

当院における白血球数再検査基準の見直し

臨床検査科 池上 祐輔, 後藤 直樹, 藤井真由美
清本 史, 堀田 潤, 山本 晃司
平田亜弓実, 天田 実玖, 山田 宣幸

当院の全血球計数(Complete blood count: CBC)検査では異常高値, 異常低値, 前回値との差異チェックの基準を検査システムで設定しており, 基準から逸脱した場合は自動で再検査が実施される。今回, 白血球数異常高値の再検査について妥当性を検討した。対象は当院で再検査を行った 467 検体(2024/3/1 ~ 3/31)。これらの同時再現性, 希釈直線性, 相関性について調査した。調査範囲は $9.44(\times 10^3/\mu\text{L})$ 以上, $56.78(\times 10^3/\mu\text{L})$ 以下とした。同時再現性は $9.44 \sim 56.78(\times 10^3/\mu\text{L})$ の範囲において SD 0.06 ~ 0.43, CV% 0.19 ~ 1.96, 希釈直線性は $43.24(\times 10^3/\mu\text{L})$ まで確認され, 初回値と再検査値の相関係数は 0.999 であった。機器による白血球数の再検査の意義は低く, $20.0(\times 10^3/\mu\text{L})$ を超えた検体はスミアを作製して目視で確認することとした。

keywords: CBC, 白血球数, 再検査基準

1. 背景

CBC 検査はさまざまな疾患の診断や経過観察などにおいて臨床上極めて重要な検査である。当院では CBC 測定に多項目自動血球計数装置(XN-2000, シスメックス株式会社)を使用している。測定項目は主に赤血球数, 白血球数, 血小板数, ヘモグロビン濃度, ヘマトクリット値, 白血球分画である。

異常検査値の発見を目的に, 異常高値, 異常低値, 前回値との差異チェックを検査システムで行い, あらかじめ設定した基準から逸脱した場合に再検査指示が機器に送られ自動再検査が実施される。自動再検査が実施される中で最も件数が多いのが白血球数異常高値である。再検査された測定値については, 臨床検査技師の確認後に電子カルテへ送信する。再検査値を確認する中で, 初回値と再検査値の差が少なく, 臨床的意義が乏しい範囲¹⁾における現行の白血球

数異常高値の再検査は妥当なのかを疑問に思い調査した。異常高値は初回検査時と同じ原理で再検査を行うが, 異常低値は白血球のカウント数を 3 倍に増加させた Low WBC モードで再検査が行われるため, 今回の検討には含めない。

現行の白血球数異常高値の基準は $10.0(\times 10^3/\mu\text{L})$ 以上, 異常低値の基準は $0.5(\times 10^3/\mu\text{L})$ 以下, 前回値との差異チェックは測定結果が半分以下もしくは 2 倍以上の変動が基準である。異常低値, 前回値との差異チェック, 血球形態異常, 白血球分画異常, 有核赤血球による白血球数の偽高値などの再検査基準を除き, 異常高値だけに対象を絞ると 2024 年 3 月 1 日 ~ 3 月 31 日の全 CBC 検査数 6,034 件中, 再検査は 467 件, 再検査率 7.7% であった(図 1)。白血球数異常高値の再検査が機器の性能上必要であるか検証するため, $10.0(\times 10^3/\mu\text{L})$ 以上の検体で同時再現性と希釈直線性, 相関性を調査¹⁾し, 現行基準の妥当性や臨床的意義を検討した²⁾。

