

肺を理解するためのいくつかの Pitfall

◎佐藤 功¹⁾

宇多津病院放射線科画像診断センター（前香川県立保健医療大学学長）¹⁾

肺の基本的な解剖学的構造は医療関係者や学生に広く理解されている。しかしながら著明な成書に記載されているながら、事実と異なること、事実であっても本体の一部でしかないもの、等々、多くの医療関係者の注意の範疇から逸脱する事項が存在する。

本講演では演者の専門領域である胸部画像診断学、気管支鏡診断学の立場からいくつかの Pitfall としての話題を提供したい。

【肺葉は分葉しているか】

肺葉が各々の領域で完全に分葉しているのは少なく、不全分葉が多いと言われる。すなわち肺の外側面が分葉していても縦隔側では不全分葉の例もみられる。不全分葉の領域で何らかの隔壁構造がある場合と、隣接肺葉のまったくの連続構造の例もある。

【気管支の分岐は同大2分岐か】

Weibel の分岐モデルでは気管支は同大分岐であるが、中枢から末梢までその分岐様式であれば肺胞群は胸膜直下のみとなろう。実際は気管支のあらゆるレベルで不同大分岐が存在し、それが同大分岐の間の領域の肺胞群を支配する。気管支と伴走する肺動脈も不同大分岐が存在する。

【末梢領域も同大分岐か】

互いに隣接する肺泡導、肺泡嚢や肺胞群は、互いに共有する単一の肺泡隔壁で境される。

【肺気腫は閉塞性障害を呈するか】

閉塞性障害は小葉中心性肺気腫で生じやすいが、小葉の辺縁に存在する傍壁在性肺気腫では生じにくい。傍壁在性肺気腫は肺の内層の小葉辺縁にも存在する。肺気腫病変の理解には小葉構造との関係の把握が必要であろう。

【胸部 CT での孤立結節性は肺野内か】

縮みの性格を有する腺癌は周囲の肺組織を引き込みながら増大するため、胸部 CT 画像上では肺内に存在するように描出されるが、実際は胸膜と接して存在する症例がある。同じ症例に対する立場でありながら、それに接する立場により同じ病変への考え方が異なる場合がある。

【胸部 X 線写真で肺はどこまであるか】

古くから臨床現場で広く利用される胸部 X 線写真の読影方法は確立された感がある。しかし肺の範囲の把

握することにより、病変の存在をより確実に把握することが可能となる。

●既知のこととして共通の基盤に立脚していると思うことに対し、pitfall の存在の一例を供覧した。日常の診療、業務、研究に対し、常に注意することを忘れてはならない。

脂質代謝からみた糖尿病

◎村尾 孝児¹⁾香川大学医学部 内分泌代謝・先端医療・臨床検査医学¹⁾

糖尿病は動脈硬化性疾患の危険因子である。糖尿病患者に認められる脂質異常は、高中性脂肪血症、高 LDL 血症そして低 HDL 血症とされ、特に糖尿病における HDL 代謝異常が注目されている。HDL の抗動脈硬化作用は、動脈硬化病変より余剰のコレステロールを引き抜き、肝臓へコレステロールを転送するシステム（コレステロール逆転送系：RCT）を介している。最近の研究により、RCT の各ステップで重要な働きをしている分子が同定され、それらの分子調節機構が徐々に明らかになってきた。その主要な分子は、遺伝的 HDL 欠損症であるタンジール病の原因遺伝子として同定された ATP-binding cassette transporter-1 (ABCA1)、肝臓に発現する HDL 受容体、SR-BI/ヒト相同遺伝子 CLA-1 (SR-BI/CLA-1) と HDL 粒子の主蛋白 apolipoprotein AI (ApoAI) である。我々はヒト遺伝子 CLA-1 をヒト HDL 受容体として同定し、CLA-1 遺伝子発現調節、細胞内情報伝達系の解析をおこなってきた。高血糖状態は肝臓における p38-MAPK を活性化し、転写因子 SP1 を recruit し、SR-BI/CLA-1 遺伝子発現を抑制する。HDL 受容体 (SR-BI/CLA-1) は血管内皮細胞にも存在し、HDL 刺激により一酸化窒素 (NO) 産生を促進している。糖尿病では、HDL 代謝異常が血管内皮細胞における NO 産生低下に深く関与している。また糖尿病患者で産生される AGEs、酸化 LDL は、血管における HDL 依存性 NO 産生を抑制することが明らかになっている。さらに、血小板の発現する HDL 受容体は血液凝固を制御し、動脈硬化症に関連することも明らかになった。一方、インスリン分泌不全の原因としては糖毒性がよく知られているが、HDL 代謝異常である脂肪毒性も脚光を浴びている。膵β細胞における脂肪毒性とは、膵β細胞内にコレステロールが蓄積し、グルコース応答性インスリン分泌が障害されるモデルである。膵β細胞に発現する ABCA1 遺伝子 knockout は、脂肪毒性によるインスリン分泌不全を惹起する。逆に、インクレチンである GLP-1 は ABCA1 発現を誘導し、コレステロール含量を低下させ、脂肪毒性を解除し、インスリン分泌を改善する。多面的に要因より、糖尿病における HDL 代謝異常は動脈硬化症発症に重要であることを解説する。

平成 30 ・ 31 年度日臨技事業展開（優先課題）

◎宮島 喜文¹⁾一般社団法人 日本臨床衛生検査技師会 代表理事会長¹⁾

平成 24 年度に会長に就任以来、「日臨技を新生させ、臨床検査技師の未来を拓く」をスローガンに法制度の改正や各種事業に取り組んできた。その原点とも言えるものは、平成 19 年 12 月 28 日付医政局長通知による「採血・検査説明に臨床検査技師が十分関わっていない」との指摘であり、このことを改善できなくては、医療現場で臨床検査技師がチーム医療に参加しているとは言えないとの認識の下で、「検査説明・相談のできる臨床検査技師の育成事業」の全国展開、平成 26 年 6 月 18 日第 168 国会で成立した「臨検法の一部改正」改正や「検体採取等に関する厚生労働省指定講習会」の展開、病棟業務実証検証、認知症への対応力向上講習会、在宅医療参画のための調査事業など展開する中、昨年は「医療法等の一部を改正する法律」を改正し、医療機関、登録衛生検査所等において実施される検体検査の精度の確保の基盤が構築できた。

しかし、これら事業展開が各施設の医療現場での波及し、臨床検査技師の業務実践が定着したとはいえない。この状態を検証するとともに今までの成果や実績を基に、現場での展開を加速しなければならない。その手段として、今年度から事業の執行にあたり、課題となっている優先項目を設定し、課題解決を前面に出した技師会活動を進めることとした。

優先項目として取り上げたものは、

- ① 医療法等改正に伴う精度管理への対応、
- ② 卒前教育制度の見直し
- ③ 病棟業務への参画と検体採取への取り組み強化
- ④ 日臨技と都道府県技師会の連携強化に向けた整備（定款・諸規程の検討）
- ⑤ 日臨技認定技師制度と生涯教育制度の連携、
- ⑥ 検査部門への AI 導入を前提に、今後のあり方、方向性の検証

の 6 項目であり、平成 30 ・ 31 年度日臨技執行部の命題と言えるものであり、会員にとっても、臨床検査技師として仕事や生きがいに繋がる重要な事項が含まれている。更に、国が進める「骨太の改革 2018」においては、少子高齢化が進む中、持続的な成長を実現していくために、人生 100 年時代を見据えて一人ひとりの人材の質を高める「人づくり革命」と「生産性革命」により、IoT/AI の導入など第 4 次産業革命の社会実

証による Society5.0 の実現を目指している。これからの社会が大きく変革していく中で、私たちの立場も変化していく。その変革をしっかりと捉え、それに応える臨床検査技師が必要です。皆さん共に情報を共有し、明日の臨床検査、臨床検査技師を考えてみたい。

医療法等の一部改正に伴う日臨技の対処方針

◎滝野 寿¹⁾

一般社団法人 日本臨床衛生検査技師会 専務理事¹⁾

臨床検査は、的確な診断や治療効果の情報を把握するために欠かせない。その品質の確保は国民にとって非常に重要である。臨床検査における品質管理は、日常的に検査室施設内で実施する内部精度管理と、自主的に参加する外部精度管理調査によって管理される。改善・是正を繰り返しながら保持される。昨年6月「医療法等の一部を改正する法律」が成立し、医療機関等に「検体検査の精度管理」が創設された。この施行規則において、医療機関にも「検査の精度の確保に関する責任者」の設置と、標準作業書、作業日誌並びに管理台帳の常備が義務付けられた。

当会としては当面、精度管理責任者等を対象とした講習会をeラーニングで開催し、標準作業書をはじめ文書類については、その「雛形」をHP上に提示する。なお、雛形に関する詳細についてはeラーニングのコンテンツの中で説明をおこなう。

医療法等の一部改正における日臨技対応について

◎滝野 寿¹⁾

一般社団法人 日本臨床衛生検査技師会 専務理事¹⁾

「医療法等の一部を改正する法律」が施行され、医療機関、登録衛生検査所等において実施される検体検査の精度の確保の基盤が構築できた。

今回、改正された改正法は、平成29年6月7日 参議院本会議で成立し、医療機関等に検体検査の「精度管理」が創設され、医療法施行規則等の関係省令が平成30年7月27日公布され、平成30年12月1日には、法律・省令施行される。この医療法施行規則によって、医療機関には「検査の精度の確保に関する責任者」（以下、精度管理責任者という）の設置と、標準作業書、作業日誌並びに管理台帳の常備が義務付けられた。また、内部精度管理の実施、外部精度管理調査の受検を行うこと、並びに適切な研修の実施、人材育成に努めることが求められた。また、同時に臨床検査技師等に関する法律施行規則改正によって、現行の検体検査の分類は、臨床検査技師等に関する法律の改正によって、遺伝子検査分野のような新たな検査技術に応じ、柔軟かつ迅速に分類やそれに伴う精度管理基準を整備することとなった。当会としては、当面の法改正の対応として、精度管理責任者育成コース（eラーニングによる研修）の開始、各種標準作業書・日誌等の作成支援、および精度管理参加施設の拡充への準備を進めているところである。

当会は、50年以上長きにわたり、日臨技精度管理事業として外部精度管理事業を実施してきた。今や全国4,100を超える施設が参加している。今回の法改正によって参加施設数および施設分野種の拡大も予測される。今後、さらに診療、施設の実情に応じた精度管理の確保が求められることが想定されるため、当会としても現状の精度保証施設認証制度のグレードアップが緊急の課題となっている。特に、従来の精度管理調査対象であった「検体処理」→「検査・分析」→「検査値の点検」までの調査範囲から、「検体採取」から「結果報告」までの検査工程の全てを範囲とした総合的精度管理、さらには検査前後における「検査説明」を加えた精度保証に組織マネジメントを加えた検査室の品質保証を念頭に入れた認証制度とできるよう、「品質保証施設認証制度（仮称）」の確立を急いでいるところである。本認証を取得することにより、国民に対して「安心」と「信頼」を与えることができると考えて

おり、法改正の推移を単に見守るのではなく、積極的に精度保証施設認証を取得するよう希望するところである。

医療法等の一部改正における日臨技対応について

◎滝野 寿¹⁾

一般社団法人 日本臨床衛生検査技師会 専務理事¹⁾

「医療法等の一部を改正する法律」が施行され、医療機関、登録衛生検査所等において実施される検体検査の精度の確保の基盤が構築できた。

今回、改正された改正法は、平成29年6月7日 参議院本会議で成立し、医療機関等に検体検査の「精度管理」が創設され、医療法施行規則等の関係省令が平成30年7月27日公布され、平成30年12月1日には、法律・省令施行される。この医療法施行規則によって、医療機関には「検査の精度の確保に関する責任者」（以下、精度管理責任者という）の設置と、標準作業書、作業日誌並びに管理台帳の常備が義務付けられた。また、内部精度管理の実施、外部精度管理調査の受検を行うこと、並びに適切な研修の実施、人材育成に努めることが求められた。また、同時に臨床検査技師等に関する法律施行規則改正によって、現行の検体検査の分類は、臨床検査技師等に関する法律の改正によって、遺伝子検査分野のような新たな検査技術に応じ、柔軟かつ迅速に分類やそれに伴う精度管理基準を整備することとなった。当会としては、当面の法改正の対応として、精度管理責任者育成コース（eラーニングによる研修）の開始、各種標準作業書・日誌等の作成支援、および精度管理参加施設の拡充への準備を進めているところである。

当会は、50年以上長きにわたり、日臨技精度管理事業として外部精度管理事業を実施してきた。今や全国4,100を超える施設が参加している。今回の法改正によって参加施設数および施設分野種の拡大も予測される。今後、さらに診療、施設の実情に応じた精度管理の確保が求められることが想定されるため、当会としても現状の精度保証施設認証制度のグレードアップが緊急の課題となっている。特に、従来の精度管理調査対象であった「検体処理」→「検査・分析」→「検査値の点検」までの調査範囲から、「検体採取」から「結果報告」までの検査工程の全てを範囲とした総合的精度管理、さらには検査前後における「検査説明」を加えた精度保証に組織マネジメントを加えた検査室の品質保証を念頭に入れた認証制度とできるよう、「品質保証施設制度（仮称）」の確立を急いでいるところである。本認証を取得することにより、国民に対して「安心」と「信頼」を与えることができると考えて

おり、法改正の推移を単に見守るのではなく、積極的に精度保証施設認証を取得するよう希望するところである。

中核拠点病院が提供できる HIV 急性感染症を見据えた HIV 検査体制

◎中桐 逸博¹⁾

川崎医科大学附属病院¹⁾

1. HIV 検査による早期診断の意義

エイズ発症前に検査で HIV 陽性を見つけることができればエイズの発症を抑えることができる。エイズの発症まで気付かずにいれば早期治療ができず、治療が困難な場合もある。近年の日本国内で報告される新規 HIV 感染者の多くは HIV 感染に気付かず、「いきなりエイズ」を発症している。また、エイズ発症までの潜伏期間が短くなっており、より早期の HIV 検査が重要である。

2. HIV スクリーニング検査法の特徴

HIV に感染すると、体内で HIV が増え、その後抗体が作られ、HIV は一時減少する。HIV の一部である HIV 抗原は抗体が作られるよりも早い段階で血中に出現することから、抗原検査の有用性が高まった。しかし、急性感染では抗原が出現し検出される時期は短く、さらに出現してくる抗体とイムノコンプレックスを形成するため抗原検出法のみでは限界が生じる。そのため抗体との組み合わせによる抗原抗体同時測定（第 4 世代）により、ウインドウ期の短縮が図られている。抗原抗体検出法には CLIA 法、CLEIA 法、IC 法などがあるが、方法によっては抗原の検出感度が低いものがある。そのため、稀に抗原検出が図られないケースがある。また、ウインドウ期には個体差もある。従来からの抗体検査ではウインドウ期を考慮し、誰もがこの検査結果を信用できるとされる抗体産生時期を感染から 3 ヶ月とするのがスタンダードな考え方である。しかし、感染の早期診断や感染予防に繋がる重要な情報を得るためにはウインドウ期を短縮した抗原抗体検査が有用となる。急性感染例を視野に抗原検出の高感度化が望まれる。

3. HIV 検査法における注意点

1) ウインドウ期

HIV 関連検査の検出対象となる HIV RNA、HIV 抗原、HIV 抗体は感染後直ちに出現するものではなく、増殖あるいは産生までの一定期間が必要である。12 種のセロコンバージョンパネルを用いて、感染から陽性となる平均陽性転化日を求めたところ、RT-PCR 法による HIV-1RNA の検出には 11.4 日、早期に検出される HIV 抗原抗体スクリーニング法による HIV-1p24 抗原の検出には 18.8 日の結果を得た。

2) 偽陽性反応

HIV スクリーニング検査は HIV 感染者の取り溢しを無くすため、検出感度が高められている。そのため、偽陽性の結果は常につきまとう。検出方法や検査対象により偽陽性率も異なることが報告されている。

3) 確認試験

HIV スクリーニング結果が陽性の場合、真の HIV 陽性なのか、偽陽性なのか、確認検査が必須となる。Western blot(WB)法による HIV-1 および HIV-2 特異抗体と RT-PCR 法による HIV-1RNA の有無の確認が必要である。通常 HIV-1 感染では HIV-1 特異抗体と HIV-1RNA が共に検出されるが、極初期の感染例では HIV-1RNA は検出されるが、HIV-1 特異抗体は未検出のパターンをとる。一方 Anti-retroviral therapy(ART)施行患者では HIV-1 特異抗体は検出されるが、HIV-1RNA は未検出のパターンをとる場合が多い。極稀な未治療の HIV-1 感染者においても HIV-1 特異抗体は検出されるが、HIV-1RNA は低値か未検出のパターンをとるので注意が必要である。

① RT-PCR 法

対外診断薬としてルーチン検査で用いられているのは HIV-1RNA 検出用試薬であるため、HIV-1 を捕らえることができるが、HIV-2 感染は対象外である。ゲノムの相同性で一部検出可能なケースが考えられるが、通常 HIV-2 は検出できない。

② WB 法

HIV-1 と HIV-2 に対し、それぞれ特異抗体を検出するラブプロット 1(WB-1)法とラブプロット 2(WB-2)法があり、反応性から HIV-1 と HIV-2 を識別する。HIV-1 患者では WB-1 法が陽性であるにもかかわらず、交差反応により WB-2 においても陽性となることがある。そのようなケースでは反応の強度から識別する必要がある。

4. 中核拠点病院としての取り組み

院内の術前・処置前 HIV スクリーニング検査をはじめ他院からの紹介あるいは精査目的患者などに対し、急性 HIV 陽性患者を見逃さないよう高感度化された HIV-1p24 抗原検出が可能なスクリーニング法の施行や HIV-1RNA および HIV-1 proviral DNA の検出をおこなっている。

連絡先 086-462-1111

梅毒・B型肝炎感染者に注意しておきたい HIV 感染症

◎和田 秀穂¹⁾川崎医科大学 血液内科学¹⁾

近年、抗レトロウイルス療法 (Antiretroviral therapy : ART) の普及により、日本では HIV 陽性の診断さえつければ治療によるウイルス抑制はさほど難しい時代ではなくなった。現在の ART を正しく続ければ、長期間にわたりエイズ (acquired immunodeficiency syndrome : AIDS) 発病を押さえることが可能になったばかりでなく、服薬は以前よりはるかに容易になり毒性も下がるなどユーザーフレンドリーになってきたため、患者の QOL が著しく向上してきたのである。一方で、最近では自然経過での病状の進行が確実に速くなっており、AIDS 発症までの時間的猶予が縮まってきている現状において、HIV 感染症を可能な限り早期にかつ正確に診断することは、最適な治療の提供と二次感染抑制の観点から極めて重要である。

2014 年、国連合同エイズ計画 (UNAIDS) は 2030 年までの AIDS 終結を目指して、HIV 予防のカスケード戦略「90-90-90」を打ち出し、各国が目標達成に向けて取り組んでいる。日本は診断後の ART 継続率と治療成功率が高いとされているが、全感染者のうちどの程度が受検し陽性と診断されているかが不明瞭であり、最初の「90」が課題と言われている。

HIV 検査は通常スクリーニング検査と確認検査の 2 段階で行われる。現在主流のスクリーニング検査は第 4 世代検査法で、HIV-1/2 抗体 (IgM+IgG) と HIV-1 p24 抗原を同時に測定する専用自動免疫測定法と、用手法により HIV-1/2 抗体 (IgM+IgG) と HIV-1 p24 抗原をそれぞれ測定する IC (イムノクロマト法) 法がある。日常診療において急性感染期を診断することは重要であるが、この検査結果解釈が最も難しく、細心の注意が必要となる。スクリーニング検査の偽陰性、偽陽性を確実に判断できる能力が検査側には求められる。また、当事者への啓発はもちろんのこと、医療者側も日常診療において積極的に HIV 検査を進める意識を高める必要がある。

HIV 感染症は、急性感染期、慢性無症候期、AIDS 期から成り、それぞれの時期別に日常診療で出会う症状の特徴がある。まず急性感染期は、①インフルエンザ様症状、②伝染性単核球症様症状、③無菌性髄膜炎である。慢性無症候期にはしだいに次のような症状に遭遇する。つまり、①性感染症 (特に梅毒、B 型肝炎)、

②繰り返す帯状疱疹、③口腔カンジダ症、口内炎、④慢性の下痢、体重減少、⑤難治性の脂漏性皮膚炎、痒疹、⑥ZTT 高値の肝機能障害、⑦血小板減少などの血球減少症である。そして AIDS 期に最も見られる指標疾患が、①ニューモシスチス肺炎、②深在性カンジダ症、③サイトメガロウイルス感染症、④活動性結核、⑤カポジ肉腫である。日常診療において、迷わず HIV 感染症を疑うことが、目の前の患者を救い、感染拡大を減らしていく早道となる。すなわち早期発見こそが、最大の予防策なのである。

