

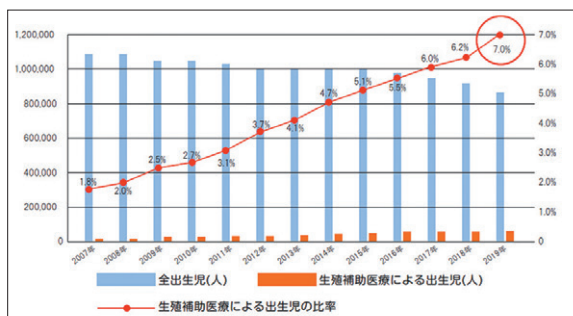
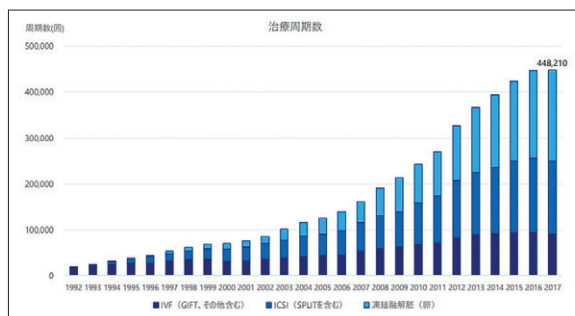
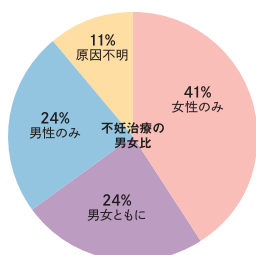
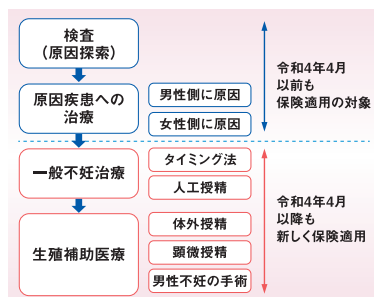
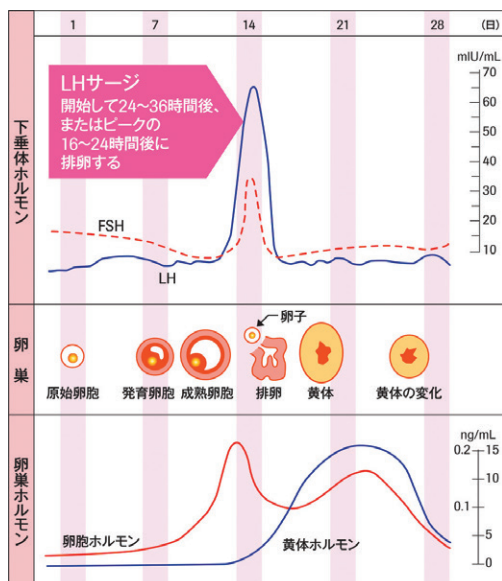
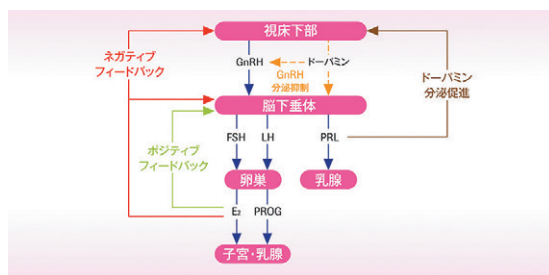
東京都 医学検査

Journal of Tokyo
Metropolitan
Medical Technologists

February 1 2023
Vol.51 No.1 通巻 273 号

【特集】

不妊治療と関連するホルモン検査

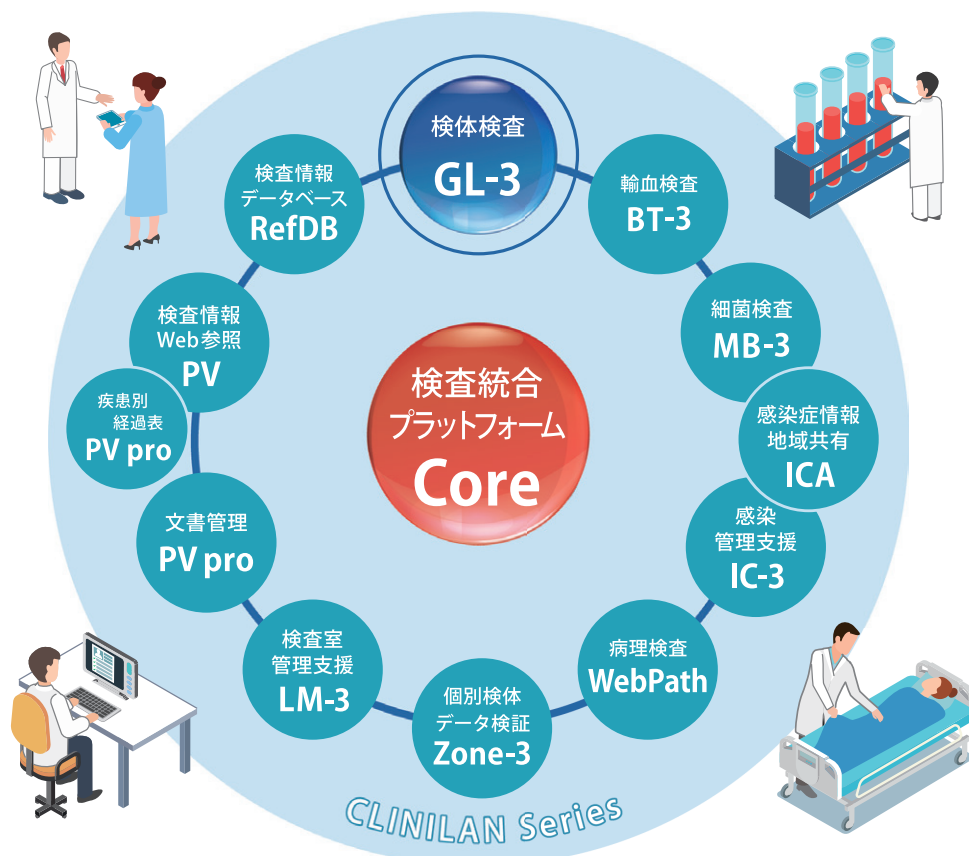


公益社団法人 東京都臨床検査技師会
Tokyo Metropolitan Association of Medical Technologists

URL: <https://www.tmamt.or.jp>

臨床検査情報システム

CLINILANが、検査室をreDESIGNする



臨床検査情報システム [検体検査]

CLINILAN GL-3

検査の状況をリアルタイム監視

検査の遅延や測定エラー、精度管理の異常情報を自動更新

クイックアクション機能

業務フローに合わせて、ファンクションキーやリンクボタンをマスターで設定可能

進化したマスターメンテナンス機能

マスター設定はステップガイドに沿って簡単に行え、メンテナンス性が向上

検査情報マネジメント

アクセス権限の設定、検査情報の参照・変更履歴の抽出などにより、検査室の品質を保証

精度管理業務の支援

$\bar{X}$ -R、 $\bar{X}$ -Rs、 $\bar{X}$ -s管理図の表示機能などを搭載し、精度管理におけるデータ管理業務を効率化

TAT (検査所要時間)

検査室改善のための指標や、検査結果を判断する付加情報として、TAT情報を活用



株式会社 エイアンドティー

〒221-0056 神奈川県横浜市神奈川区金港町2-6 横浜プラザビル
Tel.045(440)5810

<https://www.aandt.co.jp/>

[さらに詳しい情報はこちらから >](#)



測定装置

血中 β -D-グルカン、エンドキシンの同時定量測定が可能です

微生物由来成分分析装置
リムセイブ MT-7500

LIMUSAVE MT-7500

医療機器届出番号 14B1X10022000132

発色合成基質法(β -グルカン シングルM30テストワコー)の測定に対応し、測定時間20分を実現

本体は最大10テストを同時測定
拡張モジュールの接続により、最大30テストの同時測定が可能

コンパクト設計(設置面積:トキシノメーター MT-6500比約32%減)
本体のみで測定依頼、結果の出力、保存、印刷が可能



測定試薬

1テスト1バイアル仕様で
試薬調製によるロスがありません

(1→3)- β -D-グルカン測定用

NEW

β -グルカン シングルM30テストワコー (発色合成基質法)

体外診断用医薬品 承認番号30200EZ00042000

使用目的 ▶ 深在性真菌感染の診断補助

※従来試薬 β -グルカン テストワコー (比濁時間分析法) も使用可能です

エンドキシシン測定用

エンドキシシン-シングルテストワコー

体外診断用医薬品 承認番号20600AMZ00967000

使用目的 ▶ 重症グラム陰性菌感染の診断の補助、
またはエンドキシシン血症の病態を示す各種疾患の診断の補助等

【体外診断用医薬品製造販売業者】【販売業者】

富士フイルム 和光純薬株式会社

〒540-8605 大阪市中央区道修町三丁目1番2号

【問い合わせ先】

臨床検査薬 カスタマーサポートセンター

Tel: 03-3270-9134(ダイヤルイン)

【医療機器製造販売業者】

富士フイルム株式会社

年頭のご挨拶

令和 5 年

公益社団法人 東京都臨床検査技師会

会長 原田 典明



令和 5 年の新年を迎え、謹んで年頭のご挨拶を申し上げます。会員および賛助会員の皆さまにおかれましては、平素より当会にお寄せいただいておりますご協力とご支援に対しまして厚く御礼申し上げます。

昨年 6 月に当会役員改選があり新理事 7 名を迎え役員一丸となって会の運営に尽力してまいりました。ここまで順調に会の運営を進めることができましたのも関係各位のご協力があったのことと改めて御礼申し上げます。

また、昨年 12 月 4 日秋葉原 UDX において開催いたしました第 17 回東京都医学検査学会におきましては、コロナ禍での開催でありながら東京都医学検査学会としては 2018 年以来 4 年ぶり（2019 年は、日臨技首都圏支部・関甲信支部医学検査学会のため）の現地開催でした。新型コロナウイルスの感染者が一日 10,000 名を超える状況の中、相馬学会長の下、テーマは「人工知能（AI）と遺伝学的検査の高度化で変わる臨床検査」、サブテーマを「近未来の東京で働く臨床検査技師のゆくえ」として開催され、500 名を超える参加者により、盛会裡に終了することができました。ここに改めて参加された会員および賛助会員の皆さまおよび学会に携われたすべての皆さまに感謝申し上げます。

さて、本年は六十干支の分類では「癸卯」にあたります。「癸」は十干の最後で「水の弟」とも書きます。また「卯」は本来「茂」という字であり、その二つで表される「癸卯」は、水によって草木が育てられることから、成長を意味すると言われております。60 年前の「癸卯」の年には、「鉄腕アトム」や「キューピー 3 分クッキング」などが始まった年であり、この年に始まるものは成長していくものが多いと言われております。我々、臨床検査技師においても「良質かつ適切な医療を効率的に提供する体制の確保を推進するための医療法等の一部を改正する法律」による 10 行為および、現行制度下で実施可能とされた 14 行為が明確化されたことにより合わせて 24 行為が実施可能となっており、2024 年 4 月から適用される医師の時間外・休日労働の上限規制に向けたタスクシフト/シェアにおいて新たな業務を始める良い年になるのではないのでしょうか。

一方、関東大震災が発生してから、ちょうど今年で 100 年となります。昨年 5 月に東京都から首都直下地震における被害想定が発表されました。これによると一番被害が大きいとされる都心南部直下地震（M 7.3 を想定）では、震度 6 強以上の範囲は区部の約 6 割で、建物被害は約 20 万棟、死者は 6,148 人と想定されています（東京都防災会議報告書より）。この数値はこれまで進められてきた減災対策の効果により 10 年前の発表より被害想定は縮小しておりますが、水道・電気・ガスおよび公共交通機関における被災により、医療体制確保に向けた対策は現時点から想定していかななくてはなりません。当会といたしましても災害対策マニュアルをできるだけ早く作成し、東京都をはじめ（一社）日本臨床検査薬卸連合会などと災害時における協定書を早期に締結し、被災時の情報収集および必要とするところに人員や機器・試薬などを提供できるようにしていきたいと思っております。

今年度の都臨技事業に関しましては、With コロナ / After コロナ時代に対応すべく学術研修会等は、昨年同様 Web 研修会を基本とし、臨床検査技師としての技術向上に欠かせない実技講習会につきましては対面現地開催してまいります。また、多くの会員の皆さまが受講を希望されている厚生労働省指定講習会は、新型コロナウイルスの感染状況を鑑みながらとなりますができるだけ多く開催してまいります。会員の皆さまへの情報発信ツールであります都臨技公式 LINE につきましても発信回数を増やし、会員の皆様にとってより早く正確な情報伝達を行ってまいりたいと思います。

最後になりましたが、本年が皆さま方にとりまして良い年でありますよう心からお祈り申し上げますとともに、ますますのご発展とご多幸を祈念申し上げ、新年のご挨拶とさせていただきます。

会告

第18回東京都医学検査学会

テーマ: Step up & Next stage
～広がる業務, 確かなデータを臨床へ～

会期 : 2023年12月3日(日)9時30分～(受付9時00分開始)

会場 : 秋葉原 UDX

東京都千代田区外神田 4-14-1 TEL: 03-3254-8421

※ 演題・抄録受付は2023年7月～ 開始予定

臨床検査技師の業務はますます拡大し, 精度の保証を求められています。多くの臨床検査技師の方々から様々な業務についての演題を広くお待ちしております。行ってよかった!と言える学会になるよう, 多くの出会いと色々な企画を準備しております。皆様のご参加を心よりお待ちしております。

学会長	三浦 ひとみ	(東京女子医科大学病院)
事務局長	市川 篤	(東京女子医科大学病院)
実行委員長	浅野 直仁	(東京女子医科大学附属足立医療センター)

主催 公益社団法人 東京都臨床検査技師会

第18回 東京都医学検査学会

Step up&Next stage

～広がる業務、確かなデータを臨床へ～

2023年12月3日（日）

会場：秋葉原 UDX JR・東京メトロ・つくばエクスプレス
「秋葉原駅」より徒歩2分

学会長 : 三浦 ひとみ（東京女子医科大学病院）

事務局長 : 市川 篤（東京女子医科大学病院）

実行委員長：浅野 直仁（東京女子医科大学附属足立医療センター）

主催：公益社団法人 東京都臨床検査技師会

CONTENTS

年頭のご挨拶	1 (1)
会告 第18回東京都医学検査学会	2 (2)

特集

不妊治療と関連するホルモン検査

知念 久美子 丸田 愛 田中 希依	6 (6)
-------------------	-------

医療情報シリーズ「タスク・シフト」について

第2回「当院の糖尿病関連業務の紹介」

服部 桜	15 (15)
------	---------

原著

悪性リンパ腫の治療中に血液培養から国内初のNDM-1型カルバペネマーゼ産生 *Leclercia adecarboxylata* を検出した症例

長南 正佳 遠矢 真理 多田 達哉 三澤 成毅 三井田 孝	21 (21)
-------------------------------	---------

研究

当院における新生児聴覚検査の現状

難波 菜摘 秋田 直美 金井 恵美子 中村 香代子 石井 清 小倉 加奈子	28 (28)
--	---------

症例報告

Corynebacterium 属2菌種による両側肉芽腫性乳腺炎の1例

富井 康明 吉川 尚実 山田 智 小川 勝	32 (32)
-----------------------	---------

心電図検査における緊急連絡基準の現状

松本 彩花 関根 晴香 秋田 直美 中村 香代子 石井 清 小倉 加奈子 井上 健司	38 (38)
---	---------

学術研修会記録（6月～11月）	43 (43)
-----------------	---------

■ 免疫血清検査研究班研修会要旨

『ホルモン検査の概要と測定にあたっての注意事項』	47 (47)
--------------------------	---------

■ 臨床化学・免疫血清検査研究班合同研修会

『免疫電気泳動と免疫固定法』	50 (50)
----------------	---------

■ 血液検査研究班研修会

『質の良い検査を目指そう！凝固検査』	
スクリーニング検査と自動凝固検査測定装置	52 (52)
『質の良い検査を目指そう！凝固検査』 分子マーカーの測定原理と注意点	
	53 (53)
『質の良い検査を目指そう！凝固検査』 予期せぬ凝固時間の延長！	
あなたならどうしますか？	55 (55)

■ 微生物検査研究班研修会

『基礎から学ぼう感染症～ここがポイント！診断につながる微生物検査～』	
眼感染症・歯性感染症	57 (57)

■ 遺伝子・染色体検査研究班研修会

『染色体検査について』	62 (62)
-------------	---------

■ 病理・細胞診検査研究班研修会

『肺がんにおける遺伝子マルチ検査の意義と実際』	76 (76)
『肺癌の免疫染色～染色オーダーの意図を知ろう～』	84 (84)
『細胞診標本の免疫染色～基礎とピットフォールについて～』	89 (89)

■ 輸血検査研究班研修会

『臨床検査技師によるタスク・シフト／シェアの取り組み』	96 (96)
-----------------------------	---------

■ 生理検査研究班研修会

『刺激の殿堂 成功させる術中神経モニタリング技術の伝承』	
—神経モニタリングを成功させるノウハウ—	98 (98)
『刺激の殿堂 術中神経モニタリング領域における当院の取り組み ～基礎からタスクシフト～』	107 (107)
『胸部レントゲン写真を見てみよう！ ～臨床検査技師が知って得する知識～』	109 (109)

■ 臨床検査情報システム研究班研修会

『みんなどうしてる？内部監査 vol.1』	
東京医科大学病院の場合	112 (112)
『みんなどうしてる？内部監査 vol.1』	
杏林大学医学部付属病院の場合	115 (115)

■ 公衆衛生検査研究班研修会

『学会発表の際に知っておきたい統計学：データ解析の基礎』	118 (118)
生涯教育自宅研修の手引き	120 (120)
論文投稿規定	122 (122)
「東京都医学検査」原稿作成の決まり	124 (124)
あとがき	126 (126)

不妊治療と関連する ホルモン検査

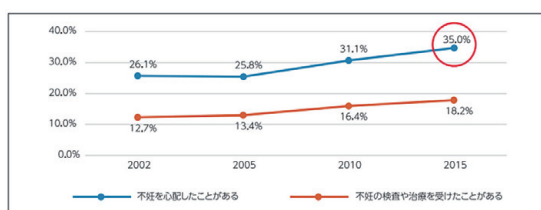
1) ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社 マーケティング本部
2) ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社 ヘルスケアエクセレンス本部

知念 久美子 ¹⁾, 丸田 愛 ¹⁾, 田中 希依 ²⁾

I. はじめに

日本産科婦人科学会では、「生殖年令の男女が妊娠を希望し、ある期間避妊すること無く性交渉をおこなっているにもかかわらず、妊娠の成立を見ない場合を不妊といい、妊娠を希望し医学的治療を必要とする場合」を不妊症と定義している¹⁾。「ある期間」の定義は様々だが、日本産科婦人科学会では「約1年と考えるのが一般的である」と定義している²⁾。

近年、女性の社会進出やライフスタイルの多様化による、晩婚化・出産年齢の上昇等を背景に、不妊に悩むカップル、そして不妊治療の受診者は増加傾向にある。実際に、平成27年時点で不妊を心配したことがある夫婦は35.5%、すなわち夫婦全体の約2.9組に1組の割合にあたり、不妊の検査や治療を受けたことがある（または現在受けている）夫婦は18.8%、すなわち夫婦全体の約5.5組に1組の割合と、平成14年に比較し増加傾向にある³⁾。



(出典: 国立社会保障・人口問題研究所「2002年社会保障・人口問題基本調査」, 「2005年社会保障・人口問題基本調査」, 「2010年社会保障・人口問題基本調査」, 「2015年社会保障・人口問題基本調査」)

図1 不妊の検査や治療を受けたことがある夫婦の割合³⁾

生殖補助医療の実施周期数も年々増加傾向にあり、平成29年は448,210周期と平成19年の161,164周期と比較し過去10年で約2.78倍に増加している⁴⁾。

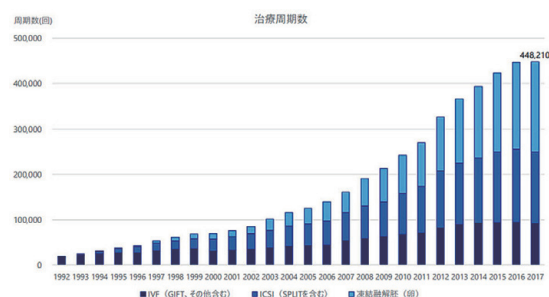
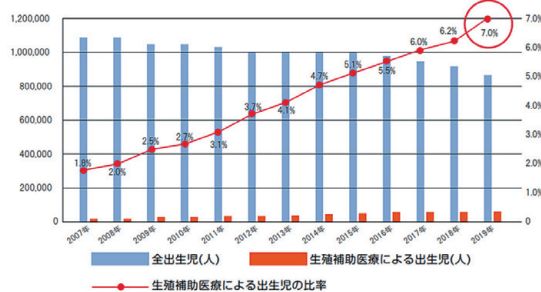


図2 体外受精の周期数⁵⁾

平成31年に日本では60,598人が生殖補助

医療により誕生しており、全体出生児（865,239人）の7.0%にあたり、約14.3人に一人の割合である⁴⁾。平成19年では、体外受精出生児数は、19,112人⁶⁾であり、過去12年で約3倍に増加している現状がある。



（出典：生殖補助医療による出生児数：公益社団法人日本産科婦人科学会「ARTデータブック（2019年）」、全出生児数：厚生労働省「令和元年（2019年）人口動態統計（確定数）」）

図3 全出生児に占める生殖補助医療による出生児の割合³⁾

令和4年3月以前は、不妊治療の経済的負担軽減のため「不妊に悩む方への特定治療支援事業」が設けられていたが、さらなる経済的負担の軽減・治療の均質化を目的とし、令和4年4月より不妊治療の保険適用が開始された。今回は、不妊治療の保険適用に至るまでの経緯、保険適用の概要、そして、不妊治療の実際、またその際に測定されるホルモン検査について、詳細を紹介する。

II. 不妊治療の保険適用に至るまでの経緯

不妊治療の経済的負担の軽減を図るため、不妊治療に関する費用助成は「不妊に悩む方への特定

治療支援事業」という形で対象治療法を限定し、平成16年度より厚生労働省により定められ実施されていた。創設当初より、給付額、所得、年齢回数、婚姻関係に関する制限、対象治療内容などの見直しがされてきたが、実際の不妊治療に掛かる費用が給付助成費を大きく上回り経済的負担が多く不妊治療を受けることができない、申請手順が煩雑であるなど、様々な課題があった。

このように、不妊治療は自由診療下で行われていたため、クリニックによって治療方針や治療期間、ほかの提供サービスも多様化しており、それが治療に掛かる費用にも反映されていたと考えられる。

このような状況の中、令和2年5月「少子化社会対策大綱」⁸⁾の一部として、「適応症と効果が明らかな治療には広く医療保険の適用を検討」し、「効果的な治療に対する医療保険の適用の在り方を含め、不妊治療の経済的負担の軽減を図る方策等についての検討のための調査研究を行う」ことが閣議決定された。同年9月、当時の内閣の基本方針⁹⁾として、「不妊治療への保険適用の実現」が明示され、12月には「全世代型社会保障改革の方針」¹⁰⁾の1つの柱として、令和4年度当初から、不妊治療への保険適用を実現すること、適用開始まで期間の不妊治療の助成制度（「不妊に悩む方への特定治療支援事業」）についても所得制限の撤廃や助成額の増額、そして不育症の検査やがん治療に伴う不妊への新たな支援策実施

1. 事業の概要	
○ 要旨	不妊治療の経済的負担の軽減を図るため、高額な医療費がかかる配偶者間の不妊治療に要する費用の一部を助成
○ 対象治療法	体外受精及び顕微授精（以下「特定不妊治療」という。）
○ 対象者	特定不妊治療以外の治療法によっては妊娠の見込みがないか、又は極めて少ないと医師に診断された夫婦（治療開始の初日における妻の年齢が43歳未満である夫婦）
○ 給付の内容	① 1回30万円 ※凍結胚移植（採卵を伴わないもの）及び採卵したが卵が得られない等のため中止したもののついで、1回10万円 通算回数は、初めて助成を受けた際の治療期間初日における妻の年齢が、40歳未満であるときは通算6回まで、40歳以上43歳未満であるときは通算3回まで助成（1子ごと） ② 男性不妊治療を行った場合は30万円 ※精子を精巣又は精巣上体から採取するための手術なし
○ 所得制限	なし
○ 指定医療機関	事業実施主体において医療機関を指定
○ 実施主体	都道府県、指定都市、中核市
○ 補助率等	1/2（負担割合：国1/2、都道府県・指定都市・中核市1/2）、安心こども基金を活用
○ 予算額	令和2年度第三次補正予算 370億円

図4 不妊に悩む方への特定治療支援事業について⁷⁾

が閣議決定され、令和4年4月より保険適用が開始された。

Ⅲ. 「生殖医療ガイドライン」¹¹⁾の発刊

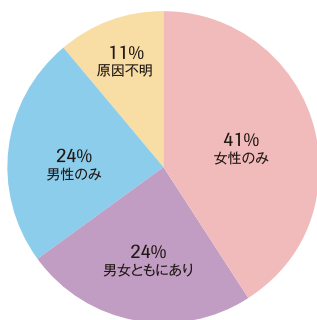
従来、不妊治療が自由診療下で行われていたため、患者の状況に応じたオーダーメイドな治療を行うことができる、新しい技術を取り込みやすいなど、大きなメリットがあった。一方で、デメリットとして、治療実績や費用等に関しては医療機関間で差が生じやすいこと、治療内容の精度管理の担保も各施設に委ねられることが挙げられていた。

保険適用の具体化が進み診療報酬項目の点数設定や算定条件の議論がされる中、生殖補助医療を標準化すること、エビデンスを踏まえた治療法の有効性や安全性を推奨度レベルとともに提示することを目的に、日本生殖医学会より「生殖医療ガイドライン」が令和3年11月に発刊された。本ガイドラインは、40のクリニカルクエスション(CQ)を設定し、各CQに対して該当分野の専門家を加え各CQに対する回答を提示する形で構成されている。

Ⅳ. 不妊の原因と治療の全体像

不妊の原因は、女性素因だけでなく男性素因、

男女ともに素因を持つ場合がある。世界保健機関(WHO)の報告によると不妊の約半数が男性素因であるといわれている。



不妊症の原因男女比(WHO1996)

従来の不妊治療の流れでは、まず前述の定義のとおり不妊を疑うカップルに対して原因探索のため様々な検査を実施する。大きくは男性不妊、女性不妊、原因不明の機能性不妊に分類され、その原因疾患を治療する。男性不妊の主な原因としては、造精機能障害・性機能障害・閉塞性精路通過障害がある¹²⁾。女性不妊の主な原因としては、排卵因子・卵管因子・子宮因子がある¹³⁾。これらは原疾患が特定され、それに対する治療が実施されるため令和4年4月以前も保険適用の対象となっていた。

一方、治療が奏功しないまたは原因不明の機能性不妊の場合は、一般不妊治療または生殖補助医療へと進む。一般不妊治療の中には、排卵タイミングに合わせて性交を行うように指導する「タイミング法」、排卵タイミングに合わせて精液を直接子宮に注入し妊娠を計る「人工授精」がある。より高度な技術が求められる生殖補助医療(Assisted Reproductive Technology: ART)には、卵子と精子をシャーレ上で受精させ子宮に戻して着床を計る「体外受精」、体外受精のうち人工的に注射針などで精子を注入し受精を促す「顕微授精」、重度射精障害の男性に対して直接精巣から精子を回収する手術「精巣内精子回収術: Testicular sperm extraction」がある。これらの治療が令和4年4月より新しく保険適用の対象となった。なお、生殖補助医療の実施は日本産科婦人科学会の設けた「生殖補助医療の実施登

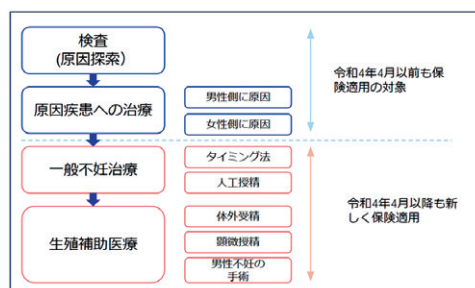


図5 不妊治療の流れ(概略図) 令和4年度診療報酬改訂の概要¹⁵⁾より改変

録施設の条件」を満たす登録施設で行われる必要があり、保険申請の際の施設条件となっている。令和4年9月現在、全国619施設が登録されている¹⁴⁾。

V. 不妊治療保険適用の概要¹⁶⁾

2022年4月より不妊治療の保険適用となった範囲は、一般不妊治療・生殖補助医療の治療法に対してである(図6)。まず、一般不妊治療を保険下にて実施するにあたっては、産科、婦人科、産婦人科または泌尿器科の標榜施設であること、常勤医師の数が条件を満たしていること、そして生殖補助医療を実施している施設である、またはそれと連携していることなどの施設要件がある。保険適用内容として、一般不妊治療管理料・人工授精に係る評価が新設された。生殖補助医療は、体外受精・顕微授精、男性不妊治療が保険の対象となった。適用には、女性の年齢制限・回数制限があり、40歳までに開始した場合は6回、43歳までは3回の適用が可能である。

生殖補助医療の実施可能施設となるためには、一般不妊治療と同様に、施設基準として産科、婦人科、産婦人科または泌尿器科を標榜していること、生殖補助医療に係る一定の経験を有する常勤医師が1名以上いること、日本産科婦人科学会の体外受精・胚移植に関する登録施設であること、施設精度管理の実施施設であること、患者サポートを行っていることなどの要件がある。

治療法に関して、体外受精・顕微授精に言及すると、採卵、体外受精・顕微授精、受精卵の胚培養、胚凍結、胚移植と一連の流れに保険が適用され、採卵、顕微授精、胚培養、胚凍結に関しては卵の数により異なる保険点数が付与された。具体的な保険内容および点数に関しては、厚生労働省より出されている「令和4年度診療報酬改定の

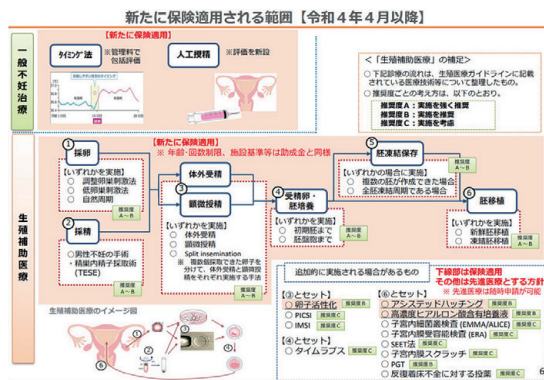


図6 新たに保険適用がされる範囲¹⁵⁾

概要（不妊Ⅰ、Ⅱ）」^{15) 16)}を参照されたい。

現時点で保険診療として認められていない一部の医療技術については、特定の施設のみで保険診療および保険外診療の併用を認める先進医療という制度が適用される。この場合、一般の治療と共通する部分に関しては保険適用対象となり、先進医療部分に関しては患者の自己負担となる¹⁵⁾。ヒアルロン酸を用いた生理学的精子選択術、タイムラプス撮像法による受精卵・胚培養等、不妊治療関連の6技術が先進医療として認められた。

これら先進医療を実施するためには、施設要件が設けられており、各医療機関から所管厚生（支）局へ届出を行う必要がある。保険適用部、先進医療部にはおのおの推奨度レベルがA～Cの3段階で設けられており、これらは前述の「生殖医療ガイドライン」の推奨度を参考にしている。実際に保険適用が可能か疑問をもった場合は、各医療機関より各自治体に当該内容を問い合わせ、厚生労働省から発行される疑義解釈を必要に応じて確認することが望ましい。

VI. 不妊治療とホルモン検査

不妊の原因については、男性素因・女性素因・男女ともに素因をもつ場合がある。それぞれの素

因において原疾患を探索するための 1 つの手段として血中ホルモン検査が行われる。

不妊治療にかかわらず月経異常等がみられた場合には、血中ホルモン検査が行われる。女性における月経の目的は、妊娠に向けた受精と着床の周期的な準備であるといえる。一般的に、ヒトにおける月経周期は平均 28 日であり、月経初日を月経周期の第 1 日目と数え、おおよそ 14 日目に排卵される。

このような月経周期の中で、性腺ホルモンの内分泌メカニズムは、関係臓器とそれらから分泌されるホルモンの相互作用によってバランスが保たれている。また、月経周期中は時期により血中の各ホルモン値がダイナミックに変動するため、適切な時期に血中ホルモン値を把握することが早期診断と良質な治療への第一歩となる。

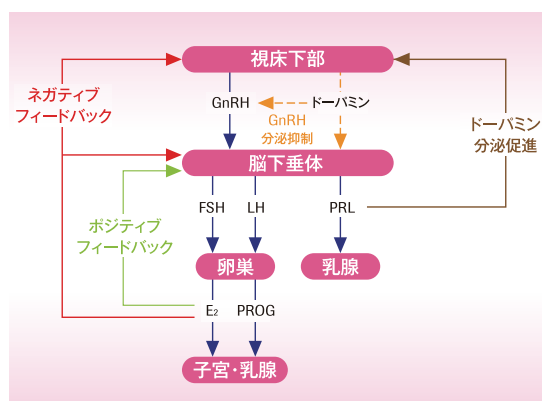


図7 視床下部－下垂体－性腺のホルモンによる相互作用（女性）¹⁷⁾

通常の月経周期では、卵胞刺激ホルモン（FSH）の刺激により卵胞が発育してくると、卵胞から卵胞ホルモン（エストラジオール：E2）が分泌され、血中E2値が上昇する。血中E2値が一定の濃度に達した際、下垂体へのポジティブフィードバックで黄体形成ホルモン（LH）値が上昇するLHサージが起こり、そのピークから約 16 時間後に排卵が起こるとされている。排卵後の卵胞

は黄体化し、黄体細胞からはE2と黄体ホルモン（プロゲステロン：PROG）が分泌される。分泌されたE2とPROGの働きで子宮内膜が肥厚化するとともに、着床にむけた子宮内の最適化が行われる。

妊娠が成立しなかった場合、黄体は次の月経周期開始の 4 日ほど前に退化するが、それに伴ってE2とPROGの血中濃度も急激に低下し、子宮内膜は剥離して子宮外に排出される。これが「月経」である。妊娠が成立した場合は、胎盤より分泌されるヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）によって黄体が刺激を受け、引き続きE2とPROGを分泌するが、その分泌臓器は徐々に黄体から胎盤へ移行する。

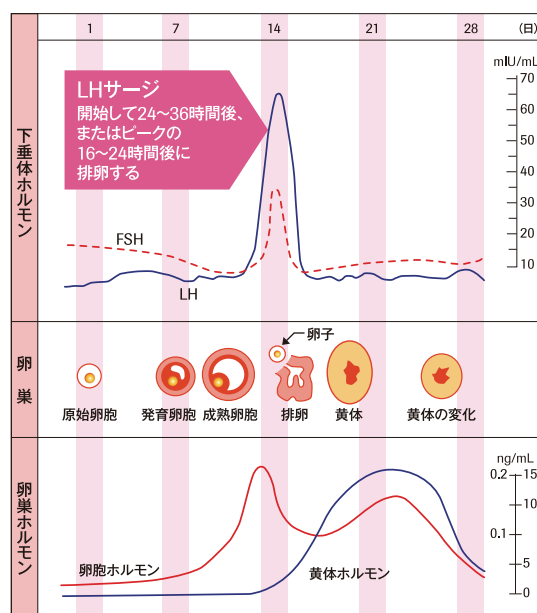


図8 月経周期における女性のホルモンの変動¹⁷⁾

しかしながら、月経異常の場合には、このような内分泌メカニズムの異常がみられることがあり、不妊症の診断においては、原因探索のための一次スクリーニング検査として月経 3～7 日目の基礎ホルモン値（とくに、FSH、LH、E2 など）を測定する。これらのホルモンおよびその他関連するホルモン検査について後述する。

VII. 不妊治療に関連するホルモン検査

卵胞刺激ホルモン (FSH)

卵胞刺激ホルモン (FSH) は、下垂体前葉より分泌される性腺刺激ホルモン (ゴナドトロピン) の 1 つで、 α と β の 2 つのサブユニットからなる分子量約 35,000 の糖タンパクである。 α サブユニットは甲状腺ホルモン (TSH)、FSH、hCG と同一の遺伝子から生成され、同一のアミノ酸構成を有しているが糖質残基が異なる。

FSH の作用として、男性では睾丸の精細管の発育および精子形成を、女性では卵胞の発育と成熟を促進させる働きがある。FSH の分泌については、さらに上位の視床下部から分泌されるゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) に支配されている。FSH の測定は、LH とともに、月経異常や不妊が疑われた場合に、視床下部、下垂体、卵巣のいずれに異常があるのかを検討するための機能障害診断に有用である。

FSH 値は加齢によって上昇することが知られているが、一般的に FSH 値が高値 (≥ 10 mIU/mL) の場合には卵巣機能の低下が考えられ、FSH 値上昇に伴い徐々に成熟卵胞数も低下してくると推測される。また、低値 (≤ 3 mIU/mL) の場合には視床下部や下垂体機能の低下による GnRH の分泌低下が推測される。これを鑑別するためには GnRH 負荷試験が行われ、GnRH 投与後に FSH および LH の分泌量の上昇が確認されると下垂体は正常、視床下部に障害があるといえる。

黄体化ホルモン (LH)

黄体化ホルモン (LH) は、FSH と同様に下垂体前葉より分泌される性腺刺激ホルモン (ゴナドトロピン) の 1 つで、 α と β の 2 つのサブユ

ニットからなる分子量約 29,000 の糖タンパクである。 α サブユニットは TSH、FSH、hCG と同一の遺伝子から生成され、同一のアミノ酸構成を有しているが糖質残基が異なる。

LH は、卵巣あるいは精巣からの性ステロイド分泌を調整しているが、LH の分泌はさらに上位の視床下部から分泌される GnRH によって支配されている。男性では、精巣間質細胞 (ライディッヒ細胞) でのアンドロゲン生成と分泌に、女性では排卵の誘発と黄体化の促進に作用している。

LH 値は、FSH 値と同様に加齢によって上昇することが知られているが、月経異常や不妊が疑われる場合の機能障害の診断にも用いられることが多い。LH 値が基準値より高い場合には卵巣機能の低下が考えられ、低い場合には視床下部や下垂体機能の低下による GnRH の分泌低下が推測される。また、臨床では、卵胞期初期に LH 値 $>$ FSH 値となった場合は、多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome : PCOS) が疑われ、後述するテストステロンもあわせて測定される。

エストラジオール (E2)

卵胞ホルモン (エストラジオール : E2) が含まれるエストロゲンは、第二次成長を促す重要な女性ホルモンの総称である。生体内に存在する天然のエストロゲンは、主にエストロン (E1)、エストラジオール (E2)、エストリオール (E3) の 3 つに分類され、このうち、最も生理活性が高いものが E2 である。E2 は、分子量 272 のステロイドホルモンで、体内での作用としては、子宮や乳腺等への性器作用とともに、脂質代謝、骨代謝、糖代謝、血管機能などの性器外作用など、多様な働きがある。よって、生殖系の疾患とともに、更年期障害のモニタリングに重要な項目の 1 つである。

E2 値は、思春期から性成熟期に上昇し、閉経に伴い急激に低下する。月経周期における E2 値は排卵期に上昇し、通常 50 ~ 550 pg/mL となるが、基準値を下回る低濃度の場合は卵胞が成熟していないことを示し、卵巣機能異常が疑われ、子宮内膜の増殖も不十分であると考えられる。この場合には、FSH、LH の分泌が正常に行われているか確認する必要がある。

生殖補助医療においては、採卵タイミングの決定、調節卵巣刺激時の卵巣過剰刺激症候群（ovarian hyperstimulation syndrome; OHSS）発症や重症化予防の目的で測定されている。定まった基準はないが、採卵時の E2 値が 3,000 pg/mL を超えた場合は排卵のトリガーとなる hCG 投与を中止し、3,000 pg/mL 未満になるまで hCG 投与を延期するなどの対処がなされることが多い¹¹⁾。

プロゲステロン（PROG）

黄体ホルモン（プロゲステロン：PROG）は、主に卵巣の黄体や胎盤から分泌される、分子量 314 のステロイドホルモンである。エストロゲンとの協同作用により子宮内膜の分泌作用を促進し、受精卵の着床を容易にしたり、妊娠時における妊娠を維持する働きがある。そのため血中プロゲステロンの測定は、とくに卵巣および胎盤機能を把握するための指標として重要とされている。

PROG 値は排卵後 7~9 日後の黄体期中期に測定する。10 ng/mL 以下の場合には黄体機能不全が考えられる¹⁸⁾。黄体機能不全では、黄体期の短縮と子宮内膜の分泌変化が起こらないことによる着床障害を呈する。

テストステロン

テストステロンは、男性では精巣から、女性では卵巣から分泌される分子量 288 の代表的なアンドロゲン（男性ホルモン）で、その合成および

分泌は下垂体のゴナドトロピンによって調整されている。男性においては性腺機能の評価として視床下部、下垂体、精巣系における障害部位の特定、女性においては PCOS などの診断に利用されることがある。

テストステロン値は加齢とともに減少し、とくに遊離テストステロンは有意に低下することが知られている。テストステロンには日内変動があり、一般的には夜中に最低値を示し午前中に高値化するため、測定の際には午前中に採血するなど採血時間も考慮する¹⁹⁾。

男性における造精機能障害の原因が精巣にある場合、FSH 値と LH 値は上昇しテストステロンは低値化する。視床下部一下垂体に原因がある場合では FSH 値、LH 値、テストステロン値の 3 項目とも低値を示す。

女性においては、PCOS が疑われる場合、テストステロンが測定される。PCOS は、アンドロゲン過剰、LH 高値、卵巣の多嚢胞性変化などの症候のほか、肥満や男性化等多多彩な症状を伴う疾患であり、月経異常や不妊の原因の 1 つである。テストステロン測定は、アンドロゲン過剰の確認のため行われ、各測定法における正常範囲上限を超える場合に高値とされる²⁰⁾。

ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）

ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）は、分子量約 38,000 の糖タンパクホルモンで、 α と β の 2 つのサブユニットからなるホルモンである。下垂体、あるいは妊娠時の胎盤絨毛組織で産生され、非妊娠時や男性においては通常産生されない。妊娠 8~10 週ごろにピークとなるため、血中・尿中の hCG 検査は、妊娠判定および子宮外妊娠、流産の診断や経過管理に重要な検査である。不妊治療においても生殖補助医療における胚移植の効果判定、つまり妊娠判定を目的として測

定される。

プロラクチン (PRL)

プロラクチン (PRL) は、脳下垂体前葉より分泌される分子量約 22,000 のポリペプチドで、主に乳腺に作用し乳汁分泌を調整する働きをもつ。PRL の分泌は、視床下部のプロラクチン分泌促進因子 (PRF) とプロラクチン分泌抑制因子 (PIF) によって調整されているが、PIF による抑制支配が優位であるといわれている。PRF で代表的なものは TSH 放出ホルモン (TRH)、血管作動性腸管ポリペプチド (VIP) などであり、一方の PIF にはドパミンが挙げられる。

一般的に、血清 PRL 濃度が基準値を超え (≥ 30 ng/mL) 異常高値を示す場合は、高プロラクチン血症と診断される。高濃度の PRL は、視床下部においてプロラクチン抑制因子であるドパミンの産生を促す。ドパミンは GnRH の分泌を抑制しゴナドトロヒンの分泌を抑え、結果的に排卵障害をきたすため、乳汁漏出はもちろんのこと排卵障害や希発月経の場合に測定されることも多い。なお、高プロラクチン血症は、甲状腺機能低下が原因となっている場合もあるため、あわせて甲状腺ホルモンの検査も実施される。

PRL には日内変動があり、夜中から明け方に高値を示すため、測定する際には採血時間も考慮する。ほかに注意すべき点として、マクロプロラクチンの影響も挙げられる。マクロプロラクチンは、PRL に対する自己抗体 (主に IgG) と PRL が結合した高分子体であり、生理活性をほとんどもっておらず、体内に存在しても症状がない場合は治療は必要はないとされている。しかしながら、測定試薬によってはマクロプロラクチンを測り込み偽高値を示し、その結果から高プロラクチン血症と診断されて不要な治療を受けたという報告²¹⁾があるため、使用する測定試薬におけるマ

クロプロラクチンの反応性には注意が必要となる。

抗ミュー管ホルモン (AMH)

抗ミュー管ホルモン (AMH) は、発育過程にある卵胞のうち、前胞状卵胞および胞状卵胞の顆粒膜細胞から産生・分泌される、TGF β スーパーファミリー (細胞増殖抑制因子) に属するホモダイマー糖タンパクホルモンである。発育過程にある卵胞から産生されるため、卵巣内の卵胞数と相関²²⁾し、卵巣予備能の指標とされている。その他の特徴としては、ほかのホルモン検査と異なり月経周期の影響を受けにくいこと²³⁾や、年齢とともに漸減していくこと²²⁾が知られている。

不妊治療における AMH 検査は、令和 4 年 4 月から開始された不妊治療の保険適用の一環として新規保険収載された。不妊症の患者に対して、調節卵巣刺激法における治療方針の決定を目的に実施される抗ミュー管測定に係る評価が新設され、6 ヶ月に一度、600 点での算定が可能となった。なお、今回の保険収載は生殖補助医療 (体外受精) における治療方針の決定を目的に測定した場合に算定されるものであり、不妊の原因探索や一般不妊治療の保険収載ではないことに注意が必要である。

甲状腺刺激ホルモン (TSH)・甲状腺ホルモン (FT4)

性腺ホルモンだけでなく、甲状腺ホルモンも卵胞の成長に重要なホルモンであるため、不妊治療開始前のスクリーニング検査として TSH、FT 3、FT 4 を測定し、甲状腺機能異常の有無を確認することがある。甲状腺機能低下症では、卵胞が発育しないため無排卵や無月経が生じやすい。TSH 値 $> 2.5 \mu\text{U/mL}$ と不妊との関連性が示唆する報告もあり、妊娠前と妊娠初期の TSH 値を $2.5 \mu\text{U/mL}$ 未満にコントロールするよう推奨されている²⁴⁾。甲状腺機能亢進症では、月経不順や排卵障害、流産が起こりやすくなるた