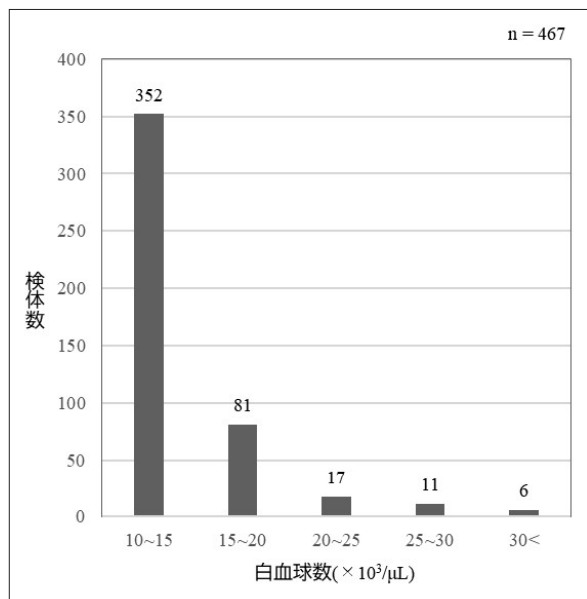


図1. 再検査実施患者の白血球数分布
白血球数 10.0 ~ 30.0 (× 10³/μL) の検体が異常高値の 98% 以上を占める。

2. 対象, 期間

2024 年 3 月 1 日 ~ 3 月 31 日に当院で測定した白血球数 10.0 (× 10³/μL) 以上かつ, 異常低値, 前回値との差異チェック, 血球形態異常, 白血球分画の異常, 有核赤血球による白血球数の偽高値などの基準を除いた 467 検体を対象とした。同時再現性の調査は 16 例(平均年齢 44.875 歳, 男性 9 例, 女性 7 例)(表 1), 希釈直線性の調査は 1 例(62 歳, 男性)だった。対象の中に血液疾患の診断を受けた患者はいなかった。

表 1. 同時再現性調査を行った患者の性別と年齢

	性別	年齢
Samp.1	男性	0
Samp.2	男性	57
Samp.3	男性	87
Samp.4	男性	32
Samp.5	男性	54
Samp.6	男性	62
Samp.7	男性	87
Samp.8	男性	0
Samp.9	男性	62
Samp.10	女性	0
Samp.11	女性	39
Samp.12	女性	1
Samp.13	女性	83
Samp.14	女性	39
Samp.15	女性	80
Samp.16	女性	35

対象患者は小児科の若年層と 30 ~ 80 代で構成される。

3. 検討内容

(1) 同時再現性

EDTA-2K 加新鮮血液を全血モード(Whole Blood モード: WB モード)で測定する。

白血球数 9.44 ~ 56.78 (× 10³/μL) の範囲の各患者検体を用いて白血球数を 8 ~ 10 回連続測定し, 標準偏差(SD)と変動係数(CV%)を算出した(n = 16)。

(2) 希釈直線性

白血球数 43.24 (× 10³/μL) の患者検体を, 生理食塩水で 8 段階に希釈した。調整した各試料 200 μL を WB モードで測定した。決定係数 R² を算出し評価する(表 2)。

実測値と理論値との差を残差率(%)とし, 以下の式で算出した。

$$\text{残差率(\%)} = \frac{(\text{実測値} - \text{理論値})}{\text{理論値}} \times 100$$

表 2. 希釈直線性調査に用いた検体と生理食塩水の希釈系列

希釈系列	0/8	1/8	2/8	3/8	4/8	5/8	6/8	7/8	8/8
検体量(μL)	0	25	50	75	100	125	150	175	200
生理食塩水量(μL)	200	175	150	125	100	75	50	25	0

検体と生理食塩水の濃度比率を 1/8 ずつ変え希釈系列を作製した。

(3) 相関性

調査期間において異常低値, 前回値チェック, 血球形態異常, 白血球分画の異常, 有核赤血球による白血球数の偽高値などを除いた異常高値検体の初回値と再検査値を調査した(n = 467)。

相関係数 R を算出し評価する。

4. 使用機器

当院で使用している多項目自動血球計数装置 XN-2000 (シスメックス) は XN-1000 が 2 台連結された機器であり, 同時並行して稼働することにより再検査による所要時間(Turn Around Time: TAT)への影響を軽減している。

測定原理³⁾はフローサイトメトリー法(Flow cytometry 法: FCM 法)とシースフロー DC 検出法(Sheath Flow DC 検出法)の 2 種があり, 赤血球数と血小板数はシースフロー DC

