

《第20回 日本臨床検査専門医会春季大会 プログラム》

8:20 受付開始

8:55 開会挨拶

大会長 大田 俊行(産業医科大学病院)

9:00～10:40 シンポジウム「臨床検査の潮流:西からの発信」

座長 安東 由喜雄(熊本大学) 犀川 哲典(大分大学)

1. 「ミトコンドリアと癌化、薬剤耐性への関与」

九州大学大学院医学研究院 臨床検査医学

内海 健

2. 「熊本から発信する検査の新しい潮流:

検査カフェと栄養サポートチーム(NST)のユニークな活動」

熊本大学大学院 生命科学研究部 病態情報解析学分野

大林 光念

3. 「虚血再灌流による心機能障害に対するスタチン製剤の効果とそのメカニズムについて」

大分大学医学部 臨床検査診断学講座

手嶋 泰之

4. 「新たな検査法への挑戦-病(やまい)からの小さなシグナルを見逃さないために-

産業医科大学病院 臨床検査・輸血部

今里 浩子

10:50～11:50 特別講演Ⅰ 座長 宮澤 幸久(帝京大学)

「DPCと臨床検査」

産業医科大学医学部 公衆衛生学

松田 晋哉

12:00～12:50 ランチョンセミナー (アボットジャパン株式会社 協賛)

「高感度トロポニンI測定 of 臨床的有用性」

アボットジャパン(株) 診断薬・機器事業部 学術情報部

土田 貴彦

12:55～13:25 総会

13:30～14:30 共催セミナー 座長 大田 俊行(産業医科大学病院)

(ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社 協賛)

「リウマチ診断アップデート

～ACR/EULAR ガイドライン改訂における抗 CCP 抗体測定の意義～」

兵庫医科大学 臨床検査医学

小柴 賢洋

14:40～15:40 特別講演Ⅱ 座長 渡辺 清明(国際医療福祉大学)

「日常の言葉で科学するファジィ-臨床検査ファジィシステムの可能性-」

九州工業大学大学院生命体工学研究科

財団法人 ファジィシステム研究所

山川 烈

15:45 閉会挨拶

大会長 大田 俊行(産業医科大学病院)

DPC と臨床検査

産業医科大学 医学部 公衆衛生学教室

松田 晋哉

中医協における検討を経て、DPC 調査参加病院が拡大している。平成 15 年度に特定機能病院等 82 施設を対象に始まった DPC に基づく包括評価制度は、平成 22 年度は支払い対象病院が 1334 施設となり、支払いを伴わない準備病院を加えると平成 22 年度は 1500 強の急性期病院が DPC 調査対象施設となっている。これは病床規模で 50 万床以上の施設に相当し、急性期の入院医療を必要とする患者の 80%以上が DPC 対象施設で治療を受けていると推計される。

DPC に関しては支払い方式としての議論が主体となっているが、その本来の目的は情報の標準化と透明化である。医療に対する国民の第一の関心は医療の質である。しかし、日進月歩の医療において絶対的な評価を行うことは困難であり、その評価は相対的なものにならざるを得ない。相対的な評価の基本は比較であり、そのためには標準化された情報に基づく比較の単位が必要である。これが DPC である。そして、DPC を単位として比較のための指標を設定することで医療の質評価が可能になるのである。比較可能な情報なしに質の評価を行うことはできない。また、そのような情報があって初めて医療への適切なファイナンスが実現可能となる。

DPC 調査では様式 1 という退院サマリ、レセプトの詳細情報である D/E/F ファイル、そして様式 3 という医療機関の構造等に関する情報が集められている。これらの情報をもちいることで、各患者について、どのような傷病に対して「いつ」、「何を」、「どれだけ」行ったのかという入院中の一連のプロセスを再現できるようになったのである。しかもそのデータは標準化・電子化されているために、施設間比較も容易に行える。すなわち、DPC が導入されたことにより我が国の急性期入院医療は急速に「可視化」が進んでいる。