め、適切な薬物療法により甲状腺機能をコントロールしてから不妊治療を行う²⁵⁾。

Ⅷ. 最後に

令和4年4月より不妊治療が保険適用の対象になり、より多くの不妊に悩んでいる女性、男性に対して、均質化された医療の提供が可能となった。不妊の原因は多様で、原因探索のためには様々な検査を行う必要がある。今回は、その際に活用される血中ホルモン検査に注目し、そのホルモンの概要、測定目的について記述した。今回紹介した検査はすべて、体外診断薬として免疫測定機器により測定が可能であり、既に多くの施設で院内化されている検査である。しかしながら、中には標準化されていない検査項目も存在するため、測定法間差を考慮し、使用する測定法における基準値を用いて評価することが重要である。本稿が検査結果の背景にある各検査項目の臨床的有用性の理解を深める一助となることを願いたい。

引用文献

- 1) 日本産婦人科婦人科学会（編集）：産婦人科用語集 2013：300
- 2) 日本産婦人科学会「不妊症とは」https://www.jsog.or.jp/modules/diseases/index.php?content_id=15（令和4年9月30日アクセス）
- 3) 令和3年度 不妊治療を受けやすい休暇制度等環境整備事業 不妊治療と仕事との両立サポートハンドブックより抜粋 <https://www.mhlw.go.jp/bunya/koyoukintou/pamphlet/dl/30l.pdf>（令和4年9月30日アクセス）
- 4) 厚生労働省 子ども家庭局母子保健課 保険局医療課 不妊治療について 令和4年3月25日（金）<https://www.mhlw.go.jp/content/11920000/000918436.pdf>（令和4年9月30日アクセス）
- 5) 令和2年度 子ども・子育て支援推進調査研究事業 不妊治療の実態に関する調査研究 最終報告書 <https://www.mhlw.go.jp/content/000766912.pdf>（令和4年9月30日アクセス）
- 6) 厚生労働省 不妊治療をめぐる現状より抜粋 <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000314v-att/2r985200000314yg.pdf>（令和4年9月30日アクセス）

- 7) 厚生労働省 不妊に悩む夫婦への支援について <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000047270.html>（令和4年9月30日アクセス）
- 8) 内閣府 少子化社会対策大綱 https://www8.cao.go.jp/shoushi/shoushika/law/taikou_r02.html（2022年9月30日アクセス）
- 9) 首相官邸 基本方針（令和2年9月16日閣議決定）<https://www.kantei.go.jp/jp/kakugikettei/2020/0916kihonhousin.html>（令和4年9月30日アクセス）
- 10) 厚生労働省 全世代型社会保障改革 https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_21482.html（令和4年9月30日アクセス）
- 11) 生殖医療ガイドライン 日本生殖医学会
- 12) 平成27年度厚生労働省子ども・子育て支援推進調査研究事業「我が国における男性不妊に対する検査・治療に関する調査研究」<http://www.j-andrology.org/news/web2017118.pdf>（令和4年9月30日アクセス）
- 13) 日本受精着床学会・倫理委員会：非配偶者間の生殖医療に関する生殖補助医療に関する不妊患者の意識調査。日本受精着床会誌 2004；21：6-14
- 14) 公益社団法人 日本産科婦人科学会 施設検索 https://www.jsog.or.jp/facility_program/search_facility.php（令和4年9月30日アクセス）
- 15) 令和4年度診療報酬改訂の概要 不妊Ⅰ（概要、先進医療、医薬品、移行措置）より加筆修正 https://www.jsog.or.jp/news/pdf/20220304_kourousho1.pdf（令和4年9月30日アクセス）
- 16) 令和4年度診療報酬改訂の概要 不妊Ⅱ（各論）https://www.jsog.or.jp/news/pdf/20220304_kourousho2.pdf（令和4年10月10日アクセス）
- 17) 社内資料
- 18) 日本産科婦人科学会雑誌, 55 (9): 249-255, 2013
- 19) 男性の性腺機能低下症ガイドライン：2022
- 20) 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2020
- 21) 過去に不要な治療を受けていたマクロプロラクチンによる高プロラクチン血症の1例。産科と婦人科, 9: 1215-1219, 2005
- 22) Reproductive Medicine and Biology, 16: 364-373, 2017
- 23) Kissell et al Hum Reprod 2014 Aug, 29 (8): 1764-72.
- 24) 日本甲状腺学会雑誌, 20 (10):, 2019
- 25) 日本内科学会雑誌, 103 (4): 924-931, 2014

第2回 「当院の糖尿病関連業務の紹介」

慶應義塾大学病院 臨床検査技術室 臨床検査科 服部 桜

I. はじめに

「医師の働き方改革」「臨床検査技師によるタスク・シフト/シェア」がようやく動き出したという印象を受けている。記憶をさかのぼると、臨床研修医の働き方改革ともいえる「新医師臨床研修制度」(図1)¹⁾が2004年4月に施行されたとき、当院では当時の中央臨床検査部が早朝の病棟採血を開始した。これも一つの「タスク・シフト

/シェア」と考えられる。

「早朝の病棟採血」のように一つの大きな業務を請け負うタスク・シフト/シェアはなかなか簡単にはできない。小さなことからコツコツと、というわけではないが、私が主に携わっている糖尿病関連業務では、些細なことから少しずつ関わり、協力していくことでタスク・シフト/シェアが実現していると思われる。

今回はその辺りを少しご紹介したい。

医師臨床研修制度の変遷

医師臨床研修制度の変遷

(1) 昭和21年 実地修練制度(いわゆるインターン制度)の創設

国民医療法施行令の一部改正により創設。昭和23年に現在の医師法が制定され、同法に基づく規定となる。

大学医学部卒業後、医師国家試験受験資格を得るための義務として、「卒業後1年以上の診療及び公衆に関する実地修練」を行うこととされた。

(2) 昭和43年 実地修練制度の廃止、臨床研修制度の創設

大学医学部卒業直後に医師国家試験を受験し、医師免許取得後も2年以上の臨床研修を行うように努めるものとすることとされた。(努力規定)

(3) 平成16年 新医師臨床研修制度

診療に従事しようとする医師は、2年以上の臨床研修を受けなければならないとされた。(必修化)

(4) 参考

(1) 従来の臨床研修制度

- ・ 研修医は、約13,500人(2学年分、対象者の87%)。その7割が大学病院で、3割が臨床研修病院で研修を実施(平成13年度)。
- ・ 研修医の4割程度が、出身大学(医局)関連の単一診療科によるストレート方式による研修を受けていた。
- ・ 一方で、幅広い診療能力が身に付けられる総合診療方式(スーパーローテーション)による研修を受けていた研修医は少なかった。

(2) 必修化の背景

- ・ 地域医療との接点が少なく、専門の診療科に偏った研修が行われ、「病気を診るが、人は診ない」と評されていた。
- ・ 多くの研修医について、処遇が不十分で、アルバイトをせざるを得ず、研修に専念できない状況であった。
- ・ 出身大学やその関連病院での研修が中心で、研修内容や研修成果の評価が十分に行われてこなかった。

(3) 研修の必修化

- ・ 医師の臨床研修の必修化に当たっては、
- ・ 医師としての人格を涵養し、
- ・ プライマリ・ケアの基本的な診療能力を修得するとともに、
- ・ アルバイトせずに研修に専念できる環境を整備することを基本的な考え方として、制度を構築してきた。

図1 医師臨床研修制度の変遷

出典：厚生労働省ウェブサイト (<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/rinsyo/hensen/>)

Ⅱ．糖尿病診療支援チーム

糖尿病関連業務は主に外来採血室、一般検査室で行っていたが、臨床検査科では2020年4月に「部署の枠組みを超えた、診療支援チーム」として「糖尿病診療支援チーム」が承認された。どの部署に配属されていても、糖尿病関連業務に携わりたいと希望する技師は自ら志願してチームに参加することが可能である。2021年11月に本格稼働を始めた。業務内容は① SMBGの手技指導などの対応、② CGM 検査およびFGM 検査、③各病棟・外来に配置されているPOCT対応血糖測定器の管理、④糖尿病教室などである。現在23名がチームに参加しており、そのうち4名はすでに「タスク・シフト/シェアに関する厚生労働大臣指定講習会」を修了している。また、数名は実技研修待ちという状況である。

これから紹介するのは主に当院の糖尿病診療支援チームが関わっている業務である。

Ⅲ．CGM 検査

1. 導入の経緯

当院では医師が入院患者を対象にCGM 検査を行っていたが、2010年4月にCGM 検査が保険適応になったことを受け、2010年11月には腎臓内分泌代謝内科から当時の中央臨床検査部にCGM 検査についての協力依頼があった。中央臨床検査部ではCGM 検査が実施可能か検討したが、当時はすぐに導入することができなかった。2012年4月にメドトロニック株式会社からコードレスタイプのCGM 検査機器：iPro 2（図2）が発売され、中央臨床検査部では2012年6月から外来患者を対象としたCGM 検査を開始した。当時、まだCGM 検査を検査部主体で行っている施設は少なかったと思われる。

2. これまでの運用

CGM 検査は外来採血室で行っており、午前中は採血室の混雑が常態化していたため、予約枠は午後2時に1件とした。iPro 2は当初4台で稼働し、木、金、土曜日が腎臓内分泌代謝内科枠、火曜日が小児科枠として運用していた。

検査当日に患者が到着すると、臨床検査技師が検査の説明を行い、検査実行の承諾が得られた後に穿刺担当の医師に連絡をした。医師を待つ間に装着中の注意等を患者に伝えていた。患者への検査説明やレコーダーの装着、データのアップロード、レポート作成など、穿刺以外のことはすべて臨床検査技師が行っていた（図3）²⁾。当時の穿刺当番の医師は腎臓内分泌代謝内科の救急当番の医師で、呼び出したタイミングで救急患者の対応をしているとこちらの患者を待たせてしまうこともあった。その後病棟番の医師に担当が変わったが、やはり入院患者の対応が優先されることがしばしばあった。忙しい医師を呼び出してしまふ申し訳なさ、目の前にいる患者を待たせている申し訳なさ、両方がのしかかっていたたまれない時間であった。また、グラフ（図4）を見ても分かるように導入当初は多くの依頼があったCGM 検査も徐々に件数が減少し、穿刺に不慣れな医師もいた。iPro 2のエンライトセンサの装着は器具の使用法（図5）³⁾が難しい部分があり、熟知したうえで実施しないと失敗してしまう。当時から、穿刺も含めてすべて技師が実施可能であればもっと効率が上がるのではないかと感じていた。



図2 iPro 2 製品画像と iPro 2 装着画像（※国内販売終了済製品）

画像提供：日本メドトロニック株式会社

3. 現在の運用

今回、臨床検査技師等に関する法律の一部が改正され、「タスク・シフト/シェアに関する厚生労働大臣指定講習会」を受講することで、タスク・シフト/シェアとして追加された10行為の業務を行うことができるようになり⁴⁾、その中に「持続皮下グルコース検査」が含まれている。前にも述べたが、当院の臨床検査科・糖尿病診療支援チームに所属する技師4名がこの講習会をす

で受講し、現在のCGM検査は穿刺も含めてすべて臨床検査技師が実施している。

CGM検査はiPro2(図6)からDexcom(テルモ株式会社)(図7)とガーディアンコネクト(メドトロニック株式会社)にデバイスが変わり、またフリースタイルリブレPro(アボットジャパン合同会社)(図8)も導入され、現在は3機種で運用している。いずれの機種で依頼があってもすべて臨床検査科・外来採血室で検査が

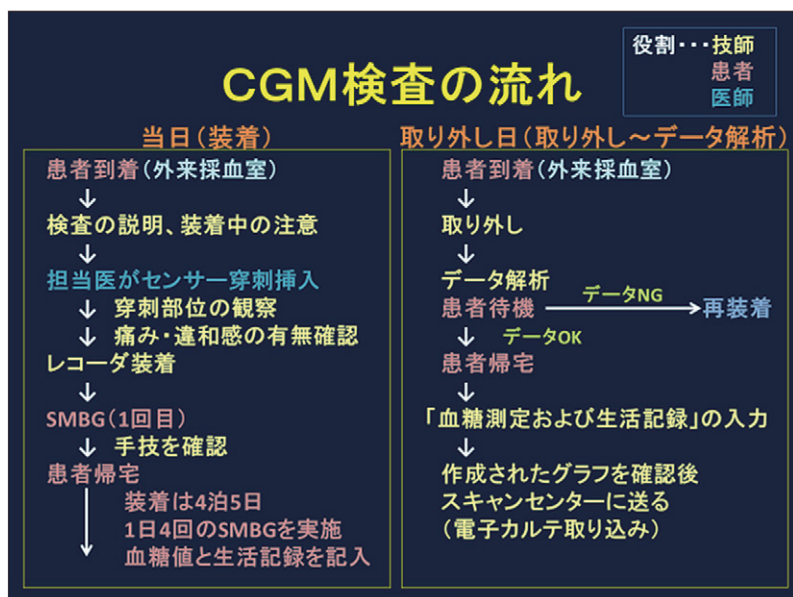


図3 第60回臨床検査医学学会：服部桜「当院中央臨床検査部における外来患者を対象とした持続血糖モニター(CGM)の導入までの経緯と運用の実際」より引用
 文献番号：2014149345

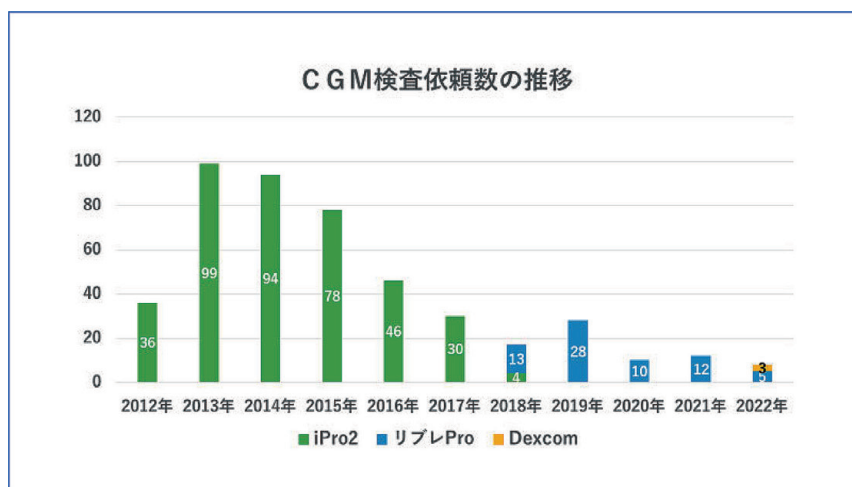


図4 CGM検査依頼数の推移

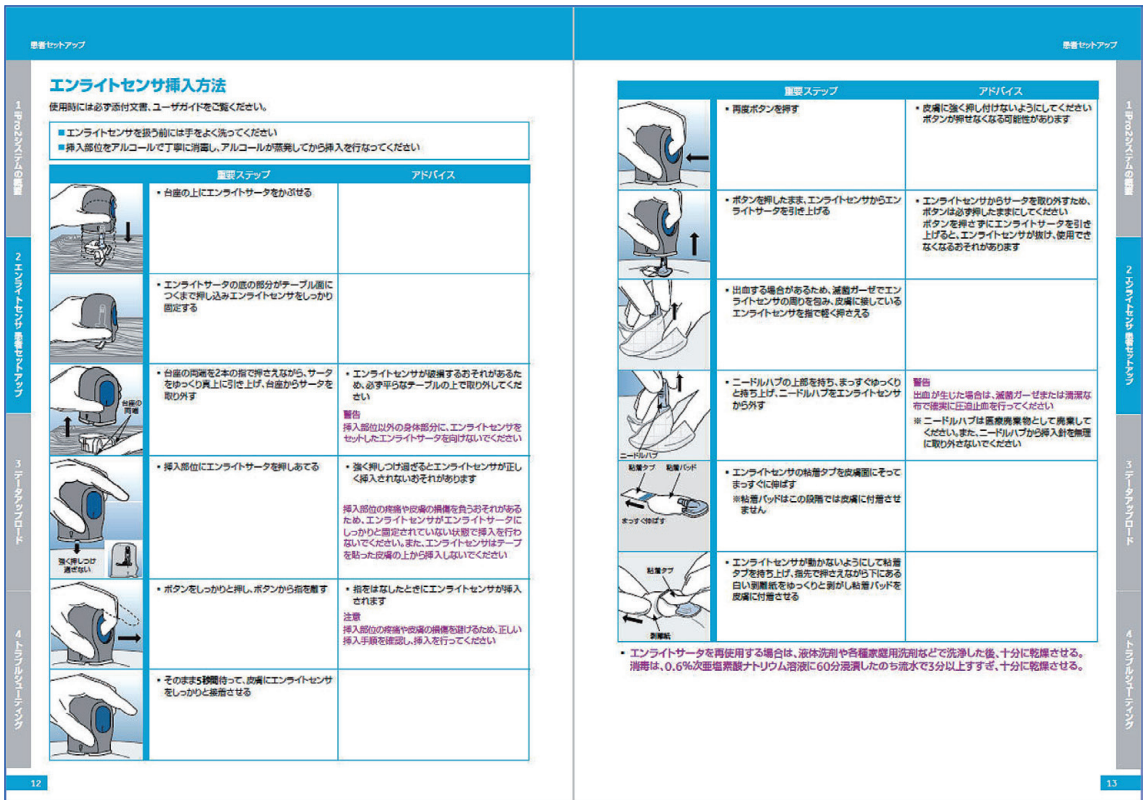


図5 エンライトセンサ挿入方法
出典元：日本メドトロニック株式会社。iPro2 システムトレーニングガイド P.12-13



図6 iPro 2



図7 Dexcom G 6

完結でき、効率がよくなった。医師は診療の手を止める必要がなくなり、大きなメリットとなっている。

IV. フリースタイルリブレ保険適応の拡大による小さなタスク・シフト/シェア

フリースタイルリブレは2017年の発売当初から血糖値補正を必要としない持続血糖測定器として支持されてきたが、2020年4月の診療報

酬改定では C 150 自己血糖測定器加算に「間歇スキャン式持続血糖測定器によるもの」という項目が新設された⁵⁾。さらに 2022 年 4 月には算定条件が変更となり、自己血糖測定の回数に縛られることなく処方することが可能となった⁶⁾。これに伴い、当院でもフリースタイルリブレセンサーを導入する患者が増加した。

それまでは 1 型糖尿病患者でインスリンポンプを使用している患者に多く導入されており、診察後の看護相談で看護師の指導の下、導入実施されていた。いわゆる看護師へのタスク・シフト/シェアであった。

当時、「リブレ Pro」と「リブレ」どちらを付けるか、また「リブレ導入」の指示でも血糖自己

測定なら外来採血室、リブレセンサー付きなら看護相談で、と説明する職種が異なり、間違った案内をされる患者もあった。

2020 年 4 月の保険適応拡大を機に、原則として「リブレ」はすべて臨床検査科で対応することに変更した(図 9)。看護師の業務軽減につながり、看護師は新たな医師からのタスクを請け負うことができるようになった。これも 1 つのタスク・シフト/シェアといえる。

V. 最後に

今回、「タスク・シフト/シェアについて」というテーマで依頼を受けたが、実際に大層なことを行っているわけではない。特に私が携わっている糖尿病関連業務は日頃からチーム医療として他職種が協力し合って診療を支えている部門である。はじめに記載した CGM 検査は医師が担っていた「穿刺」というほんの一部分を臨床検査技師が行えるようになったことで、医師の負担は大きく軽減したと考えられる。今まで行ってきた業務の隣にあった「臨床検査技師ができない業務」が少し実施可能となったことで、「タスク・シフト/シェア」は大きく広がっていくと考えられる。



図8 フリースタイルリブレ Pro

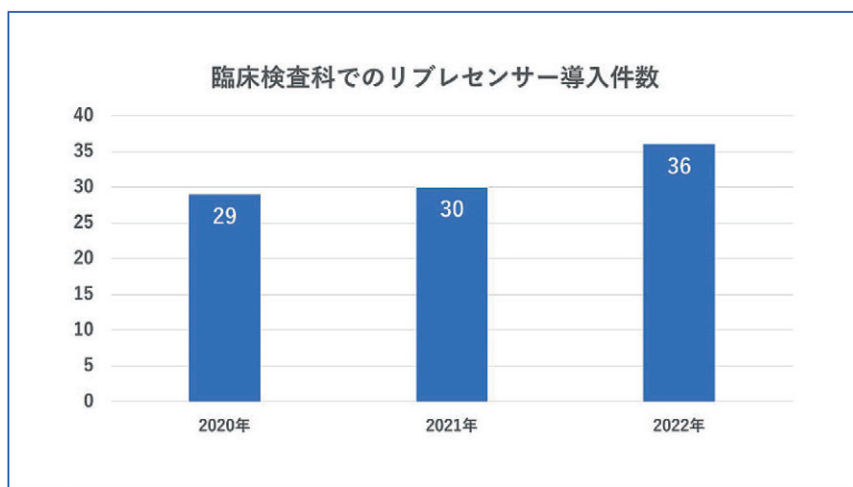


図9 臨床検査科でのリブレセンサー導入件数

参考文献

- 1) 厚生労働省ホームページ. 医師臨床研修制度の変遷
<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/rinsyo/hensen/>
- 2) 服部桜他：当院中央臨床検査部における外来患者を対象とした持続血糖モニター(CGM)の導入までの経緯と運用の実例 臨床病理 (0047-1860) 61 巻補冊 Page282 (2013.09) 2014149345
- 3) 日本メドトロニック株式会社：iPro2 システムトレーニングガイド P.12-13
- 4) 丸田秀夫：タスク・シフト / シェア . 東京都医学検査, 50 (3) : 199-206, 2022
- 5) 厚生労働省ホームページ. 令和 2 年度診療報酬改定について 第 3 関係法令等
診療報酬の算定方法の一部を改正する件 令和 2 年厚生労働省告示第 57 号第 2 章 在宅医療
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411_00027.html
- 6) 厚生労働省ホームページ. 令和 4 年度診療報酬改正について 第 3 関係法令等
診療報酬の算定方法の一部を改正する件 令和 4 年厚生労働省告示第 54 号 別表第一
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411_00037.html

悪性リンパ腫の治療中に血液培養から 国内初の NDM-1 型カルバペネマーゼ産生 *Leclercia adecarboxylata* を検出した症例

長南 正佳^{1) 2)} 遠矢 真理²⁾ 多田 達哉²⁾ 三澤 成毅³⁾ 三井田 孝^{1) 4)}

- 1) 順天堂大学医学部附属順天堂医院 臨床検査部
- 2) 順天堂大学大学院医学研究科 微生物学
- 3) 順天堂大学医療科学部 臨床検査学科
- 4) 順天堂大学大学院医学研究科 臨床病態検査医学

要 旨

悪性リンパ腫の化学療法中に血液培養から NDM-1 産生 *Leclercia adecarboxylata* を分離した症例を経験した。分離株は広域スペクトルのセファロスポリン耐性、カルバペネムに中間を示した。メルカプト酢酸ナトリウムによる DDST が陽性であり、PCR 法にて *bla*_{NDM} が検出された。分離株の全ゲノムシーケンス解析の結果、*bla*_{NDM-1}、*bla*_{CTX-M-9}、*bla*_{SHV-12}、*aac*(6)-*lb*3、*aadA2b*、*ant*(2)-*la* が検出された。臨床材料からの分離が稀な *L. adecarboxylata* から NDM 型カルバペネマーゼ遺伝子が検出されたこと、患者は国外渡航歴がなく、化学療法の結果として免疫不全の状態であったことから、この薬剤耐性遺伝子は潜在的に国内に拡散している可能性が示唆された。

キーワード

Leclercia adecarboxylata, 悪性リンパ腫, 血液培養, NDM 型カルバペネマーゼ, *bla*_{NDM}₁

I. はじめに

Leclercia adecarboxylata は 1962 年 Leclerc によって *Escherichia adecarboxylata* として最初に報告された通性嫌気性 Gram 陰性桿菌である¹⁾。*Escherichia coli* と生化学的性状が非常に類似しているが、DNA 相同性の違いにより 1987 年に正式に *Leclercia* 属菌種として分類

された²⁾。

L. adecarboxylata は自然界に広く分布し、ヒトおよび動物の腸管内の常在菌叢の一部として知られている^{3)~5)}。臨床材料からの分離は稀な日和見病原菌であり、血流感染、創感染、カテーテル関連血流感染、心内膜炎、尿路感染、蜂巣織炎、腹膜透析関連の腹膜炎などが報告されている。

L. adecarboxylata は多くの抗菌薬に感性を

示し^{5)~7)}、カルバペネマーゼ産生菌の報告は稀である。特に、New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM) 型カルバペネマーゼ⁸⁾を産生する報告は、Riazzo ら⁹⁾、Sun ら¹⁰⁾の報告を含め世界で2例、1アウトブレイク¹¹⁾の報告のみであり、日本では報告されていない。

我々は、悪性リンパ腫の治療中に血液培養からNDM-1 型カルバペネマーゼ産生 *L. adedecarboxylata* を分離した1症例を経験し、患者背景および微生物学的な検討を行ったので報告する。

II. 症例

患者：70歳代、女性

既往歴：小児期に虫垂炎で手術

生活歴：飲酒は機会飲酒、喫煙歴はなし

主訴：物忘れ、失算

現病歴：20XX年6月中旬から頭痛の増強と考
えがまとまらなくなり、近医を受診した。頭
部CTにより腫瘍性病変を指摘され、当院脳
神経外科に紹介受診となり精査加療目的で
緊急入院となった。

入院時所見：体温36.7℃、血圧147/83 mmHg、
脈拍98回/分。Glasgow Coma Scale を
用いた意識レベルはE4V4M5であった。

入院経過：頭部CTで左側頭葉から頭頂葉に
かけて広範囲の浮腫性変化が認められた。
開頭腫瘍摘出術が施行され、病理検査で悪
性リンパ腫と診断された。術後、リハビ
リテーションの介入により高次機能障害
は改善傾向が認められ、第31病日目に
血液内科へ転科し悪性リンパ腫の治療開
始となった。R-MPV療法開始後9日目に
38.7℃の発熱が認められ、血液培養2セ
ットが提出され、cefepime (CFPM) の
投与を開始した。その後、悪寒戦慄を伴
う40.9℃の発熱と血圧の低下および血液
培養2セットからGram陰性桿菌が検出
されたため、エンドトキシンショックを
考えエンドトキシン

吸着療法が行われた。抗菌薬は起炎菌の
薬剤感受性検査が判明するまでmeropenem
(MEPM) が投与された。血液培養から
検出されたGram陰性桿菌はNDM-1 型
カルバペネマーゼ産生 *L. adedecarboxylata*
と同定された時点で感染症専門医が介入
し、薬剤感受性結果(表1)から感性であ
ったlevofloxacin (LVFX) へ変更され
た。抗菌薬変更後3日目に提出された血
液培養2セットは陰性であり、その後に
R-MPV療法5コースと放射線療法を継
続し、第147病日目に軽快退院となった
(図1)。

III. 微生物学的検査

R-MPV療法開始後9日目に実施した血
液培養検査は、BDバクテック23F好気
用レズンボトルPとBDバクテック22F
嫌気用レズンボトルP(日本ベクトン・
ディッキンソン；日本BD)を用い、自
動血液培養装置BDバクテック

表1 Susceptibility of *Leclercia adedecarboxylata* against antimicrobial agents

Antimicrobial agents	MIC (μ g/mL)	Susceptibility ^a
Ampicillin	>16	R
Piperacillin	>64	R
Ampicillin/sulbactam	>16/8	R
Piperacillin/tazobactam	64/4	I
Cefazolin	>16	R
Cefmetazole	$\leq$ 8	S
Flomoxef	32	I
Cefotaxime	>2	R
Ceftriaxone	>2	R
Ceftazidime	>8	R
Cefepime	16	R
Aztreonam	$\leq$ 4	S
Imipenem	2	I
Meropenem	2	I
Gentamicin	8	I
Amikacin	8	S
Minocycline	4	S
Levofloxacin	$\leq$ 0.5	S
Sulfamethoxazole/trimethoprim	>2/38	R

^a S, susceptible; I, intermediate; R, resistant

FX システム（日本 BD）へ装填し 35℃で培養した。培養 6 時間後に 1 セット目の嫌気ボトルが菌発育陽性となり、7 時間後に同一セットの好気ボトルが陽性となった。2 セット目は嫌気ボトルが 9 時間後、好気ボトルが 10 時間後に陽性になり、培養 6 時間から 10 時間で 2 セット 4 本すべてが陽性となった。

菌発育陽性ボトルの内容液は Hucker 変法による Gram 染色（武藤化学）により、腸内細菌

目様の大型の Gram 陰性桿菌が認められた。分離培地はニッスイ分画プレート羊血液寒天 / チョコレート EX II（日水製薬）およびポアメディアドリガルスキー改良培地 Blue（栄研化学）を用い、35℃で好気培養した。培養翌日にすべての培地に乳糖分解性の黄色コロニーが発育した（図 2）。同定検査は質量分析装置 MALDI バイオタイパー（ブルカー・ジャパン，library version 6）を用いた。分離菌の Score Value は 2.161

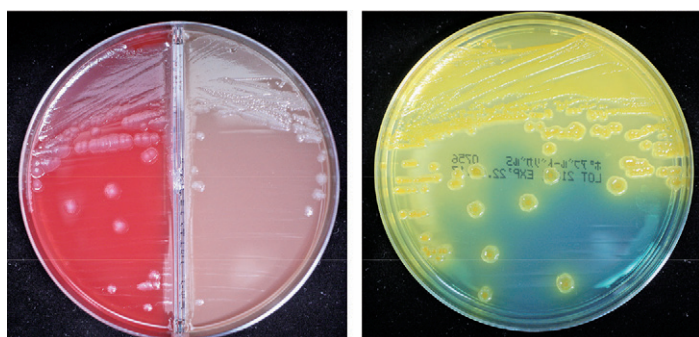


図2 Colony of *Leclercia adecarboxylata* on sheep blood/chocolate agar EX II (left) and modified drigalski agar (right) after 18 hours of incubation at 35℃

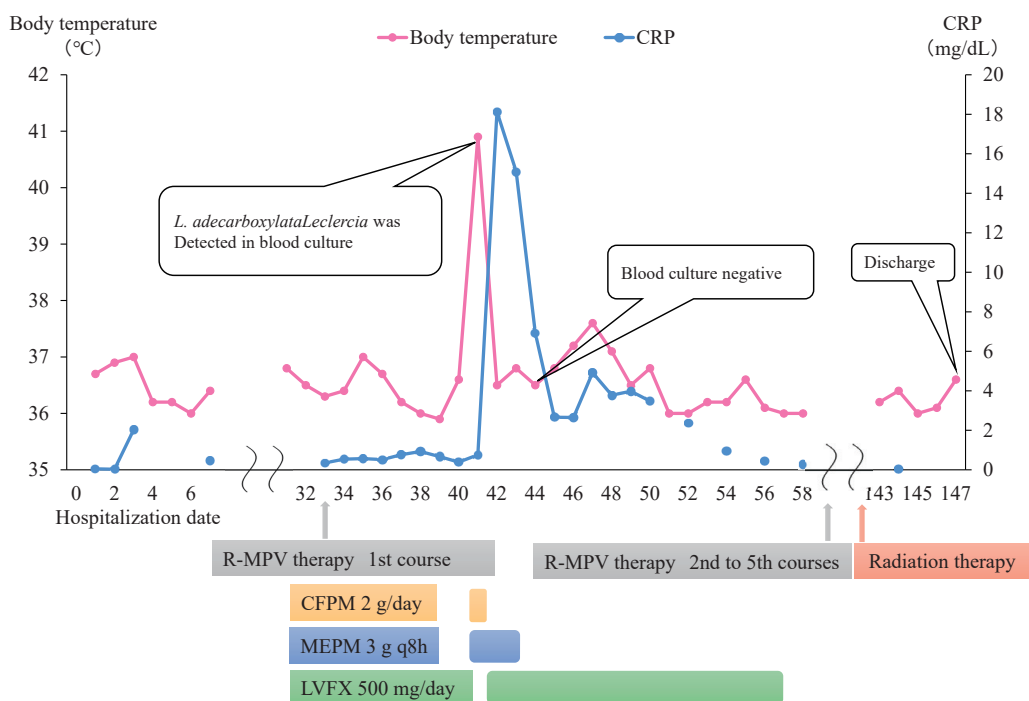


図1 Clinical course

R-MPV, Rituximab, Methotrexate, Procarbazine, Vincristine CFPM, cefepime; MEPM, meropenem; LVFX, levofloxacin.

であり *L. adecarboxylata* と同定された。

薬剤感受性検査は Neg EN Combo 1 J パネル（ベックマン・コールター）を用いて MicroScan WalkAway 96 Plus（ベックマン・コールター）で最小発育阻止濃度（MIC）を測定した。MIC ブレイクポイントは米国 Clinical and Laboratory Standards Institute の M 100-S 22 の基準¹²⁾を用いた。薬剤感受性検査の結果を Table 1 に示す。Cefmetazole（CMZ）は $\leq 8 \mu\text{g/mL}$ と低い MIC 値であったが、flomoxef（FMOX）は $32 \mu\text{g/mL}$ 、ceftazidime（CAZ）は $> 8 \mu\text{g/mL}$ 、imipenem（IPM）および MEPM は $2 \mu\text{g/mL}$ であった。これらの結果からメタロ- β -ラクタマーゼ（MBL）産生菌を疑い、メタロ- β -ラクタマーゼ SMA 栄研（栄研化学）を用いた double-disk synergy test（DDST）を実施した。IPM ディスクと CAZ ディスク（センシディスク：日本 BD）の両方で阻止円の拡大が認められ MBL 産生菌と判定した。

MBL 遺伝子はシカジーニマス[®] カルバペネマーゼ遺伝子型検出キット 2（関東化学）によって NDM 遺伝子と同定された。さらに、MiSeq（Illumina）を用いて分離菌の全ゲノムシーケンスを行った。ソフトウェアは CLC Genomics Workbench v 11（CLC）を用いたトリミング処理後、CLC Genomics Workbench で *de novo* アセンブリを行い、Center for Genomic Epidemiology（CGE）の ResFinder 4.1（<https://cge.cbs.dtu.dk/services/ResFinder/>）を用いた薬剤耐性遺伝子の検索の結果、カルバペネマーゼ遺伝子 *bla*_{NDM-1}、基質拡張型 β -ラクタマーゼ（ESBL）遺伝子 *bla*_{CTX-M-9} および *bla*_{SHV-12}、アミノグリコシド修飾酵素の *aac*（6′）-Ib3、*aadA2b*、*ant*（2′′）-Ia が検出された。なお、アミノグリコシド高度耐性に関与する 16 S rRNA Methyltransferase とキノロン系薬耐性に関与する DNA gyrase の変異は検出されなかった。

IV. 考察

我々は、悪性リンパ腫の治療中に血液培養から NDM-1 型カルバペネマーゼ産生 *L. adecarboxylata* を分離した症例を経験した。*L. adecarboxylata* は臨床材料からの分離は稀である。*L. adecarboxylata* による感染症は基礎疾患を有する免疫能が低下した患者に単独感染を起こすことが多い。一方、免疫機能に問題のない患者からは複数菌感染の 1 菌種として検出される傾向があることが報告されている^{3) 13) 14)}。本症例は悪性リンパ腫の化学療法中であり、免疫機能の低下による血流感染を発症したと考えられた。本症例の血液培養陽性時間は 6～10 時間であり、当院における 2021 年の血液培養から検出された腸内細菌目細菌の平均陽性時間である 18 時間より早く、患者は免疫能が低下した状態であったことから血流中の菌数が多かった可能性がある。血液培養陽性後に侵入門戸の検索目的で尿培養および糞便培養を行ったが、本菌種は検出されず侵入門戸は不明であった。

L. adecarboxylata は臨床材料からの分離は稀であるが、その原因として *E. coli* とコロニー性状や生化学的性状が類似していることにより誤同定されている可能性があるとの報告¹⁴⁾がある。しかし、同定検査装置による同定精度は高いとの報告^{10) 11)}もある。生化学的性状による *E. coli* との鑑別点^{3) 6)}のうち、リジンおよびオルニチン脱炭酸反応、マロン酸利用能、糖（セロビオース、アドニトール、D-アラビノース、D-ソルビトール）分解能は、ほとんどの同定検査装置や同定キットに搭載されている項目である。同定検査装置や同定キット^{4) 15) 16)}のデータベースには *L. adecarboxylata* が含まれていることもあり、我々の経験では日常検査で *E. coli* と誤同定する可能性は低いと考える。

Riazzo ら⁹⁾や Çiçek¹⁵⁾らは、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析法

(Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry : MALDI-TOF MS) による装置で同定された *L. adecarboxylata* を 16 SrRNA 塩基配列による解析を行ったところ、98 ~ 99% の一致率で *L. adecarboxylata* に同定されたことを報告している。最近の報告^{3)~5)}でも MALDI-TOF MS が使用される傾向である。

L. adecarboxylata はほとんどのクラスの抗菌薬に感性を示す株が多く^{6) 7)}、多剤耐性菌の報告は極めて少ない。 β -ラクタム系薬耐性菌による感染症の報告は、2003 年にイタリアで *bla*_{SHV-12} の ESBL 産生菌による急性骨髄性白血病患者の血流感染¹⁷⁾、2012 年に韓国で *bla*_{CTX-M-3} の ESBL 産生菌による乳癌患者の血流感染¹⁸⁾ が報告されている。*bla*_{NDM-1} カルバペナーゼ産生菌による感染症例の報告は、2015 年に中国での肺炎患者¹⁰⁾、2017 年にスペインでの足の外傷患者⁹⁾、2021 年にメキシコの 3 病院で発生した高カロリー輸液製剤の汚染によるアウトブレイク¹¹⁾のみであり、現時点では非常に稀と考えられる。

本症例の分離株は piperacilin, cefotaxime, CAZ など多くの抗菌薬に耐性を示し、一方 CMZ 感性であった。これらの薬剤感受性パターンは ESBL 産生菌に類似していたが FMOX 耐性であり、IPM および MEPM の MIC は 2 μ g/mL であった。追加試験として実施したメルカプト酢酸ナトリウム (SMA) による DDST では、使用した IPM と CAZ の両ディスクで阻止円の拡大が認められた。DDST による NDM 型カルバペナーゼの検出性能は、Hattori ら¹⁹⁾ が NDM-1 産生菌株を用い SMA による DDST を検討し CAZ と MEPM ディスクのうち CAZ ディスクでは阻止円の拡大を確認できなかったことを報告している。阻止円の拡大が認められなかった原因として、NDM 型カルバペナーゼ産生菌は CMY-4 のような AmpC β -ラクタマーゼを同時に産生する菌株が多く、CAZ 耐性にマ

スクされ SMA による阻止円の拡大を認めにくいと報告している。また、Sakanashi ら²⁰⁾は、NDM 型カルバペナーゼ産生菌は MEPM ディスクでも阻止円の拡大を認めにくいことを報告している。荒川ら²¹⁾は、SMA 含有ディスクと抗菌薬ディスク間の距離を通常の 20 mm から 10 mm 以下へ狭める modified SMA disk 法を行うことによって MEPM ディスクでも阻止円の拡大を確認できることを報告している。

今回、本症例の分離株に行った全ゲノムシーケンスによる薬剤耐性遺伝子の検索では、AmpC 遺伝子は検出されなかったことから、SMA による DDST に使用した IPM と CAZ の両ディスクで阻害効果が認められたものと考えられた。SMA による DDST のような表現型による NDM 型カルバペナーゼの検出には限界があり、薬剤耐性菌の特徴に合わせ、検査法も改良する必要があると考えられた。

臨床材料からの分離が稀な *L. adecarboxylata* から *bla*_{NDM-1} が検出されたことは、腸内細菌目細菌やブドウ糖非発酵 Gram 陰性桿菌など他菌種への水面下での伝播が懸念される。

利益相反：申告すべき利益相反なし

V. 文献

- 1) Leclerc H: Biochemical study of pigmented *Enterobacteriaceae*, Ann Inst Pasteur, 102: 726-741, 1962
- 2) Tamura K *et al.*: *Leclercia adecarboxylata* gen. nov., comb. nov., formerly known as *Escherichia adecarboxylata*, Curr Microbiol, 13: 179-184, 1986
- 3) Spiegelhauer MR *et al.*: *Leclercia adecarboxylata*: a case report and literature review of 74 cases demonstrating its pathogenicity in immunocompromised patients, Infect Dis, 51 (3) : 179-188, 2019
- 4) Gajdacs M *et al.*: *Leclercia adecarboxylata* as an emerging pathogen in human infections: a 13-year retrospective analysis in Southern

- Hungary, J Infect Dev Ctries, 14 (9) : 1004-1010, 2020
- 5) Zayet S *et al.*: *Leclercia adecarboxylata* as emerging pathogen in human infections: clinical features and antimicrobial susceptibility testing, Pathogens, 10: 1399, 2021
 - 6) Temesgen Z *et al.*: *Leclercia adecarboxylata* infections: case report and review, Clin Infect Dis, 25: 79-89, 1997
 - 7) Stock I *et al.*: Natural antimicrobial susceptibility patterns and biochemical profiles of *Leclercia adecarboxylata* strains, Clin Microbiol Infect, 10: 724-733, 2004
 - 8) Yong D *et al.*: Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, *bla*_{NDM-1}, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India, Antimicrob Agents Chemother, 53 (12) : 5046-5054, 2009
 - 9) Riaz C *et al.*: First report of NDM-1-producing clinical isolate of *Leclercia adecarboxylata* in Spain, Diagn Microbiol Infect Dis, 88: 268-270, 2017
 - 10) Sun F *et al.*: Production of plasmid-encoding NDM-1 in clinical *Raoultella ornithinolytica* and *Leclercia adecarboxylata* from China, Front Microbiol, 6: 458, 2015
 - 11) Garza-González E *et al.*: Molecular investigation of an outbreak associated with total parenteral nutrition contaminated with NDM-producing *Leclercia adecarboxylata*, BMC Infect Dis, 21: 235, 2021
 - 12) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-second informational supplement, CLSI document M100-S22, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa, USA, 2012
 - 13) Longhurst CA *et al.*: Isolation of *Leclercia adecarboxylata* from an infant with acute lymphoblastic leukemia, Clin Infect Dis, 32: 1659, 2001
 - 14) Hess B *et al.*: *Leclercia adecarboxylata* in an immunocompetent patient, J Med Microbiol, 57: 896-898, 2008
 - 15) Çiçek M *et al.*: A rarely isolated Gram-negative bacterium in microbiology laboratories: *Leclercia adecarboxylata*, Acta Microbiol Immunol Hung, 65 (2) : 241-244, 2018
 - 16) 澤村治樹ほか：腎盂腎炎患者の尿より分離された *Leclercia adecarboxylata*, 感染症誌, 79 : 831-835, 2005
 - 17) Mazzariol A *et al.*: Isolation from blood culture of a *Leclercia adecarboxylata* strain producing an SHV-12 extended-spectrum beta-lactamase, J Clin Microbiol, 41 (4) : 1738-1739, 2003
 - 18) Shin G *et al.*: Catheter-related bacteremia caused by multidrug-resistant *Leclercia adecarboxylata* in a patient with breast cancer, J Clin Microbiol, 50 (9) : 3129-3132, 2012
 - 19) Hattori T *et al.*: Comparison of test methods for detecting metallo- β -lactamase-producing Gram-negative bacteria, Jpn J Infect Dis, 66: 512-518, 2013
 - 20) Sakanashi D *et al.*: Evaluation of commercial phenotypic assays for the detection of IMP- or New Delhi metallo- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* isolates in Japan, J Infect Chemother, 23: 474-480, 2017
 - 21) 荒川宜親：国内分離 NDM-1 陽性 2 株に対する「modified SMA-disk method」(参考情報), 厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) ホームページ,
(<https://janis.mhlw.go.jp/material/material/modified%20SMA-disk%20method.pdf>)
2022 年 3 月 20 日アクセス

Original Article

First Report of New Delhi Metallo- β -Lactamase-Producing Isolate of *Leclercia adecarboxylata* from the Blood Culture of a Patient with Malignant Lymphoma in Japan

Masayoshi Chonan¹⁾・²⁾, Mari Tohya²⁾, Tatsuya Tada²⁾, Shigeki Misawa³⁾, Takashi Miida¹⁾・⁴⁾

¹⁾ Department of Clinical Laboratory, Juntendo University Hospital

²⁾ Department of Microbiology, Juntendo University Graduate School of Medicine

³⁾ Department of Clinical Laboratory Technology, Juntendo University Faculty of Medical Science

⁴⁾ Department of Clinical Laboratory Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine

Department of Clinical Laboratory, Juntendo University Hospital (3-1-3, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8431, Japan)

Summary

Here we describe a case of a New Delhi metallo- β -lactamase-1-producing *Leclercia adecarboxylata* strain from the blood culture of an inpatient with malignant lymphoma. The isolate was resistant to broad-spectrum cephalosporins and intermediate to carbapenems. The double-disk synergy test with sodium mercaptoacetic acid was positive. Moreover, the polymerase chain reaction amplification test for carbapenemase genes was positive for *bla*_{NDM}. Whole-genome sequencing detected *bla*_{NDM-1}, *bla*_{CTX-M-9}, *bla*_{SHV-12}, *aac(6)-lb3*, *aadA2b*, and *ant(2'')-la*. *L. adecarboxylata* is considered an opportunistic pathogen that is rarely found in clinical specimens. Our patient was immunocompromised due to chemotherapy and had no history of traveling abroad. This case suggests that carbapenemase genes are potentially disseminated domestically.

