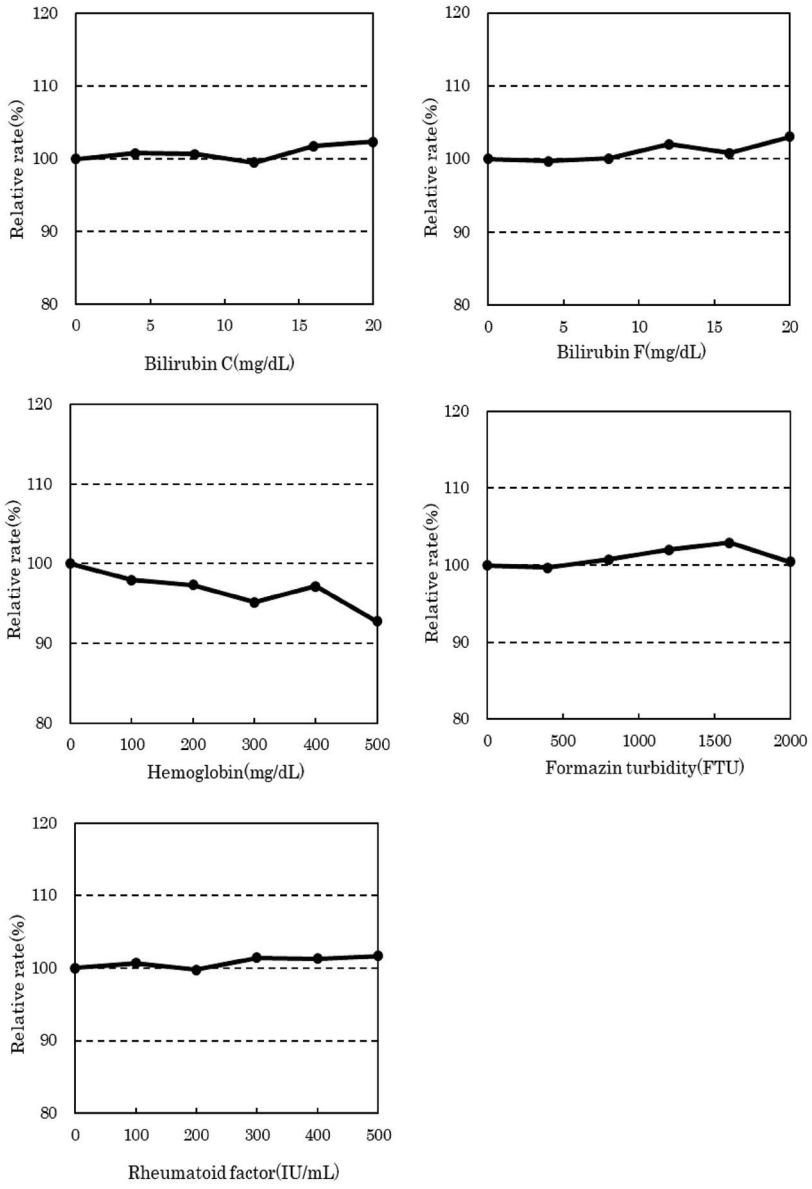


Fig. 4 Effects of interfering substances on SP-D measurement

とき，回帰式はy = 0.983x + 11.2（r = 0.993）となった（**Fig. 5**）。

9）プロゾーン

1,114.8 ng/mLまではプロゾーンを認めず，理論濃度2,500 ng/mLの試料測定時にプロゾーンエラーが発生した。（**Fig. 6**）。

5. 考察

積水メディカル株式会社で開発されたSP-D測定試薬「ナノピア SP-D」の基礎的性能評価を行った。併行精度および室内再現精度は全ての試料においてCVが2%未満となり，良好な結果を認めた。正確性においては，測定した3濃度の濃度既知試料はいずれも平均値の95%信頼区間内に表示値が含まれており，良好な結果を認めた。また，試薬開封後より15日間測定値が安定していることを確認した。

健常成人（20～80 歳）の血清SP-D 濃度は平均49.0 ± 30.4 ng/ml[6),7)]，カットオフ値は109.8 ng/mL[8)]である。検出限界，定量限界はそれぞれ6.4 ng/mL，13.6 ng/mLとカットオフ値よりも大幅に低い値となり，患者血清中のSP-Dの定量に十分な性能を有していた。

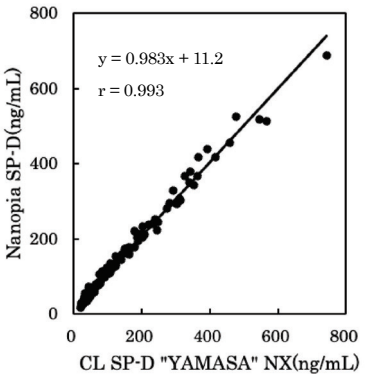


Fig. 5 Correlation between Nanopia SP-D and CL SP-D "YAMASA" NX

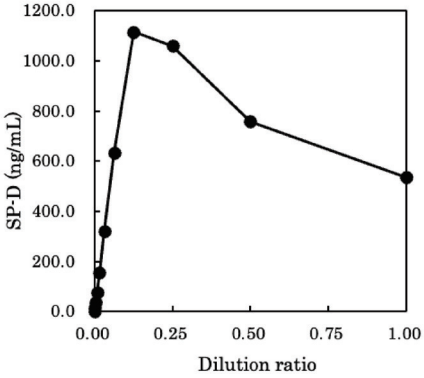


Fig. 6 Prozone phenomenon analysis

希釈直線性の上限は942.4 ng/mLとなり，また1,114.8 ng/mLまでプロゾーンを認めなかった。今回使用した自動分析装置LABOSPECT 008 α は，反応タイムコースの形状から測定上限を超えた値やプロゾーンをエラーとして検知することができる。当院ではSP-Dの測定を年間に約8,400件外部委託しているが，そのうち942.4 ng/mLを超えた検体は約20件であり，測定超過検体やプロゾーン検体が現れたとしても希釈再検をすることで十分対応可能と考えられる。

特異性・選択性において，ナノピアSP-Dの添付文書に記載されているよりも高い濃度まで干渉物質を添加し検討したところ，良好な結果が得られた。（添付文書の記載はビリルビンCは20.0 mg/dLまで，ビリルビンFは16.0 mg/dLまで，ヘモグロビンは300 mg/dLまで，乳びは2000ホルマジン濁度まで，リウマトイド因子は200 IU/mLまで影響なし）ヘモグロビン濃度依存的に負誤差となる傾向を認めたが，いずれも測定値変化率は±10%以内に収まった。健常人のSP-D濃度が平均49.0 ± 30.4 ng/ml[6),7)]であるのに対しカットオフ値は109.8 ng/mL[8)]と優位に高く，IIPs患者の急性増悪時のSP-D濃度は平均302 ng/mlから1,263 ng/mlと著しい上昇を示す[8)]。よって±10%以内の影響であれば間質性肺炎の治療方針に影響はないと思われるが，ヘモグロビン濃度500 mg/dLを超える強溶血検体には注意が必要である。

対照法との相関性において，対照法であるCL SP-D「ヤマサ」NXをx，ナノピアSP-Dをyとしたとき，回帰式はy = 0.983x + 11.2（r = 0.993）となり強い相関を認めた。切片は+11.2となったが，先に示した通り間質性肺炎の治療方針に影響のない値と考えられる。

6. 結論

SP-D測定試薬「ナノピア SP-D」の基礎的性能は概ね良好であった。また，既存法のCL SP-D「ヤマサ」NXと良好な相関を示した。本試薬の使用により，SP-Dを汎用の自動分析装置で測定することが可能となるため，間質性肺炎の早期診断および治療への貢献が期待される。

本論文の発表に関連して，開示すべきCOI関係にある企業である積水メディカル株式会社より以下の試験材料の提供を受けた。
・SP-D測定試薬「ナノピア SP-D」
・ナノピア用SP-D／KL-6共通コントロールLevel Ⅰ，Level Ⅱ
・ナノピア用SP-D／KL-6共通キャリブレーター
・干渉チェックAプラス
・干渉チェックRFプラス

文　献

1）大成洋二郎，服部登，河野修興．Ⅰ.新しい検査の意義と使い方　4. KL-6とSP-D．日本内科学会雑誌 2007;96(10):2144-2150.
2）Honda Y, Kuroki Y, Matsuura E, et al. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1860-1866.
3）大塚満雄，高橋弘毅，藤嶋卓哉ほか．肺特異的血清マーカーの経時的測定が治療効果の判定に有用と思われた間質性肺炎の一例．日呼吸会誌

2001;39(4):298-302.
4) 高橋弘毅，白鳥正典，千葉弘文．病態からとらえた血清マーカー乖離の解釈．分子呼吸器病 2006;10(2):111-116.
5) Natsuizaka M, Chiba H, Kuronuma K, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. Am J Respir Crit Care Med 2014;190(7):773-779.
6) Nagae H, Takahashi H, Kuroki Y, et al. Enzymelinked immunosorbent assay using F(ab')2 fragment for the detection of human pulmonary surfactant D in sera. Clin Chim Acta 1997;266:157-171.
7) 阿部庄作，高橋弘毅．特発性間質性肺炎における肺サーファクタント蛋白質の動態と活動性の指標．内科 1996;77:664-666.
8) 阿部庄作，高橋弘毅．間質性肺炎のバイオマーカーとしての肺サーファクタント蛋白質．日呼吸会誌 2000;38(3):157-165.

SARS-CoV-2核酸検出における感染研法・GENECUBE核酸増幅検査の施設間比較

Multicenter evaluation of SARS-CoV-2 nucleic acid amplification tests using the conventional real-time RT-PCR methods and GENECUBE methods

畠山慎治[1,2]，草間智香[1]，奥出美穂[2]，武田明実奈[1]，津田志乃[1]，小山諒太[3]，国井拓弥[3]，山崎慎介[3]，神田智之[3]，宮本英寿[4]，道渕真史[5,6]，吉兼峻史[5,6]，大木圭子[3]，中村浩司[7]，高梨真樹[2]，内藤麻美[4]，南木　融[3]，鈴木広道[1,6]

要旨　SARS-CoV-2核酸検出について，ウイルス量の異なる凍結陽性検体60件を用いて，感染研法とGENECUBE専用試薬2試薬の比較検討を4施設で行った。4施設の結果を合算した各法の陽性率はそれぞれ96.7 %，98.3 %，99.6 %であった。Ct値及びSp値の中央値[IQR]はそれぞれ22.8[17.1-28.2]，32.9[27.1-38.3]，30.2[25.1-35.7]であり，Ct値とSp値の間には，それぞれ相関係数r = 0.84, 0.91の強い相関を認めた。

Key words　SARS-CoV-2, Nucleic acid amplification test, COVID-19

1．はじめに

新型コロナウイルス感染症（以下, COVID-19）は，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急性呼吸器症候群である[1]。現在，COVID-19の診断において抗原定性検査が広く用いられているが，感度と特異性の高さから遺伝子検査がSARS-CoV-2検出のゴールドスタンダードに位置づけられている[2]。

SARS-CoV-2の遺伝子検査のうち，リアルタイムRT-PCR法は算出されるCt（Cycle Threshold）値から検体中のウイルス量を推定することが可能であ

Received Apr. 1, 2024; Accepted May 2, 2024

Shinji HATAKEYAMA[1,2], Tomoka KUSAMA[1], Miho OKUDE[2], Amina TAKEDA[1], Shino TSUDA[1], Ryota KOYAMA[3], Takuya KUNII[3], Shinsuke YAMAZAKI[3], Tomoyuki KANDA[3], Eiju MIYAMOTO[4], Masashi MICHIBUCHI[5,6], Takafumi YOSHIKANE[5,6], Keiko OKI[3], Koji NAKAMURA[7], Masaki TAKANASHI[2], Asami NAITO[4], Toru NAMMOKU[3], Hiromichi SUZUKI[1,6]

[1] 筑波大学附属病院感染症科
Department of Infectious Diseases, University of Tsukuba Hospital
〒305-8576 茨城県つくば市天久保2-1-1
2-1-1 Amakubo, Tsukuba, Ibaraki 305-8576, Japan

[2] 株式会社LSIメディエンス
LSI Medience Corporation
〒170-8555 東京都板橋区志村3-30-1
3-30-1 Shimura, Itabashi, Tokyo 174-8555, Japan

[3] 筑波大学附属病院検査部
Department of Clinical Laboratory, University of Tsukuba Hospital
〒305-8576 茨城県つくば市天久保2-1-1
2-1-1 Amakubo, Tsukuba, Ibaraki 305-8576, Japan

[4] つくばi-Laboratory LLP
Tsukuba i-Laboratory LLP
〒305-0005 茨城県つくば市天久保2-1-17
2-1-17 Amakubo, Tsukuba, Ibaraki, 305-0005, Japan

[5] 東洋紡株式会社診断システム事業部
Diagnostic System Department, TOYOBO Co., Ltd.,
〒530-0001 大阪府大阪市北区梅田1-13-1 大阪梅田ツインタワーズ・サウス
Osaka Umeda Twin Towers South, 1-13-1 Umeda, Kita, Osaka, 530-0001, Japan

[6] 筑波大学医学医療系臨床医学域感染症内科学
Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of Tsukuba
〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1
1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan

[7] 筑波メディカルセンター病院臨床検査科
Department of Clinical Laboratory, Tsukuba Medical Center Hospital
〒305-8558 茨城県つくば市天久保1-3-1
1-3-1 Amakubo, Tsukuba, Ibaraki 305-8558, Japan

連絡責任者：鈴木広道
E-mail：hsuzuki@md.tsukuba.ac.jp

Table 1　Equipment and reagent used in each facility

		Facility			
		A	B	C	D
RNA Extraction	Extraction equipment	Maxwell®RSC Instrument(Promega)	magLEAD 12gC(PSS)	Maxwell®RSC 48 Instrument(Promega)	magLEAD 12gC(PSS)
	Extraction reagent	Maxwell® RSC Viral Total Nucleic Acid Purification Kit(Promega)	MagDEA® Dx SV(PSS) Rapid protocol	Maxwell® RSC Viral Total Nucleic Acid Purification Kit(Promega)	MagDEA® Dx SV (PSS) Standard protocol
Real-time RT-PCR	Measuring equipment	QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Thermo Fisher)	LightCycler® 96 System(Roche)	cobas z 480(Roche)	LightCycler® 96 System(Roche)
	Measuring reagent	TaqMan™ Fast Virus 1-Step Master Mix for qPCR(Thermo Fisher)	THUNDERBIRD® Probe One-step qRT-PCR Kit(TOYOBO)	QuantiTect Probe RT-PCR Kit(QIAGEN)	THUNDERBIRD® Probe One-step qRT-PCR Kit(TOYOBO)
GENECUBE	Measuring equipment	GENECUBE® (TOYOBO)			
	Measuring reagent	GENECUBE® HQ SARS-CoV-2, GENECUBE®HQ SARS-CoV-2/RSV 2.0 (TOYOBO)			

る。そのため，SARS-CoV-2核酸検出の有無に加え，感染性を評価する指標として利用できる可能性が示唆されている[3]。国内では，国立感染症研究所の病原体検出マニュアルに記載されているTaqManプローブを用いたリアルタイムone-step RT-PCR法（以下，感染研法）が代表例として挙げられる。しかしながら，リアルタイムRT-PCR法は検査時間が長く，作業者の手技及び使用する機器や試薬によって施設間差が生じる可能性が指摘されている[4),5]。

これに対して，蛍光標識プローブ（Qプローブ）を用いたPCR法を原理とする，全自動遺伝子解析装置GENECUBE（モデルC）®（東洋紡株式会社 以下，東洋紡）（以下，GENECUBE）は，試薬の分注混和から核酸増幅，検出までの工程を自動かつ迅速に実施できる方法である。専用試薬であるジーンキューブ® HQ SARS-CoV-2（東洋紡）（以下，HQ SARS-CoV-2）を用いた場合，検出感度は感染研法と同等であることが報告されており，迅速かつ高感度なSARS-CoV-2核酸の検出が可能である[6),7]。さらに，GENECUBEにより算出されるSp（Standing point）値は，感染研法により算出されるCt値と相関を示すことが報告されている[8]。しかしながら，GENECUBEより算出されるSp値と感染研法により算出されるCt値の相関について充分な検証はこれまで報告されていない。

今回，我々は感染研法，HQ SARS-CoV-2，ジーンキューブ®HQ SARS-CoV-2/RSV 2.0（東洋紡，以下HQ SARS-CoV-2/RSV 2.0）の3法について，4施設における同一検体を用いたSARS-CoV-2核酸検査を実施し，各施設における3法の施設間差の評価を行った。さらに，複数の施設におけるGENECUBEにより算出されるSp値と感染研法により算出されるCt値の相関解析を実施した。

2. 対象及び方法

1）対象

2021年4月から2022年2月までに筑波メディカルセンター病院で同意が得られた検体のうち，SARS-CoV-2陽性と判定された凍結鼻咽頭拭い液計60検体（国立感染症研究所による「病原体検出マニュアル2019-nCoV Ver.2.9.1」に記載のN 遺伝子を検出する方法のN2セットでの測定によって得られたCt値がCt≦20，20<Ct≦30，30<Ct を20検体ずつ）を使用した。なお本研究は筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った（承認番号R03-230）。

2）測定施設，測定試薬および機器

筑波大学附属病院検査部（以下，施設A），つくばi-Laboratory LLP（以下，施設B），株式会社LSIメディエンス（以下，施設C），筑波大学附属病院防災・感染症研究棟（以下，施設D）の4施設において，感染研法及びGENECUBEを用いたPCR法でSARS-CoV-2検出を行った。各施設にて用いた装置及び試薬を**Table 1**に示す。

3）方法

－80 ℃で凍結保管していた鼻咽頭拭い液計60検体を用い，盲検化した後に約300 μLずつ分注，再凍結を行い各施設に輸送した。検体の融解，核酸抽出，感染研法及びGENECUBEを用いたPCR法による測定は各施設で同日に実施した。なお，感染研法は，国立感染症研究所による「病原体検出マニュアル2019-nCoV Ver.2.9.1」に記載の「TaqManプローブを用いたリアルタイムone-step RT-PCR法による2019-nCoV の検出」に従って，N 遺伝子を検出する方法のN2セットのN＝2測定で行った。GENECUBEを用いたPCR法はGENECUBE専用試薬であるHQ SARS-CoV-2及びHQ SARS-CoV-2/RSV 2.0の2試薬

を使用し，添付文書の記載に基づいて測定を行った。

4）判定及び解析方法

感染研法については，国立感染症研究所による「病原体検出マニュアル2019-nCoV Ver.2.9.1」の記載に基づき，N2セット2つのウェルのうち，一方あるいは両方で40サイクル以内に増幅曲線の立ち上がりが見られた場合に陽性とみなした。各検体の測定について，一方のみ陽性の場合にはそのウェルのCt値を，両方が陽性の場合には2つのウェルの平均値を各検体のCt値とした。HQ SARS-CoV-2，HQ SARS-CoV-2/RSV 2.0については，添付文書の記載に基づき，各検体をN＝1で測定した結果を記載した。またSp値はGENECUBEに表示された値を使用した。上記で得られた結果について，感染研法，HQ SARS-CoV-2，HQ SARS-CoV-2/RSV 2.0それぞれの陽性率の施設間比較，感染研法により算出されるCt値及びGENECUBEにより算出されるSp値の中央値，IQR（四分位範囲）の施設間比較，Ct値とSp値の相関及びその施設間比較を行った。

統計解析には統計解析フリーソフト「EZR version 1.63」[9]を使用した。陽性率の施設間比較にはFisherの正確検定を用い，4施設全体で陽性率に有意な差が確認された場合には，各施設間に対してBonferroni法で補正するFisherの正確検定を行った。Ct値及びSp値の施設間比較にはKruskal-Wallis検定を用い，4施設全体で有意な差が確認された場合には，各施設間に対してBonferroni法で補正するMann-WhitneyのU検定を行った。Ct値とSp値の間の相関係数はSpearmanの順位相関係数を算出した。有意水準はいずれも$p < 0.05$とした。

3. 結果

1）感染研法とHQ SARS-CoV-2，HQ SARS-CoV-2/RSV 2.0の各施設間の陽性率比較

各施設における感染研法，HQ SARS-CoV-2，HQ SARS-CoV-2/RSV 2.0の陽性率を**Fig. 1**に示す。測定した60検体の各施設での陽性率は，感染研法ではそれぞれ100 %，100 %，91.7 %，95.0 %，HQ SARS-CoV-2では100 %，98.3 %，96.7 %，98.3 %，HQ SARS-CoV-2/RSV 2.0では100 %, 100 %, 98.3 %, 100 %であった。感染研法で，4施設全体では有意な差が確認されたが（$p < 0.05$），各施設間における有意な差は確認されなかった（施設A-B，A-D，B-D，C-Dで$p = 1.00$，施設A-C，B-Cで$p = 0.34$）。また，HQ SARS-CoV-2，HQ SARS-CoV-2/RSV 2.0では4施設全体で陽性率に有意な差はなかった（HQ SARS-CoV-2で$p = 0.90$，HQ SARS-CoV-2/RSV 2.0で$p = 1.00$）。すべての施設を合算した感染研法，HQ SARS-CoV-2，HQ SARS-CoV-2/RSV 2.0の陽性率はそれぞれ96.7 %，98.3 %，99.6 %であった。

2）感染研法のCt値，HQ SARS-CoV-2，HQ SARS-CoV-2/RSV 2.0のSp値の施設間差及びCt値，Sp値中央値の差

感染研法のCt値，HQ SARS-CoV-2及びHQ SARS-CoV-2/RSV 2.0のSp値の中央値[IQR]を**Table 2**に示す。感染研法のCt値について，施設CでのCt値は施設AでのCt値より有意に高値となった（$p < 0.05$）。また，HQ SARS-CoV-2，HQ SARS-CoV-2/RSV 2.0でのSp値は施設間に有意な差はなかった（HQ SARS-CoV-2で$p = 0.223$，HQ SARS-CoV-2/RSV 2.0で$p = 0.335$）。

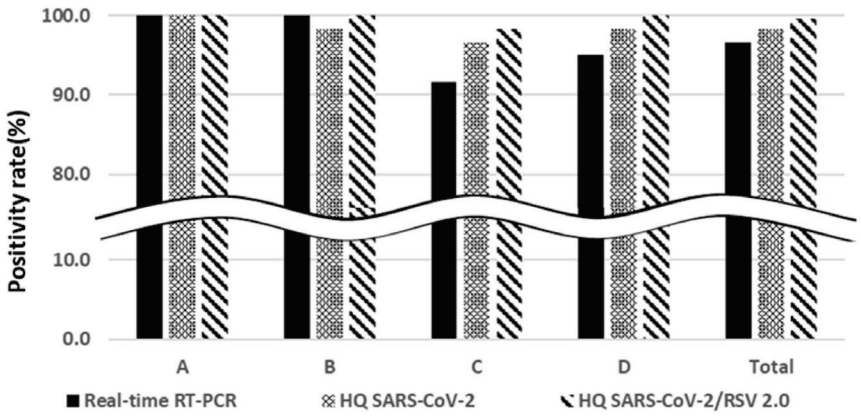


Fig. 1 Positivity rate at each facility and total for each method

すべての施設の結果を合算すると感染研法のCt値の中央値[IQR]は22.8[17.1–28.2]，HQ SARS-CoV-2，HQ SARS-CoV-2/RSV 2.0のSp値の中央値[IQR]はそれぞれ32.9[27.1–38.3]，30.2[25.1–35.7]であり，各検体におけるSp値及びCt値の差の中央値[IQR]はHQ SARS-CoV-2で10.6[8.1–12.1]，HQ SARS-CoV-2/RSV 2.0で8.4[6.6–9.4]であった。

3）HQ SARS-CoV-2，HQ SARS-CoV-2/RSV 2.0のSp値の感染研法のCt値との相関

感染研法のCt値とHQ SARS-CoV-2，HQ SARS-CoV-2/RSV 2.0のSp値の相関について，各施設における結果を**Fig. 2**，全ての施設の結果を合算した結果を**Fig. 3**に示す。感染研法のCt値とHQ SARS-CoV-2のSp値の相関係数(r)は，施設A，B，C，Dそれぞれr = 0.96，0.93，0.78，0.79，全施設合算した場合はr = 0.85といずれも強い正の相関を認めた（いずれもp < 0.05）。また，感染研法のCt値とHQ SARS-CoV-2/RSV 2.0のSp値の相関係数は施設A，B，C，Dそれぞれr = 0.97，0.96，0.93，0.91，全施設合算した場合はr = 0.91といずれも非常に強い正の相関を認めた（いずれもp < 0.05）。

4. 考察

今回我々は，SARS-CoV-2核酸検出について低，中，高Ct値の凍結鼻咽頭拭い検体60件を用いて，感染研法，HQ SARS-CoV-2，HQ SARS-CoV-2/RSV 2.0の3法による測定の施設間差及び感染研法により算出されるCt値とGENECUBEにより算出されるSp値の相関について評価を行った。3法の陽性率はいずれの施設においても90 %以上であり，施設間に有意な差はなかった。感染研法のCt値は一部施設間で有意な差を認めたが，Sp値はいずれの施設間にも有意な差は認めなかった。さらに，感染研法により算出されるCt値とGENECUBEにより算出さ

Table 2 Median for each method at each facility and total

	Median(IQR)				
	A	B	C	D	Total
Real-Time RT-PCR	20.6 (14.3 - 26.2)	21.8 (16.1 - 27.5)	25.6 (19.3 - 29.2)	22.2 (16.3 - 28.2)	22.8 (17.1 - 28.2)
HQ SARS-CoV-2	32.5 (26.6 - 36.3)	32.2 (27.1 - 35.8)	34.3 (26.7 - 39.2)	34.2 (29.1 - 39.7)	32.9 (27.1 - 38.3)
HQ SARS-CoV-2/RSV 2.0	29.3 (24.1 - 35.8)	30.4 (24.6 - 34.1)	29.9 (24.8 - 36.5)	31.3 (26.5 - 36.9)	30.2 (25.1 - 35.7)

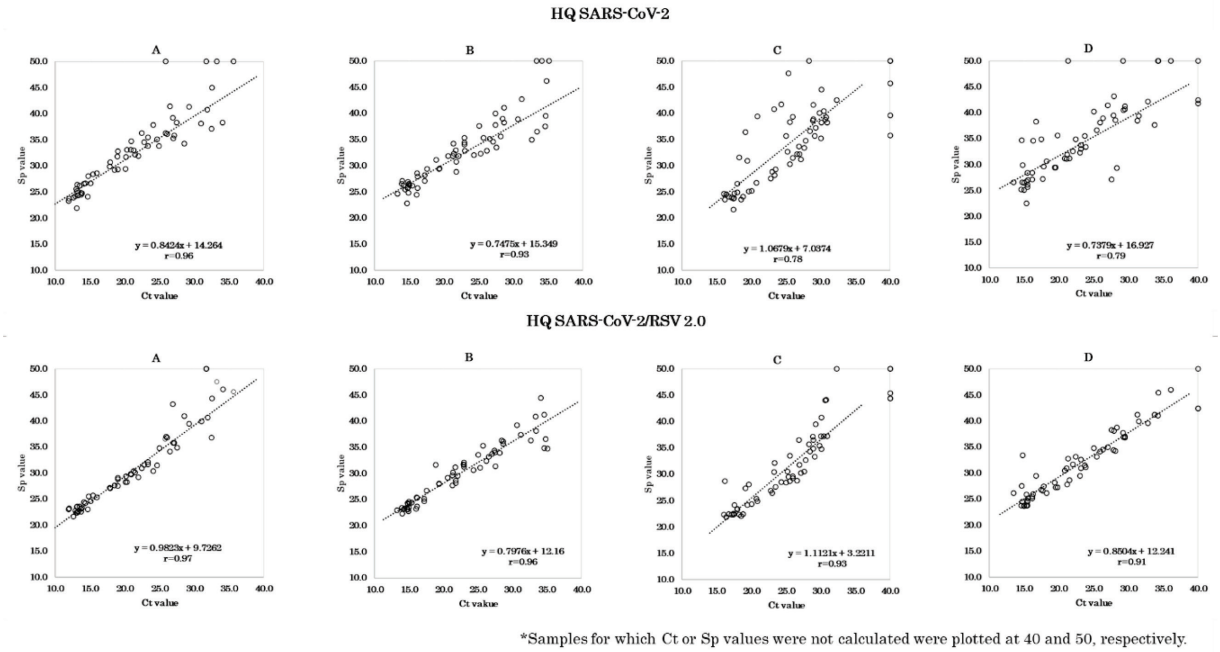


Fig. 2 Correlation between Ct value of Real-time RT-PCR method and Sp value of GENECUBE method in each facility

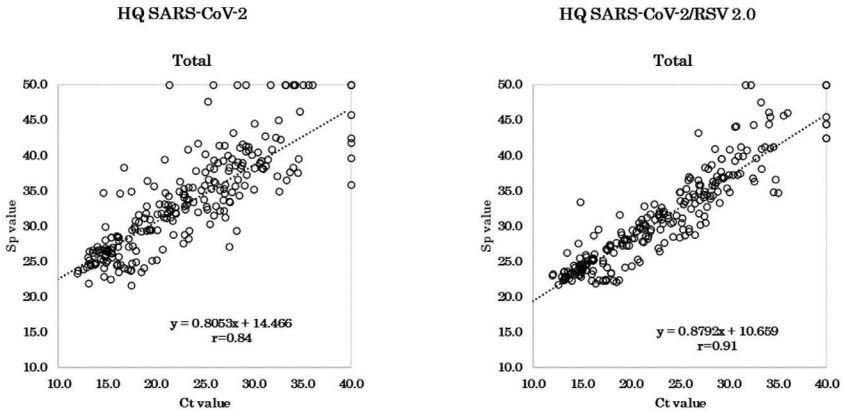


Fig. 3 Correlation between Ct value of Real-time RT-PCR method and Sp value of GENECUBE method in total

れるSp値の相関について，HQ SARS-CoV-2で相関係数r = 0.84の強い正の相関，HQ SARS-CoV-2/RSV 2.0では相関係数r = 0.91の非常に強い正の相関を認めた（いずれの相関係数も4施設合算値）。

感染研法はSARS-CoV-2核酸検出について高い感度を有することが報告されている[10]。一方で，感染研法をはじめとしたリアルタイムRT-PCR法は，抽出工程や測定工程によって測定結果にばらつきが生じる可能性が指摘されている[11]。抽出工程に関して，3種類の抽出システムを比較した研究では，使用する抽出システムによって測定Ct値に有意な差が生じることが報告されており，それぞれに設定された濃縮率に起因するものであると考察されている[12]。測定工程に関しては，臨床でのSARS-CoV-2陽性検体の希釈サンプルについて，CDC及びCharitéより公開されているプライマープローブセットの検出性能を比較した研究では，使用するプライマープローブセットの配列や標的領域によって10倍ほどの感度差が認められている[13]。また，測定機器のみが異なる条件で4種の測定機器を比較した研究では，使用する測定機器によって得られるCt値に有意な差が生じることが報告されており[14]，各機器の平均Ct値の間には最大で2〜3の差が認められている。測定機器によりサーマルサイクラーの温度制御能に差はあり，ベースライン及び閾値（Threshold line）の設定方法は異なる。ベースライン，閾値を手動で設定した場合には作業者ごとに得られるCt値にばらつきが生じる可能性があり，自動で設定された場合のCt値との間にも乖離が生じる可能性も考えられる。加えて，感染研法及び感染研法と同一のプライマープローブセットを用いた測定試薬の比較を行った研究では，2法の陽性率[95%信頼区間]はそれぞれ95.5 %[77.2 %-99.9 %]，81.8 %[59.7 %-94.8 %]であり，2法間で判定が一致した検体のCt値には最大で3.70[範囲: -1.79〜2.19]（n = 17）の差が認められている[15]。この結果より，測定試薬の組成や試薬に用いられる酵素，各試薬に設定された反応条件が検出結果に影響を与える可能性が示唆されている。これらの先行研究の結果を踏まえると，本研究において施設A，C間にのみCt値に有意な差が認められたのは，両施設で測定機器，測定試薬が異なっていたことが要因として考えられる。

HQ SARS-CoV-2でのSp値が感染研法でのCt値との間に相関係数r = 0.81と強い相関を示すことは無症候者の唾液検体を対象とした先行研究で既に報告されている[8]。一方で，各検体のCt値とSp値の差について先行研究での中央値[IQR]は4.5[3.0-5.8]（n = 73）であり，本研究のCt値とSp値の差（中央値[IQR]: 10.6[8.1-12.1]）との間に乖離がみられた。これらの乖離についてはいくつかの原因があると考えられる。1点目として，先行研究の測定は単施設かつ，測定された検体のCt値の中央値[IQR]は30.1[27.8-31.6]（n = 73）と，使用した検体の約半数がCt ≧ 30であったことが挙げられる。本研究では低Ct値を含む幅広い検体（Ct値範囲: Ct ≦ 20，20 < Ct ≦ 30, 30 < Ct: 各20件）を4施設で測定しており，Ct値の中央値[IQR]は22.8[17.1-28.2]（n = 240）であった。一般的にリアルタイムPCRにおいて，低コピー数（30 < Ct）の検体ではサンプリングした検体中に標的核酸が含まれる確率，プライマーが標的核酸と結合する確率の低下が原因となり，測定Ct値にばらつきが生じやすいとされている[16]。し

たがって，高Ct値の検体が多かった先行研究では，測定により得られた感染研法のCt値の正確度，精度は全体として低かったことが予想される。さらに，2点目としては，先行研究では感染研法とHQ SARS-CoV-2の測定は異なる抽出機器を用いて得られた核酸抽出物について，別日に測定を行っていることが挙げられる。本研究では両法ともに同日に同一の核酸抽出物の測定を行ったため，同一検体におけるCt値とSp値の関係をより正確に反映していると考えられる。これらの理由から，本研究により得られたCt値とSp値はより普遍的な数値であり，それらから算出されるCt値とSp値の差及び相関係数も信頼性の高い数値であると考えられる。さらに，本研究においてHQ SARS-CoV-2/RSV 2.0のSp値はいずれの施設においても感染研法のCt値との間に，HQ SARS-CoV-2のSp値以上の非常に強い相関を示し，Ct値とSp値の間により強い直線性が確認された。このことから，HQ SARS-CoV-2/RSV 2.0により得られるSp値はHQ SARS-CoV-2により得られるSp値よりも正確にCt値の推定が可能であることが示唆された。

ここで本研究の考慮すべき限界点について述べる。第一に，使用した検体は臨床における残余検体を凍結，融解したものであった。検体の凍結及び融解が検体のウイルス量に影響を与えることが報告されている[17]ことから，今回の結果は新鮮検体を用いて測定を行った場合の結果とは異なる可能性がある。第二に，本研究には抽出機器を用いた核酸抽出物を使用した。そのためHQ SARS-CoV-2添付文書に記載の「プロテイナーゼK溶液及び加熱による核酸抽出法」で得られる核酸抽出物からの測定で算出されるSp値もCt値と相関を示すかについて追加の検討が必要である。第三に，HQ SARS-CoV-2/RSV 2.0はSARS-CoV-2とRSVの同時検出が可能な試薬である。SARS-CoV-2の検出に関して十分な性能を有することを確認したが，本研究ではRSVの検出性能評価は対象としていないため，今後RSV検出性能を含めた試薬の有用性について評価を行う必要がある。最後に，本研究の対象は4施設のみであり，各測定法の施設間差及びCt値とSp値の相関をより正確に評価するために，より多くの施設で同様の検討を行う必要がある。

5. 結論

HQ SARS-CoV-2及びHQ SARS-CoV-2/RSV 2.0の測定により得られるSp値はCt値の代用となる可能性が示された。

COI申告

連絡責任者の鈴木広道は東洋紡株式会社より共同研究費の受け取りがある。また，本研究で用いた試薬は東洋紡株式会社より提供されたものである。

文　献

1）Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020;5(4):536–544.
2）Hanson KE, Altayar O, Caliendo AM, et al. The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of Coronavirus Disease 2019(COVID-19): Antigen Testing. Clin Infect Dis. 2021;ciab557.
3）Singanayagam A, Patel M, Charlett A, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. Euro Surveil. 2020;25(32):2001483.
4）Yang T, Wang YC, Shen CF, et al. Point-of-Care RNA-Based Diagnostic Device for COVID-19. Diagnostics(Basel). 2020;10(3):165.
5）Younes N, Al-Sadeq DW, Al-Jighefee H, et al. Challenges in Laboratory Diagnosis of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. Viruses. 2020;12(6):582.
6）Naito A, Kiyasu Y, Akashi Y, et al. The evaluation of the utility of the GENECUBE HQ SARS-CoV-2 for anterior nasal samples and saliva samples with a new rapid examination protocol. PLoS One. 2021;16(12):e0262159.
7）Kiyasu Y, Akashi Y, Sugiyama A, et al. A Prospective Evaluation of the Analytical Performance of GENECUBE® HQ SARS-CoV-2 and GENECUBE® FLU A/B. Mol Diagn Ther. 2021;25(4):495–504.
8）Okude M, Suzuki K, Naito A, et al. Development of a mobile laboratory system in hydrogen fuel cell buses and evaluation of the performance for COVID-19 RT-PCR testing. Sci Rep. 2023;13(1):17456.
9）Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013;48(3):452–8.