ただし、DPC が包括支払いに適用されていることから、常にコスト削減へのインセンティブが働くことは否定できない。実際、包括対象となっている臨床検査や画像診断については外来シフトなどによる入院期間中の実施量の減少が観察されている。このような医療資源投入の減少が医療の質低下をもたらさないようにするためには、臨床プロセスの妥当性を評価する仕組みを別途準備する必要がある。わが国のレセプト作成コンピュータシステム（レセコン）は出来高支払い方式に対応して発展してきたため、そのようなプロセスに関する詳細情報を持っている。この情報を用いることで、各病態に対して行われている臨床検査の適切性、妥当性を評価するための指標作成が可能となる。そして、こうした評価を通して、病態別の臨床検査の標準化が可能となり、それがクリニカルパスに反映されることで、医療の質向上と効率化という難しいバランスをとることが可能になると考えられる。

日常の言葉で科学するファジィ — 臨床検査ファジィシステムの可能性 —

九州工業大学大学院 生命体工学研究科 特任教授・名誉教授

財団法人 ファジィシステム研究所 所長

山川 烈

<yamakawa@brain.kyutech.ac.jp>

私達は、自然科学を本格的に学び始めた時から今日までずっと、「数式の世界」に閉じ込められてきた。あらゆる自然現象や物の動きを、微分方程式や関係方程式などの数式で表現し、変数や定数の厳密な定義と数式の数学的構造を議論することを常としてきた。しかし、その方法論だけでは、身の回りに起こる些細な出来事さえも思うように解決できないという事実にしばしば直面する。

人の心を奪う芸術品は、高等数学からは縁遠い職人の手から生まれる。人を慰め、勇気づけ、心を浮かせる名曲は、微分方程式とは関係なく生まれる。1200年もの間、数えきれないほどの地震に耐えてきた室生寺五重塔（国宝）は、高度な構造計算技法やコンピュータの存在しない時代に、ひたすら経験と洞察と直感に支えられた匠達の手によって実現された。薬物を使わず、鍼灸のみで痛みを和らげ、手術を実施する漢方医学は、関係方程式とは無縁で、豊富な実例のみに基づく。これらに共通する「知識」の表現方法は、数式ではなく、長い年月と豊富な経験に裏付けられた「言葉による因果関係の表現」であり、これは今後も間違いなく継承されていく。

一般に、人は自分の考えを整理するとき、漫然と行うことはなく、必ず、注意深く言葉を選びながら仮説と論理を組み立てていく。さらにそれを、巡りめく体験や実験によって検証し、修正を加え、高度な「知識」として蒸留してゆく。その結果得られた「知識」は、必ずと言って良いほど、「もっと高く」、「熱い」、「少ない」、「明るい」、「大きい」などの、『あいまいな言葉（ファジィ言語）』で表現される。

コンピュータは人間の計算能力をはるかに超えた機能を持つが、これを使えば使うほど、匠の知恵を移植するには不向きな機械であることが分かる。1965年、U. C. BerkeleyのL. A. Zadeh教授は、匠の持つ「知恵」を人間親和性の悪いコンピュータに移植するために、**ファジィ理論**を提唱した。ファジィ理論は、物事の事象や振舞いを、微分方程式や関係方程式ではなく、「IF-THENルール（原因と結果のペア）」で表現する。しかも、そのルールに使用される言葉は、私たちが日常生活で使っている『あいまいな言葉』である。そしてその処理は、高性能のコンピュータによる時間をかけた厳格な計算ではなく、大雑把ではあるが本質的な短時間処理を旨とする。極端なことを言えば、コンピュータを使わずに、グラフ用紙と定規と鉛筆があれば、ファジィ理論を物にできる。さらに、ファジィ理論は数式表現と異なり、非線形システム（因果関係が単純な比例関係ではない）や時変システム（因果関係が時間とともに変化する）などにも適用できる。したがって、それまで解決できずに棚上げになっていた問題が次々と解決されるというファジィブームが、1980年代後半から国内外で巻き起こった。

