

受付番号： 2022-1-498

課題名：

東北大学病院検査部における新規測定試薬および測定機器の評価（包括申請）

研究(1) 乳酸脱水素酵素（LDH）測定における JSCC 法・IFCC 法の相関性に関する研究

研究(2) 亜鉛測定試薬の基礎的検討及び臨床的有用性に関する研究

研究（3）血液細胞検査の基礎的検討および臨床的有用性に関する研究

研究（4）血球計数装置の基礎的検討および臨床的有用性に関する研究

研究（5）凝固検査装置および測定試薬の基礎的検討および臨床的有用性に関する研究

研究（6）新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の抗体検査キットの性能評価及び臨床的有用性に関する研究

研究（7）尿分析装置の性能評価と尿中細胞成分の臨床的有用性の検討

研究（8）抗 CD19 キメラ抗原受容体(CAR)発現 T 細胞検出キットの性能評価及び臨床的有用性に関する研究

研究（9）破碎赤血球の形態学的判定におけるばらつきの原因と収束方法に関する研究

研究（10）人工知能(AI)を用いた造血器疾患の診断に関する研究

研究（11）微生物培養同定・薬剤感受性検査装置の性能評価および Diagnostic stewardship への臨床的有用性に関する研究

研究 (12) HA-8190V を用いた異常ヘモグロビン検出の頻度と精度に関する研究

研究 (13) 血清 IL-6 測定を試薬評価並びに有用性評価に関する研究

研究 (14) 凝固検査における検査値の異常や装置の反応波形の異常を検出・分類する検査方法に関する研究

研究 (15) 血中活性型レニン濃度及びアルドステロン濃度測定における検査材料の違いによる影響調査

研究 (16) 臨床化学自動分析装置(TBA-FX8)における反応波形異常検知機能の評価

研究 (17) 血中フェリチン測定試薬の装置 (試薬) 間差に関する研究

## 1. 研究の対象

研究 (1) 2019 年 10 月から 2019 年 12 月に東北大学病院で臨床判断のために LDH 測定依頼のあった患者

研究 (2) 2019 年 11 月から 2020 年 9 月に東北大学病院で臨床判断のために亜鉛測定依頼のあった患者及び亜鉛を投与した患者

研究 (3) 2020 年 1 月から 2021 年 3 月に東北大学病院で臨床診断のために細胞抗原検査依頼のあった患者

研究 (4) 2020 年 7 月から 2021 年 7 月に東北大学病院で臨床診断のために血算および血液像の検査依頼のあった患者

研究 (5) 2020 年 7 月から 2021 年 7 月に東北大学病院で臨床診断のために凝固線溶検査依頼のあった患者

研究 (6) 2020 年 3 月から 2022 年 3 月に新型コロナウイルス SARS-CoV-2 感染が診断された東北大学病院の患者とする。

研究(7) 2020年12月から2022年3月に東北大学病院に通院する患者で臨床診断のために尿検査依頼があった患者とする。

研究(8) 2020年12月から2022年3月に東北大学病院の患者（抗CD19キメラ抗原受容体(CAR)発現T細胞による治療を受けた患者）とする。

研究(9) 2021年2月から2024年9月に東北大学病院で臨床診断のために血算および血液像の検査依頼のあった患者

研究(10) 2010年4月から2024年9月に東北大学病院で臨床診断のために骨髄検査の依頼のあった患者

研究(11) 2010年4月から2024年9月に東北大学病院で臨床診断のために微生物検査の依頼のあった患者

研究(12) 2020年4月から2024年9月に東北大学病院で臨床診断のためにヘモグロビンA1c (HbA1c) 測定依頼のあった患者

研究(13) 2021年8月から2024年9月に東北大学病院で臨床判断のために感染症バイオマーカーの測定依頼のあった患者

研究(14) 2022年6月から2024年9月に東北大学病院で臨床診断のために凝固線溶検査依頼のあった患者

研究(15) 2021年11月から2021年12月に東北大学病院で臨床判断のために活性型レニン濃度及びアルドステロン濃度測定依頼のあった患者

