

公衆衛生における「疫学」について考える

4 始まった臨床研究法の施行について ～医の倫理と患者の人権を守る～

千葉県臨床検査技師会 公衆衛生検査研究班 班長
自動車事故対策機構 千葉療護センター

森 修 治

「臨床検査技師法」が改正され臨床検査技師が扱う検体検査は、昭和45年改正では「微生物学的検査、血清学的検査、血液学的検査、病理学的検査、寄生虫学的検査、生化学的検査」となっていましたが今回の改正より「人体から排出され、又は採取された検体の検査として厚生労働省令で定めるもの(以下「検体検査」という。)」へ変更されました。同様に近年の医学に関する指針や法律は倫理の面から「人」という言葉が多く使われています。臨床検査技師法による臨床検査技師は、医師又は歯科医師の指示の下に「人体から排出され、又は採取された検体」を行うことを業とする者とされています。これが医師又は歯科医師の指示の下で行う業では無く、研究として行う場合は「臨床検査技師法」だけでなく「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」や新たに

施行された「臨床研究法」が適用される場合があります。

今回は「医の倫理と人権を守る」と題して、臨床検査技師が研究を行う際に守らなければならない法律や指針と、研究のデザインについて紹介します。

【指針から法律へ】

2012年に起きた高血圧治療薬の臨床研究論文不正事件を受けて、2013年8月厚生労働大臣のもとに「高血圧症治療の臨床研究事案に関する検討委員会」が設置されると共に、問題検証と真相究明が行われ、このような事案の再発防止がその後の大きな課題となりました。平成26年、第5回の検討委員会が開かれ、その時の報告書(案)では以下の問題点が指摘されました¹⁾。

臨床研究の質の確保及び被験者保護に関する問題点

上記(省略)のほか、臨床研究の質の確保及び被験者保護に関し、以下の問題点が見られた。

- 大学側研究者、特に臨床研究の責任者について、データの信頼性確保や統計解析の方法、被験者保護や利益相反などの臨床研究の基本的ルールに対する理解が十分であったか、研究組織についての管理能力が十分であったか、さらに、そもそも科学者としての良心に従って研究を行っていたか、などいずれも疑問がある。
- 今回の臨床研究実施に当たり、大学の倫理審査委員会による審査がなされているが、なんら歯止めとなっていないこと。その記録も残されていない。
- データの信憑性に関して検証を行おうとしても、多くの関係資料がすでに廃棄されていた。
- 多額の研究資金が提供されているにもかかわらず、大学側研究責任者を中心としたデータ管理体制が適切に構築されていない。また、実際にデータ管理が不十分であった。

厳しくなった現在の医療情勢から見れば当時このようなことが当たり前のように行われていたのかと驚いてしまいますが、少なくとも古い時代は今の規制もなくこのようなことが行われてことがあったのも事実です。

これを発端に「医の倫理と患者の人權」が再び見直されることとなりました。そして我が国の臨床研究の在り方は信頼と責任が求められることとなりました。

本邦における臨床研究の規制の実施は治験を除けば2018年まで省庁から出される指針によって行われていました。2018年4月1日より「臨床研究法」が成立され臨床研究の規制は指針から法へと移ったのです^{2,3)}。このことは日本の臨床研究に非常に大きな影響を与えるもので、医師のみならず私たち臨床検査技師が行う臨床研究にも適用されることがあるので注意が必要です。

この法律以外にも、私たち臨床検査技師は2014年12月に告示された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」⁴⁾と「厚生労働科学研究における利益相反(Conflict of Interest : COI)の管理に関する指針」⁵⁾に基づき研究を行わなければなりません。また、この倫理指針も個人情報保護法の改定に伴い2017年2月に一部改正されています⁶⁾。

学会発表時に「COIの開示はありません」と言うための条件を日本臨床衛生検査技師会の会員サイトより「臨床検査の研究・調査における利益相反(COI)に関する指針」⁷⁾を必ず確認してください。

また、参考にはなりますが日本臨床検査薬協会では「体外診断用医薬品等の臨床研究におけるガイドライン」⁸⁾により臨床研究への支援の在り方に関する基本的考え方を設けていますので、研究のみならず学会発表が企業とどのように関係しているか、もしくは関係していくのかを確認することが必要です。

「臨床研究法」でも「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」においても個人情報など患者の人權を守ることは研究を実施する者の重要な責務です。

「臨床研究法」では利益相反に関して、「製薬企業等から資金提供を受けた医薬品等の臨床研究」のことを「未承認・適応外の医薬品等の臨床研究」と合わせて「特定臨床研究」として研究計画書と利益相

反管理計画の作成を求めています。

では、私たち臨床検査技師が行う全ての研究が「臨床研究法」に該当するのでしょうか？

基本的な解釈は所属する施設の倫理審査委員会によると思われますが、不明確な場合は認定臨床研究審査委員会の意見を聞くのが最善と思われます。この認定施設は限られていて、自施設が認定で無く外部施設に審査を委託する場合は、現状では9万円以上の費用がかかりますのでこれも研究予算として考えておく必要があります⁹⁾。

私たち臨床検査技師の研究が全て「臨床研究法」に該当するとすれば都道府県単位の検査学会での発表は今以上に登録数が減るでおそれがあり、更に交通費や宿泊費以外に倫理審査費用の捻出まで所属施設に委ねなければなりません。

「臨床研究法」には臨床研究法の適用を受けない「いわゆる観察研究」とする厚生労働省の解釈¹⁰⁾があります。これは「患者の身体及び精神に生じる傷害及び負担が小さいもの(軽微な侵襲)である場合には、患者を前向きに組み入れる場合を含め、「研究の目的で検査、投薬その他の診断又は治療のための医療行為の有無及び程度を制御すること」に該当せず、観察研究に該当すると考えられる。」としていて、「臨床研究法の対象となる臨床研究等の事例集について(その1)」¹¹⁾の「3. 法に規定する臨床研究に該当しない事例(観察研究等)：対象外リスト」で(10)患者から血液、組織等の検体を採取し、又はCT等の画像検査を行い、その結果を独立した別の医療機器により測定・分析することにより、当該医療機器の性能を評価する研究(※ その結果を研究の目的で診断や治療方針の決定に使用する場合を含めて、当該医療機器自体を直接患者に対して使用していないため。)は対象外としていますので、検体検査における自動分析装置の基礎検討や性能評価などは対象外として良いと思われます。