10) Matsumura Y, Shimizu T, Noguchi T, et al. Comparison of 12 Molecular Detection Assays for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). J Mol Diagn. 2021;23(2):164-170.
11) Malecki M, Luesebrink J, Wendel AF, et al. Analysis of external quality assessment samples revealed crucial performance differences between commercial RT-PCR assays for SARS-CoV-2 detection when taking extraction methods and real-time-PCR instruments into account. J Virol Methods. 2021:114202.
12) Ransom EM, Potter RF, Wallace MA, et al. Comparison of Extraction Methods and Thermocyclers for SARS-CoV-2 Molecular Detection Using Clinical Specimens. J Clin Microbiol. 2020;58(10):e201622-20.
13) Nalla AK, Casto AM, Huang MW, et al. Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays Using Seven Different Primer-Probe Sets and One Assay Kit. J Clin Microbiol. 2020;58(6):e00557-20.
14) Fan G, Jin Y, Wang Q, et al. Assessing the comparability of cycle threshold values derived from five external quality assessment rounds for omicron nucleic acid testing. Virol J. 2023;20(1):119.
15) Mizoguchi M, Harada S, Okamoto K, et al. Comparative performance and cycle threshold values of 10 nucleic acid amplification tests for SARS-CoV-2 on clinical samples. PLoS One. 2021;16(6):e0252757.
16) Taylor AC, Nadeau K, Abbasi M, et al. The Ultimate qPCR Experiment: Producing Publication Quality, Reproducible Data the First Time. Trends Biotechnol. 2019;37(7):761-774.
17) Dzung A, Cheng PF, Stoffel C, et al. Prolonged Unfrozen Storage and Repeated Freeze-Thawing of SARS-CoV-2 Patient Samples Have Minor Effects on SARS-CoV-2 Detectability by RT-PCR. J Mol Diagn. 2021;23(6):691-697.

鼻咽頭検体中のインフルエンザウイルス核酸検出に対するGENECUBE®及びジーンキューブ®FluA/Bと感染研法を用いたリアルタイムRT-PCR法の比較評価

Comparative evaluation of real-time RT-PCR methods using GENECUBE® and GENECUBE® FluA/B and the Infection Research Institute method for the detection of influenza virus nucleic acids in nasopharyngeal sample obtained

津田志乃[1)]，草間智香[1)]，武田明実奈[1)]，道渕真史[2)3)]，吉兼峻史[2)3)]，明石祐作[3)]，鈴木広道[1)3)]

要旨　近年，インフルエンザの診断に，核酸増幅検査法を用いることが推奨されている。我々は鼻咽頭検体（695検体）を用いて，全自動遺伝子検査装置GENECUBE®および専用試薬ジーンキューブ®FluA/Bの性能を感染研法によるリアルタイムRT-PCR法と比較評価した。結果として，陽性一致率は93.0%，陰性一致率は99.8%，全体一致率は99.4%であり，ジーンキューブ®FluA/BのSp値は，リアルタイムRT-PCR法Ct値と強い相関を認めた（r=0.88，$p < 0.001$）。

Key words　GENECUBE, influenza

1．はじめに

インフルエンザウイルスは冬季に流行する呼吸器感染症の代表的な原因微生物である。検査診断ではイムノクロマト法を用いた迅速抗原検査が広く用いられてきたが，発症早期では陰性となることが多く，米国では2018年に改訂されたインフルエンザ診療ガイドラインにおいて核酸増幅検査を用いることが推奨されている[1)]。わが国でも2023年3月の指針において，インフルエンザの診断に対して核酸増幅検査の活用が提唱されている[2)]。

全自動遺伝子検査装置GENECUBE®（東洋紡株式会社，**Fig. 1**[1)]）は，Qプローブ（蛍光標識プローブ）を用いたPolymerase Chain Reaction（PCR）法を原理とした迅速遺伝子検査の医療機器であり，SARS-CoV-2，RSウイルス，抗酸菌，*Clostridioides difficile*など各種病原体に対する体外診断用医薬品が上市されている[3)]。今回，2020年12月に新たに承認されたインフルエンザ検査試薬ジーンキューブ®FluA/Bに対して評価を実施した。

Received Apr. 1, 2024; Accepted May 3, 2024

Shino TSUDA[1)], Tomoka KUSAMA[1)], Amina TAKEDA[1)], Masashi MICHIBUCHI[2)3)], Takafumi YOSHIKANE[2)3)], Yusaku AKASHI[3)], Hiromichi SUZUKI[1)3)]

[1)] 筑波大学附属病院感染症科
Department of Infectious Diseases, University of Tsukuba Hospital
〒305-8576 茨城県つくば市天久保2-1-1
2-1-1 Amakubo, Tsukuba, Ibaraki 305-8576, Japan

[2)] 東洋紡株式会社診断システム事業部
Diagnostic Systems Department, TOYOBO CO., LTD.
〒530-0001 大阪府大阪市北区梅田1-13-1　大阪梅田ツインタワーズ・サウス
Osaka Umeda Twin Towers South, 1-13-1 Umeda, Kita-ku, Osaka, Osaka 530-0001, Japan

[3)] 筑波大学医学医療系臨床医学域感染症内科学
Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of Tsukuba
〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1
1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan

連絡責任者：鈴木広道
E-mail：hsuzuki@md.tsukuba.ac.jp

Fig. 1 GENECUBE Model C®.

2. 材料および方法

1）対象

対象検体は，2023年2月21日より同年4月30日までの期間，有症状の筑波大学附属病院の職員及び職員家族から，PCR検査のため採取された鼻咽頭検体を用いた。本研究は筑波大学附属病院倫理委員会（倫理承認番号：R03-230）の承認を得て実施した。

2）測定機器・試薬

採取された鼻咽頭検体は，Maxwell® RSC Instrument（プロメガ株式会社）及び専用試薬Maxwell® RSC Viral Total Nucleic Acid Purification Kitを用いて抽出を行い，GENECUBE®及びジーンキューブ®FluA/B（以下GENECUBE法）を用いて核酸検出を行った。抽出残液は，-80℃で凍結保管を行い，後日，比較検査法による試験を実施した。

3）比較検査法・乖離検証

比較検査法は，国立感染症研究所におけるインフルエンザ診断マニュアル（第4版）[4]で公開されたリアルタイムRT-PCR法（以下基準法）を用いて実施した。試薬はTHUNDERBIRD®Probe One-step qRT-PCR Kit（東洋紡株式会社）を用い，測定機器はLightCycler® 96 System（ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社）を用いた。測定条件は逆転写反応として50℃，10分，初期変性反応として95℃，1分で反応させた後，95℃，15秒，60℃，45秒のPCR条件を45サイクルで行い，シグナルの立ち上がりが確認された場合を陽性と判定した。

GENECUBE法と基準法の測定結果に乖離があった検体に対しては，cobas®Liat®システム（ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社）及び専用試薬cobas®Liat SARS-CoV-2 & Flu A/B（以下cobas®Liat®）を用いて追加検査を実施した。

4）統計解析

GENECUBE法と基準法の陽性一致率，陰性一致率，全体一致率は，Clopper and Pearsonの方法で95%信頼区間を求めた。GENECUBE法のSp値と基準法のCt値については，スピアマンの順位相関係数を用いて回帰式・相関係数を求めた。統計ソフトはSPSS（Statistics ver. 29.0.0.0，IBM）を用いた。

3. 成績

対象期間において累計695検体に対して評価を実施し，基準法において，43検体（Ct<20 n=24，20≦Ct<25 n=9，25≦Ct<30 n=4，30≦Ct n=6）で陽性を示した（**Fig. 2**[2]）。GENEUBE法と基準法ともに，陽性例は全例A型だった。

1）相関性

鼻咽頭検体中のインフルエンザウイルス核酸検出に対するGENECUBE法と基準法の一致率について示す（**Table 1**[3]）。GENECUBE法と基準法の陽性一致率は93.0%（95%信頼区間（CI）：80.9%-98.5%）陰性一致率は99.8%（95% CI：99.1%-100%），全体一致率は99.4%（95% CI：98.5%-99.8%）であった。

2）乖離検体に対する追加検査

GENECUBE法と基準法の結果は4例で不一致だった。結果が乖離した検体の詳細及びcobas®Liat®での追加検査の結果について示す（**Table 2**[4]）。基準法陽性，GENECUBE法陰性の3例はいずれもCt値30以上で，cobas®Liat®では1例陽性，2例陰性であった。基準法陰性，GENECUBE法陽性の1例はcobas®Liat®で陽性を示した。

3）基準法Ct値とGENECUBE法Sp値の相関（Fig. 3[5]）

基準法Ct値の中央値は18.6（四分位数［IQR］：15.7-25.0），GENECUBE法Sp値の中央値は24.4（IQR：22.6-31.3）であった。スピアマンの順位相関係数での相関係数はr=0.88（$p < 0.001$）であった。

4. 考察

今回，2022-2023年に採取した鼻咽頭検体（695検体）を用いてGENECUBE法の臨床性能試験を実施し，基準法と良好な一致率を示した。結果が不一致となった，基準法陽性，GENECUBE法陰性の3例，及び基準法陰性，GENECUBE法陽性の1例，計4例はいずれもCt値が30以上で，検体中のウイルス量が少なく測定結果にばらつきが生じたと推測された。また，GENECUBE法のSp値は，基準法Ct値と強い相関を認めた。

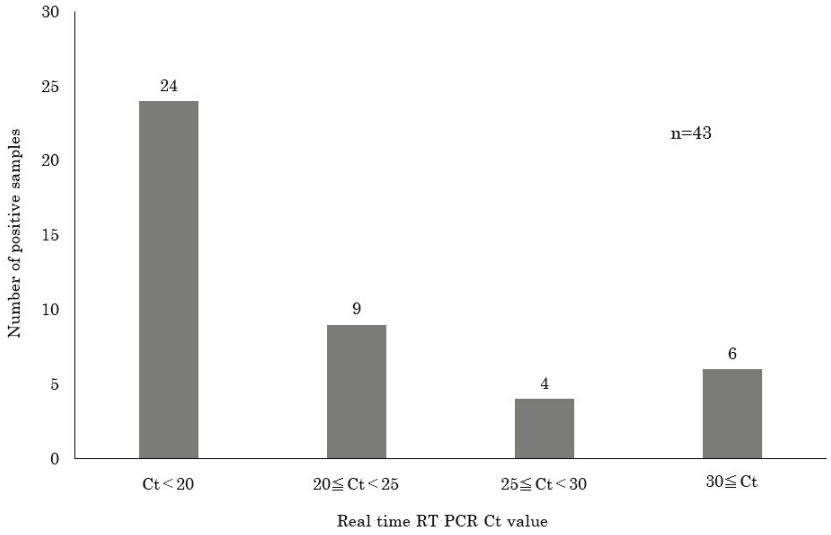


Fig. 2 Number of influenza virus-positive nasopharyngeal samples according toCt values.
NIID National Institute of Infectious Disease, *RT-PCR* reverse transcription polymerase chain reaction.

Table 1 Concordance rate of the GENECUBE®FluA/B with real-time RT-PCR for nasopharyngeal samples obtained from patients with suspected influenza virus infection.

		(N=695)	
Real-time RT-PCR (N2 NIID method)**		Positive**	Negative
GENECUBE® FluA/B	Positive**	40	1
	Negative	3	651
Positive concordance rate (%)		93.0 (80.9-98.5)	
Negative concordance rate (%)		99.8 (99.1-100)	
Total concordance rate (%)		99.4 (98.5-99.8)	

Data in parentheses indicate 95% confidence intervals.
*NIID National Institute of Infectious Diseases, RT-PCR reverse transcription polymerase chain reaction
**All positive results were influenza A

Table 2 Inconsistent cases and additional testing between the GENECUBE® FluA/B and real-time RT-PCR methods in correlation studies using nasopharyngeal samples.

	Real-time RT-PCR (N2 NIID method)*	GENECUBE® FluA/B	cobas ®Liat SARS-CoV-2 & Flu A/B**
No.1	(-)	A(+) Sp values 43.2	A(+) Ct values 36.3
No.2	A(+) Ct values 34.5	(-)	A(+) Ct values 32.6
No.3	A(+) Ct values 36.4	(-)	(-)
No.4	A(+) Ct values 38.5	(-)	(-)

*NIID National Institute of Infectious Diseases, RT-PCR reverse transcription polymerase chain reaction
** Additional testing was performed using the cobas ®Liat® system and cobas ®Liat SARS-CoV-2 & Flu A/B for cases with real-time RT-PCR and the GENECUBE®FluA/B mismatch.

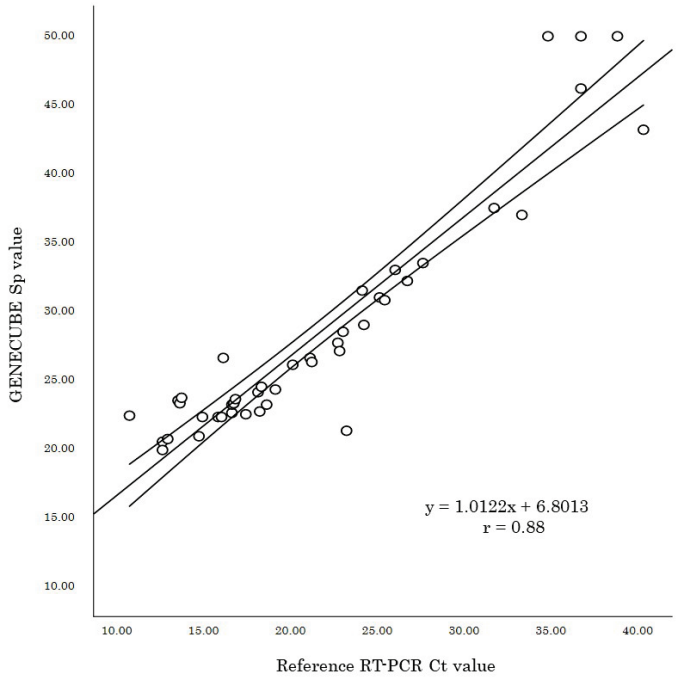


Fig. 3 Relationship between Sp values of the GENECUBE® FluA/B and Ct values of real-time RT-PCR using influenza-positive nasopharyngeal samples. Regression line and 95% confidence intervals are shown.

日常診療でよく用いられるインフルエンザ迅速抗原検査の感度は，130の研究を対象としたメタアナリシス解析において，A型：54.4%（95% CI：48.9%–59.8%），B型：53.2%（95% CI：41.7%–64.4%）と低いと報告されている[5]。我々が2017年–2018年に実施した累計313名（129名陽性，A型：88名，B型：41名）の評価でも，リアルタイムRT-PCRと比較したインフルエンザ迅速抗原検査の感度は，全体で54.3%（95% CI：45.3%–63.1%），特異度は100%（95% CI：98.0%–100%）であった。更に，インフルエンザウイルス量は発症早期で少ないと報告されており[6]，我々の研究でも感度はインフルエンザ様症状の発症からインフルエンザ迅速抗原検査までの時間が短い程，低くなることが明らかになっている（12時間未満：38.9%［95% CI：17.3%–64.3%］，12～24時間：40.5%［95% CI：25.6%–56.7%］，24～48時間：65.2%［95% CI：49.8%–78.6%］，p=0.03）[7]。これらの見地を踏まえ，インフルエンザの検査診断は核酸増幅検査法が近年のガイドラインにおいて推奨されている[1]。

GENECUBE法の過去の検討として，我々は2020年–2021年に採取された193検体（インフルエンザウイルスA 48件，インフルエンザウイルスB 32件）を用いた臨床性能試験を行った。リアルタイムRT-PCRと比較し，核酸抽出装置を用いた精製検体を用いた場合，陽性一致率100%（95% CI：93.3%–100%），陰性一致率99.1%（95% CI：95.2%–100%），全体一致率99.5%（95% CI：97.1%–100%）であり，加熱抽出法を用いた場合，陽性一致率93.8%（95% CI：86.0%–97.9%），陰性一致率100%（95% CI：95.2%–100%），全体一致率97.4%（95% CI：94.1%–99.2%）であったことを報告した[8]。今回の2022年–2023年の鼻咽頭検体中のインフルエンザウイルス核酸検出に対する検討とも矛盾しない結果であり，GENECUBE法が既存の核酸増幅検査法と比較し遜色ない感度を示すことが確認された。

更に今回の検討においては，GENECUBE法にて検査を行う際に，GENECUBE®において算出されたSp値を，基準法のCt値と比較した。SARS-CoV-2の検出において，GENECUBE法Sp値と基準法のCt値は強い相関を示す（相関係数：0.81，GENECUBE Sp値［中央値：34.9，IQR：31.8–38.2］，リアルタイムRT-PCR Ct値［中央値30.1，IQR：27.8–31.6］）[9]。今回，インフルエンザウイルス検査においても強い相関（r=0.88，$p < 0.001$）を認めており，GENECUBE法と基準法Ct値との間には6程度（個別差：中央値6.5［IQR：5.6–7.8］）の差を認めていた。Sp値は定量的な指標としては用いられ

ていないが，今後の検討を重ねることで有用性を示す可能性があることが示唆された。

本研究での限界を述べる。第一にGENECUBE法が検体採取から速やかに実施したのに対して，比較検査法である基準法は凍結検体を用いて実施している。このため，検体保管の劣化に伴い基準法の感度に影響を与えた可能性がある。第二に，本研究は単施設における1シーズンの検体を用いた結果であり，且つインフルエンザウイルスBに対する検討が行われていない。また，インフルエンザウイルスは変異が多く，核酸増幅検査において変異に伴い感度低下の発生が指摘されているため[10]，本検討結果の妥当性については今後も検証を続けていく必要がある。

5. 結論

GENECUBE法の測定結果は基準法と高い一致率を示した。さらに，GENECUBE法のSp値と基準法 Ct値は強い相関を示した。

内容の一部は，第55回日本医療検査科学会にて発表しました。

COI申告

連絡責任者の鈴木広道は東洋紡株式会社より共同研究費の受け取りがあります。

文　献

1）Timothy M Uyeki, Henry H Bernstein, John S Bradley, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. Clin Infect Dis. 2019;68:895-902.
2）一般社団法人日本感染症学会/一般社団法人日本臨床微生物学会．インフルエンザ核酸検出検査の有効活用に向けた提言．日本臨床微生物学会雑誌　2023;Vol.33 No.4
3）Naito A, Kiyasu Y, Akashi Y, et al. The evaluation of the utility of the GENECUBE HQ SARS-CoV-2 for anterior nasal samples and saliva samples with a new rapid examination protocol. PLoS One　2021;16:e0262159.
4）厚生労働省:インフルエンザ診断マニュアル（第4版）［Internet］. 2018 Available from: influenza20190116.pdf(niid.go.jp)
5）Merckx J, Wali R, Schiller I, et al. Diagnostic Accuracy of Novel and Traditional Rapid Tests for Influenza Infection Compared With Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction: A Systematic Review and Meta-analysis Ann Intern Med. 2017;167:394-409.
6）Ip DK, Lau LL, Nancy Leung NH, et al. Viral Shedding and Transmission Potential of Asymptomatic and Paucisymptomatic Influenza Virus Infections in the Community. Clin Infrct Cis. 2017;64:736-742.
7）明石祐作，鈴木広道，竹内優都ほか．発症から検査までの時間がインフルエンザ迅速抗原検査に与える影響：前向き観察研究．感染症学雑誌 2021;95:9-16.
8）Kiyasu Y, Akashi Y, Sugiyama A, et al. A Prospective Evaluation of the Analytical Performance of GENECUBE® HQ SARS-CoV-2 and GENECUBE® FLU A/B. Mol Diagn Ther. 2021;25:495-504.
9）Okude M, Suzuki K, Naito A, et al. Development of a mobile laboratory system in hydrogen fuel cell buses and evaluation of the performance for COVID-19 RT-PCR testing. Sci Rep. 2023;13:17546.
10）Stellrecht K A. The Drift in Molecular Testing for Influenza: Mutations Affecting Assay Performance. J Clin Microbiol. 2018;56:e01531-17.

新規前立腺癌マーカー測定試薬「アクセスハイブリテックp2PSA」の基礎的検討

Basic study of new prostate cancer marker the test reagent "Access Hybritech p2PSA"

千葉美穂[1)]，近藤　崇[1)]，及川真依[1)]，小林　亮[1)]，遠藤明美[1)]，髙橋　聡[1)2)]

要旨　[-2]proPSA測定試薬「アクセスハイブリテックp2PSA」の基礎的性能を評価するために検討を行った。その結果，併行精度，室内再現精度は良好で検出限界は1.196 pg/mL，直線性は4,727.21 pg/mLまで概ね良好であった。また検討範囲内において，プロゾーン現象及び共存物質の測定値への影響は認めなかったことから，基礎的性能に優れ臨床的に有用であると考えられた。しかし，血漿検体では測定値に影響を及ぼすことや採血後に経時的に測定値の上昇を認めたことから，血清を用いての迅速な測定が必要である。

Key words　[-2]proPSA, Prostate Health Index(*phi*), Access Hybritech p2PSA, prostate cancer, Access2

1．はじめに

前立腺特異抗原（Prostate specific antigen; PSA）は，前立腺癌のスクリーニングや治療指標（モニタリング）に広く用いられているが，前立腺肥大症などの非癌前立腺疾患においても高値を示すため，前立腺癌に対する特異性は高くない。特に，前立腺癌と非前立腺癌が混在するPSAグレーゾーン（4.0～10.0 ng/mL）の前立腺癌診断率は50％未満と低く[1)]，生検による患者の苦痛，過剰診断が懸念されている。また，非癌と区別する指標として総PSAに対する遊離型（蛋白非結合型）PSAの割合であるF/T比（遊離型PSA/総PSA）があるが，その診断率は60％程度であり十分とはいえない[2)]。

[-2]proPSA（p2PSA）は，PSAに2つのアミノ酸が結合したPSAの前駆体であり，癌組織中で多く発現していることから新たな前立腺癌のバイオマーカーとして注目されている。正常の前立腺組織ではPSAに7つのアミノ酸が結合した[-7]proPSAが前立腺腺腔内に分泌されており，ヒトカリクレイン2（Human kallikrein 2; hk2）によって7つのアミノ酸が切断され活性化PSAへと変換されるが，腫瘍組織中ではhk2の活性が低下しており活性化PSAへの変換が阻害される。その結果proPSAが増加し，proPSAの最終型でかつ最も安定しているp2PSAが腫瘍組織に蓄積する[3)]。そのp2PSAを組み入れた指標であるプロステートヘルスインデックス（Prostate health index; *phi*：[p2PSA /freePSA]×PSA$^{0.5}$）は，従来PSAグレーゾーンで非癌と癌の判別に用いられてきたF/T比を上回る前立腺癌

Received Mar. 21, 2024; Accepted May 13, 2024
Miho CHIBA[1)], Takashi KONDO[1)], Mai OIKAWA[1)], Ryo KOBAYASHI[1)], Akemi ENDOH[1)], Satoshi TAKAHASHI[1)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
South-1, West-16, Chuo-ku, Sapporo, 060-8543, Japan.
Corresponding author：千葉美穂
TEL：011-611-2111（内線36430）
FAX：011-622-8502
E-mail：chibamiho@sapmed.ac.jp

診断精度が得られることが報告されており[4]，2021年11月に保険適用となった。今回我々は，化学発光酵素免疫測定法（CLEIA法）を原理とし，専用のイムノアッセイシステムに搭載可能なp2PSA測定試薬であるアクセスハイブリテックp2PSAの基本性能を評価した。

2. 材料及び方法

1）対象

当院にてPSAの測定を行った患者の既存試料（血清，ヘパリンリチウム加血漿，EDTA-2K加血漿，3.2%クエン酸Na加血漿）を用いた。本研究は札幌医科大学附属病院臨床研究審査委員会で承認を受けて実施した（承認番号：342-171）。

2）測定試薬及び機器

全自動化学発光酵素免疫測定装置Access2 イムノアッセイシステム（ベックマン・コールター株式会社：以下BC社）を用い，アクセスハイブリテックp2PSA（BC社）にて測定した。*phi*関連項目の相関性の検討では，アクセスハイブリテックPSA（BC社）とアクセスハイブリテックfreePSA（BC社）を用い，対照試薬としてエクルーシス試薬PSA Ⅱ（ロシュ･ダイアグノスティックス株式会社：以下ロシュ社）とエクルーシス試薬free PSA（ロシュ社）を使用し，電気化学発光免疫装置cobas8000 e801（ロシュ社）にて測定した。

3）方法

⑴ 併行精度

3濃度のプール血清を20回連続測定し，平均値，標準偏差（Standard deviation; SD），変動係数（Coefficient of variation; CV）を算出した。

⑵ 室内再現精度

併行精度と同様の試料を－80℃で凍結保存し，初回キャリブレーション後10日間一日2回測定し，平均値，SD及びCVを算出した。

⑶ 希釈直線性

p2PSAキャリブレーターS6（4,727.21 pg/mL）を患者プール血清（p2PSA値0 pg/mL）で10段階希釈後，各3重測定した。得られた平均値より回帰直線を得て理論値に対する偏差率を算出した。

⑷ プロゾーン現象

高濃度患者血清（理論値：15,823.7 pg/mL）を患者プール血清（p2PSA値0 pg/mL）で10段階希釈後，2重測定した。

⑸ 検出限界

約4 pg/mLの低濃度試料を患者プール血清（p2PSA値0 pg/mL）で5段階希釈後，10重測定し，ブランク試料＋2SDと重ならない値をブランク試料と識別される濃度として検出限界を評価した[5]。

⑹ 共存物質の影響

干渉チェック・Aプラスと干渉チェック・RFプラス（いずれもシスメックス株式会社）を使用し，添付文書に従いプール血清に5段階希釈した遊離型ビリルビン，抱合型ビリルビン，溶血ヘモグロビン，乳び及びリウマトイド因子（Rheumatoid factor; RF）をそれぞれ添加後3重測定し，共存物質未添加時の測定値に対する変動を調べた。試薬の再現性および測定値のばらつきを考慮し，未添加時の濃度±2SD以内を許容基準とした。

⑺ 抗凝固剤の影響

4名の患者血清と同時に採取されたEDTA-2K加血漿，ヘパリンリチウム加血漿及び3.2%クエン酸Na加血漿を，患者検体提出後3時間以内に凍結保存（－80℃）し，融解後p2PSA濃度を測定し血清検体の測定値に対する変化率を調べた。

⑻ 検体安定性

5名の患者血清の一部を検体提出後15分以内に凍結保存（－80℃）し，残りの血清を室温と4℃でそれぞれ1，3，8，24時間経過後に凍結保存（－80℃）した。各検体を融解後にp2PSA濃度を2重測定し，15分以内に保存した検体を基準としてそれぞれの測定値の変化率を算出した。15分以内に保存した検体と比較し，±15%以内の変動を許容範囲内とした。また，同時にfreePSAとPSAを測定し算出した*phi*値の経時的変化を検討した。

⑼ 結果の解析

併行精度，日差再現性の解析には日本臨床化学会が提供しているバリデーション算出用プログラムValidation-Support-V61を使用した。

3. 成績

1）併行精度

3濃度の試料のCVは，それぞれ4.90%（平均12.25 pg/mL），2.86%（平均193.05 pg/mL），2.15%（平均1,125.24 pg/mL）であった（**Table 1**）。

2）室内再現精度

3濃度の試料の総合CVは，それぞれ8.19%（平均12.96 pg/mL），3.90%（平均191.32 pg/mL），3.59%（平均1,136.59 pg/mL）であった（**Table 2**）。

3）希釈直線性

理論値に対する偏差率は－11.9%～＋6.3%を示し，最大は希釈倍率0.3の試料の－11.9%であった（**Fig. 1**）。

Table 1 Repeatability.

(n=20)

	Low	Medium	High
Mean (pg/mL)	12.25	193.05	1,125.24
SD (pg/mL)	0.60	5.52	24.24
CV (%)	4.90	2.86	2.15

Table 2 Intermediate precision.

(n=20)

	Low	Medium	High
Mean (pg/mL)	12.96	191.32	1,136.59
SD (pg/mL)	1.06	7.46	40.77
CV (%)	8.19	3.90	3.59

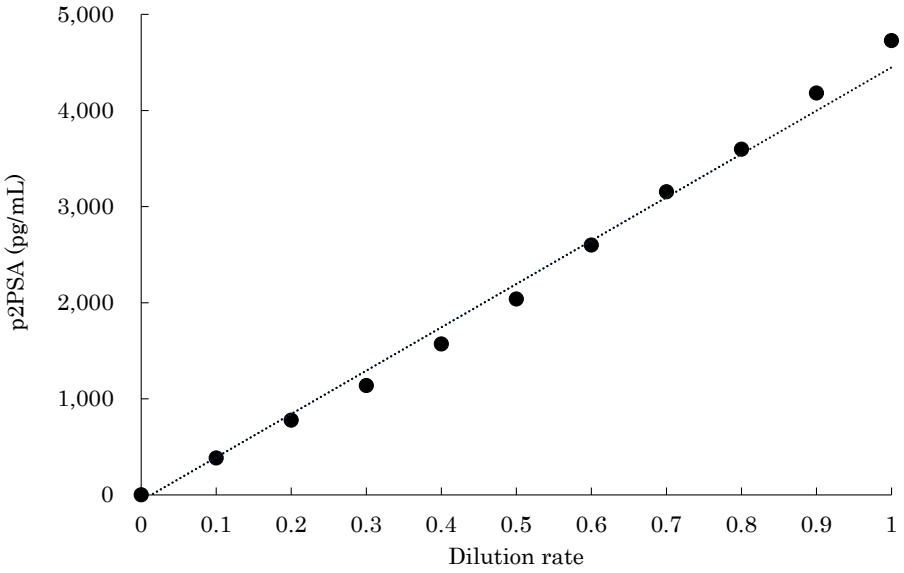


Fig. 1 Dilution linearity test.

4）プロゾーン現象

検討範囲内（理論値：15,823.7 pg/mL）でプロゾーン現象は認められなかった（**Fig. 2**）。

5）検出限界

ブランク試料と識別される濃度として，検出限界は1.196 pg/mLであった（**Fig. 3**）。

6）共存物質の影響

遊離型ビリルビン20.9 mg/dL，抱合型ビリルビン20.1 mg/dL，溶血ヘモグロビン490 mg/dL，乳び 1,510 FTU（ホルマジン濁度数），RF 500 IU/mLまで，未添加時の濃度±2SDを超える変動はみられなかった（**Fig. 4**）。

7）抗凝固剤の影響

血清に比べ，ヘパリンリチウム加血漿で約15～34%低値，EDTA-2K加血漿で約7～34%高値，3.2%クエン酸Na加血漿で約0～11%低値を示した（**Fig. 5**）。

8）検体安定性

5検体中1検体のp2PSA濃度が，室温及び4℃保存で1時間後に17%上昇し，その後も上昇を認めた。

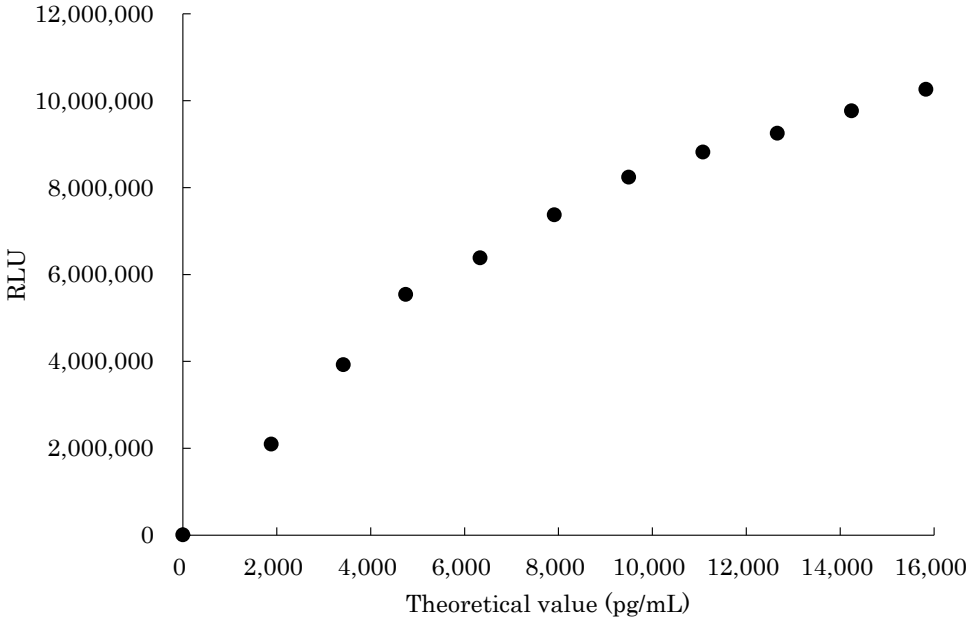


Fig. 2 Prozone phenomenon analysis.
RLU means Relative Light Unit.

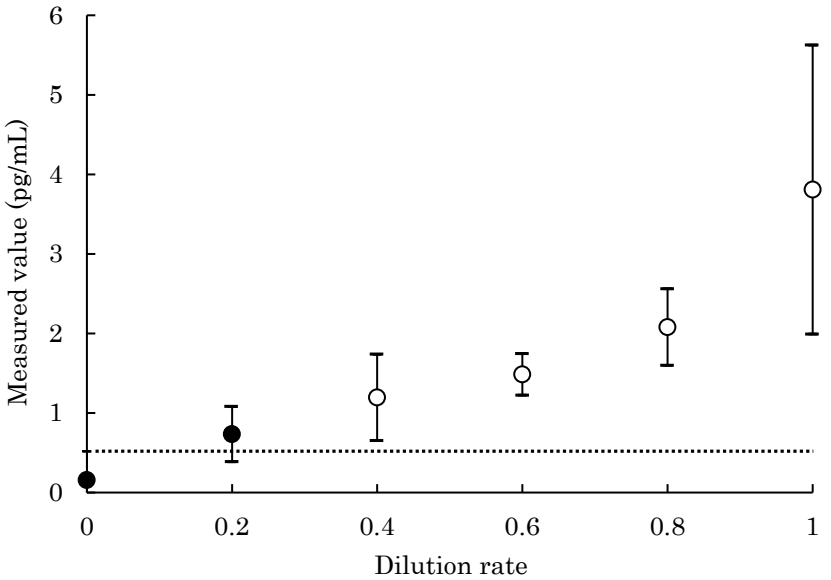


Fig. 3 Detection limit analysis.
The broken line indicate the upper limit of blank sample +2SD. The open circle（○）indicate that sample were distinguished with the blank sample.

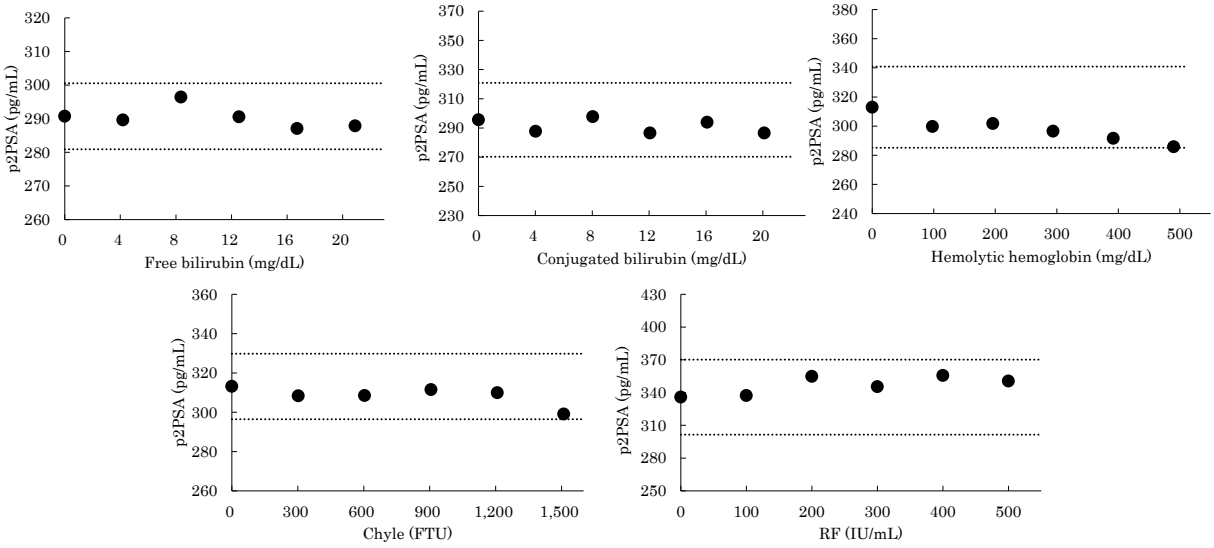


Fig. 4 Effects of interfering substances.
The broken line indicate untreated value ± 2SD. The plot indicate that sample were mean value of triple measurement.