研究(16) 2021年6月から2024年12月に東北大学病院で臨床判断のために生化学検査依頼のあった患者

研究(17) 2022年1月から2022年5月に東北大学病院で臨床判断のために血清フェリチン濃度測定依頼のあった患者

## 2. 研究期間

2019年10月（倫理委員会承認後）～2024年9月

### 3. 研究目的

- 研究(1) 乳酸脱水素酵素（以下 LDH）の測定法は、日本臨床化学会 (JSCC)法を現在使用しているが、日本臨床化学会主導のもと、来年度から国際的に主流である国際臨床化学連合 (IFCC)法への移行が順次進められる方針となっている。前者はジエタノールアミン緩衝液、後者は N-メチル-グルカミン緩衝液を使っている点で、この 2 法では LDH の各アイソザイムに対する反応性が異なるため、アイソザイム含有率の違いにより測定値に影響を及ぼすことが報告されている。今回 2 法における相関性を解析し、院内検査導入の妥当性を確認することを目的とする。
- 研究(2) 栄養状態の指標として用いられる亜鉛について、院内検査導入を目的とし、試薬の基本的性能試験及び臨床的有用性を検証することを目的とする。
- 研究(3) 血液細胞を詳細に解析するため、診断・治療に有用なマーカーを検索することを目的とする。また、その臨床的有用性を検証することを目的とする。
- 研究(4) 血球計数装置の性能を評価するとともに診断・治療に有用な情報を検索することを目的とする。また、その臨床的有用性を検証することを目的とする。
- 研究(5) 凝固検査装置および試薬の性能を評価するとともに診断・治療に有用な情報を検索することを目的とする。また、その臨床的有用性を検証することを目的とする。
- 研究(6) 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の既感染を調べる抗体検査キットの性能を評価し、その臨床的有用性を検証することを目的とする。
- 研究(7) 尿分析装置の性能を評価するとともに診断・治療に有用な情報を検索することを目的とする。また、臨床的有用性を検証する事を目的とする。
- 研究(8) 抗 CD19 キメラ抗原受容体 (CAR) 発現 T 細胞検出キットの性能を評価し、その臨床的有用性を検証することを目的とする。
- 研究(9) 破碎赤血球は、血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP) /溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome : HUS) の総称とされる血栓性微小血管障害症 (thrombotic microangiopathy : TMA) の診断において重要な赤血球形態である。破碎赤血球の判定基準がいくつか提唱されているが、

形態は多彩であり観察者の主観により判定にばらつきが生じる。血球計数装置による破碎赤血球検出能は目視判定の結果で評価されるため、形態学的判定のばらつきを収束させることは適切な機器の評価につながる。

本研究は、細胞形態観察で生じる主観について認知科学的なアプローチにより原因を追究するとともに特定された原因から形態学的判定基準を考案、判定を収束させ測定機器の評価を適正化することを目的とする。

研究(10) 造血器疾患の診断において骨髓塗抹標本の細胞識別は最も重要な検査の1つである。しかしながら、骨髓塗抹標本の形態評価と細胞分類、計数作業は手動で行われているのが現状である。本研究計画では、aetherAI社の人工知能(AI)に基づいた新たな血球分類装置(aetherAI Hema)の造血器疾患の診断における有用性の検討を目的とする。

研究(11) 微生物検査用検体から培養される微生物に対して行われる同定および薬剤感受性検査装置の性能を評価し、得られた結果のDiagnostic stewardship(検査の感度や特異度、コスト等を踏まえ、患者や病態に応じた検査を適切に選定し、検体の採取・保管・運搬や、検査結果の報告を適切に行うことによる診療支援)への臨床的有用性を検証することを目的とする。

