

近未来への変革 臨床検査技師の期待役割

◎上野 英三¹⁾
医療法人 徳洲会 岸和田徳洲会病院¹⁾

コロナ禍が我々の生活を大きく変化させました。その中で日本の医療業界では公立病院の統廃合再編や民間病院のM&Aがどんどん進んでいます。

2次医療圏での病床機能の明確化と実現化が診療報酬でも益々顕著になって来ています。まさに生き馬の目を抜く状況の中で私たち臨床検査技師は何ができるのでしょうか。多くのスタッフを抱えて日々孤軍奮闘している検査室管理者さん。病院経営に十分に目を向けて近未来の変革に対応していきましょう。

統廃合再編、M&Aで施設の老朽化による立替えや人材不足の解消には繋がりますが、将来臨床検査技師が余ってくることも予測されています。そんな近未来の変革に向かって…

血液培養検査における効果的な Diagnostic Stewardship の実践

◎大城 健哉¹⁾
那覇市立病院¹⁾

血液培養検査は血流感染症診療に重要な検査であり、各種感染症が疑われる場合に同時複数セットの実施が推奨されている。また近年、薬剤耐性菌対策として抗菌薬適正使用支援 (Antimicrobial Stewardship : AS) が重要視されており、効果的な AS のためには診断支援 (Diagnostic stewardship : DS) の実践も重要とされている。DS はおもに検査前、検査、検査後に大別され、われわれ微生物検査室の担う役割は大きい。今回、血液培養検査における効果的な DS について、自施設での実践例を交えながら述べる。

血液培養検査における検査前の DS として、血液培養検査が適切に実施されているか、検査件数や2セット採取率、血液量、陽性率、コンタミネーション率などの定期的なモニタリングと効果的なフィードバックが重要である。血液培養検査は血流感染症診療に重要な検査というものの、血液培養が陽性にならなければその効果は極めて低くなると思われる。血液培養検査を血流感染症診療に活かすためにも、検査前の DS の取り組みは重要である。

血液培養検査件数や2セット採取率については、多くの施設において、定期的に算出してフィードバックしていると考えられる。一方、血液量や陽性率、コンタミネーション率についてはモニタリングされていない施設もあるのが現状である。

血液培養陽性検出には2セット採血が重要であるが、採取する血液量が最も重要であり、適切な血液量採取で陽性検出率は向上する。CLSI M47 Ed2 では血液量を定期的にモニタリングして、病棟ごとや採血者ごとにフィードバックすべきとされている。

陽性率は5-15%の範囲内が推奨されている。陽性率が推奨範囲を上回る場合、コンタミネーションが多いか血液培養実施件数が少ないなど、陽性件数が絶対的または相対的に増加する要因が考えられる。

コンタミネーション率は3%未満が標準的な値とされてきたが、CLSI M47 Ed2 では、ベストプラクティスに従った場合の目標値として1%未満が提示された。各施設においては、3%未満に甘んじることなく、1%未満を新たな目標値に設定されることを提案したい。血液培養検査における検査の DS としては、血液培養陽性検出後に各種検査法を駆使して、検出菌の推定や

同定、薬剤感受性情報、耐性菌情報を迅速に得ることが重要であり、われわれ臨床微生物検査室の腕の見せどころである。従来法を駆使するとともに、日々進歩する検査技術や検査法を取り入れ、活用することで、効果的な DS につながると考えられる。

従来法を駆使する方法として、生鮮標本観察による運動性からの菌種推定は特別な機器を必要とせず、安価で簡便で有用である。運動性を有するグラム陰性桿菌の場合、検出されたボトルの種別と合わせて考慮することで、腸内細菌目細菌とブドウ糖非発酵菌、ビブリオ科細菌の鑑別が可能となる。また、胆汁溶解試験の直接スライド法は、肺炎球菌と腸球菌の鑑別に有用である。Micro colony detection method (MCD) 法による耐性菌推定も簡便で有用であり、ブドウ球菌が検出された場合に MRSA 選択培地を用いることで、3時間以内にメチシリン耐性の推定が可能となる。ほかにも、血液培養液やコロニーから直接イムノクロマト法で PB2' を検出するキットも有用である。

新たな技術としては、近年臨床微生物検査に導入された質量分析装置による菌種同定が挙げられる。コロニーから約5分、血液培養陽性ボトルから約30分で菌同定が可能であり、従来の生化学的性状などによる全自動同定装置や簡易同定キットの同定所要時間を大幅に短縮できる。さらに、積極的な AS の実践によって、病院経営にも貢献できるとされている。装置価格が高価ではあるが、病院経営への貢献も合わせて考慮することで導入につながると考えられる。

また、コロナ禍で多くの施設に導入された各種病原体遺伝子検査機器を活用することで、効果的な AS に貢献できると考えられる

血液培養検査における検査後の DS としては、適宜・適時報告が重要であり、せっかく迅速に検査を実施しても、その結果が医師に伝わらず、感染症診療に反映されなければ全く無意味である。担当医のみならず、AST への電話連絡やカルテへの記載など、積極的な報告体制や周知体制の確立も重要であり、効果的な AS につながると考えられる。