本特別講演では、ファジィ理論を応用した医療診断や細胞診を例に挙げ、ファジィ理論の本質を分かりやすく説明し、その臨床検査技術への応用の可能性について述べる。

ミトコンドリアと癌化、薬剤耐性への関与

九州大学大学院 医学研究院 臨床検査医学
内海 健

癌化、癌の悪性化に伴い、細胞のATPの産生はミトコンドリアの電子伝達系から解糖系へシフトすることがいわれている (Warburg効果)。しかし、癌化に伴いミトコンドリア電子伝達系は完全に抑制されているわけではなく、さらに脂肪酸合成、核酸合成にはミトコンドリアの機能は重要である。さらに、がんの悪性度とミトコンドリアDNAの変異の関連が示唆されている。このことは、がんにおけるミトコンドリアDNAの維持機構の解明が癌の悪性度のメカニズム、分子標的として重要であることが示唆される。さらにミトコンドリアDNAはゲノムDNAの1/1000程しかないが抗がん剤の最初のターゲットとしても重要である。我々はミトコンドリアDNA維持機構に関するTFAMに注目しTFAMに結合する蛋白を免疫沈降法で多数同定してきた。これらの因子のうち、ミトコンドリアDNA維持に関わるTFAM, 翻訳に関わるp32, その他ミトコンドリアヌクレオイドに関わる因子についてその機能と細胞増殖の制御について紹介したい。

- [1] TFAM: TFAMはミトコンドリアDNAの転写に関わる転写因子として同定された。転写因子だけでなくミトコンドリアDNAを覆うヒストン様蛋白質として機能することが見出されている。このことはTFAMがミトコンドリアゲノムの維持機構に重要な役割を果たすことが示唆される。さらに、TFAMはシスプラチン結合DNAに強く結合すること、またTFAM siRNAによりミトコンドリアDNAは減少し、シスプラチン感受性が増大することを見出した。
- [2] ERAL1 : ERAL-1は大腸菌からヒトまでよく保存された領域をもち細胞分画法によりミトコンドリアマトリックス, 特にミトコンドリアリボソームに存在することを示した。ERAL1のミトコンドリアの機能を評価するためERAL1 siRNAをHeLa細胞に処理したところミトコンドリア膜電位の低下, ROSの産生増加を確認した。さらにERAL1発現低下により細胞は細胞増殖停止を引き起こした、この原因として細胞はG2/M arrest, apoptosisを起こすことを見出した。
- [3] ミトコンドリアに存在するp32蛋白は種々の蛋白と結合する多機能蛋白であり、酵母のp32オルソログ蛋白であるMAM33蛋白はミトコンドリア電子伝達系に関係するといわれている。一方、前立腺癌は食生活の欧米化に伴い近年増加傾向にある。我々は、ミトコンドリア電子伝達系に関与するp32蛋白質が前立腺癌における発現の程度さらにp32の発現が前立腺がん予後マーカーになり得ることを148症例を用いて検討したので紹介したい。以上ミトコンドリアに存在する因子について予後マーカーとしての可能性、化学療法についての関連について述べたい。

熊本から発信する検査の新しい潮流： 検査カフェと栄養サポートチーム（NST）のユニークな活動

熊本大学大学院 生命科学研究部 病態情報解析学分野
大林 光念、安東 由喜雄

臨床検査は、疾患の予防から患者の診断、治療、健康増進に不可欠なものである。今回の診療報酬改定では、検体検査、微生物学的検査に関する保険点数がアップし、臨床検査の重要性が社会的に認知されつつあると考えられるが、今後さらに検査部、検査医学の地位を確立し、国民の健康増進と医療経済学的側面双方に貢献していくためには、臨床検査専門医の資質を活かした新たな臨床検査の活用法を模索していく必要がある。本講演では、熊本大学医学部附属病院中央検査部で実践している「検査カフェ」、および「NST 活動」を紹介しながら、臨床検査の新たな活用法について論じる。