Key words: *Leclercia adecarboxylata*, malignant lymphoma, blood culture, NDM-type carbapenemase, *bla*_{NDM-1}

当院における新生児聴覚検査の現状

難波 菜摘¹⁾，秋田 直美¹⁾，金井 恵美子¹⁾，
中村 香代子¹⁾，石井 清¹⁾，小倉 加奈子^{1) 2)}

¹⁾ 順天堂医学部附属練馬病院 臨床検査科

²⁾ 順天堂医学部附属練馬病院 病理診断科

I. はじめに

聴覚障害児への早期支援はより良い言語発達をもたらすことが期待できる¹⁾。米国では聴覚障害を早期発見し支援するため、生後1ヶ月目までに新生児聴覚スクリーニング検査を実施、3ヶ月目までに精密検査で難聴を診断、6ヶ月目までに療養を開始する1-3-6ルールが提唱されている²⁾。

新生児聴覚スクリーニング検査には、自動聴性脳幹反応（automated auditory brainstem response：AABR）検査や耳音響放射検査が用いられており、聴覚障害の早期発見にはまずこれらの検査を行うことが重要である。東京都では新生児聴覚検査の普及を目指す取り組みとして、2019年4月より都内全域の市区町村で新生児聴覚検査の公費負担制度が開始され、当院においても同時期よりAABR検査を開始した³⁾。今回、当院臨床検査科で実施した新生児聴覚検査の現状

について報告する。

II. 対象

臨床検査科でAABR検査を実施した新生児1143名（2020年1月～2021年9月）を対象とした。対象はすべて産科の健常児であり、小児科の新生児には医師がAABR検査を実施したので本調査より除外した。

III. 方法

1. 運用方法

検査科では、当院で出生したすべての産科新生児に対して医師の依頼のもとAABR検査を実施している。検査依頼もれによる検査未実施がないように、検査の依頼がされてない児がいないかどうかを毎回確認し、依頼がない場合には医師に確認している。AABR検査は、まず異常なし（Pass）と要再検（Refer）を判定し、Referと

なった新生児には退院までの間に1回以上の再検査を行い、結果の確定は入院中に行う。祝休日や長期休暇日は検査を実施せず、原則外来での検査も実施していない。ただし、年末年始は休暇が長く、休暇中に出生し退院する児にはAABR検査が実施できないため、それらの児に対しては外来での検査日を設け検査を行っている。再検査でReferとなった新生児は耳鼻科外来へ紹介され、医師の判断で精密検査を行う。精密検査としてティンパノメトリー検査や耳音響放射検査、聴性脳幹反応（ABR）検査を実施している。検査機器は、ネイタスアルゴ3i（アトムメディカル社製）を2020年1月～2021年5月（1年4ヶ月間）まで使用し、その後エコスクリーンⅢシリーズ（日本光電社製）を2021年6月～9月（4ヶ月間）まで使用した。

2. 検討内容

1) 2020年1月～2021年9月にAABR検査を実施した1143名のAABR検査結果を調査し、偽陽性数（初回検査でRefer、再検査でPass）や要精査数（再検査でもRefer）などを算出した。

2) AABR検査でReferとなり精密検査を行った児の精密検査結果と精密検査にて難聴と診断された児の検査後の経過を調査した。

3) 生後、検査開始日による再検数（率）を調査し、検査開始日による再検率の差を統計解析した。なお、この調査の対象は2021年6～9月にエコスクリーンⅢシリーズを用いてAABR検査を実施した231名とし、統計解析には χ^2 検定を用いP値<0.05を有意水準とした。

IV. 結果

AABR検査を実施した1143名中65名がReferと判定され、そのうち10名が要精査となった。再検率は5.7%、偽陽性率は4.8%、要精査率は0.9%であった。AABR検査で要精査となり精密検査を行った10名のうち4名が難聴と診断され、内訳は両耳中等度難聴が2名、中耳炎による片耳軽度難聴が1名、片耳外耳道閉鎖が1名であった（図1）。2名の両耳中等度難聴者は生後6ヶ月目までに専門機関へ紹介され、中耳炎と外耳道閉鎖の新生児は当院耳鼻科や

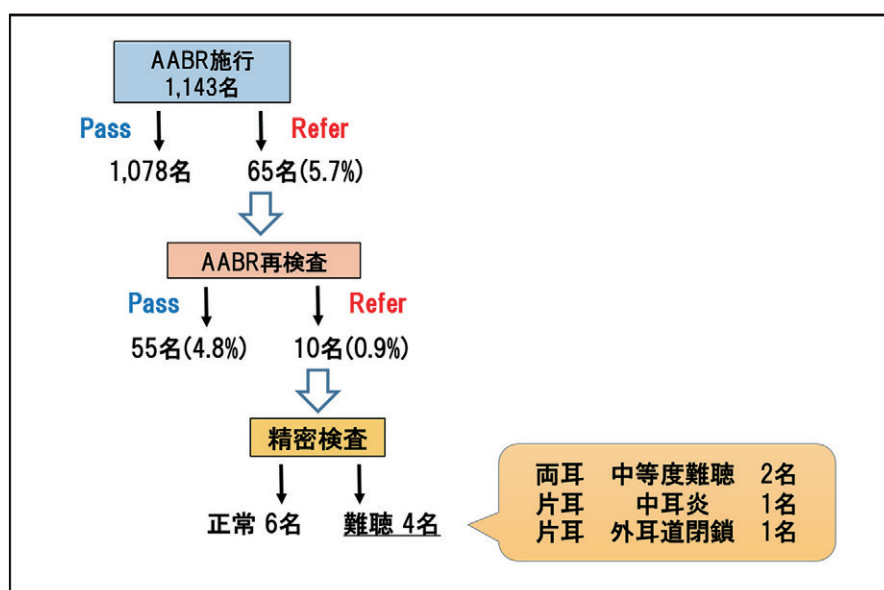


図1 AABR 検査結果

形成外科でフォローが行われた。

生後、検査開始日別の調査結果 231 名は、生後 1 日目が 131 名と最も多く、再検数（率）も 17 名（13.0%）と高かった。2 番目に再検率が高かったのは生後 0 日（9.5%）であり、生後 3 日以降は検査数も少なく再検率も 0% であった（表 1）。検査開始日による再検率の統計解析では X^2 値 2.10、P 値 0.55 となり、有意差は認められなかった（表 2）。

V. 考察

新生児の在院日数は経膈分娩が 6 日、帝王切開が 8 日となっていたが、コロナ禍による感染拡大防止、病床減少のため在院日数はどちらも 4 日に短縮された。当院の AABR 検査は、再検査を含めた結果確定を入院中に行う取り決めとしており、入院期間の短縮は AABR 検査可能日数の短縮となった。AABR 検査は出生直後に行うと耳の中の羊水貯留や胎脂閉塞が原因で偽陽性となることが多く、羊水や胎脂が抜けるのには数時間から数日を要するため、再検査を回避するには生

後 1 日以降での実施が望ましいとされている^{4) 5)}。また、検査機器を保有している分娩施設においては、初回検査はおおむね生後 3 日以内に実施することが推奨されている³⁾。しかし、当院の短縮された入院期間と休日による検査不可を考慮すると、入院中の検査終了のためにはより早くの検査開始が必要となっており、時間的余裕がない。そのため、新生児の状態が安定していることが確認できれば、再検査が多いことを承知の上で生後 0 日でも検査を実施している。

今回の調査では、生後 0 日でも Pass となる新生児が多く、検査開始日による再検率に有意差はなかった。また、生後 0 日での検査を含めた全体の偽陽性率は 4.8%、要精査率は 0.9% に留まり、報告されている偽陽性率 0.6 ~ 4.7%、要精査率 0.2 ~ 3.2% と同等の数値であった⁶⁾。これらにより、生後 0 日でも十分検査可能であることが示唆された。今回の対象には生後約 4 時間で Pass となった例も含まれており、生後 0 日で AABR 検査を実施することは結果の早期確定に有用であると考える。

今回、精密検査となった新生児の半数以上は聴

表 1 生後検査開始日別の検査結果

生後検査開始日	検査数	初回Pass	初回Refer (再検率)	再検査Pass (偽陽性率)	再検査Refer (要精査率)
0日	21名	19名(90.5%)	2名(9.5%)	2名(9.5%)	0名(0%)
1日	131名	114名(87.0%)	17名(13.0%)	17名(13.0%)	0名(0%)
2日	64名	58名(90.6%)	6名(9.4%)	3名(4.7%)	3名(4.7%)
3日	11名	11名(100%)	0名(0%)	-	-
4日	4名	4名(100%)	0名(0%)	-	-
合計	231名	206名(89.2%)	25名(10.8%)	22名(9.5%)	3名(1.3%)

表 2 生後検査開始日別の再検数（率）の統計解析（ X^2 検定クロス集計表）

	初回検査日齢				
	0日	1日	2日	3日	合計
再検あり	19 (18.7)	114 (116.6)	58 (57.0)	11 (9.8)	202
再検なし	2 (2.3)	17 (14.4)	6 (7.0)	0 (1.2)	25
合計	21	131	64	11	227

* 期待度数

力正常という結果であり、AABR 検査で要精査となったからといって必ずしも聴覚障害があるとは限らない。そのため、家族への不安を与えない説明が重要である。AABR 検査は簡便に行える一方、新生児の状況により偽陽性が起こる場合があり、その原因としては耳の中の羊水貯留や胎脂閉塞のほか、体動による筋電妨害や電極の接触抵抗値の高さなどが知られている⁴⁾。知識を得た検査者が検査を実施し、検査状況をふまえて結果の妥当性を判断することは精度の高い検査を可能とし、不必要な精密検査の減少や保護者へ不安を与えないことへつながる。

VI. 結語

当院の新生児聴覚検査の現状について報告した。当院では 1-3-6 ルールに基づいた円滑な聴覚支援を実施している。コロナ禍による検査可能日数短縮の影響により、当院では生後 0 日でも AABR 検査を実施しているが、生後 0 日の検

査は十分可能であり、結果の早期確定に有用である。

文献

- 1) Yoshinaga-Itano C, et al: Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics*, 102:1161-1171, 1998.
- 2) Joint Committee on Infant Hearing: "Year 2000 Position Statement. Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs," *Pediatrics*, 106:798-817, 2000.
- 3) 東京都福祉保健局 少子社会対策部 家庭支援課: 新生児聴覚検査実務の手引, 2020 年 4 月.
- 4) 厚生労働科学研究 子ども家庭総合研究事業「新生児聴覚スクリーニングの効果的実施および早期支援とその評価に関する研究」班: 新生児聴覚スクリーニングマニュアル.
https://www.jaog.or.jp/sep2012//JAPANESE/jigyo/JYOSEI/shinseiji_html/shi-3.html (2021 年 2 月 1 日アクセス)
- 5) 田中恭子, 他: 市中病院における新生児聴覚スクリーニングと精密検査の検討. *日耳鼻*, 119:187-195, 2016.
- 6) 穴戸紀貴, 他: 当院における自動聴性脳幹反応 (AABR) 検査の検査日齢についての検討, *北臨技会誌*, 18 巻 2 号: 14-17, 2020.

Corynebacterium 属 2 菌種による 両側肉芽腫性乳腺炎の 1 例

富井 康明¹⁾ 吉川 尚実¹⁾ 山田 智¹⁾ 小川 勝¹⁾

1) 愛育病院 臨床検査科

要 旨

症例は 40 代女性。右乳房痛を主訴に当院乳腺外科を受診した。膿瘍を認めたため、ドレナージが施行され、Cefaclor およびプレドニンが処方された。左乳房にも膿瘍が認められ、両側肉芽腫性乳腺炎の診断となり、ドレナージが施行され、Cefaclor およびプレドニンが処方された。膿瘍からのグラム染色では多数の白血球とグラム陽性桿菌が認められた。培養検査では羊血液 / ウマチョコレート寒天培地に非溶血で灰白色のコロニーを認めた。質量分析による同定検査により右乳房からは *Corynebacterium kroppenstedtii* と同定され、左乳房からは *Corynebacterium tuberculostrictum* と同定された。脂質好性 *Corynebacterium* には脂溶性の抗菌薬の使用が望ましく、培養検査や薬剤感受性検査では培養期間の延長や脂質を添加した培地を用いることが重要である。

キーワード

Corynebacterium kroppenstedtii, *Corynebacterium tuberculostrictum*, 脂質好性 *Corynebacterium*, 両側肉芽腫性乳腺炎

I. 序文

乳腺炎の起因菌としては *Staphylococcus aureus*, Coagulase Negative Staphylococci, viridans Streptococci などが一般的である¹⁾。近年, *Corynebacterium* 属による乳腺炎の報告がみられ, 本邦では *Corynebacterium kroppenstedtii* による報告^{2)~4)} が多いが,

Corynebacterium tuberculostrictum による乳腺炎も数例であるが報告^{5) 6)} されている。

今回, 我々は再発を繰り返した両側肉芽腫性乳腺炎患者の膿瘍から *C. kroppenstedtii* および *C. tuberculostrictum* を分離・同定した症例を経験したので報告する。

Ⅱ．症例

患者：40代，女性

主訴：右乳房痛

基礎疾患：なし

既往歴：20XX年の妊娠時に妊娠糖尿病
(GDM)

妊娠・出産歴：妊娠3回，出産2回

現病歴：20XX年12月4日に右乳房に疼痛が出現したため当院乳腺外科外来を受診し，右B領域に発赤を認めた。また，右乳頭直下からB領域にかけて腫瘍を認めたため，乳腺炎と診断し，Cefaclor (CCL) 250 mg が7日間処方された。右乳房より採取した膿瘍の細胞診検査および培養検査を行い，同月11日にも右乳房より膿瘍を採取し，培養検査を行った。膿瘍の増大を認めたため同月18日にドレナージを行い，同月22日から翌年の1月22日までプレドニンの内服を行った。用量は12月22日から28日まで10 mg，12月29日から1月7日まで5 mg，1月8日から2.5 mg と減量を行った。翌年の1月29日に左B領域に発赤を認めたため，採血を行い，プレドニンの内服を再開した。用量は2月4日まで10 mg，2月5日から2月18日まで5 mg，2月19日から2.5 mg と減量し，3月

4日で内服を終了した。2月19日に左B領域に膿瘍を認めたため両側肉芽腫性乳腺炎と診断され，左B領域の切開洗浄と培養検査を行い，CCL 250 mg が7日間処方された。同月20日には左側乳房にペンローズドレーンを挿入した。3月4日には左側創部に膿瘍が認められたため培養検査を行った。5月13日には左乳房の肉芽および右乳房の膿瘍は少量残っているが，改善傾向にあるため，経過観察として治療を終了した。

1．検査所見

超音波検査 (図1)：12月4日に行った超音波検査では右B領域に膿瘍が認められた。2月19日行った超音波検査では左B領域に膿瘍が認められた。

血液検査 (表1)：1月29日の外来受診時の採血データでは，CRP が1.24 mg/dL と上昇を認めた。

細胞診検査：外観は膿瘍成分。少量の赤血球と多数の好中球中心の炎症細胞を認めるのみで，上皮細胞由来の成分は認められず，悪性所見は認められなかった。以上の所見より乳腺炎と診断した。

(右乳房)



(左乳房)

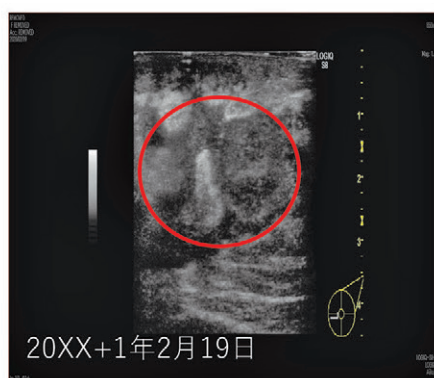


図1 超音波検査所見

表1 検体検査所見（外来受診時）

項目名	結果値	項目名	結果値
T-BIL	0.3	Ca	9.3
AST	36	Na	137
ALT	19	K	4.0
ALP_JS	230	Cl	104
LDH_JS	152	CRP	1.24
GGT	15		
CK	96	WBC	8530
T-CHO	185	RBC	472×10^4
HDL-C	56	HB	11.5
LDL-C	114	Ht	37.1
TG	180	PLT	42.1×10^4
BUN	14.9		
CRE	0.64		

Ⅲ. 細菌学的検査

1. 顕微鏡学的検査

12月11日に採取した右乳腺膿瘍穿刺液および3月4日に採取した左乳腺膿瘍穿刺液のグラム染色からはグラム陽性桿菌と白血球を認めた。菌体の形状は小さく短めの短桿菌で *Corynebacterium* 属の特徴であるV字型の形態も確認された。

2. 培養検査

バイメディア羊血液寒天培地 M58/ウマチョコレート寒天培地（栄研化学）を5%炭酸ガス下で、ドリガルスキー改良寒天培地（日水製薬）およびクロモアガーカンジダ培地（関東化学）を好気条件下で、ABHK/BBE寒天培地（日水製薬）を嫌気条件下でそれぞれ35℃、48時間培養した。すべての検体で48時間培養後にバイメディア羊血液寒天培地 M58/ウマチョコレート寒天培地にて非溶血で灰白色の直径1mm程度のコロニーを認めた。ドリガルスキー改良寒天培地およびクロモアガーカンジダ培地では発育は認められなかった。ABHK/BBE寒天培地ではABHK寒天培地で灰白色の直径1mm程度のコロニーを認めたが、BBE寒天培地には発育しなかった。

3. 同定検査

発育したコロニーのグラム染色を実施したところ、*Corynebacterium* 属特有の形態が確認されたため、質量分析による同定検査を実施した。12月4、11日に採取した右乳腺膿瘍からは *C. kroppenstedtii*（VITEK MS: ビオメリュー・ジャパン株式会社、信頼値99.9）と同定された。2月19日、3月4日に採取した左乳腺膿瘍からは *C. tuberculo-stearicum*（VITEK MS: ビオメリュー・ジャパン株式会社、信頼値99.9）と同定された。

4. 薬剤感受性検査

RAISUS S4（日水製薬）のライサス「ニッスイ」RSMSEプレート（日水製薬）を用いて、ニッスイチューブMHB（日水製薬）にサブリメントRS「ニッスイ」（日水製薬）を添加後、Clinical Laboratory Standard Institute（CLSI）のM45-3rd Ed⁷⁾ に準拠した微量液体希釈法で測定した。*C. kroppenstedtii* はMIC値の判定が可能であったが、*C. tuberculo-stearicum* では発育が認められなかったため、CLSIのM45-A⁸⁾ に準拠したディスク法で測定した（表2）。

次に、脂質好性の *Corynebacterium* 属であることから、菅原ら³⁾の方法を参考にして薬剤感受性試験を行った。ニッスイチューブMHBにTween 80を1滴加え、35℃で1時間放置したブロスを用いて、上記のCLSI法に準拠して測定を行った（表3、表4）。

Ⅳ. 考察

肉芽腫性乳腺炎は乳癌と類似した画像所見を認め、組織球や好中球などの炎症細胞の浸潤を特徴とする良性疾患である⁹⁾。*Corynebacterium* 属による肉芽腫性乳腺炎との関連性を指摘している報告もあり、その多くが *C. kroppenstedtii* を

表2 薬剤感受性検査結果（24時間判定）

<i>C. kroppenstedtii</i>			<i>C. tuberculostearicum</i>	
薬剤名	MIC値 (μg/mL)	SIR判定	薬剤名	SIR判定
ABPC	0.5	－	PCG	S
ABPC/SBT	≤2	－	CTRX	S
CEZ	0.5	－	CFPM	S
IPM	≤0.25	－	IPM	S
GM	≤1	S	GM	S
ABK	≤0.25	－	EM	R
EM	≤0.5	S	CLDM	R
CAM	≤0.25	－	LVFX	R
CLDM	≤0.12	S	MINO	S
LVFX	0.5	－		
MINO	0.5	－		
VCM	0.75	S		
TEIC	≤0.5	－		
LZD	0.5	S		
ST	1	S		
QPR/DPR	≤1	S		

表3 *C. kroppenstedtii* の薬剤感受性検査結果

薬剤	<i>C. kroppenstedtii</i>			
	24hr		48hr	
	未添加※	添加※	未添加※	添加※
ABPC	0.5	≤0.25	≤0.25	≤0.25
ABPC/SBT	≤2	≤2	≤2	≤2
CEZ	1	0.5	1	0.5
IPM	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25
GM	≤1	≤1	≤1	≤1
ABK	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25
EM	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5
CAM	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25
CLDM	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125
LVFX	0.25	0.25	0.25	0.25
MINO	0.25	0.5	0.5	1
VCM	0.5	0.5	0.75	0.75
TEIC	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5
LZD	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25
ST	≤0.25	0.5	0.5	≤0.25
QPR/DPR	≤1	≤1	≤1	≤1

※Tween80添加の有無、数値はMIC値 (μg/mL) を示す

起炎菌として報告されている^{2)~4)}。*C. tuberculostearicum* を起炎菌とした報告は2例と少ない。また、肉芽腫性乳腺炎の治療には一般的にステロイド投与が行われ、不応例には外科的切除を行うことが多い。しかし、ステロイド投与や外

科的切除を行っても、再発を繰り返す症例も多く明確な治療法が確立されていない。さらに、脂質好性 *Corynebacterium* が検出された場合には水溶性の抗菌薬であるペニシリン系やセフェム系などでは期待される治療効果が得られないため、

表 4 *C. tuberculostearicum* の薬剤感受性検査結果

薬 剤	<i>C. tuberculostearicum</i>			
	24hr		48hr	
	未添加※	添加※	未添加※	添加※
ABPC	NG	<=0.25	<=0.25	<=0.25
ABPC/SBT	NG	<=2	<=2	<=2
CEZ	NG	<=0.25	<=0.25	<=0.25
IPM	NG	<=0.25	<=0.25	<=0.25
GM	NG	<=1	<=1	<=1
ABK	NG	<=0.25	<=0.25	<=0.25
EM	NG	>4	1.0	>4
CAM	NG	>8	<=0.25	>8
CLDM	NG	>2	>2	>2
LVFX	NG	2.00	4.00	2.00
MINO	NG	0.5	<=0.125	1
VCM	NG	0.5	0.75	0.50
TEIC	NG	<=0.5	<=0.5	<=0.5
LZD	NG	1.0	0.5	1.0
ST	NG	2.0	2.0	2.0
QPR/DPR	NG	<=1	<=1	<=1

※Tween80添加の有無，数値はMIC値（ $\mu\text{g/mL}$ ）を示す

脂溶性の抗菌薬であるマクロライド系やニューキノロン系などによる治療が望ましいとされている⁹⁾。

脂質好性 *Corynebacterium* の分離培養や薬剤感受性試験では脂質成分が重要であり，通常はコロニー形成に 2 ～ 3 日を要するが Tween 80 を添加した培地では 24 時間でコロニーを形成したと報告されている^{10) 11)}。本症例の菌株も Tween 80 の添加と未添加とでは添加した培地の方が 0.5 mm 程度大きなコロニーを形成し，培養時間も 1 日程度短くなった。薬剤感受性試験においても Tween 80 をブロスに未添加の場合，*C. tuberculostearicum* において 24 時間後では発育が認められず MIC 値の判定ができなかったが，48 時間後では MIC 値の判定を行うには発育は弱いものの発育を認めた。ブロスに Tween 80 を添加した方法では，両菌株で 24 時間後に MIC 値を判定するに十分な発育が認められ，48 時間後の MIC 値と大きな差が認められなかった。よって，ブロスに Tween 80 を添加した場合は 24 時間後の MIC 値の判定が可能

であると思われる。ただし，Tween 80 が各薬剤におよぼす影響が十分に検討されていないため，参考値として抗菌薬の選択に活用してもらう必要がある。

本症例では脂質好性 *Corynebacterium* が検出されたにもかかわらず，水溶性であるセフェム系の薬剤が投与されたことや長い期間にわたりステロイドが投与されたことにより治療に時間を要してしまい，結果的にドレナージにより症状が改善された症例であった。

乳腺など脂質に富む検体から脂質好性 *Corynebacterium* が検出された時は，使用する抗菌薬やステロイドの投与に関して，臨床と連絡をはかることが重要である。また，検査を行う際には脂質を添加した培地やブロスの使用などを検討する必要があると考える。

文献

- 1) 福島和子ほか：乳腺炎．産婦人科治療，90：708-710，2005
- 2) 重松英朗ほか： *Corynebacterium kroppenstedtii* 感染にて発症した肉芽腫性乳腺炎の 1 例．日臨外会

- 誌, 69 : 3069-3073, 2008
- 3) 菅原芳秋ほか：再発を繰り返した *Corynebacterium kroppenstedtii* による乳腺炎の 1 症例. 日臨微誌, 22 : 161-166, 2012
 - 4) 森光華澄ほか： *Corynebacterium kroppenstedtii* 感染が確認された肉芽腫性乳腺炎の 1 例. 日臨外会誌, 74 : 2679-2684, 2013
 - 5) 金沢 亮ほか： *Corynebacterium tuberculostearicum* 感染による肉芽腫性乳腺炎の 1 例. 日臨外会誌, 76 : 2095-2099, 2015
 - 6) 北川大輔ほか： *Corynebacterium tuberculostearicum* による難治性乳腺炎の 1 症例. 日臨微誌, 28 : 126-131, 2018
 - 7) Clinical and Laboratory Standards Institute. 2016. Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria, approved guideline Third Edition. CLSI document M45-3rd ed, 24-26
 - 8) Clinical and Laboratory Standards Institute. 2006. Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria, approved guideline CLSI document M45-A
 - 9) 大楠清文：臨床微生物検査実践ガイド. MEDICAL TECHNOLOGY 別冊, 31-38, 医歯薬出版, 東京, 2013
 - 10) Otsuka Y *et al.* : *Corynebacterium resistens* sp. nov., a new multidrug resistant coryneform bacterium isolated from human infections. J Clin Microbiol, 43 : 3713-3717, 2005
 - 11) Riegel P *et al.* : *Corynebacterium argentoratense* sp. nov., from the human throat. Int J Syst Bacteriol, 45 : 533-537, 1995

Original Article

A case of bilateral granulomatous mastitis caused by two *Coryne-bacterium* species

Yasuaki TOMII¹⁾ Naomi YOSHIKAWA¹⁾ Tomo YAMADA¹⁾ Masaru OGAWA¹⁾

1) Department of Clinical Laboratory, Aiiiku Hospital
1-16-10 Shibaura, Minato-ku, Tokyo 105-8321, Japan

Summary

The case was a female in her 40 s who presented our hospital because of right breast pain. Since abscesses were found in the right and left breasts, drainage was performed and cefaclor and prednisolone were prescribed. Gram stain from the abscess showed leukocytes and Gram-positive rods. Culture tests revealed grayish white, non-hemolytic colonies on the blood agar. Identification test by mass spectrometry identified *Corynebacterium kroppenstedtii* from the right breast and *Corynebacterium tuberculostearicum* from the left breast. It is desirable to use lipophilic antibacterial agents for lipophilic *Corynebacterium*. It is important to extend the culture period and use a medium containing lipids in culture tests and drug susceptibility tests.

Key words: *Corynebacterium kroppenstedtii*, *Corynebacterium tuberculostearicum*, lipophilic *Corynebacterium*, bilateral granulomatous mastitis

心電図検査における 緊急連絡基準の現状

松本 彩花¹⁾ 関根 晴香¹⁾ 秋田 直美¹⁾ 中村 香代子¹⁾
石井 清¹⁾ 小倉 加奈子^{1) 2)} 井上 健司³⁾

- ¹⁾ 順天堂医学部附属練馬病院 臨床検査科
²⁾ 順天堂医学部附属練馬病院 病理診断科
³⁾ 順天堂医学部附属練馬病院 循環器内科

I. はじめに

当院では心電図検査に緊急連絡基準（以下、基準）（図1）を設けており、患者の自覚症状の有

無にかかわらず、基準に合致した場合担当医師に連絡を行う運用になっている。自覚症状がない場合でも、緊急性の高い心電図異常がみられることがあるため、心電図検査を行っている技師はその心電図波形が緊急性のあるものか否かを判断し、

当院の緊急連絡基準

※比較する心電図波形がない場合は全例報告

1. 心筋梗塞波形を疑う所見
ST上昇（隣接する2つ以上の誘導でJ点から上に凸の上昇、V1-4誘導2.0mm以上、他誘導1.0mm以上、鏡面変化を伴う）、初発の異常Q波、冠性T波
2. 重篤な不整脈
 - 1) 致死性不整脈
心室細動、心室頻拍（3連発以上）、トルサード・ポアンツ、高度房室ブロック、完全房室ブロック、洞不全症候群（洞停止3秒以上、徐脈頻脈症候群を疑う波形）
 - 2) 準致死性不整脈
WPW症候群における頻脈性心房細動（偽性心室頻拍）、心房粗動の2対1伝導、Mobitz II型第2度房室ブロック
 - 3) 心拍数130回以上の頻脈、心拍数40回以下の徐脈
3. 胸痛を伴ったST-T変化、無症状でも著明なST-T変化
安静時心電図検査では巨大陰性T波、前回より著明なST低下や陰性T波
運動負荷心電図検査では1mm以上のST上昇、V4～6誘導の1mm以上のST低下（下降傾斜型、水平型）
4. 胸痛、動悸、めまいなど患者から強い症状の訴え

図1 当院の緊急連絡基準

迅速に臨床へ報告する必要がある。しかし技師の経験には差があり、すべての技師が迅速に判断することは困難である。そこで当院では、経験にかかわらず、緊急性のある波形かどうかを的確に判断することが可能となるよう基準の設定を行い運用している。基準の作成については、循環器内科医師と十分に協議の結果設定した。大筋らは、緊急連絡する心電図所見をマニュアル化することにより、検者間で統一した見解のもと迅速な対応ができるようになった¹⁾と述べており、基準設定の有用性を報告している。今回、当院の基準に合致した症例を過去 10 年間の報告資料を基に追跡調査したので報告する。また、当院での臨床医への情報伝達の取り組みについても紹介する。

Ⅱ．対象と方法

過去 10 年間（2011 年 10 月～2021 年 9 月）当院で施行された心電図検査 29 万 4651 例のうち、基準に合致し、担当医師に緊急連絡を要した 129 例（全体の 0.044%，6～95 歳，中央値 72 歳，男性 87 名，女性 42 名）を対象に調査した。

まず、129 例を有症候群と無症候群に分類した。有症候群は検査当日の自覚症状が軽度から重度認められた場合とし、無症候群は検査時に自覚症状をまったく認めなかった場合とした。

次に報告があった異常波形を ST 変化，陰性 T 波，徐脈性不整脈，頻脈性不整脈，所見なしに分類し，有症候群，無症候群と追加検査・処置，診断で比較した。徐脈性不整脈は房室ブロック，洞性徐脈，洞停止，頻脈性不整脈は心室頻拍，発作性上室性頻拍，頻脈性心房細動とした。

Ⅲ．結果

緊急連絡を要した 129 例のうち，有症候群は 67 例（51.9%），無症候群は 62 例（48.1%）であった（図 2）。

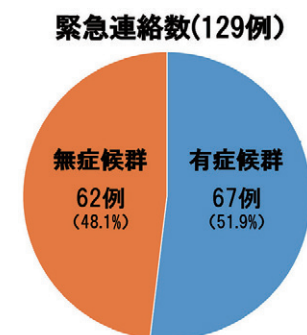


図2 有症候群と無症候群の比較

1. 基準に合致した代表的な異常所見の例数

最も多く観察された異常所見は，ST 変化で 61 例（47.3%）であった。61 例の内，安静時心電図（以下，安静時）では有症候群 21 例，無症候群 10 例で，運動負荷心電図（以下，運動負荷）では有症候群 17 例，無症候群 13 例であった。次に陰性 T 波と徐脈性不整脈がともに 23 例（17.8%）で，陰性 T 波は安静時で有症候群 3 例，無症候群 18 例，運動負荷で有症候群 1 例，無症候群 1 例であった。徐脈性不整脈は安静時のみで有症候群 14 例，無症候群 9 例であった（図 3）。

2. 報告した各異常波形の追加検査・処置と診断

安静時における ST 変化 31 例のうち，最も行われた追加検査は冠動脈造影（以下，CAG）で 25 例であった。追加検査・処置を行った結果診断は冠動脈疾患が 25 例で最も多かった。運動負荷における ST 変化 30 例も安静時と同様に最も行われた追加検査は CAG で 23 例であった。診断も同様に冠動脈疾患が 25 例で最も多かった。安静時における陰性 T 波 21 例のうち，最も行

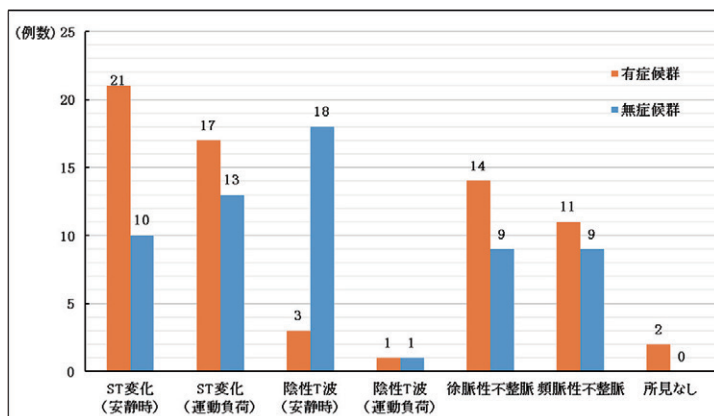


図3 緊急連絡基準に合致した代表的な異常所見の例数

表1 各異常波形の追加検査・処置と診断

	検査・処置	診断	有症候群	無症候群
ST変化 (安静時)	冠動脈造影	冠動脈疾患	16	7
		その他	2	0
	エコー	冠動脈疾患	0	1
		診断なし	0	2
	その他	冠動脈疾患	1	0
		その他	2	0
ST変化 (運動負荷)	冠動脈造影	冠動脈疾患	15	6
		診断なし	0	2
	エコー	冠動脈疾患	0	2
		冠動脈疾患	0	2
	その他	その他	2	1
		その他	2	0
陰性T波 (安静時)	冠動脈造影	冠動脈疾患	3	6
		たこつぼ心筋症	0	1
	エコー	冠動脈疾患	0	1
		たこつぼ心筋症	0	2
		左室肥大	0	1
		診断なし	0	3
	その他	冠動脈疾患	0	2
		たこつぼ心筋症	0	2
陰性T波 (運動負荷)	冠動脈造影	冠動脈疾患	1	1

	検査・処置	診断	有症候群	無症候群
徐脈性不整脈	ペースメーカー 植込み	洞不全症候群	3	2
		完全・高度房室ブロック	7	3
	経過観察	洞不全症候群	2	0
		診断なし	1	3
	休薬	洞不全症候群	1	1
		洞不全症候群	1	1
頻脈性不整脈	投薬	心房細動	5	3
		心室頻拍	0	1
		心不全	1	0
	アブレーション	心房細動	2	0
		心室頻拍	1	0
		冠動脈疾患	1	1
	その他	心室頻拍	0	2
		心房細動	0	1
		診断なし	0	1
		経過観察	1	0
所見なし	透折	うっ血性心不全	1	0
	なし	なし	1	0

われた追加検査はCAGで10例であった。診断は冠動脈疾患が12例で最も多かった。運動負荷における陰性T波の2例は、いずれもCAGが行われ、冠動脈疾患と診断された。徐脈性不整脈23例では、ペースメーカー植込みが最も多く行われ15例であった。診断は完全・高度房室ブロックが10例で最も多く、次いで洞不全症候群が5例と多かった。頻脈性不整脈20例のうち、10例にワソラン、ジゴキシン等の投薬が行われ、心房細動が12例で最も多かった。有症候群で心電図に異常所見が認められなかったものは2例であった。1例はうっ血性心不全と診断、人工透析が行われ、もう1例は検査・処置は行われず、診断もされなかった(表1)。

IV. 考察

当院で設定した基準について調査した結果、緊急連絡した全129例のうち約半数は循環器内科以外の診療科の手術前検査やスクリーニング検査であった。小室は頻脈性不整脈が38%、徐脈性不整脈が38%、虚血性変化が20%であり、90%が循環器内科や心臓外科受診患者であった²⁾と報告している。当院は所在地近隣の未治療の患者が来院することや手術前検査やスクリーニング検査が多いため、小室の施設と比較し虚血性変化が多いのではないかと考える。また、自覚症状の有無で比較した結果は同等数であった。患

者の訴えは多様であり、技師の経験年数の差により有用な情報を汲み取ることが困難な場合もあるため、基準を設定し波形を速やかに確認することで症状を汲み取ることができなかった場合でも医師に報告することが可能になり、早期診断に繋がると考える。

異常波形ごとの比較では、安静時のST変化、陰性T波、徐脈性不整脈で有症候群と無症候群の間に差がみられ、安静時のST変化は有症候群が約2倍であった。冠動脈血流が低下すると心筋拡張不全が生じ、収縮不全に引き続き心電図変化が認められ、最後に胸痛が出現すること³⁾や安定型狭心症の40%以上の患者は無症候性であり⁴⁾、特に高齢者や糖尿病患者に多くみられる⁵⁾ことが報告されているため、症状の有無にかかわらず基準に合致した場合は臨床へ速やかに連絡することが必要である。安静時の陰性T波は無症候群が多く、冠動脈疾患、たこつぼ心筋症といった診断がされた。一般市民を対象とする疫学調査では、心電図でST下降や陰性T波が認められる被験者は、それらの所見がない被験者に比べて予後不良である（冠動脈疾患発症や死亡のリスクが高い）⁶⁾という報告があり、今回の調査では陰性T波は無症候群が有症候群に比べ多かったが、無症状でも速やかに連絡することで患者の予後改善に寄与できる。

徐脈性不整脈は有症候群が多く、ペースメーカー

適応となりうる。房室ブロックでもっとも重要なのはブロックにともなう徐脈に起因する症状の有無である⁷⁾。洞不全症候群においても、症状のない洞性徐脈にはペースメーカー植え込みの適応はないが、失神は骨折などの事故の原因となる。一次性の洞結節機能低下に基づく徐脈、洞房ブロック、洞停止、あるいは運動時の心拍応答不全により現れる症状（失神、痙攣、眼前暗黒感、めまい、息切れ、易疲労感、心不全など）を把握することが重要であり⁷⁾、検査時に自覚症状を訴えない場合でも、精査や綿密な問診、定期フォローが必要となる場合があるため症状にかかわらず連絡することが重要である。

V. 情報伝達における取り組み

当院では基準に合致した場合の報告方法としてSBAR（図4）を導入している。SBARはSituation, Background, Assessment, Recommendationの頭文字をとったもので「状況、背景、判断、提案」を意識して伝える手法であり、コミュニケーション能力を向上させるトレーニングツールである。相手に分かりやすく的確に伝えることは、コミュニケーションにおいて必要不可欠であり、SBARという手法により重要な情報を的確に伝えることができる。心電図室で



図4 緊急連絡基準合致時の報告方法

は、S（現在の心電図変化）、B（患者の自覚症状）、A（心電図変化と症状から予想される所見）、R（移動形態の変更など臨床への提案）という流れで報告している。赤城らはSBARを用いることにより、医師の評価において「正確性」「明確性」「簡潔性」それぞれが向上したと言える⁸⁾と述べている。当院もSBARを用いることにより臨床への確な情報伝達が可能となり、成果を上げている。

VI. 結語

今回の調査では、有症候群と無症候群はおおよそ同等数であり、虚血性変化が最も多かった。基準を用いることにより症状の有無や経験にかかわらず臨床へ迅速に連絡することが可能となり、疾患の早期発見・早期治療に寄与する。また医師への情報伝達にSBARを導入したことで情報を的確に伝えることができる。

参考文献

- 1) 大脇豊美, 浅井さとみ, 宮地勇人: 当院における心電図検査の緊急連絡（パニック値）の取り組み, *Medical Technology* 46 (11): 1130-1134, 2018.
- 2) 小室貴子: 東京大学医学部附属病院—臨床検査医学の発展と医療人の育成に努め, 個々の患者に最適な医療を提供する, *臨床検査*; 60 (11): 1356-1360: 2016
- 3) 一般社団法人 日本臨床検査技師会: JAMT 技術教本シリーズ 循環機能検査技術教本. 264, 株式会社 じほう, 東京, 2018
- 4) Deedwania PC, Carbajal EV: Silent myocardial ischemia. A clinical perspective. *Arch Intern Med*, 1991;151 (12): 2373-2382, 1991
- 5) 日本循環器学会: 慢性冠動脈疾患診断ガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018_Yamagishi_tamaki.pdf, 2022/01/15
- 6) 秋山俊雄: VIII. ST 下降と陰性 T 波による心機能評価と予後の予測 秋山俊雄 心電図講義 ～心電図に含まれる予後推定情報～, *心電図* 32 (5): 449-474, 2013.
- 7) 日本循環器学会: 不整脈非薬物治療ガイドライン (2018 年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/07/JCS2018_kurita_nogami.pdf, 2022/12/03
- 8) 赤城達也: SBAR トレーニングを実践した状態報告の変化. *竹田綜合病院医学雑誌*, 44: 42-46, 2018

学術研修会記録

(6月～11月)

免疫血清検査研究班研修会

『免疫血清検査の基礎』 (初級研修会)

講 師：JCHO 東京山手メディカルセンター
桜庭 尚哉 技師
日 時：2022年8月2日(火)
18:30～19:40
場 所：Web 開催
出席者：都臨技会員 77 名
計 77 名
生涯教育点数：基礎-20 点

『ホルモン検査の概要と 測定にあたっての注意事項』

講 師：東京慈恵医科大学附属第三病院
中央検査部
阿部 正樹 技師
日 時：2022年11月9日(水)
18:30～19:40
場 所：Web 開催
出席者：都臨技会員 98 名
計 98 名
要 旨：本号 47 (47) 頁に掲載
生涯教育点数：専門-20 点

臨床化学・免疫血清検査研究班合同研修会

『免疫電気泳動と免疫固定法』

講 師：株式会社ヘレナ研究所
営業部企画課
宮下 真一 先生
日 時：2022年10月20日(木)
18:30～19:40
場 所：Web 開催
出席者：都臨技会員 90 名、賛助会員 1 名
他県会員 4 名
計 95 名
要 旨：本号 50 (50) 頁に掲載
生涯教育点数：専門-20 点

血液検査研究班研修会

質の良い検査を目指そう！血球検査

- ①『自動血球計数装置～血算測定の注意点～』
- ②『自動血球計数装置～白血球分画～』
- ③『普通染色の注意点』

講 師：①順天堂大学医学部附属順天堂医院
臨床検査部
由利 麻衣子 技師
②国立がん研究センター中央病院
臨床検査科
池田 千秋 技師
③日本大学医学部附属板橋病院
臨床検査部
出野 健 技師
日 時：2022年6月16日(木)
18:30～20:00
場 所：Web 開催
出席者：都臨技会員 221 名、非会員 1 名
計 222 名
生涯教育点数：基礎-20 点

質の良い検査を目指そう！凝固検査

- ①『スクリーニング検査と自動凝固検査測定装置』
- ②『分子マーカーの測定原理と注意点』
- ③『予期せぬ凝固時間の延長！あなたならどうしますか？』

講 師：①東京慈恵医科大学附属病院
中央検査部

吉田 美雪 技師

②東京都済生会中央病院

臨床検査科

大山 貴司 技師

③東京女子医科大学病院

中央検査部

田村 孝子 技師

日 時：2022年7月12日（火）

18：30～20：00

場 所：Web 開催

出席者：都臨技会員 121 名

計 121 名

要 旨：①本号 52（52）頁に掲載

②本号 53（53）～54（54）頁に掲載

③本号 55（55）～56（56）頁に掲載

生涯教育点数：基礎-20 点

微生物検査研究班研修会

『基礎から学ぼう感染症～ここがポイント！ 診断につながる微生物検査～』

①骨髄炎・関節炎・皮膚軟部組織感染症

②眼感染症・歯性感染症

講 師：①帝京大学医学部附属病院

石垣 しのぶ 技師

②国立国際医療研究センター病院

守屋 任 技師

日 時：2022年10月21日（金）

18：30～20：00

場 所：Web 開催

出席者：都臨技会員 124 名，賛助会員 5 名

非会員 2 名

計 131 名

要 旨：②本号 57（57）～61（61）頁に掲載

生涯教育点数：基礎-20 点

『病原真菌の最近の話題（高度病原菌， アスペルギルス，ムーコルについて）』

講 師：千葉大学真菌医学研究センター

微生物資源分野バイオリソース管理室

矢口 貴志 先生

日 時：2022年11月18日（金）

18：30～20：00

場 所：Web 開催

出席者：都臨技会員 118 名，賛助会員 2 名

計 120 名

生涯教育点数：基礎-20 点

遺伝子・染色体検査研究班研修会

『染色体検査について』

講 師：株式会社エスアールエル

遺伝子・病理部 染色体解析課

先天性疾患係

藤岡 梢 先生

日 時：2022年10月28日（金）

19：00～20：00

場 所：Web 開催

出席者：都臨技会員 53 名，その他 1 名

計 54 名

要 旨：本号 62（62）頁に掲載

生涯教育点数：専門-20 点

病理・細胞診検査研究班研修会

①『肺がんにおける
遺伝子マルチ検査の意義と実際』

②『肺癌の免疫染色
～染色オーダーの意図を知ろう～』

講 師：①国立国際医療研究センター病院

中央検査部門 臨床検査科

竹田 雄一郎 先生

②がん・感染症センター

東京都立駒込病院 病理科

小川 真澄 技師

日 時：2022年7月28日（木）

18：30～20：30

場 所：Web 開催

出席者：都臨技会員 123 名，その他 1 名

計 124 名

要 旨：①本号 76（76）～83（83）頁に掲載

②本号 84（84）～88（88）頁に掲載

生涯教育点数：専門-20 点

『細胞診標本の免疫染色 ～基礎とピットフォールについて～』

講 師：順天堂大学 人体病理病態学

青木 裕志 技師

日 時：2022年9月13日（火）

18：30～20：00

場 所：Web 開催

出席者：都臨技会員 90 名

計 90 名

要 旨：本号 89（89）頁に掲載

生涯教育点数：専門-20 点

『特別講習会 —細胞診スライドカンファレンス—』

講 師：病理・細胞診検査研究班 幹事

日 時：2022年10月8日（土）

14：00～18：00

場 所：Web 開催

出席者：都臨技会員 64 名，非会員 32 名

計 96 名

生涯教育点数：専門-20 点

輸血検査研究班研修会

『血液製剤の適正使用と取り扱いについて』

講 師：武蔵野赤十字病院 臨床検査部

森 威典 技師

日 時：2022年10月19日（水）

18：30～19：30

場 所：Web 研修会

出席者：都臨技会員 126 名

計 126 名

生涯教育点数：基礎-20 点

『臨床検査技師による タスク・シフト／シェアの取り組み』

講 師：養生会かしま病院 臨床検査科

飯ヶ谷 奈央子 技師

日 時：2022年11月16日（水）

18：30～19：30

場 所：Web 研修会

出席者：都臨技会員 78 名，他県会員 1 名

計 79 名

要 旨：本号 96（96）頁に掲載

生涯教育点数：専門-20 点

生理検査研究班研修会

『刺激の殿堂 成功させる術中神経 モニタリング技術の伝承』 —神経モニタリングを成功させるノウハウ—

講 師：奈良県立医科大学附属病院

中央手術部

高谷 恒範 技師

日 時：2022年6月14日（火）

19：30～20：30

場 所：Web 開催

出席者：都臨技会員 80 名，非会員 1 名

計 81 名

要 旨：本号 98（98）頁に掲載

生涯教育点数：専門-20 点

『刺激の殿堂 術中神経モニタリング 領域における当院の取り組み ～基礎からタスクシフト～』

講 師：金沢大学附属病院 検査部

中出 祐介 技師

日 時：2022年10月13日（木）

19：30～20：30

場 所：Web 開催

出席者：都臨技会員 59 名，非会員 1 名

計 60 名

要 旨：本号 107（107）頁に掲載

生涯教育点数：専門-20 点

『胸部レントゲン写真を見てみよう！ ～臨床検査技師が知って得する知識～』

講 師：東京大学医学部附属病院

検査部

渡邊 広祐 先生

日 時：2022年11月7日（月）

19：00～21：30

場 所：Web 開催

出席者：都臨技会員 238 名，非会員 1 名

計 239 名

要 旨：本号 109（109）頁に掲載

生涯教育点数：専門-20 点

臨床検査情報システム研究班研修会

『みんなどうしてる？内部監査 vol.1』

①東京医科大学病院の場合

②杏林大学医学部付属病院の場合

講 師：①東京医科大学病院 中央検査部

古谷 弘一 技師

②杏林大学医学部付属病院 臨床検査部

佐藤 英樹 技師

日 時：2022年10月26日(水)