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」において人体から採取される血液や尿などを扱う場合の「侵襲なし」と判断される場合は、「自然に排泄される尿・便・喀痰・唾液などの分泌物などを研究目的として扱う場合や表面筋電図や心電図の

測定・超音波の撮像・文科省の新体力テストと同程度の短時間で回復する運動負荷などがこれにあたる)」と解釈されています¹¹⁾。

しかしながら、「臨床研究法」や「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の対象外となるにしても、自施設での倫理審査や報告などは省略してはなりませんし、人の検体を研究に使うためにはインフォームドコンセントや個人情報保護法に伴うオプトアウトなど¹²⁾が必要とされる場合もあります。

また、研究だけでなく検査機器の調整や評価に「臨床検査を終了した検体」を使用する事がありますが、

臨床検査以外に検体を使用することを患者や家族に案内しておくことも必要な場合があります¹³⁾。

ここまで医学研究に関連する指針や法律をお話ししましたので、次に研究に使う疫学研究のデザインについてお話しします。

【疫学研究のデザイン】

疫学研究は、「臨床研究法」の対象外リストあった研究対象を単に観察する「観察研究」と何らかの介入をする「介入研究」に二分されます。

観 察 研 究	①	記述疫学 :	疾病の頻度や分布を記述し、仮説を立てる
		横断研究 :	一時点における暴露と疾病発生との関連を調べる
		生態学的研究 :	集団単位のデータによって暴露と疾病頻度を比較する
	②	分析疫学 :	記述疫学などで立てられた仮説を検証する
		コホート研究 :	集団を曝露群と非曝露群とに分けて長期にわたり(前向き研究) 追跡し疾病の発生状況を比較する
		症例対照研究 :	疾病群(患者群)と対照群(非患者群)を設定し、(後向き研究) 過去に遡って曝露の有無を比較する

介 入 研 究	①	臨床試験 :	対照者に対して介入を行うことで治療の効果などを評価する
		ランダム化比較試験(RCT) :	被験者を無作為に介入群と対照群に分けて比較する
	②	地域介入研究 :	地域住民を対象に疾病予防の効果を評価する

table.1 観察研究と介入研究

(医療情報科学研究所 編：公衆衛生がみえる 2018-2019(第3版)：p.19-23, メディックメディア, 2018より引用)

介入研究では被験者が介入群と対照群のどちらかわからないようにマスクする盲検法が一般的で、被検者と研究者両方を盲検化することを二重盲検法と言います。臨床検査技師が医師と共同ではなく単独で介入研究の臨床試験を行うことは研究施設以外では少ないと思います。

また、個人情報保護法の改正により「連結可能匿

名化」と「連結不可能匿名化」という用語は廃止され、「匿名化されているもの」という用語に変わっています¹⁴⁾。

4回に渡り「公衆衛生における「疫学」について考える」と題して公衆衛生における疫学統計と研究方法についてお伝えしてきました。近代医学は疫学

無しには語れないと言っても過言ではありません。現在はインターネットの普及により疫学情報のみならず様々な情報を簡単に調べられるようになりました。しかし情報は常に更新されなければ変化に対応できないものとなってしまいます。学会発表や投稿論文は様々なデータベースに登録され情報へと変化します。疫学統計を利用して日常業務や研究など様々な場面で役立ててもらいたと思います。

引用文献

- 1) 第5回高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会 資料：資料3報告書(案). 厚生労働省, 2014 (<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000041317.html>) (2019年8月10日アクセス))
- 2) 吉田 淳：「臨床研究法を紐解く」, 臨床病理, (67) : 157~167, 2019
- 3) 中田はる佳：「臨床研究法の実践的解説」, Organ Biology, (26) : 7~20, 2019
- 4) 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針. 文部科学省・厚生労働省, 2014 (<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisaku-jouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000153339.pdf>) (2019年8月10日アクセス))
- 5) 厚生労働科学研究における利益相反 (Conflict of Interest : COI) の管理に関する指針. 文部科学省・厚生労働省, 2014 (<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisaku-jouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000152586.pdf>) (2019年8月10日アクセス))
- 6) 古田淳一：個人情報保護法等の改正に伴う研究倫理指針の改正について. 臨床薬理, 2018 ; 49 : 71-78.
- 7) 臨床検査の研究・調査における利益相反 (COI) に関する指針. 日本臨床衛生検査技師会, 2013 (会員専用サイト (2019年8月10日アクセス))
- 8) 体外診断用医薬品等の臨床研究におけるガイドライン. 日本臨床検査薬協会, 2015 (http://www.jacr.or.jp/files/taigaishindan-youiyakuhin_rinsyoukenkyuu_guideline.pdf) (2019年8月10日アクセス))
- 9) 認定臨床研究審査委員会手数料一覧 (平成31年3月). 厚生労働省, 2019 (<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000496208.pdf>) (2019年8月10日アクセス))
- 10) 臨床研究法の概要. 厚生労働省, 2019 (<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000460132.pdf>) (2019年8月10日アクセス))
- 11) 臨床研究法の対象となる臨床研究等の事例集について(その1), 2019 (<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000366416.pdf>) (2019年8月10日アクセス))
- 12) 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス. 文部科学省・厚生労働省, 2015 (<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisaku-jouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000166072.pdf>) (2019年8月10日アクセス))
- 13) 臨床検査を終了した検体の業務, 教育, 研究のための使用についてー日本臨床検査医学会の見解一. 臨床病理, (50) : 438~439, 2002
- 14) 個人情報保護法等の改正に伴う研究??指針の改正について. 文部科学省・厚生労働省・経済産業省, 2017 (<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisaku-jouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000170955.pdf>) (2019年8月10日アクセス))