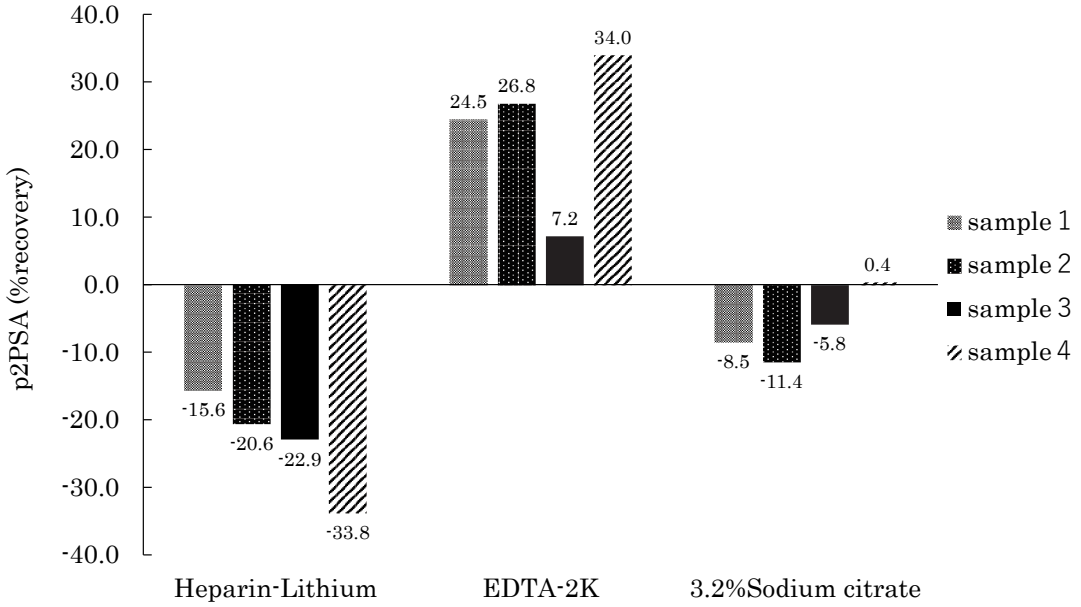


Fig. 5 Effect of Anticoagulant (Heparin-Lithium, EDTA-2K,3.2%Sodium citrate).

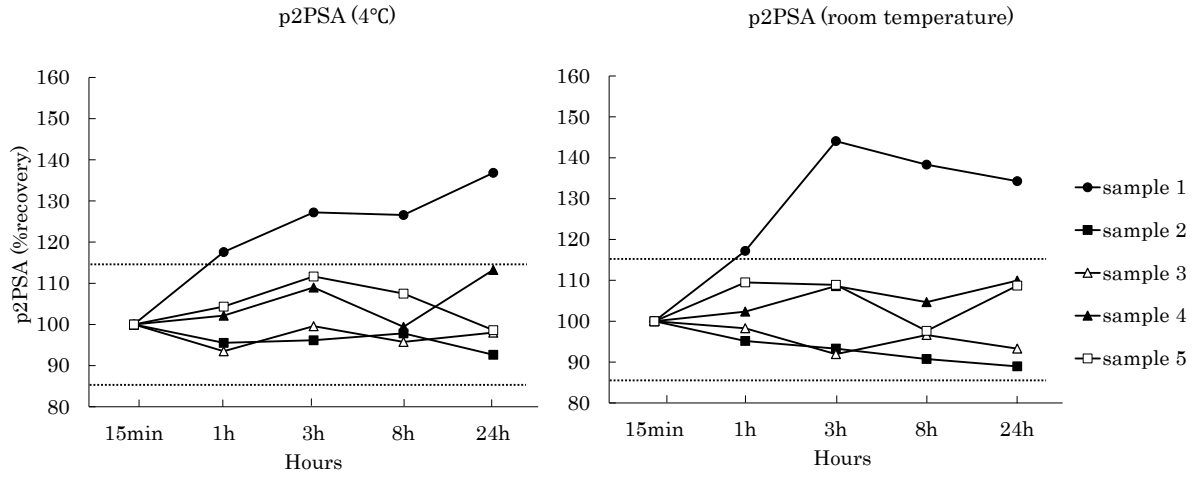


Fig. 6 Changes in percentage recovery of p2PSA in serum at 4℃ and room temperature. The broken line indicate untreated value ± 15%.

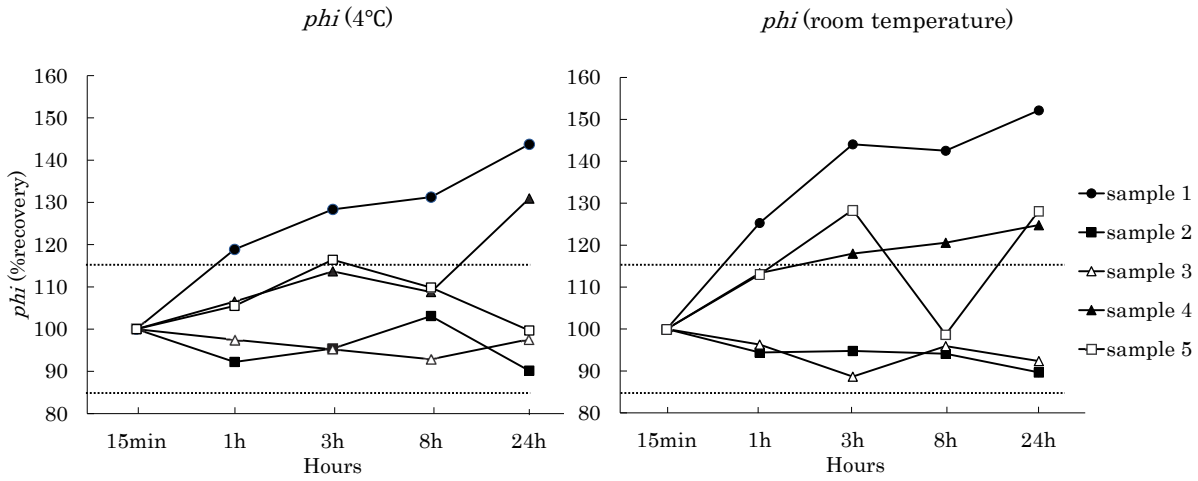


Fig. 7 Changes in percentage recovery of Prostate Health Index (*phi*) in serum at 4℃ and room temperature. The broken line indicate untreated value ± 15%.

残りの4検体のp2PSA濃度は，保存方法に関わらず24時間まで概ね安定していた（**Fig. 6**）。*phi*で比較した結果，室温保存及び4℃保存で5検体中1検体が1時間後に15%以上上昇し，残りの4検体中2検体が室温保存3時間後に15%以上上昇した（**Fig. 7**）。

4. 考察

今回，アクセスハイブリテックp2PSAの基本性能を評価した。併行精度のCV%は最大でも4.90%と良好であった。室内再現精度は12 pg/mL付近のプール血清において総CV%が最も大きく，8.19%であった。CV10%以下であり日常検査には十分対応可能と考えられた。

希釈直線性は一定程度認められたが最大偏差率は11.9%であり，今後試薬のさらなる改善が期待される。また，測定上限であるキャリブレーターのS6値の約5,000 pg/mLを超える15,823.7 pg/mLまで，プロゾーン現象は認めなかった。

検出限界の結果は1.196 pg/mLであり，グレーゾーン患者332名におけるp2PSA値の中央値は13.79 pg/mL，最低値は2.33 pg/mLであることから（アクセスハイブリテックp2PSA添付文書[6]），臨床的に十分な感度を有していると考えられた。

共存物質の影響は検討の範囲内で認めなかったが，溶血ヘモグロビンの濃度が上がるにつれて± 2SD

の範囲内で測定値の若干の低下が認められた。原因は不明だが，溶血ヘモグロビン値が490 mg/mL以上となる検体の測定においてはp2PSA測定値に影響を及ぼす可能性があるため，注意を要する。

ヘパリンリチウム加血漿のp2PSA濃度は，血清と比較して約15～30％低値となった。同時測定したPSAとfreePSAがヘパリンリチウム加血漿検体で高値傾向がみられたことから（血清比平均：PSA 6.8％，freePSA 7.7％），血漿中のproPSAが活性化PSAへと変化したことがヘパリンリチウム加血漿で低値を示した一因であると推察された。proPSAが活性化PSAへ変換された理由については，プロテアーゼ等が推測されたが詳細は不明である。3.2％クエン酸Na加血漿でも血清と比べ約0～10％低値となったが，程度が小さいことや液状抗凝固剤であることから検体の希釈による影響と考えられた。一方，EDTA-2K加血漿のp2PSA濃度は，血清と比較して約7～35％高値であった。EDTAによる2価の陽イオンをキレートする作用[7]によってproPSAのN末端を切断するhk2などのプロテアーゼ活性が抑制され，活性化PSAの生成が抑えられた結果proPSAが蓄積し，proPSAの最終型でありサブタイプの中で最も安定しているp2PSA濃度が上昇したのではないかと考えられた。

検体安定性の検討では，p2PSA濃度は5検体中1検体が室温及び4℃保存で1時間後に17％上昇し，その後上昇を認めた。井川らは，血清p2PSA濃度は室温及び冷蔵保存下で24時間概ね安定していたと報告している[8]。本検討では5例中1例が1時間後から上昇を認めた為，検体によっては1時間の保存でもp2PSA濃度が上昇することが示唆された。この検体の患者は転移性骨腫瘍と診断され，骨転移患者で多く発現するマトリックスメタロプロテイナーゼなどのプロテアーゼによって各proPSAからp2PSAへの変換が亢進したと考えられたが，詳細は不明である。また，同時に測定したPSAとfreePSAを用いて算出した*phi*で評価すると，p2PSAの結果同様，室温及び4℃保存で5検体中1検体が1時間後に15％以上上昇した。残りの4検体中2検体は，室温保存で3時間後に15％以上上昇した。*phi*の経時的変化はp2PSAと同様の変化を示していたが，値の変動はより大きかった。これは，p2PSAは経時的に上昇する一方でfreePSAは経時的に減少するため，*phi*算出により値が増幅するためである。さらに，全血検体室温保存下で*phi*は採血後1時間で約13％，3時間後で27％上昇すると報告されていることも考慮すると[9]，*phi*の算出を目的とする場合，採血後は速やかに遠心分離を行い測定することが望まれる。

前立腺癌診療ガイドライン2023年版[10]の前立腺癌診療アルゴリズムでは，直腸診や超音波検査に並んで*phi*を含む補助診断マーカーによる評価が記載されており，*phi*のさらなる普及が期待される。また，*phi*は臨床的に重要なグリソンスコア7以上の癌の予測に有用であることや[11]，低悪性度前立腺癌に対する監視療法において再生検後の病理学的悪化を予測するマーカーとして有用であることが報告されており[12]，今後さらに臨床的有用性が増していくと予想される。

5. 結論

アクセスハイブリテックp2PSAの基礎的性能は良好であり，日常検査で使用するにあたり十分な性能を有していた。ただし，p2PSAは抗凝固剤や検体保存条件による測定値への影響が認められたため，測定には血清検体を使用し採血後速やかな測定が必要である。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告する事項なし

文　献

1）Ito K, Ohi M, Yamamoto T, et al. The diagnostic accuracy of the age-adjusted and prostate volume-adjusted biopsy method in males with prostate specific antigen levels of 4.1-10.0 ng/mL. Cancer 2002;95:2112–2119.
2）大内秀紀，三賢訓久，三好康秀ほか．前立腺癌診断におけるPSAのF/T比の検討．日本泌尿器科学会誌　2000;91:695–699.
3）伊藤一人．新規バイオマーカー［-2］proPSA 前立腺癌診療における臨床応用の可能性．泌尿器外科　2017;30:1321–1323.
4）William J C, Alan W P, Martin G S, et al. A Multi-Center Study of [-2]Pro-Prostate-Specific Antigen (PSA) in Combination with PSA and Free PSA for Prostate Cancer Detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL PSA Range. The Journal of Urology 2011;185:1650–1655.
5）山中基子，吉弘苑子，堀田多恵子ほか．前立腺癌特異抗原アイソフォームp2PSA測定試薬の基礎的検討．生物試料分析 2012;35:95
6）アクセスハイブリテック添付文書　第2版.

2021.
7）村本良三，下垣里河，佐々木真弓ほか．BNP値をどのように解釈するか？臨床検査の立場からみた問題点．日本臨床生理学会雑誌　2017;47:181-186.
8）井川掌．*phi*測定における臨床上の留意点　検体採取から保管・測定まで．prostate Journal 2022;9:172-177.
9）Igawa T, Takehara K, Onita T, et al. Stability of [-2]Pro-PSA in whole blood and serum analysis for optimal measurement conditions. Journal of Clinical Laboratory Analysis 2014;28:315-319.
10）前立腺癌診療ガイドライン2023年版．日本泌尿器科学会　2023.
11）Stacy L, Sanghyuk S S, Dennis L B, et al. Prostate Health Index improves multivariable risk prediction of aggressive prostate cancer. BJU International　2017;120:61-68.
12）Kato T, Hirama H, Mitsuzuka K, et al. Reclassification prediction of first-year protocol biopsy on active surveillance of prostate cancer by p2PSA-related parameters from PRIAS-JAPAN. Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2022;25:666-671.

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™」および「DOSIMYCO™」を用いたエベロリムスおよびミコフェノール酸測定の性能評価

Performance analysis of everolimus and mycophenolic acid using the "DOSIMMUNE™" and "DOSIMYCO™" immunosuppressant drug analysis kits for LCMS.

鈴木瑛真[1,2]，小林　亮[1)]，田中真輝人[1,2]，近藤　崇[1)]，遠藤明美[1)]，髙橋　聡[1,2)]

要旨　LC-MS/MS用免疫抑制剤分析キットDOSIMMUNE™およびDOSIMYCO™用いたエベロリムスとミコフェノール酸測定の性能評価を行った。併行精度，室内再現精度，希釈直線性および定量限界は良好な結果であった。対照試薬との相関性を解析した結果，両者とも良好な相関性が得られたものの，エベロリムスにおいてLC-MS/MS法で低値傾向を認めた。測定値の不一致は，対照試薬における代謝産物あるいは代謝産物以外の物質との交差反応が要因である可能性が示唆された。以上より，DOSIMMUNE™およびDOSIMYCO™によるエベロリムスとミコフェノール酸の測定は日常検査に有用と考えられた。

Key words　LC-MS/MS, Therapeutic drug monitoring, Everolimus, Mycophenolic acid

1．はじめに

エベロリムス（everolimus：EVL）およびミコフェノール酸（mycophenolic acid：MPA）は免疫抑制薬として臓器移植後の拒絶反応の抑制に用いられる薬剤である。これらの薬剤は，微量で強力な薬理効果を発揮する反面，有効血中濃度域が狭いのみならず，薬剤の吸収および代謝における個体差が大きいため，副作用や移植後の拒絶反応を予防するために薬物血中濃度モニタリングが必要である[1)]。また，EVLは血球移行率が82～87 %と高く，血中ではその大部分が血球中に存在するため[2)]，全血を溶血させた処理液を用いた測定が必要となる。従来，これらの血中濃度測定には様々な免疫学的測定法が用いられてきたが，各試薬で使用している抗体の違いにより測定値に試薬間差が生じることや，同一試薬であってもロット間差が大きいなどの問題点が指摘されている[3-6)]。現在，血中薬物濃度の分析手法として，液体クロマトグラフィー質量分析（liquid chromatography with tandem mass spectrometry：LC-MS/MS）法による測定が注目されている。LC-MS/MS法は試料中の成分を液体クロマトグラフィーにより分離後イオン化し，さらに選択した質量のイオンの量を測定する分析法であることから，高い特異性を有する測定法である。しかし，特異性を高めるため除蛋白等の検体前処理を

Received Mar. 18, 2024; Accepted May 16, 2024
Ema SUZUKI[1,2)], Ryo KOBAYASHI[1)], Makito TANAKA[1,2)], Takashi KONDO[1)], Akemi ENDOH[1)], Satoshi TAKAHASHI[1,2)]
[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
South-1, West-16, Chuo-ku, Sapporo, 060-8543, Japan.
Corresponding author：鈴木瑛真
TEL：011-611-2111（内線36460）
FAX: 011-615-3646
E-mail：maema@sapmed.ac.jp

用手法で行う必要があることや，機器操作の煩雑さ故に臨床検査における自動化が進んでいない。近年，採血管の搭載のみで検体前処理から質量分析までの自動分析を可能とした，LCMS前処理装置「CLAM™-2030」およびLC-MS/MS用免疫速抑制剤分析キット「DOSIMMUNE™」,「DOSIMYCO™」が開発された。「DOSIMMUNE™」は，EVL，シクロスポリン（Cyclosporine: CSA），タクロリムス（tacrolimus: TAC），シロリムスの4剤同時検出を目的に開発されたキットであり，我々は以前，「DOSIMMUNE™」を用いたCSA，TAC測定の有用性を報告している[7]。本研究では，CLAM-2030™を用いた「DOSIMMUNE™」および「DOSIMYCO™」によるEVLとMPA測定の基本性能を評価した。

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，EVLおよびMPAの検査依頼があった患者の残余検体を用いた。EVLの測定にはEDTA-2K加血の全血を用い，MPAの測定には腎移植後の透析患者のEDTA-2K加血漿を使用した。また，本研究は札幌医科大学附属病院臨床研究審査委員会の承認を得て実施した（承認番号 352-35）。

2）測定試薬および機器

LC-MS/MS法の移動相，洗浄液，カラムにはDOSIMMUNE™キットを用いた。内部標準液および抽出液は，EVL測定にはDOSIMMUNE™，MPA測定にはDOSIMYCO™の試薬を使用した（いずれも株式会社島津製作所）。分析装置には全自動LCMS前処理装置CLAM™-2030および高速液体クロマトグラフ質量分析計LCMS™-8060NX（いずれも株式会社島津製作所）を使用した。EVLの対照試薬には電気化学発光免疫測定法（Electro chemiluminescence immunoassay：ECLIA）を原理とするエクルーシス試薬エベロリムスを用い，cobas e411（いずれもロシュ・ダイアグノスティックス株式会社）で測定した。また，MPAの対照試薬として，ラテックス免疫凝集阻害法（Particle enhanced turbidimetric inhibition immunoassay：PETINIA）を原理とするフレックスカートリッジミコフェノール酸MPATを用い，Dimension EXL200（いずれもシーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社）で測定した。

3）LC-MS/MS法の前処理方法

EVL測定用試料はEDTA-2K加血を－80 ℃で15分間凍結して溶血させ，流水で5分間融解後に，MPA測定用試料はEDTA-2K加血漿を直接CLAM™-2030に搭載した。CLAM™-2030において，専用のろ過フィルターに75 %イソプロパノール20 μLを分注後，試料25 μL，内部標準液12.5 μLおよびメタノール，アセトニトリル，硫酸亜鉛，ギ酸アンモニウムを含む専用抽出液175 μLを添加した。各試薬の混合溶液を攪拌後，陰圧にて吸引ろ過した処理液をLC-MS/MS測定試料とした。

4）LC-MS/MS法の分析条件

試料のイオン化は，エレクトロスプレーイオン化ポジティブモードで行い，定量は内部標準法を用いて検出項目の面積値/検出項目の内部標準面積値より算出した。質量分析条件は，EVLのプリカーサイオンとして975.5 m/z，フラグメントイオンとして908.6 m/zを設定し（EVL(m/z 975.6→908.6)），MPAも同様に，MPA（m/z 338.1→207.1）とした。内部標準として安定同位体である［$^{13}C_2$，$^{2}H_4$］-EVR（m/z 981.6→914.6）および［^{13}C，$^{2}H_3$］-MPA（m/z 342.1→221.1）を用い，分析を行った。

5）評価内容

⑴ 併行精度

EVLは3濃度のプール全血溶解溶液を，MPAは3濃度のプール血漿をそれぞれ20回連続測定し，併行精度を調べた。

⑵ 室内再現精度

－80 ℃で凍結保存した併行精度と同一の試料を，15日間1日2回測定を行い，室内再現精度を求めた。

⑶ 定量限界

DOSIMMUNE™キャリブレーターセットおよびDOSIMYCO™キャリブレーターセットを免疫抑制剤投与歴のないEDTA-2K加血（以下フリー血）またはEDTA-2K加血漿（以下フリー血漿）にて希釈し，8または7濃度の低濃度試料を作成した。各試料を5日間2重測定し，Precision profileより変動係数（Coefficient of variation: CV）が15 %となる濃度を求め，定量限界とした。

⑷ 直線性

DOSIMMUNE™キャリブレーターセットおよびDOSIMYCO™キャリブレーターセットの最高濃度試料を，フリー血およびフリー血漿で5段階希釈後，それぞれ3重測定した。

⑸ 対照試薬との相関性

EVLは50件，MPAは97件の患者検体を被検試薬および対照試薬で測定し，測定値の相関性を解析した。

⑹ EVLの代謝産物の影響

EVLに水酸基が付加した代謝産物をEVL-OHと

して高根らの報告[8]に基づき（m/z 991.6→924.6）としてEVLと同時に検出し，検量線の一次式を用い，面積比から濃度を算出した。算出された代謝産物濃度をEVLに加えた値を用い，同様に対照試薬の測定値と比較し，代謝産物を含めた測定値の相関性を解析した。

3. 成績

1）併行精度

3濃度のプール試料用いた併行精度のCVは，EVLでは5.12～7.42 %，MPAでは5.96～11.69 %であった（**Table 1**）。

2）室内再現精度

室内再現精度のCVは，EVLでは8.67～11.09 %，MPAでは6.15～12.39 %であった（**Table 2**）。

3）定量限界

EVLの定量限界は0.26 ng/mL，MPAは0.11 μg/mLであった（**Fig. 1a, 1b**）。

4）直線性

EVLは39.2 ng/mLまで，MPAは59.2 μg/mLまで直線性が保たれていた（**Fig. 2a, 2b**）。

5）対照試薬との相関性

EVLにおける対照試薬との相関性は，相関係数（r）は0.94，標準主軸回帰式はy=0.629x-0.058であった（**Fig. 3a**）。一方，MPAは，r=0.99，標準主軸回帰式はy=1.050x+0.208であった（**Fig. 3b**）。

6）代謝産物の影響

被検試薬におけるEVLの測定値に，その代謝産物であるEVL-OHの測定値を加え，再度相関性を解析したところ，r=0.94，標準主軸回帰式はy=0.720x+0.235となった（**Fig. 4**）。

4. 考察

今回我々は，LC-MS/MS用免疫抑制剤分析キットDOSIMMUNE™およびDOSIMYCO™を用いたEVLおよびMPA測定における基本性能を評価した。

Table 1 Repeatability.

EVL			(n=20)
	Low	Medium	High
Mean (ng/mL)	3.3	5.1	9.9
SD	0.25	0.37	0.51
CV (%)	7.42	7.12	5.12

MPA			(n=20)
	Low	Medium	High
Mean (μg/mL)	1.3	9.8	15.1
SD	0.08	0.97	1.76
CV (%)	5.96	9.85	11.69

Table 2 Intermediate precision.

EVL			(n=30)
	Low	Medium	High
Mean (ng/mL)	2.8	4.8	9.8
SD	0.31	0.53	0.85
CV (%)	11.05	11.09	8.67

MPA			(n=30)
	Low	Medium	High
Mean (μg/mL)	1.3	9.5	14.7
SD	0.13	0.58	1.82
CV (%)	9.90	6.15	12.39

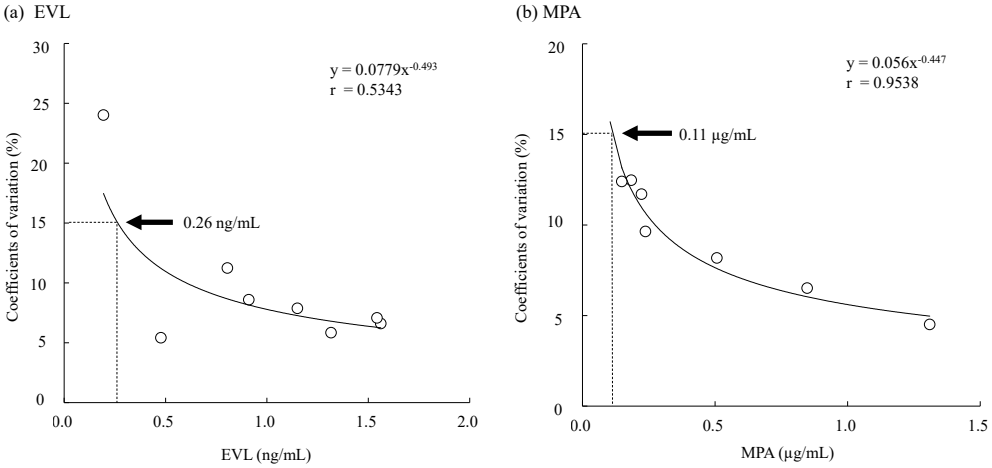


Fig. 1 Limit of quantitation. (a) is EVL and (b) is MPA.

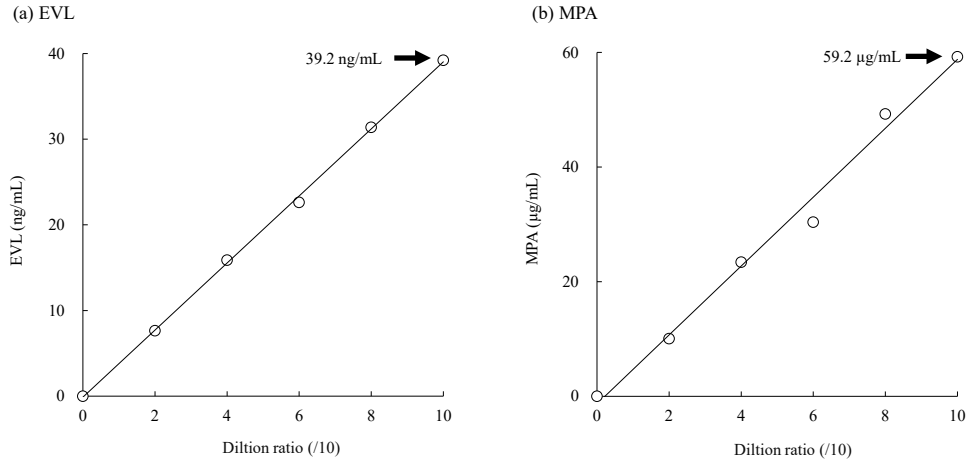


Fig. 2 Dilution linearity. (a) is EVL and (b) is MPA.

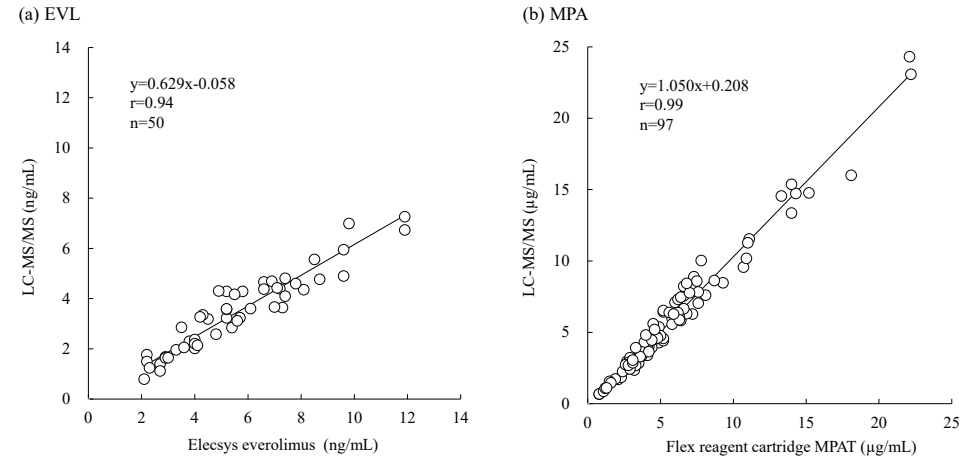


Fig. 3 Correlation between measured values of LC-MS/MS and comparative method.
(a) EVL measured by LC-MS/MS and Elecsys everolimus
(b) MPA measured by LC-MS/MS and Flex reagent cartridge MPAT.

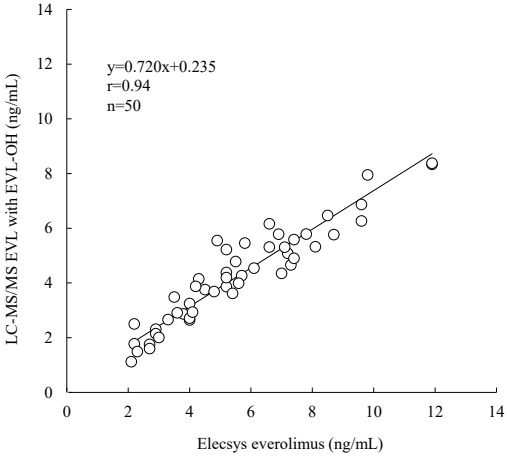


Fig. 4 Correlation between measured values of LC-MS/MS including EVL-OH and Elecsys everolimus.
EVL-OH: metabolic product of everolimus

アメリカ食品医薬品局から2018年に発行されたBioanalytical Method Validationでは，LC-MS/MS法を用いた分析における併行精度および室内再現精度は15％以下であることが推奨されている[9]。我々が検証した併行精度および室内再現精度の結果は，これらの基準を満たすことからCLAM-2030™，DOSIMMUNE™およびDOSIMYCO™を用いた分析は良好な精度を有すると考えられた。また，これまでに対照試薬の測定範囲はEVLが0.30～22.1 ng/mL，MPAが0.16～33.7 μg/mLと報告されている[10,11]。これに対し被検試薬はEVLが0.26～39.2 ng/mL，MPAが0.11～59.2 μg/mLと対照試薬と比較して測定範囲の拡大を認めた。次に，対照試薬との相関性を調べたところ，MPAにおいては良好な相関性が認められ，測定値も一致していた。MPAは肝において薬理活性を示さないグルクロン酸抱合体（MPA glucuronide: MPAG）に代謝され，腎から排泄される[12]。対照試薬はこのMPAGと交差反応することが知られており[13,14]，中野らは非透析例を対象とした検討において，高速液体クロマトグラフィー法と比較し，PETINIA法が高値傾向となることを報告している[15]。本検討結果ではLC-MS/MS法と対照試薬で測定値が一致しており，既報と異なる結果となったが，この原因については，本検討が対象とした検体は全例透析患者由来であり，透析によってMPAGが除去されたためと考えられた[16]。交差反応の一因となるMPAGが除去された検体において両者の測定値が一致した結果は，LC-MS/MS法が対照法のような非特異的反応を引き起こしていない可能性を示唆するものと考えられる。一方EVLは良好な相関性が認められたものの，被検試薬の測定値は対照試薬と比較し，低値となる傾向を認めた。Shipkovaらは，本検討結果同様にLC-MS/MS法の測定値が対照試薬と比較し3割以上低く，その一因が対照試薬における抗everolimus抗体と代謝産物の交差反応であると報告している[17]。また，EVL-OHが腎移植患者におけるEVLの主要代謝物であるとの報告もある[18]。そこで我々はLC-MS/MS法を用いてEVL-OHを検出し，EVL濃度にEVL-OHの推定濃度を加えた値と対照試薬のEVL濃度を用いて相関性の再解析を行い，測定値へ影響を及ぼしているか否かを検証した。その結果，回帰式の傾きは0.629から0.720と，測定値が近似したことから，対照試薬によるEVLの代謝産物との交差反応が，両者における測定値不一致の一因となっている可能性が示唆された。しかし，測定値の一致には至っておらず，代謝産物との交差反応以外の要因も関与していると考えられる。植田らは，免疫学的測定法において，移植患者血漿中に含まれる抗体が交差反応を引き起こすことを報告しており[19]，対照試薬は代謝産物以外の血漿成分との反応性を有していることが推察される。臨床検査における血中薬物濃度測定は，現在のところ免疫学的測定法が一般的であるが，今後，特異性の高いLC-MS/MS法による測定の普及が望まれる。

従来LC-MS/MS法は，機器操作が複雑で習熟を要し，移動相や検量線作成のための標準液を自施設で調整する必要があった。加えて，検体の除蛋白などの前処理を用手法で行うため，測定者間差が生じることが問題となっていた。このような測定時の煩

雑さから，LC-MS/MS法は臨床検査への普及が進んでいなかった。今回我々が検討を行った全自動前処理装置CLAM™-2030は，除蛋白から質量分析装置への導入，分析までを全自動で行うことが可能な装置であり，従来の測定時の問題を克服した。また，移動相，洗浄液，抽出液，キャリブレーター，コントロール試料，内部標準液，カラムがキット化されたDOSIMMUNE™およびDOSIMYCO™を用いることで，自施設による試薬の調整が不要となり，煩雑性が解消された。また本検討結果より，DOSIMMUNE™キットの移動相，洗浄液，およびカラムを用いて，MPAの測定が可能であることが明らかとなり，カラムおよび移動相変更の際に必要な，装置内の移動相の置換操作を経ることなく，MPA測定が可能であることが示された。

5. 結論

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

本論文の発表に関連して，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文　献

1）Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus. Clin Pharmacokinet 2004;43:83-95.
2）Winkler M, Ringe B, Baumann J, et al. Plasma vs whole blood for therapeutic drug monitoring of patients receiving FK 506 for immunosuppression. Clin Chem 1994;40:2247-2253.
3）打田和治．2011年シクロスポリン血中濃度測定精度管理結果報告（ASI Ltd. & CPCF Joint Program）International quality control survey 結果より．今日の移植 2011;24:568-572.
4）端幸代，増田智先，山本崇ほか．Tacrolimus血中濃度測定法の差異に関する臨床的評価：MEIA，CLIA，ACMIA，EMIT間の比較検討．移植 2012;47:75-81.
5）Shipkova M, Rapp S, Rigo-Bonnin R, et al. Therapeutic drug monitoring of everolimus: comparability of concentrations determined by 2 immunoassays and a liquid chromatography tandem mass spectrometry method. Ther Drug Monit 2017;39:102-108
6）Vogeser M, Shipkova M, Rigo-Bonnin R, et al. Multicenter analytical evaluation of automated electrochemiluminesence immunoassay for cyclosporine. Ther Drug Monit 2014;36:640-650.
7）鈴木瑛真，村井良精，小林亮ほか．全自動LCMS前処理装置CLAMTM-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「DOSIMMUNETM」の性能評価．医療検査と自動化 2023;48(1):62-67.
8）高根真希，田靡晶深，金子結ほか．全自動LCMS前処理装置CLAMを用いた質量分析法による免疫抑制薬の血中濃度測定に関する評価．移植 2021;56:15-23.
9）U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry, Biopharmaceutics ; U.S., 2018
10）笹野真紀，木村茂樹，前田育宏ほか．血中エベロリムス濃度測定試薬“エクルーシス®試薬エベロリムス”の基礎的検討．医学と薬学 2016;73(10):1321-1327.
11）大藪智奈美，佐藤伊都子，山本和宏ほか．PETINIA法による血中ミコフェノール酸測定試薬の基準測定法LC-MS/MS法との比較．医学検査 2020;69(1):36-43.
12）Bullingham R, Monroe S, Nicholls A et al. Pharmacokinetics and bioavailability of mycophenolate mofetil in healthy subjects after singledose oral and intravenous administration. J CIin Pharmacol. 1996;36:315-324.
13）Hosotsubo H, Takahara S, Imamura R et al. Analytic validation of the enzyme multiplied immunoassay technique for the determination of mycophenolic acid in plasma from renal transplant recipients compared with a high-performance liquid chromatographic assay. Ther Drug Monit. 2001;23:669-74.
14）Dimension Mycophenolic Acid Flex reagent cartrid（MPAT）. Declaration of Conformity. Issue Date 2011. SIEMENS.
15）中野恵一，山田武宏，安田慶子ほか，ミコフェノール酸血中濃度測定における代謝産物が与え

る影響. JJCLA 2016;41(5):659-664.
16) Shaw LM, Mick R, Nowak I et al. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in renal transplant patients with delayed graft function. J CIin Pharmacol. 1998;38:268-75.
17) Shipkova M, Rapp S, Rigo-Bonnin R, et al. Therapeutic drug monitoring of everolimus: comparability of concentrations determined by 2 immunoassays and a liquid chromatography tandem mass spectrometry method. Ther Drug Monit 2017;39:102-108.
18) Strom T, Haschke M, Zhang YL, et al. Identification of everolimus mtabolite patterns in trough blood samples of kidney transplant patients. Ther Drug Monit 2007;29:592-599.
19) 植田貴史, 山森元博, 小野由加里ほか. ACMIA 法で異常高値を示す症例の判別法の検討. TDM 研究 2010;27:168-172.