これまでの疫学的研究で、性器クラミジア感染症、淋菌感染症などの非潰瘍性の性感染症 (sexually transmitted disease: STD) 保有者の性行為 HIV 感染リスクは 3~4.2 倍に増加することが知られ、さらに梅毒、性器ヘルペスなどの潰瘍性 STD 保有者に至っては性行為 HIV 感染リスクが 2.2~11.3 倍に増加することが明らかになっている。全国拠点病院の新規 HIV 感染者 (2015 年) における梅毒既感染率に関するアンケート調査によると、新規 HIV 感染者の梅毒既往感染率は 31.2% に及ぶ。また、川崎医科大学附属病院で診断された新規 HIV 感染者 120 例中 51.0% が HBc 抗体陽性であり、すでに性行為感染症として HBV に感染していたことが判明している。すなわち、日常診療あるいは日常臨床検査で経験する梅毒 TP 抗原陽性例や、HBc 抗体陽性例では常に HIV の重複感染の可能性を考えておく必要があるといえる。HIV 感染症は、急性感染期、慢性無症候期、AIDS 期のそれぞれの時期別に血液・生化学検査所見に特徴がある。本講演では臨床医の立場からその特徴を紹介し、臨床検査技師が HIV 感染症診断に積極的に関わっていく道筋について共に考えていきたい。

バイオバンクが社会に求められるもの・すべきことは何か？

◎松原 岳大¹⁾

岡山大学病院ゲノム医療総合推進センターバイオバンク部門¹⁾

はじめに

ヒト由来の生体試料へのアクセスを求める社会的ニーズに呼応して、日本各地で多くのバイオバンクが設立され、生体試料の世界的なマーケットも年々大きくなっています。また、precision medicine というキーワードが広く浸透していること、がんゲノム医療中核拠点病院が選定され、その運用がスタートされたことから、これまで以上にゲノム医療が医療の一翼を担うようになることが考えられ、ゲノムを精製するためのスタートサンプルとしてパラフィンブロックサンプルや凍結組織の重要性は増してくると考えられます。もちろん、実際の医療だけでなく創薬やバイオマーカー探索などの基礎段階の研究にとってもヒト由来の生体試料にアクセスできることは、その研究事態を加速させる大切な要素となるでしょう。このように利用する側にすれば、ヒト生体試料へのアクセスが容易になること、供給元の選択肢が増えることは、良いこと尽くめであるように思います。

ただその一方で、必ず問題になるのが、試料の品質管理です。試料の品質が高く、均一であることは、研究データの再現性、有用性、妥当性を担保するためにも必須であり、バイオバンクに求められるもっとも重要なものではないでしょうか。

バイオバンクに求められているもの

試料の品質としてすぐに思い浮かぶのは、ゲノムの断片化ではないでしょうか。上段でゲノム医療が医療の一翼を担うと申し上げましたが、その中でもやはり次世代シーケンサーを用いた解析手法が広く浸透していくと思われれます。次世代シーケンサーのライブラリ作製において、この核酸の断片化はライブラリの最終収量やデータ精度に直結する問題であり、見逃すことは出来ません。しかし、試料の品質を管理する上で大切になるのは、核酸の断片化ではありません。

バイオバンクは何をすべきか？

品質を高く保つためにバイオバンクでは何をしなければならぬでしょうか。バイオバンキング事業の代表的国際機関である ISBER (INTERNATIONAL SOCIETY FOR BIOLOGICAL AND ENVIRONMENTAL REPOSITORIES) から、バイオバンクに求められる要件をまとめたベストプラクティスが発表されました。このベストプラクティスは全部で 138 ページ、13 の章に分かれています。内容

は多岐に渡り試料の収集方法や倫理的問題という当然考えるべき事柄だけでなく、照明設備さらには床のフローリングについての推奨事項がまとめられています。

ベストプラクティスにはバイオバンクの求められる要件がまとめられていると書きましたが、予算、人員などを考えると書かれてある要件を全て満たすことは不可能です。そこで岡山大学病院バイオバンクでは、いくつかのポイントに絞って品質管理を行なっています。

岡山大学病院バイオバンクの取組

1. 温度管理

温度は試料の品質に大きな影響を与えます。そこで我々は組織の処理を on ice で行い、保管容器は温度センサーや重量センサーなどで定められて環境から逸脱しないように管理しています。

2. ログ

上記のように低温下での処理を行なっても、処理が長引けば当然試料へのダメージは大きくなります。また院内での運用上、どうしても室温での管理も生じてしまいます。そのため処理のそれぞれステップでの所要時間をログとして残すことで、試料への影響を推測できるようにしています。

3. 手順の統一

処理をするスタッフは一人だけではありません。処理手順が所属するスタッフの数だけ違っていれば、その数だけ試料への影響も違ってしまいます。SOP として手順を統一し、スタッフ毎の習熟度を管理することでスタッフ間のバラツキが生じないようにしています。

4. 振り返り

多くの施設でインシデントレポートを書いていると思いますが、書いて終わってしまっているとそれは次につながりません。定期的に振り返ることで環境の改善につなげ、再発を防ぐようにしています。

最後に

品質管理という言葉を知ると、高額な機器や高度なスキルが必要になると思ってしまうかもしれませんが、しかし、品質管理として求められるものは言葉のイメージから来るものよりずっと広く、日ごろの業務のほんの些細なことからは始めるべきことがたくさんあります。まだまだはじめばかりですが、岡山大学病院バイオバンクの取り組みをご紹介できたらと思っています。

放射線被ばく線量評価のための染色体調査

◎松本 知子¹⁾、児玉 喜明¹⁾、濱崎 幹也¹⁾
 公益財団法人 放射線影響研究所¹⁾

【背景】

1945年8月に広島と長崎に投下された原子爆弾により発生した放射線は物理的な破壊や熱線とともに惨禍を生き延びた人々にも様々な障害をもたらした。

1947年に原爆傷害調査委員会 (ABCC)が米国学士院により設立され (翌年には厚生省国立予防衛生研究所が参加)、1975年に日米両国政府が管理運営する放射線影響研究所 (放影研) に改組された。その目的は「平和的目的の下に、放射線の人に及ぼす医学的影響およびこれによる疾病を調査研究し、原子爆弾の被爆者の健康保持及び福祉に貢献するとともに、人類の保健福祉の向上に寄与すること」と定められており、70年以上にわたり調査研究が行われている。

他に例を見ない大規模な疫学集団における死因調査、がん罹患調査、2年に1回の臨床調査 (定期健康診断) などが長期継続されており、臨床医学とともに、遺伝学・免疫学など多岐にわたる分野から放射線が人体に与える影響とそのメカニズムについて調査研究が行われてきている。

放影研で働く臨床検査技師は一般的な臨床検査室の他、研究部門で技術員として研究をサポートする職員もいる。私が技術員として所属する細胞遺伝学研究室では原爆被爆者の被ばく線量を生物学的に評価するための染色体調査を永きにわたり行っている。

【放射線により生じる染色体異常の種類と特徴】

放射線被ばくの生物学的線量評価法として末梢血リンパ球を用いた染色体調査が知られている。これは、被ばく線量の増加とともに電離放射線により誘発される染色体構造異常の頻度が増加することを利用したものである。

放射線が誘発する染色体構造異常には二動原体染色体 (dicentric : dic) や環染色体 (ring : r) などの不安定型異常と、転座 (translocation : t) や逆位 (inversion : inv) などの安定型異常がある。不安定型異常はその構造特異性により識別が容易だが時間の経過とともに失われる (半減期は数年と言われている)。これに対し安定型異常はその識別は難し

いが時間の経過による淘汰はほとんどないと考えられている。従って放射線被ばく線量を評価する際、不安定型異常を用いる調査は被ばく後数ヶ月以内が望ましく、安定型異常では被ばく後長時間経過した場合に行われる。

放影研における染色体調査は1967年に開始された。この時点で既に被ばく後20年以上が経過していたため不安定型異常はほとんど観察されず、安定型異常を対象にギムザ法による調査が行われた。

【末梢血 T リンパ球の培養】

染色体を分析するためには分裂細胞が必要であり、ヒトの通常の染色体検査法と同様に末梢血中の T リンパ球を培養し標本作製する。

線量評価のための染色体分析では、第1回目の分裂細胞を分析することが重要である。これは、分裂2回目以上の細胞が増えると異常頻度が変化する可能性があるためである。末梢血中の T リンパ球はその多くが培養開始後40~48時間後に第1回目の細胞分裂に入ると考えられており、培養時間は48時間としている。

【放影研における染色体分析】

1967年から開始された染色体調査では、各例について100細胞を分析し、安定型異常を検出した。ギムザ法でのこの作業には多くの時間、労力および経験が必要とされた。

1994年からは whole chromosome paint probe を用いた FISH 法による分析を開始した。選択的に標的染色体を蛍光染色することにより、客観的かつ迅速に安定型異常を検出することが可能になった。FISH 法では各例について500細胞の分析を行っている。

本報告では、放影研で行っている線量評価のための染色体調査の概要について技術的側面を中心に紹介したい。

連絡先 : 082-261-3131

遺伝学的検査における倫理的対応について

◎片島 るみ¹⁾国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター 臨床研究部 小児ゲノム医療研究室¹⁾

2003年にヒトゲノムが解読され、遺伝子の研究が進み、単一遺伝子疾患だけでなく、多因子疾患の疾患感受性遺伝子、癌関連遺伝子、個人の病気の罹りやすさ、薬の効き方、副作用なども個人の遺伝子を解析する、いわゆる遺伝子検査を行うことでわかるようになってきている。

一般的に用いられている遺伝子検査には、病原体遺伝子検査、ヒト体細胞遺伝子検査、ヒト遺伝学的検査がある。病原体遺伝子検査は、ヒトに感染症を引き起こす外来性の病原体（ウイルス、細菌等微生物）の核酸（DNAあるいはRNA）を検出・解析する検査、ヒト体細胞遺伝子検査は、癌細胞特有の遺伝子の構造異常等を検出する遺伝子検査および遺伝子発現解析等、疾患病変部・組織に局限し、病状とともに変化し得る一時的な遺伝子情報を明らかにする検査、ヒト遺伝学的検査は、単一遺伝子疾患、多因子疾患、薬物等の効果・副作用・代謝、個人識別に関わる遺伝学的検査等、原則的に生涯変化しない、その個体が生来的に保有する遺伝学的情報（生殖細胞系列の遺伝子解析より明らかにされる情報）を明らかにする検査である。これら3つの検査のうち、3つ目のヒト遺伝学的検査の結果として得られる情報は、他の2つと異なり、生涯変化しない、血縁者間で一部共有されている、血縁関係にある親族の遺伝型や表現型が比較的正確な確率で予測できる、その変異を次世代に伝える可能性について診断できる場合がある、将来の発症を予測できる場合がある、出生前診断に利用できる場合がある、不適切に扱われた場合には被験者およびその血縁者に社会的不利益がもたらされる可能性がある、といった特性を持つ。そのため、検査結果そのものが個人情報として取り扱われ、倫理的にも十分な配慮が必要であると考えられ、実施に際して注意すべき事項等が指針やガイドラインとしてまとめられている。

遺伝学的検査には、すでに遺伝子変異と疾患との関係が明らかになっていて医療として行うものと、遺伝子と疾患の関係が明らかでなく、探索的に研究として行うものがある。前者の場合、2011年に日本医学会が「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」として、実施時に留意すべき事項等をまとめている。このガイドラインでは、すでに発症している患

者の診断を目的とする場合と発症していない患者の診断を目的とする場合に分けて、事前の説明と同意（インフォームド・コンセント）、検体や結果の取扱いなど、それぞれにおいて必要な診断体制について記載されている。後者の研究の場合には、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の3省合同で「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」と、文部科学省と厚生労働省によって「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が策定されており、研究計画書の作成、インフォームド・コンセント、研究者の責務、倫理審査委員会の審議、試料の取扱いや保管方法など、研究を適性実施するための遵守すべき事項が記載されている。

今回、遺伝学的検査を医療、研究として行う上で、それぞれにどのような倫理的な対応が必要なのか、遺伝学的解析研究や技術の進歩に伴う問題なども含めて、これらの指針・ガイドラインに基づいて見直してみる。

大量出血時の対応～麻酔科医の観点から～

◎澤登 慶治¹⁾さぬき市民病院 診療部 麻酔科¹⁾

かつて手術は激しい苦痛と恐怖を伴ううえ、死亡リスクも高い治療法であった。19世紀に手術が麻酔下に行われるようになって以来、麻酔科学として蘇生、輸液療法、気道管理、侵襲管理が進歩した。現代では手術はきわめて安全に行うことが可能となっている。しかし、今日においても大量出血が起きた場合、患者の予後は不良となる。日本麻酔科学会の調査によると、1999-2002年に麻酔科認定病院で麻酔科管理のもとに手術を受けられた約430万症例中2860症例の方が（1万対6.73）、術中又は術後早期に亡くなっている。その死因の第1位は出血性ショックの術前合併、第2位は術中の大量出血で、この二つをあわせると手術死亡全体の約50%にも達した。さらなる調査では、出血が危機的な状況になる背景として、術前からの患者の重篤度や術前の相当量の出血等にくわえ、出血量の予測の過小評価、対応する麻酔科医のマンパワー不足や急速輸血装置の不使用、血液供給の遅れが存在することが示唆された。このような背景で2005年「血液製剤の使用指針」が改定、2007年「危機的出血への対応ガイドライン」が作成された。

このガイドラインは、危機的な状況における救命を優先した輸血療法の実施を強調し、麻酔科における危機的出血管理の柱となっている。輸血療法も安全対策の推進により、その安全性は非常に高くなっている。しかし危機的出血では救命を優先する観点から、一部の安全対策を省略する必要がある。これは普段から安全性を最優先に業務を行って頂いている輸血部門の方々には大きな負担になるであろう。そこで危機的状況での司令塔となり、救命を最優先する体制への移行を宣言するコマンドーが必須となる。この非常事態宣言により、異型適合血の在庫や交差試験の省略など迅速性に重点を置いた対応が可能になる。その後の同様の調査では、2011年に死亡率は1万対3.14へ、術前や術中の出血が原因となる割合は43%へ低下し、危機的出血への対応が改善しているが、手術管理の重要課題であることに変わりはない。現在でも改善できるところがいくつかあると考えている。

一つは院内マニュアルの整備である。血液センターからの距離や、血液製剤備蓄量、夜間休日における手術、輸血、検査部門の業務体制には病院毎に差があるため、このガイドラインのみによる運用は困難と考えられるからだ。しかし2011年に500床以上の麻酔科認定病院に対

して行われたアンケート調査では、約半数の施設で危機的出血への対応に関する院内マニュアルが整備されておらず、5L以上出血して死亡を経験した施設でも、医師間のコンセンサス不在や、院内マニュアルがないことが原因で異型適合血の輸血が実施されないことがあった。それぞれの施設内で緊急輸血体制が構築されている必要がある。

また、同じ術式でも施設間で出血量に差があるため、各施設で術式毎に出血に対する備えとして血液型や不規則抗体に関する検査をどこまでしておくのか、どれほど輸血準備を行っておくのがを、輸血療法委員会で決めておくことが望ましい。2019年度から、麻酔科認定病院において、術式や出血量、輸血量を含む麻酔台帳の電子化が必須となるため、データの有効利用が容易になる。麻酔科医も輸血療法委員会に参加することで、輸血業務への理解が進む。麻酔科と輸血療法委員会の協力体制が十分でない場合、それを改善する良い機会になると思われる。

さらに院内で統一された緊急度コードの普及も必要である。これは「産科危機的出血の対応指針」に記載されており、院内で緊急度情報を共有するのに役立つ。危機的出血のとき、心停止が目前に迫っており、異型であれ不規則抗体陽性であれ、すぐ輸血を開始したい状況もあれば、圧迫止血などで時間を稼ぎ循環動態の安定が得られる局面もある。その様な状態では、追加の採血や交差適合試験等も可能となる。

最後に凝固障害への対応である。危機的出血で命に直結するのは組織への酸素供給なので、大量の輸液と赤血球輸血が先行するが、これは凝固因子や血小板の希釈を引き起こし、止血困難からさらに大量に出血する悪循環へ陥る原因と考えられている。とりわけ産科出血では出血量に比べ凝固因子の低下が激しいことがある。近年では従来よりも早期に新鮮凍結血漿や血小板の輸血が必要になると言われている。とくに、フィブリノゲン濃度が最も早期に止血限界値を下回るため、そのモニタリングや補充が重要となる。

手術室で麻酔管理を行う立場から、大量出血への対応について解説しつつ、その予後をさらに改善するために議論を深めたい。

当センターにおける産科危機的出血の対応について

◎松本 真弓¹⁾

一般財団法人 倉敷成人病センター¹⁾

【はじめに】

我が国における妊産婦死亡の約23%は、産科大量出血が原因である。中でも経膈分娩後における大量出血の原因として、弛緩出血、前置胎盤、癒着胎盤、常位胎盤早期剥離、産道損傷、子宮破裂、羊水塞栓症などがある。

産科出血に対する安全な母体管理実現のため、2010年「産科危機的出血への対応ガイドライン」が作成され、2017年には周産期医療の進歩に即した内容に改訂されている。

今回、当センターにおける産科危機的出血の現状と対応するための取り組みについて紹介する。

【当センターの概要】

当センターは病床数269床、14診療科、平均在院日数6.9日の急性期中規模病院である。周産期センターは産科担当医12名と小児科医6名が、助産師、看護師とともに産科医療にあたっている。2017年度分娩数は1,571件と中国地方トップクラスの分娩数となっており、「お産難民」を作らない地域に根ざした周産期センターを目指している。

【産科危機的出血時の運用方法】

当センターでは、「危機的出血への対応ガイドライン」及び「産科危機的出血への対応指針 2017」を参考に院内マニュアルを作成している。

危機的出血時の人員を確保する目的で、下記に示す3点について決定している。

1. 血液製剤の運搬は、通常看護師または看護助手が行うが、危機的出血時は臨床検査技師が搬送する。
2. 臨床検査技師1名で業務を行っている日直・当直時間帯に危機的出血が発生した場合は、必ず輸血部門担当者1名が携わるような応援体制を確立している。
3. 産科医療に携わるスタッフを確保するため、HCU及び救急外来を担当するスタッフが、サポートできる応援体制を確立している。

【産科大量出血の事例紹介】

2017年度、分娩に伴う出血により15名に赤血球輸血が実施された。12名に自己血輸血、3名に産科大量出血のため同種血輸血を実施した。

自己血輸血は、前置胎盤・低置胎盤による出血のリスクがある患者に実施され、出血量は385mL～1,800mLで

あった。

同種血輸血が実施された3名は、下記に示す状況であった。

1. 頸管裂傷による出血量約4,000mLに対し、RBC8単位、FFP8単位の輸血施行。
2. 双胎、妊娠高血圧症候群を合併した妊婦の予定帝王切開施行、産後弛緩出血のため、出血量約8,000mLに対し、RBC14単位、FFP10単位、PC10単位の輸血施行、子宮動脈塞栓術により止血。
3. 妊娠高血圧症候群を合併した妊婦の緊急帝王切開後弛緩出血のため、出血量1,050mLに対し、RBC2単位、FFP4単位投与後、羊水塞栓症を疑い高度機能病院へ搬送。

また、過去には約19,000mLの大量出血症例も経験している。「産科危機的出血への対応ガイドライン」が作成されたことによる院内の対応の変化についても紹介したい。

【産科大量出血に対応するための取り組み】

臨床検査科では、当直者を対象とした当直業務研修会を毎月開催している。この研修会を利用し、手順の再確認を含めた研修を行っている。

看護部では、周産期所属の輸血療法委員が中心となって、的確な対応ができるよう大量出血を想定した研修会を開催している。また、実際の症例が発生した場合には、後日スタッフへの情報提供と改善を目的とした反省会を開催している。

