

表題：臨床検査技師が知っておきたい治験のいろは

株式会社E P 総合 治験コーディネーター
大橋 絢 果

【はじめに】

現在、医薬品・医療機器開発の臨床研究が数多く行われており、特に製造販売承認を取得する為に実施される『治験』については医療機関に求められるものが大きく変わってきている。今回、治験の基本的なことから検査部・臨床検査技師が関わる部分について紹介する。

【治験とは】

治験とは「医薬品又は医療機器の製造販売承認を取得するために実施される臨床試験」と定義されている。ここで医薬品開発の基本的な流れから説明する。

薬となるであろう新規物質の発見・創製等の基

礎研究から始まり、薬効薬理、安全性薬理試験等を行う非臨床試験、実際にヒトに投与して有効性確認や安全性を見る臨床試験の順番に行われ、これらのデータ、結果を厚生労働省に申請し、承認を受けると実際の臨床現場で使用されるようになる。ヒトに投与されて行われる臨床試験の部分が治験と呼ばれ、少人数の健常人にてヒトにおける安全性や薬物動態を見る第Ⅰ相試験、少人数の対象患者に投与していただき有効性や至適用法・用量設定を行う第Ⅱ相試験、より多くの対象患者に投与していただき更なる有効性・安全性を見る第Ⅲ相試験の三段階に分かれている。また、治験は製薬会社が医療機関に実施を依頼して行う『企業主導治験』と、医師自らが企画、実施する『医師主導治験』がある。

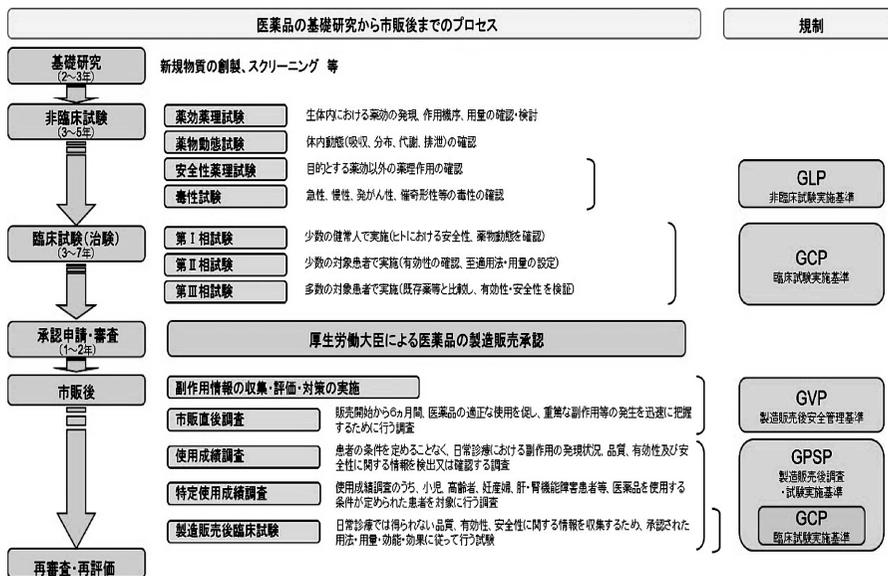


図1. 医薬品開発の基本的な流れ

【治験実施体制と関わる機関】

治験実施の全体的な体制として、治験依頼者である製薬会社と実際に被験者を集めて治験を実施する医療機関が、治験契約を締結することにより実施される。また、治験依頼者側の業務サポートを行う『開発業務受託機関（CRO）』と実施医療機関の業務サポートを行う『治験施設支援機関（SMO）』が、それぞれ業務委受託契約を結び治験業務を行っていく。

治験はどの医療機関でも行えるという訳ではなく、下記の実施要件が必要となる。

- ① 治験を安全かつ科学的に実施するための設備が備わっていること
- ② 緊急時に被験者に対して必要な措置を講ずることができること
- ③ 治験責任医師、看護師、薬剤師等、治験を円滑に行うための必要な職員が十分に確保されていること
- ④ 治験薬の適切な保管、管理及び調剤等を実施できること
- ⑤ 治験に関する全ての記録等の保存が行えること

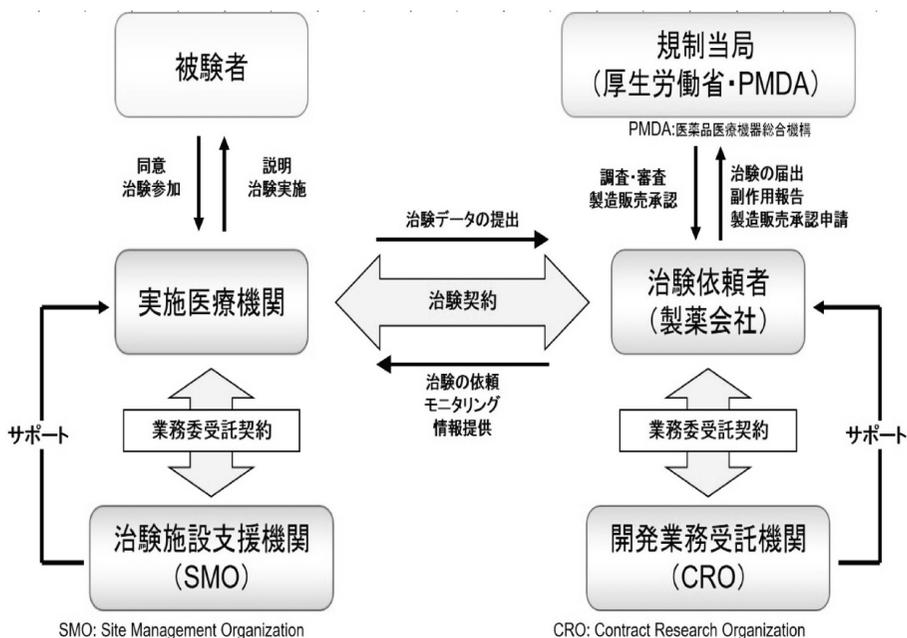


図2. 治験実施体制

【治験施設支援機関（SMO）と治験コーディネーター（CRC）】

治験実施施設が実際に関わってくる治験施設支援機関と治験コーディネーターについて説明する。治験施設支援機関は通称『SMO』と呼ばれ、その名の通り適正で円滑な治験が実施できるように治験実施医療機関において治験業務を支援する組織である。主な業務として、

- ① 治験に必要な書類の作成や医師や医療スタッフの教育など、治験を開始するための補助

- ② 治験事務局の立ち上げや代行などの運営の補助
- ③ 治験審査委員会の立ち上げや運営などの補助
- ④ 治験コーディネーターの派遣等

SMOの支援形態としては、治験実施に必要なシステムが構築されている機関に治験コーディネーターや治験事務局要員を派遣する『人材派遣型』と、治験実施機能の補助も含め包括的に支援する『委受託型』がある。

