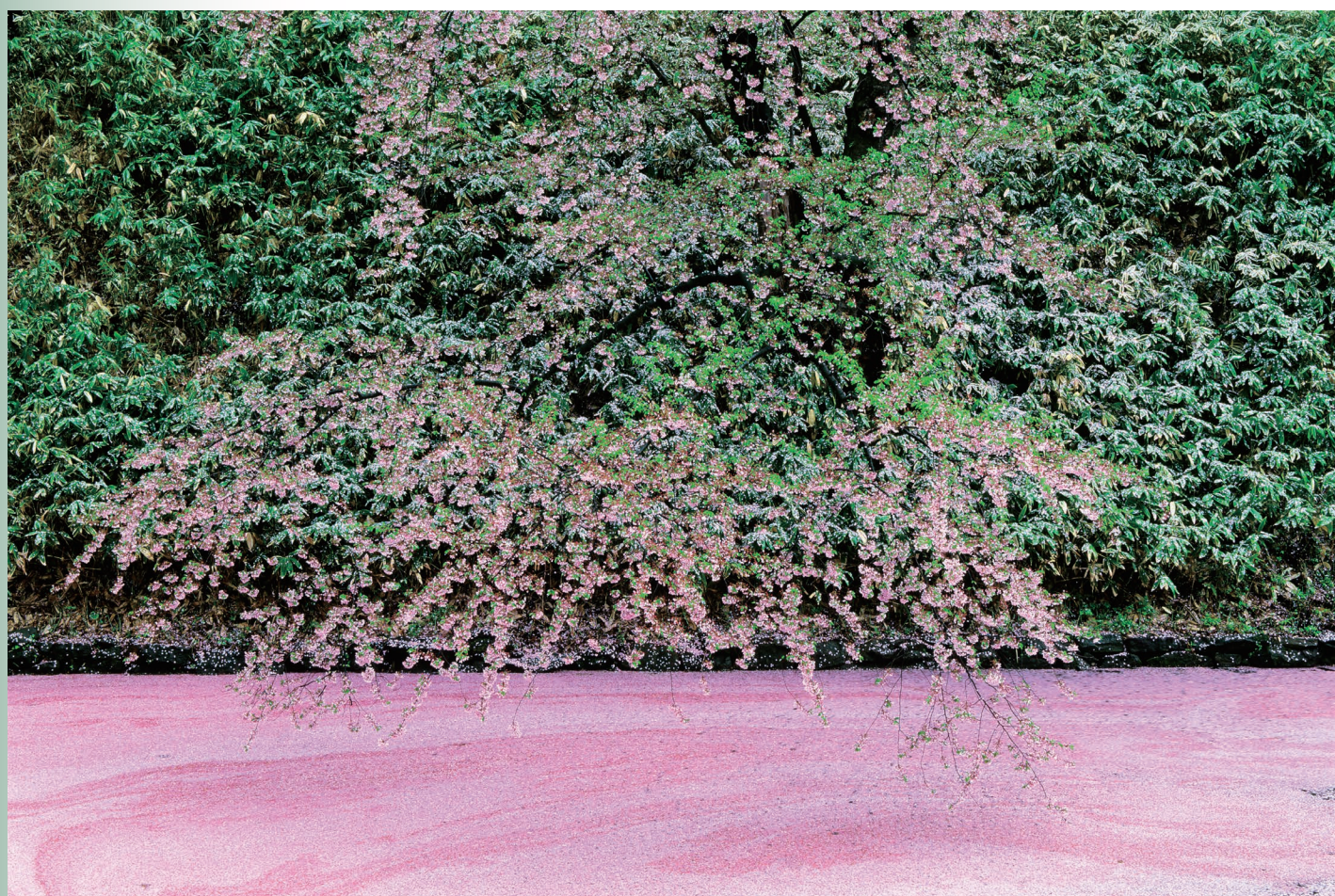


Readout

HORIBA Technical Reports

April 2015 No. **44**

特集 総合医療に貢献する診断



HORIBA

<http://www.horiba.com/jp/publications/readout/>



今号は、HORIBA メディカルの豊富な経験と製品を紹介し、製品は、5大陸・150カ国以上の血液検査市場に展開しています。また、地域の病院や研究機関での臨床検査へ貢献を掲載しました。



■表紙写真

撮影：松井秀雄氏

(二科会写真部 会友)

東北地方の桜が散り始める頃、弘前城を訪れました。城の堀には、桜の花びらがビッシリと浮かび、まるで絨毯を敷き詰めた様でした。大勢の観光客の目を楽しませた花びらたちが、熊笹の葉にもたくさん張り付いて最後の動きをしている姿にしばし見とれてしまいました。

■誌名について

誌名 Readout (リードアウト) には、「当社が創造・育成した製品・技術を広く世にお知らせし、多くの皆様に読み取っていただきたい」という願いが込められています。

特集 総合医療に貢献する診断

巻頭言

- 4 血球計数装置から臨床検査システムへ
奥 成博

総説

- 6 HORIBA メディカル「未来はあなたとともに」
Arnaud PRADEL

寄稿

- 12 血球計数の国際的標準化および外部精度評価の現状
近藤 弘

特集論文 検査室における臨床検査への貢献

- 16 POCT 対応血糖測定装置アントセンス ロゼ
院内導入と利活用
山田 修
- 21 HORIBA が提案する新しい検査室システム
Laurent ARAUD, Olivier POU
- 26 2012 年ロンドンオリンピックでの選手のヘルスケアに対する
HORIBA の貢献
Mandy CAMPBELL, Manuela PASTORE

トピックス

- 29 血液学分野における HORIBA メディカルが掲げる目標
Jean-Michel GARCIA, Elina ALATERRE, Sébastien RAIMBAULT
Guillaume CARTRON, Guilhem REQUIRAND, Jerome MOREAUX
Caroline BRET, Jean-François SCHVED

特集論文 感染症／免疫疾患における診断の貢献

- 35 小児感染症における抗菌薬の適正使用
－耐性菌を増やさないための世界戦略－
尾内 一信
- 39 新生児感染症
－臨床的特徴とその診断－
早川 昌弘
- 43 CRP (C 反応性蛋白)
－基礎と臨床応用－
中西 雅樹, 稲葉 亨, 藤田 直久

一般論文

- 47 カーボンナノチューブ分散水溶液の評価手法
中田 靖, 赤路 佐希子, 篠崎 陽子

新製品紹介

- 52 小型電極式グルコース分析装置 アントセンス デュオ
渋谷 未来

トピックス

- 57 第 4 回 HORIBA Group IP World Cup Gold Award 受賞案件の紹介
- 59 HORIBA World-Wide Network

This volume introduces the many products and wealth of experience at Horiba Medical. Horiba Medical products for the blood testing market are available in over 150 countries and five continents. This volume also describes contributions made to clinical testing at regional hospitals and research institutions.



Around the time cherry petals began to fall in the Tohoku region, I visited Hirosaki Castle. Cherry petals covered the moat of the castle as if a carpet was spread. Petals that pleased the eyes of many tourists stuck to leaves of striped bamboo to make visitors please to the last moment. I was fascinated by the sight for a while.

-Photographer Hideo MATSUI-
(Member of NIKA Association of Photographers)

Name of the book

This book is named "Readout" in the hope that "the products and technology we have created and developed will be read out and so become widely known".

Contribution of Diagnostics to Total Medical Care / Healthcare

Review

- 6** ~ Together, let's build the future ~
Arnaud PRADEL

Guest Forum

- 12** The Actual Situation of the International Standardization and External Quality Assurance on Blood Cell Count
Hiroshi KONDO

Feature Article Contribution of Diagnostics Solution on Laboratory Testing

- 16** POCT-compatible Blood Glucose Monitor ANTSENSE ROSE
Introduction and Application in Our Hospital
Osamu YAMADA
- 21** HELO: Horiba Evolutive Laboratory Organization
Laurent ARAUD, Olivier POU
- 26** HORIBA contribution to athletes' healthcare at London 2012 Olympic Games
Mandy CAMPBELL, Manuela PASTORE

Topics

- 29** Specialized Hematology: An Ambition for HORIBA Medical
Jean-Michel GARCIA, Elina ALATERRE, Sébastien RAIMBAULT
Guillaume CARTRON, Guilhem REQUIRAND, Jerome MOREAUX
Caroline BRET, Jean-François SCHVED

Feature Article Contribution of Diagnostics on Infectious Diseases / Immunological Diseases

- 35** Judicious Use of Antibiotics for Pediatric Infection
—Global Strategies to Prevent the Increase of Bacterial Resistance—
Kazunobu OUCHI
- 39** Neonatal Infections
—Clinical Manifestation and Diagnosis—
Masahiro HAYAKAWA
- 43** CRP (C reactive protein)
—Basics and Clinical Application of CRP—
Masaki NAKANISHI, Toru INABA, Naohisa FUJITA

Selected Article

- 47** Evaluation methods of carbon-nanotube dispersed aqueous solution
Yasushi NAKATA, Sakiko AKAJI, Yoko SHINOZAKI

Product Introduction

- 52** Small Electrode Type Glucose Analyzer "Antsense Duo"
Miku SHIBUYA

-
- 59** HORIBA World-Wide Network

血球計数装置から 臨床検査システムへ



奥 成博

Narihiro OKU

株式会社 堀場製作所
ジュニアコープレートオフィサー
医用担当副本部長

奥 成博

血球計数とは血液中の細胞である白血球、赤血球、血小板数と赤血球におけるその大きさや赤血球中のヘモグロビン濃度測定が基本で、その臨床意義は炎症、貧血や止血診断と多くの病態診断の解析に用いられています。血球数の測定は計算盤と呼ばれるプレパラートに小さな溝を切った部署に希釈した血液を流し込み顕微鏡で計測する試算法が古くから用いられてきました。1956年にCoulter社によって開発された電気抵抗法でその計測精度は格段に向上しました。電気抵抗法とは生理食塩水に浮遊させた血球をアパチャーと呼ぶ微細孔を通過させ、その時に生じる抵抗変化を微細孔に定電流を通し電圧変化として計測する方法です。血球通過時の電圧変化は血球の容積と比例するために、その電圧パルスから血球数と血球容積が得られます。この電気抵抗法は、限られた粒子サイズの計測には精度よく、容積も測定できることで現在も血球計数の標準法となっています。

電気抵抗法はアンプ性能の向上にデジタル信号処理の技術革新が大きく関与しており、当初はノイズと信号の分別に苦勞し各血球の数を計測することが精一杯でした。しかし、オペアンプIC出現でノイズ低減が大きく図れ、更に高速ADコンバータ採用で赤血球と血小板の同時測定が可能となりました。近年は、デジタル信号処理の技術を取り入れ、血球のパルス解析は統計処理も加えて更に精度良くなりました。これらの技術の上に特殊試薬による細胞収縮変化を利用した白血球の簡易細胞分類や、細胞染色技術と光学分析を組み合わせて白血球の細胞分類が可能となり、現在は、この白血球分類機能を持った血球計数装置が標準となっています。サンプリング面では制御機構の精度向上と部品の小型化が進んだ結果、必要血液量も数十 μ Lと大幅に少なくなり装置サイズも小さくなりました。

HORIBAグループでは、これらの技術開発を進めながら、医療機関の要求に応えた装置開発を続けてきました。小型血球計数装置では、限られた設置面積に応えるべ

く小型化と専任のオペレーターを必要としない操作性を求めて開発し、小型血球計数装置では日本国内1位の設置台数となりました。また血球計数装置に免疫項目で炎症マーカーCRP (C型反応性タンパク)を組込んだ装置の開発は、白血球数とCRP値を同時に得ることでよりの確な病態把握と投薬の判断の助けとなっています。現在は開業医小児科の20%で使用していただいております、多くの先生から急激に変化する小児の病態変化の診断に非常に役立っていると評価を得ています。血球計数装置を主軸として臨床現場で何が本当に要求されているかを常に追求しながら新しい臨床検査装置の開発に取り組んでいます。

いま医療現場では電子カルテ導入等々とIT化が急速に進んでおり、臨床検査機器もネットワークへの接続要求が高まっています。この要求には単なるデータ接続でなく、臨床検査機器をより良い状態で安心して使用していただくシステムの開発に取り組み始めました。今後も高精度で安定した臨床検査装置の開発と共に、IT技術の利用で高精度高品質の臨床検査システムの開発を目指しています。最後に製品をご愛用していただいている医療機関の皆様や販売会社の皆様に、多くのご意見をいただいておりますことを感謝するとともに、引き続きご意見とご支援をいただきたくお願い申し上げます。

HORIBAメディカル 「未来はあなたとともに」

~ Together, let's build the future ~

Arnaud PRADEL

はじめに

HORIBAメディカルは、「未来はあなたとともに」という理念に従って、医療機関の期待に応える斬新な製品とサービスを提供することを使命としている。我々はIVD^{*1}分野において30年にわたる経験により、お客様から期待されるパートナーとして日々の医療業務に貢献している。我々が責任を持って提供する製品・サービスの品質の信頼性は、お客様と長期的な関係を築くための基礎となるものである。そのため製品開発や斬新なサービスを提供するために投資を継続している。

*1：IVD：体外診断(人体から得られた血液や尿などの検体について、成分分析や微生物の検査を行なうこと)

グローバル展開

HORIBAメディカルは、豊富な経験と充実した販売網(Figure 3)により、5大陸・150カ国以上の血液検査市場でリーダーシップを発揮している。世界に1,100人以上の従業員を有し、年間7,500台の検査機器および10,000トン近い試薬を生産(Figure 4-8)している。フランス(Figure 1)・日本(Figure 2)の開発拠点はHORIBAグループが有する多くの特許技術を活用することにより、互いが相乗効果を生み出している。1996年にフランスのABX SASがHORIBAグループに加わって以降、ビジネスは飛躍的な成長を続け、2013年の売上高は約270億円に達している。

IVD分野のエキスパートとして創造的な技術を追求

HORIBAメディカルの製品は、斬新性とその技術力でお客様の要求に応えるとともに、ニーズに先駆けた各種の開発を行っており、グローバルに高い評価を得ている。我々は、IVD分野のエキスパートとして、医師が容易に診断できるために、より複雑な検査が可能となるシステムを開発しなければならない。我々がこれまでに生み出した多くの新しいコンセプトは、独創的で、この事が市場で最もコンパクトな血球計数装置(Microsシリーズ)の開発につながっている。現在、様々な特許を世界で有し、それらは我々が提供する検査システムに活かされている。その証として、主要なIVD業者に我々の検査システムをOEM供給している。今後、中期的に売上の10%を超える金額を研究



Figure 1 HORIBAメディカルフランス本社外観



Figure 2 株式会社 堀場製作所本社外観

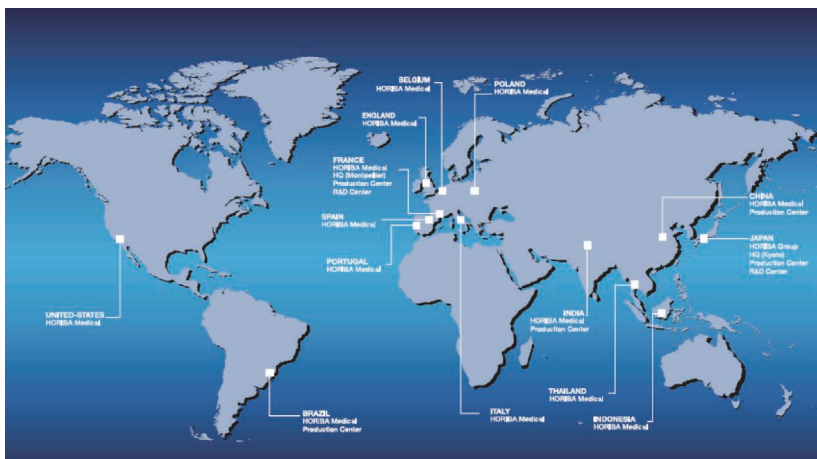


Figure 3 HORIBAメディカルのグローバル展開

開発に投資することで「テクノロジーの創造性」を発展させることをめざしている。

世界のヘルスケアの動向

サービスとしてのヘルスケアは、市場原理だけでは左右されない製品やサービスを扱っている。救急を含めた医療に必要な財源および、その用途について国の指導指針に従っているのが現状である。一国の医療費総額と投資および消費に使用できる資金の間に強い相関関係がある。「経済先進国」と定義される3地域(米国, 欧州, 日本)における医療費総額の過去30年の特徴^[1]は以下のとおりである。

- 医療費の伸びは徐々にゆるやかになってきた。
- 医療に特化したインフレーション(すなわち、一般のインフレーションの伸びに対する医療費用の伸び)は物価上昇率が2倍になった1970年代は比較的低かったが、1980年代の米国でかつてないほど高くなった。
- 住民一人あたりのヘルスケアサービスへの支出は家計総支出の伸びよりも急激に増加した。

第二次世界大戦後、ほぼ四半世紀の間に、新たな財源調達方法がすべてのヘルスケアシステムに導入されたが、これは次の2つの仮定に基づいている。

- 十分な医療に必要な財源が集まらない為に、十分対応できなかった需要がある。
- それらニーズに対応するには時間がかかるが、その後、ヘルスケアに要する費用は横ばいまたは減少する。

しかし、医療の進歩により、想定外の課題が生じたため、この2つ目の仮定は現実のものとはならなかった。実際、ヘルスケアは生死を判断するものではないが、生活水準の伸びに伴いその需要も伸びる。この傾向は以下の2つの理由によりほとんどのOECD国で1990年代中続いた。

- 人口の高齢化のような内因的な成長ファクタ
- 医療サービスの向上と需要に応じた技術の進歩

しかし、ヘルスケアの支出は以下のように進行している。

- 治療ではなく、予防医療と診断のためのケアの増加
- 入院患者の減少を引き起こすほどの外来患者のケアの増加、コンピュータ科学, 生物工学, 材料などの分野において生み出された新しい技術

すなわち、トータルヘルスケアの支出を減少させていくという方向に基づいて、予防医学分野へのシフトをもたらす新しい分野がいくつも存在する。IVDはその予防医学の基本要素の1つである。

IVDは世界の医療にどのように貢献できるのか。

定義と体制

この市場の現実と数値を述べる前に、我々はまず市場がどう働くか、また利益が誰によってもたらされるのかを理解しなければならない。元来ヒトや動物の疾病の治療を目的とした医薬品とは異なり、IVDは治療やその効果を目的としていない。IVDは使い捨ての医療用具および診断薬を含む医療機器などの製品から成る。これらの製品には検査室や臨床研究で使用される医療機器、試薬、消耗品、器具などを含む。検査室や臨床研究では、血液のような体液中の細菌、細胞、ウイルスなどの分離と定量化が行われている。IVDは市場に生き残り、利益をもたらす。ここにDr. Elias A. Zerhouni*2の言葉を引用したい。

まず、「治療費がかかり苦痛を伴う疾病の悪化に備え、対策を講じるべき」と、患



Figure 4 HORIBAメディカルフランスの生産風景



Figure 5 株式会社堀場エステックの生産風景



Figure 6 HORIBAブラジル試薬工場の外観



Figure 7 HORIBAインド試薬工場の外観



Figure 8 HORIBA上海工場の外観

者に告げねばならない状況を想像してください。次に「疾病のリスクがないので、高価な薬品を服用する必要がない」と患者に告げられる状況を想像してください。最後に、個人にあった予防医療が行われ、罹患が予測できる状態を想像してください。これは単に夢ではなく、できるだけ早い実現をめざして努力を注ぐべき将来像です。

IVD市場は、需要と供給の関係に基づき、いわゆる「支払者」に影響されている。財政的にヘルスケアのコストに責任を負うこれらの支払者も、市場を左右する重要な存在であり、多くの場合、政府の担当部門（公的保険当局）がその任務にあたる。製品が合法的に市場で売買できるかを決定するのが、これらの支払者ではなく別の公的機関の場合もあるが、いずれにせよ支払者はどの製品が市場で成功するかを決定づける大きな力を持っている。

地理的な分析

IVD市場は一般的にさまざまな要素と関連しているが、それらの要素は主に経済性と規制当局の2つのカテゴリーに分類することができる。経済性は先進国、BRICS*3で極めて似ている。それ以外の国は世界市場の10%に過ぎない。市場はさらに細かく分割でき、我々は特にEMEA*4に注力している。(Table 1, Figure 9)

一方、経済性とは違って、国の組織に密接に関連する規制当局は、極めて規制力が強い場合がある。例えば米国の場合、FDA*5が診断薬の上市（販売）に事前承認を与えるが、その承認には長期を要し、費用のかかる臨床研究が必要である。すべての場合で、新興国においてすら、法規制と事前登録を強化する傾向にある。国の規制が米国や欧州のように高度に強化されているにも関わらず、また経済的な問題や規制基準の強化にも関わらず、IVDは世界の製薬産業のほぼ2倍の成長率を示す強い成長市場である。これには「支払者」の政治的な意図が働いている。彼らは適切な診断を基にした効率的な治療が医療支出の減少につながると考えている。一方で、世界的にみて確立されていない治療法や広い薬効範囲を主眼にした医療は減少している。

IVD市場は2012年に約530億USドルであるが、2017年には690億USドルに達すると見込まれている。これにより、5.5%のCAGR*6がもたらされる。前述のように、政治、経済、法規制に大きく影響されることから、市場のトレンドを予測するのはたいへん困難である。しかし、アナリストたちは、IVDのグローバル市場について、下記の点から成長を予測している。

- 人口の高齢化および慢性疾患(心疾患、がん、糖尿病等)の増加
- 予防健康政策の実施
- 商取引のグローバル化に伴う感染症の拡散
- 抗生物質および抗ウイルス性への耐性の発達
- 先進国におけるヘルスケアコストへの圧力／新興国におけるケアレベルの上昇への圧力

*2：Dr. Elias A. Zerhouni：米国の放射線科医／医学研究者で米国立衛生研究所(NIH)の15代所長

*3：BRICS：ブラジル、ロシア、インド、中国、南アフリカ

*4：EMEA：欧州、中東、アフリカ

*5：FDA：(米国)食品医薬品局

*6：CAGR：年複利成長率

Table 1 世界のIVD市場 \$52,814百万(2012)

地域	市場規模 (\$百万)
北米	\$22,949
EMEA ⁴	\$18,120
アジア太平洋	\$5,391
日本	\$4,261
中南米	\$2,093
合計	\$52,814

出典：Enterprise Analysis Corporation 2013

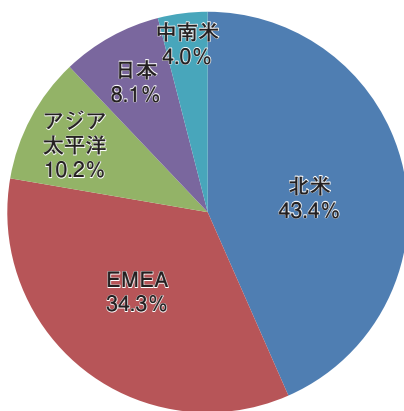


Figure 9 世界のIVD市場 \$52,812百万(2012)
出典：Enterprise Analysis Corporation 2013

分野別市場

歴史的に、IVD 市場は次により分割される。

- 製品やサービスの質
- 購入条件
- 検査システムのタイプ (Table 2, 3, Figure 10)

すべてにおいて、分割は簡単で各分野のニーズを見出すのに特に適している。ある時点での最も適切な製品やサービスを提供するために、この2つを組み合わせることもできる。同様に、類似した動作原理と検出方法に基づき、いくつかの分野を組み合わせ、さまざまな製品を提供することが可能になる。このタイプの構造分割は、作業方法だけでなく、購入条件も異なってくる。このような差異は病院内において例えば、病院総務、物品材料購入、検査室間においてみることができる。EFC/POL (生化学検査を許可されている開業医—米国、スイス他)は特に「免除される検査」に注目している。これらの検査はいつでも簡単に正確な結果が得られること、たとえ不正確な結果であっても、患者に危険性はなく、それらのいくつかは家庭での使用も認められているものと関係機関に認識されている。

分野別に分割するのは、本来備わっている専門性を活かすことができ、供給する側の会社(サプライヤ)にとっても都合がよい。実際、測定および検出原理の相違に熟知していることから、ビジネスにおいて有利である。

アプリケーションの領域は非常に幅広くあり、その中で最も可能性のあるものを見つけたいというニーズがある。

分野別の市場のサイズはその規模が異なるだけでなく、生み出される利益も異なる。(Figure 11, 12)

IVDビジネスモデルはプリンタのビジネスモデルに類似している。医療機器の設置による収益は最小限で、試薬やその他の消耗品で収入を生み出す。特にBRICSで多く設置されているのが小型機器だが、最大の収益源は試薬をより多く消費する大型機器である。検査室においては、従来と異なり「パッケージ化されたソリューションの提供」へと変化しつつある。これにより、機器、試薬、コントロール血液類だけでなく、5年間に必要なサービスコストを含むソリューション全体を「1検査あたりのコスト」に分割して請求することができることから、検査室にとっては一時的に大きな投資やランニングコストの削減につながる。また、メーカーや販社にとっても、安定した収益につながることを意味する。

*7: POCT: ポイント・オブ・ケア・テスト(臨床即時検査)

血液検査市場の伸び

IVD市場の血液検査分野は 2012年には\$36.9億(血液型の判定を含む)となり、2012年~2017年の年平均成長率は7.2%である。(Figure 13)検査室ではより効率の高い検査機器の需要が高まり、中でも米国と欧州で白血球分類血球計数装置の需要が生まれた。しかし、両市場での金融引き締めと法規制の強化により、わずかの成長にとどまった。中国およびアジア太平洋地域の検査室では「従来の」検査室は、小型機器の設置から始まったが、大型機器への移行によりその市

