

臨床検査ニュース

第13回

2014年8月号



～最近の肝臓病診断における血液検査項目の知見～

消化器病センター

センター長 賀古 眞

肝臓病診療では消化管や胆道・膵臓領域と比べ血液検査が多用されます。今回は肝臓病診療における血液検査項目の最近の知見をふたつ述べることにします。

肝機能検査といえばT-Bil、AST、ALT、 γ GTPなどがよく知られており、この中で肝臓にもっとも特異性のある検査と云えばALTです。T-Bilは閉塞性黄疸でも上昇しますし、AST（LDHも）は溶血や筋肉疾患でも上昇します。 γ GTPはアルコールの飲み過、胆汁うっ滞などで上昇しますが、かならずしも肝細胞傷害と結びつきません。一方ALT値が上昇していれば、何らか肝細胞傷害があると断定できます。その原因がウイルス性肝炎でも薬物性肝障害や脂肪肝、うっ血肝など循環障害で肝細胞が傷害されていれば、その程度に応じてALT値が上昇します。

このALTの正常値は当院では（6～40 IU/l）となっています。ほかの施設でもおおよそ40以下を正常としています。最近の知見のひとつとしてALTの正常値があります。

肝機能正常におけるALT値は30IU/ml未満であるということです。このことは、肝臓専門医の間では認識されていますが一般的にはまだ十分認識されていません。インターフェロン（IFN）治療にてウイルスが消失した多数のC型慢性肝炎患者さんの血液検査結果より、原因であったC型肝炎ウイルス消失後ALT値が10～30IU/mlの範囲内にあることから認識されるようになりました。海外からも健康な方のALT値は25IU/ml以下であったとの報告もあります。現在肝臓専門医では、ALT値が31IU/ml以上ならば肝障害ありと判断しています。そのため、わが国のB型肝炎ならびにC型慢性肝炎に関する診療ガイドラインでは、ウイルス関連の項目に加えALT；31IU/ml以上を治療対象者としています。

ではなぜ正常値が変えられないのでしょうか。急に正常値を変えることは、肝障害ありと判断される方が多量に生じ精密検査のために現場が混乱することになります。また軽度肝機能障害（ALT；31～40 IU/l）が長期的に健康へ与える影響がまだ不確実でもあります。そのため急速に正常値が全国的に変わることはないでしょう。しかし、脂肪肝などの生活習慣による肝障害が増加する昨今、より厳しい基準（正常値）を用いて診療にあたるべきではないかと考えます。

もうひとつの知見として、肝臓病診療にも遺伝子検査を用いた診療の時代になったということでしょう。C型慢性肝炎の基本的な治療法としてIFN治療がありますが、最近まではウイルスの遺伝子型と血中のウイルス量によって詳細な治療法が決定されてきました。しかし、効果が期待できると考えられていた症例でもC型肝炎ウイルスを消失できない例が散見され、ウイルスが消失する例とそうでない例との相違について研究が進められてきました。その結果、ヒトの19番染色体上にあるIL28B遺伝子の変異がIFN治療効果を規定する因子として同定され、現在ではIFN治療前にこの遺伝子多型を検索し治療計画が立てられるようになりました（しかしIL28Bは保険適応がないなどの理由のためすべての例で検索はされていません）。

IFNは体内の免疫を賦活化し免疫によってウイルスを排除しますが、C型肝炎ウイルス自体を標的とする抗ウイルス薬（Direct acting Anti-viral Agents：DAA s）が開発され、一昨年から認可されたIFNと核酸アナログ（レボトル）とDAA s（テラピック、ソプリアード）の3剤による治療法により、治癒率は80～90%となりC型肝炎の治療は目覚ましく進歩しました。しかしIFNが効かない、あるいは副作用でIFNが使えない患者さんがまだ存在します。この人達に対し、C型慢性肝炎の新しい治療法としてIFNを用いない2種類のDAA sを組み合わせた内服の治療法が7月に承認されました。約20年間IFNを主体とした治療であったC型肝炎治療にとって、IFNなしのDAA s治療により新しい時代に入ったといえます。

