

# 医療検査と自動化

(日本医療検査科学会誌)

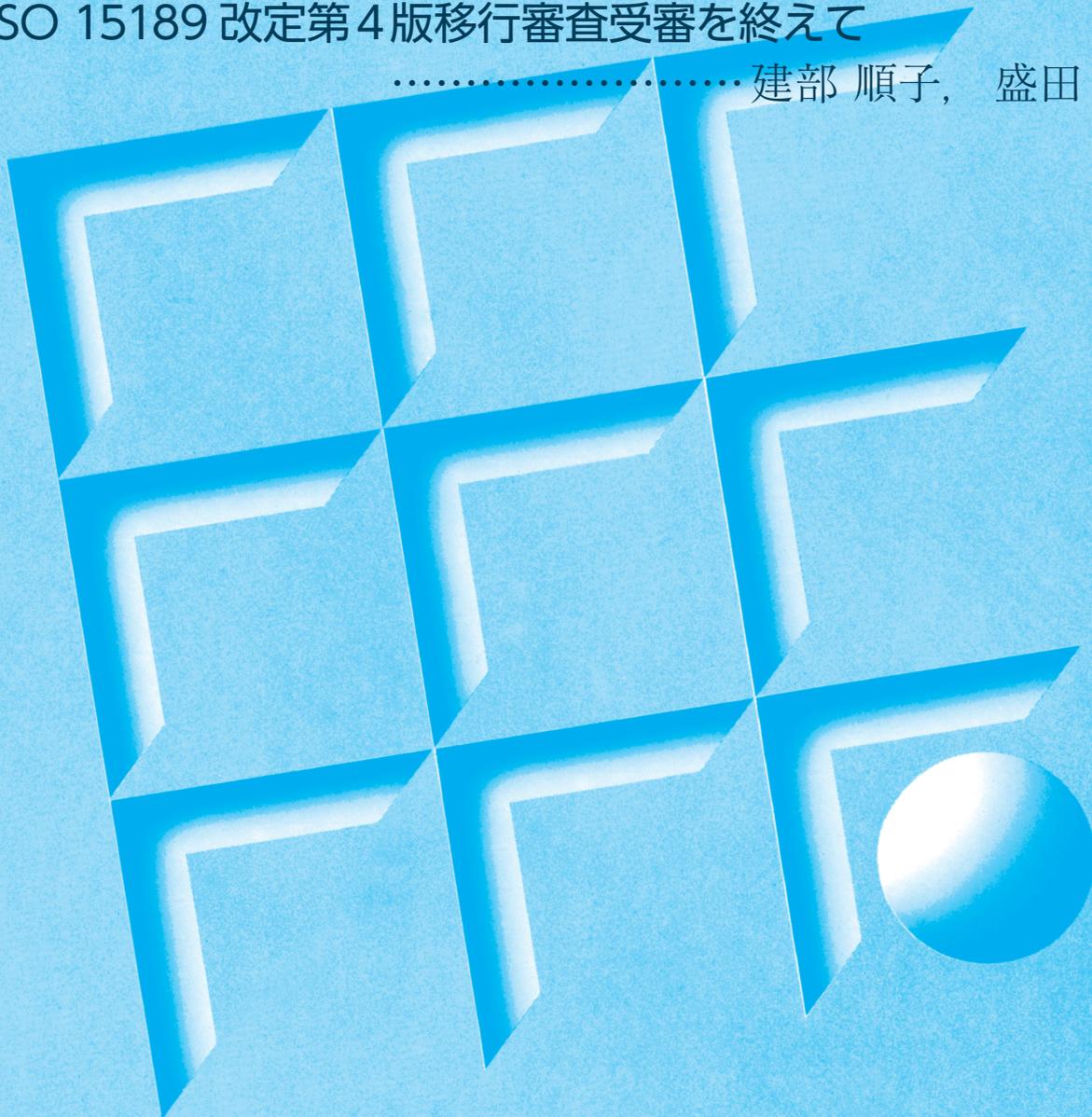
Clinical Laboratory Science Journal

第39回春季セミナー公告(第3報)

第57回大会公告(第3報)

ISO 15189 改定第4版移行審査受審を終えて

..... 建部 順子, 盛田 俊介/57



一般社団法人

日本医療検査科学会

The Japan Association for Clinical Laboratory Science

2025  
VOL.50  
通巻第282号 **2**



診断データの効果的な  
治療への活用方法とは？

治療に効果的な診断技術とは？

私たちは一人ひとりに必要な診断・治療方法の確立をめざして、最先端の分析・自動化技術と治療技術、デジタルの融合により、ヘルスケア領域に新たな価値を提供していきます。

日立製作所ヘルスケア事業本部と日立ハイテクは2024年4月1日に統合し、新たな一歩を踏み出しました。

日立自動分析装置  
LABOSPECT 008 α



本写真は2モジュール構成です。  
製造販売届出番号:13B1X10436000041

日立自動分析装置  
LABOSPECT 006



製造販売届出番号:13B1X10436000038

日立自動分析装置  
LABOSPECT 006 α



製造販売届出番号:13B1X10436000043

日立自動分析装置  
3500



製造販売届出番号:13B1X10436000042

日立検体検査自動化システム  
LABOSPECT TS



検体前処理モジュールシステム  
LabFLEX3500



検体前処理分注装置  
LabFLEX2600G



日立自動分析装置  
3100



製造販売届出番号:13B1X10436000040

Innovating Healthcare,  
Embracing the Future

製品情報



コンセプトムービー



日本医療検査科学会

## 第39回春季セミナー公告(第3報)

会 期：2025年4月20日(日)

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 場：弘前市民文化交流館(弘前駅前ヒロロ内 4F ホール)

〒036-8003 青森県弘前市駅前町 9-20 ヒロロ TEL：0172-35-0154

参加費：2,000円

各種委員会：2025年4月19日(土) 11:00～18:30

会 場：弘前市民文化交流館・多世代交流室(弘前駅前ヒロロ内 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POCC WG、

遺伝子・プロテオミクス技術委員会 WG、一般検査委員会等

懇 親 会：2025年4月19日(土) 19:00～21:00

会 場：アートホテル弘前シティ

〒036-8004 青森県弘前市大町 1丁目 1-2 TEL：0172-37-0700

懇親会費：3,000円

※事前参加登録については本会ホームページにてお知らせいたします。



### ————プログラム概要————

開会の挨拶 9:40～9:50

理事長：高橋 聡(札幌医科大学医学部 感染制御・臨床検査講座)

例会長：石山 雅大(弘前大学医学部附属病院 医療技術部)

【教育講演】 9:50～10:50

「医療DXの潮流と医療人材のDX化 —臨床検査分野からのDXが病院を変えるか—」

座長：山崎 真一(広島大学病院)

演者：神戸 翼(永生総合研究所)

【特別講演】 11:00～12:00

「前立腺癌の新規腫瘍マーカーS2,3PSA% —着想・臨床応用・今後の展開—」

座長：富田 泰史(弘前大学大学院医学研究科 臨床検査医学講座)

演者：大山 力(青森県病院事業管理者・弘前大学大学院医学研究科 先進移植再生医学講座)

共催：富士フイルム和光純薬株式会社

【ランチョンセミナー】 12:10～13:00

「薬剤性肺障害と関連する各種バイオマーカーについて」  
～間質性肺炎、関節リウマチ、悪性リンパ腫を中心に～

座長：三上 昭夫(弘前大学医学部附属病院 検査部)

演者：須永 宏行(積水メディカル株式会社 検査事業部 カスタマーサポートセンター 学術企画グループ)

共催：積水メディカル株式会社

【機器・試薬セミナー】 13:10～14:10

座長：皆川 智子(弘前大学医学部附属病院 検査部)

1. 「光波動場三次元顕微鏡の概要とアプリケーションのご紹介」

大塚電子株式会社

2. 「たった2枚のプレートで地震対策～免震装置ミュースレーター」

アイディールプレーン株式会社

3. 「検査データを活用した検査業務の標準化・省力化の仕組みづくり

～臨床検査システム AlinIQ AMS・診断支援システム DSS のご紹介～

アボットジャパン合同会社

4. 「臨床検査情報システム CLINILAM Series のご紹介」

株式会社エイアンドティー

5. 「尿沈渣分析装置オーションアイ AI-4510 と新サービス AUTION EYE Smart Assist のご紹介」

アークレイマーケティング株式会社

6. 「Atellica UAS800 尿中有形成分分析装置のご紹介」

シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社

【シンポジウム】 14:20～15:50

「次世代の臨床一般検査を考える」

座長：石澤 毅士(慶應義塾大学病院 臨床検査技術室)、

四釜 佳子(弘前大学医学部附属病院 検査部)

演者：

1. 「臨床一般検査の昭和・平成・令和そして未来」

宿谷 賢一(順天堂大学 医療科学部)

2. 「尿検査への質量分析技術の応用」

森田 賢史(東京大学医学部附属病院 検査部)

3. 「産学連携で創る尿沈渣成分の新たなものさし」

横山 貴(新潟医療福祉大学 医療技術学部)

共催：シスメックス株式会社

閉会の辞

今期大会長：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)

次期例会長：堀田 多恵子(九州大学病院 検査部)

例 会 長：石山 雅大(弘前大学医学部附属病院 医療技術部)

事務局：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3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

特 別 講 演: 「素直でまじめでいい子」でも「失敗することが怖い」  
~いい子症候群の若者たちと「働きがい・働きやすさ」~ (仮)  
金間大介(金沢大学融合研究域融合科学系)

#### 教 育 講 演

シンポジウム1: プロテオミクス技術の臨床応用(仮)

シンポジウム2: 感染症診断のためのポストコロナ検査機器の活用(仮)

講 習 会: ジェネティックエキスパート~臨床遺伝情報検索のお誘い~ (仮)

#### 国際シンポジウム

#### モーニングセミナー

#### 技術セミナー

\* 科学技術セミナー: わかりやすい血液ガス・データ判読教本

\* 遺伝子・プロテオミクス技術セミナー

\* POC セミナー: 病態からみる POCT (仮)

\* POC 更新セミナー: 更新者だって勉強したいもん

\* 血液検査機器技術セミナー: 凝固測定装置の特徴と凝固検査の実運用

\* 微生物検査・感染症技術セミナー: 薬剤耐性菌の迅速検査(仮)

\* 医療情報技術セミナー

\* 生理検査技術セミナー: 生理検査四分野の外部精度管理を考える

\* 一般検査技術セミナー

ランチョンセミナー  
機器・試薬セミナー  
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

各種委員会開催

# 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**

**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  
(日本大学医学部病理生理学系臨床検査医学分野教授)

**演題募集期間** 2025年4月1日(火)~4月30日(水)

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

 臨床検査技師国際システム研究会  
**JACLaS EXPO 2025**  
会場/パシフィコ横浜

### 一般演題応募者へのご注意

- (1) 筆頭発表者は、応募時点で必ず正会員でなくてはなりません。ご入会手続き、年会費支払いのない方は演題申し込みができませんのでご注意ください。なお、共同発表者は必ずしも正会員である必要はありませんが、正会員であることが望まれます。正会員には抄録集と補冊が配布されます。年会費は7,000円です。

学会ホームページのオンライン会員システムよりご対応ください。

- (2) 本大会では一般演題の抄録は1ページに2演題の掲載となります。
- (3) 本大会の演題の発表時間その他は、6月下旬以降、発表者へメールでお知らせします。詳細は機関紙「医療検査と自動化」Vol.50-No.4：第57回大会抄録集(8月下旬発行予定)でお知らせします。
- (4) 「演題名」「氏名」「所属」の英語入力も必須となります。

### 大会演題発表形式

一般演題の発表形式は口演発表とします。



### 演題応募要領

ページからの演題申込み(オンライン登録)を行います。

### オンライン登録について

- (1) **登録方法**：学会ホームページ (<https://square.umin.ac.jp/jcls57/>) の「演題募集」から演題登録画面へお進み下さい。
- (2) **文字数**：本文 800 文字以内(演題名、所属機関、演者名を除く)。図表を含む場合は、図表 1 点のみで 200 字と計算して下さい(但し、2MB 以内)。本文は、他のソフトで作成しコピーペーストすることをお勧めします。Word から本文をコピーして本文に貼り付ける際、演題登録画面と Word では文字カウント数が異なります。
  - Word = 英単語ひとつで 1 文字としてカウント(例：japan = 1 文字)
  - 演題登録画面 = 半角 0.5 文字、全角 1 文字としてカウント(例：japan = 2.5 文字)特殊文字等につきましては登録画面を参照して下さい。

図表をアップロードするためには、あらかじめ図表をスキャナー等で取り込むなどして、ファイル形式を GIF、JPEG に変換して下さい。ファイルを演題登録画面の指示に従いアップロードして下さい。
- (3) **利益相反(COI)について**

発表時に COI 情報を開示していただきます。該当する COI 状態については、発表スライドの最初に提示して下さい。提示スライド例は大会ホームページ(下記 URL)に掲載されています。  
<https://jcls.or.jp/coi>
- (4) **登録受付期間**：2025 年 4 月 1 日(火)～4 月 30 日(水)

受付期間は延長される可能性があります。学会または大会ホームページにてご確認下さい。

## 特別講演、教育講演、RCPC、シンポジウム、各種セミナーの演題登録

オンライン登録をお願いいたします。但し、特別講演、教育講演、RCPCの本文文字数は1400字以内、シンポジウム、各種セミナーは800字以内(図表は1点のみで、200字として計算してください。但し、2MB以内)となります。

### 一般演題分類コード

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

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

一般社団法人日本医療検査科学会(以下、JCLS)と一般社団法人日本臨床検査機器・試薬・システム振興協会(以下、JACLaS)は、臨床検査を習得する学生を対象に日本医療検査科学会第57回大会において学生演題を幅広く募集し、優秀者には優秀演題賞としてJACLaS Awardを顕彰致します。

対象者は2025年10月の時点で専門学校生・短期大学生・学部生、または大学院生とします(ただし社会人大学院生を除く)。受賞者は抄録集に発表され、賞状並びに副賞の授与を行います。詳しくは大会ホームページ(<https://jcls.or.jp>)よりご確認ください。

# 学術委員会 2025 年度活動予定

## 1. 科学技術委員会

第1回委員会 4月19日(土)

弘前市民文化交流館(現地および Zoom 会議)

第2回委員会 10月3日(金)～5日(日)のいずれかで開催予定

パシフィコ横浜(現地および Zoom 会議)

### ○技術セミナーの開催

テーマ：わかりやすい血液ガス・データ判読教本

10月3日(金)～5日(日)のいずれかで開催予定 パシフィコ横浜

### ○発刊予定

科学技術委員会マニュアル第24集 2026年1月発刊予定

テーマ：未定

## 2. 遺伝子・プロテオミクス技術委員会

第1回委員会

4月19日(土)

弘前市民文化交流館(現地および Zoom 会議)

第1回 MALDI-TOF MS WG

4月19日(土)

弘前市民文化交流館(現地および Zoom 会議)

第1回がんゲノム検査の評価と規制に関する基本的考え方 WG

4月19日(土)

弘前市民文化交流館(現地および Zoom 会議)

第2回委員会

10月3日(金)～5日(日)のいずれかで開催予定

パシフィコ横浜(現地および Zoom 会議)

第2回 MALDI-TOF MS WG

10月3日(金)～5日(日)のいずれかで開催予定

パシフィコ横浜(現地および Zoom 会議)

第2回がんゲノム検査の評価と規制に関する基本的考え方 WG

10月3日(金)～5日(日)のいずれかで開催予定

パシフィコ横浜(現地および Zoom 会議)

### ○技術セミナー開催

テーマ：未定

10月4日(金)(予定) パシフィコ横浜

定員：100名(予定) ※事前登録要

○発刊予定

遺伝子・プロテオミクス技術委員会監修による  
日本医療検査科学会誌・補冊

テーマ：これからの遺伝子・プロテオミクス技術－知っておくべき知識－（2025年5月以内に集稿）

**3. POC 技術委員会**

第1回委員会 4月19日（土）

弘前市民文化交流館（現地および Zoom 会議）

第2回委員会 10月3日（金）～5日（日）のいずれかで開催

パシフィコ横浜（現地および Zoom 会議）

○ POC セミナーの開催

第95回 POC セミナー（Web）

テーマ：認定試験対策基礎講座（1）

7月～8月予定

第96回 POC セミナー（Web）

テーマ：認定試験対策基礎講座（2）

7月～8月予定

第97回 POC セミナー（第72回日本臨床検査医学会学術集会との共催予定）

テーマ：精度管理、ピットフォール（仮）

8月29日（金） 幕張メッセ

第98回 POC セミナー

テーマ：病態からみる POCT（仮）

10月3日（金）～5日（日）のいずれかで開催予定 パシフィコ横浜

定員：120名（予定） ※事前登録要

○第16回認定 POC コーディネーター更新セミナー

テーマ：更新者だって勉強したいもん

10月3日（金）～5日（日）のいずれかで開催予定 パシフィコ横浜

○認定 POC コーディネーター試験

10月5日（日）15：00～17：00（予定） パシフィコ横浜

※事前申請要

○発刊予定

日本医療検査科学会誌・補冊

テーマ：認定 POC コーディネーターの基礎知識 第2版

**4. 血液検査機器技術委員会**

第1回委員会 4月19日（土）

弘前市民文化交流館（現地および Zoom 会議）

第2回委員会 10月3日（金）～5日（日）のいずれかで開催予定

パシフィコ横浜（現地および Zoom 会議）

#### ○技術セミナー開催

テーマ：「凝固測定装置の特徴と凝固検査の実運用」

10月3日(金)～5日(日)のいずれかで開催予定 パシフィコ横浜

#### ○発刊予定

2025年度発刊予定テーマ：「血液検査に役立つ自動血球計数装置の基礎知識と再検方法および症例解析」

#### 5. 微生物検査・感染症委員会

第1回委員会 4月中 (Zoom 会議)：議題 技術セミナーの内容

第2回委員会 9月中 (Zoom 会議)：議題 技術セミナーの役割者

#### ○技術セミナー開催

テーマ：「薬剤耐性菌の迅速検査(仮)」

10月4日(金) (予定) パシフィコ横浜

定員：100名(予定) ※事前登録要

#### 6. 医療情報委員会

第1回委員会 4月19日(土)

弘前市民文化交流館(現地および Zoom 会議)

第2回委員会 10月3日(金)～5日(日)のいずれかで開催予定

パシフィコ横浜(現地および Zoom 会議)

#### ○技術セミナー開催

テーマ：調整中

10月3日(金)～5日(日)のいずれかで開催予定 パシフィコ横浜

#### 7. 生理検査委員会

第1回委員会 4月19日(土)

弘前市民文化交流館(現地および Zoom 会議)

第2回委員会 10月3日(金)～5日(日)のいずれかで開催予定

パシフィコ横浜(現地および Zoom 会議)

#### ○技術セミナー開催

テーマ：生理検査四分野の外部精度管理を考える

10月3日(金)～5日(日)のいずれかで開催予定 パシフィコ横浜

#### 8. 国際交流委員会

第1回委員会 4月19日(土)

弘前市民文化交流館(現地および Zoom 会議)

第2回委員会 10月3日(金)～5日(日)で開催予定

パシフィコ横浜(現地および Zoom 会議)

#### ○ The International Symposium of AMTT ( Association of Medical Technologists of Thailand) での発表

Invited speakers from JCLS (3 speakers), Student Research Presentations (2 Japanese)

5月29日(木) ICONSIAM, Bangkok

#### ○シンポジウムの開催

テーマ：次世代に繋ぐ国際交流(仮)

10月4日(金) 13:00～15:00(予定) パシフィコ横浜

「JCLS 国際交流シンポジウム(仮)」

10月6日(日) 13:00～15:00(予定) パシフィコ横浜

「JCLS 若手技師国際交流シンポジウム(仮)」

#### 9. 一般検査委員会

第1回委員会 4月19日(土)

弘前市民文化交流館(現地およびZoom 会議)

第2回委員会 10月3日(金)～5日(日)のいずれかで開催予定

パシフィコ横浜(現地およびZoom 会議)

#### ○技術セミナーの開催

テーマ：未定

9月4日(金)～6日(日)のいずれかで開催予定 パシフィコ横浜

#### 10. 編集委員会

第1回委員会 4月19日(土)

弘前市民文化交流館(現地およびZoom 会議)

第2回委員会 10月3日(金)～5日(日)のいずれかで開催予定

パシフィコ横浜(現地およびZoom 会議)

## 目次

### 学会ニュース

#### 総説

ISO 15189 改定第4版移行審査受審を終えて ..... 建部 順子... (57)

#### 第56回大会シンポジウム講演要旨

##### ●臨床検査とAI

機械学習の成功のための基本プロセスと医療分野への応用 ..... 佐藤 正一... (63)

AI・ロボットの病院検査部への導入の試み ..... 伊藤 弘康... (68)

臨床検査センターにおけるAIの開発・実装の取り組み ..... 二田 晴彦... (73)

順序回帰法の基礎と免疫電気泳動像判読AIへの応用 ..... 山下 英俊... (78)

##### ●難病に寄り添う臨床検査

全身性アミロイドーシスと臨床検査 ..... 山田 俊幸... (83)

自己免疫性後天性凝固因子欠乏症と臨床検査 ..... 山口 宗一... (86)

#### 原著

反応過程近似解析ツール MiRuDa による異常反応タイムコースの定量的検証とその応用  
～リパーゼ活性測定における異常反応解析を用いて～ ..... 福島 絃子... (91)

#### 技術

全血試料での測定を可能とするメタボリド HbA1c の基礎的性能評価 ..... 高橋千由紀... (103)

## CONTENTS

### JCLS News

### Review

Emerging issues learned through ISO15189 accreditation..... Junko TATEBE... (57)

### Symposium of the 56<sup>th</sup> Congress

#### ●Clinical Laboratory Test and AI

Application of the basic processes for successful machine learning

to the medical field..... Shouichi SATO... (63)

Introduce AI and robots into hospital laboratory..... Hiroyasu ITO... (68)

Development and Implementation of AI at Commercial Laboratory..... Haruhiko FUTADA... (73)

Ordinal Regression: Fundamentals and AI-Based Applications

for Immunoelectrophoresis Image Analysis..... Hidetoshi YAMASHITA... (78)

#### ●Clinical Laboratory Test that supports patients with intractable diseases

Laboratory tests for systemic amyloidosis..... Toshiyuki YAMADA... (83)

Autoimmune Acquired Coagulation Factor Deficiency and Laboratory Medicine

..... Munekazu YAMAKUCHI... (86)

### Original

Quantitative verification of abnormal reaction time courses using the reaction process

approximation analysis tool MiRuDa and its application:

Utilizing abnormal reaction analysis in lipase activity assays..... Hiroko FUKUSHIMA... (91)

### Report

Fundamental Study of “MetaboLead HbA1c” to Enable Measurement

of HbA1c in Whole Blood Samples..... Chiyuki TAKAHASHI... (103)

# ISO 15189改定第4版移行審査受審を終えて

Emerging issues learned through ISO15189 accreditation

建部順子, 盛田俊介

## 1. はじめに

日常診療における臨床検査の重要性は論を待たず、検査なくして診断や治療、経過のモニタリングを行うことは不可能である。臨床検査は日進月歩であり、煩雑・困難であった分析・測定をより簡便に、時間を要する系をより短時間に実施できる新たな検査手法が次々と開発され、臨床検査室は検査結果を高精度かつ迅速に臨床現場（患者）へ提供する義務を有している。また、地域医療連携の推進に伴い、医療機関間でのデータの交換が頻繁に行われることから、標準化された臨床検査データの提供が求められている。さらに近年の医療を取り巻く環境の急激な変化によって、EBM（Evidence-Based Medicine）への対応、診療への積極的な参加、業務の効率化、リスクマネジメントなど、臨床検査室の業務は多岐にわたり、その内容は複雑かつ専門的で、高いクオリティーが求められている。したがって検査を担当する要員には、業務を十分理解した上で総合的に判断できるスキルが必要となっている。これらのことから臨床検査室には、第三者評価によってその品質が担保されていることが重要であると考えられるようになり、多くの施設が国際規格ISO 15189の認定を取得している。本稿では、国際規格ISO 15189改定第4版移行審査受審に向けた当院の取り組みと明らかになった課題について概説する。

## 2. ISO 15189とは

ISO 15189とはスイスのジュネーブに本部を置く

Junko TATEBE, Toshisuke MORITA  
東邦大学医療センター大森病院 臨床検査部  
Department of Clinical Laboratory, Toho University  
Omori Medical Center  
〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1  
TEL : 03-3762-4151(内3434)  
E-mail : cvlabo@med.toho-u.ac.jp

国際標準化機構（International Organization for Standardization: ISO）が定めた国際規格である。Medical laboratories – Requirements for quality and competence（臨床検査室 – 品質と能力に関する要求事項）のタイトルが付されており、ISO 15189:2003を初版とし、ISO 15189:2007, ISO 15189:2012 とこれまでに二度改定されている<sup>1)</sup>。ISO 15189は、「品質マネジメントシステムの要求事項」と「臨床検査室が請け負う臨床検査の種類に応じた技術能力に関する要求事項」の2つから構成されており<sup>2)</sup>、その目的は、臨床検査（一般検査、血液学的検査、生化学的検査、免疫学的検査、微生物学的検査、遺伝子染色体検査、病理学的検査、生理学的検査など）を実施する臨床検査室が品質管理活動を通じて、その品質と能力に対する信頼性を継続的に改善しつづけることにある。わが国でのISO 15189 認定制度は、公益財団法人日本適合性認定協会（Japan Accreditation Board: JAB）によって2005年に開始され、その審査はJABの専門家のチームで行われ、多岐にわたる要件を満たしていることが確認されることにより認定を取得することができる。

臨床研究中核病院、がんゲノム中核拠点病院および拠点病院の承認要件に「国際規格等により外部評価を受けた臨床検査室」があることから、これらの病院では、検査部がISO 15189認定を取得していることが必須となる。また、厚生労働省の2016年の診療報酬改定以降ISO 15189認定取得施設は、検体検査管理加算（Ⅱ）、検体検査管理加算（Ⅲ）又は検体検査管理加算（Ⅳ）に係る届出を行っている施設であれば「国際標準検査管理加算」40点を取得できるようになっている。これらの背景もあって2025年1月8日現在、308施設が認定を取得している<sup>3)</sup>。

## 3. 東邦大学医療センター大森病院におけるISO 15189への取り組み

東邦大学医療センター大森病院は、特定機能病院

として、そして東京都南部医療圏の中核病院としての役割を担っており、その理念は「良き医療人を育成し、高度先進医療の研究・開発を推進することにより、患者に優しく安全で質の高い地域医療を提供する」である。診療、教育、研究に携わる臨床検査部には、迅速かつ精密・正確な検査結果を患者さんと各診療科へ提供するだけでなく、高い専門性と高度な技術が要求されている。これらのことから臨床検査部では、我々が第三者評価を受けていることが重要であると考え、ISO 15189認定取得を目指すことにした。そこで、臨床検査部長の指揮のもと、2015年より生理機能検査がISO 15189の認定範囲に追加されたことも考慮して、臨床検査に関わる5つの部門（臨床検査部、病院病理部、臨床生理機能検査部、輸血部、薬剤試験室）が一体となって、ISO 15189を取得すべく2015年11月にプロジェクトを立ち上げ、2017年1月に受審、2017年3月16日付で国際標準化機構によるISO 15189:2012の認定を取得した。その後の4年間に2回のサーベイランスを受審し、2021年3月16日に認定の更新が承認され、2023年8月までに2回のサーベイランス受審を完了している。

2024年12月現在、ISO認定5部門の要員計114名（医師14名、歯科医師1名、臨床検査技師93名、薬剤師3名、その他3名）は連携して品質管理システム（Quality Management System: QMS）を運用し、国際的に通用する高品質な臨床検査サービスの提供を行っている。

#### 4. ISO 15189改定の背景

現在発行されている国際規格はISOのルールに従って、5年ごとに見なおしが実施されている<sup>4)</sup>。ISO 15189は、今回が3回目の改定となり、その背景には、重要な2つの引用規格（ISO/IEC 17025「試験所および校正機関の能力に関する一般要求事項」が2017年に、マネジメントシステムの基本規格であるISO 9001（品質マネジメントシステム—要求事項）が2015年に新しくなったことがある。さらに、分子診断学、POCT（point of care testing）など技術的な国際規格の発行・改定や、リスクマネジメント、バイオリスクマネジメント、安全、不確かさ、サンプリングに関する一連の規格との整合などの必要性が重要となってきたことも改定の背景として大きいと言える。