当院における成人侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)に関する検討

前田 惟那¹⁾ 秋葉 容子¹⁾ 梶原 裕貴¹⁾ 面 すみれ¹⁾ 静野 健一²⁾
 千葉県立青葉病院 臨床検査科¹⁾ 千葉県立海浜病院 臨床検査科²⁾

【要旨】

Streptococcus pneumoniae (以下*S.pneumoniae*) は呼吸器感染症の主要な原因菌であり、時に侵襲性肺炎球菌感染症 (Invasive pneumococcal disease ; IPD) を惹起することが知られている。2016年1月から2018年8月までに、当院において血液培養から*S.pneumoniae* が検出された成人23例について検討を行った。患者は、男性14例(61%)、年齢分布は33歳から90歳(中央値66.3歳)で、65歳以上の高齢者は全体の70%を占めた。13例(57%)に基礎疾患があり、悪性腫瘍、血液疾患および糖尿病が複数の症例で認められた。肺炎は19例(83%)、髄膜炎は1例(4%)に認められた。死亡例3例(13%)は、全例で基礎疾患を有する65歳以上の高齢者であった。荚膜血清型は、19A型が最も多く、次いで12F型、3型の順で、23価肺炎球菌荚膜多糖体ワクチン(23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine ; PPSV23)含有血清型は全体の83%を占めた。薬剤感受性は、全株良好でペニシリン系薬およびキノロン系薬耐性株は認められなかった。

ワクチンの更なる普及が望まれる一方、血清型置換により、ワクチン非含有血清型(non-vaccine serotype; NVT)によるIPDが増加傾向にある。さらにキノロン系薬耐性株も散見されており、今後も症例を蓄積し動向を注視していく必要があると思われる。

【keyword】

IPD, *S. pneumoniae*, PPSV23

【はじめに】

*S. pneumoniae*は、呼吸器感染症の主要な原因菌であり、時に敗血症や化膿性髄膜炎といった侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)を惹起することが知られている。IPDの発症は、小児と高齢者に多い二峰性の分布を

示しており、特に高齢者、悪性腫瘍や血液疾患等の免疫機能低下者および脾臓摘出患者で、死亡率が高いといわれている¹⁾。現在、その予防としてワクチンの接種が推奨されており、23価肺炎球菌荚膜多糖体ワクチン(PPSV23)が2019年3月までの期限措置として、65歳以上の定められた年齢および60歳から65歳の重度の基礎疾患を有する人を対象に定期接種化されている。しかし、接種対象者のワクチン接種率は4割程度にとどまっており、依然他の先進国に比べるとかなり低い²⁾。一方で、ワクチン非含有血清型(NVT)によるIPDの増加といった問題もあり、ワクチン接種が可能となった現在でも、報告数は増加傾向にある³⁾。

今回我々は、当院におけるIPD患者の現状を調べる目的で、成人IPD23例を対象に臨床的および細菌学的特性について検討したので報告する。

【対象および方法】

1. 対象

2016年1月から2018年8月の間に、当院で血液培養から*S.pneumoniae*が検出された成人23例を対象にした。

2. 方法

臨床的検討として、患者の年齢、性別、基礎疾患の有無、主訴および転帰等について後方視的に検討を行った。荚膜血清型は、肺炎球菌荚膜血清型別免疫血清「生研」(デンカ生研)を用いたスライド凝集法およびPNEUMOCOCCAL ANTISERA (Statens Serum Institut, Copenhagen)を用いた荚膜膨化法により判定を行った。薬剤感受性検査は、微量液体希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。McFarland 0.5に調整した菌液をドライプレート(栄研化学)に接種し、35℃ 24時間静置培養後、判定を行った。判

定基準はClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)のM100-ED29に準拠した。

【結果】

1. 患者の臨床的背景

23例の臨床像一覧をTable 1に示した。性別は、男性14例(61%)、女性9例(39%)で男性がやや多い傾向にあった。年齢は33歳から90歳まで分布し、平

均は66.3歳と高齢で、特に65歳以上の症例は16例(70%)を占めた。基礎疾患は13例(57%)に認め、内訳は糖尿病3例、多発性骨髄腫や骨髄異形成症候群等の血液疾患が3例、消化器系の悪性腫瘍が2例、以下、高脂血症、認知症、パーキンソン病、リウマチ、COPDが各々1例であった。なお、基礎疾患を有する65歳以上の高齢者は11例であった。

Table 1 Clinical characteristics for 23 patients

	n(%)
Age group	
20-64	7(30)
above 65	16(70)
Sex,male/female	14/9
Underlying disease	13(57)
Diabetes mellitus	3
Blood disorder	3
Malignant tumor	2
Others*1	5
Symptom	
Fever	19(83)
Cough	11(48)
Trouble breathing	8(35)
Chest pain	6(26)
Malaise	5(22)
Headache	1(4)
Pneumonia	19(83)
Meningitis	1(4)
In-hospital mortality	3(13)

*1:Hyperlipidaemia,Parkinson's disease,Arthritis,
Chronic obstructive pulmonary disease,Dementia

Table 2 Clinical characteristics for 4 patients (3 patients died and 1patient with sequelae)

Case	Age	Sex	Underlying disease	Symptom	Serotype	Vaccine status	Hospitalization(days)	Outcome	Remarks
1	75	M	MM	Cough Trouble breathing	35B	No data	2	Died	-
2	77	M	COPD	Fever Trouble breathing Chest pain	23B	No data	3	Died	-
3	66	M	Pancreatic cancer	No data	3	No data	1	Died	mucoïd type
4	47	M	None	Fever Headache Impaired consciousness Abnormal behavior	10A	No data	24	Resolved with sequelae	meningitis