シアル化糖鎖抗原KL-6測定試薬「AIA-パックCL KL-6」の基礎的検討

Evaluation of a sialylated carbohydrate antigen KL-6 assay kit, "CL AIA-PACK KL-6"

藤村博和[1)]，湯本浩史[1)]，山下朋子[1)]，辰巳翔基[1)]，篠原絵里[1)]，池本敏行[1)]，九嶋亮治[1)]

要旨　シアル化糖鎖抗原KL-6測定試薬AIA-パックCL KL-6の基礎的検討を行った。併行精度は変動係数が1.8～2.2 %，検出限界は8.7 U/mLで2,122 U/mLまで良好な直線性を認めた。試薬の安定性は冷蔵保存で15日まで変化を認めず，干渉物質の影響はすべての項目で影響を認めなかった。血漿検体（y）と血清検体（x）の相関係数は，r = 0.992，回帰式y = 0.93x + 5.9と良好であった。化学発光酵素免疫測定法を測定原理とするAIA-パックCL KL-6（y）とラテックス免疫比濁法を測定原理とするナノピア KL-6（x）による相関係数は，r = 0.947，回帰式y = 1.12x -10.0と良好であった。AIA-パックCL KL-6の基礎的性能は良好であり，日常検査に有用な測定試薬である。

Key words　sialylated carbohydrate antigen KL-6，AIA-CL2400，CLEIA

はじめに

シアル可糖鎖抗原 KL-6（sialylated carbohydrate antigen KL-6: KL-6）は，肺のⅡ型肺胞上皮細胞等に発現する分子量100万以上の巨大分子で，ムチンMUC1ファミリーに属するシアル化糖鎖抗原である[1)]。KL-6に対するモノクローナル抗体は，1895年河野ら[2)]がヒト肺腺癌由来細胞株をマウスに免疫して作製された。健常者および肺炎や肺気腫等の間質性肺炎疾患患者を対象とした研究により，間質性肺炎を診断するための血清KL-6の臨床的カットオフ値は500 U/mLが適当とされている[3)]。このカットオフ値を用いた場合，特発性間質性肺炎や膠原病関連肺炎，薬剤性肺炎では70 %以上の症例でKL-6陽性となるが，健常者や気管支喘息，慢性閉塞性肺疾患の症例では陽性となる率は極めて低い[2,4)]。また，血清中のKL-6値は肺胞腔内線維化や肺胞虚脱の所見を反映し，病勢把握や治療効果の判定にも有用である。間質性肺炎のマーカーとして肺コレクチンに属する糖蛋白である肺サーファクタント蛋白AおよびDもあるが，これらが分泌型蛋白質であるのに対しKL-6は細胞膜構成蛋白質であり，疾患や重症度によって反応性に違いのあることが報告されている[5)]。

積水メディカル株式会社が開発したモノテスト凍結乾燥試薬KL-6測定キット「AIA-パック CL KL-6」の基礎的性能を評価する機会を得た。一般的に，液状試薬では試薬が残っていても開封後一定の期間を過ぎると廃棄せざるを得ない。そのため，検査依頼が少ない場合はコストの面から院内測定が困難となる可能性がある。一方，モノテスト凍結乾燥試薬は有効期限が長く，試薬包装が単回使用であるため検体数が少ない施設でも無駄なく使用することができ，施設の状況に合わせた柔軟な運用が可能となる。その結果を報告する。

Received Jan. 9, 2024; Accepted Jun. 3, 2024
Hirokazu FUJIMURA[1)], Hirofumi YUMOTO[1)], Tomoko YAMASHITA[1)], Shouki TATSUMI[1)], Eri SHINOHARA[1)], Toshiyuki IKEMOTO[1)], Ryouji KUSHIMA[1)]
[1)] 滋賀医科大学医学部附属病院　検査部
Department of Clinical Laboratory Medicine, Shiga University of Medical Science Hospital
〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町
Setatukinowacho, Outu-shi, Shiga 520-2192
Corresponding author：藤村博和
TEL：077-548-2111
E-mail：fujimu@belle.shiga-med.ac.jp

1. 対象および方法

1）対象

本研究は2021年10月27日から2022年2月28日までの期間に，当院検査部にKL-6測定依頼のあった患者の残余検体を用いた。なお，本研究は滋賀医科大学倫理審査委員会の承認を得て実施した（受付番号：R2021-122）。

2）試薬および装置

化学発光酵素免疫測定法を測定原理とするAIA-パック CL KL-6（積水メディカル株式会社）は全自動化学発光酵素免疫測定装置AIA-CL2400（東ソー株式会社）で測定した。対照試薬としてラテックス免疫比濁法を原理とするナノピア KL-6（積水メディカル株式会社）を用い，JCA-BM6070自動分析装置（日本電子株式会社）で測定した。

3）測定原理

本試薬は，抗KL-6マウスモノクローナル抗体を用いた2ステップサンドイッチCLEIAを測定原理としている。

4）検討項目

⑴ 併行精度

2濃度のプール血清をAIA-パック CL KL-6試薬でそれぞれ10回連続測定し，得られた測定値の平均値，標準偏差（Standard deviation: SD）および変動係数（Coefficient of variation: CV）を算出した。

⑵ 検体の冷蔵保存安定性

3濃度のプール血清を冷蔵（2～8℃）で保存，保存当日，1日後，8日後および15日後にそれぞれ1回測定し，変動を冷蔵保存当日の測定値に対する相対値（%）として示した。それぞれの検体における測定値の変動を相対変化率として評価し，±10 %以内は問題なしと判断した。

⑶ 希釈直線性

2濃度のプール血清を生理食塩水で10段階希釈し，AIA-パック CL KL-6試薬でそれぞれ3重測定し希釈直線性を確認した。

⑷ 検出限界（Limit of detection: LOD）

生理食塩水で6段階希釈したプール血清およびブランク試料（生理食塩水）を，AIA-パック CL KL-6試薬でそれぞれ10回測定し，2.6SD法によりLODを求めた。

⑸ 干渉物質の影響

複数回の機会に分けて検討し，KL-6が235～263 U/mLのプール血清を低値域検体として，2300～2544 U/mLのプール血清を高値域検体としてそれぞれに干渉チェック・Aプラス（シスメックス株式会社）を添加し，遊離型ビリルビン（以下，ビリルビンF），抱合型ビリルビン（以下，ビリルビンC），溶血ヘモグロビン（以下，Hb），乳びの影響を検討した。リウマトイド因子（以下，RF）の影響の検討には干渉チェック・RFプラス（シスメックス株式会社）を用いた。干渉物質の影響は，干渉物質非添加時の測定値に対する干渉物質添加時の測定値の変動率（%）として算出した。

⑹ 相関性

①AIA-パック CL KL-6（y）とナノピア KL-6（x）による測定値の相関性

患者血清検体204例を検討試薬（AIA-パック CL KL-6）と対照試薬（ナノピア KL-6）でそれぞれ測定し，相関係数および標準主軸回帰により回帰直線の傾きならびに切片を算出した。

②AIA-パック CL KL-6による血漿検体（y），血清検体（x）のKL-6測定値の相関性

同時に採取した患者50例の血清検体および血漿（ヘパリンリチウム）検体のKL-6を測定し，相関係数および回帰直線の傾きと切片を算出した。

なお，解析ソフトはJMP® pro 17を使用し，相関係数の解析にはKendallの順位相関係数を使用した。

⑺ 希釈試験による乖離検体の検証

AIA-パック CL KL-6とナノピア KL-6の測定値間で乖離が認められた1検体を2倍，5倍および10倍希釈し，それぞれの試薬でKL-6を測定し相対値を求めた。乖離検体は対照試薬測定値の±20 %外の検体を対象とした。

2. 結果

⑴ 併行精度

2濃度のKL-6濃度既知検体を10回同時に測定した場合のCVは1.8 %および2.2 %であった（**Table 1**）。

⑵ 検体の冷蔵保存安定性

3濃度のKL-6濃度既知検体を冷蔵保存した場合の相対値は，検体1は101.9～104.5 %，検体2は97.6～103.0 %，検体3は90.8～94.4 %であった（**Table 2**）。いずれの検体も相対値は±10 %以内であり測定値に影響は認めなかった。

⑶ 希釈直線性

AIA-パック CL KL-6によるKL-6濃度測定は，低値域（理論値 310 U/mL）から高値域（理論値 2122 U/mL）まで直線性を示した（**Fig. 1**）。

⑷ 検出限界（Limit of detection: LOD）

AIA-パック CL KL-6の検出限界は，2.6SD法により8.7 U/mLであった（**Fig. 2**）。

Table 1 Repeatability

	Sample1	Sample2
mean(U/mL)	462	1103
SD	8.3	24.0
CV(%)	1.8	2.2
min(U/mL)	443	1070
MAX(U/mL)	472	1140
Range(U/mL)	29	70

(n=10)

Table 2 Sample stability

		0-day	1-day	8-day	15-day
Sample1	KL-6 (U/mL)	3899	3973	4075	3972
	Relative value (%)	100.0	101.9	104.5	101.9
Sample2	KL-6 (U/mL)	1231	1202	1267	1251
	Relative value (%)	100.0	97.6	103.0	101.7
Sample3	KL-6 (U/mL)	660	599	623	610
	Relative value (%)	100.0	90.8	94.4	92.5

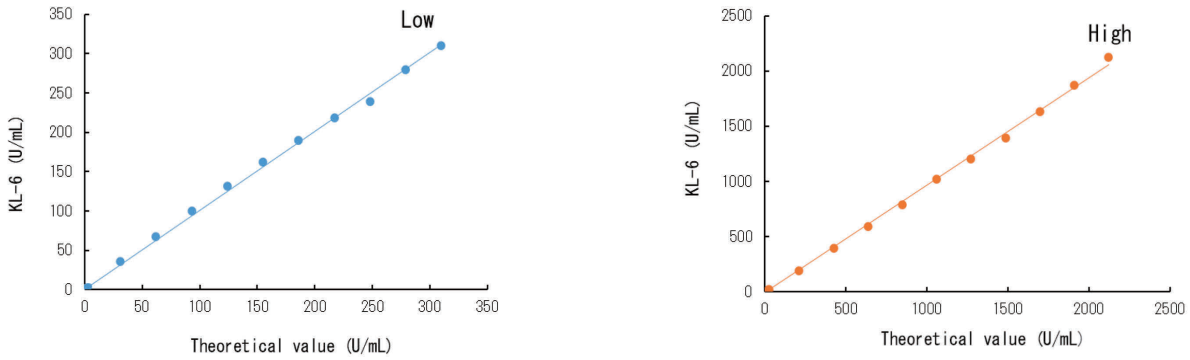


Fig. 1 Dilution linearity

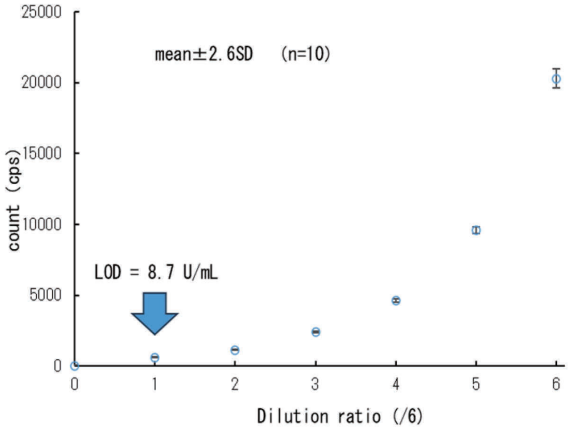


Fig. 2 Limit of detection

(5) 干渉物質の影響

AIA-パック CL KL-6によるKL-6濃度測定は，ビリルビンCは20.2 mg/dLまで，ビリルビンFは20.1 mg/dLまで，Hbは450 mg/dLまで，乳びは1770ホルマジン濁度まで，RFは550 IU/mLまで影響を認めなかった（**Fig. 3**）。

(6) 相関性

①AIA-パック CL KL-6（y）とナノピア KL-6（x）による測定値の相関性

Passing-Bablok法を用いて算出した回帰式はy = 1.12x - 10.0，相関係数r = 0.947であった（**Fig. 4-1**）。

②AIA-パック CL KL-6による血漿検体（y）および血清検体（x）のKL-6測定

Passing-Bablok法を用いて算出した回帰式はy =

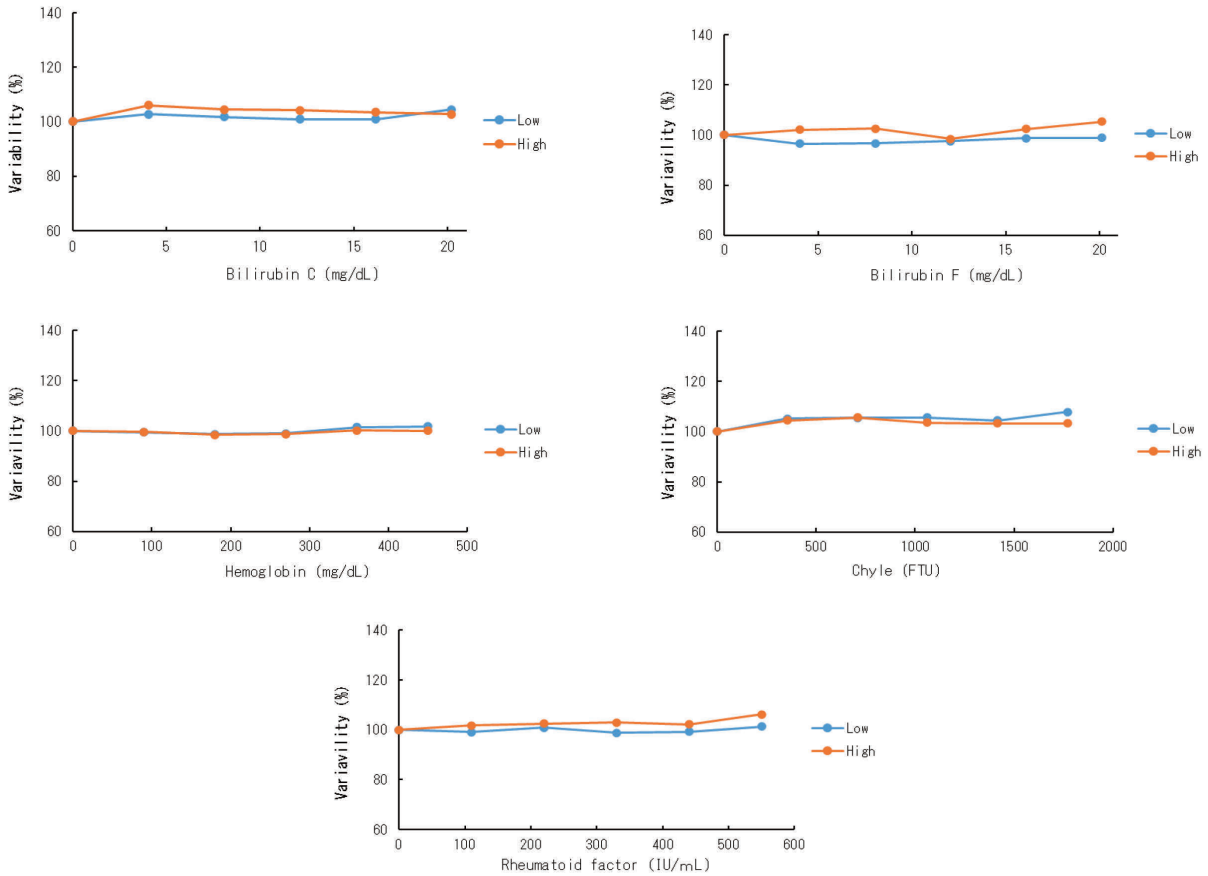


Fig. 3 Effect of interfering substances on KL-6 assay

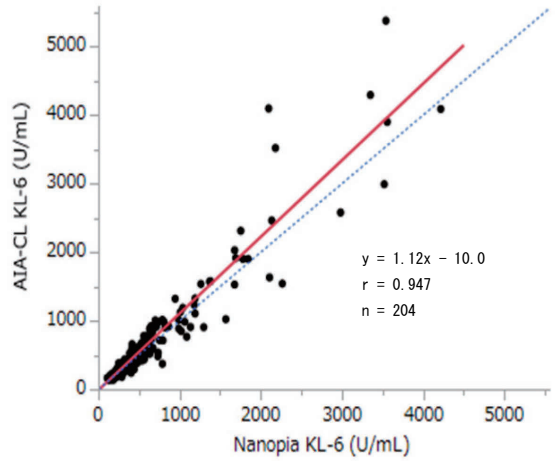


Fig. 4-1 Correlation between KL-6 by Nanopia and AIApackCL

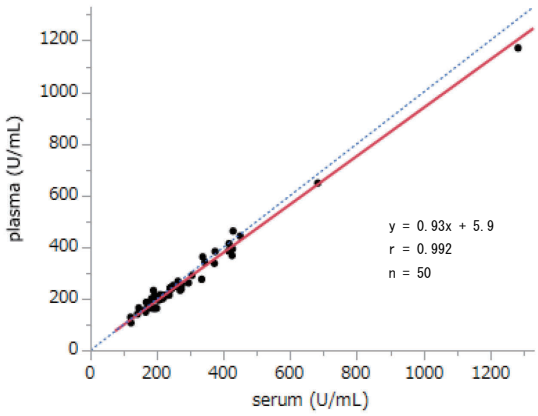


Fig. 4-2 Correlation between serum and plasma

0.93x + 5.9，相関係数r = 0.992であった（**Fig. 4-2**）。

(7) 希釈試験による乖離検体の検証

AIA-パック CL KL-6とナノピア KL-6の測定値間に乖離を認めた1検体について，希釈回収試験を実施した結果，相対値はAIA-パックCL KL-6で89.9～99.9 %，ナノピア KL-6で93.2～99.0 %であった（**Table 3**）。

Table 3 Verification with diluted testing of discrepancy sample

Dilution ratio	AIA-packCL KL-6			Nanopia KL-6		
	KL-6 (U/mL)	Theoretical Value (U/mL)	Recovery rate (%)	KL-6 (U/mL)	Theoretical Value (U/mL)	Recovery rate (%)
-	5375	5375	100.0	3540	3540	100.0
1/2	2648	2688	99.9	1752	1770	99.0
1/5	1017	1075	94.6	694	708	98.0
1/10	483	538	89.8	330	354	93.2

3. 考察

AIA-パックCL KL-6の併行精度は2.2％以下と良好であった。検体安定性は3濃度のKL-6濃度既知検体を冷蔵保存した場合，保存15日後まで安定であった。検出限界は8.7 U/mLであり，2000 U/mLを超える範囲まで良好な直線性を示した。さらに，干渉物質の影響については，全ての項目で検討した濃度範囲では測定値への影響は認められなかった。以上のことから，AIA-パックCL KL-6は，高い精度と特異性を有するKL-6測定試薬であると考えられた。ラテックス免疫比濁法を測定原理とするナノピア KL-6とは，相関係数0.947，回帰式y = 1.12x - 10.0と良好な相関性を示したことより，AIA-パックCL KL-6は間質性肺炎等の診断に十分使用可能であると考えられた[7]。また，血清検体と血漿検体の測定値については相関係数0.992および回帰式y = 0.93x + 5.9と良好で，血清あるいは血漿検体どちらでも測定可能であり，ナノピア KL-6と同様に利便性の高い測定試薬である。

AIA-パックCL KL-6はAIA-CL2400専用であり，モノテスト凍結乾燥試薬であるため試薬管理が容易で試薬のロスもないことから検体数の少ない施設でも使用できる。また，検体の希釈，試薬の溶解，測定までがすべて自動であり，AIA-パックCL KL-6は高いユーザビリティーを有している[6]。さらに結果報告時間も15分と短く迅速性にも優れている。

4. まとめ

化学発光酵素免疫測定法を測定原理とする「AIA-パックCL KL-6」の基礎的検討を行った。併行精度，検出限界，希釈直線性はすべて良好であった。また，既存の測定試薬ならびに血清・血漿間の相関性も良好であった。

本論文の要旨は，日本医療検査科学会第54回大会（2022神戸）で発表した。

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）Kohno N, Akiyama M, Kyoizumi S, et al. Detection of soluble tumor-associated anitigens in sera and effusions using novel monoclonal antibodies, KL-3 and KL-6, against lung adenocarcinoma. Jpn J Clin Oncol 1988;18:203-216
2）河野修興．KL-6．呼吸　1997;16:391～397
3）北村諭，日和田邦男，小林淳，ほか．ED046による間質性肺炎症例の血清KL-6値の検討．日胸疾会誌　1996;34:639-645
4）Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, et al. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. Respir Investig　2012;50:3-13
5）大成洋二郎，服部登，河野修興．Ⅰ.新しい検査の意義と使い方 4. KL-6とSP-D．日本内科学会雑誌　2007;96:2144-2150
6）丸尾直子．化学発光酵素免疫測定法を原理とした新システム「AIA-CLシステム」について．生物試料分析　2016;Vol. 39, No 4:250-255
7）河野修興，日和田邦男，小林淳，ほか．電気化学発光免疫測定法によるKL-6測定キットED066の間質性肺炎に対する診断能．臨牀と研究，1998;75:1167-1172

抗菌薬スルバシリンによるビューレット法血清総蛋白測定への影響

The antibiotic sulbacillin affects the biuret method for measuring serum total protein

酒本美由紀，山中基子，川述由希子，堀田多恵子

要旨　抗菌薬であるスルバシリンの投与後の採血検体において，汎用自動分析装置で測定した総蛋白が異常な反応過程を示した症例を経験した。スルバシリンおよびスルバシリンの有効成分であるアンピシリンナトリウムを血清に添加しその影響を確認した結果，アンピシリンナトリウムが異常反応の原因であることが示唆された。異常な反応過程を捉えるチェック機構が有効であった症例であった。

Key words　total protein, sulbacillin, Biuret, reaction curve, interferent

1. はじめに

血清総蛋白（total protein：TP）は100種類以上の蛋白から構成されており，膠質浸透圧の維持や微量物質の運搬に関与するアルブミン（Albumin：Alb）と，抗体を作り感染防御などの免疫機能に関与するグロブリンが多く存在する。また，TPは合成，崩壊，体内への分布，体外への漏出などの因子に規定され，動態平衡を保つことで生命維持の重要な役割を担っている[1]。TP測定はビューレット法を原理とした試薬が広く普及しており，汎用自動分析装置やドライケミストリー装置で測定されている。汎用自動分析装置の測定試薬は1試薬系と2試薬系があり，2試薬系では検体ブランクを差し引くことが可能であるため，1試薬系よりも共存物質の影響が軽減されている[2]。

スルバシリンはアンピシリンナトリウムとスルバクタムナトリウムを有効成分とする抗生物質製剤である。アンピシリンナトリウムはペニシリン系薬剤で細菌の細胞壁合成阻害により殺菌的に働く。スルバクタムナトリウムはβラクタマーゼ阻害剤であり，βラクタマーゼによるアンピシリンの加水分解を防ぐことで，アンピシリンに耐性を示すβラクタマーゼ産生菌に対しても抗菌力を示す[3]。スルバシリンは肺炎，肺膿瘍，膀胱炎，腹膜炎などの治療として広く使用されている。

今回我々はスルバシリン投与後の採血検体において，汎用自動分析装置で測定したTPが異常な反応過程を示した症例を経験したため，スルバシリンのTP測定系への影響について検討したので報告する。

2. 症例

症例は2歳，男児，特発性拡張型心筋症治療のため当院へ入院となった。

検査所見を表に示す（**Table 1**）。TPにプロゾーンのアラームが発生したため，反応過程を確認した。正常な反応過程は第2試薬添加後，吸光度が上昇しその後平坦になるが，患者の反応過程は第2試薬添加後，吸光度が上昇しその後減少する異常なパターンであった（**Fig. 1**）。検査データは，3日前からAlbはあまり変化がないが，TPは5.0 g/dLから6.5 g/dLと上昇していた。さらに，グルコースが268 mg/dLと高値を示していたことやカルテの投薬情報より，ブドウ糖注射液で溶解したスルバシリンの

Received Apr. 19, 2024; Accepted Jun. 25, 2024
Miyuki SAKEMOTO, Motoko YAMANAKA, Yukiko KAWANOBE, Taeko HOTTA
九州大学病院検査部
Department of Clinical laboratory, Kyushu University Hospital

〒810-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1
3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka City, Japan 812-8582
Corresponding author：酒本美由紀
TEL：092-642-5756
E-mail：sakemoto.miyuki.376@m.kyushu-u.ac.jp

Table 1 Laboratory data of the patient

laboratory data			
	unit	current	3 days ago
TP	g/dL	6.5	5.0
Alb	g/dL	2.9	2.8
UN	mg/dL	15	14
CRE	mg/dL	0.31	0.33
UA	mg/dL	4.1	3.4
TB	mg/dL	0.9	0.7
AST	U/L	51	47
ALT	U/L	22	22
LD	U/L	198	213
CK	U/L	39	23
Glu	mg/dL	268	80
CRP	mg/dL	0.98	0.53
Ca	mg/dL	7.9	8.8
Na	mmol/L	141	133
K	mmol/L	3.6	3.4
Cl	mmol/L	90	92

混入を疑い検討を行った。

3. 方法

1）検討材料

検討試料は九州大学病院外来受診患者の残余血清を用いた。また，添加試料はスルバシリン静注用1.5 g（Meiji Seika ファルマ）およびスルバシリンの有効成分であるアンピシリンナトリウム（富士フィルム和光純薬）を用いた。なお，本検討は九州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：23357-00）。

2）測定機器および試薬

測定機器はLABOSPECT008（日立ハイテク）を用いた。検討試薬はTP測定試薬として，ビューレット法を原理としたアクアオートカイノスTP-Ⅱ（日常測定試薬：カイノス），アキュラスオートTP（対照試薬：シノテスト），ピロガロールレッド法を原理としたマイクロTP-AR（富士フィルム和光純薬）を用いた。また，Alb測定試薬として，改良型BCP法を原理としたアクアオートカイノスALB試薬（カイノス）を用いた。

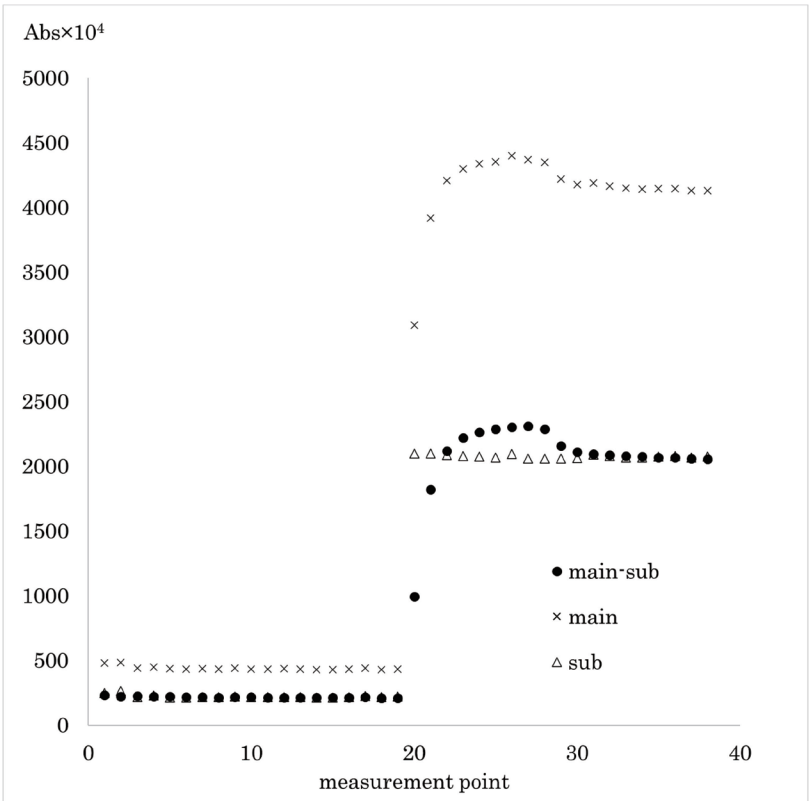


Fig. 1 Reaction curve in TP measurement of the patient serum

Table 2 TP and Alb values in NaCl or Sulbacillin additive serum

additive agent		NaCl				Sulbacillin			
additive volume (μL)		5	10	20	50	5	10	20	50
TP (g/dL)	actual value	7.53	7.49	7.33	6.96	7.72	8.11	8.96	13.19
	reduced value	7.60	7.63	7.61	7.59	7.80	8.27	9.30	14.39
Alb (g/dL)	actual value	4.76	4.71	4.62	4.36	4.80	4.72	4.66	4.43
	reduced value	4.81	4.80	4.80	4.76	4.85	4.81	4.84	4.83

3）検討内容

⑴ スルバシリン添加試験

スルバシリンは患者に使用されていた濃度，スルバシリン静注用1.5 gを5 %ブドウ糖注射液10 mLで溶解して使用した。血清500 μLにスルバシリン溶解液および生理食塩水を5，10，20，50 μL添加後，アクアオートカイノスTP-Ⅱ，アクアオートカイノスALBを用い，TP，Albを測定した。

⑵ スルバシリン添加試験におけるビューレット法とピロガロールレッド法の比較

測定原理が異なった場合にも影響があるかを確認するため，尿蛋白測定試薬であるピロガロールレッド法を原理としたマイクロTP-ARを用いて比較した。試料は尿蛋白測定試薬の測定範囲に入るように血清を生理食塩水で20倍希釈した。希釈試料500 μLにスルバシリン溶解液を5，10，20，50 μL添加後，アクアオートカイノスTP-ⅡおよびマイクロTP-ARを用い，TPを測定した。

⑶ アンピシリンナトリウム添加試験

スルバシリンの有効成分であるアンピシリンナトリウムを精製水で溶解，0.1 g/mLに調整し，添加試料として用いた。血清500 μLにアンピシリン溶解液および生理食塩水を5，10，20，50 μL添加後，アクアオートカイノスTP-Ⅱ，アクアオートカイノスALBを用い，TP，Albを測定した。また，同じビューレット法を測定原理とした対照試薬であるアキュラスオートTPを用いてTPを測定した。

4. 結果

1）スルバシリン添加試験

Albの測定値は生理食塩水を添加した試料とスルバシリン溶解液を添加した試料で測定値に差はなかったが，TPはスルバシリン溶解液の添加量が5，10，20，50 μLと増加するにしたがい測定値は7.72，8.11，8.96，13.19 g/dLと高値を示した（**Table 2**）。また，TPの反応過程はスルバシリン溶解液添加試料で患者と同様の異常なパターンを示した（**Fig. 2**）。

2）スルバシリン添加試験におけるビューレット法とピロガロールレッド法の比較

ビューレット法を原理としたアクアオートカイノスTP-Ⅱにおいてスルバシリン溶解液の添加量が5，10，20，50 μLと増加するにしたがい測定値は0.68，0.97，1.99，9.14 g/dLと高値を示した。一方で，ピロガロールレッド法を原理としたマイクロTP-ARでは変動はなかった（**Table 3**）。また，TPの反応過程はアクアオートカイノスTP-Ⅱでは異常なパターンを示したが，マイクロTP-ARでは正常のパターンあった。

3）アンピシリンナトリウム添加試験

Albの測定値は生理食塩水を添加した試料とアンピシリン溶解液を添加した試料で差はなかったが，アクアオートカイノスTP-Ⅱ測定値はアンピシリン溶解液の添加量が5，10，20，50 μLと増加するにしたがい，7.15，7.23，7.41，7.98 g/dLと高値を示した。同じビューレット法を測定原理とした対照試薬であるアキュラスオートTP 測定値も同様に6.85，6.92，7.04，7.40 g/dLと高値を示した（**Table 4**）。また，アクアオートカイノスTP-Ⅱの反応過程はアンピシリン溶解液添加試料で患者と同様の異常な反応過程を示し，アキュラスオートTPの反応過程はアンピシリン溶解液を50 μL添加した試料で異常なパターンを示した（**Fig. 3**）。

5. 考察

臨床検査において検査に影響を及ぼす物質，いわゆる干渉物質が問題となることがある。干渉物質はM蛋白，HAMAなどの内因性のものや，薬物などの外因性のものがあり，その影響も様々である。薬剤の影響においては薬剤あるいはその代謝物が影響を与える場合や薬理作用や副作用が影響を与える場合があり，検査結果を評価するためには影響を把握することが重要である[4)5)]。

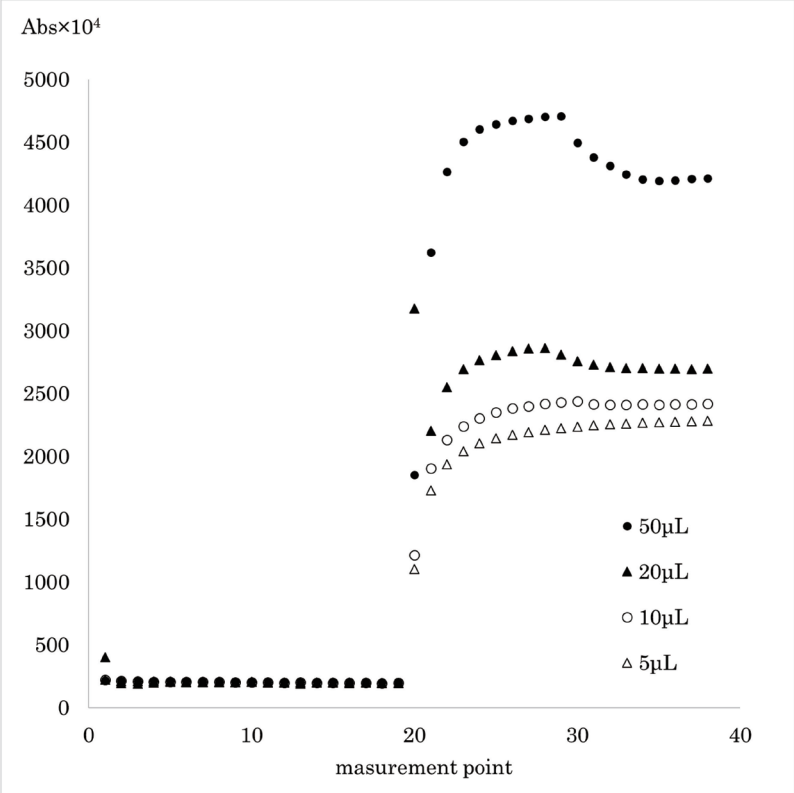


Fig. 2 Reaction curve in TP measurement with addition of Sulbacillin in serum

Table 3 TP values by Biuret method and Pyrogallol red method with addition of Sulbacillin in serum

		TP-Ⅱ（Biuret method）				μTP（Pyrogallol red method）			
additive volume (μL)		5	10	20	50	5	10	20	50
TP (g/dL)	actual value	0.68	0.97	1.99	9.14	0.36	0.35	0.35	0.33
	reduced value	0.69	0.99	2.07	9.97	0.36	0.36	0.36	0.36

Table 4 TP values by Aqua auto and Accuras auto, and Alb value in NaCl or Ampicillin additive serum

additive agent		NaCl				Ampicillin			
additive volume (μL)		5	10	20	50	5	10	20	50
Aqua autoTP (g/dL)	actual value	7.02	6.98	6.89	6.56	7.15	7.23	7.41	7.98
	reduced value	7.09	7.12	7.16	7.16	7.22	7.37	7.70	8.71
Accuras autoTP (g/dL)	actual value	6.70	6.70	6.53	6.20	6.85	6.92	7.04	7.40
	reduced value	6.77	6.83	6.78	6.76	6.92	7.06	7.31	8.07
Alb (g/dL)	actual value	4.38	4.36	4.24	4.07	4.37	4.32	4.22	4.08
	reduced value	4.42	4.45	4.40	4.44	4.41	4.40	4.38	4.45

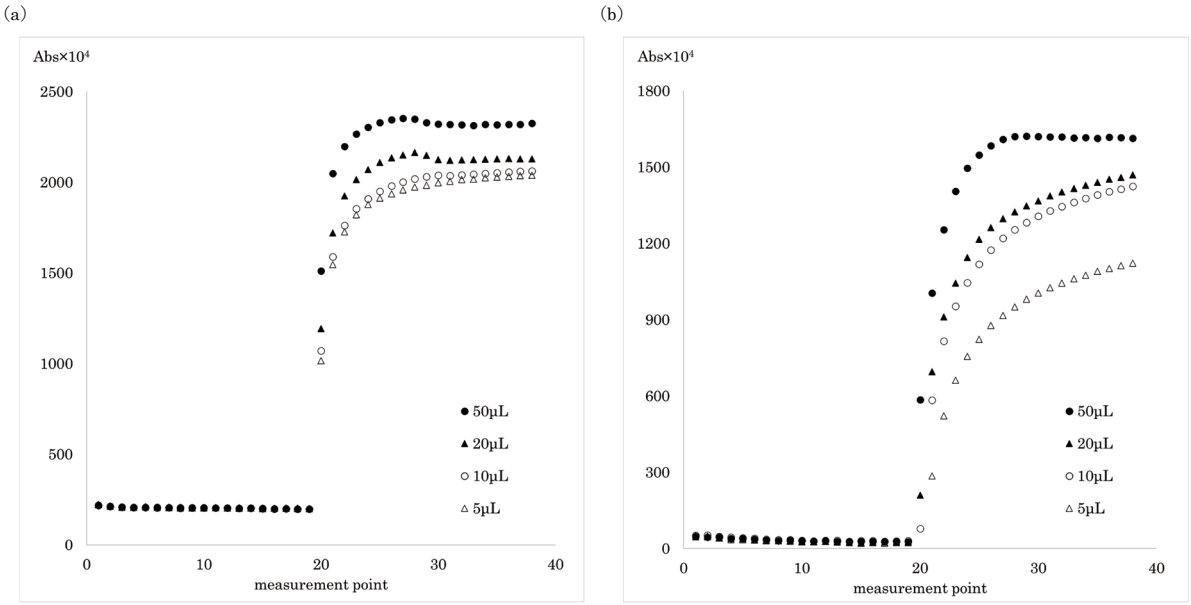


Fig. 3 Reaction curves in TP measurement with addition of Ampicillin in serum：(a) Aqua auto , (b) Accuras auto