#### 5. ISO 15189改定第4版（ISO 15189:2022）の主なポイント

ISO/IEC 17025とISO 9001の2つの引用規格文書に依存しているISO 15189の改定は、これら引用規格の改定版との整合性を図っている<sup>5)</sup>。ISO/IEC 17025:2017改定版の共通要求事項として公平性、機密保持に関する要求事項が含まれている。ISO 15189:2022ではこれらに共通する要求事項を適用しており、一般的な要求事項として、患者のウェルフェア（福祉）、すなわち公平性、機密保持および患者のウェルビーイング（幸福）、安全、権利に関する要求事項を確立することの重要性を強調している。また、手順の重視からプロセス重視の観点に移行した結果、ISO 15189:2012では54か所であった「文書化」の要求事項が、ISO 15189:2022では18か所に減少し<sup>6)</sup>、加えて品質マニュアルの作成はオプションとなり、検査室ごとにその必要性を判断することになった。さらに①ISO 9001:2015との整合性を強く意識し、リスクマネジメントを強調し、リスクの特定とアセスメントの必要性を指摘していること、②これまでISO 22870にあったPOCTに関する要求事項が盛り込まれたこと、が主なポイントとして挙げることができる。その他に、引用規格の記述との重複を回避すること、指示記述的な文章を少なくすること、も加えられている。

##### 1) ISO 15189:2022の重点であるリスクマネジメントについて

ISO 15189:2022における重要な変更点は、リスクベースの考え方を提案していることであり<sup>7)</sup>、臨床検査室は、その運用のすべての側面におけるリスクマネジメントの適用を含めた、マネジメントシステムの実施に責任が求められている。さらに検査部長は、責務としてリスクマネジメントの適用を含めて、マネジメントシステムの実施に責任をもたなければならないと記載されている。リスクベースの考え方は、リスクと改善の機会への取り組みを計画し、実施するための要件を含んでいる。この利点には、①マネジメントシステムの有効性を高めること、②無効な結果が生じる可能性を低下させること、③患者、検査室要員、社会及び環境に対する潜在的な危惧を提言することが含まれており、臨床検査室はすべての領域でリスクを特定し、評価を示す必要がある。リスクに対処するための活動を計画し導入することは、特に患者のウェルフェアへの視点を強化することに繋がる。臨床検査は、医療の進歩において、疾

患の早期発見、診断、治療選択、治療モニタリングや予防などの患者管理において益々重要な役割を果たしており、検査結果が患者診療に大きな影響を与える今日、臨床検査室はリスクマネジメントの重要性を認識し対応することが求められるのは当然といえる。

## 2) POCTについて

これまでPOCTに関しては、国際規格ISO 22870 (POCT-品質と能力に関する要求事項)が別規格として発行されており、加えてPOCTは、わが国では臨床検査室の管理外で実施される場合が多く、臨床検査室の認定範囲に含まれることは現在までなかった<sup>8)</sup>。さらに、POCTに用いられる試料は全血で精度管理試料の作製が難しいことや、POCT使用者(診療側)に精度管理の重要性があまり認識されていないことが多いことからPOCTに特化した外部精度評価(external quality assessment; EQA)はほとんどないのが現状である<sup>9)</sup>。今回の改定では、POCTを含めるか否かは施設の決定に委ねられているが、機器自体を検査室が所管している場合は認定範囲に含めることが求められている<sup>10)</sup>。

## 6. 東邦大学医療センター大森病院におけるISO 15189:2022移行審査受審への準備

ISO 15189:2022は、ISO/TC212国内検討委員会にて邦訳作業が進められ、その対訳版は、日本規格協会から2023年6月に発行され、これに基づき、JABによる認定の移行要領が公開された。移行審査は2023年11月1日開始、旧版からの移行期限は2025年12月31日であり、期限内に移行が完了していない場合、2026年1月1日以降はISO 15189:2012に基づく認定は無効となる。これらのことから東邦大学医療センター大森病院では、臨床検査に関わる5つの部門が2024年9月にISO 15189:2022への移行審査を受けるべく2023年7月から準備を開始した。

### 1) ISO15189:2022要求事項に準拠した手順書の改訂作業

2023年7月に臨床検査室一品質と能力に関する要求事項(以降2022要求事項)を購入し準備を開始し、8月より品質管理者会議の指示のもと、技術管理、環境管理、人事・教育、設備管理、内部監査、品質管理、文書管理の7つの委員会が2022要求事項を満たすべく手順書の改訂作業に着手した。しかしながら、当院では、5つの部門(臨床検査部、病院病理部、臨床生理機能検査部、輸血部、薬剤試験室)での受

審であるため、部門間での要求事項の共有が難しく、さらに他施設での運用や指摘の前例がないため、どのような手順が必要かなど不明な点が多々生じた。また、受審への取り組みに対する意欲、認識の相違、コンプライアンスなど様々な問題が各部門それぞれに生じていることが判明したため、2022要求事項への手順書改訂作業は難航した。それでも困難を乗り越えるべく、一体となり、不定期に行われていた品質管理者会議を月1回の定期開催とすることで、水平展開も含めた情報共有のための場として活用し議論を重ねた。さらに、東邦大学が契約しているGoogle Workspace for Educationを、要員同士のチャットや共有クラウドとして使用することにより、情報共有を強化するべく活用していった。

また、手順書について2022要求事項では、記載する内容は「必要な範囲で」と指示されており、何を記載することが必要かは臨床検査室に委ねられている。しかしながら検査室活動の一貫した適応および結果の妥当性を担保するために、検査手順の文書化が求められていることから、我々はISO 15189:2012で作成したものをほぼ削除せず、ISO 15189:2012とISO 15189:2022の項番号の対応表を参考に、担当委員会が手順書を見直し、その改訂を行った。

ISO 15189:2022ではリスクマネジメントを強調し、リスクの特定と特定されたリスクに優先順位をつけアセスメントの必要性が指摘されている。ISO 15189:2012の要求事項であった予防処置の項目が2022要求事項ではなくなったが、リスク源を特定してそれらに対処し続けるマネジメントシステムの運用が予防処置であり、リスクに基づく考え方を通じて予防処置と同等以上の考え方が求められていると理解できる。そこで我々は、予防処置として行っていた内容を基本として臨床検査室のすべての領域でリスクを文書で特定し、特定したリスクについて、起こり得る事象の重大度や発生しやすさによって優先順位をつけた。さらに我々ISO認定5部門が作成した「リスク評価及び予防処置報告書」を使用して、リスクの分類および予防処置の必要性の判断が適切かを含めた計画評価と、予防処置計画の有効性の評価を行っている(Fig. 1)。

### 2) ISO 15189:2022で求められている要員に対する教育

要員の教育方法は、2022要求事項にも記載がなかったため、教育内容とその方法について、試行錯誤しながら進めた。具体的には、手順書改訂前に外

東京大学医療センター大森病院 リスク評価及び予防処置報告書 RE-0712-02							
	<table border="1" style="border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="font-size: small;">承認</td> <td style="font-size: small;">確認</td> </tr> <tr> <td style="font-size: small;">管理</td> <td style="font-size: small;">品質</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">/ /</td> <td style="text-align: center;">/ /</td> </tr> </table>	承認	確認	管理	品質	/ /	/ /
承認	確認						
管理	品質						
/ /	/ /						
部署/部門	リスク分類: <input type="checkbox"/> 高リスク <input type="checkbox"/> 中リスクA <input type="checkbox"/> 中リスクB <input type="checkbox"/> 低リスク						
リスク及び 想定される不適合							
予防処置計画	予防処置の必要性: <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 完了予定日:     年   月   日  <div style="text-align: right;">                     年   月   日    部署責任者                   印                 </div>						
計画評価	評価: <input type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 不可 <div style="text-align: right;">                     年   月   日    技術管理室                   印                 </div> 評価: <input type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 不可 <div style="text-align: right;">                     年   月   日    品質管理室                   印                 </div> 評価: <input type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 不可 <div style="text-align: right;">                     年   月   日    検査室管理主体                   印                 </div>						
1 / 2 <span style="float: right;">第 5 版</span>							

### リスクの分類

**高リスク**  
 重大な不適合につながる可能性が高い。  
 至急で処置を講じる必要がある。

**中リスクA**  
 軽微な不適合につながる可能性が高い。  
 優先的に処置を講じる必要がある。

**中リスクB**  
 重大な不適合につながるが、不適合が発生する  
 可能性は低い（既に対策がされているなど）。  
 リスクによる影響を低減可能な場合には積極的  
 に処置を講じる必要がある。

**低リスク**  
 軽微な不適合につながるが、不適合が発生する  
 可能性は低い（既に対策がされているなど）。  
 必ずしも処置を講じる必要はない。

Fig. 1 リスク評価及び予防処置報告書とリスクの分類

部講師による ISO 15189:2022 についてのセミナーを開催し、要員全員が出席した。また、手順書改訂後には、全要員が JAB の「ISO 15189:2022 移行審査説明会」のオンデマンド配信を視聴するとともに、品質管理者が作成した 2022 要求事項についての Power Point 資料を視聴した。その後、確認テストが実施され、その回答をもって習熟度の評価を受けた。

内部監査について ISO 15189:2012 では、「ISO 15189」と「検査室のマネジメントシステム」に対して実施するよう記載されていたが、2022 要求事項では「検査室のマネジメントシステム」に適合することを優先するよう求められている。また、当院の ISO 15189 の内部監査に関する文書に、「規格の版数が更新された場合は規格の最新版を適用する内部監査までに更新講習を受講しない場合は監査員としての資格を保留する」と記載されていることから、ISO 15189 改定に伴う内部監査員の教育は、院内で作成した資料を使用した教育を主体に実施し、さらに外部の内部監査セミナーを受講して、理解を深めたいうで力量評価を実施した。

以上のように ISO 認定 5 部門は、2022 要求事項に準拠した手順書の改訂と要員教育を行なったうで、

2024 年 9 月に移行審査を受審し、2024 年 11 月 16 日改定日、2025 年 4 月 1 日更新日として認定を取得した (Table 1)。

### 7. 臨床検査室の品質向上のためのさらなる取り組み

今回の受審準備にあたり、ISO 15189 に対する考え方や取り組み方について 5 部門間で相違があることが、品質管理者会議での様々な議論を通じて明らかとなった。しかしながら、水平展開を含めた情報共有の強化により、部門での取り組みの工夫などを共有することで、5 部門での一体感が醸成された。今後は、品質管理者会議のみならず各種委員会においても、これまで ISO 15189 への関わりが薄い要員の参加機会を増やし、ISO 15189 認定取得の意義を浸透させるために定期開催を予定している。

ISO の受審により知識は高まった。しかしながら、知識を応用して現状を分析し、問題点を見つけ、必要であればその手順・規則の修正に能動的に取り組むことができる人材、業務を十分理解した上で総合的に判断できるスキルを身に着けた人材は多くは育っておらず、その育成が課題である。そのため、改善提案やリスク分析の件数を評価指標に組み込み、

Table 1 ISO 15189:2022移行審査受審に向けての工程

日付	作業内容
2022年12月	ISO 15189:2022発行
2023年 6月	JABより「ISO 15189:2022発行に伴う臨床検査室認定の移行要領」が発行される
2023年 7月	品質管理者会議
2023年 8月	品質管理者会議
	7つの委員会でISO 15189:2022要求事項に準拠した手順書への改訂作業を開始
	外部講師によるISO 15189:2022に関するセミナー開催
2023年10月	品質管理者会議
	JABよりISO 15189:2022の「申請用チェックリスト」が配布される
2023年11月	品質管理者会議
2023年12月	品質管理者会議
2024年 1月	品質管理者会議
2024年 2月	JABより第2回再審査の案内が届き、移行審査希望の有無の返信を求められる
	品質管理者会議
	2024年9月に移行審査受審を希望する旨JABへ返信
	手順書改訂作業終了
	内部監査員講習の実施と評価、資格更新
	要員への教育(JABの「ISO 15189:2022移行審査説明会」の配信と部内作成ppt資料による)
2024年 3月	品質管理者会議
	内部監査
2024年 4月	品質管理者会議
2024年 5月	品質管理者会議
2024年 6月	品質管理者会議
	JABより審査チーム、審査予定日、事前提出書類に関する通知を受ける
	マネジメントレビュー
2024年 7月	品質管理者会議
2024年 8月	品質管理者会議
	事前提出書類の提出
2024年 9月	品質管理者会議
	第2回再審査 (ISO 15189:2022移行審査) 受審
2024年10月	品質管理者会議
	第2回再審査「是正処置回答書」の送付と「是正処置確認結果」の受理
2024年11月	品質管理者会議
2024年12月	品質管理者会議・第2回再審査観察事項・改善の機会への対応に向けた会議
2025年4月1日	更新日

数値目標化した。この点についての良し悪しの評価にはまだ時間が必要であるが、改善活動への意識は高まったと思われる。

一方で、前述のように臨床検査室はリスクマネジメントの重要性を認識し対処することが求められていることから、要員が備えるべきリスクアセスメントを可能にする能力を修得させることは必須であるが、その教育手法については、現在検討中である。

また、Google Workspace for Educationは情報共有の強化に役立っていることは確かであるものの、要員間にシステムの理解度に差があることも浮き彫りとなったためICTリテラシー教育を開始する予定である。

## おわりに

ISO 15189:2022受審までの我々の取り組みと改善

すべき課題について概説した。臨床検査は、医療技術の進歩とともに益々重要な役割を果たしており、臨床検査室は技術の進歩と臨床的ニーズに呼応した適切なサービスを通して、国民への良質な医療の提供に貢献することが求められている。これらを背景にISO 15189認定取得の重要性は一層高まっており、さらにその継続は最も重要であることは言うまでもない。ISO 15189:2022では、各臨床検査室に判断を委ねられる範囲が増えたことから、我々臨床検査室自らがISO 15189認定取得をゴールとすることなく、継続的にPDCAサイクルを回し、検査サービスのさらなる品質向上に努める責任が増したといえる。

本論文の発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

## 文 献

- 1) 宮地 勇人. 【医療における国際標準化】ISO/TC212 (臨床検査と体外診断検査システム) の活動と展開. 医療機器学 2017;87;372-379
- 2) 公益財団法人 日本適合性認定協会. 臨床検査室 (ISO15189) [https://www.jab.or.jp/service/medical\\_laboratory](https://www.jab.or.jp/service/medical_laboratory) (2025年1月27日アクセス)
- 3) (公財)日本適合性認定協会: 認定された「臨床検査室」 [https://www.jab.or.jp/certification\\_institutions](https://www.jab.or.jp/certification_institutions) (2025年1月14日アクセス)
- 4) 一般社団法人日本規格協会. ISO定期見なおしプロセスのガイダンス [https://webdesk.jsa.or.jp/pdf/dev/md\\_4510.pdf](https://webdesk.jsa.or.jp/pdf/dev/md_4510.pdf)
- 5) 宮地 勇人. 国際規格ISO 15189の改定 (第4版) と必要な検査室能力. 日本臨床検査医学会誌. 2024;72;277-282
- 6) 下田勝二. ISO 15189:2022移行審査について. 日本臨床検査医学会誌. 2024;72;283-286
- 7) 日本医学会連合. 健康危機管理と疾病予防を目指した 政策提言のための情報分析と活用並びに人材支援組織の創設. <https://www.jmsf.or.jp/uploads/media/2021/01/20210116140633.pdf>
- 8) 久保野勝男. POCTに対する検査室の責任-現状・課題・今後-ISO15189改定に伴う臨床検査室の対応とPOCTを含む検査室の責任. 日本臨床検査医学会誌. 2022;70;669-675
- 9) 谷直人. POCT (point of care testing) の現状と今後の課題. 医療機器学. 2010;80;317-324
- 10) 公益財団法人 日本適合性認定協会. 移行審査に係るQ&A. [https://www.jab.or.jp/cms/uploads/JAB\\_TransitionReviewQA\\_240116\\_2f0338cfc3.pdf](https://www.jab.or.jp/cms/uploads/JAB_TransitionReviewQA_240116_2f0338cfc3.pdf)

## 機械学習の成功のための基本プロセスと医療分野への応用

Application of the basic processes for successful machine learning  
to the medical field

佐藤正一

人工知能 (Artificial Intelligence: AI) の中核をなす機械学習 (Machine Learning: ML) は、近年、医療分野においても急速に進展している。特に、疾病の診断、予後予測、治療計画の最適化といった分野での応用が進んでいる。本稿では、機械学習の基本的なプロセス、データの前処理、主要なアルゴリズムの概要、医療分野での実際の応用例について解説する。

### 機械学習と深層学習の概要

機械学習は、コンピュータが大量のデータから自動的にパターンやルールを学習し、予測や判断を行う技術である。深層学習は、人間の神経細胞の仕組みを再現したニューラルネットワークを用いた機械学習の手法の一つである。これらの技術は、AIシステムの性能を向上させるために不可欠なものである。

### 機械学習の成功要因

MLを成功させるためには、以下の要素が重要である。

- データの品質: 高品質なデータの収集が分析結果の信頼性を向上させる。
- 適切な学習モデルの選択: データの特性に応じて最適なモデルを選択することで、予測精度が向上する。
- 効果的な評価方法の確立: 各部門の専門知識を活用して、モデルの性能を評価することが必要で、かつ継続的な改善と学習を続けることが求められる。

### データクレンジング

MLを成功させるには、データの品質を高めることが重要である。そのためには、正確なデータを準備し、データクレンジング<sup>1)</sup>を行う必要がある。データクレンジングとは、誤ったデータを削除したり、不完全なデータを修正・補完したりする作業のことである。適切に行うことで、分析の精度や信頼性を向上させることができる。

- (1)欠損値の処理: 欠損を含む行 (レコード) をすべて削除する手法が挙げられる。しかし、データの量が少ない場合や欠損値がランダムに存在している場合には、情報の大きな喪失につながる可能性がある。そのため、平均値・中央値・最頻値などの統計量を用いて欠損を補完する方法があるが、実施に当たっては項目の特性をよく考えて実施することが求められる。
- (2)カテゴリデータの処理: カテゴリデータでは、入力時のミスや表記揺れが分析の妨げとなるため、同一の意味を持つ値を統一する必要がある。たとえば「男性」「男」「男子」など複数の記録が混在している場合は「男性」にそろえるといった形である。こうして統一されたカテゴリデータは、そのままでは多くの機械学習モデルで扱いづらいため、ワンホットエンコーディングなどを用いてダミー変数に変換することが推奨される。これにより、各カテゴリを0・1の数値情報として取り扱えるようになり、モデルの入力として活用しやすくなる。
- (3)異常値の処理: 実際にはあり得ない値や、ほかのサンプルと極端に乖離している値を指す。統計的手法 ( $3\sigma$ ルール, Zスコア, 箱ひげ図など) を用いて異常値を検出し、明らかに誤ったデータであると判断した場合には修正または除外するのが望ましい。

Shouichi SATO

順天堂大学医療科学部 臨床工学科

〒279-0013 千葉県浦安市日の出6-8-1

E-mail: s.sato.aq@juntendo.ac.jp

- (4)データの正規化と標準化：正規化は、変数の値を最小値と最大値を基準に 0~1 の範囲に収めることで、変数間のスケールの違いを抑える方法である。一方、標準化は、各変数を平均 0, 標準偏差 1 に変換して取り扱う手法である。多くの分析手法や機械学習アルゴリズムにおいて、こうしたスケールリングを行うことで学習が安定し、計算効率や精度が向上することが多い。
- (5)データの分布型による処理（変数変換）：解析に用いる手法の多くが正規分布を仮定しているため、歪んだ分布をもつ変数については、対数変換や平方根変換などの変数変換を行い、正規分布に近づけることが望ましい。特に Box-Cox 変換は、データの分布を正規分布に近似するための変換手法で、モデルの精度向上に寄与する。
- (6)二変量解析：二変量解析では、2つの変数間の関係を調べることで、データに潜む関連性や相関を把握する。相関係数や散布図、クロス集計などを用いると、たとえば一方の変数が増加すればもう一方の変数も増加（あるいは減少）するという傾向が可視化できる。
- (7)多重共線性への対応：説明変数同士で高い相関がある場合に生じる問題で、回帰モデルなどでは推定結果の不安定化や解釈の難しさをもたらす。これを確認する指標としては、VIF（分散膨張係数, Variance Inflation Factor）などが挙げられる。VIF が大きい説明変数については、変数選択の変更を行う。
- (8)クロスバリデーション：学習済みモデルが未知のデータに対してどの程度汎化できるかを検証するために用いられる手法である。データを学習用・検証用・テスト用に分割し、学習と評価を繰り返すことで、過学習のリスクを低減しながら汎化性能を評価できる。たとえば k 分割 (k-fold) クロスバリデーションを行うと、学習データを k 等分に分けて交互に検証を行い、平均的なスコアを算出し、モデルの安定性を確認する。

### 主要な機械学習アルゴリズム

MLを行うにあたっては、適切な学習モデルの選択が重要である。MLモデルは数多くあり、ここでは主要なMLモデルについて紹介する。MLモデルは、3つの大きなカテゴリに分類される。

#### (1)教師あり学習

線形回帰・ロジスティック回帰、決定木、サポートベクタマシン (SVM)、単純ベイズ、K-近傍法 (KNN)、ニューラルネットワーク (NN)、ランダ

ムフォレスト、勾配ブースト決定木 (GBDT)

#### (2)教師なし学習

階層的クラスタリング、k-Meansクラスタリング、自己組織化マップ (SOM)

#### (3)次元削減アルゴリズム

主成分分析 (PCA)、t分布型確率的近傍埋め込み (t-SNE)、統一多様体近似・投影 (UMAP)

各モデルの詳細を示す。

- ロジスティック回帰：カテゴリカルなデータに対して、確率で分類問題を解くために使用する
- 決定木：データの特徴に基づき「はい」または「いいえ」の形式で答えることで、樹形図として変数間の複雑な関係をモデル化する。長所として、データの分布の影響を受けにくい。短所として、オーバーフィッティングの問題、入力順の影響を受けるなどがある。
- ランダムフォレスト：ブートストラップサンプリングにより、複数の決定木を作成して訓練、予測を行う。ブートストラップサンプリング単一の決定木よりもオーバーフィッティングになりにくいという利点がある。一方、決定木よりも解釈し難くなるという欠点がある
- SVM：クラスの最も近い点（サポートベクトル）間の最大マージン（距離）を持つクラスを分離する。非線形への対応なアルゴリズムで、線形分離が困難なデータセットに対して、カーネル関数を使用してデータを高次元空間にマッピングし、そこで線形分離が可能である。
- GBDT (Gradient Boosting Decision Tree)：3つの学習法を合成したアンサンブル学習法というものである。Gradientは微分可能関数の極小値を見つけるアルゴリズムで、Boostingは前の学習器が間違えたデータに重点を置いて、次の学習器が学習を行う。そして、Decision Treeは決定木のことである。

### 研究目的に適したMLの選択

適切なMLモデルを選択するには膨大な時間を要するが、その手助けとなる便利なツールが存在する。これらを活用することで、適切なMLモデルを選択する際の指標とすることができる。

PyCaret<sup>2)</sup>はPythonで利用可能なオープンソースの機械学習ライブラリであり、複数の機械学習アルゴリズムを簡単に比較し、最も適したモデルを簡単に選択できる。ただし、MLモデルの選択においては、各モデルに固有のハイパーパラメータのチュ

ーニングが必要となる場合がある。ハイパーパラメータはデフォルト設定でも一定の性能を発揮するが、適切に調整することでさらなる精度向上が期待できる。また、SHapley Additive exPlanations (SHAP) は機械学習モデルの可視化ツールであり、モデルの解釈性を向上させるために有用である。

### 変数変換の重要性

データの品質を高める技術として、変数変換について説明する。臨床検査データでは、正規分布に従うデータは少なく、極端な分布を示すデータも含まれる。変数変換を行わずに機械学習 (ML) を適用した場合にどのような影響が生じるのか、具体例を示す。

本研究では、敗血症のマーカーであるプレセプシンを対象に検討を実施した例である。目的変数として敗血症の診断結果を用い、説明変数にはプレセプシン、生化学検査、および血液算定データを使用した。プレセプシンのデータ分布は偏りが大きいいため、変数変換の有無によるMLの結果に与える影響を検討した。

プレセプシンの生データをそのまま用いて PyCaret で解析したところ、K Neighbors Classifier が最も高い精度を示し、機械学習で一般的に使用される Light Gradient Boosting Machine (LightGBM) は2位であった。しかし、プレセプシンのデータに

対数変換を適用した後に PyCaret で同様に解析すると、LightGBM の精度が最も高くなった (Fig. 1)。

LightGBM の特徴量の重要度を確認したところ、変数変換を行わなかった場合、敗血症診断に最も影響を与える特徴量は性別であり、次いでプレセプシンであった。しかし、変数変換を実施した後は、対数変換を行ったプレセプシンの重要度が最も高く、次いでアルブミン、単球%、ヘモグロビンが続き、性別の影響は見られなくなった。以上の結果から、適切なデータクレンジングの重要性が明らかとなった (Fig. 2)。

### 画像認識の進化と課題

画像認識技術は継続的に進化している。初期の段階では、撮影された画像が何であるかを識別する画像分類が中心であったが、次第に画像内のどの領域に何が存在するのかを識別する物体検出が可能となった。さらに、現在ではMRIやCTスキャンなどの医用画像から腫瘍や異常な組織の領域を特定するセマンティックセグメンテーションと呼ばれる技術が発展している。

しかし、この分野には依然として多くの課題が存在する。例えば、大規模なデータセットの収集やラベル付けには膨大なコストがかかり、プライバシーの問題も懸念される。また、画像認識モデルの公平性やバイアスも大きな課題であり、特定のグループ

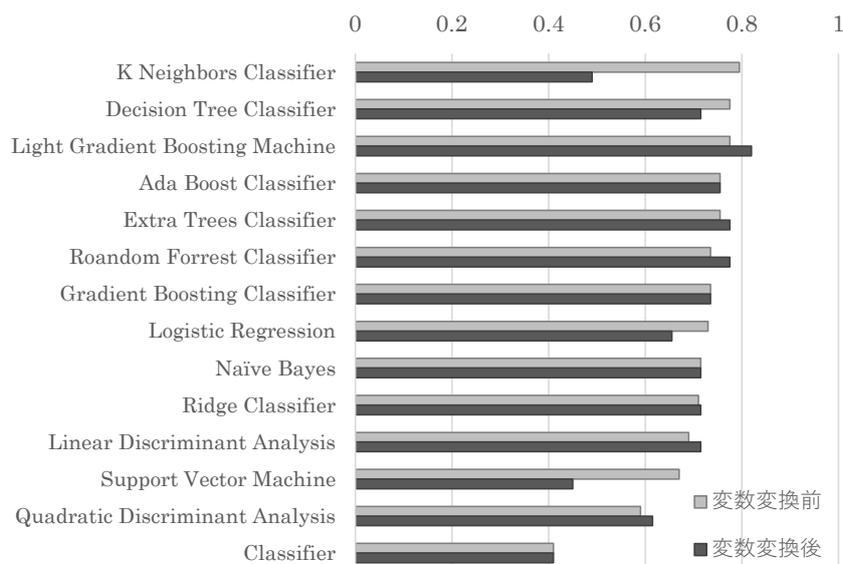


Fig. 1 MLモデル別 Accuracy

PyCaretを用いて各種MLモデルのAccuracyを比較した結果である。変数変換前は、K Neighbors ClassifierがAccuracy 0.795で最も高い精度を示したが、変数変換後は0.49まで低下した。一方、Light Gradient Boosting Machineは0.775から0.820に向上し、最も高い精度を示すモデルとなった。

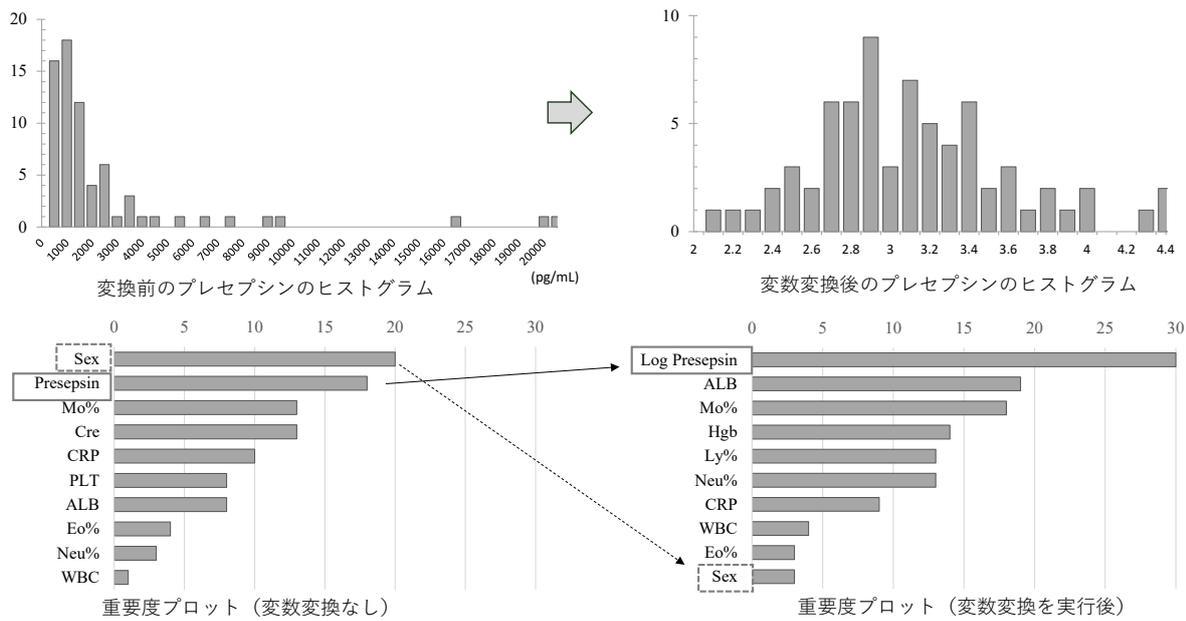


Fig. 2 変数変換の有無による特徴量の重要度の違い (LightGBMの場合)

敗血症時のプレセプシン値は非常に偏った分布を示すものの、対数変換を適用すると正規分布に近づけることができる。変数変換せずにLightGBMを用いて機械学習を実施した場合、最も重要な特徴量は性別であり、次いでプレセプシンであった。一方、プレセプシンを対数変換してから再びLightGBMを用いて特徴量の重要度を調べたところ、対数変換後のプレセプシンが最も重要な特徴量となり、性別の影響は見られなくなった。

に対する誤認識の発生が課題となっている。さらに、認識対象の画像の種類が増加すると、モデルの精度が低下するリスクがある。新しいカテゴリや複雑なパターンを含むデータセットが追加されると、モデルがこれらを正確に認識するために追加の訓練が求められるため、既存の認識精度に影響を及ぼす可能性がある。特に、限られたリソースの中で複数のタスクを同時に処理する際には、大きな課題となる。

さらに、訓練に使用する画像データの標準化も重要な課題である。異なるデータセットや収集手法の違いにより、画像の品質やフォーマットにばらつきが生じ、モデルの訓練や評価結果に影響を及ぼすため、共通のフォーマットやプロトコルの策定が求められる。また、異なるデバイスや環境で取得された画像データの一貫性を維持することも困難であり、これによりモデルの汎用性が制約される可能性がある。

**ブラックボックス問題と解決策**

AIの有用性が広く認識される一方で、その学習プロセスがブラックボックスであることが課題となっている。この課題に対する解決策として、解釈可能なモデルの活用や可視化技術の導入が提案されている。これらの技術により、モデルの内部構造や意思決定プロセスの理解が容易になる。

**まとめ**

本発表では、データクレンジング、モデルの選択と性能評価、さらには画像認識の進化と課題について紹介した。MLの技術は広範な応用範囲を持ち、これらの技術を効果的に活用することで、臨床検査技術の発展に寄与する。しかし、これらの技術には課題も存在する。大規模なデータセットの収集やラベル付けには高いコストがかかるだけでなく、何よりも正確なデータ収集には人間が深く関与する必要がある。今後もAIの進歩を注視することが重要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

**文献**

- 1) 佐藤正一「医療分野における機械学習の実践：前提条件とピットホール」臨床化学, 53(2), 73-80, 2024.
- 2) Jawad BN, Shaker SM, et al. "Development and validation of prognostic machine learning models for short- and long-term mortality among acutely admitted patients based on blood tests." Sci Rep. 2024 Mar 11;14(1):5942.