治験協力者である治験コーディネーターは『CRC』と呼ばれ、医療機関において治験担当医師の指

示のもと、医学的判断を伴わない業務や治験に関わる事務的業務、業務を行う院内部門の調整等、治験業務全般のサポートを行う。主な業務としては

- ① 治験開始前の調整・準備
 - ② 同意説明補助や診察・検査の立ち合い等の被験者対応
 - ③ 症例報告書の作成補助等の治験担当医師対応
 - ④ 治験関連部門との連絡・調整
 - ⑤ モニタリングや監査対応等の治験依頼者対応等
- CRCには治験実施医療機関に直接所属している院内CRCと、SMO所属CRCがいる。どちらのCRCも業務内容に差は無いが、SMO所属CRCは法律によって医療行為に携わることを禁止されている。医療資格保有者でも採血や心電図測定はできないので、院内スタッフに実施をお願いすることとなる。

【治験依頼から開始までの流れ】

実際に医療機関で治験が開始されるまでの大まかな流れは下記となる。

- ① 治験依頼者（製薬会社）から医療機関へ直接又はSMOを通して、治験実施可否を打診
- ② 候補患者数や医療機関の治験体制・人員を把握する為の調査票を医療機関から治験依頼者へ提出
- ③ 提出した調査票をもとに、依頼者が直接医療機関・治験実施医師への聞き取りを行い選定調査実施
- ④ 選定調査をもとに選定、契約、治験実施に向けた準備・調整

【検査部・臨床検査技師と治験との関わり】

実際に検査部・臨床検査技師が治験に関与する部分としては、調査票提出時と治験実施時にある。まず調査票提出時には、『候補患者数の把握』と『検査部の実施体制の報告』が挙げられる。『候補患者

数の把握』では、依頼者より指定の検査値の条件に当てはまる患者数を報告するためにピックアップする。『検査部の実施体制』では治験指定の外部検査機関への対応が可能か、検体処理に使用する遠心分離機や検体保管用の冷蔵・冷凍庫等の設備状況、各検査機器の機種名・測定方法・精度管理の実施状況等の調査が入る。治験実施中には治験指定条件での生理検査・採血の実施、検体処理、外部測定機関への提出対応、画像検査の画像提出の対応が求められる。

【精度管理について】

前項目でも触れた精度管理について記載する。

治験で使用する機器について点検・精度管理の実施、その記録の提出・保管が必要となる。また治験では、通常行っていない備品・設備の精度管理も求められることがある。

各機器の精度管理についての保証有効期間、確認記録内容を図3に示す。対象機器によって異なるが、保証有効期間は1年以内のものが多い。確認記録としては保証書またはメーカーによる点検・検定書、内部精度管理の頻度や方法の確認、外部精度管理についてはその精度管理の名称、有効期限の記された認定証などの情報が必要となる。

治験で特有となるのが、検査機器だけでなく遠心分離機にも精度管理が求められることである。バランスに狂いはないか、設定された回転数で遠心分離できているか等をメーカーによる点検・校正で確認し、検定書が必要となる。また、検体保管用の冷蔵・冷凍庫の温度管理を行う温度計についても、保証期限期間内であること、校正された温度計による温度管理であること、前回確認時から今回確認時までの最低・最高温度の記録ができる（または24時間の温度記録ができる）ことを求められることが多い。

対象機器	保証期間	確認記録
検体検査機器	1年以内	<ul style="list-style-type: none"> ・保証書(保証期限期間内) ・外部業者(メーカー)による点検・検定書 ・内部精度管理の記録(頻度、実施者) ・外部精度管理:名称、認定書(有効期限)
心電計	1年以内	<ul style="list-style-type: none"> ・保証書(保証期間内) ・外部業者(メーカー)による点検・校正記録・検定書
遠心分離機	1年以内	<ul style="list-style-type: none"> ・保証書(保証期間期限内) ・外部業者(メーカー)による点検・校正記録・検定書 →設定された回転数で遠心分離できているか
検体保管用 冷蔵・冷凍庫 (温度計)	保証期限 期間内	<ul style="list-style-type: none"> ・校正された温度計による温度管理の記録(保証期間内) →温度確認時の温度のみでなく、最低・最高温度の記録も 求められる。

図3. 精度管理の保証期間と確認記録

この他にも身長計、体重計、血圧計、体温計にも精度管理を求められることがある。他の精度管理と同様に保証期間内のものであることや、メーカーによる校正記録があることに加え、身長計に関してはJIS規格のメジャーによる確認や、体重計に関しては市町村等で2年に1回行われる検定の実施と検定済みシール添付の確認を求められる。

【最後に】

どのような治験でも臨床検査はなくてはならない項目である。臨床検査の結果が治験薬の主要評価に関わったり、検査結果の正確性が製造販売承認

取得に重要であったりする。

どれだけ自動化が進んでいても人間の手が入る限りヒューマンエラーは起こる可能性がある。その可能性をどれだけ小さくできるか、危険性を回避できるかは治験開始前の準備・調整、また治験実施期間中に行う問題点の洗い直しと再調整が必要となってくる。

日常業務に加えて負担が増えることがあるが、検査部及び臨床検査技師一人一人の協力が治験の成功、更に新薬を待っている患者さんのもとへいち早く届けることができる重要な役割を担っている。

大動脈弁狭窄症の重症度指標の検討 —より正確な診断を目指して—

地方独立行政法人東金九十九里地域医療センター

東千葉メディカルセンター 検査部、※同 循環器内科

松尾 睦紀 石橋 栄一 長谷 健二 眞々田賢司

豊田智彦※ 佐野剛一※

【要旨】

近年、大動脈弁狭窄症(Aortic Stenosis:以下AS)の重症度評価は、心エコー図法で連続の式を用いて弁口面積(aortic valve area:AVA)を計測し評価を行う(以下従来法)。しかし、中等症～重症境界例での診断が困難であることが指摘されている。そこで今回われわれは、圧回復現象を考慮した補正式を用いた方法(以下補正法)が、ASのより正確な重症度評価になると考え検討を行った。2014年4月1日から18カ月の間に施行した心臓超音波検査の結果のうち、心エコー図法で大動脈弁通過最高血流速度(以下peakV) ≥ 2.0 m/secかつBモードで「弁開放制限を認める」と診断された連続74例を対象とし、従来法と補正法における重症AS診断精度の比較を行った。peakV ≥ 4.0 m/secを重症ASの基準としたときの陽性適中率は従来法で31%、補正法で57%、陰性適中率は従来法で100%、補正法で96%であった。peakVを重症度の指標としたとき、従来法では重症度の不一致率が高く、peakVに比べASをより重症とする診断が多くなった。いっぽう補正法では、一致率が向上した。圧回復現象を考慮した補正式を用いることは、ASの重症度評価の精度を向上させるために有用である。