当日は会場の皆さまからも実践例をご提示いただき、血液培養検査における効果的な DS の実践について、さらに発展させていければと思う。

「地域医療構想、診療報酬改定、タスクシフト」臨床検査室にできることは・・・

◎糸屋 英俊¹⁾

シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社¹⁾

超高齢社会にも耐えうる医療提供体制を構築するため、2014年（平成26年）6月に成立した「医療介護総合確保推進法」によって、「地域医療構想」が制度化されました。地域医療構想は、将来人口推計をもとに2025年に必要となる病床数を4つの医療機能（高度急性期、急性期、回復期、慢性期）ごとに推計した上で、地域の医療関係者の協議を通じて病床の機能分化と連携を進め、効率的な医療提供体制を実現する取り組みです。



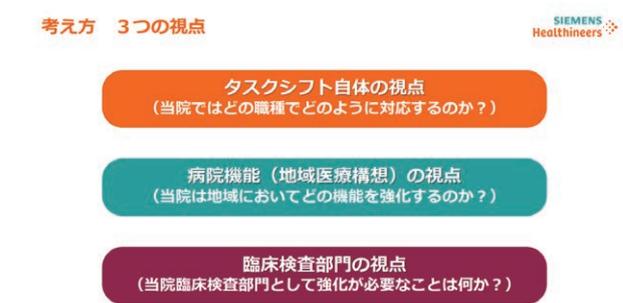
この取り組みに伴い、昨今の診療報酬改定では、それぞれの病院の機能分化に応じて、メリハリを利かせた改定が行われています。基幹病院には、急性期充実体制加算、総合入院体制加算など、地域医療支援病院、紹介受診重点医療機関には、地域医療体制確保加算、地域医療支援病院入院診療加算、紹介受診重点医療機関入院診療加算など、かかりつけ機能を担う医療機関には、在宅療養(後方)支援病院を対象とする診療報酬などが、その象徴的な診療報酬となります。



一方で、「地域医療構想」に加え、「医師の働き方改革」、「医師偏在対策」が三位一体の改革として掲げられています。医師の働き方改革に伴うタスクシフトについて、その現状と医師労働時間短縮計画のタイムラインについての情報を共有いたします。



このような環境の変化の中で、臨床検査室から発信できる業務提案について、①タスクシフト自体の視点、②病院機能（地域医療構想）の視点、③臨床検査部門の視点の3視点から、皆様と一緒にできることは何かを考えてまいります。



以上

学会セミナー

新型コロナウイルスのパンデミックを経験して

～和歌山方式を語る～

◎野尻 孝子¹⁾

前 和歌山県福祉保健部技監 現 東京医療保健大学学事顧問 特任教授¹⁾

今般の新型コロナウイルス感染症は、世界的なパンデミックを引き起こした。本県では、令和2年2月、全国初の院内感染事例でこのウイルスと向き合うことになった。当時は、前例がない、検査試薬がない、検査者が少ない、検体採取者が足りない、マスクがない、防護服がない、病床がない、薬がない等ナイナイ尽くであった。このような中、特に、意思決定の明確化、無症状者も含めたPCR検査、徹底した行動歴調査により院内感染の早期封じ込めを行い、和歌山モデルとして評価された。

この時の対応を教訓として、目に見えないウイルスとの闘いは、敵を知ることであり、そのためには、病因物質、感染源、感染経路の特定が必要と考えた。そして、それらは、感染した人が教えてくれることから、検査、積極的疫学調査、データ分析が重要と考えた。また、未知なる感染症の拡大を抑制するためには、医療関係者や県民への積極的な情報提供が欠かせないと考えた。

知事の新型コロナウイルスの対応大方針は、社会活動を維持しつつ感染拡大防止を図ることであった。感染拡大防止のために、和歌山県では、早期診断、早期隔離・治療を目的とした全員入院、徹底した行動歴調査に加え、保健所の統合ネットワークによる情報の集約、分析を行い、封じ込めを図る対策を徹底してきた。早期診断するために、令和2年度からPCR検査装置をオール県費補助で導入した。その後も簡易検査装置や抗原検査なども積極的に導入していった。無症状者も含めた接触者にもPCR検査を実施し早期に感染者の把握を行ってきた。

第六波の初期まで全員入院を全国で唯一貫き、感染者を最小限に食い止めた。全員入院ができたのは、6つの理由があると考えている。1つ目は、保健所を中心として疫学調査と幅広い検査によって感染拡大防止を図ったこと、2つ目は、和歌山市を含め感染者の情報を県庁に集約化したこと、3つ目は、医療機関との平時からの連携と補助金によってコロナ病床を迅速に確保したこと、4つ目は、コロナ入院病床を可視化して管理したこと、5つ目は、演者が中立的立場で入院先を決定したこと、6つ目は、演者が中心となって直接入院要請を行っていたことである。

保健所の積極的疫学調査は、感染源の探求や感染経路、接触者の把握に欠かせない重要なものであり、県内全市町村や看護協会等から支援する体制を整備し、拡大防止に専念できる体制整備も早期から行ってきた。また、保健所間をつなぐ保健所統合ネットワークによりクラスター対策を行ない、感染拡大防止に努めた。

さらに、ワクチン接種による拡大・重症化防止対策とともに抗体検査による感染状況把握や後遺症調査などの調査研究や感染者から得られたデータ分析と連日の記者会見をはじめ情報発信に積極的に取り組んだ。

