

## 第31回臨床検査医学会 関東甲信越支部総会 プログラム

日時 2019年10月5日

会場 パシフィコ横浜

10:00-12:00 (パシフィコ横浜 301号室)

RCPC (日本臨床検査自動化学会、臨床検査医学会教育委員会合同開催)

座長 松本 剛 信州大学医学部附属病院臨床検査部

解説者 本田 孝行 信州大学医学部附属病院臨床検査部

回答者 菅野 光俊 信州大学医学部附属病院臨床検査部

重藤 翔平 信州大学医学部附属病院臨床検査部

症例：60代女性、呼吸苦を訴え442病日に入院した。

(日本専門医機構認定臨床検査専門医の更新のための臨床検査領域講習 2単位)

12:10-13:00

幹事会 (パシフィコ横浜 511, 512号室)

13:15-14:45 (パシフィコ横浜 301号室)

自動化学会合同シンポジウム 「臨床検査の国際化」

臨床検査の In bound と Out bound

日本専門医機構認定臨床検査専門医の更新のための臨床検査領域講習 1単位認定

座長 宮地 勇人 (東海大学医学部)

下澤 達雄 (国際医療福祉大学医学部、大学院 臨床検査医学)

北村 聖 (地域医療振興協会)

教育という国際協力：物から人へ 持続性のある国際協力を目指して

Uranbileg Baasanjav (東京大学医学部附属病院検査部)

The road to pursue my laboratory medicine research in Japan

康 東天 (九州大学大学院医学研究院)

IFCC と標準化活動

村上 正巳 (群馬大学大学院医学系研究科臨床検査医学)

WASPALM の活動について

総合討論

15:00-17:00 (パシフィコ横浜 301号室)

関東甲信越支部総会開会挨拶 下澤達雄 総会長 (国際医療福祉大学医学部 臨床検査医学)

シンポジウム 質量分析器の現状とこれから

日本専門医機構認定臨床検査専門医の更新のための臨床検査領域講習 2単位認定

座長 松下 一之 千葉大学附属病院 臨床検査部部長

大澤 進 国際医療福祉大学 成田保健医療学部医学検査学科教授

村田 幸久 (東京大学大学院農学生命科学研究科)

体液中脂質の診断マーカーとしての応用

長沢 光章 (国際医療福祉大学 成田保健医療学部医学検査学科長)

MALDI-TOF-MSによる微生物同定と臨床検査への応用

石毛 信之 (東京都予防医学協会)

先天代謝異常の診断等における質量分析の応用

佐藤 守 (千葉大学医学部附属病院マススペクトロメトリー検査診断学准教授)

臨床化学におけるLC/MS/MS:現状と課題

17:00-17:20

幹事会報告 吉田 博 支部長 (東京慈恵会医科大学 臨床検査医学講座)

2019年10月5日

10:00-12:00 (パシフィコ横浜 301号室)

## RCPC

座長 松本 剛 信州大学医学部附属病院臨床検査部  
解説者 本田 孝行 信州大学医学部附属病院臨床検査部  
回答者 菅野 光俊 信州大学医学部附属病院臨床検査部  
重藤 翔平 信州大学医学部附属病院臨床検査部

**症例：60代女性、呼吸苦を訴え442病日に入院した。**

(日本専門医機構認定臨床検査専門医の更新のための臨床検査領域講習 2単位)

ルーチン検査（基本的検査）を解釈するための教育技法として、**Reversed Clinico-pathological Conference (RCPC)**がある。なぜ、臨床検査医および臨床検査技師は**RCPC**を学ぶ必要があるのだろうか。検査結果を理解できて初めてよい検査を行えるという考え方もある。しかし、一歩進めて検査結果に解釈（コメント）を付けて臨床に返せば、医療における臨床検査の価値が飛躍的に上昇する。臨床検査も検査結果を解釈するソフト面において医療に貢献する必要がある。

医療において、臨床検査室が最低限果たさなければならない役割は、精度管理の行き届いた検査結果を必要なときに迅速に提供することである。したがって、今までの臨床検査にとって、“精度管理”、“必要なとき”および“迅速に”がキーワードであった。この3項目が最も重要であることは永遠に変わらない。しかし、これらを着実に進めても、臨床検査の未来は保障されない。

