

全自動血液凝固測定装置 CS-2500 の基礎的評価

岩嶋 真之, 佐久間 彩加, 菅沼 奈穂子,
小川 久美子, 北村 則子, 篠原 和幸

日本赤十字社 長浜赤十字病院 検査部：滋賀県長浜市宮前町 14 番 7 号 (〒 526-8585)

要 旨

全自動血液凝固測定装置 CS-2500 (以下, CS-2500; シスメックス株式会社) は全自動血液凝固測定装置 CS-2100i の後継機種として開発された血液凝固・線溶検査測定装置である。最上位機種である CS-5100 の画面デザインや操作性を継承し, 従来機種の CS-2100i から新たな機能が追加された高機能デスクトップモデルである。

当院ではコアグレックス 800 (以下, CR800; シスメックス株式会社) をルーチン使用しており, 今回, CS-2500 の導入に伴い, 基礎的評価を行った。

同時再現性, 日差再現性, 共存物質の影響, 希釈直線性 (Fbg, FDP, D ダイマー), および相関性の結果は良好であった。またオンボード安定性 (AT) は CR800 に比べて非常に良好であり, CR800 にはなかったキャップピアシング機能などと併せて, ルーチン検査の効率化が期待できる。

キーワード 全自動血液凝固測定装置, CS-2500, オンボード安定性, キャップピアシング

はじめに

凝固・線溶検査は, 出血傾向・血栓症・DIC などの緊急性を要する病態や疾患の診断に用いられるため, 緊急性が高く, 24 時間の対応が求められている。

当院での血液凝固・線溶検査は全自動血液凝固分析装置コアグレックス 800 を用いて測定を行ってきたが, 今回, 新たに発売された全自動血液凝固測定装置 CS-2500 を導入した。

導入に際し, プロトロンビン時間 (PT), 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT), フィブリノゲン (Fbg), ヘパプラスチンテスト (HPT), アンチトロンビン (AT), フィブリン・フィブリノゲン分解産物 (FDP), D ダイマー (DD) を測定することで, CS-2500 の基礎的評価を行ったので報告する。

材料と方法

1. 対象

当院, 検査部に提出された 3.2% クエン酸ナトリ

ウム加患者血漿および市販のコントロール血漿を試料として用いた。

2. 検討装置

全自動血液凝固測定装置 CS-2500 を用いて測定した。比較対照として, 全自動血液凝固分析装置 CR800 を用いた。

3. 検討試薬

検討装置, 比較対照装置それぞれで用いた検討試薬は, 表 1 に示すとおりである。

方法および結果

1. 再現性

同時再現性は, 凝固法項目 (PT, APTT, Fbg, HPT) および合成基質法項目 (AT) においてコアグトロール K/IX (シスメックス社) を, 免疫比濁法項目 (FDP, DD) では 2 濃度の線溶系コント

ロール（シスメックス社）を用いて、各 20 回連続測定した。また、日差再現性は、同コントロールを各 5 回連続測定で 5 日間測定した。

同時再現性の変動係数（CV）は、凝固法で 0.23 ~ 4.84 %，合成基質法で 2.36 ~ 4.59 %，免疫比濁法

で 1.35 ~ 4.01 %と良好であった（表 2）。

日差再現性の変動係数（CV）は、凝固法で 0.72 ~ 5.10 %，合成基質法で 2.87 ~ 4.67 %，免疫比濁法で 1.72 ~ 3.86 %と良好であった（表 3）。

表 1. 検討試薬

	検討 (CS-2500)	比較対照 (CR800)
PT	トロンボレル S ^(*)	トロンボレル S ^(*)
APTT	トロンボチェック APTT-SLA ^(*)	トロンボチェック APTT-SLA ^(*)
Fbg	トロンボチェック Fib (L) ^(*)	トロンボチェック Fib (L) ^(*)
HPT	複合因子・H「コクサイ」 ^(*)	複合因子・H「コクサイ」 ^(*)
AT	エルシステム AT III ^(*)	テストチーム S AT III ^(*)
FDP	リアスオート P-FDP ^(*)	エルピア FDP-P ^(*)
DD	リアスオート・D ダイマーネオ ^(*)	エルピアエース D-D ダイマー II ^(*)

*1：シスメックス社，*2：積水メディカル社，*3：LSI メディエンス社

表 2. 同時再現性

コアグトロール IX (n=20)

	PT (sec)	PT (%)	PT INR	APTT (sec)	Fbg (mg/dL)	HPT (%)	AT (%)
Mean	12.63	88.60	1.060	28.40	286.89	99.80	97.33
SD	0.113	1.627	0.0076	0.065	5.329	0.962	2.297
CV	0.89%	1.84%	0.72%	0.23%	1.86%	0.96%	2.36%

コアグトロール IIX (n=20)

	PT (sec)	PT (%)	PT INR	APTT (sec)	Fbg (mg/dL)	HPT (%)	AT (%)
Mean	20.42	35.87	1.678	111.23	102.77	33.39	30.91
SD	0.270	0.695	0.0217	0.799	4.978	0.332	1.418
CV	1.32%	1.94%	1.29%	0.72%	4.84%	1.00%	4.59%

線溶系コントロール・L (n=20)