しかし残念ながらDAA sに対して薬剤耐性のあるC型肝炎ウイルスが存在することも明らかになってきました。このDAA薬剤耐性ウイルスに関しては、薬剤が標的とする遺伝子領域（NS3A、NS5A領域など）の変異が存在していることが判明しています。そのため新しいDAA治療開始の際には、C型肝炎ウイルスの遺伝子変異も詳細に検索する必要があります。この薬剤耐性の遺伝子変異も最近まで専門研究施設でないと検索できませんでしたが、当院を含め一般施設でも血液検査で検索できるようになりました。C型肝炎ばかりではなくB型肝炎や肝癌の領域まで遺伝子に関連した研究成果が多く報告されてきています。

近い将来肝臓病診療においても遺伝子検索に基づいた医療がより多く行われるようになると考えられます。

検体検査結果報告時間

～改善に向けてこんな取り組みをしています～

採血検体は日平均750件程度でそのうち採血室(26番)での患者数は約350人にのぼり、午前中に約250人来られます。検査に必要な時間は項目毎に変わります。採血管毎に最低必要時間を示します。



図1 検査分類における検査所要時間(概算)

検査分野		検体到着 Sample arrival	検体凝固 solidification	遠心 centrifugation	測定 Measurement	測定必要時間 分: minutes	
生化学	採血	5分	⇒	10分	5分	15分	35分
薬物・他		5分	⇒	10分	5分	20/40分	40/60分
免疫		5分	⇒	10分	5分	20/40分	40/60分
凝固		5分	⇒	⇒	5分	5分	15分
血算		5分	⇒	⇒	⇒	2分	7分
HbA1c		5分	⇒	⇒	⇒	2分	7分

※最低必要時間:1件のオーダーで直ちに取掛かれる場合にかかる時間

JCI認定における検体検査の結果報告時間の定義は

通常依頼:各規定検査時間

至急依頼:当日診療 4時間以内(現状90分以内)

緊急依頼:ER、ICU、ECU、OPE室 45分以内

と、なっています。

通常、検査室が目標として実施しているのが以下の時間になります。

至急依頼:60分以内

緊急依頼:45分以内

検査増加に伴い60分報告がままならなくなってきたため、結果報告の進捗管理担当者を設け、H26年4月には自動報告システムのチェック範囲を見直しました。

自動報告システムには範囲チェックと前回値チェックと2種類があります。今回は前回値チェックを外し、範囲チェックのみとしてその幅を広げた結果、再検率が低下し、報告時間の短縮に繋がりました。

報告時間調査には検査分野(機器毎)における平均報告時間と達成率にて評価します。

平均報告時間=報告時間-到着時間/件数

達成率 至急検体=90分以内報告完了件数/全件数×100%

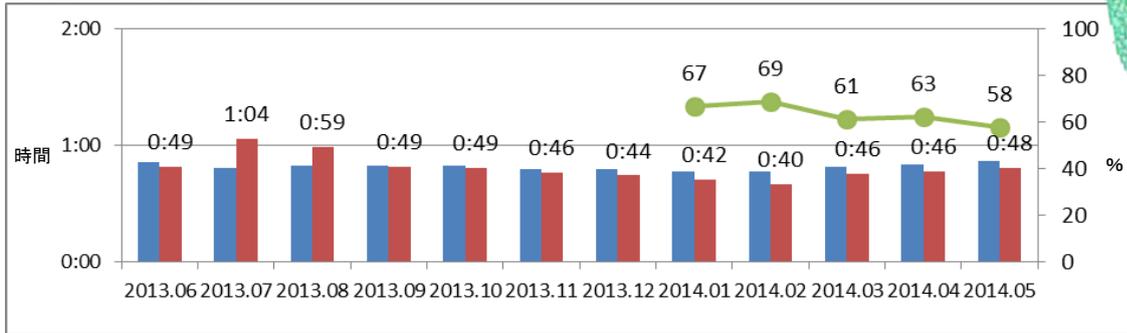
緊急検体=45分以内報告完了件数/全件数×100%



図2 H26.5検体検査TATモニター

青: 至急報告時間 赤: 緊急報告時間 達成率: 緊急依頼

検査分野: 院内すべて



緊急検査における達成率 (%)