今回我々はTP測定時に異常な反応過程を示す検体に遭遇した。ビューレット法試薬を用いたTP測定へ干渉する薬剤としてデキストラン製剤による混濁形成により偽高値を示した症例が報告されている[6]。今回の症例では，異常な吸光度の変化は副波長では見られず主波長のみで確認されたため，混濁形成による影響は除外された。また，TP測定へ干渉する薬剤としてタゾバクタム/ピペラシリンにより偽高値を示した症例も報告されているが，本患者はデキストラン製剤やタゾバクタム/ピペラシリンの投与は行われていなかった[7]。

他に投与された薬剤の影響を疑い，スルバシリンおよびアンピシリンの添加試験を実施した。スルバシリンを添加した血清の反応過程は患者検体と同様のパターンを示したため，この薬剤が異常反応の原因であることが示唆された。スルバシリンはアンピシリンナトリウムとスルバクタムナトリウムを含有する抗生物質であるが，今回はアンピシリンナトリウムを入手することができたため，アンピシリンナトリウムを用いた添加試験を実施した。アンピシリンナトリウム添加試験において，スルバシリンと同様の挙動を示したため，アンピシリンナトリウムが異常反応の原因であることが考えられた。また，別メーカーのビューレット法を原理としたTP測定試薬でも同様の挙動を示した。2社のTP測定試薬で，反応過程や測定値への影響に差が見られたが，これは試薬に添加されている界面活性剤や緩衝液，pHなど試薬組成の違いによるものと考える。測定原理の異なるピロガロールレッド法試薬では同じ現象は見られなかったため，TPそのものの変化ではないことが分かった。ピロガロールレッド法は酸性溶液中でピロガロールレッド・モリブデン錯体が蛋白と結合することにより青紫色に呈色する反応であり，ビューレット法はアルカリ性溶液中でビューレット様構造を持つ2個のペプチド結合と銅イオンがキレート結合し紫紅色に呈色する反応である。アンピシリンはビューレット様構造（－CO－NH基）を有しているため，ビューレット法に影響していることが推測された。

スルバシリン静注用1.5 gのインタビューフォームに記載されている薬物動態において，アンピシリン投与5分後の血中濃度は105.66 ± 24.43 μg/mLであり，今回血清へ添加したアンピシリンナトリウムの濃度は添加量5 μLでその血中濃度の約2倍，添加量50 μLで約20倍高い濃度となる[3]。そのため，本薬剤が投与されていても適切な採血で採取された検体ではこのような現象は起こらないと考えられる。しかし，採血時ルートに残っている薬剤が混入した場合など不適切な採血によって高濃度の薬剤が混入した場合には，TPの測定値が偽高値となる可能性がある。日常検査において，ヘパリンや輸液が混入した検体は度々遭遇することがある。検体の質の担保のためにも，輸液投与している腕からは採血を行わないこと，ルートから採血を行うときは十分なリ

ンスを行うなど正しい採血の方法を臨床側へ啓蒙することも重要である。

我々は以前ペニシリン系の薬剤であるペニシリンGが改良型BCP法におけるAlb測定に負誤差の影響を与えることを報告したが，この影響はビューレット法におけるTP測定やBCG法におけるAlb測定では見られなかった[8]。今回検討したスルバシリンは改良型BCP法におけるAlb測定において影響は見られず，同じペニシリン系の薬剤でもその影響は異なることが分かった。しかし，TP測定に干渉したと報告があるタゾバクタム/ピペラシリンは同じβラクタマーゼ阻害薬とペニシリン系の合剤であり，本症例と同じ機序で影響を受けた可能性がある。

本症例ではTPの測定パラメータに異常な反応過程をとらえることが出来るチェック機構を設定していたため異常値に気付くことができた。このチェック機構は以前Lp-Xが疑われる患者で異常な反応過程を経験したのを機に検討し，プロゾーンチェック機能を利用して独自に設定したチェック機構であった[9]。現在は汎用自動分析装置に反応過程を解析するシステムが開発，導入されているが，実際に運用するにはコスト面など問題もある。様々な方法を利用してリアルタイムに反応過程を確認することが，より正確な検査結果の報告に重要となってくると考えられる。

6. 結論

今回，TP測定値が偽高値となった原因は，患者に投与されたスルバシリンがビューレット反応に影響していることが推測された。

薬剤が検査値に影響を与えた事例は複数報告されているがその影響は様々である。事例を報告することでさらなる試薬の改良へ繋がると考えられる。また，異常反応を見逃さないシステムを構築することが重要である。

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）金井正光，奥村伸生；臨床検査法提要2005，第32版，478-480
2）佐々木真弓，村本良三，青木洋一ほか．2試薬系ビューレット試薬による血清総蛋白質定量法の測定波長効果．医学検査2001;50(6):824-829
3）スルバシリン静注用1.5g医薬品インタビューフォーム（第20版），Meiji Seika ファルマ株式会社，2023
4）村本良三．検査中 検体異常 異常反応（薬剤など）．Medical Technology 2020;48(6):602-605
5）米田孝司．押さえておきたい薬と検査値の関係．薬事 2016;58(9);2117-2123
6）Barnes D B, Pierce G F, Lichti D, et al. Effects of dextran on five biuret-based procedures for total protein in serum. Clin Chem 1985;31(12):556-561
7）Dimeski G, Kruger P S. Interference by piperacillin/tazobactam in the measurement of creatinine with the Jaffe method and of total protein with the biuret method. Crit Care Resusc 2021;23(2):141-143
8）Ono M, Aoki Y, Masumoto M, et al. High-dose penicillin G-treatment causes underestimation of serum albumin measured by a modified BCP method. Clin Chim Acta 2009;407(1-2):75-76
9）垰田直美，酒本美由紀，二田奈津美ほか．プロゾーンチェック機能を活用した生化学異常反応の検出．医療検査と自動化2022;47(5):538-546.

フェリチン測定試薬「イアトロ フェリチン」改良試薬の性能評価

Performance analysis of a ferritin analysis reagent “Iatro Ferritin”

小林　亮[1)]，関根かりん[1)]，田中真輝人[1,2)]，鈴木瑛真[1,2)]，近藤　崇[1)]，遠藤明美[1)]，髙橋　聡[1,2)]

要旨　測定範囲を拡大したラテックス凝集免疫比濁法を測定原理とする「イアトロ フェリチン」について基本的性能を評価した。

併行精度，室内再現精度は良好な結果が得られた。希釈直線性は従来試薬を超える2,500 ng/mLまで得られた。検出限界，定量限界は従来と同等であり，共存物質の影響および高値検体測定時におけるプロゾーン現象の見逃しも認められなかった。ECLIA法との相関性を調べた結果，本試薬で低値傾向が認められた。本試薬は従来試薬よりも測定範囲が広く，日常検査に有用な試薬であると考えられた。

Key words　Ferritin, Iatro Ferritin, Latex agglutination turbidimetric immunoassay

1．はじめに

フェリチン（Ferritin: FER）は三価の鉄イオンがアポフェリチンと結合した，分子量約45万の可溶性の鉄貯蔵蛋白である。FERは体内の鉄代謝において重要な役割を担っており，血中FER濃度は全身の貯蔵鉄量を反映するとされている[1,2)]。また，血中FER濃度は鉄欠乏性貧血において低値となることから，貧血の型別に用いられている。一方，悪性腫瘍や炎症性疾患では血中濃度が上昇することが報告されており[3)]，これらの疾患における診断補助および経過観察に広く用いられている。現在，FERの測定には化学発光法を測定原理とした測定試薬や，ラテックス免疫比濁法を測定原理とした汎用自動分析装置に搭載可能な試薬など，様々な測定試薬が用いられている[4)]。前者は高感度で広い測定範囲を有するものの，専用の機器が必要であり，測定時間が長いという問題点がある。一方，後者は測定時間が短く迅速性に長けるものの，測定範囲が化学発光法と比して劣る場合がある。近年，測定範囲を拡大したラテックス免疫比濁法を測定原理とするFER測定試薬「イアトロ フェリチン」の改良試薬が開発された。そこで，今回我々は，その性能評価を行ったので報告する。

2．材料および方法

1）材料

札幌医科大学附属病院の外来および入院患者の残存血清を用いた。なお，本研究は札幌医科大学附属病院臨床研究審査委員会の承認を得て実施した（承認番号 342-243）。

Received Jun. 3, 2024; Accepted Jul. 29, 2024
Ryo KOBAYASHI[1)], Karin SEKINE[1)], Makito TANAKA[1,2)], Ema SUZUKI[1,2)], Takashi KONDO[1)], Akemi ENDOH[1)] Satoshi TAKAHASHI[1,2)]
[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
South-1, West-16, Chuo-ku, Sapporo, 060-8543, Japan.
Corresponding author：小林　亮
TEL：011-611-2111（内線36430）
FAX：011-622-8502
E-mail：r.kobayashi@sapmed.ac.jp

2）測定試薬および機器

検討試薬にはフェリチンキット イアトロ フェリチン（PHC株式会社）を用い，自動分析装置LABOSPECT 008 α（株式会社日立ハイテク）で測定した。対照試薬には，電気化学発光免疫測定法（Electro Chemiluminescent Immunoassay: ECLIA）を測定原理とする，エクルーシス試薬 フェリチン（ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社）およびラテックス免疫比濁法を測定原理とするFER-ラテックス RX「生研」（株式会社カイノス）を用い，それぞれcobas 8000 e801（ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社）およびLABOSPECT 008 α で測定した。

3）評価内容

⑴ 併行精度

3濃度のプール血清を20回連続測定し，併行精度を調べた。

⑵ 室内再現精度

-80 ℃で凍結保存した併行精度と同一の試料を，15日間1日2回測定を行い，室内再現精度を求めた。

⑶ 希釈直線性

FER濃度が理論値2,500 ng/mLの高値試料を用い，生理食塩水にて10段階希釈後，各系列を3重測定し希釈直線性を検証した。

⑷ 検出限界（Limit of detection: LoD）

FER濃度10.0 ng/mLの試料を生理食塩水にて10段階希釈後，各系列を10重測定して得られた主波長と副波長の吸光度の差を用い，2.6SD法により検出限界を求めた。

⑸ 定量限界（Limit of quantification: LoQ）

6濃度の低濃度試料を5日間2重測定し，Precision profileを作成後，変動係数（Coefficient of variation: CV）が10 %となる濃度を求め，定量限界とした。

⑹ プロゾーン現象の有無

FER濃度83,018 ng/mLの高値試料を用い，最大256倍までの希釈系列を作成後，各系列を測定しプロゾーン現象発生の有無を検証した。

⑺ 共存物資の影響

干渉チェックAプラス，干渉チェックRF（いずれもシスメックス株式会社）および自家調製溶血試料を用い，抱合型ビリルビン，遊離型ビリルビン，乳び，リウマトイド因子（Rheumatoid factor: RF），溶血ヘモグロビンの影響を検証した。プール血清に5段階希釈した各共存物質を添加後，3重測定を行い，未添加時の測定値を100%とし，共存物質添加による測定値の変動を調べた。

⑻ 対照試薬との相関性

100件の患者血清を本試薬および対照試薬で測定し，測定値の相関性を解析した。

⑼ 結果の解析

各測定性能の解析には，日本臨床化学会により提供されている定量測定法のバリデーション算出用プログラムValidation-Support-V61を用いた[5]。

3. 成績

1）併行精度

CVは1.1～3.1 %であった（**Table 1**）。

2）室内再現精度

CVは1.3～2.7 %であった（**Table 2**）。

3）希釈直線性

2,500 ng/mLまで直線性が認められた（**Fig. 1**）。

4）LoDおよびLoQ

LoDは5.0 ng/mL，LoQは7.5 ng/mLであった（**Fig. 2, 3**）。

5）プロゾーン現象発生の有無

理論値約20,754.5 ng/mLの4倍希釈検体測定時より，測定値の低下が認められた。また，理論値約5,188.6 ng/mLの16倍希釈検体測定時より，プロゾーン現象発生のデータアラームの発生を確認した（**Fig. 4**）。

6）共存物質の影響

いずれの共存物質添加時においても，未添加時の測定値より濃度依存性の変動はなく，測定値の変動は最大でも3.3%であり，検討範囲内において測定値への影響は認められなかった（**Fig. 5**）。

Table 1 Repeatability.

	Low	Medium	High
Mean (ng/mL)	26.8	138.6	587.3
SD	0.8	1.6	8.5
CV (%)	3.1	1.1	1.5

Table 2 Intermediate precision.

	Low	Medium	High
Mean (ng/mL)	28.9	132.2	585.9
SD	0.8	1.7	11.6
CV (%)	2.7	1.3	2.0

7）対照試薬との相関性

FER-ラテックス フェリチンとの相関性は，相関係数(r)は0.99と良好で，標準主軸回帰式はy = 1.04x + 7.30と測定値も概ね一致していた（**Fig. 6**）。また，エクルーシス試薬 フェリチンとの相関性は，r = 0.99と良好であった一方，標準主軸回帰式はy = 0.64x + 9.97と，本試薬で低値となる傾向が認められた。

4. 考察

今回我々は，ラテックス免疫比濁法を測定原理としたFER測定試薬「イアトロ フェリチン」改良試薬の基礎的性能について評価を行った。併行精度および室内再現精度は，ラテックス免疫比濁法を測定原理としたFER測定試薬の性能評価を行った既報と同等の結果であった[5,6]。希釈直線性を検証した結果，2,500 ng/mLまでの良好な直線性を認め，改良前試薬の約1,000 ng/mLと比較し，2倍以上の測定上限の拡大を確認した[6]。当院において，2023年1月～12月にFERの検査依頼のあった全10,905件のうち，238件が1,000 ng/mL以上2,500 ng/mL未満であった。これらの従来試薬で希釈再検が必要であった検体が，本試薬では再検を行うことなく報告が可能である。また，2,500 ng/mL以上10,000 ng/mL未満の検体が99件，10,000 ng/mL以上 20,000 ng/mL未満の検体は10件であり，従来試薬では3%を

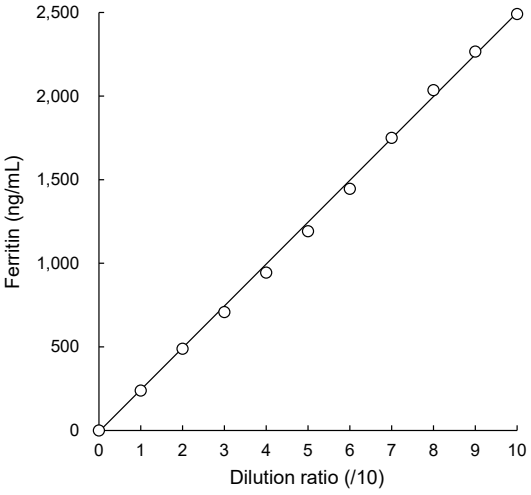


Fig. 1 Dilution linearity.

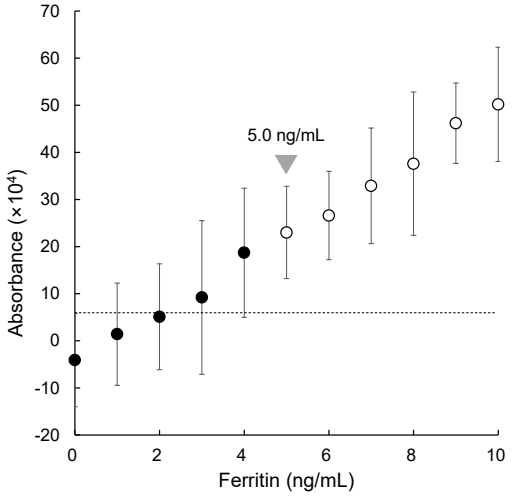


Fig. 2 Limit of detection.

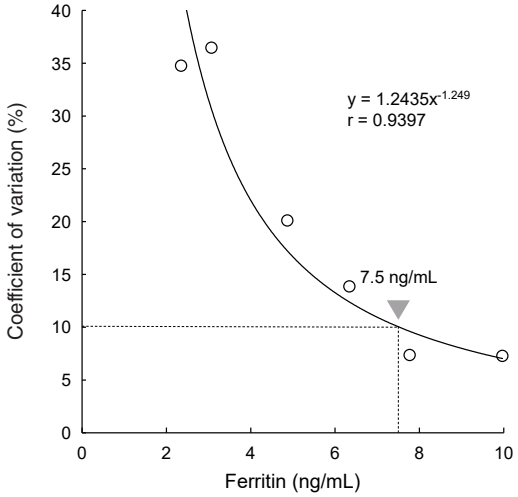


Fig. 3 Limit of quantification.

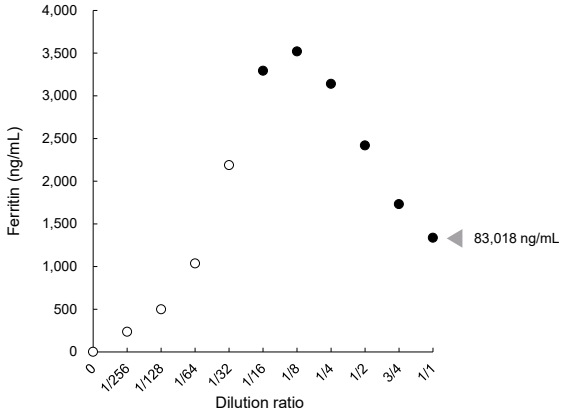


Fig. 4 Prozone phenomenon.
Closed circle (●) indicates the appearance of prozone phenomenon alarms in the analyzer.

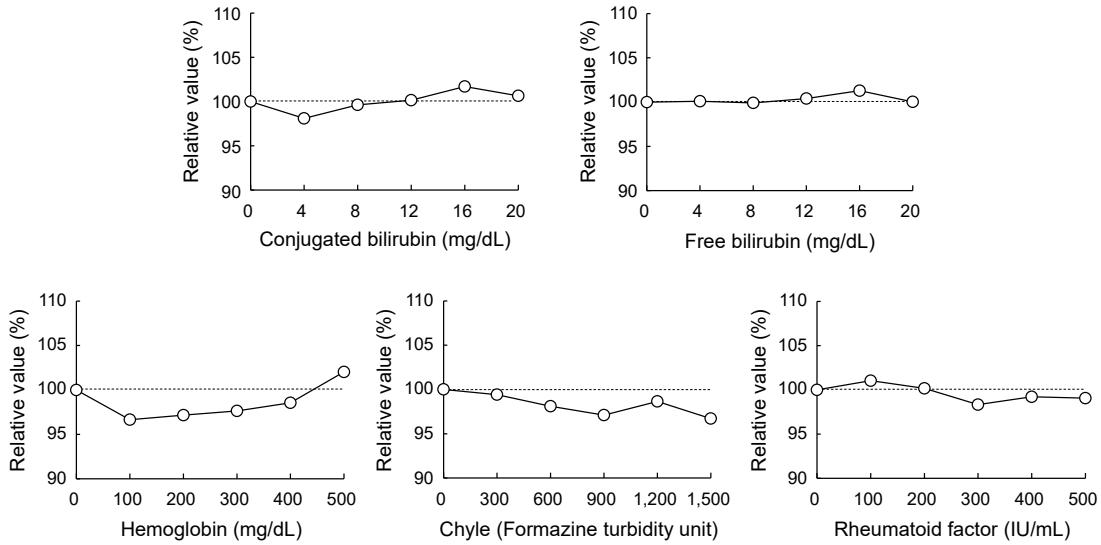


Fig. 5 Effects of interfering substances.

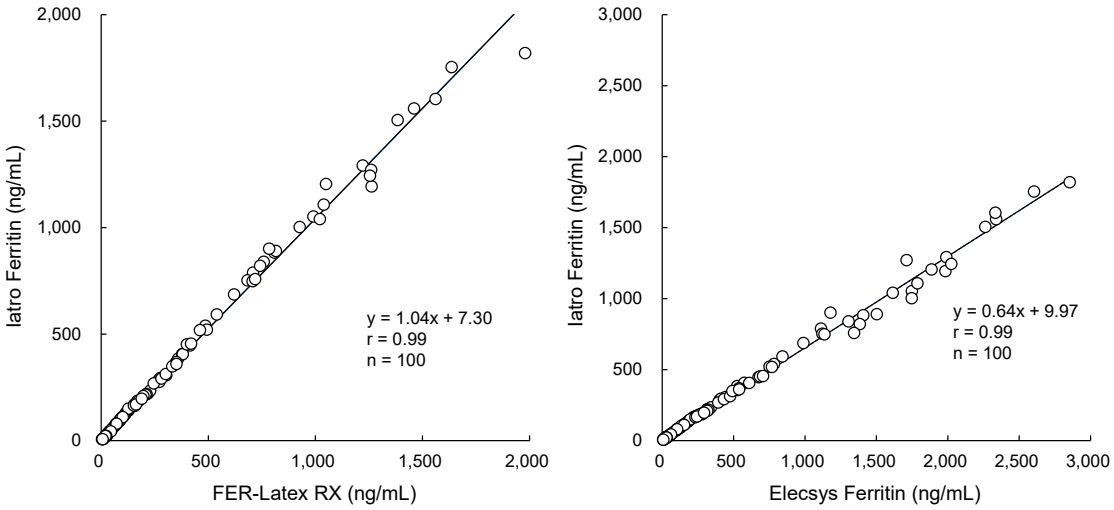


Fig. 6 Correlation between measurement values of "Iatro Ferritin" and each control reagent.

超える希釈再検率が，本試薬の導入により約1%に低下することが期待され，報告時間の短縮に寄与可能と考えられた。検出限界および定量限界については従来と同等の成績を有しており[6,7]，測定上限が拡大してもなお，低値域の精度は十分に保たれていた。また，高値検体測定時おけるプロゾーン現象発生の有無を確認した結果，理論値20,754.5 ng/mより測定値の低下を認めたものの，プロゾーン現象発生のデータアラームが出現するため，偽低値を誤報告する可能性は極めて低いと考えられた。共存物質の影響については，検討範囲内において測定値への影響を認めず，良好な成績が得られた。対照試薬との相関について検討を行った結果，本試薬と同じくラテックス免疫比濁法を原理とする測定試薬とは良好な相関性が得られ，測定値も概ね一致しており，同様に測定値を評価可能と考えられた。一方，ECLIA法を原理とする測定試薬との相関性は良好であったものの，本試薬において約25%低値となる傾向を認めた。これらの結果は，FER測定試薬における測定値比較を行った既報と同等であった[4]。FERの不均一性に加え，現在用いられているFER測定試薬において使用している標準物質や，抗体の

反応性の違いにより測定値に差が生じているとされている[4]。現在，保存期の慢性腎臓病患者において，FER濃度100 ng/mL以下が鉄補充療法の目安とされていることや[8]，輸血後鉄過剰症の指標としてFER濃度1,000 ng/mLが用いられており[9]，さまざまな疾患の診療における指標としてFER濃度が用いられている。そのため，測定に用いる試薬間で臨床評価に差が生じる可能性があるため，FER測定値の標準化，ハーモナイゼーションが課題として挙げられる。

5. 結論

測定範囲を拡大したFER測定試薬「イアトロ フェリチン」の基本性能は良好であり，特に化学発光法に匹敵する測定範囲を有しており，日常検査に有用であると考えられた。

本論文の発表に関連して，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文　献

1）Jacobs A, Miller F, Worwood M, et al. Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. Br Med J 1972;4:206–208.
2）Harrison PM, Arosio P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. Biochim Biophys Acta 1996;1275:161–203.
3）Wei Wang, Mary Ann Knovich, Lan G. Coffman, et al. Serum Ferritin：Past, Present and Future. Biochim Biophys Acta 2010;1800:760–769.
4）日本臨床化学会血漿蛋白専門委員会. 血清フェリチン測定ハーモナイゼーションに向けた研究:患者個別検体での測定成績. 臨床化学 2022;51:199–205.
5）日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会. Validation-Support/Excel-V63. http://jscc-jp.gr.jp/?page_id=1145.
6）小野田千紘，加賀谷栄美，紙谷宜行，他. 汎用自動分析装置に搭載可能なフェリチン測定試薬「イアトロフェリチン」の基本性能 〜測定試薬間差に関する検討〜. 日本臨床検査自動化学会会誌 2006;31:784–789.
7）山本裕之. ラテックス凝集免疫比濁法を用いた新規血中フェリチン測定試薬FER-ラテックスRX「生研」の有用性検討. 医学と薬学 2020;77:1435–1441.
8）日本腎臓学会. エビデンスに基づくCKD診療依ガイドライン2023. 東京医学社 2023.
9）厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班. 輸血後鉄過剰症の診療参照ガイド令和4年度改訂版.

ラテックス凝集免疫比濁法を原理とする３社のフェリチン測定試薬の性能評価

Performance characteristics of three commercial reagents for ferritin measurements based on latex agglutination method

廣瀬靖華[1)*]，松田将門[1)**]，星山良樹[1)]，菊地利明[2)]，寺井崇二[3)]

要旨　本研究はラテックス凝集法を用いる3社（栄研，デンカ，PHC）のフェリチン測定試薬の基本性能と相関性を調べた。併行精度や開栓後安定性，直線性，プロゾーン現象，干渉物質の影響は各試薬をそれぞれ調べた既報と同等であり，定量限界は本研究が初めて明らかにした。現行の国際標準物質（IS）に対する正確性は栄研で95%，デンカで78%，PHCで77%と試薬間差を認め，これは各試薬がトレースするISの違い（栄研は2nd，デンカとPHCは1st）と対応していた。臨床検体における試薬間の回帰式の傾きも1.09–1.22と異なり，これもISの違いと対応した。

Key words　ferritin, international standard, inter-reagent difference, latex agglutination method

1．はじめに

フェリチンはL型とH型の2種類のサブユニットが24個組み合わされたタンパク質であり，その中に鉄を含有することから鉄貯蔵の指標とされる[1,2)]。そのため，血中フェリチン濃度測定は体内の貯蔵鉄量を反映し，鉄欠乏や鉄過剰の評価に用いられ，貧血や輸血後鉄過剰症の診断や治療などで検査される[3)]。また，炎症や組織障害に伴い増加するため，感染症や悪性腫瘍などでも高値となる[1,2)]。多様な病態を反映する血中フェリチン濃度はさまざまな患者で検査され，日常検査には10 ng/mL程度の低値域から500 ng/mL以上の高値域までをカバーする幅広い濃度域の測定が求められる[4)]。

血中フェリチン濃度は特異抗体を用いて免疫化学的に測定されるが，さまざまな測定原理や試薬が存

Received May 28, 2024; Accepted Aug. 5, 2024
Yasuka HIROSE[1)*], Masato MATSUDA[1)**], Yoshiki HOSHIYAMA[1)], Toshiaki KIKUCHI[2)], Shuji TERAI[3)]
[1)] 新潟大学医歯学総合病院検査部
Medical Laboratory Division, Niigata University Medical and Dental Hospital.
〒951-8520 新潟市中央区旭町通一番町754番地
1-754, Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata, 951-8520, Japan.
[2)] 新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器・感染症内科学分野
Department of Respiratory Medicine and Infectious Diseases, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences.
〒951-8510 新潟市中央区旭町通一番町757番地
1-757, Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata, 951-8510, Japan.
[3)] 新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野
Division of Gastroenterology and Hepatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences.
〒951-8510 新潟市中央区旭町通一番町757番地
1-757, Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata, 951-8510, Japan.
*Present address
済生会新潟病院臨床検査科
Department of Clinical Laboratory, Saiseikai Niigata Hospital.
〒950-1104 新潟市西区寺地280-7
280-7, Teraji, Nishi-ku, Niigata, 950-1104, Japan.
**Present address
福島県立医科大学保健科学部臨床検査学科
Department of Clinical Laboratory Sciences, School of Health Sciences, Fukushima Medical University.
〒960-8516 福島市栄町10-6
10-6, Sakaemachi, Fukushima City, Fukushima, 960-8516, Japan.
Corresponding author：Masato MATSUDA
TEL：024-581-5503　FAX：024-581-5528
E-mail：masato-m@fmu.ac.jp

在する[4]。従来，専用装置を要する化学発光免疫測定法や化学発光酵素免疫測定法などが用いられているが，近年では汎用装置で測定可能なラテックス凝集免疫比濁法（以下，ラテックス凝集法）が広く用いられ，最近の精度管理調査では本邦の60%以上の施設がラテックス凝集法を採用している[5]。ラテックス凝集法の測定試薬は複数あるため[4,6–10]，汎用装置を有する施設にとっては試薬を選択できる現状がある。そこで，試薬間の相関性や各試薬の基本的測定性能を明らかにすることが求められる。ところが，試薬間の相関性を調べた報告はあるが[4,8]，検討に用いた検体数が少ない。また，基本的測定性能については，各試薬をそれぞれ検討した報告はあるが[6–10]，複数の試薬を一度に比較評価した報告はない。各試薬の特徴をより明らかにするには，同一試料・条件で複数試薬を一度に比較する必要がある。

本研究ではラテックス凝集法を原理とする3社のフェリチン測定試薬を対象に，基本的測定性能と試薬間の相関性を調べた。後者では既報[4]の2倍以上の検体数を用いた。また，試薬間の相関性に影響する要因として各試薬の較正用基準物質の違いが示唆されているため[4,8]，本研究では国際標準物質（international standard: IS）を測定することでそれを検証した。

2. 材料および方法

1）材料

⑴ 対象

対象は新潟大学医歯学総合病院検査部にフェリチン測定の検査依頼があった患者の測定済み残余検体および市販試料である。以下で使用する検体の取り扱いを含め，本研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた（承認番号：2020-0319）。

⑵ 測定試薬および機器

対象試薬はLZテスト‘栄研’FER（以下Eiken，栄研化学社），FER-ラテックスRX「生研」（Denka，デンカ社），およびイアトロ フェリチン（PHC，PHC社）である。各試薬とも世界保健機関（World Health Organization: WHO）のISを較正用基準物質とし（**Table 1**），また血清と血漿を測定対象とする。測定装置には臨床化学自動分析装置TBA-2000FR（キヤノンメディカルシステムズ社）を用いた。検体量や試薬量，測定波長や観測区間，プロゾーン設定などの測定パラメータは各試薬の製造元から提供されたものを用いた。

2）方法

以下の9通りの検討を実施した。測定結果は統計学的に解析し，多重測定ではその平均値を以って評価した。

⑴ 併行精度

2濃度の市販精度管理試料（イムノピアリ1と2，栄研化学社）および3濃度の自家調製プール血漿（Low，Moderate，High）を各試薬で20回連続測定し，変動係数（coefficient of variation: CV）（%）を求めた。

⑵ 試薬の開栓後安定性

各試薬を開栓状態で装置に設置し，⑴で用いた2濃度の市販試料と2濃度の自家調製プール血漿（Moderate，High）を各試薬で1日1回2重測定し，断続的に31日間実施した。いずれの試薬も設置初日にキャリブレーションを実施した。プール血漿は調製後，小分けして-80℃で凍結保存し，用時融解して使用した。設置初日の測定値を100%として経時的変化を調べ[6]，100 ± 5%以内の変動を安定性

Table 1 Assay parameters and reference materials in each reagent

Reagents	Eiken	Denka	PHC
Assay parameter			
Sample volume (μL)	9.6	5.6	11
R1 volume (μL)	80	80	90
R2 volume (μL)	72	40	90
Reference material			
WHO IS			
Code (version)	80/578 (2nd)	80/602 (1st)	80/602 (1st)
Preparation	Human spleen	Human liver	Human liver

Abbreviations: IS, international standard; R1, reagent 1; R2, reagent 2; WHO, World Health Organization.

の許容範囲とした。

⑶ 検出限界および定量限界

日本臨床化学会が提供する「定量測定法のバリデーション算出用プログラムValidation-Support/Excel Ver 6.0」（以下, バリデーションプログラム）を用いて，ブランク上限（limit of blank: LoB），検出限界（limit of detection: LoD）および定量限界（limit of quantitation: LoQ）を算出した。あらかじめフェリチンを含まないブランク試料（0.9%生理食塩液）を1日10回測定し，これを5日間実施してLoBを求めた後，LoDに近い濃度の8試料を5日間測定した。また，LoQに近い濃度の10試料を1日2回測定し，これを5日間実施した。各試料は小分けして-80℃で凍結保存し用時融解して使用した。LoQはCV 10%点で求めた。

⑷ 希釈直線性

日常検査後のフェリチン高値検体をプールしたフェリチン高値試料（約2000 ng/mL）を0.9%生理食塩液で10段階希釈して各試薬で3重測定し，バリデーションプログラムを用いて直線性の上限を調べた。

⑸ プロゾーン現象

プロゾーン用試料（約50000 ng/mL，デンカ）を0.9%生理食塩液で10段階希釈して各試薬で3重測定し，測定値が直線性の上限を下回った場合を潜り込み現象ありと判断した。

⑹ 共存物質の影響

共存物質として，干渉チェック・Aプラス（シスメックス社）を用いて遊離型ビリルビン，抱合型ビリルビン，ヘモグロビンおよび乳びの影響を，また干渉チェック・RFプラス（シスメックス社）を用いてリウマトイド因子の影響を調べた。各物質を⑴で用いた自家調製プール血漿Highに添加して2重測定した。各物質につき非添加時の測定値を100 %とし，100 ± 5 %以内の変動を許容範囲とした[9]。

⑺ 国際標準物質の測定

WHOのISである英国National Institute for Biological Standards and Control（NIBSC）製の試料（3rd International Standard for ferritin, recombinant: 94/572，表示値6300 ng/mL）を0.9%生理食塩液で10倍および20倍に希釈して各試薬で5重測定し，平均値（mean）と標準偏差（standard deviation: SD）および理論値に対する各試薬での測定値の割合(%)を求めた。

⑻ 相関性

フェリチン検査を実施した日常検査後のヘパリンLi加血漿143検体を各試薬で測定した。測定値をバリデーションプログラムに入力し，各試薬の組み合わせにおける相関係数と回帰式を求めた。回帰式は既報[4]に従いPassing–Bablok回帰式より求めた。

⑼ 乖離検体の精査

各試薬の組み合わせについてBland-Altman 偏差図を作成し試薬間の一致性を評価した。x軸に2試薬の測定値の平均値を，y軸には偏差を示した。偏差の平均値を基準に誤差の許容範囲（limits of agreement: LoA）を「LoA = 偏差の平均値 ± 1.96 × 偏差の標準偏差」と設定した。ラテックス試薬における乖離精査としてBland-Altman偏差図を用いた既報[11]に従いLoAを逸脱した検体を乖離検体と定義し，その原因を精査するため日本臨床化学会のピットフォール解析マニュアル[12]に従い希釈直線性を確認した。当該マニュアルに従い段階希釈系列を作成して測定し，理論値±5%を超えるずれがあった場合を直線性がないと判断した。

3. 結果

⑴ 併行精度

市販試料における各試薬のCV(%)は2.6%以下であった（**Table 2**）。自家調製試料では低濃度サンプル(Low)でCV(%)が2.5%–7.4%と試薬間差が大きかったが，中・高濃度サンプル（Moderate, High）ではどの試薬も1.7%以下と試薬間差は小さかった（**Table 2**）。

⑵ 試薬の開栓後安定性

PHCは18日間の安定性を認め，EikenとDenkaは31日間の安定性を認めた（**Fig. 1**）。

⑶ 検出限界および定量限界

各試薬のLoBは0.4–3.1 ng/mL，LoDは1.4–5.1 ng/mL，LoQは6.5–10.3 ng/mLであった（**Table 3**）。

⑷ 希釈直線性

各試薬の直線性上限は，Eikenは913 ng/mL，Denkaは1864 ng/mL，PHCは1096 ng/mLであった（**Fig. 2**）。EikenとPHCでは高濃度域で直線性が平坦化し，またプロゾーンを意味するエラーフラグを伴った測定値を認めたが潜り込み現象は認めなかった。なお，エラーフラグを伴った測定値を除いた場合の直線性上限を求めると，PHCでは877 ng/mLであった。

⑸ プロゾーン現象

Eikenでは潜り込み現象を認めなかったが，Denkaでは20000 ng/mLから，PHCでは15000 ng/mLから潜り込み現象を認めた（**Fig. 3**）。なお，全試薬ともプロゾーンを意味するエラーフラグを測定値に伴った。

Table 2 Repeatability

Reagents			Eiken	Denka	PHC
Samples					
Immunopiari 1	Mean	(ng/mL)	81.2	81.4	87.6
	SD	(ng/mL)	2.1	0.8	0.7
	CV	(%)	2.6	1.0	0.7
Immunopiari 2	Mean	(ng/mL)	128.1	127.8	141.5
	SD	(ng/mL)	2.7	0.8	0.9
	CV	(%)	2.1	0.6	0.6
Pooled plasma (Low)	Mean	(ng/mL)	17.7	21.8	20.1
	SD	(ng/mL)	1.3	1.3	0.5
	CV	(%)	7.4	6.1	2.5
Pooled plasma (Moderate)	Mean	(ng/mL)	101.5	117.9	125.2
	SD	(ng/mL)	1.8	1.2	1.0
	CV	(%)	1.7	1.0	0.8
Pooled plasma (High)	Mean	(ng/mL)	401.3	434.6	469.0
	SD	(ng/mL)	2.4	3.3	3.8
	CV	(%)	0.6	0.8	0.8

Abbreviations: CV, coefficient of variation; SD, standard deviation

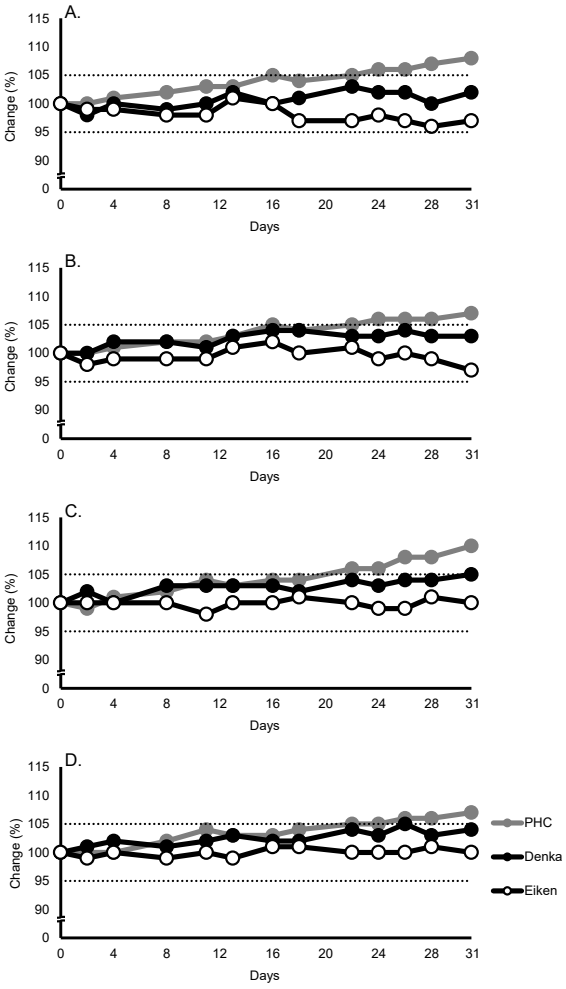


Fig. 1 Reagent stability after opening the bottles

The measured samples were from Immunopiari 1 (A), Immunopiari 2 (B), and in-house pooled plasma with moderate (C) and high (D) levels of ferritin. The dashed lines indicate the acceptable range of upper and lower limits.