19:00～20:00

場 所：Web開催

出席者：都臨技会員108名

計108名

要 旨：①本号112(112)～114(114)頁に掲載

②本号115(115)～117(117)頁に掲載

生涯教育点数：基礎-20点

公衆衛生検査研究班研修会

『学会発表の際に知っておきたい統計学：データ解析の基礎』

講 師：相模女子大学栄養科学部管理栄養学科

公衆衛生学研究室・昭和大学医学部

衛生学公衆衛生学講座

落合 裕隆 先生

日 時：2022年9月14日(水)

19:00～20:00

場 所：Web開催

出席者：都臨技会員162名

計162名

要 旨：本号118(118)頁に掲載

生涯教育点数：基礎-20点

一般検査研究班研修会

一般検査スキルアップ Zoom 研修会

①『分担しよう！寄生虫検査』

②『体腔液の診断ポイント・メイ・ギムザ染色でどこまで診断出来るか』

③『脂肪を含有する細胞の交通整理！』

④『尿検査から分かる小児の腎疾患の病態』

⑤『参加型尿沈渣フォトクイズ』

講 師：①北陸大学 医療保健学部

松村 隆弘 技師

②豊橋市民病院

内田 一豊 技師

③東京女子医科大学病院

横山 貴 技師

④日本大学医学部

小児科学系小児科学分野

諸橋 環 先生

⑤日本医科大学付属病院 臨床検査部

小林 紘士 技師

日本医科大学多摩永山病院

小木曾 菜摘 技師

日 時：2022年10月16日(日)

13:00～19:00

場 所：Web開催

出席者：都臨技会員100名、非会員39名

計139名

生涯教育点数：専門-20点

免疫血清検査研究班研修会—要旨

『ホルモン検査の概要と

測定にあたっての注意事項』

■開催日：2022年11月9日（水）

■講師：東京慈恵医科大学附属第三病院
中央検査部
阿部 正樹

■生涯教育点数：専門-20点

I. はじめに

今回はホルモン検査の概要と日常検査の現場で定量測定されるホルモンを中心にピットフォールの内容も含め、測定にあたっての注意事項を解説する。

II. ホルモン生理学

1) ホルモンとは

世界で最初に発見されたホルモンは、1902年に Bayliss と Starling により報告されたセクレチンである。セクレチンは十二指腸より分泌され、膵外分泌腺に働いて消化液の分泌を促進する。その後、彼らは特定の臓器で作られ、血流により体内の離れた場所に運ばれ、少量で特定の組織に一定の作用を与える化学物質としてそれらをギリシア語の「刺激する：hormao」という語源から「ホルモン」と名付けた。

ホルモンの機能は①体内環境の恒常性維持、②エネルギー代謝、③発育と成長、④性の分化と生殖などがあり、その分泌には胃液や唾液などのように体外に通じた管腔に分泌される外分泌と、体内（血中）に分泌される内分泌がある。

2) ホルモンの構造による分類

現在、数多くのホルモンの存在が知られているが、その構造からの分類としてアミノ酸由来のペプチドホルモンとアミノ酸誘導体、さらにステロイドホルモンがある。代表的なホルモンの分類を Table 1 に示した。

3) ホルモンの体内調節について

ホルモン測定の結果解釈にあたっては個々の内分泌器官の調整機序を理解することが必要である。内分泌系の大きな特徴のひとつに血中ホルモン濃度のフィードバック制御がある。とくに視床下部 - 下垂体 - 副腎系、視床下部 - 下垂体 - 性腺系および視床下部 - 下垂体 - 甲状腺系などのようにホルモン分泌が階層性に支配されている系では、下位ホルモンの血中濃度によって上位ホルモンの血中濃度が調節される。フィードバック制御には正のフィードバックと負のフィードバック（ネガティブフィードバック）がある。

III. ホルモンの測定

古くは生物を用いたバイオアッセイにより半定量的に測定されることが多かったホルモンであったが、次第に定量測定の必要性が高まった。しかし、ホルモンの測定は一部のステロイドにのみ臨床化学分野の比色法が用いられ、免疫学的手法も一部に赤血球凝集反応が用いられるのみであった。定量測定においては、血中濃度が ng/mL から pg/mL であったために高感度な測定系が必要なこと、さらには分子量が小さい物質が多いといった問題点があり、特異性の高い高感度な測定系が必要であった。その問題を解決したのが1959年の放射免疫測定（Radioimmunoassay：RIA）法を用いたインスリン定量法の開発であり¹⁾、競合法（Competitive immunoassay）を採用することにより分子量の小さな物質も定量が可能となった。その後モノクローナル抗体の開発により感度と特異性の向上が図られ、現在の日常検査におけるホルモン測定は標識抗体や標識抗原を用いた標識免疫測定法の自動化測定が主流となっている。技術の進歩により、現在では分子量 3,500 の BNP もより高感度で測定範囲

■ Table 1 ホルモン構造による分類

分 類		分泌器官	項 目 名	項 目 名(英語標記)	略 語
アミノ酸由来	ペプチドホルモン	視床下部	副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン	corticotropin-releasing hormone	CRH
			性腺刺激ホルモン放出ホルモン	gonadotropin releasing hormone (luteinizing hormone-releasing hormone)	GnRH (LH-RH)
			甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン	thyrotropin-releasing hormone	TRH
			成長ホルモン放出ホルモン	growth hormone-releasing hormone	GH-RH
		下垂体前葉	甲状腺刺激ホルモン	thyroid-stimulating hormone	TSH
			成長ホルモン	growth hormone	GH
			副腎皮質刺激ホルモン	adrenocorticotropic hormone	ACTH
			黄体形成ホルモン	luteinizing hormone	LH
		下垂体後葉	卵胞刺激ホルモン	follicle-stimulating hormone	FSH
			プロラクチン	prolactin	PRL
			オキシトシン	oxytocin	
			抗利尿ホルモン	antidiuretic hormone (arginine vasopressin)	ADH(AVP)
		甲状腺	カルシトニン	calcitonin	CT
			副甲状腺	副甲状腺ホルモン	parathyroid hormone
	膵臓	インスリン	insulin	IRI (免疫反応性) SS	
		ソマトスタチン グルカゴン	somatostatin glucagon		
	アミノ酸誘導体	胃	ガストリン	gastrin	
		十二指腸	セクレチン	secretin	
		心臓	脳性ナトリウム利尿ペプチド	brain natriuretic peptide	BNP
			心房性ナトリウム利尿ペプチド	atrial natriuretic peptide	ANP
胎盤		ヒト絨毛性ゴナドトロピン	human chorionic gonadotropin	hCG	
		ヒト胎盤性ラクターゲン	human placental lactogen	hPL	
副腎髄質	サイロキシシン	thyroxine	T4		
	遊離サイロキシシン	thyroxine, free	FT4		
	トリヨードサイロニン	triiodothyronine	T3		
	遊離トリヨードサイロニン	triiodothyronine,free	FT3		
松果体	カテコールアミン	catecholamine			
	アドレナリン(エピネフリン) ノルアドレナリン(ノルエピネフリン)	adrenaline (epinephrine) noradrenaline (norepinephrine)			
	セロトニン(5-ハイドロキシトリプタミン) メラトニン	serotonin (5-hydroxytryptamine) melatonin	5-HT		
ステロイドホルモン	副腎皮質	アルドステロン	aldosterone		
		コルチゾール	cortisol		
	卵巣	デヒドロエピアンドロステロンサルフェート	dehydroepiandrosterone sulfate	DHEA-S	
		エストロゲン	estrogen		
		エストロン エストラジオール エストリオール プロゲステロン	estrone estradiol estriol progesterone	E1 E2 E3 P4	
精巣	アンドロゲン	androgen			
	テストステロン 遊離テストステロン	testosterone testosterone free			

の広い通常のサンドイッチ法での定量測定が可能となっており、さらに最近では分子量 360 のアルドステロンを特殊な技術によりサンドイッチ法で測定できる試薬も発売され、同様の原理での E2 測定試薬が開発されている。

IV. ホルモン測定における異常値について

現在ホルモンはそのほとんどが抗原抗体反応を利用した測定系で測定されていることはすでに述べたが、抗原抗体反応を利用した測定法における分析上の欠点として非特異反応による異常データの問題がある。ホルモン測定において問題となるのは、交差反応や異好抗体、自己抗体などの血液中成分が関与する干渉である。

交差反応とは測定対象物質と構造が類似する物

質が存在する場合、試薬の抗体がその類似物質とも反応し偽高値を示す現象であり、代表的な生体物質の例として hCG と LH、ACTH とのその前駆物質や分解産物などの事例があるが、近年では抗体作成技術の進歩とその選別により、これらを測定する non-RIA 系試薬での交差反応はほぼ抑えられている。一方で現在も問題となるのが投与薬剤やその代謝産物との交差反応である。また、ホルモン測定系における異好抗体による干渉事例については、抗マウス抗体である HAMA (Human anti-mouse antibody) の事例として hCG、TSH などでの偽高値が報告されている。一方、自己抗体については、測定対象物質との免疫複合体形成により異常データを呈する場合と測定系に用いられている標識抗原に干渉し偽高値を

呈する場合がある。これら非特異反応の詳細は文献²⁾を参照されたい。

V. 各種ホルモンの測定に関する注意事項

研修会では代表的なホルモンや関連物質について、項目ごとの測定に関する注意事項等³⁾の解説を行った。

参考文献

- 1) Yalow *et al.*: SA. Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature*; 184:1648-1649, 1959
- 2) 阿部正樹: 免疫反応の異常事例の発見とその解析方法. *JJCLA*; 40 (suppl-1): 8-36, 2015
- 3) 阿部正樹: ホルモン検査の概要と測定にあたっての注意事項. *JJCLA*; 43: 223-234, 2018

臨床化学・免疫血清検査研究班合同研修会一要旨

『免疫電気泳動と免疫固定法』

開催日：2022年10月20日（木）

講師：株式会社ヘレナ研究所
営業部企画課
宮下 真一

生涯教育点数：専門-20点

I. はじめに

免疫電気泳動法 (Grabner & Williams 法, IEP) は、蛋白分画電気泳動では分かりにくかった、より詳細な蛋白分布状況を、電気泳動と免疫拡散法を用いて、明らかにできる方法として開発され、血漿蛋白中の十数種類の主要蛋白を半定量的に検出できる方法としてこれまで半世紀以上臨床検査において大きな役割を果たしてきた。

免疫電気泳動法自体の役割は、Alb ~ γ グロブリンまで、全主要蛋白の増減を確認し病態型を判定していた初期の需要から、M 蛋白検出と型判定を主体とした需要に移行していったが、それに伴い M 蛋白判定がより容易で短時間に結果を得ることができる免疫固定法 (IFE) が免疫電気泳動法に代わって欧米を中心に普及し、現在日本でも多くを占めるようになってきた。

今回免疫電気泳動法と免疫固定法について比較し、それぞれの長所・短所などの説明を行う。また、現在病院の臨床検査室においては両検査について担当者が行う機会が少なくなっていると思われるが、両検査方法がどのように行われるか図を追って解説する。

II. 免疫固定法の普及について

2003 年に提出された「多発性骨髄腫と類縁疾患における M 蛋白の分類基準：国際骨髄腫ワーキンググループ (IMWG)」¹⁾において、“免疫固定法は、M 蛋白の存在の確定と、H 鎖、L 鎖の型判定として、ゴールドスタンダードとし

て用いられている”と記載され、当時 M 蛋白の検出と型判定に対する重要性が改めて認識された。その後多発性骨髄腫に対する有効な薬剤が次々と開発、導入され、それまで治療によって M 蛋白の進行を止める程度だったものから、現在良好な予後では M 蛋白が消失することも実現できるようになった。そのため現在免疫固定法は治療モニターの重要なツールとして、多発性骨髄腫の診断指針の一要素として取り入れられ、広く普及している。

なお、本邦の診療報酬においては、免疫電気泳動法という言葉で以前より記載されていたが、免疫固定法としても保険収載されていることが明記されてなかったため、使用施設により使用可否の判断が異なり混乱した時期があった。現在では整理され診療報酬一覧に明記されたため、混乱は収束した。

III. 免疫固定法における技術的な注意点と最近の情報

M 蛋白は共通の構造ではなく、たまたま腫瘍化した形質細胞 (Plasma Cell) が放出する免疫グロブリンであるため、その結果 M 蛋白の構成成分は様々であり、これが M 蛋白判定において、判定を難しくさせている部分である。たとえば H 鎖は γ 鎖 (IgG)、α 鎖 (IgA)、μ 鎖 (IgM) だけでなく、少量ながら δ 鎖 (IgD)、ε 鎖 (IgE) もあり、頻度はかなり低いながらも M 蛋白化することがある。通常最初の検査では抗 G, A, M, κ, λ しか抗血清を入れないため、BJP と間違える可能性がある。また IgM は単量体ではなく、5 量体のような複合体で出現することが通常であり、その巨大分子により、脱蛋白不良を起こすことがしばしばあり判定を難しくする要因となる。また、IgA も多量体になることがあり、それによ

りL鎖の検出が難しくなる事例があることが知られている。多量体を単量体に還元することにより検査が改善することがあるが、還元剤についての最近の傾向も報告する。

IV. 抗体薬が免疫固定法検査に及ぼす新たな問題とその解決法

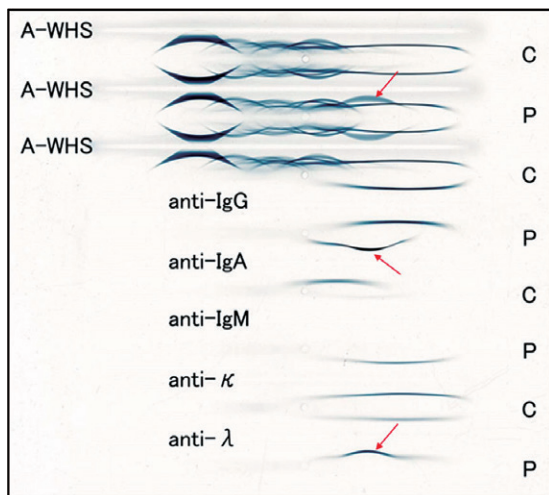
近年開発された抗体薬は、多発性骨髄腫の治療薬としても普及している。抗体薬は治療部位をターゲットとする抗体と薬剤を組み合わせた製剤であり、体内でより効果的に患部に薬剤を届ける方法として有効である。しかし免疫固定法検査においては問題が起き得る可能性がある。多発性骨髄腫検体では特定の形質細胞が腫瘍化した結果、単一の免疫グロブリンが過剰に産生されてしまい、単クローン性γグロブリン血症、いわゆる“M蛋白”を産生する。蛋白分画を行うと、γ分画を中心にいずれかの部分にM蛋白は鋭い“Mスパイク”を形成することで検出される。一方抗体薬もまた1種類のモノクローナル抗体が成分であるため、治療中に投与された抗体薬の血中濃

度が上昇すると、薬剤由来M蛋白が出現する。治療モニターとしてM蛋白消失を観察しているにもかかわらず、抗体薬が新たにM蛋白として出現し、患者M蛋白が同位置、同型のM蛋白の場合、患者由来のM蛋白との区別ができなくなってしまう。

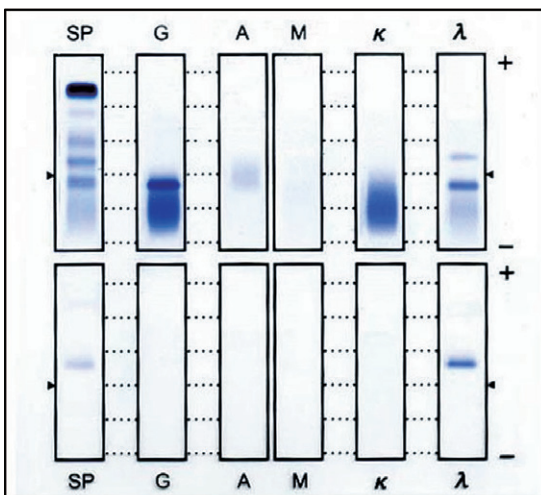
この度、弊社では体外診断薬シリーズ商品として「クイックジェルIFE 前処理Dクリーン」の販売を開始した。この試薬は多発性骨髄腫治療用抗体薬の中で使用頻度の高い「ダラツムマブ」に対する抗体が主成分であり、患者検体中のダラツムマブと結合し、移動位置を変更することで患者本来のM蛋白が判定できるようにする試薬である。IFE検査において、患者の正確な病状把握のために有効な検査方法である。

参考文献

- 1) Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group Br J Haematol. Jun;121(5):749-57, 2003



■ 免疫電気泳動法 (IgA-λ例)



■ 免疫固定法 上段：血清 (IgG-λとBJP-λ)
下段：同患者尿 (BJP-λ)

血液検査研究班研修会—要旨

『質の良い検査を目指そう！凝固検査』

スクリーニング検査と自動凝固検査測定装置

■開催日：2022年7月12日（火）

■講師：東京慈恵医科大学附属病院

中央検査部

吉田 美雪

■生涯教育点数：基礎-20点

I. プロトロンビン時間（PT）

- 1) 検査の目的：外因系・共通性凝固因子群の異常・欠乏症、インヒビターの確認。肝障害・ビタミンK欠乏症・DICなどの複合性凝固障害の確認。経口抗凝固療法のモニタリング。
- 2) 測定原理：凝固時間法
- 3) 試薬の組成：組織トロンボプラスチン（ウサギ脳や肺、ヒト胎盤、リコンビナント）にCaイオンを添加した試薬。
- 4) 結果の表記法：秒，%，PT比，PT-INRの4つの方法があり、どれを使うかは検査の目的によって異なる。PT-INRは国際標準比のことで $INR = (PR)^{ISI}$ で表される。ワルファリンに特化したシステムであり治療域は2～3である。

II. 活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）

- 1) 検査の目的：内因系・共通性凝固因子群の異常・欠乏症、インヒビター、血友病やVWDの検索。複合性凝固障害の確認、薬剤モニタリング、ループスアンチコアグラント（LA）の検索。
- 2) 測定原理：凝固時間法
- 3) 試薬の組成：接触因子の活性化剤（カオリン、セライト、エラグ酸、シリカなど）とリン脂質（合成リン脂質、セファリン、アクチンなど）より成る。
- 4) 結果の表記法：秒

III. フィブリノゲン（Fib）

- 1) 検査の目的：複合性凝固障害の確認、先天性の障害（無/低フィブリノゲン血症、異常フィブリノゲン血症）の検索。
- 2) 測定原理：トロンビン時間法
- 3) 試薬の組成：トロンビン（ウシやヒト由来、リコンビナントなど）
- 4) 結果の表記法：mg/dL

IV. 自動凝固測定装置

自動凝固測定装置による凝固時間の検出法には透過光や散乱光の変化を検出する光学的方法、フィブリン析出に伴う粘度の増加をスチールボールなどの動きの変化で検出する力学的的方法、磁性粒子の動きの変化を散乱光の変化量として捉えるドライ方式の3方法がある。大多数の施設が光学法を用いる。凝固点の検出方法にはパーセントイル法、一次微分や二次微分を使用する方法がある。

V. おわりに

PT, APTT, Fibで使用している試薬成分は動物やヒト由来のことが多く、測定感度やロット差がデータの変動に大きく影響する。また、APTT測定試薬では各種動植物由来のリン脂質に加え、各種の活性化剤が加えられていて組み合わせも多様なため、とくに試薬メーカー間の差が大きい。近年はリコンビナント試薬も販売されており、安定した試薬の供給とロット間差の低減や安定した性能が期待されている。多様な機器と試薬により施設間差が大きい検査ではあるが、どんなにきちんと検査していても、検体がきちんと採取されていないと正しい検査結果を出すことはできない。凝固の検査はとくに検体の取り扱いが重要であることを忘れてはならない。

『質の良い検査を目指そう！凝固検査』

分子マーカーの測定原理と注意点

■開催日：2022年7月12日（火）

■講師：東京都済生会中央病院

臨床検査科

大山 貴司

■生涯教育点数：基礎-20点

I. はじめに

DICは基礎疾患の存在下に全身性・持続性の著しい凝固活性により細小血管内に微小血栓が多発する重篤な病態で、凝固活性化とともに線溶活性化がみられ、進行すると血小板や凝固因子などの止血因子が低下し、消費性凝固障害の病態となります。DICの二大症状は血栓による臓器障害と消費性の凝固因子低下による出血症状で『DICの診断基準には分子マーカーが取り入れられており』早期診断や治療を行うことで予後の改善が見込めます。

II. 代表的なマーカー

凝固系ではプロトロンビンが活性しトロンビンとなると、トロンビンが生成される際にプロトロンビンフラグメント1+2が遊離します。アンチトロンビンは生成されたトロンビンと速やかにトロンビン・アンチトロンビン複合体（TAT）を形成します。フィブリノゲンにトロンビンが作用すると、フィブリノペプチドA、Bが放出され、フィブリンモノマーが形成され、フィブリンモノマーとフィブリノゲン2分子が結合したものが可溶性フィブリン（SF）となります。不安定フィブリンに活性化XIII因子とカルシウムが結合し安定化フィブリンが形成されます。

線溶系は生じたフィブリンに対して組織プラスミノゲンアクチベーターとプラスミノゲンが特異的に結合し、プラスミンが生成されます。フィブリン上で生じたプラスミンによりフィブリンが分解され、FDP・Dダイマーが産生されます。線溶活性化の評価のためには $\alpha 2$ プラスミンイン

ヒビター（ $\alpha 2$ PI）やプラスミン- $\alpha 2$ プラスミンインヒビター複合体（PIC）があり、予後評価するためには線溶阻止因子であるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1（PAI-1）があります。

凝固系のマーカーは感度が高く特異度は高くありませんが、凝固系マーカーが増加していなければ（TATやSF）フィブリン産生のスタートであるトロンビンが産生されていない証明になり、線溶系マーカーが高値であっても活動性の凝固が起こっていないと考えられます。

III. 測定原理

・合成基質法

アンチトロンビン、 $\alpha 2$ -プラスミンインヒビターなど

・抗マウスモノクローナル抗体感作ラテックスを使用した抗原抗体反応

FDP、Dダイマー、SF、PIC、PAI-1など

IV. 予想外の結果の場合の注意点

1) 予想外のデータがでたら第一に検体の確認を行います。

遠心する前や分析装置に搭載する際には検体の確認を行っていると思いますが、測定結果に違和感を覚えたら、もう一度検体を確認することが重要です。その際には検体量、乳びの有無、検体凝固の確認の際には竹串などでフィブリン糸が釣れてこないことを確認します。強乳びの場合には吸光度変化が捉えられず、測定不能やノイズなどのエラーとなることがあります。

2) 検体不良がない場合は治療歴や患者病態を確認します。

血栓溶解療法などの治療歴がないか、術後や外傷など物理的な要因、劇症肝炎や肝硬変などでは肝臓の処理能力が低下（高値となります）。その他、体腔液の貯留や炎症など様々な要因で高値となります。

3) あまり頻度は高くはないですがラテックス凝集の非特異反応

- ・ヒト抗マウス抗体：Human Anti-Mouse Antibody = HAMA とよばれるものでマウス抗体に対するヒト抗体が存在している場合があります。
- ・リウマトイド因子：関節リウマチ患者にみられる自己抗体などがあります。

非特異反応を疑う要因として検査結果が異常高値、前回値との大幅な乖離、関連項目の結果との矛盾、初回値と再検値のバラツキなどがみられ、

検体不良や患者病態に異常がない場合は段階希釈系列を作成し、直線性が得られるかを確認することが重要です。

V. まとめ

測定原理や試薬の特性を理解し、治療や患者病態との関係を整理しましょう。

再検して同じ結果だから結果登録はご法度です。検査技師として結果説明ができるよう心掛けましょう。

『質の良い検査を目指そう！凝固検査』

予期せぬ凝固時間の延長！あなたならどうしますか？

■開催日：2022年7月12日（火）

■講師：東京女子医科大学病院

中央検査部

田村 孝子

■生涯教育点数：基礎-20点

I. はじめに

人体において、凝固系に関与する凝固や線溶の因子はそうそう異常をきたすことはない。よって凝固検査自体は一般的な健康診断などで行われることは少なく、手術等侵襲的処置の前や、凝固因子が作られる肝臓の状態の確認、ワルファリンやヘパリン等抗凝固薬使用時のモニタリング、播種性血管内凝固（DIC）の診断、出血傾向や血栓傾向などの症状が見られた時に限られてくる。しかし、凝固系の異常は出血や血栓など直接生命を脅かす病態と直結する可能性が高いため、検査部ではその異常値に関する考察と必要に応じた臨床への迅速な対応が不可欠である。今回はとくに凝固時間法の代表的検査としてPT、APTTの延長に的を絞って説明する。

II. PT

PTの異常は、PTに関与する凝固因子の欠乏（凝固第Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ因子）によるものが多く、経口抗凝固療法（ワルファリン）の指標として多く用いられている。この経口抗凝固療法を行う代表的な疾患である弁膜症性心房細動では、PT-INRは2.0～3.0に管理する¹⁾。日常的に出会う可能性がもっとも高い予期せぬ異常として、このワルファリン過剰服用によるPT過延長が挙げられる。飲み忘れによる過剰服用など患者毎に原因は様々だが検査時すでに出血傾向を来していることも多く、とくに外来では前回値との比較もふまえた迅速な検査値の報告が大切である。他にもPT過延長の原因としてビタミンKの欠乏があ

る。凝固第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子の生成にはビタミンKが必ず必要であり、ビタミンK依存因子とよばれている。ビタミンKは体内では産生できないが緑色野菜に広く含まれ、大人は通常の食事で補充できており、また大腸菌などの腸内細菌も大量のビタミンKを産生している。しかし絶食経管栄養の患者さんでは食事によるビタミンKの摂取が不足しがちなところへさらに抗生物質の使用等で腸内細菌が死滅しビタミンKの不足に拍車をかける結果となりPTの過延長を突然来することがある。Ⅶ因子の半減期は2～7時間と短く、ビタミンK不足時にはまずⅦ因子の欠乏症状から始まるためスクリーニングはAPTTではなくPTで行う。

III. APTT

APTTの異常には数々の要因が考えられる。APTTに関与する凝固因子の欠乏としては、凝固第Ⅷ、Ⅸ因子欠乏による血友病A、Bがある。APTT単独延長、小児の男児、関節内出血などの症状と凝固因子の測定により容易に診断がつく。他にもまれではあるが凝固第Ⅺ因子欠乏症がある。たまたま実施した凝固検査で発見されることがありAPTTのみ極端な延長を示す。出血傾向などの症状がほとんどなく、それは血小板には第Ⅺ因子様活性が存在し血漿中の欠乏した第Ⅺ因子活性を代償していることに加え、外因系の組織トロンボプラスチンと第Ⅶ因子複合体が、内因系凝固カスケードでの第Ⅺ因子より下流の第Ⅸ因子を直接活性化しているためと考えられている²⁾。APTTでは薬剤の混入、とくに抗凝固薬ヘパリンの検体への混入による異常値にも注意をはらう必要がある。前回値も考慮し、可能であればカルテの確認、同時に採血された他の検査値の確認を行い、臨床側に採血時に混入がないかを必ず確認する。凝固検査は投薬量と密接に関与する場合があるため臨床への確認は検査部の義務である。またAPTT延長の要因として体内で抗体ができることによるものがある。リン脂質に対す

る抗体（抗リン脂質抗体）と凝固因子（Ⅷ因子に対するものが多い）そのものに対する抗体（インヒビター）の2種類がある。前者は抗リン脂質抗体症候群による血栓傾向、後者は後天性血友病を引き起こすことがあり出血傾向が著明となる。後天性血友病は、出血症状とそれに伴う貧血を主訴とした致死率の高い疾患であり APTT の単独延長に着目する。これらを鑑別する方法としてクロスミキシングテストがある。検査部からその実施を臨床へ提案することとくに後天性血友病の発見には非常に大切となる。

Ⅳ. まとめ

凝固検査の基本となる PT, APTT の予期せぬ

延長に対して、凝固検査の特性や意義、活用に一番詳しいのは我々臨床検査技師であり、まずは検査値を考察し臨床側へ検査に関する適切なアドバイスを積極的に行っていけるよう日々知識を積み重ねていく必要がある。

参考文献

- 1) 日本不整脈心電学会合同ガイドライン 2020 年改訂版：不整脈薬物治療ガイドライン P54 日本循環器学会
- 2) MGenReviews: Medical Genomics Reviews Knowledge base for genomic medicine in Japanese 先天性第Ⅷ因子欠乏症 <https://mgen.ncgm.go.jp/disease/74>

微生物検査研究班研修会—要旨

『基礎から学ぼう感染症～ここがポイント！ 診断につながる微生物検査～』

眼感染症・歯性感染症

■開催日：2022年10月21日（金）

■講 師：国立国際医療研究センター病院
守屋 任

■生涯教育点数：基礎-20点

眼感染症は、眼構造の特殊性から感染症の進展、治療における抗菌薬移行などで他の臓器とは異なる挙動を示すことが知られている。本研修では眼構造・感染症による分類とその原因菌、検査上の注意点を説明した。歯性感染症については、歯性感染症の臨床分類とその原因菌等について説

明した。歯科領域では齲蝕が感染症の起点となるが、そもそも内科診療領域と歯科診療領域でカバーする範囲が異なる点から日常的な病院内検査ではあまり実施されていない施設が多いことが推察される。しかし、口腔内常在菌や齲蝕の進展形式を知識として知っていることで、歯科領域の検査材料を提出された際にどのような検査が必要か、どのような菌が原因となるのか想定することが可能となる。眼感染症・歯性感染症のいずれも一般的な病院微生物検査室で検査頻度は低いと思われるが、基礎知識を知っておくことで臨床応用が可能であり、本研修がその一助になればと思う。

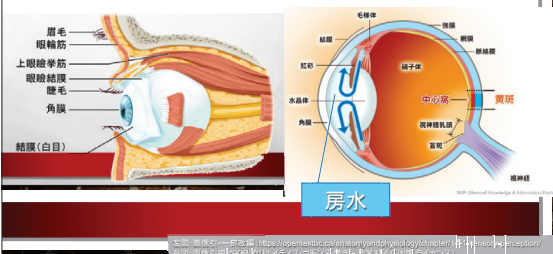
眼科関連感染症

- ①眼瞼感染症
- ②結膜感染症
- ③角膜感染症
- ④ぶどう膜炎
- ⑤眼内炎
- ⑥涙腺関係感染症
- ⑦眼窩感染症

眼の部位による分類

レジデントのための感染症診療マニュアル 第2版 2020

ざっくり眼の構造（外～内側）



眼の構造による特徴

血液・眼関門 (blood-ocular barrier) により、内側構造への抗菌薬移行がよくない。(血液脳関門よりは良い)

原則：点眼薬＋重症例：点滴※

点滴用抗菌薬は髄液移行性の良いものを選択

- ✓ 日常的な投与抗菌薬PK/PD理論と異なる。
- ✓ 抗菌薬点眼薬の種類に制限がある。

眼科関連感染症

①眼瞼感染症

- ・眼瞼炎 (がんけんえん)
- ・麦粒腫 (ばくりゅうしゅ) ものもらい
 - 外麦粒腫 ※必ずしも治療を必要としない
 - 内麦粒腫 ※要治療, マイボーム腺炎
- ・霰粒腫 (非感染症) (さんりゅうしゅ) 非感染性

結膜感染症

基本的な特徴

- 基本的に視力は障害されない
- 痛みはないかごく軽度
- 結膜炎の赤目は黒目から離れた周辺にしやすい

- ① ウイルス性結膜炎
- ② 細菌性結膜炎
- ③ 新生児の結膜炎

アレルギー性結膜炎：頻度が高い，非感染症

ウイルス性結膜炎

◆ アデノウイルス性結膜炎(←感染管理上も重要)

成人：8, 19型，小児：3, 7型など
流行性角結膜炎(EKC, はやり目)
環境中で長く生存して院内感染の原因になる

◆ 単純ヘルペスウイルス性結膜炎

主に小児，まれに角膜障害

◆ エンテロウイルス性結膜炎

エンテロウイルス70型，コクサッキーウイルスA24型など

◆ その他：インフルエンザ，水痘，風疹，麻疹，EBV，VZVなど

細菌性結膜炎

Staphylococcus aureus (成人)
Streptococcus pneumoniae (学童期小児)
Haemophilus influenzae (特に乳幼児)
Streptococcus pyogenes (学童期小児)
Moraxella lacunata (主に成人)
Chlamydia trachomatis (新生児産道感染，成人)
Neisseria gonorrhoeae (新生児産道感染，成人)
Corynebacterium spp. (高齢者)
CNS

微生物検査：検体採取上の注意

- ✓ 下眼瞼を下方にひいて反転させ，目蓋部の分泌物(眼脂)を滅菌綿棒で採取する
- ✓ 眼角部や眼瞼に付着している眼脂は常在菌の混入が著しいので適さない



角膜感染症

- ◆ 結膜感染症と比べて極めて重大な眼科救急疾患である。
- ◆ 角膜感染症を引き起こすことで角膜実質は薄くなり，潰瘍・穿孔，眼内炎を介して視力障害，失明の危険があるため早期発見・治療が重要。
- ◆ 一般的に疼痛を伴う。
- ◆ 結膜炎と比べて細菌性によるものが多い

細菌性角膜炎

- ◆ 不潔なコンタクトレンズの使用，不潔な目薬の使用，外傷，他部位からの波及などが原因となる。
- ◆ グラム染色で単一菌が見えた場合の診断能75%
複数菌が見えたら信頼性は低い。

◆ コンタクトレンズなしの起炎菌

CNS, *S. aureus*, グラム陰性桿菌

◆ コンタクトレンズありの起炎菌

緑膿菌，セラチアなど水もの系(water bug)

細菌性角膜炎の代表的原因菌

S. aureus, CNS, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*,
B. cereus, *L. monocytogenes*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*
spp., 腸内細菌目細菌(コンタクトありで特にセラチア), *Neisseria*
spp., *Moraxella* spp.,
H. influenzae, *Nocardia* spp.,
抗酸菌:*M. chelonae* (レーシック術後感染報告例), *M. fortuitum*,
嫌気性菌: *Cutibacterium acnes* (白内障術後のslow infection),
Actinomyces spp., *Peptococcus* spp.,
Peptostreptococcus spp. など

真菌性角膜炎

- ◆ 典型例では庭仕事などで木の枝葉により角膜に傷を受けることで発症する
- ◆ 臨床的には抗菌薬点眼無効の場合の鑑別として挙げられる(細菌性と比較して進行が遅い)
- ◆ 地域により原因となる真菌は異なる

Fusarium spp., *Aspergillus* spp., *Alternaria* spp.,
Acremonium spp., *Curvularia* spp.,

真菌性角膜炎治療

複数の薬剤を複数のルートで投与

①点眼:ピマリシン, アゾール系, キャンディン系など

②結膜下注射(重症例):アゾール系など

③全身投与:アゾール系など **時間がかかっていても同定が重要**

	AMPH	MCZ	FLCZ	ITCZ	VRCZ	MCZ CPFG	SFC
<i>C. albicans</i>	◎	○	◎	◎	◎	◎	○
Non-albicans <i>Candida</i> sp.	◎	○	△	○	◎	◎	△
<i>Aspergillus</i> sp.	◎	○	✖	◎	◎	◎	△
<i>Fusarium</i> sp.	○	✖	✖	✖	○	✖	✖

角膜炎微生物検査:侵襲的検体採取

◆ 軽症・早期の場合:眼脂?

◆ 病巣部角膜擦過が必要な症例

① 前房蓄膿など前房内炎症

② 多発の細胞浸潤

③ 角膜潰瘍

④ 耐性菌出現の要素(抗菌薬投与歴, 眼科手術歴, 糖尿病などの全身疾患)

上記のいずれかに該当する場合

アメーバ性角膜炎

◆ ソフトコンタクトレンズ(特に2week使い捨て)の使用に合併することが多い

◆ 激痛を伴うことが多い

◆ 診断・治療の遅れにより失明のリスクが高い

治療:三者併用療法

① 病巣搔抓(角膜搔抓)

② 抗真菌薬および消毒薬の点眼

③ 抗真菌薬全身投与 ※抗アメーバ薬なし

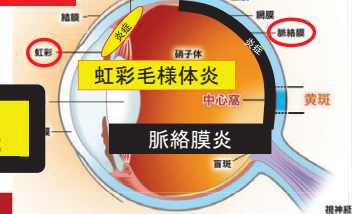
ぶどう膜

① 眼瞼感染症

② 結膜感染症

③ 角膜感染症

いずれも
ぶどう膜炎



主にぶどう膜炎の原因となる微生物

単純ヘルペスウイルス, 水痘帯状疱疹ウイルス,

サイトメガロウイルス,

梅毒, トキソプラズマ

結核, *Candida*, *Cryptococcus* など

免疫機序が炎症反応に関連する場合

眼内炎

◆ カテーテル関連の菌血症, 真菌血症が重要(カテーテルなしの敗血症もリスク)

◆ 原因としては眼科術後が最多原因

白内障手術後

角膜移植

緑内障インプラント手術(濾過腔再建術, 流出路再建術)

網膜剥離バックリング手術 など

眼内炎の起炎菌

① 術後感染症

術直後: *S.aureus*, *S.epidermidis*, 連鎖球菌 など

術後数週間~数か月: *C.acnes* ←原因菌になりうるので注意

緑内障術後: *H.influenzae*, 連鎖球菌

② 眼球穿孔性外傷: *B.cereus* (非常に進行が速い)

③ 菌血症

S.aureus, 連鎖球菌, *B.cereus*, *N.meningitidis*,

真菌, グラム陰性桿菌(特に肝臓病がある場合)

細菌性眼内炎の治療

【抗細菌療法】

主力療法:硝子体手術

準主力療法:硝子体内注射

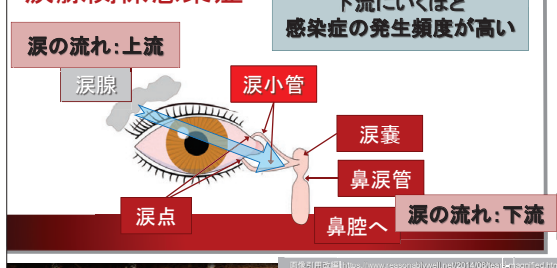
補助療法:全身投与・点眼

【抗炎症療法】

ステロイド薬

(全身投与・点眼)

涙腺関係感染症



涙嚢炎・涙小管炎

- ◆ 涙嚢炎
原因のほとんどが不明、あるいはサルコイドーシス、血管炎、シェーグレン症候群などの二次的な問題。
感染の起炎菌: *S. aureus*, 肺炎球菌, インフルエンザ菌, 緑膿菌, *P. mirabilis*, *Candida* など
- ◆ 涙小管炎
Actinomyces が最多起炎菌
菌塊が涙小管を詰まらせるため、外科的に菌塊を除去することが必要(抗菌薬だけでは一時的な症状改善するが再発しやすい)

嫌気培養または
炭酸ガス長期培養が必要

眼窩感染症

- ✓ 副鼻腔炎の進展により感染が眼窩内に及ぶ場合が多いが、原因不明のことも少なくない。
- ✓ 手術・外傷による汚染、涙嚢炎の悪化、血行性の感染の進展によることもある。
- ✓ 眼窩最深部の障害では海面洞血栓症を合併し、髄膜炎に進展することがある。

- ◆ 主要な原因菌
肺炎球菌, インフルエンザ菌, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus* など
+ 嫌気性菌との混合感染も考慮
慢性感染症: 真菌含む

歯科と歯科口腔外科(医科)の違い

歯科医業

- 虫歯の治療、予防処置
- インプラント、歯列矯正
- 歯科領域に関わる外科処置(悪性腫瘍の治療なども含む)

- ✓ レセプト(診療報酬算定)
- ✓ カルテ管理
がそれぞれ別管理

医業

- △ 虫歯の治療、予防処置: 医科疾患の治療上必要な場合 ○
- × インプラント、歯列矯正
- 歯科領域に関わる外科処置(悪性腫瘍の治療なども含む)

菌性感染症の臨床分類

1群[歯周組織炎]

歯髄感染から起こる根尖性歯周組織炎
辺遠性歯周組織炎(歯槽膿漏)

2群[歯冠周囲炎]

主に埋没智歯が原因

3群[顎炎]※顎骨骨髓炎

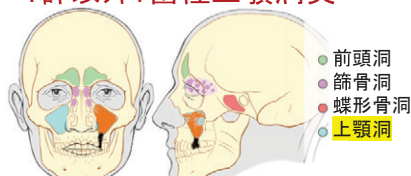
1群・2群から波及する骨炎、骨髄炎が含まれる。

4群[顎周囲の蜂巣炎(蜂窩織炎)]

1~3群から炎症が波及する。

重症感染症

1~4群以外: 菌性上顎洞炎



上顎の歯が原因で副鼻腔炎症状
(鼻閉、鼻漏、咳嗽、嗅覚障害、頭痛、頬部痛など)を呈する

菌性感染症 抗菌化学療法のポイント

- ✓ 感染根管治療、膿瘍切開などの局所処置が重要
(嫌気環境の改善につながる)
- ✓ 主要原因菌である口腔連鎖球菌および嫌気性菌に有効な抗菌薬を選択する

◆ 1群・2群

AMPC, CLDM, AZM, CAM

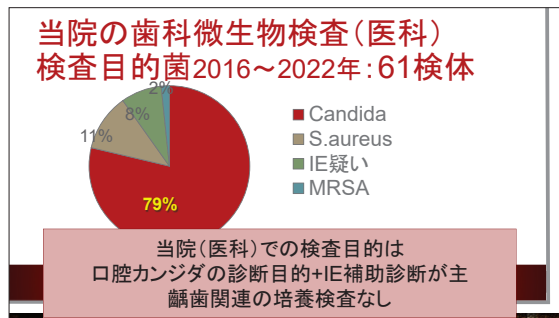
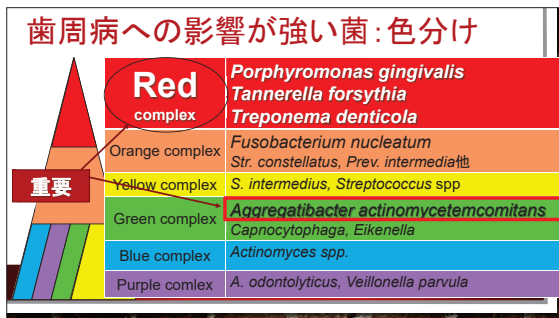
◆ 3群・4群

中等症: SBT/ABPC

重症: MEPM, DRPM, (+CLDM:壊死性筋膜炎など)

口腔内常在菌(成人)

	主な属または菌種名(赤字: 嫌気嫌酸性)
GPC	<i>Streptococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Abiotrophia</i> , <i>Granulicatella</i> , <i>Enterococcus</i> ,
GPR	<i>Actinomyces</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Rothia</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> ,
GNC	<i>Neisseria</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Veillonella</i> ,
GNR	<i>Capnocytophaga</i> , <i>Eikenella</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Aggregatibacter</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Leptotrichia</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Prevotella</i> ,
真菌	<i>Candida</i>
口腔トレポネマ	<i>T. denticola</i> , <i>T. vincentii</i>
マイコプラズマ	<i>M. salivarium</i> , <i>M. orale</i>
原虫	<i>Trichomonas tenax</i> , 歯肉アメーバ



遺伝子・染色体検査研究班研修会一主旨

『染色体検査について』

■開催日：2022年10月28日（金）

■講師：株式会社エスアールエル
遺伝子・病理部 染色体解析課
先天性疾患係
藤岡 梢

■生涯教育点数：専門-20点

HU H.U.GROUP

SIRIL
SOLUTIONS FOR RESEARCH

東京都臨床検査技師会
学術部 遺伝子染色体検査研修会

染色体検査について

株式会社エスアールエル
遺伝子・病理部 染色体解析課 先天性疾患係
藤岡 梢

本日の内容

SIRIL
SOLUTIONS FOR RESEARCH

- 1.はじめに
- 2.染色体検査の基礎
 - 2-1.G-band法
 - 2-2.G-bandの検査工程
 - 2-3.G-bandの分析・核型記載
 - 2-4.FISH法
- 3.検査におけるAIの活用
- 4.マイクロアレイ染色体検査