世界中で最も多く行われている検査は、血算、生化学、凝固線溶、尿検査を含むルーチン検査である。しかし、臨床現場で検査結果が十分に活用されているとは言えない。臨床において検査データ解釈が難しいために活用されないのであれば、臨床検査室で検査データを利用しやすくして、臨床に提供したほうがよい。検査データを解釈するのは臨床医の仕事として何も行わないのは、臨床検査室の怠慢であり、医療に貢献するチャンスを失う。臨床検査室が単に検査するだけでなく、検査データを解釈することも仕事であると認識しなければならない。

ルーチン検査を十分に解釈できれば、各臓器の病態および患者の全身状態を驚くほど詳細に把握できる。比較的安価であるルーチン検査を経時的に行うことで、患者の状態をリアルタイムに把握できる。ルーチン検査の解釈が、すべての臨床検査医もしくは検査技師が行う基本業務となれば、臨床検査室の地位はゆるぎないものになる。

**RCPC**は、患者の病態を正確に捉えることが目的で、診断するものではないと言われる。その通りである。しかし、病態が把握できれば診断できることもある。臨床推論の根拠とするのであれば、少なくとも鑑別診断を挙げる根拠としなければならない。現在の医療において、**RCPC**はどうしても診断を意識せざるを得ない。診断するものではないが、診断から逃げてはならない。矛盾しているようであるが、現在の臨床検査全般に対しても言えることではないだろうか。診断および治療に寄与する臨床検査であらねばならない。

本**RCPC**では、信州大学方式にて1症例の時系列データを解釈する。

60歳代女性、呼吸困難が強くなり442病日に入院となった。												
生化学 1	1病日	78	295	347	361	394	424	435	442	452	463	基準範囲
TP	7.4	7.2	6.8	6.8	6.6	7.0	7.4	7.0	6.3	6.3	6.3	6.6-8.1 g/dL #
Alb	3.0	3.0	2.9	2.7	2.5	2.7	2.8	2.7	2.3	2.2	2.3	4.1-5.1 g/dL #
A/G	0.7	0.7	0.7	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5	0.6	1.32-2.23 #
UN	7	9	9	8	9	7	7	10	8	15	13	8-20 mg/dL #
Cre	0.49	0.45	0.47	0.36	0.40	0.44	0.42	0.41	0.38	0.46	0.48	0.46-0.79 mg/dL #
eGFR	97	106	101	135	120	108	113	116	126	103	98	
UA		3.8		2.8					2.9	2.6		2.6-5.5 mg/dL #
T-Cho		143							124			128-219 mg/dL*
HDL-C		44							33			>40 mg/dL*
LDL-C		70							64			<139 mg/dL*
TG		68							51			<150 mg/dL*
AST	38	29	30	17	22	34	39	29	26	31	37	13-30 U/L #
ALT	23	18	16	14	12	18	20	15	14	14	17	7-23 U/L #
γ-GT	28	27	26	25	25	27	29	24	25	26	25	9-32 U/L #
T-Bil	2.61	2.81	3.24	4.27	5.24	3.98	4.56	3.71	3.81	2.80	2.75	0.4-1.5 mg/dL
D-Bil	1.40	1.40	1.87	2.52	3.09	2.26	2.54	2.14			1.61	0.10-0.40 mg/dL #
Direct/T otal Bil	53.6	49.8	57.7	59.0	59.0	56.8	55.7	57.7			58.5	
ALP	518	519	513	532	463	669	596	577	500	399	432	106-322 U/L #
LD	296	278	257	257	216	267	310	312	277	270	329	124-222 U/L #
CK	131	121	149	75	58	84	96	82	68	33	48	41-153 U/L #
AMY				32					29	39		44-132 U/L #
ChE			113	99	83	98	108	103	89	85	71	201-421 U/L #
Na	139	138	131	132	132	132	135	135	138	130	122	138-145 mmol/L #
K	4.1	3.9	4.5	3.7	3.6	3.9	3.6	4.2	3.8	4.5	4.6	3.6-4.8 mmol/L #
Cl	104	105	100	103	102	100	102	104	107	100	91	101-108 mmol/L #
Ca				8.7								8.8-10.1 mg/dL #
補正 Ca				9.9								8.7-9.9 mg/dL
iP				3								2.7-4.6 mg/dL #
Glu	86		103	82	109	100	86	101		74	104	73-109 mg/dL #
CRP	0.33	0.22	0.27	1.11	3.55	0.45	0.47	0.48	0.75	2.04	1.32	0.00-0.14 mg/dL #