研究(12) 分離分析に用いられるHPLC法では、ヘモグロビンの分画を分離することで多くの情報を得ることができる。クロマトグラムの特徴からHbA1c値が血糖等、他のコントロール指標と合わない原因を推定することができ、検体の多様性に応じた柔軟な糖尿病検査を実現する可能性が期待できる。

今回、HbA1cの検査機器であるHA-8190Vのヘモグロビン分離解析機能を用い、これまで検出出来なかった異常ヘモグロビンの検出頻度と検出精度を確認することを目的とする。

研究(13) インターロイキン6(IL-6)は、侵襲に対する生体反応の制御に関する主要な炎症性サイトカインであり、炎症の重要度の把握や臓器障害の予測に有用とされる。救急搬送された患者、集中治療を要する患者又は集中治療管理下の患者において、全身性炎症反応症候群と診断した、又は疑われる場合の重症度判定の補助を目的としたIL-6測定に対し、2021年1月に保険収載がなされた。

今回、酵素免疫測定法(ECLIA法)によるIL-6測定試薬の試薬評価並びに炎症の早期診断マーカーとしての有用性を検証することを目的とする。

研究(14) 凝固検査における検査値の異常や装置の反応波形の異常を検出・分類する検査方法の構築やその臨床的有用性を検証することを目的とする。

研究(15) 現在、高血圧診療に用いられるガイドラインでは、血中活性型レニン濃度及びアルドステロン濃度の測定材料は血漿を用いることとされている。近年発売された測定試薬では、検査材料が血漿のみならず血清でも測定することが可能となっているが、血清検体での測定は、まだ浸透していないのが現状である。

今回、血中活性型レニン濃度及びアルドステロン濃度測定における血漿・血清検体による測定値を比較し、材料による測定値への影響がないことを確認することを目的とする。

院内検査で実施する際、多くの場合が上記検査のために血漿検体用の採血が必要となっており、材料を選択できるようになることで採血に必要な本数が減らせるメリットが考えられる。

研究(16) 臨床化学自動分析装置(TBA-FX8)において、反応波形異常検出の機能を評価・検証し、機能の向上を目指すことを目的とする。

研究(17) 臨床検体を用い、各血中フェリチン測定試薬の相関性(4社)を比較し、各メーカーの試薬特性を評価することを目的とする。

#### 4. 研究方法

研究(1) 本研究は、臨床判断のためにLDH測定依頼のあった患者検体(対象;約1,000例)の残余検体を用いて、現行法(JSCC法)と研究対象試薬(IFCC法)による測定値を回帰分析(直線回帰、または、線形関係式であるDemingの回帰、標準主軸回帰)し、比較評価する。

さらに、相関性の有意差の有無を評価し、乖離が生じた場合の原因については、基礎疾患、アイソザイム解析からその要因を調査する

研究(2) 本研究は、臨床判断のために亜鉛測定依頼のあった患者検体(対象;約100例)の残余検体を用いて、現行法(原子吸光法)と検討試薬(キレート法)による測定値を回帰分析(直線回帰、または、線形関係式であるDemingの回帰、標準主軸回帰)し、比較評価する。

