

# 千臨技会誌

Journal of Chiba Association of Medical Technologists

2025年号

通巻 145

## 目次

会費納入手続きのお願い

[会長あいさつ]	千臨技会誌発刊にあたって	布施 義也	1
[総説]	臨床化学測定法の研究とその検査試薬の開発	大澤 進	2
[研究班活動]	生化学検査における測定前処理が検査値に与える影響	河野 正臣	9
	SARS-CoV-2遺伝子検査機器調査報告	加地 大樹	16
	当院におけるNST活動と臨床検査技師の関りについて ～プレアルブミン導入と運用～	中島 彩	20
[研究]	心臓血管手術後の <i>Mycobacterium wolinskyi</i> による手術部位感染の1例	酒井 和哉	25
	尿沈渣中の薬剤結晶の検出が急性腎障害の早期発見に繋がった1症例	菅谷 陸	32
[投稿規程]	38		
[編集後記]	40		



一般社団法人 千葉県臨床検査技師会

# HISCL 試薬 婦人科疾患の診断・治療や不妊治療への貢献

性腺ホルモン項目を試薬ポートフォリオに加えることで、検査室の幅広いニーズにお応えするとともに検査の効率化に寄与し、患者様の負担軽減と適切な治療の実現にむけ貢献します。

全項目  
50テスト  
包装

## HISCL™ 性腺ホルモン関連試薬

製造販売元：株式会社カイノス

血液検査用ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンキット

### HISCL™ HCG試薬

体外診断用医薬品 製造販売届出番号：13A2X00078000033

血液検査用黄体形成ホルモンキット

### HISCL™ LH試薬

体外診断用医薬品 製造販売届出番号：13E1X80078003003

血液検査用卵胞刺激ホルモンキット

### HISCL™ FSH試薬

体外診断用医薬品 製造販売届出番号：13E1X80078003002

血液検査用プロラクチンキット

### HISCL™ プロラクチン試薬

体外診断用医薬品 製造販売届出番号：13E1X80078003001

エストラジオールキット

### HISCL™ エストラジオール試薬

体外診断用医薬品 製造販売届出番号：13E1X80078003005

プロジェステロンキット

### HISCL™ プロゲステロン試薬

体外診断用医薬品 製造販売届出番号：13E1X80078003006

血液検査用テストステロンキット

### HISCL™ テストステロン試薬

体外診断用医薬品 製造販売届出番号：13E1X80078003004

HISCLシリーズを用いて、婦人科疾患の診断・治療や不妊治療に有用な血液中ホルモン量を微量検体かつ、反応時間約17分の迅速測定が可能です。

#### 全自動免疫測定装置 HISCL™-800

医療機器製造販売届出番号：  
28B1X10014000012



#### 全自動免疫測定装置 HISCL™-5000

医療機器製造販売届出番号：  
28B1X10014000011



製造販売元

### シスメックス株式会社

(お問い合わせ先)

支店 仙台 022-722-1710	北関東 048-600-3888	東京 03-5434-8550	名古屋 052-957-3821	大阪 06-6341-6601	広島 082-248-9070	福岡 092-687-5380
営業所 札幌 011-700-1090	盛岡 019-654-3331	長野 0263-31-8180	新潟 025-243-6266	千葉 043-297-2701	横浜 045-640-5710	静岡 054-287-1707
金沢 076-221-9363	京都 075-255-1871	神戸 078-251-5331	高松 087-823-5801	岡山 086-224-2605	鹿児島 099-222-2788	



注：当製品のサイズと適用範囲は規格により異なります。  
詳細は [www.sysmex.com](http://www.sysmex.com) の E0105050006 を参照。  
Note: Scope of sites and kits lists vary depending on the standard.  
For details, refer to the E0105050006 at [www.sysmex.com](http://www.sysmex.com).

cobas®

Roche



生化学・免疫統合型分析装置

## cobas pro

新たな分析ユニットで、cobasがcobasを超えていく。

**Simple, Stress-free, Sustainable**で検査をつなぐ

cobas proに生化学分析ユニット「cobas c 703」と電解質分析ユニット「cobas ISE neo」が加わり、多検体高速処理の実現により大規模検査室にまで対応。20種類以上の連結パターンから検査現場のニーズに合わせて最適なものを選択でき、標準化された試薬・消耗品により、変化に強い持続可能な検査の実現を目指します。検査技師の皆さまへの負担が増していく中で、より臨床に近い仕事に集中できる、次世代の生化学・免疫統合型分析装置が、いま、あなたの検査室へ。



販売名: cobas pro 製造販売届出番号: 13B1X00201000081

ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社  
<https://www.roche-diagnostics.jp>  
☎ 0120-600-152

[diagnostics.roche.com](https://diagnostics.roche.com)

**FUJIFILM**  
Value from Innovation

スピードが  
新たな価値を  
創造する

測定時間 全項目

約 **10** 分



処理能力  
180テスト/時間

同時測定項目数  
最大 36 項目

測定可能項目

腫瘍マーカー  
甲状腺・副甲状腺  
糖尿病・高血圧  
婦人科疾患  
ウイルス感染症  
心疾患  
その他

自動化学発光酵素免疫分析装置

**Accuraseed SG 720**

一般的名称：免疫発光測定装置  
医療機器届出番号：14B1X10022000134

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)

製造販売業者  
富士フイルム株式会社

# HITACHI



診断データの効果的な  
治療への活用方法とは？

治療に効果的な診断技術とは？

私たちは一人ひとりに必要な診断・治療方法の確立をめざして、  
最先端の分析・自動化技術と治療技術、デジタルの融合により、  
ヘルスケア領域に新たな価値を提供していきます。

日立自動分析装置  
**LABOSPECT 008 α**



本写真は2モジュール構成です。  
製造販売届出番号:13B1X10436000041

日立自動分析装置  
**LABOSPECT 006**



製造販売届出番号:13B1X10436000038

日立自動分析装置  
**LABOSPECT 006 α**



製造販売届出番号:13B1X10436000043

日立自動分析装置  
**3500**



製造販売届出番号:13B1X10436000042

日立検体検査自動化システム  
**LABOSPECT TS**



検体前処理モジュールシステム  
**LabFLEX 3500 II**



検体前処理分注装置  
**LabFLEX 2600G**



日立自動分析装置  
**3100**



製造販売届出番号:13B1X10436000040

製品情報



## Innovating Healthcare, Embracing the Future

株式会社 日立ハイテク

ヘルスケア事業統括本部 〒105-6409 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門ヒルズ ビジネスタワー  
お客様サポートセンター 03-3504-7211  
北海道(札幌) 東北(仙台) 中部(名古屋) 関西(大阪) 九州(福岡)

生化学免疫自動分析装置

**Atellica CI1900**

# Addresses big challenges- all in a compact 1.9m<sup>2</sup> footprint

[www.siemens-healthineers.com/jp](http://www.siemens-healthineers.com/jp)

**Control  
Simplicity  
Better Outcomes**



Atellica CI1900は、限られた時間、スペースを有効活用し、  
効率的な診療にも貢献します。

**SIEMENS**  
Healthineers



**Abbott**

## IT'S MORE THAN A TEST. 検査の、その先を見つめる。

的確な検査は、適切な治療につながる

異なる疾患背景を持ち、治療方法も多様な心不全だからこそ  
私たちは、心不全診療の重要な検査であるBNPとNT-proBNPの  
2つをお届けすることで、心不全患者さんの治療をサポートします

病気と闘う患者さんが治療に専念できるように人生に自信と希望を  
持ちつづけるために私たちは検査で心不全と向き合います

それが私たちの使命です



**アボットジャパン合同会社** 診断薬・機器事業部

〒108-6305 東京都港区三田3-5-27 住友不動産三田ツインビル西館  
TEL. 03-4555-1000 URL: <http://www.abbott.co.jp>

©2024 Abbott. All rights reserved. All trademarks referenced are trademarks of either the Abbott group of companies or their respective owners. Any photos displayed are for illustrative purposes only. Any person depicted in such photos may be a model. ADD-149820-JAP-JA 4/24

販売名 Alera NT-proBNP・アボット  
製造販売認証番号 231AIEZX00001000  
製造販売業者 アボット ダイアグノスティクス メディカル株式会社  
販売業者 アボットジャパン合同会社

## リポ蛋白(a)キット

## Lp(a)-ラテックス「生研」

## 特徴

- ラテックス凝集免疫比濁法により、汎用自動分析装置にて測定可能です。
- 血清、血漿（ヘパリン、EDTA、クエン酸ナトリウム）が使用可能です。

## 測定範囲

- 0.5～80.0mg/dL  
ただし、測定上限はLp(a)標準品のロットにより多少異なります。

## 包装単位

## ● Lp(a)-ラテックス「生研」

統一商品番号	内容及び包装	適用機種等
609014	緩衝液 40mL×1本 ラテックス浮遊液 25mL×1本	キャノン Accute用
609021	緩衝液 40mL×1本 ラテックス浮遊液 20mL×1本	キャノン用

貯蔵方法：遮光して2～10℃に保存 有効期間：2年

※上記以外の機種で使用する場合は【問い合わせ先】までお問い合わせください。

## 別売品

## ● Lp(a)標準品

統一商品番号	製品名	内容及び包装	備考
609045	Lp(a)標準品	1mL用×1本×5濃度	凍結乾燥品

貯蔵方法：遮光して2～10℃に保存 有効期間：1年

## ● Lp(a)コントロール血清

統一商品番号	製品名	内容及び包装	備考
609069	Lp(a)コントロール血清N	1mL用×5本	凍結乾燥品・ 正常域
609052	Lp(a)コントロール血清AN	1mL用×5本	凍結乾燥品・ 異常域

貯蔵方法：遮光して2～10℃に保存 有効期間：2年

デンカ株式会社

【問い合わせ先】 試薬学術担当

〒103-8338 東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-206-072 受付時間 9:00～17:00(土日祝日・弊社休業日を除く)



# 会費納入手続きのお願い

会員の皆さまへ

一般社団法人 千葉県臨床検査技師会

- ★ 年会費の有効期間は4月から翌年の3月までです。
- ★ 会費は振替口座の登録により自動引き落としされます。

## 1. 継続会員の方

既に、振替口座を登録されている方は、本年度の年会費（日臨技 10,000 円＋千臨技 4,000 円）が自動引き落としされます。併せて、保険料を日臨技が負担し、「臨床検査技師賠償責任保険」ならびに「会務中（技師会に関連する行事を含む）の傷害保険」が、すべての会員の皆さまに付与されます。自動引き落としは例年2月末日前後になります。

**未だ振替口座の登録をされていない会員は、日臨技ホームページから登録の手続きをお願いします。**

## 2. 入会・退会・会員情報の変更

入会・退会・会員情報の変更をされる方は、日臨技・会員専用ページから行ってください。同ページから申請できない方は申請用紙をダウンロードして日臨技へ郵送ください。

### ① 新入会・再入会の方

新入会、再入会を希望される方は、日臨技で手続きください。

入金確認をもって、登録完了となります。詳細は日臨技ホームページにて確認ください。

### ② 退会される方

退会を希望される方は、会員異動届（退会届）を日臨技へ提出ください。令和8年1月下旬までに退会申請がされない場合、令和8年度会費が口座から引き落とされます。

JAMTIS（日臨技会員管理システム）上での申請も可能です。また、退会申請については期日の指定（例：令和7年度末、令和8年3月31日など）も可能です。

### ③ 会員情報の変更をされる方

JAMTIS の情報が千臨技会員名簿に反映されますので、氏名・自宅住所・勤務先・所属技師会・口座など変更があった場合は、必ず手続きください。（郵送物等が届かなくなることがあります）

## 3. 領収書について

領収書が必要な方は日臨技ホームページへアクセスして各自で発行ください。

## 4. 各種手続きの申請

各種手続きの申請は、日臨技または千臨技ホームページから行ってください。

日臨技：<https://www.jamt.or.jp/information/official/shinsei/taikai.html>

〈会費・退会手続き〉

千臨技：[https://www.chiringi.or.jp/?page\\_id=962](https://www.chiringi.or.jp/?page_id=962) 〈千臨技とは⇒各種手続き〉

〈書類の郵送先〉 〒143-0016 東京都大田区大森北4丁目10番7号

一般社団法人 日本臨床衛生検査技師会 宛

## 5. お問い合わせ先

各種手続きについて：一般社団法人 日本臨床衛生検査技師会 03-3768-4722

口座登録等について：株式会社 メディックプランニングオフィス 0120-61-0020

その他について：一般社団法人 千葉県臨床検査技師会 043-265-9644

（千臨技事務局の対応は月～金曜日、10時～13時です）

## 千臨技会誌発刊にあたって

一般社団法人 千葉県臨床検査技師会  
会長 布施 義也

-----

会員の皆様には、平素より一般社団法人千葉県臨床検査技師会の運営ならびに活動に対し、格別のご理解とご協力を賜り、心より御礼申し上げます。

このたび、令和7年度千臨技会誌（通巻145号）を発刊するにあたり、ご挨拶申し上げます。

本号は、千臨技会誌として新たな節目となる号でございます。これまで長年にわたり紙媒体として発行してまいりました本会誌は、本号より電子媒体（WEB版）へ移行いたしました。近年の社会環境の変化に伴い、情報の伝達手段は大きく変化しており、迅速性、利便性、持続可能性の観点から、会誌の電子化は本会にとって重要な転換であると考えております。

電子化により、会員の皆様は時間や場所を問わず会誌を閲覧することが可能となり、必要な情報へより迅速にアクセスできるようになります。また、過去の記録の蓄積と活用が容易となることで、学術活動や日常業務への一層の貢献が期待されます。本会といたしましては、限られた資源を有効に活用しながら、会員の皆様にとって有益な情報を継続的かつ効果的に提供できる体制を構築してまいります。

臨床検査を取り巻く環境は、医療の高度化や技術革新の進展とともに、ますます変化の速度を増しております。そのような中で、本会誌は、研究成果や症例報告、研究班活動報告などを通じて、知識と経験を共有し、会員相互の研鑽を支える重要な役割を担っております。会員の皆様が日々の業務の中で得られた知見や成果を積極的に発信し共有することは、本会の発展のみならず、臨床検査分野全体の質の向上にも寄与するものであると確信しております。

また、本会は今後、会誌に限らず様々な方法と手段を用い、会員の皆様への情報発信の充実と、相互の意見交換の機会の拡充に努めてまいります。情報を「届ける」だけでなく、「つながり、共有し、発展させる」ことのできる組織として、時代に即した運営を進めていく所存でございます。

本会誌の発刊にあたり、多大なるご尽力をいただきました会誌編集委員会の皆様、貴重な論文・報告をご投稿いただきました会員の皆様、そして本誌の発行に関わってくださったすべての皆様に、深く感謝申し上げます。

今後とも、本会の活動に対しまして、変わらぬご理解とご協力を賜りますようお願い申し上げます。

（令和8年2月）

## 臨床化学測定法の研究とその検査試薬の開発

元国際医療福祉大学医学検査学科  
教授 大 澤 進

最初に自己紹介をします。昭和54年に千葉大学医学部附属病院検査部に就職後、平成3年に臨床検査技師長、そして平成16年に九州大学医学部保健学科検査技術科学分野の教授、定年後に成田市の国際医療福祉大学の医学検査学科の立ち上げと学科長を務めて、4年後に退職して現在に至ります。

夜間の検査技師養成学校を卒業した後、勤務していた東京都稲城市立病院の女性技師長の勧めもあり夜間の理科大に進学します。その後、職場は東京都共催組合青山病院検査科に移籍しました。その頃、技師学校と理科大の先輩である前畑英介氏（故人）は三井記念病院検査科（技師長は理科大卒の中 甫先輩）で研究職として勤務し、遊離脂肪酸の測定試薬開発<sup>1)</sup>とその製品化で業績を挙げていました。

### 1. 化学反応の指導と検討

前畑先輩から総脂質の化学的測定法についての検討を指導していただきました。この化学的測定法は硫酸で血清を加熱して、その加熱後の試料に酢酸に溶解したバニリンを混合するとピンク色に発色するSulpho-Phospho-Vanillin (SPV) 反応<sup>2)</sup>です。

この当時、コレステロールと中性脂肪は測定できましたがリン脂質は測定できないため総脂質を測定して間接的にリン脂質を求めておりました。このSPV反応の各反応段階での特性を調べる実験を指導していただきました。強酸で血清を加熱す

る時の酸の種類、その加熱温度と時間の関係、加熱後試料とバニリンの発色反応ではバニリンの溶媒としての酸（硫酸、塩酸、硝酸、酢酸）による反応性の差異、そしてバニリン類似の芳香族化合物の呈色反応を調べることでした。

脂質を硫酸で加熱することで炭素-炭素の二重結合が乖離してカルボニウムイオンが生成、バニリンのアルデヒド基と結合してピンクに発色すると予想した化学反応（図1）で、この反応に関与する因子を種々の条件で調べることで化学的呈色反応を理解することができ、貴重な経験と初めての論文投稿<sup>3)</sup>になりました。