医療検査と自動化 Vol.49 Suppl.1

# 極端値・パニック値 対応マニュアル Ver. 2

極端値やパニック値についての情報をアップデートして  
1冊に集約！ 日頃の検査業務でマニュアルとして  
活用できる充実の収録項目。

## ■主な目次

- I. 極端値とパニック値
- II. 考慮すべき検査結果の  
変動要因
- III. 極端値と考慮する病態・  
疾患・変動要因

**科学技術委員会 編**

価格:3,300円(10%税込) 送料別



一般社団法人 **日本医療検査科学会**

〒113-0033 東京都文京区本郷 4-2-5 MAビル 6F Tel. 03-3813-6635 Fax. 03-3813-6679  
ホームページ <https://www.jcls.or.jp> e-mail : [office@jcls.or.jp](mailto:office@jcls.or.jp)

## AI・ロボットの病院検査部への導入の試み

Introduce AI and robots into hospital laboratory

伊藤弘康

**要旨** 日本の未来社会のコンセプトとしてSociety 5.0が提唱されている。AI・ロボティクスを活用し現在の様々な課題に対して解決する社会である。病院の検査部もこのコンセプトに従い新たな検査室を構築する必要がある。現在、藤田医科大学病院では各企業と協業しAIやロボットの院内への導入を検討している。少なくとも単純な作業は可能な限りAI・ロボットに任せ人が行うべき作業を拡充し様々な課題に向き合っていく必要がある。

**Key words** AI, Robotics, Society 5.0

### 1. はじめに

Society 5.0は、日本が提唱する未来社会のコンセプトである。科学技術基本法に基づき、5年ごとに改定されている科学技術基本計画の第5期で登場した考え方である<sup>1)</sup>。第6期科学技術・イノベーション基本計画においてもSociety 5.0の具体化が掲げられている。Society 5.0では、サイバー空間(仮想空間)とフィジカル空間(現実空間)を高度に融合させたシステムにより、経済発展と社会的課題の解決を両立する新たな未来社会の構築を目指している。また、内閣府ホームページでは、「医療・介護」に関してSociety 5.0での新たな形が提案されている<sup>2)</sup>。各個人のリアルタイムの生理計測データ、医療現場の情報といった様々な情報を含むビッグデータをAIで解析することにより、ロボットによる生活支援、自動健康診断などによる健康促進や病気の早期発見、医療データの共有による最適な治療の構築などを可

能とし、社会構造のさらなる発展を目指している。また、社会全体として医療費や介護費などのコストの削減や医療現場での人手不足の問題を解決できると考えられている。このように、AI・ロボットの活用が必須となる社会が目前にきているが、病院検査部として今後どのような取り組みをする必要があるのか、どのような業務がAI・ロボットにより可能となるかをしっかりと考えていく必要がある。本稿では、現在、株式会社日立ハイテク(以下日立)と取り組んでいるAI・ロボットの病院検査部への導入を目指した取り組みについて紹介する。また、コロナ禍で川崎重工株式会社(川崎重工)が開発したロボットを活用したCOVID19の自動PCR検査システムと当院で導入した自走式搬送ロボットの概要についても言及する。

### 2. 藤田医科大学と日立との臨床検査部でのAI・ロボティクス化へ向けた取り組み

2020年10月1日より、藤田医科大学では日立との共同研究講座「先端臨床検査技術開発講座」を開設し、次世代の臨床検査を支える先進デバイスの開発および検証を行っている。AI・ロボットを病院臨床検査部へ導入し「体外診断における省力化・高度化に向けた先進技術導入に関する研究」を推進している。本章では、1) AI採血呼出時間予測、2) AI検査オーダー選択支援、3) 検査前処理工程へのロボット導入、4) 自動手指採血装置の開発・検証

---

Hiroyasu ITO  
藤田医科大学医学部 臨床検査科, 藤田医科大学病院 臨床検査部  
Department of Joint Research Laboratory of Clinical Medicine, Fujita Health University School of Medicine, Department of Clinical Laboratory, Fujita Health University Hospital  
〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98  
TEL : 0562-93-9932  
E-mail : hiroyasu.ito@fujita-hu.ac.jp

の4つの研究テーマについてこれまでの取り組みを紹介する。

### 1) AI採血呼出時間予測

AI採血呼出時間予測では、採血の呼び出し時間をAIで予測することで、待ち時間の有効活用および採血待合室の混雑緩和を目指している。厚生労働省の統計調査から診察の待ち時間が1時間以上になると「不満」を感じる患者さんの割合が5割を超えてくるといふ報告もあり、採血に関しても受付から実際の採血までの時間が長くなれば患者満足度は低下すると考えられる。実証実験のデータでは、待ち時間の実測値とAIによる予測値を比較すると概ね良好な結果が得られ、現在は実際に採血受付票に待ち時間を印字し患者に提供している (Fig. 1)。患者アンケート調査では、この呼び出し時間予測時間の印字に関し批判的な意見はほとんどなく、好意的な意見が多かった。また、受付窓口への待ち時間に関する問い合わせがほとんどなくなり受付業務の負担が軽減された。

### 2) AI検査オーダー選択支援

AI検査オーダー選択支援では、医師の業務負担軽減や効率的でコストパフォーマンスに配慮した検査オーダーを提案できるAI技術の開発を目指している。検査オーダーの立案は主に医師によって行われているが、医師は問診や身体診察により患者の情報を収集した後に鑑別疾患の想定を行い、その鑑別に適した検査オーダーを立案する。AI技術を活用してこれらの過程をサポートすることにより、医師の業務負担軽減、患者利益の最大化、検査運営への貢献などのメリットが考えられる。年齢や性別などの患者属性情報と血液検査などの1次検査の結果から、2次検査の結果の予測と、疾患確率の変動期待値(情報量)の算出結果から、診断に寄与する2次検査を出力するAIモデルを開発した。本モデルでは、未知の2次検査結果の予測は、深層学習をベースと

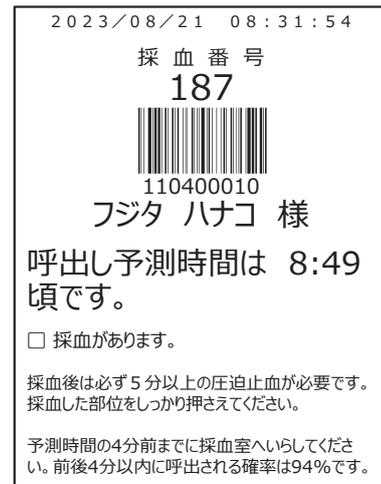


Fig. 1 呼び出し予測時間が記載された採血受付票

した変分オートエンコーダー、情報量の算出はKLダイバージェンスにより実現した<sup>3)</sup>。2017年から2021年に血液検査を実施した患者のうち、甲状腺機能異常(バセドウ病、亜急性甲状腺炎、橋本病)であったと推察されるデータを用いて構築したAIモデルによる精度評価実験を行った。入力データとして、甲状腺機能を示す検体検査項目であるTSH, FT4, FT3の1次検査結果および患者背景情報である年齢と性別を用い、2次検査候補の検査項目としてTRAb, TgAb, TPOAb, Tg, CRPに関する情報量を算出した (Fig. 2)。精度はAIが2次検査として3項目出力し、ガイドラインが推奨する検査項目を含む場合に正解として評価した。その結果 精度は約94% (83.1% - 97.2%) となった。さらなる精度向上に向け、対象疾患および検査項目の拡張や検査結果における連続値の使用、医師の問診結果の追加など、AIモデル構築に用いるデータを拡充する予定である。

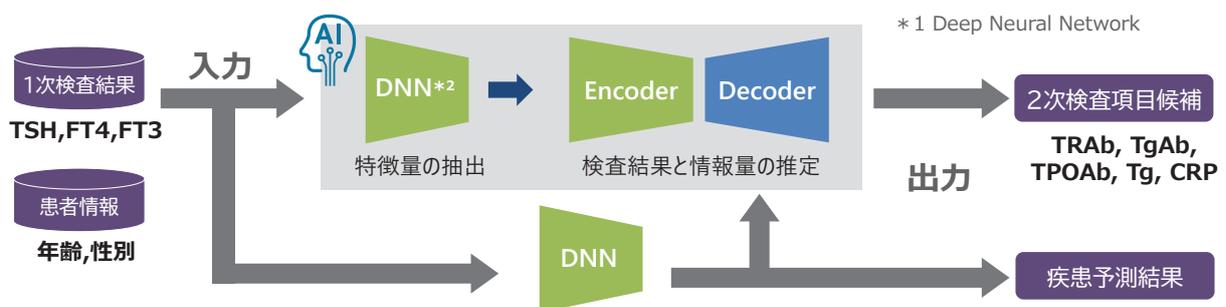


Fig. 2 甲状腺機能異常におけるオーダー選択支援AIモデル

### 3) 検査前処理工程へのロボット導入

近年、医師の働き方改革に伴いタスクシフト・シェアが注目され臨床検査技師に求められる業務範囲が広がっており（採血・検体採取・電位検査・静脈確保など）、その範囲は今後さらに拡大すると予想される。従来から検体検査は、検査前プロセス、検査プロセス、検査後プロセスにおいて、検体前処理システムや自動分析装置などを用いた自動化が行われてきた。しかしながら、今後臨床検査技師の業務負荷はさらに増大することが予想され、自動化による定型業務のさらなる負荷軽減が必要となる。現在、藤田医科大学病院臨床検査部では検体検査部門におけるロボットの導入のため実証実験を行っている。臨床検査部内にて日立と共にエスノグラフィ調査（行動観察調査）を行い、臨床検査技師が無意識にとっている行動とその理由を分析し、臨床検査技師にとって望ましいロボットとその導入方法を継続的に議論している。現在は高速検体仕分け直交ロボットを開発しその性能評価を行っている。本ロボットは、10種類の採血管に対応し、バーコード情報の認識と検体量の測定をしつつ、採血管を4本ずつ把持・移載する仕様である。実証実験により、目標とした処理速度1200検体/時を達成できる事を確認し、さらに実用性の向上に向け検討を進めている。

### 4) 自動手指採血装置の開発・検証

手指からの自己採血で簡易検査を提供するサービスがヘルスケア分野では普及しつつある。また、医療分野においては、医療スタッフの負担軽減や在宅診療への取り組みが一層強く求められる状況にある。このような背景から、手指からの採血が利用される機会は、今後増加するものと予想される。本研究では、病院や健診センターでの採血業務において、採

血に係わる医療従事者の業務負荷軽減を目的として、手指採血の自動化を目指している。本装置は、自動的に被験者の手指をランセットで穿刺し、血液を微量採血管に採取する機構となっている。得られた検体は、血算項目、生化・免疫項目などの測定に使用する。健康なボランティア被験者において手指採血による検体と上腕静脈採血による検体を比較検討したところ、基本的な血算項目、生化・免疫項目において概ね上腕静脈採血と比べて大きな差はない検査結果が得られた。本装置の課題の一つとして、手指採血において採血量が十分に確保できない場合がある。この課題を解決するため、現在、近赤外光にて手指の血管を撮像し穿刺位置を決定する機能を有した自動手指採血装置の性能評価を行っている（Fig. 3）。撮像機能を搭載することにより、概ね採血可能な血液量は増加したが、採取できる採血量にはその他の因子も影響していると考えられ、さらにその検討を行い、血液の安定的な採取を目指している。

### 3. 藤田医科大学と川崎重工とのロボティクス化へ向けた取り組み

#### 1) COVID-19診断における全自動PCR検査システムの活用

コロナ禍の間、川崎重工が主に立案・作製し、シスメックス株式会社と共同で自動PCR検査システムを開発した。藤田医科大学ではこの自動PCR検査システムの性能評価及び実臨床での使用を行ってきた。本システムでは、開栓・分注器を含めた検査機器等がすべて12m×2.5m×2.9m大のコンテナ内に格納されており検体を一度外部から投入した後は全く人の手を介さずに検査結果を得ることが可能となっている。コンテナ内には、13本のロボット

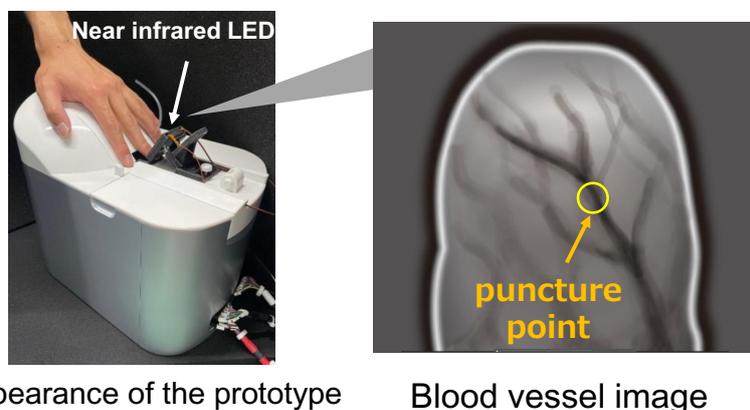


Fig. 3 近赤外光にて手指の血管を撮像し穿刺位置を決定する機能を有した自動手指採血装置



Fig. 4 自動PCR検査システム

アーム、5台の核酸抽出器、16台の8連PCR装置を有している<sup>4)</sup> (Fig. 4)。検体投入後おおよそ90分前後で検査結果を得ることができ、1日2500検体の処理が可能となる。このシステムを活用することにより、検査者の仕事量が大幅に低下するだけでなく、ウイルス被曝の危険性が顕著に軽減する。また、すべて自動で検査を行うため大量の検体を高精度を保ったまま処理できることが可能である。このように、PCR検査においてロボットを活用したシステムを構築することで、検査者の安全性の確保・負担軽減並びに大量の検査サンプルの処理が高精度で行うことが可能となった。さらに、これらのPCR検査システムは試薬の変更により様々な病原体の核酸検査が可能であり、今後未知のウイルスが出現した場合においても迅速に対応できると考えられる。

## 2) 検体配送ロボットの検証および実装

藤田医科大学病院は川崎重工と協業し、医療従事者の負担軽減と業務効率化を目指して、2021年10月から自動配送ロボット「FORRO (フォーロ)」の開発・検証を行っており、2023年7月から3台のFORROを検体配送に活用している (Fig. 5)。FORROは広範囲を効率的にセンシングすることで日中の混雑時や病院特有の環境変化にも対応し、安全に走行可能となっている。自動充電により24時間稼働し、エレベーターでの人との相乗りも可能である。臨床検査部では、検体や採血管の配送に



Fig. 5 自動配送ロボット「FORRO (フォーロ)」

FORROを使用し、配送時間内では検査部員3名分の人員削減が実現している。現在までは検体の破損や誤配送などの問題は生じておらず、安全な検体の配送ができると判断している。また、看護補助員を対象として効果検証では、検査部への配送回数の減少および検査部での滞在時間も減少しており業務負担も軽減されたと考えている。今後は、医療機器や資材の搬送、患者サービスとしての買い物代行なども検討されており、スマートホスピタル構築の一環として期待されている。

## 4. 終わりに

近年、少子高齢化や働き方改革、高度医療技術の発展により、病院の臨床検査部での人員不足が深刻化している。日本政府や経団連もSociety5.0時代への移行を提唱しており、今後はAI・ロボット技術が不可欠となるだろう<sup>5)</sup>。臨床検査部、特に検体検査部門は標準化が重要で、定型業務が多いため、AI・ロボットの導入が比較的容易だと考えられる。どの業務がAI・ロボットに代替可能かを精査し、最新技術を活用して厳しい環境を乗り越える必要があるだろう。

COI開示：研究費助成金（日立ハイテク、川崎重工業）共同研究（日立ハイテク）

文 献

- 1) 内閣府ホームページ 第5期科学技術基本  
<https://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/>
- 2) 内閣府ホームページ Society 5.0 新たな価値の事例 (医療・介護)  
[https://www8.cao.go.jp/cstp/society5\\_0/medical.html](https://www8.cao.go.jp/cstp/society5_0/medical.html)
- 3) C Ma, et al. EDDI: Efficient dynamic discovery of high-value information with partial VAE. In ICML 2019, Vol. 2019, 7483-7504.
- 4) 川崎重工のPCR検査サービス, 川崎重工業株式会社ホームページ内YouTube  
[https://youtu.be/r5odGZ\\_WL9M](https://youtu.be/r5odGZ_WL9M)
- 5) 日本経団連联合会Policy (提言・報告書)「Society 5.0 – ともに創造する未来 –」  
[https://www.keidanren.or.jp/policy/2018/095\\_honbun.pdf](https://www.keidanren.or.jp/policy/2018/095_honbun.pdf)

## 臨床検査センターにおけるAIの開発・実装の取り組み

### Development and Implementation of AI at Commercial Laboratory

二田晴彦

**要旨** エスアールエルでは一般検査から特殊検査まで多くの項目の検査を行っているが、機械化・自動化が難しい特殊検査に対してもAI化、自動化の開発・実装を進めている。本稿では現場に実装され利用されているAIについて2例紹介する。1例目としてフローサイトメトリー検査における自動ゲーティングAI、2例目として染色体G-band検査における染色体の分離・並べ替え自動化を紹介する。また、著者らは導入効果をエビデンスに基づいて評価することが大切であると考えている。このような方法を著者らはEBLM (Evidence-based Lab Making) と呼んでおり、EBLMの考え方も述べる。

**Key words** AI, Commercial Laboratory, EBLM (Evidence-based Lab Making)

#### 1. はじめに

著者の所属するエスアールエルは、臨床検査センターを運営しており、全国の病院や診療所から検体検査を受託している。検体検査は大きく一般検査と特殊検査に分けられるが、一般検査は自動化が進んでいる一方、特殊検査は機械化や自動化が難しいと言われている。

そのような機械化・自動化が難しい特殊検査に対し、エスアールエルはグループ会社であるH.U.グループ中央研究所と連携し、特殊検査におけるAI化、自動化の開発・実装を進めており、すでにエスアールエルの特殊検査で使われているAIも出てきている。

本稿では、そのように臨床検査センターの現場に実装され利用されているAIについて2例紹介する。1例目としてフローサイトメトリー検査における自

動ゲーティングAI、2例目として染色体G-band検査における染色体の分離・並べ替え自動化を紹介する。その後、検体検査におけるAIの開発・実装プロジェクトにおけるポイントと展望を整理する。また、AIや自動化は導入して終わりではなく、著者らは導入効果をエビデンスに基づいて評価することが大切であると考えている。このような方法を著者らはEBLM (Evidence-based Lab Making) と呼んでいる。本稿の最後にEBLMの考え方を紹介する。

#### 2. 臨床検査センターで実装されているAI事例1：フローサイトメトリー検査における自動ゲーティングAI

##### 1) 概要

フローサイトメトリー (FCM) を用いる検査では、細胞毎に得られた複数の指標値を散布図等に描写し、解析を行い検査結果として報告する。FCMの解析技術の1つであるゲーティングは計測したすべての細胞集団の中から特定の集団のみを選ぶ、あるいは排除して解析するための手技であり、選択的な細胞解析を可能とする。エスアールエルでは、検査の半自動化、手技の標準化を目的として、これまでに蓄積されたデータを活用し新たな自動ゲーティング手法<sup>1)</sup>の開発を行い、いくつかの項目で実際の現場で使われている。

Haruhiko FUTADA

株式会社エスアールエル 研究開発本部 デジタルイノベーション部

Digital Innovation Department, Research & Development Division, SRL, Inc.

107-0052 東京都港区赤坂一丁目8番1号 赤坂インターシティAIR

Akasaka Intercity AIR, 1-8-1, Akasaka, Minato-ku, Tokyo, 107-0052, Japan

E-mail : haruhiko.futada@hugp.com

2) 方法

現場で使われている自動ゲーティングの一つの例として、白血病・リンパ腫解析検査CD45ゲーティング（3カラー解析）を述べる。自動ゲーティングの手法はいくつかの手法が提案されているが、大規模な臨床検査センターでは、全国の病院から検査を受託しており、FCMに関する多くの測定データとそれに対するゲーティングと解析結果が蓄積されておりその知識を活かすために教師あり学習と呼ばれる手法で自動ゲーティングのAIを作成している。著者らはゲートの形を楕円でモデル化し、楕円のパラメータを数値で出力する手法を開発した。

楕円は5つのパラメータ、中心座標 (X, Y)、長軸a、短軸b、角度θで表すことができる。入力には、CD45-SSCの散布図、FSC-SSCの散布図の他、各抗体の反応も重要と考え、その情報も入力として使っている。近年、ディープラーニング（深層学習）と呼ばれる手法が注目されており、この自動ゲーティングのAIでもディープラーニングを用いている。今回用いたアーキテクチャの概略をFig. 1に示す。今回3ゲートを出力するため、計15パラメータの値を出力する回帰ニューラルネットワークとなる。ニューラルネットワークは大きく2つに分けられており、それぞれの散布図の解釈を出力するニューラルネットワーク

ネットワークとそれらを統合し、ゲートのパラメータを出力するニューラルネットワークからなる。検査員が設定したゲートパラメータを正解データとしてモデルを作成した。

評価は、作成したモデルに評価用データを入力した得られたゲートと検査員による正解ゲートとの重なり度合いIoU（Intersection over Union）を計算することにより行った。また、認定サイトメトリ技術者資格を持つ検査員による目視採点（合格・不合格）も行った。

3) 結果と臨床検査センターへの導入

CD45-SSCの散布図用のゲートを出力するモデルの各ゲートのIoUの平均値、標準偏差、中央値、最大値、最小値をTable 1に示す。いずれも評価に用いたデータ数は82件である。Fig. 2にAIと検査員によるゲーティングの比較の一例を示す。認定サイトメトリ技術者資格を持つ検査員による目視採点では、複数の検査員に採点してもらい、過半数の検査員が合格としたものを集計した。その結果82件中41件（50%）が合格となった。

AIによる自動ゲーティングのうちの半数が検査員にとって有益であることが確認できたため、エスアールエルではこの自動ゲーティングAIを実際の解析で利用し始めている。既存の解析ソフトウェア

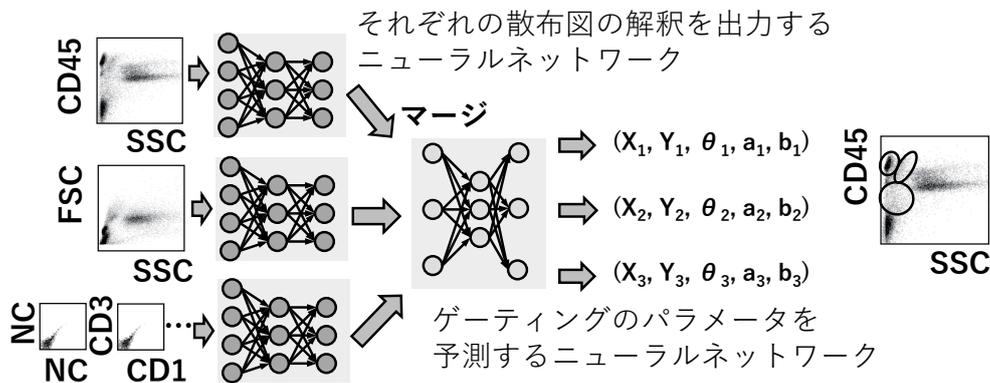


Fig. 1 自動ゲーティングのアーキテクチャ概略

Table 1 自動ゲーティングのIoU

	ゲート	平均値	標準偏差	中央値	最大値	最小値
CD45-SSC	1	0.59	0.19	0.64	0.91	0.07
	2	0.61	0.25	0.69	0.89	0.00
	3	0.42	0.29	0.51	0.91	0.00

へのAIの組み込みが必要であり、解析ソフトウェアの開発担当者と連携し、導入を行った。

一方、現状では検査員の確認も必要である。現在の運用では、検査員が測定データを開く前にAIがデータ解析しゲートとカットオフを検査員に提示する。検査員は必要に応じ、ゲートとカットオフを修正するというやり方を取っている。これにより以前の解析フローよりも解析時間の短縮を図っている。

### 3. 臨床検査センターで実装されているAI事例2：染色体G-band検査における染色体の分離・並べ替え自動化

#### 1) 概要

染色体G-band検査は、画像取得装置を用い染色体画像（メタフェーズ画像）を取り込み、分離（切出し）、並べ替えを行いカリオタイプを作成し、染色体異常を分析する。エスアールエルでは、染色体の分離と並べ替えの自動化を行うAIの開発を進めている。前述したフローサイトメトリー検査における自動ゲーティングAIと同様、この染色体に関するAIも現場に導入され、種々の効果が表れている<sup>2)</sup>。