また、当院検査室に提出された残血清を用い、亜鉛と他項目との関連を網羅的に解析し、亜鉛測定における関連項目を探索する。

- 研究(3) 通常診療で採取された残余末梢血・骨髄液を使用し、新規項目（CD38, CD58, CD81, CD73, CD86, CD123, CD200）を測定する（対象；約 100 例）。その結果を詳細に解析し、論文等で公表する。
- 研究(4) 通常診療で採取された残余末梢血を使用し、血球計数装置の各測定モードで血球計数および血球分類の測定を行う（対象；約 1000 例）。疾患群と正常対象群の測定情報について有意差検定を行い、診断・治療に有用な情報を抽出するとともに、WDF および WPC 測定モードによる異常細胞の検出能力、PLT-F 測定モードによる血小板凝集の検出能力などを検証する。
- 研究(5) 通常診療で採取された残余末梢血を使用し、PT、APTT などの凝固線溶検査項目の測定を行う（対象；約 1000 例）。疾患群と正常対象群の測定数値データについて有意差検定を行い、診断・治療に有用な情報を抽出する。また疾患群と正常対象群の凝固波形を解析し、凝固波形がスクリーニングに使用できるか検証する。
- 研究(6) 東北大学病院で SARS-Cov-2 感染が診断された患者を対象に、血液検査の残余検体を用いて抗体測定を行う（対象；約 10 例）。
- 研究(7) 通常診療で採取された残余検体を使用し、目視法と尿分析装置の各測定モードを用いて尿中有形細胞数および分類の測定を行う（約 1,000 例）。患者のカルテ情報を同時に検討して形態と病態との関連を明らかにするため、疾患群と正常対象群の測定情報について有意差検定を行い、診断・治療に有用な情報を抽出。尿所見からの疾患別出現率や治療反応性、相関性を検討する。また機器のリサーチ項目である Atyp. C 項目における変性細胞の検出能力などを検証する。
- 研究(8) 東北大学病院で抗 CD19 キメラ抗原受容体 (CAR) 発現 T 細胞による治療を受けた患者を対象に、血液検査の残余検体を用いて抗 CD19 キメラ抗原受容体 (CAR) 発現 T 細胞の測定および解析を行う（対象；約 20 例）。
- 研究(9) 通常診療で採取された残余末梢血を使用し、作製した血液塗抹標本から血液細胞を撮影する。赤血球画像を複数の観察者に提示し判定させる。対象画像から捉えた特徴、判定根拠となる特徴を回答させ、観察者が特徴分析プロセスで特徴をどのように扱うかを特定する。また画像解析ソフトを使用して赤血球形態を計測し、視覚的にとらえる特徴を定量化する。得られた情報から、観察者が扱う特徴のバリエーションと判定プロセスから形態判定に生じるばらつきの原因

因を特定し、判定を収束させる判定基準を考案する。考案した判定基準を使用した群と使用しない群に分けて画像サーベイを行い、判定の収束効果を検証する。

血液像で判定基準のもと破碎赤血球の出現を特定した検体について、顕微鏡下で算出した破碎赤血球の出現率と血球計数装置の IP メッセージを比較することで装置の検出能を評価する（対象：約 1,000 例）。

研究(10) 通常診療で採取された残余骨髓血を使用し、作製した骨髓塗抹標本の目視所見から臨床診断を行う。骨髓塗抹標本の画像と当院での診断に関する情報を aetherAI 社に送付し、aetherAI Hema に提示し判定させる（対象：約 100 例）。その後、東北大学病院検査部に aetherAI Hema を導入し妥当性を検討する。

研究(11) 通常診療で採取された残余検体ならびに発育した微生物を用いて同定・薬剤感受性試験を行う（約 1,000 例）。その結果を詳細に解析し、感染症あるいは検査や診断に関係する学会あるいは雑誌にて公表する。

研究(12) 本研究は、臨床判断のために HbA1c 測定依頼のあった患者検体（対象：約 20,000 例）の残余検体を用いて、HA-8190V の分離解析を行い、異常ヘモグロビンの検出頻度を調査する。また、異常ヘモグロビンが検出された検体について、さらに高分離ができる測定系を用い、HA-8190V の解析と比較することで、HA-8190V 解析の精度と有用性を比較評価する。

研究(13) 本研究は、臨床判断のために感染症バイオマーカー（PCT、CRP、SAA）測定依頼のあった患者の残余検体を用いて実施する（約 500 例）。残余血清中の IL-6 の測定を行い、IL-6 の経時変化、他のバイオマーカーと関連性を確認し、炎症早期診断マーカーとしての有用性を評価する。試薬評価は日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会「バリデーション指針」に基づいて実施する。