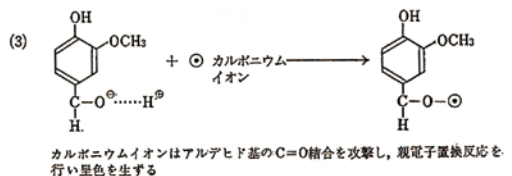
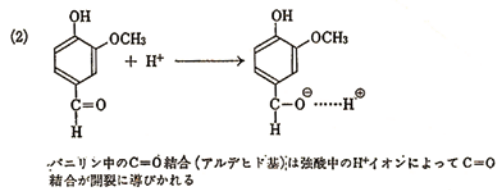
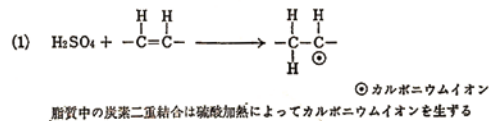


図1 予想したSulfo-phospho-vanillin反応

化学反応の各段階の反応条件について検討することで化学測定法の原理と検討方法を理解できました。

## 2. 酵素的測定法の挑戦

化学反応を解析する手順を体験できたので、酵素的測定についても検討したく、中先生（当時千葉大降矢 震教授の研究室で博士課程在籍中）に酵素の特性の検討方法を教えて貰います。その当時、酵素的測定法が始まる時代で、ブドウ糖の酵素法はGlucose oxidase (GOD) で生成する過酸化水素をperoxidase (POD) と4-アミノアンチピリン・フェノールで酸化縮合発色（赤色）する方法でした（図2）。当時の慶応大学病院臨床病理の管野 剛（故人）先生（後に浜松医大検査部教授）の講演でGOD/POD/4-アミノアンチピリンとフェノールでの縮合赤色発色（500nm）では、溶血やビリルビンの色調による干渉を指摘しておりました。その当時の試薬は一試薬系なので、現在のように二試薬系での検体盲検が取れません。

そこで私は500nmより長波長に発色させれば良いと考えました。渋谷の本屋で発色に関連する本を購入して勉強しました。4-アミノアンチピリンと検査室にあった各種ベンゼン核を持つ試薬を混合して、酸化剤として過ヨウ素酸試薬（PODの代わり）で酸化発色させると黄色から赤、青、緑の各種発色が現れました。

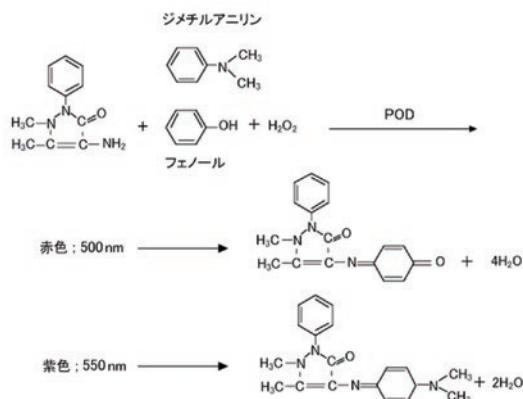


図2 4-アミノアンチピリンと芳香族化合物の酸化縮合発色

SPV反応実験と同じように反応に関与する関連物質を種々変えて呈色反応を調べた訳で、最初の実験方法の習得が役にたちました。この実験の結果から560nm（紫色）に発色する試薬として、4-アミノアンチピリンとジメチルアニリンの発色試薬による酵素試薬を作製し、呈色感度も高く、溶血やビリルビンの色調影響も低減する測定系（図3）を完成させました<sup>4)</sup>。この測定法を試薬メーカーのヤトロン社（現在カイノス）の営業マン（豊田浩一さん）が目目してくれ、試薬開発部門で特許申請をしてくれました。特許は審査判定までに2年ほど係りますので、その間試薬売り上げの5%をロイヤルティーとして拝受しました。毎月3～6万程度頂きました。その当時に給与が12万程度でしたので将来の住宅購入資金として貯金しました。その後、コレステロール酵素法にも利用するとのことので一時金として驚愕の100万を貰い、半分を貯金して残りの金額で新車への乗り換えに利用。

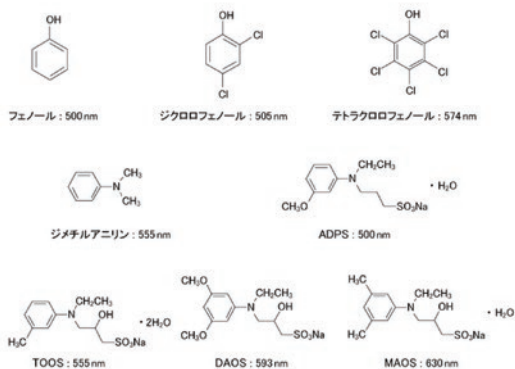


図3 4-アミノアンチピリンと酸化縮合発色する芳香族化合物

この頃は酵素的測定法開発の創生期であり、コレステロールオキシダーゼ酵素を長瀬産業（旭化成ファーマ酵素部門を吸収合併）から入手し、その基本的な酵素特性を調べました。酵素の至適pH、反応温度、基質特異性、金属イオンの影響、酵素純度（他酵素の混入）、他法との相関などの実験から酵素の特性や取り扱い方と実験

方法<sup>5)</sup>を学びました。

上記のペルオキシダーゼと4-アミノアンチピリンを利用した発色法は約5年後に同仁化学の玉奥らによって各種トリンダー試薬<sup>6)</sup>として市販化され、酵素法（ペルオキシダーゼ検出法）の普及と共に多くの臨床検査薬企業で利用されることとなります。

以上のように自分で新しい方法を研究開発すればお金になることが分かりました。しかし、2年後に私と同じ内容の発色試薬の特許が和光純薬工業から提出されており、結局は特許にはなりません。後に千葉大に移籍した時に尿タンパク測定法（ピロガロールレッド/Mo法）の開発で和光純薬から市販化されますが、その時の和光純薬の研究者が私より先に発色試薬の特許を取得した社員であることが後で分かります。

### 3. 尿酸直接定量法の検討

夜は理科大に通学しておりましたが、土曜日は半日勤務ですから大学が始まる前に、渋谷から飯田橋までの間に信濃町駅の近くに慶応大学医学部の図書館である「北里記念医学図書館」があります。自分の研究に役立つような海外の文献を調べ、コピーしてコツコツ翻訳などをしておりました。その文献（Clinical Chemistry）で尿酸の高感度測定法の文献を見つけました。Morinらの方法で尿酸の還元力で三価鉄イオンを二価イオンに還元してキレート試薬TPTZで青色に発色させる方法<sup>7)</sup>です。その当時の尿酸の酵素法はウリカーゼで過酸化水素を生成させ、カタラーゼでメタノールをホルムアルデヒドに変化して黄色化合物を発色させるハンチ反応を利用した影山法<sup>8)</sup>が支流でした。黄色発色（図4）なので検体盲検も測定して補正する必要がありました。しかし、発色には室温放置で1時間程度必要なため、効率的ではありませんでしたが唯一の酵素的測定法でした。

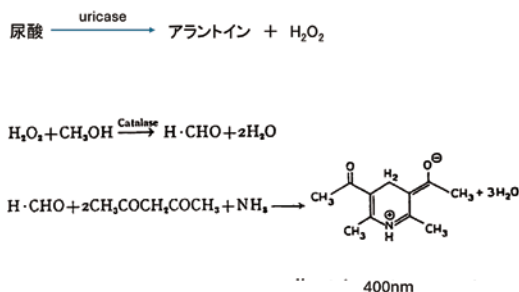


図4 影山法による尿酸の測定法

Morinらの方法は37°C、5分程度で測定でき、測定波長も590nm（青色）で溶血やビリルビンの色調の影響も少ない検出法です。しかし、還元法であるためビタミンCや還元型グルタチオンなどの血清中還元物質の影響を受けます。そこで、血清中の還元物質を壊す方法として色々な書物を調べるとCu<sup>2+</sup>イオンで分解でき、還元で生成するCu<sup>+</sup>は直ぐにCu<sup>2+</sup>に戻ることが分かりました。また銅イオンはTPTZと反応しません。その結果、改良した迅速な尿酸直接法として日本商事から市販化されました。この試薬の市販化や各種学会で発表したのが契機となり医学書院の雑誌「臨床検査」の「尿酸測定法の座談会」に招待<sup>9)</sup>され、自分の研究が広く認知されることになりました。

以上の経験から、化学反応の仕組みと解析方法、酵素の基本的な特性を調べる実験やその応用、そして特許を取得することの重要性を認識することになります。この青山病院時代には「アイデア発想法」や「パテント入門」、そして「アイデア発想が湧き出る本」などの複数の発想法の本を購入し、その考え方を学習して身につけたこととなります。

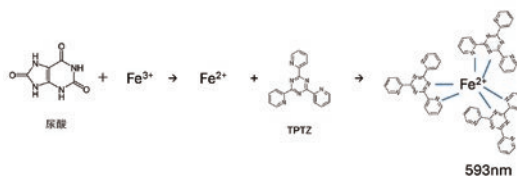


図5 鉄・TPTZによる尿酸の還元測定法

#### 4. 千葉大学医学部附属病院検査部への移籍

中先生（三井記念病院検査部）は千葉大で博士号取得の研究をしていた頃、昭和54年に千葉大検査部への移籍の話があり、青山病院検査部長（故人）に相談すると行くことはない、君が博士号取得の計画を知っているので私の母校の昭和大学臨床病理学教室で計画をしていると留意をされました。中先生にそのことを伝えて千葉大行きの辞退を伝えました。後日、千葉大の降矢 震教授と中先生が青山病院検査科に来られ、検査部長に私を譲ってほしいと来訪しました。私学の昭和大出身の検査科長は国立大教授が挨拶に来られたのでびっくり、この訪問により私は千葉大に移籍することになります。しかし、千葉大検査部に移籍すると生化学検査室の技師はほとんどが薬学出身の技師で夜の技師学校、夜の理科大で留年卒業の身の上であることから身が細る思いでした。千葉大移籍後に何回か元の青山病院に戻る夢を見ることになりました。

以上の経験から、化学反応の仕組みと解析方法、酵素の基本的な特性を調べる実験やその応用、そして特許を取得することの重要性を認識することになります。

#### 5. 尿タンパク測定法の開発

千葉大に移籍後、田口和子さん（千葉大から県立小児病院移籍で技師長：現在は退職）と日立の大型生化学自動分析装置（日立726型）のルーチン化の試薬検討を和光純薬工業のスタッフと共に行います。大型の日立726型生化学分析装置の導入は日大板橋病院、天理よろず病院と千葉大でした。千葉大の試薬の開発は和光純薬、そして自動分析装置の改良は日立の技術者が来訪し、種々の問題点や新規のイオン選択電極装置の開発と装置への導入を試しておりました。H726のルーチン化が完了した後、若い技師が入職してきましたので試薬開発の検討を考えておりました。

千葉県と東京都の合同の生化学研修会が開催され、当時の東京医科歯科大の芝教授が尿タンパク測定法の講演を聞きます。当時の測定法はKingsbury-Clark法<sup>10)</sup>であり、酸性条件下でスルホサリチル酸と蛋白の陽性荷電がイオン結合して白濁する方法です。芝先生が応用したCoomassie Brilliant Blue G-250 (CBB) の蛋白定量法<sup>11)</sup>は濁度でなく比色分析できる点で優れた方法でした。しかし、色素の分子内に6個のベンゼン環を持つため疎水性が強く、蛋白泳動の染色には適していましたが、検量線が高濃度で湾曲し、プラスチックセルに結合する欠点がありました。

そこでこれらの色素の欠点を補完する発色試薬があればと文献を探したところ、偶然に分析化学の英文投稿に大阪薬科大学の藤田芳一教授がピロガロールレッド（ベンゼン環が3つ）とモリブデン（Mo）の錯体による蛋白測定法<sup>12)</sup>を見つける事ができ、色素とMo錯体のベンゼン核数は合計6個でCBBと同じで、尚且つ水溶性である。早々に和光純薬の試薬開発の担当者に連絡するとMicro-TP試薬として市販化され、東大病院ではこの方法を日立726型自動分析装置に応用して、尿の生化学検査法を日常検査法として導入した。東大検査部勤務の渡辺さん（理科大同級生）がピロガロールレッド・Mo法としてClinical Chemistry<sup>13)</sup>に投稿掲載された。勿論、私も共著者であったが、海外への論文投稿の重要性を認識した。この方法は国際特許を取得しなかったため海外の試薬メーカーも商品化が行われ普及した。

ピロガロールレッド・Mo法に刺激を受けて、類似の測定法も開発した。その当時、検査部若手の吉崎英清さんにピロカテコールバイレッドとモリブデン、そしてタングステン錯体が蛋白と結合して、それぞれ600nmと643nmに発色した。種々の比較検討からピテカテコール・Mo法の定量特性が優れている結果<sup>14)</sup>であった。この論文は後に日臨技の会長賞を受賞

する。

その後、各種尿蛋白測定法の信頼性評価法が必要となり、私はHPLCで高分子蛋白を分離定量する尿タンパク定量の勧告法を技師会から提案し、日本臨床検査標準協議会（JCCLS）内に尿蛋白標準化委員会が設置され、検討が行われた。HPLC法は岩田会長名でClin Chim Acta<sup>15)</sup>に投稿して受理され、後に日本JCCLSの「尿蛋白測定勧告法」として承認された。

## 6. 血清カルシウム測定法の開発

千葉大でH726自動分析装置での測定で血清カルシウムの測定法はアルカリ性で測定するo-クレゾールコプレクソン法（O-CPC法）を利用していたが、反応液がアルカリ性（pH11）であるため、空気中の炭酸ガスを吸収してpHが変化する問題があった。試薬は室温放置で機器の試薬テーブルに乗せて、試薬ボトルにチューブを入れており、pH低下が起りやすかった。スタッフの風間 武や真々田賢司さんに各種カルシウムのキレート発色試薬の比較検討<sup>16)</sup>を行ってもらった。7種類のカルシウムの錯体化合物を検討した中に、空気中の炭酸ガスを吸収しない酸性領域で発色するメチルキシレノールブルー（MXB）があったが、分子内の-SO<sub>3</sub>イオンが蛋白と結合して発色するため最終的にアルカリ性で反応するメチルチモールブルー（MTB）を選択した。しかし、MTBの至適pHはo-CPCと同様の11.5であるが、o-CPC法での低濃度での湾曲は見られず、良好な直線性で測定波長も610nmと長波長であり、溶血や乳びの影響も低減された方法であり和光純薬工業から市販化された。投稿論文は日臨技の会長賞を受賞し、この方法は現在も市販化されている。その後、pH8で測定可能なアルセナゾIIIが市販化され、試薬のpH変化は低減されたが分子内に有毒物質のヒ素（As）が含まれていた（図6）。

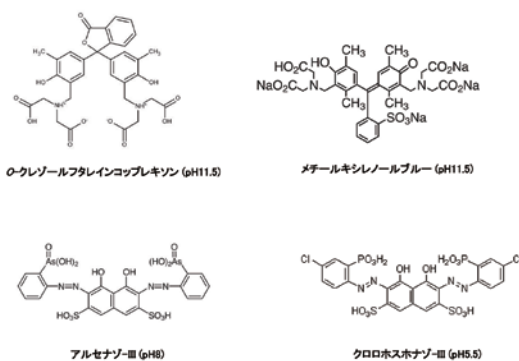


図6 各種カルシウムキレート試薬

その後、千葉大での酸性域でのキレート試薬であるクロロホスホナゾIIIの開発ができれば理想的なカルシウム測定試薬と考えていたので、九州大学に移籍して助教の外園栄作先生（現在は准教授）とpH5.5の酸性域で測定できるクロロホスホナゾIIIの開発<sup>17)</sup>を関東化学と共同で開発した。酸性中では蛋白は陽性荷電しているためクロロホスホナゾ分子内のスルホン基と結合して正誤差を生じる問題点があった。試薬中にアニオン型界面活性剤を添加して蛋白の影響を回避する事ができた。その後、造影剤のガドリウムが測定系に干渉することから関東化学ではガドリウムと結合し、測定系に影響しないキレート試薬の添加で改良が加えられた<sup>18)</sup>。最終的に酸性域で安定なカルシウム測定試薬の完成を得ることができた。

## 7. HDL-コレステロールの磁気吸着分離法と直接法へのアドバイスと製品化

総コレステロールの測定法は化学的測定法であるLiebermann-Burchard反応から1970年代には酵素的測定法が急速に普及した。その後、善玉コレステロール（HDL-C）と悪玉コレステロール（LDL-C）の分別定量が可能となった。初期の分別定量法はデキストラン硫酸と2価金属イオンを添加して、LDL-Cを凝集させ遠心分離し、上清のHDL-Cを測定する方法で生化学検査において唯一、全自動測定ができない項目であった。