Table 2 分野別IVD市場の伸び(2012-2017)

セグメント	2012 (\$百万)	CAGR %	2017 (\$百万)
中央検査室	\$34,030	5.5%	\$44,474
全血による血糖モニタリング	\$8,816	2.3%	\$9,884
POCT*7	\$5,346	8.1%	\$7,892
分子診断	\$4,622	8.0%	\$6,804
合計	\$52,814	5.5%	\$69,054

出典: Enterprise Analysis Corporation 2013

Table 3 中央検査室内分野別IVD市場(2012)

分野	2012 (\$百万)	CAGR %	2017 (\$百万)
免疫測定	\$12,597	6.0%	\$16,893
臨床化学	\$6,545	3.9%	\$7,926
臨床微生物学	\$2,742	5.0%	\$3,504
解剖病理学	\$2,551	9.3%	\$3,988
血液学	\$2,489	5.6%	\$3,268
凝固	\$1,532	5.0%	\$1,957
免疫血液学	\$1,480	4.4%	\$1,837
血液スクリーニング免疫学	\$1,324	3.9%	\$1,605
臨床ケア	\$697	3.8%	\$838
臨床フローサイトメトリ	\$641	6.9%	\$895
尿	\$470	4.2%	\$577
その他	\$962	4.2%	\$1,186
合計	\$34,030	5.5%	\$44,474

出典: Enterprise Analysis Corporation 2013

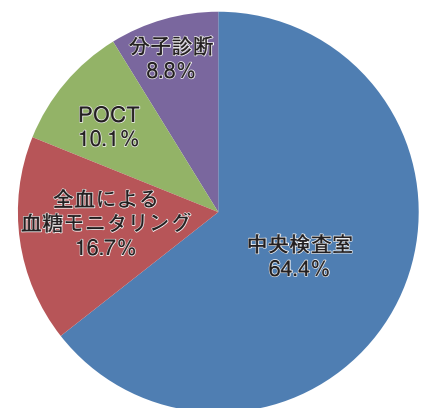


Figure 10 分野別IVD市場(2012)
出典: Enterprise Analysis Corporation 2013

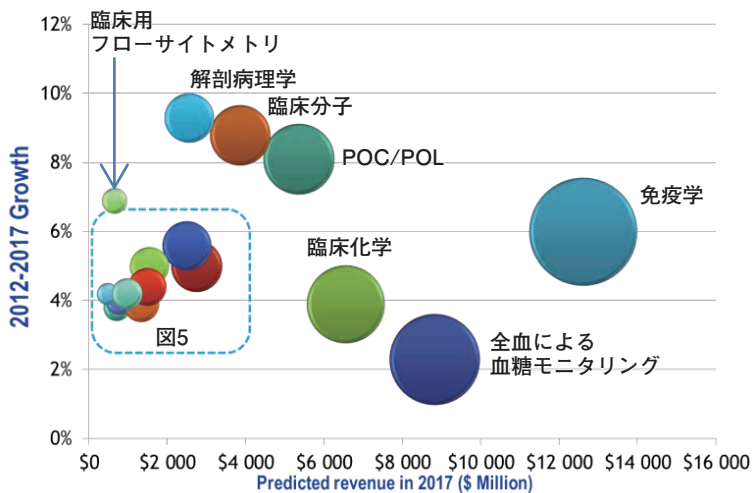


Figure 11 分野別IVD予想収益及びその伸び(2012-2017)①
出典：Enterprise Analysis Corporation 2013

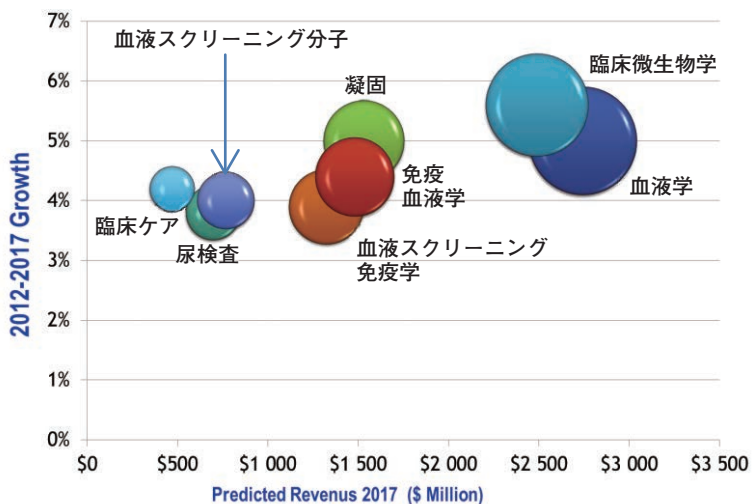


Figure 12 分野別IVD予想収益及びその伸び(2017)②
出典：Enterprise Analysis Corporation 2013

場は近代化した。また、中国、インドは二桁の堅調な経済成長を示すフィリピン、ベトナム、タイ等の新興国を工業化のターゲットとした。

中央検査室およびPOCTの将来

POCTは医師の要求により検査技師以外の人によって行われる検査と定義される。IVDの大きな流れの1つは検査室統合と熟練検査技師が背景にある。その結果、POCTに対する強いニーズと同時に、コアとなる検査室内への大型機器の導入と自動化のニーズが強まった。実際のPOCTへのニーズはキーとなる測定項目(CBC、心疾患関連、電解質、血液ガス、CRP等)や疾病を管理する測定項目(HbA1c、血糖)では高い。POCTは外来患者の治療やトリアージ判定が必要なとき、医師が検査結果を知りたい場合に有用である。コスト削減とより短いTAT*8を求め、市場構造がベッドサイド検査へとゆっくりと移行するように変化することが期待される。

*8：TAT：ターンアラウンドタイム(検体到着から結果返却までの時間)

おわりに

血液検査は完成された分野であり、得られる検査結果はほとんどの臨床のニーズに応えている。血液検査はこの当初の目的を達成し、他のすべての市場と同様、価格崩壊への自然な流れを避けるために、今までの知識技

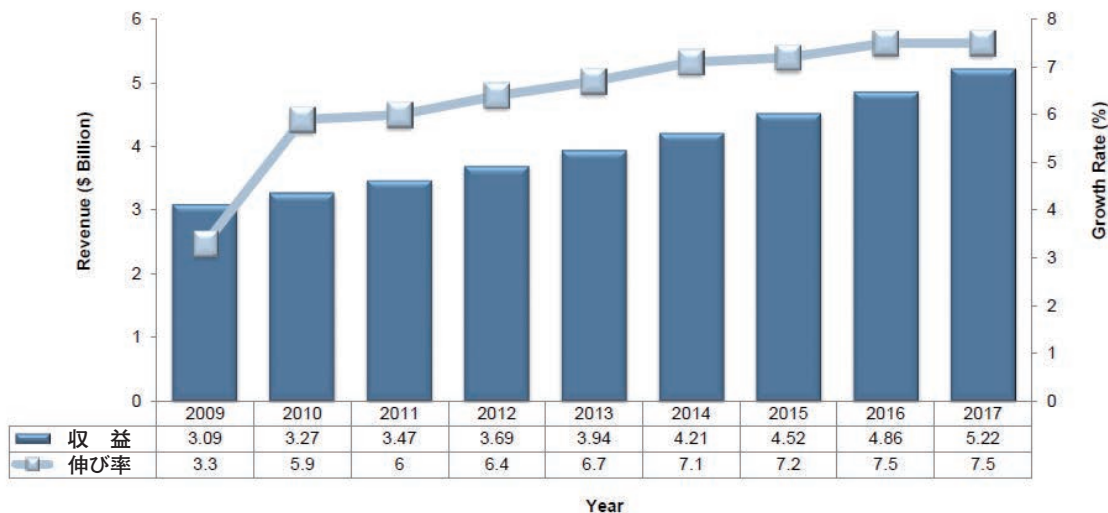


Figure 13 血液検査分野：世界の収益見込み(2009-2017)
出典：Enterprise Analysis Corporation 2013

術を生かした新しい分野に進出する必要に迫られている。そして、生物医学および科学分野における新しい知識技術は血液診断に技術提供できる可能性が十分ある。

HORIBAメディカルも顧客のニーズに常に耳を傾け、いち早くよりよい製品を提供することが必要である。そのため、我々は分析測定の特長メーカーであり、それらの分野での最先端の技術を臨床検査、医療に生かすことに努力している。新しいことは必ずしも新しい技術を必要としない。顧客に対し付加価値があり、ミスが生まれやすい反復的なタスクを軽減するような補助的なソリューションも提供できる。例えば、通信接続性の改良や搭載型データマネジメントは検査室のルーチン業務の質を著しく向上させることができる。スマートフォンのアプリケーションやワイヤレス機能により診断プロセスが簡素化され、家庭での検査や自己検査によって、医療機関から離れた場所でも、迅速な疾病のフォローアップが提供できるようになった。近い将来には複雑なデータベース（いわゆるビッグデータ）を取り扱うことになるだろう。したがって、カルテの保存および送信は、基本的なニーズになると考えられる。個人ごとに対応する医療（テーラーメイド医療）は診療への新しい方向性である。たとえこの個人対応型医療が医薬品市場でコストが非常に高い等の弊害があっても、医薬品の開発およびIVDの開発によって双方は手を組むことにより新しい分野での開発につながるものとなる。治験に用いる母集団の正当性を証明し選択するため、新しい生体マーカーおよび検査が必要となるだろう。将来のヘルスケアに世界的に影響を与える多様で適合性の高いソリューションをもたらすため、顧客ケアには種々のサービスと研究が必要であることとHORIBAメディカルは考えている。

参考文献

[1] OECD(経済協力開発機構)資料より



Arnaud PRADEL

Director of Products Development
HORIBA ABX SAS

血球計数の国際的標準化 および外部精度評価の現状

The Actual Situation of the International
Standardization and External Quality
Assurance on Blood Cell Count



近藤 弘

Hiroshi KONDO

関西医療大学
保健医療学部 教授
薬学博士

血球計数検査では自動血球計数に用いる国際的な認証標準物質が存在しないため、国際常用標準測定操作法で新鮮血液を値付けすることで正確な値を伝達する必要がある。その基準分析法のガイドラインの策定は国際的な枠組みの中で進められており、ガイドラインは具体的な測定手順などを記している。また、外部精度管理評価は測定系の信頼性を反映する客観的な情報となり、理想的な条件下で外部精度管理評価を実施するために、実施方法の標準化を進める意義は大きい。

In the hematology tests by using automated hematology analyzer, there is not internationally certified reference material. Therefore, an internationally recognized reference method enables the clarification of traceability of measurements since the use of fresh blood is necessary for the assurance of accuracy in hematology tests. The guidelines of the reference method are formulated with under international framework. The external quality assurance acts as an invaluable reference source for evaluation the reliability of measurement system. It's significant to standardize the method of implementation for external quality assurance.

はじめに

血液学的検査が日常診療に果たす役割は大きく、特に全血球計数(CBC: Complete Blood Count)および白血球分類は、臨床診断のほとんどにおいて必要不可欠なものであり、高い精度が求められる。臨床検査室においては、その高い精度、質の高い医療サービスの提供を保証するために、ISO15189(臨床検査室品質と能力に関する特定要求事項)などの検査室認定を取得する施設が増加している。このことは国際的な標準化に対応できる検査室の管理運営が求められていることを意味している。本稿では、血球計数検査のトレーサビリティ、国際的標準化の動向、国際常用標準測定操作法、外部精度評価について概説し、新鮮血液試料を実試料標準物質として用いる血球計数検査における国際的標準化および外部精度評価の現状を概観し、それらに係るいくつかの問題点について触れる。

血球計数項目のトレーサビリティ

体外診断用医療機器の欧州指令(Directive 98/79/EC on in vitro diagnostic medical devices)が2004年に施行されたことにより、分析結果は適正な標準物質によってトレーサビリティを確保されていることが、臨床検査機器・試薬製造業者に義務づけられた^[1]。これにより、分析結果の妥当性の確認のために、測定系はSI単位にトレーサブルであることが求められ、トレーサビリティを明らかにすることで分析値の信頼性の範囲(不確かさ)が表示可能になる。

臨床検査領域では、質量や距離の大きさなどの物理量におけるような国際標準器がないため、SI単位に向けてトレーサブルでない場合が多い。臨床化学検査では国際的な認証標準物質(Certified Reference Material: CRM)を用いることにより、トレーサビリティを明確にすることが可能だが、血液学的検査領域では血球が分析対象であり、多様な測定原理、試薬系で構成される自動血球分析装置で共通に使用できる安定な標準物質が存在しないため、新鮮血液を用いて正確さを保障することが必要となる。このような例は、「SI単位への計量学的トレーサビリティがなく国際常用標準測定操作法(一次ではない)はあるが国際常用校正物質がない場合(ISO17511:2003)」に相当し、実試料標準物質を値付けする基準分析法がきわめて重要となる^[2]。全血球計数のトレーサビリティ体系図の例をFigure 1に示す。国際常用標準測定操作法として、国際血液学標準化委員会(International Council for Standardization in Haematology: ICSH)、世界保健機関(World Health Organization: WHO)、臨床・検査標準協会(Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI)の基準分析法が推奨される。株式会社 堀場製作所は自動血球分析装置によるCBC測定の基準分析法として、赤血球数、白血球数はICSH参照法(シングルチャンネル電気抵抗法)、ヘモグロビン濃度はCLSI参照法(シアンメトヘモグロビン法)、ヘマトクリット値はCLSI参照法(マイクロヘマトクリット法)、血小板数はWHO法(プレッカー・クロンカイト法)を使用している。

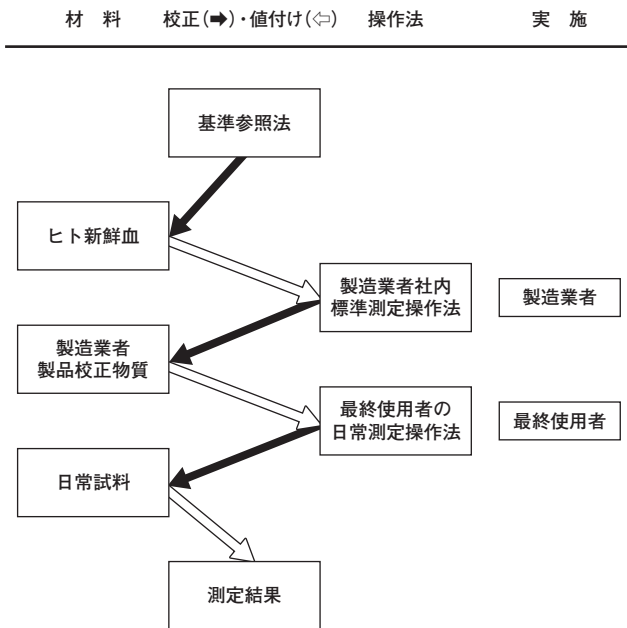


Figure 1 全血球計数のトレーサビリティ体系図の例

血球計数標準化の動向

血球計数項目における国際的標準化活動は、ICSHならびにCLSIが中心となって進めてきた。現在、ICSHは国際検査血液学会(International Society for Laboratory Hematology: ISLH)の標準化作業部会に位置づけられており、CLSIとも連携して血球計数項目における基準分析法の国際的標準化を進めている^[3]。ICSHは通常、標準化に係るプロジェクトが完了すると、その成果を学術論文として公表し、その内容をICSHのホームページに掲載し、自由にダウンロードできるようにして公開している。日本では、日本検査血液学会(Japanese Society for Laboratory Hematology: JSLH)が、血液学的検査法の標準化に係る課題について、ISLH、ICSHと協調して活動している。その活動方針は「日本検査血液学会(JSLH)は、国際的な標準化推進活動を行っている団体である国際血液検査標準化協議会(ICSH)、臨床・検査標準協会(CLSI)および世界保健機関(WHO)から発行されるドキュメントに掲載される標準法を、国際常用標準測定操作法および参照測定手順として推奨する」と規定し、ホームページに掲載している。

国際常用標準測定操作法の概要

検体採取と抗凝固

健康人から採取した新鮮血液を検体として使用する。抗凝固剤として、EDTA-2K (1.5~2.2 mg/mL血液)またはEDTA-3K (1.5~2.2 mg/mL血液)が用いられる^[4, 5]。EDTA-2Kは欧州および日本、EDTA-3Kは北米で広く使用されている。EDTA-3KはEDTA-2Kに比べて、血球を強く収縮させるためにヘマトクリット値が低値を示すことが知

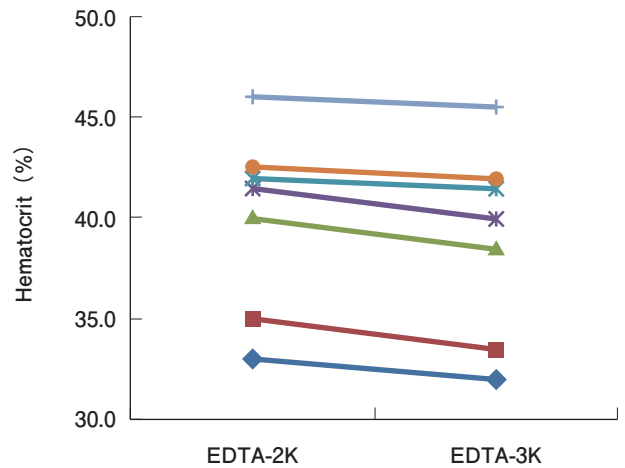


Figure 2 EDTA塩の種類による影響(ヘマトクリット値)(参考文献^[7]から改変)

られており、経時的にその影響は大きくなるためEDTA-3K加血液は採血後3時間以内に測定する^[6]。ICSHは最も影響の少ないCBCのための抗凝固剤としてEDTA-2Kを推奨している。抗凝固後の血液は $20 \pm 2^\circ\text{C}$ で保存し、4時間以内に測定する。著者らの経験でも、EDTA-2K、EDTA-3Kを終濃度1.5 mg/mLになるように静脈血に添加したとき、EDTA-3Kを使用した検体では、EDTA-2Kに比べてヘマトクリット値は1.40%低値を示した($n = 7, p < 0.01$) (Figure 2)^[7]。また、EDTAの添加濃度を変化させた時、添加濃度の増加に伴い、ヘマトクリット値は減少傾向を示し、その傾向はEDTA-2KよりもEDTA-3Kにおいて顕著であった。

ヘモグロビン濃度

基準分析法は測定波長540 nmでの比色分析によるシアンメトヘモグロビン法であり、ICSHガイドラインには、測定操作法、標準液作製法、測定試薬作製法と作製試薬の評価法が明記されている^[6]。また、比色分析法に使用する標準液としては、ユーロトロール社がシアンメトヘモグロビン標準液(ICSH HiCN Standard)を供給する。この標準液は直接自動血球分析装置で測定することはできない。このシアンメトヘモグロビン標準液を基準分析法の標準液として使用し、製造業者内基準分析法を校正するための新鮮血液を値付けする。

ヘマトクリット値

ヘマトクリットはPCV (Packed Cell Volume)とも呼ばれる。基準分析法はトラップドプラスマに配慮しないマイクロヘマトクリット法である^[9]。トラップドプラスマとは、遠心沈殿後の血球層の血球と血球の隙間に閉じ込められた血漿のことである。一方、自動血球分析装置は赤血球個々の容積値と血球パルス数をもとに積分してヘマトクリット値を算出するため、トラップドプラスマによる影響はなく、基準分析法の測定値とは測定原理に基づく差が生じる。

赤血球数および白血球数

基準分析法は単チャンネルの電気抵抗方式の血球計数器による測定法である^[10]。ICSHガイドライン「自動血球計数機を校正するために使用する新鮮血液の値付け」は校正用血液や管理用血液の値付けの方法、管理限界の決定法、装置の仕様や評価法などを規定している^[11]。

血小板数

基準分析法として、蛍光色素で標識したCD41・CD61抗体を用いる免疫学的フローサイトメトリー（Flow Cytometry：FCM）により得られる血小板数と赤血球数の比率、および自動血球計数装置で得られる赤血球の絶対数から、血小板数を算出する間接法（FCM法）、および検体を1%シュウ酸アンモニウム溶液で希釈後、計算板を用いて位相差顕微鏡で算定する直接法がある^[12]。

網赤血球数

基準分析法には、ニューメチレン青で染色し、ミラーディスクを用いて鏡検算定する視算法、およびFCM法がある。最新のガイドラインは、核酸染色のための蛍光色素シアゾールオレンジを用いるFCM法、さらに幼若網赤血球指数（Immature Reticulocyte Fraction：IRF）についても記載している^[13]。ただし、ガイドラインにはFCM法の関連文献が引用されているが、操作法、スキヤットグラム上での解析法などの手技についての具体的な記述はない。

白血球分類

基準分析法には血液薄層塗抹標本をロマノフスキー染色して目視分類する方法およびモノクローナル抗体とフローサイトメータを用いたFCM法がある。最新のガイドラインには、現行の目視分類による方法は術者の主観による、少数比率細胞の再現性が良くない、標本上の細胞分布状態の影響を受けることなどをあげている。これに対してFCM法は、分析細胞数が目視法に比べて格段に多く、精確な白血球分類が可能なることから、自動血球分析装置の参照法としてはFCM法が適していると記されている^[14]。ただしガイドラインにはFCM法の関連文献が引用されているが、手技についての具体的な記述はない。現在ICSHはモノクローナル抗体を用いたFCM法を検討中である。

血球計数項目の外部精度評価 (External Quality Assurance ; EQA)

国内で実施されている全国規模の血球計数項目の外部精度管理プログラムの概要をTable 1に示す^[15]。

これら以外に、地方自治体単位の医師会、臨床衛生検査技師会が単独または共催で実施するEQAプログラムがあり、これらの多くは新鮮血液を用いている。さらに関連病院内EQA、自動血球分析装置製造業者が実施するユーザーを対象としたものがある。また関連学会である日本検査血液学会（Japanese Society of Laboratory Hematology：JSLH）では、製造業者6社の協力を得て、2001年から2~4年毎にJSLH6社EQAを実施している^[16]。

これらのEQAで使用されている調査試料には加工血液と新鮮血液がある。加工血液は内部精度管理用のコントロール血液と同様に固定や安定化のための薬剤添加により、保存安定性に優れ、多量の検体を準備しやすいが、固定処理や薬剤添加に伴うマトリックス効果による機種間差がみられることがある。しかし、日常検体と同様の新鮮血液を用いればそのような心配はない。例えば、厳密に校正された電気抵抗方式自動血球分析装置および光散乱方式自動血球分析装置を用いてEDTA加新鮮血液を測定したとき、両者の測定値に機種間差は認められないが、加工血液を測定すると、マトリックス効果による影響で電気抵抗方式に比べて光散乱方式では低値を示す^[3]。光学的原理では、前方散乱光の断面積から赤血球容積を測定するために、赤血球を膨化させる必要があり、新鮮血と固定処理が行われた加工血では希釈液に対する挙動が異なり、測定原理に基づく差が生じる。自動血球分析装置には血球を膨化させて計測する機種、収縮させて計測する機種があり、機種によって赤血球希釈液の浸透圧が異なる。現在市販されている自動血球分析装置用赤血球希釈液の浸透圧の範囲は約250 mOsm~331 mOsmである^[17]。また、白血球においても、加工血液では測定原理に起因すると推測されるメーカー間の差が生じることが報告されている^[18]。

国内で実施されている全国規模のEQA試料として、日本臨床検査技師会、日本医師会、日本総合健診医学会は加工血液、日本衛生検査所協会はEDTA-2K加新鮮血液、全国労

Table 1 全国規模の自動血球計数項目EQA

団体	試料	実施回数/年	参加施設数*	調査項目					その他
				RBC	Hb	Ht	WBC	Plt	
日本臨床衛生検査技師会	加工血液	1	3404	○	○		○	○	MCV
日本医師会	加工血液	1	3140	○	○	○	○	○	
日本総合健診医学会	加工血液	2	390	○	○	○	○	○	MCV, MCH, MCHC
全国労働衛生団体連合会	加工血液, 新鮮血液**	1	360	○	○	○	○	○	MCV
日本衛生検査所協会	新鮮血液***	1	260	○	○	○	○	○	Neut, Lympho(他の白血球分画)

*2012~2013年の概数, **輸血用のCPDA液入り血液バッグに採血後EDTA-2Kを添加, ***EDTA-2K加血液

働衛生団体連合会は静脈血をCPD (Citrate Phosphate Dextrose)液入り輸血用血液バッグに採取後、EDTA-2Kを添加した新鮮血液を使用している。また、地方自治体単位の臨床検査技師会が実施しているEQAについてのアンケート調査では、44%の臨床検査技師会が静脈血をCPD-A液入り輸血用血液バッグに採取後、EDTA-2Kを添加した新鮮血液、30%がEDTA-2K加新鮮血液、11%がCPD-A入り新鮮血液、その他が15%であった^[19]。全国規模の大規模EQAに日常検体と同じ新鮮抗凝固血液を使用できれば、マトリックス効果の影響を回避でき、すべての機種をまとめて評価することが可能となる。ところが、ボランティアが提供できる血液量には限りがあり、新鮮血液原料を大量に準備することはできない。このため、各団体の新鮮血液EQAの報告値を共有して評価できれば、全国規模の解析が可能になる。今後は、試料調製法などの実施に係る作業手順を標準化するなどして、データの共有化ができる仕組みを構築することが求められる。