これらを可能にしたのは、各圏域の個である医療機関が、そして公である各圏域の保健所とそれを統合ネットワークでつなぐ県庁が、それぞれの機能を十分発揮したことが大きい。個である医療機関では、感染者の検査、診断、治療を行っていただいた。入院医療機関では、治療とベッドコントロールで、個別のマネジメントを適切に行い、高齢者の入院が増える中、リハビリや介護も行っていただいた。一方、公たる県は、方針を示し、病床を確保し、各種施策を講じてきた。全員入院が困難になってからも病床を可視化し、トリアージを行いながら圏域を超えて入院先を決定し、日々マネジメントをしていた。特に、県、保健所、入院医療機関との役割分担と連携は全国に誇れるものであったと思慮する。こうしたことは、公的病院や保健所の統廃合が進んでいけば、対応が不可能であった。

早期発見、早期対応による感染拡大防止を図るために必要な対策を迅速かつ柔軟に実施することまた、データの分析を行いながら根拠に基づく対策を実施することが重要であることを新型コロナウイルスのパンデミックを経験して、改めて認識した。

また、今後、新興感染症だけでなく災害などの危機事象の発生に対応するためには、この役割分担と連携と公と個のマネジメントが欠かせないと考える。

3年間の新型コロナウイルスとの闘いの記録は、演者自著による『“和歌山方式”を生んだ新型コロナとの連戦に思う』(株)ぎょうせいより出版)に記載しているので、参考にしていただければ幸甚です。

間質性肺炎とバイオマーカーの臨床的意義

◎島田 愛¹⁾積水メディカル株式会社 カスタマーサポートセンター 学術企画グループ¹⁾

間質性肺炎とは、様々な要因により肺胞壁・間質に炎症が生じる疾患の総称である。通常、肺胞上皮が障害された場合、残存している肺胞上皮が分化し修復される。しかし、何らかの刺激により肺胞壁で炎症が起き、刺激が継続することで分化がうまくいかず不可逆的に線維化し構造破壊を起こす。このため線維化が進行すると、QOLが著しく低下する疾患群である。普段よく耳にする肺炎とは「熱」「咳」「レントゲン写真での異常な陰影」という共通の所見を示す一方で、間質性肺炎は炎症の主座・原因が異なることから、治療方針が大きく異なり鑑別が重要となる。中でも、原因不明であり、難病指定されているのが、特発性間質性肺炎であり、特発性肺線維症（IPF）などの10疾患に分類される。IPFは診断確定後の平均生存期間は3～5年と報告され、急性増悪をきたすと、平均生存期間が2か月以内と非常に予後が悪く、定期的なモニタリングが必要となる。またIPF以外の9疾患はステロイドや免疫抑制薬を中心とした治療となるが、IPFは難治性であり根治療法が存在しない。IPFの治療薬として抗線維化薬ピルフェニドン、ニンテダニブが認可されており、早期に治療を開始するため早期診断が必要とされている。

IPFの診断においては、捻髪音を主要症状とした理学所見、血清学的検査、呼吸機能や胸部X線画像所見、さらに病理診断を伴わないIPFでは、胸部HRCT画像所見により判断される。しかしながら、特発性間質性肺炎の診断、活動性の判定は、胸部X線画像所見だけでは呼吸器専門医にとっても容易ではない。また、HRCTは被爆の問題、呼吸機能検査は患者の努力が必要となり、簡便な検査ではない。そのため、低侵襲で簡便なバイオマーカーが必要とされる。血清学的検査に挙げられているKL-6は、1985年に抗体が先に作られるというユニークな間質性肺炎のマーカーである。これは、MUC1 ムチンに属するシアル化糖鎖抗原であり、肺ではII型肺胞上皮細胞などで発現が認められる。種々の間質性肺炎で上昇し、疾患活動性の評価や予後指標として使用されているが、肺腺癌、膵癌、乳癌でも高値化することが知られている。同じく間質性肺炎で測定されるSP-Dは、II型肺胞上皮細胞から産生されるサーファクタントタンパク質である。恒常的に産生

されているが、間質性肺炎により基底膜が壊れると血中で検出される。これら2種類のマーカーは間質性肺炎で血中に出てくる点は同じだが、挙動が異なる場合もあり、病態に応じた使い分けなど未知数な点が多い。弊社では、かねてより各種汎用機・免疫装置に搭載可能なシアル化糖鎖抗原 KL-6 キットを製造販売している。また、より多くの患者様の間質性肺炎診断に役立つよう、2023年7月より各種汎用機に搭載可能なサーファクタント蛋白Dキットの製造販売を開始した。本セミナーでは、間質性肺炎という疾患について再度振り返るとともに、バイオマーカーがどのような役割にあるのか概説したい。

凝固検査における苦慮した実例の対処法と最新のトピックス

◎下村 大樹¹⁾
天理よろづ相談所病院¹⁾

凝固検査の用途は、手術前のスクリーニング、抗凝固療法のモニタリング、肝臓の合成機能障害の把握、凝固因子の消費程度の把握、抗癌剤投与による凝固因子産生抑制の程度の把握、ループスアンチコアグulantおよび抗第VIII因子抗体に代表される循環抗凝固物質（インヒビター）の検出、血友病に代表される凝固因子欠乏症／異常症の検出、播種性血管内凝固症候群（DIC）の診断および血栓症の把握など多岐にわたります。そのため、凝固検査データ異常における病態把握および要因の同定には経験を要します。