MM, Multiple Myeloma; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease

主訴の内訳は、発熱が19例(83%)と最も多く、次いで咳嗽11例(48%)、呼吸困難8例(35%)、胸痛6例(26%)といった呼吸器症状が続き、倦怠感5例(22%)、頭痛1例(4%)であった。肺炎は19例(83%)、髄膜炎は1例(4%)に認められた。転帰は19例(83%)が軽快したが、3例(13%)が死亡、1例(4%)が聴力障害の後遺症を残した。死亡例および後遺症を残した症例の臨床像をTable 2に示した。3例の死亡例は、いずれも基礎疾患を有する65歳以上の高齢者であった。聴力障害を残した1例は、髄膜炎例で、基礎疾患のない40歳代の患者であった。PPSV23接種歴を確認できた症例は3例(16%)と少なかった。

2. 莢膜血清型解析

莢膜血清型分布をFig. 1に示した。19A型が6例(26%)と最も多く、次いで12F型4例(17%)、3型3例(13%)、7F型、11A型、35B型が各々2例(9%)、10A型、20型、23B型、31型が各々1例(4%)であった。このうちPPSV23含有血清型は19例(83%)であった。PPSV23接種歴のあった3例の血清型は、12F型、11A型、35B型(NVT)であった。死亡例3例の血清型は、3型、35B型、23B型であった。なお、コロニー形態がムコイド状を示した3例は全て3型であった。

Fig. 1 Serotype distribution of 23 invasive pneumococcal isolates.

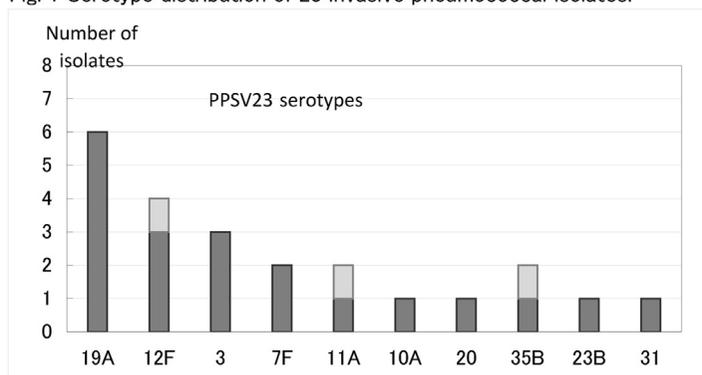


Table 3 Antimicrobial susceptibility of 23 isolates.

Antibiotics	MIC (μ g/ml)			MIC Intertive Criteria (μ g/ml)			Resistance rates (%)
	range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R	
PCG	$\leq 0.03-1$	≤ 0.03	0.5	23	0	0	0
ABPC	$\leq 0.06-2$	≤ 0.06	1	-	-	-	-
CEZ	$\leq 0.12-4$	≤ 0.12	2	-	-	-	-
CTRX	$\leq 0.12-0.5$	≤ 0.12	0.5	23	0	0	0
CDTR	$\leq 0.03-0.25$	0.06	0.25	-	-	-	-
FRPM	$\leq 0.03-0.5$	≤ 0.03	0.12	-	-	-	-
PAPM	$\leq 0.06-0.06$	≤ 0.06	0.06	-	-	-	-
AZM	0.12->8	8	>8	5	4	14	61
LZD	$\leq 0.12-2$	0.5	1	23	0	0	0
VCM	$\leq 0.5-0.05$	≤ 0.5	0.5	23	0	0	0
TEIC	$\leq 0.25-0.25$	≤ 0.25	0.25	-	-	-	-
TFLX	$\leq 0.06-0.5$	0.12	0.25	-	-	-	-

PCG, penicillin G; ABPC, ampicillin; CEZ, cefazolin; CTRX, ceftriaxone; CDTR, cefditoren; FRPM, faropenem; PAPM, panipenem; AZM, azithromycin; LZD, Linezolid; VCM, vancomycin; TEIC, Teicoplanin; TFLX, Tosufloxacin
S, susceptible; I, intermediate; R, resistant

*Breakpoint of PCG means for intravenous penicillin against non-meningitis pneumococcal isolates.

3. 薬剤感受性結果

23株の薬剤感受性結果をTable 3に示した。ペニシリン系薬であるPCGは、全株が感性を示し、ペニシリン低感受性肺炎球菌 (penicillin intermediate *Streptococcus pneumoniae*; PISP) およびペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*; PRSP) は認められなかった。一方で、マクロライド系であるAZMに耐性を示す株は14例(61%)に認められた。キノロン系薬では、TFLXのMIC結果から、全株良好であると推定された。

【考察】

IPDは、2013年4月から5類全数把握疾患に追加され、以降2017年12月までに11,170症例が報告されている³⁾。報告数は年々増加傾向にあり、特に5歳未満の小児と65歳以上の高齢者に発症が多く、二峰性の分布を示している。今回、当院においても65歳以上の高齢者が全体の70%を占めた。またIPDのハイリスク者として高齢者の他に、先天性・後天性の無脾症および溶血性貧血等による脾機能低下者が挙げられる。今回の検討では、そのような症例は認められなかったが、基礎疾患を有する症例が57%を占め、特に悪性腫瘍や血液疾患等の免疫機能低下者が多く、IPDの発症リスクとなることが示唆された。さらに、死亡例は全例で基礎疾患を有していたことから、基礎疾患の有無は発症例の予後にも大きく影響すると考えられる。また、軽快例20例の平均入院期間は2週間以上であった一方、死亡例は全例で3日以内と短く、急激な転帰を辿っていた。IPDは、免疫機能が低下した患者において、急速に重症化し致命的となり得る感染症であるといえる。

莢膜血清型分布では、19A型、12F型、3型といったPPSV23含有血清型が全体の80%以上を占める一方で、ワクチン接種歴が確認できたのは16%と低かった。この接種率の低さは当院に限ったものではなく、2013年度から10道県のIPD患者を対象に厚生労働省研究班により行われたサーベイランスでは、PPSV23接種歴は11%であったと報告されている⁴⁾。その一方で、2014年から定期接種化されたPPSV23が、成人のワクチン血清型によるIPDの発症を減少させることがすでに報告されており、PPSV23によるワクチン効果が確認されている⁵⁾。そのため今後、IPDハイリスク者である高齢者や基礎疾患を有する人に対し、ワクチンの更なる普及を進めていく必要があると思われる。