おわりに

血球計数検査では、自動血球分析装置に適した国際的な認証標準物質がないため、国際常用標準測定操作法を用いて新鮮血液を値付けすることで正確な値を伝達する必要がある。その基準となる分析法の開発やガイドラインの策定は国際的な枠組みのなかで進められており、その動向を十分に理解しておくことが求められる。血球計数項目の基準分析法は、視算法と自動血球分析における分析細胞数の差、特異性、客観性などの理由により、今後は血小板数と同様に、白血球分類、網赤血球についてもFCM法が主流になることが予想される。検査結果の信頼性の維持および向上、自動血球分析装置製造業者への働きかけなどのために、EQAによる客観的な評価が果たす役割は大きい。このため、特に血球検査項目においては、理想的な条件下でEQAを実施するために、配布試料の調製手順や報告値の解析方法の標準化を進める必要がある。

参考文献

- [1] 永井 豊, 巽 典之, “血液検査と化学検査の正確さ検証の違い”, *生物試料分析*, **31**, 307(2008)
- [2] 永井 豊, 近藤 弘, 川合陽子, “実試料標準物質の概要—血液検査系—”, *臨床化学*, **38**, 408(2009)
- [3] 近藤 弘, 佐藤陽子, 永井 豊, 巽 典之, “血球分析のグローバルな標準化の現状と対策”, *JJCLA*, **33**, 168(2008)
- [4] International Council for Standardization in Haematology, “Recommendations for ethylenediaminetetraacetic acid anticoagulation of blood cell counting and sizing”, *Am J Clin Pathol*, **100**, 371(1993)
- [5] International Council for Standardization in Haematology, “Reference method for the enumeration of erythrocytes and leukocytes”, *Clin Lab Haematol*, **16**, 131(1994)
- [6] International Council for Standardization in Haematology, “Recommendations for “Surrogate Reference” method for packed cell volume”, *Lab Hematol*, **9**, 1(2003)
- [7] 近藤 弘, 巽 典之, 川端邦弘, 久原巻彦, “マイクロヘマトクリット法の標準法NCCLS : H7-Aの検討”, *大阪府立公衆衛生専門学校紀要*, **13**, 1993
- [8] International Council for Standardization in Haematology, “Expert Panel on Haemoglobinometry, Recommendations for reference method for haemoglobinometry in human blood”, *J Clin Pathol*, **49**, 271(1996)
- [9] International Council for Standardization in Haematology, “Recommendation for the reference method for the packed cell volume”, *Lab Hematol*, **7**, 148(2001)
- [10] International Council for Standardization in Haematology, “Reference method for the enumeration of erythrocytes and leukocytes”, *Clin Lab Haematol*, **16**, 131(1994)
- [11] International Council for Standardization in Haematology, “The assignment of values to fresh blood used for calibrating automated blood cell counters”, *Clin Lab Haematol*, **10**, 203(1998)
- [12] International Council for Standardization in Haematology”, Expert Panel on Cytometry and International Society of Laboratory Hematology Task Force on Platelet Counting. Platelet counting by RBC/platelet ratio method. A reference method”, *Am J Clin Pathol*, **115**, 460(2001)
- [13] Clinical and Laboratory Standards Institute, “Methods for Reticulocyte Counting (Automated Blood Cell Counters, Flow Cytometry, and Supravital Dyes); Approved Guideline—Second Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute”, Document H44-A2, 2004
- [14] Clinical and Laboratory Standards Institute, “Reference Leukocyte (WBC) Differential Count (Proportional) and Evaluation of Instrumental Methods; Approved Standard—Second Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute”, Document H20-A2, 2007
- [15] 近藤 弘, 杉山昌晃, 白上 篤, 川合陽子, “新鮮血を用いた血液学検査の外部精度管理”, *臨床検査*, **58**, 621(2014)
- [16] 田窪孝行, 近藤 弘, 佐藤尚武, 他, “6社の基準血球分析装置による血球計数(網赤血球)と白血球分類の2007年度外部精度評価”, *日本検査血液学会雑誌*, **14**, 282(2013)
- [17] 池本敏行, 田窪孝行, “自動血球計数機の測定原理と留意点”, *検査と技術*, **35**, 523(2007)
- [18] 日本医師会 : 第47回臨床検査精度管理調査結果報告書(平成25年度), 173-180, 2013
- [19] 近藤 弘, 渡邊眞一郎, 川合陽子, “新鮮血液を用いる自動血球分析項目の外部精度評価の現状分析”, *日本検査血液学会雑誌*, **3**, 189(2012)

POCT対応血糖測定装置アントセンス ロゼ 院内導入と利活用

POCT-compatible Blood Glucose Monitor ANTSENSE ROSE
Introduction and Application in Our Hospital



山田 修

Osamu YAMADA

当院は、病棟など診療現場で行われている血糖測定に対し、POCT対応機器を導入しデータマネジメントシステムを併用することで機器管理とデータ管理を実現した。医療機関へ電子カルテシステムが普及する中で、診療現場で実施される血糖測定の品質向上とデータ活用は大きな課題である。高機能な測定装置とデータマネジメントシステムを併用することで一つの解決策を示すことができたので、ここに提示する。

Our hospital introduced POCT-compatible instruments for blood glucose testing in our wards and other locations for point of care testing. Additionally, we utilized a data management system to handle both instrument management and data management. As the use of electronic chart systems increases in medical institutions, improving the quality of blood glucose testing with points of care and applying measurement data have become important issues. By combining sophisticated measurement instruments with a data management system, we succeeded in pointing the way toward one integrated solution.

はじめに

近年の科学技術における進歩は、様々な不可能を可能に変えている。例えば、自動車の自動運転技術であり、存在すら分からなかった病原体の発見、遺伝子解析に基づく将来的な発症予防などがある。こうした技術進歩の影響は臨床検査の世界にも少なからず及んでいる。検査精度の向上や微量化は当然で、新しい検査項目や検査法が次々と開発されている。これらの変化は治療方法や診断方法にも影響を与えているが、診療現場、時には組織のあり方をも左右している(Figure 1)。本稿の主題である「血糖」もそうした影響を受けた検査項目の一つである。血糖の測定原理は、対象物であるグルコースの化学的性質を利用した還元法や縮合法などを経て酵素法や電極法などへと移っている。これら方法が開発される過程では、検査精度や処理速度、安定性などの向上が図られ、臨床検査の診断技術への貢献に一役かっている。装置面では、他の検査項目と同様に用手法から自動化そして汎用化が進む一方で、グルコースという測定対象物の性質か或いは糖尿病という疾患の歴史からか、継続的に専用装置の開発が活発に行われる特徴的な検査項目の一つである(Figure 1)。

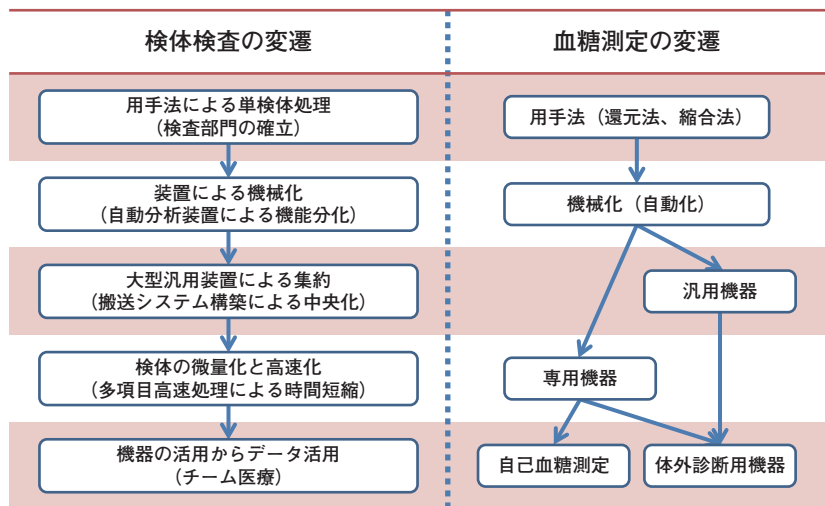


Figure 1 検体検査と血糖測定装置の変遷

日常診療の中の血糖測定

血糖は診療機関を問わず一般的に測定が行われ、ほとんどの多項目生化学分析装置で測定可能である。また、平常の通院時だけでなく救急時や入院外来の区別なく実施される項目であり、血液生化学検査における代表項目と言って過言ではない。さらには、周知のように血糖値は食事など摂取物の影響を大きく受け、1日に何度も繰り返し測定されることもあり、その変化を利用して糖尿病診断にも活用さ

Table 1 周術期における高血糖状態のリスク

<ul style="list-style-type: none"> ・外科的侵襲における免疫力低下状態における喀痰や尿中のブドウ糖濃度上昇による易感染性状態の発生(細菌類の発育支持) ・高血糖による浸透圧利尿更新に伴う循環血漿量低下(心イベントや脳障害の発生) ・非ケトン性高浸透圧性昏睡の発生(極度の脱水)
--

れている。反面、生体物質による影響を受けやすく、特殊採血(NaF添加採血管)や検体採取から測定までの迅速な処理が要求される。

従来は、血糖値を知ることで患者の栄養状態や糖尿病の病態把握に利用する目的が多かったと思われる。もちろん、患者状態を正確に把握し、補液やインスリン投与量の調整に利用し、より良い治療に結びつけるためであるが、近年では、集中治療室 ICU(Intensive Care Unit)入院患者や心臓外科手術後などの周術期患者における積極的な血糖管理が予後に大きく影響するとの報告もなされている^[1-4](Table 1)。

こうしたリスクの回避や糖尿病患者治療での血糖コントロールを行うために、医師は速やかに正確な血糖値を把握し適切な処置を迅速に決定する必要に迫られている。その要求に応えるため、コメディカルは迅速な結果報告を行える検査体制構築の対応を求められている。昨今、検体採取から前処理までの手間を省いた測定手技が注目され、多くの施設で受け入れられ、多種多様な装置が市場に登場している一因がここにある。

POCTと自己測定

従来の医療環境下では、検査は医療スタッフが行うのが当然であった。採取(採血)された検体を、検査部門などで専門操作者が前処理を行い測定し、結果を臨床へ伝えるというのが当たり前の流れであった。しかし、現代における糖尿病の治療過程においては、血糖値の自己管理によるインスリン投与(強化インスリン療法)は選択肢の一つとして確立しており、患者自身が日常的に血糖測定を行っている。また、日本においては本年4月に「検体測定室に関するガイドライン」が厚生労働省より示され、医療機関外で個人が採血から測定までを行う医療形態が出現することとなった。つまり、今後の臨床検査を考える場合には、誰が検査を実施するかで区別しなければならない状況があると言える。

現時点で個人が行う臨床検査は、妊娠検査、尿検査、血糖測定である。妊娠検査、尿検査に用いる検査薬はOTC(Over The Counter)検査薬として分類され、市中の薬局で入手可能である。血糖測定は血糖自己測定SMBG(Self-Monitoring of Blood Glucose)と称され、インスリン自己注射にともなうSMBGの指導管理は健康保険の適応となっている。個人が行う検査の誕生に対し、医療スタッフが行

う臨床検査にも変化が生まれている。「大規模集約」→「サテライトラボ(分散化)」→「検査機器のダウンサイジングと機能集中」→「新規業務(チーム医療)と外部進出」といった変化である。診療現場も迅速な処置による救命率と価格性向上を目指し、検査に対するニーズも変化している。そのような中で、1990年代に米国においてベッドサイドで即座に検査を実施し検査結果を診療に活用するという概念が生まれた。POCT(Point Of Care Testing)という仕組みであり、日本では「臨床現場即時検査」と訳す。POCTの特徴は、POCTではすべてが医療スタッフにより管理・実施されるという点がある。技術進歩による機器の小型化や測定手技の簡素化による可動性を利用し、臨床検査のノウハウを治療現場の直近において活用する検査の仕組みと言える。

両者の間の診療上の違いは、結果が即座に治療に反映されるかどうかである。POCTは、救急外来やICUなど特に患者病状の変化が激しい医療現場において、その迅速性・簡便性といった特徴を生かし診断に活用されている場合が多い^[5]。患者自身が行う検査は、あくまで患者自身による病状確認や、疾患の程度を自己認識するために行われ、検査結果をそのまま治療に用いることはほとんどないと言える。もう一つの違いは、医療スタッフに関わることによる検査の質である。正確な結果を得るためには、正しい測定手技と機器・試薬の管理は必須であり、そこには専門知識が欠かせない。(Figure 2)それ以上に、正しい検体の採取と結果の評価は重要である。山崎氏が指摘するように血液の採取方法や部位により組成は異なり、結果に少なからず影響を与える^[6]。また、多くの研究者が指摘するように血糖値は採取部位により異なる。POCTやSMBGのように、微量検体での測定が必須とされる条件下ではこうした影響は見逃せないものとなる。以上のように検体と機器の状態を把握してこそ結果の価値がある。言い換えれば、結果の背景に明確な裏付けがあるかどうか、二つの違いとも言える。

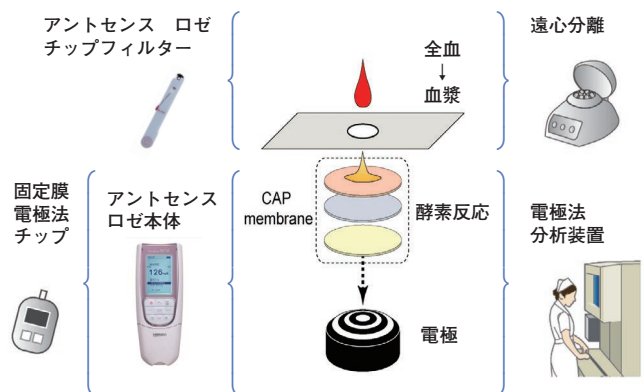


Figure 2 測定機器による違い

Table 2 POCコーディネータ認定単位

区分	内容
総論	POCTの定義, 機能, POCT運営委員会(設立と運営), 教育・啓発, 経済性等
測定技術論	測定原理, 再現性, 直線性, 干渉物質技術論 の理解, 取扱説明書の読み方等
運用技術論	サンプリング, データ保証, 精度管理, 技術論 基準値・異常値, 保守点検, 在庫管理
記録・通信	導入, システム構築, データ記録

以上の各区分を1単位以上, 全12単位以上を取得することでコーディネータ研修終了証を発行する。

POCコーディネータ

では, POCTに関わるべき医療スタッフはどのような人材が適しているだろうか。医療に精通し, 検査手技や測定に関し熟知し, 測定結果について適正な評価を行えるスタッフであれば理想的である。しかし, 専門化が進んだ現代の医療構造においては, 臨床検査技師以外が検査を熟知することは少なく, 臨床検査技師も医療全体を熟知したとはいえない。そこで, 日本臨床検査自動化学会POC技術委員会では適正な指導と教育を受けた人材育成を行い, 指定の内容を終了した者についてPOCコーディネータとして認定を行っている。(2014年8月時点の認定数218名)(Table 2)^[7]

世界の動き

POCTに関して, 欧米各国において積極的な取り組みがなされている。特に米国ではCAP(College of American Pathologist)やJCI(Joint Commission International)といった認証団体における要求事項においてPOCTに関わる内容が含まれるようになり, 組織や運用状態に対する定期的な監査が義務付けられるなど, 組織全体としての対応が求められるようになってきた(Table 3)。コーディネータの役割も日本とは若干異なり, POCTの実施者として積極的な役割が求められるだけでなく, 組織におけるPOCT運営委員会の一員としての責務が求められる。加えて, 臨床検査のエキスパートとして機器の保守管理, データの品質保証と精度管理, 他のオペレータへの操作訓練や教育など, その業務は幅広い^[8]。POCTの適応範囲が広がるにつれこうした業務は拡大し, コーディネータへの要求も益々高まると考えている。

Table 3 POCTに関するJCIの要求事項

・使用目的(診断・治療・スクリーニングなど)の定義, および確認検査が必要かどうかの指定
・検査スタッフと検査作業の監督者の特定
・検査スタッフが適切な訓練を受け, 技能を維持していることの記録
・資料の採取・保存, 測定機器の性能, 品質管理などを規定した手順書の維持
・メーカーの最低限の症例事項に合致する品質管理チェックシートの定義
・適切な品質管理/検査記録の維持

[POCTが変える医療と臨床検査]第4章より, 引用

ここまではPOCTについて理解を深めていただくために, 自己血糖測定などと比較しつつ解説を行った。以下は, 当院でのPOCT対応血糖測定装置「アントセンス ロゼ」の導入経験について報告する。

当院における取組

当院臨床検査室が機器管理を通じて診療部門と関わりを持った契機は, 2004年より取り組んだ血液ガス分析装置(ABG機器)における院内ネットワーク構築である。当時は院内数か所にABG機器が配置され, 機器の一元管理はおろかデータ管理も行えていなかった。院内に分散するABG機器の精度管理や保守作業は時間と手間を要し, 担当者にとって大きな負荷となり必然的にメンテナンス頻度は減少した(Table 4)。そこで, データマネジメントシステム(DMS)を導入することで施設内での稼働状況把握とデータ収集を容易にし, 業務の軽減とデータ蓄積による医療資産への貢献を目指した。この結果, DMSの活用により病棟設置機器の一元管理を行えることが実証され, 保守においても事前に機器状態を把握することで担当者の業務負荷軽減が可能となることが判明した。ただし, 定型外の運用が存在し, 20%程度のデータについて欠落と手作業による請求業務が残ることとなった。こうした経験を経て, 以前より要望の強かった診療現場での血糖測定についても積極的に関与することとなり, 臨床検査室として糖尿病療養支援委員会と協力して血糖測定の質向上を目指した^[4]。

Step 1 現状分析と臨床検査室の体制整備

まず, 血糖測定に関する運用ルールを整理することから始めた。院内各所で血糖値が利用されていたにも関わらず, どのようにして得られた数値かはあまり顧みられていなかった。厚生労働省食品衛生局通知もあり, 主流となっていたSMBG機器をPOCT対応機器へ置き換えることに着手した。(Table 4)置き換える機器は1. データの信頼性, 2. 操作性, 3. 臨床検査技師の介入の余地, 4. 外観 を基準に選考し「アントセンスⅢ」を採用した。アントセンスⅢは, 小型の血糖専用測定装置では唯一装置本体内に測定機構を有しており, 通常の血糖専用測定装置と同一の基本原理を採

Table 4 SMBG機器, ABG機器, ロゼの配置

部署	SMBG	ABG	ロゼ
一般病棟	67		32
救命救急センター	2	2	2
手術室	2	1	
NICU 周産期センター	4	1	1
救急外来	3	1	1
外来	5		
臨床検査室	10	1	4
合計	93	6	40

SMBG, ABGは2006年1月, ロゼは2013年1月時点の数字

用していた。(Figure 2)測定可能域も従来のSMBG機器より広く、精度管理に対応でき、データ管理に臨床検査技師が介入することができた。反面、SMBG機器より大型で、測定時間に20秒程度を要し、必要検体量も10 µL程度など、使用者側からマイナス評価を受ける点もあった。臨床検査室で装置管理に関する勉強会を複数回開催したり、病棟向けの学習会を開催したりしながら、糖尿病療養支援委員会を中心に看護師などの理解を得つつ、機器入れ替えの話が出てから約半年で導入を実現した。この時点では、アントセンスⅢは内分泌内科入院病棟など限定的であったが、その後、臨床検査室のサポートと糖尿病療養支援委員会の働きかけもあり徐々に血糖値利用に関する問題点への理解が進み、全病棟へアントセンスⅢ導入に向けた環境を整えていった。

Step 2 機器の配備

次の課題として、1. データ入力作業の簡略化、2. データに起因する過誤の軽減、3. データ参照の迅速性と時系列性確保、4. 配置部署の拡充が指摘されていた。アントセンスⅢには外部出力ポートはあったがシステム連携の実績がなく、電子カルテシステムHIS (Hospital Information System)運用を基本にした病院運用には不向きであった。こうした課題に対し、堀場製作所よりアントセンスⅢの次世代機器とDMS開発の知らせがあった。診療現場における血糖測定では、システム連携を行うためには測定時に「いつ」、「だれが」、「だれの」検査を行ったかという情報を同時に取得する必要がある。このためには発生源入力必須であり、装置に情報を取得または入力できる機能が求められる。「アントセンス ロゼ」(ロゼ)はまさにこうした機能を有し、課題解決の可能性を感じさせた。

Step 3 データの統合

複数の装置をHISや臨床検査システム LIS (Laboratory Information System)へ直接接続することは、費用や作業負担の面で困難である。これを解決するには、ABG機器で経験したようにDMSを利用することが最適と考えていた。つまり、運用とデータ収集の両面からDMSの存在は必須であり、臨床検査室としてDMS導入による利便性向上に期待を持っていた。

DMSの役目とは

近年、分析装置の開発と並行して、結果と装置管理を行うDMSの開発が活発になされている。DMSと装置の関係性に大きな違いはないが、採用する通信プロトコルや、搭載する機能など様々な違いがある。また、DMSに対する要求も施設により異なることが多い。測定値データの管理に加え患者管理機能や利用者管理機能、HISとの密接な連携を要求される場合もある。当院がロゼ導入に際しDMSに要求したことは、操作性の良さ、接続仕様の透明性、低価格で

あった。つまり、データ管理とシステム連携に特化し、標準規格に沿ったシステム連携を実装した手頃なシステムである。ロゼ向けDMS「ロゼリンク」はこれら要求に応え、CDによる配付が可能であり、システム接続もIHE (Integrating the Healthcare Enterprise)に準拠している。システムインストール作業は1時間程で可能であり、LIS接続もIHEのおかげで仕様書の交換だけで打ち合わせを簡略化できた。ロゼリンクは、装置の稼働状態の把握や試薬の利用状況といったDMSに対する要望を満たしたシステムであり、機器とデータの一元管理を低価格、低負荷で実現するシステムと言える。

測定装置の接続

SMBG機器の際は、院内に80台以上の機器を配置していた。しかし、ロゼを同数確保することは予算的に難しく、設置台数の削減を行った(Table 4)。それでも院内全体で40台近くを配置することとなり、LIS接続のための設定作業はほぼ1日を要した。稼働後2年近くを経過し毎日300件以上の検査がロゼで実施されデータ送信されるが、上位システムとの間で大きな負荷はかかっている。DMSそのものはデータの肥大化に伴う処理速度の低下が認められるが、順調な稼働状態を継続し円滑なデータ転送が維持され、臨床現場へ迅速にデータ提供を行っている。

現状の課題

DMSとの接続により、測定結果の入力作業に関わる看護師等の作業負担を軽減できた。しかし、DMSのデータ解析により測定結果の約4%がLISへの送信エラーになっていることが判明した。エラーデータより90%前後のデータで患者IDを読み込んでいないことが判明した。現場での聞き取りを行ったところ、輸血の実施認証時や点滴の薬品認証時など他の認証操作との違いによる誤操作の可能性が示唆された。また、装置自体も患者IDと操作者IDの区別が出来ないために、誤った数値を読み込んでいるケースがあることも判明した。運用ルールの違いに由来する紛らわしい操作を改善し、操作者が安心して機器を操作できるような環境を提供するための工夫も必要であることを再認識した。

ロゼとロゼリンクの導入で測定結果の取り込みは容易となった。しかし、病棟ではいったん機器を持ってラウンドに出ると複数患者のケアや測定を実施してからドッキングステーションへ戻すことがほとんどである。最初に測定した結果を上位システムへ送信するまでに2時間近く要するケースもあり、即時性では期待した効果を発揮していない。SMBG機器運用時に比較すれば、迅速性、正確性が図られたが、診療側の要望を必ずしも満たせてはいない。測定精度は確保されたが運用精度が確保されない状況とも捉えられ、さらなる工夫が必要と考えている。

まとめ

医療の中では一般的な血糖測定だが、精度管理を徹底された血糖測定もあれば、そうでない血糖測定もある。背景が大きく異なるにも関わらず、区別されることなく一義的に扱われることも多かった。患者状態と血糖値の関係が見直される中で測定行為も見直されるようになり、検査精度と共に使い勝手が良い機器が望まれている。そうした中でPOCT対応血糖測定装置「アントセンス ロゼ」とデータマネジメントシステム「ロゼリンク」が登場した。当院での導入に際しては、業務システムのネットワーク化に合わせたことで、院内の血糖測定の仕組みに大きな変化を与えることができた。装置本体は、重量やサイズといった点で看護師より厳しい評価を得ている。機能面でも必要検体量の削減や測定時間の短縮といった要望がある。使用経験からは、使用頻度によるキャップ膜の消耗度に差が生じたり、測定可能域でも高濃度域での直線性が低下したり、解決すべき点が多々ある。しかし、これまで医師や看護師に任せきりであった診療現場での血糖測定に対し、高機能な機器を武器として臨床検査室が積極的に参画できるビジネスモデルが実現され、昨今話題になることが多い「チーム医療」に対して一つの提案ができたのではないかと考えている。

参考文献

- [1] Van den Berghe G, et al, "Intensive insulin therapy in the critically ill patients", *The N Engl J Med*, **345**, 1359(2001)
- [2] Funary AP, et al, "Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting", *J Thorac Cardiovasc Surg*, **125**, 1007 (2003)
- [3] Van den Berghe G, et al, "Intensive insulin Therapy in the Medical ICU", *The N Engl J Med*, **354**, 449(2006)
- [4] 山田修, 石井見和, 夏目久美子, "特集(2): 血糖のリスクマネジメント —その実現とツールとしてのPOCT—, 3. 検査室が発信する院内血糖測定におけるリスクマネジメントについて", *医療と検査機器・試薬*, **33(4)**, 491(2010)
- [5] 福田篤久, 久保田芽里 他, "緊急検査としてのPOCTの位置づけ", *臨床検査*, **47**, 57(2003)
- [6] 山崎家春, "Self-monitoring of blood glucose (SMBG)の問題点と正しい採血方法: 血糖自己穿刺採血時の手技と部位が測定に与える影響", *臨床病理*, **59(3)**, 281(2011)
- [7] POCTガイドライン第3版: 日本臨床検査自動化学会38 Suppl.1
- [8] 日本臨床検査自動化学会POC技術委員会編: POCTが変える医療と臨床検査 じほう2014



山田 修

Osamu YAMADA

岡崎市民病院
医療技術局 臨床検査室
室長

HORIBAが提案する新しい検査室システム

HELO: Horiba Evolutive Laboratory Organization

Laurent ARAUD

Olivier POU

HORIBAメディカルは5年前から、ハードウェア接続ではなくソフトウェア接続のみをベースにした、血液検査室システムへの大型のソリューションとして、「HaemCell^{*1}」を提案している。患者ケアの向上のため、また高度に進化する市場に対応するため、HORIBAメディカルはHaemCellをHELO^{*2}コンセプトへ展開させ、ヘルスケアサービスにおいて、機器性能および拡張性を最大限分に引き出すことにした。HaemCellと同様、LEAN生産方式^{*3}で、作動させるようにすることで、新しいHELOコンセプトは構造柔軟性を広げ、作業セルや専用のチェーンの周りに、血液検査室および関連分野の新しい要求に適合する多様な周辺ソリューションを提供する。

*1: HaemCell: HORIBAメディカルが5年前に開発・設計した検査室システム

*2: HELO: HORIBAメディカル最新の検査室システム(欧州のみでの提供)

*3: LEAN生産方式: トヨタ生産方式を研究して編み出された生産方式で、ムダを排除することを目的として、トータルコストを系統的に減らす

Over the past 5 years, HORIBA Medical has been proposing the “HaemCell” as the high-range solution for Hematology Laboratory organization which was based on software connections only and avoiding any mechanical link. To improve patient care and adapt to a highly evolving market, HORIBA Medical decided to make the HaemCell evolve toward the HELO concept and exploit at their best the analyzer’s performances and scalability for healthcare needs. Still driven by the LEAN philosophy the new HELO concept extends the flexibility of configuration by adding the possibility to work with a track system and offers around both the work-cell and the dedicated track a multiplicity of peripheral solutions to accommodate modern requirements of the Hematology laboratory as well as related disciplines.