検査部の講師をしていた飯田先生はLDL-Cを沈殿させる方法に磁石を利用したらとの考え、微細な磁気粒子にデキストラン硫酸を結合させて、LDL-Cの沈殿を試みたが上手くいかない。そこで磁石の微粒子を沈殿剤と一緒に入れたら沈殿物に磁石微粒子が取り込まれてLDL-Cを沈殿できるのでとの発想から、見事分離することができ、Clin Chim Actaに投稿掲載<sup>19)</sup>されます。この当時HDL-Cの直接法は開発されていませんので、日立製作所に装置内部に磁石を設置して、LDL-Cを磁力分離して、その上清を他のセルに分注してHDL-Cを測定する装置の特許申請をすることになり、日立との話し合いを千葉大で行いました。日立の特許担当者が来られ、特許の配分について協議すると日立は特許の50%を主張しました。測定原理を考えて実用化したのは千葉大の飯田先生であり、我々は日立50%以下ではと提案。すると機器を開発しなければ実用化しないのではと50%を譲らず日立は強気でした。

その後、和光純薬の試薬開発研究者から同様の磁気での分離法の試薬が海外で市販されているとの情報が入り、この事業化は頓挫します。

一方、熊本大学検査部臨床検査技師の杉内博幸らはジメチル-β-シクロデキストリンを陽性荷電したLDLリポタンパク表面に被せてマスクして、HDL-Cのみを溶解できる界面活性剤と酵素試薬を加えることでHDL-Cの特異的な直接法の開発<sup>20)</sup>が進んでおりました。ところが、LDL-Cをジメチル-β-シクロデキストリンでマスクしても隙間があり、酵素反応がほんの僅かに反応する問題があった。その当時の協和メデックスの研究部長であった多々野さん（故人）からこの問題について相談を受けました。

その当時、修飾酵素の論文を見ていたこともあり、即座にポリエチレン修飾酵素を利用すれば、酵素の表面がポリエチレンでコーティングされているのでLDLリポタンパクの表面上のコレステロールに直接接触しないのでHDL-Cのみを測定可能ではとアドバイスをした。

コレステロールに作用する酵素は疎水性が強く、プラスチックセルに吸着して、遊離コレステロールの正誤差の要因であった。この誤差を防ぐため開発されたポリエチレン修飾酵素を利用したらとの助言であった。

その後、数ヶ月後に再度協和メデックスの開発部長が千葉大に来られ、世界で初めてのHDL-コレステロール酵素法が市販化されることになった。ほんの数分のアドバイスであったが、特許の発明人に加えていただき、多額のロイヤルティを拝受することになった。各種の発想法の本を読んでいたことが、この発明に生かされた。

発想法については種々の本を読んで勉強もしていたが、最後に千葉大で多様な考え方の教育をいただいた故降矢 震教授の訓示を紹介する。

「大切なのは推理力、想像力で、発想の転換をなすうる、軟らかい頭脳を持つ事だろう」

皆さんも測定法の問題点を見つければ、試薬の改良に果敢に挑戦してみてください。行き詰まったらこのメール (osawas@me.com) に連絡をください。お待ちしております！

## 文献

1. 前畑英介, 中 甫. 2-(2-Tiazolylaxo)-p-cresolを用いた遊離脂肪酸の比色定量. 臨床化学4:447-456.1972.
2. CS Frings, RT Dunn. A colorimetric method for determination of total serum lipids based on the sulfo-phospho-vanillin reaction. Am J Clin Path. 53: 89-91,1970
3. 大澤 進, 小清水房也, 前畑英介. 総脂質定量のSPV反応における発色段階での一考察. 衛生検査26 : 828-832.1997.
4. 大沢 進. 血糖測定用試薬“GLU-E”の検討. 衛生検査27 : 888-892.1977.
5. 酵素法によるコレステロール定量法と使用 cholesterol oxidaseの特性について. 衛生検査26 : 750-756.1997.
6. Tamaoku K, Murao Y, Akiura K and Ohkura

- Y. New water-soluble Hydrogen Donors for the enzymatic spectrophotometric determination of hydrogen peroxide. *Anal. Chim. Acta*,136:121-127.1982.
7. Morin LG. Determination of Serum Urate by Direct Acid  $\text{Fe}^{3+}$  Reduction or by Absorbance Change (at 293 nm) on Oxidation of Urate with Alkaline Ferricyanide. *Clin Chem* 20:51-56,1974.
  8. Kageyama N. A direct colorimetric determination of uric acid in serum and urine with uricase-catalase system. *Clin Chim Acta* 31:421-426.1971.
  9. 座談会 尿酸の測定. *臨床検査* 19;5:488-494,1975.
  10. Kingsbury, F.B., et al. Turbidimetric Determination of Proteins with Sulfosalicylic & Trichloroacetic Acids. *Proc. Soc. Exp. Bio. & Med.*,92:748,1956
  11. Automatic assay of urinary protein using Coomassie Brilliant Blue G-250.  
Sano K, Kanamori K, Shiba A, Nakao M. *Anal Biochem.* 1981 May 1;113 (1) :197-201.
  12. Fujita Y, Mori I and Kitano S. *Bunseki Kagaku* 32, E379-E386,1983
  13. N Watanabe, S kamei, A Ohkubo, M Yamanaka, S Ohsawa, K Makino, K Tokuda. Urinary protein as measured with a pyrogallol red-molybdate complex, manually and in a Hitachi 726 automated analyzer. *Clin Chem* 32:1551-1554,1986.
  14. 吉崎英清、大澤 進. 金属キレート化合物を用いた新しい尿中たん白測定法の検討. *衛生検査* 35;8:1171-1776.1986.
  15. Iwata S. Recommended method of the Japanese Association of Medical Technologists for the determination of protein in urine by HPLC. *Clin Chim Acta* 303:95-104,2001
  16. 風間 武, 真々田賢司, 伊藤順子. Methylxlenol blueを用いた血清カルシウム測定法. *衛生検査* 39:1820-1826.1990.
  17. 外園栄作, 堀田多恵子, 栢森裕三, 大澤進. 分子内に砒素を含まないキレート試薬を用いた血清カルシウム測定試薬の評価. *日本臨床検査自動化学雑誌* 31:476-476,2006.
  18. 外園栄作, 中野倫太, 小口雄二, 大澤 進. MRI造影剤の影響を回避した新しい血清カルシウム測定試薬の開発. *生物試料分析* 33:191-197, 2010.
  19. S Iida, S Osawa, H Yonemitsu. A new precipitation method with magnetic separation for high-density-lipoprotein cholesterol assay. *Clin Chim Acta.* 228,133-142,1994
  20. 杉内博幸, 宇治義則, 入江徹美, 上釜兼人, 宮内一人. 化学修飾酵素・硫酸化シクロデキストリン複合系を用いたHDL-コレステロール直接測定法の開発. *生物試料分析* 19, 305-320, 1996.

令和6年度 第2回生物化学分析研究班研修会(生活習慣病に関する講習会)「第19回海ホタルセミナー」

## 生化学検査における測定前処理が検査値に与える影響

医療法人社団 誠馨会 新東京病院 臨床検査部  
河野正臣

### 【はじめに】

「測定前処理」という言葉には、厳密に統一された定義は存在せず、一般に広く解釈される用語といえます。検査を行う前に必要となるさまざまな処理や操作を指しており、その範囲は多岐にわたります。例えば、採血条件（空腹時かどうか、採血管の種類）、抗凝固剤や添加剤の使用、検体の搬送条件（時間や温度の管理）、遠心処理や血清分離、さらには希釈や除蛋白といった試料の前処理なども含まれます。

今回、対象を生化学検査と一部の免疫学検査項目に絞り、より実務的な範囲で「測定前処理」を捉えました。すなわち、「検体が採取されてから測定装置に投入されるまでに行われる一連の操作や処理を指し、検査値の精確性や信頼性を確保するための準備工程である。」と定義し、この観点から日常業務に直結する内容を整理しました。

### 【測定前処理の標準化】

測定前処理に関しては、国内外で複数のガイドラインが示されています。代表的なものとして、日本医療検査科学会「検査前段階の管理技術と精度保証」(2014年)<sup>1)</sup>、日本衛生検査所協会「検査前工程の標準ガイドライン—生化学、血液学、血清学的検査—第2版」(2022年)<sup>2)</sup>が挙げられます。さらに、ISO 15189:2022（臨床検査室の品質と能力に関する要求事項）においても、検査前プロセスの管理が詳細に規定されており、前処理の重要性が国際的に強調されていることがわかります（図1）。

7.2 検査前プロセス(Pre-examination processes)	
<b>07.2.4 一次試料採取と取扱い</b>	
・採取から測定までの適切な取扱い（温度管理、保存、輸送など）	
・標準作業書（SOP）の作成	
<b>07.2.5 試料輸送</b>	
・輸送中の温度維持管理	
・試料の保護(包装や取扱い)	
<b>07.2.7 検査前-取扱い、調整及び保管</b>	
7.2.7.1 試料保護（試料の取扱い、温度管理のための設備）	
7.2.7.3 試料の安定性（試料安定性評価、採取から検査までの時間設定、時間の記録）	

図1 ISO15189:2022（臨床検査室の品質と能力に関する要求事項）より一部抜粋

### 【測定前処理の標準化は困難？】

測定前処理の標準化には、施設ごとの設備や環境の違いが大きな課題となります。

例えば、大学病院では検体数が多いため血清分注機などの自動化設備が整っている場合がありますが、多数のスタッフが関わるため、標準化された手順を徹底し、確実に運用することが容易ではありません。

一方、地域密着型のクリニックでは検体数や人員が限られており、そもそも前処理に必要な遠心分離機や検体保管用フリーザーを備えていない施設も少なくありません。実際、検査会社の話では、このように前処理の設備を持たず、全血のまま検体を回収している医療機関が多数を占めるとのことです。

このように、測定前処理の標準化には「設備や体制の違い」「人員の熟練度や教育体制」といった要因が影響しており、施設の実情を踏まえた柔軟な対応が求められます。



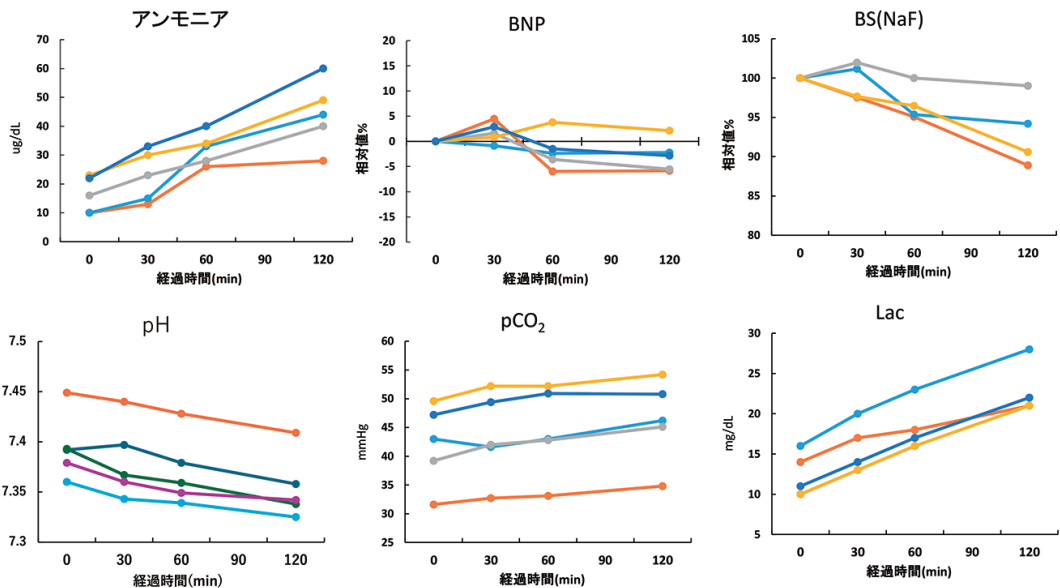


図3 全血室温放置による影響（自施設データ）

表1 全血室温放置により検査値に影響を受ける主な検査項目

A)偽高値となる検査項目

検査項目	変動要因	許容限界時間 <sup>※1</sup>	備考
アンモニア(NH <sub>3</sub> )	赤血球から遊離, 蛋白の代謝	直ちに(約30分)	徐蛋白処理で抑制
LD(乳酸デヒドロゲナーゼ)	赤血球の物理的破壊	6時間	分離後は室温保管
血液ガス pCO <sub>2</sub>	血球の代謝により増加	直ちに	
乳酸、ビルビン酸	血球の代謝により増加	直ちに	徐蛋白処理で抑制
カリウム(K)	赤血球膜透過性の変化	2時間	冷蔵で高値

B)偽低値となる検査項目

検査項目	変動要因	許容限界時間 <sup>※1</sup>	備考
血糖(BS)	血球の糖消費(解糖)	2時間	フッ化Na容器で抑制
BNP(脳性ナ利尿ペプチド)	血中エンドペプチダーゼにより分解	直ちに(約30分)	EDTA容器で抑制
血液ガス pO <sub>2</sub>	血球の代謝により消費	直ちに	気泡混入で高値
血液ガス pH	乳酸の蓄積, pCO <sub>2</sub> の増加	直ちに	
ビタミンB <sub>2</sub>	光, 熱により分解	2時間	専用容器で採取, 遮光
ナトリウム(Na)	赤血球膜透過性の変化	2時間	冷蔵で低値
無機リン(IP)	解糖系によるATP産生により消費	3時間	

C)採血後12時間まで大きな変動なし

TP, ALB, CK, AST, ALT, ALP, $\gamma$ -GTP, ChE, AMY, ビリルビン, CRE, UA, UN, TG, T-Cho, HDL, LDL, Mg, Ca, Fe, TIBC, UIBC, フェリチン, IgG, IgA, IgM
--

※1 許容限界時間は、自施設検討データおよび文献4)を元に決定した。

《主な遠心条件》

- ・生化学、免疫学検査：1200～1700g 10分～15分  
(分離材の性質を考慮したメーカー推奨条件あり)
- ・血液凝固検査：2000g 10分～15分  
(残存血小板数 1万/μL未満)
- ・尿沈渣：500g 5分  
(細胞成分の破壊防止)

遠心条件は遠心加速度 (RCF, g) と時間の組み合わせで決まります。

【遠心力の計算式】

$$RCF = 1.118 \times r \times N^2 \times 10^{-5}$$

RCF：相対遠心加速度 (遠心力) (g)

N：1分間あたりの回転数(rpm)

r：回転半径(cm)

小型遠心機は半径が小さいため、遠心力が弱くなりがちです。血液分離に十分な遠心力を確保するには、回転数を上げる必要があります。遠心機の添付書に早見表が付属している場合もありますので、ぜひ活用してください。また、温度設定のない遠心機では、連続稼働によりローター室の温度が上昇するため注意が必要です。BNPなど温度の影響を受けやすい検査試料では、必要に応じて冷却遠心機 (4℃) を用いると良いでしょう。夏場の連続稼働時には、試験管に水を入れて遠心直後の温度を測定してみるのも一つの工夫です。

【検体保存条件と安定性】

外注検査で特に依頼の多い免疫項目には、不安定な物質が少なくありません。表2に、代表的な分析対象物質が不安定な免疫検査項目の保存安定性を示しました<sup>5)</sup>。複数の文献から総括したものであり、詳細な変動要因は文献5をご参照ください

表2 分析対象物質が不安定な免疫項目の検体保存安定性

検査項目	材料	保管			測定値への主な影響	その他
		室温	4℃	-30℃		
ACTH	全血	1時間	2時間	21日	↓	溶血不可 凍結融解の繰り返しで低値
	血漿	6時間	3日	21日		
レニン活性(PRA)	全血	不可	不可	21日	↑ ↓	採血時刻、体位、降圧薬により影響。 30分安静臥位で採血
	血漿	2時間	24時間	21日		
活性型レニン濃度(ARC)	全血	2時間	4時間	21日	↑ ↓	30分安静臥位で採血
	血漿	2時間	24時間	21日		
カテコールアミン3分画	全血	1時間	5時間	24時間	↓	日内変動、ストレス、体位により影響。 30分安静臥位で採血。血清不通
	血漿	1時間	12時間	24時間		
血清補体価(CH <sub>50</sub> )	全血	不可	不可	1ヵ月	↓	低温保管で補体活性化(cold activation)を起し低値となることがある。
	血清	不可	24時間	1ヵ月		
PTH-intact	全血	2時間	2時間	24時間	↓	pHを酸性に保つため採血後直ちに遠心分離。凍結融解の繰り返しで低値
	血清	2時間	24時間	24時間		
TRACP-5B	全血	8時間	8時間	1ヵ月	↓	pHを酸性に保つため採血後直ちに遠心分離。凍結融解の繰り返しで低値
	血清	8時間	48時間	1ヵ月		
ProGRP	全血	3時間	3時間	21日	↓	
	血漿	3時間	48時間	21日		

い。各項目の特性と対処法を理解することで、検体保存に対する意識は大きく変わってきます。

### 【検体採取、検体保管時の注意事項】

検体採取、検体保管時の注意事項を以下にまとめます。

#### ◆基本ルール（共通事項）

- 外注検査指定の容器を厳守  
(検査会社は指定容器で精度検証を行っているため)
- 検体分注は必ず1検体ずつ処理(検体取り違い防止)
- 密栓した容器で保管  
(異物混入・コンタミネーション・検体濃縮を防ぐ)