現在、我が国の成人IPD患者の原因菌の血清型分布は、ワクチンの普及に伴い、ワクチン含有血清型の減少と同時に、ワクチン非含有血清型の増加が報告されている⁶⁾。これらの現状は、莢膜の血清型置換によるものであると推察されており、今後PPSV23の接種率が上昇するにつれて、この血清型置換はさらに進行すると考えられる。

PRSP感染症は、2011年以降から定点当たりの報告数は減少傾向にあり、血液および髄液由来のPRSP感染症も同様に減少している⁷⁾。一方、マクロライド系薬への耐性化が顕著になりつつあり、さらに今回の検討では認められなかったが、近年、DNAジャイレース等の変異によるキノロン系薬耐性株の出現が報告されている⁸⁾。今後も症例を蓄積し、原因菌の血清型分布および耐性化の動向を継続的に監視していく必要があると思われる。

謝辞：本研究にあたり莢膜血清型解析にご協力頂いた千葉大学真菌医学研究センターの石和田稔彦先生、竹内典子先生に深謝致します。

【参考文献】

- 1) 西順一郎：侵襲性肺炎球菌感染症とワクチンによる予防, モダンメディア, 59 : 273-283, 2013
- 2) Fedson DS : Pneumococcal vaccination in the United States and 20 other developed countries, 1981-1996, Clin Infect Dis, 26 : 1117-1123, 1998
- 3) 国立感染症研究所：肺炎球菌感染症, IASR, 39 : 107-108, 2018
- 4) 福住宗久, 他：成人侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 症例の臨床像の特徴と原因菌の血清型分布の解析, IASR, 39 : 114-115, 2018
- 5) 新橋玲子, 他：成人侵襲性肺炎球菌感染症に対する23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンの有用性, IASR, 39 : 115-117, 2018

- 6) 森本浩之輔、他：PPSV23の高齢者肺炎球菌性肺炎に対する予防効果, IASR, 39 : 117, 2018
- 7) 国立感染症研究所感染症疫学センター：基幹定点医療機関におけるペニシリン耐性肺炎球菌感染症の推移, 2008～2017年, IASR, 39, 111-112, 2018
- 8) 相馬真恵美、他：レボフロキサシン耐性肺炎球菌の疫学調査, 83 : 113-119, 2009

株式会社 サンリツ

今号は私達の勤務先を紹介させていただきます。登録衛生検査所(検査センター)として、地域の臨床検査を受託しております。

今回は、八千代市、勝田台駅から2km程北の上高野工業団地の一角にある本社を紹介したいと思います。この本社がメインのラボになりますが、他に地域ラボとしての検査所が5ヶ所あり、県内では千葉市と船橋市に、他に埼玉県八潮市、栃木県宇都宮市、那須塩原市にあります。

検査は主に千葉県内、東京都、神奈川県、埼玉県、栃木県の医療機関から受託しています。本社ラボでの測定数は、1日あたり約17,000受付、約40,000検体です。その内約80%の検査は、受託当日の夜間帯で検査しており、翌朝には報告することが可能です。



(株)サンリツ本社

本社は2つの棟に分かれており、検査棟は25年前に移転した時からの建物になります。1階はワンフロアで2階は各検査室がそれぞれ配置されています。3階は管理部門です。

検査棟とは渡り廊下でつながっている管理棟は、1階が八千代営業所と緊急検査室、2階に管理本部とシステムサーバー室があり、3階が多目的ホールで職員が食事や休憩に使用しています。

管理棟は東日本大震災の経験から免震構造を取り入れて、2015年に建築されました。飲料水や非常食、毛布、医薬品なども備蓄しており、被災時も社員

が数日間は過ごせるように整えています。システムサーバー室や緊急検査室を検査棟から分けることで、万が一の場合でも検査データを守り、非常時の検査に対応できるよう考えています。

それでは各検査室を紹介します。

検査棟 1階

生化学、一部の免疫化学、一般検査、血液検査はワンフロアの検査室です。検体搬入後、直ちに検査が開始されます。夕方から夜間にお預かりした検体や遠方からの検体は、搬入が深夜になりますが、翌朝には報告できるように検査体制を構築しています。

< 受付仕分け部門(エントリー) >

到着した検体は2階の受付部門を通り、確認後微生物、病理検体以外は1階に降ろします。

検査依頼はシステム連携で受け付けることが半数以上となりました。依頼書は、受付システムにスキャナーで依頼情報を読み込ませ、発行されたバーコードラベルを検体に貼付けます。

1階では、検体は各条件で遠心した後、生化学や免疫学を主とする“汎用検体”(血清)については、数台のPCで、“生化学のみ”“再委託項目あり”など依頼オーダー内容で仕分けを行い、必要に応じて自動分注システムLab FLEX3500(日立)に架設して、子検体を作成しています。



仕分けシステム



自動分注装置LabFLEX3500



自動免疫測定装置CentaurXPT

＜ 生化学検査 免疫化学検査 ＞

まず初めに感染症検査を実施する体制を組んでおり、HBs抗原、HCV抗体などのスクリーニング検査は、CentaurXPT(シーメンス)4台で実施しています。心筋トロポニンやBNPなど一部のホルモン検査についても迅速に検査を行っていますが、免疫学の大半の検査は受託翌日の測定です。

生化学検査室の測定数は約100項目、1日あたり8,000～10,000検体で、その内の40項目は、自動分析装置LabSPECT 008-3モジュール(日立)4台で測定しています。血中薬物検査、尿化学検査は、LabSPECT 008、AU 680(ベックマンコールター)で測定しています。

グルコース、HbA1cは、Bio Majesty BM9130 (日本電子)2台で測定しています。HbA1cの再検査はHPLC法(HLC723 G11東ソー)で実施しています。

他に電気泳動検査は蛋白分画、アイソザイム、リポ蛋白分画を実施しています。蛋白分画で β 、 γ 位にバンドが認められた場合は、キャピラリー電気泳動にてM蛋白同定を迅速に実施して報告に添えています。