#### 2) 方法

先述したように解析のタスクは、大きく分けて分離（切出し）と並べ替えに分かれるため、AIの開発もその2つに分けて考える。

分離に関しては、畳み込みニューラルネットワークベースのセマンティックセグメンテーションのアーキテクチャを採用した。ラベルは背景領域、1～22番、X、Y染色体領域、重なり領域の26種類とした。重なり領域は検出後にルールベースで分けることとした。

並べ替えに関しては、分離が正しく行われたという前提のもとで、染色体1本ごとに1～22番染色体、X染色体、Y染色体に分類する作業であり、分類タスクの畳み込みニューラルネットワークを用いた。染色体は切り出された段階では上下が分からない

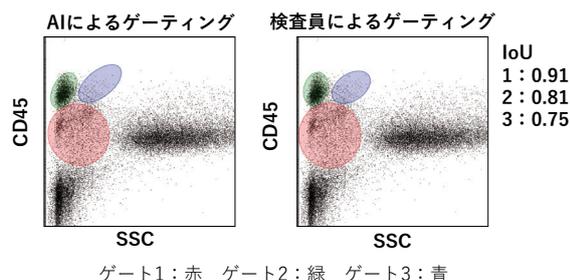


Fig. 2 AIと検査員によるゲーティングの比較の一例

め、切り出された画像にたいして、順方向・逆方向かの判定と染色体24分類を行うようにし、そのため48種類のラベルとした。分離時にもモデルからは染色体番号は出力されているが、並べ替え時に再度分類を行う想定のもとで分類モデルを作成した。

評価は分離に関しては分離された染色体の本数の正解との差、並べ替えに関しては分類精度(Accuracy)を用いた。

#### 4) 結果と臨床検査センターへの導入

染色体G-band検査においても、AIが有益であることが分かったため、解析ソフトウェアの開発担当者と連携し、導入を行った。フローサイトメトリー検査と同様に検査員の確認や修正がまだ必要なため、現在エスアールエルではFig. 3に示すようにAIと検査員の技能の融合により染色体検査が行われている。

この導入により、検査員の負荷軽減（腱鞘炎予防、精神的負荷軽減）はもとより、患者への提供価値の向上にもなっている。具体的には報告所要日数の短縮や判定精度の維持向上の効果も出ている。

### 4. 臨床検査におけるAIの開発・実装プロジェクトのポイント

AIの開発にあたっては、AIを開発する研究者やエンジニアだけの貢献だけでなく、現場の検査技師・検査員の協力が不可欠である。また、AIはシステムに組み込まれて使われることで、効果を発揮するため、システム担当者との協力も不可欠である。私見にはなるが、AIの研究者・エンジニア、検査技師・検査員、システム担当者が1つのチームになってAI開発のプロジェクトを進めていくことが重要であると考えている。

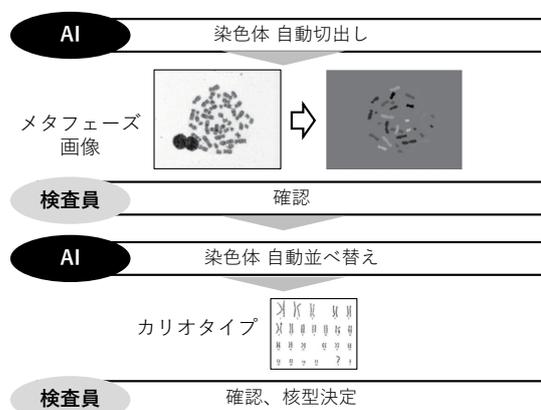


Fig. 3 AIによる染色体検査の運用フロー

AIの普及により検査技師に新たな役割が生まれてくる可能性も考えられる。AIの開発にはデータの蓄積が重要である。検査データをAIの学習に使えるように適切に管理するためには、検査技師の存在は不可欠である。そのため、AI開発、性能改善に必要な検査データの蓄積、管理を専門とする検査技師が必要になる可能性がある。また、そのようなデータを管理や蓄積の際には、ITスキルも必要となることもあるため、高いレベルのITスキルを持った検査技師が活躍できる場も増えてくることも考えられる。

現在、エスアールエルでは、研究職の新入社員全員に入社時研修として、プログラミング研修、AI研修、バイオインフォマティクス研修を行っている。Fig. 4にプログラミング研修で用いた資料の一部を示す。もともとWet（実験）が専門であった新入社員でも研修により適性を見出し、その後、幅広いITスキルを習得し、バイオインフォマティクスに関する研究開発に携わっている人も出てきている。エスアールエルでは今後、このような研修を検査職にも広めていきたい。

### 5. エビデンスに基づいたラボの設計

EBPM (Evidence-based Policy Making) と呼ばれる、政策の企画をその場限りのエピソードに頼るのではなく、エビデンスに基づいて行うという考え

方がある。著者らは、この考えをラボ設計・改善に適用し、エビデンスに基づくラボ設計という意味を込めてEBLM (Evidence-based Lab Making)<sup>3)</sup>と呼んでいる。例えば「検査工程を効率化できないか」をテーマにした場合、機器・人員の最適な配置を検討し、結果として結果報告までの時間や過誤件数を評価する。Fig. 5にEBLMの流れを示す。著者は、検体検査のAIの導入にあたってこの考え方は重要であると考えている。現状分析のためのデータを集め、解決すべき課題を抽出し、それに対して施策を考えていく必要がある。また、施策実施後は、その効果をデータに基づいて評価する必要もある。

現状及び改善後のデータを収集するための仕組み構築の例として、エスアールエルで構築したコンセプトラボ (Dxラボ) がある。このラボには、RFIDによる検体管理や自動分注機による機械化、医療機関が利用する検査Webポータルとのリアルタイムの連携等様々な技術が導入されているが、検査システム (LIS) も新規に開発を行った。このLISの特徴として、改善の効果をエビデンスとして見ることがあげられる。たとえば、検体の流れを可視化も可能である。検体の流れを可視化することで、ボトルネックの確認や報告時間の分析が可能である。改善を行った場合は、こういったデータを確認し、効果の検証に努めている。

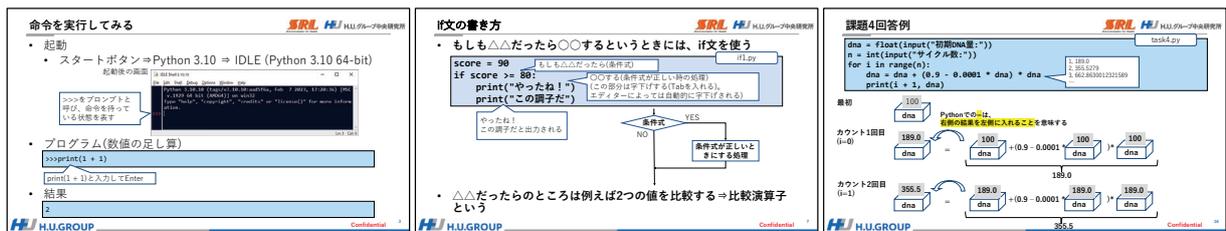


Fig. 4 プログラミング研修の資料

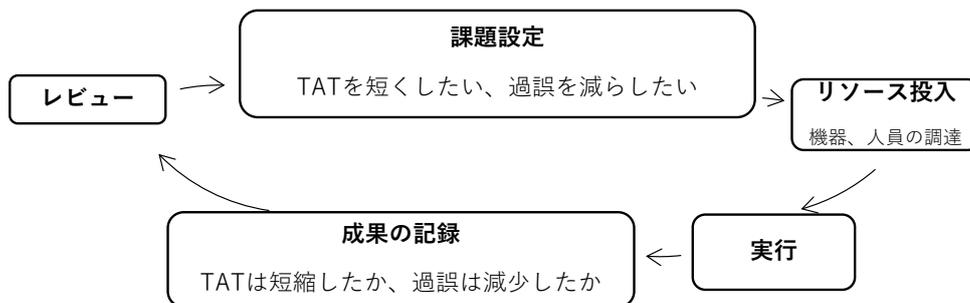


Fig. 5 EBLMの流れ

## 6. おわりに

本稿では、臨床検査センターに実装され利用されているAIについて、フローサイトメトリー検査における自動ゲーティングAIと染色体G-band検査における染色体の分離・並べ替え自動化の2例を紹介した。2例ともディープラーニングを用い、蓄積されたデータをもとにAIを開発した。一方、データがあるだけでは十分でなく、AIの開発・評価には検査員の協力が不可欠である。また、AIや自動化は導入して終わりではなく、導入効果をエビデンスに基づいて評価することも重要である。

私は株式会社エスアールエルの社員であり、本研究に関わる費用等は所属企業の費用にて支払われています。

## 文 献

- 1) 河野圭伍, 二田晴彦, 小堀一弥, 野間芳弘ほか. フローサイトメトリー検査の解析におけるAI活用のための初期的検討. 臨床病理 2020;68 (suppl):168.
- 2) 別府弘規. 染色体解析におけるAI導入の現状と課題, 臨床病理 2021;70(suppl):84.
- 3) 小高健之, 二田晴彦, 山下英俊, 小見和也. SRLラボにおけるロボット化, AI化戦略について～エビデンスに基づくラボイノベーションのためのロボット, AIの活用～. 生物試料分析 2022;45:120-129.

# 順序回帰法の基礎と免疫電気泳動像判読AIへの応用

## Ordinal Regression: Fundamentals and AI-Based Applications for Immunoelectrophoresis Image Analysis

山下英俊

### 1. はじめに

臨床検査では、さまざまな医療関連画像を扱う場面がある。その中で、画像から数値やレベルを推定する際、大きな誤差を避けることが重要となる。特に、データに順序性がある分類タスクでは、「順序回帰法（序数回帰法, ordinal regression）」が有用とされ、年齢推定などに用いられている。本稿では、順序回帰法の歴史的背景と基本アルゴリズムを解説し、臨床検査での応用例として免疫電気泳動の事例を紹介する。免疫電気泳動では、特殊な形状の泳動像から複数の蛋白質発現レベルを推定する必要があり、従来のルールベース判定では対応が困難なケースも存在する。順序回帰法の導入により、この課題の解決が期待される。なお、免疫電気泳動の画像解析や詳細な結果については、株式会社エスアールエル（以下、SRL）の米山琢也氏との共著による別文献<sup>1)</sup>を参考とされたい。

### 2. 順序回帰法の概要

#### 1) 従来法との相違点

顔画像から年齢層を推定するタスクを考えた場合、従来の多クラス分類法では、年齢の順序性を考慮しない結果が出力されることがある。例えば、年齢層を10歳ごとのクラスに分けて推定すると、35歳の顔画像に対して20歳未満などの離れた年齢層のクラスが誤って高確信度で推定される場合がある。一方、順序回帰法は「10歳以上」「20歳以上」「30歳

以上」といった重複クラスを用い、順序の一貫性を保ちながら推定するため、クラス推定で大幅な間違いが発生しにくい特性が期待される（Fig. 1）。

#### 2) 利点と課題

順序回帰法は、データの順序性を考慮したアルゴリズムにより、大幅な誤りを防ぐ工夫がなされている。例えば、顔画像の年齢推定で、人が目視で判断する際に多少のズレはあっても大きな誤差が出にくいと同様の結果をアルゴリズムで実現する。また、代表的な順序回帰法であるCORAL法は多クラス分類法の計算法に小さな変更を加えるだけで、順序を考慮した推定を可能にする。この簡易性と順序一貫性を保つ設計により、さまざまな順序付きデータの推定に有効である。一方で、順序回帰法は損失関数の最適化など、従来の手法を活用している部分が多いことから、順序性に特化した改良の余地があると考えられる。

### 3. 順序回帰法のアルゴリズム

#### 1) 歴史的背景

順序回帰法は、順序付きデータに対する解析方法として一般化線形モデルが定義され<sup>2)</sup>、比例オッズモデルの整備に至っている<sup>3)</sup>。これにより、順序付きデータに対する回帰分析が可能になり、閾値を導入してデータをカテゴリに分け、順序を考慮して推定する方法が確立された。その後、機械学習への応用として、サポートベクターマシン（SVM）を用いた方法が提案された<sup>4),5)</sup>。近年になり、順序回帰問題を複数のバイナリ分類問題に変換して効率的に計算する手法<sup>6)</sup>や、深層学習を用いた方法<sup>7)</sup>が開発された。

その後、さらにランケー一貫性を高めるCORAL法<sup>8)</sup>や、その計算効率と表現力を改善させたCORN法<sup>9)</sup>、

Hidetoshi YAMASHITA  
合同会社H.U.グループ中央研究所  
H.U. Group Research Institute G.K.  
TEL : 050-2000-5697  
E-mail : hidetoshi.yamashita@hugp.com

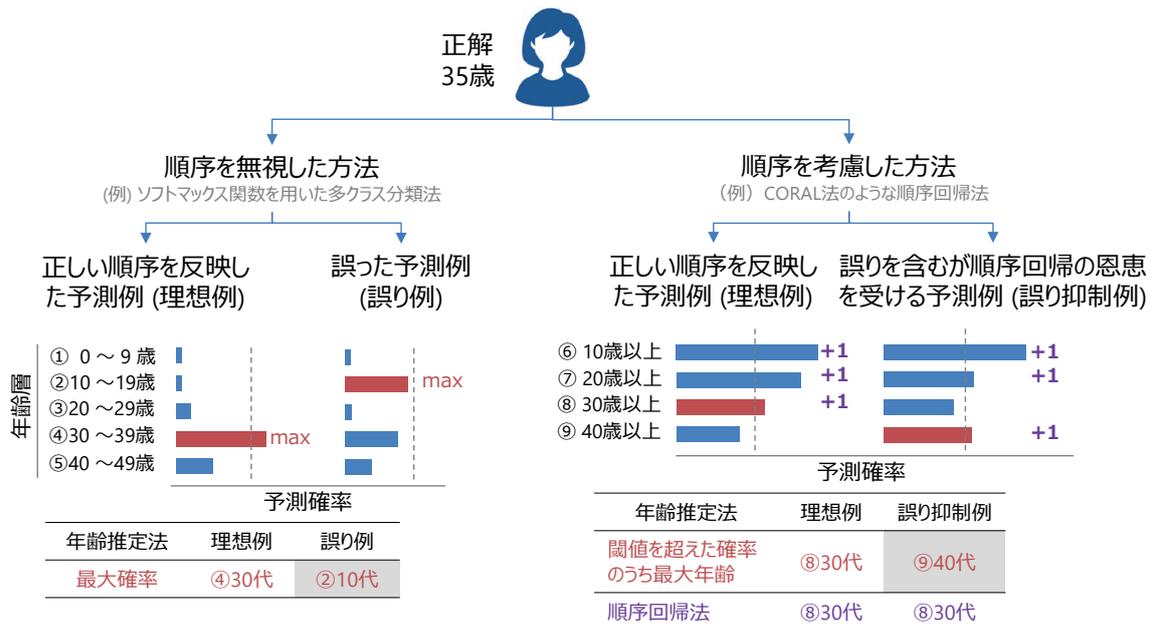


Fig. 1 顔画像を用いた年齢推定の事例

順序性を反映した損失関数<sup>10)</sup>、推定の確信度を実際の正解率にキャリブレーションさせる技術<sup>11)</sup>が提案され、精度の向上が進んでいる。これらの手法は、顔画像からの年齢推定<sup>12)</sup>や表情強度の評価<sup>13)</sup>、脳MRI画像を用いた年齢推定<sup>10)</sup>など、さまざまな分野で応用されており、従来の回帰技術を大きく超える成果を示している。

## 2) 理論的背景

本稿では、順序回帰法の代表的手法であるCORAL法を紹介する。CORAL法は、入力画像が示す順序付きクラス（ランク）を推定するために設計された手法で、従来のソフトマックス関数を用いた多クラス分類法との違いを強調しながら説明する。

### (1)従来法（ソフトマックス関数を用いた多クラス分類法）

一般的な画像の多クラス分類では、ニューラルネットワークの出力層で各クラスのロジット（出力層の直前の値）を計算し、その後、ソフトマックス関数を使って確率（確信度、予測スコア）を算出する。K種類のクラスがある場合、出力層にはK個のノードがあり、データ  $i = 1, \dots, N$  に対する各ノード（クラス）の確率は次のように計算される。

$$\hat{P}(y_i = c_k) = \frac{\exp(z_{c_k})}{\sum_{j=1}^K \exp(z_{c_j})} \text{ for } k = 1, \dots, K$$

ここで、 $z_{c_k}$ はクラス  $c_k$  に対応するロジットで、 $\hat{P}(y_i = c_k)$  はそのクラスの確率を示す。この方法では、確率が最も高いクラスが推定結果として選ばれる。

### (2)順序回帰法（CORAL法）

CORAL法では、順序付きデータにおける順序性を保つため、従来のソフトマックス関数を使う代わりに、順序に配慮したロジットを使用して確率を計算する。具体的には、出力層での確率が、各クラス間の順序関係を満たすように変換される。これにより、順序を考慮した推定が可能になる。

次に、CORAL法の計算手順を示す：

1. 各クラスについて「このクラス以上か」を判定する二値分類のロジスティック関数（シグモイド関数）を複数設定し、それぞれの判定確率を算出する。
2. 得られた確率が閾値を超えるかどうかを確認し、その結果を基に推定クラスを決定。
3. ロジスティック関数の出力が順序性を満たすように制約を加える。

例えば、1から始まるK種類の順序データを推定する場合、データ  $i = 1, \dots, N$  に対する推定クラス  $H(x_i)$  は、入力データ（画像データ） $x_i$  とそれに対応するクラス情報  $y_i$  を含むデータセット  $\{x_i, y_i\}$  を用いて、次のように計算される。

$$H(\mathbf{x}_i) = 1 + \sum_{k=1}^{K-1} f_k(\mathbf{x}_i)$$

ここで、 $f_k(\mathbf{x}_i)$ は次のように定義される。

$$f_k(\mathbf{x}_i) = \mathbb{1}\{\hat{P}(y_i^{(k)} = 1) > 0.5\}$$

ただし、

$$\mathbb{1}\{\theta > 0.5\} = \begin{cases} 1, & \theta > 0.5 \\ 0, & \theta \leq 0.5 \end{cases}$$

と定義され、 $f_k(\mathbf{x}_i)$ は、0または1の値を取る。また

$$y_i^{(k)} = \mathbb{1}\{y_i > r_k\}$$

と定義され、 $y_i^{(k)}$ は、レベル $y_i$ がレベル $r_k$ を超える場合は1であり、超えない場合は0を示す。また $\hat{P}(y_i^{(k)}=1)$ は $y_i^{(k)}$ が1の時に期待される確率であり、レベル $r_k$ を超えるクラスとなる場合の確率を示す。この確率は、重み係数 $\mathbf{W}$ を持つニューラルネットワークの出力層の直前の値 $g(\mathbf{x}_i, \mathbf{W})$ とバイアス項 $b_k$ を用いて、以下の式で計算される。

$$\hat{P}(y_i^{(k)} = 1) = \sigma(z_i^{(k)}) = \sigma(g(\mathbf{x}_i, \mathbf{W}) + b_k)$$

ここで $\sigma$ はロジスティック関数であり、 $z_i^{(k)}$ はその逆関数の出力値（ロジット）である。つまり

$$\sigma(z_i^{(k)}) = \frac{1}{1 + \exp(-z_i^{(k)})}$$

を表す。

CORAL法では、このロジット $z_k$ において、順序が維持されるように $z_k$ の入替を行う。つまり入替後 $z_i^{(k)'}$ とすると、次の関係を満たす。

$$z_i^{(1)'} < z_i^{(2)'} < \dots < z_i^{(k-1)'}$$

これにより、モデルが推定するクラス間の関係として順序性が保たれる。

例えば、5つの順序クラスを推定する場合、最終的な推定クラスは次のように計算される：

$$\begin{aligned} H(\mathbf{x}_i) &= 1 + f_1(\mathbf{x}_i) + f_2(\mathbf{x}_i) + f_3(\mathbf{x}_i) + f_4(\mathbf{x}_i) \\ &= 1 + \mathbb{1}\{\sigma(z_i^{(1)}) > 0.5\} + \mathbb{1}\{\sigma(z_i^{(2)}) > 0.5\} \\ &\quad + \mathbb{1}\{\sigma(z_i^{(3)}) > 0.5\} + \mathbb{1}\{\sigma(z_i^{(4)}) > 0.5\} \end{aligned}$$

すなわち推定クラスは、4種類のロジスティック関数のうち閾値0.5を超えた数に1を加えた順序となる。

このように、ソフトマックス関数を用いた多クラス分類法をCORAL法に変更したい場合、出力層の

活性化関数をソフトマックス関数からロジスティック関数に変更することなどで実現でき、（クラス分けデータなどで少し変換が必要なものの）計算プログラムの修正は最小限で済む。

### 3) 推定手法の選択基準

#### (1)推定対象データの順序性

推定対象が順序を持つデータの場合、順序回帰法を利用するかどうかは、タスクの要件とデータの特性に依存する。各クラス間に順序性（例：「低い」「中程度」「高い」など）が明確に存在し、これをモデルに反映させる必要がある場合は、順序回帰法が適する。順序性を考慮することで、出力結果が順序関係を無視した場合に比べて、モデルの性能や解釈性が向上することがある。

一方、ソフトマックス関数を用いる多クラス分類法では、すべてのクラスが等距離に独立したカテゴリとして扱われるため、順序性を持つラベルに対して十分な情報を活用できない可能性がある。例えば、顧客満足度（1：非常に不満、2：不満、3：中立、4：満足、5：非常に満足）のデータでは、順序性を無視して多クラス分類を行うと、推定結果が実際の頻度分布と大きく異なるリスクがある。

ただし、順序性が弱い場合や、クラス間の差が均等でない場合（例：「1」と「2」の間の差が「3」と「4」の間の差と異なる場合）、順序回帰法が必ずしも最適とは限らない。こうした場合には、多クラス分類法の方が適切である可能性も考慮する必要がある。

#### (2)評価指標（損失関数）

順序性のあるデータの推定では、順序回帰法が順序性を活用できる点で有利な場合が多いが、データの特性やモデルの複雑さに応じて手法を選択することが重要である。手法の選択には、損失関数の値や評価指標を基準とすることができる。順序情報を活用した指標としては、MAE (Mean Absolute Error) や Quadratic Weighted Kappa などがある。なお多クラス分類法と順序回帰法の典型的な損失関数は以下になる。

- ・多クラス分類法：MCE (Multi-class Cross Entropy) loss を最適化し、ソフトマックス関数によって各クラスの確率を計算し、最大確率をもつクラスに分類する。
- ・順序回帰法 (CORAL法)：BCE (Binary Cross Entropy) loss を最適化し、各クラスのロジスティック関数の予測値が閾値を越える回数をカウン

とし、順序に基づいたクラス分類を行う。

これらの評価指標と損失関数を活用して、タスクに最適な手法を選択するとよい。

#### 4) プログラミング用ライブラリ

前述の3.2.2節の式に基づき、順序回帰法の実装は、多クラス分類法をサポートする既存のライブラリを用いることで、わずかなコード変更（数行から数十行程度）で実現可能である。さらに、近年ではプログラミング用ライブラリが充実しており、順序回帰法を容易に利用できる環境が整備されている。

具体例として、R言語向けにはパッケージ“ordinal”がCRAN（The Comprehensive R Archive Network）のWebサイト上で公開されている<sup>14)</sup>。また深層学習と順序回帰を組み合わせる場合には、Pythonのライブラリ“dlordinal”を利用することが可能である<sup>15)</sup>。

### 4. 応用例

#### 1) 免疫電気泳動

免疫電気泳動法は、血清中の蛋白質成分を抗原抗体反応と電気泳動を組み合わせ、半定量的に同定する検査法である。患者血清を寒天ゲルに滴下して電気泳動により分離し、その後、寒天ゲル内で抗ヒト全血清や特異抗血清と反応させる。反応後に染色することで形成される沈降線のパターンや濃淡を患者検体と健常検体と比較し、10種類以上の蛋白質成分の量的・質的变化を評価する。この検査は沈降線の形状が複雑であるため、読影には熟練が必要である。本稿では順序回帰法の応用事例として採用した。

なお免疫電気泳動法を代替する検査法として、読影が容易な免疫固定法や定量評価が可能な免疫グロブリン遊離L鎖 $\kappa/\lambda$ 比測定法（Free Light Chain, FLC）などの、高感度な検査法が実用化されている。

#### 2) 解析データおよび解析方法

本稿では、SRLにおける免疫電気泳動検査で得られた約15万検体の検査画像とその読影結果を用いて解析した。検査画像を入力として、12種類の蛋白質の発現レベルを5段階（1：減少，2：やや減少，3：正常，4：やや増加，5：増加）で推定する機械学習モデルを構築した。このモデルには、順序回帰法の一つであるCORAL法を適用し、多クラス分類法と推定精度を比較評価した。

臨床検査の現場では、免疫電気泳動において目視判定時に発現レベルのズレが1段階以内であれば、

判断誤差の範囲内とみなされる。そこで本研究ではこの基準に基づき、「機械学習モデルが推定した発現レベル」と「臨床検査技師が判定した発現レベル（真値）」のズレが1段階以内であれば正解とし、その「みなし正解率（以下、正解率）」を算出した。一方、ズレが2段階以上の場合を「不正解」、全くズレがない場合を「完全一致」と定義した。詳細な解析条件については文献1)を参考とされたい。

#### 3) 推定結果

ソフトマックス関数を用いた多クラス分類法と、CORAL法を用いた順序回帰法を免疫電気泳動像の読影に適用した結果をTable 1に示す。両方法の完全一致率および正解率の差はそれぞれ0.4%および0.1%程度とわずかだが、読影ミスとみなされる不正解の頻度が約2割減少する点で順序回帰法の有用性が示された。例えば、1日100名の患者検体を扱う大規模検査センターの場合、12種類の蛋白質を確認することから、多クラス分類法では1日6件（6蛋白質）の頻度で読影ミスが発生する計算となるが、CORAL法ではこれが5件に抑制されることが期待される。

#### 4) 免疫電気泳動事例に関する考察

本稿で開発した読影AIを検査に導入することで、読影ミスの頻度を低減できる可能性が示された。ただし、上記の例では本AIは1日に約5~6件の読影ミスが発生する見積りであり、この際、AIの出力する確信度は結果の信頼性の参考になるものの、誤った読影を行うケースを特定するのが難しい。そのため、誤判定を完全には防げないため、検査員による目視確認は依然として不可欠である。この点から、AIと検査員が協力して二重チェックを行う運用体制が、読影精度を高めるために必須と考えられる。

なおAI導入による検査時間（Turn Around Time）の短縮効果は限定的と考えられるが、ミスの抑制という観点からは有用性が期待される。しかし、本検査の受託終了により、SRLでは実運用に至らず、現場での効果評価には至っていない。今後、

Table 1 免疫電気泳動像における発現レベルの推定精度

蛋白質 12 成分	多クラス分類法	順序回帰法
完全一致率	90.12%	90.54%
正解率	99.38%	99.48%
不正解率	0.62%	0.51%

出典：文献1)の表6を基に作成。

他の施設での運用や効果評価が課題である。

## 5. まとめ

本稿では、順序回帰法の歴史的背景や基本的な理論を整理し、具体的な応用例を紹介した。免疫電気泳動における応用例では、実運用での効果評価は行えなかったものの、過去データでの精度評価では大幅な改善が見られた。順序性を持つデータの解析では、適切な機械学習モデルの選択が精度向上において重要な役割を果たす。本稿が、順序回帰法の特性や利点についての理解を深め、順序データ解析におけるモデル選択や手法改善を検討するきっかけとなれば幸いである。

私は合同会社H.U.グループ中央研究所に所属しており、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る。

## 文献

- 1) 山下英俊, 米山琢也. 臨床検査における画像判定AIの開発と実装に向けた取り組み (免疫電気泳動の例). 臨床化学 2024;53(2):96-104
- 2) McCullagh P, Regression Models for Ordinal Data, JSTOR, 1980;42(2):109-142.
- 3) Agresti A, Categorical data analysis (Wiley Series in Probability and Statistics), Wiley-Interscience;New Jersey, 1990.
- 4) Herbrich R, Graepel T, Obermayer K, Large Margin Rank Boundaries for Ordinal Regression, In Smola AJ, Bartlett P, Scholkopf B, Schuurmans D, Advances in Large Margin Classifiers, The MIT Press ; Cambridge, 1999;115-132.
- 5) Chu W, Keerthi SS, New approaches to support vector ordinal regression, Proceedings of the 22nd international conference on Machine learning, 2005;145-152.
- 6) Li L, TienLin H, Ordinal Regression by Extended Binary Classification, Proceedings of Advances in Neural Information Processing Systems 19 (NIPS 2006), 2006.
- 7) Cheng J, Wang Z, Pollastri G, A neural network approach to ordinal regression, Proceedings of 2008 IEEE International Joint Conference on Neural Networks (IEEE World Congress on Computational Intelligence), 2007;10:1279-1284.
- 8) Cao W, Mirjalili V, Raschka S, Rank consistent ordinal regression for neural networks with application to age estimation, Pattern Recognition Letters, 2020;140:325-331.
- 9) Shi X, Cao W, Raschka S, Deep neural networks for rank-consistent ordinal regression based on conditional probabilities, Pattern Analysis and Applications, 2021;26(3):941-955.
- 10) Shah J, Siddiquee MMR, Su Y, et al. Ordinal Classification with Distance Regularization for Robust Brain Age Prediction, IEEE Winter Conference on Applications of Computer Vision, 2024;7867-7876.
- 11) Kim D, Chung H, Jang I, Calibration of ordinal regression networks, arXiv:2410.15658, 2024.
- 12) Chang KY, Chen CS, Hung YP, Ordinal hyperplanes ranker with cost sensitivities for age estimation, CVPR 2011, Colorado springs : Colorado, 2011;585-592.
- 13) Zhang Y, Zhao R, Dong W, et al. Bilateral Ordinal Relevance Multi-instance Regression for Facial Action Unit Intensity Estimation, 2018 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, 2018;7034-7043.
- 14) Christensen RHB, ordinal: Regression Models for Ordinal Data, CRAN [online] <https://CRAN.R-project.org/package=ordinal>, 2023.
- 15) Bérchez-Moreno F, Ayllón-Gavilán R, Vargas VM, et al. dlordinal: A Python package for deep ordinal classification, Neurocomputing, 2025;622:129305.