#### ◆Best（遠心分離機・フリーザーがある施設）

- 血清（血漿）提出：採血後は速やかに遠心分離  
(血清用は凝固完了まで室温20分静置後)
- 分離材なし採血管：遠心分離後、上清を別容器に分注  
(血球成分の溶出防止)
- 保冷库のファン吹出口を避ける（部分的な過冷却防止）

#### ◆Better（遠心分離ができない施設）

- 生化学用抗凝固剤なし採血管：室温保管  
(冷蔵での血球成分由来 LD・K の溶出を防止)
- 抗凝固剤入り採血管：冷蔵（4℃）保管  
(管内で持続する代謝過程を抑制)

### 【検体提出方法の考え方】

採血後の検体は、管内でも代謝や酵素反応が持続しており、血液中の成分は酵素作用によって分解・生成・変性します。これらの酵素活性は温度に強く影響されるため、検体の保管温度によって反応が促進されたり抑制されたりします。また、血球内外の濃度差が大きい成分では、濃度勾配に従って遊離や拡散が進行します。

さらに、抗凝固剤の選択も提出方法に直結します。EDTAはキレート作用により2価金属イオン(Mg<sup>2+</sup>、Ca<sup>2+</sup>など)を捕集し、プロテアーゼ阻害作用を発揮することで対象物質の分解を防ぎます。また、抗凝固作用により血球・血小板成分の血漿中への漏出も抑制します。

外注委託先から保存方法に「凍結」が指定されている検査や、提出検体が「EDTA血漿」である

検査は、特に不安定な物質を対象としていると考えられます。したがって、これらは可及的速やかに前処理を行い、適切な保存条件で提出することが重要です。

### 【搬送時の振動による影響

#### ～酵素法のHbA1cは溶血で低値～

外注検査用の検体は集配車で搬送されることが多く、搬送時の振動や衝撃は溶血や浮遊物生成の原因となります。特にHbA1c測定に用いられるNaF（フッ化ナトリウム）添加管は、EDTA管に比べ浸透圧が高く、溶血が起こりやすい点に注意が必要です<sup>6)</sup>。

HbA1cは、糖化の進んだ老化赤血球で高値を示し、糖化の進んでいない幼若赤血球では低値を示します。溶血は老化赤血球から先に起こるため、相対的に幼若赤血球の比率が高まり、結果としてHbA1cは低値となります。測定法による影響も異なり、全血で測定するHPLC法では大きな変動は認めませんが、酵素法では遠心後に血球層を吸引する過程で幼若赤血球の影響を受け、低値を示します。

対策としては、

- ・採血後できるだけ速やかに測定する。
- ・HbA1c測定には溶血の影響を受けにくいEDTA管を使用する。
- ・搬送時は金属製ではなくプラスチック製ラックを用い、振動の影響を軽減する。

といった取り組みが有効です。これらを徹底することで、検体の安定性維持につながります。

### 【血小板・血球・フィブリンの残存管理と測定への影響】

#### ① 不十分な遠心条件と残存成分の影響

不十分な遠心条件では、血清（漿）中に赤血球、白血球、血小板が残存します。これらの細胞にはLD（乳酸デヒドロゲナーゼ）やK（カリウム）が高濃度に含まれており、細胞が破壊されることで血清（漿）中に溶出し、測定値へ影響を与える要因となります。

さらに、十分な遠心を行っていても、血清(漿)の表面に血球や血小板が凝集塊として浮遊することがあり(図4)、これが分析装置でサンプリングされると偽高値や検体量不足といった誤測定の原因となります<sup>7)</sup>。

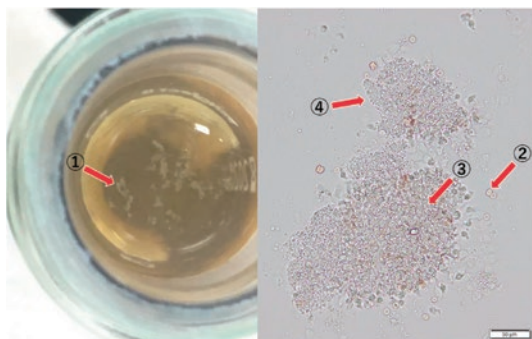


図4 左：遠心分離後の血漿表面 ①浮遊物  
右：①浮遊物の鏡検画像(200倍)  
②赤血球、③白血球、④血小板

## ② 採血管メーカーによる残存血小板数の違い

当院では、ボランティア職員25名から3種類の採血管を同時に採取し、既定の遠心条件下で残存血小板数を測定しました。その結果、採血管メーカーによって残存血小板数に差が認められました(図5)。したがって、自施設においても、使用している採血管と日常的な遠心条件の組み合わせで残存血小板数を確認しておくことが、検査精度の確保に重要です。

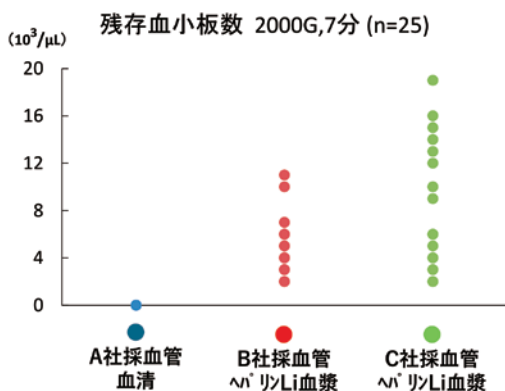


図5 採血管種の違いによる残存血小板数(自施設データ)

## ③ 試薬メーカーによる反応性の違い(LDを例に)

図6は、LD(IFCC法)における全国主要メーカー5社の試薬を用いて、残存血小板数を濃度別に調整した健常者血漿(n=5)の測定値を比較した結果です<sup>8)</sup>。この結果から、試薬によって反応性に差があることが明らかとなりました。したがって、新規試薬を導入する際には、自施設の前処理環境を含めた試薬性能評価を実施することが重要です。

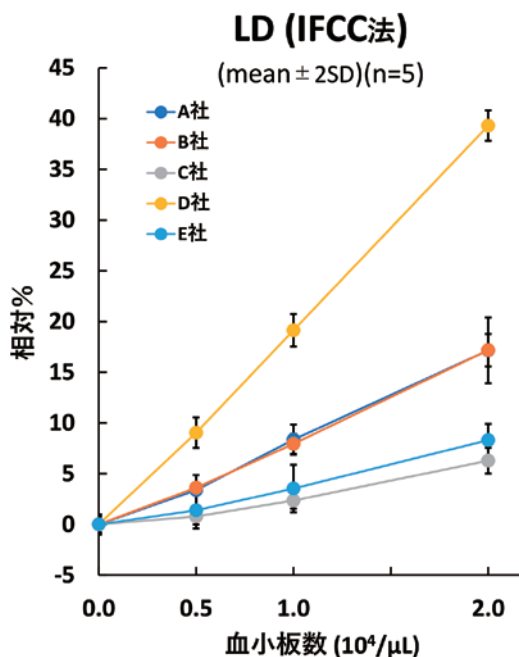


図6 全国主要試薬メーカー5社による残存血小板が測定値に与える影響(自施設データ)

### 【検体放置による試料濃縮の影響】

病棟での早朝採血や外来採血の混雑時には、短時間に多数の検体が検査室に集まるため、遠心分離後に機器で試料を吸引するまで時間を要することがあります。この間に生じる試料の濃縮は、放置時間に比例して進行し、その程度は空気との接触面積(口径)や試料表面からの水分拡散のしやすさ(高さ)によって左右されます。さらに、試料の種類によって濃縮の進行度は異なり、生化学項目の測定値に影響を与えることが報告されてい

ます<sup>9)</sup>。

#### ≪試料濃縮の特性≫

- ・試料分注量が少ないほど、濃縮率は高い
- ・容器の口径が広いほど、濃縮率は高い
- ・容器の高さが低いほど、濃縮率は高い
- ・試料の粘性が低いほど、濃縮率は高い

したがって、サンプルカップで少量の検体を扱う場合には、速やかに測定することが求められます。

#### 【さいごに】

採血直後から測定に至るまでの過程には多くの環境因子が関与し、測定対象物質にどの程度の影響を与えたかを正確に把握することは困難です。したがって、対象物質の特性を理解したうえで、迅速かつ至適温度で前処理・保管・搬送を行うことが、正確な検査結果を得るための鍵となります。

さらに、自施設における環境整備の提案や、検体集荷の時間・方法について外注検査会社と協議することも有用です。また、検査項目の安定性に関して、自施設の環境条件から想定される検査値への影響や、比較的安定性の高い代替項目の選択を医師に説明し理解を得ることも、臨床検査技師の重要な役割であると考えます。

#### 【文献】

- 1) 検査前段階の管理技術と精度保証：日本医療検査科学会(日本臨床検査自動化学会)会誌, 2014.
- 2) 検査前工程の標準化ガイドラインー生化学, 血液学, 血清学的検査ー第2版：一般社団法人日本衛生検査所協会, 2022年6月1日改定
- 3) 河野正臣：時間経過が生化学検査に与える影響, Medical Technology 52 (3)：268-273, 2024.
- 4) 石井暢(監修), (株) エスアールエル：検査

時の経時的変動ー採血から測定までー改定第3版, 1998.

- 5) 河野正臣：生化学・免疫学検査を外注する場合の血液検体の取り扱い, Medical Technology 52 (9)：941-945, 2024.
- 6) 石橋みどり：遠心後のHbA1c測定法のポイント-正しいHbA1c値を得るために, Medical Technology 50 (3)：272-276, 2022.
- 7) 河野正臣：臨床化学検査でピットフォールに落ちないために 測定前処理, Medical Technology Vol.48 No.6. 2020.
- 8) 長嶺有里恵, 他：【続報】乳酸脱水素酵素(LD)法移行時のヘパリン血漿における測定値乖離事象ーIFCC法改良試薬の基礎性能IFCC評価と溶血試料における試薬内界面活性剤の影響ー, 第40回千葉県臨床検査学会, 2021.
- 9) 岩淵修, 他：生化学検査における検体の濃縮による影響；第65回日本医学検査学会, 2016.

令和6年度 第2回医療及び公衆衛生従事者のための感染予防に関する講習会

## SARS-CoV-2遺伝子検査機器調査報告

国保直営総合病院君津中央病院  
加地大樹

令和6年1月の第2回医療及び公衆衛生従事者のための感染予防に関する研修会での講演内容を改変して掲載します。

### 【背景】

COVID-19流行期におけるSARS-CoV-2遺伝子検査は、短期間に多種多様な自動検査機器が導入されたことから、施設間差の把握と精度保証を目的とした外部精度管理（EQA）の必要性が高まった。静野らは令和3年度から令和5年度にかけてのEQA結果を報告し、国内における検査精度の実態と課題を明らかにしている<sup>1)</sup>。

### 【目的】

本報告は、静野らの知見を踏まえ、令和6年度に実施したEQAの結果を提示し、継続的な精度評価の意義を検討することを目的とする。

### 【外部精度管理のあゆみ（令和3～5年度）】

#### ・令和3年度

2021年12月に、21施設・13機種（延べ36機器）を対象とした予備調査を実施した。配布試料は、いずれの検査機器・試薬においても検出可能であり、かつ前処理による希釈を経ても検出限界を超える濃度を維持できる条件下で調整された。その結果、参加施設において概ね適切に検出され、外部精度管理の実施可能性が確認された。

#### ・令和4年度

2022年度は49施設・66機器が参加した。検体は冷蔵保存の状態で配布され、実測の結果、6施設

において結果不一致が認められた。しかし、これらの施設に冷凍検体を再配布したところ陽性が確認され、保存条件や試料の安定性が検査結果に影響を与える可能性が示唆された。特に10,000 copies/mLの低濃度検体では、希釈率が高い検査手法において検出不良となるリスクが確認された。

#### ・令和5年度

2023年度は62施設・62機器が参加し、ドライアイス輸送による凍結検体が配布された。陽性検体（試料1）は1機器を除き全ての施設で検出され、A評価と判定された。一方、陰性検体（試料2）に関しては3施設が陽性と報告し、D評価となった。これにより、一部施設における手技や解釈上の課題が浮き彫りとなった。

これらの内容は静野らによって報告されたものである。令和6年度の調査は令和5年度とほぼ同一条件で実施したが、前年に十分な結果が得られなかったSmart Geneについては、配布試料の濃度を高めることで追加検討を行った。

### 外部精度管理用試料 配布濃度

新型コロナウイルスの遺伝子検査法の性能評価 (国立感染症研究所 R2年3月13日)

逆転写及び 遺伝子増幅時間	検出限界(ウイルス) コピー/反応以下)	使用機器例
1時間以上	50	BD max, QuantStudio5( TaqPath), LightCycler (Ampdirect), etc.
15分~ 1時間未満	100	LAMP※1, FilmArray, SmartGene, TRC Ready80, GENEUCUBE, Cobas Liat, etc.
15分未満	200	ID NOW※2



※1: 30cp/反応に設定(試料が足りなくなるため)  
※2: 100cp/反応に設定

製品	規格	定価	対象領域	備考
Exact Diagnostics EDX SARS-CoV-2 Standard	200,000cp/mL 0.3mLx5本	75,000円	E, N, S ORF1ab,RdRp	LAMP OK

### 外部精度管理用試料 各機器の使用量

機器・試薬	使用量(μL)	機器・試薬	使用量(μL)
A GeneXpert	300 μL	I BD max	750 μL
B ID NOW	25 μL	J GENEUCUBE(Mag DEA 抽出)	200 μL
C LAMP	60 μL	K GENEUCUBE(maxwell 抽出)	200 μL
D Smartgene	70 μL	L GeneLEAD VE	300 μL
E TRC-ready80	200 μL	M RT-PCR(Ampdirect2019-nCoV)	5 μL
F Autoamp	300 μL	N COBAS 5800	600 μL
G cobas Liat	10 μL	O RT-PCR(Takara SARS-CoV-2)	16 μL
H FilmArray	300 μL	P RT-PCR(ルミラ SARS-CoV-2)	24 μL

※Smartgene 100cp/test※200cp/testに変更

### SARS-CoV-2遺伝子検査機器調査 (R6年度)

測定結果 66施設 66機器

	A	B	D	評価対象外	回答施設
試料1	64 (96%)	-	1 (2%)	1 (2%)	66
試料2	65 (98%)	-	1 (2%)	-	66

D評価: 試料1 陰性→判定不可(保管不備 2週間後に測定のため試料の失活)  
試料2 陽性→陰性 ( 同上 )  
評価対象外: 試料1 陰性→判定不可 (試薬カートリッジエラーのため測定不可)

### 【外部精度管理用試料の配布濃度】

SARS-CoV-2遺伝子検査法の性能評価 (国立感染症研究所, 令和2年3月13日) に基づき、外部精度管理に用いる配布試料の濃度が設定された。検査機器の原理や反応時間に応じて、検出限界の目安 (copies/反応) が異なる。

※LAMP法については配布試料が不足するため30 copies/反応に設定されており、ID NOWは100 copies/反応に設定されている。

### 【外部精度管理用試料の使用量】

各検査機器・試薬の検出系に必要なとされる反応液量は異なるため、EQAに供する際には機器ごとの使用量を考慮する必要がある。本調査で用いた主要機器における使用量は左のとおりである。

このように、必要試料量は機器間で大きく異なり、外部精度管理においては試料調整・配布設計の段階で使用量を考慮することが不可欠である。特にSmart Geneでは前年度の検出限界を踏まえ濃度を増加させたことで、配布試料の最適化が精度評価の成否に直結することが示唆された。

### 【令和6年度外部精度管理結果】

令和6年度は66施設・66機器が参加し、陽性試料(試料1)、陰性試料(試料2)を用いて評価を行った。

#### 試料1 (陽性試料)

64施設(96%)が正しく陽性を検出した。1施設(2%)は測定遅延により試料が失活し判定不可(D評価)となった。また1施設(2%)は試薬カートリッジエラーのため評価対象外となった。

#### 試料2 (陰性試料)

65施設(98%)が陰性と判定したが、1施設(2%)では陽性と報告され、D評価となった。

#### 評価の内訳

A評価: 大多数の施設で正答(試料1・2ともに一致率96~98%)。

D評価: 試料1においては保管不備により2週間

後に測定が行われたため、試料の失活が原因と考えられた。試料2については誤って陽性と判定された。

評価対象外：試薬カートリッジエラーにより測定不能となった施設が1施設存在した。

### SARS-CoV-2遺伝子検査機器調査 (R6年度)

測定機器	施設数	A評価	B評価	D評価	評価対象外	備考
GeneXpert	19	18			1	試薬エラー
ID NOW	12	12				
LAMP	9	9				
Smart Gene	7	6		1		試料の失活
TRCReady-80	4	4				
コブス Light	2	2				
GENECUBE	2	2				
BD MAX	1	1				
FilmArray	1	1				
RT-PCR AutoAmp	5	5				
RT-PCR Cobas*	2	2				
RT-PCR CroneSTAR	1	1				
RT-PCR CFX6 Touch	1	1				

※Cobas 5800 | 施設、Z480 | 施設

### 【機器別成績】

令和6年度の外部精度管理には66施設・66機器が参加した。主要な機器ごとの成績は左の通りである。

全体として、参加機関の大部分で正しい判定結果が得られ、特にLAMP、ID NOW、TRC Ready-80など迅速検査法を含む機器でも良好な成績を示した。不一致例はごく少数であり、いずれも試薬エラーや試料保存不備に起因するものであった。