自動分析装置LabSPECT 008-3モジュール



自動分析装置BioMajesty BM9130

＜ 一般検査 寄生虫検査 ＞

一般検査としては、尿定性検査、尿沈渣の他、髄液、穿刺液、精液などの検査についても緊急検査として実施しています。尿検査はCLNITEK Novas、CLNITEK Advantus(シーメンス)UF-1000(シスメックス)にて測定しています。尿沈渣の約40%は鏡検で確認をしています。

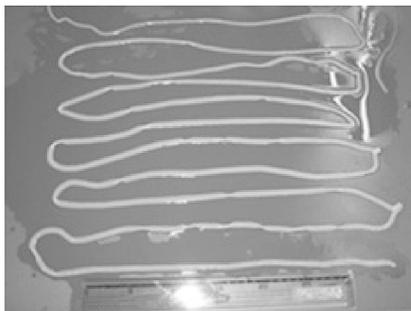
便ヘモグロビン検査は、OC-SENSO RPLEDIA、NEOな

どの専用機で実施しています。

寄生虫検査は虫卵の確認、虫体鑑別が主ですが、担当者を悩ませる事も多い検査です。



尿定性 (CLNITEK NOVAS) ・尿沈渣 (UF-100)



虫体

< 血液学検査 >

末梢血検査は搬入後できるだけ早く検査に入ります。血球算定および白血球分類についてはXN-9000 (シスメックス) 2ライン (XN-1000 4台と標本作成装置 SP-10、仕分け装置TS10をライン接続) で測定しています。XN-2000、XT1800 i (シスメックス) など単体の機器についてもラインの機器と併せて活用しています。白血球分類の25%は鏡検でのカウントが必要です。

凝固系検査はCS5100 (シスメックス) 2台で測定しています。



自動血球分類装置XN-9000



標本作成装置SP-10仕分け装置TS-10



凝固系検査機器CS-5100



鏡検エリア

細胞免疫検査は、フローサイトメーターCytomics FC500(バックマンコールター)にて骨髓液での白血病等の分類、T細胞B細胞、CD4/8比などを実施しています。

末梢血塗抹標本で白血病を疑った場合は、PODなど特殊染色を実施し、必要に応じてフローサイトメトリーで確認して、いち早く報告につなげています。

血算のみの依頼であっても、異常値の場合は塗抹標本を確認します。そして塗抹標本で異常が認められたら更に検査を進めていきます。急性白血物の緊急報告に繋がるケースがあり、臨床の先生からも価値を認めていただいています。



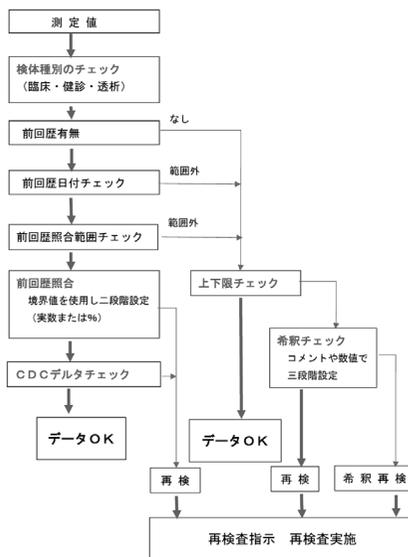
全自動細胞解析装置 Cytomics FC500

< 検査システム・精度管理について >

多くの検査の精度を保ちながら、効率的に進めるには、システムが重要になります。検査システムは自社で開発しています。

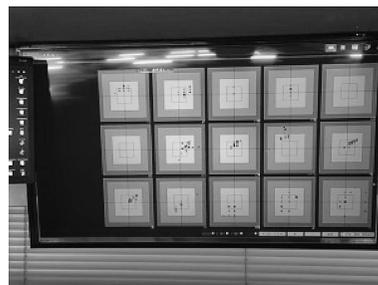
検査システムの特長は、再検査のロジックであり、リアルタイムに、前回歴照合、デルタチェックを組み合わせ、関連項目間チェックと併せて再検判定をします。また判定基準は、臨床、健診、透析など個別に設定できるようにしました。再検結果の照合ロジックも組み込み、適切であったかの判定についてもシステム化しました。これらにより、検査結果確認作業が標準化され、効率的に進められ、さらに再検査率を下げる事にもつながっています。異常値は直ちに発信しますが、その基準は各臨床の先生方のご要望に合わせて設定することができます。

再検査チェック ロジック (各チェックはマスター設定)

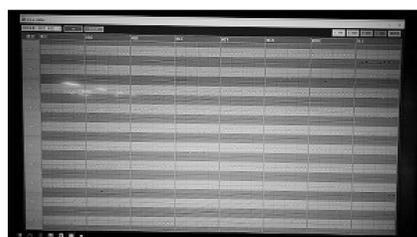


再検査ロジック

精度管理データについてもリアルタイムに判断し、変動を色分け表示や異常時の警告音など、注意を促す工夫をしています。生化学はツインプロット、血液学はXbar-Mでも管理しており、これらは大画面モニターにて表示して、常に確認しています。

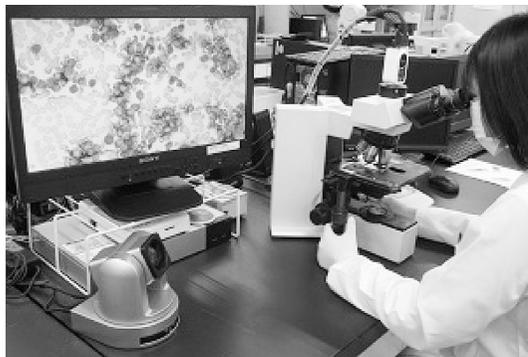


大画面モニター ツインプロット



大画面モニター Xbar M

形態学検査については、各地域ラボで判断に困った際の対応が課題としてありました。我々は、遠隔細胞診断画像検査システムを開発し、各地域ラボにも導入して解決しています。顕微鏡画像をリアルタイムで送受信しディスカッションできるので、地域ラボでの不安解消と、異常データの迅速報告が可能となっています。修得や技師間クロスチェックなどにも活用しています。