【まとめ】

産科大量出血は、あらかじめ予測することができないため、どのような場合でも適切な対応ができるよう体制を確立することや、スタッフの教育が必要となる。

当センターの産科医療に関わるスタッフ全員がチームとなって「妊産婦死亡0」を継続することを目指している。

連絡先：086-422-2111（内7201）

超大量出血に対するクリオプレシピテートの有用性と問題点

◎瀧本 朋美¹⁾、李 悦子¹⁾、小田 直輝¹⁾、佃 恵里加¹⁾
徳島大学病院 輸血・細胞治療部¹⁾

【はじめに】

手術や外傷、産科領域等で発生する循環血液量を超える大量出血症例では、希釈性凝固障害や消費性凝固障害によって止血困難となるため、フィブリノゲンを短時間で効率よく止血可能レベルに上昇させることが重要である。しかし、わが国では大量出血による後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン濃縮製剤の薬事承認は得られていない。このため多くの施設ではクリオプレシピテート(以下クリオ)を院内作製することで、急性低フィブリノゲン血症に対応している。クリオは FFP を低温で融解して得られる沈殿分画で、フィブリノゲンや第Ⅷ因子、vonWillebrand 因子、第XIII因子が高濃度に含まれており、FFP と比較して容量が少ないため、融解時間や投与時間が短縮でき、容量負荷やナトリウム負荷が軽減される。2016年10月には日本輸血・細胞治療学会にて「クリオプレシピテート作製プロトコール」も策定された。

【導入経緯】

当院では2013年2月に発生した産婦人科での超大量出血2症例を契機に、クリオ導入について院内輸血療法委員会で検討し、承認を得た。クリオ作製に必要な冷却遠心機や無菌接合装置を購入し、2013年7月からクリオの作製方法や運用について部内で検討を開始し、全ての血液型に対応可能なAB型クリオの供給を2014年4月から開始した。

【作製・運用の概要】

日赤 AB 型 FFP-LR480 を 4°C で緩徐に融解(2回)後、3500G で 40 分間冷却遠心し、無菌接合装置を用いて上清約 430mL を分離バッグに移し、クリオ(約 50mL)を分離する。クリオ製剤ラベルを貼付し、破損防止の緩衝バッグに梱包後、凍結保管する。詳細なクリオ作製マニュアルを整備し、作製・記録保存している。クリオ出庫依頼に際しては、投与前のフィブリノゲン値(以下 Fib)測定を必須とし、使用基準を 150mg/dL 以下とした。クリオの使用は、血中 Fib 濃度を一気に上昇させることを目的とし、原則 3 本セットで使用する。これらの運用に沿って、院内輸血療法マニュアルや輸血同意書の改定を行い、医師・看護師を対象にクリオの依頼方法や実製剤を用いての取り扱い、融解、輸注方法の説明も実施した。

【使用状況】

2014年3月から2018年4月に作製したクリオは86本(在庫3本)で、使用は73本、廃棄は10本(廃棄率12%)であった。使用症例は25例あり、心臓血管外科18例(胸部大動脈瘤6例、急性大動脈解離 StanfordA 4例、感染性心内膜炎2例など)、産婦人科6例(全前置胎盤2例など)、脳神経外科1例であった。Fib (mg/dL) はクリオ投与前 113.1 ± 52.3 (mean \pm SD) に対し、投与後 255.8 ± 74.7 と上昇を認めた。

大量輸血症例のクリオ導入前(2013年)と導入後の輸血単位数および出血量を解析したところ、導入前は輸血(単位) 87.9 ± 60.4 、出血量(mL) 6858.4 ± 10213.4 であったが、導入後は輸血 64.9 ± 29.4 、出血量 3911.7 ± 3956.7 といずれも減少を認めた。

品質管理では FFP からクリオ(n=20)への Fib 回収率(%)は 54.1 ± 5.6 であった。クリオ作製用 FFP(n=20)の Fib は 243.7 ± 74.1 とばらつきを認めた。

【考察】

クリオの投与により、Fib が迅速に止血可能レベルに上昇し、輸血量、出血量ともに大幅に減少させることができた。

廃棄理由は全て期限切れであった。日赤の6ヶ月間貯留保管により平均149日(110~178)と短い期限が納品されたため、廃棄となる場合があった。

超大量出血の発生は予測不可能であるためクリオを常備しておく必要があるが、使用頻度の関係から当院では在庫を3本としており、出庫後は約1週間欠品状態となる。

クリオは献血者由来の日赤 FFP を用いているため Fib 含有量が不均一であった。

【まとめ】

大量出血時、クリオ投与により Fib を一気に上昇させることが可能となったことで止血がコントロールでき、大量輸血が回避された。クリオの院内作製には各種承認や機材の整備も必要なため、作製が困難な施設もあり、品質が均一で安定した供給を可能とするためにも血液センターでのクリオ作製またはフィブリノゲン濃縮製剤の早期薬事承認が望まれる。

当院の危機的大量出血への対応について ～フィブリノーゲン製剤使用施設として～

◎土居 靖和¹⁾

愛媛大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部¹⁾

【はじめに】

2007年4月、日本麻酔科学会と日本輸血・細胞治療学会から「危機的出血への対応ガイドライン」が制定されたことを契機に、当院では2008年5月、血液センターとの連携も含めた「危機的大量出血時の対応基準」を作成し、危機的大量出血に速やかに対応する体制を構築した。本講演では当院の危機的大量出血時の対応と現状について述べる。

【当院の危機的大量出血時の対応基準】

1) 危機的大量出血の定義

10,000mL以上の大量出血またはそれ以下であっても短時間に急速出血があり、急速輸血や急速輸液による対応を行っているにもかかわらず、収縮期血圧が80mmHg以上を保つことが困難で、迅速な輸血製剤の追加供給なしには救命できないと予測せざるをえない出血。出血により一時的に血圧が低下しても、止血が迅速に行われ、院内備蓄の輸血製剤で対処可能な事例は除外する。止血に難渋し迅速な輸血製剤の追加供給のために輸血部や血液センターとの緊密な連絡が必要な状況に限定する。

2) コマンダー（統括指揮者）

現場での混乱を避けるため、1名のコマンダーを決定し、以下の業務にあたる。

- ①危機的大量出血非常事態宣言の発令・解除
- ②マンパワーの召集（関連部署への応援要請）
- ③患者状況の把握（止血状況・検査データなど）
- ④輸血製剤の供給体制の把握
 - ・輸液・輸血の決定・在庫量の把握
 - ・異型適合血輸血の決定（輸血細胞治療部と協議）
- ⑤手術継続の可否・術式変更の決定（術者と協議）

3) 輸血管理部門の役割

- ①血液センターへの連絡・輸血製剤の備蓄調整
- ②院内輸血製剤在庫量の確認・報告
- ③血液センター輸血製剤在庫量の確認・報告
- ④マンパワーの招集（時間外）
 - ・輸血部職員への連絡・呼び出し
 - ・院内に残っている臨床検査技師への応援要請

4) 血液センターとの連携

- ①輸血製剤在庫量の確認・報告
- ②輸血製剤の緊急搬送（サイレン搬送）

③供給課職員の呼び出し（時間外）

【当院の危機的大量出血症例】

当院では2008年5月から2018年5月の約10年間に、16例の危機的大量出血症例が発生した。

- 1) 発令時間
 - ・時間内が7例、
 - ・時間外が9例（輸血部職員残業中3例含む）、
- 2) 継続時間
 - 10～395分、平均145分、
- 3) 手術形態
 - 待機的手術11例、緊急手術5例、
- 4) 出血量
 - 950～55,700mL（1例不明）、平均18,274mL、
- 5) 輸血製剤使用数
 - ①RBC：8～120単位、平均50.0単位、
 - ②FFP：4～112単位、平均41.3単位、
 - ③PC：10～90単位、平均38.8単位、
- 6) コンピュータークロスマッチの可否
 - 可能症例14例、不可症例2例、
- 7) ABO血液型異型適合血輸血
 - ・準備：O型RBC5例、AB型FFP1例、
 - ・使用：O型RBC1例、AB型FFP1例、
- 8) 回収式自己血使用
 - 11例で使用、平均返血量4,852mL、
- 9) フィブリノーゲンHT（1g）の使用
 - 輸血療法委員会で検討し、大量出血時のフィブリノーゲンHTの使用を許可後、14例の危機的大量出血症例が発生し、11例で使用した。
 - ・使用量：3V使用8例、6V使用3例、
 - ・全例フィブリノーゲン値150mg/dL未満で使用、
- 10) 転帰
 - 回復12例、脳障害2例、死亡2例、

【輸血療法委員会での検討】

危機的大量出血非常事態宣言が発令されたすべての症例について、その詳細を報告し検討している。

【まとめ】

危機的大量出血に対しては、予め血液センターの協力も含めた院内対応基準を作成し、迅速な輸血製剤供給体制を構築することが重要である。

連絡先：089-960-5705

骨髄系腫瘍 WHO 分類 2017 ～急性白血病・骨髄増殖性腫瘍における改定点～

◎渡辺 智昭¹⁾
 済生会 松山病院¹⁾

近年、遺伝子解析の進歩に伴い骨髄系腫瘍における診断や予後予測に関する新しい知見が得られた。これをもとに WHO 分類 2017 はカテゴリー・疾患単位の枠組み・診断基準が改訂されている。今回、急性骨髄性白血病と関連疾患及び骨髄増殖性腫瘍 (MPN) における改訂点について解説する。

[急性骨髄性白血病と関連腫瘍]

1. 特定の遺伝子異常を有する AML

APL with t (15;17) (q22;q12) ; *PML-RARA* は染色体転座 t (15;17) (q22;q12) の記述が外された。AML with t (9;11) (p21.3;q23.3) ; *MLLT3-MLL* は遺伝子名が *KMT2A* へ変更された。AML with inv (3) (q21q26.2) or t (3;3) (q21;q26.2) の遺伝子異常は *RPNI-EVII* とされていたが、*GATA2,MECOM* に変更された。

暫定疾患であった AML with mutated *NPM1* と AML with mutated *CEBPA* の 2 つが正規疾患となった。AML with mutated *CEBPA* は biallelic mutations (両アレル変異) と限定されている。

暫定病型として新たに AML with *BCR-ABL1* と AML with mutated *RUNX1* の疾患が加わった。

2. AML 非特定型 (AML,NOS)

これまで骨髄の赤芽球系細胞が 50%以上を占める場合、芽球の比率は非赤芽球系細胞を分母として計算していた。今回の改訂で芽球の比率は常に全骨髄細胞に対する割合として計算することになった。結果、急性赤白血病の erythroid/myeloid type の大部分は MDS に分類されることになる。但し、赤芽球が 80%以上かつ前赤芽球が 30%以上を占める Pure erythroid leukemia は AML,NOS として残されている。

3. 骨髄異形成関連の変化を伴う AML (AML-MRC)

予後不良の症例をより組み込めるよう改訂された。*NPM1* 変異もしくは *CEBPA* 両アレル変異が存在する場合は、予後不良とはいえないため AML-MRC から除外された。また AML-MRC 関連染色体異常では、del(9q) が *NPM1* 変異や *CEBPA* 両アレル変異とよく相関するため外された。

[MPN]

1. 慢性骨髄性白血病 (CML)

CML 移行期の診断基準、また「TKI 療法に対する反応」基準が暫定的に示された。

2. 慢性好中球性白血病 (CNL)

CNL の大部分の症例に *CSF3R* 遺伝子の活性化変異が同定され、診断基準に盛り込まれた。

3. 真性赤血球増加症 (PV)

大基準の一つである Hb の基準値が変更された。男性 16.5g/dL、女性 16.0g/dL (Ht 値では男性 49.0%、女性 48.0%) 以上と引き下げられた。小基準であった骨髄生検像 (3 血球系の増加) が大基準に繰り上げられた。内因性赤芽球コロニー形成の確認は、ほとんどの施設で実施されていないため診断基準から外された。

4. 本態性血小板血症 (ET)

MPL と *CALR* 遺伝子変異が診断基準に組み込まれた。また、PMF との鑑別として骨髄生検の重要性が強調されている。ET では巨核球系の増殖が顕著であり、大型の成熟した細胞質の広い過分葉核巨核球の増加を認めるのが特徴である。

5. 原発性骨髄線維症 (PMF)

前線維化期と顕性線維化期が明確に分けられ、それぞれに診断基準が示された。両者における診断基準の相違点は骨髄生検における線維化の程度 (前線維化期では MF-0/1、顕性線維化期は MF-2/3) と白赤芽球症の有無 (前線維化期では認めない) である。

前線維化期は線維化所見の乏しさから ET との鑑別が難しいが、予後は異なるため鑑別が重要である。巨核球の形態が鑑別点の 1 つであり、前線維化期の巨核球は分化成熟に異常をきたし、サイズが微小から巨大なものまで種々見られ、低分葉やクロマチンの濃染、球根状や雲状の核を呈するのが特徴である。

済生会松山病院 : 089-951-6111

WHO 分類 2017 の改訂点

～MDS/MPN, MDS～

◎勢井 伸幸¹⁾
徳島赤十字病院¹⁾

【はじめに】

骨髄異形成症候群(MDS)は、造血幹細胞の異常に起因した血球の異形成と無効造血を特徴とする疾患群であり、また骨髄増殖性腫瘍(MPN)は、多能性幹細胞の異常により1ないし2系統以上の骨髄系細胞がクローン性に増殖する疾患群である。さらにMDS(異形成)とMPN(増殖性)の性質を併せもつ疾患群がWHO分類2001(第3版)で新設され、WHO分類2008(第4版)より「MDS/MPN」に名称変更がされた。本シンポジウムでは、WHO分類2017におけるMDS/MPN, MDSの主な改訂点について述べる。

【MDS/MPNの主な改訂点・ポイント】

1. 暫定病型であった「著名な血小板増加を伴った環状鉄芽球を有する不応性貧血：RARS-T」が、「環状鉄芽球と血小板増多を伴うMDS/MPN：(MDS/MPN-RS-T)」と名称が変更され、正式病型として採用された。

・*SF3B1* 遺伝子変異の有無に関わらず、RSが15%以上の場合のみ診断される。

2. 慢性骨髄単球性白血病(CMML)に「CMML-0(ゼロ)」が新設された。

・診断基準では、末梢血の単球数が $1,000/\mu\text{L}$ 以上であることに加え、「白血球分画：単球が10%以上である」ことが追記された。また末梢血および骨髄中の芽球比率は予後因子として重要性が高いことから本改訂では、旧来の「CMML-1」が細分化され、「CMML-0(末梢血の芽球が2%未満かつ、骨髄の芽球が5%未満)」が追加された。これに伴い形態学的に前単球と成熟単球を鑑別することの重要性についても明記された。

3. 非定型慢性骨髄性白血病(aCML)の診断基準に以下が追記された。*CSF3R* 変異を<10%の症例に認める。また*SETBP1* 変異かつ/または*ETNK1* 変異が約1/3の症例にみられるが、MPNに関連したドライバー変異は通常みられない。

【MDSの改訂点・ポイント】

1. 名称(病型名)の変更。

・「血球減少」と「異形成の系統」は一致しないことがあり、refractory anemia, refractory cytopeniaの名称は使用せず、「MDS with～」の名称に統一

された。また診断には異形成が重視される。

2. 診断に用いる血球減少の定義が明記された。

・本改訂版では、2016年発表のreviewとは記載内容が変更され「Hb：男性<13g/dL, 女性<12g/dL, 血小板数：< $150 \times 10^9/\text{L}$, 好中球数：< $1.8 \times 10^9/\text{L}$ 」とある。さらに「各施設の基準値を参考にして判断する」旨のコメントが付加されている。

3. 環状鉄芽球(RS)を伴う病型について

・現行のRS15%以上に加え、*SF3B1* 遺伝子変異を認めた場合、RSは5%以上でMDS-RSとする。

・RSの意義が見直され、多系統の異形成+RSの病型(MDS-RS-MLD)が再び設けられた。

4. 5番染色体長腕欠失を伴うMDS

・基本は5q-単独の染色体異常であるが、-7とdel(7q)以外の付加染色体異常1種までは予後に差がないことから本病型に含まれることになった。

5. 芽球比率の算出について

・骨髄全有核細胞(ANC)中の赤芽球比率が50%以上の場合、赤芽球等を除いたNECの芽球比率で診断されていたが、本改訂ではNECが廃止され、ANCで算出する。

6. MDS-Uの定義

・末梢血の芽球比率がちょうど1%で診断する場合、2回以上の検査で確認することが明記された。

7. 染色体異常の判定方法

・conventional karyotyping(G分染法)で実施し、FISHやシーケンスは使用しない。健常者においても加齢に伴いMDSと同様の変異をもつクローンが増えるclonal hematopoiesis of indeterminate potential(以下、CHIP)が報告された。CHIP患者の一部は後にMDSを発症するが、これらの経過については未だ不明な点も多く、遺伝子変異単独でMDSは診断できない。ただし*SF3B1* 変異は例外でMDS-RSに特異性が高い。

【おわりに】

WHO分類は、すべての造血器腫瘍は遺伝子異常に基づくことを理念としている。したがって、遺伝子異常に基づく病態解析が進むことで、今後も改訂がされていくものと考えられる。そこで我々は、診断基準に基づいた臨床検査値や腫瘍細胞の形態学的特徴から対処していくことが重要である。0885-32-2555(内3243)

リンパ系腫瘍 ～WHO2017 改訂のポイント～

◎塔村 亜貴¹⁾広島赤十字・原爆病院 輸血部¹⁾

リンパ系腫瘍では免疫染色を用いた病理組織診断が主体である。組織が見えない血液検査では、腫瘍細胞の末梢血出現や骨髄浸潤など個々の細胞として遭遇するため、AMLよりも理解が難しい。しかし、AMLより発生頻度は高く理解する必要がある、リンパ系腫瘍におけるWHO2017改訂のポイントについて、血液検査に関わる疾患を中心に解説したい。

慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫 (CLL/SLL)のうち、CLLでは末梢血中の腫瘍性B細胞が $5.0 \times 10^9/L$ 以上であることが必須である。これを満たさない場合、単クローン性B細胞リンパ増多症 (monoclonal B-cell lymphocytosis : MBL) と定義される。WHO2017ではさらにその多寡が重要であると記載があり、腫瘍性B細胞の多いMBLではCLLに移行する可能性が高いため、経過を観察する必要があるとしている。

ヘアリー細胞白血病ではBRAF遺伝子V600F変異が特異的遺伝子として記載された。また、リンパ形質細胞性リンパ腫 (LPL)では、他の病型と類似した点が多々あるため、除外診断によりLPLと診断されることが多く、とくに濾胞辺縁帯リンパ腫 (MZL)との鑑別が難しかった。しかし、LPLではMYD88遺伝子L265P変異が高頻度にみられることが判明し、IgM型のM蛋白を有する疾患の中ではLPLを特徴づける遺伝子異常として記載されている。

しかしながら、MYD88遺伝子L265P変異はDLBCLなどその他のリンパ腫においても発現を認めることがあり、LPLに特異的ではないため混同してはいけない。

マンテル細胞リンパ腫 (MCL)は腫瘍進展の分子機構の解明により、古典的MCLと白血化非節性MCLの2つの亜型に分類されることが明らかになった。前者はSOX11陽性で、リンパ節を主体として節外臓器病変を形成する。後者はSOX11陰性で、末梢血、骨髄、脾臓で病変を形成する。前者に比べると緩徐な経過をたどるが、TP53などの遺伝子異常が加わると予後不良となる。

びまん性大細胞性リンパ腫 (DLBCL)では細胞起源に基づく亜型分類を行うことが推奨されている。遺伝子発現プロファイル (gene expression profile : GEP)によって、主に胚中心B細胞型 (germinal center B-cell type : GCB)と、活性化B細胞型 (activated B-cell type

: ABC)に分類される。しかし、GEPが行える施設は極少数に限られているため、病理免疫染色で実施できるHansアルゴリズムを代用し、GCB型とnon-GCB型に分類することが提唱されている。ただし、GEPによる分類と完全に一致するものではないため、注意が必要であり、治療選択に用いることはできないとされている。

WHO2008ではバーキットリンパ腫 (BL)かDLBCLかの判別が困難な中間型で高悪性度の一群 (BCLU)と位置づけられ、いわゆるdouble hit lymphomaとして定着してきた疾患が、WHO2017ではhigh grade B-cell lymphoma (HGBL), with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangementsという診断に変わった。この診断名をつけるためには、染色体検査ではなく必ずFISH法で遺伝子の確認を行わなければならない。

また、DLBCLの亜群にdouble expressor lymphomaという病態がある。これは免疫染色でMYC蛋白、BCL2蛋白がともに陽性になる病態で、WHO2017ではMYC蛋白陽性細胞は40%以上、BCL2蛋白陽性細胞は50%以上をdouble expressor lymphomaとすることを推奨している。FISH法による融合遺伝子ではなく、免疫染色による蛋白の発現をみているため、混同しないよう注意が必要である。

次に、T細胞性リンパ腫としては少なかった細胞起源を由来としたカテゴリーである濾胞ヘルパーT細胞 (T follicular helper : TFH)由来のリンパ腫が提唱された。血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 (AITL)に加えて二つの暫定的な病型が加わった。TFH細胞は胚中心に存在するT細胞で、B細胞との親和性が高く、濾胞胚中心の形成や記憶B細胞や形質細胞への分化、抗体産生などの役割に関与している。CD4, CD10, BCL6, PD1陽性のことが多い。