Table 3 Detectability in each reagent

Reagents	Eiken	Denka	PHC
LoB (ng/mL)	3.1	1.7	0.4
LoD (ng/mL)	5.1	2.7	1.4
LoQ (ng/mL)	10.3	8.2	6.5

The LoQ was determined at the point of 10% in CV (%).
Abbreviations: CV, coefficient of variation; LoB, limit of blank; LoD, limit of detection; LoQ, limit of quantitation.

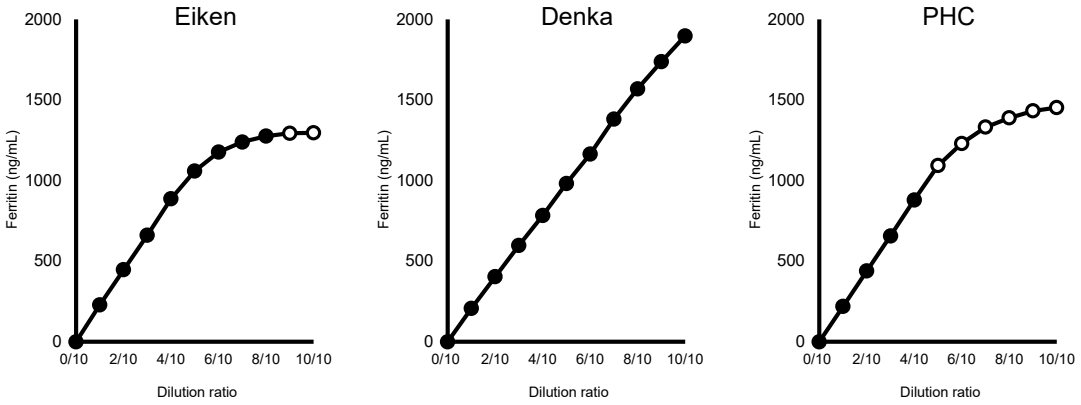


Fig. 2 Linearity
The open circles represent the measured values with error flags.

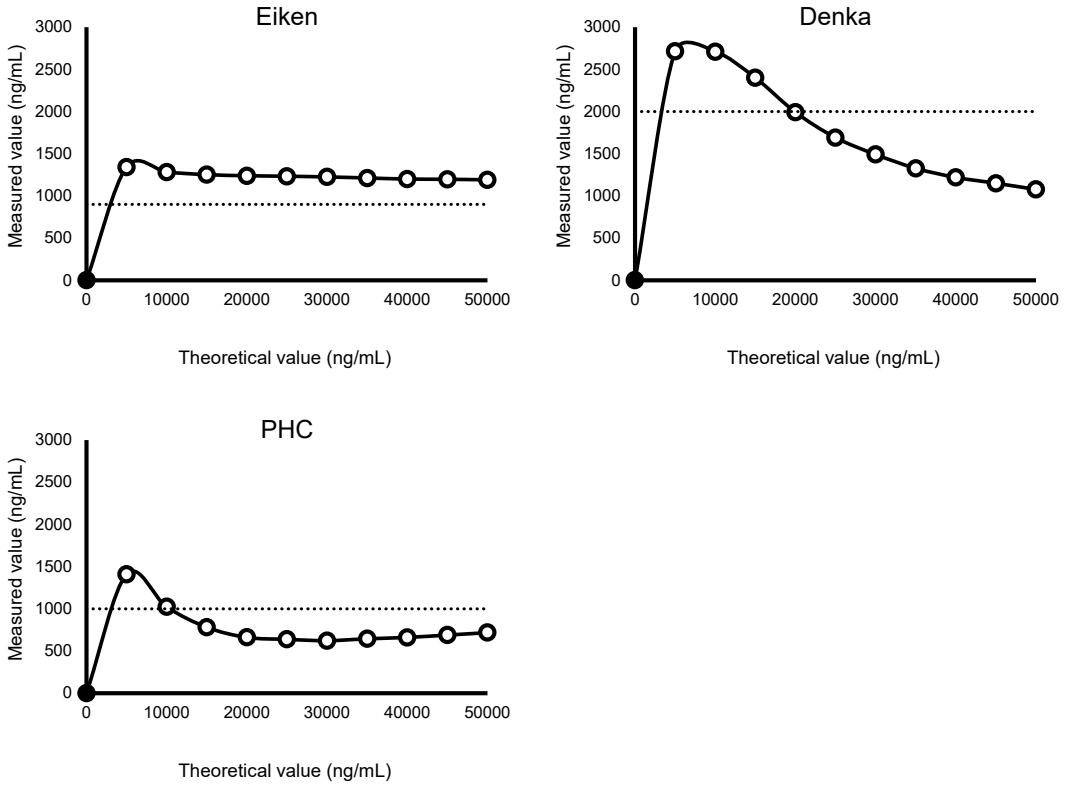


Fig. 3 Prozone phenomenon
The open circles represent the values with error flags. The dashed lines indicate the upper limit of linearity in each reagent.

(6) 共存物質の影響

各試薬とも遊離型ビリルビンは40 mg/mL，抱合型ビリルビンは39.6 mg/mL，ヘモグロビンは1020 mg/mL，リウマトイド因子は500 IU/mLまで影響は許容範囲内だった（**Fig. 4**）。一方，乳びでは，PHCでは3400 FTUまで影響は許容範囲内であったが，Denkaでは2040 FTUからEikenでは2720 FTUから許容範囲を逸脱する負誤差を認めた（**Fig. 4**）。

(7) 国際標準物質の測定

10倍希釈試料（理論値：630 ng/mL）における各試薬での測定結果（mean ± SD）は，Eikenは588.9 ± 2.6 ng/mL（理論値に対する平均値の比：93.5%），Denkaは489.9 ± 8.0 ng/mL（77.8%），PHCは497.3 ± 0.7 ng/mL（78.9%）であった。20倍希釈試料（315 ng/mL）では，Eikenは299.4 ± 3.5 ng/mL（95.1%），Denkaは243.1 ± 1.2 ng/mL（77.2%），PHCは238.1 ± 1.8 ng/mL（75.6%）であった。

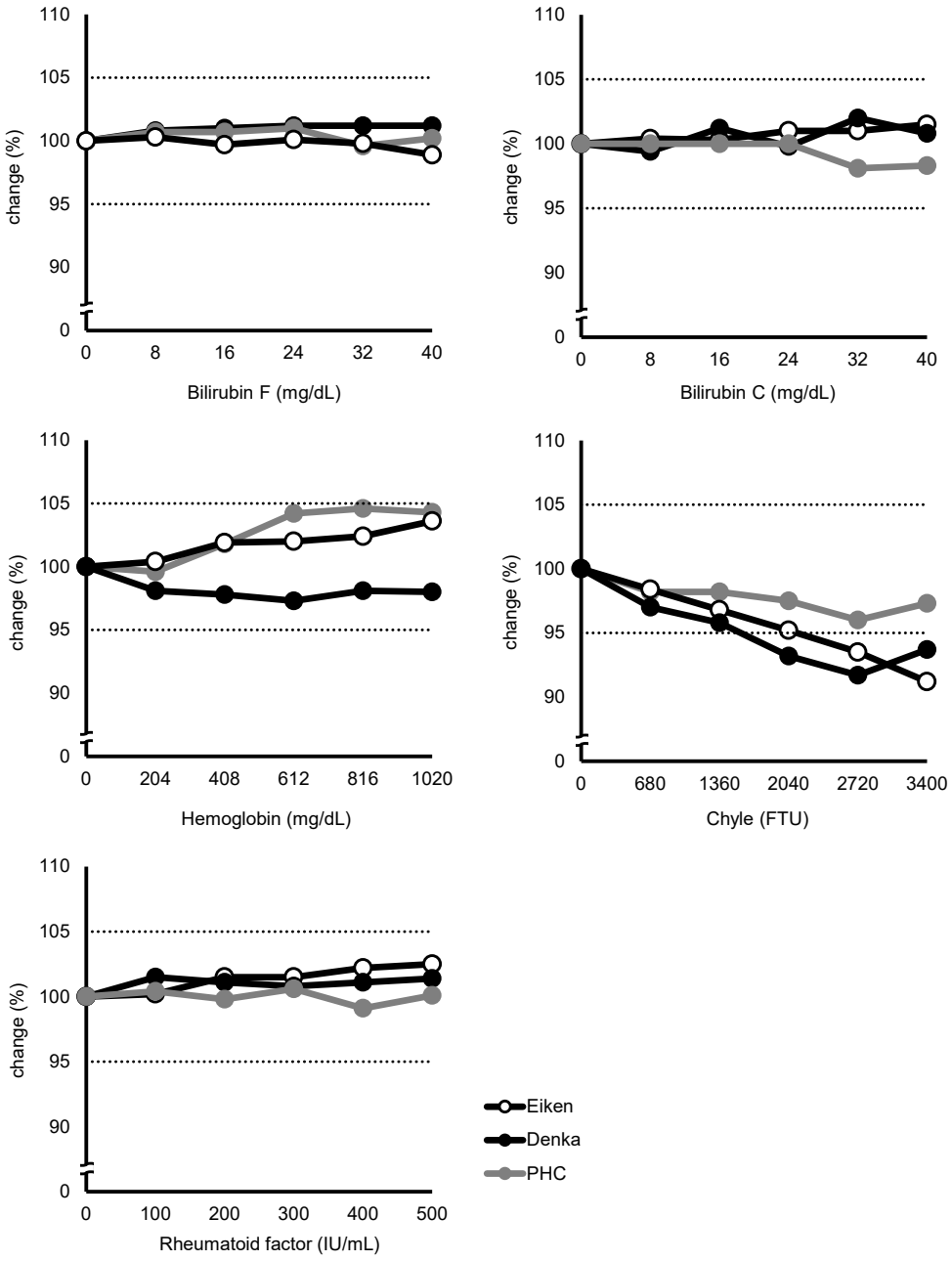


Fig. 4 Effects of interfering substances
The dashed lines indicate the acceptable range of upper and lower limits.

⑻ 相関性

どの試薬間においても相関係数は0.960以上であった（**Fig. 5-A**）。回帰式の傾きは1.092–1.220，切片は-6.4–+9.8であった（**Fig. 5-A**）。

⑼ 乖離検体の精査

LoAを逸脱した検体数は，EikenとDenkaの組み合わせにおいて11検体，EikenとPHCでは9検体，DenkaとPHCでは8検体であった（**Fig. 5-B**）。いずれの検体も再測定しても測定値は変わらず，そこで乖離の精査として希釈直線性を調べたところ，どの検体も原点を通る直線性が認められた。

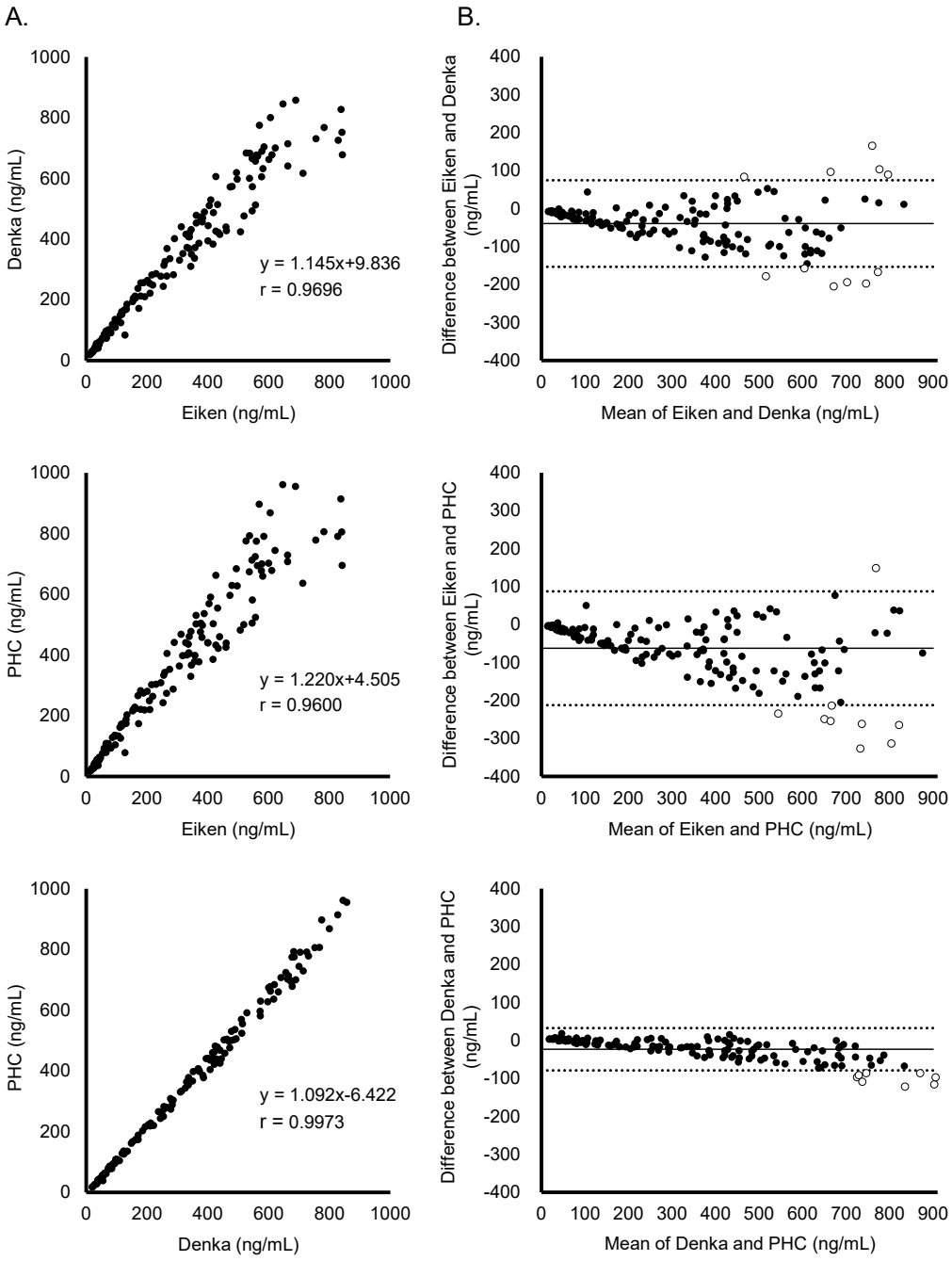


Fig. 5 Correlation

Passing-Bablok regression (A) and Bland-Altman plot (B) are shown. In Bland-Altman plot, thin black lines represent the mean difference, and dashed lines indicate the upper and lower limits of agreement (LoA). The open circles represent the samples with over the LoA.

4. 考察

本研究では3社のフェリチン測定試薬の相関性と基本的測定性能を一度に調べた。結果，各試薬間の相関性はいずれも良好だが回帰式の傾きは大きく異なり，原因として各試薬の較正用基準物質の違いが考えられた。基本的測定性能である併行精度や試薬の安定性，検出感度，直線性，プロゾーン現象，共存物質の影響においても試薬間差を認めたが，各試薬の性能はそれぞれを単独で検討した既報と同等であった。本研究は，試薬間差の原因として示唆されてきた較正用基準物質の違いについて，複数試薬でISを測ることでそれを初めて実証した。

WHOの現行のIS（3rd，94/572）を測定したところ，試薬間で正確性が異なり，その違いは較正用基準物質の違いと対応していた。3rd試料の表示値から求めた理論値に対する測定値の割合（%）を正確性としたところ，Eikenの正確性は約94%であったが，Denkaは約78 %，PHCは約77%であった。各試薬の較正用基準物質を確認すると，EikenはWHOのIS の2nd（80/578）を用いており，一方，DenkaとPHCはWHOのISの1st（80/602）を用いている[4]。各試薬の正確性の違いと較正用基準物質の違いが対応している。ISの1stはヒト肝臓由来，2ndはヒト脾臓由来とされ[13,14]，3rdはリコンビナントのL型サブユニット由来とされる[15]。既報から，3rdの免疫学的反応性は2ndと類似しているとされ[15]，2ndを較正用基準物質に用いるEikenでは3rdに対する正確性が高かったと考えられる。複数の試薬で一度にISを測り比較することで，DenkaとPHCは同様の反応性を示し，Eikenはそれとは異なることが明らかになった。

各試薬間の相関分析では，相関係数はいずれも0.960以上と良好だったが，回帰式の傾きは1.092–1.220と大きく異なり，その一因として各試薬の較正用基準物質の違いが考えられた。回帰式の傾きは，具体的に，EikenとDenkaの間で1.145，EikenとPHCで1.220，DenkaとPHCで1.092であった（**Fig. 5-A**）。本研究同様にフェリチン測定試薬間の相関分析でPassing Bablok法を用いた既報[4]に従い方法間変動10%以内を許容範囲とすると，DenkaとPHC間の変動のみ許容され他の試薬間の変動は許容されないと判断される。DenkaとPHCは較正用基準物質が同じであり，Eikenは異なる[4]。Bland-Altman偏差図においてもDenkaとPHC間では偏差が小さいが，他の試薬間では大きいことが容易に見て取れる（**Fig. 5-B**）。既報でも試薬間差の一因として各試薬がトレースしているISの違いが指摘されており，実際に上位標準物質を使用した評価が必要とされる[4]。本研究では既報[4,8]より多数の臨床検体を用いた相関分析とWHOのIS測定を一度に複数試薬で行うことで，これまで示唆されてきた要因の確実性を明示した。

どの試薬間の相関性評価においても乖離検体を認めたが，その原因は非特異反応ではなく，抗体認識部位の違いなど試薬特性が原因と考えらえた。ラテックス凝集法における乖離の原因は，非特異反応や各試薬がトレースするISの違い，抗体認識部位の違い，固相抗体の動物種の違いなどが指摘されている[4,6,8,16]。実際，ラテックス凝集法を用いたフェリチン測定で乖離検体を認めた既報では非特異反応が原因と考えられ，検体の希釈直線性が得られなかった[16]。そこで本研究でも，まず非特異反応を疑い希釈直線性を調べたが，どの乖離検体でも原点を通る直線性が得られ非特異反応は否定的と考えられた。各試薬はトレースしているISのバージョンが異なることに加えて，抗体認識部位の違いやマウスモノクローナル抗体やウサギポリクローナル抗体など用いている抗体種も異なり，これらの複合要因による試薬特性が乖離の一因と考えられた。なお，本研究では日常検査後の残余検体を用いているため検体量に限りがあり，そのため乖離の精査として既報[16]を参考に希釈直線性を調べたが，精査方法は他にもあるため[12]，非特異反応が完全に否定されたとは言えない点に注意が必要である。また，各試薬とも1ロットで検討している点や1つの自動分析装置で検討している点など，ロット間差や機器間差の影響にも注意が必要である。

各試薬の基本的測定性能には試薬間差を認めたが，各試薬の性能は既報と同等であった。併行精度では低濃度試料でCVが2.5%–7.4%と試薬間差が大きいが，既報[6,8,10]でも同程度の濃度域で2.4%–8.3%と試薬間差が認められる。試薬の開栓後安定性は，PHCは22日目から許容範囲を逸脱したが，既報[8]では少なくとも2週間は安定とされ，本結果は既報と同等以上であった。また，Eikenでは既報[6,7]より長い安定性が確認された。検出感度として各試薬のLoDは，Eikenは既報[7]に劣り，Denkaは既報[10]と同等であり，PHCは既報[8]より優れた。これはLoDの算出方法の違いが一因と考えられ，本研究ではバリデーションプログラムを用いたが，EikenとPHCのLoDを調べた既報[7,8]は従来の2.6SD法や3SD法を用いており，一方DenkaのLoDを調べた既報[10]はバリデーションプログラムを用いている。各試薬

のLoQは本研究が初めて明らかにした。LoDやLoQの試薬間差では，一般に試薬量に対する検体量の割合が大きいほどLoDやLoQは小さく[17]，すると理論的にはEikenが最もLoDやLoQが小さくなるはずだが（**Table 1**），Eikenは低値域の併行精度に劣るため（**Table 2**），それに優れるPHCが最もLoDとLoQが小さかったと考えらえた。なお，各試薬のLoQは鉄欠乏性貧血の診断基準である12 ng/mL未満を十分定量し得る結果であった。各試薬の直線性は既報[6–8,10]と同等であり，Denkaが最も優れたが，いずれも輸血後鉄過剰症の診断基準[18]である500 ng/mL以上を満たす直線性を認めた。プロゾーン現象は既報[8,10]同様にDenkaとPHCで認められたが，いずれも測定値にプロゾーンを意味するエラーフラグを伴ったので日常検査でプロゾーン現象を検出できると考えられた。共存物質の影響ではEikenとDenkaで乳びによる負誤差を認め，一方PHCでは許容範囲内であったが，この結果は既報[6–8,10]同様であった。

5. 結語

3社のフェリチン測定試薬を一度に検討することで各試薬の特徴をより明らかにした。基本的測定性能は既報と同等であり，LoQは本研究が初めて明らかにした。臨床検体における試薬間の測定値の違いは各試薬でのISの測定値の違いと対応しており，これまでは示唆されるに留まってきた試薬間差の要因とされる試薬間の較正用基準物質の違いの影響を実証した。

本研究の一部は，日本医療検査科学会 第53回大会で発表した。

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）内田立身. 血清フェリチン測定とその臨床的意義. 臨床検査 2001;45:6727–732.
2）大田明英．血清フェリチン．日本内科学会雑誌 2003;92:1977–1984.
3）日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂［第3版］. 日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会（編），第3版，響文社；札幌，2015.
4）山田俊幸，新関紀康，伊藤喜久ほか．血清フェリチン測定ハーモナイゼーションに向けた研究：患者個別検体での測定成績．臨床化学 2022;51:199–205.
5）2023年度 日臨技臨床検査精度管理調査 施設別報告書．日本臨床衛生検査技師会 2023.
6）田口隆由，伊藤浩治，田中克昌ほか．汎用自動分析装置用フェリチン測定試薬「LZテスト‘栄研’FER」の検討．医療と検査機器・試薬 2003;26:305–309.
7）石田龍二，吉田哲也，ラーリW.ハンキンズほか．「LZテスト‘栄研’FER」のJCA-BM2250における基礎的検討．医療と検査機器・試薬 2004;27:37–43.
8）小野田千貫，加賀谷栄美，紙谷宜行ほか．汎用自動分析装置に搭載可能なフェリチン測定試薬「イアトロフェリチン」の基本性能～測定試薬間差に関する検討～．日本臨床検査自動化学会会誌 2006;31:784–789.
9）飯沼克弘，武内剛，八塚信明ほか．フェリチン測定用ラテックス試薬の基礎的検討．医学検査 2010;59:194–198.
10）山本裕之．ラテックス凝集免疫比濁法を用いた新規血中フェリチン測定試薬FER-ラテックスRX「生研」の有用性検討．医学と薬学 2020;77:1435–1441.
11）渡邉勇気，佐藤伊都子，林伸英ほか．化学発光酵素免疫測定法を用いたマトリックスメタロプロテイナーゼ-3試薬の評価．医学検査 2018;67:37–43
12）ピットフォール症例解析マニュアル～異常事例の発見から解析まで～，日本臨床化学会ピットフォール研究専門委員会，第1版，2023
13）Fielding CJ, Bothwell TH, Cook JD, et al. Preparation, characterization and storage of human ferritin for use as a standard for the assay of serum ferritin. Clin Lab Haematol 1984;6:177–191.
14）International Committee for Standardization in Haematology. Proposed international standard of human ferritin for the serum ferritin assay. Br J Haematol 1985;61:61–63.
15）Thorpe SJ, Walker D, Arosio P, et al. International collaborative study to evaluate a recombinant L ferritin preparation as an International Standard. Clin Chem 1997;43:1582–1587.
16）田中真輝人，梅森祥央，髙橋祐輔ほか．IgM型

Human anti-mouse antibody（HAMA）によりCK-MB蛋白量が異常高値を呈した1例．医学検査 2020;69:468-473.
17）廣瀬靖華，松田将門，成田一衛．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．日本医療検査科学会誌 2022;47:9-19.
18）厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班 輸血後鉄過剰症の診療参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ．輸血後鉄過剰症の診療参照ガイド 令和4年度改訂版．2023.

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[1)]，佐々木克幸[1)]，武田卓也[1)]，羽島房子[1)]，岩松ゆかり[1)]，藤巻慎一[1)]，
加藤浩貴[2)3)]，亀井　尚[2)4)]

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[1)]。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[1)], Katsuyuki SASAKI[1)] Takuya TAKEDA[1)], Fusako HASHIMA[1)], Yukari IWAMATSU[1)], Shinichi FUJIMAKI[1)], Hiroki KATO[2)3)], Takashi KAMEI[2)4)]
[1)] 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, Seiryo-machi, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi, 980-8574, Japan
[2)] 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, Seiryo-machi, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi, 980-8574, Japan
[3)] 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, Seiryo-machi, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi, 980-8575, Japan
[4)] 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, Seiryo-machi, 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・ダイアグノスティックス株式会社（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α-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[2]，

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AFPⅡ	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CA125Ⅱ	ルミパルスプレスト CA125Ⅱ
CA15-3	U/mL	CA15-3･アボット	エクルーシス試薬CA15-3Ⅱ	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CA19-9Ⅱ	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CEAⅡ	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PSAⅡ	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	μIU/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TgⅡ	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[3]。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[4]。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[5]。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

⑴ 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 = 1.01 x + 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**）。

⑵ 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 = 0.79 x + 0.90，L2400（y）とAlinity（x）ではy = 0.84 x - 0.29，L2400（y）とCobas（x）ではy = 1.06 x -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**）。

⑶ 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 = 1.19 x - 1.31，L2400（y）とAlinity（x）ではy = 1.20 x + 0.11，L2400（y）とCobas（x）ではy = 1.05 x + 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**）。

⑷ 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 = 0.77 x + 5.94，L2400（y）とAlinity（x）ではy = 1.20 x + 5.84，L2400（y）とCobas（x）ではy = 1.61 x - 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**）。

⑸ 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 = 0.86 x + 0.14，L2400（y）とAlinity（x）ではy = 1.11 x - 0.17，L2400（y）とCobas（x）ではy = 1.25 x - 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

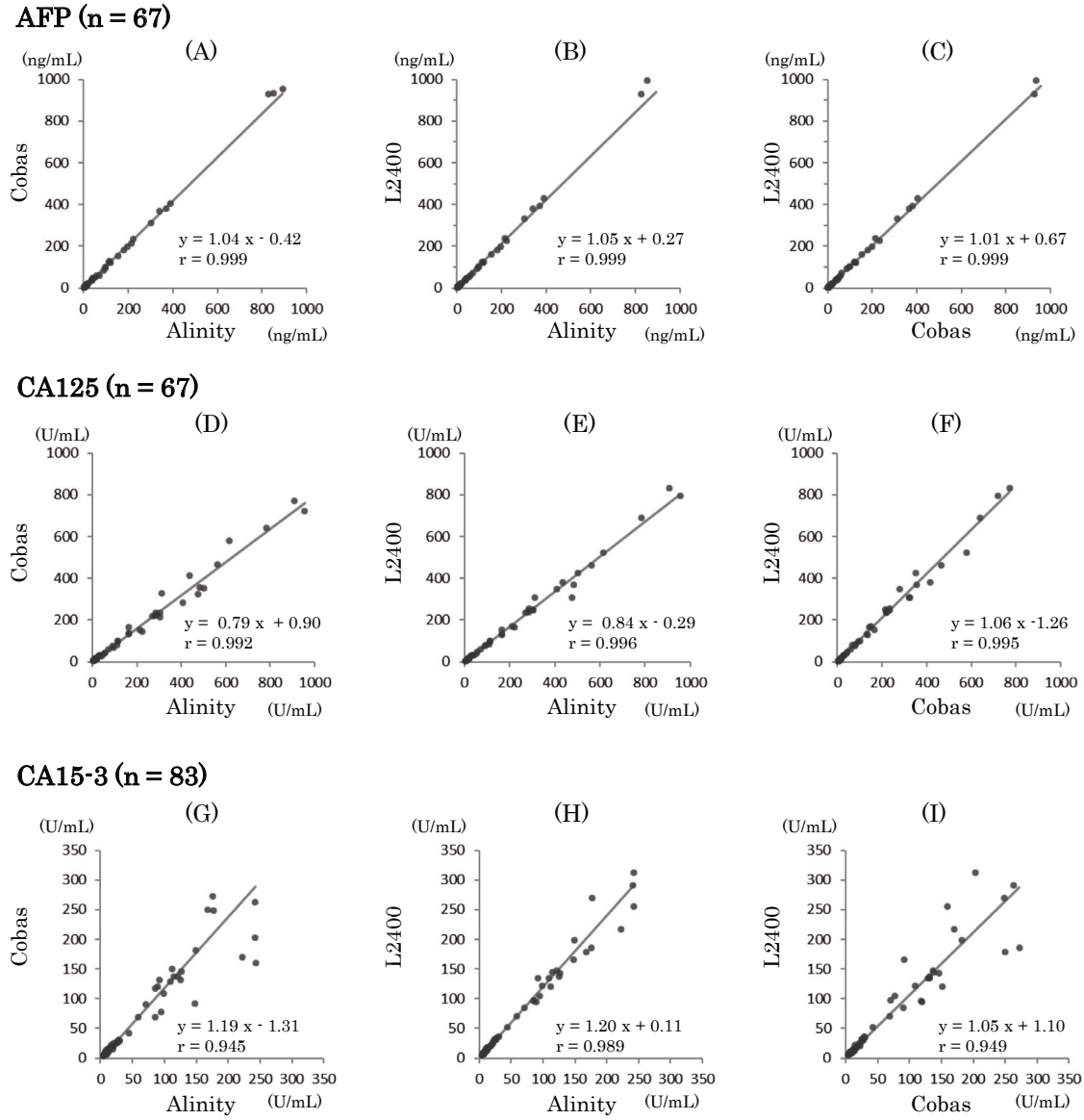


Fig. 1 Correlations between the three reagents for AFP, CA125 and CA15-3

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		

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		

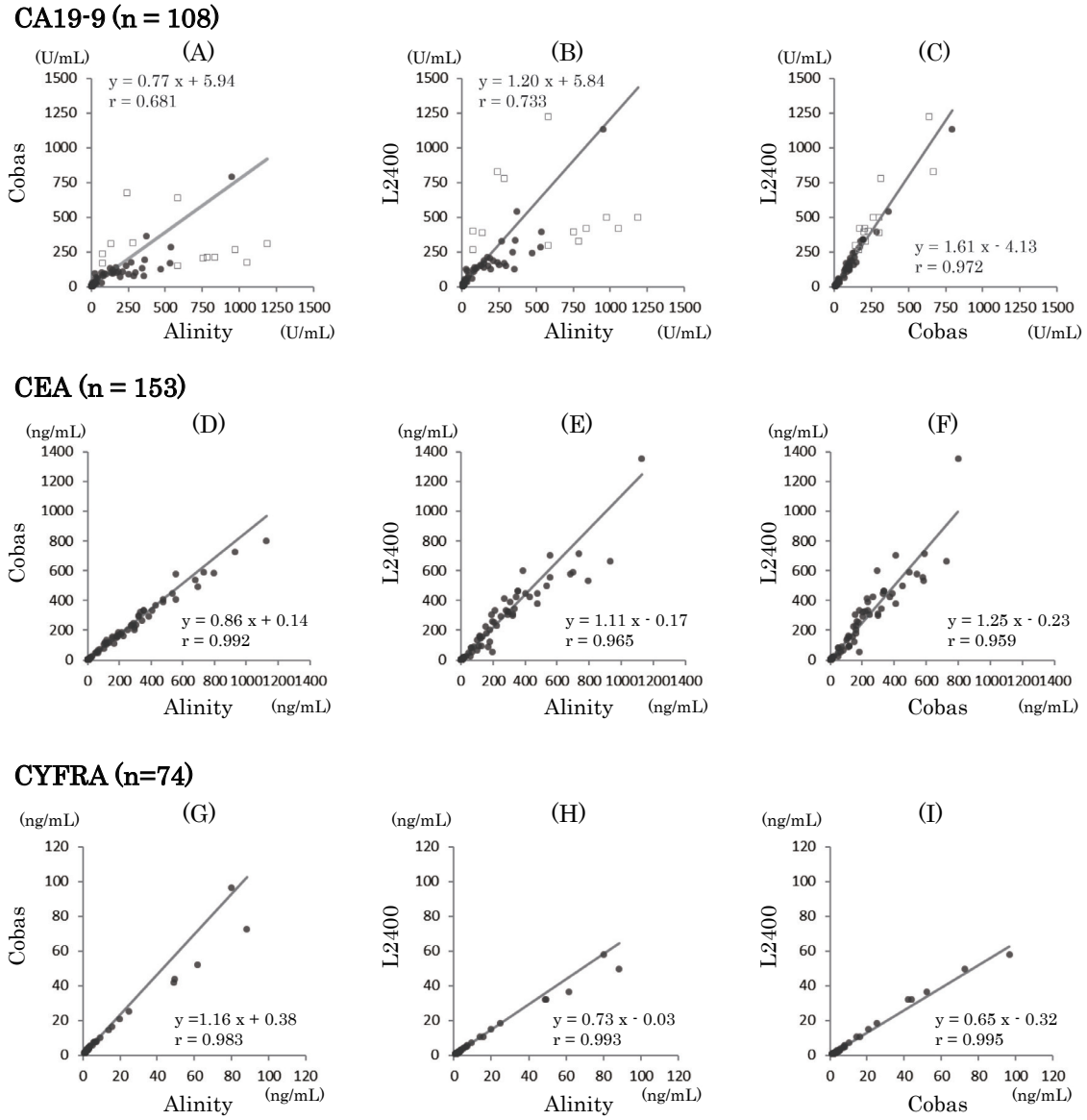


Fig. 2 Correlations between the three reagents for CA19-9, CEA and CYFRA.