これらの結果は、令和3～5年度に静野らが報告した外部精度管理に比べ、令和6年度には施設間精度がさらに改善していることを示唆している。

### SARS-CoV-2遺伝子検査機器調査 (R6年度)

陽性判定時間		
GeneXpert (Ct値)	LAMP (Tt値)	TRCReady-80(検出時間)
N2:37.2, E:34.1	16:54	3分11秒
N2:39.1, E:38.6	17:54	
N2:38.0, E:33.7	17:54	
N2:37.0, E:33.7	18:06	
N2:36.6, E:34.2	18:09	
N2:38.5, E:34.5	18:48	
N2:38.6, E:34.9	20:18	
N2:37.5, E:34.2	22:30	
N2:40.4, E:37.6		
N2:36.6, E:34.1		
	Autoamp (Cq値)	
N2:38.1, E:34.3	N1:31, N2:33	
N2:43.3, E:43.0	N1:32, N2:31	
N2:37.3, E:35.5	N1:33, N2:33	
N2:36.6, E:34.1	N1:34, N2:36	
39.8	N1:36	
38.1		
37.8		
34.8		
35.9		

※SARS-CoV-2/Flu/RSV plus 使用

### 【陽性判定時間の比較】

各検査機器における陽性判定時間を比較した。

PCRベースの機器 (GeneXpert、AutoAmp) は比較的安定したCt/Cq値を示したのに対し、LAMP法ではTt値にばらつきが認められた。また、Smart Geneは検出限界付近での判定が多く、今後も配布試料濃度の最適化が課題であることが明らかとなった。

### 【まとめ】

本研究は、令和3年度から令和5年度にかけて静野らが報告したEQAの成果を継承し、令和6年度の成績を追記したものである<sup>1)</sup>。静野らは、低濃度検体の検出不安定性や保存条件の影響、施設間の解釈差が課題であることを指摘しており、本調査においても一部同様の問題が再確認された。

今回の調査では、PCRベースの機器 (GeneXpert、AutoAmpなど) は安定したCt/Cq値を示した一方、LAMP法ではTt値にばらつきが認められた。既報で

もLAMP法は感度や判定時間が検出系や試料条件に依存してばらつくことが報告されており<sup>2,3)</sup>、本調査の成績はこれを支持するものであった。特に、LAMPは等温増幅法であるため、反応立ち上がりの非線形性や検出方法（蛍光法・比濁法・色変化法など）の違いが測定結果に影響を与えるとされている<sup>4)</sup>。また、Smart Geneについては、令和5年度に配布した試料が測定限界付近であったため、令和6年度には濃度を増強して再評価を行った。その結果、全施設でA評価が得られたものの、依然としてCycle数は限界近傍であり、配布試料濃度の最適化が精度管理の成否に直結することが示唆された。

さらに、陰性試料については、令和5年度と同一ロット・同一濃度の検体を用いたにもかかわらず、偽陽性は報告されなかった。これは、各施設における測定手技や解釈が向上したことを反映していると考えられる。既に複数の研究で、外部精度管理を継続的に実施することが検査の信頼性を高め、施設間差の縮小に寄与することが報告されている<sup>5,6)</sup>。

以上より、本研究は静野らの先行報告を補強する追記報告であり、SARS-CoV-2遺伝子検査の品質保証において外部精度管理の継続的実施が不可欠であることを改めて示した。

#### 【参考文献】

- 1) 静野健一, 他 : SARS-CoV-2 遺伝子検査における外部精度管理の多施設共同調査. 医学検査 74 : 140-146, 2025.
- 2) El-Kafrawy SA, et al : Direct RT-LAMP testing for SARS-CoV-2 in nasopharyngeal swabs: evaluation of sample treatment protocols. Diagnostics (Basel) 12 : 828, 2022.
- 3) Dao Thi VL, et al : RT-LAMP for rapid diagnosis of SARS-CoV-2 infection: a multicentre study. Lancet Microbe 1 : e134-e140, 2020.
- 4) Kellner MJ, et al : Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) of SARS-CoV-2

RNA: performance, pitfalls, and practical recommendations. Clin Chem 66 : 1361-1368, 2020.

- 5) Reusken CB, et al : COVID-19 molecular testing in Europe: quality assurance, needs and challenges. Clin Microbiol Infect 26 : 1676-1682, 2020.
- 6) Wolff F, et al : Monitoring of SARS-CoV-2 RNA by external quality assessment in clinical laboratories. J Clin Virol 140 : 104804, 2021.

令和6年度 第2回公衆衛生検査研究班研修会

## 当院におけるNST活動と臨床検査技師の関りについて ～プレアルブミン導入と運用～

医療法人社団 誠馨会 新東京病院 臨床検査部  
中 嶋 彩、河 野 正 臣

### はじめに

令和7年2月の公衆衛生検査研究班研修会で講演した内容を一部改変して掲載します。

当院では令和6年度にプレアルブミンを院内導入しました。本稿では、プレアルブミンの基礎やNSTとの関りについて、導入時の評価結果を含めてご報告します。

本内容にて開示すべきCOIはありません。

### NSTとは？

NSTとは「Nutrition Support Team」の略称で、医師、看護師、管理栄養士、理学療法士、臨床検査技師等様々な専門職が、患者に対して適切な栄養管理（経腸栄養や静脈栄養の提案など）を行うチーム医療のことです<sup>1) 2)</sup>。

### NSTの活動

当院のNST活動は、毎週水曜日に約1時間、他職種によるカンファレンスと病棟ラウンドを実施しています。インフルエンザや新型コロナウイルスの流行期には、病棟ラウンドを医師1名と管理栄養士1名で対応しています。さらに、毎月第2水曜日にはNST委員会および勉強会を開催しています。NST介入の対象患者は、病棟看護師、言語聴覚士（ST）、管理栄養士からの依頼に基づき選定しています（写真1）。



写真1 多職種によるNSTカンファレンスと病棟ラウンド

### NST加算制度の実際

NSTの加算は入院期間の短縮と入院費の削減を目的として1人当たり200点、1日当たりの算定患者数は、1チームにつき概ね15人以内（専従メンバー在籍の場合30人以内）となっています。

当院では専従メンバーがおらず、週5～10名程度の患者を対象に介入を行っています。

### NSTの臨床検査技師に求められるものとは？

NSTの臨床検査技師に求められるものとは、患者の状態を検査データから読み取り、全身状態の一助として、NSTへ共有することだと思います。

ALB（アルブミン）やUN（尿素窒素）、Cre（クレアチニン）、RTP（rapid turnover protein）等の蛋白質代謝の項目は特に重要だと日々感じています。

## プレアルブミン院内導入の経緯

NST介入依頼の中には『低Alb血症 (Alb : 3.5g/dl以下)』を理由とするものがあります。しかし、アルブミンの半減期が21日と長く、手術後や炎症反応により低値が持続する事があり<sup>3)</sup>、『低アルブミン血症』が必ずしも低栄養状態を示すとは限りません。

「介入後、アルブミンが上昇してくるまでに時間がかかるために、介入終了と出来ず経過を追う意義が低い患者さんが出てしまう。」等の声があり、アルブミンだけを栄養評価の指標に用いる事に怪訝な意見がありました。

「プレアルブミンなら数日中の変化を確認できるため、アルブミンが低値だった場合でも患者さんの栄養評価がしやすくなって、介入効果が見やすいのではないか？」というNST担当医の意見がきっかけとなり、今回導入の流れとなりました。

## プレアルブミンとは？

### ◇短期間の栄養評価に有用な rapid turnover protein

プレアルブミンは、アルブミンと比較して半減期の短いrapid turnover protein (RTP) と呼ばれるタンパク質の一つです。半減期が短い順にレチノール結合蛋白 (RBP) : 0.5日 (12時間)、プレアルブミン (PA) : 2日、トランスフェリン (Tf) : 7日、が存在し、これらは体内のプール量が小さく、血清濃度が栄養状態の改善をよく反映するため、短期間の栄養状態を評価する指標として用いられます。いずれも炎症反応がある場合栄養状態を反映しない為、CRPとの同時検査が望ましいとされます<sup>4)</sup>。

### ◇基準値と疾患との関連

プレアルブミンは別名トランスサイレチン (TTR) と呼ばれ、甲状腺ホルモンのサイロキシン (T4) と結合して輸送される、肝臓で合成されるタンパク質の一つです。術後合併症の予防指標にもなると言われています。

基準値は男性で23~42mg/dL、女性で22~34mg/dLです。

高値を示す要因に腎不全、甲状腺機能亢進症、急性肝炎回復期、高カロリー輸液、妊娠後期等があり、低値を示す要因に低栄養状態 (栄養摂取不良、腸管吸収障害)、外科手術後、炎症性疾患等があります。

### ◇臨床解釈上の留意点

外科手術では侵襲により、手術部位を修復するためにTPやALBなどの蛋白質が分解され、エネルギー源として利用されるため低値となります。また、炎症反応時には肝臓がCRPやサイトカインの産生を優先するため、ALBやプレアルブミンといった蛋白質の産生は抑制され低下します。このため、手術侵襲や炎症反応がある場合は、栄養状態が良好であっても低値を示すことがあり、解釈には注意が必要です<sup>3)</sup>。

## RTP値とCRP値での栄養管理

RTP値とCRP値での栄養管理については、図1をご参照ください。RTPは肝臓で合成される蛋白であり、肝疾患があると合成が出来ず低値となるため、原疾患に肝疾患があるかの確認が必要となります。また、CRPの増加が原疾患に由来の場合は主治医と相談して栄養療法を継続するかどうかを決定します<sup>5)</sup>。

当院では、CRPの増加が顕著で原疾患に由来する場合、原疾患の治療を優先させNST介入を一時中止とし、原疾患による炎症反応が収まった際に再度介入としています。



図1 RTP値とCRP値による栄養管理

## RTP値の評価基準

RTP値の評価基準について『術前のRTP値を100%とし、60%以上の回復を退院目安とする』との報告<sup>6)</sup>もあります。この他にも、『術後に基準範囲に入ったタイミング』や『数回の検査をもって上昇傾向にあるかどうか』を指標とする施設も存在します。しかしながら、現時点では統一された退院基準や明確な評価指標は確立されていないのが現状です。

## プレアルブミンとリスクレベル

適切な栄養療法が行われた場合、通常は4～8日でプレアルブミン値の改善が認められます。しかし、8日間で4 mg/dL以上の改善が得られない場合は予後不良を示唆し、更なる栄養介入の必要性が出てきます<sup>7)</sup> (表1)。

プレアルブミン(PA)値	リスクレベル
<5 mg/dl	予後不良
5 - 10.9 mg/dl	高リスク 積極的なサポートが必要
11.0 - 15.0 mg/dl	リスクあり 2週間ごとのモニターが必要
15.0 - 35.0 mg/dl	正常

表1 プレアルブミンとリスクレベル

## プレアルブミン試薬の基礎性能評価

当院で実施したプレアルブミン試薬の基礎性能評価試験の結果を示します。使用した試薬は、『N-アッセイTIA プレアルブミン ニットーボー』（ニットーボーメディカル株式会社）、測定機器は、JCA-BM6010（日本電子株式会社）です。

併行精度は、いずれもCV1%未満でした。室内再現精度はCV1.5%未満であり、安定した試薬と感じました。

ニットーボー社による2023年度精度管理調査でのプレアルブミンの機器間差はおおむね5%に収まる印象です。

## 当院での検査件数推移

2024年1月までの当院の検査件数の推移を

図2に示します。11月末に導入し、以降NSTからの依頼をメインとして、外科や形成外科、消化器内科から出検がありました。NST介入依頼科は心臓血管外科・心臓内科で半数を占め当院の特色を反映したものと考えられます。

厚生労働省によるとプレアルブミンの検査数は年々増加傾向にあり<sup>8)</sup>、今後の活用が期待される検査項目と考えられます。

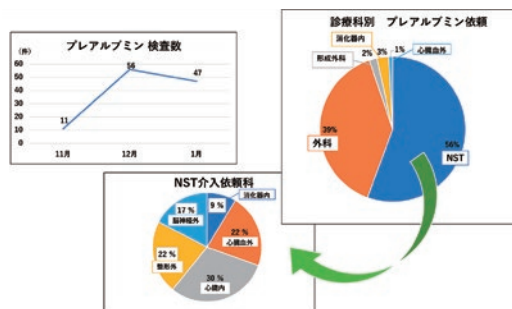


図2 当院での検査件数推移 2024年度

## プレアルブミンの運用

プレアルブミン導入にあたり、NST委員会でNST検査セット（末梢血一般、白血球分画、ALB、CRP、UN、Cre、TC、CHE、プレアルブミン）の周知と、院内勉強会を行いました。

医師への周知には、医局会にてNST委員の方からプレアルブミンを含む検査オーダー依頼を行なう場合がある旨のアナウンスと、電子カルテに『NST介入時にはプレアルブミンなどの検査項目を追加させていただく場合があります』と記載を残しています。この記載によって、臨床現場との摩擦の緩和にもなっている印象があります。

## プレアルブミン測定が有用であった症例

78歳女性、身長152cm、体重48.3kg、BMIは20.9の患者で、病名は胸部大動脈瘤（狭心症合併あり）。既往歴に大動脈解離B型（保存加療）と腹部大動脈瘤破裂がある方です。カルテには「前医入院中より食欲不振あり、食事摂取量は少なかつたよう」との記載がありました。臨床経過を図3に示します。

## 症例

### 【臨床経過】

- 9/24 腹部大動脈瘤の精査で入院。その後OPE適応となる。
- 10/15 OPE(術式：TAR+OSG)。OPE後はICUで早期栄養介入対応。
- 10/18 経腸栄養開始
- 10/22 一般病棟に転棟。経口摂取開始するも喫食率悪く経管栄養継続。
- 10/25 食事摂取不安定にて経管栄養からTPN(中心静脈栄養法)に切り換え。
- 10/27 食欲不振続き、ICU管理となる。造影CTで消化管検査も異常所見なし。
- 11/4 容体安定したため、一般病棟へ転棟。
- 11/13 食事量0~1割で改善見られずNST介入開始。

図3 プレアルブミン測定が有用であった症例  
＜臨床経過＞

プレアルブミンとALBの変動を図4に示します。プレアルブミン導入後の11月25日から12月11日の16日間でALB(2.3→2.4g/dL)は、ほぼ変動を認めませんが、プレアルブミン(11.1→19.7g/dL)は上昇傾向を認めます。また、明らかな炎症反応を認めないことから、NSTとしては現行の栄

養療法を継続で問題ないと判断し、その旨を電子カルテに記載したうえで、介入を終了しました。

プレアルブミンの導入前であれば、介入初日から56日目である1月6日のALB(2.8g/dL)上昇を待って介入終了としていた症例でした。しかし、短期間の栄養状態を表すとされるプレアルブミンを指標とすることで、患者の栄養状態をより早期に評価でき、適切な介入期間を設定できました。

回診録を図5に示します。嗜好調査や持ち込み食等をしましたが摂取量の改善は無く、再度経管栄養も提案したのですが主治医の方針により実施には至りませんでした。その後も経口摂取の改善は無かったものの、上のグラフの通り、中心静脈栄養(TPN)のカロリーアップによりプレアルブミンの改善は見られたため、現行法を継続する方針で介入終了となった症例です。

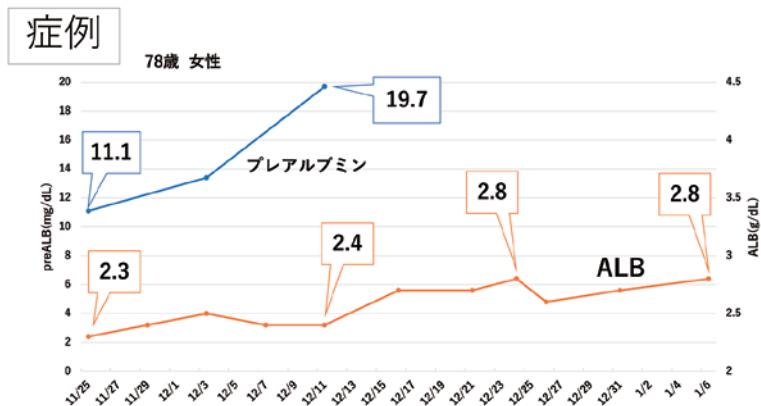


図4 プレアルブミン測定が有用であった症例＜PA値とALB値の動向＞

症例		嚥下4ハーフ+毎栄養剤	嚥下4ハーフ+毎栄養剤	嚥下4ハーフ+毎栄養剤	嚥下4ハーフ+毎栄養剤	嚥下4ハーフ+毎栄養剤
1	摂取量 (Kcal)	1350	1350	1350	1350	1350
2	蛋白質 (g)	50	50	50	50	50
3	水分 (m.l)	1000	1000	1000	1000	1000
4	摂取量 (割)	1	1	1	1	1
5	摂取摂取量 (Kcal)	135	135	135	135	135
6	摂取蛋白質 (g)	5	5	5	5	5
7	摂取水分 (m.l)	100	100	100	100	100
8	合計栄養量 (Kcal)	235	695	975	1775	1775
9	摂取量 (Kcal)	235	695	975	1775	1775
10	蛋白質 (g)	5	25	35	85	85
11	水分 (m.l)	1100	1100	2100	2120	2120
臨床検査						
フリー記入欄				FNI=31.55 PA: 11.1	FNI=34.947 PA: 13.4	FNI=31.046 PA: 19.7
採血日		11月12日	11月19日	11月25日	12月3日	12月11日
1	Alb (g/dl)	2.6	2.4	2.3	2.5	2.4
2	CRP (mg/dl)	2.372	0.518	2.276	0.804	0.523
3	Hb (g/dl)	11.2	10.8	9.9	10.4	9.9
4	BUN (mg/dl)	61.4	11.7	22.9	18	32.6
5	Cre (mg/dl)	1.11	0.99	0.81	0.81	0.91
6	ChE (U/L)			81	92	99
7	T-Cho (mg/dl)			144	152	129
8	TLC (/μl)	0	0	1710	1989.4	1409.2
9	CONUT栄養評価	高度栄養不良	高度栄養不良	中等度栄養不良	中等度栄養不良	高度栄養不良
10	Albスコア	4	3	6	4	6
11	T-Choスコア	3	1	1	2	2
12	リンパ球スコア	3	3	0	0	1
13	合計数	10	7	7	5	9