1. 検査カフェ

様々な背景をもつ地域住民を可能な限り未病の状態で食い止め、地域の有病率を減らすとともに、地域社会への健康教育、ならびに医療経済的側面へ貢献することを目的としてスタートした、新たな健康診断システムである。保険証や予約は一切必要なく、自動券売機で自らが選択した検査セットの券を購入するだけで受診でき、約1週間後には結果を郵送される本システムは、その背景にある ① IS015189 認定取得施設としての優れた検査精度、②臨床検査専門医、および臨床検査技師によって行われる厳格な判定会議、および検査値異常を認めた受診者に対する検査専門医によるアフターケアに支えられ、成功を収めつつある。今後は、受診者のその後の罹病率等に関する前向き調査を行い、より予防医療への貢献度の高い検査メニューを確立していく必要がある。

2. NST 活動

主治医の治療方針を確認したうえで患者の病状を把握し、栄養障害度の判定、栄養管理法の指導、栄養療法の効果判定、ならびに合併症の確認を行っていかねばならない NST 活動に、検査医学が果たすべき役割は大きい。2006 年以降、熊本大学医学部附属病院 NST は、検査部長を委員長とし、検査部主導でアルブミンやトランスサイレチン、亜鉛といった栄養指標、詳細な細菌感染情報、あるいは胃電図所見など、栄養管理にからむ様々な検査データを積極的に提供し、成果を挙げている。本年度の診療報酬改定で「NST 加算（週1回200点、1日30名まで）」が新設されたが、本活動はそれ以外にも、合併症の軽減に伴う医療コストの削減、在院日数の短縮、あるいは輸液製剤使用量の適正化など、病院経営に資する部分が多い。

虚血再灌流による心機能障害に対する スタチン製剤の効果とそのメカニズムについて

大分大学医学部 臨床検査診断学講座

手嶋 泰之、高橋 尚彦、Luong Cong Thuc、中川 幹子、犀川 哲典

【背景】

HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）による心血管イベント抑制効果や心保護効果について報告されており、スタチンのもつ多面的効果が注目されている。今回虚血再灌流障害に対するスタチンの心保護作用について臨床と基礎の両面より検討した。

【臨床研究】

急性心筋梗塞発症早期のアトルバスタチン投与による心機能への影響について検討した。30名（男性16名、女性14名）の急性心筋梗塞患者を対象とし全例で発症早期に経皮的冠動脈形成術（PCI）を施行し再灌流に成功した。入院時総コレステロール値が200mg/dL以上をアトルバスタチン投与群（n=14）、未満をコントロール群（n=16）としアトルバスタチン投与群には入院後48時間以内にアトルバスタチン10mg/日の経口投与を開始した。心エコー検査、血液検査を入院2日目、3、12、24週後に行ないANP、BNP値を測定した。高BNP値（BNP>40pg/mL）の患者の割合はアトルバスタチン投与群で24週目までに著明な減少を認めた。ANP値に関しても同様の傾向がみられた。左室駆出率は3週目と24週目でアトルバスタチン投与群がコントロール群に比べ有意に高く、左室収縮末期径はアトルバスタチン投与群で2日目に比べ24週目で有意に縮小していた。以上の結果よりアトルバスタチンを急性心筋梗塞発症後早期に投与開始することにより左室リモデリングを抑制し心機能を改善する可能性が示唆された。さらにこのメカニズムを解明するために単離心臓あるいは心筋細胞を用いた実験を行った。