【キーワード】

大動脈弁狭窄症(Aortic Stenosis)、心エコー図法、圧回復現象、energy loss coefficient (ELCo)

【背景】

大動脈弁狭窄症(Aortic Stenosis:以下AS)は狭心症、失神発作、心不全などの症状が出現すると予後が不良な疾患である。近年の高齢化に伴い、AS

は増加しており、外科的介入を要する症例も増加している¹⁾。ASの重症度評価はカテーテル法による弁口面積測定をゴールドスタンダードとしているが、近年では非侵襲的な心エコー図法のみで評価することが多くなってきた。心エコー図法によるASの評価は、大動脈弁通過最高血流速度(以下peak V)、平均圧較差(以下mean PG)、連続の式による弁口面積(aortic valve area:以下AVA)で評価することが一般的である。しかし、心エコー図法による評価は、カテーテル法による実際の重症度と一致しない場合がある²⁾。

【目的】

心エコー図法とカテーテル法によるASの重症度評価の不一致を改善する方法のひとつに、圧回復現象を考慮した補正式(energy loss coefficient:以下ELCo)が提唱されている³⁾。今回われわれはELCoを用いることで、より正確なASの重症度評価が可能であるかについて検討を行った。

【対象】

2014年4月1日～2015年9月30日までに施行した心臓超音波検査の結果のうち、経胸壁心エコー図法でpeak V ≥ 2.0 m/sec、かつBモードで弁開放制限を認めた連続74例を対象とした。AS以外の要因で大動脈弁血流速に影響を与える、非洞調律、左室駆出率(LVEF) $< 50\%$ 、中等症以上の大動脈弁閉鎖不全(AR)および僧帽弁閉鎖不全(MR)を1つ以上合併する場合は除外対象とし、最終的に33例について解析を行った。

【方法】

記録装置はEPIC(Philips製)とAplio400(TOSHIBA

製)を用いた。peak V、mean PG、AVAは従来の方法により計測した。ELCoでは、従来のAVAの測定項目である左室流出路径(LVOT径)、大動脈弁流速時間速度積分値(AV VTI)、左室流出路流速時間速度積分値(LVOT VTI)に加え、Valsalva洞から上行大動脈への移行部に位置する最も大動脈径が細い場所(sino-tubular junction以下STJ)(図1)を測定した。

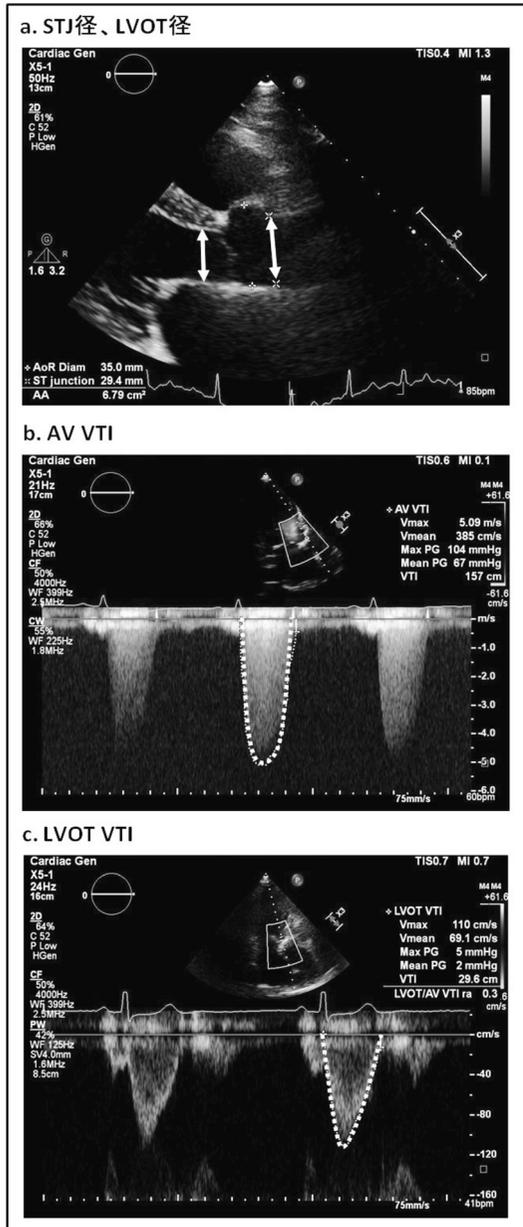


図1 心エコー図法による計測法

STJが細い場合は、いったん左室圧と大動脈圧の圧差が大きくなったのち、次第に回復する現象が起き、これを圧回復現象という(図2)。

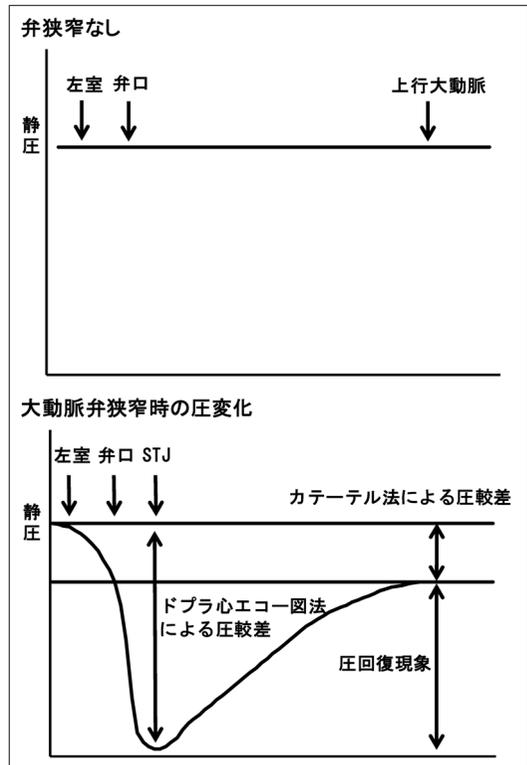


図2 圧回復現象

そのためカテーテル法における左室-大動脈圧差が小さいにも関わらず、心エコー図法ではpeak Vが大きく、AVAもカテーテル法より小さい面積で測定され、重症度を過大評価する。

ELCoは、Garciaら³⁾により提唱された以下に示す補正式を用いて算出した。

<補正式>

$$ELCo (cm) = (AVA \times A_A) / (A_A - AVA) \quad (1.0 \geq \text{を重症AS})$$

$$ELI (cm^2/m^2) = ELCo / BSA \quad (0.6 > \text{を重症AS})$$

A_A : 上行大動脈断面積(STJの部分で測定)