検出法，白血球数はFCM法にて測定される。FCM法に必要な酸性溶血剤と蛍光染色液の組み合わせは3種類あり，3つのチャンネルで測定される項目が異なる。

WNRチャンネルは酸性溶血剤によって成熟赤血球を溶血させるとともに，好塩基球以外の細胞を半裸核状態まで収縮させ，好塩基球を他の細胞から分離する。合わせて添加される蛍光染色液で核酸染色が行われる。この試料を半導体レーザーを用いたFCM法で測定し，側方蛍光(Side Fluorescent Light：SFL)と前方散乱光(Forward Scatter：FSC)を検出しWNRスキッタグラムを得る。スキッタグラムを解析することにより白血球数と好塩基球数，有核赤血球数の算出を行う(図2)。有核赤血球と白血球のスキッタグラム上の分離が悪い場合は，有核赤血球による白血球数偽高値⁴⁾を疑うスキッタグラムの異常フラグが表示され白血球数異常高値の再検査とは区別される。

WDFチャンネルは溶血剤によって赤血球を溶血させ，白血球細胞膜に微小な孔を開ける。微小な孔には染色液が浸入し細胞内の核酸や細胞小器官を染色し，FCM法で測定し，SFLと側方散乱光(Side Scatter：SSC)を検出し白血球分画スキッタグラムを解析することで好中球，好酸球，単球，リンパ球を分類する。

WPCチャンネルは溶血剤による溶血と染色液による核酸染色によって，細胞内の顆粒の状態や核酸量の違いをFCM法で測定し，SFLとSSCを検出して得たスキッタグラムから異常リンパ球，単球系異常細胞，芽球などを分類する。

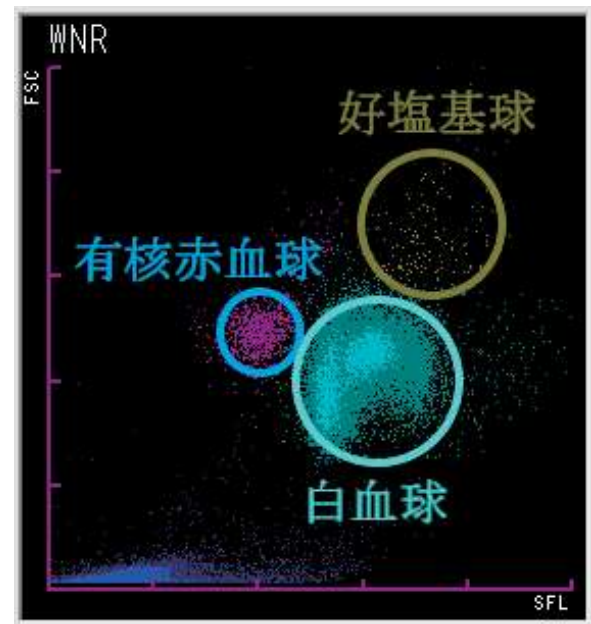


図2. WNRチャンネルスキッタグラム 側方蛍光(SFL)と前方散乱光(FSC)
囲まれた領域内のプロットの集合がそれぞれ白血球，有核赤血球，好塩基球を示す。

5. 結 果

(1) 同時再現性

XN-2000の白血球数測定における同時再現性は， $9.44 \sim 56.78 (\times 10^3 / \mu\text{L})$ の範囲でSD 0.06～0.43，CV% 0.19～1.96であった(表3)。

(2) 希釈直線性

希釈直線性は $43.24 (\times 10^3 / \mu\text{L})$ まで確認された(表4，図3)。

決定係数 $R^2 = 0.999$ ，残差率は0.0%～5.4%であった。

(3) 相関性

相関係数 $R = 0.999$ であった(図4)。

表3. 同時再現性調査の検査データ

白血球数($\times 10^3 / \mu\text{L}$)								
	Samp.1	Samp.2	Samp.3	Samp.4	Samp.5	Samp.6	Samp.7	Samp.8
平均値	23.49	20.78	56.78	9.44	15.71	19.06	11.22	19.37
SD	0.23	0.11	0.27	0.12	0.20	0.17	0.16	0.18
CV%	0.99	0.53	0.47	1.24	1.27	0.90	1.43	0.91
白血球数($\times 10^3 / \mu\text{L}$)								
	Samp.9	Samp.10	Samp.11	Samp.12	Samp.13	Samp.14	Samp.15	Samp.16
平均値	17.98	29.01	22.24	13.48	22.32	27.19	31.47	16.73
SD	0.35	0.36	0.23	0.19	0.43	0.28	0.06	0.16
CV%	1.96	1.24	1.03	1.39	1.94	1.02	0.19	0.94