遠隔細胞診断画像検査システム



各地域ラボとのディスカッション風景

検査棟 2階

2階は免疫検査室 輸血関連検査、微生物学検査室、病原体遺伝子検査室がそれぞれあります。

< 免疫学検査室 >

免疫学検査部門は、約100項目を15台の分析装置で測定していますが、それぞれの機器の特長に合った項目を設定しています。HIやPA法など用手法で行う検査は数項目だけになりました。

CentaurXPT(シーメンス)では主に 腫瘍マーカー、

ホルモン検査を、ARCHITECTi2000SR (アボットジャパン)では肝炎検査、HIV検査をなどを中心に、Cobas e601(ロシュ)ではNTproBNP、甲状腺自己抗体検査等を実施しています。

アレルギー検査は140アレルゲンをIMMULITE 2000XPi(シーメンス)4台で測定をしており、それぞれが仕分け装置Versa Cellに繋がっています。花粉シーズンは依頼数が10倍以上となりますので、昼夜問わずのフル回転で稼働しています。

EIA法では風疹、麻疹などのウイルス検査、QFT TBの他、ヘリコバクターピロリ抗体を測定しており、生化学検査室で検査しているペプシノゲンと併せてABC健診の報告も行っています。

免疫学検査では、常に異常検体、非特異的な反応に気付き対応できるように努力しています。出来る限り複数の測定系を持ち、再検査は別検査方法、別試薬で実施するなどの取り組みを行っています。



ARCHITECTi2000SR



自動免疫測定装置Cobas e 601



IMMULITE 2000XPiとVersa Cell



全自動輸血検査装置 IMMUCOR NEO



【自動血球洗浄装置HIMAC MC 450(夜勤用)】



全自動輸血検査装置 ORTHO VISION

＜ 輸血関連検査 ＞

血液型検査はマイクロプレート法のIMMUCOR NEO (イムコア)で実施しており、確認は試験管法で実施しています。

不規則抗体と一部の血液型検査はカラム凝集法のORTHO VISION (オーソ)で実施しています。病院検査室から同定検査の依頼を受け、苦慮する事もありますが勉強になります。また、輸血検査について相談を受けることも多くあります。クロスマッチ検査の殆どが緊急で依頼されます。

輸血に係わる検査は、その緊急性から、昼夜問わず各地域ラボやランチラボでも検査を行っていますが、不安を抱えて実施していることも事実です。この解決法は、技術、知識の向上、測定工程の整備そして技師間の繋がりを作ることしかありません。輸血認定技師が中心となって講習会の開催、担当者の工程確認、技術指導、技能評価を行い、相談にのっています。



勉強会の様子

＜ 微生物学検査室 ＞

微生物検査は検体が搬入されたら直ちに塗抹標本を作製しながら培養に入ります。検体数は1日あたり約1,000検体です。血液培養は、培養装置BACTEC FX (BD)にセットします。その他の材料については培地に塗布しますが、少しでも早く結果報告につなげるような工夫をしています。血液寒天培地はNADを添加した培地を使用しています。また便培養は

全検体、特殊菌用の5種の培地にも塗布しています。尿、便以外の材料については、発育よく大きなコロニーが得られるよう、CO₂孵卵器で培養しています。

菌の同定は、積極的に質量分析装置MALDIバイオタイパー (BRUKER)で行っています。感受性検査の依頼がある場合は、Micro Scan WalkAway96(ベックマンコールター)で実施しています。今月6台目の導入を予定しています。肺炎球菌、ヘモフィルスが考えられる場合はオプトヒンディスク培地で確認してからドライプレートIA20 MIC mk II (栄研化学)で行っています。血液培養は陽性になったボトルから塗抹検査を行い、緊急報告しています。同定は質量分析で行うと同時にそれぞれのボトルから培地に塗布して確認しています。



質量分析装置MALDIバイオタイパー



血液培養装置BDバクテックFX

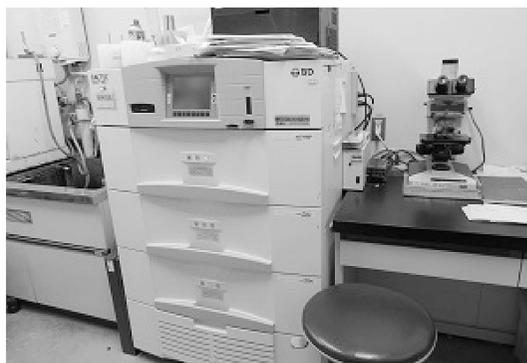


同定感受性分析装置MicroScan WalkAway

抗酸菌検査は、他の微生物学検査と部屋を分けて実施しています。

抗酸菌塗抹検査は、直接塗抹と集菌塗抹を実施し、蛍光染色法で実施しています。陽性の場合にはチールネルゼン法で確認しています。

培養は液体酵素蛍光センサー法MGIT(ベクトン)と小川培地を併用して実施しています。同定はコロニーからのPCR、質量分析、キャピリアTB、DDH検査を組み合わせて早く報告できるようにしております。



全自動抗酸菌培養検査装置BDバクテックMGIT960

病原体遺伝子検査は、陽圧に設定した専用の検査室で核酸の抽出を実施しています。リアルタイムPCR法Taq Man PCR(ロシュ)で結核菌、非定型抗酸菌を測定しており、淋菌、クラミジアはSDA法BD ProbeTecET(ベクトン)で実施しています。

ウイルスについてもリアルタイムPCR法にて実施しており、HCV-RNA、HBV-DNA等はAmpliPrepとTaq-

Man48(ロシュ)で測定し、ノロウイルスはReal Time-SystemⅢ(タカラ)で測定しています。



検査室のスタッフも交代で携わるようにしています。



緊急検査室



分析装置



自動分析装置LaboSPECT008

管理棟1階

< 緊急検査室 >

急いで検査を実施し、結果が出したい報告を依頼される検査が1日300件程度あります。緊急検査室は、他の地域ラボと同様に営業拠点と併設しており、営業担当者が帰着して直ぐに検体を受け取ることが出来ます。少しでも結果報告を早める為、独立して受付から検査、報告までを実施しており、年中無休で稼働しています。