	FDP (μg/mL)	DD (μg/mL)
Mean	6.52	1.90
SD	0.217	0.076
CV	3.32%	4.01%

線溶系コントロール・H (n=20)

	FDP (μg/mL)	DD (μg/mL)
Mean	30.09	10.36
SD	0.415	0.139
CV	1.38%	1.35%

表3. 日差再現性

コアグトロール IX (5日間)

	PT (sec)	PT (%)	PT INR	APTT (sec)	Fbg (mg/dL)	HPT (%)	AT (%)
Mean	12.30	93.72	1.030	28.52	275.24	98.98	95.38
SD	0.188	2.899	0.0157	0.205	6.381	2.577	2.736
CV	1.53%	3.09%	1.52%	0.72%	2.32%	2.60%	2.87%

コアグトロール IIX (5日間)

	PT (sec)	PT (%)	PT INR	APTT (sec)	Fbg (mg/dL)	HPT (%)	AT (%)
Mean	20.22	36.39	1.663	111.31	104.53	33.24	30.62
SD	0.402	1.071	0.0337	2.450	5.332	0.380	1.430
CV	1.99%	2.94%	2.03%	2.20%	5.10%	1.14%	4.67%

線溶系コントロール・L (5日間)

	FDP (μ g/mL)	DD (μ g/mL)
Mean	6.45	1.85
SD	0.214	0.071
CV	3.32%	3.86%

線溶系コントロール・H (5日間)

	FDP (μ g/mL)	DD (μ g/mL)
Mean	29.78	10.43
SD	0.513	0.189
CV	1.72%	1.81%

2. 共存物質の影響

干渉チェック A プラス (シスメックス社) を用い、それぞれ 2 濃度のコントロールに溶血ヘモグロビン、乳び、遊離型ビリルビン (ビリルビン F)、抱合型ビリルビン (ビリルビン C) を添加して、共存物質の影響を確認した。コントロールは凝固法項目 (PT, APTT, Fbg, HPT) および合成基質法項目 (AT) においてコアグトロール IX/IIX (シスメックス社) を用いた。ただし、Fbg の異常値においては、Fbg 濃度を考

慮してコアグ QAP コントロール IX (シスメックス社) を使用した。また、免疫比濁法項目 (FDP, DD) には 2 濃度の線溶系コントロール (シスメックス社) を用いた。

すべての項目において、溶血ヘモグロビンは 509mg/dL、乳びは 1,400FTU、ビリルビン F は 20.0mg/dL、ビリルビン C は 21.1mg/dL まで測定値に影響は認められなかった (図 1)。