生化学2	1 病日	78	295	347	361	394	424	435	442	452	463	基準範囲
HbA1c(NGSP)		4.6							4.1			4.9-6.0 % #
HbA1c(JSD)		4.3							3.8			4.6-6.5 %
NH3	50	93	71		87	112	77	127		46	53	12-66 µg/dL
BNP	285.6	333.8	403.6			333.3	355.2	328.8			199.7	≤20 pg/mL
NTproBNP									513.7	406.6		
プロカルシトニン										0.85		<0.5 ng/mL
ZTT				22.9								4.0-12.0
TTT				17.1								1.5-7.0
血算	1 病日	78	295	347	361	394	424	435	442	452	463	基準範囲
白血球	4.38	3.78	4.57	3.96	7.59	5.02	4.3	4.14	4.48	5.07	5.45	3.3-8.6x10 <sup>3</sup> /µL #
(自動) 好中球	51.1	46.9	55.0	53.1	72.6	64.1	59.7	60.4	61.1	59.5	71.2	42-75%
(自動) リンパ球	37.9	40.5	35.9	35.6	17.7	27.1	31.2	30.9	26.6	28.0	19.8	17-57%
(自動) 単球	6.8	7.4	6.6	6.3	8.2	5.6	5.8	4.8	6.7	8.7	6.2	0-10%
(自動) 好酸球	2.1	2.6	0.7	2.5	0.4	1.4	1.2	2.2	3.1	2.4	1.3	0-10%
(自動) 好塩基球	2.1	2.6	1.8	2.5	1.1	1.8	2.1	1.7	2.5	1.4	1.5	0-2%
赤血球	3.35	3.30	3.10	3.03	2.94	2.94	3.18	2.85	2.59	2.72	2.51	3.86-4.92x10 <sup>6</sup> /µL #
Hb	12.4	12.1	11.6	11.5	11.2	11.2	12.4	10.9	10.1	10.7	9.9	11.6-14.8g/dL #
Ht	36.1	35.0	32.3	32.9	30.7	30.9	34.9	30.6	28.0	30.2	26.8	35.1-44.4 % #
MCV	107.8	106.1	104.2	108.6	104.4	105.1	109.7	107.4	108.1	111.0	106.8	83.6-98.2 fL #
MCH	37.0	36.7	37.4	38.0	38.1	38.1	39.0	38.2	39.0	39.3	39.4	27.5-33.2 pg #
MCHC	34.3	34.6	35.9	35.0	36.5	36.2	35.5	35.6	36.1	35.4	36.9	31.7-35.3% #
血小板	12.4	12.6	11.3	9.4	8.1	9.3	10.2	10.8	9.4	9.4	11.3	15.8-34.8x10 <sup>4</sup> /µL #
凝固・線溶	1 病日	78	295	347	361	394	424	435	442	452	463	基準範囲
PT	15.9	16.0	17.2	18.0	19.6	17.9	18.0	17.4	17.0	17.5	18.1	正常対照±10%
PT-INR	1.40	1.41	1.50	1.51	1.65	1.50	1.51	1.47	1.46	1.47	1.52	0.85-1.15
APTT				49.4					46.7	49.5		23.0-38.0 sec
D dimer									7.8			≤1.0 µg/mL

その他	1 病日	78	295	347	361	394	424	435	442	452	463	基準範囲
IgA	684	657	558			647	703	694			695	870-1700 mg/dL
FT-3	2.69	2.59										2.3-4.0 pg/mL
FT-4	1.14	1.15										1.0-2.0 ng/dL
TSH	0.862	0.655										0.2-4.0 $\mu$ IU/mL
AFP	9.0	8.8	7.1			7.1	7.3	7.9			5.1	<10 ng/mL
CEA	7.3	7.1	5.8			12.2	24.8	37.1			69.9	<3.4 ng/mL