BSA: 体表面積

その他、AVAを体表面積で補正したAVA index (以下AVAI)、ELCoを体表面積で補正したenergy loss index (以下ELI)についても算出した。

日本循環器学会のガイドラインに従って、peak V \geq 4.0m/secを重症ASの基準としAVA、AVAI、ELCo、ELI

による診断の感度、特異度、陽性適中率（以下PPV）、陰性適中率（以下NPV）を求めた¹⁾。

【結果】

対象者の背景を表1に示す。

表1 対象者の背景

	mean \pm SD		mean \pm SD		mean \pm SD
年齢(歳)	80 \pm 7	LVDd(mm)	43 \pm 5	AV peakV(m/sec)	3.2 \pm 0.7
男性(%)	15	LVDs(mm)	26 \pm 4	AV meanPG(mmHg)	22 \pm 12
身長(cm)	151 \pm 8	IVSD(mm)	11.1 \pm 2.6	AVA(cm ²)	1.05 \pm 0.32
体重(kg)	54 \pm 9	LVPWD(mm)	10.6 \pm 2.3	AVAI(cm ² /m ²)	0.72 \pm 0.20
BSA(m ²)	1.47 \pm 0.14	STJ径(mm)	24.1 \pm 3.2	ELCo(cm ²)	1.42 \pm 0.53
		LVEF(%)	70 \pm 7	ELI(cm ² /m ²)	0.98 \pm 0.35

peak Vと各評価法との比較を図3に示す。縦軸は弁口面積、横軸にはpeak Vを示し、各評価法について、中等症ASと重症ASの境界値を太線で表わした。両評価法ともに、図中①(右下の枠内)は重症ASと診断した例、図中②(左上の枠内)は中等症以下のASと診断した例である。いっぽう、図中③(網掛けした左下の枠内)は、peak Vでは中等症または軽症だが他の評価法で重症と診断した偽陽性例で、図中④(右

上の枠内)は他の評価法では中等症または軽症だがpeak Vで重症と診断した偽陰性例である。感度とNPVは各評価法ともに80~100%であり、いずれも高い値を示した。いっぽう、特異度とPPVはAVAでそれぞれ60.7%、31.3%と最も低くAVAI<ELCo<ELIの順で増加し、特にELIは特異度96.4%、PPV80.0%と高い値を示した。

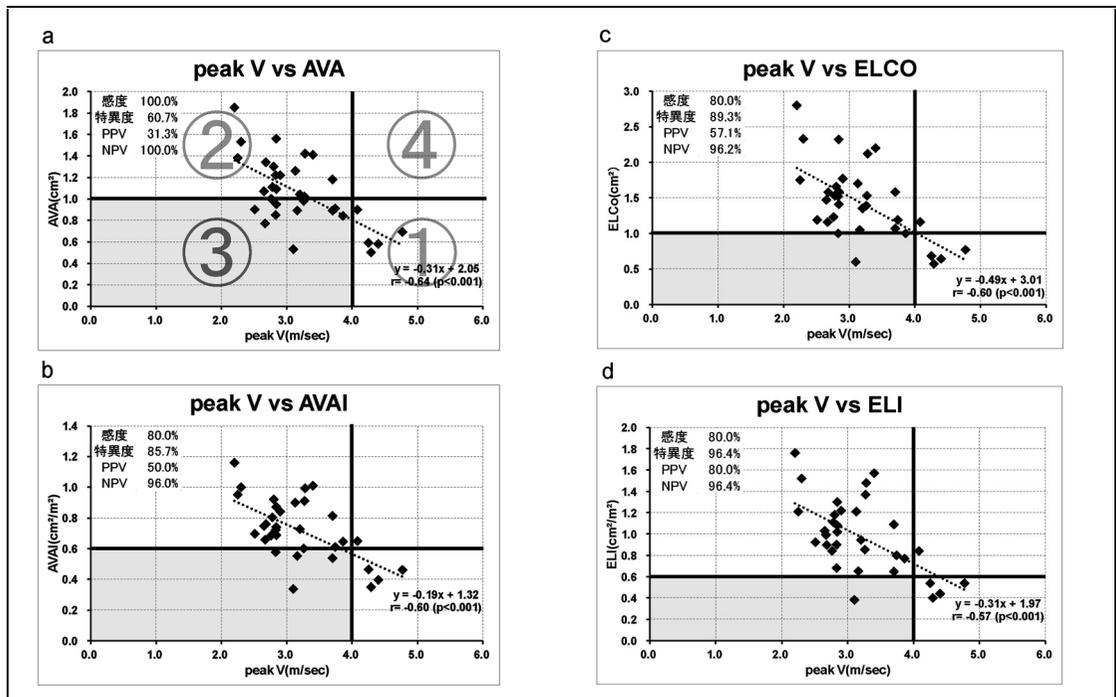


図3 peak Vと各評価法との比較

	感度(%)	特異度(%)	PPV(%)	NPV(%)
AVA	100.0	60.7	31.3	100.0
AVAI	80.0	85.7	50.0	96.0
ELCo	80.0	89.3	57.1	96.2
ELI	80.0	96.4	80.0	96.4

表2 各評価法による診断の感度、特異度、PPV、NPV

【考察】

本結果は従来の報告通り、AVAによる重症度評価では偽陽性の症例が多いことを示している²⁾。いっぽう、ガイドラインでも推奨されている体表面積で補正したAVAIでは、偽陽性の症例は減少しており、体表面積を考慮することの重要性が示唆された。さらに圧回復現象を考慮したELCoでは偽陽性の症例は大きく減少し、AVAIの時よりも高い一致率を示し、ELIではさらに偽陽性の症例が減少したことから圧回復現象を考慮することで、より正確な重症度評価が可能であることが示唆された。これまでの報告でもSTJが26mm未満の場合、圧回復現象が大きく、心エコー図法における重症ASの過大評価が多いことが指摘されており、体格が小さい日本人では特に問題となることが予想される⁴⁾。本研究の対象者においてもSTJが26mm未満の例が24例(73%)であったことから、ELCoやELIの計測の有用性が明らかとなった。

本研究の限界として、カテーテル法によるAVA測定が行われておらず、peak V \geq 4.0m/secを重症ASの基準とした点が挙げられる。その基準に当てはまらない例として低流速低圧較差の重症ASに代表されるpeak V<4.0m/secの重症ASが存在することが知られている⁵⁾。ただし今回対象症例の選択は、左室収縮正常、洞調律で他の有意な弁膜疾患の合併例を除外し、このような可能性を少なくすることに努めており、peak V \geq 4.0m/secを重症ASの基準としたことは妥当であると考えている。しかし、左室収縮正常にもかかわらず低流量低圧較差を示す奇異性低流量低圧較差重症ASの存在も知られており、このような症例についても今後の検討が必要である⁶⁾。