さらに、凝固検査はサンプリングエラーによる影響が非常に大きい検査です。そのため、サンプリングエラーを発見できなければ、誤ったデータが報告されてしまいます。データの誤報告は、検査室の信頼度を著しく低下させるだけでなく、患者さんに多大な迷惑を被ります。そのため、サンプリングエラーを検出する方策は、検査データを保証する上で必須です。また、測定過程で起こるアーチファクトも見逃がしてはいけません。

そのようなバックグラウンドがある凝固検査について、苦慮する場面に遭遇することも少なくないと思います。

今回、当院に問い合わせのあった実例を提示し、その対処法を述べ、皆さまと一緒に最適な手段について考えていきたいと思えます。さらに、凝固検査における最新のトピックスを紹介します。

尿一般検査をスクリーニング検査と割り切ってしまうのでしょうか？

◎山西 八郎¹⁾
天理大学 医療学部 臨床検査学科¹⁾

【はじめに】

スクリーニング検査の定義を、疾患や異常のあるものを見つけ出す、あるいは、診断を進めるために実施される、簡便、迅速、廉価で患者の負担の少ない検査とするならば、尿一般検査は代表的なスクリーニング検査である。しかし、個人的には、尿一般検査を単なるスクリーニング検査と割り切ってしまうことには抵抗がある。それは、尿検査所見を統計学的に加工することにより、新しい臨床情報を簡便に得ることが可能であると考えているからである。本セクションでは、今までに得られた知見を再度解析するなどして、尿一般検査の潜在的な可能性について述べる。

【eGFR が 60 未満である確率を推定する】

慢性腎臓病(CKD)の診断基準のひとつとして評価される eGFR が 60ml/min/1.73m² 未満である確率：PGFR を、ロジスティック回帰分析により尿試験紙成績から推定することを試みた。最終的に、尿比重、pH、タンパクをパラメータとした確率推定式を決定した。感度・特異度曲線より PGFR のカットオフ値を 0.4 とすると、感度=0.80、特異度=0.83 であった。極めて良好な判別特性能とは言い難いが、2 分程度で得られる尿定性成績からの臨床情報として、特に尿沈査鏡検時の付加的な情報として有用であると考えられる。

【円柱検出確率：PCAST を推定する】

鏡検法で硝子、顆粒、上皮円柱のいずれかが 2+ (1~10/LPF) 以上、あるいは赤血球円柱など病的円柱が全視野に 1 個以上検出された場合を円柱(+)=1 とコードしたロジスティック回帰モデルを仮定し、円柱検出確率：PCAST の推定式を構築した。この試みは、尿タンパク陰性群においても、円柱(+群)は円柱(-群)に対して、有意に eGFR が低値傾向 (median : 50.9 vs 69.7 P=0.013) にあることより、CKD の診断基準には尿タンパクのみならず、尿沈渣所見も必要であるという考えに起因する。パラメータとしては、尿比重、pH、タンパク、白血球反応、潜血を採用した。確率推定式を決定した群とは別の群 (検証データ) で判別能を確認したところ、赤血球円柱、ろう様円柱、脂肪円柱が検

出された全症例で、設定したカットオフ以上の PCAST が算出された。

【目視再検基準設定のための PCAST】

近年、尿中有形成分検出のための自動分析法が著しい進化を遂げている。しかし、顕微鏡による目視再検は依然として必要である。そこで、PCAST を指標とした目視再検フローチャートを作成した。目視再検基準としての PCAST については、新たにフローサイトメトリー法での有形成分情報をパラメータとして追加した。目視再検率の大幅な低下にはつながらないが、経験的な目視再検基準ではなく、理論的根拠に準じた再検基準であることに意義があると考えている。

【尿検査所見と病態の因果解析】

以上までの試みは、日常検査に寄与できる付加的な情報と考えることができるが、尿検査成績、特に尿沈査所見と病態との定量的な関係についての考察を与えるものではない。そこで、多変量回帰分析と検証的因子分析が融合した構造方程式モデリング (SEM) による因果解析を試みた。その結果、「炎症」と解釈できる潜在変数が原因となって、「腎機能」が低下、結果的に円柱が検出される因果関係や、「腎機能」とは独立して「炎症」が原因となって円柱が検出される間接効果が確認された。また、「脂質代謝異常」が原因となって eGFR が低下し、結果として円柱が検出される因果関係も確認された。

【まとめ】

尿一般検査は定性検査、形態学的検査という印象が強いが、統計学的なアプローチにより、直接的には見えない新しい臨床情報を得ることが可能となる。臨床に貢献できる尿一般検査の新しい切り口を見出すうえにおいて、何かの参考になれば幸いである。

卵巣癌腫瘍マーカーHE4の有用性と今後の可能性

◎南出 良平¹⁾
アボットジャパン合同会社 診断薬・機器事業部 医学統括部¹⁾

本邦の卵巣癌患者数は増加傾向にあり、2019年には罹患患者数 13,388 人、死亡者数 4876 人と報告されている。卵巣癌は女性生殖器悪性腫瘍のなかでは最も死亡数の多い疾患であり、特にIII・IV期症例の予後は不良で、治療後2年以内の再発率は55%と報告されている。卵巣癌の腫瘍マーカーとしては、CA125、CA19-9、CA72-4などが知られているが、近年、卵巣癌の新規腫瘍マーカーであるヒト精巣上体タンパク 4 (human epididymis protein 4 : HE4) が報告されている。HE4は初めに精巣上体遠位の上皮細胞で特定され、その後呼吸器上皮や生殖組織を含む正常細胞及び卵巣癌組織での発現が報告された。卵巣癌の組織型におけるHE4の発現は、漿液性腺癌、類内膜腺癌において高く、明細胞腺癌や粘液性腺癌では低いことが知られている。また、マウスを用いた研究により、HE4はがん細胞の増殖・転移・浸潤を正に制御することが示唆されており、ステージの進行とともにHE4の発現が増加することが知られている。