# JCCLS 共用基準範囲

\*: 病態基準範囲

2019年10月5日

13:15-14:45 (パシフィコ横浜 301号室)

## 自動化学会合同シンポジウム 「臨床検査の国際化」

### 臨床検査の In bound と Out bound

日本専門医機構認定臨床検査専門医の更新のための臨床検査領域講習 1単位認定

座長 宮地 勇人 (東海大学医学部)

下澤 達雄 (国際医療福祉大学医学部、大学院 臨床検査医学)

北村 聖 (地域医療振興協会)

教育という国際協力：物から人へ 持続性のある国際協力を目指して

**Uranbileg Baasanjav** (東京大学医学部附属病院検査部)

The road to pursue my laboratory medicine research in Japan

康 東天 (九州大学大学院医学研究院)

IFCC と標準化活動

村上 正巳 (群馬大学大学院医学系研究科臨床検査医学)

WASPALM の活動について

総合討論

## 教育という国際協力：物から人へ 持続性のある国際協力を目指して

北村 聖

地域医療振興協会

2000年代にアフガニスタンの医学教育支援に参加し、2010年前後にラオスの教育病院整備にかかわった。これらの経験を踏まえて「教育という手段で国際協力をする」ことの意義を論じる。

従来の我が国の政府開発援助（Official Development Assistance, ODA）は物が中心であった。ダムや道路建設であったり、臨床検査機器の贈与であったりした。もちろん、検査機器の場合、使い方の指導はあったものの、教育活動は短期で限られていた。その結果、周囲の医療環境とずれた高機能機器の場合あまり使われなかったり、故障したのちは修理されずに放置されたという事例を耳にした。

我々が目指した「教育という国際協力」は教育者を育成して、彼らの活動を通じて現地の医学、医療のレベル向上を図るというものである。アフガニスタンの場合、カブール医科大学の中に医学教育改革室を設置して、教員教育を始めた。カリキュラム改革や、授業の改革、臨床実習の改革などが主なものであるが、基本的には物品の供与は少なかった。ラオスの場合は、日本が建設した病院をフィールドとして、医師やコメディカルの臨床教育改革を行った。現地語の教科書の作成やシミュレーションセンターの設置やシミュレーターの購入などは行ったものの、大型物品の供与は少なかった。

これらの国際協力が目指したものは、「持続性 sustainable」のある国際協力である。現在、アフガニスタンは治安の関係で、国際協力は滞っているが、今でも我々の指導したい学部教員たちは医学生に教育に邁進している。ラオスでも、協力は途絶えたものの、臨床実習は参加型になり、臨床教育のレベルは維持されていると聞く。

発表では、これらの経験を踏まえて、臨床検査分野での国際協力の在り方を議論したい。

## **The road to pursue my laboratory medicine research in Japan**

Baasanjav Uranbileg

Department of Clinical Laboratory Medicine, The University of Tokyo, Tokyo,

I have come from Mongolia, the landlocked country, which located in the East Asia region and sandwiched between Russia to the north and China to the south. At 1,564,116 square kilometers, Mongolia is the 18th-largest but the most sparsely populated country, with a population of 3.2 million people. The capital city of Mongolia is Ulaanbaatar.

We have only one National Medical University named as Mongolian National University of Medical Sciences (MNUMS), two private medical universities (Ach MU, Etugen MU) and one traditional medical university (Otoch Manramba University). MNUMS was founded in 1942 as the Medical Faculty of the Mongolian State University. This marked the beginning of the history of modern medical science and practice in Mongolia. In 1961 the Medical Faculty became an independent Medical University.

Similar to other countries the Medical Doctor (MD) program is for six years, including practices. After graduation, there are mainly 3 ways for MDs in Mongolia. First: working as a general practitioner at the general hospitals of provinces or more remote places and gain huge experiences in harsh condition. Second: enrolling Graduate School of Medicine to receive Master or Ph.D. degree. Third: entering post-graduate education program for specialization (residency).