# 全身性アミロイドーシスと臨床検査

## Laboratory tests for systemic amyloidosis

山田俊幸

**要旨** 全身性アミロイドーシスは難病とされてきたが、近年は有望な治療法が登場してきている。それだけにその診断、特にタイプの決定に正確性と迅速性が求められる。免疫組織染色ではほぼタイプの決定がなされるが、困難な場合はプロテオミクス解析が行われる。また、免疫化学的検査や遺伝子検査の寄与も大である。

**Key words** 全身性アミロイドーシス, 前駆蛋白, 免疫組織染色, 遺伝子検査

### 1. アミロイド・アミロイドーシスとは

アミロイドーシスとは、アミロイドと呼ばれる線維性の沈着物が細胞外間質に認められる一連の疾患群のことである。アミロイド線維は、蛋白が $\beta$ シートと呼ばれる立体構造をとって重合したもので、光学顕微鏡では、エオジン好性に染色される無構造な沈着塊として、電子顕微鏡では、10 nm幅の線維の集合として観察される。線維はコンゴレッド色素を結合し、偏光顕微鏡で緑色偏光を示すことが、アミロイドの定義であり、診断に用いられている。多くの蛋白がアミロイド線維化することが知られているが、本稿では血漿蛋白がその線維前駆体となる全身性アミロイドーシスの各型はアミロイドを構成する主蛋白の略称で呼ばれる (Table 1 参照)。

### 2. アミロイドーシスの成因からみた臨床検査

線維化するアミロイド蛋白は殆どの場合、より分子量大な前駆体蛋白または会合体に由来する。この前駆蛋白の量的・質的異常がアミロイド線維化に

直接関係しているため、臨床検査のターゲットとなる。

例えば、AAアミロイドーシスでは、急性期蛋白である血清アミロイドA (SAA) が前駆蛋白で組織に沈着するアミロイドAはSAAのC末端1/3が除去された部分である。また、SAAは血中では高比重リポ蛋白 (HDL) に会合している。おそらくは、HDLから解離して不安定になったSAAが限定分解を受けることで線維を形成しやすくなるものと思われる。臨床的には、炎症が長引くことでSAAが持続高値になることが必要条件のため、血中SAAの定量が行われる。

また、ATTRアミロイドーシスでは、トランスサイレチン (TTR) が線維化するが、TTRは血中では4量体を形成している。この4量体がほどこけ、単量体となった時にアミロイドを形成しやすくなる。TTRは元来アミロイドを形成しやすい性質を持つが、遺伝的に構造変異があると、より4量体から解離しやすくなって発症するのがATTR vの要因とされている。この場合は、臨床的にはTTRの遺伝子変異またはタンパクの構造変異が検索される。

### 3. 最新治療からみた臨床検査

全身性アミロイドーシスは難病と捉えられているが、治療はここ10年来かなりの進展をみせている。治療は前駆蛋白へのアプローチとブレ線維または線維へのアプローチの2つに大別される。後者はAlzheimer病における抗アミロイド抗体による治療

Toshiyuki YAMADA  
自治科大学臨床検査医学  
Department of Clinical Laboratory Medicine, Jichi  
Medical University  
〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1  
3311-1 Yakushiji, Shimotsuke-shi, Tochigi 329-0498  
E-mail : yamadanji@jichi.ac.jp

**Table 1** 全身性アミロイドーシス診断のポイント  
Table 1. Key laboratory tests diagnosing systemic amyloidosis

病型	臨床情報	参考となる臨床検査	免疫組織化学
AL (原発性)	巨舌, 腎症状, 心症状 特徴的なものは少ない	M蛋白, FLC	市販の抗L鎖抗体ではしばしば困難, 特注抗体有用
AA (反応性)	慢性炎症, リウマチ性疾患	SAA(SAA1遺伝子多型), CRP	容易
ATTRvt (遺伝性)	末梢神経症状ほか, 家族歴, 孤発例は困難	TTR遺伝子異常 TTR分子異常 神経生理学的検査 血漿NFL	ATTRとして比較的容易
ATTRw (老人性)	高齢者の心不全, 先行する手根管症候群	TTR遺伝子(変異なし), BNP, 心エコー	ATTRとして比較的容易
Aβ2m (透析合併)	慢性透析, 骨関節症状, 手根管症候群		容易

FLC: free light chain NFL: neurofilament light chain

が注目を集めているが、全身性アミロイドーシスにおいては成果の確認はこれからといったところである。前者は前駆蛋白の産生を効率的に抑制する方法が中心となる。ALアミロイドーシスにおける形質細胞をターゲットにした抗CD38抗体療法、ATTRvアミロイドーシスに対するRNA silencing療法などである。AAアミロイドーシスに対する生物学的製剤による抗炎症性サイトカイン療法は既に有効性が確認されている。特殊なところではATTRアミロイドーシスにおけるTTR4量体安定化剤の投与である。このような治療の進歩を受け、臨床検査にはアミロイドーシスの存在診断、正確な病型診断ならびに治療反応性評価における寄与が強く求められるようになってきている。

#### 4. 各アミロイドーシスの診断と臨床検査(Table 1)

##### 1) 診断の概要 (Fig. 1)

アミロイドーシスを疑い生検をすることが診断の最初のステップとなる。または、たまたま得られた生検標本のHE染色でアミロイドを疑うことも端緒となる。そして、組織切片でコンゴレッド染色が陽性であればアミロイドが確定する。臨床情報や検査所見を参考にすると、多くはアミロイドーシスのタイプを推定することは困難ではない。例えば、蛋白尿のみが目立ち、M蛋白が陽性であって、基礎疾患、家族歴がなければALタイプが強く疑われる。しかし確定するには、組織の免疫染色が必要となる。

本邦では、一部の困難例があるものの免疫染色の体制が整っており、大部分のタイプが決定される。しかし、免疫染色で確定できないもの、新規のアミロイド蛋白である場合は、組織からアミロイド部分を抽出してプロテオミクス解析するという手法がとられる。新規の場合は慎重な判断が必要となるが、既知のものはこの方法でほぼ確定診断が可能となる。個々の医療施設に対する診断補助として厚生労働省の難病班ではコンサルテーション事業を実施しており、適切な免疫染色またはプロテオミクス解析を提供している(文末参考2)。

##### 2) ALアミロイドーシス

モノクローナルに増加した免疫グロブリンL鎖がアミロイドを構成する。多発性骨髄腫にまで進展しないMGUS(monoclonal gammopathy of undetermined significance)の範疇に含まれ、特異的症状、検査所見に乏しいため疑うところから遅れを生じやすい。M蛋白、特にBence Jones蛋白の存在が有力な補助情報となるため、免疫固定法、遊離L鎖(FLC; free light chain)定量を駆使して検出に努めたい。確定診断においては、沈着するL鎖の構造特性(可変部中心)から市販の抗L鎖抗体が適切に反応しないことをしばしば経験する。前述のコンサルテーションを利用されたい。

##### 3) AAアミロイドーシス

急性期蛋白SAAが前駆蛋白となる。基礎疾患として関節リウマチが多かったが、抗炎症療法の進歩

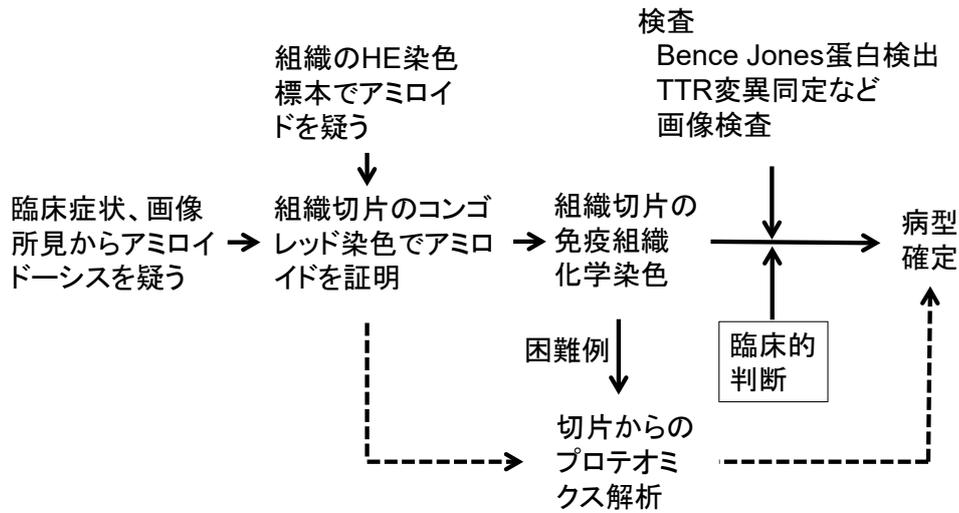


Fig. 1 アミロイドーシス診断の概要  
Figure. 1 Diagnostic flow for systemic amyloidosis

により発症数は著減している。SAA産生を抑制することがアミロイドの吸収（減少）に不可欠であることから、発症例に行う抗炎症療法の効果指標としてSAA値の観察が勧められる。主たるアイソタイプであるSAA1の遺伝子多型が発症のリスクならびに重症化に関係している。予防的な目的での遺伝子診断は発症頻度から考えて現実的ではないので、発症例に対しリスク評価で行う意義はあるかもしれない。

#### 4) ATTRv (variant) アミロイドーシス

TTRはアミロイド原に富む蛋白で、変異体では特にその傾向が高まる。40を超える変異がアミロイドーシスを起こすことが知られており、古くから家族性多発神経症として理解されてきたが、変異によっては心症状や眼症状が前面に出るものがある。診断のためには遺伝子検査によるエクソン部分の変異の証明が必須となる。この検査は次項で述べるTTRアミロイドーシスがwild typeであることの診断にも役立つ。遺伝子検査ではなく、血清のTTRを質量分析して変異を証明することも一部の施設で行われている。治療効果の評価としては神経生理学的検査が行われるが、血清バイオマーカーとしてneurofilament light chain (NFL) が有用とされている。

#### 5) ATTRwt (wild type) アミロイドーシス

変異のないTTRが高齢者の心臓に沈着し、心筋症に類似した病像を示す。病態の認識が高まり、診断例が加速度的に増加している。TTRに遺伝変異のないことの証明のためにTTRの遺伝子検査が行われる。特異的検査はないが、心不全の評価のためのBNPや心エコーが重要となる。また、心症状の発現に先立って手根管症候群や腰部脊柱管狭窄症を起こすことが話題になっている。今後それらの手術材料でのTTRアミロイドの病理検査が増加することが予想される。

著者の利益相反：株式会社シノテストより奨学寄附金

#### 参 考

1. アミロイドーシス診療ガイドライン2025 医歯薬出版
2. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班 アミロイドーシス病型診断コンサルテーションについて  
<http://amyloidosis-research-committee.jp/consultation/>

## 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症と臨床検査

Autoimmune Acquired Coagulation Factor Deficiency and Laboratory Medicine

山口宗一\*, 橋口照人

**要旨** 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症は、自己抗体により血液凝固因子が減少し出血症状をきたす疾患である。代表的な疾患には、凝固第8因子、凝固第13因子、凝固第5因子、凝固10因子、von Willebrand 因子の欠乏症がある。主な原因は自己抗体による凝固因子の活性阻害（インヒビター型）や自己抗体と凝固因の免疫複合体の除去亢進（クリアランス亢進型）である。治療は、止血療法、凝固因子補充療法に加え免疫抑制療法が行われるが、症例によって致死的で重篤な出血をきたすケースもあるための確な診断が必要となる。そのため、診断に必要な検査を熟知しておくことが重要である。

**Key words** 自己抗体, インヒビター型, クリアランス亢進型

### 1. はじめに

自己免疫性後天性凝固因子欠乏症（Autoimmune coagulation factor deficiency : AiCFD）とは、血液凝固因子が自己抗体の有害作用によって後天性に著減するために、血栓形成が不良となったり、物理的抵抗性、抗線溶性が減弱するために、自発性又は止血負荷に際して重度出血症状を呈する疾病である。血管の中で凝固および線溶反応は常に最小程度でバランスを保って起こっており、生体はその恒常性を維持している。凝固因子を標的とした自己抗体は凝固機能を破綻させ止血反応の異常をきたし、原因不明の出血傾向を呈することになる。AiCFDの疾患概念と種類、診断のための検査について概説する。

### 2. 止血異常と凝固因子

止血とは、血管損傷部位に血餅を形成して出血を防ぐ精巧に制御されたプロセスのことである。血管損傷が起こると、迅速に細動脈収縮による血流低下が起こり、損傷して露出したコラーゲンに von

Willebrand 因子を介して血小板が粘着し、活性化下血小板は凝集して一次止血栓が形成される。また、凝固系が作動して不溶性フィブリンが形成され、重合したフィブリンを介して血小板、血球を絡めた凝集塊はより強固な永久血栓を作る。この血栓形成は、線溶系により吸収されて組織修復が完成する。

健常な体内においても止血反応は常時小規模で起こっており、反応の開始、増幅、制御という一連の過程を常に繰り返している。この生理的な均衡状態が何らかの原因で破綻すると、病的血栓が形成され血栓傾向を呈したり、血栓形成が不良となり出血傾向を呈したりすることになる（Fig. 1）。この原因は、血小板機能異常による一次止血の異常、凝固因子異常による二次止血の異常、そして線溶系や血管機能の異常など、多岐にわたる。凝固因子の欠損または機能低下によって引き起こされる後天性の出血症状が自己免疫性後天性凝固因子欠乏症（AiCFD）である。

\*Munekazu YAMAKUCHI and Teruto HASHIGUCHI  
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 血管代謝病態解析学分野

Department of Laboratory and Vascular Medicine,  
Kagoshima University Graduate School of Medical and  
Dental Sciences

〒890-8544 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1  
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, Japan  
TEL : 099-275-5437 FAX : 099-275-2629  
E-mail : munekazu@m.kufm.kagoshima-u.ac.jp

### 3. 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症 (AiCFD)

#### 1) 出血性疾患における位置づけ

先天性凝固因子欠乏症は、令和5年度血液凝固異常症全国調査によると年間約1万人程度が報告されているが、その85%以上は血友病と von Willebrand 病である<sup>1)</sup>。この先天性凝固因子欠乏症は何らかの出血症状を呈するのに対して、後天性凝固因子欠乏症は無症候性で出血症状が目立たないものが多い。そのため、後天性凝固因子欠乏症の多くは報告されず、その潜在的な罹患者数は先天性凝固因子欠乏症に比べて多いと思われる。出血症状を呈するごく一部の後天性凝固因子欠乏症の中でも、自己抗体が病態に關与する「自己免疫性後天性凝固因子欠乏症」は非常にまれ（希少疾患）である<sup>2)</sup>。

#### 2) AiCFDの概要

AiCFDについて、厚生労働省補助事業による難病情報センターの指定難病288<sup>3)</sup>に次の様に記載されている。AiCFDとは、血液凝固因子が自己抗体の有害作用によって後天性に著減するために、自発性又は止血負荷に際して重度出血症状を呈する疾病である。そして、自己抗体によるそれぞれの標的凝固因子の活性阻害（いわゆるインヒビター）や、自己抗体と標的凝固因子との免疫複合体が迅速に除去されるために各凝固因子が減少すること（クリアランス亢進）が、出血の原因で多彩な基礎疾患・病態を伴うことが多い。指定難病288が対象とするのは、Fig. 2Aにある凝固因子関連の5疾患になる。

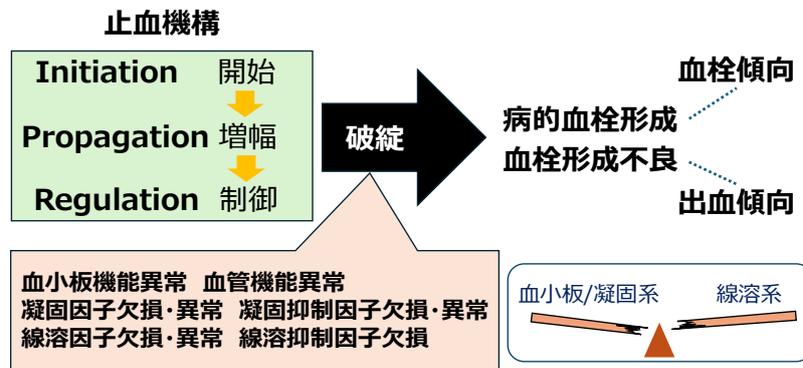


Fig. 1 止血機構の恒常性の破綻

#### (A) 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症

Autoimmune coagulation factor deficiency (AiCFD)

##### 指定難病 288

- 288-1 自己免疫性出血病XIII/13 (AiF13D)
- 288-2 自己免疫性出血病VIII/8 (AiF8D)
- 288-3 自己免疫性von Willebrand病 (AiVWFD)
- 288-4 自己免疫性第V/5因子欠乏症 (AiF5D)
- 288-5 自己免疫性第X/10因子欠乏症 (AiF10D)

#### (B) 抗凝固因子自己抗体の種類

##### 凝固因子に対する抗体

- 中和抗体 (Neutralizing Antibodies)
- クリアランス抗体
- 非機能抗体

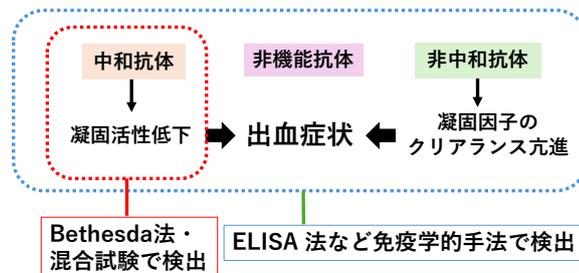


Fig. 2

### 3) AiCFDの病態 (Fig. 2B)

先に述べたようにAiCFDは凝固因子に対する自己抗体が産生されるが、この自己抗体には、凝固因子活性を阻害するインヒビター抗体、活性は阻害しないが血中からのクリアランスが増加するクリアランス抗体のみならず、どちらにもあてはまらない非機能抗体がある。従って病態としては、インヒビター型、クリアランス型、そしてその混合型に分けられる。インヒビター型は凝固因子の中和活性をもつので凝固因子抗原量の低下よりも凝固活性低下が目立つが、クリアランス型では凝固因子抗原量の低下が著明である。その混合型は、治療経過の中で、インヒビター活性(中和活性)、クリアランス亢進の一方の結果で効果判定を下すのではなく、両方の検査結果の推移を注意深く検討することが必要である。

### 4) AiCFDの臨床<sup>3)</sup>

AiCFDの5疾患は、後天性が故に高齢者に多い傾向があるが、自己免疫性第X因子欠乏症(AiF10D)は小児、若年者にも散見されている。自己免疫性第V因子欠乏症(AiF5D)、AiF10D、自己免疫性第XIII因子欠乏症(AiF13D)はやや男性に多い傾向にあるが、自己免疫性第VIII因子欠乏症(AiF13D)、自己免疫性von Willebrand欠乏症(AiVWD)では男女差は見られない。いずれも多彩な出血症状を呈するが、軽症から重篤なケースまで様々であり、出血部位によっては致死的なものがある。従って、これらの疾患を疑ったら速やかに的確な診断を下すことが重要である。

### 5) AiCFDの鑑別診断

AiCFDの診断のプロセス、必要な検査について

は次項に詳述するが、非自己免疫性後天性凝固因子欠乏症をしっかりと鑑別して、治療方針を組み立てることが重要である。遺伝性(先天性)の有無を鑑別し、種々の後天性疾患の存在に留意すべきである。例えば、AiF13DではIgA血管炎、大動脈瘤、AiF10DではALアミロイドーシスの存在を念頭に置くべきである。また、AiF8DとAiVWDは互いに鑑別をすべきである。AiVWDについては鑑別すべき非自己免疫性の疾患は比較的多く、大動脈弁狭窄症、甲状腺機能低下症や薬剤の影響も考慮する必要がある。

### 6) AiCFDの治療<sup>4)</sup> (Fig. 3)

いずれの疾患でも止血療法で出血を止めることが第一である。基礎疾患が存在する時はその治療を行い、並行して免疫抑制療法により出血の原因となる自己抗体のレベルを確実におさえ免疫学的寛解を目指す。中途半端に治療を緩めると再燃することもあるので、自己抗体の消失をまで治療を継続する。したがって、正確な診断により不必要な免疫抑制療法を回避することが必要である。

## 4. AiCFD診断のための検査

### 1) 基本的検査

まず、過去1年以内の出血があるが、出血の既往がないこと、家族歴がないこと、抗凝固薬な出血をきたす服薬がないことを確認し、凝固系、血小板数など血液検査を行う。典型例では、AiF5D、AiF10DはPT、APTTいずれも延長するが、AiF8D、AiVWDはAPTTのみが延長する。AiF13Dでは、PTもAPTTも基準範囲内となる。基本的検査で各

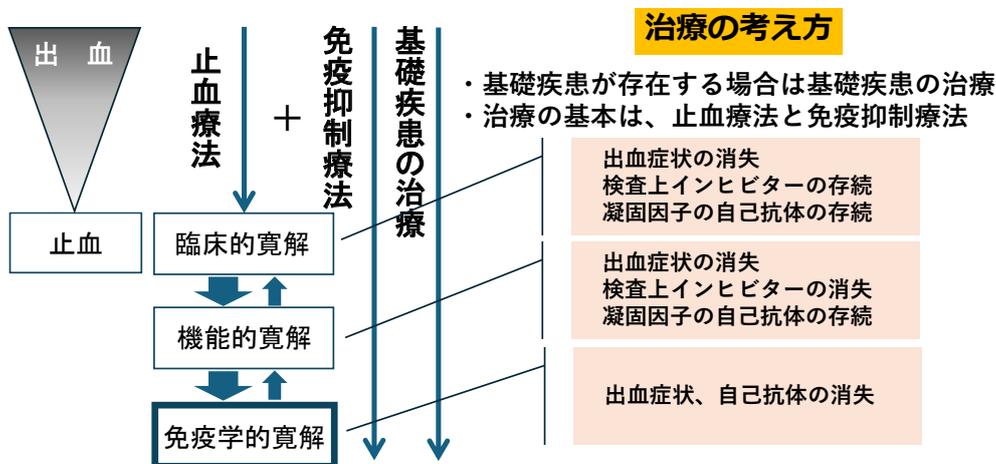


Fig. 3 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の治療

疾患の可能性があると判断すれば、特異的検査を行う。基本的検査で非典型的なパターンを示す症例も少なからず存在するため、自己免疫性を疑ったら確定診断のための特異的検査を行うべきである。

2) 特異的検査

前述のように、凝固因子の機能部位に結合する中和抗体（インヒビター型）と、非機能部位に結合するクリアランス亢進型があり、これらが単独または協調して出血症状が現れる。したがって、中和活性の証明は診断のための重要な検査である。中和抗体の検出にはベセスダ法や交差混合試験が行われる。

ベセスダ法 (Fig. 4) はインヒビターの存在とその力価を検出する方法で、以下の通りに計算する。被検血漿と正常血漿を等量混合して37°Cで2時間加温した時の凝固因子活性 (A) と、対照として緩衝液と正常血漿を等量混合し同様に加温した時の凝固因子活性 (B) を計測する。対照と比較した割合 (A/

B : %表示) を残存凝固因子活性比率として、あらかじめ凝固因子活性とベセスダ単位 (BU) の対応について作成した図を基に、残存凝固因子活性比率をベセスダ単位 (BU) に変換するものである。0.5 BU以上つまり凝固因子活性が有意に低下したものを、インヒビター活性陽性と判定する。

交差混合試験 (クロスミキシングテスト : CMT) (Fig. 5) も、インヒビター型つまり阻害因子活性を判定する方法で、被験者と健常者の血漿を混合して加温しないもの、37°Cで2時間加温したものの凝固因子活性を計測する。ベセスダ法と異なるのは、被験者血漿と健常者血漿の混合比を複数設定して測定することである。比率を変えて混合した後の血漿の凝固時間を調べ、そのプロットした曲線のパターンによって、インヒビターパターンか、因子欠乏パターンかを判定する。一般的に、凝固因子欠乏ならば、健常者血漿の少量添加により凝固時間は

インヒビターの存在とその力価を測定するための検査方法  
インヒビターの量はベセスダ単位 (BU) で表す

**ベセスダ単位の計算方法**

- (1) 患者血漿と正常血漿を等量混合し37°Cで2時間加温(A)
- (2) 緩衝液と正常血漿を等量混合し37°Cで2時間加温(B)
- (3) AとBの比率 = 残存凝固因子活性比率  
(A/B) × 100%
- (4) 凝固因子活性を50%失活させるインヒビターの作用を1 BU/mLとして作成した右のグラフから (C) の比率をベセスダ単位に変換する。

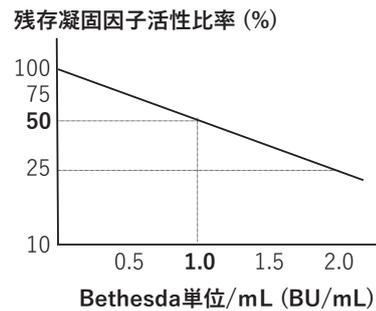


Fig. 4 ベセスダ法 (Bethesda method)

患者血漿と健常人血漿の混合サンプルによりAPTT等の凝固時間延長を示す病態の鑑別診断に有用なスクリーニング検査

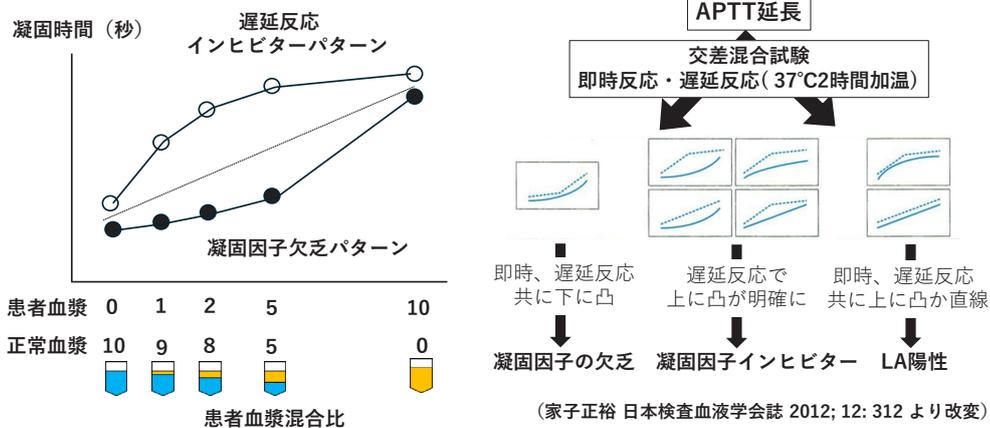


Fig. 5 交差混合試験 (Cross mixing test : CMT)