このように卵巣癌患者の血中にHE4として高濃度で検出されることに加え、妊娠や子宮内膜症などの婦人科良性疾患で相対的に上昇が低いこと⁹⁾、CA125と相関性が低いことから、CA125と相補的な役割を果たすと考えられており、産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2023においても、HE4の特異性の高さやCA125、CA72-4と組み合わせて検査することで卵巣癌の検出率が向上することが記載されている。

本発表ではHE4の基本的な情報から、卵巣癌の診断・経過観察における知見や国内外における最新の知見を発表する。

フローサイトメトリーを用いた造血器腫瘍における臨床応用

◎岡 智子¹⁾日本赤十字社和歌山医療センター 血液内科部¹⁾

フローサイトメトリー (flow cytometry:FCM)とは、細胞浮遊液を高速で細い流路を通過させて、その流路系に設置した検出装置によって細胞の性状を1個ずつ正確に解析する方法であり、レーザー光照射と散乱光や蛍光の検出管からなる光学系、コンピューターによるデータ処理系を組み合わせ、1秒間に数千個以上の細胞を高感度で解析する高度な技術である。FCMは、血液学、免疫学、微生物学、環境科学、植物学など様々な分野において最新の細胞情報の発信を担っている。FCMを用いた造血器腫瘍への臨床応用について検討していく。

造血器腫瘍において、FCMは診断や治療後の微小残存病変 (minimal residual disease:MRD) の検出に広く用いられている。造血幹細胞は、正確に制御された分化成熟段階を経て、様々な種類の血液細胞へ分化成熟している。それらの分化成熟過程にある細胞はさまざまな表面抗原が発現しており、分化成熟段階ごとに特有のパターンの発現や減少、消失が認められる。この分化成熟過程に伴う細胞表面抗原の発現・消失の推移のパターンが1本の線のように示されることより normal pathway (成熟分化過程) と呼ばれている。

造血器腫瘍細胞は、正常細胞同じような抗原分布を示さず、pathwayの乱れを生じる。これらは、腫瘍細胞に特有の異常な抗原発現パターン (aberrant expression) によるものと考えられる。aberrant expressionやpathwayの乱れなどは、多次元 FCMにより、造血幹細胞移植後の MRD 早期の検出、再発と関連が示唆される。さらに実臨床において、腫瘍細胞特有の抗原発現と治療効果、予後との関係性は非常に興味深いものである。多発性骨髄腫 (Multiple myeloma:MM) 細胞における aberrant な表面抗原の発現と MM の予後や髄外病変との関係が報告されている。また、形態学的に未熟型の骨髄腫細胞は、治療抵抗性であると考えられる。MM に対する治療は近年進歩してきているが、大部分の MM 患者は再発し、中には難治性に進行する症例もある。bortezomib で治療した MM 症例における表面抗原と予後を検討し、CD33 および MPC1 の発現が予後に関与することを報告している。

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) の予後予測として、IPSS、IPSS-R、WPSS などがあるが、

azacitidine (AZA) の治療反応性や OS に関する予後因子については不明である。また TP53 変異は治療抵抗性と関連があることが報告されているが、AZA 反応性との関連について明確なものはない。AZA に対する反応性および予後予測因子は治療において重要である。このため FCM および病理組織診断を用いて MDS に対する AZA 治療の効果予測を検討した。AZA 治療を受けた MDS 患者における骨髄芽球の CD13/CD33 比 (CD13/CD33 low/high の群 vs. $1 \leq \text{CD13/CD33 ratio} < 2$ の群) と AZA 治療反応を解析したところ、blast の CD13/CD33 比は、予後予測因子となりうることが証明された。MM および MDS の腫瘍細胞の成熟度と FCM に相関を認め、これらが治療予後に反映することが示唆された。特発性血小板減少性紫斑病の病態において T 細胞や NK 細胞に引き起こされる免疫異常の関与が考えられている。国内の治療ガイドラインによると 1st line の治療は、glucocorticoid、2nd-line の治療は TPO 受容体作動薬や rituximab などである。1st-line 治療の glucocorticoid 治療への抵抗性を示す症例が 10-20%認められるが、反応予測因子はまだ明らかではない。末梢血中の CD8+CD25+Treg cell や CD4/CD8 比が 1st-line 治療への抵抗性と相関するなど様々な報告があるが、まだ不明な点が多いのが現状である。初診時の骨髄血を用いて、ステロイド反応性について後方視的に検討し、骨髄中の CD4/CD8 比が正常から逸脱していることがステロイド反応性を期待できることが判明した。実臨床において 2nd-line の治療薬である TPO 受容体作動薬中止可能な症例が約 50%存在する。当院で TPO 受容体作動薬中止と末梢血リンパ球の関係について検討し、中止後も response を維持している群では、B 細胞や NK 細胞が増加しており、中止時の末梢血中 B 細胞、NK 細胞の割合が中止可能か否かの目安になると考えられた。他にも悪性リンパ腫や MM 患者の骨髄中 CD4/CD8 比が、末梢血幹細胞採取時の CD34 細胞数や生着と相関することも示唆された。FCM による解析は、日常診療に有用であり、治療方針にもつながる。