	院内すべて	生化学	血算	HbA1c	凝固	免疫	薬物
H26.01	67	83	95	89	84	51	80
H26.02	69	85	95	81	82	49	78
H26.03	61	76	93	80	79	49	77
H26.04	63	84	96	90	84	50	75
H26.04	58	80	96	88	83	58	73

至急検査における達成率 (%)

	院内すべて	生化学	血算	HbA1c	凝固	免疫	薬物
H26.01	58	82	97	97	89	58	86
H26.02	58	83	97	97	81	53	78
H26.03	52	76	98	97	86	47	79
H26.04	93	99	100	100	99	100	97
H26.04	92	99	100	100	99	100	97

至急依頼においては改善され達成率90%を超えています。しかし、緊急依頼においては以前より変化がなく平均報告時間も達成率も変わっていません。これは、1つの採血管で複数台の分析機に渡る場合、バーコードラベルが適切に貼られていない場合や時間帯など様々な要因が関係してきます。

1) 1つの採血管で複数台の分析機に渡る場合

原因: 1つの分析機での測定が終了して、次の分析機に渡っていきますので時間がかかります。記憶と人の手を介するので個人差に大きく左右されます。

例) B: 生化学(BM6050) → J: AIA○(AIA2000) → J: AIA●(AIA2000) → J: Cobas(Cobas501・601) → J: アーキテクト(i2000)

例) A: CBC(XT5000) → A: HbA1c(G9) → I: BNP(AIA2000)

2) バーコードラベルが適切に貼られていない場合

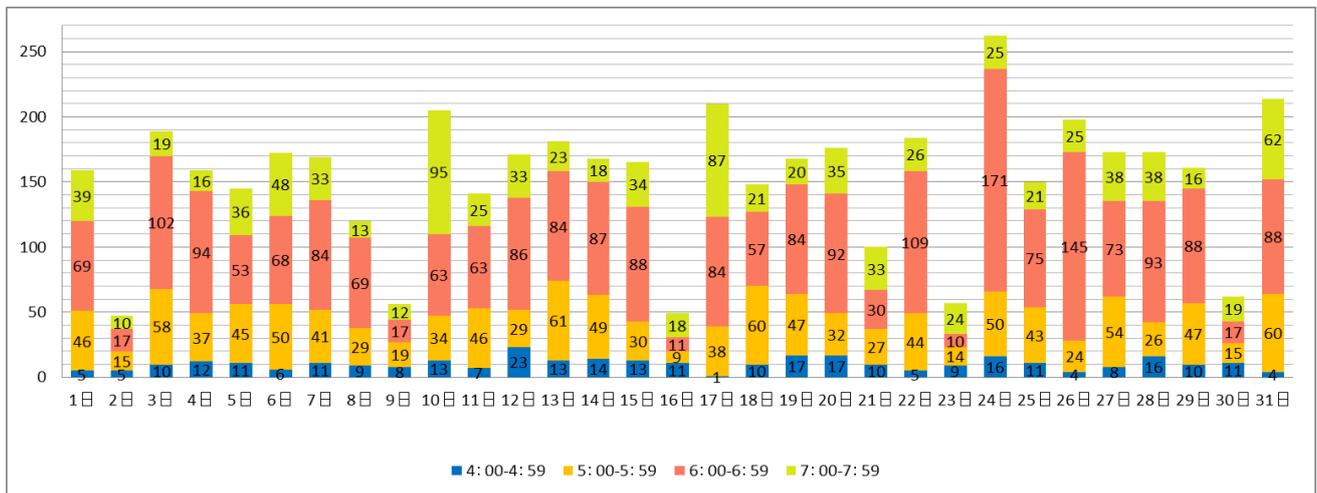
原因: 切れているもの、汚れているもの、擦れているもの、貼り方が曲がっているもの等は貼り直しています。これに気付かず分析機器にのせ読み取りエラーを起こし測定がされない場合があります。バーコードラベルが届かずに依頼があることに気付かない場合もあります。