【結論】

圧回復現象を考慮した補正式を用いることは、ASの重症度評価の精度を向上させるために有用である。

【参考文献】

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン (2012年改訂版)
- 2) Minners J, et al: Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. Eur Heart J 29: 1043-1048, 2008
- 3) Garcia D, et al: Assessment of aortic valve stenosis severity: A new index based on the energy loss concept. Circulation 101: 765-771, 2000
- 4) Bahlmann E, et al: Prognostic value of energy loss index in asymptomatic aortic stenosis. Circulation 127: 1149-1156, 2013
- 5) Pibarot P, et al: Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. J Am Coll Cardiol 60: 1845-1853, 2012
- 6) Hachicha Z, et al: Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient Severe Aortic Stenosis Despite Preserved Ejection Fraction Is Associated With Higher Afterload and Reduced Survival. Circulation 115: 2856-2864, 2007

膀胱に発生した腺腫から腺癌へと進行したと 考えられる膀胱癌の1例

千葉市立青葉病院臨床検査科

櫻井 真琴・藤崎 和仁・三橋 涼子
窪 奈々子・井浦 宏

【要旨】

腺腫から腺癌へと進行したと考えられる膀胱癌の1例を経験したので報告する。症例は49歳男性で血尿、排尿時痛、尿中ゼリー状物質混入を訴えて、当院受診。腹部CTにて、膀胱を外側より圧迫する病変を認め、粘液を産生する腫瘍が疑われた。大腸には悪性腫瘍は認められず、尿細胞診は陰性であった。膀胱部分切除および膀胱に連続した憩室と思われる嚢胞性病変の摘出術を行った。組織学的には膀胱左後壁に腺腫を認め、腺腫から連続性に異型の増加した上皮が腺管状に増殖して膀胱壁内を浸潤性に進展するとともに、多数の粘液湖を形成していた。このことより、腺腫の一部が癌化し、管状腺癌～粘液癌として浸潤したと考えられた。本症例より、腺腫内が悪性転化した可能性が示唆された。腺腫と診断された症例でも癌が存在している可能性もあり、癌の有無についての検索が必要と考えられた。

【Key word】

膀胱腺癌、腺腫、大腸癌、尿膜管癌

【はじめに】

膀胱の粘膜は尿路上皮細胞で被覆されているが、腺細胞からなる病変が稀に発生することが知られており、腺腫や腺癌の発生が報告されている。今回我々は、膀胱に発生した腺腫から腺癌へと進行したと考えられる膀胱癌の症例を経験したので報告する。

【症例】

症例：49歳男性。

主訴：血尿、排尿時痛、尿中にゼリー状物質混入。

既往歴：気管支喘息。

現病歴：1ヶ月ほど前より症状が出現し、当院受診。

生化学的検査：CEAが5.9ng/ml(基準値は5.0ng/ml

以下)と僅かに高値を示した。

尿検査：初診時はpHが8.0、潜血反応が1+と陽性であったが、入院時はpH 7.0の潜血反応陰性であった。膀胱鏡検査：膀胱の左後壁に表面平滑な腫瘍を認めた。

画像所見：腹部CTにて、膀胱を外側より圧迫する病変を認めた。

臨床的にゼリー状物質が尿に混入することから粘液を産生する腫瘍が疑われた。鑑別としては膀胱腺癌、尿膜管癌、虫垂由来の腫瘍、大腸癌の浸潤・転移が考えられた。

消化器科的検査：下部消化管検査では、結腸にポリープを認めたが、病理組織学的には腺腫であった。

細胞診検査：自然尿の細胞診は陰性であった。細胞診標本中に出現している細胞量は少なく、炎症細胞と赤血球を背景に、尿路上皮細胞と扁平上皮細胞が出現していた。

初診時から1カ月半後、膀胱部分切除および膀胱に連続した嚢胞性病変の摘出術を行った。腫瘍は膀胱の左後壁にあり、尿膜管との連続性は認められなかった。

【肉眼的所見】

検体は部分切除された膀胱左後壁4.5×3.3×2.8cm大と膀胱に連続した嚢胞性病変12×8.5cmである(図1)。剖面では壁全体を占めるように白色、充実性の結節性病変を認めた。結節性病変内には粘液湖の形成が見られ、粘液が壁外の単房性の嚢胞へと連続して見られた。嚢胞性病変に関しては膀胱憩室の可能性が疑われた。

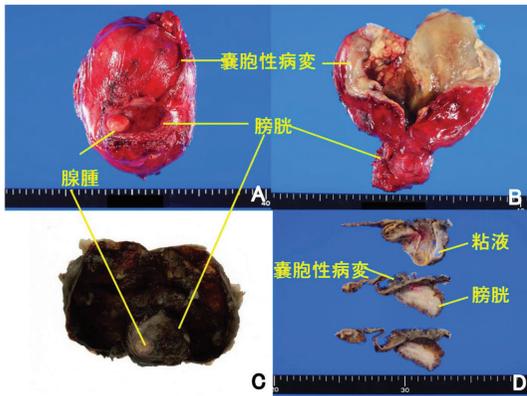


図1. 肉眼的所見

- Figure A. 前面から見たもの。
- Figure B. 背面から割を入れたもの。
- Figure C. 固定後の前面から見たもの。
- Figure D. 固定後の膀胱の断面図。

【組織学的所見】

組織学的所見を図2に示す。Figure Aは弱拡大での組織の全体像、Figure B～EはFigure Aの各部位の拡大像である。

粘膜の一部に粘液産生を示す大腸の上皮に類似した異型細胞の絨毛状増殖を認めた(図2Figure B)。

核は楕円形で大きさはほぼ等しく、基底部に並び極性は保たれており絨毛腺腫の組織像であった。

腺腫の下には粘液産生の減少した異型な上皮の腺管状増殖を認めた(図2Figure C)。核は腫大し基底部に並び極性は保たれているが、核縁の肥厚や明瞭な核小体を認めた。Figure Bで示した腺腫より異型は強いが、悪性とするほどの異型はなく、異型の増した腺腫の組織像であった。

Figure Cで示した異型の増加した腺腫の下には、大小不同や辺縁不整を示す腺管を認め、腺管内への異型な上皮の乳頭状増殖も見られた(図2Figure D)。核の極性は乱れ、核の腫大や大小不同、明瞭な核小体を伴い、細胞質の粘液産生が減少した腺癌であった。また腺癌周囲に粘液を認め、管状腺癌～粘液癌の組織像であった。

さらにFigure Dで示した腺癌の下には粘液湖が見られ、好塩基性の細胞質を有する細胞が粘液湖の辺縁を縁取るように配列するほか、粘液湖内に異型細胞が浮かぶ像も見られ、粘液癌の組織像であった(図2Figure E)。