Specialization for Clinical Laboratory Medicine is obtained officially only from Center of Graduate Education of the MNUMS. The specialization takes 2 years of a residency program with a rotation system between the hospital's clinical laboratories. To enroll and to graduate residency program, MDs must pass entrance and graduation tests with the practical examination. The program provides residents with exposure to a full array of experiences in all areas of clinical laboratory medicine. After graduation, in addition to MD license, residents receive a license on clinical laboratory specialization. The person who possesses this license can work at clinical laboratories.

I graduated from MNUMS and walked through above-mentioned road to become a specialist in clinical laboratory medicine. I worked 2 years at Biochemistry and Immunology Laboratory and shifted to Central Scientific Research Laboratory of the National Medical Institute of Mongolia as a researcher. Soon after decided to study abroad, with spending a lot of time on searching the right place and preparing for it, finally, I landed in Japan as a Ph.D. student.

At the meeting, I am going to share my experiences and excitements in Japan related to Clinical Laboratory Medicine, including some differences between Japan and Mongolia.

## IFCC と標準化活動

康 東天

九州大学大学院医学研究院

演者はこれまで、IFCC の Committee on Reference System of Enzyme (C-RSE), Committee on Nomenclature, Properties, and Unit (C-NPU)の正委員をそれぞれ6年ずつ務め、現在は Committee on Reference Intervals and Decision limits (C-RIDL)の委員をしている。このように長年 IFCC の委員会活動に参加してきてつくづく感じるのは、日本は国内臨床検査の標準化、特に測定法の標準化において世界的に見て非常に先進的組織的に取り組んできた国であるということである。一方で、IFCC は歴史的には標準化の取り組みは日本より明らかに遅れていると言える。しかし、日本を後追いしながらも（しかもその歩みは遅い!）、国際的組織であるがゆえに、そこで制定された方法は否が応でも国際標準である。IFCC 法が世界標準である以上、現在日本が先駆的に決めた国内標準法を IFCC 法に変更しようとしているのもやむを得ないことである。問題なのはそのことではなく、先駆的に取り組みながら、なぜ国内法が IFCC 法に反映されて来なかったのかということである。我々はどうすべきであったのだろうか。

もう一つ、現在はビッグデータが勝負の時代である。ビッグデータに関しても、日本の他の状況の多分に漏れず、日本は遅れていることが盛んに危機感（もどき）を持って言われている。基本的にビッグデータは個々のデータの不正確さを圧倒的な量の多さでカバーすることで成り立っている。医療情報ビッグデータも世界的にはそのようなトレンドなのであるが、ことが医療情報だけに、やはりそれはそれなりに正確であってほしい。日本はこの分野で遅れていたことと、本来標準化の先進国であったことが幸いしたのか、厚労省と PMDA はこの10年間近く MID-NET という医療情報データベースの立ち上げにあたって、データの標準化と正確性の確保に多大の労力を注ぎ、ある意味世界に例のない“正確”で標準化されたデータを持つ医療情報ビッグデータベースの確立に成功しつつある。なんとアメリカの FDA が遅ればせながらそのような取り組みを真似しだしているとうわさに聞くが、施策が失敗続きの厚労省にあっては数少ないクリーンヒットかもしれない。演者も関与したこの MID-NET についても簡単に触れてみたい。

## WASPaLM の活動について

村上 正巳

群馬大学大学院医学系研究科臨床検査医学

第2次世界大戦後間もない1947年9月にパリでフランス、英国、チェコスロバキア、ベルギーの4ヶ国の臨床病理学会によって構成された国際臨床病理学会が設立され、世界病理臨床検査医学会連合（World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine, WASPaLM）の歴史が始まりました。WASPaLMは、WHO、ISO、IFCCやASCPaLMやなどの国際団体と連携して、病理学と臨床検査医学の質の向上、研究ならびに教育に関する国際交流の推進に取り組んでいます。各国で事情は異なりますが、他の多くの国際団体と異なり、WASPaLMには臨床検査医学と病理学の両方の学術団体が加盟しているという特徴があります。そのような背景から、近年は臨床検査医学と病理学の双方が深く関係する分子病理学の領域における国際交流が進んでいます。