図5 プレアルブミン測定が有用であった症例<回診録>

### おわりに

プレアルブミン導入後、医師やNST担当の管理栄養士から「栄養評価がしやすくなった」と嬉しいお言葉をいただくことができました。チーム医療の一員として、より良い医療を提供するために、NST担当医や看護師、管理栄養士等の声に応える事も必要だと実感した2024年度となりました。検査データを読み解き、患者の1日でも早い退院に役立てるよう、今後も他職種と連携し、貢献していこうと思います。

本発表・報告に際して、患者個人のプライバシーが保護されるよう、十分な倫理的配慮を行いました。

### 【文献】

- 市野直浩他：臨床検査技師臨地実習ハンドブック第2版：55～55、医歯薬出版株式会社、2024
- 監修一般社団法人日本臨床検査技師会：JAMT技術教本シリーズ 臨床検査技師のためのチーム医療教本：68～68、株式会社じほう、2015
- 中屋豊：栄養パラメータとしての血清アルブミン値、臨床栄養Vol.126（臨時増刊号）：715～719、2015
- 石川実他：栄養評価時のトランスサイレチン、レチノール結合蛋白等、Rapid Turnover Protein測定の有用性について、日本臨床検査自動化学会第36回大会、日本臨床検査自動化学会会誌Vol.29：386～386、2004
- 坂本芳美：NSTにおける臨床検査技師教育について、静脈経腸栄養 Vol.23：37～42、2008
- 関口美香他：当院におけるNST活動と周術期における栄養アセスメント蛋白の変動について、赤十字リポジトリ第38巻、第1号：10～14、2005
- 安井苑子：Rapid turnover protein値とその解釈、臨床栄養Vol.126：720～725、2015
- NDBオープンデータ 厚生労働省：【NDB】NDBオープンデータ | 厚生労働省（2025年10月20日現在）

## 心臓血管手術後の*Mycobacterium wolinskyi*による 手術部位感染の1例

亀田総合病院 臨床検査部

酒井和哉、渡辺直樹、渡智久  
小俣北斗、小野寺文、大塚喜人

### 【要旨】

症例は10年以上前に心臓血管手術を受けた50代男性、胸部の違和感を主訴に総合内科を受診した。胸部手術痕から採取した膿瘍のGram染色では好中球を認めるも、細菌は認めなかった。48時間の好気培養、炭酸ガス培養はともに陰性であり、増菌培養にて2週間後に抗酸菌の発育を確認した。7H11-C寒天培地にて分離培養した株は、MALDIバイオタイパーで同定し得なかった。16S rRNA、*hsp65*、*rpoB*遺伝子解析の結果、分離株は*Mycobacterium wolinskyi*と98.7–99.9%の相同性を示した。遺伝子解析の結果、tobramycinの抗菌薬感受性検査およびコロニーの色調から最終的に*M. wolinskyi*と確定した。増菌培地の培養延長により非結核性抗酸菌を検出し、診断に結びつけることができた。

### 【keywords】

*Mycobacterium wolinskyi*、非結核性抗酸菌、増菌培養

### 【はじめに】

*Mycobacterium wolinskyi*は、1999年にBrownら<sup>1)</sup>によって提唱された*Mycobacterium smegmatis* groupに属する迅速発育菌である。*M. smegmatis* groupは*Mycobacterium smegmatis* (group 1)、*Mycobacterium goodii* (group 2)、*M. wolinskyi* (group 3)の3菌種が属している。その中でも*M. goodii*と*M. wolinskyi*は、しばしば外傷後または骨髓炎を含む術後の創感染と関連していた<sup>1)</sup>。*M. wolinskyi*が起炎菌となった症例は本邦で5例報告されており、5例のうち3例は手術後の創感染であった<sup>2~4)</sup>。増菌培養が契機となり、心臓血管手術後の創部より*M. wolinskyi*が分離された症例を経験したので報告する。

【症例】患者；50歳代、男性。

主訴：胸部術創の違和感、発赤。

既往歴：Marfan症候群、大動脈解離 (Stanford A) 31歳、弓部・胸部大動脈置換術 34歳、*Arcanobacterium haemolyticum*による人工血管感染 および感染性心内膜炎 45歳、S状結腸穿孔 48歳、*Klebsiella pneumoniae*菌血症 50歳。

入院時身体所見：体温36.2°C、脈拍89回/min、血圧122/79mmHg、呼吸数16回/min、心雑音なし。入院時検査所見：血液検査ではプロトロンビン時間が35.9秒と延長を認めたが、その他の項目に顕著な異常は認められなかった (表1)。胸部CT検査では、胸骨頭側に脂肪織濃度上昇を認め局所の炎症が示唆された。

現病歴：20XX年X月より就寝時に胸部の違和感と発赤を認め、総合内科を受診した (第1病日)。胸部造影CTにて膿瘍が疑われ、心臓血管外科に紹介された。穿刺を施行したが膿瘍の採取は困難であり、経過観察となった。第20病日に創部

表 1. 入院時血液検査結果

血算		生化学検査			
WBC	6.9 × 10 <sup>3</sup> /μL	BUN	11 mg/dL	CK	73 U/L
RBC	4.27 × 10 <sup>6</sup> /μL	Cre	0.57 mg/dL	TP	7.2 g/dL
Hb	12.4 g/dL	eGFR	116.75	Alb	3.9 g/dL
Hct	37.6%	AST	20 U/L	A/G比	1.18
MCV	88.1 fL	ALT	18 U/L	Na	139 mmol/L
MCH	29.0 pg	ALP-IF	85 U/L	K	3.8 mmol/L
MCHC	33.0 g/dL	γ-GT	23 U/L	Cl	104 mmol/L
PLT	25.9 × 10 <sup>4</sup> μL	AMY	71 U/L	CRP	1.20 mg/dL
Neutro	59.7%	T-Bil	0.8 mg/dL		

A/G比 アルブミン/グロブリン比

より膿性排液が出現し、心臓血管外科を再受診した。胸骨角上の正中創に発赤および圧痛を認め切開を行ったところ、頭側に約4cmの腔を形成していたため、ドレナージ目的で入院となった。第22病日に胸骨ワイヤーを除去し、デブリードメントが施行された。その際に膿瘍検体が採取され、微生物学的検査が実施された。第40病日にHK半流動生培地にて抗酸菌を疑う菌が検出され、3日後の第43病日には分離培地上に発育を認めたため、迅速発育菌と推定された。縦隔炎および人工血管感染の可能性を考慮し、amikacin (AMK) 25mg/kg 週3回、linezolid (LZD) 600mg q24h、doxycyclin (DOXY) 100mg q12h の3剤で加療を開始した。途中、clofazimine 200mg q24hやmoxifloxacin 400mg q24hも併用し、症状は軽快した。現在、LZD 300mg q12h、DOXY 100mg q12hの2剤を継続して内服している。

### 【微生物学的検査】

#### 1) 塗抹検査

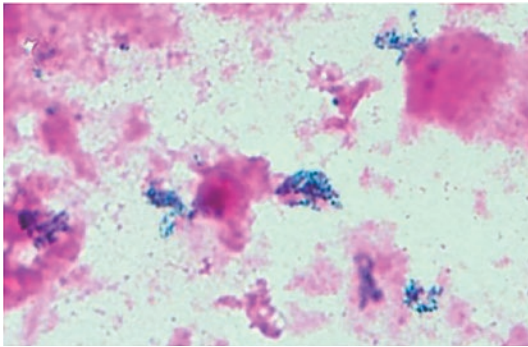
ドレナージの際に提出された膿瘍検体に対してグラム染色を実施した。グラム染色はグラム染色液neo-B&Mワコー（富士フィルム和光株式会社）を用いた。その結果、白血球2+を認めるも、細

菌を認めなかった。

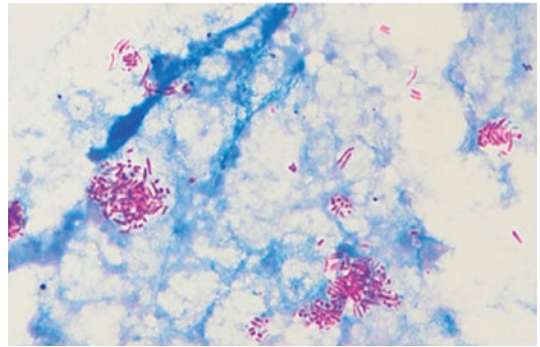
#### 2) 培養検査

分離培養は、トリプチケース ソイ 5%ヒツジ血液寒天培地（日本BD）、チョコレートII寒天培地（日本BD）、HK半流動生培地（極東製薬）を用いて行った。5%ヒツジ血液寒天培地およびHK半流動生培地は35°C、好気条件下で培養した。チョコレートII寒天培地は37°C、7%CO<sub>2</sub>条件下で培養した。48時間培養後、すべての分離培地において発育を認めなかった。後日、担当医から細菌感染を強く疑うため、培養期間を延長して欲しいとの依頼を受け、増菌培養を延長した。培養開始14日後、HK半流動生培地の外観では細菌の増殖を認めなかったが、培養液を材料としてグラム染色を実施した結果、不明瞭に染まるグラム陽性短桿菌が集塊を形成し、非結核性抗酸菌を疑った（図1左）。チール・カルボールフクシン液（武藤化学）、レフレルカリメチレンブルー液（武藤化学）を用いたZiehl-Neelsen染色では赤色に染まる菌体が観察された（図1右）。HK半流動生培地の培養液を5%ヒツジ血液寒天培地、チョコレートII寒天培地、7H11-C寒天培地（極東製薬）に塗抹し、37°C、7%CO<sub>2</sub>条件下で培養した。48時間培養後にすべての分離培地で微

図1. 本症例の分離菌の染色像



左) HK半流動生培地 培養14日目のグラム染色像  
(×1000)



右) HK半流動生培地 培養14日目のZiehl-Neelsen染色像  
(×1000)

小さなコロニーが発育し、72時間後には直径0.5～1mm、真珠様光沢をもつ灰白色の辺縁平滑で隆起したSmooth型コロニーを認めた(図2 左)。

### 3) 同定検査

分離株の同定は、MALDI Biotyper microflex LT/SH (ブルカー・ジャパン) を用いたmatrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) 法にて実施した。エタノール/ギ酸抽出法にて対象菌株を調整した。Libraryは、MALDI Biotyper Reference Library Ver.8.0.0.0 (7854 MSPs) を使用した。同定の結果、最もScore Valueの高い候補菌種は*M. wolinskyi* (Score Value 1.71) であり、菌種レベルでの同定には至らなかった。

生化学的性状についてはAPI 50 CHB/E MediumとAPI 50 CH (ジオメリュー・ジャパン) を使用した。35℃、好気条件下で48時間培養し、糖利用能を確認した(表2)。コロニーの色調は、37℃、7%CO<sub>2</sub>条件下で14日間培養後に7H11-C 寒天培地上のコロニーを確認した(図2 右)。培養初期の色調と変化はなく、コロニーの着色は認められなかった。

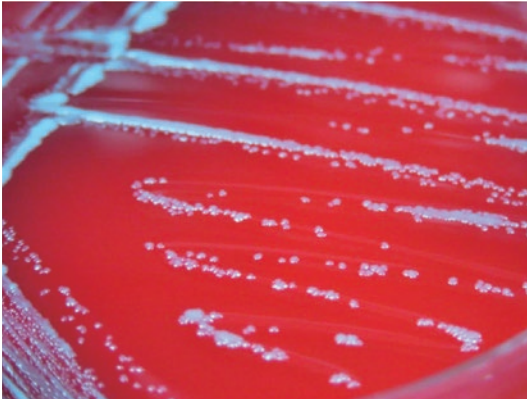
### 4) 遺伝子検査

16S rRNA遺伝子と*hsp65*遺伝子、*rpoB*遺伝子をPCR法で増幅した。サーマルサイクラーはGeneAtlas G/Sシリーズ (ASTEC株式会社) を用い、表3に示すプライマーを使用した。Premix Ex Taq Hot Start Version (タカラバイオ株式会

表2. 本症例の分離菌と*M. wolinskyi*, *M. mageritense* との生化学的性状の比較

	本症例	<i>M. wolinskyi</i>	<i>M. mageritense</i>
Catalase (68℃)	-	+	-
D-Galactose	-	+	+
D-Glucitol	+	+	+
D-Mannitol	+	+	+
i-myo-Innositol	-	+	+
L-Rhamnose	+	+	+
D-Trehalose	-	+	+

図2. 本症例の分離株のコロニー性状



左) HK半流動培地から37°C, 7%CO<sub>2</sub>条件下で分離培養したヒツジ5%血液寒天培地上の培養3日目のコロニー



右) HK半流動培地から37°C, 7%CO<sub>2</sub>条件下で分離培養した7H11寒天培地上の培養14日目のコロニー

表3. プライマー配列

遺伝子領域名	名称	配列
16S rRNA	8UA	5'-AGAATTTGATCC(A/C)TGGCTCAG-3'
	341A	5'-CTACGGGAGGCAGCAGTGGG-3'
	519B	5'-ATTACCGCGGC(G/T)GCTG-3'
	907A	5'-AAACT(T/C)AAA(T/G)GAATTGACGG-3'
	1485B	5'-TACGGTTACCTTGTACGAC-3'
<i>hsp65</i>	Primer F	ACCAACGATGGTGTGTCCAT
	Primer R	CTTGTCGAACCGCATACCT
<i>rpoB</i>	Primer F	GGCAAGGTCACCCGAAGGG
	Primer R	AGCGGCTGCTGGGTGATCATC

社)を用いて試薬を調整し、16S rRNA遺伝子では95°C 5分の加温後、95°C 30秒、55°C 30秒、72°C 1分を1サイクルとして35サイクルの増幅反応を行った。*hsp65*遺伝子、*rpoB*遺伝子では95°C 3分の加温後、95°C 1分、62°C 1分、72°C 1分を1サイクルとして40サイクルの増幅反応を行った。その後、QIAquick PCR Purification Kit (QIAGEN)を用いてPCR産物を精製した。DNAシーケンス解析サービス(株式会社FASMAC)を用いて、精製後PCR産物の塩基配列を決定した。得られた塩基配列をNational

Center for Biotechnology InformationのBasic Local Alignment Search Toolで検索した結果、16S rRNA遺伝子は*M. wolinskyi* ATCC 700010<sup>T</sup>と99.9%、*hsp65*遺伝子は*M. wolinskyi* CIP 106348<sup>T</sup>と98.8%、*rpoB*遺伝子は*M. wolinskyi* ATCC 700010<sup>T</sup>と98.7%であり、それぞれ高い相同性を示した(表4)。

#### 5) 抗菌薬感受性検査

抗菌薬感受性検査はブロスミックRGM(極東製薬)を用い、30°Cの好気条件で14日間培養し、添付文書に準じて判定した。

表4. 遺伝子解析検査の上位候補菌種

菌種	相同性, % (塩基数, bp)		
	16S rRNA遺伝子	<i>hsp65</i> 遺伝子	<i>rpoB</i> 遺伝子
<i>M. wolinskyi</i>	99.9 (1,498/1,500)	98.8 (434/440)	98.7 (769/780)
<i>M. mageritens</i>	99.3 (1,489/1,500)	97.8 (430/440)	93.6 (730/780)
<i>M. goodii</i>	98.8 (1,482/1,500)	95.9 (421/440)	91.9 (716/780)

表5. 分離株菌の抗菌薬感受性検査結果

抗菌薬	Minimum inhibitory concentration (μg/mL)	Susceptibility interpretive categories
Amikacin	≤ 4	S
Doxycycline	1	S
Linezolid	≤ 1	S
Moxifloxacin	≤ 0.25	S
Imipenem	8	I
Meropenem	8	I
Clarithromycin	32	R
Sulfamethoxazole/trimethoprim	> 152/8	R
Tobramycin	> 16	R