はじめに

5年前、「HaemCell」と呼ばれる最初のHORIBAメディカルの検査室システムが、血液検査用データマネジメントソフトウェア(Pentra ML)の周辺に設計された。当初このソフトウェアの通信はHORIBAメディカルの血液分野の検査機器に限定されており、他社の血液検査機器や検査室内の他の分野の検査機器とは通信できなかった。統合システムにおけるこの最初のステップにより、血液検査の最適化が実現できたが、その効果は血液検査に限定された。HaemCellはLEAN方式の検査室ワークフローに対応していたが、大部分の検査室がチェーン構造を採用していることから、両オプションの提供を考えることが必要になった。

また、診断および患者ケアの質の向上のために、検査室は多様な分野の、また異なる場所から送られてくる多くのデータを一元管理する必要がある。HORIBAメディカルは、LEAN方式及び搬送方式の両方の環境で動き、分野、検査場所、検査室情報システムを関連付ける柔軟な周辺分析ソリューションを通して、血液分析の範囲を超えて相互接続の可能性を広げる新しいコンセプトを開発することにした。

大きく変化する市場

世界のIVD^{*4}市場(Table 1)は2013年に545億USドルの規模で、2012年と比較して4.1%の伸びを示した。この内、

Table 1 分野別IVD市場(2013)

検査分野	売上 100万 USドル	成長率% 2012-2013
中央検査室 免疫測定	13,188	6%
全血血糖測定	8,424	-3.9%
中央検査室 生化学	6,691	4.2%
POC/POL (ポイント・オブ・ケア/小規模病院)	5,600	7.0%
臨床分子生物学	4,161	7.9%
微生物学	2,836	4.8%
解剖病理学	2,676	5.2%
血液学	2,602	6.3%
凝固	1,625	4.9%
免疫血液学	1,510	3.0%
血液検査 免疫測定	1,359	4.3%
血液検査 分子	785	3.9%
中央検査室救命救急医療	737	4.3%
臨床フローサイトメトリ	678	5.3%
中央検査室尿検査	500	5.4%
その他	1,130	5.0%
合計	54,502	4.1%

出典：Enterprise Analysis Corporation 2014

2013年の血液検査市場は26億USドルと推定され、同様に2012年と比較して6%の伸びを示した。また、生化学市場の数字も2013年は67億USドルと4%伸びている。血液検査市場は他の分野と比較して、2013年に最も高い成長を示した分野のひとつである。地域毎にIVD市場を分けてみると、北米とEMEA*5地域が中心になっていることがわかる。内訳は北米(43%)、EMEA(35%)、アジア太平洋(11%)、日本(7%)、中南米(4%)である。分野別で見ると、2013年、IVD検査(Figure 1)の大部分は中央検査室で行われており(400億USドル、74%)、POCT*6は8億USドル11%であり、その成長率は高い。IVD市場の合計は2013年から2018年にかけて、4.9%の年成長率で伸び、693億USドルに達すると推定される。この伸びは順調で系統だったものではないが、大きな変化を伴う。最も大きな変化は10年前に日本および欧州の数か国で始まり、現在世界中に広がって

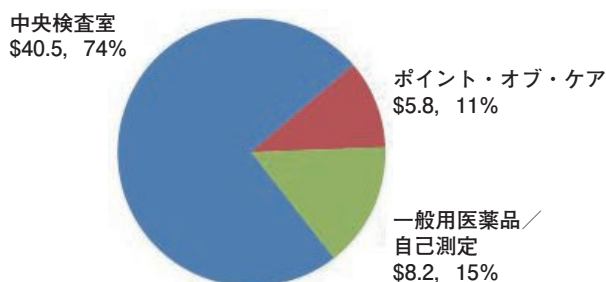


Figure 1 分野別IVD市場(2013)

出典：Enterprise Analysis Corporation 2014

いる検査室の統合である。経済的(診療報酬やスケールメリットをもたらすような関連する需要の低下)および法規制(認証)の圧力によるもので、実際、検査室の認証に要求されるレベルが高いため、独自で莫大な投資をする余裕のない小規模な検査室の統合のきっかけとなっている。この統合は主に民間の市場に影響を与えているが、程度の差こそあれ、公共のヘルスケアシステムにも影響を与える。

欧州の民間の検査室市場のいくつかは未だに極端なほどに分散化したままである。ドイツ、スペイン、ベルギーの民間の検査室市場はすでに先端的なレベルにあるのに対し、フランスおよび他の欧州各国の検査室の統合は最近まで、「先端的」と呼ぶには程遠いレベルであった。それらの国では、検査室市場は小規模な生産レベルに近いままである。統合はさておき、構造を柔軟にするために新たに注目されているのは公立病院から民間の検査室への検査委託である。検査室についても欧州の標準的な構図が見られる。つまり、英国、ドイツ、スペイン市場では成熟しているがフランスでは業務委託はまだ多くなく、小規模な病院の一部が民間の検査室と委託契約を結び始めている。

*4：IVD：体外診断(人体から得られた血液や尿などの検体について、成分分析や微生物の有無の検査を行なうこと)

*5：EMEA：欧州、中東、アフリカ

*6：POCT：ポイント・オブ・ケア・テスト(臨床即時検査)

血液検査室における影響

市場が発展しても、従来の血液検査室の必須要件のいくつかは残る。現在、血液検査室に求められるものは、高レベルの品質保証や通常の検体ならびに緊急の検体(STAT検体*7)を最適化されたTAT*8で柔軟に検査するなど、すべての分野を包括する一般的なコアの検査室の必須要件と共通する。いかなる状況でもTATを守りながら、日々変わる業務状況にも対応できる柔軟なソリューションが検査室には必要である。

検査室で必須要件は組織の労働負荷の柔軟性である。提案するソリューションは現在の環境の労働負荷とワークフローに適合していなければならず、IVD契約書の標準的な期間である今後5、6年間は有効、または平易にアップグレードできるものでなければならない。これは、公共セクターが血液および他のIVDメーカーに、場合によっては14~15年になるようなかなり長期間の契約を課し始めている英国のような国々では、さらにいっそう重要な必須要件になる。したがって、この15年間に検査室の発展に合わせられる機能は必須である。しかし、検査室の活動の伸びは、将来起こるかもしれないグループ化または小規模な検査室の買収などの理由で、常に右肩上がりであるとは保証できない。したがって、5年後の物品購入の機会を予測するのは難



Figure 2 検査分野別ワークフロー

しくなる。それでも自身の活動レベルにしたがって、ルーチン作業を止めずに、追加のトレーニングやときにはスタッフやそれに伴う費用の追加を必要とするような全く異なるソリューションを取り入れることなく、検査機器を追加、削除、変更する柔軟性を持たねばならない。

血液検査は検査室の他のIVD分野の検査と比較すると異なる点がある。血液検査室の主な特徴は検体到着から分析結果のバリデーションまでの検体フローにおいていくつかの作業が要求されることである。Figure 2に示すのは他の分野にはない血液検査特有の制約である。分析前の段階で、生化学検査や免疫学検査で必要とされる前処理(検体の分割、遠心分離、蓋を開けること等)をEDTA^{*9}採血管の検体は必要としないが、分析段階で、EDTA採血管の検体は特殊なタスク(再測定、リフレックス測定、スライドのリフレックス、フラグ出現時のスライドの検査)と時間を要する。最後に、分析後の段階では、他の分野の検査結果は比較的迅速にバリデーションされるが、血液検査検体では、

分析結果の解析に人の介入と専門知識を必要とする。

- *7: STAT検体: 短いTATを要求する緊急検体
- *8: TAT: ターンアラウンドタイム(検体到着から結果返却までの時間)
- *9: EDTA: エチレンジアミン四酢酸(抗凝固剤として使用)

HELOのレスポンス

HELOはHORIBA Evolutive Laboratory Organizationの頭文字をとったもので、HORIBAの進化した検査室システムである。前述の血液検査の特徴を考慮に入れ、検査室環境の進化に対応した柔軟性および拡張性を提供する。HELOのコンセプトは検体測定ワークフロー、検査室構造のシミュレーションを考慮に入れ、分析前、分析中、分析後段階の検査室要求に従って、最も適合した柔軟な設定を提供するツール、検査機器、サービスの集合体である。Figure 3はHELOをわかりやすく図にしたものである。

最初のHELOツールは「検査室シミュレーション・ソフトウェア」であり、検査室で検体ワークフローを分析し、多様なHORIBAメディカルHELO構造を通して最適さを提案する。また、ボトルネックの存在を特定し、現在および将来のTATを計算し、スタッフの配置と必要な正規職員を関連付け、検査機器1台あたり、スタッフ1人あたりの作業負荷を見積るのに役立つ。このシミュレーションは、組織のスタート時、運営過程、また前述の検査室の進化に伴い体制変更が求められるときに重要である。検査室を統合すると、組織体制の予測は管理者にとって難しくなるが、このツールのおかげで、ビデオ・シミュレーションで、検体到着、分析前のタスク、機器への検体充填、試薬の設置、取り外し、分析結果のバリデーションまでのすべてのステップを含む典型的な日々の作業を監視することができる。HELOによって提案された体制と現状の設定による運用成果を比較することも可能である。



Figure 3 HELOコンセプト周辺

ワークフローのビデオ・シミュレーションは「3D検査室設計」ソフトウェアにより完成する。検査室現場の実際の写真に基づき、このソフトウェアで現場の3Dムービーを作ることができる。すべての検査機器は最適な検査室ワークフローを保証するため、また人および採血管の無駄な動きを削減するために、最も適した場所に設置される。また検査室長が、将来考えられる業務の増加に留意しながら、スペース、構造、仕事のしやすさの観点から将来の組織を検討するのにも役立つ。

まず、分析の準備段階で、検査室に届いた検体を自動で確認し、検体を正しく受領したこと(数量と輸送時間を検査室と集荷場所の両方で監視する必要がある。)を集荷場所へ通知することにより、検体確認が容易になる。HORIBAメディカルミドルウェアを使ってこれを行う。今後検査室は多くの場所で検体集荷が必要となり、検体確認の作業をシンプルにする必要がある。

HELO分析準備ソータを使って、採血管ラックが装填され、LIS^{*10}からリアルタイムで受信するワークリストに従って採血管がソートされる。HELOミドルウェアはLISとHELOソータ間のインターフェースである。このソータは「作業セル」と呼ばれる独立した機構の中で作動するが、搬送システムと直接接続することもできる。オプションのバルクモジュールによって、検査技師は検体を自動で専用のラックに入れるソータにバルクで採血管を投入することができる。

HELOコンセプトは大型の生化学装置と血液分析装置(可能ならスライド作製/染色装置付き)を含み、大小の検査室で使用される。ミドルウェアにより、HELOコンセプトはIVD市場のほぼすべての検査機器に適合し、他の分野の検査機器にも接続できる。小型機器を設置する小さなサテライトから大型機器を設置する大病院まで、HELOコンセプトはスループットや他の関連するニーズに柔軟に適合する。HELOコンセプトは遠隔操作で使用でき、検査前にセルを自動分類するセルデジタル化装置を統合する。この遠隔アクセスは大学病院だけでなく、他の場所で測定した分析結果のバリデーションを行うこともある検査室の技師にも完璧な環境を提供する。スライド作製/染色装置で作製されるスライド上の血球を認識することができ、すべての分析結果はHELOミドルウェアに直接送られた後、LISへ送られる。

レイアウトを最適化するために、分析準備ソータは分析後の検査保管庫としても使用される。いったん血球計数の測定が完了すると、すべての採血管がソータ(手動で作業セル機構を使って、または自動でラック送り機構を使って)へ送られ、ミドルウェアはソータに血液検査後に採血管上で行われるべき残りの検査項目を知らせる。それらは例え

ば赤沈(赤血球沈降速度)やHbA1c^{*11}分析である。すべての血液検査が終わると、採血管は分析後ソート/保存ユニットに保存される。冷蔵温度で採血管を保存するために冷蔵機能をオプションでメインユニットに追加することもできる。いったんすべての検査が完了すると、検査技師および医師はHELOシステムを中心であるミドルウェアからの分析結果を検証する。HELOシステムは「多分野」の処理をすることができる。検査技師および医師はリアルタイムで接続された全分野の検査機器から現在および過去の分析結果(共有のデータベースに保存)を検証することができる。したがって、他の検査データを考慮に入れて血液分析結果を確認することができ、またすべての検査後に患者ファイルを確認することも可能である。

HORIBAメディカルミドルウェアは多くの場所で使用可能である。Figure 4はHELOコンセプトの主な機能を示す。すべての分野において、ミドルウェアは、患者データと同じグループに属し、同じネットワークを共有する検査室サイトからの統計的データを保存する。この特徴はすでにHaemcellコンセプトにあったが、HELOコンセプトでは標準的な機能になる。血液検査スタッフはこの常時の接続により、以前に増して「検査室チーム」として働くことができる。患者が転院したとしても、新しい担当医師は同等以上の情報を得ることができる。このミドルウェアはしたがって、患者に対して心地よいケアとより質の高い医療提供につながる。検査室スタッフにとってもう一つの利点は遠隔操作でアクセスできることである。検査技師は常に医師とつながっているため、TATは大幅に最適化され、患者は休日、夜間でも遠く離れたサテライト検査室にいても、迅速な結果を受け取ることができる。現在行われている統合システムでは、どうしても検査ができない場所ができてしまうが、サテライトの採血場所とコアの分析場所の間を遠隔操作するツールを使用することにより、不便さを軽減できる。



Figure 4 HELO主機能

最後に、HELOコンセプトはチェーンシステムでも作業セル設定上でもU, L, IまたはO形のレイアウトを可能にする。このような柔軟性は今まで不可能であり、現在市場にあるすべてのチェーンソリューションはI形のみを提案しているため、検査室を柔軟性に欠ける配置にしなければならなかった。HELOはこの状態を覆し、チェーンを使っても、部屋の不要な模様替えやそれにかかるコストをなしに、検査室のニーズや物理的制約に合ったあらゆる配置を可能にする。

*10 : LIS : 臨床検査情報システム

*11 : HbA1c : 糖化ヘモグロビン

おわりに

IVD検査室市場の現在の浮き沈み、および血液検査市場環境の発展は2つの基本的かつ繰り返し強調されるターゲットにより決定される。より良いサービス(総合的、良質かつ迅速)を、保険料償還システムに対して良心的なコストで患者に提供することである。これらの方針により、検査室は当然、最小限のリソースを使いながら生産性を上げるためのLEANな解決法を探す。結果として生じる検査室統合は世界ではまだ異質である。しかし、最先進国の現状から、将来の構造的な発展が予測できる。統合のペースはIVD検査室のビジネスモデルにおける変化に引きつけられたヘッジファンドおよび国内外の投資家とともに加速する。平行して、増加する統合により公立と民間のパートナーシップが増加する。実際は、高い投資能力を持っている民間の検査室グループが費用効果のあるIVD検査の業務を公立の病院に提供するには良い位置にいるであろう。今日の検査室管理者および所有者はこれらの変化を無視できず、アップグレードできる解決法を探さなければならない。HELOコンセプトはこの構造的な市場の変化に穏やかに寄り添えるよう設計されている。



Laurent ARAUD

Data Management Corporate Product Manager
HORIBA ABX SAS



Olivier POU

Junior Director
Distributor Network
HORIBA ABX SAS

2012年ロンドンオリンピックでの選手のヘルスケアに対するHORIBAの貢献

HORIBA contribution to athletes' healthcare at London 2012 Olympic Games

Mandy CAMPBELL

Manuela PASTORE

夏季オリンピック・パラリンピック大会(以下オリンピック)が2012年ロンドンで開催された。会期中のヘルスケアを担うSpire Health care, Laboratory Networkは、選手村内に最先端の施設を設立し、10,000人を超えるオリンピック選手、6,200人を超えるパラリンピック選手とその関係者に24時間対応可能なヘルスケアサービスを提供した。2012年ロンドンオリンピックはもっとも地球に優しいオリンピックのひとつであると謳っていたので、Spireはこの精神を反映するため、HORIBAメディカルにPentra 80の貸出とサービスサポートを依頼した。約250の血液検体が会期中に測定された。最終的にNHS (National Health Service) Trustは、選手村総合病院の臨床検査サービスは関係者のニーズに応えることができた。今後も大規模なスポーツイベントを計画するときに、同じようなしくみの設備および専門性を一か所に集約させて運営することが望ましいと結論づけた。

The last Olympic and Paralympic Games took place in London in 2012. Spire Healthcare, Laboratory Network in charge of the healthcare during this event, built a state-of-the-art facility within the Olympic Village to give over 10,000 Olympic and 6,200 Paralympic athletes, as well as associated team officials, access to 24-hour healthcare services. Since the London 2012 Olympics were heralded as one of the most sustainable, Spire was required to reflect this ethos and approached HORIBA Medical to secure a loan and service support for an ABX Pentra 80 analyzer. About 250 samples were tested during this event. Finally, the NHS Trust concluded that the use the pathology services of the Olympic Village Polyclinic were able to satisfy demands and that a similar structure of facilities and expertise in one clinic was recommended when planning future mass participation sporting events.

はじめに

2012年の夏季ロンドンオリンピックには204の国・地域から10,568人の選手が出場した。ごく軽い体調不良であっても、トップアスリートの成績に深刻な影響を与えかねないので、迅速かつ効果的な医療処置が必要不可欠であった。そのため、オリンピック選手とその関係者に24時間対応可能なヘルスケアサービスを提供すべく、最先端の総合病院施設が選手村内に設立された(Figure 1)。

ロンドンオリンピック組織委員会(LOCOG)は前回大会と同様、多種にわたる競技それぞれに精通した医療スペシャリストたちからなるボランティアチームが駐在する、専用の医療施設を現地で提供することをめざした。彼らの目的



Figure 1 左上、右下：2012年ロンドンオリンピックの選手村、右上：大会期間中に血液検査を行うためにPentra 80が使用されていた臨床検査室内、左下：総合病院の外観

は、競技に関わるヘルスケアの大部分を施設内で対応することであった。これは、最適な医療行為を提供すること、現地の病院や他のヘルスケアサービス提供者の負担を減らすこと、多くのセキュリティチェックが必要である人や機器等の現場への出入りを低減することを意図していた。この総合病院は大会参加の204の国と地域の選手とその関係者に効果的に医療支援を行った。実際、国際オリンピック委員会(IOC)が最も優先したかったのは、すべての選手が自由に利用できるヘルスケアおよび予防措置であった。

概要

総合病院はEast London, Stratfordの選手村内にあり、メインオリンピックパークのすぐ近くに位置していた。6階建ての小規模病院として機能した。ロンドン2012ヘルスケアチームは、競技に伴うあるいは競技以外の多種多様な負傷、疾病を診察・治療した。多分野にわたるスペシャリストを含むこのチームは病院内で、放射線学、歯科、眼科、薬局、臨床検査室を含む最善の設備を使用することができた。広範囲の臨床検査サービスが、競技期間中にわたり総合病院で提供された。ドーピング検査は、他の施設で世界アンチ・ドーピング機構により独自に行われていた。

臨床検査

LOCOGによる選手村総合病院内および他の競技会場の施設内での臨床検査サービスを落札したSpire HealthcareのUK臨床検査ネットワークは、2012年夏の間に、保持していた18か所の臨床検査室の規模を拡大した。Spire Healthcareは1カ月で総合病院内にオリンピック期間限定の臨床検査室を作り血液、生化学、妊娠検査などの検査を提供し、すべての臨床検査を可能とした。2012年ロンドンオリンピックはもっとも地球に優しいオリンピックのひとつであると謳っており、Spire Healthcareはこの精神を反映すること、またそのために、設備を整えるにあたり新しい検査機器を購入しないことを要求された。したがって、これらの要求に合う検査機器を調達するとき、Spire HealthcareはHORIBAメディカルにPentra 80の貸出とサービスサポートの話を打診した。Spire Healthcareの臨床検査技師たちはすでにこの機器を日常の検査に使用していたので、操作については熟知していた。この検査機器は総合病院の要求に合うべくコンパクトかつ、オートローダを装備しているため、予測を超える検査数にも対応できる順応性を持っている。スタッフはこのような特別な状況で重要なHORIBA UKカスタマー・サポート・サービスについても、信頼していた。他の選択条件は、信頼性が高く、検査結果が迅速に報告できることである。さらに、要求されている臨床検査室の立ち上げスピードを考えると、検査機器は、導入後すぐに稼働できることが必須であった。

検査時間

臨床検査室立ち上げのスピードおよび大会2カ月前までにバリデーションを終了しなければならないという要求に加えて、Spire Healthcareチームはセキュリティが厳しい中での施設へのアクセスなどいくつかの物流面の課題に直面した。全スタッフは登録されていなければならない、かつ、スタッフと機器はオリンピック会場に入るときは毎回、探知犬のいる空港と同様のセキュリティを通らなければならない。例えば、検査機器を総合病院の臨床検査室内に設置するには、すべての車両および人員(HORIBAスタッフを含む)のために書類を提出する必要がある、その上に、セキュリティチェック・ポイントでは2時間も待たされた。大会中に起こりうるさらなる運営課題は、試薬、消耗品および他の供給品もセキュリティチェックを受けなければならないということで、そのため、欠品が起らないように在庫を念入りにチェックする必要があった。さらに、Spire Healthcareはオリンピック会場に近いElstree, Gatwick Park, Brentwoo等にある自社の臨床検査室でより専門的な検査をすぐを実施できるようにしていたため、検体輸送についても念入りに管理することが必要であった。輸送業者は敷地内に入ることを許可されないため、到着前に電話し、入口で患者検体を受け取り、輸送した。このように、会期中に効率的な臨床検査を実施するために、緻密で注意深い管理が必須であった。

迅速かつ信頼性のある検査結果

大会期間中には合計290件の血液検体が測定された。大会期間中の検体数はほぼ一定で、1日平均19件であった。1日あたり平均62通、合計で930通のオーダーが出された。他のサービスの需要のピークと同様のパターンで、オーダーのピークは10日目で122通のオーダーが処理された(Figure 2)。グラフは大会期間中に1日に出されたオーダーと行われた臨床検査数を示す。これらのデータは期間中の1日当たりの検体検査依頼数のばらつきと作業量の変動への順応性を示す。

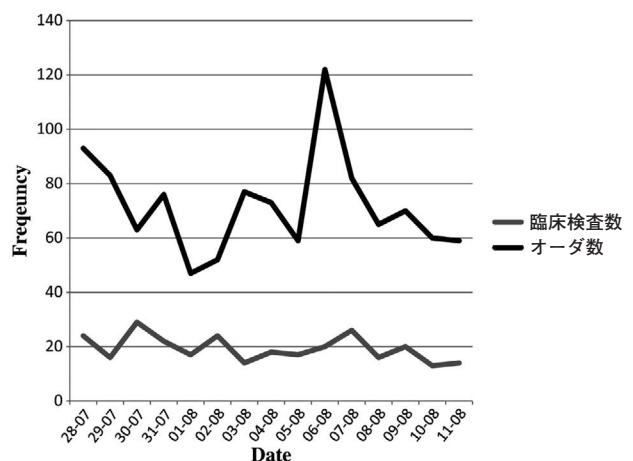


Figure 2 グラフは大会期間中に1日に出されたオーダーと行われた臨床検査数を示す。これらのデータは期間中の1日当たりの検体検査依頼数のばらつきと作業量の変動への順応性を示す。(2013年 Vanhegan他から修正)