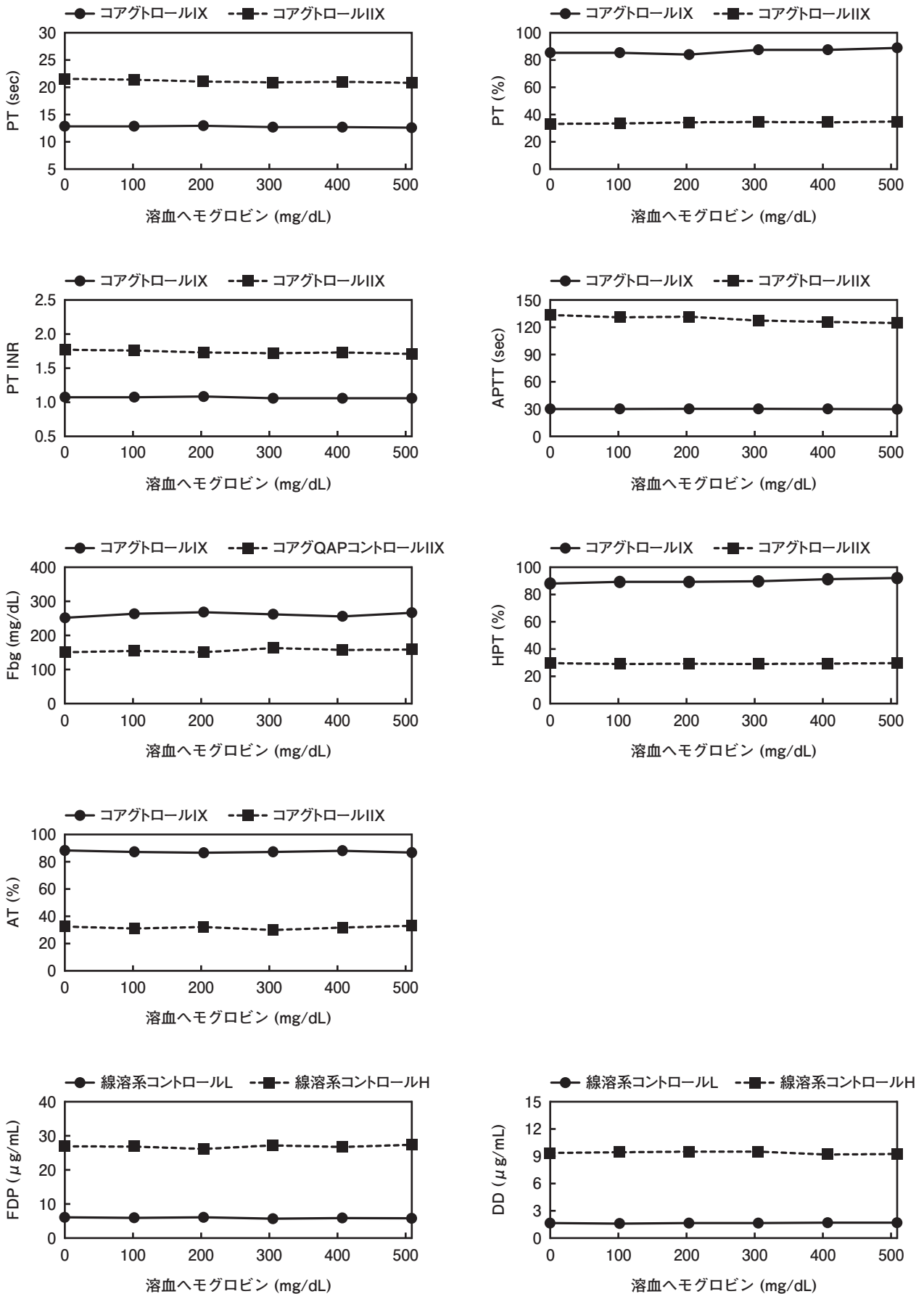


図 1-A. 共存物質の影響 (溶血ヘモグロビン)

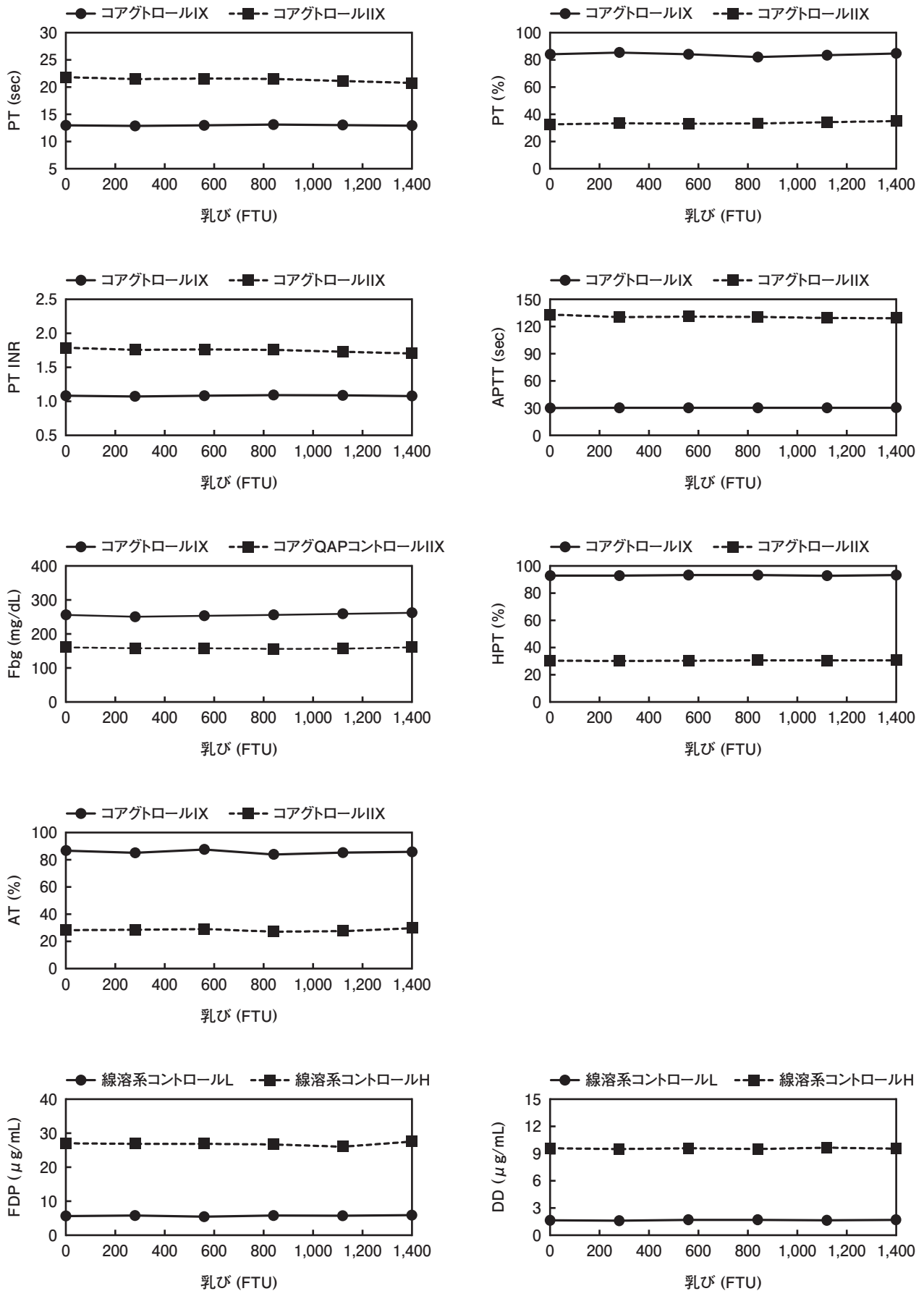


図 1-B. 共存物質の影響 (乳び)