肝疾患の早期発見・早期治療を目指す「奈良宣言 2023」

～その意義と臨床検査専門職の役割～

◎山崎 正晴¹⁾奈良県立医科大学附属病院 中央臨床検査部¹⁾

【奈良宣言 2023 とは】

一般社団法人 日本肝臓学会は 2023 年 6 月に奈良県で開催された同学会総会において奈良宣言 2023 を発出した。この宣言は、特に ALT 値を指標として、健康診断等で ALT>30U/L であった場合、まずかかりつけ医等を受診し、かかりつけ医によって、その原因が検索され、必要があれば、消化器内科等の専門診療科で精密検査を受け、かかりつけ医と専門医の診療連携による肝疾患の早期発見・早期治療に繋げることを目的としている。

【奈良宣言 2023 の背景】

近年、B 型肝炎や C 型肝炎といったウイルス性肝疾患の治療法が急速に進歩しているが、肝硬変や肝臓がんに進行してから初めて診断されるケースが現在も少なくない。また、生活習慣病を基盤とするいわゆる脂肪肝[非アルコール性脂肪性肝疾患/非アルコール性脂肪性肝炎 (NAFLD/NASH) やアルコール性肝疾患]を基礎疾患とする肝疾患が年々増加している。これらの背景を一般の方に啓蒙し、肝疾患の早期発見・早期治療に繋げるために、わかりやすい指標として、ALT>30U/L を設定している。

【なぜ ALT>30U/L?】

ALT>30U/L は日本消化器病学会肝機能研究班意見書で設定され、特定保健診査（特定健診）の保健指導判定値および人間ドック学会の「要注意」の判定基準として採用されている。実際に ALT>30 U/L の症例は肝生検を行うと、ほとんどの場合に肝組織に炎症細胞浸潤が認められるとされている。一方で多くの医療機関で採用されている日本臨床検査標準協議会が設定した共用基準範囲では、ALT の基準範囲上限値は男性で 42 U/L、女性で 23U/L であり、この「臨床判断値」と「統計学的基準範囲の上限値」との差異を一般の方に適切に説明することは容易ではない。また、健康成人の約 15%は ALT>30 U/L との報告があり、かかりつけ医における診療に混乱を招く可能性がある。

【肝線維化を見逃さない！】

それでも、あえて値を設定したこの宣言には、肝炎ウイルスや薬剤性・自己免疫性肝障害の見逃しを回避するだけでなく、生活習慣やアルコール摂取に起因する脂肪肝が将来的に進行する可能性を念頭に、肝線維化

を進行させない、肝硬変にしないという意識をかかりつけ医に持っていただきたいという思いが込められている。肝線維化のマーカーは従来からのヒアルロン酸・IV型コラーゲン7Sに加え、M2BPGi やオートタキシンといった新規検査も利用可能となっており、適切に絞り込まれた集団にこれらの検査を適用することで肝線維化の早期発見・早期治療に繋がることを期待される。

【臨床検査専門職の役割】

奈良宣言 2023 により、その目的が達成されるためには検査値の持つ意味を一般の方やかかりつけ医に正しく理解していただくことが必須である。臨床検査技師や検査医といった臨床検査専門職は、検査の誤解されやすい点や見逃されやすい点を熟知しており、その知識と経験を発信することで、この宣言の取り組みに寄与することができると思う。

ルミパルスシステムを用いた、iTACT®法、低分子サンドイッチアッセイなどの次世代試薬

◎石井 雄一¹⁾
富士レビオ株式会社 研究開発本部¹⁾

免疫測定法が臨床検査に利用されるようになってから半世紀以上、また富士レビオ株式会社（以下、当社）が CLEIA 全自動システムルミパルス 1200 を開発してから 30 年以上が経過している。免疫測定法による測定対象物もタンパク質、糖鎖、低分子のホルモン、薬剤など多岐にわたり、この間に多くの技術革新が見られている。当社はこれまでに前処理総抗原測定法（以下、iTACT 法）、低分子サンドイッチアッセイといった独自の技術を用いた製品を開発してきた。

免疫測定法において、免疫反応を阻害する物質の存在は大きな課題となる。例えば、感染症の抗原検査における感染宿主による抗原に対する抗体、内分泌物質や腫瘍マーカーに対する自己抗体、結合蛋白質、レセプターが挙げられる。また、異好抗体による非特異反応も偽高値・偽低値の原因となり、測定系における免疫反応前にこれら物質の影響は排除されることが理想である。iTACT 法は検出対象物質を選択的かつ的確に検出するために全自動で適切な検体前処理法を導入した免疫測定法である。

また、低分子物質の測定において、その簡便性から免疫測定法が用いられているが、測定対象物に対する抗体のエピトープが限定されることから、1 種類の抗体を用いた競合法により測定系が構築されるのが一般的である。競合法は複数抗体を使用するサンドイッチ法に対して測定におけるダイナミックレンジ、交差反応性、測定精度などにおいて性能が制限される。当社はこれまでに、25-OH ビタミン D やアルドステロンなどの低分子物質に対する抗メタタイプ抗体樹立し、サンドイッチアッセイを適用することによってこれらの課題解決に取り組んできた。