す。(2013年Vanhegan他から修正)毎日24時間途切れなくサービスを提供するには、経験豊かなSpireスタッフのチームが長時間勤務しなければならなかったが、彼らの多くが、本大会の総合病院チームの一員になれることは、キャリアの中で最良の経験の1つであった。それに、Spire Healthcareスタッフも検査機器もLOGOCヘルスケアチームに非常に高く評価された。

「Pentra 80の成功は大きかった。現地で実際に使用し、迅速な検査結果を得ることができた各国オリンピックチームドクターの心をとらえ、大いに満足させた。このような検査機器を現地で使用できた最初のオリンピックであり、評判もよかった。」とSpire HealthcareのNational Pathology Quality ManagerであるKathy Caule氏はコメントした。Spire HealthcareのPathology DirectorであるDr. Fergus Macpherson氏も以下のようにCaule氏に賛同した。「Pentra 80の性能およびLOGOS契約の検査の要求に応えるためにHORIBAが提供してくれたサポートはすばらしかった。臨床検査室のネットワーク全体にわたり、HORIBAを使用したのは全く正しい選択であったことを確信した。HORIBAという会社とその製品 Pentra 80の信頼性が確かに2012年、ロンドンオリンピックの総合病院で証明された。提供された迅速なサポートのおかげで、検査機器には日常的なメンテナンスしか必要なかったからである。」「HORIBAの緊急コール対応のエンジニアたちには申し訳なかったと思っている。なぜなら Pentra 80は大会期間中、問題なく稼働したため、彼らの出番がなかった。大会期間中に現地を訪れる口実がなくなってしまって、少々がっかりしたのではないだろうか。」

Spire Healthcareの結論を裏付けるように、オリンピック選手村の総合病院の利用状況を分析した最近の記事では、臨床検査が需要を満足させることができ、今後大規模なスポーツイベントを計画するときには、同じようなしくみの設備および専門性を一か所に集約させて運営することが望ましいと結論づけた。

おわりに

2012年夏季ロンドンオリンピックは英国で開催された最大のスポーツイベントであった。204の国と地域から10,000人以上の選手が出場した。選手村に設立された総合病院が選手たちのヘルスケアの多くを担った。選手の健康管理・予防措置は国際オリンピック委員会にとって最も重要であり、これを総合病院の機能を通して実現させた^[1]。この臨床検査室により選手たちは選手村にいながら、迅速に健康状態を知ることができ、大いに満足した。LOGOCの要求は満たされた。特に、Pentra 80はそのコンパクトさとオートローグで、労働負荷は軽く、スタッフが多数の検査機器を操作しなければならないような総合的な臨床検査室に適し

ていた。Spire Healthcareは今回あらためてPentra 80の性能および信頼性に満足し、新たにSpire Bushey 臨床検査室にPentra製品を購入し、臨床検査サービスを拡大させている。

参考文献

- [1] Vanhegan, Ivor S. et al. 'The London 2012 Summer Olympic Games: an analysis of usage of the Olympic Village 'Polyclinic' by competing athletes. *Br J Sports Med*, 47, 415(2013)



Mandy CAMPBELL

Product Manager
HORIBA UK Limited



Manuela PASTORE

Scientific Manager
Marketing Dept.
HORIBA ABX SAS
PhD

血液学分野におけるHORIBAメディカルが掲げる目標

Specialized Hematology: An Ambition for HORIBA Medical

Jean-Michel GARCIA

Elina ALATERRE

Sébastien RAIMBAULT

Guillaume CARTRON

Guilhem REQUIRAND

Jerome MOREAUX

Caroline BRET

Jean-François SCHVED

がん発症の増加と共に、がんを取り扱う上で、斬新、かつオーダーメイド医療に適した検査機器の開発が要求されている。そのような技術を実現するには、医療分野の業界で築き上げた経験と専門知識により生み出された新しい技術を製品化する必要がある。そうした考えから、HORIBAメディカルはモンペリエ地域中央病院(CHRU)と提携し、病院センター内にHORIBA研究室を設置することで、CHRUチームと密接な共同研究を実現させた。微小残存病変(MRD)を取り扱った初期プロジェクトを成功させた後、次の目標を、他の血液疾患における腫瘍バイオマーカの発見とした。新しい腫瘍バイオマーカの発見に成功すれば、より早い段階での診断が可能となり、血液疾患(特にリンパ腫、骨髄腫)に限定されたバイオバンクの設立が可能となる。

With the increase of cancer occurrences, its management, requires novel diagnostic tools improved performance and adaptation to personalized medicine. Such technological development can only be successful by the convergence of expertise between the medical field and the experience of industry in translating innovation into products. In that spirit, HORIBA Medical teamed up with Montpellier University Regional Hospital. That collaboration is realized by the presence of a HORIBA laboratory within the hospital working closely with local teams. After a successful initial project on Minimal Residual Disease, the strategy was recently extended to other hemopathies aiming at the discovery of new oncological biomarkers that could advance earlier diagnosis as well as the constitution of an original bio-bank focused on hemopathies and in particular lymphoma and myeloma.

はじめに

現代社会生活における一番のメリットは、健康が増進されていることである。一方、平均寿命の延びとともに、がんの発症も増加している。その中でも、悪性血液疾患はがん全体の症例数の中では10%だが、腫瘍の中では30~40%を占める。血液学は診断、治療、経過観察、それぞれの段階において、最先端の役割を担っている。さらに、腫瘍の発見が早まれば、それだけ治療後の結果が良好となり、攻撃的な治療の必要性が少なくなる。

HORIBAグループは流体分析において、長い歴史をもつ。また、HORIBAメディカルは、血液分析分野では、世界トップ5に入る企業である。その実績を元に、血液学分野において一般診療を改善するための解決策を提供している。検査機器の処理能力の向上、血液疾患の早期発見や新たなマ

カの開拓のための診断アルゴリズムの開発を行い、今後は、特定の治療をモニタできる併用機器の開発、MRD治療向上のための感度向上などにも取り組んでいる。

それらの条件を満たす検査機器を開発するには、医学、生物学、工学、データ管理、コンピュータなど、異なる分野の知識を集約させることが必須である。さらに、採取直後の検体を入手できる環境にあり、かつ患者の全治療履歴が検体と紐付けされている必要がある。そして、最も重要なことは、医療チームも含めて開発に関わることである。これを、モンペリエのサン・テロワ病院との共同研究を創設することにより、病院構内のHORIBA研究室で実現することができた。

パートナーについて

モンペリエ地域中央病院(CHRU)

モンペリエは南フランスの主要都市で、医学の歴史は長い。モンペリエCHRUは、1000年ほど前に設立され、西洋で現存する医療施設の中では最も古い。キリスト教の三大巡礼地(ローマ、エルサレム、サンティアゴ・デ・コンポステーラ)に向かう巡礼者への治療を施すために設立されたが、今日では医学研究や診療において最先端の医療施設である。モンペリエCHRUは、フランス国内のCHRUとしては第5位、地域では一番大きな病院で、病床数は3000、職員数は約1万1000人にのぼる。年間入院日数は延べ7万1000日以上、外来は延べ50万件、救急処置室への入院は延べ10万件におよぶ。モンペリエCHRUは7施設、13拠点を支援している。基本的には、治療、教育、研究の分野に重点を置いて活動しているが、社会問題の取り組みや疾患予防区域としても重要な役割を果たしている。

サン・テロワ病院

サン・テロワ病院はモンペリエCHRUの一部であり、モンペリエで最も古い病院である。その名前はダゴバール王(632-639)時代の大蔵卿、サン・テロワ(聖エロワ)にささげられた教会の名前に由来する。保存されているその教会と古いサン・テロワ市民病院の建物を囲むようにして建設された発展と伝統を兼ね合わせた521床の現代的な病院である。今日、サン・テロワ病院は一般医に加え、血液内科専門医、血液検査科専門医を擁する。

血液内科

血液内科は、リンパ系血液疾患分野のトランスレーショナルリサーチ^{*1}においてトップクラスであり、医薬品または生物医学産業界のパートナーとの70を超える臨床試験で、コーディネーターやパートナーを務める。さらに、ラングドック・ルシヨン地方管理課からだけでなく、国家(LabEx MAbImprove and Institut Carnot du Lymphome (CALYM))の強い支援も受けて、ツールーズからニームにかけて、フランス南西部一帯の教育機関や医療機関とつながりがある。G. Cartron教授率いる血液内科は、悪性血液疾患と良性血液疾患いずれについても地域の基幹センターとなっており、年間の新規診断は約800件、経過観察は2000件である。また造血幹細胞移植も行っており、年間、160件の移植手術を行っている。

*1: トランスレーショナルリサーチ: 新しい医療を開発し、臨床の場で試用してその有効性と安全性を確認し、日常医療へ応用していくまでの一連の研究過程。

血液検査科

J. F. Schved教授が統括する血液検査科では、血液に関する全ての検査や、他の造血器官の検査を担当している。この専門医学を基盤とした活動は、(1)血液、骨髄、神経節、浸出液の細胞血液学、(2)止血研究、(3)赤血球検査、(4)遺伝子型分子生物学、(5)悪性血液疾患の細胞遺伝学、という5分野に分類される。

B. Klein教授が率いる斬新な療法研究室(STI)では、免疫療法検査の経過観察および、末梢血中や骨髄中の微量な末梢血循環がん細胞の検出に取り組んでいる。この研究室は、多発性骨髄腫(MM)の診断とMRD治療後の経過観察を行う基準センターとして機能している。MMは、骨髄中で悪性形質細胞が蓄積することが特徴の悪性血液疾患である。MMはがん全体の1%を占め、二番目に発症率が高い悪性血液疾患である。有効な薬剤、特に患者の生存率を改善するプロテアソーム阻害薬(ボルテゾミブ)や免疫調節薬(レナリドミド)などの開発が進んでいるにも関わらず、MMは依然として難病である。STIでは以下の研究を行っている。(1)残留腫瘍細胞や循環腫瘍細胞の評価、その増殖速度や酸化ストレス状態の評価、(2)精製した腫瘍細胞の全ゲノム配列を用いて、治療が遺伝的多様性や不安定性にどのように影響するのかの評価と、さらなるテーラーメイド治療のデザイン、(3)マイクロアレイやRNA配列を用いて、腫瘍細胞を特徴付ける全ゲノムトランスクリプトームによる、患者の生存率を予測する遺伝子発現リスクスコアの判断

サン・テロワ病院にあるHORIBA研究室

本研究室は、2012年に歴史的建造物があるサン・テロワ病院内に設置された。同じ階には、血液検査科研究室がある。また、近隣には、骨髄腫の研究を行うフランス国立保健医学研究機構(INSERM)グループの研究室(STI)、そして、道路を挟んで、血液内科研究室がある(Figure 1)。距離が近いことで異なるパートナーとのコミュニケーションがしやすく、機能的かつ安定した長期的な共同研究体制の構築が可能となった。研究室には、さまざまな血液疾患に罹患した患者の血液検体や骨髄検体を処理可能な検査機器を整備した。具体的には、HORIBAメディカル製の市販の検査

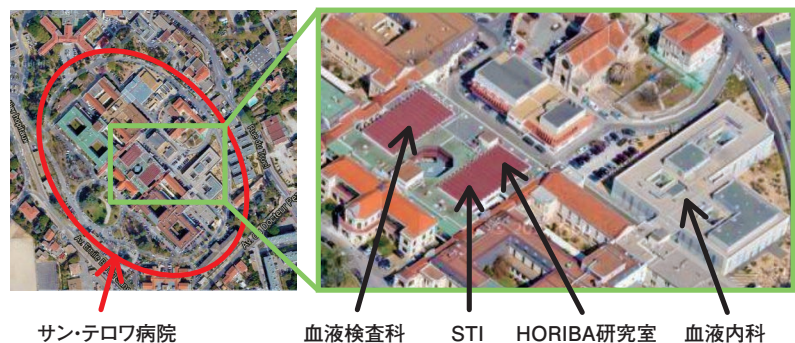


Figure 1 サン・テロワ病院にあるHORIBA研究室

機器(Pentra XLR 80, Pentra DX 120 Nexus)や開発中の検査機器に加え、他社製品も1台設置している。また、新たなバイオマーカーを見つけるため、ワイドレンジフローサイトメータを導入した。このフローサイトメータは、3種類のレーザ(紫、青、赤)を出力し、光学ベンチも備えている。この検査機器は、14種類の蛍光チャンネル、2種類の形態パラメータ(前方散乱、側方散乱)の計16種類のパラメータが検出できる。たとえば、その高い性能では、完全な血液組成判定用の16パラメータ分析パネルの開発により、通常の5分類(リンパ球、単球、好中球、好酸球、好塩基球)の特定が可能になるばかりでなく、白血球のサブタイプとして、T細胞(Th2ヘルパー、T4、T8、老化T細胞、 $\gamma \cdot \delta$)、B細胞(成熟B細胞、未成熟B細胞)、NK細胞(成熟NK細胞、未成熟NK細胞)、NKT細胞、単球(classical, non-classical, 中間、前炎症性)、未成熟細胞の異なるクラス(未成熟顆粒白血球、さまざまな芽球クラスなど)の特定が可能である。さらに、予備実験から、特定の血液疾患(濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性白血病、マントルリンパ腫、リンパ球増殖症、大型顆粒リンパ球白血病)の特徴的な領域を特定することが可能と考えられる。EuroFlow^[1](www.Euroflow.org)やHarmonemia European計画^[2]が開発したような、より具体的なパネルに向けてのオリエンテーションとして、こうした情報を用いることができるだろう。こうした検査機器はすべてHORIBAメディカル品質保証部門で共有し、実際の検査環境と同等の条件下で血液を用いて評価している。また、上記に挙げた検査機器はすべてサーバに接続されており、検査が行なわれたかどうかの管理や、検査後のデータの問い合わせや解析用の対応データファイルの保存を行なっている。

検体処理

血液内科研究室では、次の選択基準に該当する血液疾患患者を特定する。HIV陰性、19歳以上、補足的診断検査で血液疾患の疑いがあり、インフォームド・コンセントに署名済みで、国民健康保険に加入している外来および入院患者である。対象患者になると、患者はフランス国立医薬品・医療用品安全管理機構(ANSM)に提出された治験実施計画書に基づくコホート研究^{*2}に入り、匿名性については個人情報保護機関に従い保護される。入手データは固有の識別番号で紐付けされる。その患者から採取された検体は血液検査科へ送られ、医師の処方に従った従来の検査が行われる。また、一部の検体は保存用に処理される。同意を得た患者から追加で分割検体を採取し、サン・テロワのHORIBA研究室に送付する。病理学に基づき、血液検査機器で各種検査を行い、検査結果をデータベースに保存する。症例報告書(eCRF)で選択したデータや、血液検査結果を含んだ患者の情報を取得し、医療プロファイルや検査済み検体情報を補完することができる。

*2: コホート研究: 特定の要因に曝露した集団を一定期間追跡

し、研究対象となる疾病の発生率を比較することで、要因と疾病発生の関連を調べる観察的研究。

共同研究プロジェクト

院内に拠点をおき、異なる2つの血液部門と連携することによって、HORIBAメディカルは貴重な生体検体を採取後速やかに関連医学情報とともに入手でき、さらに血液学・腫瘍学分野の最先端研究チームの医学的、生物学的専門知識を得ることも可能である。また、CHRUにとっても、HORIBAメディカルの斬新な研究を、院内の医療現場で活用することにより、患者の病状を、より迅速に診断できるというメリットがある。こうした院内研究室との連携として、すでに2つのプロジェクトが着手されている。

微小残存病変(MRD)のモニタリング

HORIBAメディカルが最初に手掛けたこの研究プロジェクトは、B. Klein教授のSTIチームと共同で行ったものである。手順については、刊行済みの論文(Readout ENGLISH EDITION第39号^[3](http://www.horiba.com/uploads/media/R39e_07_046_04.pdf))に記載しているので参照していただきたい。簡潔に説明すると、MMとは形質細胞の悪性新生物のことで、骨髄中に悪性細胞が蓄積したものである。さまざまな治療方法があるが、いずれも、周辺の健康な細胞を残しつつ、悪性細胞を選択的かつ完全に除去することを目的としている。残ったがん細胞からの再発や薬剤耐性がん細胞を避けるため、完全に除去しなければならない。しかしながら、たとえ治療が非常に有効であっても、体内からMRDと呼ばれる悪性細胞が発見される場合もある。フローサイトメトリは、従来の検査機器と比較すると非常に高精度な技術で、こうした残存病変を検出しモニタリングできる。大規模な配列決定などの最新技術であれば、(多大な時間と費用は要するが)さらに高い精度も期待できる^[4]。フローサイトメトリは、依然として多数の症例で選択される手法であり、熟練した技術者の必要性も軽減できる。

悪性腫瘍マーカー(CD200, CD27, CD56, CD117, CD19, 細胞内 κ/λ 免疫グロブリンクロン比率)は追跡可能で、がん細胞を形質細胞内の正常細胞と区別するために使用できる(CD38+, κ +, λ +)。我々は高性能のフローサイトメータを用いて、少しでも早く正確に測定できる可能性のある単管分析法(single tube analysis)でこれらのマーカーの各細胞を分析している。この方法は今後評価されていくにつれて新しい発見も見出される可能性がある。現実には、我々独自のコホート研究からの検体は、がん細胞に関する分子生物学(ゲノミクス、プロテオミクス)分野で今後役立つであろうし、診断、予後、治療応答モニタリングなどに使用する新型の効果的なマーカーを我々が疫学研究から特定する際にも有用であると期待している。発見できたならば、

特にコンパニオン診断*3領域での新世代の機器設計によって、こうした新マーカをおそらく他のマーカと併用しながら悪性腫瘍プロファイルに取り入れていくだろう。このプロジェクトは、MMの多剤耐性(MDR)を対象としていたが、一般手法(およびその過程で習得した知識)は、今後、別の疾患領域にも転用されていくだろう。膨大な正常細胞の中から、ごくわずかの腫瘍細胞を選択する必要性があり、しかもその区別ができるマーカがほとんどないような疾患が対象である。実際、MMを別としても、MRDアプローチはすでに、一例を挙げるだけでも、慢性骨髄性白血病(CML)^[5]、急性骨髄性白血病(AML)^[6, 7]、慢性リンパ性白血病(CLL)^[8]、急性リンパ芽球性白血病(ALL)^[9]、リンパ性悪性病変^[10]、幹細胞移植前後の疾患モニタリング^[11]、サルベージ治療期間中^[12]、バーキットリンパ腫^[13]、未分化大細胞リンパ腫^[14]、小児T細胞リンパ芽球リンパ腫^[15]などの管理における重要要素である。MRDアプローチは血液がんのみに限らず、結腸直腸がん^[16]、乳がん^[17]、肺がん^[18]などの他のがんや、医薬品開発にも応用されている(FDAは新薬承認への評価項目としてMDRを用いることを要請している^[19])。現在、MRD検査は、治療後の経過観察での寛解管理において、治療後再発予後ツールとして治療効果の評価に使用されており、いずれは早期先制治療や、再発前の遺伝的浮動分析に遺伝的手法を用いる際に使用されるようになるだろう^[20]。ほとんどのMRDや関連微小播種性病変(MDD)はポリメラーゼ連鎖反応(高精度だが手間がかかる)または多色フローサイトメトリ(高精度で完全自動化しやすい)でモニタリングされている(Figure 2)。しかし、次世代シーケンシングのような新しい方法は現在使用されつつあり^[21]、どの方法が一番良いのかは依然として論議されているところである^[22]。定量PCRは細胞遺伝学的異常、再配列、突然変異を有する患者のMRD検出では高精度を示すが、症例の6割には適切なマーカがないままである^[23]。フローサイトメトリは高精度でありながらこうした問題がなく、もし対応すべき制限事項があっても、ルーチンの自動化に容易に取り入れることが可能である。主な制限事項は、識別するバイオマーカに対する特異的かつ選択的な抗

体があるかどうかである。これは、流行性遺伝研究によって特定された新しいマーカに特に該当する。

*3：コンパニオン診断：特定の治療をモニタするために特別に策定された臨床検査

他の血液疾患

MMのMDRに関する共同研究を成功させたことで、CHRUとHORIBAメディカルの両パートナー間では、他の悪性血液疾患を対象とした大型プロジェクトが始まりつつある。CHRUは地域の中核病院であるため、血液内科にはあらゆる血液疾患患者が受診しに来る。まさに、異なる血液がん種を対象とした独自のバイオバンクを構築する大きな機会がここにあると言える。そこで、診断に求められる分析を熟知している我々は、コホート研究から採取した血液検体および骨髄検体を処理して、(血液、骨髄、またはリンパ節から)がん細胞、DNA、RNA、血漿などと分離する。こうした生体検体や関連する疫学、臨床、生物学情報は、CCBH(生体検体センター)が支援し、必要な物流管理を網羅した地域のバイオバンクに保存されることになる。こうした検体は、今後の生物学研究分野(ゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクスなど)に用いられ、学術コミュニティ(HORIBAメディカルとモンペリエでがん研究に携わる研究者約600人を含む)に提供されるであろう。現在、そうしたプロジェクトを支援する研究体制がCHRUで構築され始めている。検体の採取、移送、分析、保存といった異なる手順を設定するため、すでに最初の検体が採取され用いられている。

収集データ

本コホート研究は、既知の病変からデータを収集し、14色サイトメトリと臨床データによって異常細胞に関する質の高いデータも入手できる唯一の機会となる。検体はHORIBAメディカルの検査機器で処理され、測定データはすべて自動的にデータベースに保存されるので、データマイニング新技術の多くを用いることが可能となり、各検査機器への応答、強固なアルゴリズムを構築する最善方法、異なる病変に対する特異的フラグなどを検出することができる。生物学研究者による診断にこうしたことが役立ち、結果的にHORIBAメディカルの検査機器の品質向上にも寄与する。さらに、特定のテーマに対する個々の検査機器の各チャンネルの有用性を分析することも可能となり、単病変や複数病変に向けて最適化した検査機器を作ることもできるようになるだろう。

MRDモニタリングに用いる技術の検出に対する、相対的な時間的および定量的制限の略図

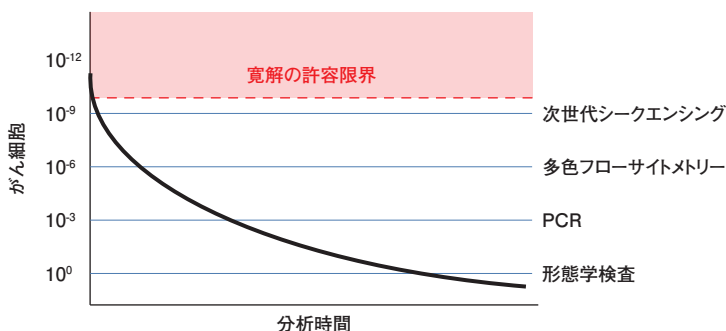


Figure 2 MRDモニタリングで現在用いている技術の検出に対する、相対的な時間的および定量的制限の略図
図は以下のサイトから引用 ([http://www.rgcc-genlab.com/tools/download.php?file=2ebbc1a83354fbff58c88c7d9bc0428.pdf&out=Minimal Residual Disease](http://www.rgcc-genlab.com/tools/download.php?file=2ebbc1a83354fbff58c88c7d9bc0428.pdf&out=Minimal%20Residual%20Disease))

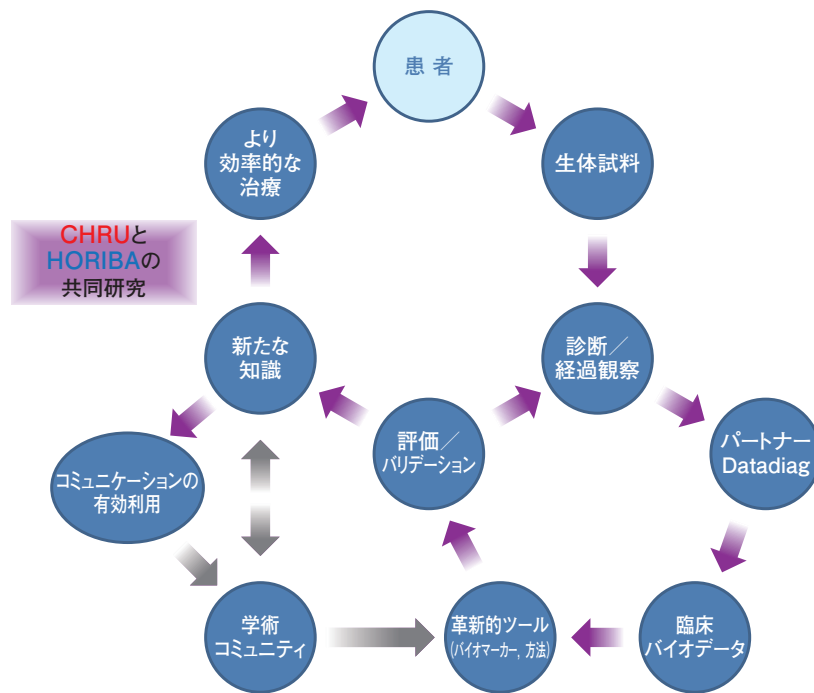


Figure 3 CHRUとHORIBAの機能的共同研究

おわりに

CHRUの医学研究専門知識と、生物学的概念を産業プロセスに転換して斬新な機器を開発するHORIBAグループの実績とを組み合わせることによって、血液疾患患者の診断、治療選択、モニタリングに用いる、高性能、堅牢、高精度な特異的ツールをこのプロジェクトで開発し、がん患者への卓越した高水準医療の提供に寄与するという明るい展望が示唆された(Figure 3)。

参考文献

- [1] EuroFlow: Resetting leukemia and lymphoma immunophenotyping. Basis for companion diagnostics and personalized medicine. van Dongen, J JM et Orfao, A. 2012, Leukemia, Vol. 26, pp. 1899-1907.
- [2] Harmonization in clinical flow cytometry (FC): The HARMONEMIA project. Porwit, Anna, et al. October 2014, ICCS 2014, p. accepted.
- [3] Multiparameter Immunophenotyping by Flow Cytometry in Multiple Myeloma: Advantages for Diagnosis and Minimal Residual Disease Monitoring. G. REQUIRAND, J. MOREAUX, A. CARAUX, S. RAIMBAULT, B. KLEIN. September 2012, Technical Journal "Readout" English Edition, Vol. 39, pp. 46-51.
- [4] Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. Joaquin Martinez-Lopez, Juan J. Lahuerta, François Pepin, Marcos González, Santiago Barrio, Rosa Ayala, Noemí Puig, María A. Montalban, Bruno Paiva, Li Weng, Cristina Jiménez, María Sopena, Martin Moorhead, Teresa Cedena, Immaculada Rapado, María Victoria. March 2014, Blood. DOI 10.1182/blood-2014-01-550020.
- [5] Detection and Molecular Monitoring of Minimal Residual Disease in Chronic Myelogenous leukemia. Yin, Cameron C. 4, 2012, Clinical & Experimental Pathology, Vol. 2, p. e110.
- [6] Beyond morphology: minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia. DiNardo, CD et Luger, SM. 2, 2012, Current Opinion in Hematology, Vol. 19, pp. 82-88.
- [7] High Prognostic Impact of Flow Cytometric Minimal Residual Disease Detection in Acute Myeloid Leukemia: Data From the HOVON/SAKK AML 42A Study. Terwijn, Monique, et al. 31, 2013, Journal of Clinical Oncology, Vol. 31, pp. 3889-3897.
- [8] Minimal residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia patients. A comparative analysis of flow

cytometry and ASO IgH RQ-PCR. Raponi, Sara, et al. 3, 2014, British Journal of Haematology, Vol. 166, pp. 360-368.