WHO2017改訂のポイントとしては、新たに遺伝子異常が数多く記載されたことが大きい。しかし、自施設で遺伝子検索を行える施設は限られているため、形態と免疫染色を上手く活用することが必要であり、その解釈を理解しておかなければならない。

新しい骨髄系腫瘍の臨床的側面

◎松岡 亮仁¹⁾
坂出市立病院 血液内科¹⁾

造血器腫瘍の分野では、病態解析技術の進歩に伴う新しい疾患概念や分子標的療法が次々と登場しているが、これらの技術を我々臨床家が正しく使いこなし、患者さんに届けることこそが重要である。WHO分類は標準的な疾患の情報を得るのに非常に有効なツールであり、我々はこれを熟読することで診断のために必要な知識を得ることができる。今回改定されたWHO2017（第4版）は2008年に出版された第3版から9年を経て改定された、まさに9年間のイノベーションの集大成であり、この間網羅的遺伝子解析が飛躍的に進歩し、多くの遺伝子変異が同定されたのが特徴といえる。骨髄異形成症候群では改定国際予後スコアリングシステム(IPSS-R)の提唱、p53変異をはじめとする多くの遺伝子変異の発見、SF3B1遺伝子変異と環状鉄芽球を有する型の密接な関係、赤芽球50%以上を呈する例の解釈が話題になり、骨髄増殖性腫瘍では初期骨髄線維症という概念の確立、本態性血小板血症も含めたCALR、MPL変異の同定、真性多血症の疾患概念の変更、慢性好中球性白血病とCSF3R活性化変異との強い相関が話題になった。急性骨髄性白血病（AML）では、acute erythroid leukemiaの定義見直し（AML M6aの実質的消滅）、NPM1やCEBPA変異の正式採用、RUNX1変異陽性AMLの重要性などが取り上げられた。このよう多くの知見が蓄積されつつあるが、本改訂ではWHO2008年版と大きく変わっておらず、基本カテゴリーはほぼ同等と考えて良い。しかし今後疾患概念の大きな改訂が予想されるため、それに備えるためにも今回の改訂は重要な意味を持つ。本講演では骨髄異形成症候群、骨髄増殖性腫瘍、急性骨髄性白血病に関する新しい知見とWHO2017年への対応と日常診療への導入にあたっての問題点についてまとめ、明日からの日常診療に応用できることを目的とする。

臨床検査技師のための RCPC

今回のRCPCでは、がん患者が経過観察中に急変するという日常検査で比較的遭遇しやすい症例を用いた。検査データの大きな変化から患者の病態変化をどのような手順で捉えて解析し、臨床に対してどのように貢献できるか考えたい。
 患者：71才、男性。
 主訴：胃癌で化学療法中、2日前からの急激な咳嗽・呼吸困難
 検査データは前回値（1～2か月前）と今回値（受診時）

出題 西内 崇将（香川大学医学部附属病院）
 司会 山岡 源治（愛媛県立医療技術大学）
 解説 一般検査：渡邊 隆徳（広島市立安佐市民病院）
 血液検査：平島 史隆（近森病院）
 臨床化学：仲田 夢人（鳥取大学医学部附属病院）
 免疫血清：田村 順子（香川県厚生連 滝宮総合病院）

尿定性	前回	今回	
色調	黄色	黄色	
清濁	透明	透明	
比重	1.016	1.020	
pH	6.5	7.0	
蛋白	(-)	(+/-)	
糖	(4+)	(+)	
ウロビリノゲン	0.1	0.1	
ビリルビン	(-)	(-)	
ケトン体	(-)	(-)	
潜血	(+/-)	(+/-)	
亜硝酸塩	(-)	(-)	
白血球反応	(-)	(-)	
Cre補正蛋白	----	----	
尿沈渣			
赤血球	<1	0-5	/HPF
白血球	<1	0-5	/HPF
扁平上皮細胞	<1	<1	/HPF
細菌	(-)	(+)	/HPF
真菌	----	(-)	/HPF
硝子円柱	----	1-4	/HPF
尿生化学			
尿-Na	----	19	mmol/L
尿-K	----	60	mmol/L
尿-Cl	----	53	mmol/L
尿-Ca	----	5.7	mg/dL
尿-P	----	149	mg/dL
尿-Cr	----	100	mg/dL
尿蛋白(定量)	----	55.7	mg/dL
尿NAG	----	19.9 H	u/L
尿β2-MG	----	2435 H	μg/L
血液			
白血球	3100 L	7570	/μL
赤血球	249 L	295 L	× 10 ⁴ /μL
Hb	8.5 L	9.6 L	g/dL
Ht	26.2 L	28.8 L	%
MCV	105.2 H	97.6 H	fL
MCH	34.1 H	32.5 H	pg
MCHC	32.4	33.3	%
血小板	11.2 L	12.2 L	× 10 ⁴ /μL
桿状核好中球	0.0	0.5	%
分節核好中球	30.0 L	86.0 H	%
リンパ球	51.5 H	8.5 L	%
単球	13.5 H	5.0	%
好酸球	5.0	0.5	%
好塩基球	0.0	0.0	%
網状赤血球比率	----	3.0 H	%
網状赤血球数	----	7.63	× 10 ⁴ /μL
赤血球大小不同	+	+	
赤血球形態異常	+	+	
IPF	----	3.8	%
止血・凝固			
PT	76 L	26 L	%
PT-INR	1.15	2.36 H	
APTT	----	28.9	sec
FIB	----	572 H	mg/dL
FDP	----	23.6 H	μg/mL
D-dimer	1.2 H	10.9 H	μg/mL

生化学	前回	今回	
TP	6.5	6.3 L	g/dL
ALB	3.5	3.3 L	g/dL
A/G	1.17	1.1	
T-Bil	0.6	3.0 H	mg/dL
D-Bil	0.2	1.3 H	mg/dL
AST	36 H	46 H	U/L
ALT	21	26	U/L
LDH	265 H	560 H	U/L
ALP	408 H	347 H	U/L
γGTP	31	42	U/L
ChE	136 L	101 L	U/L
AMY	64	27 L	U/L
T-Cho	----	155	mg/dL
HDL-C	----	45	mg/dL
LDL-C	----	110	mg/dL
TG	----	130	mg/dL
CK	118	242 H	U/L
BUN	17.0	17.8	mg/dL
Cr	0.73	0.67 L	mg/dL
UA	3.3 L	3.0 L	mg/dL
eGFR	80.5	88.5	
Na	134 L	139	mEq/dL
K	4.6	3.8	mEq/dL
Cl	106	106	mEq/dL
Ca	8.9	8.6	mg/dL
P	4.1	2.0 L	mEq/dL
Glu	247 H	155 H	mg/dL
CRP	0.09	21.17 H	mg/dL
HbA1c	----	6.7 H	%
免疫血清			
RPR	----	(-)	
TPHA	----	(-)	
HBs-Ag	----	(-)	
HBs-Ab	----	(-)	
HBc-Ab	----	(-)	
HCV-Ab	----	(-)	
CMV-C10/11	----	(-)	
CEA	4.7	30.0 H	ng/mL
CA19-9	67 H	145 H	U/mL
KL-6	453 H	955 H	U/mL
SP-D	299 H	321 H	ng/mL
プロカルシトニン	----	6.88 H	ng/mL
β-D-グルカン	----	6未満	pg/mL
BNP	----	215 H	pg/mL
TSH	6.74 H	----	μU/mL
FT3	2.24	----	pg/mL
FT4	0.89	----	ng/dL
動脈血ガス分析(室内空気)			
pH	----	7.389	
PaO2	----	33.0 L	Torr
PaCO2	----	23.0 L	Torr
HCO3	----	13.6 L	mmol/L
BE	----	-9.9	mmol/L
O2-SAT	----	64.6 L	%
TCO2	----	14.3	mmol/L

ハンズオンセミナー「神経超音波」

◎高松 直子¹⁾国立大学法人 徳島大学病院¹⁾

＜末梢神経＞

末梢神経は神経束の中に、運動神経、感覚神経（一次感覚ニューロン）といった機能的に異なる神経線維を含み、さらに自律神経を含む部分もある。それらの神経束は神経周膜によって覆われる。神経束がたくさん集まりその間に血管を含み、神経上膜によって束ねられ1つの神経幹が構成される。計測が可能な神経は比較的太く体表面に近い神経（神経伝導検査が可能な神経）であり、上肢では正中神経、尺骨神経、橈骨神経、下肢では脛骨神経、腓腹神経、腓骨神経がある。観察内容は神経の太さ（径、断面積）や浮腫、腫瘍などの有無である。腫瘍についてはガングリオンや神経鞘腫などが観察できる。疑われる疾患によって両側または片側のみ、上肢あるいは下肢のみを観察することもあるが、多巣性の場合には両側を観察する。プローブは12～

22MHz（部位によって変える）のリニア型を使用し、MSKやNERVEで行うとよい。いずれの神経も末梢側から短軸像で描出プローブを上下にずらしながら連続性のある構造物を探す。血管と伴走していることが多いのでカラーを入れながらプローブを上下して探すとよい。短軸像で断面積をトレースし計測する。現在のところ上膜の最内側部で計測するのが一般的である。また病変があれば、長軸像で広範囲に描出、計測する。腫瘍があれば形状を観察し、大きさを計測する。

1. 正中神経 (median nerve)

正中神経エコーは特に手根管症候群の診断に有用である。手何らかの原因によって手根管内の圧力が高まると、正中神経の圧迫性麻痺が生ずる。手を良く使う職業、スポーツ選手、中年女性、妊婦に多い。神経伝導検査で診断するのが一般的であるが、最近では超音波で診断する施設も増えてきた。WFR(Wrist to Forearm-Ratio 手首対前腕比)がカットオフ値1.4と設定されている。その他には炎症性、遺伝性末梢神経障害の診断に有用である(5-7)。

2. 尺骨神経 (ulnar nerve)

手関節でGuyon管（豆状骨、有鉤骨によって形成される）を通過したのち浅枝と深枝の2つに分かれる。前腕前面に移行する際に尺側手根屈筋の肘部管を走行していく。尺骨神経障害で一番多いのは肘部管症候群で肘部管の内部が狭くなり、尺骨神経が慢性的に圧迫さ

れて起こる。肘関節部の骨折、ガングリオン、外傷などから起こる場合もある。尺骨と内側上顆で挟まれている部位やその前後で神経が腫大する。

3. 脛骨神経 (tibial nerve)

膝窩中央部を垂直に浅層で走行している。下腿における走行は浅層から深部に入って、腓腹筋とひらめ筋の間を通過し最深部にある後脛骨筋後面と脛骨の間を下降していく。上肢の神経に比べると2倍程度太い。

4. 腓腹神経(sural nerve)

膝窩部から腓腹筋の二頭間溝を下降し下腿遠部1/3で表在になり外果後方を通過し足外側縁に至る。小伏在静脈に隣接する。腓腹神経は感覚神経のみで構成され、運動枝に比べるとかなり細く、非常に表皮に近い部位にあり健常人でも見えない場合が多い。神経生検が可能な唯一の神経である。

＜頸部神経根＞

神経の一部は分岐、あるいは筋の中に吸収されることもあるが、近位部から遠位部まで、連続性をもってつながっている。頸部神経根エコーは最も近位部から神経を見ている。

エコーで描出できるのは前根と後根が合流したところから神経叢の間である。プローブは頸動脈エコーと同等の約10MHzを中心としたリニア型を用い、プリセットはnerve-deepまたはcarotidでよい。まず短軸像で頸動脈を描出し、甲状腺が一番大きく見える高さでプローブを外側に振ると、ほとんどの場合、C6が描出できる。頸椎の横突起の溝にはまったような形で描出されるが、それぞれの頸椎から出る神経根の太さに差がありC5<C6<C7の順に太くなるため、同定が必要になる。

横突起の前結節と後結節の構造に違いがある。短軸で描出するとC5は結節の間が狭いため溝はU字型になる。C6はそれより広くなるためV字型になる。それぞれUシェイプ、Vシェイプと呼んで区別する。またC7には前結節がないため同定しやすい。計測は短軸像で末梢と同じく、神経上膜最内側部をトレースし、断面積を求める。炎症性の脱髄性疾患や遺伝性末梢神経障害などで腫大し、軸索性病変や運動ニューロン疾患などでは萎縮することが報告されている。

高松直子 088-633-7207

糖尿病性腎症と尿アルブミン

◎土井 創¹⁾

ニッポーボーメディカル株式会社 学術部 東京学術グループ¹⁾

厚生労働省の調査によると糖尿病は平成 24 年には「糖尿病が強く疑われる者」及び「糖尿病の可能性が否定出来ない者」の合計が 2,050 万人となり、平成 19 年の前回調査と比較して減少はしたものの平成 9 年の調査開始からは増加傾向にあります。国としても糖尿病患者の受診勧奨、保健指導を行うことにより治療に結びつけ、腎不全、人工透析への移行を防止することを目的として平成 28 年に「糖尿病性腎重症化予防プログラム」を発行し重症化予防を啓発しています。

糖尿病の病態に目を向けると、糖尿病は食事により吸収され全身に供給された血液中のグルコース（血糖）のホルモンによる調節機構が破綻し、血糖値が異常に上昇した状態のことで、この高血糖状態が持続することにより様々な合併症を引き起こします。

糖尿病が進行すると血管内皮の糖化が起こり、動脈硬化が起こります。動脈硬化により血流が滞るため、発症から凡そ 5 年で神経障害、7 年で網膜症、10 年で腎症を発症するといわれています。腎症は 1 期から 5 期までの分類があり、最終の 5 期まで進行すると腎不全となり、人工透析が必要になります。腎症 3 期で e G F R が低下し始めるまでは治療により病態が改善するといわれています。

血中のアルブミンは正常な場合は腎糸球体を通過できず、通過した場合でも近位尿細管で再吸収されます。しかしながら、高血糖状態の持続により腎糸球体に障害が及ぶとアルブミンが腎臓を通過し、尿に現れるようになります。この尿中アルブミンは腎症第 2 期に現れるとされ、早期腎症の診断に有用とされています。

本日は尿アルブミンと糖尿病性腎症との関わりについて図を交えてお話しさせていただきます。

古典的腎機能検査と尿検査

◎佐々木 彩¹⁾国家公務員共済組合連合会 呉共済病院¹⁾

【はじめに】

腎機能を知るための尿検査として様々な項目があるが、本項では古典的腎機能検査として主に尿蛋白検査について解説する。

CKD 診療ガイドには CKD の定義の 1 つとして、「尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか、特に 0.15g/gCr 以上の蛋白尿 (30mg/gCr 以上のアルブミン尿) の存在が重要」と記載されている。また、CKD の重症度分類や治療、フォローアップのためにも尿蛋白は重要な検査である。とくに微量アルブミン尿は糖尿病性腎症の早期発見や心血管イベントとの関連が知られている。

【P/C 比・A/C 比とは】

1. クレアチニン補正について

随時尿における蛋白の測定結果は尿の濃縮度により影響を受けてしまうが、それを回避するために用いられるのがクレアチニン補正である。尿中のクレアチニンは、一般的に成人では 1 日当たり約 1g 排泄されている。そのため、クレアチニン 1g 当たりの蛋白量を求めることで、1 日当たりの蛋白量を推定できる。これが蛋白/クレアチニン比 (P/C 比)、アルブミン/クレアチニン比 (A/C 比) である。

2. P/C 比・A/C 比判定時の注意点

クレアチニンは筋肉で生成され血液中に入り、最終的に腎臓から尿中へ排泄される。そのため、尿中クレアチニンが低くなる要因の一つとして、筋肉量が少ない場合がある。クレアチニン測定値が低くなると P/C 比・A/C 比は過大評価されるため、体格の小さい高齢女性や子供などでは結果の解釈に注意が必要である。しかしながら尿中クレアチニンの排泄は個人内での変動は少ないため、経過をみるための指標としては有用であると考えられる。

【尿試験紙による P/C 比・A/C 比の注意点】

近年は尿試験紙においてもクレアチニンを測定することで P/C 比・A/C 比が算出でき、より簡便に検査を実施することができるようになった。しかし、当院で検討を行った結果、他の尿試験紙と同様にクレアチニン試験紙にも偽反応があることが分かった。

使用試薬：アトラス試薬カートリッジ

PRO12 (SIEMENS) クレアチニン試験紙 (原理：銅-クレアチニン結合物のペルオキシダーゼ反応)

〈検討内容〉

- ①Cr 定性値と定量値の相関：±1 ランク一致率は 97.2% (341/351 例) と概ね良好であった。
- ②解離した検体の内訳：シメチジンを服用していた 3 例で偽高値となった。着色尿 3 例、強アルカリ尿 2 例で偽低値となった。
- ③着色尿における検討：橙～赤色の着色尿 25 例において Cr 定性値と定量値の比較を行ったところ、60% (15/25 例) で定性値が偽低値となった。着色尿が試験紙の呈色に影響し偽低値になったと考えられた。
- ④強アルカリ尿における検討：尿 pH をアルカリ化すると Cr 定性値が低下することが確認された。Cr 試験紙の反応至適 pH は 6~7 であり、強アルカリ尿によって反応が弱まったためと考えられた。

クレアチニン試験紙の偽低値・偽高値は P/C 比・A/C 比の算出にも影響を及ぼす。尿試験紙検査は簡便な検査であるが、尿の性状によって様々な影響を受けてしまうことは避けられない。自施設の試薬の特性を理解したうえで使用し、偽反応について知っておく必要がある。

尿試験紙による P/C 比・A/C 比は多くの施設で簡便に実施でき、特に臨床症状の乏しい早期の CKD では検尿だけが発見の手段となる事が多く、重要である。

【食塩摂取量検査】

本検査は直接腎機能を知るための検査ではないが、CKD の治療にあたっては生活習慣の改善が重要である。患者さんが自らの食塩摂取量を知ることによって減塩に役立てることができる。当院では腎臓内科、糖尿病内科はもとより、循環器内科や人間ドックにおいても食塩摂取量を測定し、生活習慣病予防のために活用している。

推定食塩摂取量推算式 = {21.98 × 随時尿 Na 濃度 / 随時尿 Cr 濃度 × [-2.04 × 年齢 + 14.89 × 体重 + 16.14 × 身長 - 2244.45]}^{0.392} / 17

連絡先：0823-22-2111 (内線 4303)

住民検診における腎機能検査と尿定性検査

◎川本 晋¹⁾JA 愛媛県厚生連健診センター¹⁾

現在住民対象に行われている健康診断は、特定健康診査(特定健診)であり、腎機能検査は基本的項目として尿定性検査が実施される。尿検査の項目は尿蛋白と尿糖であり、尿潜血は健康保険の種別によって実施の有無が異なる。

詳細な項目として血圧や、血糖・HbA1cの結果によりCRE(血清クレアチニン)が追加される。

特定健診が実施される前に行われていた、基本健康診査では、尿潜血とCREも実施されていた。ただし、eGFRはなく、酵素法が普及する前からの実施だったため、判定基準が1.3mg/dlと高く設定されていた。

尿検査も平成17年に+判定が統一化するまで、各メーカーの閾値が異なっていた。現在も閾値の幅や、高濃度の閾値など、メーカーによって差が認められる。

今回、住民健診が始まって以降の腎機能検査の問題点を考えた。

始まった当初は、血液検査も実施されておらず、尿検査で3項目実施していた。その尿検査もメーカー間で閾値が大きく違い、平成4年に各メーカーに問い合わせをした時は、尿蛋白で、同じ濃度で+から3+になる状況であった。尿糖も尿潜血もメーカー間差が認められた。

平成4年から、CREが全員実施の項目として導入されたが、前述の通り判定基準が高い状況であった。

平成20年度から開始された特定健診では、CREは全員実施の項目から削除され、UA(尿酸)等とともに必要に応じ追加することが望ましい項目とされた。尿潜血は除外され、健康保険の種別により実施される項目となった。除外理由は「尿蛋白検査を実施した場合には、必ずしも、尿潜血を実施する必要がないため。」

「腎機能障害の発生リスクは、尿蛋白検査、血糖検査、血圧測定等により把握可能である。血清クレアチン検査については、医療機関において必要に応じて実施。」(平成20年度第2編健診 別紙1より抜粋)とされた。

今年度より変更された特定健診の実施方法において当該年度健診結果の拡張期血圧130mmHg以上もしくは収縮期血圧85mmHg以上で、または、血糖値(空腹時・随時)100mg/dl以上もしくは、HbA1c(NGSP)5.6%以上でCREが追加される。

受診者は、午前の健診なら前日午後10時以降は水以外の飲食は望ましくないとされ、午後からの健診の場合は軽い朝食のあとは、同じように水以外の飲食は望ましくないとされる。