研究(14) 通常診療で凝固線溶検査（PT、APTT、Fbg、FDP、D ダイマー）を実施した患者検体のうち、検査値の異常や装置の反応波形の異常が疑われる検体を抽出する（対象：約 1000 例）。残余末梢血を使用し、追加検査として物理的検出法による凝固時間の測定、凝固線溶検査項目（PT、APTT、Fbg、FDP、D ダイマー、凝固因子、抗凝固薬濃度など）の測定、免疫グロブリン試験、ウェスタンブロット法による線溶分画の確認等を行う。異常が認められた検体について、装置の

反応波形、測定データ、臨床所見との関係性について解析し、異常値や異常反応を検出・分類する検査法の構築やその方法の臨床的有用性を検証する。

研究(15) 本研究は、臨床判断のために血中活性型レニン濃度及びアルドステロン濃度測定依頼のあった患者検体（対象；約 500 例）の残余検体を用いて、血漿・血清での測定値を比較し、統計解析から材料による測定値への影響を評価する。

研究(16) TBA-FX8 の反応波形異常検知機能を有効にし、東北大学病院検査部が提供する臨床データを共同研究機関であるキヤノンメディカルシステムズが受け、反応波形異常検出機能に適用し、その機能の分析・検証を行う。検査部ではその分析結果に関して臨床的観点から評価・アドバイスを行う（対象；約 1000 例）。

研究(17) 本研究は、臨床判断のために血清フェリチン濃度測定依頼のあった患者検体（対象；約 200 例）の残余検体を用いて、デンカ社、Abbott 社、富士レビオ社、ロシュ・ダイアグノティクス社の計 4 社で血中フェリチン濃度を測定し、相関性を比較する。由来の異なるフェリチンが各社試薬の反応性に影響があるか、試薬特性を評価する。

## 5. 研究に用いる試料・情報の種類

研究(1) 情報：病歴、治療歴、検査結果、カルテ番号 等  
試料：血液

研究(2) 情報：病歴、治療歴、検査結果、カルテ番号 等

研究(3) 試料：末梢血、骨髓液  
情報：性別、年齢、病歴、治療歴、カルテ番号 等

研究(4) 情報：性別、年齢、病歴、治療歴、カルテ番号 等  
試料：末梢血

研究(5) 情報：性別、年齢、病歴、治療歴、カルテ番号 等  
試料：末梢血

研究(6) 情報：性別、年齢、病歴、治療歴、カルテ番号 等  
試料：末梢血

研究(7) 情報：性別、年齢、病歴、治療歴、カルテ番号 等  
試料：尿

研究(8) 情報：性別、年齢、病歴、治療歴、カルテ番号 等  
試料：末梢血または骨髄

研究(9) 情報：性別、年齢、病歴、治療歴、カルテ番号 等  
試料：末梢血

研究(10) 情報：性別、年齢、病歴、治療歴、カルテ番号 等  
試料：骨髄血（骨髄塗沫標本）

研究(11) 試料：微生物検査に用いられた廃棄前の残余検体ならびに発育した微生物  
情報：性別、年齢、臨床診断、微生物検査前の病歴、身体所見 等  
微生物検査後の臨床経過：感染症の発症・種類・治療内容、身体所見  
臨床検査結果：血液学的検査・生化学免疫学的検査・一般検査・微生物学的検査

研究(12) 情報：病歴、治療歴、検査結果、カルテ番号 等

研究(13) 情報：病歴、治療歴、検査結果、カルテ番号 等

研究(14) 情報：性別、年齢、病歴、治療歴、カルテ番号 等  
試料：末梢血液

研究(15) 情報：病歴、治療歴、検査結果、カルテ番号 等

研究(16) 情報：病歴、治療歴、検査結果、カルテ番号 等

研究(17) 情報：病歴、治療歴、検査結果、カルテ番号 等

## 6. 外部への試料・情報の提供

研究(1) 一部検体においては「匿名化して個人が特定できない状態の残余検体」を共同研究機関（シノテスト）へ試料提供し、LDH アイソザイム解析を依頼。授受に関する記録および対応表は本学で管理する。