HU H.U.GROUP

1.はじめに

顕微鏡下での染色体像

SIRIL
SOLUTIONS FOR RESEARCH

染色体はヒトの目で観察することができる

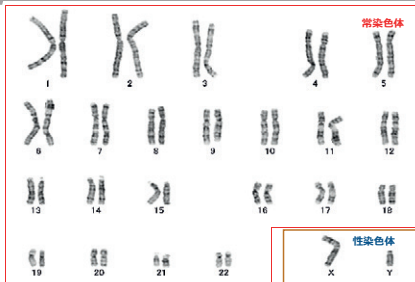


HU H.U.GROUP

1.はじめに

ヒトの染色体

SIRIL
SOLUTIONS FOR RESEARCH

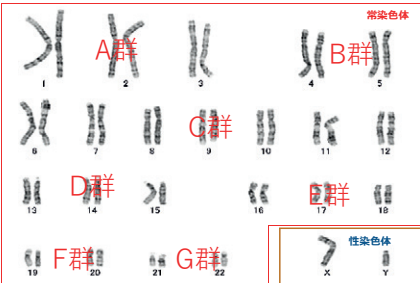


◆ヒトの染色体は46本あり、44本の常染色体と2本の性染色体から構成される。
常染色体：1～22番までが各2本
性染色体：男性 X染色体とY染色体1本ずつ
女性 X染色体2本

HU H.U.GROUP

1.はじめに

ヒトの染色体



常染色体

A群 B群 C群 D群 E群 F群 G群

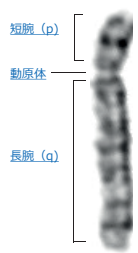
性染色体 X Y

◆ヒトの染色体は46本あり、44本の常染色体と2本の性染色体から構成される。
 常染色体：1～22番までが各2本
 性染色体：男性 X染色体とY染色体1本ずつ
 女性 X染色体2本

H.U.GROUP

1.はじめに

染色体の形態的構造



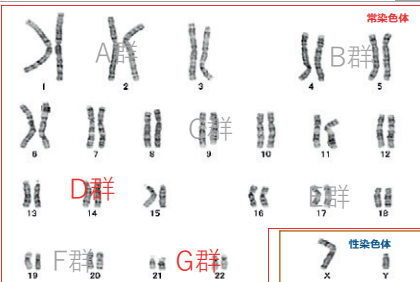
染色体には動原体と呼ばれるくびれた部分があり、動原体より上を短腕(p)動原体より下を長腕(q)と呼ぶ。

短腕 (p)
動原体
長腕 (q)

H.U.GROUP

1.はじめに

ヒトの染色体



常染色体

A群 B群 C群 D群 E群 F群 G群

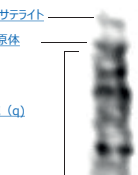
性染色体 X Y

◆ヒトの染色体は46本あり、44本の常染色体と2本の性染色体から構成される。
 常染色体：1～22番までが各2本
 性染色体：男性 X染色体とY染色体1本ずつ
 女性 X染色体2本

H.U.GROUP

1.はじめに

染色体の形態的構造



染色体には動原体と呼ばれるくびれた部分があり、動原体より上を短腕(p)動原体より下を長腕(q)と呼ぶ。

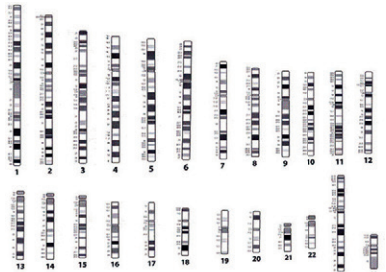
13・14・15・21・22番染色体は、短腕にサテライトと呼ばれる構造を持つのが特徴

サテライト
動原体
長腕 (q)

H.U.GROUP

1.はじめに

染色体のバンド



ISCN20

それぞれの染色体はAn International System for Human Cytogenetic Nomenclature(ISCN)と呼ばれる国際規約によりバンドパターンが決まっている

H.U.GROUP

1.はじめに

検査の際に参考にさせていただく情報

- 臨床診断名、臨床症状
 - 疾患原因遺伝子の位置する染色体を、より詳細に分析できる
 - 適した検査法をご紹介できる
 - 適した分析細胞数で分析できる
- 性別（生物学的性別）
 - 性別逆転かどうかわかる
 - 性別逆転時に次の適した検査をご紹介できる
- 本人・両親・子等の過去の履歴
 - 親や子の結果をふまえた解釈・報告ができる
 - 適した検査法をご紹介できる

H.U.GROUP

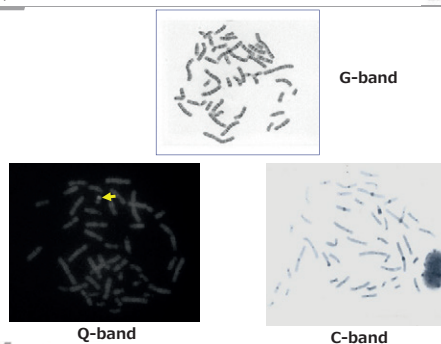
- 1.はじめに
- 2.染色体検査の基礎
 - 2-1.G-band法
 - 2-2.G-bandの検査工程
 - 2-3.G-bandの分析・核型記載
 - 2-4.FISH法
- 3.検査におけるAIの活用
- 4.マイクロアレイ染色体検査

臨床からみた染色体検査の種類

- | | |
|--------------|----------------------|
| <u>先天性疾患</u> | 出生後先天異常検査（末梢血） |
| | 出生前先天異常検査（羊水・絨毛・臍帯血） |
| <u>後天的疾患</u> | 造血器腫瘍染色体検査（骨髄液） |
| | 固形腫瘍染色体検査（腫瘍組織） |

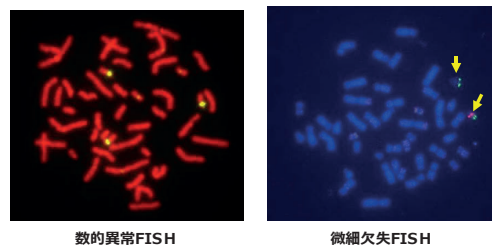
方法からみた染色体検査の種類

分染法	G-band	数的異常と構造異常の検出可能 スクリーニング検査
	Q-band	Y染色体長腕末端部とサテライトの確認
	C-band	Y染色体長腕末端部とヘテロクロマチンの確認
FISH法	数的異常	染色体数のみの確認
	微細欠失	疾患原因遺伝子の有無の検出
	SKY	由来不明染色体の確認



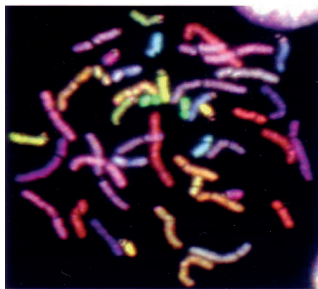
方法からみた染色体検査の種類

分染法	G-band	数的異常と構造異常の検出可能 スクリーニング検査
	Q-band	Y染色体長腕末端部とサテライトの確認
	C-band	Y染色体長腕末端部とヘテロクロマチンの確認
FISH法	数的異常	染色体数のみの確認
	微細欠失	疾患原因遺伝子の有無の検出
	SKY	由来不明染色体の確認



2.染色体検査の基礎

SRL



SKY

HU H.U.GROUP

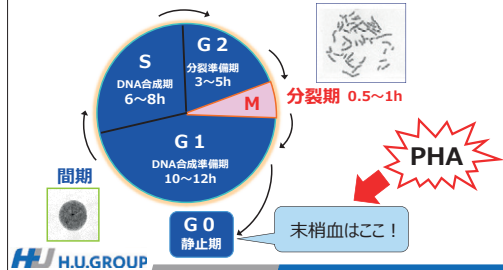
16

2.染色体検査の基礎 細胞周期と染色体検査

SRL

細胞周期のM期（分裂中期）に出現する染色体体を使用する検査

末梢血は細胞周期のG 0 期にあるためPHAという試薬を用い、サイクルに戻す必要がある



17

本日の内容

SRL

- 1.はじめに
- 2.染色体検査の基礎
 - 2-1.G-band法
 - 2-2.G-bandの検査工程
 - 2-3.G-bandの分析・核型記載
 - 2-4.FISH法
- 3.検査におけるAIの活用
- 4.マイクロアレイ染色体検査

HU H.U.GROUP

18

2-1.G-band法

SRL

ギムザ染色で縞模様（バンド）に染色し解析を行う形態学的検査
全染色体のバンドパターンを観察して異常がないかを検査する
最も一般的な染色体検査



46本全ての染色体を分析できる
数的異常・構造異常の両方が分析可能

微細な異常は検出できない
技術習得に時間がかかる

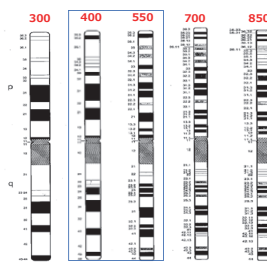
HU H.U.GROUP

19

2-1.G-band法

染色体のバンド

SRL



- ・染色体の凝縮度によりバンドの見える数が違ってくる
- ・バンドレベル：1～22番・X・Y染色体を
一列に並べてできるバンド総数のこと
- ・黒い縞（ギムザで染まる）
は、DNAの AT-rich部分
- ・白い縞（ギムザで染まらない）
は、DNAの GC-rich部分

先天性疾患G-bandは400～550バンドレベルで分析

HU H.U.GROUP

20

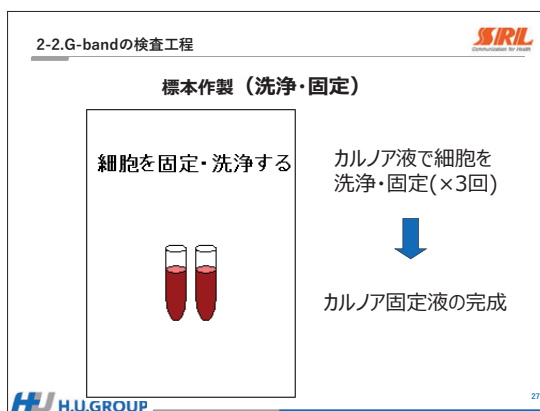
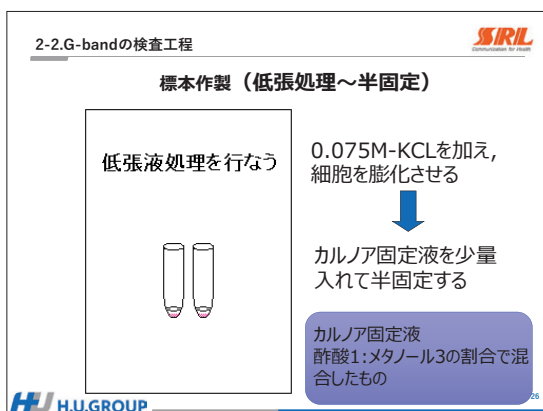
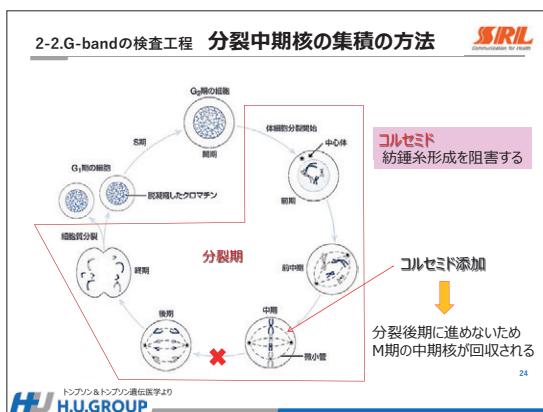
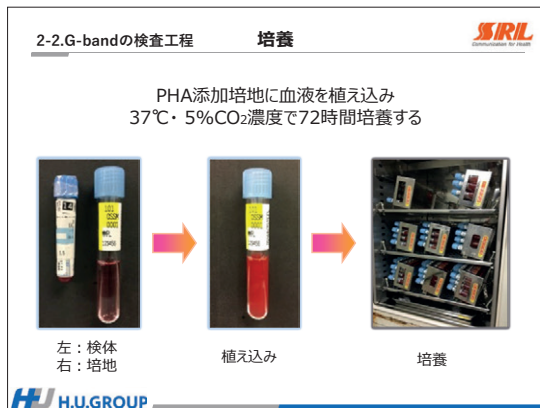
本日の内容

SRL

- 1.はじめに
- 2.染色体検査の基礎
 - 2-1.G-band法
 - 2-2.G-bandの検査工程
 - 2-3.G-bandの分析・核型記載
 - 2-4.FISH法
- 3.検査におけるAIの活用
- 4.マイクロアレイ染色体検査

HU H.U.GROUP

21



標本作製（濃度調整・スライド滴下）

標本作製する



細胞の濃度調整

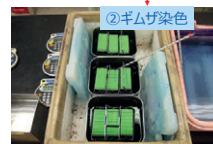
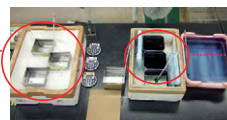


スライドへ滴下

スライド滴下時の
細胞濃度・滴下量・湿度が
標本の出来に影響する

処理・染色

①トリプシン処理 → ②ギムザ染色 → ③乾燥・封入



処理・染色

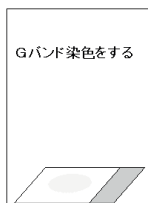
トリプシン処理後、ギムザ染色すると
染色体に濃淡のバンドが染め出される

トリプシン処理



ギムザ染色

Gバンド染色をする



標本の完成！！



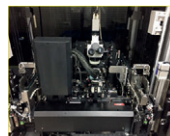
分析工程へ



1. はじめに
2. 染色体検査の基礎
 - 2-1. G-band法
 - 2-2. G-bandの検査工程
 - 2-3. G-bandの分析・核型記載
 - 2-4. FISH法
3. 検査におけるAIの活用
4. マイクロアレイ染色体検査

分析工程

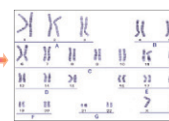
- ① 100倍で分析に適した分裂中期細胞を探す
- ② 1000倍で染色体本数のカウント・バンドパターンの分析
- ③ 染色体を切って番号順に並べる(カリオタイプ)



染色体自動画像取得装置

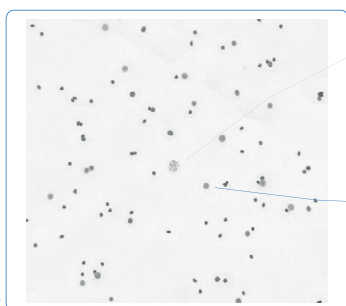


カウント・分析



カリオタイプ

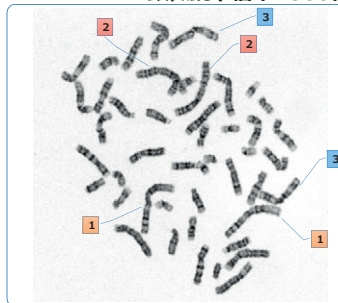
顕微鏡下倍率100倍の画像



分裂中期核

間期核

顕微鏡下倍率1000倍の画像

①染色体数を数える
数的異常はないか？②構造異常の確認
欠失・付加・転座等
はないか？

分析に適した染色体

染色体分析を正しく行うため
分析に適した染色体選びが重要

- ①長い染色体
- ②染色体同士の重なりが少ない
- ③バンドの濃淡がはっきりしている

分析細胞数について

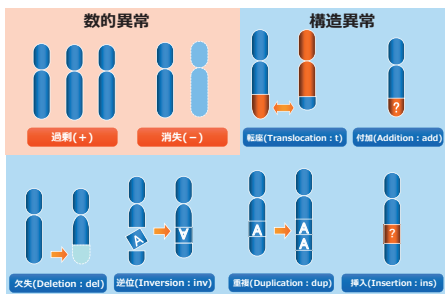
基本的に G-bandは 20細胞分析

例外) モザイクが疑われる場合は 30細胞分析

- ・ターナー症候群
- ・伊藤白斑
- ・モザイクの履歴があるなど

モザイク：
遺伝的に異なる細胞が
2種類以上混在することモザイクを正しく見つける
ために必要な細胞数で
分析を実施している

代表的な染色体異常



核型記載方法：正常

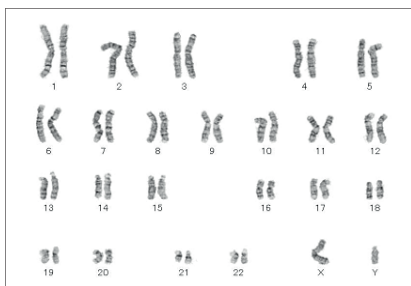
ISCN(国際規約)により、核型記載法は決まっている

46, XY (正常男性核型)

46, XX (正常女性核型)

①染色体数 ②性染色体

男性正常核型 [46,XY]



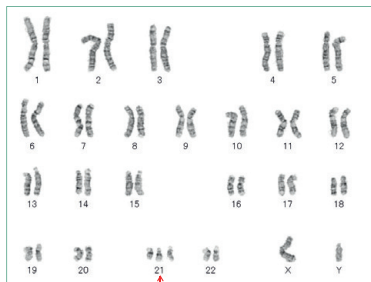
核型記載方法：数の異常

ISCN(国際規約)により、核型記載法が決まっている

47, XY, + 21

③異常種類 ④染色体番号

数の異常 [47,XY,+21]



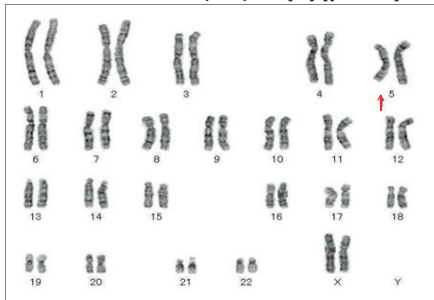
核型記載方法：構造異常①

ISCN(国際規約)により、核型記載法が決まっている

46, XX, del (5)(p13.3)

③異常種類 ④染色体番号 ⑤切断点

構造異常① 46,XX,del(5)(p13.3)



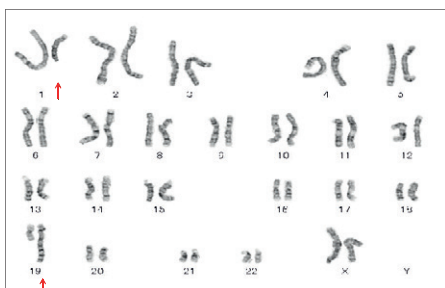
核型記載方法：構造異常②

ISCN(国際規約)により、核型記載法が決まっている

46, XX, t (1;19)(q12;q13.3)

③異常種類 ④染色体番号 ⑤切断点

構造異常② 46,XX,t(1;19)(q12;q13.3)



- 1.はじめに
- 2.染色体検査の基礎
 - 2-1.G-band法
 - 2-2.G-bandの検査工程
 - 2-3.G-bandの分析・核型記載
 - 2-4.FISH法
- 3.検査におけるAIの活用
- 4.マイクロアレイ染色体検査

FISH

Fluorescence In Situ Hybridization の略

Fluorescence : 蛍光

in situ:その場で

Hybridization(ハイブリダイゼーション) :

DNAの分子が相補的な関係にある塩基と結合すること

FISHプローブとは

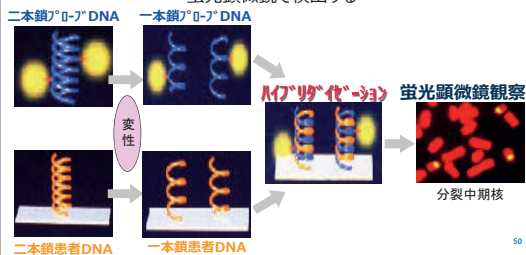
疾患に特異的な遺伝子配列のDNA断片に
蛍光色素を標識したものごと



標識済DNA

FISHの検出原理

プローブと目的の遺伝子をハイブリダイゼーションさせ
蛍光顕微鏡で検出する



FISHの検査工程

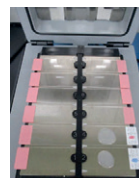
- ① 標本作製まではG-bandと同じ
- ② 前処理
- ③ 患者検体とプローブの変性
- ④ ハイブリダイゼーション
- ⑤ 洗浄・封入
- ⑥ 蛍光顕微鏡分析



前処理



プローブを載せる



ハイブリダイゼーション

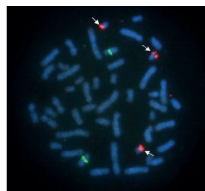
数的異常 FISH

- ・数的異常を検出するのに有効な検査
- 先天異常では、モノソミーやトリソミーなどの染色体の数異常の検出目的に用いることが多い
- ・100細胞分析するので低頻度モザイクの確認にも有効

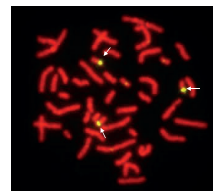
Turner症候群（モノソミー-X）
Down症候群（トリソミー-21）など

数的異常 FISH

染色体の本数が一目でわかる



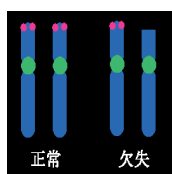
21番染色体 FISH
(トリソミー-21)



18番染色体 FISH
(トリソミー-18)

微細欠失 FISH

染色体上の特定遺伝子を検出する
シグナルの有無により微細欠失を確認する



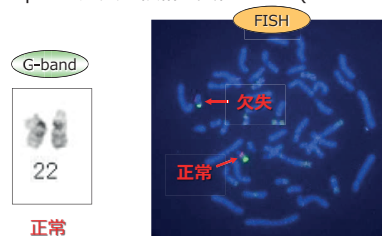
正常

欠失

22q11.2欠失症候群
Prader-Willi症候群
Angelman症候群
Williams症候群
1p36欠失症候群
Sotos症候群 など

微細欠失 FISH

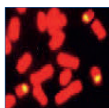
例) 22 q 11.2欠失症候群の責任遺伝子(TUPLE1)



正常

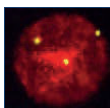
欠失あり

FISHの解析対象細胞は分裂中期核と間期核



分裂中期核

数的異常FISH
微細欠失FISH



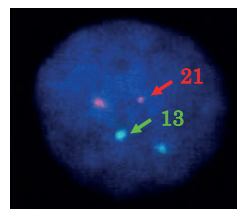
間期核

口腔粘膜FISH
羊水FISH

培養を行わないので
所要日数が分裂中期核より短い

丸いシグナルでしか見れない

間期核FISH



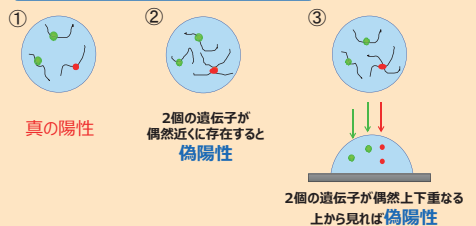
間期核FISH 13番染色体/21番染色体

2-4.FISH法

SRL
Communication for Health

間期核FISHに見られる偽陽性 間期核FISHで陽性と偽陽性の区別は困難

見かけ上、陽性に見える細胞 ①～③



H.U.GROUP

58

2-4.FISH法

SRL
Communication for Health

FISHの核型記載①

例 1) ish 22q11.2(TUPLE1 x2)

- ① FISHで分析している染色体上のバンド
② 使用したプローブ
③ シグナルの検出状況

正常なシグナル数は“×(かける)”で表す

FISHの検査においてTUPLE1(22q11.2欠失症候群の責任領域)の欠失を認めなかったことを表す⇒**正常核型**

H.U.GROUP

59

2-4.FISH法

SRL
Communication for Health

FISHの核型記載②

例 2) 46,XY,ish 22q11.2(TUPLE1 x2)

→ G-bandの核型 ← FISHの核型

G-band実施済で正常の核型を示し、FISHの検査においてもTUPLE1(22q11.2欠失症候群責任領域)の欠失を認めなかったことを表す⇒**正常核型**

H.U.GROUP

60

2-4.FISH法

SRL
Communication for Health

FISHの核型記載③

例 3)

46,XY,ish del(22)(q11.2q11.2)(TUPLE1-)

異常時のシグナル数は“+ (プラス)または- (マイナス)”で表す

G-band実施済で正常の核型を示し、FISHの検査においてTUPLE1(22q11.2欠失症候群責任領域)の欠失を認めたことを表す⇒**異常核型**

H.U.GROUP

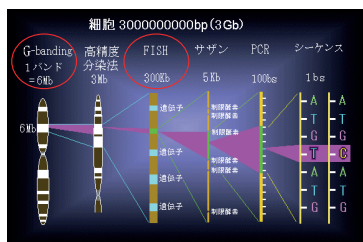
61

2-4.FISH法

SRL
Communication for Health

それぞれの検査による感度の違い

G-bandでは確認できない微細欠失をFISHでは検出可能である



H.U.GROUP

62

2-4.FISH法

SRL
Communication for Health

G-bandとFISHの特徴

G-band

- ・46本全ての染色体の分析が可能
- ・数的異常・構造異常の確認が可能
- ・微細欠失は検出できない

FISH

- ・G-bandではわからない微細欠失の検出が可能
- ・数的異常の低頻度モザイクの検出に有効
- ・プローブ特異的な部位の有無しかわからない

H.U.GROUP

63

2-4.FISH法



臨床から見たG-bandとFISHの比較

G-band

1. スクリーニング検査
2. 多発奇形・知的障害、発達遅滞
3. 低身長の子供
4. リプロダクションの異常：
不妊、反復流産、無月経
早期閉経、性腺形成不全
5. 染色体構造異常をもつ小児の両親

FISH

1. 隣接遺伝子症候群の検出
(微細欠失の検出)
・Prader-Willi 症候群
・Angelman 症候群
・22q11.2 欠失症候群
・Williams 症候群 など
2. 結果を急ぐとき
3. 数的異常の低頻度モザイク

目的に合わせた検査の選択

本日の内容



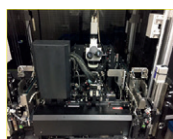
1. はじめに
2. 染色体検査の基礎
 - 2-1. G-band法
 - 2-2. G-bandの検査工程
 - 2-3. G-bandの分析・核型記載
 - 2-4. FISH法
3. 検査におけるAIの活用
4. マイクロアレイ染色体検査

3. 検査におけるAIの活用



分析工程

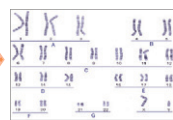
- ①100倍で分析に適した分裂中期細胞を探す
- ②1000倍で染色体本数のカウント・バンドパターンの分析
- ③染色体を切って番号順に並べる(カリオタイプ)



染色体自動画像取得装置



カウント・分析



カリオタイプ

AIでの分離・並べ替え

本日の内容



1. はじめに
2. 染色体検査の基礎
 - 2-1. G-band法
 - 2-2. G-bandの検査工程
 - 2-3. G-bandの分析・核型記載
 - 2-4. FISH法
3. 検査におけるAIの活用
4. マイクロアレイ染色体検査

4. マイクロアレイ染色体検査



アレイCGHとは

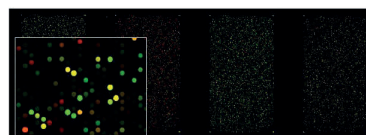
アレイCGH (aCGH)法は

マイクロアレイ：ごく小さな物質が整然と並んでいるもの

CGH (Comparative Genomic Hybridization)
： 比較ゲノムハイブリダイゼーション

を組み合わせ、目的遺伝子、ゲノムDNA領域の
コピー数変化を検出する手法

4. マイクロアレイ染色体検査



*"参照"サンプルを乗置いたサンプルと比較



4. マイクロアレイ染色体検査

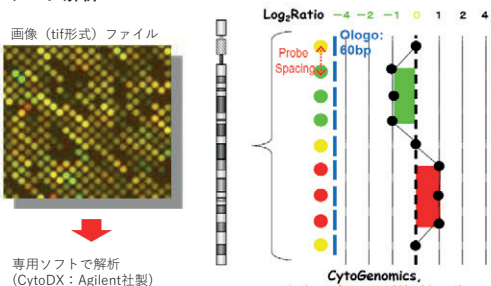
アッセイの流れ

実操作の流れ

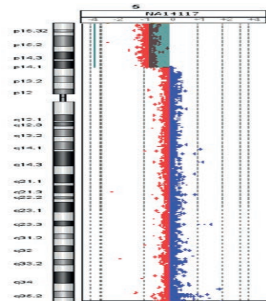
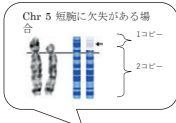


4. マイクロアレイ染色体検査

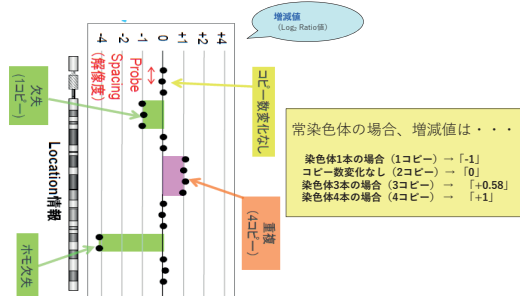
データ解析



4. マイクロアレイ染色体検査



4. マイクロアレイ染色体検査



4. マイクロアレイ染色体検査

マイクロアレイ染色体検査の特徴

- ・ 発育遅延、知的障害、先天異常、または外表面形態異常等においては、先天的な染色体の構造的異常に起因しているものが存在しており、これまでは染色体検査G分染法と追加の FISH 法、生化学、MRI 検査などの組み合わせ、あるいは鑑別を行うための遺伝学的検査の組み合わせで確定診断が行われていた
- ・ 本検査の導入により、G 分染法で確定診断が可能なダウン症やトリソミーなどの染色体異常数の変異を除いた、微小染色体構造異常が原因となる対象疾患あるいは新規の変異が原因となる疾患の確定診断を行う事が可能となる
- ・ 小児の該当疾患群の染色体 G 分染法による異常検出率が3%であるが、本検査では 5~6 倍 (15-20%) であり、診断率の向上が期待される¹⁾
- ・ 従来の遺伝学的検査に使用される検査方法である PCR 法、DNA シークリング法、FISH 法はターゲット領域法であり、単一遺伝子あるいは非常に限られた領域のみの検査を行う手法である。本検査は全染色体を解像度よく網羅的に検査できる手法²⁾であり、複数の場所に先天異常を併せもつと臨床所見から疾患を絞ることが困難で、様々な領域の染色体構造異常が原因となりうる患者の確定診断を迅速に行う事が可能となる

1) The American Journal of Human Genetics 86, 749-764, May 14, 2010
2) 脳と発達 2010 ; 42 : 138-143

4. マイクロアレイ染色体検査

マイクロアレイ染色体検査の特徴

手法	感度
Karyotyping (G 分染法)	5-10 Mb
FISH 法	~100 kb
染色体マイクロアレイ法	~20 - 200 kb

Marisa S., Nicole D. (2017), European guidelines for constitutional cytogenomic analysis
<https://www.nature.com/articles/s41431-018-0244-x.pdf>

病理・細胞診検査研究班研修会一要旨

『肺がんにおける

遺伝子マルチ検査の意義と実際』

■開催日：2022年7月28日（木）

■講師：国立国際医療研究センター病院
中央検査部門 臨床検査科
竹田 雄一郎

■生涯教育点数：専門-20点

I. はじめに

がんは遺伝子異常の蓄積により発生する疾患であるので、遺伝子検査を行うと何らかの遺伝子異常が同定される。遺伝子異常には Driver 変異と Passenger 変異に分かれる。Kohno らの報告によると EGFR, KRAS, ALK fusion, ROS1 fusion, RET fusion, HER2, BRAF の7遺伝子の検査を行うと EGFR は東アジアに多く、KRAS は欧米に多く、ALK, ROS1, RET, HER2 はほぼ同じで、BRAF は欧米に多い傾向がある（図1）^[1]。これら分子を標的にしたものが分子標的薬で、その多くは Driver mutation が Target になる。2004年にEGFR遺伝子変

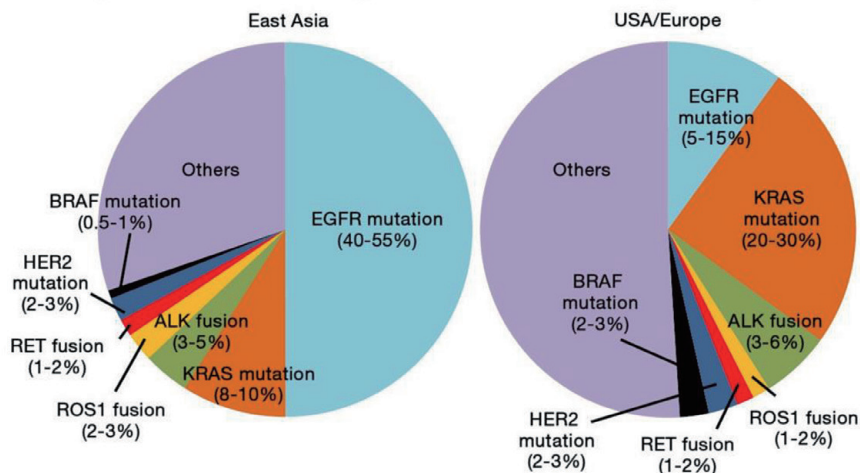
異に対し分子標的薬の Gefitinib が保険適応となり、以後は有望な標的が次々に同定され、多くの分子標的薬が開発され、現在も毎年のように保険適応となっている。

II. 肺がんにおける遺伝子マルチ検査の意義

分子標的薬は細胞障害性抗がん剤と比べ、「狭く深く効く」薬剤であるが、米国で行われた Lung Cancer Mutation Consortium では、KRAS, EGFR, HER2, BRAF, PIK3CA, AKT1, MEK1, NRAS の遺伝子変異、ALK fusion と MET 増幅の10遺伝子を遺伝子マルチ検査で行った。10遺伝子の検査をすべて実施できた733例中、遺伝子変異が同定されたのは466例（63.6%）であった。

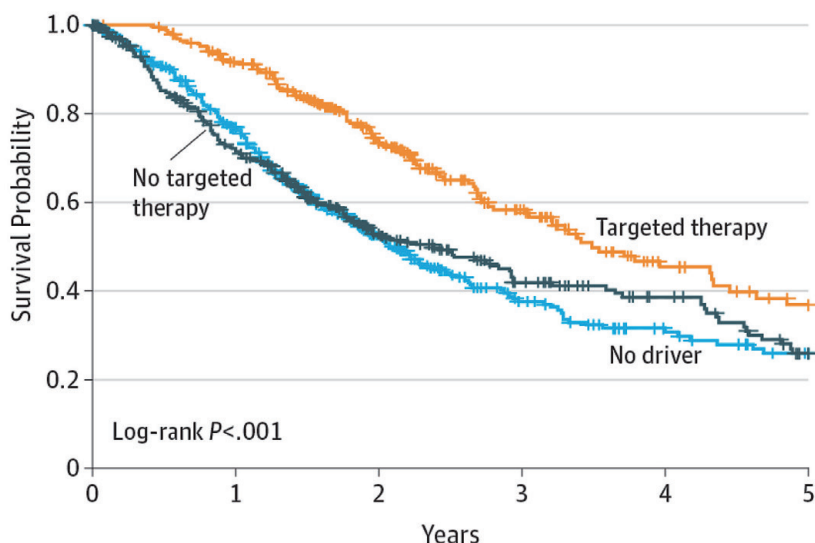
このコホートの生存分析（図2）ではドライバー変異が特定されなかった360例の生存期間中央値（MST）は2.1年で、ドライバー変異陽性でも分子標的療法を受けなかった318例のMSTは2.4年で、ドライバー変異陰性と差がなかった。ドライバー変異陽性で適切な分子標的療

Proportion of LADC harboring aberrations in driver oncogenes up to 2015



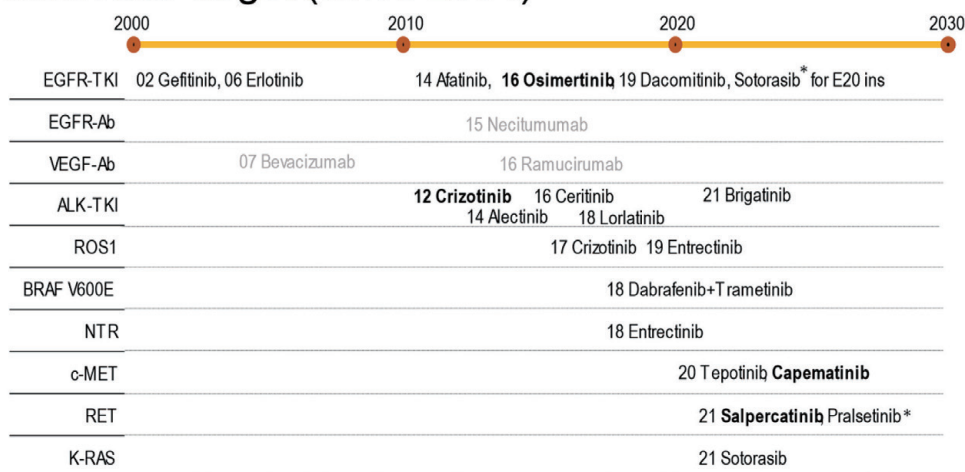
■ 図1

Kohno et al, Transl Lung Cancer Res 2015 4, 156-64



■ 図 2

Molecular target (since 2004)



■ 図 3

* 2022年7月時点で本邦未承認

法を受けた 260 例の MST は 3.5 年に達し、ドライバー変異陰性と統計的有意な改善が認められた^[2]。

このように分子標的薬の有効性が認識され、2004 年以降の平均で 2 年に 1 遺伝子の薬剤開発が進み、20 年弱で EGFR、ALK、ROS1、BRAF、NTR、MET、RET、KRAS と 8 遺伝子が保険適応となった（図 3）。

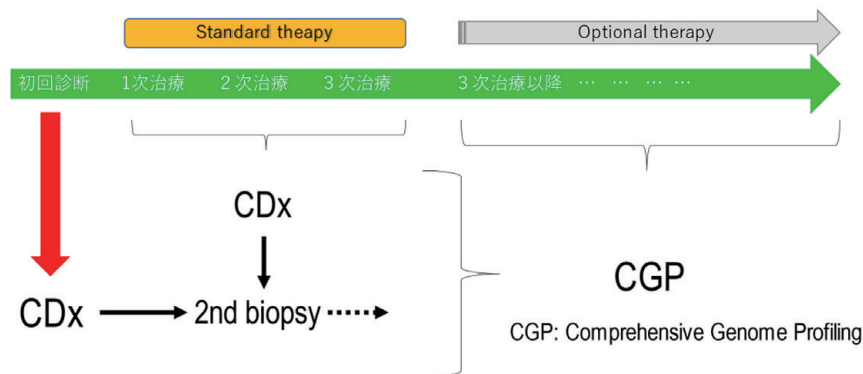
つまり、分子標的薬は狭く深く効く薬剤で、Target 分子の遺伝子変異が同定されることが必要となるので、検査のないところに遺伝子変異の

同定はなく、遺伝子変異が同定された場合は速やかに適切な治療薬で治療する必要がある。肺癌診療ガイドラインでもこの方針が推奨されている。

しかし、これらの薬剤の使用にあたっては、コンパニオン診断（CDx）を実施しなければ保険適応にならないのが現状である。CDx とは当該医薬品の使用に不可欠な体外診断用医薬品で、効果がより期待される患者を特定するために行われる。

遺伝子検査のタイミングを図 4 に示した。CDx の実施は少なくとも標準治療を行っている

非小細胞肺癌における遺伝子検査のタイミング



■ 図 4

■ 表 1 NSCLCの主な分子標的薬とコンパニオン診断薬

遺伝子	薬名	承認年	コンパニオン診断薬 (CDx)	CDx 承認年
EGFR	グフィニブ	2002	コバシEGFR変異検出キット v.2.0	2016
	エルロチニブ	2007	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル	2019
	アファチニブ	2014	オンコマイン Dx Target Test マルチ CDxシステム	2019
	オシメルチニブ	2016	AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCRパネル	2021
ALK	クリゾチニブ	2012	Vysis ALK Break Apart FISH	2012
	アレクチニブ	2014	ヒストファイン ALK IAEF IHC キット	2014
	セリチニブ	2016	ペンタナ OptiView ALK FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル	2017
ROS1	クリゾチニブ	2017	オンコマイン Dx Target Test マルチ CDxシステム	2019
	エヌトレクチニブ	2020	AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCRパネル	2021
	ダブラフェニブ / トラメチニブ併用	2018	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル	2020
BRAF	デボチニブ	2020	オンコマイン Dx Target Test マルチ CDxシステム	2020
	カブマチニブ	2020	AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCRパネル	2021
MET	セルベルカチニブ	2021	Archer MET コンパニオン診断システム	2020
	ニボルマブ	2015	AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCRパネル	2021
PD-L1	アテゾリズマブ	2015	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル	2020
	ニボルマブ	2016	オンコマイン Dx Target Test マルチ CDxシステム	2021
	アテゾリズマブ	2018	なし	—
			ペンタナ OptiView PD-L1 (SP142)	2016
				2018

各薬品・コンパニオン診断薬の添付文書・インタビューフォームより作成
医薬品医療機器総合機構コンパニオン診断薬等の情報 <https://www.pmda.go.jp/review-services/drugreviews/reviewinformation/cd/0001.html>

期間に実施すべきであるが、既治療と未治療で効果の差を認める薬剤や既治療後でないと治療が認められないものなどもあり、初回診断時に網羅的な遺伝子変異の情報を把握することが望ましい。また、標準治療終了ないしはその見込みのある状態で行う遺伝子検査は包括的遺伝子プロファイリング検査 (CGP) となる。

表 1 は非小細胞肺癌 (NSCLC) の主な分子標的薬とコンパニオン診断薬を示したものである。これらを遺伝子異常同定頻度順に個別に実施すると時間もかかり、検査の未実施も増え、検査に必要な検体量も増加するため、できるだけ包括的に網羅的に可能性のある遺伝子を一度に検

査するのが効率的である。つまり、遺伝子検査を実施するにあたり、できるだけ多くの標的遺伝子を含むマルチ検査を行い、CDx になっていない遺伝子変異が同定された場合は、追加検査で、該当薬の CDx を行う検査計画が一番効率的である。

現在は遺伝子変異に関する検査結果は肺がんの診断とともにすべて情報提供する時代となり、遺伝子変異を見逃さないように網羅的に同定する必要が生じている。

Ⅲ. 肺がんにおける主にマルチ検査の分析・原理

肺がんのマルチ検査は次世代シーケンス

(NGS) とリアルタイム PCR 法がある。

NGS はアンプリコンシーケンス法とハイブリットキャプチャーシーケンス法がある (表 2 参照)。

AmoyDx 肺癌マルチでは ADx-ARMS 法を使用したリアルタイム PCR が測定原理である (図 5 参照)。

肺がんのマルチ検査として行われるオンコマイン Dx と AmoyDx の比較を表 3 に示した。

オンコマイン Dx も AmoyDx も 4 遺伝子の CDx は共通で、オンコマイン Dx では RET が、AmoyDx では MET exon 14 skipping が CDx

となっている。検出限界は AmoyDx が低く、TAT (Turn Around Time) はオンコマイン Dx が 7—14 日に対して、AmoyDx が 4—9 日と報告されている。また、オンコマイン Dx では 46 遺伝子の追加情報がある。

2020 年 4 月から 2022 年 3 月までに LC-SCRUM-Asia に登録した 10 例で、Amoy 法と Oncomine Precision Assay を同一検体で検査をした。

Amoy 法の利点は TAT が短く、検出限界が低いことを反映して、必要 DNA、RNA 量が少なく済む可能性があった。Oncomine Precision

■ 表 2

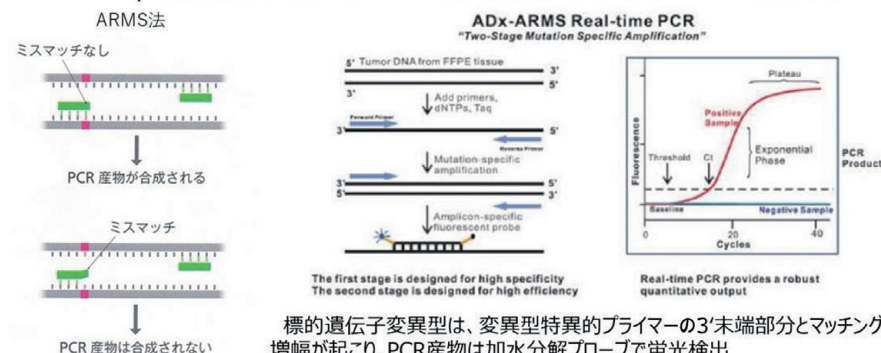
次世代シーケンス(NGS)の比較

特徴	アンプリコンシーケンス法	ハイブリットキャプチャーシーケンス法
代表的なパネル	Oncomine Dx	NCC オンコパネル FoundationOne CDx
パネルの種類	Hot-spot panel	Comprehensive genome profile(CGP)
特徴	少数で特定の遺伝子変異ホットスポットなどを迅速簡便にスクリーニングできる	コピー数の変化や融合遺伝子を含む多くの遺伝子の包括的情報が得られる
PCR反応による増幅	あり	なし
必要とされるDNA量	より少ない	より多い
Gene copy number	難しい	可能
情報処理	それほど必要ではない	必要
報告までの時間	より短い	より長い
シーケンスエラー	より多い	より少ない
未知の融合遺伝子	シーケンス不可	シーケンス可能
機能	コンパニオン診断	がんゲノムプロファイリング コンパニオン診断 (F1CDx)
対象遺伝子数	46	NCC;124, F1;(324)
融合遺伝子数	21	NCC;13, F1;36

肺癌患者における次世代シーケンサーを用いた遺伝子パネル検査の手引き 第2.0版一部改変

ADx-ARMS法

AmoyDx肺癌マルチではADx-ARMS法を使用してリアルタイムPCRにより検出。



■ 図 5

ゲノム 第4版

標的遺伝子変異型は、変異型特異的プライマーの3'末端部分とマッチングし、増幅が起こり、PCR産物は加水分解プローブで蛍光検出
野生型は変異型特異的プライマーとは3'末端部分でマッチングできないため増幅は起こらない

AmoyDx肺癌マルチ 取扱説明書

Assay の利点は Driver に限らず変異の同定率が高く、多彩な Combined mutation の同定が可能であった。

IV. がん遺伝子検査の流れと提出時の注意点

遺伝子検査の一般的な流れは検体の採取・処理に関係するプレアナリシス段階と核酸の抽出、NGS などの検査の実施、解析、結果の解釈に関係するアナリシス段階に分かれる。

米国の 9 施設で 1 年間に 7397 検体を調査し、腫瘍プロファイリング検査のどこで検査が失敗しているかを調査した^[3]。それによるとプレアナリシス段階である病理検体のうち 27% が実施

不可検体で、アナリシス段階の Sequencing failure は 4.5% であった（図 6 参照）。

LSI Medience からの情報提供してもらった、アナリシス段階の現状を表 4 に示す。

2022 年 1 月から 6 月までにオンコマイン Dx 核酸量不足の割合は平均 4.4%（2～6.5%）あり、その主な不足は RNA 濃度不足であった。この結果は Sequencing failure は [3] の結果とほぼ一致していた。

オンコマイン DxTT および AmoyDX 検査成功率を比較する（表 5）とオンコマイン Dx が平均 96%（94.1～99.5%）で AmoyDX は平均 98.6%（95～100%）で、Amoy の方が成

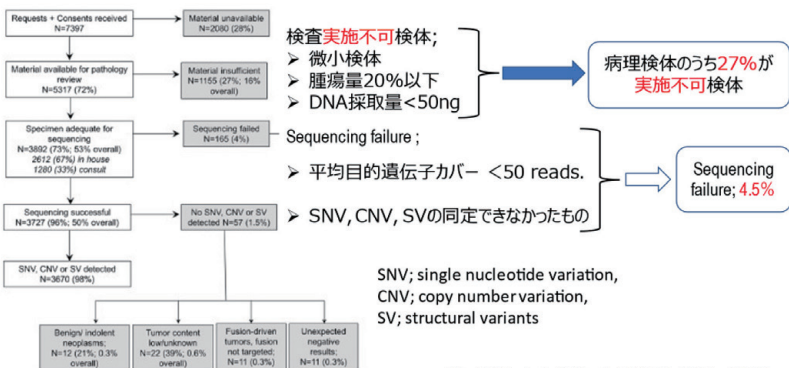
■ 表 3 OncomineDxとAmoyDxの比較

	OncomineDX	AmoyDX
コンパニオン診断薬	EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET	EGFR, ALK, ROS1, BRAF, METe14skip ^{注)}
保険点数	14,000 点	10,000 点
インプット検体量	DNA 10 ng RNA 10 ng	DNA 7.5 – 15ng RNA 120–1200ng
必要濃度	DNA 0.83 ng/μL 以上 RNA 1.43 ng/μL 以上	DNA 1.5–3 ng/μL RNA 10–100 ng/μL
検出限界(LOD)	DNA; 4.4 – 6.4 % RNA; 40 リード以上	DNA; 1 – 5 % RNA; 25 コピー/μL
検体の種類	セルブロック、TBB、針生検、手術検体	
検体の種類	FFPE(生検、手術) 新鮮組織	
TAT(Turn Around Time)	7 – 14 日	4 – 9 日
研究用データ提供	46 遺伝子 21 融合遺伝子の追加情報	None

注) AmoyDxは2022年11月14日付で、KRAS G12Cが加わり、6種類となった。OncomineDxとAmoyDxの添付文書情報から作成

包括的ながん患者集団の腫瘍プロファイリング検査

- Dana-Farber Cancer Institute, Princess Margaret, Harvard and MIT など 9 施設
- 2013 年 8 月から 2014 年 7 月までの 1 年間
- OncoPanel 検査を検討した 7397 検体を調査



■ 図 6

Sholl LM et al. JCI Insight. 2016;1(19):e87062.