PAS反応、アルシアン青染色では腺腫、腺癌のいずれも陽性であった。

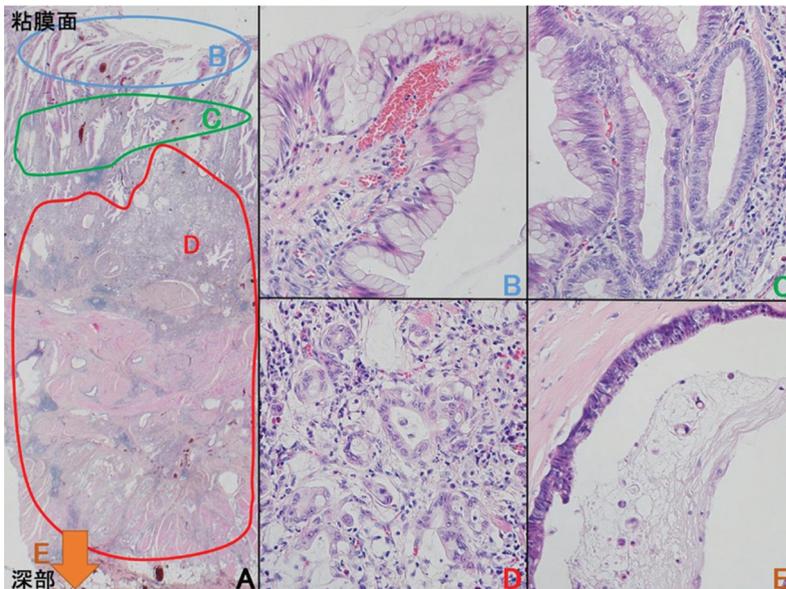


図2. 組織学的所見

- Figure A. 全体の弱拡大像。
- Figure B. Figure Aにおける強拡大像。
- Figure C. Figure Aにおける強拡大像。
- Figure D. Figure Aにおける強拡大像。
- Figure E. Figure Aにおける強拡大像。

【組織学的所見のまとめ】

本症例では、粘膜の一部に腺腫を認め、その下に腺腫から連続性に異型の増加した上皮が、腺管状に増殖して膀胱壁内を浸潤性に進展するとともに、多数の粘液湖の形成を認めた。このことより、腺腫の一部が癌化し管状腺癌～粘液癌として浸潤したと考えた。

【免疫組織化学的所見】

サイトケラチン (CK) 7、CK20の免疫染色を行った(図3)。CK7は腺腫、腺癌のいずれの細胞も陰性で、CK20はいずれも陽性であった。免疫組織化学的所見から、本症例では原発性膀胱腺癌と大腸癌の転移との鑑別ができなかったが、臨床的な検索から大腸癌は認められず、膀胱の腸型～粘液型腺癌と診断した。

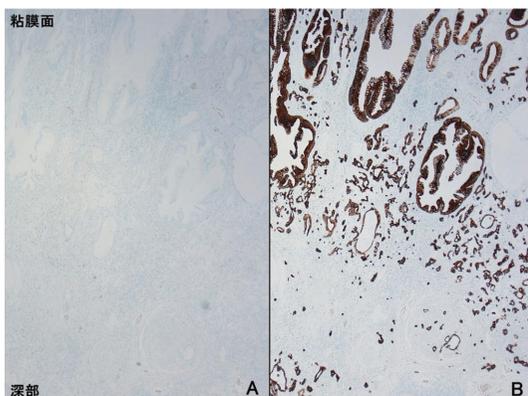


図3. 免疫組織化学的所見

Figure A. CK7

Figure B. CK20

【考察】

膀胱の腺癌は稀であり、膀胱癌全体の0.5～2%といわれている^{1) 2)}。報告では、膀胱原発腺癌の1/10または1/3が尿膜管由来であり、非尿膜管由来の頻度が高い^{1) 2)}。非尿膜管由来の膀胱原発腺癌の好発年齢は、尿膜管癌よりも10歳ほど高い60代～70代で男性優位である^{1) 2)}。Mostofiらの尿膜管癌の診断基準では腫瘍が膀胱頂部・前壁に存在することがあげられているが³⁾、今回の症例では腫瘍は膀胱の左後壁に存在しており、尿膜管との連続性もなく、尿膜管癌は否定的と考えた。

以前はcystitis glandularisが非尿膜管由来の前癌病変であるとの報告がなされていたが^{4) 5)}、その後正常膀胱粘膜にもcystitis glandularisをはじめとする増殖性膀胱炎が高率で認められるとの報告があり^{6) 7)}、増殖性膀胱炎が前癌病変かどうかは不明である。本症例では摘出標本中に増殖性膀胱炎の所見は認められなかった。

尿路系における腺腫と癌の併存は種々の報告があるが、Cheng L ら⁸⁾は23例中8症例で、Seibel JL ら⁹⁾は18例中12症例で腺腫と癌(上皮内癌を含む)が併存していたと報告している。したがって、腺腫は比較的高率に悪性病変を伴っており、腺腫が存在した場合には癌の有無の確認が必要である。

図1右下の膀胱断面図において、膀胱から嚢胞性病変が連続して見られるが、もともと憩室があって、そこに膀胱から癌が浸潤した可能性を考えた。しかしながら、自覚症状がなく腫瘍が進行してしまったため、嚢胞の被覆上皮や壁構造は確認できず、確定は困難であった。

本症例では尿細胞診が陰性であった。上記で示した図2の組織像のように、結合性の強い腺腫の細胞が膀胱粘膜にあり、癌細胞はその下を浸潤している。このため尿中に腺腫や腺癌の細胞が出現しなかったと考えられた。

組織像から大腸癌の転移との鑑別が必要と考えたので免疫染色を行った。しかし免疫染色では、CK7が陰性、CK20が陽性で、典型的な大腸癌の所見と同様の所見であった。原発性膀胱腺癌では、CK7およびCK20が半数以上で陽性になるとされているが^{10) 11)}、腸型の原発性膀胱腺癌は大腸癌と免疫組織化学的に類似するとの報告もある¹²⁾。このことから、CK7とCK20の免疫染色の組み合わせだけでは、膀胱原発腺癌と大腸癌の鑑別には必ずしも十分ではない。原発性膀胱腺癌と大腸癌の鑑別として有用なマーカーには、トロンボモジュリン、 β -カテニンが報告されているが¹⁰⁾、詳細な病理学的な検索に加えて臨床的な検索も必要と考えられた。

【結語】

腺腫と腺癌が併存した稀な原発性膀胱腺癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。本症例では、腺腫が癌の発生に関与しており、

腺腫が悪性転化する可能性が示唆された。したがって、腺腫と診断された症例でも癌が存在している可能性もあり、癌の有無の確認が必要と考えられた。また、術後11ヶ月となるが、経過は良好である。