短縮するので下に凸になる。一方で、インヒビターが存在すると加温により健常血漿の凝固因子活性が抗原抗体反応で阻害されるため、上に凸になる。また、CMTは、ループスアンチコアグラント (LA) の存在も鑑別する一つのデータを提供する有用な検査である。

凝固抑制因子の検出に、AiF8D, AiF5D, AiF10Dでは、ベセスダ法を使用してインヒビター活性を測定するか、APTT, PTの交差混合試験を行ってそのインヒビターの有無を判定する。AiD13D, AiVWDに関しては、凝固系を形成する凝固因子でないためAPTTやPTによるCMTを使用しない。代わりにCMTではそれぞれ凝固第13因子活性, VWF活性を測定する。

凝固第13因子は2つのAサブユニットとBサブユニットの異種4量体を形成する。Aサブユニットはトロンビンにより切断を受け、カルシウムとフィブリン存在下でBサブユニットが解離して活性型となる。この凝固第13因子の自己抗体には3つのタイプが存在する。Aa型は、自己抗体がAサブユニットに結合すると4量体化が阻害されフィブリンの架橋が著減する型である。Ab型は、活性化したAサブユニットに自己抗体が結合し $\alpha$ 鎖の多量化が阻害される型となる。B型は、自己抗体が結合してそのクリアランスが亢進する型である。凝固第13因子活性の測定には、アンモニア放出法、アミン取込み法があるが、これらの測定やその他の検査の詳細については、総説<sup>5)</sup>で参照していただきたい。

VWF活性は、リストセチンコファクター活性を用いている<sup>6)</sup>。リストセチンは抗菌薬として開発されたが、血小板減少をきたす副作用で現在は使用されない。VWFは血中で様々な大きさのマルチマーを形成しており、その血小板やコラーゲンとの結合には、ずり応力などによる構造の変化による結合部位の露出が必要である。リストセチンはVWFの高分子マルチマーをunfoldの状態に保つので、リストセチンを添加することで血流がなくてもコラーゲンや血小板のGPIb, GPIIb/IIIaなどとの結合が可能となる性質がある。この検査は、固定した血小板に被検血漿とリストセチンを混合して生じる凝集反応を、VWF活性として測定するものである。

### 3) 確定診断の検査

このようにベセスダ法、交差混合試験では、インヒビター活性を検出するが、クリアランス抗体の影響を判定できない。従って、自己免疫性の証明(確定診断)には、インヒビター、クリアランス抗体両

方を含めた自己抗体の検出が必要である。AiCFDを疑ったら自己抗体の有無を明確にしてすることが重要で、治療方針の選択、治療効果判定に極めて有用である。検査法としてはELISA法やイムノブロット法などの抗原抗体反応を用いるが、これらは研究室レベルの検査である。難病情報センターのホームページ (<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4649>) の指定難病288の記載場所をご覧いただくと、AiCFDの5疾患の診断に必要な検査の情報が記載されている。

## 5. おわりに

本項は、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)による「自己免疫性出血症治療の均てん化のための実態調査と総合的診療指針の作成研究班(略称「均てん化」研究班)」による活動内容を中心にAiCFDについて概説した。この「均てん化」研究班は、一瀬白帝先生(顧問)、橋口照人先生(代表)を含め9人の先生方により、全国の自己免疫性凝固因子欠乏症を中心とした原因不明の出血症状を呈する症例についての検査のご依頼を常時受け付けている。気になる症例がございましたら、ホームページ (<https://kintenka.jp>) からお気軽にご相談下さい。

本論文の発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

## 文 献

- 1) 令和5年度血液凝固異常症全国調査のまとめ, エイズ予防情報ネット, 2024年
- 2) 一瀬 白帝. 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症(厚生労働省指定難病288) —診断ガイドと凝固検査. 検査と技術 51(9), 2023年
- 3) 朝倉英策. 臨床に直結する血栓止血学改訂3版. 中外医学社. 2023年
- 4) 自己免疫性出血病FXIII/13日本血栓止血学会診療ガイド作成委員会. 自己免疫性出血病FXIII/13診療ガイド. 血栓止血誌28(3). 2017年
- 5) 惣宇利正善. 自己免疫性後天性凝固第XIII(13)因子欠乏症. 臨床化学 51, 281-286, 2022年
- 6) 臨床検査データブック2023-2024. 医学書院. 2023年

## 反応過程近似解析ツールMiRuDaによる異常反応 タイムコースの定量的検証とその応用 ～リパーゼ活性測定における異常反応解析を用いて～

Quantitative verification of abnormal reaction time courses using the reaction process approximation analysis tool MiRuDa and its application: Utilizing abnormal reaction analysis in lipase activity assays

福島絃子<sup>1)</sup>, 吉本 明<sup>2)</sup>, 井口晃弘<sup>3)</sup>, 大橋由加里<sup>1)</sup>, 松本大志<sup>1)</sup>, 渡部芽以<sup>1)</sup>,  
大野一彦<sup>1)</sup>, 市村直也<sup>1)</sup>, 東田修二<sup>1)</sup>, 大川龍之介<sup>2)</sup>

**Abstract** The reaction process approximation analysis tool MiRuDa (Hitachi High-Tech) analyzes reaction time courses to calculate five evaluation factors: p, q, D0, Tl, and Err, which are used to detect abnormal reaction time courses. The aim of this study was to analyze an abnormal reaction time course using MiRuDa and identify the evaluation factor corresponding to a specific abnormal reaction curve. In this study, IgM-absorption treatment normalized the abnormal reaction time course and the evaluation factors, p, q, and D0. Furthermore, we identified similar abnormal reaction time courses in lipase activity measurement in past data using the evaluation factors. These results indicate that MiRuDa is a valuable tool for the detection and analysis of abnormal reactions. By using the MiRuDa in combination with a monitoring system of the analyzer and LIS, it is expected that a greater number of abnormal reactions will be detected.

**Key words** MiRuDa, Reaction process data, Lipase, Abnormal reaction, Immunoglobulin adsorption test

Received Nov. 5, 2024; Accepted Jun. 6, 2025

Hiroko FUKUSHIMA<sup>1)</sup>, Akira YOSHIMOTO<sup>2)</sup>,  
Akihiro IGUCHI<sup>3)</sup>, Yukari OHASHI<sup>1)</sup>,  
Taishi MATSUMOTO<sup>1)</sup>, Mei WATANABE<sup>1)</sup>,  
Kazuhiko OHNO<sup>1)</sup>, Naoya ICHIMURA<sup>1)</sup>,  
Shuji TOHDA<sup>1)</sup>, Ryunosuke OHKAWA<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 東京科学大学病院検査部

Department of Clinical Laboratory, 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.

<sup>2)</sup> 東京科学大学大学院医歯学総合研究科 臨床分析・分  
子生物学分野

Clinical Bioanalysis and Molecular Biology, Graduate  
School of Medical and Dental Sciences, Institute of  
Science Tokyo

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45

1-5-45, Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan

<sup>3)</sup> 株式会社日立ハイテク ヘルスケア事業統括本部 診断  
システム事業部 那珂診断製品本部 医用アプリケーション  
開発部

Hitachi High-Tech Healthcare Business Group  
Diagnostic System Business Naka Diagnostic Products  
Division. Application Development Department.

〒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

Toranomon Hills Business Tower, 1-17-1, Toranomon,  
Minato-ku, Tokyo 105-6409, Japan.

Corresponding author: 福島絃子

TEL: 03-5803-5622

E-mail: fukuhiro.mlab@tmd.ac.jp

## 1. はじめに

日常の生化学検査では、異常反応により患者の病態を反映しない誤った検査値が得られることがある<sup>1)~11)</sup>。分析装置のパラメータ設定や検査情報システム (LIS) のデータチェックロジックにより、誤った結果が報告されないようシステム化されているが、検体測定時にエラーコードが分析装置から出力されず異常反応が見逃された症例も報告されている<sup>3)~4)</sup>。こうした事例の一部では、汎用自動分析装置が有する反応タイムコースを確認することで、非特異反応をはじめ異常反応の要因を推測することができる場合がある<sup>12)</sup>。

反応過程近似解析ツール MiRuDa (株式会社日立ハイテク) は、LABOSPECT 008 a などの汎用自動分析装置から出力される反応過程データを利用し、装置や試薬などの状態を効率よく確認することを目的としたアプリケーションである。個々の反応タイムコースをモデル関数で近似し、その評価ファクターと測定値との関係を確認することで、反応タイムコースの変動を定量的にモニタリングできる。これまで異常反応の発見は、反応タイムコースの異常を目視で確認する場合がほとんどで、反応タイムコースの形状を定量的に評価して異常の有無を自動判定した事例は少ない。

今回、リパーゼ活性測定で異常な反応過程データを呈した患者検体の解析を例に、これまで目視による反応タイムコースの検証にとどまっていた異常反応過程の解析を MiRuDa を使って定量的に検証した。この検証を通して MiRuDa の評価ファクターにより過去のデータから類似の反応が抽出可能であることを示し、評価ファクターの有用性を実証した。

## 2. 材料および方法

### 1) 測定機器・試薬

リパーゼ活性測定の試薬はシグナスオート リパーゼ (株式会社シノテスト) を用い、LABOSPECT 008 a (株式会社日立ハイテク) にて測定した。反応過程データの解析は反応過程近似解析ツール MiRuDa (株式会社日立ハイテク) を使用した。蛋白分画と免疫固定法 (IFE) には、クイックジェル SP、クイックジェル IFE アガロースセットおよびクイックジェル IFE キット抗血清を試薬として用い、エバライザ Jr. にて測定した (いずれも株式会社ヘレナ研究所)。免疫グロブリンの影響を確認するための吸着処理は N-アッセイ TIA IgG-SH ニットーボー、N-アッセイ TIA IgM-SH ニットーボー (ニ

ットーボーメディカル株式会社) を使用した。

### 2) リパーゼ活性測定

リパーゼ活性測定試薬の成分は、第1試薬が緩衝液、第2試薬が基質液 (1,2-o-ジラウリル-rac-グリセロ-3-グルタル酸-(6-メチル-レゾルフィン) エステル) であり、第2試薬添加後の吸光度変化を、主波長 570 nm、副波長 700 nm で測定した。検体量は 1.6  $\mu$  L、第1試薬添加量は 100  $\mu$  L、第2試薬添加量は 50  $\mu$  L であり、測光区間 22~26 ポイントを活性の演算に用いた。

### 3) MiRuDa の仕様

MiRuDa は、個々の反応タイムコースをモデル関数で近似計算し、反応タイムコースの特徴を示す評価ファクター (Err, T1, p, q, D0) を計算する。Err は各測光ポイントにおける実測吸光度と近似値との差の二乗平均値を、p は漸近線の傾きを、q は漸近線の切片を、D0 は反応開始点における測定吸光度と漸近線の切片の差を、T1 は漸近線と測定吸光度の差が一定値以下になる時間を示す (Fig. 1A)。これらの評価ファクターと測定値等の散布図を作成しデータの分布を確認することで、反応タイムコースの異常な変動を判別可能とする。事前に取得した参考データに基づいて評価ファクターごとの回帰線と判別基準範囲を設定し、分析対象のデータプロットがこの基準範囲から外れたデータを乖離データと定義する (Fig. 1B)。

本研究では、2022年4月8日~2024年1月18日に東京医科歯科大学病院検査部にてリパーゼ活性測定を行った患者検体 10,771 例を対象とし、そのうち 2023年8月28日~2023年9月4日に同号機の LABOSPECT 008 a で同一ロットの試薬によって測定した患者検体 646 例の MiRuDa の評価ファクターを確認した。

### 4) 解析対象

当院検査部にて実施した血清リパーゼ活性測定において異常反応を認めた 1 名の小児患者を対象とし、入院期間中、検査部に診療目的で提出された血液検体の残余血清を解析した。本解析は、対象となる小児患者の保護者から事前にインフォームドコンセントを得て行った。

本研究は東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会の承認 (M2021-135) を得て行った。

### 5) IgG, IgM 吸着処理

免疫グロブリン測定用の第2試薬に含まれる抗ヒト免疫グロブリンヤギ血清を利用して、IgG, IgM 除去を行った<sup>2)</sup>。血清 100  $\mu$  L に IgG 測定用第2試薬 (含 80% 抗ヒト免疫グロブリン G ヤギ血清, 以下 IgG-R2) 300  $\mu$  L を混和し、37°C で 30 分間インキュ

バージョン後, 20°C, 2,000 g, 10分間遠心した。抗原抗体反応により抗ヒト免疫グロブリンと結合・凝集したIgGを沈殿させ, 上清を回収した(以下IgG除去血清)。免疫グロブリン除去効果の比較対照として, 血清100 μLに生理食塩水300 μLを混和し, 同様に処理したのち上清を回収した(以下対照血清)。リパーゼ活性値へのIgG-R2の影響を確認するため, 生理食塩水100 μLにIgG-R2 300 μLを混和し, 同様に処理したのち上清を回収した(以下陰性コントロール)。IgM除去も同様に, IgM測定用第2試薬(含55%抗ヒト免疫グロブリンMヤギ血清)を用いてIgM除去血清, 対照血清, 陰性コントロールを作製した。免疫グロブリンの除去効果は, IFEで確認した。

IgG/IgM除去血清, 対照血清, 陰性コントロールのリパーゼ活性とIgG, IgM値の比較, 反応タイムコースとMiRuDaの評価ファクターの確認を行った。

#### 6) リパーゼ異常反応検体の検索

過去のMiRuDaのリパーゼ活性測定データ(10,771例)について, 解析対象のリパーゼ異常反応と同様の反応過程データを示す症例の有無を確認した。評価ファクターp, q, D0の回帰線とのy残差を0~1の範囲に変換し, k-means法により3グループにクラスタリングを実施した(測定条件: 標準, 測定範囲: 0~400 U/Lを対象)。クラスタリングの結果より外れ値をピックアップし, 反応タイムコースの異常反応の有無を目視確認した。

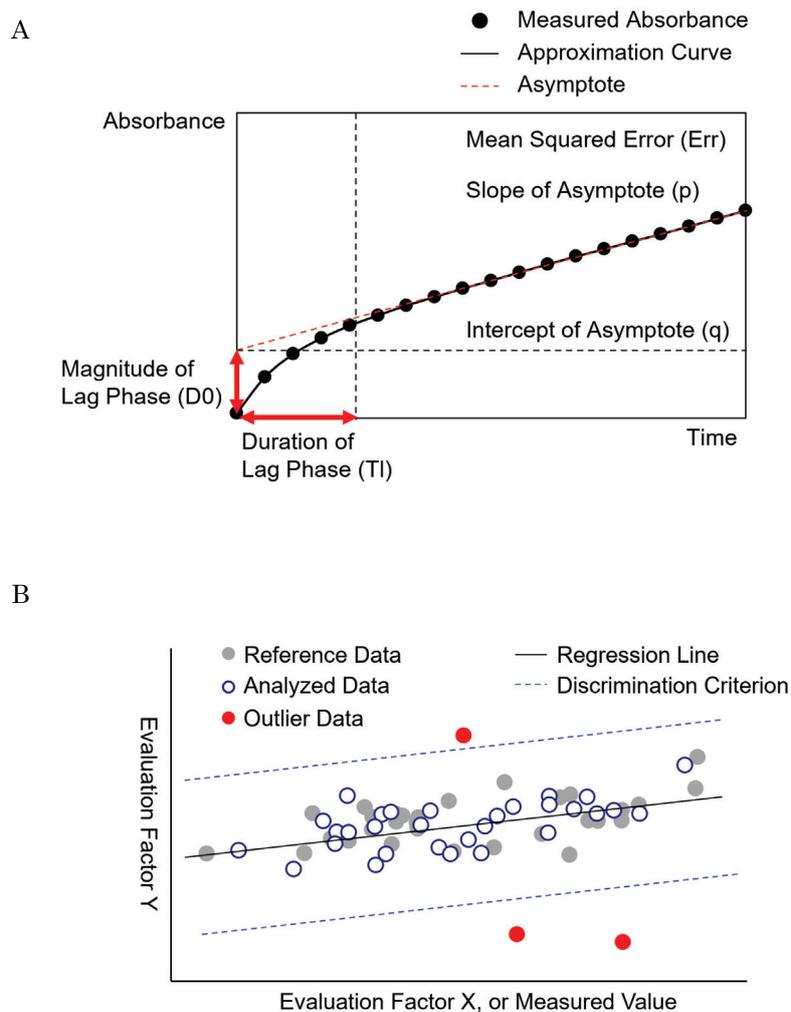


Fig. 1 The reaction process approximation analysis tool MiRuDa

A: Calculation method for the evaluation factors (Err, Tl, p, q, and D0) that characterize the reaction time course.

B: Analytical process for identifying outlier data.

### 3. 成績

#### 1) 症例

患者は、DNA ligase IV 欠損症および急性骨髄性白血病の既往歴を持つ8歳の女兒である。20XX年8月28日のリパーゼ活性測定において32 U/Lという測定値にリニアリティ異常が付加された。リニアリティ異常はLABOSPECT 008 aのチェック機能の一つであり、反応過程の各区画における1分間当たりの吸光度変化を比較する。本来レート法では吸光度変化と時間の関係が直線であることから、反応の前半と後半の吸光度変化の差が大きく全体に対して限界値以上である場合に、分析装置からリニアリティ異常が出力される。その他の検査所見は、AST 205 U/L, ALT 138 U/L, LD 343 U/L, ALP-IFCC 525 U/L, GGT 325 U/L, CRE 0.97 mg/dL, シスタチンC 3.03 mg/L, UA 9.8 mg/dLであり、

肝胆道系酵素や腎機能障害の指標も上昇していた。IgGは806 mg/dL, IgAは206 mg/dL, IgMは160 mg/dLで基準範囲内であった。分析装置から出力された血清情報は一部異常色調（乳び1, 溶血0, 黄疸1）を示し、目視確認では血清は茶褐色を呈していた。

リパーゼ活性測定時のリニアリティ異常は、入院期間中に提出された一連の検体のうち8月28日と9月4日の測定時に出力された（Fig. 2A）。一方、その前後の8月21日および10月2日では、リニアリティ異常は出力されなかったが、反応タイムコース異常を認めた。また11月1日の測定では反応タイムコースに異常はなく、血清の茶褐色の変色も認められなかった。

蛋白分画解析によって患者血清中の $\gamma$ 分画に小さなMピークを認め、IFEによる解析でIgG- $\kappa$ 型のM蛋白を同定した（Fig. 2B）。

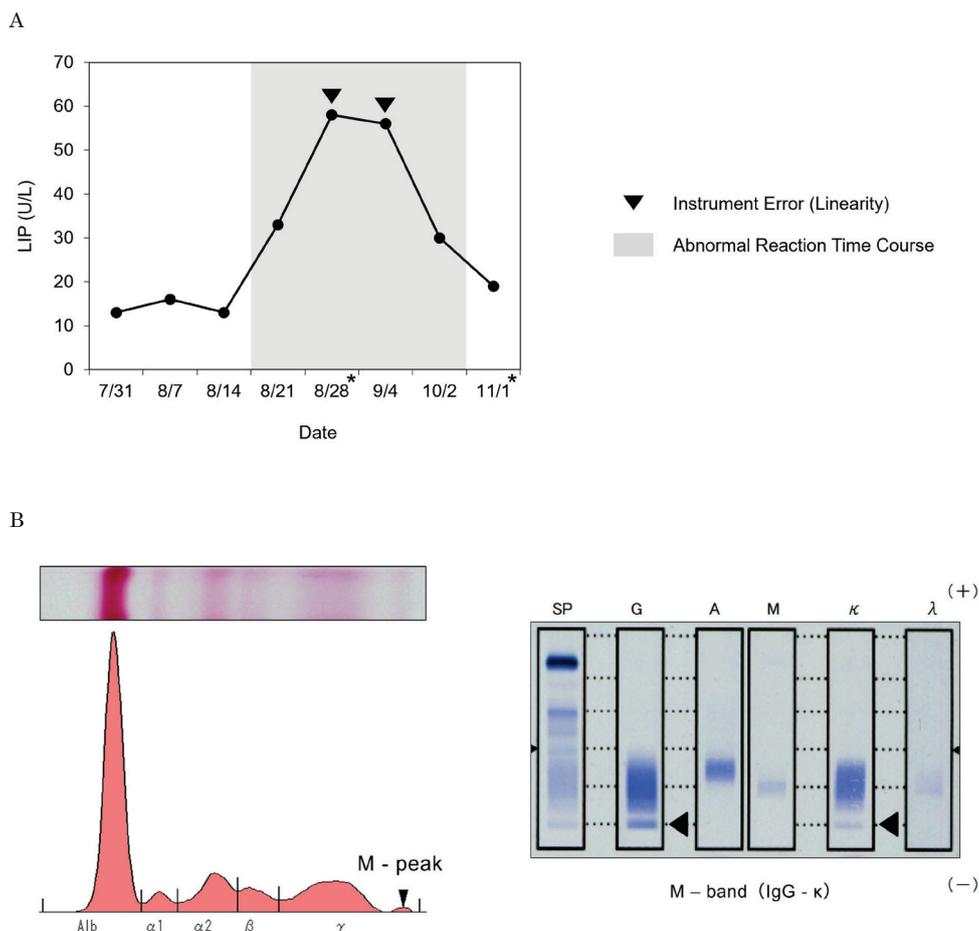


Fig. 2 Analyses of the patient's serum samples

A: Time series data of lipase activity for the relevant patient. \* Day of M-band detection in the patient serum by IFE analysis.

B: Protein fractionation and immunofixation electrophoresis (IFE) of the patient's serum.

## 2) 反応タイムコースおよび評価ファクター

反応タイムコースは、対照血清では第2試薬添加後の主波長、主波長-副波長における吸光度の変化が直線的な上昇であるのに対し、異常反応を示した8月28日の患者血清では、主波長、副波長、主波長-副波長の吸光度がいずれも曲線的な上昇を認めた (Fig. 3)。この時の評価ファクターは、Err, T1は回帰線上に位置していたが、p, q, D0は判別基準内ではあるものの回帰線から乖離していた (Fig. 4)。

患者血清を2, 3, 5, 20, 50倍に希釈して測定した値はそれぞれ、58, 73, 46, < 2, 8 U/Lであり、希釈直線性は認められなかった。これら希釈系列ごとのタイムコースを確認したところ、吸光度の異常上昇は特に副波長において顕著であり、5倍希釈を行っても副波長は軽度の上昇を示した (Fig. 5)。

## 3) 患者免疫グロブリンの影響の解析

当該患者血清 (8月28日の残余血清) において対照血清とIgG/IgM除去血清を比較した。IgG/IgM除去血清ではIgG, IgMがそれぞれ大幅に減少し、IFEによってIgG, IgMのそれぞれのバンドが完全に消失していることを確認した (Fig. 6)。

この免疫グロブリン除去血清でリパーゼ活性測定を行ったところ、IgMを除去したことでリパーゼ活性値が低下した (Fig. 7)。ただし免疫グロブリン

測定用第2試薬にリパーゼが含まれており、リパーゼ値の比較には測定値の補正の必要がある。IgM除去血清の測定値から陰性コントロールの測定値を引いた値を試薬との希釈倍率で補正したところ、リパーゼ値は12 U/L(=(11-8)×4)となり、正常なタイムコースが得られていた時期と同程度となった。

IgM除去時の反応タイムコースは、副波長の異常上昇が抑制された (Fig. 8)。またIgM除去血清のMiRuDaの評価ファクターは、乖離のみられたp, q, D0のいずれにおいても、プロットが対照血清と比較して回帰線に近づいた (Fig. 9)。

## 4) リパーゼ異常反応検体の検索

解析対象から得られたMiRuDaの評価ファクターの見解から過去のデータを再評価して、リパーゼ測定において同様の異常反応が起こった事例がないかを後方視的に検討した。過去データを評価ファクターでクラスター分類を行い、リパーゼ活性とファクターpの散布図で視覚化した (Fig. 10A)。LABOSPECT 008 a 1号機ではクラスター1が5,232例、クラスター2が56例、クラスター3が11例、LABOSPECT 008 a 2号機ではクラスター1が5,433例、クラスター2が34例、クラスター3が5例であった。各号機のクラスター2, 3を外れ値 (計106例) とし反応タイムコースを目視確認したとこ

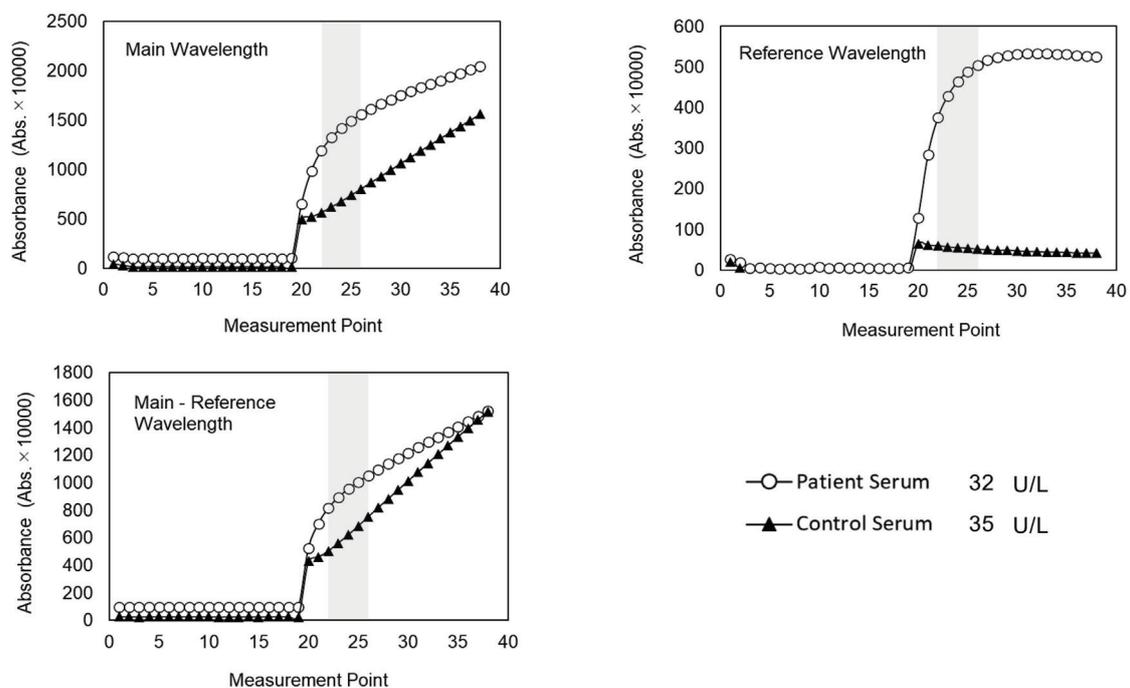


Fig. 3 Reaction time course in lipase measurement  
Comparison between patient and control serum.