同時再現性は， $9.44 \sim 56.78 (\times 10^3 / \mu\text{L})$ の範囲でSD 0.06～0.43，CV% 0.19～1.96を示した。

表 4. 希釈直線性調査の検査データ

希釈系列	0/8	1/8	2/8	3/8	4/8	5/8	6/8	7/8	8/8
1 回目	0	5.89	11.47	16.32	22.01	27.83	33.49	38.20	42.99
2 回目	0	5.18	11.32	16.36	22.43	27.11	33.32	37.68	43.49
平均値	0	5.54	11.40	16.34	22.22	27.47	33.41	37.94	43.24
理論値	0	5.41	10.81	16.22	21.62	27.03	32.43	37.84	43.24
残差率	0	2.4%	5.4%	0.8%	2.8%	1.6%	3.0%	0.3%	0.0%

理論値と平均値から算出した残差率(理論値との%差)は 0.0 ~ 5.4%であった。

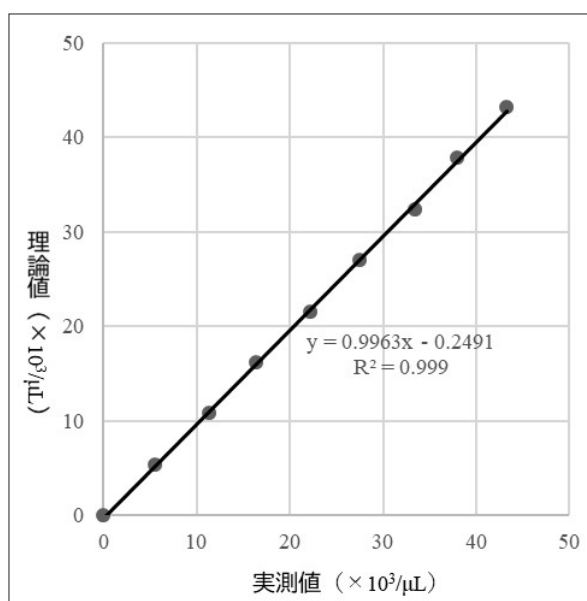


図 3. 希釈直線性データの近似直線
直線性の調査では決定係数 $R^2 = 0.999$. 白血球数 $43.24 (\times 10^3/\mu\text{L})$ まで直線性が認められた。

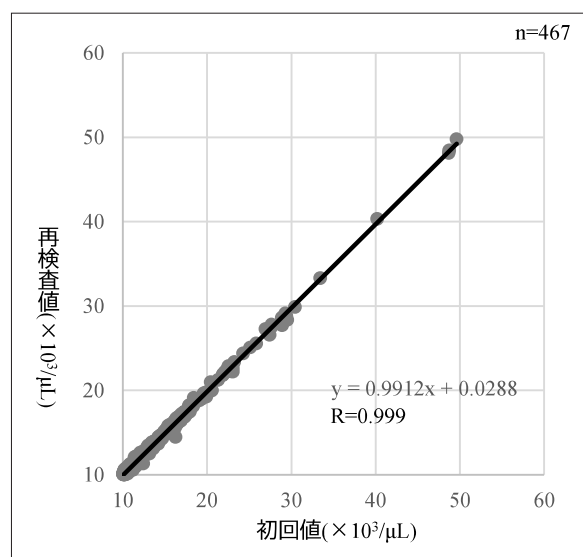


図 4. 検体の初回値と再検査値の近似直線
白血球数 $10.0 (\times 10^3/\mu\text{L})$ 以上の初回値と再検査値の相関係数 $R = 0.999$.