昨年、これら iTACT 法と低分子サンドイッチアッセイを組み合わせ開発したルミパルスプレスト iTACT タクロリムスを上市した。また、現在同じ技術を用いたシクロスポリン測定試薬の開発を進めている。タクロリムスやシクロスポリンは免疫抑制薬であり、大半が血球中に移行して、それぞれ特異的なタンパク質に結合することで作用することが知られている。したがって、測定する際には検体前処理による測定対象物の抽出が必須となっている。多くの既存免疫測定試薬では手作業による検体前処理を必要とし、また測定原理

として主に 1 種類の抗体を用いた競合法を採用している。手作業による検体前処理を必要とする試薬では、測定間や作業者の手技差による結果のバラつき、検体・試薬の取り違いのリスク、作業者の労力の負担といった課題があり、競合法では先に述べたように試薬性能が制限される。当社は、ルミパルスシステムにおいて iTACT 法と、2 種の抗体等を用いた低分子サンドイッチアッセイを組み合わせ免疫測定系を構築し、検体前処理を含んだ測定系の全自動化、上記の試薬性能の向上を実現した。当社の技術によりデータの精度・信頼性が向上するだけでなく、検査室の作業効率も高め、より良い医療の提供に貢献できることが期待される。

今後も、抗体を始めとしたユニークな原料開発、iTACT 法や低分子サンドイッチアッセイといった付加価値のある測定系の開発と様々なアプローチを模索し、社会に有益となる検査を提供するための研究開発を進めていく。

一般検査における糞便検査の現状と将来

◎阿久津 敏¹⁾
栄研化学株式会社¹⁾

当社は、1963年に尿検査用試薬である「ウロペーパー」を、1987年に便潜血検査用試薬である「OC・ヘモディア」を発売し、一般検査部門を中心とした臨床検査技師および受診者の方々に、多くの製品をご使用いただいている。

この便潜血検査は、ご承知の通り、糞便中の目に見えないほんの微量の血液（ヘモグロビン；以下 Hb）を検出するための検査であり、近年、がん罹患率第一位、死亡率第二位である大腸がんや、出血性消化管疾患の疑われる有症状者に対する検査として活用されている。また、1970年代頃より行われている大腸がん検診の一次スクリーニングにおいて、死亡率減少効果を示す十分な証拠がある推奨できる検査法として広く利用されている。

この間、関連製品に様々な改良、開発が行われ、検査・検診を行う方々だけでなく、受診者にとっても利便性の高い製品へと移り変わってきている。しかし、固形物である便を採取すること、温度等により失活する抗原を検出・測定すること等から、依然として採便方法や検体の保存方法が検査の精度に影響する。一方、近年、便潜血検査と同じ採便容器、測定装置を用いて、糞便中 Hb 以外の項目を測定することが可能となり、新たな疾患を対象とした検査も行われるようになってきている。

当社の便潜血検査製品は、発売開始当初、スライド板に検体である便懸濁液と試薬を滴下して混和し、その濁度を目視で判定するものであったが、その後、より簡易な検査法であるイムノクロマト法を用いた製品となっている。一方で、大腸がん検診では、大量の受診者の検体を測定する必要が生じ、それらを装置で測定する方法も行われるようになり、当社でも 1989 年の発売以降、累計 9 機種 of 便潜血測定装置を販売している。

しかし、便潜血検査には、前述の採便方法に関するものも含め、未だ多くの課題が残されている。特に①採便（部位・量）のバラツキ、②標準化されていない検査法、③検体の保存安定性、④大腸がん検診受診率の 4 つが大きな課題と考えられ、①、②については、前述のとおり、現状、具体的な解決方法は見出されていない。

③については、各社、採便容器緩衝液の改良を行い、Hb の保存安定性を向上すべく製品改良を進めている。当社も、2013 年に採便容器緩衝液の改良を行ったが、現在、さらに Hb 保存安定性の向上を目指した新しい緩衝液の検討を進めている。また、④については、関連団体や学会にて運用

方法を中心とした様々な検討が進められているものの、現状、海外に比べて、検診受診率は上がってきていない。

受診率向上のための一つの方策として、郵送法の導入がある。今回、郵送法に新緩衝液を用いた場合の評価を中心とした共同研究を行い、今年、その成果が学会発表されたため、この場を借りて紹介する。

また、前述した、糞便中 Hb 以外の新しい項目として、炎症性腸疾患の診断補助等を目的に行われる糞便中カルプロテクチン検査が、海外を中心に広く普及し、近年、国内でも少しずつ広がりを見せている。当社でも 2020 年に検査試薬を発売し、今年 6 月には、クローン病の病態把握補助の適応追加を行い、より広い検査目的での使用が可能となったため、あわせて紹介する。

今後も、より多くの臨床検査技師および受診者の方々に、精度が高く、かつ容易な検査として実施いただけるよう、また、受診していただけるよう、製品の改良、開発を進め、糞便から得られるより多くの有用な情報が、診療にさらに貢献できるよう努めていきたい。

【栄研化学（株）販売製品】



OC センサー-LEDIA



OC センサー-Ceres



OC-カルプロテクチン '栄研'