ろ、今回のリパーゼ異常反応と同様、第2試薬添加後に吸光度の異常上昇を認められた症例を1例発見した (Fig. 10B)。左記症例はLABOSPECT 008 a 2号機のクラスター3に該当し、その他の105例に反応タイムコース異常は認めなかった。当該患者は88歳の男性で、左側頬粘膜癌の手術後であった。胃ろうを介して完全経管栄養を行っており、栄養状態の改善と全身管理を目的として入院治療中であった。M蛋白の有無は確認できなかったが、IgGは995 mg/dL、IgAは389 mg/dL、IgMは521 mg/dLでIgMのみ高値傾向であった。MiRuDa評価ファクターは、p、q、D0が乖離しており本症例の8月28日

の検体と同様の異常反応であった。

#### 4. 考察

MiRuDaは個々の反応過程をリアルタイムで解析して、日常検査での反応過程データの活用をサポートする。今回我々は、リパーゼ活性測定における異常反応に本ツールを適応し、評価ファクターp、q、D0によって異常な変動を判別できることを明らかにした。また、免疫グロブリン吸着処理の効果を確認できたことや、評価ファクターを活用して過去の異常反応を検出できたことから、MiRuDaが異常反応の解析および検出において有用であることを示し

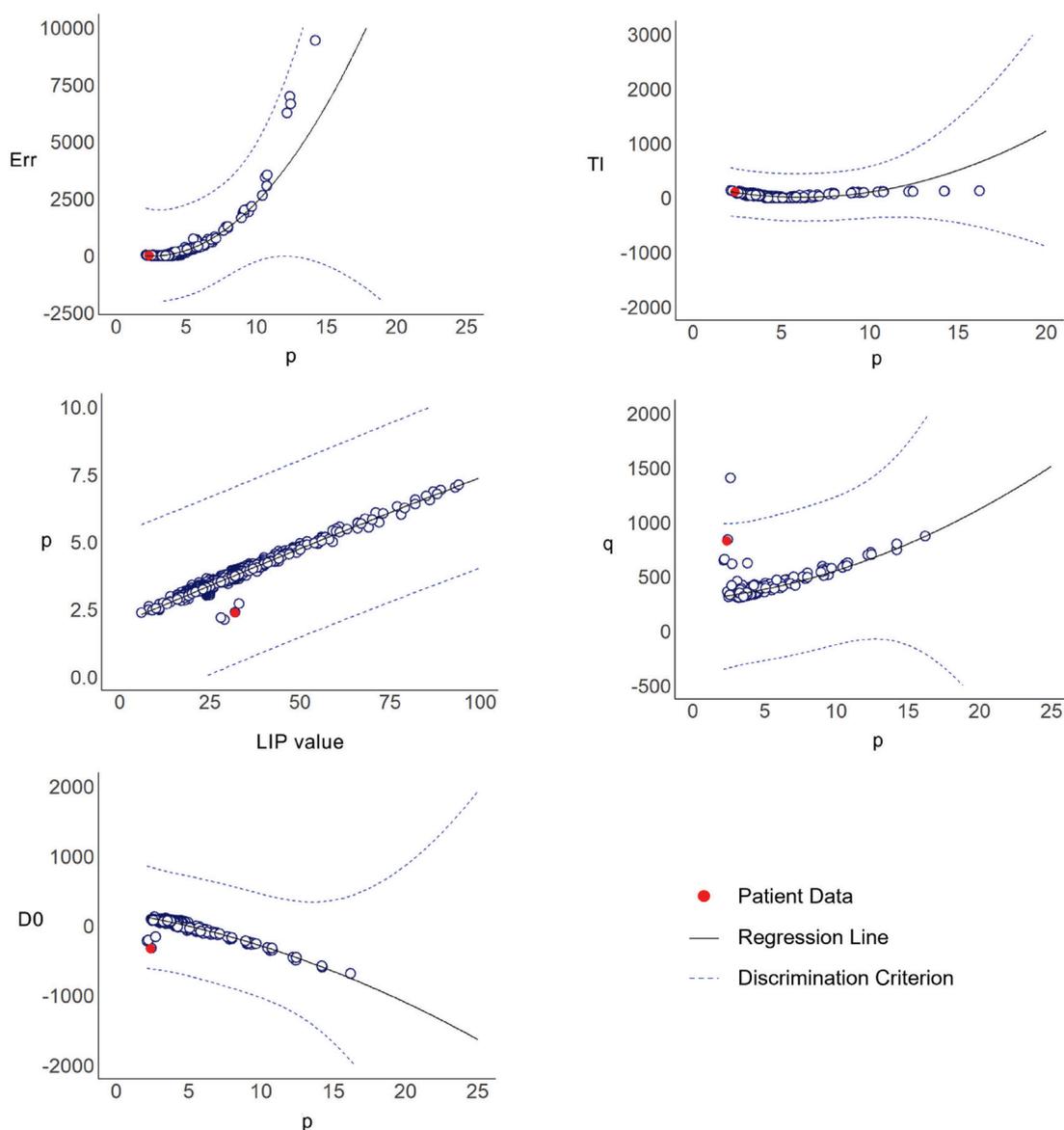


Fig. 4 Analyses using MiRuDa evaluation factors for identifying abnormal reactions in lipase measurement

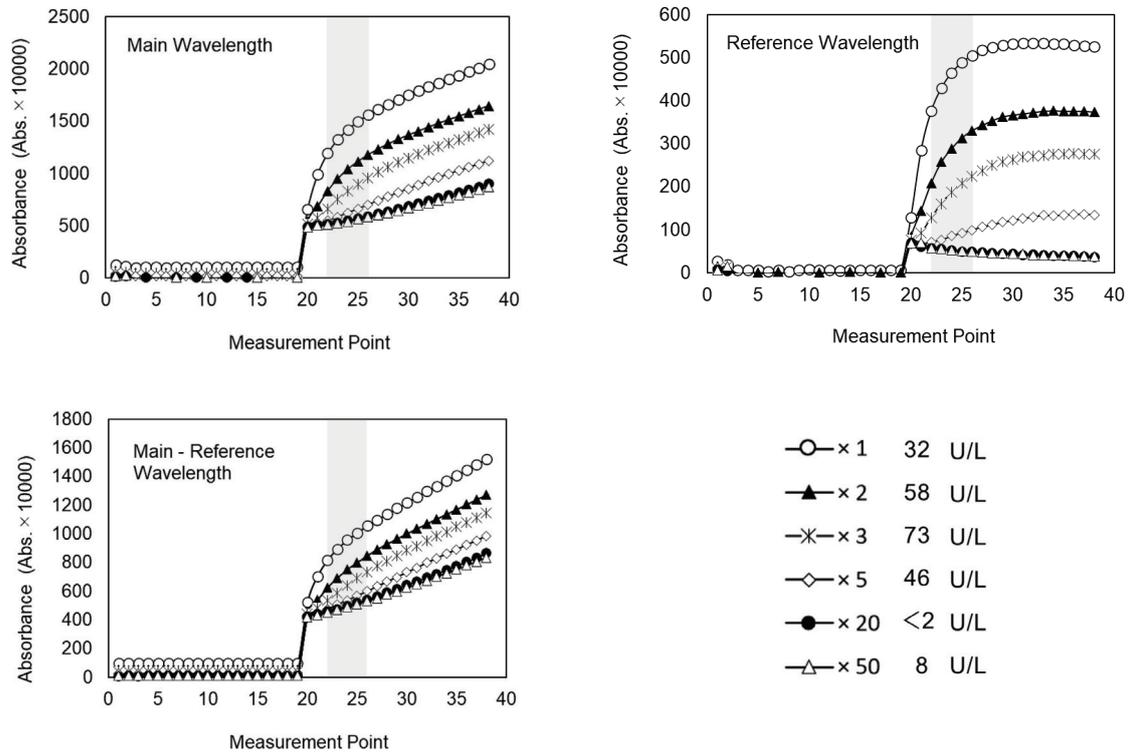


Fig. 5 Reaction time course in lipase measurement  
Comparison across dilution series of serum samples.

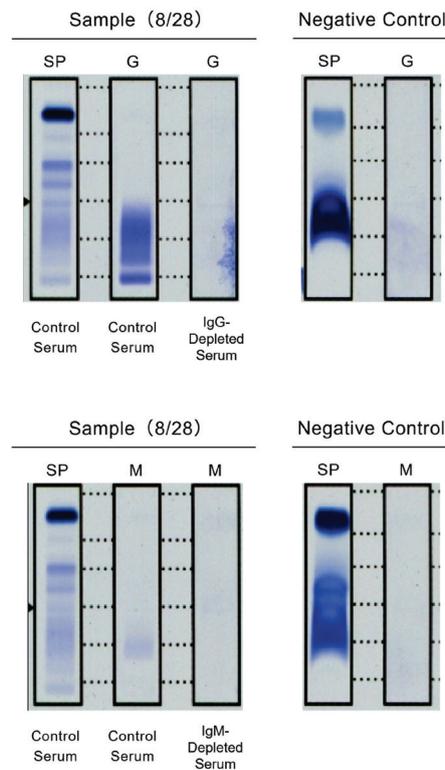


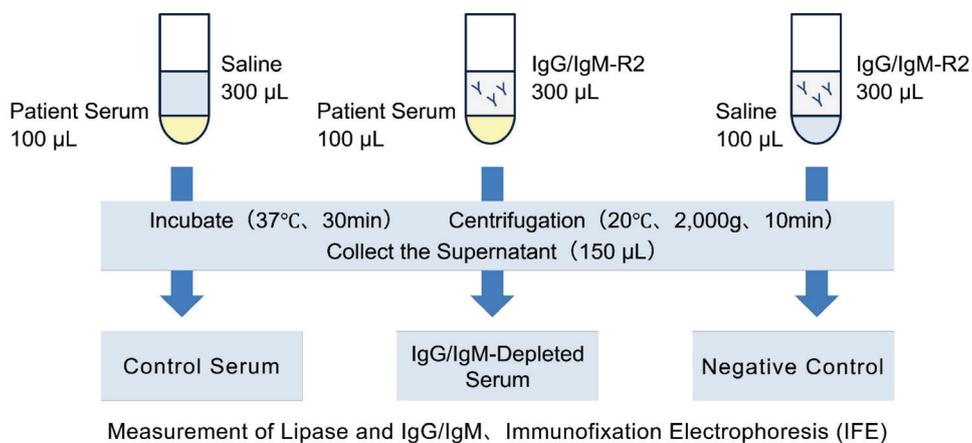
Fig. 6 Change in the serum profile observed in IFE analysis with and without IgG or IgM adsorption treatment

た。

8月21日、10月2日のリパーゼ活性測定は、分析装置やLISによるデータアラームはないものの、8月28日や9月4日と同様に第2試薬添加後の吸光度上昇を認め、一時的に異常反応が起こっていたと考えられる。8月28日のリパーゼ活性測定で評価ファクターp, q, D0が回帰線から乖離したのは、第2試薬添加後に吸光度が異常上昇したことが原因である。これにより、反応タイムコースの傾きが変化し、漸近線の傾きであるpは小さく、漸近線の切片であるqは大きくなったと考えられる。D0は反応開始点における測定吸光度と漸近線の切片の差を示すため、qと同様に異常反応の影響を受けた。Fig. 4で、今回の異常反応の発見のきっかけとなった8月28日の初検値を赤プロットで示したが、周辺の青プロットも同一患者の測定結果（希釈再検や8月21日、9月4日など）であった。評価ファクターqにおける乖離プロットは、今回の症例とは関係なく強溶血検体であり、qは血清の色調に影響を受けるため乖離したと考えられた。また、pが大きくなるにつれて

Errは上に、Tlは下に乖離傾向がみられるが、回帰線設定の際に取得した参考データが低濃度側に偏っていたことが影響していると考えられる。

血中に存在するM蛋白や免疫グロブリンなどが測定試薬の成分と反応し、凝集や沈殿物を生成することで異常値を引き起こす原因となることが知られている<sup>1)-11)</sup>。IgM吸着処理により8月28日の検体のタイムコースが正常化した一方、IgG-κ型のM蛋白を含むIgG吸着処理では正常化しなかった。このことから、異常反応の原因は患者IgMにあったと考えられる。IgMを除去したことでより真値に近いリパーゼ活性の測定結果が得られたことは、IgM吸着処理後にMiRuDaの評価ファクター（p, q, D0）が回帰線に近づいた結果からも示唆された。過去にも、IgMが測定試薬と反応した際に生じた混濁によりリパーゼが偽高値を示した事例が報告されており、イオン強度の低い溶液と混和すると混濁が生じることが示されている<sup>8)</sup>。今回は患者の残余血清量が少なかったため測定試薬との混和による白濁を目視で確認することはできなかったが、タイムコ



	Control Serum	IgG-Depleted Serum	Negative Control	
IgG	136	4	-	mg/dL
LIP	19	28	6	U/L

	Control Serum	IgM-Depleted Serum	Negative Control	
IgM	40	2	-	mg/dL
LIP	18	11	8	U/L

Fig. 7 IgG or IgM adsorption treatment of patient serum

The upper figure illustrates the protocols for IgG or IgM adsorption treatment. The table presents IgG levels and lipase activities in the patient serum with and without the adsorption treatment.

ースが本症例と同様の波形を呈したことから、過去の報告と同様の現象が発生していた可能性が考えられる。8月28日の患者血清は茶褐色を呈していたが、第二試薬添加後に吸光度が異常上昇したことや、検体の濁りなどを補正するための副波長において吸光度の異常上昇が顕著であったことから、直接的な原因ではないと考えた。なお、茶褐色の色味の原因として、慢性特発性血小板減少性紫斑病、再生不良性

貧血および夜間発作性ヘモグロビン尿症の治療薬であるTPO受容体作動薬レボレードを考える。本薬は、経口投与により血清が暗褐色に色調変化することが報告されており<sup>13)</sup>、当該患者も服用していたことを確認した。

今回のリパーゼ活性測定の解析において、MiRuDaの評価ファクターpは回帰線が直線に近くプロットの分布の特徴を捉えやすいことから、過去

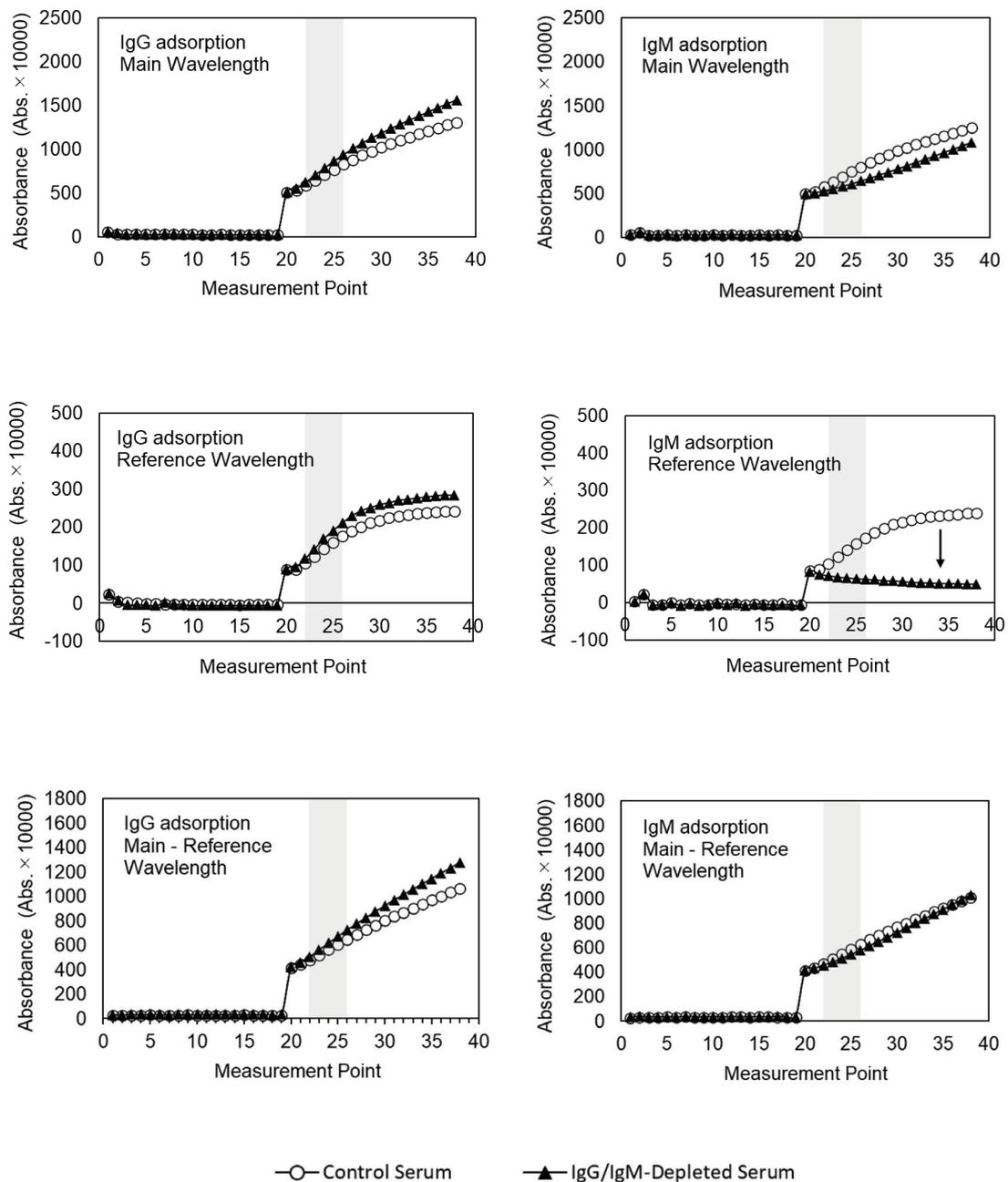


Fig. 8 Change in reaction time course with and without IgG or IgM adsorption treatment

の測定データをリパーゼ活性とpの散布図で視覚化した。また、客観的に外れ値を判別できるようにk-means法によりクラスタリングを実施し、過去の類似症例を検索した。今回と過去の症例で、年齢や性別、病歴などの共通点はみられなかったが、MiRuDaを使用して臨床的背景の異なる過去の異常反応を見つけられたことは有用な結果である。MiRuDaはリアルタイムに解析を行えるため、分析装置やLISのチェック機構に加え活用することで、本症例のような異常反応の検出が容易となると考えられる。しかし、初期設定ではMiRuDaの判別基準幅は広く設定されており、本症例、過去症例とも乖離データとしてピックアップできなかった。リアルタイムに異常反応を見つけるには事前に判別基準幅を見直した上でMiRuDaを活用する必要がある。また現時点ではMiRuDaのパラメータ解析のみでは、異常反応を検知できたとしても、異常反応の原因まで特定することは難しい。今後、異常反応の原因とMiRuDaのパラメータの関係を明らかにできれば、MiRuDaを用いた原因推定まで行える可能性がある。

その実現には、異常反応と各種パラメータの更なるデータの蓄積が必要と考える。

### 5. 結論

MiRuDaを活用することで、リパーゼ活性測定における異常反応を検出することができた。また、免疫グロブリン吸着処理後の反応過程データをMiRuDaにより解析した結果、評価ファクターp, q, D0で検査結果の妥当性を評価することができた。さらに評価ファクターを用いて過去の同様の異常反応を発見できたことから、MiRuDaは異常反応の解析や発見において有用であることが示された。

本研究は株式会社日立ハイテクとの共同研究により行われている。井口は企業に所属しており、研究費、給与等は株式会社日立ハイテクより支給されている。

本論文の内容の一部は、第64回日本臨床化学会年次学術集会にて発表した。

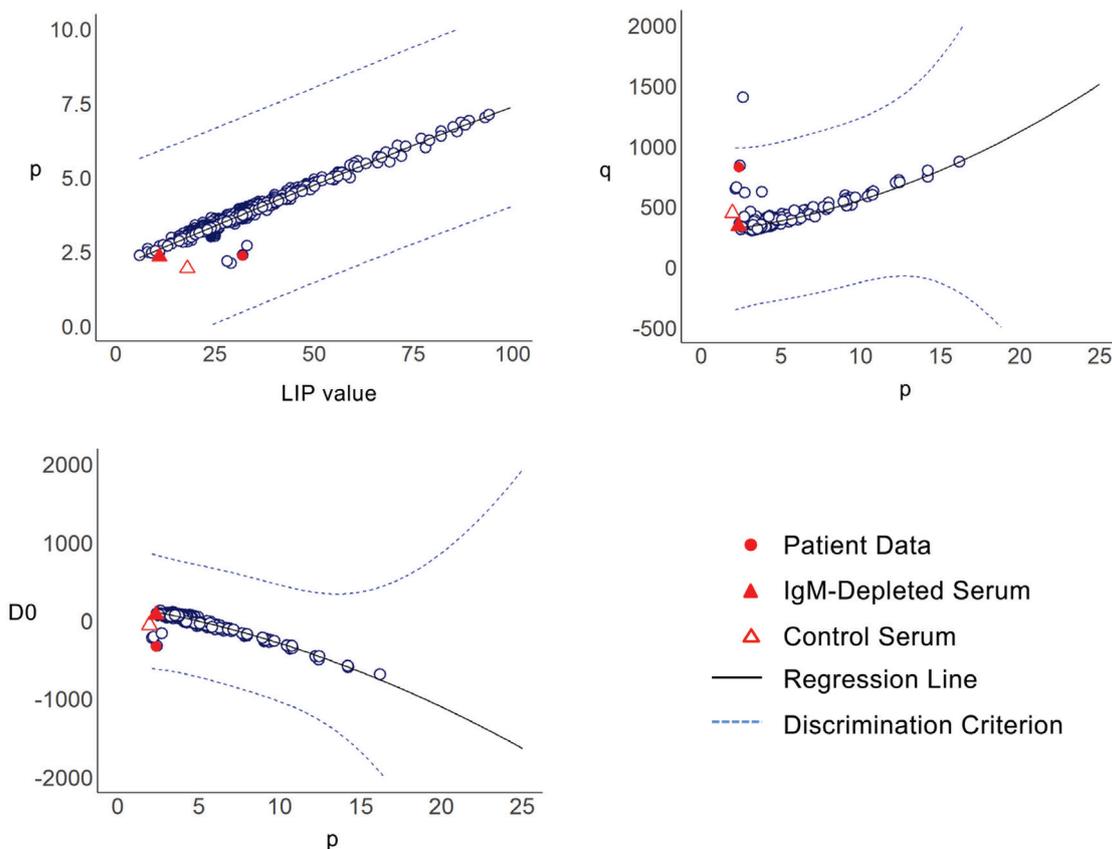


Fig. 9 Changes in the plots of MiRuDa evaluation factors (p, q, and D0) for lipase activity in the scatter plot after IgM adsorption treatment of the patient serum

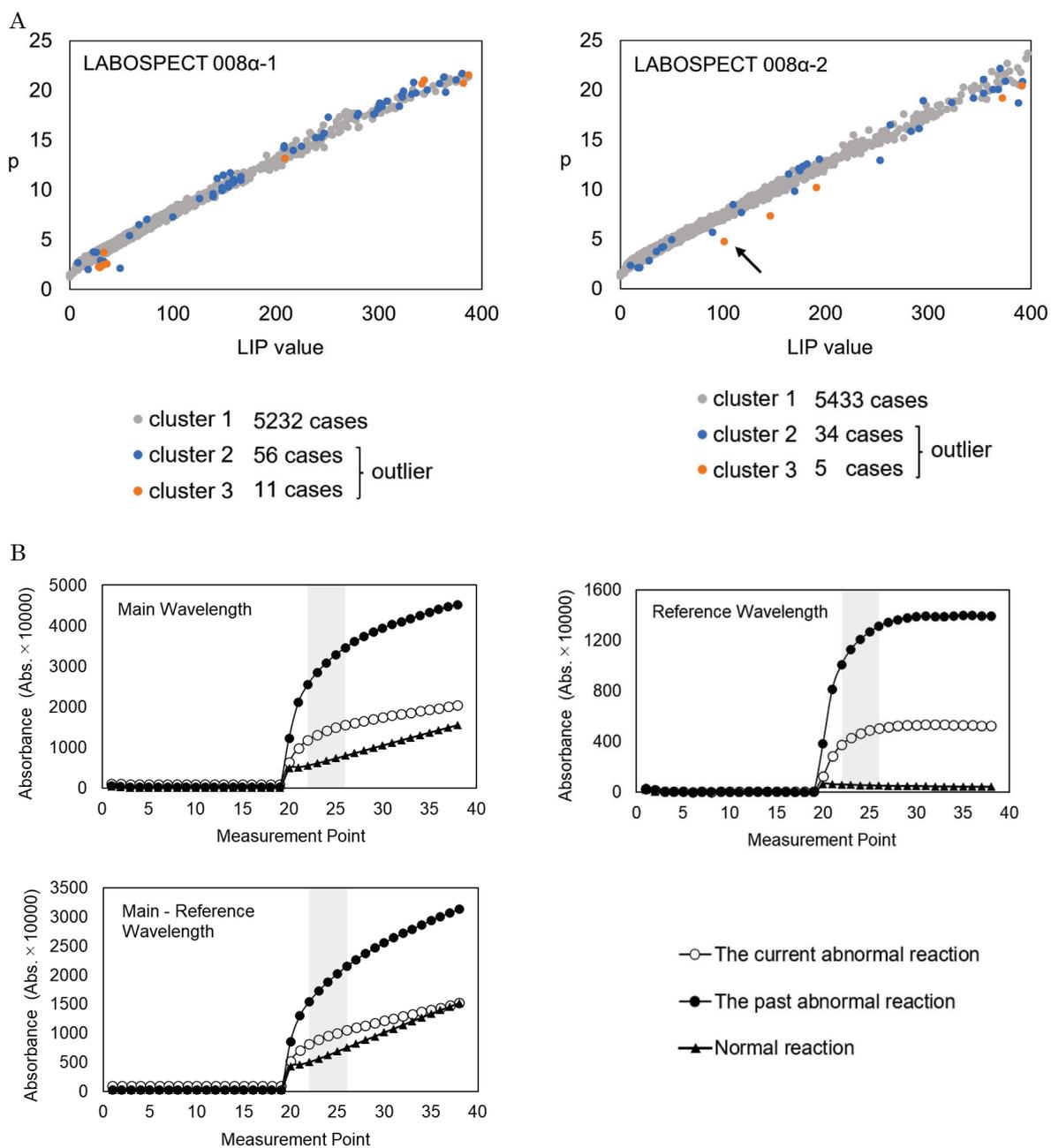


Fig. 10 Analysis of past data

- A: Scatter plot of lipase activity versus factor  $p$  in serum lipase activity measurements from the past data ( $n = 10,771$ ). The arrow indicates the plot from an abnormal time course. The plots are color-coded into three classes (Class 1, Class 2, and Class 3) based on clustering analysis.
- B: Comparison of the reaction time courses in lipase activity measurements between the patient serum and the data indicated by the arrow from the past data. In both cases, an abnormal increase in absorbance was observed after the addition of the second reagent.