実際に健診を受診される場合は、医療機関での特定健診受診以外での、地域の総合健診等考えると、胃がん健診等同時に実施している会場も多く、水も接種せず健診に行かれる受診者も多いと考える。当然暑い時期に限らず尿が濃縮している受診者も多いと想像される。しかし、尿定性検査は尿蛋白で判断し、尿中CRE補正(UPCR)は実施されていない。この状態でCREを実施し、eGFR60ml/min/1.73m²以上でも尿蛋白+以上であれば、医療機関受診を推奨される。

次に、尿定性検査の現状を述べる。

平成17年に+判定が統一化しても、その他の判定区分は統一化されていない。

尿蛋白の+判定も30mg/dlが+と判定されるという規定であり、+判定され始める濃度、2+以上になっていく濃度はメーカー間差が認められる。

愛媛県臨床検査技師会の精度管理調査では、尿定性検査を実施しており、その結果を振り返ってみた。

機器判定と目視判定で回答傾向が異なるメーカーを確認できた。尿蛋白において+回答を期待する試料において-回答施設が存在した年度があった。

試料によりメーカー間差が見られるケースも存在しており、試験紙メーカーの特徴を把握するべきである。

住民健診においては、費用対効果を考えて実施している。特定健診が始まった平成20年度にそれまでの基本健康診査で実施されていた項目の廃止は、低コストでの医療機関受診必要者の選別を目指したものであると考える。

住民健診では、生活習慣病を発見し、予防していくことを目的としている。その中で、腎機能検査、尿定性検査を抽出した場合、十分な検査内容と思えないかもしれない。しかし、低コストで、より効率的なスクリーニングを実施していくことが健診だと思う。

連絡先 (089-970-2080)

尿中L型脂肪酸結合蛋白（L-FABP）と疾患のかかわり

◎吉尾 仁美¹⁾富士レビオ株式会社 学術サービス部¹⁾

2002年、米国腎臓財団が提唱したCKD（慢性腎臓病）は、原疾患を問わず慢性に経過するすべての腎臓病を包括した概念であり、米国に続き、欧州、日本を含むアジアなどに広く導入されていった。

日本透析医学会の慢性透析患者に関する基礎集計によると、慢性透析患者数は毎年増加しており、糖尿病の三大合併症の1つである糖尿病性腎症が透析導入患者の主要原疾患として約40%以上を占めている。現在、糖尿病性腎症を含めた腎疾患の根治的治療薬は無く、病態や進行リスクを早期に把握することが課題とされている。

近年、2型糖尿病患者における糖尿病性腎症の典型的な経過とは異なる症例があることが示され、この非典型的な糖尿病関連腎疾患も含む糖尿病性腎臓病（DKD）という病名が使用されるようになった。2018年5月には、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018」（日本腎臓学会）が出版され、新たにこのDKDの概念が提示され、糖尿病性腎症との違いなどが明記されている。

尿中L型脂肪酸結合蛋白（L-FABP）は、腎臓において近位尿細管に特異的に発現する分子量約14kDaの可溶性蛋白質である。組織障害が進行する前に、尿細管周囲の血流不全（虚血）や尿細管への酸化ストレスの亢進により尿中へ排泄され、生理的には腎臓の再吸収機能を担う尿細管においてエネルギー及び脂質代謝に重要な働きをしていると考えられている。従来、腎疾患の検査項目とは異なる機序で産生されるため、新たな指標として注目されている。

2011年8月に尿中L-FABPが保険収載された際の中央社会保険医療協議会総会の資料によると、主な測定対象は①eGFR \geq 60の断続的に治療を受けている糖尿病患者、糸球体腎炎などの慢性腎臓病が疑われる患者、②急性腎障害が確立されていない、薬剤性腎障害、敗血症または多臓器不全等の患者となっている。

また、有用性としては①腎機能が低下する以前の糖尿病患者に対して、本検査を行うことにより糖尿病性腎症の病期進行リスクを判別し、また治療効果の判定にも使用できる可能性がある、②急性腎障害が確立されていない、敗血症または多臓器不全等の患者に対し、治療転帰を含めた重症化リスクを判別することで、血液浄化療法などの適応判断に利用可能性がある、とされ、腎疾患のバイオマーカーとして広い範囲で活用できることに期待されている。

尿中L-FABPの臨床的有用性は上記のとおりCKDや

急性腎障害（AKI）など、様々な疾患群において検討されている。例えば糖尿病性腎症の第1期（腎症前期）および第2期（早期腎症期）などの患者において、尿中L-FABPの高値群はその後の腎症進行率が有意に高かったことから、糖尿病性腎症の病期進行リスクの判別に有用であることが示唆された。

AKI領域では心血管術後患者において、血清クレアチニンを指標とした従来のAKI診断法では、術後24時間以降でAKIの発症が確認されたことに対し、尿中L-FABPは術直後からAKI非発症群に対しAKI発症群は有意に高値となった。このことから、尿中L-FABPはより早期にAKI発症を予測できる可能性が示されている。

現在、国内のガイドライン等では「薬剤性腎障害の診療ガイドライン」（薬剤性腎障害の診療ガイドライン 作成委員会：2016年2月）にて、総論の中で尿細管障害の早期発見には尿中NAGと尿中L-FABPが参考になる、とされている。また、「AKI（急性腎障害）診療ガイドライン2016」（日本腎臓学会・日本集中治療医学会・日本透析医学会・日本急性血液浄化学会・日本小児腎臓病学会：2016年12月）では、AKIの早期診断として尿中NGAL、L-FABPはAKIの早期診断に有用な可能性があり測定することを提案する、とされている。

慢性領域においても、本年発刊された「糖尿病治療ガイド2018-2019」（日本糖尿病学会）では、「慢性合併症診断のための検査」の「腎症」のカテゴリーにおいて従来の尿中アルブミン排泄量、尿蛋白（定量）クレアチニンなどに加え、尿中L-FABPが記載され、腎疾患の診療において、広く有用性が認知され始めている。

弊社では尿中L-FABPの測定に化学発光酵素免疫測定法（CLEIA）を測定原理とした、ルミパルスシステムに搭載可能なワイドレンジを特長とする試薬を開発し、2015年7月に販売を開始した。今後、様々な診療科において、腎疾患あるいは腎機能の低下を併発する疾患を有する患者の病態把握、早期診断、リスク管理に尿中L-FABPが活用されることを期待している。

AKI 診療における尿中 NGAL の臨床的有用性

◎師田 かおり¹⁾アボット ジャパン株式会社 診断薬・機器事業部 ビジネスエクセレンス 学術部¹⁾

急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) は従来、可逆的な疾患と考えられていたが、生命を脅かす予後不良な病態であることが明らかになってきた。集中治療室 (Intensive care unit : ICU) における AKI の発症率は 30~50% であり、敗血症の合併ならびに腎代替療法 (renal replacement therapy : RRT) を必要とする重症 AKI 患者の死亡率は高い。

AKI は血清クレアチニン値のわずかな上昇または尿量の低下に基づき診断されるが、早期検出ならびに正確性には課題がある。今世紀初頭より AKI を早期診断する血中および尿中バイオマーカーの探索検討が国内外で広く行われ、多くの候補物質が見出された。その一つが尿中好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン (neutrophil gelatinase associated lipocalin : NGAL) である。NGAL は、2002 年に未分化腎前駆細胞を上皮細胞、ネフロンへ分化誘導させるタンパクとして分離同定された。鉄結合性小化合物であるシデロフォアを介して鉄と結合した NGAL は、胎児の腎臓分化促進作用、AKI 時の腎保護作用やがんの血管新生阻害作用を示す。NGAL 単体ならびに NGAL-シデロフォア複合体は鉄キレート体として大腸菌や結核菌の細胞増殖抑制や感染防御などとして働く。AKI 時に NGAL は、遠位ネフロンに発現し、尿中に放出されるとともに血中に移行する。尿中 NGAL には腎由来 NGAL と血液由来 NGAL が近位尿細管における再吸収不全により尿中に排出されたものを含む。

「AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン 2016」において尿中 NGAL は、AKI の早期診断・AKI の重症度と生命予後の予測・腎前性 AKI と腎性 AKI の鑑別の指標として測定することが提案されている。小児の心臓手術後の AKI 発症例において、血清クレアチニン値が術後約 1~3 日で上昇するのに対し、尿中 NGAL 値は術後 2 時間から有意な上昇を示した。国内 ICU に入室した成人患者 277 例を対象とした臨床性能試験において、入室後 1 週間以内に AKI を発症した 133 例の入室時の尿中 NGAL 値は、非 AKI 群と比較して有意に高値を示した。AKI 診断に対する ROC 曲線解析の曲線下面積は 0.84 であり、健常人の参考値上限 (30.5 ng/mL) を基準とすると、感度と特異度はそれぞれ 81.2% と 70.1% であった。AKI ステージ分類では重症

化に伴い値の上昇が確認され、尿中 NGAL 値は RRT 開始や死亡などの予後予測に有用である可能性が示唆される。敗血症は ICU における AKI 発症の原因としてもっとも多く、AKI 発症患者の約 50% に敗血症の合併が認められる。敗血症を合併した AKI 患者の予後は不良であり、尿中 NGAL は敗血症合併 AKI において著しい高値を示すことから、尿中 NGAL 値を指標に患者の重症度を層別化できる可能性がある。血清クレアチニン値の上昇または尿量減少により AKI と診断された場合、腎灌流圧低下による腎前性 AKI と腎組織障害による腎性 AKI の鑑別が行われ、治療方針が決められる。尿中 NGAL 値は、腎前性 AKI と比較し、腎性 AKI では有意な上昇が認められることから、他の検査と尿中 NGAL 値を組み合わせることで、腎前性 AKI と腎性 AKI の鑑別性能の向上が期待される。

2017 年 2 月、尿中 NGAL は AKI のバイオマーカーとして国内で保険適用となり、AKI の疑い時に 1 回とその後の AKI に対する一連の治療において 3 回の測定が可能である。現在 AKI の診断に用いられている血清クレアチニンと尿中 NGAL を組み合わせることで、AKI を早期診断し、速やかに病因の除去や介入治療を行うことが可能になると考えられる。さらに、尿中 NGAL 値を指標の一つとして治療法を選択することで、予後不良であった重症 AKI 患者の早期回復と死亡率改善が期待される。

「この患者、このまま帰らせてもいいですか？」～判読に苦慮した症例から～

◎青木 駿¹⁾
松山赤十字病院¹⁾

心電図検査は無侵襲で、検査手技が容易であり、検査時間が短く、リアルタイム性に優れるため現状の病態を把握することができる。また、検者間誤差が少なく、日常業務における生理検査の中で最も行われている検査といっても過言ではない。そして、心筋虚血、不整脈、電解質異常、心筋肥大、心室内伝導障害など非常に多くの情報を得ることができる確立された検査法である。しかし、容易な検査手技に反して、その判読には多くの知識が必要となる。心臓生理学を基礎とし、基本波形の意味や基準範囲を知っておくことは必須の知識である。

心電図検査はリアルタイム性に優れ、多くの情報を得ることができる検査法であるその一方で、スクリーニング検査であり病態の全てを心電図波形から診断するには限界があるのが現実である。加えて、心電図には非特異的な波形変化も多く存在し、その判読に難渋することも少なくない。そのような中で日常臨床においては心電図検査を行っている検査技師は院内で誰よりも先に波形を記録し判読することになる。わずかな変化から緊急の処置を要する心電図を判読し、速やかに患者を治療へと導くことは非常に大きな意義を持つ。緊急性の高い心電図を判読し、早急な対応へつなげることが患者にとって大きな利益になることは言うまでもない。

しかしながら、先述したように非特異的な変化も多い心電図波形において「この患者をこのまま帰らせてもいいのか？」という場面にしばしば直面し悩むところであると同時に、判読力を試される場面であると考えられる。具体的な心電図変化を提示していくとまずは虚血性変化がある。

心筋が虚血に陥ると障害電流により基線が上昇または低下し、ST部分だけが基線に戻ることによって、ST上昇、低下をきたすことが知られている。このことから虚血性変化＝ST変化という考え方が一般的であり、私も含めて、多くの検者がST変化には鋭敏に反応していることであろう。しかしながら、ST変化には多くの非特異的な反応があり、必ずしも虚血によるものばかりではない。むしろ、日常業務の心電図検査の中で遭遇するものの大半が非特異的なST変化ではないだ

ろうか。多くのST変化の中で真の虚血性変化を心電図で見極めることは心電図記録において重要であることは言うまでもない。

それを判読するための一つの方法として、臨床症状も重要であるが、それと同様に重要なのが前回記録された心電図である。例えば同じST低下でも、前回同様の所見であれば、非特異的な変化であると考えられる。しかし、前回ST変化を認めていなかったにも関わらず、新規にST低下を認めたのであれば、虚血性変化を考慮しなければならない。

さらに提示すると、心電図判読において非常に悩むポイントがT波にあると考える。T波は心室の再分極を反映しているが、尖鋭化や平低化、二相性、陰性化、時に巨大陰性化など多彩に変化し判読者を迷わせる。特に二相性T波や陰性T波は急性冠症候群を否定できない重要な所見である。しかし、肥大型心筋症などの心筋肥大によっても陰性T波は出現したり、褐色細胞腫やくも膜下出血などでも認められることが知られている。左室高電位の所見がないか、陰性・二相性T波が出現する誘導などもその鑑別には重要である。

私が今までに経験した中で、心電図判読に苦慮した症例を紹介したいと思う。

○症例 1

59歳 男性 【主訴】心電図異常

【現病歴】平成〇〇年〇月、健康診断を受診。胸部症状はないものの、半年前と比べて心電図変化を認め、当院紹介となった。 【既往歴】高血圧

○症例 2

60歳 男性 【主訴】胸部絞扼感、心電図異常

【現病歴】平成〇〇年〇月、運動時に安静により速やかに改善する前胸部圧迫感が出現した。その一か月後の健康診断にて心電図異常が認められ、狭心症が疑われ当院紹介となった。 【既往歴】特記事項無し

データから考える呼吸器疾患3症例

◎島崎 睦¹⁾高知大学医学部附属病院¹⁾

抄録本文

呼吸機能検査（スパイロメトリー）を行うにあたっては、呼吸器疾患を把握し、疾患に対する検査結果を理解したうえで正確な結果を臨床医に報告することが重要である。また、患者さんには最大限の努力をさせ、タイミングのよい掛け声はもちろんのこと、得られたデータの適切な選択など臨床検査技師の果たす役割は非常に重要である。今回、下記の3症例で症例検討を行う。

症例1

患者：60歳代前半，女性，身長151cm，体重64.5kg

既往歴：糖尿病、虫垂炎、誤嚥性肺炎

現病歴：6年前から力の入りにくさ、物の持ちにくさを自覚。

5年前から左手の骨間筋、母指球筋に委縮を認めるようになり、同年4月に食品加工の仕事を辞職した。

家族歴：配偶者（夫）高血圧

母 リウマチ

兄 糖尿病

喫煙歴：なし

飲酒歴：なし

検査所見

6年前

1) スパイロメトリー FVC(mL) 2270、%FVC(%) 94.6、FEV1(mL) 1750、%FEV1(%) 91.6、FEV1% 77.09

2) フローボリューム曲線 PEFR(L/S) 3.04、%PEFR(%) 55.0、V50(L/S) 2.53、%V50(%) 67.5、V25(L/S) 0.42、%V25(%) 26.8

3) 肺活量 VC(mL) 2360、%VC(%) 98.3

3年前

1) スパイロメトリー FVC(mL) 760、%FVC(%) 32.3、FEV1(mL) 650、%FEV1(%) 35.5、FEV1% 85.52

2) フローボリューム曲線 PEFR(L/S) 1.25、%PEFR(%) 32.3、V50(L/S) 0.81、%V50(%) 22.0、V25(L/S) 0.31、%V25(%) 21.1、

3) 肺活量 VC(mL) 870、%VC(%) 37.0

症例2

患者：60歳代後半，男性，身長167cm，体重75kg

既往歴：糖尿病

現病歴：4年前に検診で肺気腫を認め、労作時の息切れで受診（3年前には、階段昇降3往復でS p O₂ 92%程度であった。）

喫煙歴：20-40本/日を60歳代後半まで

検査所見

1) スパイロメトリー FVC(mL) 3240、%FVC(%) 90、FEV1(mL) 1320、%FEV1(%) 45.1、FEV1% 40.74

2) フローボリューム曲線 PEFR(L/S) 4.06、%PEFR(%) 44.7、V50(L/S) 0.43、%V50(%) 11.7、V25(L/S) 0.17、%V25(%) 12.8、

3) 肺活量 VC(mL) 3760、%VC(%) 101.9

可逆性試験（気管支拡張薬吸入後）

1) スパイロメトリー FVC(mL) 3740、%FVC(%) 103.9、FEV1(mL) 1420、%FEV1(%) 48.5、FEV1% 37.96

2) PEFR(L/S) 4.23、V50(L/S) 0.32、%V50(%) 8.7、V25(L/S) 0.32、%V25(%) 11.3

3) 肺活量 VC(mL) 4070、%VC(%) 110.3

症例3

患者：70歳代後半，女性，身長148cm，体重47kg

既往歴：甲状腺腫瘍、高血圧、虫垂炎

現病歴：甲状腺乳頭癌で2年前に甲状腺全摘術、頸部郭清術、左反回神経は腫瘍浸潤にて神経切除された。その後リンパ節再発が出現し、呼吸困難が著明となった。

家族歴：配偶者（夫）脳循環障害

喫煙歴：吸っていたがやめた

飲酒歴：まったく飲まない

検査所見

1) スパイロメトリー FVC(mL) 1630、%FVC(%) 79.5、FEV1(mL) 690、%FEV1(%) 53.5、FEV1% 42.33

2) フローボリューム曲線 PEFR(L/S) 0.89、%PEFR(%) 14.2、V50(L/S) 0.45、%V50(%) 12.1、V25(L/S) 0.37、%V25(%) 43.0

3) 肺活量 VC(mL) 1450、%VC(%) 70.7

3年間で心電図変化を認めた肥大型心筋症の1例

◎西尾 進¹⁾、中尾 隆之¹⁾
 国立大学法人 徳島大学病院¹⁾

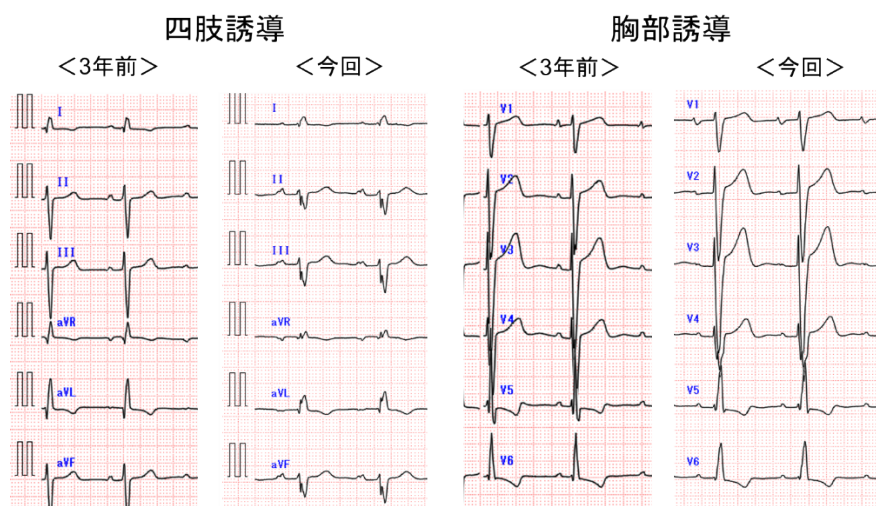
【症例】

70歳代，男性．30歳代に肥大型心筋症を指摘されている．50歳代より，当院循環器内科で経過観察されていた．7ヶ月前より四肢末梢の感覚障害と歩行困難を自覚していた．

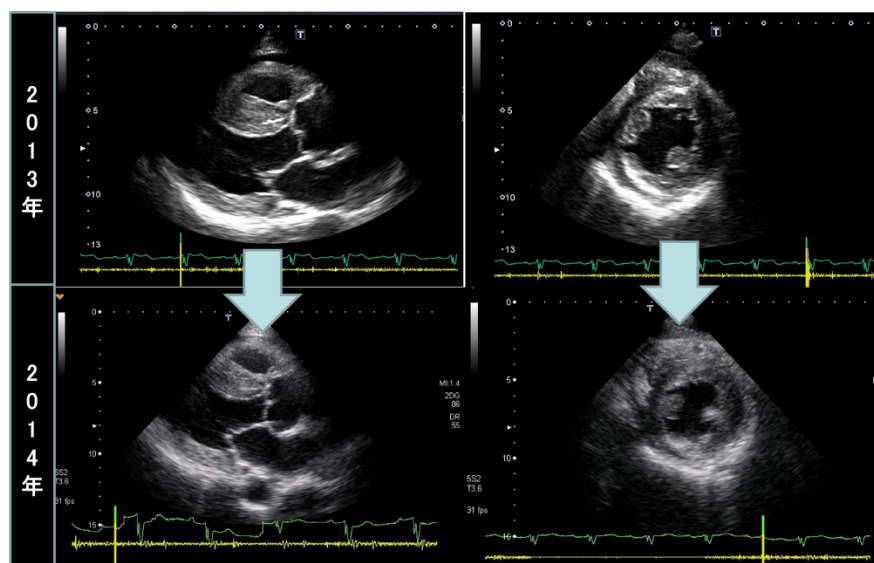
身体所見：身長 161cm．体重 42 kg．脈拍 56/分・整．血圧 108/60 mmHg．SpO2 99% (room air)．心音 III音(-)，IV音(+)，心雑音なし．呼吸音 正常．下腿浮腫なし．