日立ハイテクのモノづくり

～スイーツ片手にファクトリーツアー～

◎塩原幸 船生智子¹⁾株式会社日立ハイテク ライフ&メディカルシステム営業本部 医用マーケティング部¹⁾

日立ハイテクは最先端の分析・自動化技術とデジタルの融合により、ヘルスケア領域に新たな価値を提供することを目指して事業活動を展開しています。世界シェアトップクラスの臨床検査用自動分析装置、ゲノム医療に貢献するキャピラリー電気泳動シーケンサを始めとした製品ラインアップを揃え、検査の高品質化と高効率化に貢献しています。

日立ハイテクの強みは「見る・測る・分析する」というコア技術と自動化・制御技術、「匠の技術」を融合させたモノづくり力と、世界中で築いてきた人脈・取引関係・ノウハウを生かしたグローバル営業力です。高品質・高生産性などの価値をお客様に提供し、社会課題の解決に取り組んでいます。

検査の品質に対する信頼性をより一層向上させるためには、患者さんや医療従事者のみならず、医療機器メーカーや試薬メーカー等のステークホルダーがリアルタイムに検査関連の情報を共有できる仕組みも強固にしていく必要があります。今後は検査装置に新技術を融合し、検査関連の膨大なデータをリアルタイムに共有して活用する体制を整備します。さらに次世代の医療に対し有用かつ信頼性の高いデータを取得・抽出するシステムを構築してヘルスケア領域における社会課題の可視化と解決を迫及していきます。

本セミナーではモノづくり力を基盤としたお客様に安心安全を届ける取り組みについて紹介します。



図. 日立ハイテク 那珂地区 航空写真

新たな分子標的治療薬剤 抗-CD47 抗体が輸血前検査に及ぼす影響とその対処について

◎丸本 宗正¹⁾
株式会社イムコア 学術企画部¹⁾

近年、抗腫瘍薬剤として治療効果が高い様々なモノクローナル抗体医薬品が使用されるようになってきました。これらの抗体医薬品の中には、輸血前検査を行う際に、赤血球との汎反応性が認められるものがあります。その代表的なものとして、抗 CD38 抗体医薬品（ダラザレックス・ダラキューロ・サークリサ）があり、輸血前検査の前処理（DTT 処理）が必要になった事は記憶に新しいところです。

最近、新しい抗体医薬品 Anti-CD47 抗体（Hu5F9 G4）：マクロファージの免疫チェックポイント阻害剤：が 2019 年 9 月 FDA よりファストトラック認証を得て、世界各国で様々な腫瘍に対する治験が開始されています。その治療効果は非常に高く、広く世界で注目されるようになってきました。

本薬剤は、日本においても 2020 年から治験がスタートしました。この抗体医薬品 Hu5F9 G4 はその高い治療効果の反面、輸血の必要性や、輸血前検査に大きく影響を及ぼす事が Oxford 大学のグループ等からも報告されています。近年の研究で、一部のがん細胞は CD47 抗原『Don't eat me : 私を食べないで』を多く発現する事で免疫細胞からの攻撃を回避していることが分かってきました。Hu5F9 G4:Anti-CD47 抗体はヒト化された IgG4 型のモノクローナル抗体で、腫瘍細胞（正常細胞も含む）などの CD47 抗原と結合し、マクロファージの SIRPα (signal-regulatory proteinα) との接触を阻止します。

この結合によって『Don't eat me』Signal を阻害し、マクロファージの食食を促進します。

赤血球上の CD47 抗原：CD47 抗原は Rh 抗原ファミリーとして赤血球膜上に多数存在する事が分かっており（推定 赤血球 1 個当たり 10~20 万個、CD38 抗原は赤血球 1 個当たり 200~300 個）、赤血球膜上にこの抗原が多いこと、そのため本薬剤の投与量は必然的に多く待っており（30~45mg/kg）、輸血前検査に大きな影響を及ぼす事（汎赤血球凝集反応）が報告されています（抗 CD38 抗体は 16~20 mg/kg）。

Anti-CD47（Hu5F9 G4）は CD47 抗原に結合する事で、この抗原を過剰発現させているがん細胞の『Don't eat me』Signal をブロックし、マクロファージの食食を再活性化させます。この Hu5F9 G4 はリツキシマブ

（IgG1）やセツキシマブ（IgG1）、オプジーボ IgG4 等と併用することで、その効果がさらに充進されることも合わせて報告されています。

この医薬品の輸血前検査への影響は、汎赤血球凝集反応や ABO 血液型判定において影響がみられます。汎赤血球凝集反応に対しては、この抗体医薬品が IgG4 のモノクローナル抗体であることから、IgG4 ネガティブのクームス血清を使用する事で汎赤血球凝集反応は回避できると報告されており、ABO 血液型判定におけるウラ試験は吸収試験等による回避が示唆されています。

この抗体医薬品は海外の治験において、血液腫瘍のみならず固形腫瘍での治験報告が多数あり、日本国内においてもこの抗体医薬品は固形腫瘍での治験もスタートしており、それらの膝下での適応が十分に考えられる事から、これまで以上に多くの診療科での使用が想定されます。今後、臨床とのコミュニケーションはこれまで以上に益々重要になってくる事が想定されます。本セミナーにおいては治験が進んでいる海外における対処のガイドラインも合わせて紹介いたしますので、ご参考になれば幸いです。