3) 時間帯におけるもの

病棟採血が5時頃から到着します。最大ピークを迎えるのが6時~7時の間でこの間に病棟からの気送管到着もあります。この1時間の間に検体到着確認をするのが、採血管180本以上となり、1人でこれを実施すると約20分程度かかります。2人で当直をしているのもう1人が分析機にかけ、結果確認などの作業にあたり、気送管到着の処理が遅れるかたちになります。

今年度に入り、朝の病棟到着時間が遅くなり、7時以降に届く件数が増えてきています。

図3 当直帯における病棟検体の時間帯別到着件数(H25.3)



また、外来採血が7:30から始まりますが、この病棟検体処理中のため外来結果が遅れがちになります。

AM8:30~10:30頃は外来採血のピークを迎え時間当たり約80人強の患者が採血室(26番)に来られます。

これにより検査室は1日で最大の忙しさを迎えスタッフと分析機の処理能力の限界に近くなります。夜間帯(日付変更時)は分析機のファイル更新、電子カルテの再起動、コントロール測定などの作業が入り、約2時間程度かかります。



緊急依頼における改善に向けての取り組み

1) 1つの採血管で複数台の分析機に渡る場合

検体搬送ライン(回転寿司で目にするベルトコンベアーをイメージして頂くと分かり易いです)の導入を検討しています。導入が実現すれば検体渡りがなくなり1つのバーコードで行うことが可能になり、採血量と採血管数も減るようになりますが、実現にはもう少し時間がかかります。結局のところ、小児科など特殊な例を除き現状では採血量と採血管数は増えても分析機ごとの検体を用意する事がベストです。

2) バーコードラベルが適切に貼られていない場合

バーコードの長さを短くし、ラベル自体を小さくし正しく読めるように改善しました。

3) 時間帯におけるもの

朝のピークに関しては適切な改善案は未だありませんが、各病棟、検査部ともに連携して改善に努めたいと思います。



◇バーコードラベルの貼り方

・良い例



バーコードラベルが
曲がっていない
切れていない
シワになっていない 状態です。

・困る例



バーコードラベルが曲がっていたり、途中で切れていたり、シワになっています。
これらの場合、1つ1つのラベルを技師の手で貼り直してから検体受付・測定をしています。
機械のバーコードリーダーがバーコードを読まないため測定をしないためです。

◇採血量について

採血量の少ない微量検体の場合、検体をサンプルカップに移しかえ、他検体の測定を1度止めて特別に機械の設定をしてから1検体ずつ測定しています。他検体の検査結果報告時間に多少なりとも影響が出ますので、ベビー検体など、例外はありますが、可能であれば規定量の採血をお願いします。

規定量の血液がないと正確な検査結果が出ない項目(院内項目では凝固・血沈など)がありますし、外注項目では外注業者の定めた検体量がないと測定不可能とされたり、参考値での報告になってしまうこともあります。その場合、検査室から再採血をお願いしたり、担当の先生と御相談してやむを得ず検査自体がキャンセルになることもあります。

また、検体凝固により正確な検査結果が得られない場合にも再採血をお願いする場合があります。

黄色いキャップの採血管以外(特にCBCと凝固)は採血後、採血管を十分に転倒混和して、血液が固まらないように気を付けて下さい。

CHECK! —検査のために必要な採血量—

赤い線が凝固と血沈の採血規定量です。

凝固



血沈



これが
"外"マークです!