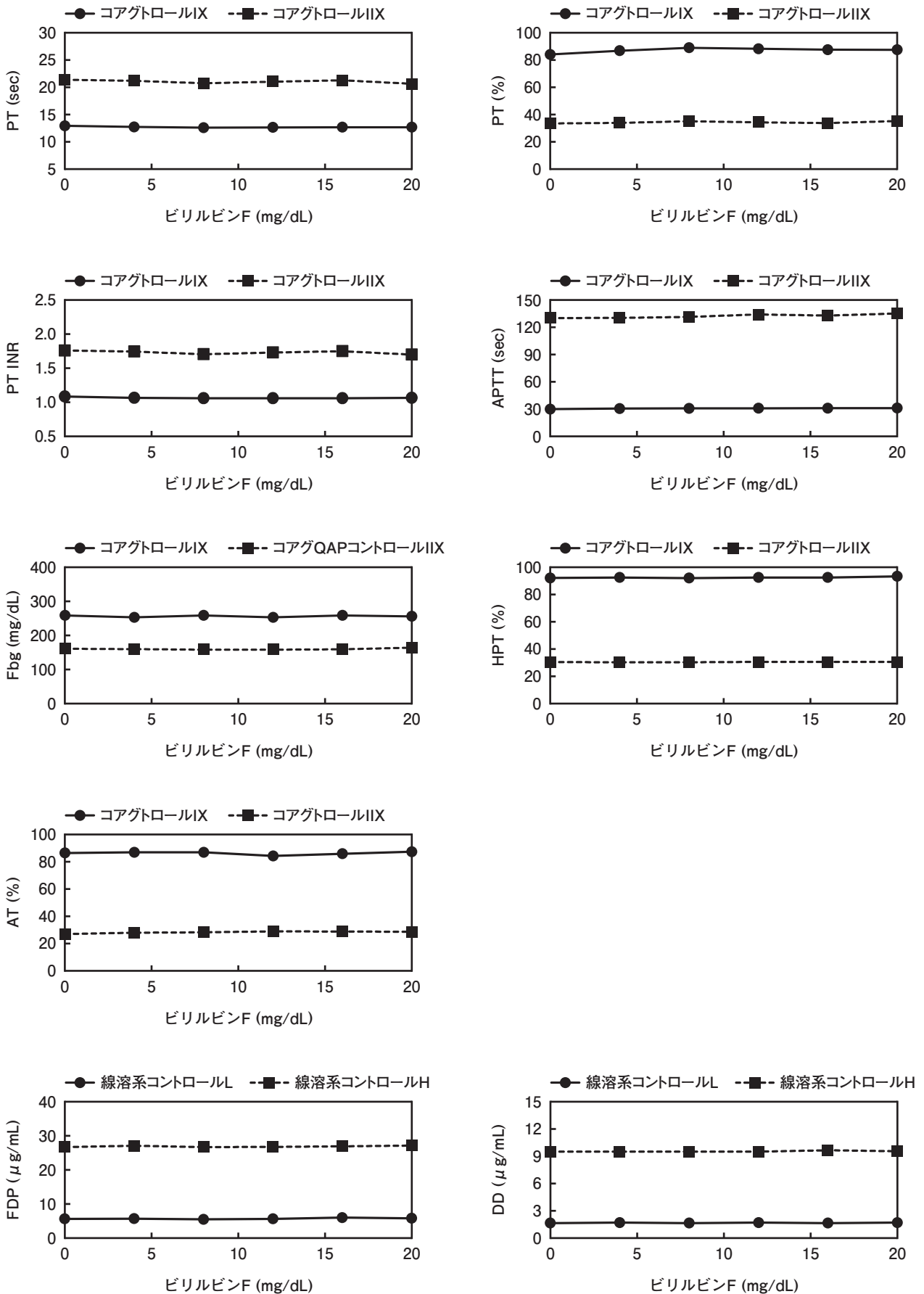


図 1-C. 共存物質の影響 (遊離型ビリルビン)