- [9] Immunoglobulin and T Cell Receptor Gene High-Throughput Sequencing Quantifies Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia and Predicts Post-Transplantation Relapse and Survival. Logan, Aaron C, et al. 9, 2014, Biology of Blood and Marrow Transplantation, Vol. 20, pp. 1307-1313.
- [10] Deep-sequencing approach for minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia. Faham, Malek, et al. 26, 2012, Blood, Vol. 120, pp. 5173-5180.
- [11] Impact of Minimal Residual Disease, Detected by Flow Cytometry, on Outcome of Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia. Bar, Merav, et al. 2014, Leukemia Research and Treatment, p. 421723.
- [12] Acute lymphoblastic leukemia: monitoring minimal residual disease as a therapeutic principle. Brüggemann, Monika, Gökbuget, Nicola et Kneba, Michael. 1, 2012, Seminars in Oncology, Vol. 39, pp. 47-57.
- [13] Minimal disseminated disease in high-risk Burkitt's lymphoma identifies patients with different prognosis. Mussolin, Lara, et al. 13, 2011, Journal of clinical Oncology, Vol. 29, pp. 1779-1784.
- [14] Early assessment of minimal residual disease identifies patients at very high relapse risk in NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. Damm-Velk, Christine, et al. 3, 2014, Blood, Vol. 123, pp. 334-337.
- [15] Bone marrow minimal disseminated disease (MDD) and minimal residual disease (MRD) in childhood T-cell lymphoblastic lymphoma stage III, detected by flow cytometry (FC) and real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR). Stark, Batia, et al. 1, 2009, Pediatric Blood Cancer, Vol. 52, pp. 20-25.
- [16] Prognostic relevance of minimal residual disease in colorectal cancer. Bork, Ulrich, et al. 30, 2014, World Journal of Gastroenterology, Vol. 20, pp. 10296-10304.
- [17] Minimal residual disease in breast cancer: in blood veritas. Siravegna, Giulia et Bardelli, Alberto. 10, 2014, Clinical Cancer Research, Vol. 20, pp. 2505-2507.
- [18] Detection of minimal residual disease in lung cancer. Chudacek, Josef, et al. 2, 2014, Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, Vol. 158, pp. 189-193.
- [19] Flow cytometry detection of minimal residual disease in multiple myeloma: Lessons learned at FDA-NCI Roundtable Symposium. Landgren, Ola, et al. American Journal of Hematology. (Accepted Article) DOI: 10.1002/ajh.23831.
- [20] Minimal residual disease monitoring: the new standard for treatment evaluation of haematological malignancies? M, Hauwel et T., Matthes. 2014, Swiss Medical Weekly, Vol. 144, p. w13907.
- [21] Next generation sequencing: new tools in immunology and hematology. Mori, Antonio, et al. 4, 2013, Blood Research, Vol. 48, pp. 242-249.
- [22] Defining minimal residual disease in acute myeloid leukemia: which platforms are ready for "Prime Time"? Grimwade, David et Freeman, Sylvie D. 05-577593, 2014, Blood, Vol. [Epub ahead of print]. PMID: 25049280.
- [23] Is Minimal Residual Disease Monitoring Clinically Relevant in Adults with Acute Myelogenous Leukemia? Carlson, Karen-Sue B et Guzman, Monica L. 2, 2013, Current Hematologic Malignancy Reports, Vol. 8, pp. 109-115.
- [24] Biology, Risk Stratification, and Therapy of Pediatric Acute Leukemias: An Update. Pui, Ching-Hon, et al. 5, 2011, Journal of Clinical Oncology, Vol. 29, pp. 551-565.



Jean-Michel GARCIA

Clinical Research, Department of Innovation
HORIBA ABX SAS
PhD



Elina ALATERRE

Clinical Research, Department of Innovation
HORIBA ABX SAS



Sébastien RAIMBAULT

Clinical Research, Department of Innovation
HORIBA ABX SAS
PhD



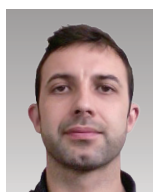
Prof. Guillaume CARTRON

Department of Clinical Hematology
University Hospital Center (CHRU) of Montpellier
MD, PhD



Guilhem REQUIRAND

STI, Department of Biological Hematology
University Hospital Center (CHRU) of Montpellier



Jerome MOREAUX

STI, Department of Biological Hematology,
University Hospital Center (CHRU) of Montpellier
PhD

Caroline BRET

Department of Biological Hematology
University Hospital Center (CHRU) of Montpellier
PharmD, PhD



Prof. Jean-François SCHVED

Department of Biological Hematology
University Hospital Center (CHRU) of Montpellier
MD, PhD

小児感染症における抗菌薬の適正使用 —耐性菌を増やさないための世界戦略—

Judicious Use of Antibiotics for Pediatric Infection

—Global Strategies to Prevent the Increase of Bacterial Resistance—



尾内 一信

Kazunobu OUCHI

小児科領域における抗菌薬療法の基本は、小児の特殊性に配慮しながら感染症の原因菌を想定し、感受性のある抗菌薬を投与することである。近年の原因菌の耐性化が著しいため、感受性動向を把握しながら抗菌薬の選択し、PK/PD に基づいた抗菌薬療法を心がけることが重要である。できるだけ迅速診断法やCBC、CRPなどの簡易検査を活用して鑑別診断に努める。また個々の症例には、最新のガイドラインを参考にして治療することが現実的である。今後、急性疾患の抗菌薬は利益が小さいことから、新規抗菌薬の開発があまり期待できない。今ある抗菌薬を大事に最大限活用するために、有効かつ耐性菌を増やさない抗菌薬療法すなわち抗菌薬の適正使用に心掛けることが重要である。

Principle of antimicrobial therapy in children is to select and use the most sensitive antibiotics supposing the causative organism under special characteristics of children. Resistant organisms have been increasing these days, so it is very important for us to use proper antibiotics under considering the trends of antimicrobial susceptibility and PK/PD. We are careful to use antibiotics based on proper differential diagnosis exploiting rapid diagnose tests, CBC, CRP and so on. The most practical manner for judicious antibiotic use is to follow the newly revised guidelines for treating each patient. Under considering shortage of new antimicrobial agents in the future, we must keep judicious antibiotic use for maximum effect and long life span of antimicrobial agents.

はじめに

近年世界中で薬剤耐性菌が増加し、特にNDM-1など抗菌薬の効果がほとんど期待できない状況が病院内ばかりでなく市中においてもしばしば報告されるようになった。この状況は、まさに人類の危機である。世界で耐性菌の分布状況は異なり、抗菌薬の使用量の多い国では耐性菌の発生率も高いという報告がある^[1]。スペイン、フランス、米国、ポルトガル、ギリシャは抗菌薬の使用量が多く耐性菌の発生率も高い。一方、ノルウェイ、オランダ、デンマーク、スウェーデン、ドイツは抗菌薬の使用量の少なく耐性菌の発生率も低い。概して東アジア、東南アジアは、日本も含めて耐性菌が多い地域である^[2] (Figure 1)。市中の薬剤耐性化に対しては、院内感染対策で重要な手洗いなどの対策は無意味であり、抗菌薬の適正使用のみが重要である (Figure 2)。このような耐性菌時代に立ち向かうために、抗菌薬の適正使用という感染症治療の基本戦略を再考してみた。

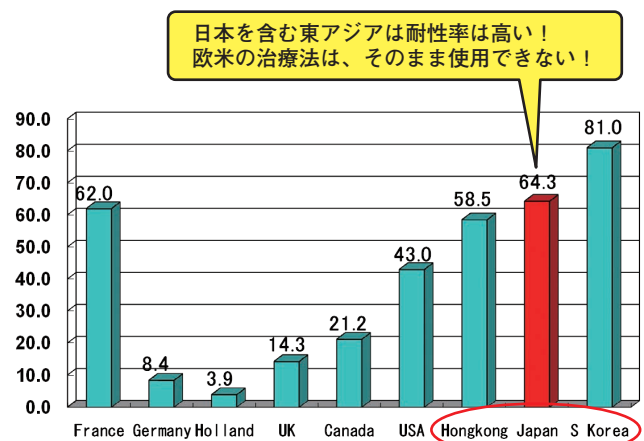


Figure 1 世界の肺炎球菌国別ペニシリン低感受性率^[1]
Penicillin G susceptibility interpretative criteria: susceptible, ≤ 0.06 mg/L; intermediate, 0.12-1 mg/L; resistant, ≥ 2 mg/L
Felmingham D, et al. J AntiMicrob Chemother 2002; 50(Suppl. S1): 25-37

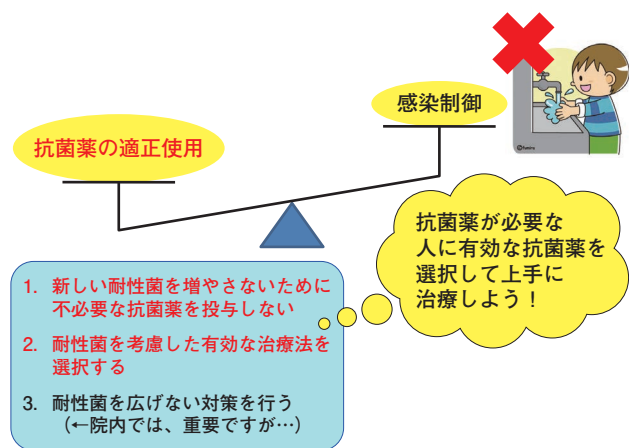


Figure 2 市中細菌の耐性菌対策

抗菌薬の適正使用の基本的事項

適切な病型診断と原因微生物の推定をしよう

もっとも重要な基本事項であるが、小児感染症に対して抗菌薬治療を考慮する場合、細菌の関与を強く疑う適切な病型診断とその病型の原因となる細菌の推定がもっとも重要である。必要に応じて迅速診断を活用することも非常に重要である。たとえば、迅速検査キットを使用して、A群β溶血性連鎖球菌の場合はペニシリン系抗菌薬、インフルエンザウイルスの場合は抗インフルエンザ薬を、原因に合わせた選択する。迅速検査キットで診断がつかない場合には、WBCとCRPなどの簡便な検査をする事で、ウイルス感染症と細菌感染症を大まかに鑑別することで、抗菌薬の適正使用が可能である。

小児では年齢によって原因微生物がしばしば異なる場合があるため、常に患者さんの年齢を考慮する必要がある。また、ウイルス感染症などに不必要な抗菌薬を投与しないという意識が重要である。このためには、細菌感染症とウイルス感染症を鑑別するために、CBC、CRPなどの簡易検査を活用して鑑別診断に努めることが重要である。すなわち、

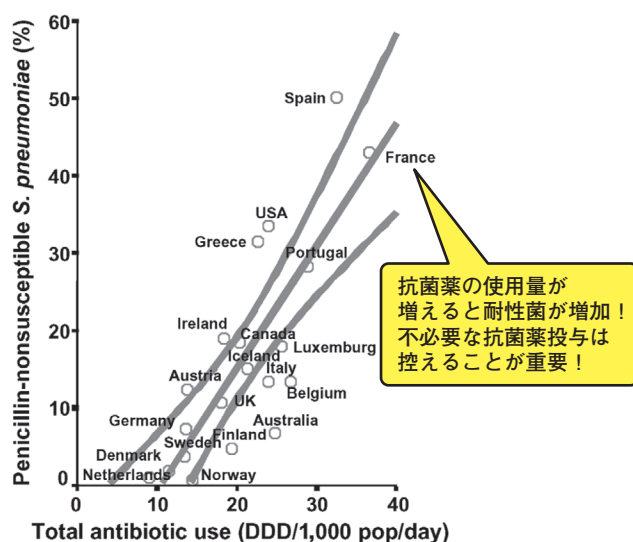


Figure 4 抗菌薬使用量と肺炎球菌の耐性化^[2]

細菌感染症の場合にはWBCなかでも好中球の上昇とCRPの上昇を認める。ウイルス感染の場合には、WBCなかでも好中球とCRPが健康時に比較して上昇する場合があるが、WBCは13,000/ μ L、好中球は7,000/ μ L、CRPは3 mg/dLをカットオフ値として、これらの値以下のことが多いので、細菌感染症とウイルス感染症を鑑別可能である (Figure 3)^[3]。また、WBCとCRPの2項目を測定することで、細菌感染症の場合における感染時期を推測することも可能である。WBCが高くCRPが低い場合は感染の初期、WBCが低くCRPが高い場合は感染の後期であることが推定できることが報告されている^[4]。このことは、CRPが感染後産生されるまでに12時間かかるが、白血球の場合には脾臓など網内系に蓄えられており、血中に数時間で動員されるからである^[5]。

不必要な抗菌薬を投与しない

抗菌薬の投与量と耐性菌の発生率の間には正の相関関係を認めることから、抗菌薬投与量が増すと耐性菌が増える事は明らかである (Figure 4)^[1]。抗菌薬が必要な患者だけに

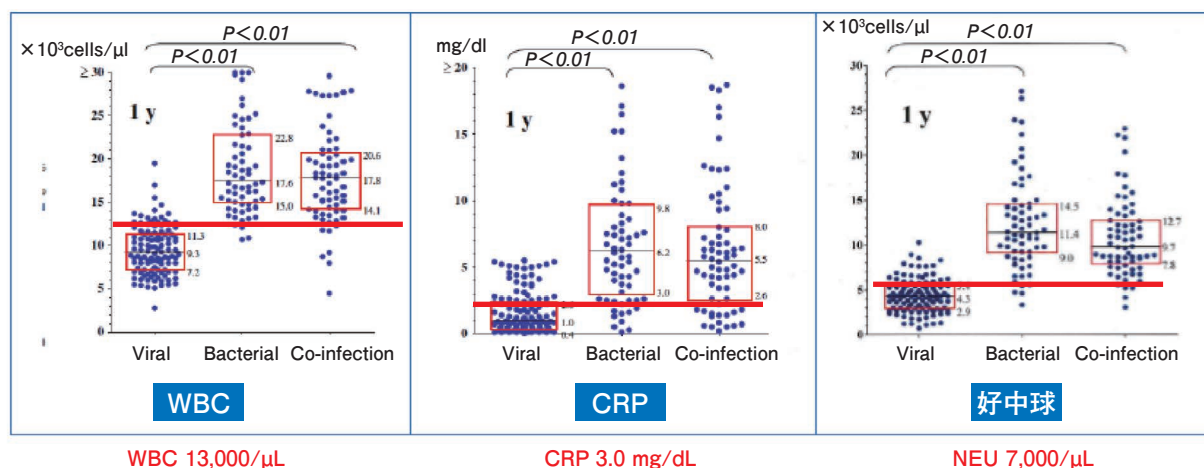


Figure 3 ウイルス感染と細菌感染の鑑別

T.Okada et.al, A practical approach estimating etiologic agents using real-time PCR in pediatric inpatients with community-acquired pneumonia. J Infect Chemother 18: 832-840, 2012

Table 1 各種抗菌薬の薬効予測パラメータ

薬効予測パラメータ	T>MIC	AUC/MIC	Cmax/MIC
抗菌薬	ペニシリン セフェム カルバペナム	キノロン系薬 リネゾイド マクロライド ケトライド アジスロマイシン	キノロン系薬 アミノ配糖体
抗菌特性	時間依存型	濃度依存型	濃度依存型
治療上の目標	有効濃度維持 時間延長	曝露量 最大化	曝露濃度 最大化

Drusano & Craig. J Chemother 1997; 9: 38-44
 Drusano et al. Clin Microbiol Infect 1998;4(Suppl. 2): S27-41
 Vesga et al. 37th ICAAC 1997
 Andes & Craig: Antimicrob Agents Chemother 2002: 46
 Vogelman et al: J Infect Dis 1988: 158: 831-847

抗菌薬投与を行うことが、感染症治療の原則である。細菌感染症には抗菌薬を投与するが、ウイルス感染症には抗菌薬は効果がないので、投与しない。同じ患者さんが、中耳炎の治療中に風邪を引いた場合など、複数の診療科を受診している場合、小児科と耳鼻科からそれぞれ薬が処方されるケースがあるが、同じ臨床効果の薬が処方されているケースがあるので、薬剤部などで総合的に評価する必要がある。

薬物動態 (PK) / 薬力学 (PD) を考慮して 抗菌薬療法を心掛けよう

抗菌薬治療の効果を反映する指標として、近年薬物動態 (PK) と薬力学 (PD) を組み合わせた PK/PD が近年注目を集めている。抗菌力、薬物動態、組織移行、薬剤感受性などを総合的に把握し、治療効果に影響するマーカーを明らかにする試みである。PK/PD の検討により、投与量が重要な薬剤、投与回数が重要な薬剤が明らかとなった。小児科領域で汎用される β-ラクタム薬は、時間依存性殺菌作用で持続効果短いため 1 回投与量を減らして投与回数を増やすと効果が増す。濃度依存性殺菌作用で持続効果が長いキノロン系抗菌薬やアミノグリコシド系抗菌薬などは、投与回数を減らして 1 回投与量を増やすと効果が増す (Table 1)。アモキシシリンの高用量・短期間投与のほうが、コンプライアンスも高いし、耐性化率も低い結果が報告されている^[6]。AMPC においても、セフジトレンピボキシルにおいても高用量を作用させた方が、耐性株を選択する濃度にさらされる時間が短くなる。つまり、β-ラクタム系薬でも高用量短期間治療のほうが耐性菌の選択を抑制する。

所定の投与期間を守る

過去の比較試験の研究からそれぞれの感染症病型には、必要な投与期間がだまかに決まっている。この期間も踏まえて治療すると投与期間が短いことで予想される再発や、投与期間が長いことで予想される不必要な抗菌薬の投与に伴う耐性菌の増加を防ぐことができる。しかしながら、患者さんは熱が下がるなどして症状が軽減すると服用を止めてしまう場合が多く、医師の期待通りにはなっていないこと

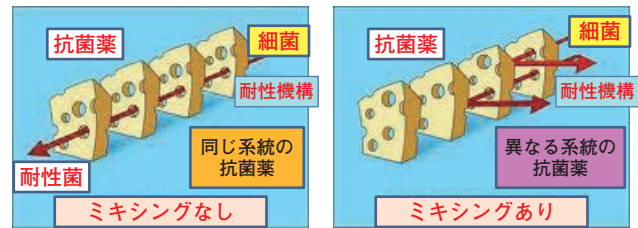


Figure 5 ミキシングの耐性菌抑制機構

が多い。オランダのように抗菌薬をなかなか処方してもらえない国では、薬の服用率が高く、最後まで服用しない患者さんの率は 10% しかない。日本は最後まで抗菌薬を服用しない率が 34% と高く、再発している患者が多いことが推定される^[7]。

抗菌薬のミキシングを心掛けよう

同じ薬剤ばかりを使用すると耐性菌を誘導しやすいことが報告されている (Figure 5)。とくに抗菌薬の使用制限が多い小児科領域では、使用できる抗菌薬が限られているため注意が必要である。抗菌薬の選択をする場合、前回使用された抗菌薬と異なった作用機序の抗菌薬の使用 (いわゆるミキシング) を意識することが重要である。例えば、ペニシリン系、セフェム系のような同じ系統の抗菌薬ばかり使用すると耐性菌が出来やすくなるので、キノロン系、テトラサイクリン系のような異なる系統の抗菌薬も適度に使用したほうが耐性菌の発生率は減少する。また、肺炎マイコプラズマ感染症を治療する場合、無効の場合には他のマクロライド系に変更するのではなくニューキノロン系のトスフロキサシン小児用製剤やテトラサイクリン系抗菌薬に変更することが望ましい。

ガイドラインを参考にしよう

年々変化する耐性菌動向の把握、新しい抗菌薬、PK/PD、ミキシングなどを常に把握することは、感染症を専門にしている小児科医でもなかなか困難である。これらの情報に精通した感染症専門家が集まり、エビデンスを整理して作成し、頻回に改訂されているガイドラインを参考に治療することは、非常に理にかなっている。

川崎医大附属病院では、ガイドライン導入前には初期抗菌薬を変更する率が 10% 程度ありましたが、ガイドライン導入後は 0% と初期治療がすべて成功しました。このようにガイドラインを参考に治療すると治療不成功が少なくなりますので、感染症が専門でない先生方にも日常診療で使って頂きたい。先進国の小児肺炎診療ガイドラインを比較した。英国と米国のガイドラインの問題点は、喀痰培養をしないで血液培養で評価するためデータの乏しい英国では、医療費を削減するため、X線、CBC、CRP などの検査をしないで、高熱が続くと自動的に抗菌薬を投与する。米国では X線、CRP、CBC などの検査はするが、血液培養の結果をも

とにして治療方針を決めている。血液培養と喀痰培養の結果は全く異なっているので、血液培養の結果だけで治療方針を決めるのは問題である。日本では、千葉大学の上原すず子先生が考案された喀痰採取法が使用されているので、日本のガイドラインのほうが優れていると言える。

日本の小児呼吸器診療ガイドラインが2004, 2007, 2011年に改訂されている。2007年のガイドラインには、小児市中肺炎の重症度分類にCRPと好中球が使用されていたが、2011年のガイドラインでは、重症度分類にWBCとCRPを削除した。夜間に好中球, CRPを検査できるところが少なかった事がその理由である。最近では、CBCとCRPを同時に測定可能な装置が、市中の診療所でも普及してきているので、CBCとCRPの価値を再考すべき時期が来ていると考えている。

日本版敗血症診療ガイドラインには、抗菌薬の投与時間の遅れが死亡率を上げることが示されており^[8]、抗菌薬の適正使用にこだわることで、細菌感染症などで本当に抗菌薬を投与しなければならない患者さんへの抗菌薬の投与が遅れることも問題視されている。また、日本版敗血症診療ガイドラインでは、SRISの診断には白血球数が推奨されており、補助的指標としてCRPが含まれている。発熱患者が来院した時の原因を、臨床所見だけから判断するのは難しく、プロカルシトニンのような免疫検査項目の場合には、採血してから結果が報告されるまでの時間が長いことから、測定結果が報告されるまでの時間が短く、看護師・医師などでもベッドサイドで簡単に検査可能な装置の活用が望まれる。

おわりに

抗菌薬を大事に最大限活用するために、有効かつ耐性菌を増やさない抗菌薬療法すなわち抗菌薬の適正使用に心掛けたい。そのためには、1. 適切な病型診断と原因微生物の推定 2. 不必要な抗菌薬を投与しない 3. 薬物動態(PK)／薬力学(PD)に基づいた投与量, 投与回数の設定 4. 所定の投与期間を守る 5. 抗菌薬のミキシングを行うなどを常に意識しながら、個々の症例にはガイドラインに基づいた治療を行うことが重要である。

適切な病型診断と原因微生物の推定するために、細菌感染症とウイルス感染症を大まかに鑑別することが重要である。そのためには、CBC, CRPなどの簡易検査を活用して鑑別診断に努めることが重要である。最近では、CBCとCRPを同時に測定可能な装置が、市中の診療所でも普及してきているので、抗菌薬の適正使用のために必要な検査がベッドサイドで可能な時代になってきたことは、新規抗菌薬の開発が少なくなっており、今ある抗菌薬を大事に使用しなければならない現状を踏まえると福音であると考えられる。

参考文献

- [1] Albrich WC, et al. Emerg Infect Dis 2004
- [2] Felmingham D, et al. J AntiMicrob Chemother 2002; 50(Suppl. S1): 25-37
- [3] T.Okada et.al, A practical approach estimating etiologic agents using real-time PCR in pediatric inpatients with community-acquired pneumonia. J Infect Chemother 18: 832-840, 2012
- [4] 鈴江純史：小児実地医療においてCRPとWBCを診療時に即時測定する効果と意義, Readout 19 :68-73
- [5] 杉山庸子, 齊藤憲祐：全血微量検体を用いた血算とCRPの同時迅速測定, 生物試料分析 33(3)2010
- [6] Schrag SJ JAMA 2001;286:49
- [7] COMPLY Study 2005
- [8] 日集中医誌 2013 ; 20 : 124-73



尾内 一信

Kazunobu OUCHI

川崎医科大学 医学部臨床医学
小児科学講座
教授

新生児感染症 —臨床的特徴とその診断—

Neonatal Infections

—Clinical Manifestation and Diagnosis—



早川 昌弘

Masahiro HAYAKAWA

新生児感染症は、その感染経路や臨床症状が小児、成人の感染症と異なる。また、新生児は免疫能が未熟ために、日和見感染を発症したり、感染症が重症化する症例が少なくない。早期診断および早期治療が不可欠なのだが、病初期の臨床症状が非特異的であるため、早期診断に苦慮することがある。微細な臨床症状の変化から新生児感染症を疑い、血液検査などで診断を確定する必要があるが、特にC反応性蛋白(C-reactive protein；CRP)の経時的測定は新生児感染症の診断に有用である。

The clinical characteristics of infections in neonates are different from those in children and adults. Especially, some neonates suffer from opportunistic infections and critical infections because neonates are physiologically immunocompromised. It is important that neonatologists must make an early diagnosis and begin early treatments. However, early diagnosis sometimes is difficult because clinical symptoms are non-specific in early stage. Neonatologists should suspect neonatal infections when neonates have subtle symptoms. The diagnosis should confirm by laboratory data. Serial evaluation of C-reactive protein is useful for diagnosis of neonatal infections.