研究(2)～(9)、(11)、(13)、(15)、(17) なし

研究(10) aetherAI 社に骨髓塗抹標本の写真及び疾患情報の提供を行う。

研究(12) 一部検体においては「匿名化した残余検体」を共同研究先へ試料提供し、ヘモグロビンの高分離解析を依頼する。

研究(14) 一部検体においては「匿名化して個人が特定できない状態の残余検体」を共同研究機関（シスメックス株式会社）へ試料提供し、凝固線溶系に関わる項目、非特異的反応物質に関わる項目の解析を依頼。その際に、患者の基本情報（年齢、性別、診療科など）、疾患情報、投薬情報、既存の検査結果などの情報提供を行う。授受に関する記録および対応表は本学で管理する。

研究(16) TBA-FX8 から得られた異常反応波形に関するデータを共同研究機関であるキャンノンメディカルシステムズ株式会社に提供し、詳細な解析を依頼する。

## 7. 研究組織

研究(1)～(2) 共同研究機関：あり

- ・機関名：株式会社 シノテスト
- ・研究責任者等の氏名：飯塚直美

研究(3)～(9)、(11)、(15) 共同研究機関：なし

研究(10) 共同研究機関：あり

- ・機関名：aetherAI Co., Ltd
- ・研究責任者等の氏名：Chao-Yuah, Yeh

研究(12) 共同研究機関：あり

- ・機関名：アークレイマーケティング株式会社
- ・研究責任者等の氏名：柴崎 涼

研究(13) 共同研究機関：あり（試薬提供）

- ・機関名：ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社
- ・研究責任者等の氏名：矢邊 誠

研究(14)共同研究機関：あり

・機関名：シスメックス株式会社

・研究責任者等の氏名：黒野 浩司

研究(16)共同研究機関：あり

・機関名：キャノンメディカルシステムズ株式会社

・研究責任者等の氏名：上野 岳

研究(17)共同研究機関：あり

・機関名：デンカ株式会社

・研究責任者等の氏名：林 直篤

## 8. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。  
ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、  
研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

研究責任者：

東北大学大学院医学系研究科・血液免疫病学分野

東北大学病院・検査部

張替 秀郎

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

研究(1) 東北大学病院・診療技術部・検査部門

佐々木 克幸

〒980-8574

住所 仙台市青葉区星陵町 1-1 TEL 022-717-7380

研究(2)～(17) 東北大学病院・検査部

藤原 亨

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1 番 1 号

TEL 022-717-8658

#### ◆個人情報の利用目的の通知に関する問い合わせ先

保有個人情報の利用目的の通知に関するお問い合わせ先：「8. お問い合わせ先」

#### ※注意事項

以下に該当する場合にはお応えできないことがあります。

<人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の1(3)>

- ①利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ②利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、当該研究機関の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合

#### ◆個人情報の開示等に関する手続

本学が保有する個人情報のうち、本人の情報について、開示、訂正及び利用停止を請求することができます。

保有個人情報とは、本学の役員又は職員が職務上作成し、又は取得した個人情報です。

- 1) 診療情報に関する保有個人情報については、東北大学病院事務部医事課が相談窓口となります。詳しくは、下記ホームページ「配布物 患者さまの個人情報に関するお知らせ」をご覧ください。（※手数料が必要です。）

【東北大学病院個人情報保護方針】

<http://www.hosp.tohoku.ac.jp/privacy.html>

- 2) 1)以外の保有する個人情報については、所定の請求用紙に必要事項を記入し情報公開室受付窓口に提出するか又は郵送願います。詳しくは請求手続きのホームページをご覧ください。（※手数料が必要です。）

【東北大学情報公開室】

<http://www.bureau.tohoku.ac.jp/kokai/disclosure/index.html>

#### ※注意事項

以下に該当する場合には全部若しくは一部についてお応えできないことがあります。

<人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の2(1)>

- ①研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ②研究機関の研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合
- ③法令に違反することとなる場合