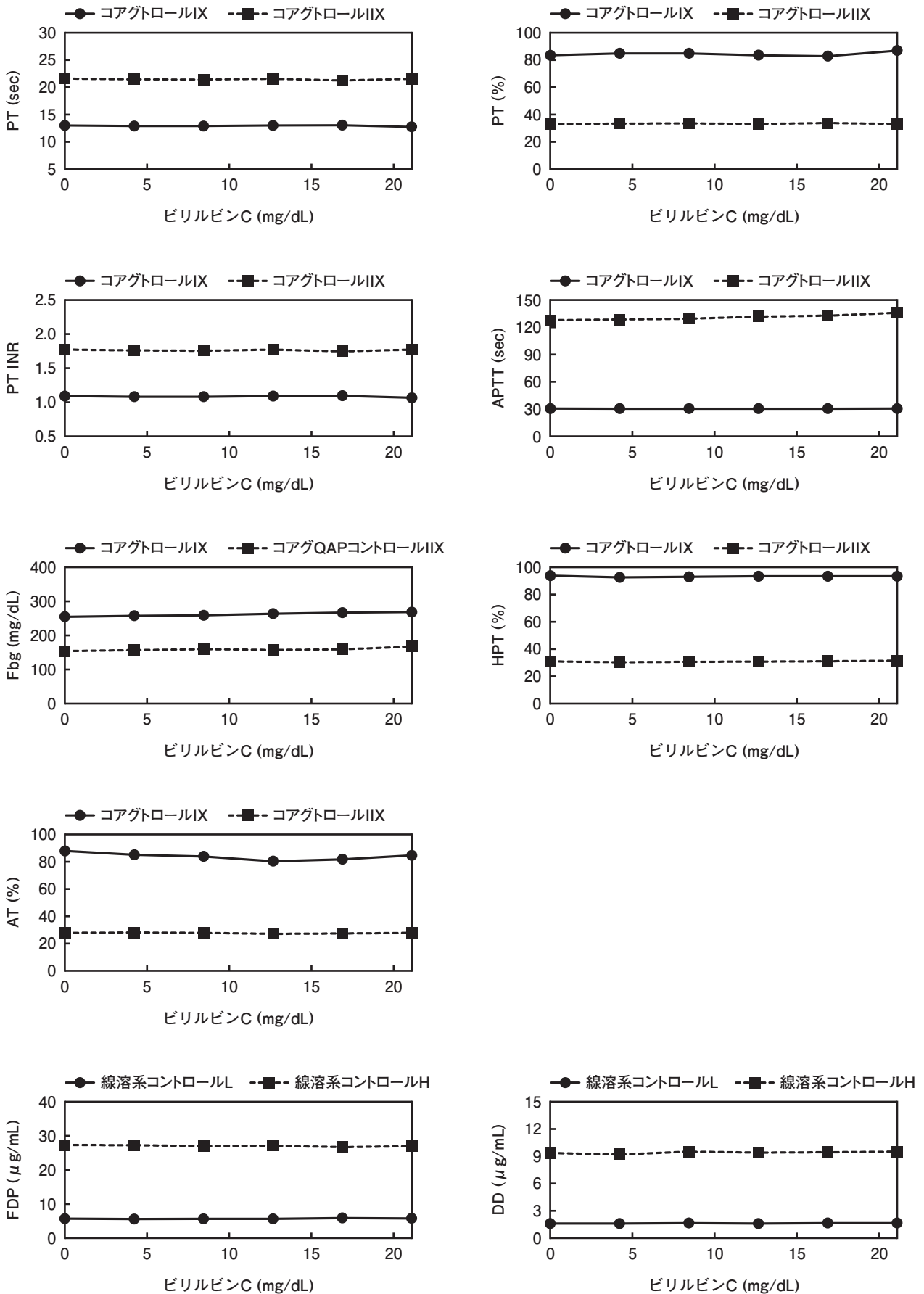


図 1-D. 共存物質の影響 (抱合型ビリルビン)