【謝辞】

本症例報告にあたりご指導賜りました、当院病理診断科の窪澤仁先生および泌尿器科の松本精宏先生に深く感謝いたします。

【参考文献】

- 1) Dadhania V et al: Adenocarcinoma of the urinary bladder. *Am J Clin Exp Urol* 3:51-63, 2015.
- 2) Wright JL et al : Differences in survival among patients with urachal and nonurachal adenocarcinomas of the bladder. *Cancer* 107:721-728, 2006.
- 3) Mostofi FK et al : Mucous adenocarcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 8:741-758, 1955.
- 4) Kittredge WE et al : Adenocarcinoma of the bladder associated with cystitis glandularis : A case report. *J Urol* 91:145-150, 1964.
- 5) Shaw JL et al : Transition of cystitis glandularis to primary adenocarcinoma of the bladder. *J Urol* 79: 815-822, 1958.
- 6) Ito N et al : Lesions of the urinary bladder epithelium in 125 autopsy cases. *Acta Pathol Jpn* 31 : 545-557, 1981.
- 7) Wiener DP et al : The prevalence and signification of Brunn's nests, cystitis cystica and squamous metaplasia in normal bladders. *J. Urol* 122:317-321, 1979.
- 8) Cheng L et al : Villous adenoma of the urinary tract: a report of 23 cases, including 8 with coexistent adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 23: 764-771, 1999.
- 9) Seibel JL et al : Villous adenoma of the urinary tract: a lesion frequently associated with malignancy. *Hum Pathol* 33: 236-241, 2002.
- 10) Wang HL et al : Immunohistochemical distinction between primary adenocarcinoma of the bladder and secondary colorectal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 25:1380-1387, 2001.
- 11) Raspollini MR et al : Immunohistochemistry in

the differential diagnosis between primary and secondary intestinal adenocarcinoma of the urinary bladder. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 13: 358-62, 2005.

- 12) Eissa SS et al : Primary enteric-type adenocarcinomas of the urinary bladder are histogenetically analogous to colorectal carcinomas: Immunohistochemical evaluation of 109 cases. *J of Advanced Research* 1:151-156, 2010.

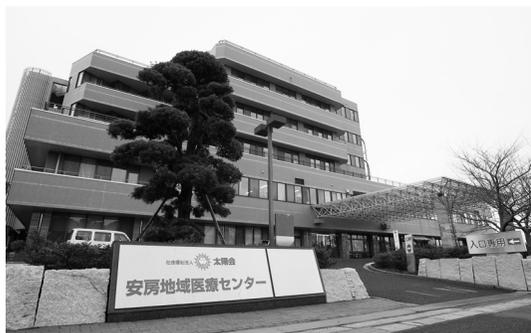
社会福祉法人太陽会 安房地域医療センター

今回の施設紹介は、社会福祉法人太陽会 安房地域医療センターです。早春の一日、訪問した私たちは、検査室だけでなく病院内を見学させていただき、お話を伺う事ができました。

安房地域医療センターの開設は平成20年ですが、安房医師会病院からの50年を超える歴史ある病院です。館山駅から東へ車で10分程の国道沿いに、6階建ての本館に3階建ての救急棟がつながるように建っています。

広い来院者用駐車場、検診バス車庫、道路を挟んで保育施設、菜の花に囲まれたヘリポート、さらにその先には看護師を養成する安房医療福祉専門学校と、充実した施設が揃っています。

病院の前にはたくさんの桜の木が植えられており、花の時期はさぞ見事なことだと思います。



<病院概要>

病床数	149床
診療科目	21科
認定	災害拠点病院、救急告示病院 臨床研修病院(協力型)

平成24年に救急センターがオープンし、365日24時間体制で南房総地域の2次救急医療を担っています。また、前身の医師会病院から引き続いて、数々の健診事業、がん検診事業にも取り組んでいます。

さらに無料低額診療制度を導入しており、南房総地域の医療、社会を支えている病院です。

外部評価としては、IS09001認証と病院機能評価認定を取得しています。



<医療技術部 臨床検査室>

医療技術部に所属する臨床検査室は、生化学・血清部門、血液・一般部門、輸血部門、病理部門、細菌部門、生理部門に分かれており、検査事務等を含め30名のスタッフで構成されています。救急、超音波検査の対応強化のために、グループ病院である亀田総合病院から3名の検査技師が出向されているそうです。

臨床検査室は本館2階に、生理検査室は外来採血室と共に1階の外来診察室の近くにありました。



<生理検査室>

本館一階 外来診察室が並ぶ直ぐ近くに生理検査室があります。6名の検査技師の他、超音波検査はそれぞれ専門とする技師が3~4名ずつ加わって担当されていて、充実した体制だと感じました。臨床検査室責任者である鈴木室長も超音波検査士であり、腹部超音波を担当されているとのことでした。各検査室には、機器やシステムが整理されて並べられていました。

現診療体制に変わり、特に生理検査数が大幅に増加しているとの事でした。更に拡充されたいそうです。

検査室と繋がって循環器診療室があり、急変時にも速やかな対応が取れるよう連携されていました。



<外来採血室>

生理検査室と繋がって外来採血室があり、採血管発行装置と3つの採血ブースがありました。

採血業務も臨床検査室が管理しており、検査技師が交代で担当しています。外来患者数の増加で、手狭になったとの事ですが、採血が集中する時間帯も工夫して対応しているそうです。



採血後の検体は、ダムウェーター（検体搬送用リフト）で2階の検査室へ搬送していました。



<臨床検査室(検体検査部門)>

本館2階が臨床検査室であり、手前に検査事務室、採血室、奥が広い検体検査スペースになっています。

◇採血について

臨床検査室の隣が健康診断部になり、2階の採血室では主に健康診断や人間ドック受診者の採血をされているそうです。

また、朝の病棟採血も臨床検査室が担当しており、翌朝の採血管の準備をされていました。院内採血の大半を検査技師が対応する事で、診療側からの採血に関する問い合わせや、採血管の誤りなどのトラブルは殆ど無いそうです。

毎朝6時半から4~5名で3病棟の採血を実施しているとの事です。9時までには結果報告が完了しているそうで、迅速な検査体制に驚嘆しました。

◇検体検査室

1階採血室からダムウェーターで搬送された検体は、直ちに中央のコーナーで受付仕分けができるレ

アウトになっています。リフトの隣には、気送管（検体搬送用のエアシューター）があり、各病棟や救急棟と繋がっていました。



検体受付コーナーを囲むように、分野毎に検査機器が配置されています。各検査機器は常用となるメイン装置と夜間検査でも使用する機器が組み合わされています。

各検査の担当は、血液・一般検査・輸血検査は7名、生化学・血清検査は5名で対応されているようですが、担当分野が重複されている方も多く、協力し合いながら進めているとの事です。