S:susceptible I:intermediate R:resistant

判定にはClinical Laboratory Standards Institute M24 3rd Editionを参照した。

Clinical Laboratory Standards Institute M24 3rd Edition<sup>5)</sup>を参照してSIRを判定した。抗菌薬感受性検査結果を表5に示す。AMK、DOXY、LZD、moxifloxacinには感性を示し、sulfamethoxazole/trimethoprimやtobramycin (TOB)には耐性を示した。

#### 【考察】

非結核性抗酸菌は、土壌や水などの様々な環境から分離される細菌である<sup>7)</sup>。日本における*M. wolinskyi*感染症の報告例は少なく、人工膝・股関節感染<sup>2)</sup>、腹膜透析カテーテル感染<sup>3)</sup>、人工弁感染性心内膜炎<sup>4)</sup>、カテーテル関連血流感染症<sup>6)</sup>、敗血症<sup>7)</sup>の5例が報告されている。本症例を含む*M. wolinskyi*感染症の報告例は、年齢や性別に共通点は見られないが、人工物の留置が6例中5例で認められていた(表6)。また、海外ではAriza

らが17例の*M. wolinskyi*感染症について報告している<sup>8)</sup>。17例のうち術後の創部感染は8例報告されており、全例で人工物の留置が認められた。術後の創感染症として報告された8例のうち、心臓血管手術後の発症例は5例であった。総じて、*M. wolinskyi*は術後の創感染、特に心臓血管手術後の創感染の起原菌となることが報告されており、人工物の留置が認められる場合は感染巣になり得る可能性が考えられる。

本症例では*M. wolinskyi*と*M. mageritens*の鑑別に苦慮した。*M. mageritens*は*M. wolinskyi*と同様に手術部位感染の原因になることがあり<sup>9, 10)</sup>、Brownらの報告では*M. wolinskyi*と最も近縁な種は*M. mageritens*であると述べている<sup>1)</sup>。*M. smegmatis* groupではTOBの抗菌薬感受性検査によって菌種を分類可能であり<sup>1)</sup>、*M. wolinskyi*と*M. mageritens*はともにTOBに耐性を示す。また、

表6. 本症例と本邦で報告された*M. wolinskyi* 症例

症例	年齢/ 性別	臨床診断	デバイス	治療	経過	発症までの 期間
1	70代/女性	膝関節炎	人工膝・股関節	LVFX+CAM	生存	3か月
2	60代/女性	腹膜透析関連 腹膜炎	腹膜透析 カテーテル	LVFX+MINO	生存	2週間後
3	40代/女性	カテーテル関連 血流感染症	PICC	MINO	生存	7日後
4	80代/男性	人工弁感染性 心内膜炎	人工大動脈弁・ 僧帽弁	CPFX+MINO	生存	約50日後
5	50代/女性	敗血症	不明	LVFX+MINO	生存	不明
6	50代/男性	胸骨骨髓炎	人工血管	DOXY+AMK+LZD	生存	11年後

PICC：末梢穿刺中心静脈カテーテル

*M. smegmatis* groupはコロニーの着色の有無 (late pigmentation)によって菌種が推定可能である<sup>1)</sup>。*M. wolinskyi* はコロニーの色調が長期培養によって変化せず、白色のSmooth型コロニーを形成し、*M. mageritens* も同様である。*M. wolinskyi*の同定には遺伝子解析、特に16S rRNA遺伝子と*rpoB*遺伝子の塩基配列解析が有用であるとされている<sup>11~14)</sup>。本症例の分離株は16S rRNA遺伝子では*M. wolinskyi* と*M. mageritens*の両菌株と99%以上の相同性を有しており、この解析結果だけでは菌種を確定し得なかった。*rpoB*遺伝子では*M. wolinskyi*と*M. mageritens*の塩基配列に差を認め、*M. wolinskyi* と*M. mageritens*に対する相同性の差は5.1%であった。16S rRNA遺伝子と*rpoB*遺伝子を組み合わせることで、*M. wolinskyi*の同定が可能になると考えられた。

今日までにMALDI-TOF MSのみで*M. wolinskyi*が同定された報告はない。その要因として、登録菌種Libraryのデータが不足していることが挙げられる。実際、当院で使用しているLibraryに登録されている*M. wolinskyi*は3株のみであり、Score Value 1.71に留まった。また、*M. wolinskyi*と*M. mageritens*の生化学的性状を比較すると、利用する糖は同一であり、耐熱性カタラーゼの有無のみが異なるとされている<sup>1, 10)</sup>。本症例の分離株では耐熱性カタラーゼは陰性であり、D-Galactoseやi-myo-Innositol、D-Trehaloseは分解されなかった。本症例では*M. wolinskyi*の既報と

同様の生化学的性状を示さず、これらの性状は株によって異なる可能性が示唆された。

術後の創感染では、*Staphylococcus aureus*、Coagulase negative *Staphylococcus*、*Escherichia coli*、*Enterococcus spp.*が高頻度に分離されている<sup>15)</sup>。しかし、非結核性抗酸菌が創部の感染を引き起こす症例も報告されている<sup>9)</sup>。本症例は、創部の感染兆候はあるものの、グラム染色や培養検査で一般細菌は認められず、HK半流動生培地の培養延長によって*M. wolinskyi*を検出し得た。創部感染の兆候はあるが、グラム染色や培養検査で一般細菌が検出されなかった場合には、起炎菌の菌量が少ない可能性を念頭に、増菌培養の実施や培養期間の延長などの柔軟な対応が必要である。

#### 【文献】

- 1) Brown, Barbara A., et al. : "*Mycobacterium wolinskyi* sp. nov. and *Mycobacterium goodii* sp. nov., two new rapidly growing species related to *Mycobacterium smegmatis* and associated with human wound infections: a cooperative study from the International Working Group on Mycobacterial Taxonomy.", International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, Vol.49 No.4:1493-1511.1999
- 2) 徳田美香、他：“*Mycobacterium wolinskyi*による人工膝関節置換術後膝関節炎の1例”。日本臨床微生物学会雑誌、Vol.30 No.2 :

80-84.2020

- 3) 益田加奈、他：“カテーテル抜去を行わず、保存的加療で治癒できた *Mycobacterium wolinskyi* による腹膜透析関連腹膜炎の1例。”日本透析医学会雑誌、Vol.55 No.4:249-253.2020
- 4) Kitajima, Heita, et al.：“First case report of prosthetic valve endocarditis caused by *Mycobacterium wolinskyi*.” Journal of Infection and Chemotherapy, Vol.27 No.5 : 766-769.2021
- 5) Brown-Elliott BA, Woods GL. Antimycobacterial Susceptibility Testing of Nontuberculous Mycobacteria. J Clin Microbiol. 2019 Sep 24
- 6) Muranaka, Emiri, et al.：“Catheter-related bloodstream *Mycobacterium wolinskyi* infection in an umbilical cord blood transplant recipient: a case report.” BMC Infectious Diseases, Vol.22 No.1 : 520.2022
- 7) Ohno, Tatsuharu, et al.：“First case report of sepsis caused by *Mycobacterium wolinskyi* in chronic myelogenous leukemia.” Diagnostic microbiology and infectious disease, Vol.62 No.4:433-436.2008
- 8) Ariza-Heredia, Ella J., et al.：“*Mycobacterium wolinskyi*: a case series and review of the literature.” Diagnostic microbiology and infectious disease, Vol.71 No.4:421-427.2011
- 9) Brown-Elliott, Barbara A., et al.：“Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria.” Clinical microbiology reviews, Vol.15 No.4: 716-746.2002
- 10) Wallace Jr, Richard J., et al.：“Clinical and laboratory features of *Mycobacterium mageritense*.” Journal of Clinical Microbiology, Vol.40 No.8:2930-2935.2002
- 11) Yoo, Seung Jin, et al. “Facial skin and soft tissue infection caused by *Mycobacterium wolinskyi* associated with cosmetic procedures.” BMC Infectious Diseases, Vol.13:1-5.2013
- 12) Lima, Andrea Santos, et al. “First case report of infection by *Mycobacterium wolinskyi* after mammoplasty in Brazil.” Infectious Disease Reports, Vol.5 No.2:e12.2013
- 13) Jeong, Ji Hun, et al. “*Mycobacterium wolinskyi* Infection Confirmed by *rpoB* Gene Sequencing.” Journal of Clinical Laboratory Analysis, Vol.26 No.5:325-327.2012
- 14) Adékambi, Toïdi, et al. “*rpoB*-based identification of nonpigmented and late-pigmenting rapidly growing mycobacteria.” Journal of clinical microbiology, Vol.41 No.12:5699-5708.2003
- 15) Owens, C. D., et al. “Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention.” Journal of hospital infection, Vol.70 No.2:3-10.2008

## 尿沈渣中の薬剤結晶の検出が急性腎障害の早期発見に 繋がった1症例

千葉大学医学部附属病院 検査部

菅 谷 陸、内 本 高 之、武 井 研 斗、橋 本 真 由 子  
仙 波 利 寿、川 崎 健 治、松 下 一 之

### 【要旨】

50歳代女性、てんかん発作を疑われ緊急入院した。入院時髄液検査からウイルス性脳症が否定できず、アシクロビル（ACV）が投与された。入院2日目の尿沈渣検査で無色から褐色の針束状・棒状形態を呈する薬剤結晶を多数認めた。形態学的特徴と結晶溶解試験からACV結晶と推定し、「アドバイスサービス」としてACV結晶の検出と薬剤性の急性腎障害（AKI）を発症する可能性を担当医に報告した。その後、単純ヘルペスウイルスと水痘帯状疱疹ウイルスのPCR検査が陰性と確認され、ACVの投与中止と補液療法が開始された。血清クレアチニンは入院4日目より低下し、10日目にはeGFR63.0mL/min/1.73m<sup>2</sup>まで回復し、透析治療は回避された。本症例は、尿沈渣所見と結晶溶解試験が薬剤性AKIの早期診断と治療方針の決定に有用であること、さらに臨床検査部門によるアドバイスサービスが患者の予後改善に寄与し得ることを示した。

### 【keyword】

尿沈渣、薬剤結晶、急性腎障害（薬剤性）、アシクロビル、アドバイスサービス

### 【はじめに】

急性腎障害（acute kidney injury；AKI）は、数時間～数日で急激に腎機能が低下する病態であり、AKIの診断基準であるKDIGO基準<sup>1)</sup>に基づき、血清クレアチニン（Cr）の上昇または尿量の減少により診断される（Table 1）<sup>2)</sup>。主要症状には尿量減少、浮腫、食欲低下、全身倦怠感などがある。近年は高齢化、生活習慣病の増加、医療の発達によりAKIは年々増加傾向にあり<sup>3)</sup>、重症例では慢性腎臓病や腎不全などに進展<sup>4)</sup>さらには死亡率の上昇<sup>5) 6)</sup>とも関係するため、早期発見が重要である。

薬剤性AKIは全入院患者の15～20%を占め<sup>7)</sup>、原因薬剤としては、非ステロイド性抗炎症薬、免疫抑制剤、抗高血圧薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬などがある<sup>8)</sup>。

抗ウイルス薬であるアシクロビル（acyclovir；ACV）は腎排泄型薬剤である<sup>9)</sup>。脱水状態や急速な静脈注射により、遠位尿管や集合管で結晶が析出し<sup>10)</sup>、尿路閉塞を来し、腎後性AKIを引き起こす<sup>9) 10)</sup>。ACV投与例全体で尿中に結晶が検出されることは一般に稀とされるが<sup>11)</sup>、AKIを発症した症例では一定の頻度で認められるとの報告もある<sup>12) 13)</sup>。ACVによるAKIは、脱水、急速投与、

Table 1 KDIGO 基準

#### 定義

- ① Δ血清Cr ≥0.3 mg/dL(48時間以内)
- ② 血清Crの基礎値から1.5倍上昇(7日以内)
- ③ 0.5 mL/kg/時 以下が6時間以上継続

注)いずれか1つを満たせば急性腎障害と診断する。

文献2)より引用改変

Table 2 入院時検査所見

生化学			血算			髄液		
TP	8.1	g/dL	WBC	11.5	10 <sup>9</sup> /L	総細胞	13	/μL
Alb	4.6	g/dL	RBC	4.56	10 <sup>12</sup> /L	単核球	13	/μL
UN	10	mg/dL	Hb	13.8	g/dL	多形核球	≦ 1	/μL
Cr	0.59	mg/dL	Ht	42.3	%	髄液外観	無色透明	
eGFR	83.1	mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	MCV	92.8	fL	L-TP	29	mg/dL
Na	137	mmol/L	MCH	30.3	pg	L-Alb	157	μg/dL
K	3.9	mmol/L	MCHC	32.6	g/dL	L-IgG	3	mg/dL
Cl	102	mmol/L	PLT	469	10 <sup>9</sup> /L	L-Glu	57	mg/dL
Glu	91	mg/dL	凝固・線溶系			L-Cl	124	mmol/L
AST	17	U/L				L-LD	11	U/L
ALT	12	U/L	PT	11.6	sec			
LD	203	U/L	APTT	28.5	sec			
ALP	98	U/L	D-dimer	0.1	μg/mL			
γ-GT	18	U/L						
CRP	0.29	mg/dL						

基礎腎機能低下、併用薬など多様な因子によって発症様式が異なる<sup>10)</sup>。しかし、血清CrやeGFRといった生化学的指標のみでは早期に原因薬剤を特定することは困難であり<sup>14)</sup>、尿沈渣における結晶検出は診断を補助する有用な情報となる<sup>15)</sup>。

今回我々は、臨床検査室の品質と技術的能力に関する国際規格であるISO 15189で規定されている「アドバイサービス」を尿沈渣中のACV結晶で行い、AKIの早期発見に至った症例を経験した。この症例の経過と尿沈渣中のACV結晶検出の臨床的意義について報告する。

### 【症例】

患者：50歳代、女性

主訴：右手の脱力、発言困難

現病歴：他院で脳血管障害が疑われ、精査目的で当院脳神経内科を紹介受診した。来院時、神経学的所見として中等度の運動性失語、軽度の右上肢不全麻痺を認めた。頭部MRIおよび脳波検査を施行し、てんかん発作を疑われたため、同日午後緊急入院となった。

併存疾患：過活動膀胱

内服薬：過活動膀胱治療剤であるビベグロン錠（商品名ベオーバ錠）50mgを服用中であったが、入院開始とともに休薬となった。

身体所見：身長155cm、体重67kg、BMI28kg/m<sup>2</sup>、血圧128/92mmHg、脈拍98回/分、体温36.6°C、SpO<sub>2</sub>97%であった。

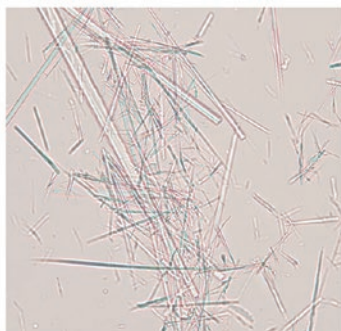
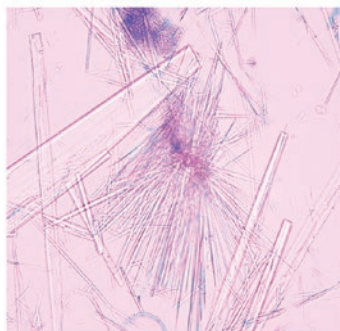
### 【結果および経過】

#### 1. 入院時

生化学検査では、肝・腎機能には異常所見は認めず、血清Cr0.59mg/dL、eGFR83.1mL/min/1.73m<sup>2</sup>で腎機能は保たれていた。髄液検査では単核球13/μLと軽度の細胞数の上昇を認めたが、髄液中グルコース（L-Glu）、髄液中総蛋白（L-TP）などの他の項目は基準値範囲であった（Table 2）。細胞数上昇からウイルス性脳症を否定できなかったため、抗てんかん薬 ラコサミド（商品名ビムパット）100mg/日および抗ウイルス薬ACV1,950mg/日の点滴静脈注射を開始し、単純ヘルペスウイルス（herpes simplex virus；

Table 3 尿検査所見

尿定性		尿沈渣		
糖	—	赤血球	1-4	個/HPF
蛋白	1+	白血球	1-4	個/HPF
ビリルビン	—	扁平上皮細胞	1-4	個/HPF
ウロビリノゲン	NORMAL	尿細管上皮細胞	1-4	個/HPF
pH	5.5	硝子円柱	3-9	個/10LPF
ケトン体	2+	細菌	1+	
亜硝酸塩	—	針束状・棒状結晶	多数	
潜血	—			
白血球	—			
		尿化学		
比重	1.008	TP	50	mg/dL
色調	黄褐色	Cr	85	mg/dL
濁度	強混濁			

Figure 1 針束状・棒状結晶  
(× 400, 無染色)Figure 2 針束状・棒状結晶  
(× 400, Sternheimer 染色)

HSV) と水痘帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus ; VZV) のPCR検査を提出した。