はじめに

新生児感染症は児の予後に影響する最も重要な疾病の1つである。母体の状態が児に関与することが小児や成人の感染症とは大きく異なり、先天性サイトメガロウイルス感染症などの垂直感染や臍内の細菌による上行感染、産道感染などが周産期のみ起こりうる。また、出生直後の新生児は無菌状態であるため、多くの症例では新生児集中治療室(NICU)の環境に存在する細菌が定着し、特に早産児では免疫能が未熟であり生理的に易感染性であるため日和見感染を起こす。感染症による死亡や重篤な合併症を回避するには早期診断・早期治療が原則であり、臨床症状の微細な変化を見逃さず、血液検査などで感染症の診断を確定することが重要である。本稿においては、新生児感染症の特徴とその診断方法について解説をする。

新生児感染症の特徴

新生児感染症はTable 1に示すように全身の臓器が標的となる。小児や成人の感染症と異なることは、胎盤を通じて感染する先天感染、分娩中に感染する産道感染、母乳を介して感染する母乳感染などがある。医療関連感染症は、小児、成人同様に重要な感染経路である。

Table 1 新生児の感染症

中枢神経感染
髄膜炎 硬膜下膿瘍
気道感染
肺炎, 肺膿瘍
血液(血流)感染
敗血症, カテーテル感染
腸管感染
細菌性腸炎, カンジダ腸炎
皮膚感染
膿痂疹, ブドウ球菌熱傷様皮膚症候群
尿路感染
骨髄炎
眼感染
術創の感染

発症時期により早発型感染症、遅発型感染症に分類されている。厳密な定義はされていないが、一般的に生後72時間以内の発症を早発型感染症、それ以降の発症を遅発型感染症としている。早発型感染症は、陣痛発来前の破水、分娩中の母体発熱、GBS(Group B Streptococcus)保菌母体、絨毛膜炎などの妊娠分娩合併症と関連しているが、遅発型は分娩合併症との関連はすくない。

Table 2 新生児感染症の症状

全身状態	循環器症状
Not doing well 皮膚色不良 発熱 低体温 末梢冷感 活気不良 乏尿	徐脈 頻脈 低血圧
	消化器症状
	哺乳力低下 嘔吐 胃残渣増加 腹部膨満 下痢
呼吸器症状	神経症状
無呼吸 多呼吸 呼吸窮迫 気道分泌物増加	痙攣 傾眠傾向

臨床症状

新生児感染症はTable 2に示すように多彩な臨床症状を示す。多くの場合では病初期の症状が非特異的であるため注意が必要である。新生児医療では「普段と比べてなんだか調子がわるい」という状態を「Not doing well」と表現している。「Not doing well」は哺乳不良、皮膚色の不良などが総合的に集まったものであり、「Not doing well」の時は、児に対する詳細な観察・診察が必要となる。また、体温、呼吸数、心拍数などのバイタルサインの変化を認めるときは必ず感染症のチェックをすることが重要である。

新生児感染症における各種検査

血液培養

新生児感染症を疑った際には抗生剤を投与する前に各種培養を行う。血液培養は敗血症・菌血症の診断に不可欠であるため、皮膚常在菌の混入がないように清潔操作にて検体を採取する。医原性貧血を回避するため血液検体量を少量にしがちであるが、Connellらの検討では適切な血液検体量を採取しないと培養陽性率が約半分となることを示しており(5.1% vs. 2.6%)^[1]、不十分な検体量では敗血症・菌血症の診断が偽陰性となる危険性がある。好気性菌、嫌気性菌ともに培養可能な血液培養ボトルを使用することで検体量を減らすことが可能である。

血液検査

感染症の診断には様々な検査項目が感染マーカーとして利用されており、特に血算とC反応性蛋白(C-reactive protein: CRP)は感染マーカーとして広く利用されている。結果の解釈には診断に対する感度、特異度を理解する必要がある。

血算

新生児の白血球数は、在胎期間や妊娠高血圧症候群などの母体合併症に影響をうけるため白血球数のみでは診断価値は低い。白血球分画が感染症診断に有用であり、全好中球

数に占める未熟好中球数の割合(I/T比)が0.2以上である場合は感染症が疑われる。この基準で感度は90~100%、特異度は50~78%である^[2]。しかしながら、出生直後は白血球数、I/Tは劇的に変化するため、出生直後における検査結果の解釈には注意が必要である^[3]。また、重症感染症の際に血小板減少を伴うことを経験するが、感染症の診断においては感度、特異度ともに低いと報告されている^[4,5]。

C反応性蛋白(C-reactive protein; CRP)

CRPは、炎症反応や組織破壊に伴い上昇する急性期反応物質であり、肺炎球菌のC多糖体と結合するためこの名称となった。感染・炎症などに伴い6~8時間の応答時間で上昇するため、早期診断においては感度が低いとされている。Benitzらは、感染徴候発現時のCRP値、感染徴候発現8~24時間後のCRP値、感染徴候発現後24~48時間後のCRP最高値、感染徴候発現48時間以内のCRP最高値と感染症診断について検討した^[6]。CRPのカットオフ値を1.0 mg/dLとした場合、早発型感染症では感染徴候発現時のCRPでは感度は35%と低かったが、発症48時間以内のCRP最高値では感度88.9%であった(Table 3)。一方、遅発型感染症においては、感染徴候発現時のCRPの感度は61.5%と早発型感染症に比べて高い。しかしながら、遅発型感染症患児の約40%では感染徴候発現時のCRPが正常値であることに注意する必要がある。遅発型感染症においても早発型感染症と同様に経時的CRP測定により診断感度が改善する(Table 3)。感染徴候発現8~48時間のCRP最高値と感染症診断の陽性的中率との関係については、遅発型感染症ではCRP値が2.0 mg/dLで陽性的中率が20%以上であった。早発型感染症で

Table 3 細菌感染症、真菌感染症におけるCRPの有用性

早発型感染症				
	CRP #1	CRP #2	CRP #2 & #3	CRP ×3
感度 (95%信頼区間)	35.0% (30.2-40.6)	78.9% (72.0-86.4)	88.9% (80.8-94.3)	88.9% (80.8-94.3)
特異度 (95%信頼区間)	90.0% (88.1-91.9)	78.4% (75.8-81.0)	73.8% (71.1-76.6)	70.5% (67.7-73.4)
陽性的中率 (95%信頼区間)	6.7% (1.9-11.4)	6.7% (3.4-10.0)	6.0% (3.1-8.8)	5.2% (2.2-7.7)
陰性的中率 (95%信頼区間)	98.6% (97.8-99.3)	99.5% (99.3-99.6)	99.7% (99.5-99.9)	99.7% (99.5-99.8)
遅発型感染症				
	CRP #1	CRP #2	CRP #2 & #3	CRP ×3
感度 (95%信頼区間)	61.5% (48.3-74.8)	84.4% (80.5-87.3)	96.4% (90.9-99.1)	97.5% (93.6-99.4)
特異度 (95%信頼区間)	68.9% (61.0-76.8)	74.6% (66.7-82.7)	71.8% (63.6-79.9)	60.5% (52.0-68.9)
陽性的中率 (95%信頼区間)	43.8% (32.5-55.2)	47.4% (34.4-60.5)	45.0% (32.4-57.6)	43.3% (33.1-53.6)
陰性的中率 (95%信頼区間)	82.0% (74.8-89.1)	94.6% (93.3-95.5)	98.8% (97.0-99.7)	98.7% (96.7-99.7)

CRP #1: 感染徴候発現時のCRP値(初回検査)
CRP #2: 感染徴候発現8~24時間後のCRP値(2回目検査)
CRP #2 & #3: 感染徴候発現8~48時間後(2回目, 3回目検査)でより高いCRP値
CRP ×3: 感染徴候発現48時間以内(1~3回目検査)で最大のCRP値(文献^[6]より引用改変)

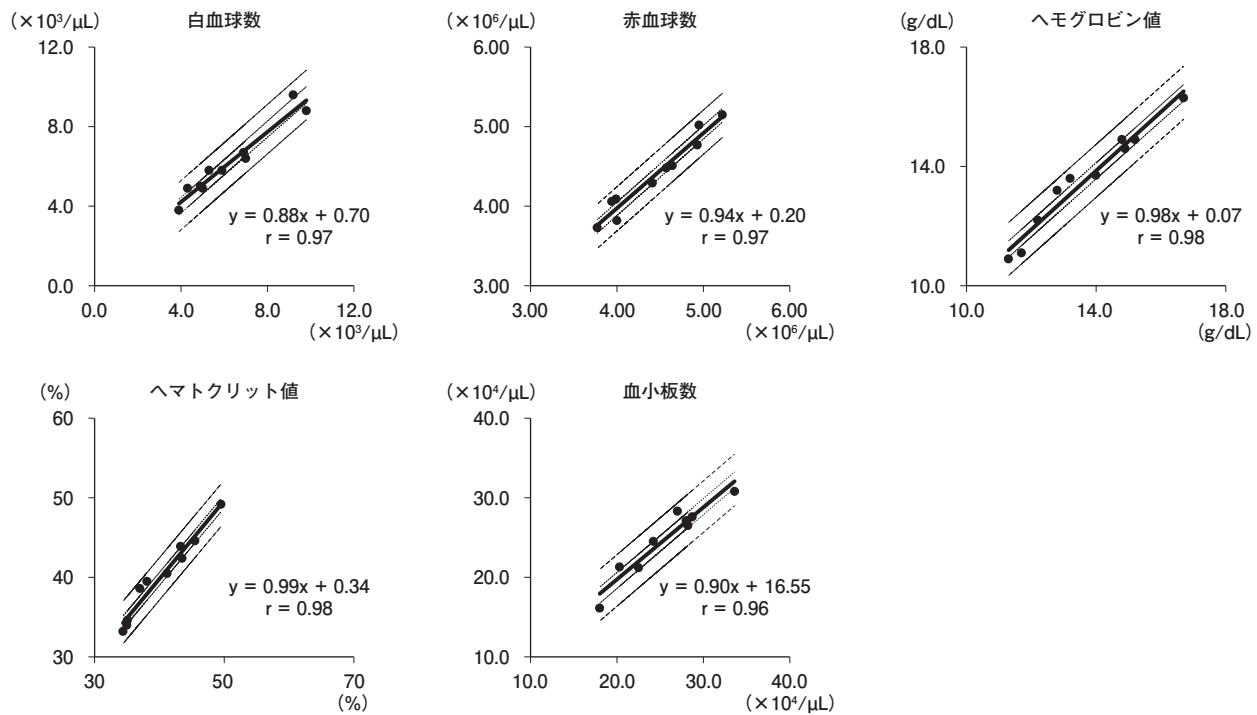


Figure 1 微量検体と通常量検体による血算の比較
各グラフの横軸：微量検体群(左第4指をランセット針で穿刺し採取した約60 μL の検体による測定結果)
各グラフの縦軸：通常量検体群(肘静脈より真空管採血を採取した2 mLの検体による測定結果)

はCRP値が6.0 mg/dLを超えなければ陽性的中率が20%以上とならず、CRPが低値であっても感染症である場合が多い。従って、感染徴候をみとめた時点のみのCRP値では、抗菌薬治療を差し控えることを正当化するのに十分でない。また、初期感染症発症時においてはCRP濃度の陰性的中率は低いため、CRPが陰性であったとしても感染症を否定することは危険である。新生児感染症の診断評価にはCRPの経時的測定が重要である。

髄液検査

小児、新生児の細菌性髄膜炎は血行感染が多いとされているが、米国NICUの後方視的検討では、新生児細菌性髄膜炎の38%が血液培養陰性であり、血液培養の結果から細菌性髄膜炎の有無を推測することは危険であることを示している^[7]。細菌性髄膜炎の診断には髄液検査は不可欠であり、感染徴候を認める児に対しては腰椎穿刺を施行する必要があるが、腰椎穿刺は少なからず侵襲があるため、全身状態が悪い新生児に対しては全身状態が比較的安定してから施行をすることでもよい。母体発熱などの早発型感染症発症リスクはあるものの感染徴候をみとめない成熟児については、細菌性髄膜炎の発症頻度が極めて低いため腰椎穿刺を行う必要はない^[8]。

新生児の細菌性髄膜炎の診断については一定の見解がないため、髄液中の細胞数、グルコース値、蛋白量から総合的に判断する。細胞数 $21/\text{mm}^3$ をカットオフ値とした場合は感度79%、特異度81%であり、細胞数 $100/\text{mm}^3$ をカットオフ値とした場合では感度66%、特異度94%と報告されてい

る^[7]。髄液中の蛋白については、成熟児では100 mg/dL未満が正常とされているが、早産児においては高値であるため解釈に注意が必要である。

新生児感染症における血液検査の実際

新生児は正期産児であっても体重が2500~3000 g程であり、成人に比べると循環血液量が少ない。例えば、出生体重750 gの超低出生体重児では1 mLの採血量が体重75 kg成人男性の100 mLに相当する。感染症を疑って繰り返しCBC、CRPを測定していると医原性貧血を惹起することになるため、微量で精度が高い検査が行えることが望ましい。

我々は、自動血球計数CRP測定装置Microsemi LC-667 CRP(堀場製作所製)を用いて微量検体でも十分な検査精度を得られるかを検討した^[9]。健常成人10名で、左第4指をランセット針で穿刺し採取した約60 μL (微量検体群)、肘静脈より真空管採血を採取した2 mL(通常量検体群)の2種類の検体を用いて、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数などの項目を計測し、2群間の相関関係を検討したところ、白血球、赤血球、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値で極めて高い相関関係を示し、微量検体であっても精度の高い結果を得ることが示された(Figure 1)。次に、当院NICUに入院した新生児19名(出生体重378 g~3430 g; 中央値1948 g)の41検体を用いて、Microsemi LC-667 CRPの測定結果と当院の中央検査室で使用している測定機器(血算: XE-2100 Sysmex社製、CRP: JCA-BM225 日本電子社製)の測定結果を比較検討

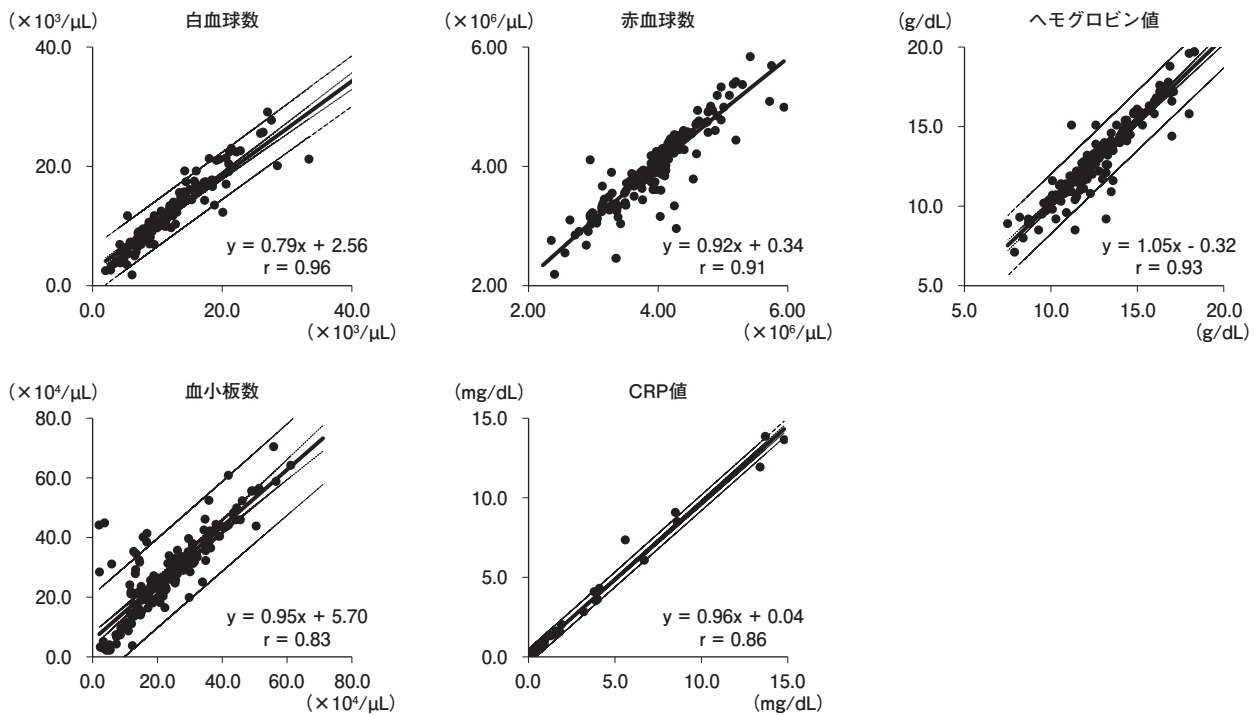


Figure 2 Microsemi LC-667 CRPと中央検査室測定器機による血算, CRP比較
各グラフの横軸: Microsemi LC-667 CRPの測定結果
各グラフの縦軸: 中央検査室で使用している測定機器(血算; XE-2100 Sysmex社製, CRP; JCA-BM225 日本電子社製)の測定結果

した。白血球数, 赤血球数, 血小板数, CRPで高い相関関係を認め(Figure 2), LC-667 CRPでは微量かつ高精度で測定可能であることが示唆された^[10]。CRPの経時的測定が必要である新生児感染症の管理にLC-667 CRPは有用であると考えられた。

おわりに

新生児感染症は児の予後に大きく影響を及ぼすが, 病初期においては症状が非特異的であり, 臨床症状のみから確実に感染症を診断することは極めて困難である。また, CRPは病初期には陰性であることが多く, 早期診断に確定診断をすることは難しい。臨床症状の変化の観察とCRPの経時的検査を行うことが重要であるが, 頻回の採血は医原性貧血を惹起する危険性がある。微量採血で検査可能な自動血球計数CRP測定装置Microsemi LC-667 CRPを用いて, 新生児感染症の管理をすることが望ましい。

参考文献

[11] Connell TG, Rele M, Cowley D, et al, "How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital", *Pediatrics*, **119**, 891(2007)

[2] Polin RA, Parravicini E, Regan JA, "Bacterial sepsis and meningitis", *Avery's Disease of the Newborn*, 8th ed. Elsevier, 551-577(2005)

[3] Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ, "Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis", *Pediatrics*, **126**, 903(2010)

[4] Guida JD, Kunig AM, Leef KH, et al, "Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response?", *Pediatrics* **111**, 1411(2003)

[5] Manzoni P, Mostert M, Galletto P, et al, "Is thrombocytopenia suggestive of organism-specific response in neonatal sepsis?", *Pediatr Int*, **51**, 206(2009)

[6] Benitz WE, Han MY, Madan A, et al, "Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection" *Pediatrics*, **102**, E141(1998)

[7] Garges HP, Moody MA, Cotten CM, et al, "Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters?", *Pediatrics*, **117**, 1094(2006)

[8] Johnson CE, Whitwell JK, Peth K, et al "Term newborns who are at risk for sepsis: are lumbar punctures necessary?", *Pediatrics*, **99**, E10(1997)

[9] 藤巻英彦, 伊藤美春, 邊見勇人, 他, "自動血球計測装置における微量検体計測の信頼性の検討", *日本周産期・新生児医学会雑誌*, **47**, 506(2011)

[10] 藤巻英彦, 伊藤美春, 近藤大貴, 他, "自動血球計測装置における微量検体計測の信頼性の検討 第2報", *日本周産期・新生児医学会雑誌*, **48**, 506(2012)



早川 昌弘

Masahiro HAYAKAWA

名古屋大学医学部附属病院
総合周産期母子医療センター 新生児部門
病院教授
博士(医学)

CRP (C反応性蛋白)

—基礎と臨床応用—

CRP (C reactive protein)

—Basics and Clinical Application of CRP—



中西 雅樹

Masaki NAKANISHI



稲葉 亨

Toru INABA



藤田 直久

Naohisa FUJITA

感染症診療においては感染臓器、感染微生物、抗微生物薬の必要性、さらには重症度を正確に判断することが重要である。そのためには炎症の程度を正確に把握することが必須であるが、入念な診察を行ったとしても炎症の的確な把握が困難な場合も散見される。よって簡便かつ精度の高い炎症マーカーが望まれており、これまでも様々な炎症マーカーが開発されてきたが、単独で感染症の診断・予後予測・効果判定すべてに有用なバイオマーカーは存在しない。ただしCRPは、迅速、安価かつ臨床経過をバランスよく反映するバイオマーカーとして感染症診療において有用と考えられ、さらにCRP産生の機序を理解したうえでその弱点を理解すれば、日常診療において大いに利用価値があるものとする。

Accurate identification of infected organs, an infecting organism, the necessity of an antimicrobial and the degree of severity is important for the treatment of infection, for which it is essential to understand accurately the severity of inflammation. However, even if doctors perform careful evaluations, we occasionally come across the cases in which it is difficult to understand exactly the inflammation. These situations require a simple and accurate inflammatory marker. Although many inflammatory markers have been developed, there is no biomarker useful by itself for all of diagnosis, prognostic prediction, response evaluation. CRP is considered to be useful in the treatment of infection as a biomarker that reflects the clinical course rapidly, at a low cost and in a balanced manner. Moreover, if we understand the mechanism of CRP production and its weak point, it has a great deal of potential in the daily medical practice.