生化学検査：BNP 648 pg/ml

心電図変化



心エコー図



超音波診断へのいざない

◎竹之内 陽子¹⁾、畠 二郎¹⁾、谷口 真由美¹⁾、岩崎 隆一¹⁾、妹尾 顕祐¹⁾、窪津 郁美¹⁾、
小倉 麻衣子¹⁾、今村 祐志¹⁾
川崎医科大学附属病院¹⁾

超音波診断のプロセスは、まず主訴や既往歴、身体所見などさまざまな情報から仮説をたて検査前診断を想定する。その後超音波検査を施行し画像を収集し、同時にその画像を解析しながら診断を推論する。確定的な画像を得ることで高確率な診断を決定する。この繰り返し、積み重ねが超音波診断には重要だと思われる。検査前により多くの鑑別診断が想定され、それらを肯定あるいは否定する画像を得たのちに決定した診断はより正診する確率が高いと思われる。

この症例検討会では鑑別疾患を想定しながら超音波画像を読影し、診断へのプロセスを体得する場になれば幸いである。

症例 1 は 60 歳代、男性。主訴はなし。1 年前に右腎細胞癌（淡明細胞癌）にて腹腔鏡下右腎摘出術を施行。定期観察中の CT 検査にて胆嚢腫瘍の増大を指摘され、超音波検査を施行された。血液検査データに特記すべき異常を認めない。身体所見上も特記すべき異常を認めない。

症例 2 は 40 歳代、男性。主訴はなし。クローン病による結腸・直腸狭窄に対し回腸人工肛門造設術の待機中に施行した造影 CT にてびまん性腓腫大を指摘された。WBC 2110 / μ L、RBC $305 \times 10^4 / \mu$ L、Hb 10.2 g/dl、Ht 30.7%、Glu 137 mg/dl、CRP 6.6 mg/dl。身体所見上、腹部は平坦軟、左下腹部に軽度の圧痛を認めた。体温は 37.4°C。

使用機種はキヤノンメディカルシステムズ社製 Aplio500、3.75 および 6MHz コンベックスプローブ、7MHz リニアプローブを適宜使用した。

連絡先—086-462-1111（内線 23513）

笑う門には福来たる

◎桂 こけ枝

日本古来の文化である落語には、庶民の日常における様々な喜怒哀楽が描かれており、その様々な情景や感情をたった一人の話し手だけで表現することが落語の最大の特徴であり、醍醐味でもあります。

数多ある作品に共通しているのは日本人が持つユーモアのセンスです。

声を出して大笑いするもの。クスッと笑えるもの。落語にはたくさんの笑いが散りばめられています。

本講演では、落語を一席お楽しみ頂きながら笑い与健康についてお話しいたします。

略歴

1966年生まれ

1990年五代目桂文枝に弟子入り

「ニコニコ笑顔で自分らしく!」をモットーに、落語の魅力を人権、福祉、健康、子育て、授業、芝居、オペラなど幅広いジャンルに持ち込み、ほのぼのとした語り口での口演を全国で好評展開中。

効率的な薬剤耐性菌の検出と AST における微生物検査技師の役割

◎中村 竜也¹⁾京都橘大学 健康科学部 臨床検査学科¹⁾

現在、薬剤耐性菌が世界的に問題となっており CDC の報告では 2050 年には、薬剤耐性菌による死亡例が 1000 万人以上となり、現在の悪性腫瘍による死亡者数を超えるとされている。日本においても薬剤耐性 (AMR) に対するアクションプランが 2016 年に設定され、抗菌薬の使用量の減少や MRSA、キノロン耐性菌などの薬剤耐性菌の減少を目標に掲げ、その対策が本格化されつつある。

抗菌薬の耐性化には、抗菌薬の使用過多が主な原因とされているが、感染部位、抗菌薬の移行、原因菌の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) や薬剤耐性因子など、様々な要因を考慮した適切な抗菌薬の選択も重要となってくる。近年、検査・診断技術の進歩により微生物検査も大きく変わろうとしている。その一つであるマトリックス支援レーザー脱離イオン化法 (Matrix Assisted Laser Desorption / Ionization : MALDI-TOF) の登場により、菌種同定は大幅な迅速化に成功した。また、薬剤耐性遺伝子の検出に関しても全自動遺伝子検査システムが開発・上市され、MRSA や ESBL などが数時間で同定されるようになった。この結果は、部分的ではあるが薬剤感受性結果を提供することが可能となり、抗菌薬選択に関する情報の迅速化を実現した。

一方で、現在の上市されている全自動遺伝子検査システムでは検出できない薬剤耐性も多く存在する。また、菌種同定から概ね有効な抗菌薬の推定は可能であるが、様々な耐性機序が存在する現代において、薬剤感受性試験の結果や耐性機序の詳細な決定は適正な抗菌薬の選択に必要不可欠である。しかし、薬剤感受性試験や耐性機序の同定には時間を要する。重症感染症の場合においては、早期に適正な抗菌薬を投与することが、治療成績を向上させると報告されている。よって、迅速に抗菌薬の有効・無効の判断を可能にする検査法の導入が必要となってくる。例えば、mCIM 法は迅速な Carbapenemase 産生の検出を可能とし、抗菌薬選択と感染対策に貢献することができる。ただし、それらの実施については闇雲に行うのではなく、ICT や AST と協議し、検出された場合の対応について病院全体のコンセンサスを取っておくことが、検査結果が独り歩きしないために重要なポイントとなる。

また、抗菌薬治療にあたる医療スタッフに対して、得られた情報を理解できるよう形で提供することも検査室として重要な役割であると考え。単に、薬剤耐性菌が検出されているというだけでなく、どのような耐性菌で、何故問題となるのか、届け出を必要とするのかなどの情報を付加することで、質の高い医療を提供することが可能になる。

さらに臨床検査技師として AST に貢献するためには、抗菌薬の使用による薬剤耐性化に関するコメントをチームの中で情報提供できることであると考え。緑膿菌や Enterobacter 属などは抗菌薬の使用により数日で耐性化することもある。検出された菌株の MIC を読み取り、抗菌薬使用における耐性化の予測も行いたいものである。耐性化した株だけを必死に捕まえるだけでなく、耐性化させないための情報も発信できれば AST における臨床検査技師の役割も大きなものになると思われる。

マラリアの診断 ～実際の患者診療を想定して～

◎新井 明治¹⁾

香川大学医学部国際医動物学講座¹⁾

マラリアはエイズ・結核と並んで世界三大感染症のひとつに数えられ、2016年には2億人を超える人々が罹患し、約45万人もの死亡者をもたらしている。マラリアの流行地は主として熱帯～亜熱帯であり、ハマダラカ属の蚊によって媒介されることから、日本では「熱帯地方で蚊に刺されて罹る病気」として認識されている。最近の日本におけるマラリア症例数は年間50例程度であり、全て輸入症例であることから、上記の認識は間違いではないのだが、日本もかつてはマラリア流行国であった事実も忘れてはならない。

マラリアは他の多くの感染症と同じく、早期診断・早期治療によって治癒が得られる。しかし診断・治療が遅れると短時間のうちに重症化をきたし、最悪の場合には死に至ることがある。日本の医師の大部分はマラリア患者の診療経験がないこと、医学教育においてマラリアに関する十分な講義・実習を受けている医学生は少数であることを考えると、感染症科をもたない病院でのマラリア症例の対応には難しい面があることは否めない。本講演では「診断・治療の遅れ」を防ぐためには何をすべきかを考え、「マラリアの可能性を疑って血液塗抹標本を作成して検鏡」という当たり前の結論に至る予定である。本講演の目的は「マラリアで死亡する患者を出さない」ことに尽きるのであるが、マラリア診療に限らず、失われるはずのない命が失われる事態を防ぐためには、職種を超えて皆が適切に対応できる環境の構築が望ましい。

当院生理検査室における人材育成への取り組み～全員参加でぐんぐん伸ばそう～

◎片山 沙予子¹⁾
福山市民病院¹⁾

【はじめに】

福山市民病院は、28診療科、病床数506床の備後圏域の高度急性期・急性期医療を担う中核総合病院である。臨床検査科35名は、検体検査部門、生理検査部門、中央採血室で構成されている。

【生理検査室全員参加型人材育成】

生理検査室は14名である。時短勤務1人、産休中1人、臨時職員1人、他部門兼任者3人と働き方に違いがあり、生理検査室の平均年齢が32.5歳と低い事が特徴である。

施設規模、年齢構成など職場環境に応じた人材育成法があるが、どの施設でも皆が同じ目的意識を持って人材育成を行うことが重要である。

当院は、「安心安全で信頼される医療を提供する」を目的とし仕事をしている。目的を達成する為の人材育成として、検査技術と患者対応の2項目を重点項目としている。

検査技術研修 **On the job training** については、“いつまでにどのような人材に育っていて欲しいか”計画性を持つことが重要であるため、分野ごとに研修チェックリストを作成している。主な研修担当者を1名決められているが、担当者1人が指導するのではなく日替わりの検査担当者が指導をしている。

生理検査室では、ミーティングを週1回しており、そこで研修の進捗状況や研修者へのアドバイスをを行い、また研修者からの要望を聞くことで、研修者の現状のレベルを把握し、1ヶ月ごとの達成目標を設定している。日替わりの指導者でも現状レベルを把握することが出来るように、達成目標は生理検査室技師全員が見えるように掲示し、現状レベルにあった指導をすることが出来るようにしている。

たとえば、超音波検査の検査技術研修 **On the job training** は1領域、約半年間で終了を基本としている。超音波検査は、画像判断に知識量や経験の差、画像描出は個人の技量が影響する。その為、どの時点で研修終了にするかの判断は難しいと考える。

当院では、スクリーニング検査の報告書が作成でき、自ら主体的に問題解決が出来る状況適応能力が少し持てた時点としている。あらかじめ、研修者に研修終了

時（半年後）にはどうなっていて欲しいか伝えている。このように目指すゴールを伝え、段階的な計画を立てながら指導、育成をしている。

また、応用能力や知識を増やすため週1回症例検討会を行い、症例を部署内で共有している。

患者対応については、安心安全で信頼される環境づくりに向けて感染対策や患者説明にポイントを絞り、患者アンケートを実施し患者の為の環境改善に取り組んでいる。

また、インシデント・アクシデントが発生した時は、報告書を作成し、生理検査室技師全員で話し合う時間を設け、業務改善をしている。この業務改善をつくる過程も自発的に改善点を発見できる **On the job training** であり、科のビジョンである“患者さまの為に安心安全な医療を提供する”ために特に重要と考えている。

【まとめ】

検査技術研修 **On the job training** は目指す目的地を伝え、現状のレベルを把握し、段階的な計画を立てて指導、育成をすることで着実に実力をつけることが出来る。全員で同じ目的に向かって業務をする事でゴールに対する共通認識を持ち、人材育成を円滑に進めることが出来る。

又、職場環境に応じた人材育成法の確立が必要と考える。

バランスト・スコアカード (BSC) を活用した生理検査部門の業務取り組み

◎高野 英樹¹⁾、西山 政孝¹⁾
松山赤十字病院¹⁾

【はじめに】

バランスト・スコアカード (以下 BSC) の導入目的は、病院の基本理念、基本方針につながる戦略を目に見える形とし、それを職員全員に浸透させること、そして組織運営の活性化及び強化を行うことである。当院では H18 年度から BSC の導入を行い 11 年が経過している。病院全体 BSC とベクトルを合わせた各部署 BSC を作成することで、病院戦略を病院幹部職員のみならず、職員全員に浸透させることができる。財務の視点、患者の視点 (顧客)、業務プロセスの視点、学習と成長の視点の 4 つの視点から目標達成に向けて戦略を立て、日常業務がどのように全体の目標達成に向けて貢献しているのかを意識し、そして病院経営にも目を向けることが出来るようになる。

【財務の視点】

BSC 導入当初である H18 年度は「業務拡大に伴う医療収益の増収 (心エコー、腹部エコー、頸部エコーの件数増加)」を戦略目標として開始した。以後、平均患者数の増加などを戦略目標や重要成功要因に入れ、下肢静脈/動脈エコー検査、乳腺・甲状腺エコー検査、関節エコー検査の実施へと取り組んだ。結果すべての検査において件数の増加が見られ、中でも心エコー検査の増加が著しかった。

心エコー検査 1 年間の件数は、H18 年度 1368 件、H19 年度 1559 件、H20 年度 1948 件、H21 年度 2543 件、H22 年度 3435 件、H23 年度 3756 件、H24 年度 5045 件、H25 年度 5599 件、H26 年度 6296 件、H27 年度 6454 件、H28 年度 7191 件、H29 年度 7289 件と右肩上がりに増加している。

【顧客の視点】

病院 BSC の戦略目標「利用者に優しい病院」に対応し、検査部 BSC は「検査待ち時間の短縮、待たされ感の軽減」を戦略目標として取り組んだ。待ち時間が比較的長い検査である心エコー検査 (最大待ち時間約 2 時間) は、エコーブース増設やレポートの見直しを行った。下肢動脈エコー検査 (約 2.5 時間) では担当者の育成を行った。皮膚再灌流圧 (SPP) 検査 (約 3 時間) は検査機器を一台増設、肺機能検査 (1.5 時間) は肺精密

検査の予約時間の見直しや検査関連の資料を作成した。また、受付システムの導入を行い、検査待ち時間の見える化にも取り組んだ。

【業務プロセスの視点】

病院 BSC の戦略目標「多職種協働・チーム医療の推進」に対応し、検査部 BSC では臨床のニーズに応えるべく「医師の業務軽減・診療支援」を戦略目標に掲げ取り組んだ。H23 年度から乳腺エコー、関節エコーを新たに取り組み、更に静脈瘤血管内レーザー治療でのエコーガイドを開始した。H25 年度からはホルター心電図解析の検査部内実施を行った。H26 年度から心エコーは全診療科からの検査受け入れを実施した。

【学習と成長】

戦略目標に専門医療人の育成を掲げ、各種認定試験への挑戦を推進した。また、研修医を対象とした検査ワークショップ、医学生を対象とした Hands On Study (以下 HOST) では共に学ぶことを実践している。特に HOST では入社 2 年目の若手技師などが企画運営を行っている。

H30 年 7 月現在、生理検査担当者は 18 名となり、各種資格取得については、超音波検査士の循環器領域 5 名、消化器領域 5 名、体表臓器領域 3 名、健診領域 1 名、血管領域 7 名、血管診療技師 2 名、リウマチソノグラファー 2 名である。また二級臨床病理技術士においては循環生理学 6 名、呼吸生理学 3 名、神経生理学 1 名と毎年増加している。

【まとめ】

BSC 達成率の向上には、まず人材育成がベースとなる。顧客である患者の満足度を高めるためのアイデア、良い職場環境にするためのアイデアを出し合いそれを実行する。それが採用された喜びがさらなる力を生み、更なるアイデアへと繋がる。絶えず目標達成を目指す組織風土の醸成、継続的な変革/改善を目指す組織風土の醸成となり、ひいては経営基盤の安定・強化へと繋がっていく。

生理検査における人材育成について

—ISO 15189 : 2012 を活用した取り組みを中心に—

◎三谷 哲也¹⁾

高知大学医学部附属病院¹⁾

【はじめに】当検査部は2013年3月にISO 15189 : 2007、2015年8月にISO 15189 : 2012の認定を取得し、2017年2月に生理学的検査を含めたISO 15189 : 2012が更新された。ISO 15189とは臨床検査室の品質と能力に関する特定要求事項を提供するものとして作成された国際規格である。今回、ISO15189 : 2012 を活用した人材育成を中心に、新人の教育訓練や力量評価、精度管理について紹介する。

【検査業務の構成】当生理検査室は第1生理、第2生理の2部門制で業務を行っている。第1生理の要員は7名で腹部・表在超音波検査、脳波検査、筋電図検査、術中モニタリング（派遣）を担当し、第2生理の要員は8名で心臓超音波検査、運動負荷心電図検査、胃・食道内24時間pH測定、24時間血圧測定、骨盤機能検査（派遣）、採血業務を行っている。さらに共通業務として第1、2生理検査部門から各2名、計4名で安静時心電検査（加算平均心電図検査、心拍数変動検査含む）ホルター心電図検査、呼吸機能検査、呼吸抵抗検査、呼気ガス分析、血圧脈波検査、携帯型ポリグラフィ、サーモグラフィ、血管超音波検査などを行っている。その他、当直業務として終夜睡眠ポリグラフィ（携帯型PSG）を実施している。

【新人の教育訓練】部門責任者（副技師長、主任）は各要員の教育訓練を計画して、教育訓練（検査のスキルアップ、院内外の研修会・学会への参加や発表）を実施し、シートへ記録する。教育訓練の成果は検査技術・知識の評価が客観的に判断できるよう基準が設けられた力量評価シート（スキル1～5）で定期的に評価され、スキル3以上で業務を遂行する上での必要な知識及び技術の修得完了となる。新人の教育訓練は主に共通業務を中心に行う。特に、安静時心電図、呼吸機能、呼吸抵抗、呼気ガス分析、ホルター心電図（装着・患者説明）、携帯型PSG（患者説明）は必須項目とし、標準作業手順書

（Standard Operation Procedures : SOP）に沿って、受付・呼び込み・患者確認・検査実施（患者説明含む）・結果報告までの基本的な流れを学び、アーチファクトの対応、異常値の判読および対応、緊急時の対応などについて訓練する。また、教育訓練用の症例集による判読や実際の症例を経験させ知識向上に努めている。超音波検査の教育訓練は2015年に医療人の教育育成を目的に高知県と共

同で導入した超音波シミュレータにより特殊マネキンを走査することで解剖学的な三次元構築がリアルタイムで描出でき、基本断面の描出方法や解剖を理解する研修アイテムの一つとして活用している。検査業務以外では、患者対応（接遇）や生理システム（部門システム）について理解させることにも努めている。

【精度管理】機器の精度管理は使用時点検、1か月点検、メーカーによる点検を行い、機器管理シートにチェックし管理している。また、ISO 15189 : 2012の審査対象機器である心電計は紙送り速度、感度の確認、肺機能装置は校正シリンジ（3L）による確認、脳波計はキャルボックスによる確認、超音波装置はファントムによる確認を毎日または定期的に実施し記録している。また、この記録は機器の互換性（機種間差）を管理する上でも重要な記録となる。技師間差については1名の被検者を対象に年2回、心電図検査では胸部誘導（V1～V6）のR波の高さについて、超音波検査はMモード（心臓等音波検査のみ）、Bモード、ドプラの評価項目の計測値により評価している。また、外部精度管理に参加し、各要員の知識レベルの評価と監視を行っている。生理学的検査の精度管理は、近年、注目されるようになってきたが、検体系のような標準化には至っておらず手探り状態なのが現状である。今後、検査項目別の早急な標準化が望まれる。

【メンター制度の導入】メンター制度とは、所属する上司とは別に、年齢の近い年上の先輩技師が新人職員をサポートする制度で、精神的な仕事の悩みや人間関係、キャリア形成のサポートを主に行う。メンター要員は、数年の経験者から部長が指名し、新人1名を担当する。週に1回面談を実施し、不安なことや先輩・上司に言いにくいことなどの相談を受け、面談後、メンターは毎回報告書を作成して、技師長に提出後、副部長と部長に回覧される。尚、報告書内容が開示されることはない。

【まとめ】当院での生理検査におけるISO 15189 : 2012を活用した新人教育や精度管理について紹介した。ISO 15189 : 2012の規格に沿って教育、研修を行うことで、新人を含めた要員の力量の向上と管理が図られ、さらに、精度管理を充実させることでより質の高い検査情報を提供することが可能と考えられた。