3. 希釈直線性

Fbg は高濃度患者血漿をオーレンベロナール緩衝液で段階希釈して検討した。FDP、DD は高濃度試料を線溶系希釈液で段階希釈して検討した。

Fbg は約 700mg/dL まで、FDP は約 120 μ g/mL まで、DD は約 100 μ g/mL までの良好な直線性を示した(図2)。

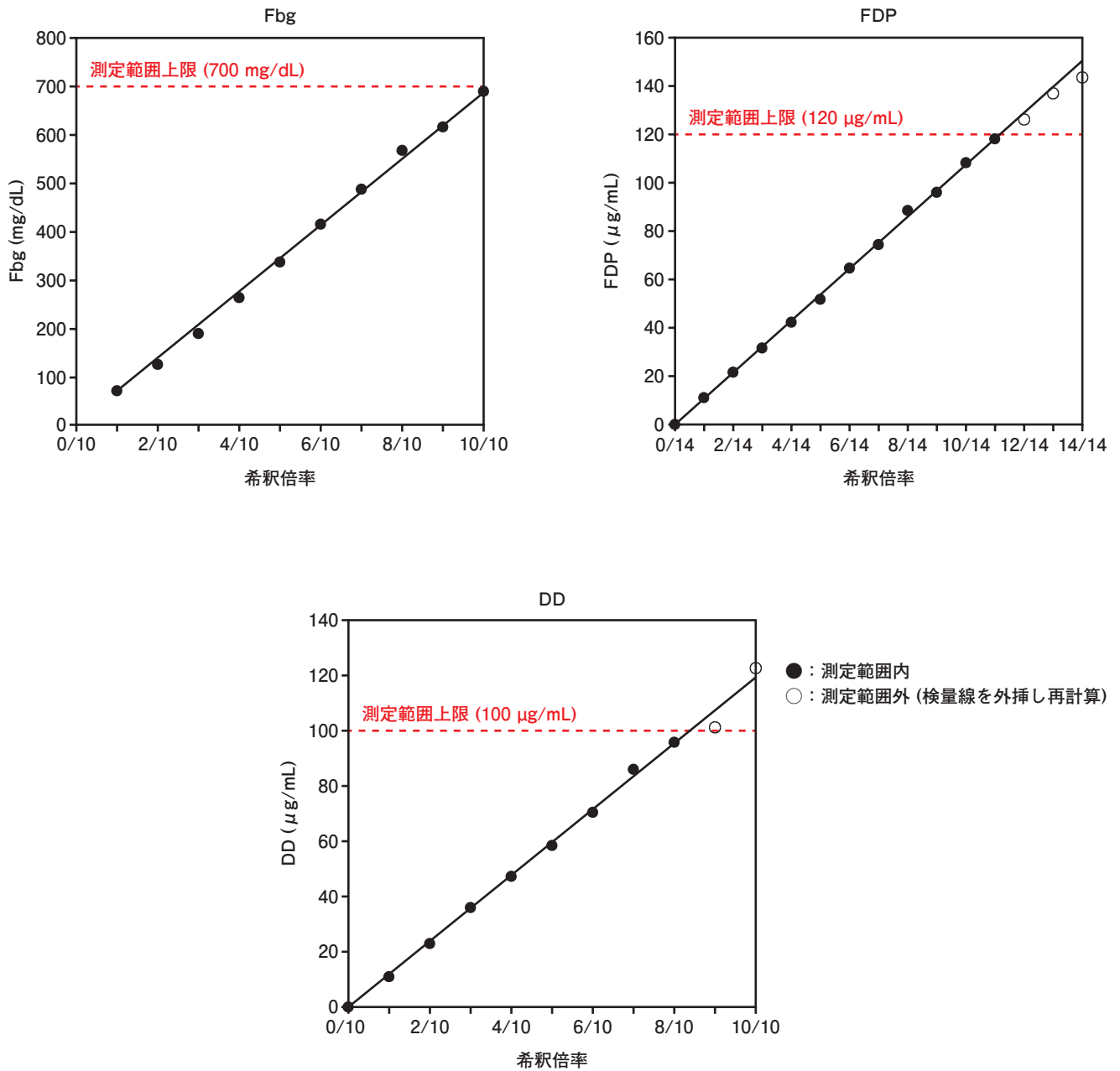


図2. 希釈直線性

4. オンボード安定性 (AT)

AT 試薬は常時開栓のバイアル (蒸発防止キャップなし) と専用の蒸発防止キャップを装着したバイアル (蒸発防止キャップあり) の2種類を CS-2500 の試薬セット部に設置し, 0日目~7日目までコアグトロール IX/IIx を各2回測定した. コントロール測定前には試薬を転倒混和した. また, 対照として CR800 では, 8:00 頃~17:00 頃までのルーチン時間帯は開栓して装置内に設置, 17:00 頃~翌 8:00 頃の夜間帯は閉栓して冷蔵庫に戻し, 検査オーダ発生毎に装置に設置する運用で, 0日目~7日目までコアグトロール IX/IIx を各2回測定した. 各コントロールで, 0日目からの測定値の低下を算出した.

CS-2500 では, 蒸発防止キャップなしの場合には6日目で0日目との差が5%を超えて低下し, 7日目

までで0日目との差は10%以内であった. 蒸発防止キャップありの場合には7日目まで0日目との差は3.6%以内であった. CR800 では4日目で0日目との差が5%を超えて低下し, 7日目では10%を超えて低下した (表4, 図3).

5. 相関性

患者血漿最大 59 検体を用いて, CS-2500 と従来機種である CR800 との相関性を確認した.

各項目の相関性の結果を図4に示す. 相関係数は $r=0.9751 \sim 0.9986$ と良好な結果が得られた. FDP は傾き約 1.2 となり, 従来試薬であるエルピア FDP-P に比べて検討試薬であるリアスオート P-FDP が高値傾向であり, 一部の検体において乖離が認められた.

表4. オンボード安定性 (AT)

■CS-2500 蒸発防止キャップなし							
コアグトロール IX							
day	0	1	4	5	6	7	
AT (%)	98.8	102.9	98.3	94.6	91.6	93.5	
0日目からの差 (%)	—	4.1	-0.5	-4.2	-7.3	-5.3	
コアグトロール IIx							
day	0	1	4	5	6	7	
AT (%)	33.3	34.7	29.7	29.5	26.7	25.9	
0日目からの差 (%)	—	1.4	-3.7	-3.8	-6.6	-7.4	
■CS-2500 蒸発防止キャップあり							
コアグトロール IX							
day	0	1	4	5	6	7	
AT (%)	100.3	99.2	101.9	97.3	96.7	100.7	
0日目からの差 (%)	—	-1.1	1.6	-3.1	-3.6	0.4	
コアグトロール IIx							
day	0	1	4	5	6	7	
AT (%)	33.8	33.2	34.1	32.9	33.0	34.0	
0日目からの差 (%)	—	-0.6	0.3	-1.0	-0.8	0.2	
■CR800							
コアグトロール IX							
day	0	1	2	3	4	7	
AT (%)	99.6	97.6	95.0	95.9	93.5	86.9	
0日目からの差 (%)	—	-2.0	-4.6	-3.7	-6.1	-12.7	
コアグトロール IIx							
day	0	1	2	3	4	7	
AT (%)	26.8	28.3	25.9	24.0	20.1	13.7	
0日目からの差 (%)	—	1.5	-0.9	-2.8	-6.7	-13.1	