1/2、2/2とありますので、
どちらのスピッツにも
MAXの採血量が必要です。

採血量がこれより少ないと正しい検査結果が出ません。



新しい採血管は必要採血量のラインがありませんので、陰圧でとるか、1.6mlまで血液を入れてください。

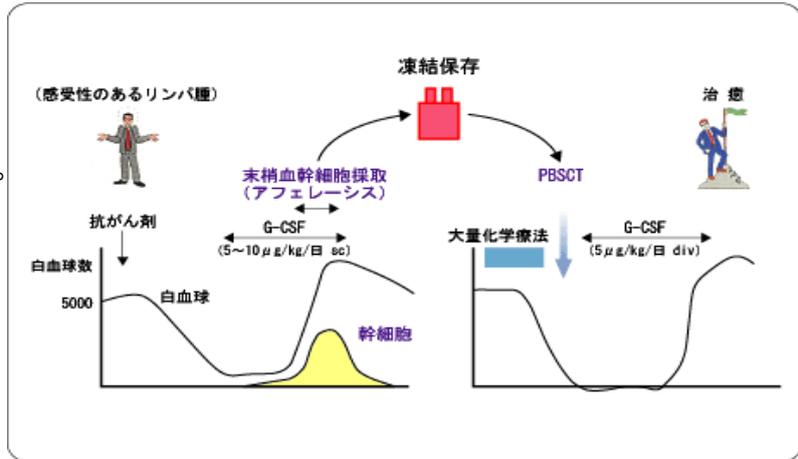
※血沈の採血管は8月以降に変更予定です。シールから蓋に形状が変わります。



＜末梢血幹細胞移植＞

昨年、血液内科の患者さんに対して、自己末梢血幹細胞移植がスタートしました。2014年7月現在、9名の患者さんが細胞分離装置による幹細胞採取を行い、幹細胞を凍結保存しています。そのうち7名の患者さんが輸注を行いました。自己末梢血幹細胞移植の流れは、①抗がん剤で治療を行います。②血液中の白血球数(WBC)が減ってきた時期にG-CSFという薬を投与して、末梢血中に幹細胞を誘導します。③WBCが上昇し、幹細胞が末梢血に出現した時期に細胞分離装置による幹細胞採取を行います。④採取した幹細胞を保存処理し、凍結保存します。⑤数週間後、大量の抗がん剤治療を行い、寛解状態時に保存した幹細胞を輸注し、G-CSFを投与します。

検査部では、幹細胞採取および輸注時にフローサイトメーターによるCD34陽性細胞数の測定、有核細胞数の測定、細胞保存処理、細胞生存率の測定などを行っています。



【細胞保存処理】

細胞分離装置で幹細胞を採取し、幹細胞がよい状態で凍結保存できるように処理をして、液体窒素(-196℃)内で保存します。そのまま幹細胞を保存してしまうと、浸透圧変化の影響で細胞が壊れてしまい、細胞は死んでしまいます。そこで細胞浮遊液に自己血漿と凍結保護液CP-1(DMSO+HES)をいれることで、細胞の周りの保護し、よい状態で幹細胞は保存されます。この細胞処理をすることで、細胞を再び解凍しても80%以上の生存率が望めます。なお、この作業には安全キャビネットを使って、無菌的な作業で細胞処理をしています。

細胞処理

＜流れ＞

アフエーシスした細胞バックに自己血漿と細胞保護液(CP-1)を無菌的に入れ、-196℃で凍結保存する

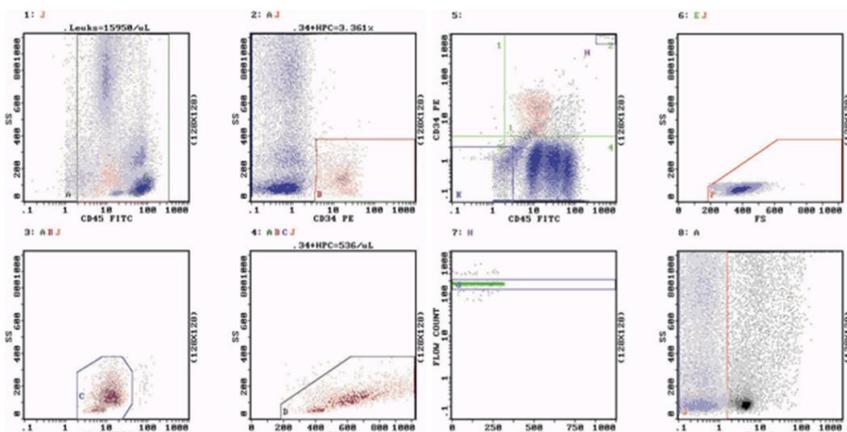


【CD34陽性細胞数の測定】

当院のフローサイトメーターはFC500(ベックマン・コールター社)という機器が導入されており、Stem-Kitという測定キットで測定しています。

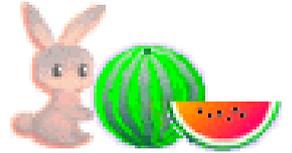
このキットは、国際細胞療法学会ISCTのCD34陽性細胞数測定ガイドラインに準拠した多段階階層化ゲーティング法を用いており、非常に少ないCD34陽性細胞を正確に分析できます。