【実験】

体重250-300gのSDラットより心臓を摘出し、心臓灌流実験装置を用いて20分間の虚血（灌流停止）、30分間の再灌流を行ない左室内圧と梗塞範囲を計測しプラバスタチンによる心保護効果を評価した。この結果、プラバスタチン投与により再灌流後の有意な左室圧改善と梗塞範囲の縮小を認めた。さらに作用機序を解明するため、新生仔ラットの培養心筋細胞を過酸化水素に30分間暴露することにより細胞障害を誘導し、細胞死、細胞内活性酸素種、ミトコンドリア膜電位について評価した。過酸化水素により細胞死、ミトコンドリア機能障害は増加したがプラバスタチンを加えることにより有意に抑制された。プラバスタチンによる保護効果はERK1/2活性化に伴って出現し、活性酸素消去剤により抑制された。さらにプラバスタチンを心筋細胞に添加したところ軽度の活性酸素の増加を認めた。以上の結果より、プラバスタチンによる心筋保護効果には活性酸素の軽度増加を介した細胞保護経路の活性化が関与していることが示唆された。

【結語】

今回我々は、虚血再灌流障害に対するスタチンの心保護効果について臨床研究と基礎研究の両面より示した。この結果よりスタチンのもつ虚血再灌流障害軽減薬としての可能性が期待される。

新たな検査法への挑戦

- 病(やまい)からの小さなシグナルを見逃さないために -

産業医科大学病院 臨床検査・輸血部 一般検査主任

財団法人ファジィシステム研究所 主任研究員

今里 浩子

<imasato@c1nc.uoeh-u.ac.jp>

臨床検査における細胞形態学検査は、未だ、自動化されておらず、目視法を実施せざるを得ない状況である。一部、白血球分類のように自動化されているものもあるが、正確な異常細胞の検出までには至っていない。また、目視法は、技術習得に多大な労力と時間を要するという問題がある上、その技術指導者は必ずしも細胞検査のスペシャリストではない各病院の前任者である場合がほとんどであるので、十分な標準化がなされていない。臨床検査技師会などは、研修会や勉強会を開催したり、フォトサーベイを実施したりしているがそれも十分ではなく、標準化にはほど遠い現状である。日々の検査においても、長時間にわたる鏡検が検査技師に多大なストレスを与えるので、精度良い、質の高い検査が常に行えているか疑問である。加えて、今日における体腔液細胞検査は、炎症の有無を確認するにとどまらず、本来、細胞診スクリーナーの行う領域までが一般の検査技師に要求されている現状である。この検査は、細胞が本来、存在している場所以外の環境に曝され、形態が変化することもあるので、正常・異常の判断が難しいという問題をもっている。ましてや、そのような紛らわしい細胞が試料中に少数しか存在しない場合の判定には細胞診スクリーナーであっても苦慮している状況である。細胞形態学検査の現場はこのような多くの問題を抱えている。

私は、このような問題を解消するために新たな検査法への挑戦を行っている。‘誘電泳動 Dielectrophoresis: DEP’ と呼ばれる現象とソフトコンピューティングを用いて、試料中に極少数しか存在しない異常細胞を検出し、また、それがどのような細胞であるかを推定する方法の開発を目指している。

本シンポジウムにおいては、この研究の‘核’となる誘電泳動および私の学位論文のテーマであるその力の直接的な測定方法についての説明を行い、現在、取り組んでいる研究内容について述べる。

リウマチ診断アップデート

～ACR/EULAR ガイドライン改訂における抗 CCP 抗体測定の意義～

兵庫医科大学 臨床検査医学
小柴 賢洋

関節リウマチ（RA）は、関節滑膜の自己免疫機序に基づく炎症により骨軟骨が破壊される多発性関節炎を特長とする慢性炎症性疾患である。発症原因は不明であるが、遺伝的因子と環境因子が複雑に関与していると考えられている。本邦における患者数は約 70 万人と推察され、男女比率は 1:4 と女性に多く、全身性の自己免疫疾患のうち最も患者数の多い疾患である。