効率高い傾向であった。

TAT (表 6) はオンコマイン Dx が 9~13 日で、AmoyDX は 4~5 日で、Amoy の TAT が短かった。

以上から遺伝子検査では、検体の採取・処理に関係するプレアナリシス段階が重要であると考えられる。遺伝子検査においては「日本病理学会編 ゲノム研究用・診療用病理組織検体取り扱い規定」に準じて行うことが推奨される。重要なプレアナリシス段階の処理は固定プロセスが大事で 10% (3.7% ホルムアルデヒド) の中性緩衝ホルマリン溶液を用いて、固定時間は組織検体 (手

術検体、生検検体) では 6~48 時間、EBUS 等の微小検体では固定時間を短縮化 (6~24 時間) することが勧められる。固定後プロセスとしては FFPE ブロックからその都度薄切することが望ましい。

アナリシス段階に分類されているが、出検時の FFPE ブロックの選択と薄切および HE 染色標本へのマーキングは重要で、出血、壊死、炎症細胞などの非腫瘍細胞が多いブロックは避け、作成時期の最新のものが第一選択となる。コンタミネーション防止に努め、HE 染色標本による確認でマーキングし、腫瘍量や腫瘍割合を判定する必要

■ 表 4 オンコマインDx核酸量不足の割合 LSI Medienceの情報

2022年	核酸濃度不足(%)	DNA濃度不足(%)	RNA濃度不足(%)
1月	3.3	0.0	3.3
2月	2.0	0.0	2.0
3月	3.5	1.1	2.4
4月	5.5	0.6	4.9
5月	6.5	0.7	5.8
6月	5.8	1.0	4.8

核酸濃度不足は検査の平均4.4%(2~6.5)あり、その主な不足はRNA濃度不足である。

LSIメディエンスでは核酸濃度や量が規定に満たない場合、オンコマイン検査を中断し、他の検査法への切り替えを案内 (主に Amoy)。

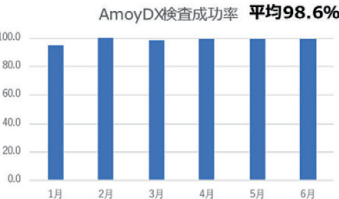
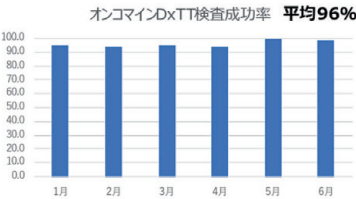
※ オンコマイン Dx Target Test マルチ CDxユーザーガイドより抜粋

本アッセイは、一つの組織切片から同時に抽出して単離された DNA と RNA が所定の濃度以上でないとい使用できません。また、DNA と RNA をそれぞれ別の組織切片から抽出されたものを組み合わせて使用することはできません。

© 2022 LSI Medience Corporation All rights reserved

■ 表 5 オンコマインDxTT及びAmoyDX検査成功率 LSI Medienceの情報

オンコマインDxTT判定不能率(%)				AmoyDX判定不能率(%)			
2022年	判定不能(%)	DNA判定不能(%)	RNA判定不能(%)	2022年	判定不能(%)	DNA判定不能(%)	RNA判定不能(%)
1月	5.2	2.7	2.4	1月	5.0	0.0	5.0
2月	5.6	3.8	1.8	2月	0.0	0.0	0.0
3月	5.4	4.0	1.4	3月	1.3	0.0	1.3
4月	5.9	5.4	0.5	4月	0.5	0.0	0.5
5月	0.5	0.3	0.3	5月	0.6	0.0	0.6
6月	1.3	1.1	0.2	6月	0.5	0.0	0.5



© 2022 LSI Medience Corporation All rights reserved

がある。

NGS 検査では、変異型遺伝子が含まれるアリルの頻度がカットオフ値を超えた時に、「陽性」と判定している（図 7）。アリル頻度に基づく適切な検査結果を得るために、腫瘍割合が 10% 以上の非小細胞肺癌組織を含む検体で検査する必要がある。安全域を考慮して腫瘍含有割合が 30% 以上ある組織の場合、遺伝子変異を有するアリルの頻度がカットオフ値を超えて「陽性」と判定されると考えられるので、マクロダイセクション等で腫瘍割合を 30% 以上に高めてから抽出すべきとされている。

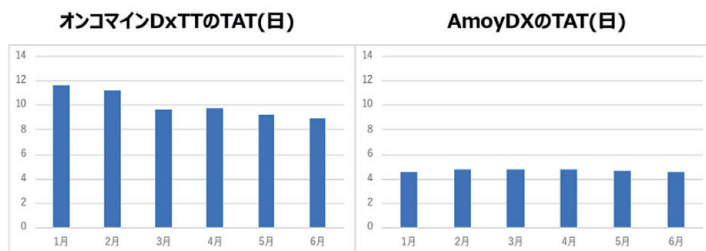
FFPE ブロックの配置とゲノム用検体の EBUS-TBNA 検体の例を図 8 に示す。TBNA では凝血塊に混じって組織検体が取れてくるので、包埋時に赤血球成分の多い赤い部分と組織塊の多い白い部分を分離させて、FFPE ブロックにして、HE 染色でがん細胞含有率の高い部位を特定しておき、ゲノム検査のオーダーが出た時の薄切部位を判定しておくが良い。

V. 実際のデータ

以上のような処理過程を経て、当院でのオンコマイン Dx の実際のデータを調査すると、2019

■ 表 6 オンコマインDxTTとAmoyDXのTAT比較

LSI Medienceの情報



TATはAmoyDXの方が短い

※TATについて

日曜日を含む実数値ですが、祝日があった場合は実数値から減らしています。
また各検査センターが表示するTATは報告書が各医療機関に届く日（報告日）
までを指し通常は検査が完了した日（登録日）の翌日になります。

© 2022 LSI Medience Corporation All rights reserved

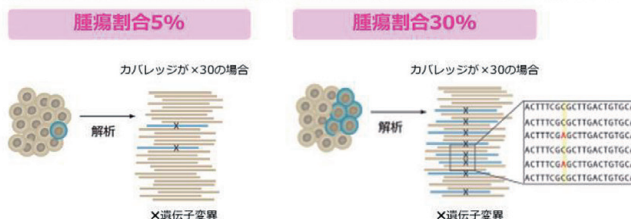
NGS検査に必要な病理組織検体ーアリル頻度

NGS検査では、

その遺伝子部位について

変異型遺伝子が含まれるアリルの頻度がカットオフ値を超えた時に、「陽性」と判定。

変異型遺伝子が含まれるアリルの頻度がカットオフ値に満たない場合は、「陰性」と判定。



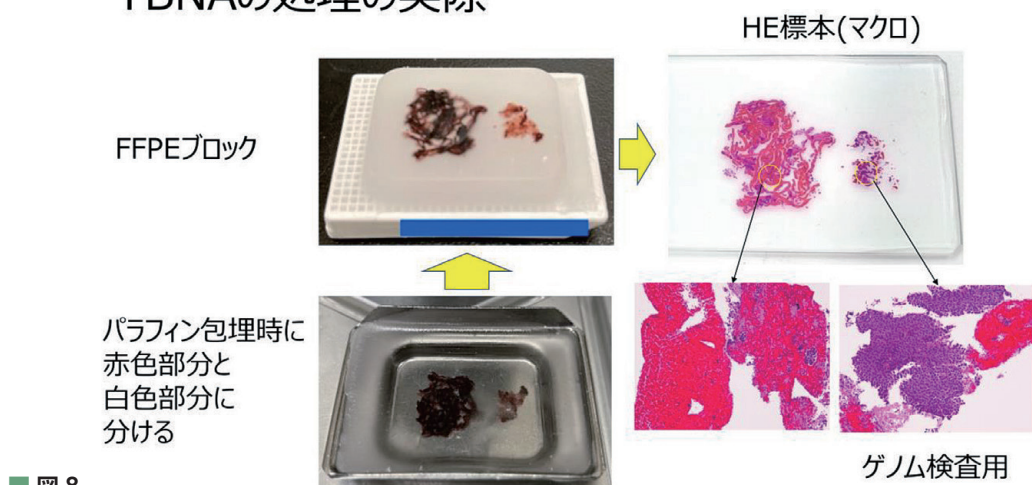
適切な腫瘍割合

アリル頻度に基づく適切な検査結果を得るために、腫瘍割合が 10% 以上の非小細胞肺癌組織を検体で検査する。
Oncomine DXでは腫瘍割合が 30% 未満の場合、マクロダイセクション等で腫瘍割合を 30% 以上に高めてから抽出すべき。

■ 図 7

Samuel N, Hudson TJ.: Clin Chem 59 (1) : 127-37 (2013) より改変

TBNAの処理の実際



年11月にオンコマイン Dx が保険適応となり、同年は30%の実施であったが、2020年には75%前後、2021年には85%前後までにオンコマイン Dx が増え、Single Plex の検査は15%までに減少している。

2019年11月から2022年3月までに268検体のオンコマイン Dx が実施された。そのTATは平均9日(4~27日)で、変異同定率は72.0%、検査不能は4.1%であった。変異陽性のうち17.1%が複合変異であった。

オンコマイン Dx の検査可能例は257検体で、EGFR common mutation 30%、MET exon 14 skipping 5%、ALK fusion 2%、RET fusion 1%、ROS 1 fusion 1%とほぼ報告と一致した遺伝子変異の同定率であった。

VI. まとめ

「検査のないところ遺伝子変異の同定はない」ので、マルチを積極的に導入し、包括的に網羅的に行う必要がある。

遺伝子検査はプレアナリシス段階が一番重要で、「ゲノム研究用・診療用病理組織検体取り扱

い規定」に準じて行うことで、検査を標準的な精度に近づけることができる。

今後は院内TATを短くする努力をすることにより、検査結果をさらに迅速に知ることができるようになるため、治療計画が立てやすくなり、患者さんの最善の治療に結び付くと考えられる。

謝辞

本講演に際し、ご協力、情報提供いただいた国立国際医療研究センター病院、呼吸器内科の仲剛 先生、中央検査部門 病理検査室の朝比奈大輔 技師、LSI メディエンス 首都圏第1営業部 金子 真志 様、サーモフィッシュサイエンティフィック 遺伝子解析ソリューション事業部 本間 英一郎 様に深く御礼申し上げます。

参考文献

- [1] Kohno T. *et al.* Transl Lung Cancer Res 4, 156-64 2015
- [2] Kris MG. *et al.* JAMA. 2014;311 (19):1998-2006
- [3] Sholl LM. *et al.* JCI Insight.;1 (19): e87062 2016

『肺癌の免疫染色

～染色オーダーの意図を知ろう～』

■開催日：2022年7月28日（木）

■講師：がん・感染症センター
東京都立駒込病院 病理科
小川 真澄

■生涯教育点数：専門-20点

I. はじめに

近年、感度、特異度の高い多くの抗体が容易に入手できるようになり、免疫染色は病理診断においてきわめて重要な技術となっている。しかし、適切な染色を行うには病理医からの染色オーダーの意図を理解するとともに抗体の管理も必要である。本発表では肺癌の免疫染色で用いられる代表的な抗体について解説し、最後に自施における精度管理について紹介する。

II. 肺癌における免疫染色の役割

本邦において、肺癌はもっとも死亡率が高く、5年生存率も約35%と治療の難しいがんの一つである。肺癌は大きく小細胞肺癌（Small cell lung cancer：SCLC）と非小細胞肺癌（Non-small cell lung cancer：NSCLC）に大別され、NSCLCはさらに腺癌・扁平上皮癌・大細胞癌・その他の癌腫に分類される。肺癌の治療は従来、SCLCとNSCLCに区別し行われてきたが、近年の分子標的治療や免疫チェックポイント阻害剤などの進歩によりNSCLCでは腺癌と扁平上皮

癌の鑑別が必要となっている。そのため、WHO分類2015から腺癌、扁平上皮癌の定義に免疫染色が含まれるようになり、免疫染色の重要性がさらに増してきている。

III. 日常業務で使われる抗体とピットホール

肺癌における免疫染色の役割は、腺癌と扁平上皮癌の鑑別、神経内分泌腫瘍の診断、転移性腫瘍の鑑別、進行肺癌での薬剤治療方針の決定をすることである。

1. 腺癌・扁平上皮癌の鑑別

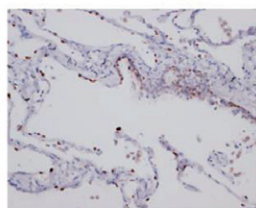
腺癌と扁平上皮癌の鑑別に用いる代表的なマーカーはThyroid transcription factor-1（TTF1）、p40、Cytokeratin 5/6（CK 5/6）、NapsinAである¹⁾。

1) TTF-1

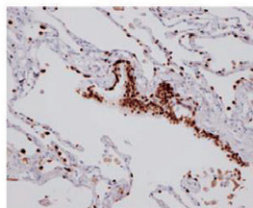
肺腺癌のマーカーとして用いられ、核に陽性となる。TTF-1抗体として、SP141、SPT24、8G7G3/1の3つのクローンが主に用いられているが、クローンによって感度・特異度が異なる（図1、2）とともに、頻度は少ないものの子宮内膜癌、子宮頸部腺癌や大腸癌でも陽性となることがあるため注意が必要である（図3）。また、甲状腺癌との鑑別には使用できない。最近では感度、特異度からクローン8G7G3/1の使用が推奨されている^{1) 2)}。

➤ クローンによって反応性が異なる

肺非腫瘍部の染色性



TTF1 8G7G3/1



TTF1 SPT24

■ 図1

➤ クローンによって反応性が異なる

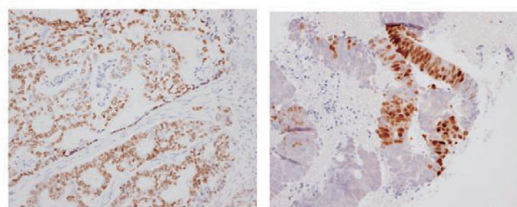
	8G7G3/1		SPT24	
	n=	Positive (%)	n=	Positive (%)
Lung adenocarcinoma ²⁴	2614	2004 (76.7%)	579	471 (81.3%)
Direct comparison with identical series of lung squamous cell carcinoma				
Kadota K. et al. ²⁵	449	0 (0%)	448	27 (6.0%)
Kashima et al. ²⁶	38	1 (3%) with Envision	38	5 (13%) with Envision
	38	4 (11%) with CSA-II	38	20 (53%) with CSA-II

Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer
J Thorac Oncol. 2019 Mar;14(3):377-407

感度 SPT24 > 8G7G3/1
特異度 SPT24 < 8G7G3/1

■ 図2

➤ 肺癌以外（他臓器原発）の腺癌でも低頻度で陽性になることがある
(SPT24>8 G7G3/1)



子宮体癌
TTF1 SPT24 (+)
TTF1 8G7G3/1 (+)

大腸がん
TTF1 SPT24 (+)
TTF1 8G7G3/1 (-)

■ 図 3

2) Napsin A

肺腺癌のマーカーで細胞質に陽性となる。一般的に肺腺癌では 80～90% に陽性，肺扁平上皮癌，小細胞癌，胸膜中皮種では陰性を示すが，乳頭状腎細胞癌の 70～80%，卵巣明細胞癌（83%）でも陽性となることには注意が必要である。

3) p 40

肺扁平上皮癌のマーカーとして用いられ，核に陽性となる。肺扁平上皮癌では 100% 陽性を示すが，肺腺癌でも僅かだが（0～3%）陽性がみられる。小細胞肺癌，大細胞神経内分泌癌では陰性を示す。p 63 よりも感度，特異度が高く優れた扁平上皮系のマーカーだが，角化を示すような高分化な細胞には染まりにくい。また，Nuclear protein of the testis (NUT) midline 癌が鑑別腫瘍に含まれる場合には p 63 の方が良い。

2. 神経内分泌腫瘍の診断

神経内分泌腫瘍（Neuroendocrine tumor : NET）は神経内分泌分化を示す比較的稀な腫瘍で，肺ではカルチノイド，大細胞神経内分泌癌（Large cell neuroendocrine carcinoma : LCNEC），小細胞癌が含まれる。肺の NET における免疫染色の役割は，神経内分泌分化の確認，悪性度の指標である。

1) 神経内分泌分化の確認

NET はしばしば細胞の挫滅が強く形態が不明瞭となり，リンパ球や悪性リンパ腫との鑑別が困難な場合や低分化な扁平上皮癌や腺癌との鑑別が難しい場合がある。このような場合には神経内分泌分化を確認する必要がある。神経内分泌マーカーとして Synaptophysin, Neural cell adhesion molecule (NCAM : CD 56), Chromogranin A がゴールドスタンダードで使われている。いずれも単独では十分な感度・特異度を持ち合わせないため，複数のマーカーを組み合わせで判断する必要がある。また数年前より新たな神経内分泌マーカーとして，神経内分泌細胞の分化に関連する転写因子 insulinoma-associated protein 1 (INSM 1) も注目されている²⁾。

2) Ki-67

悪性度の指標として用いられる。NET の悪性度の判定は，細胞異型，壊死の有無，核分裂像の数と Ki-67 陽性細胞指数の組み合わせで行われる。消化管・膵臓の NET では Ki-67 指数が診断基準に含まれているが，肺癌では診断基準に組み入れられていない。しかし，検体中の腫瘍細胞の量が少なく，カルチノイドと小細胞癌や LCNEC との鑑別が困難な場合には有用である。小細胞癌，LCNEC では Ki-67 指数は高値（50% 以上）を示すのに対し，カルチノイドでは低値（10～20% 以下）で両者の鑑別に有用である。

3) Rb 1 (Retinoblastoma 1)

網膜芽細胞腫の原因遺伝子として発見されたがん抑制遺伝子である。Rb 1 の発現消失は遺伝子変異の代替指標として有用で，小細胞癌では高頻度で発現消失がみられることから低悪性度と高悪性度 NET の鑑別に使用される。さらに近年 LCNEC において Rb 1 発現の有無で臨床病理学的特徴が異なることが報告されたが，現時点では LCNEC に対してルーチンで染色する意義は明確

ではない。Rb 1 発現の有無で治療戦略が変わるようになった場合有用となりうるマーカーである。

3. 転移性腫瘍の鑑別

肺は転移性腫瘍の頻度がもっとも高い臓器である。そのため、原発性腫瘍との鑑別が問題となることがある。とくに腺癌では両者の鑑別が困難なことも多い。原発巣の推定に有用な抗体を表 1 にまとめた¹⁾。一方、扁平上皮癌の原発巣推定に有用な抗体は限られている。胸腺扁平上皮癌は CD 5 が陽性を示す。子宮頸部、中咽頭の扁平上皮癌では HPV 感染がみられることより、直接 HPV を同定する代わりに p 16 を用いることが可能で、肺扁平上皮癌との鑑別に有用なことがある。同じ抗体でもいくつかの原発巣推定にまたがって使用される抗体があり、臨床所見、形態と合わせ、合目的な抗体を選択、使用することが重要である。

■ 表 1

原発巣の推定に有用な免疫染色パネル	
鑑別腫瘍	マーカー
甲状腺癌	Thyrogloblin, PAX8
乳癌	ER, GATA3, mammaglobin, GCDPF15, AR, SOX10
大腸癌	CK20, CDX2, SATB2, β -catenin
肝細胞癌	HepPar1, arginase-1, glipican3
子宮内膜癌	ER, PAX8
卵巣漿液性腺癌	PAX8, WT1, ER
卵巣粘液性腺癌	PAX8
尿路上皮癌	GATA3, uroplakin
腎癌	PAX8, RCC, PAX2
前立腺癌	PSA, AR, NKX3.1
黒色腫	S-100, MelanA, HMB45, SOX-10

4. 薬剤治療方針の決定のための免疫染色

肺癌は発見時に進行していることが多く、手術が難しい場合は放射線療法や薬物療法が中心となる。近年、肺癌のドライバー遺伝子に対する分子標的治療や免疫チェックポイント阻害療法が行われるようになり、免疫染色が必須になっている。

1) PD-L 1

Programmed cell death ligand-1 (PD-L 1) 免疫染色は腫瘍細胞の PD-L 1 発現量を解析し、免疫チェックポイント阻害薬の奏功が高い患者の選択に用いられている。現在、免疫チェックポイント阻害薬は複数承認・開発されており、使用する薬剤により PD-L 1 免疫染色に用いる抗体のクローン、染色プラットフォーム、染色プロトコールが決められている。また、評価対象細胞、陽性細胞カットオフ値も薬剤によりそれぞれ異なるため、判定する際には注意が必要である。

PD-L 1 免疫染色の染色性は寒冷虚血時間、固定液の質、固定時間、保管条件などの影響を受けるため、一般的な免疫組織化学的検索に適したブレアナリシス段階の管理が重要となる。また、未染色標本は室温で長期保存すると偽陰性の要因となるので、薄切後は 2 ヶ月以内に染色する必要がある³⁾。

2) ALK

ALK 融合遺伝子は非小細胞癌の 2 ～ 5% に認められ、大部分は腺癌にみられる。ALK 肺癌は ALK チロシンキナーゼ阻害薬が奏功するため、適応患者を正しく選択することが重要となる。ALK 検査には免疫染色、FISH 法、RT-PCR 法、NGS 法があり、それぞれコンパニオン体外診断薬として保険適応になっている。従来、ALK 融合遺伝子の検索には免疫染色が広く用いられていたが、近年では ALK を含めたドライバー遺伝子をマルチプルに検索できる Next generation sequencer (NGS) 検査・マルチ遺伝子 PCR パネル検査の普及により、免疫染色による ALK 検査の需要はそれほど高くない状況である。しかし、免疫染色はほかの検査法に比べ安価でかつ少ない腫瘍細胞量でも検査が可能なことより生検組織や胸水細胞診検体など腫瘍の含有量が少なく NGS 検査を行えない症例では有効な検査法である⁴⁾。

IV. 当院における精度管理について

当院はISO 15189 受審を機に、ISO 規格要求事項を満たすように免疫染色の分野で必要となる記録類の整備を行った。(図 4) 今回は抗体・試薬の管理、外部コントロール管理、品質管理記録(染色評価)、免疫染色検証・妥当記録について解説する。

免疫染色分野で必要となる記録

- ・ 機器保守標準作業書
- ・ 機材の校正記録
- ・ 機器保守点検記録
- ・ 測定標準作業書
- ・ 抗体・試薬の管理
- ・ 外部コントロール管理
- ・ 品質管理記録(染色評価)
- ・ 免疫染色検証・妥当記録

標準作業書の作成と検査結果を担保するための
種々の記録が大切!

■ 図 4

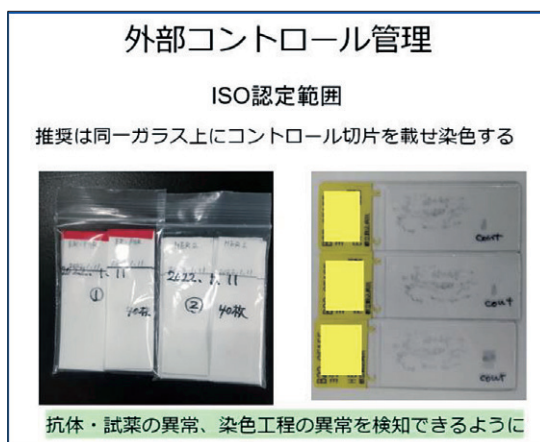
1. 抗体・試薬の管理

一次抗体は温度管理された冷蔵庫、冷凍庫で保管し、抗体保存場所リストにより管理している。使用中の抗体は未使用のものと区別して保管し、容器に使用開始日、希釈日、試薬情報を明記している。一次抗体は使用頻度に応じて分注し、個々の抗体にはクローン名等の抗体情報を記載し凍結保存している。

2. 外部コントロール管理

外部コントロールは染色の信頼性を担保するために必要なものであり、免疫染色を行う切片と同一ガラスにコントロール切片を載せ染色することが推奨されている。希少例などコントロールブロック収集の困難な組織のロスを防ぐため、コントロール切片はまとめて(200枚程度)薄切し、切片をろ紙に貼り付けた状態で超低温保管している。使用時に切片を水に再浮遊させ検体ガラスに載せている(図 5)。同一ガラスに載せられない場合は、コントロールガラスを症例ガラスと同時

に染色して抗体、試薬の異常、抗原賦活等染色工程の異常を検知できるようにしている。



■ 図 5

3. 品質管理記録(染色評価)

品質管理において、染色標本の染色性を確認し、評価、記録することが必要である。当院では病理医に提出する前に染色担当者がすべての標本の染色性を確認し、外部・内部コントロールの染色性と合わせて品質管理記録簿に記録している。この段階で臨床所見、組織形態と染色結果に乖離はないか、症例内で染色したほかの抗体との関連なども意識して確認するようにしている。

4. 免疫染色検証・妥当記録

新しい抗体の導入時やロット変更時は抗原賦活の条件および抗体濃度の検証を行い染色条件を決定する。その結果を抗体データとして記録、保管している。抗体データにはメーカー名、クローン名などの抗体情報、抗体希釈率や抗原賦活法の条件など染色条件、コントロール組織の染色性、場合によってはクローンによる染色性の違いを記録している。また、検討に使用したガラス標本は少なくとも前ロットの染色性が確認できるよう数年間(保管スペースが許容できる範囲)は保管し、染色性に問題が生じた際に導入時の染色性と比較検討できるようにしている。

V. まとめ

適切な染色が行われていないと正確な免疫組織学的診断ができないばかりか、病理診断のミスリードにつながる危険がある。それを避けるために、病理医からの染色オーダーの意図や、使用する抗体の特異度、感度などの染色性能を理解し使用することが大切である。さらに適切な染色性を確認するために必ず陽性コントロールを置き、精度管理された環境の下で免疫染色を行うことが重要と考える。

最後に、当院の精度管理方法が他施設の精度向上の参考として役立てていただければ幸甚である。

VI. 参考文献

1. 特定非営利活動法人日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン
2. Yatabe Y, *et al* : Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer. J Thorac Oncol ; 14 (3) : 377-407 2019
https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3, (参照 2022-07-03)
3. 日本肺癌学会：肺癌患者における PD-L1 検査の手引き
https://www.haigan.gr.jp/modules/tebiki/index.php?content_id=8, (参照 2022-07-03)
4. 日本肺癌学会：肺癌患者における ALK 融合遺伝子検査の手引き
https://www.haigan.gr.jp/modules/tebiki/index.php?content_id=11, (参照 2022-07-03)
5. 伊藤智雄. 免疫染色究極マニュアル. 金芳堂. 2019

『細胞診標本の免疫染色

～基礎とピットフォールについて～

■開催日：2022年9月13日（火）

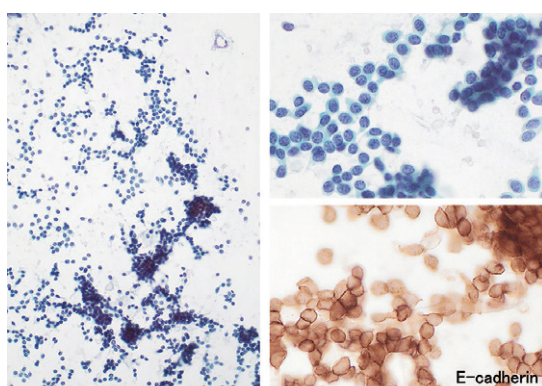
■講 師：順天堂大学 人体病理病態学

青木 裕志

■生涯教育点数：専門-20点

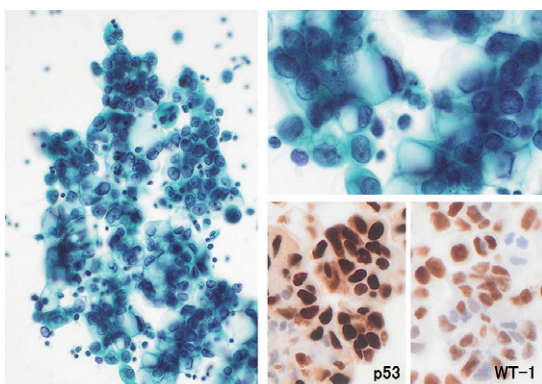
I. はじめに

日常の細胞診断において、診断困難例に遭遇する機会は少なくない。そのような場合においては、免疫細胞化学が正しい診断に導く有効な手段となる（図1, 2）。



■ 図1 細胞診の免疫染色（乳腺）

左）クロマチンが増量し、N/C比の高い小型腫瘍細胞が小集塊～散在性に出現している。
 右上）クロマチンは細顆粒状で、細胞結合性は緩く、IDC (solid type) や ILC が鑑別に挙がる。
 右下）免疫染色では、腫瘍細胞は E-cadherin 陽性であり IDC (solid type) と診断された。



■ 図2 細胞診の免疫染色（腹水）

左）核が偏在した腫瘍細胞の偽乳頭状集塊を認める。
 右上）腫瘍細胞は核小体が目立ち、細胞質に空泡を有し、卵巣漿液性癌が鑑別に挙がる。
 右下）免疫染色では、腫瘍細胞は p53 および WT-1 陽性、その他免疫染色結果より漿液性癌と診断された。

近年、細胞診材料に対する免疫染色の意義は細胞診断の範疇を超え、とくに組織材料が得られにくい症例では、細胞診材料からセルブロック標本作製することで、組織診と同等の情報を提供することが可能となった。

このような背景から、本稿では細胞診標本における免疫染色の基礎から注意すべき点、そしてセルブロック標本作製法について述べる。

II. 免疫組織化学の基礎知識

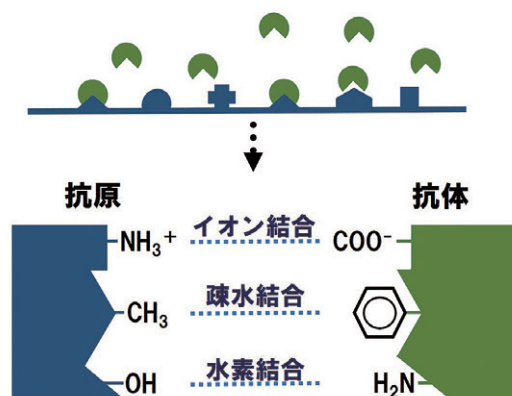
標本作製法において、免疫組織化学（以下、免疫染色）の染色性に影響を及ぼす事項を以下に示す。

1) 固定法¹⁾

免疫染色における固定法は、抗原の成分（蛋白質、ポリペプチド、複合蛋白、糖脂質、ステロイドホルモン等）の固定液に対する溶解性や化学反応、物理的な影響を考慮して選択する必要がある。

①ホルマリン固定

抗原抗体反応にはイオン結合や疎水結合、水素結合が関与し（図3）、抗原と抗体の結合には両者がある程度の距離まで近付く必要がある。ホルマリン固定は、蛋白質同士のアミノ基（ $-NH_2$ ）や水酸基（ $-OH$ ）、チオール基（ $-SH$ ）を介したメチレンブリッジ（架橋）を形成する。また、カルシウムイオン（ Ca^{2+} ）を介したカルボキシル基同士による架橋反応も報告されている（表1）²⁾。架橋反応の形成は立体障害となり、組織



■ 図3 抗原抗体反応

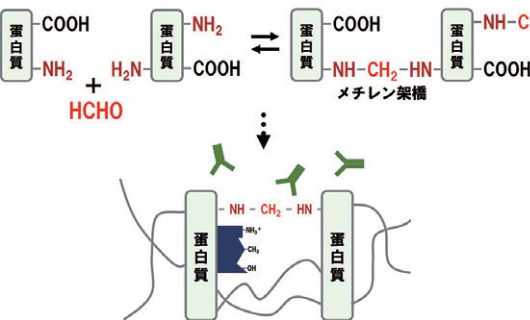
抗原と抗体はカギとカギ穴の関係で親和性を有し、結合にはイオン結合や疎水結合、水素結合が働いている。

内への抗体の浸透が妨げられ、抗原抗体反応が減弱する（固定によるマスキング）（図4）。また、長期間のホルマリン固定は、芳香環（フェノール、インドールなど）を介して蛋白質がより強固に結合するため染色性が悪くなる（図5）。

架橋反応に対する抗原賦活法として、蛋白分解酵素（ペプシン、プロテアーゼ、トリプシンな

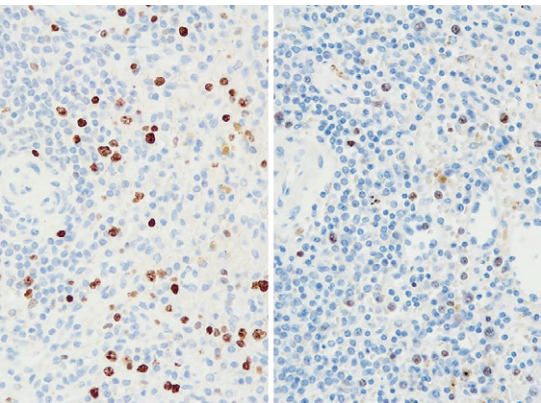
■ 表1 CaCl₂とキレート剤（EDTA、クエン酸）を用いた賦活実験（文献2）を一部改変）

処理1(賦活)	処理2	処理3(賦活)	染色(Ki-67)
キレート剤			+++
キレート剤 +CaCl ₂			—
キレート剤	CaCl ₂		—
キレート剤	CaCl ₂	水	+/-
キレート剤	CaCl ₂	キレート剤	+++



■ 図4 ホルマリン固定によるマスキング

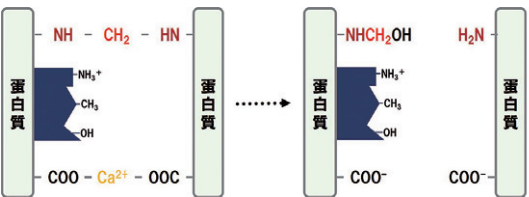
ホルマリン（HCHO）によりメチレンブリッジが形成され、抗体の浸透が下げられる。



■ 図5 過固定（脾臓、Ki-67）

左）ホルマリン固定3日間の組織。陽性細胞の核が褐色に染色される。
右）ホルマリン固定18ヶ月の組織。陽性細胞数は少なく、染色強度も減弱している。

ど）や賦活液（クエン酸、EDTA、尿素など）を用いた加熱処理が行われる（図6）。

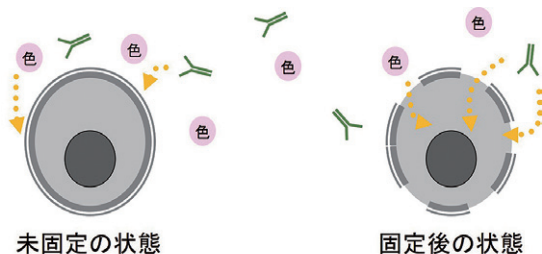


■ 図6 抗原の賦活法

ホルマリン固定によって蛋白質はメチレンブリッジ、カルシウムを介した架橋が生じる。抗原賦活により架橋が切り離される。

②アルコール固定

アルコールは、蛋白質の水分（水和水）を置換し、疎水性官能基を外側に向けて配列することで、蛋白質を水に不溶の状態に変化（凝固）させる。組織成分とは化学的な反応を起こさないため、epitopeの化学的官能基は保持されるが、後の染色操作で低分子蛋白は溶失しやすい。また、細胞膜の脂質の2重膜構造を部分的に破壊するため、抗体や色素が細胞質内に浸透しやすくなり染色性が向上する（図7）。



■ 図7 アルコール固定の作用

細胞膜の脂質の2重膜構造を部分的に破壊するため、抗体や色素が細胞質内に浸透しやすくなる。

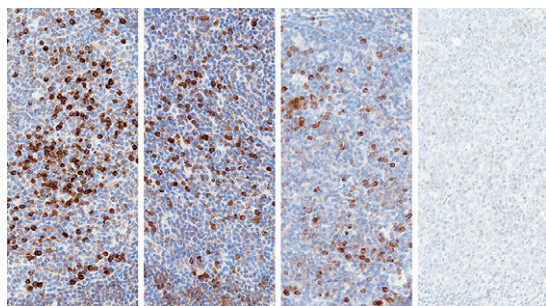
2) 脱灰法

脱灰法の種類により、免疫染色への影響を及ぼす場合がある。とくに無機酸を用いた場合は、染色性は著しい減弱もしくは消失し、有機酸においても若干の減弱をみる。免疫染色を行う場合はEDTAによる脱灰法が望ましい（図8）。

3) 伸展・乾燥・パラフィン溶融

薄切切片の伸展や乾燥、パラフィン溶融では、薄切切片を高温に長時間晒すことにより染色性の

減弱が生じる（表 2、3）³⁾、（図 9）。



■ 図 8 脱灰法と免疫染色（脾臓，CD 79 a）

左から未処理，10%EDTA（室温 12 時間），10%ギ酸（室温 12 時間），10%塩酸（室温 12 時間）である。染色強度と陽性細胞数は，未処理と比較して 10%EDTA は同等，10%ギ酸はやや減弱，10%塩酸は著しく減弱している。

■ 表 2 伸展温度と免疫染色の染色性（文献³⁾を一部改変）

○：強，△：中等度，×：弱

	Ki-67	CD8	CD20	Keratin	HER2	EGFR
40℃	○	○	○	○	○	○
50℃	△	△	○	○	○	○
60℃	△	△	△	△	△	○
70℃	△	×	△	△	△	○

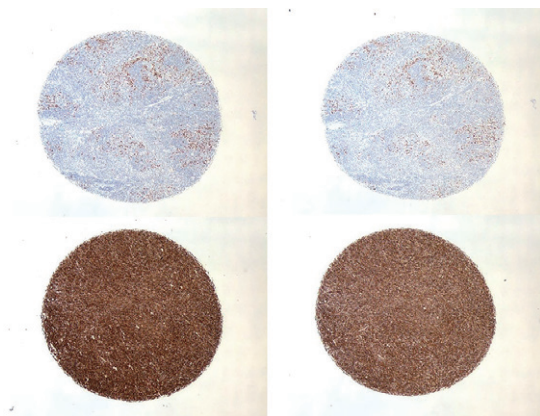
■ 表 3 伸展温度と免疫染色の染色性（文献³⁾を一部改変）

○：強，△：中等度，×：弱

1時間	Ki-67	CD8	CD20	Keratin(H)	HER2	EGFR
40℃	○	○	○	○	○	○
60℃	○	△	○	○	○	○
80℃	○	△	○	△	△	○
1日	Ki-67	CD8	CD20	Keratin(H)	HER2	EGFR
40℃	○	○	○	○	△	○
60℃	○	△	○	△	△	△
80℃	△	△	○	×	×	△
3日	Ki-67	CD8	CD20	Keratin(H)	HER2	EGFR
40℃	○	△	△	△	×	○
60℃	△	△	△	×	×	△
80℃	△	×	△	×	×	△

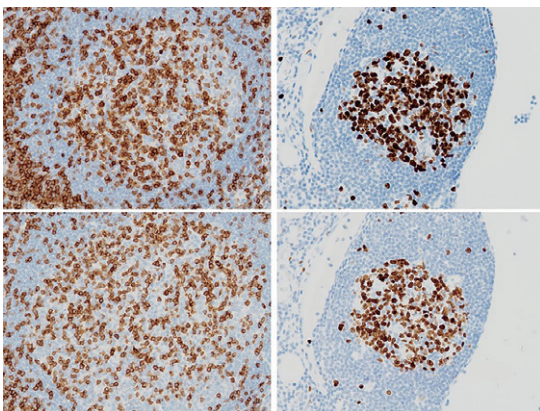
4) 未染色標本の保管

未染色標本の安定性は，保管時に光や紫外線により染色性が減弱する（図 10）。保管中の酸素との接触は抗原を酸化し，組織中の水分や湿度により抗原が加水分解する。未染色標本の保管中の劣化を防ぐ方法として，アルミホイルや濾紙に薄切切片を貼り付けて冷凍保存する方法（図 11）⁴⁾や未染色標本をパラフィンでコーティング（図 12）⁵⁾して冷蔵保存すると，長期保存が可能である。



■ 図 9 乾燥，パラフィン溶融温度と免疫染色（リンパ節，CD 30）

左) 37℃，3 時間。陽性細胞が褐色に染色される。
右) 70℃，3 時間。陽性細胞が褐色に染色されるが，37℃と比較して若干減弱がみられる。



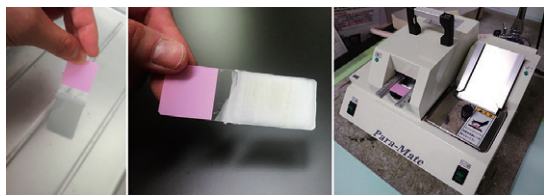
■ 図 10 紫外線と免疫染色（リンパ節）

左) CD 3。右) Ki-67。いずれも、遮光保管（上段）に対し，UV 照射 3 時間（下段）では，染色性が減弱している。



■ 図 11 薄切切片の保存法

左) 薄切切片をアルミホイルや濾紙に載せる。
中) 使用時に切り離しやすいようアルミホイルに切れ込みを入れ，バックなどに収納して -80℃ で保存する。
右) 使用時は，室温に戻して切片を水槽に浮かべ，スライドガラスに載せて，型通りに伸展する。濾紙を用いた方が，水槽に浮かべる際に切片は離れやすい。



■ 図 12 薄切切片のコーティング

左) 伸展, 乾燥した薄切切片をパラフィンに漬けてすぐに取り出す。
中) 薄切切片を冷蔵もしくは冷凍保存する。
右) コーティング用の専用機器も市販されている。

Ⅲ. 細胞診標本の作製法 (セルブロック法)

セルブロック法は, 2018 年 4 月の診療報酬改定から「病理標本作製」に記載され, 一部の症例に限り組織診断と同等の扱いとなった。微量でも実施でき, ホルマリン固定されたセルブロック標本は, 免疫染色のみならず遺伝子検査にも利用されている。

セルブロック法には「蛋白凝固固定液を利用する方法」, 「凝固剤 (固化剤) を利用する方法」, 「遠心沈査を包埋する方法」, 「Papanicolaou 染色標本から作製する方法」がある。

1) 蛋白凝固固定液を利用する方法 (表 4)

固定液はアルブミンや赤血球に対する凝固作用を示す固定液を用いた方法である (表 5, 図 13)。

2) 凝固剤 (固化剤) を利用する方法 (表 6)