移植細胞中の造血幹細胞/前駆細胞の数は、移植の成否に直接関わるため、CD34陽性細胞数を正確に知ることは臨床的にも重要です。

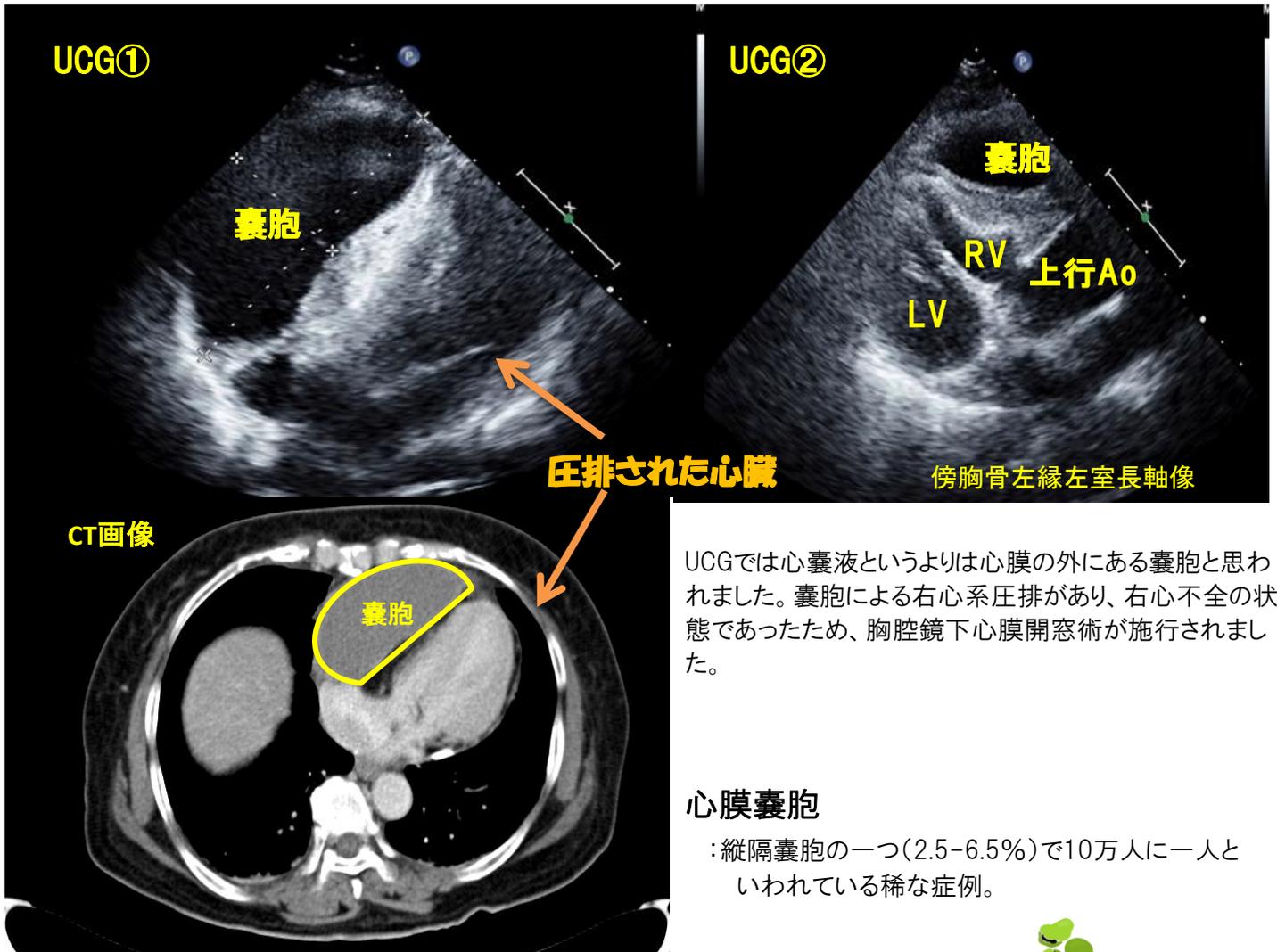


● Stem-Kitと7-AAD Viability Dyeを用いてサンプル調製し、Stem ONE ソフトウェアで解析した例

今回の症例はレア？



60台女性。食欲不振、嘔気を受診。USにて腹部に明らかな所見なく、心嚢液疑いと右心系の圧排及びそれに伴う、鬱血肝を指摘。翌日施行されたUCGの画像がこちらです。



UCGでは心嚢液というよりは心膜の外にある嚢胞と思われました。嚢胞による右心系圧排があり、右心不全の状態であったため、胸腔鏡下心膜開窓術が施行されました。

心膜嚢胞

:縦隔嚢胞の一つ(2.5-6.5%)で10万人に一人といわれている稀な症例。

～新規項目のお知らせ～

血清中ヘリコバクター・ピロリIgG抗体検査

血清中ヘリコバクター・ピロリIgG抗体検査を院内項目として導入しました。材料が血清であることから、追加検査もしやすくなります。

依頼方法:検査・放射線→免疫学的検査or汎用検査→「抗ピロリ抗体IgG」

図1 尿素呼気試験との判定一致率

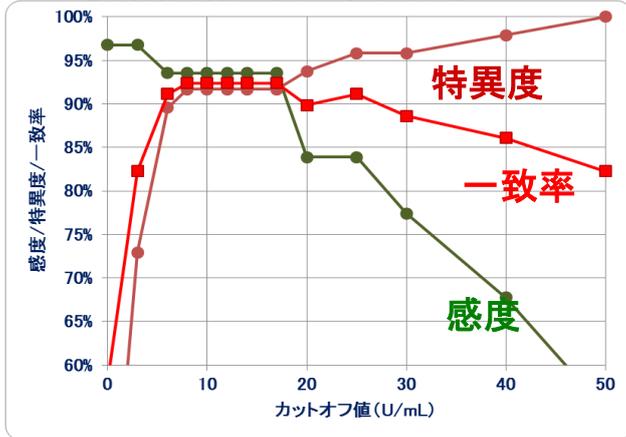
尿素呼気試験との判定一致率				
		IgG抗体法		TOTAL
		+	-	