（連絡先： 高知大学医学部附属病院検査部 生理検査室 088-866-5811）

国立病院機構中国四国ブロック内研修から学ぶ 人材育成の『仕組み』

◎宮本 友美¹⁾

独立行政法人 国立病院機構 関門医療センター¹⁾

【はじめに】

国立病院機構中国四国グループは22病院と国立療養所3施設があり、約300名の臨床検査技師が働いている。その中で毎年異動があり、配属される施設だけでなく、担当部門が変わることもある。同じ生理検査部門の中でも、配属された施設の専門性や特徴によっては、スタッフや機器だけでなく、臨床側から要求されることも変わるため、その施設のニーズに応じた専門的スキルや知識の習得が求められる。そのような状況下での人材育成の手段として、当グループではグループ内スキル研修を行っており、それが一定の成果を上げている。その理由として、この研修には効果の高い人材育成の『仕組み』が構築されていることが考えられる。この『仕組み』を、超音波検査部門の実例を挙げて紹介する。

【人材育成の『仕組み』とは】

多岐にわたる人材育成の手段の中で、代表的なものとして研修がある。我々は、日本臨床検査技師会や各種専門学会等の研修会、施設内での勉強会など、様々な規模や形態の研修を受けることができる。しかしながら、ただ研修を受けただけでは効果は得づらい。世界最大の人材育成カンファレンスASTD（米国人材開発機構）でウエストミシガン大学ロバート・ブリンカーホフ教授は、効果のない研修プログラムの原因分析で、事前（受講者の準備不足）40%、研修（研修プログラムの内容の問題）20%、事後（活用環境の問題）40%と報告した。これは研修内容そのものが効果に与える割合はたった20%でしかないということである。残りの80%は、研修前後の要素、つまり、より効果的な研修にするための『仕組み』にかかっている。

【国立病院機構中国四国グループ内研修の『仕組み』】

国立病院機構中国四国グループ臨床検査技師スキル研修は、超音波検査部門、病理部門、検体検査部門の3部門で実施されており、講師派遣型の実習スキル研修Ⅰ、施設研修型の実習スキル研修Ⅱ、一斉講義型の実習スキル研修Ⅲの3つのタイプに分類される。これに加え、超音波検査部門ではハンズオン講習会も行っている。新しい領域の検査を求められているが自施設内に指導できる技師がいない、自施設での症例が少なくもっと経

験を重ねたい等、施設の要望や個人の目的に応じた研修形態や研修施設を研修前に選ぶことができる。これにより研修前（事前）に受講目的が明確化し、具体的に何をどう教わりたいのか、どこをゴールにするかを設定できる。研修では、当グループ内技師が講師を担当している。実習スキル研修Ⅰおよび実習スキル研修Ⅱでは、研修後一ヶ月以内に学んだことを事後レポートとして提出している。これを担当した講師が確認し、実習評価を行う。講師が同グループ内の技師であることから、研修後も、学んだ事が理解できているか、業務の場面で活用できているか等のアドバイスを受ける事もできる。講師を担当する技師は、ベテラン技師から、この研修を実際に受け超音波検査士として活躍している若手技師まで様々である。ラーニングピラミッドが示す平均学習定着率は、他人に学んだ事を教える事が90%と最も高い。研修後（事後）の『仕組み』の要素の一つとなる学んだ事を他者に語る機会を与えられることで、研修で学んだことが理解でき活用できているかを実践できる。このように当グループ研修では、ただ研修そのものを受けるだけではなく、効果を上げるための研修前後の『仕組み』が整っている。平成26年からの5年間で当グループ内の超音波検査士有資格者が1.5倍に増加した。それに伴い超音波検査実施件数も増加しており、国立病院機構の目指す「質の高い医療の提供」の実現に貢献している。

【おわりに】

人材育成の手段である研修を、当グループにおける『仕組み』という視点から紹介した。異動が多い当グループ内で、効率良く人材育成が行えているのは、効果の高い研修の『仕組み』が構築されているからこそである。しかし、どんなに優れた『仕組み』が構築されていても、受講者本人のモチベーションが高くなければ効果は上がらない。また周囲の理解や協力も不可欠である。人を育て、人に育てられて、成長し続けることができると私は思う。

最後に今回紹介した研修に育てて頂いた一人として、国立病院機構中国四国グループ内研修を企画、運営されているすべての方々に、心から敬意と感謝の意を表します。

連絡先 083-241-1199

臨床に役立つ塗抹検査

◎西村 恵子¹⁾独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター¹⁾

微生物検査は、塗抹検査・培養検査・同定検査・薬剤感受性検査が基本であり、塗抹検査以外は時間のかかる検査である。菌が発育し、コロニーを形成するまでの時間を短縮することは難しいが、同定検査においては、用手法・簡易同定キット・自動化機器を使用する方法に加え、近年、遺伝子検査や質量分析法を使用することによって、より迅速な報告が可能となっている。しかし、新しい技術はすべての施設で導入できるわけではない。一方、塗抹検査は培養検査や遺伝子検査と比べて感度は劣るが、特別な設備は必要とせず、手技が簡単で短時間に行える迅速性と経済性に優れた検査であり、ほとんどの検査室で実施可能である。また、菌の染色性や形態、起因菌の推定だけでなく、白血球などの背景にある生体細胞から炎症所見を読むことも可能である。それに患者情報を加えて総合判断すれば、感染症診断に有用な情報を提供することができる。さらに、抗菌薬投与前と投与後にグラム染色を実施することで、治療効果の判定も可能である。グラム染色は、今や感染症診断に欠かせない検査であるが、正しい検体採取、適切な標本作製・染色操作ができていないと正しい結果は得られない。また、塗抹検査から得られる情報は技師の知識と経験に左右され、技師の総合力が問われる難しい検査であるともいえる。質の高い検査にするために、私たちは、日々、知識と技術の研鑽に努めなければならない。

塗抹検査を臨床に役立てるために、正しい検体採取と適切な標本作製は重要な条件である。多くの経験をすることも大切であるが、経験が少なくても常に探究心をもって検証していき、学会や論文など、人の経験した症例を知ることにも貴重な経験となり、臨床に役立てることができると思われる。いくつかの症例をお示ししながら、皆様と一緒に考えていきたい。

連絡先— 086-294-9911

臨床に役立つ培養・同定検査

◎村上 忍¹⁾愛媛大学医学部附属病院¹⁾

感染症の診断を行ううえで原因微生物を検出し同定することは確定診断となる。検査材料中には様々な微生物が含まれており、適切な分離培地を用い検体から微生物を分離培養し、単独集落を形成させる。この被検菌のさまざまな性状を検査し菌種を決定することが細菌同定検査である。また、培養に時間を要したり、培養困難な微生物を対象に、抗原検査や遺伝子検査を使用して直接検出する方法も使用されている。

細菌同定検査には形態学的性状、生理学的性状、生化学的性状など各性状の結果から菌種が同定される。重要なポイントについて述べる。

①臨床情報の把握

臨床症状から起因菌の推定を行い、培地の追加および培養条件を考慮する。通常使用している培地のみでは、発育不十分な起因菌があることも知っておく必要がある。

②分離培地上の集落観察

Staphylococcus aureus , *Streptococcus pneumoniae* ,
Streptococcus pyogenes ,
Streptococcus agalactiae , *Listeria monocytogenes* ,
Moraxella catarrhalis ,
Haemophilus influenzae , *Pseudomonas aeruginosa* ,
Escherichia coli , *Klebsiella* spp. ,
Serratia marcescens (赤色色素産生株) , *Proteus* spp. ,
Shigella spp. , *Salmonella* spp. , *Vibrio cholerae* , *Vibrio*
parahaemolyticus , *Bacteroides fragilis* group ,
Clostridium perfringens , *Clostridium difficile*

等は特徴的な集落を形成するため、特徴を把握することで菌名の推定に役立つ。

③試験管培地の見方など従来法の重要性

同定キット、自動機器、質量分析装置の普及により、試験管培地を含めた生化学的性状（糖の利用能、運動性、酵素活性など）などを確認する機会が減少している。しかし、臨床材料からの分離菌においては、生化学的性状が変化する場合もあり、同定機器結果に頼りすぎては誤同定を招くことがある。性状＋感受性パターンを念頭に同定を行う必要がある、「この菌、なにか変」と思うことが重要である。その場合は、確認のための試験管培地等を使用してみてはどうか。

現在、迅速性や経済性から同定キットや細菌同定検査用自動機器が用いられることが多いが、いずれの同定検査法にもそれぞれ利点・欠点があり、それぞれの特徴を把握し使用することが、誤同定の回避に繋がる。検査法の選択は重要で、患者情報や他の検査結果を含めてより正確な結果報告に努める必要がある。

連絡先 089-960-5621

臨床に役立つ薬剤感受性検査

広島大学病院における薬剤耐性菌迅速検出の試み

◎原 稔典¹⁾
広島大学病院¹⁾

微生物検査における薬剤感受性検査は、感染症治療のために適切な抗菌薬を選択する上で重要な情報である。しかし現状は、培養開始から分離、同定・薬剤感受性検査まで行うと結果が出るまでに2~3日間を要している。それを補完し、臨床上問題となる耐性菌を検出するために各種薬剤耐性菌スクリーニング培地が販売されているが、日本においては検体からの分離培養に各種選択培地を用いる施設は少ないと思われ、薬剤感受性結果が出てから Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法などの確認試験を行うのが一般的である。

本邦での薬剤耐性菌検出状況は、厚生労働省 院内感染対策サーベイランス(JANIS)によると、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)と基質特異性拡張型βラクタマーゼ(ESBL)産生菌の検出が多く報告されている。また、近年ではカルバペネム系抗菌薬に耐性を示す腸内細菌科細菌(Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae : CRE) の増加が世界的に問題となっている。CREの中でもカルバペネマーゼの産生により耐性を獲得したカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌(Carbapenemase Producing Enterobacteriaceae : CPE) は、プラスミドを介してカルバペネマーゼ遺伝子を他の細菌に水平伝播することが知られている。本邦ではその分離頻度は海外と比較すると高くはないが、一部の拡散や散発的なアウトブレイク事例が発生しており、最も注視すべき耐性菌の一つである。

感染症診断において迅速検査とはイムノクロマト法などを用いた Point Of Care Testing (POCT) であり、初期治療に役立つ情報を診療時間内に得られる(報告できる)ことを目的とし、所要時間は30分以内と言われている。その一方で、例えば血流感染(血液培養陽性時)の起炎菌が薬剤に対し感性菌または耐性菌かを判断できる所要時間は、現在、全自動遺伝子解析装置の進歩により1~2時間が目安と考えられる。

感染症検査を行っている臨床検査技師にとって、検査室での道具(機器)となるのが染色液、顕微鏡、培地、抗原検出キット、同定・感受性機器、遺伝子増幅機器などが上げられ、検査の種類になるとグラム染色(形態学検査)、培養検査、抗原検査、薬剤感受性検査、遺伝子検査ということになる。いかに自施設に設置され

ている道具(機器)・検査の種類を駆使し、可能な限り迅速に薬剤耐性菌を検出し、臨床医へ適正にアウトプットするかが重要である。

当院は未だ matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI/TOF MS)や Genexpert(Cepheid), Filmarray(biomerieux), Verigene(HITACHI) などの自動多項目同時遺伝子検出機器、RAISUS(日水製薬), BD フェニックス(Becton Dickinson) といった耐性菌の迅速報告可能な全自動迅速同定・感受性測定装置は導入していない。そのため、薬剤感受性結果は、測定開始から16~20時間後になってしまう。そこで遺伝子検査や薬剤感受性ディスク(KBディスク)を駆使し薬剤耐性菌の迅速検出を行っている。その例として、血液培養ではグラム陰性桿菌が検出された場合、サブカルチャーと同時に培養液から直接 double-disk synergy test (DDST) を実施しておくと、3~4時間でESBLの判定は可能である。また、当院に導入している全自動遺伝子解析装置(GENECUBE)を用いると、MRSA, ESBL, IMP型の耐性菌は、約1時間で検出可能である。その他に、起炎菌の報告にはCLSIやThe European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)にて提示されている自然耐性や院内でのアンチバイオグラムの薬剤耐性情報などを組み合わせることにより薬剤感受性結果を待つことなく、その菌種の薬剤感受性情報を予測し報告することが可能である。さらに微生物検査室が起炎菌の菌名と共に推奨薬剤をアウトプットすることで付加価値が生まれ感染症治療に貢献できると考えられる。

今回は、いかに自施設に設置されている道具(機器)・検査の種類を駆使し、可能な限り迅速に薬剤耐性菌を検出し、臨床医へ適正にアウトプットすることを目的に血液培養検査によるMRSAおよびESBL産生菌を中心に当院の取り組みを含めお話したい。

広島大学病院 感染症検査室 : 082-257-5546

小児感染症における微生物検査の役割

◎岡田 隆文¹⁾四国こどもとおとなの医療センター小児科,小児感染症内科¹⁾

感染症診療の原則は、感染のフォーカス（臓器）、原因となっている微生物と効果が期待できる抗菌薬を決定することである。当然のことながら、小児感染症診療においてもこの原則は変わらない。丁寧に病歴と身体所見を取ることは鑑別を進める上で重要であり、原因菌を特定するためには推定される感染病巣から適切な検体を採取し、微生物検査室へ提出する必要がある。小児科の日常診療において遭遇する機会の多い呼吸器や消化管感染症の多くがウイルス感染症ではあるが、その中には抗菌薬治療を必要とするような細菌感染症が紛れ込んでいる。特に乳幼児では細菌性髄膜炎、菌血症、尿路感染症や骨・関節感染症などの重症細菌感染症の可能性は常に念頭に置いておく必要がある。

微生物検査において、グラム染色は操作が簡便で結果も10～15分程度で判明するため有用である。一方、菌が同定されて薬剤感受性結果が判明するまでには数日以上を必要とするが、細菌検査室とまめにコミュニケーションを取ることでタイムリーに有用な情報が得られる。培養結果について、髄液、血液や適切に採取された尿などといった平素無菌部位から細菌が検出された場合は原因菌であると判断できる。咽頭、喀痰や便などの常在菌が混入する可能性がある場合は、結果の解釈には注意が必要となる。ひとたび抗菌薬が投与されてしまえば原因菌を特定できなくなる可能性があり、これらの検体は必ず抗菌薬の投与前に採取することが基本である。

2016年に策定された薬剤耐性(AMR)アクションプランの取り組みとして、より適正な抗菌薬使用が望まれている。つまり、外来と入院診療のいずれにおいてもこれまで以上に適切な感染症診療が求められており、最適な抗菌薬を選択する上でも微生物検査の重要性は増していると思われる。今回、自験例をいくつか提示しながら、小児感染症診療における微生物検査の重要性について述べていきたい。

臨床評価に有用な演算情報について

◎菅野 和久¹⁾愛媛大学医学部附属病院¹⁾

【はじめに】今回のシンポジウムのねらいである「検査値を活かす」ための情報の一つとして臨床化学項目の演算情報に着目した。臨床で有用に活用される補助情報として、症例を題材に演算値の意義とその有用性について概説する。項目間の演算情報によって定量検査を補足する多くの情報がもたらされる。主に下記に示すものがあり治療域の診断、また全身状態や病態の指標に利用されている。(1) Total から一部を除き算出するものとして結合型や遊離型、アイソザイムなど(2) 年齢や性別などで補正し診断の特異性を高めるもの

【演算式を用いた病態評価】

1) 電解質演算項目

1.カルシウム (Ca) 補正

Payne の式：(血清 Alb<4.0 g/dL)

補正 Ca(mg/dL)=総血清 Ca(mg/dL)+4-血清 Alb(g/dL)

通常 Ca 測定値は、総 Ca 濃度で評価しているが生理的な働きを有するのはアルブミンと結合していない遊離 Ca である。血清アルブミンが著しく少ない場合はアルブミンと結合している Ca は減少し、実際に測定した血清 Ca 濃度が見かけ上、小さい値となるため、Ca 補正による臨床評価が必要となる。特に近年では、悪性腫瘍に伴う高 Ca 血症 (hypercalcemia of malignancy:HCM) の頻度が高く正確な臨床評価が必要である。

2. アニオンギャップ

アニオンギャップは $\text{Na}-(\text{Cl}+\text{HCO}_3)$ と定義され、通常の測定では検出されない陰イオン濃度の推定や代謝性アシドーシスの病態鑑別に用いられる。我々はハロゲン化中毒の偽クロライド値による負のアニオンギャップが、診断に有用であった例や薬剤性によるブロム疹が臨床症状として出現する事を報告した。近年は抗てんかん薬である臭化カリウムが難治性の癲癇に効果を認めるとの報告から繁用されるようになってきており、偽クロライド血症に注意が必要である。

2) 腎機能演算項目

1. eGFR (推算糸球体濾過 estimated glomerular filtration rate)

腎機能の評価する方法として、eGFR が用いられ、慢性腎不全の進行度が評価されている。近年では小児に適応された eGFR 推算式が提示されている。

2. 血中 UN/Cr 比

UN、Cr が上昇する場合は腎機能の指数として UN/Cr 比が用いられる。UN 比率が大きい場合は、腎以外の影響が大きく消化管出血、食事、脱水、蛋白異化亢進など出血や異化状態の亢進が考えられ重症化の可能性に注意が必要である。

3. 尿クレアチニン補正 (uTP/Cr、uAlb/Cr)

随時尿での蛋白質濃度は、尿の希釈・濃縮により変化するため尿クレアチニンで補正することが推奨されており 24 時間の蛋白排泄量を推定できる。

4. 尿中電解質排泄率による病態把握(FENa、RFI)

$$\text{FENa}(\%) = \frac{\text{尿 Na 濃度} \times \text{血清 Cr 濃度}}{\text{血清 Na 濃度} \times \text{尿 Cr 濃度}} \times 100$$

FE (fractional excretion) は腎機能に応じた溶質のクリアランスの比である分画排泄率が臨床ではよく利用されている。FE 値は糸球体濾過を受けた原尿が尿細管を通過する過程でどのような修復・調節を受けているか探る方法であり 1%を境界に評価している。

3) 脂質代謝項目演算 (LDL-C : F 式、non-HDL-C)

動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 の改訂により、新たな脂質異常症診断基準として non-HDL-C による基準が追加された。LDL-C は Friedewald 式 (F 式: $\text{TC} - \text{HDL-C} - \text{TC}/5$) または直接法で求めると記載され、TG が 400mg/dL 以上や食後採血の場合は non-HDL-C (TC-HDL-C) か LDL-C 直接法を使用すると記載され LDL-C 直接法が日常診療において評価されるようになってきている。

4) 糖代謝項目演算 (HOMA-R、HOMA-β)

インスリン分泌能の評価やインスリン抵抗性の評価に利用される。「HOMA-R」は、インスリン抵抗性の指標として利用され「HOMA-β」は、膵 β 細胞のインスリンの分泌能を反映される。

【まとめ】臨床情報において頻繁に利用される演算情報の内容から、臨床化学検査に関連した演算情報について取り上げた。そのなかでも検査値の全てに対して補正すべき演算項目と患者の病態ごとで必要とするものなどで有用性が異なるが、臨床に必要な演算情報として記述している場合が多い。専門医と意見交換して可能な限り積極的に情報提供する事が大切と思われる。
連絡先：089-955-9305

医療情報活用の現状と臨床検査領域の課題

◎片岡 浩巳¹⁾

川崎医療福祉大学 医療技術学部 臨床検査学科¹⁾

1. はじめに

医学は、紀元前のヒポクラテスの時代から、経験科学として発展し、これまでに膨大な知識体系として築き上げられてきた。近年では、情報科学の発展により、膨大な量の診療データから、客観的な指標を得ることも可能となり、新たな知見も数多く発見され始めている。膨大な診療データを対象として、客観的に解析を行う場合は、精度の高いデータを解析可能な形式で徹底的に収集し、1つのデータベースに集約することで実現可能となる。

本演題では、日々蓄積されていく電子カルテデータ、特に、臨床検査データの有効活用の視点で、現状とその課題について話題提供を行う。

2. 医療情報活用の現状

データの1次利用の視点では、病院情報システムや検査情報システムのように、市販のシステムの利用に留まる傾向がある。また、データの2次利用では、これらのパッケージシステムに実装された集計機能を利用する程度が一般的である。最近、最先端の施設では、汎用的なデータの2次利用環境を構築し、SQLクエリをマスターに登録することで、各種のクオリティーインジケータや、異なる領域のデータを結合したデータ解析を実施している施設が見られるようになった。

施設間のデータを統合したビッグデータを対象とした研究の試みとしては、J-CKD-DBやJ-DREAMS等がある。これらのプロジェクトは、複数の施設のデータを収集して、それらのデータを統合した巨大なデータウェアハウスを構築して解析を実施する。電子カルテから標準化されたSS-MIX2形式に変換したデータを収集する方法が用いられ、各施設の標準化対応の水準やデータの精度の問題が議論され始めている。