凝固 (固化) 作用のある試薬を利用した方法である (図 14, 15)。寒天やアルギン酸ナトリウムは多糖類のため, 多糖類染色法で背景が染色される (表 7, 図 16)。

3) 遠心沈査を包埋する方法 (表 8)

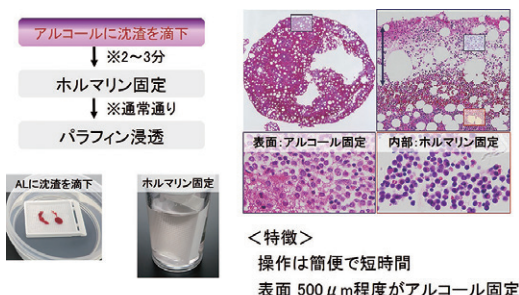
遠心して得られた沈査を遠沈容器ごと, もしく

■ 表 4 蛋白凝固固定液を利用する方法

1. ブアン固定液を用いる方法
 - ・ブアン固定液を用いる方法
2. アルコールを用いる方法
 - ・アルコールを用いる方法
 - ・卵白アルブミンを用いる方法
3. その他の方法
 - ・クロロホルム重層法

■ 表 5 固定法の分類

- a. 付加的非凝固性固定液
 - ホルマリン, パラホルムアルデヒド, グルタルアルデヒド
- b. 付加的凝固性固定液
 - ピクリン酸, 酢酸, クロム酸, 重クロム酸, 昇汞
- c. 凝固性固定液
 - アルコール (メタノール, エタノール), アセトン



■ 図 13 アルコールを用いる方法

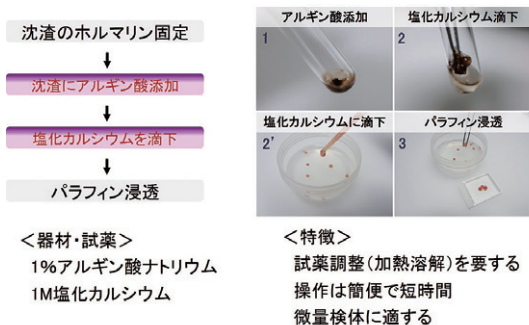
エタノールに沈査を滴下し, 凝固したらホルマリン固定する。組織の表面はアルコール固定の像を示すが, 中心部はホルマリン固定される。

■ 表 6 凝固剤 (固化剤) を利用する方法

1. 寒天などを用いる方法
 - ・寒天法
 - ・パラフィン・寒天サンドイッチ法
 - ・グルコマンナン法
2. アルギン酸ナトリウムを用いる方法
 - ・アルギン酸ナトリウム法
3. その他の凝固剤を用いる方法
 - ・フィブリンクロット法
 - ・OCTコンパウンドを用いた方法



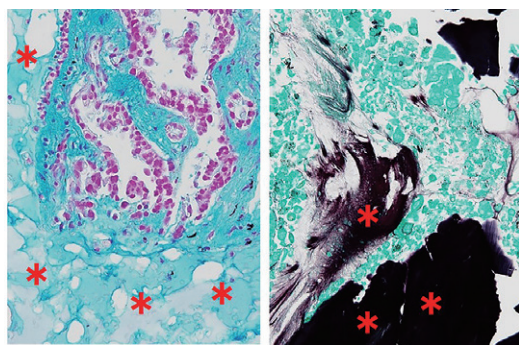
■ 図 14 寒天法



■ 図 15 アルギン酸ナトリウム法

■ 表 7 固化材の染色

染色法	HE	PAS	AIB	Col Fe	Grocott	Giemsa	IHC	DISH
AL用いる方法								
寒天法		±	±	+	++	±		
アルギン酸Na		±	+	++	+	異染性		
ピペットオブラート								



■ 図 16 固化材の染色

左) アルギン酸ナトリウム法。背景が Alcian blue 染色で染色される (*)。染色前の 10%EDTA (20 ~ 30 分) 処理で防止できる。

右) 寒天法。背景が Grocott 染色で染色される (*)。

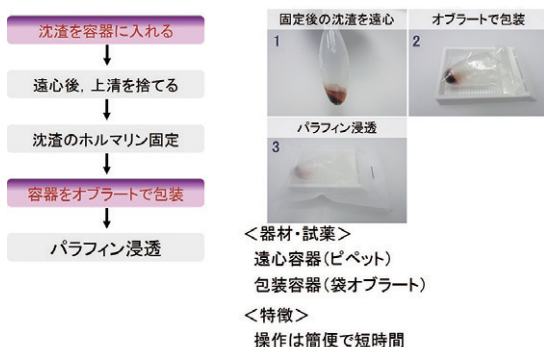
■ 表 8

- 遠心した容器ごとパラフィン浸透する方法
 - ・クライオバイアル法
 - ・ピペット・オブラート法
- 沈渣を包装する方法
 - ・コロジオンバッグ法

は包装してパラフィン浸透する方法である (図 17, 18)。様々な遠心容器で応用できるが、遠心容器は材質が軟らかいものが処理および回収がしやすい。包装容器のオブラートは水に触れさせると接着して検体処理がし難くなる。また、オブラートをパラフィンブロックに混入させると薄切し難くなる。



■ 図 17 クライオバイアル法



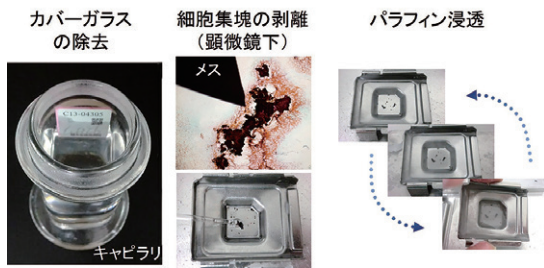
■ 図 18 ピペットオブラート法

4) Papanicolaou 染色標本からの作製法⁶⁾

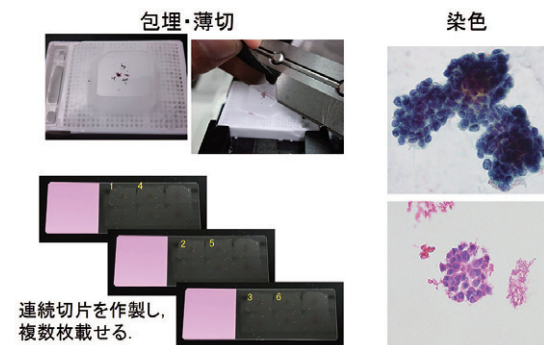
Papanicolaou 染色標本から、細胞集塊を剥離し、薄切切片を得る方法である (図 19, 20)。厚い塗抹標本などで、集塊内の観察が困難な症例や複数の免疫染色を施行する場合に有効である (図 21)。

5) 細胞診標本の免疫染色

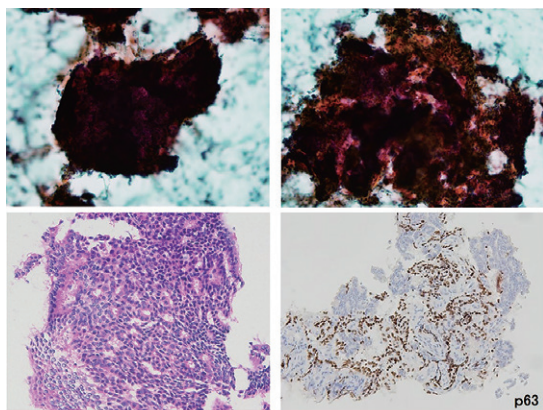
細胞診標本に対する免疫染色手順は組織標本と基本的には同様である (図 22)。ただし、検査材料や標本の状態に応じた標本作製法を選択することが重要である (図 23)。



■ 図 19 剥がしセルブロック法①



■ 図 20 剥がしセルブロック法②



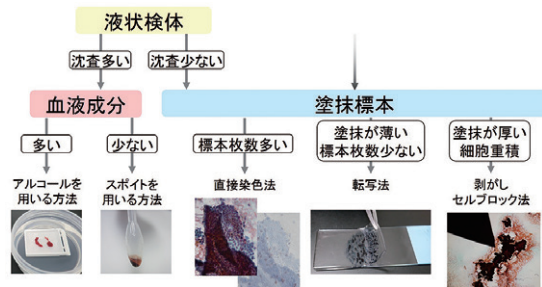
■ 図 21 剥がしセルブロック法による診断例

左) DCIS (cribriform type)。細胞集塊の内部の観察が困難であったが (上段)、剥がしセルブロック法で篩状構造が観察された (下段)。

右) Intra ductal papilloma。筋上皮細胞の確認が困難であったが (上段)、剥がしセルブロック法で免疫染色を施行し筋上皮細胞が確認された (下段)。



■ 図 22 細胞診標本の免疫染色

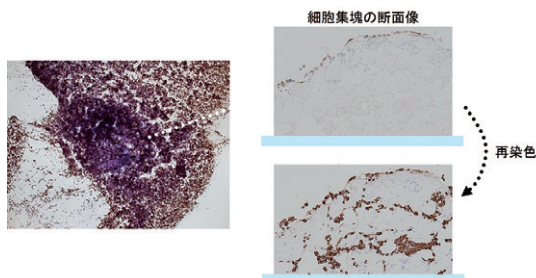


■ 図 23 免疫染色のフローチャート

IV. 細胞診標本の免疫染色とピットフォール

細胞診標本の免疫染色で注意すべきことは、薄切切片と比較して標本に厚みがあり、抗原の露出が少ないため反応性がやや弱い点である。

細胞集塊においては、抗体が内部にまで十分に浸透していないことを考慮しながら評価しなければならない (図 24)。用手法では、抗体の攪拌不良やスライドガラスの撥水による染色ムラに注意を要する (図 25)。自動染色装置は、薄切切

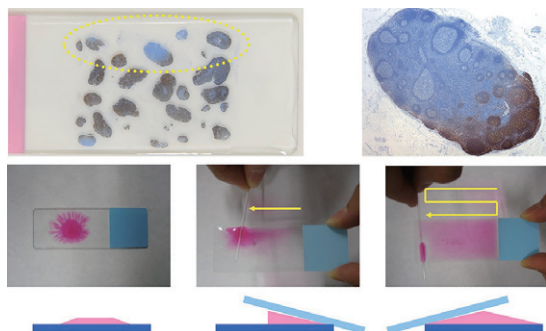


■ 図 24 細胞集塊への抗体の浸透

左) Cytokeratin AE 1 / AE 3 で染色した細胞診標本。

右上) 細胞集塊の断面像。集塊の表面のみに陽性細胞がみられる。

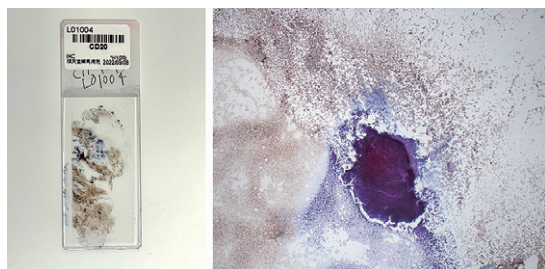
右下) 再染色すると、集塊の内部にも陽性細胞は存在する。



■ 図 25 抗体の攪拌不良

攪拌不良は染色ムラを生じる。抗体を滴下したあとは毛細管やピペットの先端で攪拌する。

片では安定した結果が得られるが、機種によっては塗抹の厚さで染色ムラを生じる場合がある（図26）。



■ 図 26 自動免疫染色装置の染色ムラ

カバースリップを重ねるタイプでは、塗抹が厚いと抗体の浸透不良を起こす。

V. おわりに

細胞診標本における免疫染色は、薄切切片（組織診標本）とは異なる点を十分に理解しつつ検査にあたる必要がある。提出検体や標本の状態に応じた標本作製法を駆使することで、細胞診断の価値はさらに高まるものとする。本稿が、日常検査に微力ながら役立つことを期待する。

稿を終えるにあたり、本発表におきまして多大なるご助言、ご支援を頂きました順天堂大学練馬

病院 病理診断科 外山志帆 係長技師、飯野瑞貴 主任技師に深謝申し上げます。

参考文献

- 1) 実験病理組織技術研究会編：固定、病理組織標本作製の理論、1-15.
- 2) Morgan.j.M：Possible role of tissue-bond calcium ions in citrate-mediated high-temperature antigen retrieval. J.Pathol.174, 301-307, 1994
- 3) 塩籠和也ほか：固定および包埋による抗原性の失活・流失. 免疫染色玉手箱.
https://www.nichirei.co.jp/bio/tamatebako/pdf/intro_08_dr_shiogama.pdf
- 4) Ramos-Vara J.A.：Immunohistochemical evaluation of the effects of Paraffin section storage on biomarker stability.Vet Pathol.51, 102-109, 2014
- 5) Wester K：Paraffin section storage and immunohistochemistry. Effects of time, temperature, fixation, and retrieval protocol with emphasis on p53 protein and MIB1 antigen. Appl immunohistochem Mol Morphol. 8, 61-70, 2000
- 6) Azami *et al.*：Application of returned cell block method (cell block from a Papanicolaou staining smear on a glass slide) for the evaluation of fine needle aspiration cytology of tumors of the breast. Diag Cytopathol 44, 505-511, 2016

輸血検査研究班研修会—要旨

『臨床検査技師による

タスク・シフト／シェアの取り組み』

■開催日：2022年11月16日（水）

■講師：養生会かしま病院 臨床検査科
飯ヶ谷 奈央子

■生涯教育点数：専門-20点

医師の働き方改革の一環としてのタスク・シフト／シェアは、医療従事者それぞれの専門性を活かせる業務分担の見直しやチーム医療の水準向上を推進している。しかし、タスク・シフト／シェアを進めるためには検査科（輸血部）の統一した意識改革をはじめ、知識や経験といった技術の習得、人員や時間の確保など、様々な課題をクリアする必要がある。そこで、当院の取り組みを通し、多くのご施設で臨床検査技師が検査室外（病棟）業務に参画するきっかけとなることを紹介紹介する。

当院は福島県いわき市に位置し、病床数193床（一般病棟44床、地域包括ケア病棟90床、回復期リハビリ病棟59床）、関連施設として介護医療院、特別養護老人ホーム、グループホーム、訪問看護ステーションなどを有し、二次救急病院として年間1200件ほどの救急搬送受け入れを行っている。

外来支援や内視鏡支援など検査科の業務拡大に積極的に取り組んでいたが、2005年から臨床検査技師が病棟で勤務する病棟検査技師業務を開始した。きっかけは、医師と看護師の慢性的な人手不足で超過勤務が問題視されていたことである。看護部が望む事務作業からスタートし、臨床検査技師として臨床や患者の様々なニーズに応える試みを通し、病棟スタッフの「お手伝い」から始めることで、「一緒に」「そして」「任せます」と変化していった。医師や看護師が中心の病棟にお

いて、臨床検査技師が担える業務と専門性を活かした業務を自ら開拓し、病棟で業務を行っている他職種との信頼関係を築くことで検査技師の活動が広がることを実感した。

2015年から、検査科のマンパワー不足のため専従病棟検査技師から検査科と病棟の兼任へ変更となった。以前と同様に病棟業務を継続するためには、検査科全体でのサポート体制が必要になった。栄養サポート、糖尿病療養指導、院内感染など、チーム活動のデータ管理や回診などを検査科スタッフが担当して行うようにしたことで、一人ひとりが他部署との関わりを持ち、検査科外の業務に対して自然と意識の改革がなされた。

2017年には、更に他部署との繋がりを深めていくことを目的に、検査科スタッフ全員で行う病棟担当制を導入した。事前に検査科スタッフに行った意識調査では、「病棟業務を行ってみたい」との回答が93%で、個々のスキルアップや他職種との信頼関係の構築といった積極的な意見が上がった一方、「病棟配属されたくない」との回答が43%で、コミュニケーション能力と知識・経験不足といった、慣れない環境での勤務や医師・看護師と働くことへの不安がきかれた。そこで、不安を軽減し、多様なニーズに対応できるよう、生理機能、検体検査、病理・細胞診それぞれの部門から1名ずつ、3人1組として業務に当たる仕組みを整備した。各病棟担当者がローテーションで病棟ミーティングに参加し、検査関連の情報提供、院内で発生した検査関連の医療事故事例に対して正しい知識と対策の提供、検査関連物品管理、看護師の要望に合わせた病棟毎の勉強会などを行っている。これらの病棟業務に関しては、定期的に看護師からの評価を受け、改善点を見い出しながら進めている。

当院看護師に「臨床検査技師に関わってほしい

業務はあるか」を問いたところ、糖尿病関連・生理機能検査・輸血業務が多く上げられた。特に輸血業務に関しては、すべての病棟で、関わって欲しいとの意見が聞かれ、血液製剤を扱う機会が少ない地域包括ケア病棟で最も多く上げられた。輸血業務に必要な検査や手順など、看護師の不安が強く、不慣れな業務でより関わって欲しいという思いが現れた結果であった。求められた輸血業務の内容は、「看護師の知識の向上」として、看護手順マニュアル作成、輸血実施手順の確認、副反応観察、電子カルテ記載方法、輸血勉強会の開催であり、また「医師との連携」として、検査オーダ、輸血依頼、血液製剤払い出し、副反応発生時の対応などであった。これらに対応するため、検査科主体で輸血に関する業務の改革を行った。

【看護師の知識の向上】

- ・看護手順マニュアル作成
写真を多く入れ具体的に示すことで、現場で使えるマニュアルを作成
- ・輸血実施手順
病棟へ出向き看護師と一緒に実施、医療安全ラウンドに同行し輸血手順のチェック
- ・副反応観察
電子カルテに副反応チェックテンプレートを作成、検査技師による輸血開始5分間のベットサイド副反応確認
- ・電子カルテ記載方法、輸血勉強会
新人看護師の育成カリキュラムでの講義、病棟勉強会開催

【医師との連携】

- ・検査オーダ、輸血依頼
医師と検査技師で事前検査や輸血スケジュールの確認を行い、決定したことを看護師に報告
- ・製剤払い出し
医師と看護師のダブルチェックから医師と看護師または検査技師のダブルチェックに変更
- ・副反応発生時の対応
検査科にも連絡することを血液製剤取り扱いマ

ニュアルに記載し、副反応発生時の対応ガイドに沿って、必要と思われる検査や点滴等の準備を看護師に依頼する、状況把握に努め医療安全管理室への報告を行う

看護師の要望からこれらを整備したことにより、検査技師の意見が取り入れられた輸血業務の仕組みができたと思われる。

また、令和3年10月に現行制度の下で医師から他の医療関係職種へのタスク・シフト/シェアが可能な業務の具体例が示されたことから、検査技師も輸血同意書取得に携われるよう輸血療法委員会の承諾を得て院内に働きかけを行った。大多数の医師からは快諾を得られたが、中には反対はしないが輸血同意書取得は自分の仕事との考えを持った医師もいた。コロナ禍で家族の面会が制限されている事もあり、家族の来院タイミングと医師の都合が合わず苦勞していたこともきっかけとなり、事前に医師が電話連絡にて家族に了承を得ておき、家族が来院した際に検査技師から輸血について詳しい説明を行い同意書取得をするという流れに転向しつつある。今後、依頼件数が増え検査技師の業務として定着することを期待している。

病院の規模や検査科（輸血部）のマンパワー等により、関われることや求められていることは様々である。しかし、どの施設においても共通していることは、病棟等の検査室外で検査技師が本来業務を行うことで医師・看護師も専門性を発揮できる。さらに、医療事故が軽減される。これは、誰もが望む検査の質と医療安全の向上に繋がると言える。多忙な業務の中、新たな業務を始めるとは難しい取り組みだと思うが、医療現場を取り巻く最新の動向に乗り遅れないよう、各施設で検査技師が出来るタスク・シフト/シェアをもう一度考え、継続して取り組む体制の構築を実現することが必要だと感じている。

連絡先：0246-58-8010

生理検査研究班研修会—要旨

『刺激の殿堂 成功させる術中神経

モニタリング技術の伝承』

—神経モニタリングを成功させるノウハウ—

■開催日：2022年6月14日（火）

■講 師：奈良県立医科大学附属病院

中央手術部

高谷 恒範

■生涯教育点数：専門-20点

成功させる術中神経モニタリング技術の伝承

—神経モニタリングを成功させるノウハウ—

奈良県立医科大学 中央手術部
高谷 恒範

※単発発表者：演題発表後に開演し、開演すべきCOI開演に
ある企業などはありません。

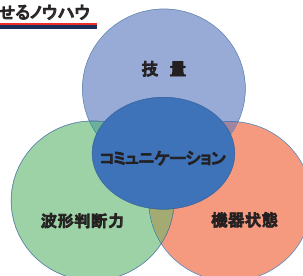
はじめに

- 神経の機能温存が重要視される時代となり、種々の術中神経モニタリングが広く行われるようになった。
- 脳神経機能は、運動、感覚、言語、視覚、聴覚など、モニタリングの種類は非常に多岐にわたるため、すべてを網羅することは不可能である。
- 実際に経験したピットフォール症例を提示し、その解釈や対策について話します。

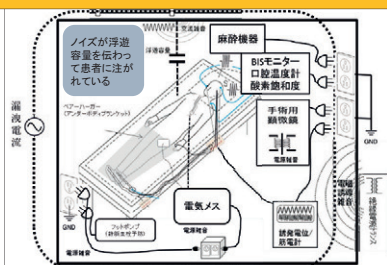
セッティング

1. 本日のモニタリングは？（MEP, SEP, VEP, ABRその他）
2. 場所は？（右？左？）、頭？：クリップ？腫瘍？
脊椎系：頸椎？胸椎？腰椎？矯正、固定、腫瘍？
3. 電極の準備は？
4. 機器の設置場所、電源は？
5. 記録、刺激ボックスとの配線は？
6. ボックスと記録電極の距離は？

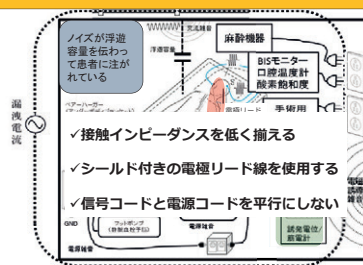
成功させるノウハウ



手術室における患者を取り巻く雑音環境



交流雑音（ハム）混入の機序



必ず行うアーチファクト対策の基本

- ◆ **導出電極のリード線は必ず束ねる。**
外部からの雑音の対策として最も効果が高い。
ツイストタイプの電線を使用する。
シングルタイプの場合は数カ所、主端にすると簡単で早い。
- ◆ **雑音の発生源から離す。**
電極リード線、入力側のケーブルを電源ケーブルから離す。
電気計測用の電極リード線を得出用の線と一緒に束ねるに代り特に経路異なる側のケーブルからは十分に離す。
- ◆ **全ての機器を必ず接地する。**
オペアンプで使用する電源回路は必ず接地する。
接地できない機械（バリコンやオーディオ機器）は出来るだけ離す。
- ◆ **電極インピーダンスを下げて揃える。**
取り付け側の電極を交換する場合は効果率はしかりと行う。
+ 電極と+ 電極のインピーダンスを揃える。
針電極インピーダンスが揃うので、雑音に強い。



ツイスト状にして一歩化する。

アーチファクト対策

- 大きなStimulus artifactが混入し、電位が評価できない・・・



- 刺激部位と記録部位が近い場合に起こりやすい

刺激によるアーチファクト

秘訣とコツ：記録法

再現性の良い波形を得るために

**加算が必要なモニタリング
への影響が大きい**

アーチファクト波形の混入をいかに防ぐか

波の大きさ（振幅）

加算回数	雑音の大きさ	ECG, MEP, CMAP	EEG	SEP	BAEP
1	100.00%				
2	70.70%				
5	44.70%				
10	31.60%				
20	22.40%				
50	14.10%				
100	10.00%				
200	7.10%				
500	4.50%				
800	3.50%				
1000	3.20%	加算なし	加算なし	100加算	1000加算
2000	2.20%				
5000	1.40%				
10000	1.00%				

加算回数と雑音の関係

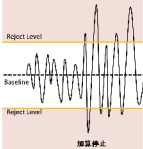
手術操作に起因するノイズ対策

- **Artifact rejection 機能の利用**
 - Low-cut filter を高めに設定して
加算効率を改善
 - 過大な入力を加算から除外
- **Band-pass filter の設定**

リジェクト機能による対策

- 術中モニタリングでは、電気メス等のアーチファクトの混入をできるだけ防ぐため、生波形を良く見て、リジェクトレベルをできるだけ範囲にする。

適電線選択



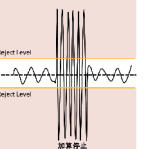
Reject Level

Baseline

Reject Level

加算停止

適中モニタリング時



Reject Level

Reject Level

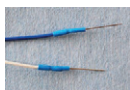
加算停止

リジェクト機能：生波形の振幅が設定したリジェクトレベルを超えると、加算を中止しアーチファクトの混入を防ぐ機能

自由光電 創研医療

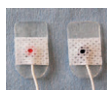
秘訣とコツ：記録法

記録電極の種類による違いは、どう？



針電極

VS



表面電極

針・表面電極の長短所

- 針電極** ✓ 設置が容易
✓ ノイズに強い
✗ 技師は設置できない **設置が可能となる**
- 表面電極**
✓ 針電極と比較して非侵襲的かつ安い
➢ しっかりと前処理しないとノイズが入りやすい
➢ 設置に時間と手間がかかる

フィルタの影響

フィルタを上手くかけることにより雑音を低減することができるので、加算数を減らし、より早く、再現性の良い結果を得ることができる。

➢ Hi-Cutフィルタ

他の医療機器からの高周波雑音の除去。電極が発生する熱雑音や内部雑音の除去に有効だが、以下の点に注意。

1) 潜時の遅れ 2) 振幅の低下 3) 細かい波形が消失する。

➢ Lo-Cutフィルタ

高振幅の徐波の除去や、顔面神経の経頭蓋MEPモニタリングのアーチファクト除去に有効であるが、以下の点に注意。

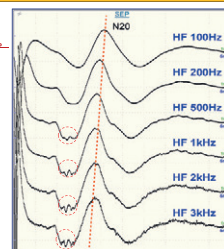
1) 振幅の低下 2) 波形が微分される。

Hi-Cut フィルタの使い方

- ◆ Hi-Cut フィルタを強くかけると**周波数の高い雑音**（基線に細かく混入する雑音）に有効。

- ◆ 観測する波形が、**SSEPのN20**の様な低い周波数成分の大きな振幅を持つ波形であれば、コントロールからの変化に着目する術中モニタリングでは、**1kHzのHi-cutフィルタ**をかけても問題ない。

- ◆ 下肢SSEPのP31の様な高い周波数成分を持つ**細かい波形**をモニタリングする場合は、**フィルタのかけすぎに注意!!**

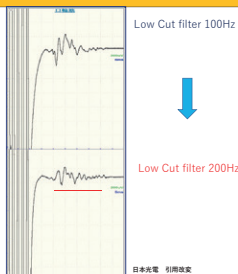


日本光電 利用改良

Lo-Cut フィルタの使い方

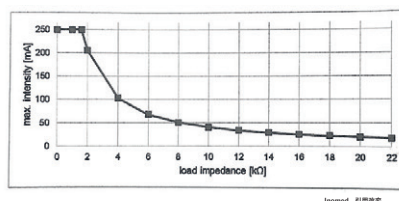
➢ 経頭蓋刺激による顔面神経のモニタリング

FNMEPでは、刺激部位と導出部位が近いため、刺激の大きなアーチファクトにより波形が振り切れてしまい評価が出来ない場合がある。この場合、**Lo-Cutフィルタを強く(100Hz or 200Hz)かけ**、基線への復帰を早めることで、振り切れを解消できる場合がある。ただし、誘発される筋電図波形は微分され多相性となり、振幅が低下するので注意。



日本光電 利用改良

刺激強度による抵抗の影響



Inomed 利用改良

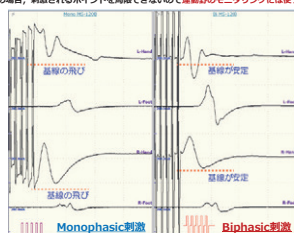
- 刺激電極側も抵抗を下げる必要がある。



tcMEPの刺激アーチファクトの対策 その1

- tcMEPでは、**Biphasic刺激**を用いることで、刺激のアーチファクトを軽減することができる。

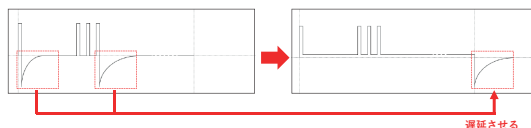
注意) Biphasic刺激の場合、刺激されるポイントを用意できないので**運動野のモニタリングには使ってはダメ**。原則、神経のモニタリングに使用する。



日本光電 利用改良

*Stimulation Artifact Reduction

- * 刺激によるアーチファクトを減少させるために開発したハードウェア
* 刺激によるアーティファクトのディスチャージを機械的にコントロール

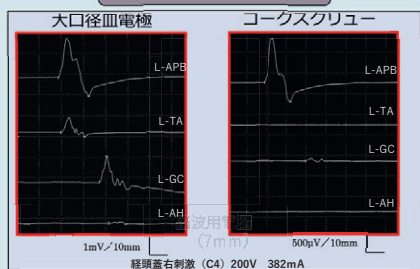


遅延させる

Inomed 利用改良

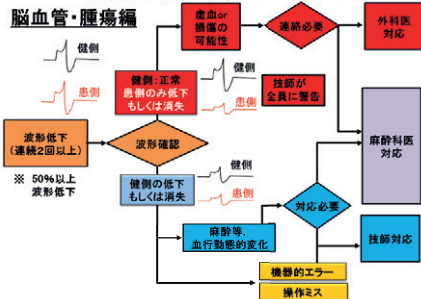


電極違いによる波形

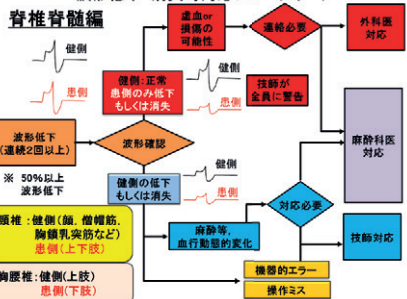


Baseline MEPと コントロールMEPについて

波形低下・消失時対応フローチャート



波形低下・消失時対応フローチャート



- ▶アラームポイントをどうするか？
- ▶コントロールを何にするか？
- ▶異常の伝え方をどうするか？
- ▶異常発生時にどう対応するか？

<奈良医大編>

- 1) アラームポイントと振幅 50%未満への低下
- 2) 波形コントロール、麻酔薬の影響チェックのコントロール
- 3) 振幅は、5段階で伝達 (2/5に低下など)
- 4) 異常発生時は異常時の対応チェックリスト

術中神経モニタリング異常時 (低下・消失・記録不能)の対応例

- 技術対応項目
- コントロール値を確認する (コントロール測定の妥当性、健側コントロールの確認)
 - 筋弛緩の状態 (T1, TOF比)を確認する
 - 刺激電極を確認する (刺激部位、電極不良の有無など)
 - 刺激設定を確認する (刺激強度、刺激パルスなど)
 - 記録電極を確認する (記録部位、電極抵抗、モニター状態と誘発筋電図反応など)
 - 記録設定を確認する (感度、フィルターなど)
- 麻酔科医対応項目
- プロポールの投与量を確認する
 - 吸入麻酔薬使用の有無を確認する
 - 麻酔深度 (BIS値など)を確認する
 - 筋弛緩薬の追加投与の有無を確認する
 - 血圧変化を確認する
 - 体温変化を確認する
- 術者対応項目
- 手術を中断する
 - 原因となる手術操作を確認する
 - ステロイドの投与を考慮する

コントロール波形測定時のポイント

- ◆筋弛緩がされている
- ◆血圧・体温・麻酔濃度は大丈夫
- ◆患側・健側コントロールの測定

コントロール波形について

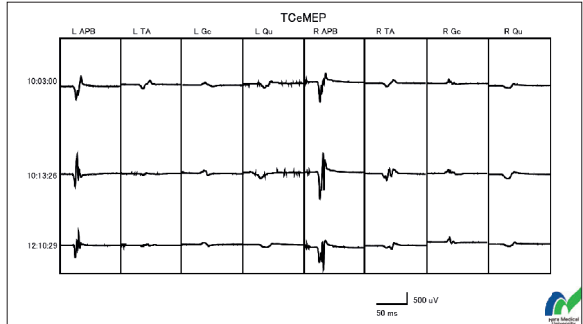
- ▶ 開頭による頭蓋骨の抵抗値の変化
- ▶ 髄液排出による頭蓋内環境の変化、脊髄内環境の変化
- ▶ 麻酔薬の蓄積、体温、血圧など多くの因子に影響
- ▶ 必ずクリップ前、腫瘍摘出前、矯正前、スクリー挿入時等の時に再コントロールが必要である。

経頭蓋電気刺激による刺激強度とBaseline MEPとコントロールMEP記録の重要性

偽陽性、偽陽性を回避するための工夫

Case report

【年齢】 ○歳 ○性
 【主訴】 術後、左足が動かない
 【現病歴】 左股関節の人工関節置換術を施行された。
 同日中に左足関節の動きが悪いことを指摘された。
 左下腿の感覚の鈍さも自覚した。
 デキサート+ノイロトロビン+メチコパールの点滴を受けている。少しずつ改善
 【既往歴】
 なし



結果

- 1.手術開始時、TAは、記録できているが
 術操作前に低下したかどうかはわからない。
- 2.術操作前までに、下肢のBaseline MEPが記録できていない。
- 3.展開時にレトラクトにより坐骨神経に障害の可能性
- 4.その為、Baseline MEP記録後の波形低下を認めませんでした。

原因

- 1.ノンテクニカルエラー
 術者とのコミュニケーションエラー
- 2.テクニカルエラー(Baseline MEPの測定時期)
 術操作の認識不足
- 3.筋弛緩薬の拮抗時期
- 4.その他

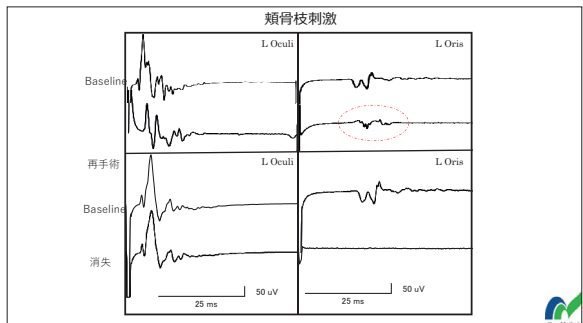
対応

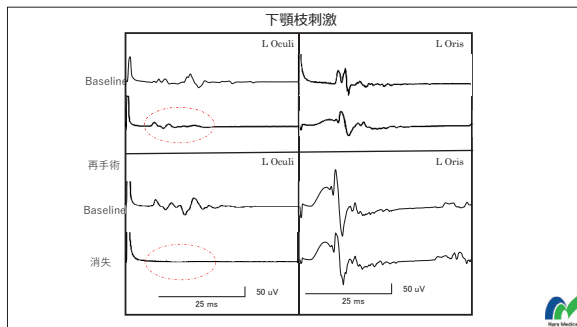
- 1.ノンテクニカルエラー
 術者とのコミュニケーションを取る
- 2.テクニカルエラー(Baseline MEPの測定時期)
 Baseline MEPが記録出来たら報告する。
 ※今回の場合、レトラクト時にも神経損傷を与える
 可能性があったので、今後、レトラクト時にも注
 意が必要である。
- 3.筋弛緩薬の拮抗時期
 TOF値をみて、麻酔科医に報告(拮抗の有無の確認)
- 3.その他

Case report

微小血管減圧術で注意しないといけない
 偽陰性を回避するための工夫

【年齢】 ○歳 ○性
 【主訴】 顔面けいれん
 【既往歴】 2000年より左顔面の引きつりと左目の見えにくさを自覚し眼科受診、近医の神経内科にてボツリヌス注射で改善したが2000年より左顔面の引きつりが再増悪、手術となる。
 【現病歴】 2000/0/0
 【内服薬】 デパス、マイスリー、ミオナール

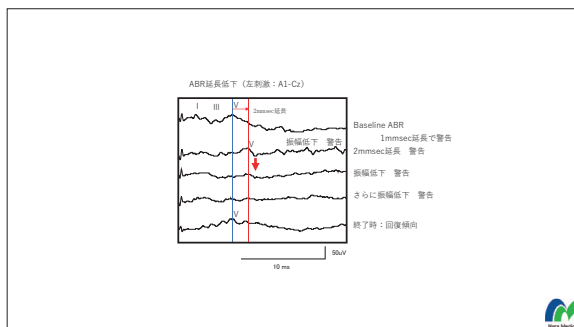
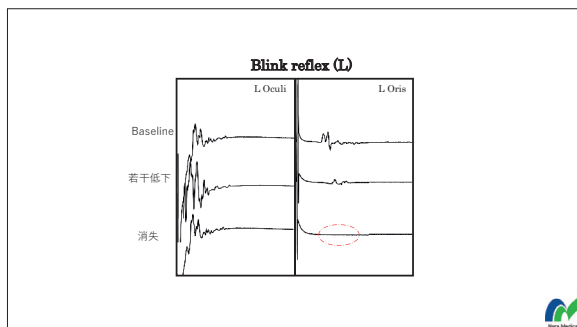




✓Blink Reflex は、健常者では、三叉神経を刺激しても眼輪筋でしか記録できないのですが、顔面けいれんの患者さんでは三叉神経を刺激すると、眼輪筋だけではなく、口輪筋やオトガイ筋でも記録されることがあります。

✓一般の臨床の検査では、Blink Reflexを記録する時は、上眼窩神経を刺激しますが、三叉神経は、顔全体を支配されているので AMRのための刺激であっても、同時に三叉神経が刺激される。

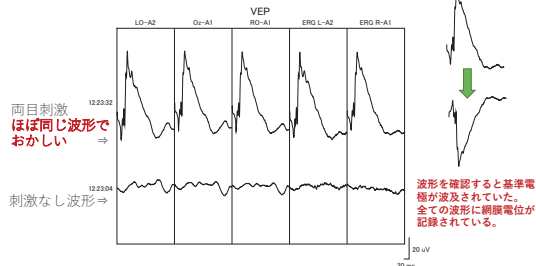
Retrospective study of the combined application of the blink reflex and lateral spread reflex in microvascular decompression of facial nerve surgery
Annals of Palliative Medicine, Vol 10, No 12 December 2021



VEP電極作製間違い

【年齢】○歳 ○性

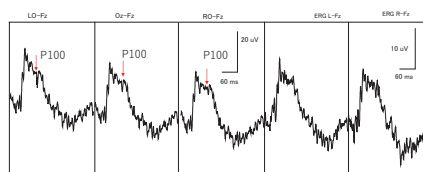
電極取付後 確認時の波形



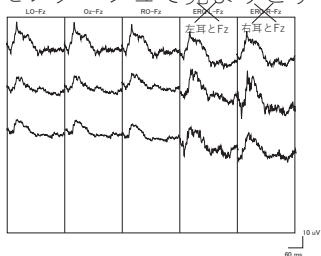
電極記録BOXへの差し間違い？

- Referenceが波及している。しかし、網膜電位が耳朶まで波及する??
- 記録BOXを入れ替え、電極boxの順番1~8確認する。Boxごと交換する。再接続⇒直らず
- まずは、機器的エラーの可能性があるので、電源再起動。
- 機器の入れ替えを行うが、変化なし。ReferenceをFzに変更して測定する。

基準電極 (Ref) の波及



Fz基準で再モンタージュで見ようとするが・・・



網膜電位の影響がない鎖骨に針を刺すが
うまく出ない

覆布内に潜り
見える範囲で、頭電極と記録BOXを確認

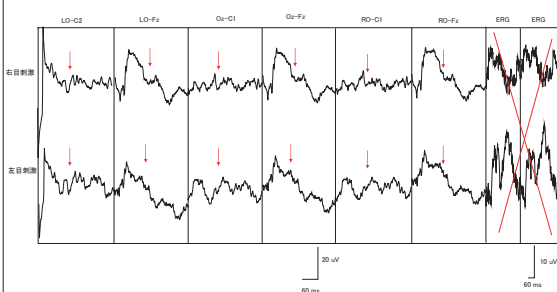
●後頭部電極は間違っていない

●左右とも耳の電極が間違っている しかし、
どの電極と入れ替わっているか、わからない

14：10新しい針を左右の耳に装着。

14：27摘出開始

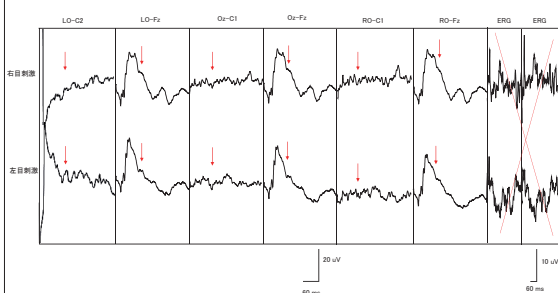
摘出前 コントロール



15：23 脂肪充填後

終了時波形

波形変化なし



手術終了時

頭部の位置は、合っていたが

電極作成時に間違った記号を記入していた

対策

・電極作成ミス

電極作成後 再度他の人が確認する。正解？

入力ボックスに設置者がさす（入力ボックスに設置場所
を表示する。）

・波及波形について

referenceの変更

・電極の確認（電極boxと記録線の確認：現実的でない）

・テクニカルスキルとノンテクニカルスキルの向上

術中神経モニタリングに影響する因子

筋弛緩薬

麻酔薬

低血圧

低体温

低酸素血症

電解質異常

貧血

脳圧上昇



真陽性

偽陽性

Courtesy of Dr. Hayashi



まとめ（術中神経モニタリング）

1. 術前準備
2. 術中モニタリング異常出現時の対応
 - a) 体温血圧の影響 b) 麻酔蓄積によるfade現象
 - c) メカニカルエラー（術野の電極接地不全等の除外）,
 - d) テクニカルエラー（機器設定の不備など）
3. 的確なアラーム
4. 術後カンファレンス

※術後カンファレンスを含め、多職種間の密なコミュニケーションが極めて重要であり、色々な意味でアーチケクトの軽減に繋がるのではないかと考える。



今後の課題

- ・ 術中神経モニタリングの成功のカギは、**テクニカルスキル（専門技術）**より**ノンテクニカルスキル（非専門技術）**を取り入れ、如何にシステム構築できるかである。

※ノンテクニカルスキルの向上は、チェックリストやフローチャートの導入が必要である。

多職種のスタッフ間での情報共有と対応、標準化が必要である。

機器の設置・設定等の確認が管理できる環境が必要である。



御清聴ありがとうございました。



『刺激の殿堂 術中神経モニタリング 領域における当院の取り組み ～基礎からタスクシフト～』

■開催日：2022年10月13日（木）

■講 師：金沢大学附属病院 検査部
中出 祐介

■生涯教育点数：専門-20点

I. はじめに

モニタリング技術の進歩により、現在では整形外科、脳神経外科、心臓血管外科などで様々なモニタリングが行われている。目的は術後神経障害の回避である。しかしながら、手術によってモニタリング手法やアラームポイントの考え方が様々であり、標準化が喫緊の課題である。今回の講演では、術中モニタリングの基礎として刺激や記録方法、一連の検査の進め方、気を付けるべき有害事象などを中心に紹介する。また、モニタリングにおける針電極の使用はタスクシフトの一つにもなっているため、タスクシフトについても当院の取り組みを紹介する。最後に、当院の標準化への取り組み、検討も参考程度であるが紹介する。詳細な内容は専門書に委ねるが、本講演でモニタリングの全体的な流れや考え方、問題点などが理解できれば幸いである。本稿では概要のみ記載し、実際の講演で詳細に説明する。

II. 基礎

当院で実施しているモニタリングは、運動誘発電位（Motor Evoked Potential: MEP）、体性感覚誘発電位（Somatosensory Evoked Potential: SEP）、視覚誘発電位、聴性脳幹反応、蝸牛神経活動電位、覚醒下脳手術支援、皮質-皮質間誘発電位、異常筋反応、脳神経、術中脳波などである。このうち、MEPとSEPが検査依頼の約80%を占めるため、この2つを中心に整形外科、脳神経外科、心臓血管外科のモニタリングを紹介する。MEPは運動路の評価であり、手術による運動路に関連した脳や脊髄の傷害や虚血の

検知のために行われる。一方SEPは、上行性の感覚路の評価を行っている。以下に各科における概要を提示する。

整形外科：脳より下の頸椎、胸椎、腰椎部の手術が主体である。経頭蓋刺激MEPを行い、胸椎以下では基本的に上肢をコントロールMEPとし、下肢MEPを評価する。Biphasic刺激で、刺激強度は50-200mAの範囲とし、アラームポイントはベースラインMEPと比較して振幅が50-70%以上の再現性を有する低下である。

脳神経外科：頭蓋内の手術が中心である。そのため直接皮質刺激MEPを行い、手術領域が関係する錐体路の上肢または下肢MEPを評価する。刺激強度は10-30mAでアラームポイントは整形外科と同じである。開頭範囲にモニタリングを行う運動野を露出できない場合は、経頭蓋刺激MEPを行う。その際、注意すべき点は、評価側の錐体路のみをmonophasic刺激で刺激することである。Monophasic刺激を用いても刺激強度が強い場合、脳深部に刺激が至り、両側の上下肢で波形が導出される（刺激の波及現象）。これを避けるために、刺激強度をモニタリング対象筋の閾値上刺激で行う。

心臓血管外科：経頭蓋刺激MEPを行い、基本的に上肢をコントロールMEPとし、下肢MEPを評価する。Biphasic刺激で、刺激強度は50-200mAの範囲とする。心臓血管外科では血圧や体温、ヘモグロビン値などの変化が大きく偽陽性が多いため、アラームポイントはベースラインMEPと比較して体外循環非血管側の振幅の消失または大幅な低下である。

SEPのアラームポイントは各外科共通で、上肢、下肢ともに対象とする波形成分の振幅が50%以上の再現性を有する低下、潜時が10%以上の再現性を有する延長で評価することが一般的である。