RA の治療は主に薬物療法により行われるが、これまでの治療薬では、関節炎による腫脹や疼痛を軽減する作用はあるが、炎症の進行や関節破壊を防止する作用に乏しかった。近年、生物学的製剤を用いた抗サイトカイン療法など新しい治療が確立されるようになり、早期治療を行うことにより骨破壊の進行をくいとめられるようになってきたが、疾患初期における診断が難しいという問題は依然として残っている。

昨年、フィラデルフィアで開催された米国リウマチ学会年次学術集会（ACR2009）において、米国リウマチ学会（ACR）と欧州リウマチ学会（EULAR）が合同で新たな関節リウマチ診断のクライテリア（基準）を発表した。特に、血清学的因子についてはRF（リウマトイド因子）と並んで抗CCP抗体（抗環状シトルリン化ペプチド抗体）が定義され、RAの早期診断において重要視されている。抗CCP抗体測定はRAに特異性の高い検査であり、本邦では2007年に保険適用が認可されているが、診断補助の位置付けであり適用制限がある。RAの臨床検査に関して、欧米でのガイドライン改訂の流れを受けた今後の動向を含めて紹介したい。

また、本邦では、現在ELISA法を原理とする抗CCP抗体測定キットが販売されているが、用手法であるため手技が煩雑で、アッセイに2～3時間を必要とすることもあり迅速な対応が難しかった。この度、電気化学発光免疫測定法（ECLIA法）を原理とした新しい抗CCP抗体測定試薬が開発された。本法は自動分析が可能であり、測定時間も18分と短時間であるため日常検査における診察前検査に貢献することが期待される。

高感度トロポニン I 測定の臨床的有用性

アボット ジャパン株式会社 マーケティング本部 学術情報部
土田 貴彦

急性冠症候群 (Acute Coronary Syndrome: ACS) の疑いがある患者さんに対しては、バイタルサインや心電図所見、心筋バイオマーカーの測定結果などを総合的に判断して診断に応用されています。その中でも心筋トロポニン検査はモノクローナル抗体を検査試薬に応用することにより、また検査法の進歩による高感度測定が可能となったことにより、心筋バイオマーカーとして最も信頼性の高い検体検査項目となりました。

血液検体検査としては、心筋に特異的な CK-MB が検査出来るようになってから心筋梗塞の診断における心筋バイオマーカーの重要性が認識されてきました。その後、上述の心筋トロポニン検査が実施出来るようになり、それも更に高感度に測定が出来るようになり、心筋バイオマーカーの重要性が増してきました。

2000 年の ESC/ACC の心筋梗塞のガイドライン¹⁾においても、心筋トロポニン検査は高感度定量測定の重要性が記述されており、2007 年の ESC/ACC/AHA/WHF の心筋梗塞診断基準の再定義²⁾でも同様に述べられております。

2009 年には Keller らにより、心筋トロポニン検査の高感度測定法と従来感度の測定法との比較、更に心筋梗塞の早期心筋マーカーであるミオグロビンとの比較が多数症例を用いて検討された結果が報告され³⁾、臨床症例を用いた検討で心筋トロポニン検査の高感度測定により心筋梗塞の早期診断が可能であることが確認されました。

心筋梗塞のガイドラインにおける心筋トロポニン検査の重要性は、上述の心筋梗塞の早期診断のみならず、定量値を用いることによる ACS 患者のリスク評価にも有用であることが報告されております。

- 1) Myocardial Infarction Redefined - A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction, Journal of the American College of Cardiology, 36 (3), 2000, p959-969.
- 2) Universal Definition of Myocardial Infarction, European Heart Journal, 28, 2007, p2525-2538.
- 3) T Keller, T Zeller, D Peetz, et al, Sensitive Troponin I Assay in Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction, New England Journal of Medicine, 369 (9), 2009, p868-877.