3. 医療情報活用の課題

1) 検査値精度の課題

臨床検査の測定法や校正物質の標準化により、検査値の正確度は向上してきたが、対象の項目は数十項目程度である。実際にJ-CKD-DBプロジェクトで収集した各施設のデータ分布を見ても、各施設の正確度の誤差が非常に大きい事実が判明している。また、施設内の長期的精度の視点でも、大きな課題が明るみになっている。

2) 部内コード管理の徹底

測定法や、外部精度管理結果による是正を行った場合

は、部内検査コードを必ず変更して管理することを徹底する必要がある。臨床側が要求する、検査項目の普遍性と、検査値精度の管理は相反する要求であるが、部内検査コードの体系を工夫することで、システム側でこれらの2つの要求を吸収する仕組みを作ることは可能である。検査項目を上桁に、そして、測定法やロット管理に対するコードを下桁に配置することで、HISでの表示粒度とLISでの管理粒度を分離する方法であれば、システムを改変することなく実施できる方法の1つである。

3) 結果値表現法の改善

定性検査の表現法が各施設異なるため、結果値の表現法を標準化する必要がある。さらに、1つの結果フィールドに複数の結果を投入して報告する運用は厳禁である。

4) データ2次利用の推進

データの2次利用環境を整え、多くの医療スタッフが常に利用する環境を整えることで、自施設のデータの精度の把握ができると同時に、医療情報全体の品質が向上する傾向がある。特に、臨床検査領域では、横断的かつ縦断的な視点、そして、長期的な視点でも、データ解析を実施して、現状を把握すべきである。さらに、臨床への診断支援も積極的に実施しなければならない。

5) 情報教育の課題

データの2次利用を推進するためには、データベース技術の修得は必須である。さらに、基本的な統計解析能力の獲得も必要である。しかし、臨床検査の教育課程のカリキュラムには、情報リテラシレベルまでの水準しかなく、大規模な改定が望まれている。臨床検査技師養成機関の教育カリキュラムでは、専門教育としての分野が規定されていない上に、臨床検査技師国家試験の出題基準すら、数十年前の情報技術の内容に留まったまま改訂されていない。

4. おわりに

臨床検査領域に関連する課題として、検査精度、情報管理、標準化、データベース環境整備、情報教育の5つの視点について課題を述べた。臨床検査領域のデータ利活用を行う上で、データの精度は全ての領域に重要な点であり、長期的精度を維持するための運用手順やシステムの仕組みの改善が必要であり、現場の情報管理者の能力が大きな鍵を握っている。さらに、豊富な医学知識と情報技術の両方の知識を持った人材が求められている。

K-MIX の現状と将来

◎濱本 勲¹⁾

香川県医師会 常任理事, 医療法人社団そごうクリニック 院長¹⁾

【香川県における地域医療ネットワークの現状】

現在、香川県下では以下の2つの公的地域医療ネットワークが稼働している。

1) かがわ遠隔医療ネットワーク（以下K-MIX）：
KMIXは画像診断支援と医療情報連携を目的として香川大学医学部、香川県、香川県医師会によって開発され、平成15年より稼働している。平成20年に香川県医師会に譲渡され、現在医師会が運営している。K-MIXの主な機能は画像診断支援と加入医療機関同士での医療情報の授受である。前者では、画像データ（DICOM形式）を読影支援病院に送り、放射線科医が読影後、その所見を返送することができるため、遠隔地の診療所からでも専門医の読影支援が受けられる。後者では、加入医療機関同士であれば、どこにでも文書と一緒に様々な形式のファイルを添付して安全に送ることが可能で、患者紹介などが迅速にできるようになった。同機能を用いることで画像情報提供加算などの算定が可能である。

2) かがわ医療情報ネットワーク（以下K-MIX+）：平成26年に県下の中核病院間、ならびに中核病院とその他の医療機関との間で医療情報を共有する目的で香川県によって整備された。同システムには富士通のHuman Bridgeが使われており、情報提供病院として県内16基幹病院が参加している。K-MIX+を使うことで基幹病院間で相互に患者データの参照ができるほか、市中の病医院から基幹病院の診療情報の参照が可能になった。

【問題点】

1) 香川県内の公的な地域医療ネットワークにはKMIXとK-MIX+が混在しており、それぞれの運営主体が異なっているため、速やかな意思決定ができない。
2) K-MIXの運営は会費収入によってまかなわれているが、システムの維持運営コストが高く、会費収入だけではシステムを改良、拡張する経済的余裕がない。そのため、K-MIXが開発されてからの15年間にバージョンアップがほとんどなされず、前時代的で極めて使い勝手が悪いものになっている。
3) K-MIXとK-MIX+の機能に重複するものがあり、KMIX+に標準実装されているにもかかわらず使っていないものがある。

4) K-MIX+の情報提供は基幹病院側から市中病医院へ的一方通行であり、基幹病院へ情報を提供する仕組みがない。

5) 基幹病院によって情報開示項目に差がある。開示を表明している項目でも主治医が拒否すれば公開ができない。

6) K-MIX/K-MIX+のすべての通信には「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」に準拠したhardware VPNの使用を義務づけているが、導入にはルーターの購入、設定などの初期費用がかかり、新規会員獲得の妨げになっている。

7) K-MIX/K-MIX+を運営するために基幹病院、読影支援病院のそれぞれにゲートウェイサーバが設置されているが、その更新費用が莫大でK-MIX/KMIX+の持続可能性に対する重大な懸念材料となっている。

【将来の展望】

すでに運用開始から15年が経過し、K-MIXの機能が時代のニーズと乖離しはじめている。今後、次のような目標を掲げ、地域医療に役立つ医療ネットワークの実現に向けて取り組んでいきたいと考える。

1) サーバとの接続手段としてsoftware VPNも認める。これにより導入コストが軽減され、会員増が期待される。モバイル機器を用いて自宅や出張先、往診先からのアクセスが可能になる。
2) 従来、医療機関のみに加入を認めてきたが、今後は調剤薬局や介護施設など多職種にも門戸を広げ、地域包括ケアシステムにおける多業種協働のインフラを目指す。
3) K-MIX+の開示項目を全基幹病院で統一するとともに項目数を増やす。
4) K-MIX+にアップロードを追加し、市中病医院と基幹病院との間の双方向データ通信を可能にする。
5) 加入医療機関同士が安全に情報交換ができるよう、メール機能を持たせる。
6) 利便性向上のため、現行の個別同意ではなく包括同意を実現する。
7) 情報漏洩のリスク回避のため、医師資格証などのHPKIの利用による個人認証を必須とし、それに向けたシステムの整備を進める。

病理部門における精度管理の現状と今後

◎羽場 礼次¹⁾香川大学医学部附属病院 病理診断科・病理部¹⁾

現在の病理部門では、臨床医学の発展、分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害剤など治療薬の進歩により臨床側からの要望や期待、負担が増加するばかりである。特に、癌治療の進歩は著しく、コンパニオン診断の増加やNGSなどゲノム診療での検体の取扱いなど病理部門をとりまく環境は激変している。また、一方で標本の取違いなど病理部門や病院内での初歩的なミスは診断や治療に直結し、患者や病理部門のスタッフを守るためにも病理業務の精度管理は不可欠と言える。また、重大なインシデントを防ぐためにも、検体採取から報告まで複数の人間によるダブルチェック体制の構築、ミスが発生しても最小限で済むようなチェック機能が働くようソフトやハード面での充実、スタッフの教育が大切である。

病理部門での精度管理は、検体処理や組織診断、細胞診断、術中迅速診断、病理解剖など臨床検査技師、病理医や事務員が行う全業務が対象となる。その中で基本的な病理業務である検体の受付、切り出し、包埋、薄切、染色、診断、報告、ブロック管理などの日常的な内部精度管理が最も重要といえる。しかし、この基本的な業務におけるインシデントの発生頻度は高く、発生した場合はリスクマネージャーや病院内安全管理部への報告だけでなく、検査技師と病理医あるいは安全管理部が一体となって、原因の究明や対策へ真摯に取り組むことが大切である。特にインシデントの本質を病理部門や病院全体で考え、改善案の作成と実施、修正を行っていく必要がある。改善にあたっては、今までの取決めごとにとらわれず、若手の臨床検査技師が自由に発言し、イノベーションを起こせる環境をつくるのが、部門長だけでなく、技師長や先輩技師の大切な役目といえる。

HE染色やPap染色の作製に加え、特殊染色や免疫染色、電子顕微鏡、FISH、遺伝子などの検索でも内部あるいは外部精度管理を実施していかなければならない。また、病理部門全般にわたる染色液、試薬、廃液、機械の管理、作業環境、感染対策なども実施する必要がある。外部精度管理では、日本臨床衛生検査技師会、日本臨床細胞学会、CAPが行うサーベイなどがあげられる。4年前には日本病理学会や日本臨床衛生検査技師会、その関連学会が中心となってNPO法人日本病理

精度保証機構が立ち上げられた。この機構の目的は、質の高い病理診断のために病理技術や診断技術の標準化を目指した精度評価を行うことである。実際には乳癌のER, PgR, HER-2, GISTのc-kit, 悪性リンパ腫のCD30、肺癌のTTF-1, p40, ALKの免疫染色、乳癌のHER-2, ER, PgRの判定、胃癌のHER-2の判定、小型円形を示す悪性リンパ腫や肺癌の免疫染色を用いた鑑別フォトサーベイによる外部精度保証が実施されてきたが、今後さらに重要性が増していくと思われる。本年度参加予定施設は約300施設に上るが、参加証だけでなく、外部精度保証の適切な施設には認定証が与えられる。免疫染色では、pre-analytical phase, analytical phase, post-analytical phaseでの精度管理が重要であり、いずれの段階でも日常的に厳重な精度管理が望まれる。

近年はコンパニオン診断だけでなく、NGSを用いたゲノム診療が加速し、がんゲノム医療中核拠点病院（11施設）やがんゲノム医療連携病院（100施設）の認定が行われた。そのためゲノム診療において病理部門が病院内のリーダーとなって、採取された癌組織の固定までの時間、固定液、固定法、固定時間などpre-analytical phaseの改善に取り組んでいく必要がある。また、提出された検体の癌細胞の質や量、割合が重要になるが、唯一癌細胞の形態が把握できる病理医や検査技師の役割は極めて大きいと言える。さらに、病理部門の外部精度保証が重要視されており、全国でISO15189を取得する病理部門が増加している。この取得や取得後に検査技師の時間外業務量の増加は著しいが、病理部門全員の精度管理意識の向上を図ることによる患者治療への貢献と前向きに考えていくべきである。また、ゲノム診療だけではなく、新規治療薬の開発にともなう臨床治験の増加により、未染色標本の依頼も多くなっている。検査前に目的、必要な癌細胞の量や質、割合を依頼医と緊密に議論を行っておく必要がある。このように内部精度管理や外部精度保証は、病理部門にとって不可欠な業務であり、病理部門内だけでなく、他部門とも良好な協力関係を構築し、良質な医療を提供していかなければならない。

当院における精度管理の現状と取組み

◎大野 千恵子¹⁾、遠藤 由香利¹⁾、松重 貴大¹⁾、持田 洋利¹⁾、山田 恭子¹⁾、伊藤 健太郎¹⁾
 国立大学法人 鳥取大学医学部附属病院¹⁾

【はじめに】

当院の検査部・輸血部・病理部は、2017年2月 ISO15189 認定を取得した。取得にあたっての準備期間や取得後も様々な苦労や、思いがけない認識の違いが多々あった。精度管理という言葉からかけ離れた業務を少なからず実施していた当院病理部の取得までの道のりや、取得後の現状と今後取り組むべき課題について免疫組織化学検査を中心に報告する。

【当院の概要】

当院は病床数 697 床で、平成 7 年に病理部が設置された時点での臨床検査技師数は 2 名であった。その後技師が 3 名となり、事務員も加わり、現在は臨床検査技師 7 名（内：非常勤 1 名、パートタイム 1 名）、事務員 2 名（パートタイム）の合計 9 名体制である。前年度 H29 年度の組織受付件数は、8138 件で、H28 年度の 7861 件を約 300 件の増加である。件数の増加に伴って免疫染色枚数も増加し、H29 年度は 7872 枚であり、H28 年度の 7576 枚を 300 枚近くの増加がみられる。今年度（H30 年度）の同時期では、これを上回る件数での増加が認められている。

【当院病理部の現状】

1. 特殊染色・免疫染色のオーダー

HE 標本作成後の特殊染色・免疫染色のオーダーは、病理医より指定の受付番号でのオーダー用紙が印刷される。それをもとに技師がブロック整理箱から取り出し、ガラス印字機で印字されたスライドグラスに薄切した切片をのせていく。この時ブロックにはバーコードラベルが印字してあるが、ブロックとスライドグラスの照合は実施せず、目視での確認としていた。

オーダー用紙には、薄切者、染色実施者、染色性確認者の記入項目を設け、各段階で実施者の記入をした後に病理医に提出する。ISO 取得以前は、一部の抗体にのみ陽性コントロールを載せていたが、抗体の種類も増え、病理医も増えたことで意見や要望もあり、概ね全ての抗体に陽性コントロールを載せて染色を実施している。

2. 染色依頼枚数の増加によるインシデント

HE 標本が出来上がる夕方に集中して特殊染色・免疫染色のオーダーが来るため、染色標本準備の時間が大幅に増加する事となった。そのため、薄切者のみでブ

ロックを探し、コントロールブロックと共に薄切した標本をスライドグラスに載せる作業において、依頼とは異なるブロック番号を薄切し、病理医に提出した事例が発生した。また、コントロール切片の載せ間違いもあった。

【対策と取組み】

1. コントロールブロックのブロック番号を、スライドグラスに抗体名と共に印字させ、コントロール載せ間違いを防止する。
 2. ブロックを取り出す作業を、薄切者ではない者が探しておき、薄切後再度薄切者以外の者がブロックと切片の照合をする。
- 上記の対策を実行し、その後は同様な事例は発生していない。

【今後の課題】

目視作業には限界もあるので、ブロックを照合させてスライドグラスに印字させながら薄切・切片をのせる運用を実現させたいが、薄切スペースが大きな問題点となっている。また、現行病理部門システムでは、ブロックのバーコードは枝番号には対応していないので、システム更新時に要望として挙げていく必要がある。

【まとめ】

当院病理部の免疫組織化学染色における現状と課題を報告した。ISO15189 を取得し、精度を担保した標本作製を改めて認識する事となり、それにもなって部員の意識も向上していった。課題も多いが、意識をもって部内全員で課題に取り組んでいく必要があると思われた。

連絡先：0859-38-6881（直通）

現代の病理検査におけるプレアナリシスの重要性

◎田中 慎一¹⁾、岡本 奈美¹⁾、楠 真奈美¹⁾、山本 珠美¹⁾、黒田 和彦¹⁾
独立行政法人 国立病院機構 四国がんセンター¹⁾

プレアナリシスとは、病理検体採取から標本作成までの工程すべてのことである。病理検査におけるプレアナリシスは以前より重要性が示されていたが、現在では、より精密に、より繊細に検体を取り扱うことが求められている。プレアナリシスには固定前プロセス（固定液までの時間 等）固定プロセス（ホルマリン固定液の濃度や pH 等）固定後プロセス（パラフィン浸透、薄切 等）があるが、最も検体品質に影響を与える工程が、固定プロセスで用いられるホルマリン固定である。従来の病理検査室では、診断の報告を早めるために、当日届いた生検材料を短時間ホルマリン固定し、パラフィン浸透機にかけ、翌日には報告していた施設も多かったと思われる。当院も例外ではない。現在では、乳がん領域における ER、PgR、HER2（DISH・FISH）や肺がん領域における EGFRmutation、ALK、ROS1、PD-L1 などのコンパニオン診断に対応するために固定時間の徹底が最優先事項になっている。さらに、近年では日本病理学会からゲノム診療用病理組織検体取扱い規程が発行され、がんゲノム医療中核拠点病院やがんゲノム医療連携病院が設置されゲノム医療実現に向けた取り組みが進行している。

各種コンパニオン診断で推奨されているホルマリン固定時間は概ね 6～48 時間である。このホルマリン固定時間は、生検材料では容易に管理することができるが、手術検体では過剰固定になることがある。当院では、このような問題を解消するために、手術検体（特に乳がん）に対して『腫瘍部の別取り』を実施している。この操作は、固定時間の管理のみでなく、呼吸器領域や骨病変では、脱灰操作からの回避を可能とする。脱灰操作が遺伝子検査や免疫染色結果にもたらす影響は多数報告があり、当院でも脱灰操作が原因で染色不良を示した免疫染色標本をいくつも経験してきた。

当院では、過去にセルブロック検体における乳がんコンパニオン検査に適応した最適な固定条件について検討し、報告した。この検討は、乳がんの転移巣を穿刺吸引した検体を想定して検討したものである。

10%緩衝ホルマリンにて固定時間 2・4・6 時間・これ以降は 6 時間間隔で 120 時間までの固定条件でセルブロックを作成し、ER、PgR、HER2 蛋白、HER2DISH を施した。結果としてホルモン受容体検査

および HER2DISH は、固定時間 2～120 時間の間で判定が異なることはなかった。しかし、HER2 蛋白では固定時間 6～48 時間から逸脱した検体で染色性が低減し、判定が低くなる検体があった（5/21）。原発乳がん組織における HER2 検査の推奨固定時間は、ASCO/CAP ガイドラインにて 6～72 時間と定められているが、セルブロック検体では 6～48 時間が望ましいと考えられた。

近年では個別化医療が進み、これまで以上に労力を割いた高精度なプレアナリシスが求められる。昨今の日臨技サーベイでもこれに準じた問題が出されていた。このことから現代または近い未来における病理検査のプレアナリシスは、より重要なものになることが分かる。しかしながら、当院の検討の様に、原発組織検体とセルブロック検体では推奨固定時間が異なる等のピットフォールが存在するのが現状である。現在の推奨工程を遵守し、病理検体の品質を担保しながら、更なる品質向上のために様々な検討が今後も必要であると思われる。 《連絡先：089-999-1111》

自動染色装置を用いた免疫組織化学の精度管理

◎筒井 康博¹⁾ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社 病理診断・シーケンシング事業部¹⁾

わが国の年間のがん罹患者数はすでに 100 万人を超えており、大腸癌、胃癌、肺癌、前立腺癌、乳癌の順に多く、今後は胃癌が減少して肺癌、大腸癌が増加すると予測されています。がん患者数増加の一つの大きな要因は高齢化と言われています。がんは慢性炎症、ウイルス感染、化学薬剤、紫外線、放射線といった外的な要因や、細胞分裂時にある一定の確率で生じる遺伝子異常が積み重なり発症するため、高齢化によって遺伝子異常の発生率は高くなり、その結果がん発症率も高くなります。正常細胞のがん関連遺伝子に変異が生じると細胞増殖の制御ができなくなり、遺伝子の校正や修復ができないまま細胞分裂が進み、分裂のたびに不完全な DNA が複製されて変異が蓄積して不安定な染色体が生じてがん化が進みます。

がんの確定診断には、“がん細胞”の証明が不可欠であり、ほとんどの場合、複数の検査の結果を組み合わせることで診断を行います。例えば、肺がんの診断は CT による画像検査と病理検査とを組み合わせる、腫瘍マーカーの結果を参考にする、といった形で進められます。一般的に、がん細胞は正常細胞に比べ、大きさ、形、分化度、核分裂像などに形態学的変化を示すことが多いため HE 染色にて診断が可能ですが、鑑別が困難な症例には免疫組織化学 (IHC) 染色や *in situ* hybridization 法 (FISH/DISH/CISH)、PCR 法ならびにシーケンス法などが実施されています。IHC は、腫瘍の良性悪性の鑑別や原発巣の特定、がんの分類、浸潤・転移などを調べる目的で広く利用されています。例えば、がん抑制遺伝子 TP53 に変異が生じると半減期の長い変異 p53 タンパク質が細胞核内に蓄積することを利用して、消化管等の腫瘍細胞の良悪の判定のために p53 IHC 染色が実施されています。また、IHC 染色は、がん細胞の鑑別に有用であるとともに、治療薬の選択をするためのコンパニオン診断としても重要です。とりわけ、分子標的治療薬の適用判定には、その標的の背景にある遺伝子異常の検索が必要となっています。乳癌・胃癌における HER2 遺伝子増幅の検索や非小細胞肺癌における ALK 融合遺伝子の検索において、IHC 染色は分子標的治療薬の選択に重要な役割を果たしています。

次世代シーケンサー (NGS) を用いた遺伝子パネル検

査等が近年注目されていますが、上述の通り、病理検査における IHC 染色の目的は多岐に渡り、その重要性に当面は変わりがないと考えられています。本発表では、自動染色装置を用いた IHC 染色の精度管理として推奨される運用方法等についてメーカーの立場からお話しさせていただく予定です。