現在のWASPaLMは、Western Pacific、South-East Asia、Eastern Mediterranean、Africa、Europe、North America、South Americaの世界7地域から構成されており、35ヶ国の40の学会、協会、連合がWASPaLMに加盟しています。我が国からは日本臨床検査医学会と日本臨床検査専門医会がWASPaLMに加盟しています。我が国はこれまでWASPaLMの運営に深く関わっており、第14代 president を河合忠先生、第19代 president を森三樹雄先生が務められ、第26代 president を私が務めさせていただきました。

第1回のWASPaLM World Congressは1951年にロンドンで開催され、その後2年おきに世界各国の都市で会議が開催されてきました。アジアで最初のWorld Congressは、小酒井望先生が会長、河合忠先生が事務局長として1983年に第12回の会議が常陸宮殿下のご臨席を賜り東京で開催されました。我が国で34年ぶり、2回目の会議は、2017年11月に国立京都国際会館で開催された第29回World Congressであり、私が会長を務めさせていただきました。第64回日本臨床検査医学会学術集会と同時に開催され、開会式には、三笠宮彬子女王殿下にご臨席賜り、海外30ヶ国からの学会参加がありました。京都での会議において、WASPaLMの第27代 president にイタリアのDr. Roberto Vernaが就任し、WASPaLM flagを中国のDr. Hong Shangに引き継ぎました。第30回World Congressは2019年9月19日～21日に西安で開催される予定となっており、我が国からも多くの演題発表が行われます。

WASPaLMがこれまで順調に発展して来られたのは、20社を超える検査機器・試薬に係る我が国のCorporate Sponsorsの変わらぬご支援によるものであり、改めて深く感謝申し上げる次第です。

本シンポジウムでは、WASPaLMの活動と今後の展望について紹介させていただきたいと思っております。

2019年10月5日

15:00-17:00 (パシフィコ横浜 301号室)

## シンポジウム

### 質量分析器の現状とこれから

日本専門医機構認定臨床検査専門医の更新のための臨床検査領域講習 2単位認定

座長 松下一之 千葉大学附属病院 臨床検査部部長

大澤 進 国際医療福祉大学 成田保健医療学部医学検査学科教授

村田 幸久 (東京大学大学院農学生命科学研究科)

体液中脂質の診断マーカーとしての応用

長沢 光章 (国際医療福祉大学 成田保健医療学部医学検査学科長)

MALDI-TOF-MSによる微生物同定と臨床検査への応用

石毛 信之 (東京都予防医学協会)

先天代謝異常の診断等における質量分析の応用

佐藤 守 (千葉大学医学部附属病院マススペクトロメトリー検査診断学准教授)

臨床化学におけるLC/MS/MS:現状と課題

## 体液中脂質の診断マーカーとしての応用

村田 幸久

東京大学大学院農学生命科学研究科 放射線動物科学研究室

生理活性脂質（脂質メディエーター）は、細胞膜のリン脂質から酵素依存的/非依存的に代謝・産生される生理活性物質である。例えば、プロスタグランジン類は炎症を促進し、ロイコトリエン類はアレルギー反応を促進する脂質であることは広く知られている。また、これらの合成酵素の阻害が、解熱鎮痛や抗アレルギー薬として応用されていることも、皆さんご存知のことかと思う。

この様に一部の脂質メディエーターの存在や生理活性は古くから知られてきたが、脂質メディエーターの分子量は約 300 前後と非常に小さい。また、その構造は類似したものが多いため、それぞれの脂質を特異的に検出、濃度測定することは難しかった。しかし近年、分子をイオン化しその質量電荷比に応じて分離し、検出することが可能な質量分析装置（LC-MS/MS）の開発が進んだことで、脂質の特異的な検出と濃度測定が可能となってきた。この技術の進歩により、生体内には数千、数万もの脂質が存在して、その産生量が組織局所で刻々と変化し、これが様々な生理反応のみならず疾患の発症や進行、治癒に影響することが分かってきた。現在、様々な脂質を網羅的に濃度測定する手法（リピドーム解析技術）が確立され、病態の解明のみならず、新たな診断マーカーの探索にも応用できるとして注目されている。