文 献

- 1) 青木義政, 亀子光明, 藤田清貴ほか. 酸性条件下で凝集沈澱するIgG4- $\lambda$ 型M蛋白が引き起こしたアルブミン測定への影響. 生物物理化学 2007;51(4):231-235
- 2) 大杉千尋, 村上信司, 渡辺嗣信. AST測定試薬と反応するIgM- $\kappa$ 型M蛋白の性状. 医学検査 2014;63(6):730-736
- 3) 井本真由美, 山田俊幸, 山口逸弘ほか. 免疫比濁法(turbidimetric immunoassay: TIA)で異常反応が感知されずIgMが偽低値に報告されたIgM型M蛋白血症の一例. 臨床病理 2018;66(9):957-961
- 4) 井本真由美, 前田裕弘, 山口逸弘ほか. 免疫比濁法測定において第一反応で白濁しエラーコードが付かず, 偽低値に測定されたIgM- $\kappa$ 型M蛋白の解析 -エラーコードが付かなかったIgM偽低値2症例目-. 医学検査 2019;68(2):401-405
- 5) 中嶋清美, 太田由佳, 矢部茂季ほか. M蛋白血症患者における無機リン測定の検討. 日本臨床検査自動化学会誌 2014;39(5):630-634
- 6) 佐藤裕久, 工藤真理子, 真里谷靖ほか. 免疫グロブリン定量値と血清蛋白分画値に乖離がみられた2症例. 生物物理化学 2007;51(4):237-241
- 7) 川崎健治. 2) 検体(試料)由来の異常データ・異常事例. Medical Technology 2014;42(8):786-797
- 8) 岩田祐紀, 糸原智生, 柳樂治希ほか. 高IgM血症により血中リパーゼが偽高値を示した1症例. 島根医学検査 2020;48(1):19-23
- 9) 潮崎裕也, 松村充子, 畑中徳子ほか. 139血清リパーゼ測定試薬における異常反応出現について. 日本臨床検査自動化学会誌 2016;41(4):544-544
- 10) 阿部正樹, 松浦知和, 俵木美幸ほか. 癌免疫細胞療法実施後にCEA偽高値を呈した患者血清の検討. 臨床病理 2011;59(8):763-769
- 11) 徳竹佐智夫. 2. 事例編 2) 検体に起因する異常反応(2) 異好抗体(HAMAなど). Medical Technology 2013;41(7):758-762
- 12) 藤本一満. 生化学自動分析装置の反応タイムコースを使いこなす. Medical Technology 2021;49(1):56-63
- 13) 増田あゆみ, 下門聖子, 中川央充ほか. 90 レボレード投与が血清鉄測定値に影響したと考えられる症例. 日本臨床検査自動化学会誌 2024;49(4):381-381

# 全血試料での測定を可能とするメタボリードHbA1cの基礎的性能評価

## Fundamental Study of “MetaboLead HbA1c” to Enable Measurement of HbA1c in Whole Blood Samples

高橋千由紀<sup>1)</sup>, 増戸梨恵<sup>1)</sup>, 林 達也<sup>2)</sup>, 堀尾匡史<sup>2)</sup>,  
常名政弘<sup>1)</sup>, 小野佳一<sup>1)</sup>, 蔵野 信<sup>1)</sup>

**要旨** NaF管全血試料を用いたメタボリードHbA1cの基礎的性能評価を行った。併行精度, 希釈直線性, 対象機器との相関性は良好であり, 修飾Hbの影響は認められなかった。干渉物質の影響ではビリルビン濃度依存的にHbA1cが低値となる傾向を認めた。これはDM-JACK Ex+の異常反応検知機能と従来通りに遠心分離血球を用いることで影響を回避できると考えられた。以上より本法は全血試料においても十分な性能が確認され, 従来NaF管検体の遠心分離血球を用いる測定法が抱えていた課題を解決できる可能性が示唆された。

**Key words** HbA1c, biochemical autoanalyzer, MetaboLead HbA1c, enzymatic process

### 1. はじめに

ヘモグロビン A1c (HbA1c) は過去1~2ヶ月の平均血糖値を反映するマーカーであり, 糖尿病診療において重要な位置づけとなっている項目である<sup>1)</sup>。日常検査で用いられるHbA1cの測定にはHPLC法や免疫法, 酵素法など様々な測定方法がある。HPLC法は全血検体を用いた測定が可能であるため, 遠心操作が不要というメリットがある。一方, 免疫法と酵素法は遠心後の赤血球層(下層部分)を用いてHbA1cを測定する場合, 血漿(上層部分)を用いて血糖や他の糖尿病関連項目(グリコアルブミンや1,5-AGなど)と同時に測定できるというメリットがある。そのため, 大量検体を同時に測定する検査受託機関や健診センターでは免疫法や酵素法が広く

用いられている。

2021年7月, 日本糖尿病学会・日本臨床検査医学会・日本臨床化学会は, 遠心後の赤血球層を用いる測定法では老化した赤血球が溶血しHbA1cが低値になることがあるため<sup>2),3)</sup>, HbA1cの測定を外部の検査受託機関に委託する場合はフッ化ナトリウム(NaF)入り採血管ではなく, 溶血の影響を受けにくいEDTA採血管の使用を推奨するという共同ステートメントを発表した<sup>4)</sup>。しかしEDTA管には解糖阻止剤が添加されていないため血糖との同時測定には適さず, 推奨通りに採血を実施するとHbA1cはEDTA管, 血糖はNaF管となり, 採血本数が増えることが懸念される。そこでNaF管でも全血試料を用いることで溶血の影響を回避できるという報告があり<sup>4)</sup>, NaF管での全血試料を用いたHbA1c

Received Jul. 26, 2024; Accepted Jan. 6, 2025

Chiyuki TAKAHASHI<sup>1)</sup>, Rie MASUDO<sup>1)</sup>,

Tatsuya HAYASHI<sup>2)</sup>, Masafumi HORIO<sup>2)</sup>

Masahiro JYOUNA<sup>1)</sup>, Yoshikazu ONO<sup>1)</sup>

Makoto KURANO<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 東京大学医学部附属病院検査部

Division of Laboratory Medicine, The University of Tokyo Hospital.

〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8655, Japan

<sup>2)</sup> キヤノンメディカルダイアグノスティクス株式会社

(旧ミナリスメディカル株式会社)

Canon Medical Diagnostics Corporation

〒104-6004 東京都中央区晴海1-8-10

1-8-10, Harumi, Chuo-ku, Tokyo, 104-6004, Japan

Corresponding author (連絡責任者): 高橋千由紀

TEL: 03-3815-5411 (内線35046)

E-mail: takahashic-lab@h.u-tokyo.ac.jp

の測定が望まれている。今回我々は、NaF管全血試料を用いたメタボリードHbA1cの基礎的性能を評価したため報告する。

## 2. 対象および方法

### 1) 対象

2022年4月に東京大学医学部附属病院でHbA1c測定依頼があった検体の日常検査終了後の252検体を対象とした。

研究の実施に際しては、東京大学大学院医学系研究科医学部倫理委員会の承認を得た（承認番号2019300NI-16）。なお、研究対象者（被検者）の保護に関しては、オプトアウト文書にて、研究対象者に対して研究への参加拒否の機会を与えた。

### 2) 測定試薬および機器

測定試薬はメタボリードHbA1c（ミナリスメディカル、以下ML-HbA1c）、測定機器は糖尿病検査項目自動分析装置DM-JACK Ex+（ミナリスメディカル）を使用した。

ML-HbA1cは酵素法を測定原理とし、総ヘモグロビン（Hb）中に占めるHbA1cの割合（%）を算出する。第1反応では変性剤によって変性したHbの色調からHb濃度（ $\mu$  mol/L）を求めるとともに、プロテアーゼによってHbA1cより糖化ジペプチドを生成させる。第2反応では糖化ジペプチドにフルクトシルペプチドオキシダーゼを作用させ、生じた過酸化水素がペルオキシダーゼ存在下で発色剤からメチレンブルーを生成させる。この発色吸光度を測定し、HbA1c濃度（ $\mu$  mol/L）を求め、求めたHb濃度、HbA1c濃度からHbA1c（%）を算出する<sup>5)</sup>。

対照測定法として、当院で採用している自動グリコヘモグロビン分析計HLC-723 G11（東ソー、以下G11）：HPLC法を使用した。

### 3) 検討方法

#### (1) 併行精度

NaF管の遠心分離血球層（以下、遠心血）および全血試料において3濃度（L, M, H）を連続20回測定した。

#### (2) 希釈直線性

直線性試料を10段階希釈し、2重測定した。

#### (3) 相関性

NaF管の全血試料におけるML-HbA1cとG11の相関を確認した。また、NaF管での採血により得られる、遠心血および全血試料をML-HbA1cで測定し、相関を確認した。

#### (4) 干渉物質の影響

EDTA管の遠心分離後血漿に、乳び、抱合型ビリルビン、遊離型ビリルビン（干渉チェックAプラス、シスメックス）及びアスコルビン酸を添加した。干渉物質を添加した血漿に血球を混合した試料を作製後、遠心血および全血試料を測定した。干渉物質無添加条件の測定値を100%とし、変動率5%以上の差を認めた場合に影響ありとした。

#### (5) 修飾Hbの影響

EDTA管の遠心分離後血漿に、グルコース溶液（1000 mg/dL）、アセチルサリチル酸溶液（100 mg/dL）、シアン酸ナトリウム溶液（10 mg/dL）を添加した。各種溶液を添加した血漿に血球を混合後、37℃で3時間反応させ、不安定型Hb、アセチル化Hb、カルバミル化Hbを作製後、遠心血および全血試料を測定した。修飾物質無添加条件の測定値を100%とし、変動率5%以上の差を認めた場合に影響ありとした。

## 3. 結果

#### (1) 併行精度

併行精度をTable 1に示した。CV(%)は遠心血では0.21~0.72、全血では0.31~0.45であった。

#### (2) 希釈直線性

希釈直線性をFig. 1に示した。HbA1c 3.3%~18.6%の間で希釈直線性が認められた。

#### (3) 相関性

NaF管の全血試料におけるG11とML-HbA1cとの相関をFig. 2に示した。回帰式は $y = 1.021x - 0.212$ 、相関係数は0.994であった。またNaF管での採血により得られる、遠心血および全血試料をML-

Table 1 Within-Run reproducibility

		Centrifuged blood	Whole blood
		HbA1c(%)	HbA1c(%)
Low	Mean	5.13	5.27
	SD	0.037	0.024
	CV(%)	0.72	0.45
Middle	Mean	6.71	6.97
	SD	0.019	0.021
	CV(%)	0.28	0.31
High	Mean	10.13	9.99
	SD	0.022	0.032
	CV(%)	0.21	0.32

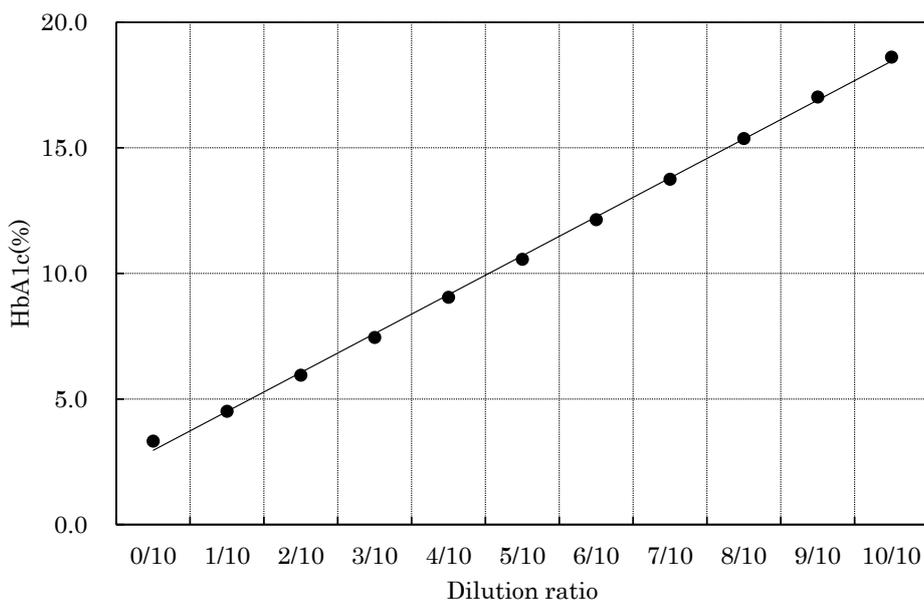


Fig. 1 Linearity test in the measurement of HbA1c by MetaboLead HbA1c

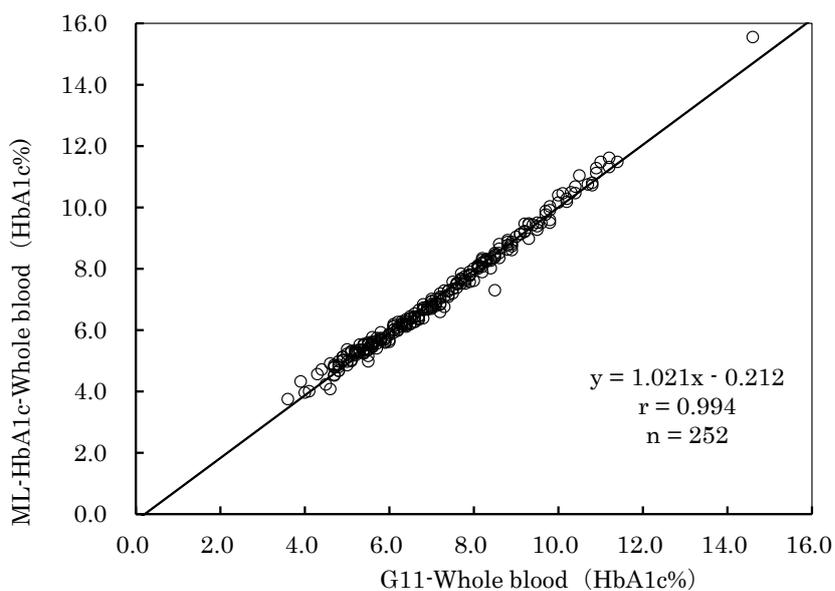


Fig. 2 Correlation between G11 (NaF, Whole blood) and ML-HbA1c (NaF, Whole blood)

HbA1cで測定した相関を Fig. 3 に示した。回帰式は  $y = 1.008x - 0.014$ ，相関係数は 0.997 であった。

(4) 干渉物質の影響

遠心血および全血試料において、乳びは 3000 ホルマジン濁度、アスコルビン酸は 50 mg/dL まで変動率 ± 5% 以内であり、影響は認めなかった。抱合型ビリルビンおよび遊離型ビリルビンは遠心血試料

では影響は認めなかったが、全血試料において添加したビリルビン濃度依存的に HbA1c(%) が低値となる傾向を認めた。(Fig. 4)

(5) 修飾 Hb の影響

遠心血および全血試料において、グルコース溶液 1000 mg/dL、アセチルサリチル酸溶液 100 mg/dL、シアン酸ナトリウム溶液 10 mg/dL まで変動率 ± 5

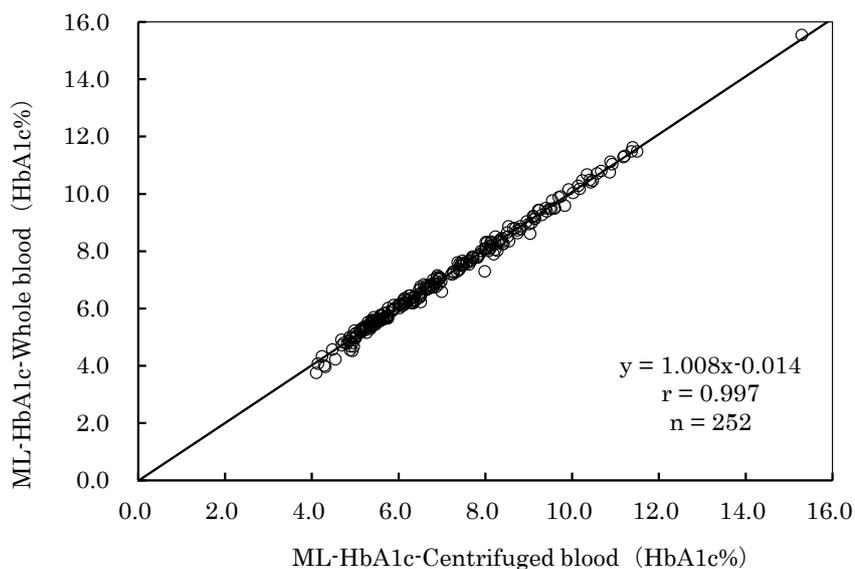


Fig. 3 Correlation between ML-HbA1c (NaF, Centrifuged blood) and ML-HbA1c (NaF, Whole blood)

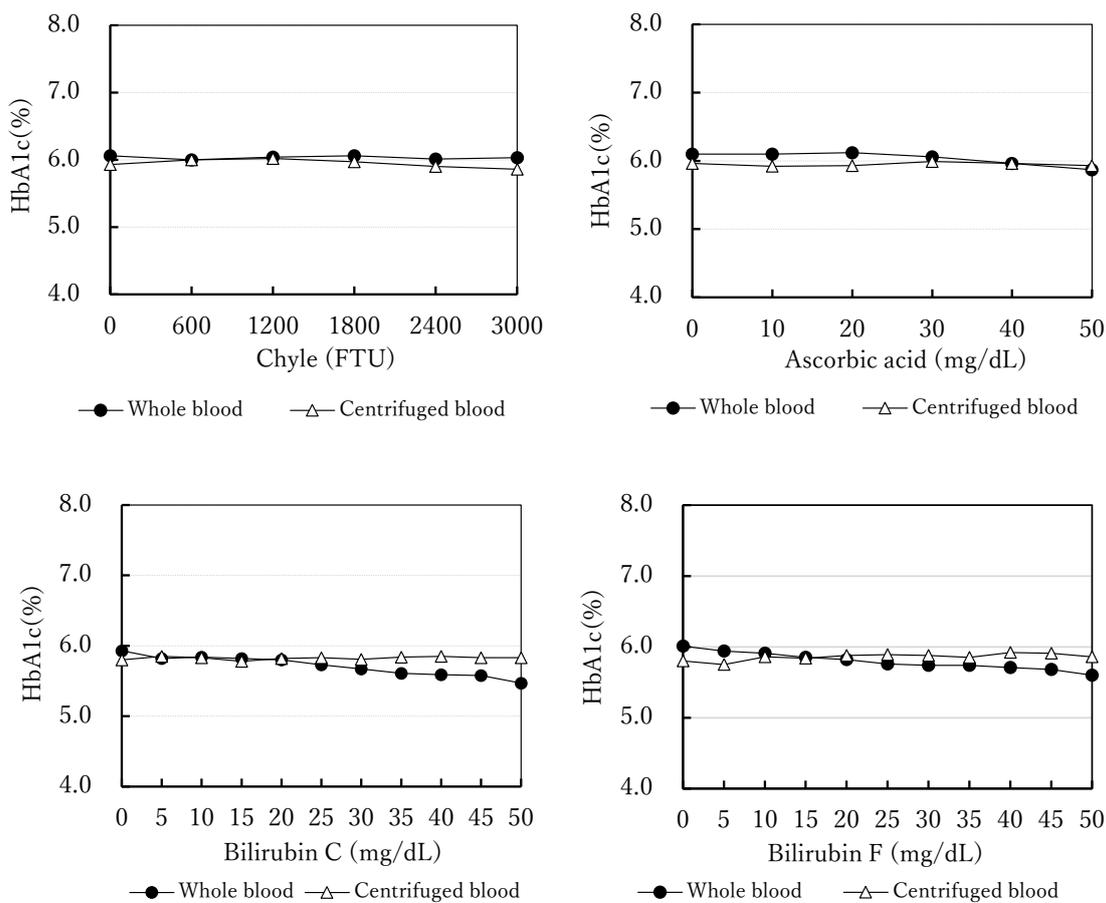


Fig. 4 Effects of interfering substances

%以内であり、不安定型ヘモグロビン、アセチル化ヘモグロビン、カルバミル化ヘモグロビンによる影響は認めなかった。(Fig. 5)

#### 4. 考察

ML-HbA1cにおける併行精度は、低中高の3濃度において、いずれもCVが1.0%以下と良好であった。希釈直線性は、HbA1c 3.3%~18.6%の間で直線性が認められ、添付文書に記載されている測定範囲3.3%~16.5%と相違なかった。相関性試験では、対照としたG11 (NaF管, 全血)とML-HbA1c (NaF管, 全血)の相関性は相関係数0.994であり、良好であった。またML-HbA1cにおいて、NaF管の遠心血と全血を試料として用いた場合の相関係数は0.997であり、こちらも良好であった。共存物質の影響は、遠心血, 全血試料ともに乳びは3000ホルマジン濁度, アスコルビン酸は50 mg/dL, 不安定型ヘモグロビ

ンは1000 mg/dL, アセチル化ヘモグロビンは100 mg/dL, カルバミル化ヘモグロビンは10 mg/dLまで影響は認めなかった。抱合型ビリルビンおよび遊離型ビリルビンでは全血試料において添加したビリルビン濃度依存的にHbA1c(%)が低値となる傾向を認めた。この原因として、ML-HbA1cは過酸化水素-ペルオキシダーゼ系の発色反応を利用した酵素法を原理とする測定法であり、全血試料は遠心血よりも試料中のビリルビンの量が多くなることから、還元剤であるビリルビンが過酸化水素および発色剤と競合的に反応し、HbA1c(%)が低くなると考えられた。日常検査においてはDM-JACK Ex+の反応タイムコースのチェック機能を用いることで、ビリルビン高値検体における異常反応を検知することが可能である。そのため、ビリルビンが高値の場合には従来通りに遠心血を試料として用いることで影響を最小限にできると考えられた。併行精度の結果が

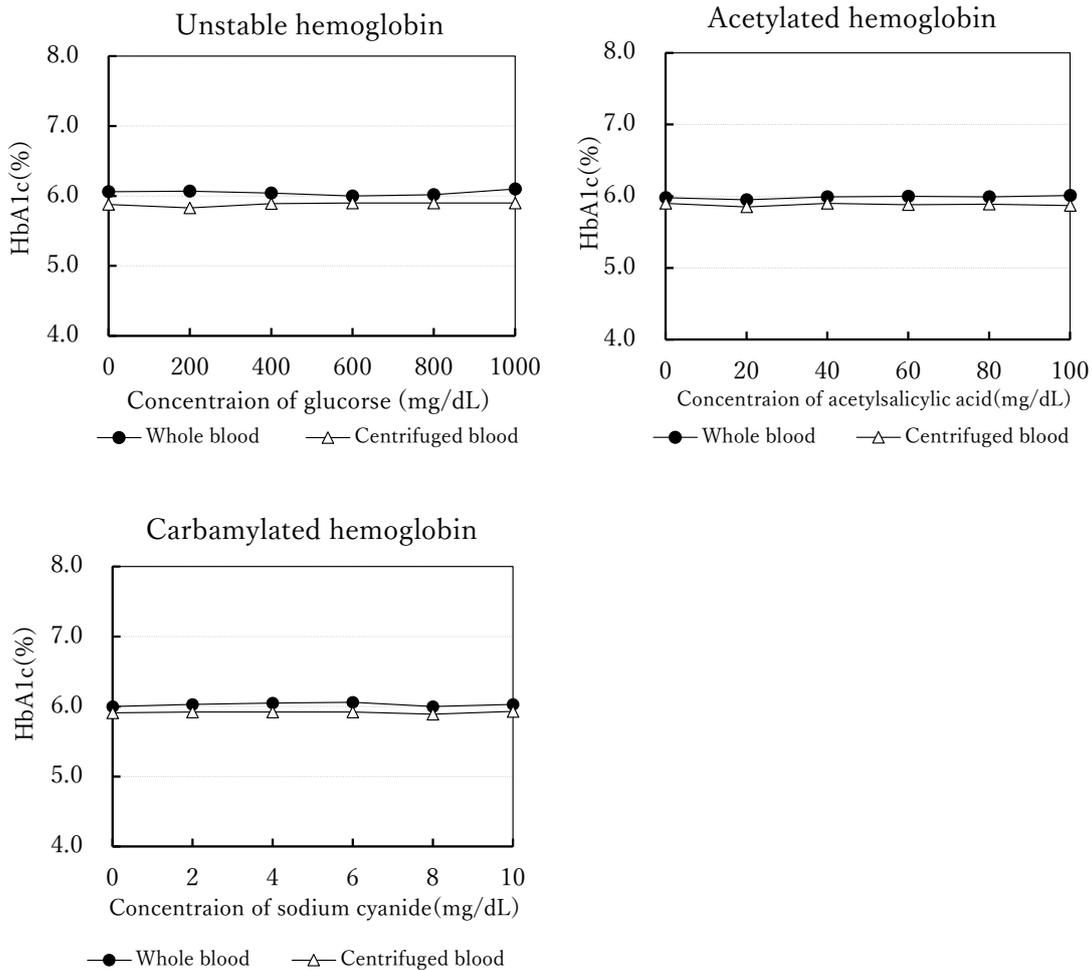


Fig. 5 Effects of modified hemoglobin

ら、検体のビリルビン濃度が10 mg/dL以上であった場合、遠心血を用いた方が望ましいと考えられる。

以上より、ML-HbA1cはNaF管全血試料においても十分な性能が確認された。本試薬の使用により、検体を遠心する必要がないことから、迅速に測定可能となり、日常検査を効率化できると考えられる。

## 5. 結語

ML-HbA1cはNaF管全血試料においても十分な性能が確認された。したがって本試薬を用いることにより、従来は困難であったNaF管全血試料での測定が可能となった結果、採血本数を増やすことなくHbA1cの検査を実施できる可能性が示唆された。

本論文の要旨は日本医療検査科学会第54回大会にて発表した。

なお本研究はキャノンメディカルダイアグノスティックス株式会社(旧ミナリスメディカル株式会社)との共同研究であり、使用した装置および試薬は提供されたものである。

## 文献

- 1) American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl 1):S97-110
- 2) Koga M, Okuda M, Inada S, et al. HbA1c levels measured by enzymatic assay during off-site health checkups are lower than those measured by on-site HPLC assay. *Diabetol Int.* 2020, 11:67-71
- 3) 桑克彦, 岡橋美貴子, 佐藤麻子ほか. 遠心処理後に測定するHbA1c測定法での採血管の取扱い(EDTA入り採血管の推奨)について. *糖尿病* 2021;64;336-339
- 4) 日本糖尿病学会, 日本臨床検査医学会, 日本臨床化学会. 遠心処理後に測定するHbA1c測定法での採血管取扱い(EDTA入り採血管推奨)について. 2021.  
[http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?content\\_id=238](http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?content_id=238)
- 5) 近藤大. 酵素法HbA1c測定試薬 メタポリード® HbA1cのご紹介. *生物試料分析* 2015;38;5:287-292

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

図と表は, あわせて10枚以内とする(図表は1枚, 400字に相当する)。

短報は刷り上がり2頁以内, 図と表はあわせて3枚以内とする。

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

上記の規定頁数を超過した場合はその分の実費を徴収する。

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-頁(通巻頁で最初と最後)。

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

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

〈単行本〉

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

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

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

〈抄録集〉

発表者名, 演題名, 抄録集名(学会誌名 発行年(西暦) 巻): 頁

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

(ただし, 基本的には本学会の抄録集より引用することとする)

## 別表 2 度量衡の単位

a) 接頭語には次のものを用いる。

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

b) 接頭語を二重に用いない。  $\mu\mu g$  ( $\gamma\gamma$ )  $\rightarrow pg$

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

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

e) 濃度に関する単位は, モル濃度は  $mol/L$  とし, 慣用として  $mol/L$  を  $M$  としてもよい。その他は  $mg/dL, g/dL, g/L$  などとするが, 分母を「L」におきかえることが望ましい。  $7 g/dL \rightarrow 70g/L, 100mg/dL \rightarrow 1 g/L (1,000mg/L)$  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)  $mol/min/L \rightarrow mol/(minL^{-1})$ , 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。

## 「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)が企業に属する場合)

著者名 : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ (共著者を含む)

論文題名 : \_\_\_\_\_

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

(本 COI 申告書は論文掲載後 2 年間保管されます)

(申告日) 年 月 日

筆頭著者・Corresponding author(連絡責任者) (署名) \_\_\_\_\_ ④  
(何れかに○)

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

## 特別賛助会員

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

アーケ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
セラビシオン・ジャパン(株)	220-0004	神奈川県横浜市西区北幸1-11-5 相鉄KSビル 9F
テルモ(株)	163-1450	東京都新宿区西新宿3-20-2 東京オペラシティタワー 49F
デンカ(株)	103-8338	東京都中央区日本橋室町2-1-1
東京貿易メデシス(株)	191-0052	東京都日野市東豊田1-14-21
東ソー(株)	104-8467	東京都中央区八重洲2-2-1
東洋鋼鈑(株)技術研究所	744-8611	山口県下松市東豊井1296
ニッポーメディカル(株)	102-0083	東京都千代田区麹町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
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
ピオメリユー・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
富士レボ(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
キヤノンメディカルダイアグノスティクス(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
ロシユ・ダイアグノスティクス(株)	105-0075	東京都港区港南1-2-70 品川シーズンテラス

(令和7年2月25日現在)

## 編集後記

本号がお手元に届くころは春の陽気に包まれた良い季節と存じます。本号は総説1編、第56回大会のシンポジウムの講演要旨6編、原著論文および技術論文各1編を掲載しております。

総説では建部順子先生に、ISO15189改訂第4版移行審査について記載いただきました。同様の作業が対応なご施設にはもちろんのこと、今後ISO15189の取得が必要になるかもしれないすべてのご施設の良い参考になることと存じます。

第56回大会のシンポジウムの講演要旨では、「臨床検査とAI」のシンポジウムでご講演いただきました先生方に執筆いただきました。佐藤正一先生には機械学習の基本プロセスと医療分野への応用について、伊藤弘康先生にはAI・ロボットについて、二田晴彦先生には臨床検査センターにおけるAIの利用について、山下英俊先生には順序回帰法から免

疫電気泳動像の判読におけるAIの利用について、それぞれご解説いただきました。シンポジウムにご参加いただきました先生方には知識の整理に、またシンポジウムにご参加できなかった先生方や、私のようなAIが苦手な皆様にも良いご参考になることかと思えます。

原著論文は福島紘子先生による反応過程近似解析ツールMiRuDaの検討について報告いただきました。この様な異常反応の検出は臨床化学・免疫学検査の信頼性の向上に役立つ可能性があります。また技術論文は高橋千由紀先生によるHbA1cの検討を報告いただきました。HbA1cの精度向上における良いヒントになることと思えます。

お忙しい中執筆いただいた先生方に深謝申し上げます。

(清宮正徳)

---

## 「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 横田浩充

編集委員 宇佐美陽子, 上岡樹生, 小飼貴彦, 清宮正徳, 汐谷陽子, 千本松孝明, 高橋 聡, 武村和哉, 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, 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50巻 第2号 (通巻第282号)

2025年4月1日発行

発行 一般社団法人 日本医療検査科学会

発行人 高橋 聡

事務所 〒113-0033 東京都文京区本郷4-2-5

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

ホームページ <https://jcls.or.jp> e-mail : [office@jcls.or.jp](mailto: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](mailto:t-gaku@gk9.so-net.ne.jp)

---

### 送付先変更等の手続きのご案内

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

---