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**）。

⑹ 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 =1.16 x + 0.38, L2400（y）とAlinity（x）ではy = 0.73 x - 0.03, L2400（y）とCobas（x）ではy = 0.65 x - 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**）。

⑺ 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 = 0.62 x + 2.52, L2400（y）とAlinity（x）ではy = 0.97 x + 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**）。

⑻ 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 =1.22 x - 5.50, L2400（y）とAlinity（x）ではy = 1.02 x - 2.23, L2400（y）とCobas（x）ではy = 0.82 x + 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**）。

⑼ 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 = 1.02 x，L2400（y）とAlinity（x）ではy = 0.98 x, L2400（y）とCobas（x）ではy = 0.97 x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**）。

⑽ SCC

相関性の評価には81検体を使用し，各試薬の相関は，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 = 1.50 x - 0.20, L2400（y）とAlinity（x）ではy = 1.50 x - 0.30,

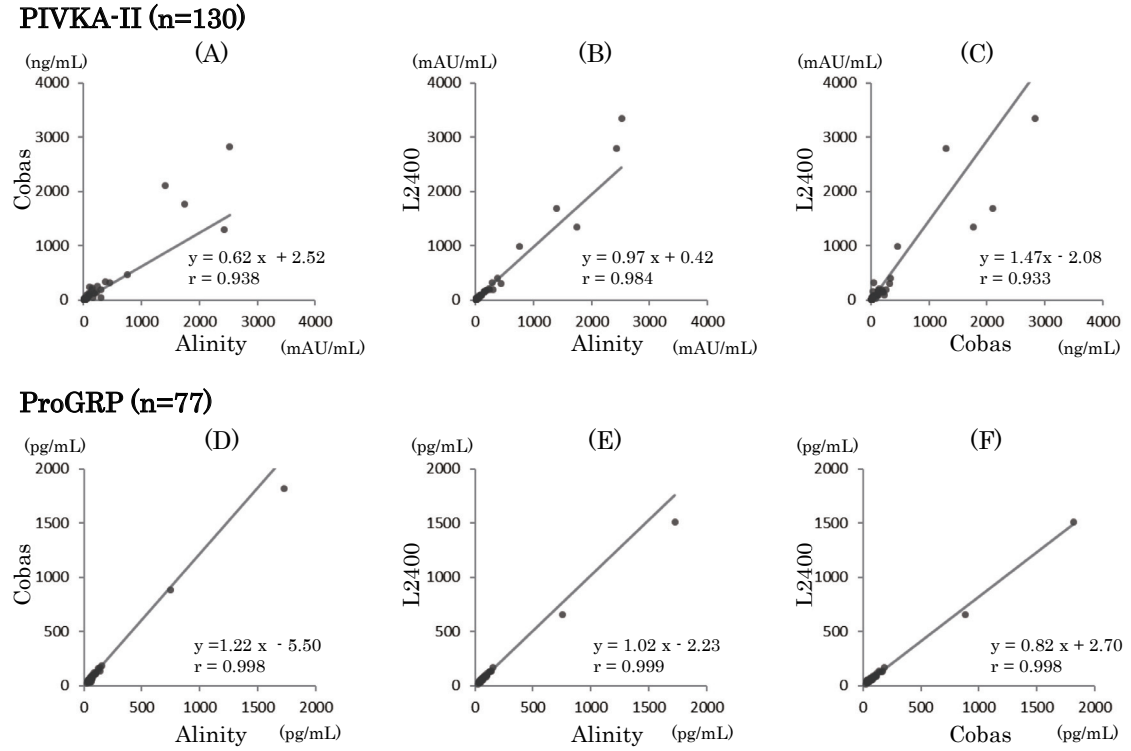


Fig. 3 Correlations between the three reagents for PIVKA-II and ProGRP

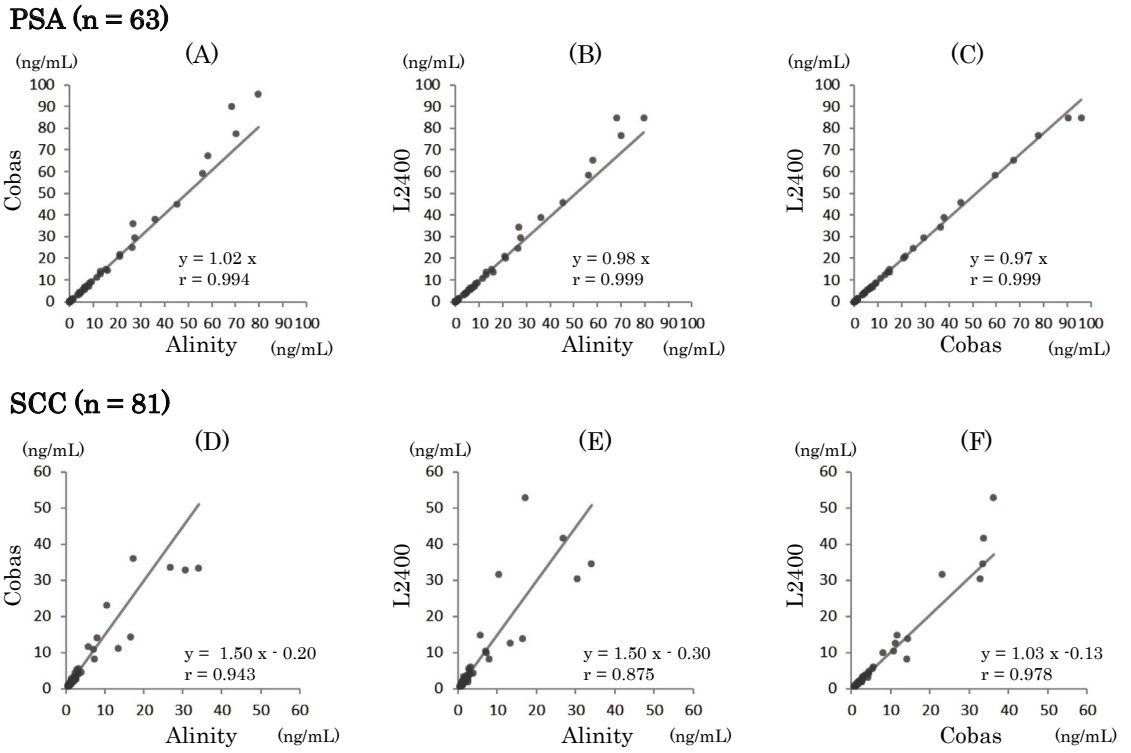


Fig. 4 Correlations between the three reagents for PSA and SCC

L2400（y）とCobas（x）ではy = 1.03 x - 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症例認めた（**Table 2-10**）。

⑾ 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 = 1.11 x - 0.04，L2400（y）とAlinity（x）ではy = 1.18 x - 0.11であった。L2400（y）とCobas（x）ではy = 1.07 x - 0.03であった（**Fig. 5 A-C**）。

⑿ 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 = 1.32 x - 0.53，L2400（y）とAlinity（x）ではy = 1.01 x + 0.32，L2400（y）とCobas（x）ではy = 0.78 x + 0.71であった（**Fig. 5 D-F**）。

⒀ 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 = 1.71 x - 0.44，L2400（y）とAlinity（x）ではy = 1.38 x - 0.41，L2400（y）とCobas（x）ではy = 0.8 x - 0.03であった（**Fig. 5 G-I**）。

⒁ 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 = 1.07 x - 0.55，L2400（y）とAlinity（x）ではy = 0.96 x + 0.15，L2400（y）とCobas（x）ではy = 0.91 x + 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症例認めた（**Table 4-1**）。

⒂ 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 = 4.79 x + 9.76，L2400（y）とAlinity（x）ではy = 3.82 x + 7.33，L2400（y）とCobas（x）ではy =1.13 x - 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症例認めた（**Table 4-2**）。

⒃ 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 = 0.61 x + 10.13，L2400（y）とAlinity（x）ではy = 0.75 x + 3.04，L2400（y）とCobas（x）ではy =1.15 x - 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症例認めた（**Table 4-3**）。

⒄ 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 = 0.94 x - 1.08，L2400（y）とAlinity（x）ではy =1.03 x - 0.54，L2400（y）とCobas（x）ではy = 1.07 x + 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

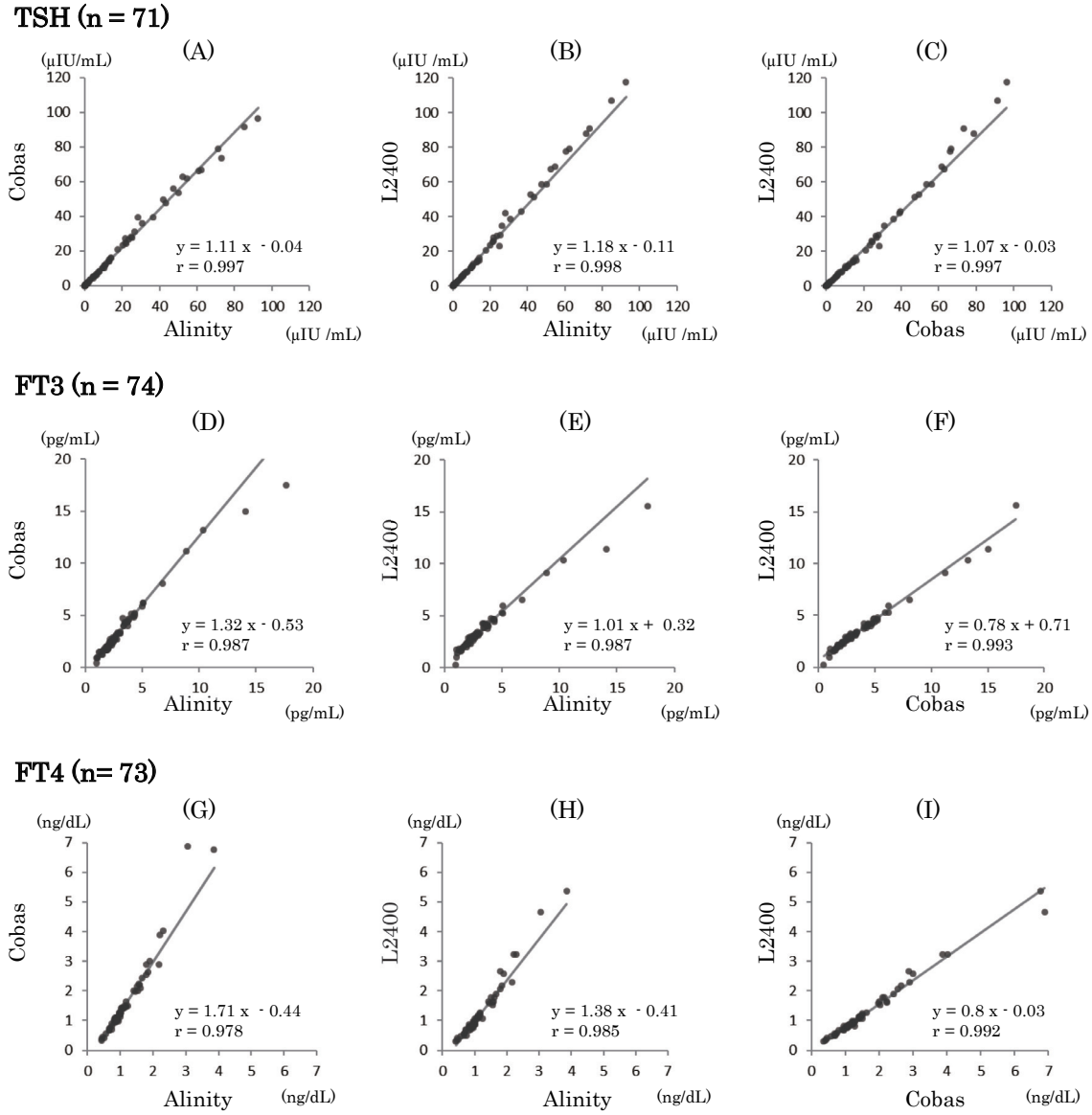


Fig. 5 Correlations between the three reagents for TSH, FT3 and FT4

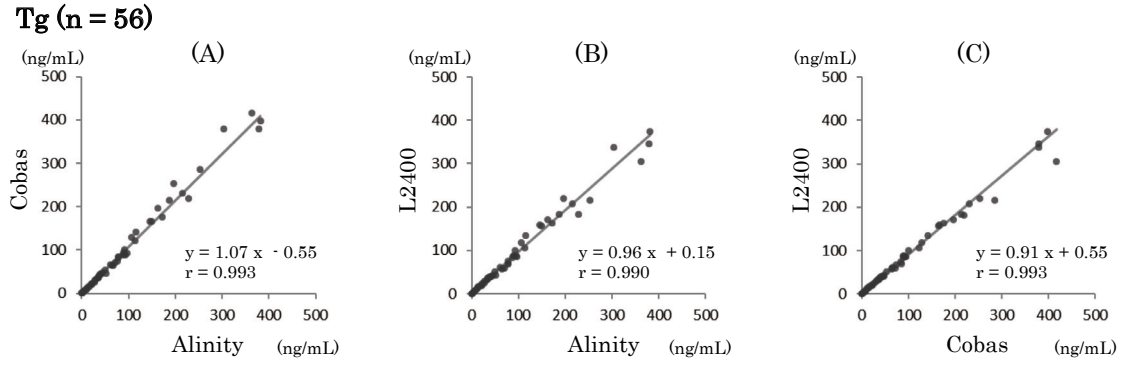


Fig. 6 Correlations between the three reagents for Tg

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ニダーゼ処理により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，レビオ社の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，レビオ社の順に，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[6,7]，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くばらつく傾向が確認され（**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

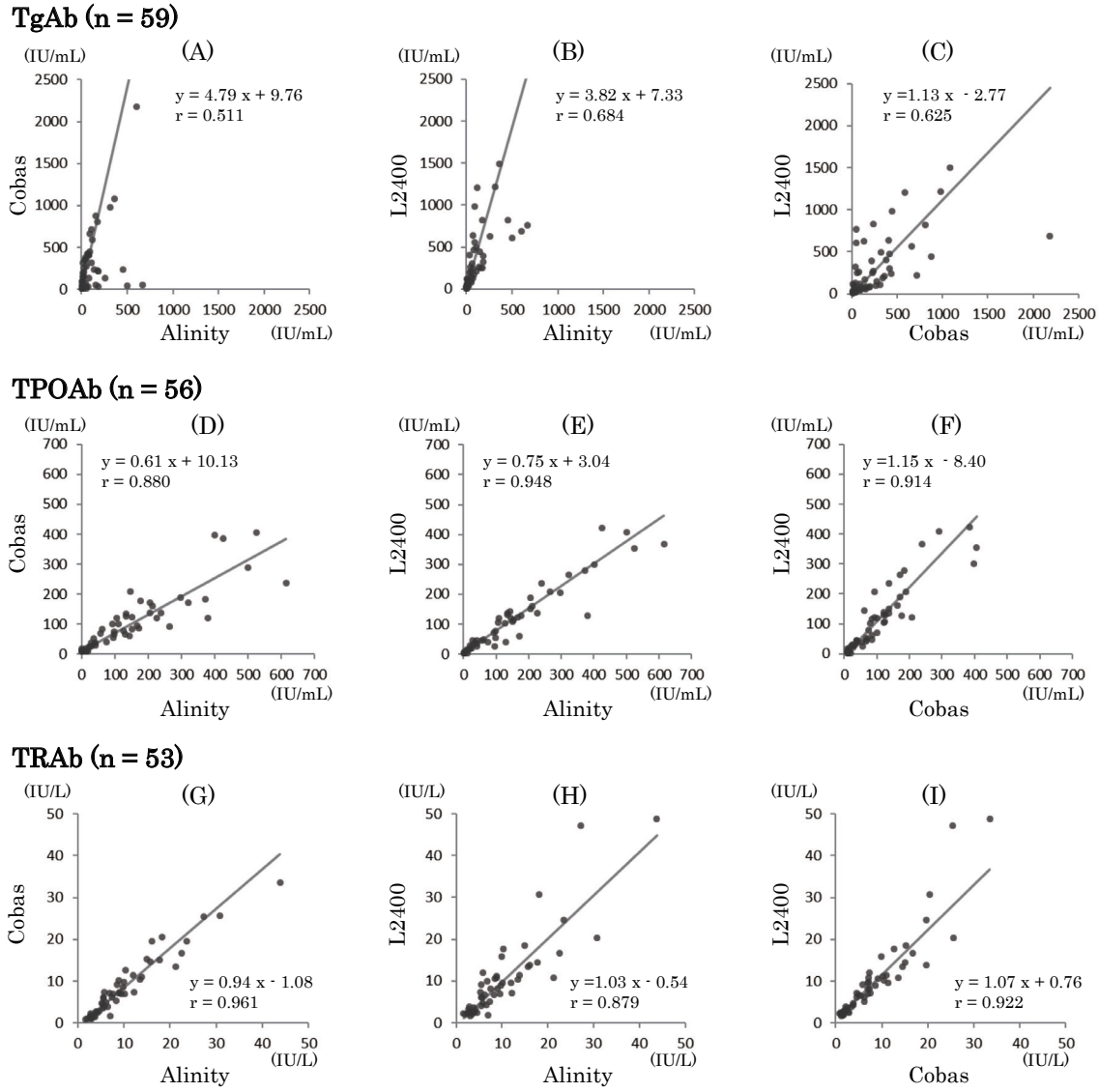


Fig. 7 Correlations between the three reagents for TgAb, TPOAb and TRAb

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[8]。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タ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[9,10]。L2400などのレビオ社の試薬は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ロンビ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[11,12]。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[13]，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される[14]。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のに対し，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[15,16]。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[17,18]。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[19]。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[10,20,21]。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[22]。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[21]。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に比較して，レビオ試薬が高値傾向にあることが報告されている[19]。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[3]。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[23]。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タ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[24,25]。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[26]。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[27,28]。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, Uytfanghe 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.（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://jscc-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）Hilkens J, Buijs F, Hilgers J et al. Monoclonal antibodies against human milk-fat globule membranes detecting differentiation antigens of the mammarygland and its tumors. lnt J Cancer 1984;34:197-206.

7）Kufe D, lnghirami 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．全自動化学発光酵素免疫測定システム「ルミパルスPrestoⅡ」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

ジゴキシンの異常高値を認めた一症例

A case of extraordinary high plasma digoxin levels

仲田夢人，市川ひとみ，河村浩二

要旨　強心配糖体製剤であるジゴキシン（DIG）が異常高値を示した症例を経験したので報告する。症例は70歳代男性。脳出血を発症し当院に救急搬送され，入院加療となった。現病歴として前立腺癌，心房細動，うっ血性心不全があり，メチルジゴキシンを内服していたため，DIGの測定依頼があった。結果，4.7 ng/mL（2倍希釈測定値）と高値であったが，中毒症状は認められず，臨床症状と矛盾するため，非特異反応の可能性を考慮して，精査を実施した。結果，異好性抗体や自己抗体による影響は認められなかったものの，去勢抵抗性前立腺癌・遠隔転移を有する前立腺癌に対して使用する薬剤であるエンザルタミドがDIG測定において影響を及ぼした事例報告を発見した。本症例においても投薬歴を調査したところ同薬剤を使用しており，測定試薬の特性に起因する影響により異常高値となったと考えられた。

Key words　Digoxin, Metildigoxin, Enzalutamide, Xtandi

1. はじめに

ジゴキシン（以下，DIG），メチルジゴキシンなどのジギタリス製剤は「Digitalis purpurea（和名：キツネノテブクロ）」から抽出されたことから命名された薬剤で，強心作用や房室伝導抑制作用があり，うっ血性心不全や心房細動の治療に使用されている[1,2]。DIGは有効血中濃度が狭く，有効性の確保ならびにジギタリス中毒回避のため，pharmacokinetics/pharmacodynamics（PK/PD）の特性に基づいた投与設計ならびに薬物血中濃度モニタリング（therapeutic drug monitoring：TDM）を行う必要がある[3]。今回，DIGの血中濃度測定にて異常高値を認めた症例を経験したので報告する。なお，本症例報告は，鳥取大学医学部倫理審査委員会より付議不要の判断を得た。

2. 測定条件

検体種別：血漿 ベノジェクト®Ⅱ真空採血管/EDTA-2K添加・分離剤なし（テルモ株式会社）
測定機器：ARCHITECT i2000SR（アボット ジャパン合同会社）
測定試薬：アーキテクト®・ジゴキシンST（アボット ジャパン合同会社 以下，Abbott）
測定原理：chemiluminescent immunoassay：CLIA法（1ステップ競合法）
測定範囲：0.3～4.0 ng/mL
なお，本測定条件におけるメチルジゴキシンとの交差反応性（%）は87～111%である（**Table 1**）。

3. 症例および検討方法

70歳代男性。20XX年2月16日，脳出血を発症し当院に救急搬送され入院となった（**Table 2**）。透析歴はなく，現病歴として前立腺癌，心房細動，うっ血性心不全がありメチルジゴキシンを内服していた。第9病日にTDMのためDIG測定依頼があり，4.7ng/mL（2倍希釈測定値）と高値であった。後日，病棟薬剤師より軽度の腎障害を認めるもののジギタリス中毒を疑う症状は無く，DIG測定結果が臨床症状と矛盾すると問い合わせがあり，第9病日の残検体

Received May 10, 2024; Accepted Jul. 10, 2024
Yumeto NAKADA, Hitomi ICHIKAWA, Koji KAWAMURA
鳥取大学医学部附属病院　検査部
Division of Clinical Laboratory, Tottori University Hospital

〒683-8504　鳥取県米子市西町36-1
36-1 Nishi-cho, Yonago, Tottori, 683-8504, Japan
Corresponding Author：Yumeto NAKADA
TEL：0859-38-6826　FAX：0859-38-6820
E-mail：dreamer-5@tottori-u.ac.jp

Table 1 Cross-reactivity with methyldigoxin

Addition methyldigoxin (ng/mL)	Addition digoxin (ng/mL)					
	0.00		0.83		2.00	
	Concentration difference※	Cross-reactivity※※ (%)	Concentration difference※	Cross-reactivity※※ (%)	Concentration difference※	Cross-reactivity※※ (%)
2.00	2.21	111	1.97	99	1.74	87

※Concentration difference = Measured value of methyldigoxin-added sample − Measured value of digoxin-added sample
※※Cross-reactivity = concentration difference / Added methyldigoxin concentration × 100

Table 2 Laboratory data

Biochemical Tests			Hematological Tests		
Na	137	mmol/L	WBC	4.1	$\times 10^3/\mu L$
K	4.3	mmol/L	RBC	3.66	$\times 10^6/\mu L$
Cl	102	mmol/L	Hgb	12.2	g /dL
Ca	8.6	mg/dL	Ht	37.1	%
BUN	30.6	mg/dL	MCV	101.4	fL
Cre	0.94	mg/dL	MCH	33.3	pg
TP	6.6	g/dL	MCHC	32.9	%
ALB	3.5	g/dL	PLT	163	$\times 10^3/\mu L$
T-Bil	0.5	mg/dL			
AST	31	U/L			
ALT	16	U/L			
GGT	26	U/L			
IgG	1433	mg/dL			
IgA	165	mg/dL			
IgM	78	mg/dL			
CRP	0.17	mg/dL			
RF	34.2	IU/mL			

を使用し再測定ならびに希釈直線性試験を行った。また，入院時に採取した血漿検体が残っていたため，あわせてDIGを測定した結果，5.9 ng/mL（2倍希釈測定値）とさらに高値であった。明確な原因は不明であったが，非特異的な反応の可能性が高いと考えられ，TDMは困難と判断しDIGの内服は中止。中止後もDIGを測定し全身状態の変化に注意しながら経過観察することとなった。その後，メーカー協力の下，残検体（血漿検体）を用いて精査を行った。

1）再現性試験ならびに希釈直線性試験

第9病日の残検体を使用し再測定ならびに希釈直線性試験を行った。

2）非特異結合吸収試験

第17病日の残検体を使用し非特異結合吸収試験を行った。異好性抗体ブロッカー試薬を検体9：試薬1の割合で，ヒトIgG・IgA・IgMの各種吸収抗体を検体1：試薬1の割合で添加・混合し，対照の測定値との比較より回収率を確認した。

3）他法との比較ならびに時系列

それぞれ測定原理の異なるロシュ・ダイアグノスティックス株式会社（Roche），富士レビオ株式会社（FUJIREBIO），積水メディカル株式会社（SEKISUI）の3社の測定試薬を用いて測定を行った。

また，投薬中止後のDIGの推移についても確認した。

4. 結果

1）再現性試験ならびに希釈直線性試験

再測定した結果，測定依頼時と同様に>4.0 ng/dLと測定範囲を超え，希釈直線性試験において希釈倍率が高くなるほど測定値（換算値）の上昇を認めた（Table 3A）。

2）非特異結合吸収試験

異好性抗体ブロッカー試薬による回収率は検体で93.8%，コントロール試料で103.4%と測定値の低下は認められなかった。（Table 3B）また，ヒトIgG・IgA・IgMの各種吸収抗体による回収率はそれぞれ99.0%と測定値の低下は認められなかった（Table 3C）。

Table 3 Results of nonspecific reaction analysis.

A

Dilution rate	Measurement value	Reduced value
X1（sample）	> 4.0	−
X2	2.63	5.26
X4	1.38	5.52
X8	0.83	6.64
X16	0.47	7.52

B

	Measurement value	Reduced value	Recovery(%)
sample	1.90	−	−
HBR treatment sample：reagent = 9：1	1.62	1.78	93.8
Quality control（QC）sample	3.27	−	−
HBR treatment QC sample：reagent = 9：1	3.07	3.38	103.4

C

	Measurement value	Reduced value	Recovery(%)
sample	1.90	−	−
Blank treatment sample：Blank = 1：1	0.99	1.98	104.2
Antibody IgG serum treatment sample：reagent = 1：1	0.98	1.96	99.0
Antibody IgA serum treatment sample：reagent = 1：1	0.98	1.96	99.0
Antibody IgM serum treatment sample：reagent = 1：1	0.98	1.96	99.0

(A)Dilution linearity test, (B) Heterophil antibody absorption test, and (C) Immunoglobulin antiserum treatment test.

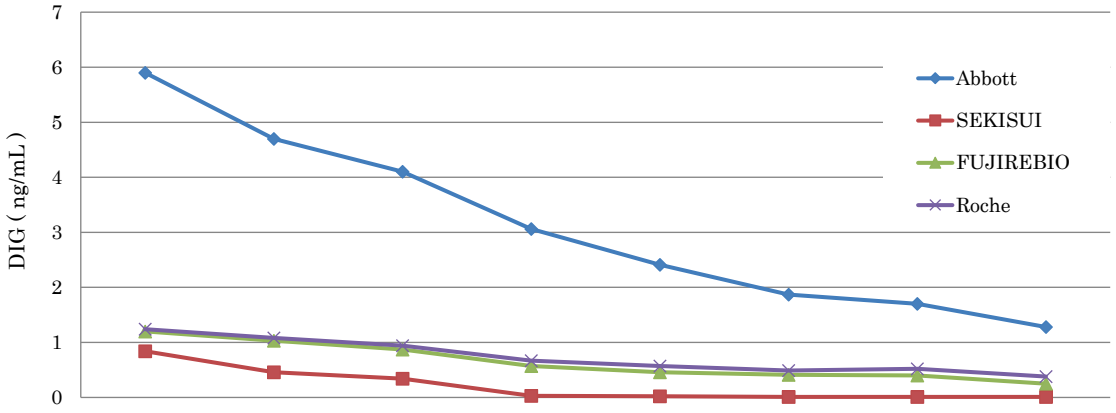
3）他法との比較ならびに時系列

異常高値を示したAbbott に対し，Roche，FUJIREBIO，SEKISUIの3社においては1.0 ng/mL付近の測定結果となり，乖離が認められた。また，DIGの投薬中止後は全試薬において徐々に低下が認められた（**Fig. 1**）。

5. 考察

DIGは高血中濃度になることでジギタリス中毒の危険因子の一つとなる。ジギタリス中毒の症状には心毒性（心性）のものと心外性（消化器症状，神経症状，視覚異常など）のものがある。心性では高度の徐脈，二段脈，多源性心室性期外収縮，発作性心房性頻拍等の不整脈等の症状が，心外性では食欲不振，悪心・嘔吐，下痢，頭痛，錯乱等の症状が認められ，初期症状としては心外性のものが多いと報告されている[3,4]。「循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドライン（2015年版）」において，1.5 ng/mL以上で消化器系の中毒症状のリスクが高まるとの報告があり，安全性を加味した治療域として0.5～1.5 ng/mLが妥当であるとしている。また，治療域であっても，1.2 ng/mL以上の場合は低濃度域群と比較して死亡率が高く，効果が得られれば低濃度域（0.9 ng/mL以下）を目安に，管理することが望ましいとされている。

今回の症例では，希釈直線性が認められなかったこと，ならびに他社試薬では非特異的な反応が認められなかったことから，Abbottの測定試薬においてDIGより高い反応性を持つ物質の存在が疑われた。そこで，交差反応性について調査した結果，去勢抵抗性前立腺癌・遠隔転移を有する前立腺癌に対して使用する薬剤である，エンザルタミドにおいてAbbottの測定試薬と高い干渉性を持つことが報告されていた[5]。当該患者においても現病歴として前立腺がんを有しているため，投薬歴を調査したところ，エンザルタミドを使用されていることが確認された。また，メーカー協力のもとエンザルタミドとの交差反応性ならびに干渉性を確認したところ，高い干渉性があることが確認された（**Table 4**）。あわせて，他社試薬においては，高値化ならびに乖離を認めなかったことより，エンザルタミドとの反応性は低いものと考えられた。2022年10月にはアーキテクト®・ジゴキシン添付文書にエンザルタミドとの交差反応性ならびに干渉性のデータが追記され，第8版へ改訂されており，エンザルタミドを投薬されている場合，本試薬を使用すべきでないとされている[6]。本症例を経験した際，添付文書にエンザルタミドの交差反応性に関する記載はなく，結果の解釈に苦慮した症例であった。エンザルタミドとジゴキシンは対象となる疾患・症状が異なることからも推測できる通り，作用が大きく異なっている。また，分子量についてもエンザルタミド：464.44，ジゴキ



Day	2/16	2/25	2/26	2/28	3/2	3/4	3/5	3/11
Dosage	＋	＋	－	－	－	－	－	－
Abbott	5.90	4.70	4.10	3.06	2.41	1.87	1.7	1.28
SEKISUI	0.84	0.46	0.34	0.03	0.02	0.01	0.01	0.01
FUJIREBIO	1.20	1.03	0.87	0.57	0.46	0.41	0.40	0.25
Roche	1.24	1.08	0.94	0.67	0.57	0.49	0.52	0.38

Fig. 1　Comparison in DIG values when blood samples collected over time were assayed using different test kit.

Table 4 Analytical interference of enzalutamide on digoxin assay.

	Measurement value	Concentration difference※	Interference※※(%)
QC（0.0 ng/mL）	0.07	−	−
QC + Enzalutamide（10000 ng/mL）	1.52	1.45	2071
QC + Enzalutamide（20000 ng/mL）	2.74	2.68	3829
QC（0.8 ng/mL）	0.92	−	−
QC + Enzalutamide（10000 ng/mL）	2.14	1.22	133
QC + Enzalutamide（20000 ng/mL）	3.28	2.36	257
QC（2.0 ng/mL）	2.03	−	−
QC + Enzalutamide（10000 ng/mL）	2.97	0.94	46.3
QC + Enzalutamide（20000 ng/mL）	>4.00	−	−

※ Concentration difference = QC + Enzalutamide measurements − QC measurements

※※ Interference = Concentration difference / QC measurements

シン：780.94と乖離しており，交差反応を起こす明確な原因は不明である。測定原理の異なる測定試薬では乖離を認めなかったことから，使用している抗体結合部位の類似性と考えられた[5,7]。

6. 結語

DIGが予想以上の高値を示した場合，ジゴキシン中毒の有無の確認ならびに内因性または外因性のジゴキシン様免疫反応陽性物質（digoxin-like immunoreactive substance; DLIS）の存在を考慮する必要がある[3]。内因性のDLISは新生児，妊婦，腎障害患者および肝障害患者において，また，外因性のDLISはジゴキシン様の化学構造を有する物質を含有する薬物などで検出されることがあるため，患者背景や併用薬の確認は重要と考えられる[8,9,10]。通常のDIG測定において，測定方法の差異は臨床上影響のない範囲であるとされているが，DLISに対する交差反応性は測定原理や測定試薬によって差が認められるため，自施設での測定条件はもちろんのこと，その他の情報についても確認し測定すべきと考えられた[10,11,12,13]。

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）國本聡. ジキタリス製剤. 日大医誌　2013;72(5):252-253
2）大出尚郎。ジゴキシン．神経眼科　2019;36(3):291-296
3）日本循環器学会，日本TDM学会．循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドライン（2015年版）　2015;(https://jstdm.jp/content/files/guidelines/JCS2015_Original.pdf)
4）Eichhorn EJ, Gheorghiade M. Digoxin. Prog Cardiovasc Dis　2002;44(4):251-266
5）Deguigne M, Brunet M, Abbara C et al. Enzalutamide and analytical interferences in digoxin assays. Clin Toxicol(Phila) 2018;56(11):1150-1154.
6）アボットジャパン合同会社．ジゴキシンキットアーキテクト®・ジゴキシン添付文書（第8版）2022年10月改訂

7) Krykbaev RJ, Tsantili P et al. Modifying specificity of antidigoxin antibodies using insertional mutagenesis. Protein Sci 2002;11(12):2899-2908.
8) Stone JA, Soldin SJ. An update on digoxin. Clin Chem 1989;35(7):1326-1331.
9) Dasgupta A. Endogenous and exogenous digoxin-like immunoreactive substances: impact on therapeutic drug monitoring of digoxin. Am J Clin Pathol 2002;118(1):132-140.
10) Valdes R Jr. Endogenous digoxin-like immunoreactive factors: impact on digoxin measurements and potential physiological implications. Clin Chem 1985;31(9):1525-1532.
11) 噺本博雄，喜多知子，船越順子ほか．TDX, IMXによる血中ジゴキシン濃度測定における問題点．TDM研究 1999;16(1):56-62
12) 片桐文彦，佐藤なみ，堤喜美子ほか．血中薬物濃度測定器の変更に伴う血中薬物濃度の評価－TDx(R)，原子吸光度法からDimension(R) Xpandへ－．TDM研 2007;24(1):34-39.
13) Jones TE, Morris RG. Discordant results from "real-world" patient samples assayed for digoxin. Ann Pharmacother 2008;42(12):1797-1803.