当研究室では、このリピドーム解析技術を応用し、食物アレルギーを始めとした様々な病態の解明や治療法の提案、そして診断・治療マーカーの探索を行ってきた。現在特に、小さな子供でも、採血の必要なく非侵襲に採材できる尿や鼻汁、涙、唾液の中に代謝・排泄される脂質の濃度変化に注目し、探索研究を進めてきた。本発表では、これらの研究成果と今後の展望について報告したい。

## MALDI-TOF-MS による微生物同定と臨床検査への応用

長沢 光章<sup>1)、4)</sup>、清宮 正徳<sup>1)、4)</sup>、大澤 進<sup>1)、4)</sup>、京都 敬祐<sup>2)、4)</sup>、渡辺 雄大<sup>4)</sup>  
永沢 善三<sup>3)、4)</sup>、加藤 匡平<sup>5)</sup>、上田 修<sup>6)</sup>

国際医療福祉大学 成田保健医療学部医学検査学科<sup>1)</sup>・医学部ゲノム医学研究所<sup>2)</sup>・福岡保健医療学部医学検査学科<sup>3)</sup>・大学院医療福祉学研究科保健医療学臨床検査学分野<sup>4)</sup>、高邦会高木病院検査技術部<sup>5)</sup>、佐賀大学医学部医学科病因病態科学講座<sup>6)</sup>

近年、質量分析法 (MS) の臨床検査への応用が急速に進んでいる。質量分析機器が医療機器として承認され、臨床検査領域ではマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計 (MALDI-TOF-MS) による微生物同定が診療報酬も認められ、国立大学法人病院など大規模施設で日常検査に導入されつつある。また、臨床化学検査領域では LC-MS 法が用いられているが、LC-MS/MS によるアミノ酸、ホルモンなどの測定が免疫アッセイ法に比べ特異性や感度に優れていると報告されている。

成田医学検査学科では、AXIMA Confidence (島津) および QTRAP4500 (SCIEX) の 2 機種を導入して学生授業や研究に利用している。また、学生には医用質量分析認定士の受験指導を行っている。

現在、微生物検査室では MALDI Biotyper および VITEK MS が使用されているが、成田医学検査学科では機器自体は VITEK MS と同じであるが研究用ソフト SARAMIS を搭載した AXIMA を導入した。また、福岡医学検査学科では MALDI を用いて薬剤耐性菌等の研究を行っている。

今回、微生物検査領域を中心として AXIMA の性能評価として血液培養から検出された菌種を用いて従来の自動細菌検査装置 BD フェニックスおよび MALDI との比較検討、そして真菌の同定精度について検討結果を報告する。また、MALDI を用いたカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌の迅速検出法および MRSA クローン識別に利用するための MALDI-TOF-MS によるタイピング法の開発についても報告する。更に、薬剤耐性菌や毒素産生株の検出なども多くの施設で研究されており文献的考察を行う。

一方、臨床化学領域では当学科で研究している LC-MS/MS を用いた血清クレアチニンの基準的測定法の検討についても紹介する。

## 先天性代謝異常症の診断等における質量分析の応用

石毛 信之

公益財団法人東京都予防医学協会 科長補佐

先天性代謝異常症の新生児マススクリーニング(NBS)は米国で1960年代から開始され、世界に広まった。わが国では国家事業として1977年から公費でNBSを開始し、40年余りが経過した。この間、多くの先天性代謝異常症患者が診断されて発症予防ならびに患者の予後向上に貢献してきた。そして検査法は分析技術の開発・発展に合わせて進歩した。質量分析法のNBS事業への導入は、ひとつの劇的な進歩である。2011年3月に、厚労科研研究班の報告をうけてタンデム質量分析計によるNBS(タンデムマス法)導入を推奨する厚生省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知が出された。これにしたがって2014年10月までに全国のNBS検査施設にタンデムマスが導入され、国内すべての地域でタンデムマス法が実施されている。タンデムマス法導入の効果は、それ以前と比較してNBSの対象疾患数が6疾患から20疾患に増加したこと、そして突然死を来たす多数の疾患が発症前または発症早期に診断可能となったことがあげられる。本法による対象疾患患者の総発見頻度は約10,000人に1人で、年間100例前後の患者が診断されている。