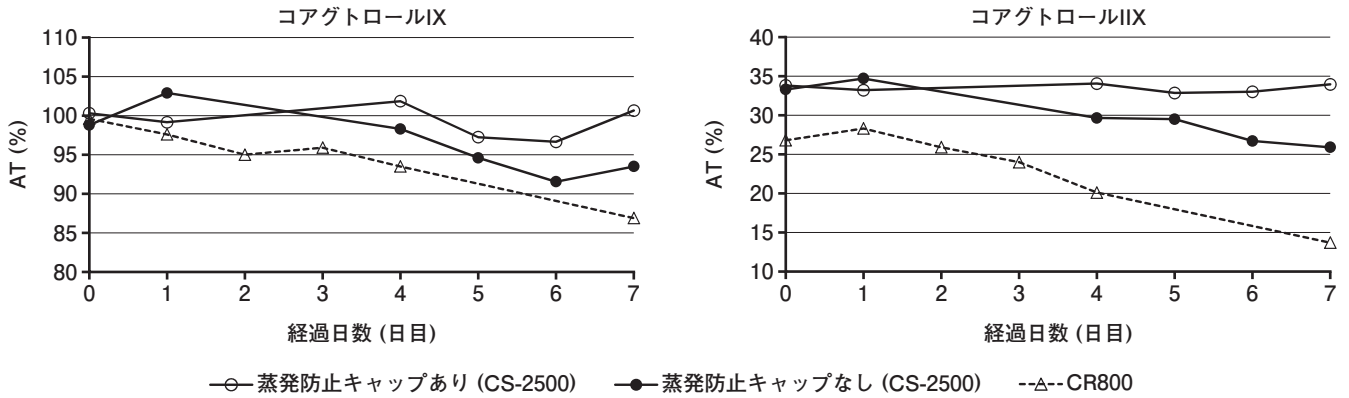


図3. オンボード安定性 (AT)

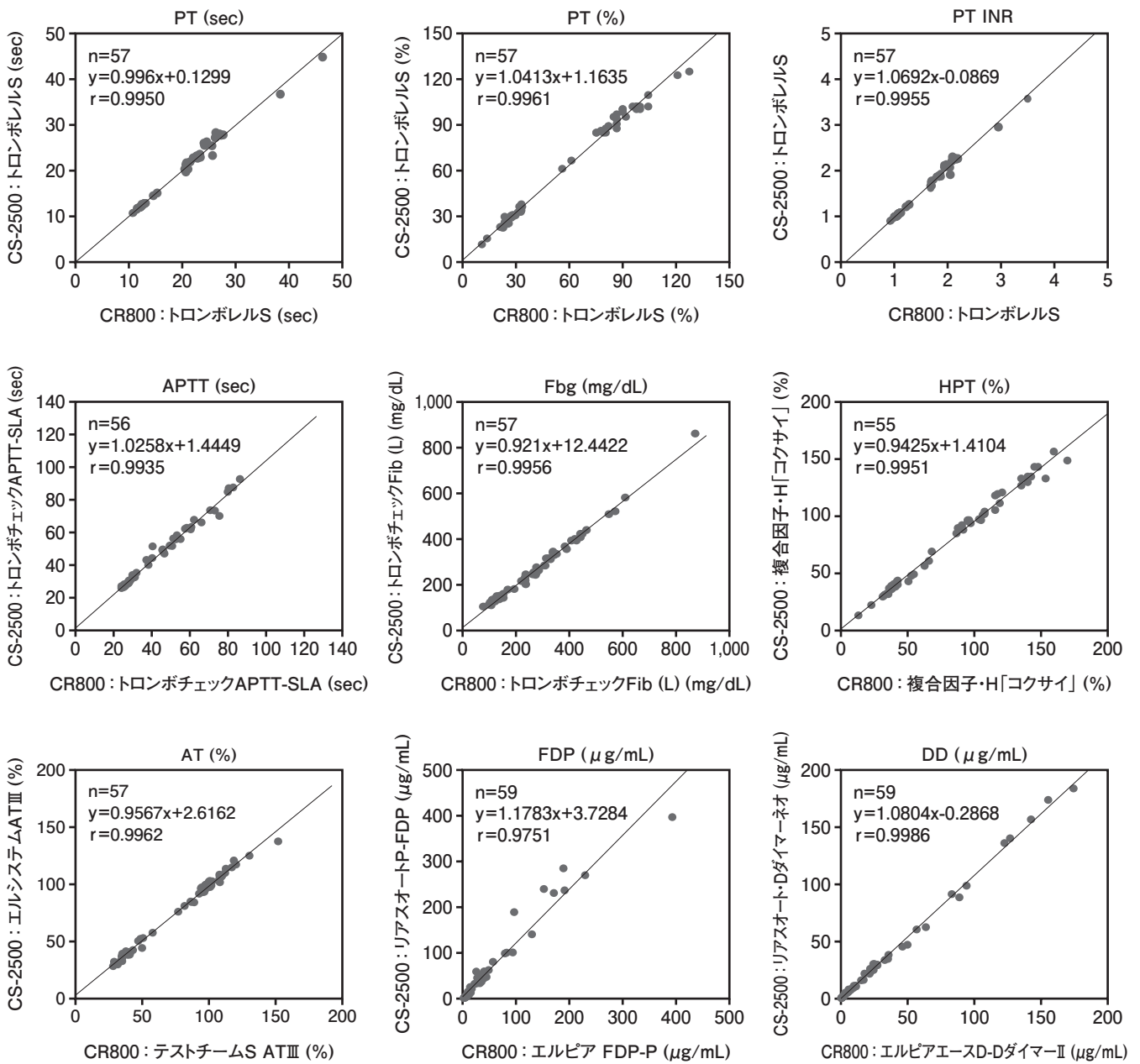


図4. 相関性

考 察

今回、我々はCS-2500の導入に伴い、基礎的検討を行った。同時再現性、日差再現性は非常に良好で、共存物質の影響も認められなかった。

希釈直線性は、Fbgが約700mg/dL、FDPが約120 μ g/mL、DDが約100 μ g/mLまでの直線性が認められ、特にFDP、DDの検討試薬はワイドレンジであり、従来試薬の当院再検基準上限がFDPで60 μ g/mLまで、DDで30 μ g/mLまでと比較すると再検率の低減が期待できる。