一般社団法人日本医療検査科学会
2024年度　第1回理事会　議事録

開催日時：　2024年4月13日（土）　11時30分～12時50分
開催場所：　金沢文化ホール
出席者：　髙橋聡理事長、清宮正徳副理事長、石山雅大理事、大川龍之介理事、
中山智祥理事、橋口照人理事、藤巻慎一理事、堀田多恵子理事、
増田亜希子理事、
萩原三千男監事、栁原克紀監事
欠席者：　なし
議長：　髙橋聡理事長
議事録作成者：　佐久間良太

議　題

1．理事長挨拶
髙橋理事長より、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（清宮副理事長）
① JACLaS役員が変更になったと報告があった。
② JACLaS Awardの発表方法についてカテゴリ分けを行い一般演題と画一する事となった。またJACLaS AwardⅠに落選した場合の演題登録方法は会員費不要で無料登録システムの準備をしていると報告があった。JACLaS AwardⅡの参加方法ついて今後検討していくこととした。また現在入会している学生への対応については髙橋理事長と清宮副理事長で案を検討することとなった。
③ 事務員2名の給与の見直しを行い、今後の業務形態の見直しを検討していると報告があった。

2－2．遺伝学的検査の外部精度管理評価実施証明書 発行（中山理事）（資料P1-4）
遺伝学的検査の外部精度管理評価実施証明書について、資料に基づき説明があった。

2－3．外部精度管理調査への参加状況について（中山理事）
外部精度管理調査への参加状況について、資料に基づき説明があった。

2－4．論文賞選出について（髙橋理事長）（資料P5）
論文賞選出について、資料に基づき説明があった。また選考規定について、受賞経験がある場合の選考についての記載がなかったため、編集委員会にて内容を検討する旨の報告があった。

２－５．その他

特になし

３．審議事項

３－１．評議員推薦（石山理事）（資料 P6-8）

1名の評議員推薦について資料に基づき説明があり、審議の結果承認された。

３－２．委員会委員異動申請（中山理事）（資料 P9-12）

委員会委員異動申請について資料に基づき説明があり、審議の結果承認された。

３－３．認定 POCC 試験予算申請（藤巻理事）（資料 P13）

認定 POCC 試験予算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。

３－４．九州支部について（髙橋理事長）

日本臨床検査医学会、日本臨床化学会、日本医療検査科学会の三学会合同の九州支部会より助成金の依頼があり、現状では学会内に規定がないため支払いを辞退したことの報告があった。それに伴い今後の対応について検討をすることとなった。事務局にて過去の助成金対応について「支払いに関する話はあったが、コロナ渦のため支部会がオンラインとなり助成金の話がなくなった事」「実際の依頼状の受け取りや支払いの履歴等が残っていない事」を確認し、今後は助成金等の依頼については原則として支払いをしないこととなった。また九州支部および全国に各支部を作成するかについて以下の意見があった。

・地域により会員数や活動が異なるため、会員内で活動内容に不公平が出る可能性がある。

・活動に際しての事務処理の負担が大きい

以上の意見により、現状では支部作成は検討しないこととなり、また会員名簿の取り扱い方法については再度検討をすることとなった。

３－５．学術大会における謝礼等規定について（髙橋理事長）（資料 P14-24）

学術大会における謝礼等規定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。また学会細則について以下の点を再度見直すこととなった。

① 第1章 会員　第4条（入会承認の告知）

理事会が入会を承認した正会員については、その氏名を機関紙に掲載する。

→現状掲載していない為、削除することを検討

② 第2章 役員　第18条（評議員の選出及び退任）

4 評議員の再任要件は6年の任期中に以下の項目を全て満たした者とする。

（1）定又は臨時社員総会への参加：4回以上

（2）学術集会への参加：4回以上

（3）学術集会での講演、発表（連名を含む）、座長：4回以上

→要件が難しいとの意見があり、削除または要件の変更を検討

③　第7章 補則　第23条（委員会内規）

委員会は、目的、委員構成、業務などを規定した委員会内規を作成し、理事会の承認を得なければならない。

→各委員会の内規の有無を確認し、委員長会議にて内規の作成を依頼する

３－６．JACLaS　Award内規案について（髙橋理事長）（資料P25-26）

JACLaS　Award内規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。

３－７．その他

特になし

４．その他

４－１．次回理事会・定時社員総会開催日程について（資料P27）

2024年度理事会および社員総会の開催日程を確認した。

４－２．その他

特になし

以　上

2024年8月5日

一般社団法人日本医療検査科学会

議　長　髙橋 聡 ㊞

議事録署名人　　㊞

（出席監事）

議事録署名人　　㊞

（出席監事）

一般社団法人　日本医療検査科学会
2024年度　第2回理事会　議事録

開 催 日 時 ：　2024年5月16日（木）15時00分～16時30分
開 催 場 所 ：　日本医療検査科学会事務局よりweb会議
出　席　者 ：　髙橋聡理事長、清宮正徳副理事長、石山雅大理事、大川龍之介理事、
　　中山智祥理事、藤巻慎一理事、堀田多恵子理事、増田亜希子理事、
　　栁原克紀監事
欠　席　者 ：　橋口照人理事、萩原三千男監事
議　　長 ：　髙橋聡理事長
議事録作成者：　佐久間良太

議　題

１．理事長挨拶

髙橋理事長より、第2回理事会および4月に行われた第38回春季セミナーに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（清宮副理事長）

5月9日に年会費未納者に対し催促のメール配信を行った。5月26日に監事にて会計監査、6月3日に科学技術委員会補冊の発刊を予定している。演題登録について5月16日午前中時点で一般演題94演題、JACLaS Award Ⅰ・Ⅱ33演題の登録があり、演題募集期間を5月27日まで延長を予定しているとの報告があった。

2-2.　入退会および会員数報告（事務局）（資料1-4）

2023年度の入退会者および会員数について、資料に基づき報告があった。今後は賛助会員を増やしていくことを確認した。その上で「JACLaS会員（本学会で賛助会員登録していない企業）・技術セミナー参加企業・製薬会社への声がけを行う」「学会HP上のバナーの位置の見直し」「賛助会員のメリット」について検討していくこととなった。

2-3.　日本臨床検査医学会学術集会との共催企画について（事務局）

日本臨床検査医学会学術集会との共催企画について、テーマ名が「自己免疫性後天性凝固因子欠乏症」に決定したと橋口理事に代わり事務局から報告があった。

2-4.　その他

特になし

３．審議事項

3-1.　学術委員会議事録確認（中山理事）（資料5-33）

各学術委員会より2024年度第1回委員会会議議事録が提出され、資料に基づき説明があった。審議の結果承認された。また委員長会議にて「4つの委員会より補冊の発刊を予定しているとの報告があった。委員会活動が活発化している為、学会誌発刊に関する予算の見直しを検討してほしい」との意見があり、今後検討することとなった。

3-2.　委員会委員異動申請（増田理事）（資料34-35）

委員会委員異動申請について資料に基づき説明があり、審議の結果承認された。

3-3.　委員会内規申請（増田理事）（資料36-37）

微生物検査・感染症委員会より内規が提出され資料に基づき説明があった。審議の結果承

認された。

3-4.　評議員推薦（大川理事）（資料 38-39）

1 名の評議員推薦について資料に基づき説明があり、審議の結果承認された。

3-5.　名誉会員・功労会員選出（事務局）（資料 40）

2024 年度定時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った。「定款第 17 条 4」と「細則第 10 条 4」の年齢に関する記載内容を定款と文言を合わせる事、選出方法に関して検討することとなった。資料の生年月日内容に誤りもあった為、資料の訂正を行いメール審議とすることとした。細則の内容については今後検討していくこととなった。

3-6.　定時社員総会議事案関連（清宮副理事長）（資料 41-46）

定時社員総会議事と発送物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。

送付資料と式次第

議 事

第 1 号議案 2023 年度決算報告

第 2 号議案 新規社員（評議員）選出

第 3 号議案 新規名誉・功労会員選出

報 告

第 1 号報告 2023 年度事業報告

第 2 号報告 2024 年度論文賞受賞者報告

第 3 号報告 2023 年度末会員数報告

3-7.　MOU の締結について(国際交流委員会)（大川理事）（資料 47-49）

国際交流委員会よりタイ王国臨床検査技師会(AMTT)との MOU の締結について申請があり、資料に基づき説明があった。締結内容について「旅費・宿泊費は出向く側で負担する。学会参加費・学会懇親会費を招待側で負担する。」と「AMTT・JCLS・JACLaS の 3 団体での締結」から「AMTT・JCLS の 2 団体での締結」に修正する事として承認された。

3-8.　その他

特になし

4．　その他

・次回の理事会：6 月 15 日（土）13：00-14：30　学会事務局及び web 会議

・定時社員総会：6 月 15 日（土）15：00-15：30　web 会議

以　上

2024 年 8 月 5 日

一般社団法人日本医療検査科学会

議　長　高橋 聡 ㊞

議事録署名人　柳原 克紀 ㊞

（出席監事）

一般社団法人日本医療検査科学会
2024年度　第3回理事会　議事録

開 催 日 時 ：　2024年6月15日（土）13時30分～14時50分
開 催 場 所 ：　日本医療検査科学会（およびweb会議）
出　席　者 ：　髙橋聡理事長、清宮正徳副理事長、石山雅大理事、大川龍之介理事、
　　中山智祥理事、橋口照人理事、堀田多恵子理事、増田亜希子理事、
　　萩原三千男監事、栁原克紀監事
欠　席　者 ：　藤巻慎一理事
議　　長 ：　髙橋聡理事長
議事録作成者：　佐久間良太

議　題

１．理事長挨拶

髙橋理事長より、第3回理事会に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（清宮副理事長）（資料 P1-2）

清宮副理事長より以下の報告があった。

・第56回大会の一般演題について、214題のご登録をいただいたと報告があった。
・2024年5月9日～6月7日までの入退会者に関して資料に基づき報告があった。
　（入会者：52名　退会者：9名）
・遺伝子・プロテオミクス技術委員会が実施している外部精度管理調査について6月21日に打合せを行う予定でいると報告があった。
・科学技術委員会作成の学会誌補冊「極端値・パニック値対応マニュアル Ver.2」の内容について一部誤植があったと報告があった。詫び状（報告書）を確認し本件に関する対応策と防止策を確認した。対応策について「書籍購入者へ誤植内容についてアナウンスを行う」こと追加する事とした。

２－２．第56回大会の進捗状況（橋口理事）

橋口大会長より第56回大会の進捗状況について以下の報告があった。

・一般演題の座長が全て決定し、企画講演や委員会セミナーについても順調に準備が進んでいる。
・モーニングセミナーのスポンサーも決定した。
・ウクライナ大使館に講演依頼を承諾いただき、詳細内容をメールで打合せを行った。

・中国より 4 名の招待講演を予定している。また東方検査医学会議より招待講演の依頼を受け、旅費について国際交流委員会の予算より支出することとなった。また国外へ出向についての規定を髙橋理事長と清宮副理事長と事務局にて検討することとなった。

２－３．2023 年度決算報告（石山理事）（資料 P3-14）

石山理事より 2023 年度決済報告について資料に基づき説明があった。また栁原監事より監査報告書について説明があった。

２－４．定時社員総会（清宮副理事長）

(1).出欠はがき返信数確認（資料 P15-17）

出欠はがきの返信について、以下の報告があった。

評議員（社員）：141 名

出席：31 名　ハガキによる議決権行使：73 名　委任：2 名

合計：106 名　返信率：75％

定款第 30 条に則り定時社員総会を開催できる見込みであることを確認した。

(2).議事録署名人の選出について

議事録署名人の選出について、稲葉亨社員（京都府立医科大学）と菅野光俊社員（福島県立医科大学）を依頼し承諾いただいたことを確認した。

(3).式次第および資料の最終確認（資料 P18-31）

総会の発送資料について第 1 号報告が抜けていたことを確認した。定時社員総会時にその報告を行い会議画面上に資料を表示することとなった。

(4).その他

特になし

２－５．その他

橋口理事より国際交流基金の事業収支計算書について、資料に基づき説明があった。

３．審議事項

３－１．学術委員会より委員異動申請（中山理事）（資料 P32-38）

委員会委員異動申請について資料に基づき説明があり、審議の結果承認された。

３－２．POC 委員会より-POC セミナー開催-（石川）（資料 P39-40）

第 91・92 回 Web 版 POC セミナー開催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。

３－３．POC 委員会より-補冊発刊-（石川）（資料 P41）

認定 POC コーディネーター認定テキスト更新に伴う補冊発刊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。2025 年度は他委員会からも補冊発刊の希望があり、発刊予定が重なった際の対応方法を検討することとなった。

３－４．JACLaS Award 規定一部改訂（石川）（資料 P42-43）

JACLaS Award 規定の一部改訂について資料に基づき説明があった。大川理事より JACLaS Award Ⅰ・Ⅱの受賞歴について「Ⅰは学部生や専門学校生、Ⅱは大学院生用の賞であり、学生のステップの為に受賞歴は別で考えてもよいのでは」との意見があり同名の賞は受賞できない事とし、規定の文面については髙橋理事長と事務局にて検討することとなった。

３－５．細則改訂（石川）（資料 P44-53）

細則改訂について、資料に基づき説明があり、以下の内容が承認された。

・（入会手続き）第２条　について

「評議員の推薦を得て」の表記を削除する

・（入会承認の告知）第４条　について

「理事会が入会を承認した正会員については、事務局より通知する。」へ変更する。

・（名誉会員・功労会員）第 10 条４　について

定款 17 条４項の表記に併せる案が出たが再度内容を確認し継続審議となった。

・（評議員の選出及び再任）第 18 条４　について

評議員の再任要件の項目について、評議員へ再周知を行うこととした。

・（臨時会員）第 31 条　について

「学術集会の会員以外の連名発表者は、会員であることが望ましい。」へ変更する。

３－６．第 57 回大会テーマ（中山理事）

中山次期大会長より大会テーマについて説明があり、審議の結果以下の通り承認された。

大会テーマ：「変革の好機に挑戦しよう！　Challenge the chance for change!」

３－７．論文賞受賞講演について（髙橋理事長）

論文賞受賞講演について今後は一般演題の専門領域で講演する旨の申請があり、審議の結果承認された。また発表時間は例年通り 20 分とすることとした。

３－８．評議員推薦（中山理事）（資料 P54-57）

１名の評議員推薦について資料に基づき説明があり、審議の結果承認された。

３－９．その他

大川理事より国際交流委員会よりタイ王国臨床検査技師会（AMTT）との MOU の締結について、第 56 回大会にて調印式を行いたいとの申請があった。審議の結果、髙橋理事長と橋口国際交流委員長が参加することなり日程の調整を行う事とした。

４．その他

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

・次回の理事会：８月 23 日（金）15：00-16：30　学会事務局より WEB 会議

以　上

2024年 8 月 5 日
一般社団法人日本医療検査科学会

議　　長　高橋 聡　㊞

議事録署名人　萩原 三千男　㊞
（出席監事）

議事録署名人　柳原 克紀　㊞
（出席監事）

一般社団法人日本医療検査科学会
2024年度 定時社員総会

開 催 日 時： 2024年6月15日（土）15：00～15：30
開 催 場 所： 日本医療検査科学会事務局よりWeb会議
出 席 社 員： 評議員37名　はがきによる議決権行使75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： 髙橋聡理事長、清宮正徳副理事長、石山雅大理事、大川龍之介理事、中山智祥理事、橋口照人理事、堀田多恵子理事、増田亜希子理事、萩原三千男監事、栁原克紀監事
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： 藤巻慎一理事
議 長： 髙橋聡理事長
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髙橋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、髙橋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37名（社員27名、役員10名）で、葉書による議決権行使者75名を含めて全体として112名（79%）との報告があった。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

髙橋理事長より議事録署名人として稲葉亨社員と菅野光俊社員が選出され、審議に入った。

4．議 事

第1号議案 2023年度決算報告

・石山会計担当理事より、2023年度の決算について、資料に基づいて説明があった。また栁原監事より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

・髙橋理事長より、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5名（遠藤明美、長田誠、宿谷賢一、田中信悟、横山貴）を選出する説明があった。
・質疑において特に質問なく採決に進み満場一致をもって可決承認された。

第3号議案 新規名誉・功労会員選出

・髙橋理事長より規定に則って、新規名誉会員2名（〆谷直人、矢冨裕）、新規功労会員5名（小柴賢洋、諏訪部章、堀内裕次、町田哲男、三村智憲）を選出する説明があった。
・意見等はなく採決に進み満場一致をもって可決承認された。

５．報 告

第1号報告 2023年度事業報告

・髙橋理事長より送付資料について第1号報告が抜けていたとの報告があり謝罪があった。また定時社員総会終了後に再度送付する旨の報告があった。
・清宮副理事長から資料に基づいて報告があった。

第2号報告 2024年度論文賞受賞者報告

髙橋理事長から資料に基づいて報告があり、以下2名が2024年度第31回論文賞に選定されたと報告があった。

１．原著論文部門

山本雄彬（東京医科歯科大学病院 検査部）Vol.48-5, 491-499

「物体検出モデルによる尿沈渣成分の検出」

２．技術論文部門

羽田幸加（松本市医師会 検査検診センター） Vol.48-1, 24-28

「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―」

第3号報告 2023年度末会員数報告

髙橋理事長から資料に基づき説明があり、以下の報告があった。

※2024年3月31日時点

名誉会員：24名　功労会員：41名　社員（評議員）：142名
正会員：2249名　総会員数：2456名
賛助会員：47社

６．本年度大会（第56回）について

橋口大会長より、一般演題は214題の登録があり、ご協力いただいた方への謝辞があった。また企画講演や海外講演など鋭意準備を進めていると挨拶があった。

７． 2025年度春季セミナー（第39回）について

石山例会長より、2025年4月20日（日）に春季セミナーの開催を予定している。医師・検査技師・試薬機器メーカー協力して成り立っている本学会の特徴を活かせる企画を計画しているとの挨拶があった。

８． その他

特になし

９． 閉 会

髙橋理事長より閉会が告げられた。

以　上

2024　年 7 月 25 日

一般社団法人日本医療検査科学会

議　　長　　髙橋　聡

議事録署名人　菅野光俊

議事録署名人　稲葉亨

投稿規定

投稿規定が改定されました。
令和6年3月1日以降の投稿に適用します。

（令和６年１月26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，臨床的評価など一歩進めたオリジナリティーのあるもの，または，他の機器・試薬との比較検討を詳細に行い，臨床検査の進歩に寄与するものとする。症例は検査値が臨床的または技術的に興味ある報告とする。

4．投稿にあたっては，本誌の原稿作成要領に従う。論文投稿に際しては，（一社）日本医療検査科学会「医学研究の利益相反（COI）に関する指針に従って，筆頭著者およびCorresponding author（連絡責任者）は「医療検査と自動化 COI申告書」（様式2-Aまたは様式2-B）を提出しなければならない。また，指定の著者チェックリストを添付する。規定に沿わない場合は，返却あるいは訂正を求めることがある。

5．投稿論文は，いずれも編集委員会の審査により論文の種類（原著，技術など）および採否を決定する。

6．投稿論文の著作権は日本医療検査科学会に帰属するものとする。

7．Corresponding author（連絡責任者）を表紙に明記する。Corresponding authorは論文の審査過程に関わる連絡担当者となるほか，当該論文の責任を負う。
オーサーシップの基準としては下記の４条件を満たしている場合[1)]とする。
1） 論文の構想，デザイン，データの収集，分析と解釈において相応の貢献をした。
2） 論文作成または重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した。
3） 発表原稿の最終承認をした。
4） 論文のいかなる部分においても，正確性あるいは公正性に関する疑問が適切に調査され，解決されることを保証する点において，論文の全側面に責任があることに同意した。
オーサーシップの基準を満たさない貢献者は，著者としてではなく，貢献者として，謝辞に記載する。謝辞に記載する際は，個別に，あるいは，「臨床調査者」「参加調査者」の見出しのもとに記載し，貢献内容に関して「科学的助言」「データ収集」「論文作成・校閲」のように明記する。
ギフトオーサーシップ，ゲストオーサーシップ，ゴーストオーサーシップは認められない。

8．研究倫理に関して：ヒトを対象とした臨床研究に関する論文はヘルシンキ宣言に沿ったものであること。また，人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省，厚生労働省）を遵守すること。遺伝学的検査に関しては，「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針」（文部科学省，厚生労働省，経済産業省）に従うこと。臨床検査を終了した検体を用いた研究に関しては，「臨床検査を終了した残余検体（既存試料）の業務，教育，研究のための使用について―日本臨床検査医学会の見解―」（2018年１月に公表。日本臨床検査医学会ホームページから閲覧可能）を参照のこと。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。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。

9．不正行為に対する罰則規定
1） 特定不正行為である捏造，改ざん，盗用が判明した場合，審査中であれば論文を却下，掲載後であればその論文を撤回する旨を誌上に掲載する。
2） 当該論文の筆頭著者および共著者はその後，５年間投稿禁止とする。
3） 編集委員会の判断により非常に悪質と判断された場合は，理事会の議を経て，著者の雇用主や所属団体への告知および調査依頼，他誌への周知，あるいは厚生労働省への報告を含めた対応を行う。
4） 多重投稿（同一内容の原稿を，同一言語，複数言語にかかわらず，同時に，複数の雑誌に投稿すること），サラミ論文（１つの研究を，複数の研究に分割して，細切れに発表した論文）については，その扱いを編集委員会で判断する。

10. 内容の誤りへの対応
内容に誤りがあり，論文の結果，解釈，結論の方向性や有意性が変わらない場合は，「訂正」の掲載にて対応する。

誤りが深刻で，論文の結果や結論が無効となる場合は，発表論文の「撤回」が必要となる。

参考文献

1）ICMJE（International Committee of Medical Journal Editors; 医学雑誌編集者国際委員会）
日本医学雑誌編集者会議，医学雑誌編集ガイドライン 2022，日本医学会，2022年３月

原稿作成要領

1．投稿原稿はＡ４判用紙にWordファイルで作成した１行40字×１ページ40行（1600字）の原稿をプリントアウトしたものを原則とする。書体は日本語は明朝体，英語はCentury体を本文の基本書式とし，図表はExcel，WordまたはPowerPointファイルで作成する。欧文と数字は１文字のときは全角，２文字以上は半角で入力する。数字と単位の間には半角スペースを入れて記述する。また，入力ソフト名・タイトル・著者名・所属機関名を明記した電子媒体（CDなど）を提出する。
原稿の表紙には次の事項を記載する。

1） 表題（和文および英文）
2） 著者名（和文および英文）
（英文の例：Koki MOTEGI）
3） 所属機関名とその住所（和文および英文）
4） 原著，技術，症例，短報いずれを希望かを明記

2．原著原稿は次の順序に配列することが望ましい。
⑴表紙（１．参照）⑵本文（ｉ参照），⑶表，⑷図（写真など）とその説明
ｉ．本文は，要旨（英文で200語以内），キーワード（英文で５項目以内）。
はじめに，材料および方法(測定機器，測定原理など)，成績，考察，結論，謝辞，文献の順序に記載する。
ⅱ．文献は必要最低限にし，引用順に番号をつけ，本文最後に一括して記載する。本文中の引用箇所に肩付きで，右片括弧にいれて記載する。文献の記載法を**別表１**に示す。

3．技術原稿もこれに準ずる，但し英文要旨に替えて和文要旨を要する。

4．原著の規定頁数は原則として１編につき刷り上がり８頁以内，技術および症例は６頁以内とする（１頁分は1600字に相当する）。
図と表は，あわせて10枚以内とする（図表は１枚，400字に相当する）。
短報は刷り上がり２頁以内，図と表はあわせて３枚以内とする。

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

上記の規定頁数を超過した場合はその分の実費を徴収する。

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

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

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

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

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

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

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

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

別表 1　引用文献

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

〈雑誌〉

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

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

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

〈単行本〉

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

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

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

（抄録集）

発表者名．演題名．抄録集名（学会誌名 発行年（西暦）巻）：頁

例）佐藤勇樹，近藤崇，盛合美加子ほか．新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）新規検出法の検出率に関する検討．日本医療検査科学会第52回大会抄録集（医療検査と自動化 2020；45(4)）：446.

（ただし，基本的には本学会の抄録集より引用することとする）

別表 2　度量衡の単位

a）接頭語には次のものを用いる。

10^{-18} = a（atto）	10^{-6} = μ（micro）	10 = da（daca）	10^{9} = G（giga）
10^{-15} = f（femto）	10^{-3} = m（milli）	10^{2} = h（hecto）	10^{12} = T（tera）
10^{-12} = p（pico）	10^{-2} = c（centi）	10^{3} = k（kilo）	10^{15} = P（peta）
10^{-9} = n（nano）	10^{-1} = d（deci）	10^{6} = M（mega）	10^{18} = E（exa）

b）接頭語を二重に用いない。μμg（γγ）→pg

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

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

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

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

追記

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

（本用紙はコピーして使用してください）

「医療検査と自動化」論文投稿時の著者チェックリスト Ver.2

1．投稿者は（一社）日本医療検査科学会会員であるか …… □

2．共著者で非会員がいる場合は「臨時会員入会届」を提出済であるか …… □

3．同じ内容の論文を他誌に発表していないか …… □

4．研究倫理に関して投稿規定に沿っているか …… □

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

6．論文の体裁について

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

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

(c) 論文の体裁（配列）は原稿作成要領に沿っているか …… □

(d) 原著の場合、要旨は英文で記載されているか …… □

(e) 図表のタイトル、説明文は英文で記載されているか …… □

(f) 本文中に図表の挿入箇所を明示しているか …… □

(g) 引用文献の記載方法は原稿作成要領に沿っているか …… □

(h) 度量衡の単位は原稿作成要領に沿っているか …… □

(i) 原稿にページ数を記載しているか …… □

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

7．全著者は本論文投稿への関与を確認し、自署して下さい。

著　者　名	会員番号 または臨時会員

著　者　名	会員番号 または臨時会員

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

様式 2-A（論文投稿用）

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

著者名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

（共著者を含む）

論文題名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

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

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

（本 COI 申告書は論文掲載後２年間保管されます）

（申告日）　　年　　月　　日

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

（何れかに○）

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

様式 2-B（論文投稿用）

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

著者名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

(共著者を含む)

論文題名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

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

(本 COI 申告書は論文掲載後２年間保管されます)

(申告日)　　年　　月　　日

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

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

医療検査と自動化（日本医療検査科学会誌）第49巻総目次

第49巻 第 1 号（2024年 2 月）

学会ニュース

総説
自己免疫性後天性凝固因子欠乏症……橋口　照人…（4）

原著
非アルコール性脂肪性肝疾患におけるオートタキシンの肝線維化進行度評価と高度肥満が与える影響
……西能　史華…（8）
尿蛋白試験紙の測定操作および判定に関するリスク解析……豊島　寛大…（17）
COVID-19感染症重症化における各種炎症性マーカーの比較検討……角野　忠昭…（24）

技術
質量分析装置Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometryの細菌同定における外部精度管理調査報告……曽川　一幸…（29）
2ステップサンドイッチ法による高感度エストラジオール測定試薬の基礎的検討……八木　道隆…（35）
プログラニュリン（PGRN）の測定方法の確立と臨床的意義―RA患者におけるTNF関連生物学的製剤治療による変化―……藤垣　英嗣…（41）
MMP-3測定用改良試薬「マトリックスメタロプロテイナーゼ-3キットLZテスト‘栄研’MMP-3」の基礎的検討……豊田　咲希…（48）

短報
ICU患者血清検体での血餅浮遊（泡噛みフィブリン）に関する検討……金山　幸貴…（54）

理事会議事録……（57）

第49巻 第 2 号（2024年 4 月）

学会ニュース

総説
高比重リポタンパク
― インパクトの大きい小さな粒子 ―
……大川龍之介…（75）

第55回大会シンポジウム講演要旨
●凝固検査の課題と今後の展開
凝固検査におけるTurnaround timeについての進歩と課題……及川　真依…（88）
凝固波形を活用した血栓止血分野の新展開
……徳永　尚樹…（91）
抗リン脂質抗体関連検査……山﨑　　哲…（97）

●LC -MS/MS（質量分析装置）による臨床検査としての薬物濃度測定
LC-MS/MSの臨床検査応用における自動化への取り組みと欧州の最新動向……川上　大輔…（103）
LC-MS/MS法による血中免疫抑制剤濃度の測定と検査部での運用の実際……鈴木　瑛真…（108）
造血幹細胞移植における免疫抑制剤の薬物血中濃度測定の意義……井山　　諭…（112）

●POCTの精度管理、危機管理を探る
～精度保証できていますか？～
POCT機器管理・精度管理が出来ていない状況について
……津田　喜裕…（117）
ISO取得施設のPOCT機器の機器管理・精度保証の実態
……後藤　慎一…（121）

技術
脳神経外科領域の髄液細胞検査における多項目自動血球分析装置XN-3000 BFモードの有用性について
……深谷　　仁…（126）
Rivaroxaban は凝固因子インヒビター模擬検体およびサーベイ検体として有用である‥荒尾ほほみ…（133）
全自動化学発光酵素免疫測定システムルミパルスL2400を用いた「SARSコロナウイルス抗原キットルミパルスプレストSARS-CoV-2 Ag」の性能評価
……大久保　学…（141）
SARS-CoV-2検査における唾液検体処理に関する検討
……及川　真依…（147）

理事会議事録……（153）

第49巻 第 3 号（2024年 6 月）

学会ニュース

総説
造血器腫瘍WHO分類第5版の改訂点
……増田亜希子…(167)

技術
アキュラスオートZn　亜鉛溶出と検体安定性及び関連項目との相関性に関する研究…… 福島　紘子…(174)
シスメックス社製フローサイトメトリー検査システムの評価検討…… 中西　良太…(181)
サーファクタント蛋白D測定試薬「ナノピア SP-D」の性能評価…… 関根かりん…(186)
ルミパルスL2400における「ルミパルスプレスト iTACT HBcrAg」の基礎的・臨床的検討
…… 小澤　優貴…(191)
cobas p312導入に伴った業務改善効果
…… 阿部　秀俊…(199)
全自動蛍光免疫測定装置ミュータスワコー i50の性能評価…… 飛田　明子…(206)

症例
Reversed clinico-pathological conference（RCPC）
－ A woman in her 60s was hospitalized for difficulty moving and liver damage －…… 田中　信悟…(213)

第55回大会機器・試薬セミナー要旨
IFCC試薬がアンモニア測定に及ぼす影響について
…… 日高穂乃花…(220)
新しい心筋マーカー用マルチコントロールの紹介
～高感度トロポニン試薬の精度管理に求められる推奨事項とは～…… 植村　康浩…(226)
保険適用された胃内視鏡廃液（胃液）を用いるCAM耐性 *H. pylori* 遺伝子検査法…… 山本　法子…(230)

第49巻 第 4 号（2024年 8 月）

第56回大会抄録集

第49巻 第 5 号（2024年11月）

学会ニュース

総説
臨床化学検査の検査前工程における安全管理
……清宮　正徳…(455)

技術
肺サーファクタントプロテインD測定試薬「ナノピア SP-D」の基礎的性能評価
……渡部　芽以…(464)
SARS-CoV-2核酸検出における感染研法・GENECUBE核酸増幅検査の施設間比較……畠山　慎治…(470)
鼻咽頭検体中のインフルエンザウイルス核酸検出に対するGENECUBE® 及びジーンキューブ® FluA/Bと感染研法を用いたリアルタイムRT-PCR法の比較評価
……津田　志乃…(477)
新規前立腺癌マーカー測定試薬「アクセスハイブリテックp2PSA」の基礎的検討……千葉　美穂…(482)
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™」および「DOSIMYCO™」を用いたエベロリムスおよびミコフェノール酸測定の性能評価……鈴木　瑛真…(490)
シアル化糖鎖抗原KL-6測定試薬「AIA-パックCL KL-6」の基礎的検討……藤村　博和…(497)
抗菌薬スルバシリンによるビューレット法血清総蛋白測定への影響……酒本美由紀…(502)
フェリチン測定試薬「イアトロ フェリチン」改良試薬の性能評価 ……小林　亮…(508)
ラテックス凝集免疫比濁法を原理とする3社のフェリチン測定試薬の性能評価……廣瀬　靖華…(513)
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―
……西川　純子…(523)

症例
ジゴキシンの異常高値を認めた一症例
…… 仲田　夢人…(539)

理事会議事録……(545)

キーワード索引（数字はVol. 49の通算ページを示す）

[-2]proPSA …… 482
10 color flow cytometry …… 181
Access Hybritech p2PSA …… 482
Access2 …… 482
Accuras Auto Zn …… 174
AFP-L3% …… 206
AIA-CL2400 …… 497
ALP IFCC …… 220
ammonia …… 220
Analyte stability …… 174
APTT …… 88, 91
Autotaxin (ATX) …… 8
Biologic agent …… 41
Biuret …… 502
business improvement …… 199
cerebrospinal fluid examination …… 126
CLEIA …… 35, 141, 497
coagulation testing …… 88
correlation …… 523
Correlation with related inspection items …… 174
COVID-19 …… 24, 470
cross mixing test …… 133
CWA …… 91
Digoxin …… 539
direct oral anticoagulants (DOAC) …… 133
Dissolution test …… 174
E2 …… 35
Enzalutamide …… 539
Everolimus …… 490
external quality control …… 29
extradiol …… 35
ferritin …… 508, 513
floating clots …… 54
fluctuation …… 17
GENECUBE …… 477
GP88 …… 41
HB core related antigen (HBcrAg) …… 191
HBe antigen (HBeAg) …… 191
HBV DNA, Lumipulse L2400 …… 191
high sensitivity, …… 35
Iatro Ferritin …… 508
identification of microorganism …… 29
immune assay …… 523
improved MMP-3 measurement reagent …… 48
inflammatory makers …… 24
Infliximab (IFX) …… 41
influenza …… 477
Inerstitial lung disease …… 464
inter-reagent dufference …… 513
interferent …… 502
international standard …… 513
ISO15189 …… 117
iTACT assay …… 191
L2400 …… 141
latex agglutination turbidimetric immunoassay. …… 186, 508
latex agglutination method …… 513
LBA-EATA …… 206
LC-MS/MS …… 490
Lipopolysaccharide binding protein …… 24
liver fibrosis …… 8
LUMIPULSE Prest SARS-CoV-2 Ag …… 141
matrix-assisted laser desorption/ionization
time-of-flight mass spectrometry …… 29
matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) …… 48
measurement error …… 17
Metildigoxin …… 539
modified CWA …… 91
Mycophenolic acid …… 490
Nanopia SP-D …… 464
neurosurgery …… 126
Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) …… 8
Nucleic acid amplification test …… 470
PIVKA-II …… 206
POCT …… 117
pre-analytical system …… 199
Presepsin …… 24
Progranulin (PGRN) …… 41
Prostate Health Index (*phi*) …… 482
prostate cancer …… 482
PS-10 …… 181

reation curve …… 502
reagent stability …… 48
reagent blank …… 220
reception work process …… 199
Refeeding syndrome …… 213
Reversed clinico-pathological conference (RCPC) …… 213
Rheumatoid arthritis (RA) …… 41, 48
rivaroxaban, prothrombin time (PT) …… 133
S400CF …… 88
Saliva …… 147
samples of the intensive care unit …… 54
samples handling…… 54
SARS-CoV-2 …… 147, 470
serum biomarker …… 8
sialylated carbohydrate antigen KL-6…… 497
Sample dilution …… 147
SP-D …… 186
STACIA CN10 …… 88
Starvation- induced liver injury …… 213
sulbacillin …… 502
Surfactant protein D (SP-D) …… 186
sysmex flow cytometry system …… 181
Therapeutic drug monitoring …… 490
thyroid …… 423
total protein…… 502
tumor marker …… 523
Turnaround time …… 88
two-step sandwich method,…… 35
urine test strip …… 17
visually reading …… 17
XF-1600 …… 181
XN-3000 …… 126
Xtande…… 539
μTASWako i50 …… 206

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
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
ニットーボーメディカル(株)	102-0083	東京都千代田区麹町2-4-1 麹町大通りビル
ニプロ(株)	531-8510	大阪府大阪市北区本庄西3-9-3
日本光電工業(株)	161-8560	東京都新宿区西落合1-31-4
日本電子(株)	100-0004	東京都千代田区大手町2-1-1 大手町野村ビル 13F
ノバ・バイオメディカル(株)	104-6007	東京都中央区晴海1-8-10 トリトンスク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 天王洲セントラルタワー
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
PHC(株)	105-0003	東京都港区西新橋3-7-1 ランティック第2新橋ビル7F
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
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6年10月1日現在)

49巻1～5号で査読にご協力いただいた評議員

安藤秀実，石井利明，石山雅大，稲田政則，角坂芳彦，萱場広之，
北川文彦，金原清子，久保田芽里，黒田雅顕，小林　亮，末吉茂雄，
竹澤理子，田中信悟，土屋直道，中島康仁，町田弘樹，三浦ひとみ，
三好雅士，森本徳仁，森本 誠，山本裕之，吉田俊彦，米澤　仁

編集後記

うだるような真夏が過ぎれば，急に雨が多く，気温も低くなりました。その中で日本医療検査科学会第56回大会が開催され，多くの来場者にお越しいただき盛会のうちに終了しました。橋口照人大会長におかれましては大変なご尽力でありました。改めて敬意を表します。さて本号は総説1編，技術10編，症例1編が掲載されています。

総説は，国際医療福祉大学の教授であり，日本医療検査科学会の副理事長であられる清宮正徳先生による「臨床化学検査の検査前工程における安全管理」です。具体的な臨床検査のプロセスとして順に，検査依頼，採血管について，採血時，採血後検体の混和や取り扱いについて解説されるだけではなく，機器の自動化がすすんだ現代において臨床化学の担当者が何を目標にすればよいかを述べておられます。すなわち患者さんにとって正確な臨床検査結果を早く，安く報告することであるとし，研修会や諸学会に参加して同じ土俵で頑張っている同業者を参考にモチベーションを維持することであると述べられています。そしてご自身が学生時代は臨床化学が苦手であったのにも拘らず，このような総説を書く立場になるとは夢にも思わなかったと書かれています。これを読んで私自身の経験で思い当たる節があったので，少し言及させていただきます。私は社会人となってまず内科医師を目指しました。学生時代に心電図や内分泌負荷試験など苦手にしていましたが，その後循環器や内分泌を専門とするようになりました。次に分子生物学に興味を持ち臨床遺伝専門医を取得しました。そしてそのスキルを遺伝子関連検査として応用すべく臨床検査医学に進みました。こうしてみると自分は苦手苦手の方向へ進んだのかと思えるくらいの進路をとってきています。不思議なことですが，清宮先生のお言葉には至極しっくりくるものがありました。

技術論文は試薬の性能評価が6編，その他は比較検討や測定に影響を及ぼす因子についてです。これらは日常の臨床検査において大変有用な情報となり，現場の運用で活用できるものとなるでしょう。

症例は「ジゴキシンの異常高値を認めた一症例」であり，ジゴキシン中毒の症状を認めないため検討したところ去勢抵抗性前立腺癌に対して投与されるエンザルタミドの影響だと考えられたものです。非常に興味深い症例ですのでぜひ一読をお勧めします。

今号を通して日常の臨床検査に実用的な情報や新しい試薬の性能検討など，たいへん充実した内容になっています。これら論文を投稿・執筆していただいた方々に深く感謝申し上げます。

（中山智祥）

「医療検査と自動化」編集委員会

編集委員長 大川龍之介
副編集委員長 長田 誠
編集幹事 盛田俊介，横田浩充
編集委員 阿部正樹，上岡樹生，小飼貴彦，清宮正徳，千本松孝明，髙橋 聡，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49巻　第５号（通巻 第279号） 2024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 髙橋 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-mal・Fax・郵送にてご連絡下さい。