尿素呼気試験	+	29	2	31
	-	31	27	78
TOTAL		60	49	109

陽性一致率 : 93.5%
陰性一致率 : 60.3%
全体一致率 : 69.7%

注) 尿素呼気試験(UBT)で(-)、IgG抗体法で(+)の31例中、27例が除菌6ヶ月以内



図2 感度特異度曲線 (vs尿素呼気試験)



カットオフ値を 10U/mLと設定

- ◎ UBTとの一致率 92.4%
- ◎ 感度 93.5%
- ◎ 特異度 91.7%



実は結構かかっている??
尿素呼気の採取の流れ～検査前の呼気を採取～検査薬を一錠内服～左横臥位で15分間安静～座位で5分間安静～20分後の呼気を採取

抗ピロリ抗体IgG	VS	尿素呼気試験
検査前 条件なし		8時間以上の絶食が必須
検体 採血(血清分離)		検査前の呼気と検査薬内服後20分の呼気
結果報告 生化学検査と同じ		外部委託で1週間
至急対応 可能		不可能

除菌後の判定には使用出来ません(抗体ですので、除菌後も陽性となります)が、上記の様に「抗ピロリ抗体IgG」は検査時間も患者さんの時間的負担も短くスクリーニングに適した検査であると思われます。

編集後記

連日30℃を越える暑い日が続いていますが、皆様いかがお過ごしでしょうか？
検査部は先月、生麦にあるKIRINビール工場で工場見学とBBQの食べ放題を満喫してきました。暑い日のビールは最高です！！ということで、写真になります。