日当直時間帯もほぼ同じ検査項目の実施が可能となっているようで、機器の配置と併せて365日24時間体制で救急を担っている責務を感じました。

検体受付コーナーのすぐ前は、血液学分野であり、自動血球分析装置XN2000、XP30、血液凝固測定装置CA1500、血液ガス分析装置などが揃えられていました。作業動線も配慮されていると思いました。



血液学の隣は生化学分野であり、Labospect008、Labospect006の2台の分析装置が無停電装置に、更に1台は非常用電源に繋がっていました。災害など

の非常時でも検査を止めない姿勢が伺えました。血糖分析装置、HbA1c測定装置2台、電気泳動装置等、多くの分析装置が稼働していました。



生化学分野に続いて血清学分野があり、免疫測定装置Architect2台で、感染症、腫瘍マーカー、ホルモン、血中薬物等の多くの検査を実施していました。



血清分野の隣が輸血検査分野となっています。血液型、交差適合試験など全ての検査をマニュアルで実施しているそうです。また保存血管理や検査台帳管理も細かく実施されていました。

検査技師の負荷を考慮して、自動機器の導入を考えているとお聴きしました。

輸血検査の隣が一般検査分野であり、ちょうど検体受付コーナーの前になります。2階の採尿室からは直接、1階の採尿室からはダムウォーターを通じて検体を直ぐに受け取れるレイアウトになっています。尿分析装置US2200、顕微鏡の他、便潜血検査

OCセンサーが配置されていました。特に住民検診での検査が多いとの事です。



◇病理検査 細胞診検査室

病理検査室は自動染色装置の他、各機器が整然と並んでいます。作業台には自動換気装置が取り付けられており、ホルマリン対策も考慮されていました。

細胞診検査室は、顕微鏡が並ぶスペースは区切られており、集中して鏡検できるよう配慮されたレイアウトだと思いました。

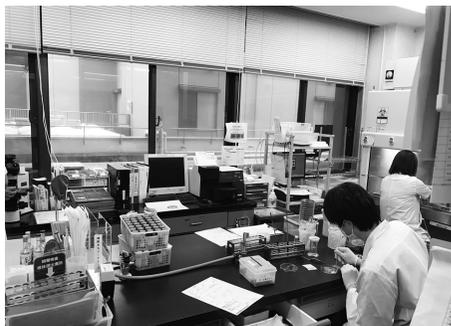
病理検査は4名で担当されており、3名の方が細胞検査士を取得しているそうです。剖検は亀田総合病院と協力して実施する場合もあるそうです。



◇細菌検査室

検査室の奥が細菌検査室です。検査数が増加している分野だそうです。現在は3名で全ての検査をマニュアルで実施しているそうで、大変さが伺えました。早く自動化を進めて、更に感染症検査を強化したいとお話でした。

また、毎週木曜日の朝7時半から、医師(主に研修医)対象にグラム染色の研修を実施しているそうで、細菌検査室の重要な仕事の一つとなっています。



＜救急検査＞

救急棟1階の救急センターへは、4名の検査技師が交代で常駐して業務に就いています。



心電図測定などの検査の他、点滴採血や迅速検査の検体採取。看護師や看護助手など他のスタッフへの血液ガスを含めた血液検体や、迅速検査などの検体の取り扱いの指導を行っているそうです。

また、JPTECプロバイダーやAHA BLSプロバイダー等の資格を取得し、積極的に患者搬送や心肺停止患者の対応なども実施しているとの事でした。



急変対応については救急検査チームだけでなく検査室全員が取り組んでおり、患者急変のコールの際には駆けつけるそうです。早朝採血時での対応事例などを伺いました。

<見学を終えて>

今回、特に素晴らしいと感じた事は、検査室の皆さまが積極的に病院各部門と連携している姿です。チーム医療の一員として意識の高さ、使命感をもった取り組みに感激しました。

また、多くの資格取得にもチャレンジされているとの事でした。その資格が仕事に活かされていると感じました。検体採取講習にも前向きであり、受講率も高いとお聴きました。

2次救急病院として、昼夜問わず万全の体制で救急患者を受け入れているとの事です。鈴木室長からは、実は救急とは思えない患者も……とのお話もありましたが、それは地域の方々に信頼されている証だと思います。重責を担っている自信を感じました。まさに病院のお名前通り、全員で地域の医療に取り組み、地域を守る病院そして検査室だと感じました。

最後になりましたが、大変お忙しい時間にご丁寧

な案内をいただきました。検査室室長鈴木様、千臨技の小林理事、各部門の皆様には、心よりお礼を申し上げます。

ありがとうございました。

検査室皆様の更なるご活躍を祈念いたします。



安房地域医療センター検査室の皆様

臨床検査情報システム研究班

君津中央病院 臨床検査科
淵上 孝一

平成28、29年度班長の淵上です。今回は、「臨床検査情報システム研究班」を紹介します。年間の活動としては、研修会の開催がメインの活動となっています。情報システムという検査項目はなく、千臨技サーベイを担当していない点で他の研究班と異なっておりますが、日常業務に直結する実用的な分野です。

最近の研修会では、分析装置を支えるシステムについて取り上げました。検査室では、臨床検査情報システム(LIS)と分析装置をオンラインすることにより、測定値、コントロール値、基準範囲、採血管情報、患者情報などの検査データの管理をしています。これだけでも大変便利ですが、さらにその分析装置をサポートするための専用のシステムもあります。例えば、院内にある複数のPOCTを一括管理できれば精度管理をしやすいですし、装置状態の情報をリアルタイムにサポートセンターと共有できれば異常が表面化する前に解決できます。そのような仕組みや活用法を知ることは、日常業務を効率良く進めていくために役立ちます。このようなテーマで難しいのは、その装置やシステムを持たない施設の方には、関係のない話になってしまうかもしれませんが、そのバランスが難しいところですが、参加して良かったと感じてもらえるような研修会にするよう努力しています。

当研究班は6名で活動しています。日常業務で情報システムを専門としている班員はおりませんが、他の研究班でも活動しており、研修会に対しては自由な発想を持っています。狭義で臨床検査情報システムというと、いわゆるLISのことですが、それだけでは取り上げる話題が少なくなってしまうので、

他の研究班の領域と重なってしまうこともありますが、情報システムという枠を難しく考えずに気になる話題を取り入れていきたいと思っています。メンバーは、副班長の山本さん(帝京大学ちば総合医療センター)、秦さん(東京歯科大学千葉病院)、上野さん(玄々堂君津病院)、末吉さん(千葉県がんセンター)、興津さん(千葉県こども病院)、淵上(君津中央病院)です。これからも検査室をより良くしていく研修会を考えていきたいと思っていますので、よろしくをお願いします。