ATのオンボード安定性は、検討装置のCS-2500では、従来装置のCR800に比較して、非常に良好な安定性が得られた。CR800ではオンボード安定性が悪かったため、夜間帯は試薬を冷蔵庫に戻し、使用時のみ装置にセットするという運用を行ってきた。CS-2500では、蒸発防止キャップを装着することで、0日目～7日目までのオンボード安定性が確認できたため、夜間・休日でも装置内セットしたままで24時間運用の効率化が図れる。

相関性は、すべての項目の相関係数が0.97以上となり、非常に満足のいく結果となった。しかし、FDPでは傾きが約1.2であり、従来試薬よりも検討試薬でやや高値傾向となった。FDPやDダイマーは、使用する抗体の各分画への反応性の差や標準品に含まれる分画の構成、値付けがメーカーによって異なる。FDPは従来試薬、検討試薬ともにフィブリノゲン分解産物への反応性が高い試薬であり^{1,2)}、国内で市販されている試薬の中では比較的反応性や測定値に近い。今回検討したリアスオートP-FDPはフィブリノゲン分解産物のD分画、E分画への反応性改善を図った試薬であり、従来試薬よりもさらにフィブリノゲン分解産物への反応性が高いことが高値傾向となった理由として考えられる。しかし、今回はウエスタンブロット法などで検体に含まれる分画の分布などの精査ができなかったため、今後の検討課題としたい。一方で、Dダイマーの相関性は、メーカーが異なるにも関わらず、傾き約1.0と非常に良好であった。これは、両試薬ともに生体内で大部分を占めると言われている高分子Dダイマー分画への反応性を重視した試薬であることに起因すると考えられる³⁻⁵⁾。

全自動血液凝固測定装置CS-2500は、キャップピアシング機能やクロスミキシングテスト、血小板凝集能測定にも対応しており^{6,7)}、検査の効率化や特殊検査の自動化など、今後のルーチン検査への貢献が期待できる。

まとめ

全自動血液凝固測定装置CS-2500の基礎的検討を行い、良好な性能を確認することができた。24時間運用が可能で、従来装置にはなかったキャップピアシング機能が搭載され、緊急性の高い凝固線溶検査の運用効率化に大きく貢献できると考える。

参考文献

- 1) 盛合亮介. 改良血漿FDP測定試薬「エルピアFDP-P」の基本背能に関する検討. 日本検査血液学会雑誌. 2005; 6(1): 21-27
- 2) 池田千秋. フィブリノゲン分解産物への反応性を改善した新規血漿FDP試薬「リアスオートP-FDP」の評価. Sysmex Journal Web. 2014; 15(2): 1-8
- 3) Francis CW, Marder VJ, Martin SE: Plasmic degradation of crosslinked fibrin. I. Structural analysis of the particulate clot and identification of new macromolecular-soluble complexes. Blood. 1980; 56: 456-464
- 4) 田中秀磨. 改良されたDダイマー測定試薬「エルピアエースD-DダイマーII」の評価. 医学検査. 2006; 55(8): 901-910
- 5) 上村三奈. リアスオート・Dダイマーネオ試薬におけるワイドレンジ化の検討. Sysmex Journal Web. 2014; 15(2): 1-7
- 6) 下村大樹. 新型全自動血液凝固測定装置に搭載されたクロスミキシングテスト機能の評価. JJCLA. 2014; 39(4): 668
- 7) 丸尾理恵. 血小板凝集能検査標準化の探求: CS-2000rを用いた自動化測定. 臨床病理. 2014; 62(補冊): 216

Evaluation of the Fully Automated Blood Coagulation Analyzer CS-2500

Masayuki IWASHIMA, Ayaka SAKUMA, Naoko SUGANUMA, Kumiko OGAWA,
Noriko KITAMURA and Kazuyuki SHINOHARA

Department of Clinical Laboratory, Nagahama Red Cross Hospital, 14-7 Miyamae-cho, Nagahama, Shiga 526-8585

SUMMARY

The Fully Automated Blood Coagulation Analyzer CS-2500 (Sysmex) is a new released Analyzer developed as a successor of the Fully Automated Blood Coagulation Analyzer CS-2100i (Sysmex). CS-2500 is a high-performance desktop model which has inherited the design and usability of the flagship model CS-5100.

We evaluated the basic performance of CS-2500 in comparison with Coagrex 800 (Sysmex, CR800) which we had used before. CS-2500 showed the good performance for all the performance checked items ; repeatability, day-to day reproducibility, interference testing, linearity, and correlation with CR800. And, there was a good on-board stability of Antithrombin reagent.

Since CS-2500 has cap piercing function, and function of cross mixing testing and platelet aggregation testing, we understand that the CS-2500 will contribute to the efficiency of our laboratory examination.

Key Words Fully Automated Blood Coagulation Analyzer, CS-2500, On-board Stability, Cap Piercing