タンデムマス法では、大量の新生児検体(乾燥ろ紙血、DBS)を効率よく処理するために分離カラムを接続せず、多点検量線は作成しない分析法で行われている。測定する物質は、内部標準物質をあわせて30~40種にもおよび、これを1サンプル1~2分程度の短時間で分析している。そのため、血中濃度の低い物質やイオン化効率が他よりも劣る物質では検出感度の確保・維持が容易ではなく、検査データのバラツキの一因となる。また、分離カラムを接続しない故に、幾何異性体など同一のSRM(またはMRM)トランジションを有する物質の区別ができず、偽陽性例増加の原因ともなる。そこで、適切な分離カラムを装着した液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法による二次検査法が考案され、偽陽性の軽減や要精査例の陽性的中率の向上に貢献できるようになったが、現時点では全国普及には至っていない。

一方、タンデムマス法で要精査となった新生児は、専門医療機関にて精密検査を受診することになるが、その際の検査においても質量分析法は活躍している。DBSを用いたタンデムマス法による再検査に加えて、血清のタンデムマス分析や、尿検体中の疾患特異的な各種有機酸等の分析、すなわちガスクロマトグラフィー/質量分析法による尿中有機酸分析も極めて重要である。これらの検査で異常が疑われると、障害が推定される酵素活性値の測定や遺伝学的検査を行って確定診断を得る。なお、現在の尿中有機酸分析法は、1960年代に世界で最初に質量分析法を臨床応用したK. Tanakaらの研究成果を発展させたもので、有機酸代謝異常症の化学診断には欠かせない検査である。

本講演では、以上のようなNBSに貢献する質量分析の現状と課題、そして将来像について紹介したい。

## 臨床化学における LC/MS/MS : 現状と課題

佐藤 守、野村 文夫

千葉大学医学部附属病院マススペクトロメトリー検査診断

現在の臨床検査室では、各種ステロイドホルモン・ビタミン D 代謝物などの低分子化合物測定は抗体を用いた免疫学的測定法が世界的にも広く用いられている。免疫学的測定法は検体処理能力が圧倒的に高く臨床検査において必須の検査方法である。その一方で交差反応の存在やキット間差・施設間差等の抗体に 100%依存することによる様々な問題点が指摘されている。対して、質量分析は同時多項目測定が可能であることや、測定値の直線性とダイナミックレンジが広いこと、さらに微細な構造変化により生理活性の異なる低分子代謝物を弁別して測定できることから、欧米の臨床検査機関ではその利用が広がっている。アメリカ臨床化学会では例年、発表演題の 15%が質量分析を用いた演題であることから窺える。しかしながら、“Gold standard”として利用される質量分析においても臨床サンプル中の構成成分の複雑さ、存在量のダイナミックレンジの広さ等に起因する測定対象のイオン化効率、イオン化抑制、異性体・同重体問題や、キャリブレーターを作成方法や使用する標準物質の品質等の問題も指摘されており、方法開発には実臨床検体を用いた十分な検討が必要である。特に臨床検査では通常の研究開発で求められる再現性に加えトレーサビリティに基づく値の正確度や年単位の長期安定性も要求されるなど、分析法に求められる堅牢性のレベルが非常に高い。また、前処理は安価でハイスループットな方法であること、外来診療における診察前検査に対応できることが望ましいこと、など堅牢性とは相反することも要求される。さらに、検体の状態は実に様々であることも重要な点である。例えば、検体が異なれば含まれる脂質量、溶血状態が異なることは当然であるが、検体の採血後の状態が均一ではないことや、採血管のメーカーや種類も多種多様であることも忘れてはいけない。実際に私たちもいくつかの問題に直面している。“リン脂質と測定対象は分離したいが分析時間を長くしたくない”“分析時間を短くするとリン脂質の溶出時間が重水標識体と重なってしまう”“長期のルーチン測定中にピークの消失！？依頼検体を測定したら非常に強い強度のピークを検出！！”等である。本発表ではこれまでの分析を例に、これら方法開発と実際に応用する際の課題について紹介・議論したいと考えている。