III. タスクシフト

法改正により、臨床検査技師の業務範囲が拡大

し、モニタリングで使用する針電極の患者への挿入を行えるようになった。タスクシフト前は、モニタリング業務のみ検査技師が行っていたが、2022年から関連外科に検査部からアナウンスし医師のタスクシフトを行っている。現在、体位変換、電極設置、医療関連機器圧迫創傷対策、モニタリング、手術後の抜針・止血の一連の作業を担っている。また、技師が針電極を設置できるようになり、医師間の電極設置時の技術間差が少なくなった点も標準化から考えると利点である。さらに、医師は時間が空いた分、他の手術準備に取り掛かれ、手術開始までの時間が短縮された。特

筆すべき点は、技師が手術チームスタッフとして手術開始前のタイムアウトへ参加するようになったことである。施行するモニタリングの説明、麻酔科医への適切な麻酔の確認なども必要に応じて行えるようになった。一方、新たな有害事象として電極設置・抜針時の針刺しリスクが増えたが、モニタリングの標準化に向けて主体的に手術に参加できるようになったという利点も大きい。これらの取り組みを通して手術チームの一員として他種職からの信頼や評価も得られ、当院ではタスクシフトの一つとしてある程度の成果を上げられていると感じている。

『胸部レントゲン写真を見てみよう！ ～臨床検査技師が知って得する知識～』

■開催日：2022年11月7日（月）

■講師：東京大学医学部附属病院
検査部

渡邊 広祐

■生涯教育点数：専門-20点

I. 撮影の原理

<胸部レントゲンの構成要素>

① X線発生装置（線源、乾球とも呼ぶ）、②被写体、③撮影受像面（フィルムもしくはX線検出器）の3つが構成要素である。X線は被写体の中で様々な構造物に衝突して吸収され、透過してきたX線が撮影受像面に投影される。物質によってX線の吸収率が異なり、X線吸収率が高い場合（透過性が低い）は白く映り、X線吸収率が低い場合（透過性が高い）は黒く映る。体の構成成分をX線吸収率の差で分類すると表1のようになる。

<代表的な撮影方法>

- ・PA撮影（立位、深吸气）：P（Posterior、体の後方）からA（Anterior、体の前方）に向かってX線が照射される。AP撮影と比較して心臓が拡大される程度が軽度で、また肩甲骨を外側に外すことも出来るため、最も基本的な撮影法として用いられる。
- ・AP撮影：A（Anterior、体の前方）からP（Posterior、体の後方）に向かってX線が照射される。PA撮影と比較すると心臓が拡大される。ポータブル撮影は全てAP撮影であり、X線発生装置から撮影受像面までの距離が短いため、心臓が大きく映ることに注意する。

- ・側面撮影（RL撮影）：R（Right、体の右側）からL（Left、体の左側）に向かってX線が照射される。一般的に2方向撮影ではPA撮影とRL撮影を組み合わせることが多い。

<胸部レントゲンの適応>

- ・ルーチン検査：心疾患や呼吸器疾患のスクリーニング、肺結核の有無の確認
- ・胸部症状やSpO₂低下がある時：3週間以上咳が続く場合や呼吸困難・胸痛・発熱の精査、呼吸器疾患が診断された後の経過観察
- ・処置の後：チューブ・ドレーン・カテーテルの位置確認や合併症の確認（気胸など）

II. 写り方の原理

- ・X線と接線が描ける境界は鮮明に描出される
- ・シルエットサイン：心臓・大動脈・横隔膜などの境界陰影が消失する所見、肺のどの場所に陰影が存在するのかを予測できる
- ・エアームコグラム：肺実質内の病変で肺胞腔内が埋め尽くされる際に、肺内の気管支が黒くみえる現象

III. 正常胸部レントゲン像の確認ポイント

主な読影項目を表2に示す。日頃から正常像を数多く見慣れておくことが重要である。

IV. 胸部レントゲン読影の読影の実際とコツ

胸部レントゲンでの異常の見つけ方としては、①本来存在する構造物に異常が出現する場合、②本来存在しない構造物が出現する場合（表3）があり、日頃から多くの正常なレントゲンを見慣れておくことが重要である。

■表1

写真の濃淡	X線吸収率	要素	体の成分
際立つ白	高い	カルシウム	骨
白		水	臓器、血管
黒		脂肪	皮下脂肪
際立つ黒	低い	空気	肺、消化管

■ 表 2 レントゲンの主な読影項目

1. 撮影条件・体位	☐ 心臓・横隔膜に重なる肺血管影が見えるか？ ☐ 左右の鎖骨頭が棘突起から等距離にあるか？
2. 胸郭	☐ 軟部組織の左右差 ☐ 皮下気腫 ☐ 骨性胸郭(鎖骨・肋骨・椎体)の奇形・骨折・融解
3. 横隔膜	☐ 横隔膜の挙上・低下(正常は右第 10 後肋骨・左半椎体下) ☐ 横隔膜のシルエットサイン ☐ 横隔膜と胃泡の距離(<2cm)
4. 胸膜	☐ 気胸 ☐ 胸膜肥厚・石灰化・腫瘤 ☐ 肋横隔膜角鈍化
5. 縦隔	☐ 縦隔拡大・偏位 ☐ 縦隔気腫 ☐ 心臓のシルエットサイン ☐ 心臓の拡大・変形 ☐ 大動脈のシルエットサイン ☐ 大動脈の蛇行・拡張・石灰化 ☐ 傍気管線の消失・拡大 ☐ 気管の狭窄・偏位 ☐ 気管の分岐角の開大(右 25 度・左 35 度)
6. 肺門	☐ 肺門の挙上・低下(正常は左が右より半椎体高い) ☐ 肺門陰影拡大 ☐ 肺門リンパ節腫大 ☐ 肺動脈拡張(正常は中間気管支幹レベルで<1.6 cm)
7. 肺野	☐ 肺野の明るさの異常 ☐ 血管影の増強・減少 ☐ 毛髪線の挙上・低下・肥厚 ☐ 無気肺 ☐ 線状影・索状影 ☐ 結節影・腫瘤影(辺縁・空洞)(3 cm 以下なら結節) ☐ 肺泡性陰影・間質性陰影

■ 表 3 胸部レントゲンで出現する異常な構造物

浸潤影・コンソリデーション	肺の含気腔が液体や滲出物で置換された状態。細菌性肺炎などで認められ、エアースロンコグラムを伴うことがある。
無気肺	肺泡の含気が失われ虚脱した状態のこと。太い気管支の閉塞によるもの(肺癌、気管支結核、異物など)、末梢の肺泡領域での圧迫や進展不良・換気不全によるものがある。容積の減少を伴いエアースロンコグラムは認められない。
粒状影・結節影・腫瘤影	5 mm 以下を粒状影、5 mm～3cm を結節影、3 cm を超えるものを腫瘤影と呼ぶ。上肺野に粒状影が多発している場合は、肺結核の可能性を疑う必要がある。
空洞	結節影や腫瘤影の内部が壊死などを起こし、経気道的に内容物がドレナージされ、空洞状になった陰影

胸部レントゲン読影の落とし穴として、他の構造物と重なって肺野の陰影が隠れてしまいやすことが挙げられる。心臓の後ろ、横隔膜の下、血管や肋骨と重なった部分にも肺野が存在することを意識する必要がある。

病変を見落とさないようにするためには、自分の中で毎回チェックをする順番を決めておくことが有効である。例えば、①腹部（腸管ガスや free air）、②胸郭（肩甲骨・鎖骨・肋骨・椎体、骨折や変形）、③縦隔（拡大やリンパ節の腫大、シルエットサイン）、④右肺と左肺をそれぞれ観察（骨や血管で説明できない陰影、心陰影に重なった領域や横隔膜の下も確認）、⑤肺野の左右差を確認、といった具合である。また、過去のレントゲンとの比較を行い経時的な変化を確認する

ことも極めて有用である。

読影に上達するためには、日ごろから正常のレントゲンを多くみてスケッチなどを通じて正常の構造物がどのようにみえるのか慣れる必要がある。レントゲンに加えて胸部 CT を行っている症例では読影レポートを確認することも出来るため、自分のレントゲン読影の正しさを確認することが出来る、経験値を高める上で有用である。呼吸機能検査前のレントゲンの読影としては、気胸や結核の有無は重要であり、立位の PA 撮影で肺尖部の陰影に注意をする。

参考図書

小林 弘明 誰も教えてくれなかった胸部画像の見かた・考えかた 医学書院 2017 年
日本医師会 胸部 X 線写真の ABC 医学書院 1990 年

臨床検査情報システム研究班研修会—要旨

『みんなどうしてる？内部監査 vol.1』

東京医科大学病院の場合

■開催日：2022年10月26日（水）

■講 師：東京医科大学病院 中央検査部
古谷 弘一

■生涯教育点数：基礎-20点

I. はじめに

ISO 15189:2012の要求事項には以下のよう
に記載されている。

4.14.5 内部監査

検査室は、検査前、検査、検査後を含め、品質
マネジメントシステムのすべての活動を判断する
ために計画された間隔で内部監査を実施しなけれ
ばならない：

a) この国際規格の要求事項及び検査室が確立し
た要求事項に適合する。

b) 実行され、効果的であり、維持管理されてい
る。

簡単に要約すると『ISO 15189への適合、
法規制への順守、また検査室自身が決定した品質
マニュアルや各種規定、ルールを順守しているか
定期的に自ら確認すること。』になる。大きく差
はないまでも施設により様々な工夫や経験などを
経て現在実施されていると思われる。

ISO 15189:2012 認定取得施設の内部監
査ってどのように実践しているのか、事前計画は
どのような感じなのか、内部監査員の養成や力量
評価はどうしているのか、実施にあたり困ってい
ることや問題点など、正解が分からないというの
が素直な気持ちだと思われる。今回、情報システ
ム研究班の研修会では、そのような沢山の意見を
受け、2施設の内部監査の取り組みについて
『vol.1』では、主に概要や事前準備、内部監査員
（養成、力量評価、教育）、年間計画、実施計画に

ついて紹介した。

II. 東京医科大学病院の場合（2015年取 得）

1) 内部監査の責任と権限について

内部監査は、品質管理者の責任と権限により監
査員の任命、監査チームの編成、年間計画の立案
と実施、すべての監査実施状況の監視、是正処置
の指示と実行状況の監視、是正処置報告書の承
認、是正処置の効果と継続的な監視、マネジメン
トレビューのインプット情報の作成が実施され
る。当院では、ISO 関連業務の実施にあたり10
部門のWorkingGroup（以下、WGとする）を
作成し運用している。WG4が内部監査を担当
しているため内部監査実施には品質管理者および
WG4で実務に当たっている。

2) 内部監査の対象部門と区分について

対象部門は、管理部門（3部門：管理主体、品
質管理、技術管理）、検査部門（12部門：遺伝
子、微生物、検体管理、緊急、検査情報、採血、
生化免疫、一般、血液、輸血、生理、病理診断）、
WG（10部門：WG1（文書記録）、WG2
（サービスの合意・外注）、WG3（QM管理/品
質マニュアル/アドバイスサービス/品質改善）、
WG4（内部監査）、WG5（教育訓練）、WG6
（施設・環境）、WG7（機器・試薬等）、WG8
（検査前プロセス）、WG9（検査プロセス/精度
管理）、WG10（検査後プロセス/情報システ
ム/危機管理））の計25部門存在する。区分は
定期監査と臨時監査に分けられ、通常はあらかじ
め定められた内部監査年間計画に基づき実施す
る。手順の大幅な改定、環境の変化、品質に関す
る重大な問題の発生等、品質管理者が内部監査の
実施が必要と判断した場合、臨時監査を実施す
る。

3) 内部監査員養成について

当院の内部監査員は現在 33 名いる。内部監査員の受講資格は、部門責任者、主査 11 種以上、品質管理者の推薦（臨床検査業務 5 年以上）のいずれかに該当する検査部門要員となっている。養成方法は 2 通りあり、①外部主催の内部監査員養成セミナーを受講し修了書を得ること。②中央検査部内で必要な監査教育訓練（監査教育 10 単位、内部監査員認定試験（合格基準：80 点以上））を受け合格すること。①②の条件を満たした要員は、監査補助員として内部監査を経験し、品質管理者が実務能力を評価している。検査部管理主体または品質管理者が、内部監査員としての力量があると判断した要員に任命書を交付、資格を付与している。養成教育期間は、およそ 3 ヶ月間となっている。

4) 内部監査員力量評価について

力量評価項目は、「知識・手順・チェックリスト・報告書・技能・責務・経験・コミュニケーション・資質」の 9 項目とし、重要度により点数の配分比率が異なり合計 100 点としている。評価は都度実施し、直近では、内部監査事前会議にて告知なしのペーパーテストを実施し、手順・報告書の評価が一定基準に満たなかった監査員または内部監査の実施状況に改善が必要と判断された監査員に再教育（個別に 30 ～ 60 分程度）を実施した。再教育の評価は、次の内部監査の実施状況、当事者へのアンケートによる理解度の確認にて実施しており、全体的な力量の底上げを実施できるよう運用している。

5) スキルアップ教育について

2022 年度内部監査年度計画にて内部監査員のスキルアップ教育を実施することにした。品質管理者がコミュニケーションに題材を絞り、監査員へ意図と実施方法をメールにて連絡し、Microsoft forms を利用したコミュニケーション基礎問題を実施した。翌週、回答と解説を通知し内容の理解を深めるようアナウンスしている。また、同時に追加課題として仮想内部監査（チェッ

クリスト）を展開した。被監査部門対応者としてチェックリストに回答を記載し、文章で相手が理解できるように記述することを必須とした。仮想であるため、実際とは違っていても問題なしとしている。仮想内部監査の回答は、提出後、指導者がコメントを記載し返却している。また、sample として教育に利用することもある。

6) 内部監査員の責務と被監査部門の義務について

内部監査にどのような印象を持たれていますか？「自分の部門に難癖をつけられる」「指摘されたら面倒だ」「指摘を取ると内部監査の仕事が増えて面倒だな」などと思っている方がいるのではないだろうか。内部監査は本来、指摘をすることではなく、指摘により部門が改善することを目的としている。内部監査員は相手の立場に立ち（この指摘を自分の部門が指摘されたらどう思うかを考え）、重箱の隅をつつくのではなく、改善に繋がる指摘を目指していくべきである。

内部監査員の責務は、内部監査の実施に当たり、常に公正で業務上知り得た事実を、正統な理由なく漏洩してはいけない。被監査部門に対して直接命令・指示をすることはしない。被監査部門の義務は、内部監査を円滑に行うために協力する必要がある。内部監査で指摘された不適合や改善点を速やかに改善するために、是正処置を実施しなければならない。以上を踏まえ内部監査に当たる。

7) 内部監査の計画

内部監査の年間計画の立案、内部監査計画の立案、臨時内部監査計画の立案、監査員の指名、監査計画の通知、内部監査の準備を実施する。

8) 内部監査のチェックリスト作成

内部監査ごとに被監査部門に応じたチェックリストを作成する（主任監査員および監査員）。過去に実施した内部監査などで検出された不適合、注記事項や内部事情を反映した事項を加える。チェックリストの要求事項確認内容欄には要求事項が守られているかを正しく判断できるように要求事項文章および記載されている文章名を記入し

た上で、質問文（質問内容）を作成する（監査の結果はできるだけ証拠として記録することが重要）。内部監査チームの主任監査員が、被監査部門に対する事前調査が必要と判断した場合、主任監査員は、被監査部門の責任者に事前に連絡して、書類等の調査を監査実施前に行うことができる（1 時間程度）。

9) 内部監査の運用

内部監査を実施する（1 年間に少なくとも 2 回は実施：図 1 参照）。実施した内容を毎月実施している中央検査部運営会議にて報告し、状況を共有する。WG 4 は、マネジメントレビューへのインプット情報とする資料を作成し、内部監査について報告と次年度への課題など協議する。また、毎週実施している品質管理委員会にて次年度の年間計画等を確認している。

10) まとめ

内部監査の目的は、ISO 15189 への適合、法規制への順守、また検査室自身が決定した品質

マニュアルや各種規定、ルールを順守しているかを自ら確認することである。指摘をすることではなく、指摘により部門が改善することを目的としている。

当院では指摘事項を必ず 1 つ以上見つけなければならないというルールはない。部門によっては指摘なしもある。内部監査は 1 回だけで終わらず、毎年継続していくもので、今回は指摘なしでも次回はそうとも限らない。完璧に内部監査を実施しなくても良い、監査員によって見るところが違って良いと考えている。内部監査事前会議では、相手の立場に立ち、重箱の隅をつつくのではなく、被監査部門が改善につながる指摘をするよう指導している。時に意見が合わず、ぶつかることもあるかもしれない。そんな時は一歩引いて自身が冷静で立ち振る舞っているか確認することが大事である。協力し合い、より良い検査室を築いていきたい。今回の施設紹介で少しでも参考になればとらと考えている。



■ 図 1 実際の内部監査の様子

『みんなどうしてる？内部監査 vol.1』

杏林大学医学部附属病院の場合

■開催日：2022年10月26日（水）

■講 師：杏林大学医学部附属病院 臨床検査部
佐藤 英樹

■生涯教育点数：基礎-20点

I. 杏林大学医学部附属病院（2017年取得）

1) 監査内容と監査基準

当院での内部監査対象は品質マニュアルおよび共通手順書約60文章と各委員会規程、各検査室では検査項目標準作業手順書（SOP）と共通手順書で記載された規則を実行するための各部門検査マニュアルが対象となる。被監査部門は委員会が、ISO運営委員会、精度管理委員会、事故防止委員会、情報システム委員会、勉強会運営委員会、広報編集委員会、環境機器委員会の7部門。検査室は、生化免疫、血液、一般、輸血、生理Ⅰ（循環呼吸・脳波筋電図）、生理Ⅱ（超音波）、微生物遺伝子の7検査室となる。

監査基準は2012年版のISO 15189要求事項の主に4章と5章が対象となるが、追加として基準で注意するのはRM 300（認定の補足事項-臨床検査室）である。ISO 15189は10年程度改訂されていないがRM 300は不定期に改版されておりISO審査（サーベランス）でも審査の対象となる要求事項である。現在の第9版は今年の10月に改訂されている。改訂内容は少なかったが特性要因図（Fishbone diagram）について解説されている。過去には2019年第4版で生理検査と病理・遺伝子染色体検査に関して記載が追加されている。生理検査では、ストレッチャーの待機場所、患者の動線上に電子カルテや検査システム端末を置かない、救急カート・AEDの設置、汚染された寝具の取り扱いなど具体的なことが、微生物遺伝子でもPCR検査に要求内容が追記されている。RM 300の改訂情報の入手にはJABのホームページが便利である。改訂を行う場合その内容が約2ヶ月間赤字で

開示されており、具体的な変更内容を確認できる。改訂が承認されると黒文字になり変更内容を約50ページの中から検索するのはかなりの労力を必要とする。定期的にJABホームページは閲覧し情報収集を行うことを勧める。変更内容は内部監査で取り上げ追加要求をチェックリストなどに記録し監査実施の結果を残すところにより次のISO審査に有効な資料となる。

2) 監査計画と手順・チェックリスト

当院では年度末3月に新年度の内部監査計画書が品質管理者から発表され、監査は5月から7月に実施される。委員会監査は議事録確認や運用規定の確認がメインとなり監査委員2名が審査を行う、精度管理と事故防止委員会では不適合事例の対応とその効果が評価記録されているかなど監査が行われる。各検査室の内部監査は2回に分けて実施される。前期は4.3文書管理と5.1から5.4検査前プロセスまで、後期は4.13記録の管理と5.5検査プロセスから5.10情報マネジメントとしている。監査は監査長と監査員・記録係の3名体制一部で監査研修生が同席し現場見学が行われる。内部監査の実施計画は監査長を主として「内部監査チェックリスト」を作成する。要求事項番号を記入し監査内容を詳細記載、確認記録書類を明記する。昨年にNC（不適合）となった項番は修正の事実とその後の運用実績は必須の監査となる。実際の内部監査は1時間程度を目標とするため、チェック項目は10項目前後となる、リストの作成は監査メンバーが担当部署のSOP・マニュアルを参照後に作成するためかなり時間を要している。チェックリストの半分は聞き取り内容や確認した記録書類名を記録、最後の欄には適合/不適合を判断した内容が記録される。このリストを基に監査記録報告書（適合・不適合）が複数枚作成され品質管理者および管理主体へ提出される。

3) 監査員の構成と育成・スキル確認

監査員構成は「実行性・協調性・判断力などを評価し、管理主体が任命」と手順書に記載してい

る。ISO 受審の際には外部主催の監査員養成セミナーを積極的に受講し、参加者は内部で伝達講習セミナーを実施しほかの監査員のスキル維持に活用してきたが、新型コロナの影響もあり外部受講が困難となっている。対策として品質管理者を中心としたメンバーにより過去に外部機関で受けた講習内容や図を用いて基礎的な資料を作成し教育を行った、応用教育は当院の監査手順で作成されたチェックリストや報告書を用いて良い記入例と修正が必要な記入例を提示し教育を行った。

当院の監査員は経験者 30 名、新任 5 名、監査研修生 4 名が登録されている、選考には所属部署が平均化されるよう考慮している。監査員のスキル確認には新型コロナを考慮し今年度より通信端末を用いた評価を行った。Office 365 の「Forms」を利用し、内部監査に関する問題・試験を作成し監査員に送信した（図 1）。

問題は 18 問、16 問以上の正解で合格とし、不合格監査員には再教育を行うこととした。回答はパソコンおよびスマートフォンでも可能となった。最初の設問は難易度が低いが、後半は具体的な指摘の項番を選択する問題となりさらに複数選択と、実際に部内の共通手順書や ISO 要求事項

を手元で開いて回答を選択する難問もあった。この試みは結果の集計・分析がグラフ化され品質管理者の手間は軽減される効果があった、正解率の低い問題がグラフ化され今後の教育資料として活用することができる（図 2）。

試験最終結果は、平均スコアは 155.9 点で合格者は 35 名中 21 名、不合格 14 名に対して再教育を行い合格者 33 名、残り 2 名には出題者が試験問題解説と個別教育を行い再々試験で合格となった。監査研修生は初級教育・試験が行われ内部監査の現場見学のち翌年の監査前教育とスキル確認を受けて監査に従事することになる。

4) 最近の改善

ISO 取得から 5 年を経過し内部監査において少しずつ改善を試みている。監査終了後に被監査部門から監査員を評価する記録の提出、内部監査の指摘や評価に対して意見が合わない・指摘要求が逸脱しているなど平行線をたどりそうな事例が発生した場合、監査長と被監査部門長に品質管理者が同席・協議する仕組みが改訂された。監査においては机上の書類審査以外に現場で実技評価を取り込むようチェックリスト作成に際し教育が行われた。

令和4年度 内部監査員対象勉強会 & 確認試験

本問題は、内部監査員（研修生を除く）として活動する要員への勉強会と試験です。以下の問題に解答してください。160点以上で合格とします。不合格者は再教育を実施します。

こんにちは、英樹。このフォームを送信すると、所有者に名前とメールアドレスが表示されます。

* 必須

1. 氏名 *

回答を入力してください

2. 内部監査は、自部署以外であれば誰でも実施することが出来る。

* (10 点)

☐ ○ ☐ ×

次へ

このコンテンツはフォームの所有者が作成したものです。送信したデータはフォームの所有者に送信されます。Microsoft は、このフォームの所有者を含むお客様のプライバシーやセキュリティの取り扱いに関して一切の責任を負いません。パスワードを記載しないでください。

■ 図 1

内部監査運用方法に正解はないと考える。各施設の特徴がかかわるため、独自の改良が進められだんだんと内容が充実していくものと考えている。内部監査の目的は要求事項に適合するかを評価し実行の事実と効果を継続的に管理すること。現在の手順を監査員とともに検証し、適合・是正を考え、評価し次に進む・・・。

当院でも、問題を抱えながら、少しずつ前に進めるよう努力している。

II. 総括

今回の研修会は事前アンケートを行い、可能な範囲で研修会への発表へ取り入れる形式であった。ひとえにISO 15189を取得している施設といっても、病院の規模や、検査室の人数などは様々である。その中で、正解が難しい内部監査を、情報共有できたことは有意義であったと考える。



図 2



公衆衛生検査研究班研修会—要旨

『学会発表の際に知っておきたい統計学：データ解析の基礎』

■開催日：2022年9月14日（水）

■講師：相模女子大学栄養科学部管理栄養学科
公衆衛生学研究室・昭和大学医学部
衛生学公衆衛生学講座
落合 裕隆

■生涯教育点数：基礎-20点

I. はじめに

学会で発表を行うためには、データをまとめる必要がある。集団のデータを効率的にまとめるためには、データ解析を適切に行うことが重要である。そこで今回は、学会発表の際に役立つデータ解析の基礎について概説する。

II. データの種類

データ解析においては、データの種類（量的データまたは質的データ）を判別することが必要である。量的データとは数量のデータ（例：年齢・Body mass index・収縮期血圧）であり、質的データとは種類・順序のデータである。質的データは、順序変数と名義変数に分類される。順序変数とは順序に意味があるデータであり、痛み（なし、軽度、中等度、重度）・尿蛋白（－，±，＋，2＋，3＋）は順序変数の例である。名義変数とは順序がなく種類を意味するデータであり、性別・血液型は名義変数の例である。

データの種類の判別した後、データの種類に応じてデータをまとめていく。

III. データの種類に応じたデータのまとめかた（表1）

量的データをまとめる場合、代表値（データの分布の中心を表す指標）とバラツきの指標を示す。平均値・中央値は代表値の例であり、標準偏差・四分位範囲（25%点，75%点）はバラツきの指標の例である。量的データが正規分布に従っていると仮定できる場合は、代表値として平均値、バラツきの指標として標準偏差を示す。量的データが正規分布に従っていると仮定できない場合は、代表値として中央値、バラツきの指標として四分位範囲（25%点，75%点）を示す。平均値・中央値・標準偏差・四分位範囲・正規分布の詳細については、「医療データ解析のための統計学－基礎とその活用－ 東京都医学検査 2019 ;47 :286-287.」等を参照されたい。

質的データをまとめる場合、 $n(\%)$ を示す（ n ：データ数）。

IV. 検定の目的・選択

検定は、観察された差が偶然かどうかを判断することを目的として用いる。たとえば、肥満群（ $n=60$ ）と非肥満群（ $n=60$ ）の収縮期血圧を測定した結果、収縮期血圧の平均値が肥満群においては135 mmHg、非肥満群においては115 mmHgであったとする。このとき、肥満群と非肥満群における収縮期血圧の差が偶然かどうかを判断するために検定を行う。

検定の選択には、データの種類・比較する群の

■表1 量的データと質的データのまとめかた

量的データ

- ・正規分布に従っていると仮定できる場合⇒平均値（標準偏差）を示す
- ・正規分布に従っていると仮定できない場合⇒中央値（25%点，75%点）を示す

質的データ⇒ $n(\%)$ を示す

数・比較するデータ間の対応（「対応なし」または「対応あり」）等を考慮する。「対応なし」のデータとは同一の対象者でないデータ（例：肥満群の収縮期血圧と非肥満群の収縮期血圧のデータ）であり、「対応あり」のデータとは同一の対象者のデータ（例：薬の内服前の収縮期血圧と内服後の収縮期血圧のデータ）である。

表 2 に、量的データを 2 群間で比較する際に用いる検定の種類を示す。

統計ソフトによって検定を行った場合、 p 値（本当は差がないのに、偶然によって差があるように観察される確率）が算出される。有意水準（ p 値がそれよりも小さければ有意差があると判断するときの値）が 5% で設定されたとき、 p 値が 0.05 未満であれば、有意である（有意差がある等）という。

V. おわりに

今回は、学会発表の際に有用なデータ解析の基礎として、データの種類・データの種類に応じたデータのまとめかた・検定の選択について概説した。データをまとめて学会発表を行うことは、学会参加者の学びだけでなく、学会発表に対するフィードバックによる発表者の学びにもつながる。したがって、医療従事者が学会発表を行うことは、今後の医療の発展に寄与することとなる。

今後の医療の発展のため、医療従事者はデータ解析を適切に活用し、学会発表を積極的に行っていくことが期待される。

参考文献

- ・ 落合裕隆：医療データ解析のための統計学 ―基礎とその活用―. 東京都医学検査, 47:286-287, 2019
- ・ 落合裕隆：医療データ解析：3 群以上の比較と ROC 曲線. 東京都医学検査, 50 : 45-47, 2022
- ・ 日本疫学会（監修）：はじめて学ぶやさしい疫学（改訂第 3 版）。日本疫学会標準テキスト, 南江堂, 2018.
- ・ 新谷歩（著）：今日から使える医療統計, 医学書院, 2015

■ **表 2 検定の種類（データの種類：量的データ, 比較する群の数：2）**

比較するデータ間の対応	正規性	適切な検定
対応なし	正規分布	・等分散が認められる ⇒Student の t 検定 ・等分散が認められない ⇒Welch の t 検定
	非正規分布*	Wilcoxon の順位和検定 (Mann-Whitney の U 検定)
対応あり	正規分布	対応のある t 検定
	非正規分布*	Wilcoxon の符号付順位和検定
* データの種類が順序変数のときに用いることも可能		

生涯教育 自宅研修の手引き

このページは自宅研修用に会誌の利用の仕方、会誌各内容の教科別区分け、教科点数の案内をしています。
ここに案内している教科分類は、日臨技の自宅研修方式に基づき地区単位技師会誌の扱いに合致したものです。評価にはレポートの提出が義務づけられます。

〈レポート提出について〉

レポート提出は日本臨床衛生検査技師会ホームページ

(<http://www.jamt.or.jp/>) の「生涯学習」[生涯教育研修制度ガイドライン] をご利用ください。

本号には 2023 年 2 月号対象掲載項目の教科点数を案内しています。

著者名：知念 久美子，丸田 愛，田中 希依
表題名：不妊治療と関連するホルモン検査
掲載誌：第 51 巻 1 号 6 (6)～14 (14) 頁
教科点数：専門-30 点

著者名：服部 桜
表題名：第 2 回「当院の糖尿病関連業務の紹介」
掲載誌：第 51 巻 1 号 15 (15)～20 (20) 頁
教科点数：専門-30 点

著者名：長南 正佳，遠矢 真理，多田 達哉，
三澤 成毅，三井田 孝
表題名：悪性リンパ腫の治療中に血液培養から国
内初の NDM-1 型カルバペネマーゼ産生
Leclercia adecarboxylata を検出した症例
掲載誌：第 51 巻 1 号 21 (21)～27 (27) 頁
教科点数：専門-30 点

著者名：難波 菜摘，秋田 直美，金井 恵美子，
中村 香代子，石井 清，小倉 加奈子
表題名：当院における新生児聴覚検査の現状
掲載誌：第 51 巻 1 号 28 (28)～31 (31) 頁
教科点数：専門-30 点

著者名：富井 康明，吉川 尚実，山田 智，
小川 勝
表題名：*Corynebacterium* 属 2 菌種による両側
肉芽腫性乳腺炎の 1 例
掲載誌：第 51 巻 1 号 32 (32)～37 (37) 頁
教科点数：専門-30 点

著者名：松本 彩花，関根 晴香，秋田 直美，
中村 香代子，石井 清，小倉 加奈子，
井上 健司

表題名：心電図検査における緊急連絡基準の現状
掲載誌：第 51 巻 1 号 38 (38)～42 (42) 頁
教科点数：専門-30 点

著者名：阿部 正樹
表題名：ホルモン検査の概要と測定にあたっての注
意事項
掲載誌：第 51 巻 1 号 47 (47)～49 (49) 頁
教科点数：専門-30 点

著者名：宮下 真一
表題名：免疫電気泳動と免疫固定法
掲載誌：第 51 巻 1 号 50 (50)～51 (51) 頁
教科点数：専門-30 点

著者名：吉田 美雪
表題名：『質の良い検査を目指そう！凝固検査』
スクリーニング検査と自動凝固検査測定装置
掲載誌：第 51 巻 1 号 52 (52)
教科点数：基礎-30 点

著者名：大山 貴司
表題名『質の良い検査を目指そう！凝固検査』
分子マーカーの測定原理と注意点
掲載誌：第 51 巻 1 号 53 (53)～54 (54) 頁
教科点数：基礎-30 点

著者名：田村 孝子
表題名：『質の良い検査を目指そう！凝固検査』
予期せぬ凝固時間の延長！あなたならどう
しますか？
掲載誌：第 51 巻 1 号 55 (55)～56 (56) 頁
教科点数：基礎-30 点

著者名：守屋 任
表題名：『基礎から学ぼう感染症～ここがポイント！
診断につながる微生物検査～』
眼感染症・菌性感染症
掲載誌：第 51 巻 1 号 57 (57)～61 (61) 頁
教科点数：基礎-30 点

.....

著者名：藤岡 梢
表題名：染色体検査について
掲載誌：第 51 巻 1 号 62 (62)～75 (75) 頁
教科点数：専門-30 点

.....

著者名：竹田 雄一郎
表題名：肺がんにおける 遺伝子マルチ検査の意義と
実際
掲載誌：第 51 巻 1 号 76 (76)～83 (83) 頁
教科点数：専門-30 点

.....

著者名：小川 真澄
表題名：肺癌の免疫染色～染色オーダーの意図を知
ろう～
掲載誌：第 51 巻 1 号 84 (84)～88 (88) 頁
教科点数：専門-30 点

.....

著者名：青木 裕志
表題名：細胞診標本の免疫染色～基礎とピット
フォールについて～
掲載誌：第 51 巻 1 号 89 (89)～95 (95) 頁
教科点数：専門-30 点

.....

著者名：飯ヶ谷 奈央子
表題名：臨床検査技師によるタスク・シフト／
シェアの取り組み
掲載誌：第 51 巻 1 号 96 (96)～97 (97) 頁
教科点数：専門-30 点

.....

著者名：高谷 恒範
表題名：『刺激の殿堂 成功させる術中神経モニタリ
ング技術の伝承』
ー神経モニタリングを成功させるノウハウー
掲載誌：第 51 巻 1 号 98 (98)～106 (106) 頁
教科点数：専門-30 点

.....

著者名：中出 祐介
表題名：刺激の殿堂術中神経モニタリング領域にお
ける当院の取り組み
ー基礎からタスクシフトー
掲載誌：第 51 巻 1 号 107 (107)～108 (108) 頁
教科点数：専門-30 点

.....

著者名：渡邊 広祐
表題名：胸部レントゲン写真を見てみよう！
ー臨床検査技師が知って得する知識ー
掲載誌：第 51 巻 1 号 109 (109)～111 (111) 頁
教科点数：専門-30 点

.....

著者名：古谷 弘一
表題名：『みんなどうしてる？内部監査 vol.1』
東京医科大学病院の場合
掲載誌：第 51 巻 1 号 112 (112)～114 (114) 頁
教科点数：基礎-30 点

.....

著者名：佐藤 英樹
表題名：『みんなどうしてる？内部監査 vol.1』
杏林大学医学部付属病院の場合
掲載誌：第 51 巻 1 号 115 (115)～117 (117) 頁
教科点数：基礎-30 点

.....

著者名：落合 裕隆
表題名：学会発表の際に知っておきたい統計学：
データ解析の基礎
掲載誌：第 51 巻 1 号 118 (118)～119 (119) 頁
教科点数：基礎-30 点

.....

論文投稿規定

平成 30 年 1 月改定

I. 投稿資格

筆頭者、共同研究者は本会員に限る。ただし、共同研究者が非会員の場合 1 名につき 10,000 円を申し受ける。

II. 投稿論文の内容

臨床検査、公衆衛生検査に関するもので、他誌または出版物に未発表なものに限る。

III. 投稿論文の種類

1) 原著

独創的な研究成果で学術的評価が高いもの。10 枚以内（刷上り 8 頁以内）。

2) 研究

検査法の追試、改良等の研究に関するもの。7 枚以内（刷上り 5 頁以内）。

3) 管理運営および調査資料

臨床検査の管理運営や調査に関するもの。7 枚以内（刷上り 5 頁以内）。

4) 試薬と機器

既成のキット、機械、器具、試薬等を検討したもの。7 枚以内（刷上り 5 頁以内）。

5) 症例報告

有用な情報を提供する症例に関するもの。7 枚以内（刷上り 5 頁以内）。

6) 文献紹介および書評

広く検査に関する国内および海外の文献の要約紹介および書評に関するもの。2 枚以内（刷上り 2 頁以内）。

7) 読者のページ

広く医療に関する意見、感想などのほか諸外国の検査技師教育制度、研究所および病院検査室の紹介、留学生活体験などに関するもの。5 枚以内（刷上り 4 頁以内）。

8) 工夫、アイデア

日常検査に有用な工夫やアイデアに関するもの、2 枚以内（刷上り 2 頁以内）。

9) 支部活動

支部集会に関するもの。2 枚以内（刷上り 2 頁以内）。

★原稿は、1 枚 1,200 字（40 字×30 行）とする。

★上記原稿枚数には、図表、文献を含む。

★規定の枚数を超えたものに関しては、超過料金を申し受ける。

IV. 執筆要領

1) 原稿には表紙を付け、表題、著者名、所属、所在地、別刷り請求先、著者連絡先、表および図の点数を書き、著者負担分の別刷りを必要とされる方は請求部数（単位 50 部）を記載する。すべての原稿は、表紙から順に通し番号をつける。

2) 原著については、表題、著者名、所属、所在地、別刷り請求先を和文と英文で併記する。さらに、英文 summary（200 words 以内）と和文の要旨（400 字以内）を添付し、キーワードは 5 語以内で、和文と欧文で併記する。

3) 改行する場合は必ず改行を入力し、新しい行のはじめは全角（1 コマ）あける。句読点は「,」「。」を使用する。専門用語以外は常用漢字、現代かなづかい、数字は算用数字とする。なお、数字、欧文は半角文字とする。

また、菌名などはイタリック体で表記する。

4) 本文中の大見出しには、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ…を使い、前文間を 1 行あける。必要であれば、中見出し以下 1., 2., 3.…, 1), 2), 3)…, i), ii), iii) …の順で使用する。

5) 本文中頻回に記述される語句については、初回に母体となる用語を記述した後その略語を括弧内に記入し、以後その略語を用いる。

6) 度量衡の単位は、原則として SI 単位を用いる。

7) 表、図、写真については、表 1、図 1、写真 1 のように別個に番号を付し、A4 判用紙に 1 枚ずつ個別に書き、図のキャプションは別紙にまとめて付す。また、本文中欄外には、表、図、写真の差し入れる箇所を朱書きで明記する。

また、表、図の他からの引用は出典を明らかに

し、転載許可を著者責任で得ておく。

- 8) 本文中の引用文献番号は、右肩づけとし、引用順に番号をつける。
- 9) 引用文献の記載順序は、本文中の引用順とし本文中の引用箇所には番号を付す。引用文献の記載は下記の通りとし原稿の末尾にまとめて添付する。

【雑誌の場合】

著者名：表題名、雑誌名（略語）、巻数（号）：始頁 - 終頁、発行年

【単行本の場合】

著者名：表題名、書名、始頁 - 終頁、発行所、発行地、発行年

- ★著者名は、筆頭者のみとし、和文文献の引用には姓名を明記する。和文以外の文献の引用ではファミリーネームを記し、次にパーソナルネームはイニシャルを明記する。共同発表、共著の場合には“ほか”、“*et al.*”とする。

- 10) 提出原稿は、原則としてテキストデータを使用し、明朝体またはゴシック体を用いる。本文は、A4判 40 字× 30 行の横書き文章でフォントサイズは 12 ポイント位を使用し印刷したものを提出する。

V. 原稿の審査

- 1) 投稿原稿の採否は、査読結果に従って編集委員会において決定する。
- 2) 結果により原稿、図、表の加筆訂正を求める場合もある。

VI. 著者校正

原稿の初校は著者校正とし、再校以降は、編集委員会において行う。校正時の原稿への加筆訂正は、原則として認めない。

VII. 原稿採用決定時のデータ提出

編集委員会で採用が決定すれば、原稿の収載されたデータの提出を求める。なお、データ保存形式は、原則としてテキストファイル(.TXT)とする。図、表、写真についても、使用したソフト名を記載し提出すること。しかし、印刷時に対応ができないソフトの場合は提出原稿の使用またはトレースを行うことがある。

VIII. 別刷り

別刷りは、原著、研究、管理運営および調査に関してのみ投稿時に申し込むことにより 50 部まで無料で贈呈する。

50 部以上の請求は、50 部単位で増刷しその実費（送料を含む）を著者が負担する。

IX. 原稿の送付

- 1) 原稿はオリジナルとコピーの 2 部（図、表、写真を含む）を送付する。
- 2) 投稿原稿は原則として返却しない。

原稿送付先

〒 102-7703

東京都千代田区九段北 4 丁目 1 番 5 号

市ヶ谷法曹ビル 405 号

公益社団法人 東京都臨床検査技師会

会誌編集部 宛

（封筒の表には「会誌投稿原稿」と朱書きする）

X. 著作権および引用・転載

- 1) 本誌に掲載された論文の著作権は（公社）東京都臨床検査技師会に帰属する。
- 2) 投稿論文執筆に際して他著作物等から引用・転載する場合は、原著者および出版社の許諾を受け、原稿に出典を明示すること。

「東京都医学検査」原稿作成の決まり

都臨技編集部

1. 用語

1. 新字と旧字

腔, 頸, 渣 (医療用語として左記を用いる。)

固有名詞は旧字のままでよい。

例) 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院など。

2. 単位

mL, μ L など。L は大文字。

マイクロは立体の μ で表す。ミューはギリシャ文字 (斜体) の μ で表す。

3. イタリック体表記

菌, カビ, 酵母の学術名とラテン語, in situ も斜体 (イタリック) で表記する。

例) *Escherichia* sp.

単数を表す『sp.』, 複数を表す『spp.』は菌名ではないのでイタリック体にしない。

例) *Salmonella enteric* serovar Typhi

Typhi は種ではなく血清型を表したもののなので, イタリック体にせず, 頭の文字も大文字にする。

4. よく使う語

1) 副詞

まず, いったん, いっそう, ほとんど, わずか, あらかじめ, いずれ, なお, すべて, まったく, あわせて, きわめて, まだ, ついに, なぜ, いかに, さらに, とくに, ともに, もっとも, たとえば, たびたび, あるいは, いわゆる, もしくは, なんら, すでに, 初めに, 次いで, 主に, だいたい, いっさい, ぜひ, ふつう, さすが, およそ, たいてい

2) 接続詞・連体詞

および (注: 及ぼす), または, ただし, したがって (注: 従う), ゆえに, しかも, さらに, なお, ならびに, かつ, ところで, それとも

3) 名詞

～するうえで, ～につき, ～のとおり, ～のよ
うに, ～したために, ～のほか (注: その他),

いまでは, ～したこと, 様々, 我が国, 私たち, 皆さま, 我々, コンピュータ, サーバ, 1ヶ月, 2階 (Fは使用しない)

4) 動詞・助動詞・形容詞

行う, 表す, まとめる, 分かる, ～することができる, ください, いたします, いただきます, 申し上げます, ～にみられるように (注: ～を見る), ～とよぶ, ～をはじめに (注: ～し始める, 初めて～する), ごとく, ～したことがない, ～ない, しがない, しやすい, してよい, やさしい<易>, 難しい, するようだ, ください

5) 助詞

ぐらい, など, まで, ほど

6) その他 当て字

その, それぞれ, おのおの, ～において, など, ～につき, はやり, たくさん, かかわらず, ありがとう

5. 記号

(株)(財)…予定表・議案書, 論文の表中, 議事録の本文。

(株)(社)(財)…要旨・記録の肩書きと本文, 論文の本文。

株式会社…特集, シリーズ, 投稿論文の肩書き。

基本的に病院名などは「〇〇法人〇〇会 〇〇病院」と書き, 省略不可。ただし, 〇〇法人〇〇会の省略を認めることもある。

6. その他

1つ, 2つ, 3つ (1人, 2人…)



今年最初の東京都医学検査をお届けしました。皆様のお手元に届く頃はもう新年明けているところだと思います。

さて、コロナ禍始まってから3年近く経ち、自身も含めていろいろな変化があったなあと思うところです。各種会議や研修会などがオンライン開催になり、当初戸惑うこともままありましたが、それでも手探りではありますが軌道に乗ってきたと感じております。

今後とも皆様の知識のアップデートの一助になるような情報を発信して参りますので、東京都医学検査へのご支援をよろしくお願いします。

(免疫血清検査研究班：大竹 千晶)

東京都医学検査 Vol. 51 No. 1

2023年2月1日発行

発行所 公益社団法人
東京都臨床検査技師会
〒102-0073
東京都千代田区九段北
4丁目1番5号
市ヶ谷法曹ビル405号
電話 (03)3239-7961
FAX (03)3556-9077

発行者 原田 典明

編集責任者 山方 純子

製作・印刷所

株式会社 日本廣業社

本誌掲載記事、写真、図、グラフ、イラスト等の無断複写（コピー）複製（転載）を禁じます。

■編集委員

学術部総括部長
会誌編集主幹

学術部長
(編集担当)

学術部長
(研究班担当)

学術次長

学術次長

編集長 (免疫血清)

副編集長 (微生物)

委員 (輸血)

委員 (臨床化学)

委員 (情報システム)

委員 (一般)

委員 (生理)

委員 (病理・細胞診)

委員 (公衆衛生)

委員 (血液)

委員 (遺伝子・染色体)

学術担当

副会長

山方 純子 (慶應義塾大学病院)

平木 一嘉 (東京女子医科大学病院)

近藤 昌知 (府中恵仁会病院)

堀口 新悟 (東京慈恵会医科大学附属病院)

市川喜美子 (東京医科大学病院)

大竹 千晶 (地方独立行政法人東京都立病院機構
東京都立墨東病院)

守屋 任 (国立国際医療研究センター病院)

永沼 真一 (日本赤十字社関東甲信越ブロック
血液センター)

宮川 典子 (東京都済生会中央病院)

梶 良太 (東京医科大学八王子医療センター)

塚原 祐介 (東京女子医科大学病院)

堀田 直 (医療法人社博鳳会敬愛病院)

渡部 朱織 (帝京大学医学部病理講座)

岩崎 真子 (公益財団法人ライフ・エクステンション
研究所付属永寿総合病院)

由利麻衣子 (順天堂大学医学部附属順天堂医院)

神田 俊 (東京慈恵会医科大学葛飾医療センター)

中村香代子 (順天堂大学医学部附属練馬病院)