## 2. 入院2日目

入院時の尿検体は提出されなかったため、尿所見の初回評価は2日目となった。尿定性検査 (Table 3) では蛋白、ケトン体が陽性であった。尿沈渣検査では、尿細管上皮細胞 1-4 個/HPF認め、無色から褐色を呈する多数の針束状・棒状結

晶を確認した (Figure 1,2)。結晶溶解試験では、30%酢酸、10%塩酸、10%水酸化ナトリウムはいずれも可溶であった。結晶形態・色調・溶解性、およびACV投与中であることから、尿沈渣中の針束状・棒状結晶は、ACVによる薬剤結晶だと推測された。

検査室からACVを疑う薬剤結晶の出現と、それに伴う急性腎障害の可能性についてアドバイスを行った。しかし、この時点ではHSV

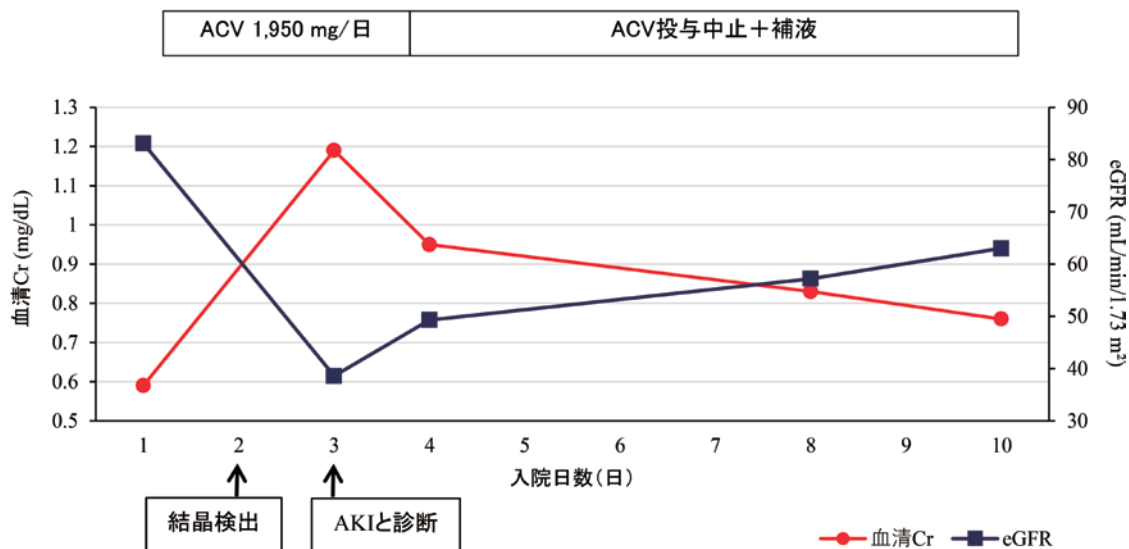


Figure 3 血清 Cr・eGFR の推移

およびVZVのPCR検査が未報告で、ウイルス性脳症の可能性が残っていたため、治療上ACVの投与は継続された。

### 3. 入院3日目

生化学検査では、血清Albは入院時4.6g/dLから3.6g/dLへ低下し、CRPは入院時0.29mg/dLから3.25mg/dLに上昇しており、炎症反応が起きていることが推測された。また、腎機能検査では、血清Crは入院時0.59mg/dLから、1.19mg/dLの2倍に急上昇し、eGFRは入院時83.1mL/min/1.73m<sup>2</sup>から38.6mL/min/1.73m<sup>2</sup>へ低下していた。入院時の血清Crを基準とすると、血清Crが基礎値から1.5倍以上の上昇を示し、KDIGO基準<sup>1)</sup>による「AKIの定義（7日以内に血清Crが基礎値の1.5倍以上）」を満たしたため、AKIと診断された。同日、提出していたHSV、VZVのPCRの結果はいずれも陰性を確認し、直ちにACVの投与は中止した。また、薬剤の血中濃度の低下と利尿の促進を目的として、生理食塩水による積極的な補液を開始した。

### 4. その後の経過

ACV中止後、腎機能は改善傾向を示し、血清Crは入院4日目から低下に転じた。入院10日目にはeGFR63.0mL/min/1.73m<sup>2</sup>と基準範囲内まで回復し (Figure 3)、その後も徐々に改善を続けた。入院29日目には68.9mL/min/1.73m<sup>2</sup>まで改善し、最終的に透析などの腎代替療法は不要であった。

入院中、主訴の右手の脱力と発言困難は、精査の結果「てんかん発作」と診断された。薬物療法を開始したところ症状は軽快し、退院に至った。

### 【考察】

ACVは、腎排泄型薬剤であり、尿中溶解度が低いため、脱水や急速静注により遠位尿細管～集合管内で結晶が析出することが知られている<sup>10)</sup>。析出した結晶は尿路閉塞を来し、腎後性AKIを引き起こす。本症例では入院2日目の尿沈渣において多数の針束状・棒状結晶を認め、酸・アルカリの溶解試験にて既報のACV結晶<sup>16)</sup>と一致したことから、ACV結晶と推定した。

尿沈渣での結晶検出は、薬剤性AKIの診断において重要な契機となり得る。特にACV関連AKI

は、投与開始後24～48時間という早期に発症することが多いと報告されている<sup>17)</sup>。本症例でもACV投与後18時間の尿沈渣で結晶を認め、35時間でAKIを発症し、診断の一助となった。したがって、ACV投与後48時間以内の尿沈渣は診断的価値が高いといえる。

また、尿中結晶類は形態観察のみでは特異度に限界がある。ACV結晶もリン酸カルシウム結晶や他の薬剤性結晶と形態が類似し、誤認の可能性がある。そのため、酸やアルカリによる溶解試験を併用することで鑑別の精度を高められる<sup>16) 18)</sup>。本症例においても溶解試験を実施し、ACV結晶であることを裏付ける結果が得られた。これにより、臨床側は速やかに薬剤中止と補液を開始でき、腎機能保全に寄与した。

一方で、ACV腎障害のリスク因子としては脱水<sup>10)</sup>に加え、肥満も重要である。Barberら<sup>19)</sup>は、肥満患者におけるACV投与で腎障害発症率が高いことを報告しており、その背景には腎血流動態や薬物動態の変化が関与するとされる。本症例はBMI28kg/m<sup>2</sup>で肥満<sup>20)</sup>に該当し、このことが結晶析出のリスクを高めた可能性がある。

このように、脱水や肥満といった要因は薬剤結晶析出のリスク因子となり得る。したがって、尿沈渣所見や結晶溶解試験に加え、患者背景を踏まえたリスク評価を行うことが、薬剤結晶による急性腎障害の早期発見に繋がり、患者予後の改善に寄与すると考えられる。

#### 【結語】

本症例は、ACV投与後早期に尿沈渣でACV結晶を検出し、さらに結晶溶解試験により確認を行ったことで、担当医が迅速に薬剤中止と補液を開始し良好な経過をたどった。尿沈渣と結晶溶解試験の併用が薬剤性AKIの早期診断に有効であった。臨床検査部門によるアドバイスサービスが治療方針の迅速な決定と予後改善に寄与した。

#### 【参考文献】

- 1) Khwaja Arif : “KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury.”、Nephron Clinical practice、120 (4) : 179-84、2012
- 2) AKI(急性腎障害)診療ガイドライン作成委員会 : AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン2016、日本腎臓学会誌、59 (4) : 419-533、2016
- 3) 山村雄太 他 : AKIの疫学とリスク因子、日本透析医学会雑誌、51 (2) : 123-128、2018
- 4) 堀野太郎 他 : AKIの疫学、日本内科学会雑誌、110 (5) : 894-904、2021
- 5) Hoste E.A.J. et al. : Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients : the multinational AKI-EPI study.、Intensive Care Med 41 ( 8 ) : 1411-1423、2015
- 6) Coca SG et al : Chronic kidney disease after acute kidney injury a systematic review and metaanalysis、Kidney International、81 (5) : 442-448、2012
- 7) 三井亜希子 他 : 医学と医療の最前線 薬剤性腎障害 : 最近の話題、日本内科学会雑誌 : 107 (1) : 103-109、2018
- 8) 薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会 : 薬剤性腎障害診療ガイドライン2016、日本腎臓学会誌、58 (4) : 477-555、2016
- 9) 小野寺夕貴 : それって本当に副作用ですか? 本日のテーマ この急性腎障害はアシクロビルが原因ですか?、月刊薬事、60 (16) : 3136-3145、2018
- 10) Perazella Mark A : Crystal-induced acute renal failure、The American Journal of Medicine、106 (4) : 459-465、1999
- 11) Andrews AR et al : Diagnostic Challenges with Acyclovir Crystalluria - A Case Study、EJIFCC、31 (2) : 157-163、2020
- 12) Regi A et al : Case Report Highlighting the Importance of Prevention, Early Detection of Acyclovir Induced AKI、Ann Case Report、9 (5)、2018

- 13) Lyon AW et al : Urinary gems : acyclovir crystalluria、Arch Pathol Lab Med、126 (6) : 753-4、2002
- 14) Garcia G et al : Drug-induced acute kidney injury : a cohort study on incidence, identification of pathophysiological mechanisms, and prognostic factors、Front. Med、11、2024
- 15) Perazella Mark A et al : The Crystalline Nephropathies、Kidney International Reports、6 (12) : 2942-2957、2021
- 16) 星雅人 他 : 尿沈渣検査からの病態推測と診療へのアプローチ 2. 各種尿沈渣成分-出現背景、推測される病態、診療へのアプローチ 5) 薬剤結晶、Medical Technology、51 (12) : 1239-1244、2023
- 17) Yildiz C et al : Acute kidney injury due to acyclovir、CEN Case Rep、2 (1) : 38-40、2013
- 18) Jain et al : Acyclovir crystalluria : The utility of bedside urine routine microscopic examination : Journal of Pediatric Critical Care、7 (5) : 282-284、2020
- 19) Barber KE et al : Impact of Obesity on Acyclovir-Induced Nephrotoxicity、Open Forum Infectious Diseases、6 (4)、2019
- 20) 日本肥満学会 : 肥満症診療ガイドライン 2022、1-7、ライフサイエンス出版、2022

---

# 投稿規程

---

## 1. 投稿資格

原則として、投稿者は連名者も含め本会会員でなければならない。

## 2. 投稿内容

臨床検査または公衆衛生検査に関連するもの、および千臨技活動に関係するものとする。投稿の種類は以下の通りとし、原稿作成要領に従い作成する。

- ① 総説：編集委員会の依頼によるものとする
- ② 研究：オリジナルな内容で、他誌に未発表のもの
- ③ 資料：管理運営・調査等に関するもの
- ④ 検査ノート：検査上のアイデア・工夫等
- ⑤ コーヒーブレイク：自由な投書欄（意見・見聞・体験・感想等）

## 3. 原稿作成要領

- 1) 原稿は本文・図表等を含め、すべてA4で作成する。
- 2) 1 ページあたり、20字×20行の横書きとする。
- 3) 本文は「テキストファイル(.txt)」、またはMicrosoft®「Word(.doc)」で保存。
- 4) 図表はMicrosoft®「Excel(.xls)」で保存し、写真は「JPEG形式(.jpg)」で保存する。
- 5) 原稿の枚数は以下の通りとする。(図表・写真、引用文献を含める)  
「総説」「研究」「資料」： 15枚以内  
「検査ノート」「コーヒーブレイク」： 3枚以内
- 6) 図表および写真は1枚あたり1/2ページとして換算する。
- 7) 原稿1枚目に表題・投稿者名（連名者も含める）・施設名を明記する。
- 8) 「研究」および「資料」においては、論文内容を把握出来る400字以内の要旨とともに、5個以内のkeywordを記載する。
- 9) 数字はアラビア数字を用いる。単位・記号はSI単位等を用いる。
- 10) 文献は引用箇所に連続の番号を右肩につけ、末尾に一括する。  
投稿者名は筆頭者のみをあげ、以降は“他”あるいは“et al.”とする。  
文献の記載は次に従う。
  - ① 雑誌 著者名：表題、誌名 巻数：初頁～終頁、発表年
  - ② 書籍 著者名：書名、誌名 ；初頁～終頁、出版社 発行年  
雑誌名の略記は「LIST OF JOURNALS INDEX in index medicus」および、「医学中央雑誌刊行会収載誌目録」に従う。

## 4. 論文の送付

投稿論文は、CD-Rに保存し、筆者の顔写真を添付する。原稿・図表等各1部を印刷したものと、メディアを下記の千臨技編集委員会委員長宛てに郵送すること。

## 5. 投稿後の取り扱い

原稿の採否、掲載順序は編集委員会において決定する。受理した原稿等は返却しない。

## 6. 査読と著者校正

査読は編集委員会と査読員が行う。著者校正は原則として初校までとし、再校での著者による大きな加筆や訂正は認めない。

## 7. 別刷りとカラー掲載

「総説」「研究」「資料」は別刷30部を進呈する。増刷を希望の場合は、別途実費を徴収する。図表等のカラー掲載を希望する場合には、実費を負担すること。

## 8. 投稿時の誓約、同意、著作権の扱い

投稿論文が掲載された場合は、千臨技ホームページで公開することを了承しているものとする。公開を希望しない場合には、その旨を明記すること。

また、掲載論文の著作者人格権を除く著作権は一般社団法人千葉県臨床検査技師会に帰属する。投稿論文執筆に際して他誌から引用・転載する場合は、著作権保護のため、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。

投稿原稿は、情報主体より承諾を得ているものとみなす。また当会は、本誌に投稿された原稿から生じるいかなる種類の損害に対しても責任を負わない。

## 9. 論文の倫理

厚生労働省の医学研究に関する指針により該当する倫理委員会等の承認が必要とされる研究については、当該施設の倫理委員会等で承認済みであることを論文（方法）に記載する。厚生労働省の医学研究に関する方針については以下のURLを参照のこと。

<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>

## 附 則

[規程の変更]

1 この規程に偽義が生じた場合は、理事会の議決を経なければ変更することはできない。

[規程の施行]

2 この規程は、法人設立登記の日（平成24年4月1日）から施行する。

原稿送付先                   〒285-0855 千葉県八千代市上高野1353-25  
株式会社サンリツ 下条 小百合  
TEL   :   047-487-2631（直通080-6083-2423）  
FAX   :   047-487-2861  
E-mail   :   s-shimojyo@san-g.com

## 編集後記

季節の移ろいと共に、医療環境も刻一刻と変化しています。タスク・シフト/シェアの推進や次世代技術の登場など、役割が多様化する「今」だからこそ、原点を見つめ直し、未来を展望する重要性を痛感しております。この変革の時期に本号をお届けできることを、編集委員長として誇らしく思います。

今号の白眉は、元国際医療福祉大学医学検査学科・学科長の大澤進先生によるご寄稿です。臨床化学の「創設」に関わる貴重なご論考を賜りました。検査医学の発展に尽力された大澤先生の、深い知見に裏打ちされた言葉は我々の羅針盤です。先達の想いに触れることは、技術が高度化する現代において、検査人としての矜持を再確認する絶好の機会となるでしょう。

また、本県技師会を牽引する3つの研究班からは、多忙な業務の中で質の高い論文を寄稿いただきました。現場の課題からエビデンスを構築する真摯な姿勢は、千葉県レベルの高さを示すものであり、実務への大きな示唆に富んでいます。

さらに、未来への希望として「学術奨励賞」を受賞した若手技師2名が執筆しています。その瑞々しい感性と情熱は、ベテラン勢にも心地よい刺激を与えてくれました。先人が築いた礎の上で、次世代が新たな挑戦を始める——その確かなバトンリレーを感じ取っていただければ幸いです。

最後になりますが、厳しい経済情勢下でご支援いただいた9社の賛助会員様に、心より厚く御礼申し上げます。先達の叡智、現役の研鑽、若手の挑戦、そして企業の支え。その全てが結

集した本号が、会員皆様の知的好奇心を刺激し、明日の活力となることを切に願っております。

(編集後記：山口良考)

### 千臨技会誌編集委員

- 山口 良考 (国際医療福祉大学成田保健医療学部医学検査学科)
- 倉島万里子 (千葉大学医学部附属病院)
- 小林 崇平 (国際医療福祉大学成田保健医療学部医学検査学科)
- 三末 高央 (船橋市立医療センター)
- 梶原 裕貴 (千葉市立青葉病院)
- 四方田千春 (千葉県こども病院)
- 秦 暢宏 (東京歯科大学市川総合病院)
- 鈴木 学 (千葉大学医学部附属病院)
- 淵上 孝一 (国保直営総合病院君津中央病院)
- 渡辺 雄大 (香取おみがわ医療センター)
- 相川 修一 (医療法人鉄蕉会亀田総合病院)
- 小野 和重 (国保直営総合病院君津中央病院)
- 北村 浩一 (千葉大学医学部附属病院)

### 千葉県臨床検査技師会誌

通巻第145号

編集責任者 山口 良考

発行責任者 布施 義也

令和8年3月15日 発行

発行所 一般社団法人 千葉県臨床検査技師会  
千葉市中央区今井2-12-15 203

電話 043 (265) 9644

印刷所 第一印刷株式会社

成田市並木町 655

電話 0476 (37) 5198