緊急検査室と全ての地域ラボの検査システムは統一しており、分析装置のラインナップもほぼ同じにすることで、スタッフの教育や工程の標準化の場としました。新人教育でも活用しています。病院の日当直当番と同じく、幅広く検査に取り組む場であるとも考えており、専任スタッフだけでなく、各



全自動輸血検査装置ORTHO Innova

検査システムの特長として、精度管理状況だけでなく、検査の進捗を管理し時間を意識できるよう、大画面で進捗状況を確認できるようにしています。測定に没頭するあまり結果報告が遅れるなどの事

態を防ぐことを、目的としています。また再検査指示やデータの確認は、タブレット端末で実施する事が可能です。検査状況をスタッフ間で共有できることと、記録を残し、確認や教育に活用する事を目的としています。



検査進捗モニター

以上が各検査室の紹介になりますが、病理、細胞診部門がない事にお気づきでしょうか。医療情勢の変化に伴い診断に直接かかわる病理部門は別組織とすべきとの考えから、2010年4月病理専門の衛生検査所である 千葉細胞病理診断センター（現 千葉細胞病理検査センター）を設立しました。西船橋に社屋を建築して、2011年3月の震災直後に移転し、現在に至っています。

また今までの検査技術や培ってきたネットワークを活かして、臨床検査以外の検査や健康に関連する事業などにも、積極的に取り組んでいます。食品環境検査、動物臨床検査、メンタルヘルスや健診サポート事業、システム開発などは、それぞれの会社を設立しています。異なる分野にチャレンジしている検査技師が居ります。

そして㈱サンリツは臨床検査に、より特化した組織で、地域の方々に安心して検査を任せただけの検査センターを目指しています。そのために、臨床検査の第三者評価を受けています。1995年2月から医療関連サービス振興会の衛生検査所認定を取得し、本年で13回目の更新となりました。2004年6月にはISO9001の認証を取得して継続しています。

そして現在は、来春のISO15189認定取得を目標に準備を進めています。

検体を取り扱う場所については、検査室だけでなく、各営業所まで全て記録カメラで撮影して保管されています。特に輸血検査については検査技師の手技をも記録しています。検体や検査結果を守ると共に、検査技師、社員を守るためです。

検査センターは、どうしても各医療機関とは距離がありますが、少しでも距離を縮めたいと工夫しており、今回はそれを紹介したいと思いました。これからも努力し続けていきます。

最後になりますが、私達は他施設の検査技師の方々とのつながりや勉強する姿勢が、残念ながら不足しています。技師会活動や研修会にも積極的に参加して、刺激を受けたいと考えています。その節はよろしく願いたします。

(下条小百合)

令和1年度 第2回一般検査研究班研修会報告

成田赤十字病院

三 谷 智恵子

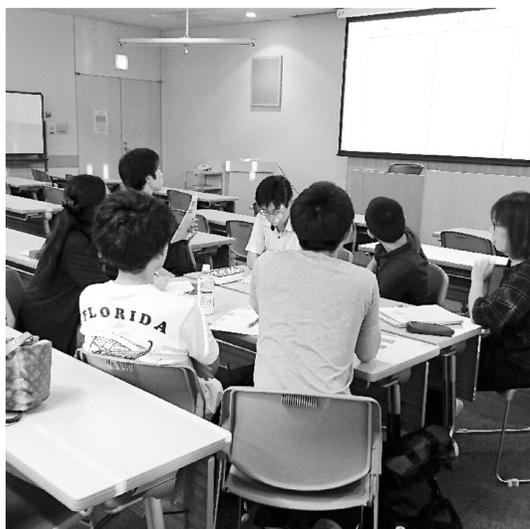
令和1年8月3日に千葉県生涯学習センターで、一般検査研究班研修会を開催致しました。7月の冷夏が一変し、最高気温35度の炎天下の中にもかかわらず、46名の参加がありました。

初めに、『糖尿病と尿検査』と題して、アークレイマーケティング株式会社の西村友里氏に講演して頂きました。最新の糖尿病治療薬についての話題に付け加えて、尿検査でいかに情報を発信していくのかを、丁寧に説明して下さいました。

第2部は、『全員参加型 尿沈渣の基礎』として、グループディスカッション形式で行いました。基本的な尿沈渣画像(血球、上皮細胞、異型細胞、円柱、結晶)から5問出題し、1問ずつスライドを見て、その成分が何であるかをグループで話し合い、代表者が発表しました。座席の近い人で8人程度のグループになり、知らない人同士で相談しながら1つの答えにまとめていきます。



サーベイでは画像だけではなく、設問があり、場合によってはその設問を読んだだけ(例えば、年齢、性別、尿定性結果)で、おおよその答えが導き出される場合もあります。しかし、今回はほぼ画像のみで成分を判定しなければならない問題形式でした。そのために、パッと見た目で答えを出すだけではなく、尿沈渣成分の特徴を言葉で説明できるスキルが要求されます。経験年数も様々ですが、少人数の中でお互いに意見を出し合うため、質問しやすく、活発に話し合う様子でした。



1つ1つの問題には、研究班のメンバーそれぞれが担当し、スライドで解説しました。参加者から、「お互いに説明を聞いて、疑問点をその場で確認することが出来たので、大変勉強になりました。」との感想も寄せられました。今後も、グループディスカッション形式の研修会を企画したいと思います。

今回の研修会を担当した、一般検査研究班のメンバーです。浦安、下志津、成田、旭、長生、いすみ、亀田、都内？から集合して、班会議もあります。最近は便利なLINEやメールで情報伝達をしています。相川班長をはじめ、個性的な(動物園的な)メンバーなので、研修会準備からお疲れ様会まで、様々な話題で会話が尽きません。一般検査研究班にご興味のある方は是非ご一報ください。

最後に、今後も一般検査研修会に多くの参加をお待ちしています。