6. 考 察

白血球数増加にはさまざまな臨床的意義があるが、 $20.0 (\times 10^3/\mu\text{L})$ までの急性の白血球数増加のほとんどが感染症や炎症由来であり、急性骨髄性白血病などの血液疾患であれば白血球数の増加に加え貧血や血小板減少も見られる。慢性の白血球数増加においては、骨髄球や後骨髄球などの末梢血への出現や、好塩基球の増加が見られると慢性骨髄性白血病などの腫瘍性増加の場合もあるが、白血球分画が正常であれば日内変動や運動⁵⁾、ストレス、喫煙習慣などによる反応性白血球増加が疑われる。このため、急性疾患も慢性疾患も白血球数増加以外の所見がない場合に再検査が行われても、臨床的意

義に乏しいと考えられる^{6, 7)}。今回検討した内容は異常低値、前回値との差異チェック、血球形態異常、白血球分画の異常、有核赤血球による白血球数の偽高値が出ていない白血球数異常高値の検体に限定した。同時再現性は $9.44 (\times 10^3/\mu\text{L})$ から $56.78 (\times 10^3/\mu\text{L})$ の範囲を測定した。SD が 0.43 未満と小さく、CV% は機器仕様の 3.0% を下回る 1.96% 未満と、臨床上問題ない精度が認められた。希釈直線性は $10.0 (\times 10^3/\mu\text{L})$ から $30.0 (\times 10^3/\mu\text{L})$ の範囲を満たせるように、 $43.24 (\times 10^3/\mu\text{L})$ の患者検体を 1/8 ずつ生理食塩水に置き換えた希釈系列を作製し測定した。理論値との残差率は 0.3 ~ 5.4% と機器仕様の $\pm 6\%$ 以内に収まっており、決定係数 $R^2 = 0.999$ と良好な直線性を示した。相関

性は対象の検体の初回値と再検査値で算出し、相関係数 $R = 0.999$ と強い相関性があると評価した⁸⁾。異常高値時の初回値と再検査値は $10.0 (\times 10^3/\mu\text{L})$ から $30.0 (\times 10^3/\mu\text{L})$ までの調査された範囲においてほとんど同じ数値を示した。血液内科がない当院においては $30.0 (\times 10^3/\mu\text{L})$ 以上の症例に遭遇することはまれである。 $10.0 (\times 10^3/\mu\text{L})$ 以上で他のエラーが出ていない場合、再検査は機器の性能上も意義は低いため機器による再検査は行わず、臨床的意義が高くなる $20.0 (\times 10^3/\mu\text{L})$ 以上の場合にスミアを作製し目視による白血球分画と異常細胞の出現の有無を確認することとした。

7. 結 語

白血球数の再検査基準について検討した。初回値と再検査値には強い相関性があり、 $30.0 (\times 10^3/\mu\text{L})$ までの範囲において同時再現性、希釈直線性も良好であった。他の項目についても同様に、再検査の妥当性を評価し変更することで、再検査率を減少させ TAT 短縮や試薬コスト削減の面で臨床や病院経営に貢献できると期待される。今後は赤血球数、血小板数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値についても検討したい。

文 献

- 1) 高橋有香, 泉並木, 加藤淳: 当院人間ドックにおける白血球増加症例の検討. 人間ドック 28(1): 43-48, 2013.
- 2) 保科ひづる, 佐藤さくら, 河西美保 他: 多項目自動血球分析装置 XR シリーズの体液モードの評価と異型細胞検体の検討. 医学検査 73(1): 31-53, 2024.
- 3) 越智康浩, 丸木佳子, 賈宇 他: 多項目自動血球分析装置 XN-Series の概要. Sysmex Journal 34(Suppl.2): 31-46, 2011.
- 4) 池田千秋: 有核赤血球出現時の血算の取り扱い. 臨床検査 66(10): 1098-1099, 2022.
- 5) 山口博樹: 血球異常 考え方と血液悪性疾患を疑う場合 白血球異常をみたら. Medicina 47(13): 2072-2076, 2010.
- 6) 岡田定: 技術講座 血液 血算データを読む基本 白血球. 検査と技術 50(8): 802-807, 2022.
- 7) 古林勉: 血液検査値異常の考え方と紹介のタイミング 白血球数・白血球分画異常. Medicina 55(8): 1226-1229, 2018.
- 8) 田中雄三, 田中由美子, 坂入和豊 他: 多項目自動血球分析装置 XN-Series における低濃度白血球測定モードによる白血球測定の信頼性評価. Sysmex Journal 34(Suppl.2): 47-61, 2011.

- 1) 高橋有香, 泉並木, 加藤淳: 当院人間ドックにおける白血球増加症例の検討. 人間ドック