はじめに

感染症診療において、炎症の程度を正確に把握することは、その後の治療方針を決定するうえで大変重要であり、そのためには感染局所の丁寧な診察はもちろんのこと、体温・呼吸数・脈拍・血圧・意識状態などバイタルサインの確認が必須である。さらに最近では、超音波検査やCT検査など各種モダリティが頻用されるようになり、診断率の向上に寄与しているものとする。ただし実際の臨床現場では、理学所見から比較的軽症と判断した症例が予想以上に重症であったり、画像診断における見落としなどの問題もあり、このような点から、炎症の程度を把握する“1つのツール”として簡便かつ精度の高い炎症マーカーが望まれる。本稿では、数ある炎症マーカーの中からCRPに注目し、その感染症診療における有用性について説明する。

CRPとは

CRPは、肺炎球菌感染症患者の血清から発見された急性相反応物質の一つで、肺炎球菌のC多糖体と沈降反応を示すことからその名がつけられた^[1]。同一サブユニット5個が環状に非結合する5量体として存在し(Figure 1)、わが国では感染症診療における重要なバイオマーカーの一つとして汎用されている。CRPの基準範囲は、測定法の高感度化と共に見直され、0.2 mg/dL以下であることが報告されている^[3]。なお、CRPの測定単位は国内ではmg/dLが慣用単位として使用されているが、国際的には、SI単位(mg/L)の使用が推奨されており、海外ではmg/Lが使用されている。CRP産生の機序については、まず「原因となる微生物」や「組織の傷害」に反応して主に単球・マクロファージが活性化し、TNF- α やIL-1 β などの炎症性サイトカインが産生さ

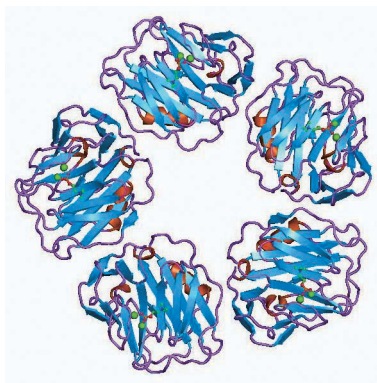


Figure 1 Structure of CRP^[2]

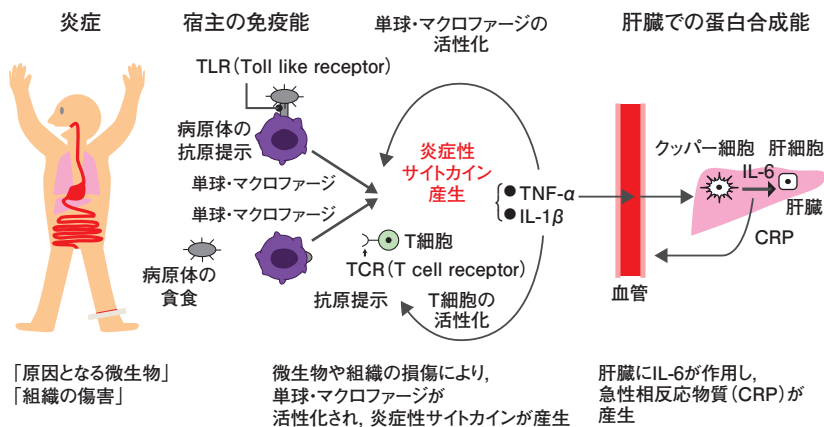


Figure 2 Process of CRP production

れる。これらが肝臓のKupffer細胞に作用することによりIL-6産生が誘発され、最終的には肝細胞からCRPが合成・分泌される。

よってCRPの産生は、

- ① 炎症の程度
- ② 宿主の免疫能
- ③ 蛋白合成能

などの要因により修飾を受けることが理解できる (Figure 2)。

CRP産生の意義

CRPは、細菌を主とした微生物や、組織傷害を受けた細胞の表面に存在するホスホリルコリンに結合し、これが古典的経路の最初の補体成分であるC1に結合する。その結果惹起された補体系により最終的には、

- ① さらなる炎症性メディエーターの放出
- ② 細胞膜侵襲複合体MAC (Membrane Attack Complex) 形成による微生物の溶菌
- ③ オプソニン化、および貪食による異物・壊死細胞・アポトーシス細胞の排除

に重要な役割を果たす^[4, 5] (Figure 3)。つまりCRPは、自然免疫の一部として「生体防御」の役割を担い、人体の恒常性を保つための重要な蛋白と言えよう。なお前述のMACとは、C5bにC6, C7, C8, C9が結合したC5b6789複合体で、補体系における最終産物である。MACは円筒状構造体であり、抗原の細胞膜に組み込まれることにより孔をあけ、この孔から水やイオンが流入することにより抗原が膨化・破裂される。この一連の働きを免疫溶菌反応または免疫溶菌現象という。

CRP産生

CRPは炎症発生後、約6～8時間で上昇しはじめ、48～72時間でピークとなった後、徐々に低下する。よって炎症初期ではCRP産生が遅れるために、臨床症状が重篤であるにも関わらず、CRPが低値を示すことはしばしば経験される。しかし、その後の推移については臨床経過を比較的鋭敏に反映するものとする。またCRPの産生量については、CRPが炎症に対する「生体防御反応」であることを考えると、その値は基本的に炎症の強さを反映する。ただし先にも述べたように、「宿主の免疫能(ステロイド剤・免疫抑制剤の投与、血液疾患やHIV/AIDSなどの合併)や「蛋白合成能(劇症肝炎など)」などの影響も受けることから、CRP値を個人間で比較することは有用とは言えず、個人の測定値をトレンドで見て行くことが重要となる。さらにCRPは、感染だけでなく、組織傷害・壊死の強さも反映することから、アレルギー・膠原病(関節リウマチ・全身性エリテマトーデス・リウマチ熱など)、悪性腫瘍、骨折、外傷、心筋梗塞などでも上昇することには留意が必要である。

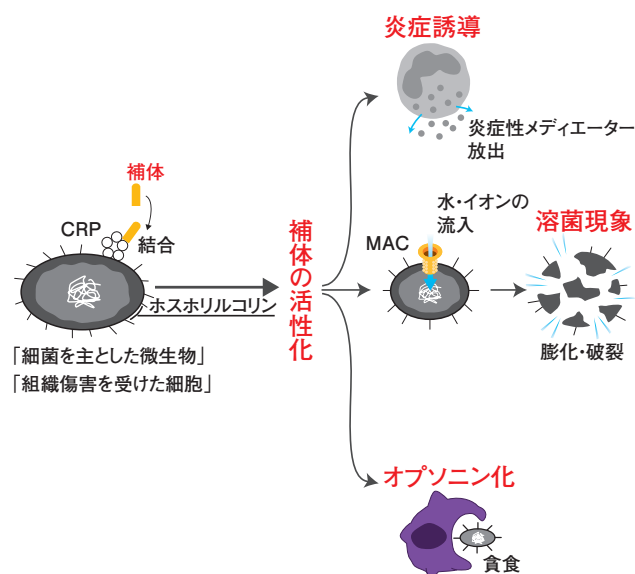


Figure 3 Role of CRP in human body

Table 1 Main causes of false-positive and -negative results of PCT measurement. (cited from ref. [9])

<p>Common causes of false-negative and false-positive results:</p> <p>False-positive (i.e., falsely high levels in the absence of a bacterial infection):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Newborns (physiologically) during first days of life • Acute respiratory distress syndrome acute attacks of plasmodium falciparum malaria systemic fungal • Infections (e.g., candidiasis, aspergillosis) • Severe mechanical trauma • Following surgical trauma • Administration of monoclonal or polyclonal anti-thymocyte globulin in the treatment of care • Rejection after transplantation • Chemical pneumonitis • Severe burns and heat strokes • Patients with medullary thyroid cancer, small cell cancer of the lung, carcinoid tumours with • Paraneoplastic hormone production • Inflammation associated with "cytokine storms", e.g., ILβ, in familial Mediterranean fever, therapeutic • Infusions of TNFα for melanoma <p>False-negative (i.e., falsely low levels in the presence of a bacterial infection):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Early course of infections • Localized infections • Subacute endocarditis

他の炎症マーカー

PCT (プロカルシトニン)

PCTは、健常人ではカルシトニンの前駆物質として甲状腺C細胞から合成されるが^[6]、重症感染症では各種サイトカインの刺激を受け、主に肝臓・腎臓・脂肪細胞・筋肉などから分泌される^[7]。また、PCT産生はステロイド剤投与の影響を受けないとされており^[8]、当初、細菌性敗血症の鑑別診断および重症度判定においてCRPよりも優れているとの報告がなされていた。しかし、その後の報告では感染の急性期・局所感染での偽陰性や、重症外傷・外科的侵襲・サイトカインストーム等による偽陽性の報告も散見され^[9] (Table 1)、現在ではPCTを、「感染症の重症度を判断する指標」あるいは「感染症の存在を判断する指標」として用いるのではなく、「抗菌薬中止の指標」として用いることが妥当との報告もある^[10]。また、自施設で測定できる医療機関が限定されていることや、検査費用の問題もあり、現時点では他の炎症マーカーに代わり得る検査法とは言い難い。

ESR (赤血球沈降速度：赤沈)

ESRは、元来はクエン酸加全血中の赤血球が垂直に立てたガラス管(Westergren管)内で一定時間に沈降する速度を測定する検査方法であり、炎症が起こると、陽性荷電性急性期蛋白であるフィブリノゲンや免疫グロブリンの影響で赤血球表面の陰性荷電が打ち消され、互いに連鎖形成しやすくなる性質を利用した指標である。簡便かつ安価であることから、非特異的炎症マーカーとして汎用されているが、急性期蛋白を直接測定しているものではないため、炎症以外の病態により誤差が生じやすい。特に、血液凝固因子であるフィブリノゲンや免疫グロブリン、さらには赤血球量や赤血球形態などの影響を受けることには留意が必要であ

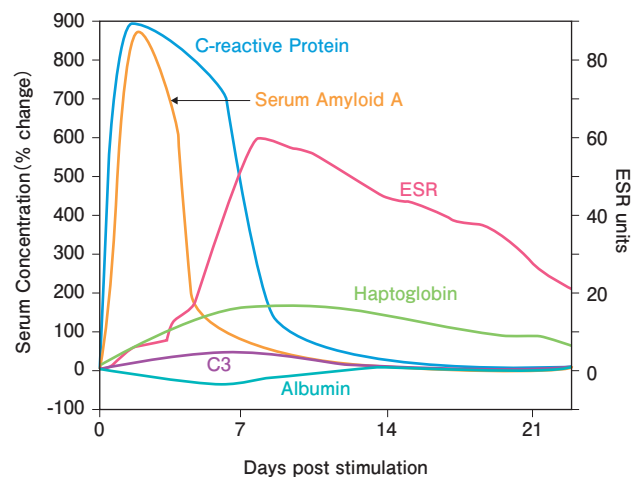


Figure 4 Time-course changes in acute inflammatory markers. (cited from ref. [11])

る。例えば、多発性骨髄腫や貧血でESRは亢進し、播種性血管内凝固症候群や多血症では低値を示すことが多い。また、ESRはCRP程速やかに出現しないことや、ESRの変化はCRPに比べ比較的緩徐^[11] (Figure 4)であることから急性炎症への臨床適応には適さず、Maryらもその著書の中で、「CRPはESRに比べ感度が高く、患者の病態をより鋭敏に反映する」としている^[12]。よってCRPが比較的安価で測定できる現状では、急性炎症におけるESR測定の意義は乏しい。むしろ側頭動脈炎やリウマチ性多発筋症の除外診断、あるいは炎症性疾患のスクリーニングや慢性炎症の指標として使用することが妥当であると考ええる。

WBC (白血球)

炎症が生じた際、最も敏感に反応するのは白血球数の上昇であり、細菌感染の発症時には、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を主とした各種サイトカインの作用により、通常、脾臓・肝臓・肺などに蓄えられている好中球が動員される。この反応は、感染後数時間以内に生じることから、WBC測定は感染初期の診断に利用されることが多い。ただし、感染症以外にも血液疾患・悪性腫瘍・脳梗塞・痛風・心筋梗塞・外傷などさまざまな疾患で高値を示すため疾患特異性に極めて乏しく、細菌感染の診断や予後決定因子として単独で用いることは困難である。よってWBCの初期反応性をうまく利用するためには、CRPのような相補的な役割を行う炎症マーカーの併用が必要と考える。

また細菌感染とウイルス感染の鑑別においては、前者では好中球を主体としたWBC上昇を伴うことが多いが、後者ではWBC産生が比較的乏しく、また上昇した場合でもリンパ球優位となることが多い。これらの特徴を利用すれば、例外はあるものの細菌感染とウイルス感染の鑑別に利用可能と考える。ここでESR、CRP、WBC値の経時的推移を示すデータを紹介する。Markusらは、小児の骨髄・関節感染症においてESR、CRP、WBC値の推移を退院後1年まで追跡

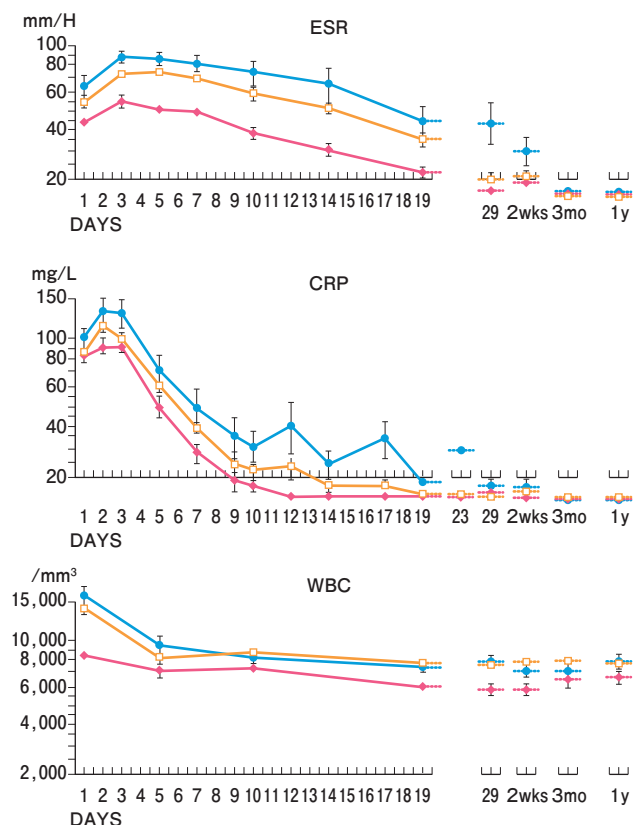


Figure 5 Time-course changes in ESR, CRP, and WBC in children with bone marrow and joint infections. (cited from ref. [13])

したが^[13] (Figure 5), やはり前述のとおり, 感染症における炎症マーカーの推移にはそれぞれ特徴がある。CRPはWBCに比べ超急性期にはややレスポンスが悪いものの, 急性期から慢性期にかけては炎症を鋭敏に反映し, 急性感染の効果判定のみならず慢性感染の初期効果判定にも有用であることが分かる。またWBCについては, 第5病日以降の変化が乏しいことから急性期以降の評価に用いることは難しいが, 超急性期におけるCRP・ESRの感度の鈍さを補うため治療初期に併用することは妥当と考える。一方ESRに関しては, 急性期から慢性期にかけての変化が緩徐なことから, 慢性感染における初期効果判定には不向きであり, やはりこれまでどおり慢性感染に対する長期的な効果判定に用いることが望ましい。

おわりに

本項ではCRPの産生機序やその意義, さらには他の炎症マーカーとの比較など, 基礎的な部分を中心に概説した。

参考文献

- [1] Tillett WS, Francis T, "Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus", *J Exp Med* **52**, 561 (1930)
- [2] 宮本恵宏, "循環器疾患の炎症マーカー (高感度CRPとアディポネクチン)", *生物試料分析*, **32**(2), 121 (2009)
- [3] 中村治雄, 山下毅, 本間優, "日本人の基準範囲と動脈硬化のリスク度評価", *臨床検査*, **46**(9), 951 (2002)
- [4] Volanakis JE, "Human C-reactive protein: expression, structure and function", *Mol Immunol*, **38**, 189 (2001)
- [5] Marnell L, Mold C, Du Clos TW, "C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation", *Clin Immunol*, **117**, 104 (2005)
- [6] Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH Jr, "Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors", *J Clin Endocrinol Metab*, **89**(4), 1512 (2004)
- [7] Linscheid P, Seboek D, Nylén ES, et al, "In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue", *Endocrinology*, **144**(12), 5578 (2003)
- [8] Müller B, Peri G, Doni A, et al, "High circulating levels of the IL-1 type II decoy receptor in critically ill patients with sepsis: association of high decoy receptor levels with glucocorticoid administration", *J Leukoc Biol*, **72**(4), 643 (2002)
- [9] Christ-Crain M, Müller B, "Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope more or less?", *Swiss Med Wkly*, **135**(31-32), 451 (2005)
- [10] Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al, "PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial)", *a multicentre randomised controlled trial. Lancet*, **375**(9713), 463 (2010)
- [11] Jaye DL, Waites KB, "Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics", *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **16**(8), 735 (1997)
- [12] Williamson MA, "Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests", North American Edition (Interpretation of Diagnostic Tests, 9th edition) Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2011
- [13] Pääkkönen M, Kallio MJ, Kallio PE, Peltola H, "Sensitivity of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in childhood bone and joint infections", *Clin Orthop Relat Res*, **468**(3), 861 (2010)



中西 雅樹

Masaki NAKANISHI

京都府立医科大学 感染制御検査医学教室
講師
M.D.



稲葉 亨

Toru INABA

京都府立医科大学 感染制御検査医学教室
講師
博士 (医学)



藤田 直久

Naohisa FUJITA

京都府立医科大学 感染制御検査医学教室
病院教授
医学博士

カーボンナノチューブ分散水溶液の評価手法

Evaluation methods of carbon-nanotube dispersed aqueous solution

中田 靖

Yasushi NAKATA

赤路 佐希子

Sakiko AKAJI

篠崎 陽子

Yoko SHINOZAKI

カーボンナノチューブ(CNT)は、その熱安定性、強靱性、軽さ、特異な電気特性、生体親和性において優れた性質をもち、ナノマテリアルとして様々な応用が検討され、実用化がすすんでいる。特に、透明導電フィルム、帯電防止膜、タッチパネル、FET(電界効果トランジスタ)といったエレクトロニクス応用においては、CNTの分散技術が重要になっており、凝集度、長さ、半導体性/金属性、電気特性(CNTのネットワーク形成)が調べられている。バルク分析による純度評価の場合には元素分析、熱重量分析などが用いられ、ナノ構造の観察には透過電子顕微鏡(TEM)や原子間力顕微鏡(AFM)が重要な分析手法となっているが、特に単層カーボンナノチューブの分散性評価の場合には、光を用いた分析手法が有効である。本稿では、弊社で調製したCNT分散溶液の分析事例を使って、分析の実際について紹介する。

Carbon nanotube is well known nano-material with many superior features as thermo stable, toughness, low gravity, unique electrical properties, and biocompatibility and applied to practical use in many fields. Especially, for electronics application such as transparent conductive film, antistatic coating, touch panel display, and FET (Field Effect Transistor), dispersion technique of CNT in solution is now becoming more important. Aggregation degree, length, semiconductor and metallic features and conductivity of CNT are important properties on its practical application. For its bulk material, elemental analysis and thermogravimetric analysis are used, and for nano-structure observation, TEM and AFM are often used. Otherwise, for dispersed solution of CNT, analysis method used with light probe or spectroscopic methods are more useful. In this report, the analysis method will be introduced through reporting the analysis results of CNT dispersed solution which was prepared by HORIBA.

はじめに

カーボンナノチューブ(CNT)は、その熱安定性、強靱性、軽さ、得意な電気特性、生体親和性において優れた性質をもち、ナノマテリアルとして様々な応用が検討され、実用化が進んでいる。特に、透明導電フィルム、帯電防止膜、タッチパネル、FET(電界効果トランジスタ)といったエレクトロニクス応用においては、CNTの分散技術が重要になっており、凝集度、長さ、電気特性(半導体性/金属性、CNTのネットワーク形成)が調べられている。バルク分析による純度評価の場合には元素分析、熱重量分析などが用いられ、ナノ構造の観察には透過電子顕微鏡(TEM)や原子間力顕微鏡(AFM)が重要な分析手法となっているが、特に単層カーボンナノチューブの分散性評価の場合には、

光を用いた分析手法が有効である。本稿では、弊社で調製したCNT分散溶液の分析事例を使って、分析の実際について紹介する。

カーボンナノチューブとは

炭素(カーボン)原子は4つの結合手でつながると sp^3 混成軌道を形成し3次元構造をとる(ダイヤモンド)。3つの手で結合すると sp^2 混成軌道を形成し2次元の平面構造をとり、これをグラフェンシートと呼んでいる。このシートが積み重なったものが鉛筆の成分である黒鉛(グラファイト)であり、 π 電子により電気伝導性を有する。Figure 1に示すようにカーボンナノチューブは1枚のグラフェンシートがチューブ状になることで1次元構造となる。合成後のチューブ

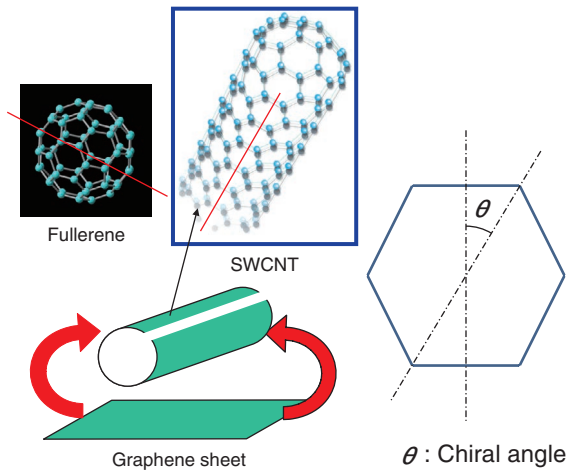


Figure 1 Structure of SWCNT
Carbon hexagonal direction are expressed by chiral angle θ against the tube axis of longitudinal direction expressed as long dashed short dashed lines which correspond to $\theta = 0$ degree and $\theta = 30$ degree.

ブは末端が閉じていて中は真空である。末端では五角形の構造と六角形の構造が組み合わされ、いわゆるサッカーボールで知られる曲面構造になる。チューブではなく球(0次元構造)の場合が、 C_{60} に代表されるフラーレンである。

多重に重なったチューブを多層カーボンナノチューブ(MWCNT)、一層のチューブを単層カーボンナノチューブ(SWCNT)と呼んでいる。チューブになっても炭素六角形が成立する構造になるための条件は複数あり、SWCNTの構造はカイラル指数と呼ばれる数字の組で表される。また、カイラル角で定義されるチューブの軸に対する六角形の方法は構造により異なっている。Figure 1のチューブは、カイラル指数(5,5)の構造をしていて、チューブ直径は0.678 nm、六角形の向きは最大の30度($\pi/6$)になる。このタイプのチューブはアームチェア型と呼ばれ金属性を示すことがわかっている。チューブ直径は、構造によってサブナノメートルからスーパーグロースCNT(産業技術総合研究所)と呼ばれる2~3 nmの直径を持つものまで存在する。このように、構造の種類としては数十種類の構造が考えられ、通常合成ではこれらの異なる構造もつチューブの混合物が得られる。構造の違いによって半導体性を示すチューブと、電気伝導性を持つ金属性のチューブがあり、FET(電界効果トランジスタ)などのエレクトロニクスに応用されている。しかし、本来のナノ材料としての特異性を利用するためには、この多様な構造を制御する必要がある。将来、目的の特定の構造を持つチューブが自由に利用できるようになれば夢のエレクトロニクス素材が実現する。



Figure 2 Fluorescence Spectrometer Nanolog

光を用いたカーボンナノチューブ評価分析手法

SWCNTは比表面積が大きいために凝集しやすく、合成後のチューブは通常チューブの束を形成している。O'Connellらは、チューブを界面活性剤であるドデシル硫酸ナトリウム(SDS)の重水溶液中で超音波分散させ、超遠心分離によりチューブが孤立分散した溶液を調製した。吸光分光スペクトルを測定すると、分散状態が悪い段階では吸収バンドは観測できないが、調製した高度に分散した溶液ではSWCNTの明瞭な吸収バンドを観測できるようになった。これは、チューブ間の相互作用がなくなることでバンド幅が小さくなったためである。そして、この溶液のNIR-PLを測定することにより、半導体性SWCNTから発せられる特徴的なNIR-PLスペクトルを観測することに成功した^[1]。NIR-PLを連続した励起波長で測定することで、チューブ構造に1対1に対応するEEM(Excitation Emission Matrix)マップを得ることができる^[2]。彼らが用いた装置は弊社のFluoroLog3-211にシングルチャンネル近赤外検出器を搭載したものであったが、今では、アレイ検出器を搭載した近赤外発光分光装置Nanolog(Figure 2)が開発され、近赤外領域のEEMが高速に測定できるようになった。測定例としてFigure 3に、アルコールCVD法で作成されたSWCNTのNIR-PL EEMマップ(a)と、カイラリティ分布(b)を示す。図中、数字の組はカイラル指数である。

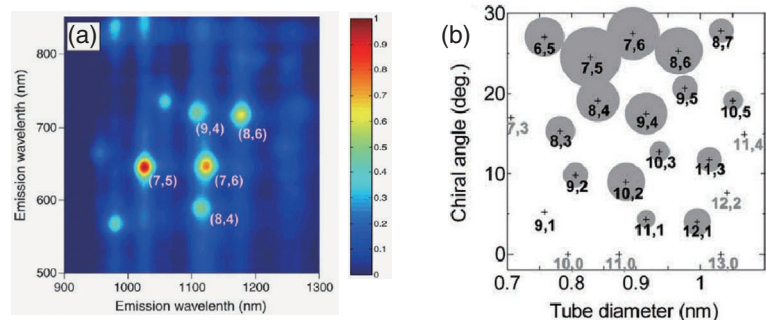


Figure 3 NIR-PL of SWCNT by Alcohol CVD method
(a) EEM map (b) Chirality distribution. A pair of numbers is chiral indices of SWCNT.
Data courtesy of Prof. S. Maruyama, the University of Tokyo.

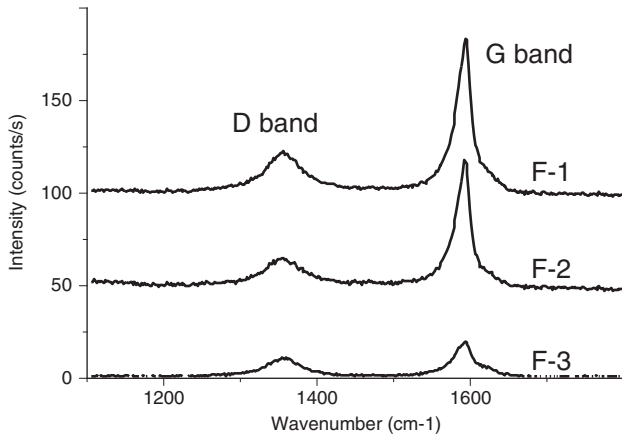


Figure 4 Comparison of Raman spectra on the process of purification SWCNT, which was dispersed in 20% cycloamylose aqueous solution, was purified by centrifugation. F-1 and F-2 were fraction of before and after purification respectively. F-3 was residue fraction after purification.
Data courtesy of Prof. S. Kitamura, Osaka Prefecture University.

SWCNTの純度を測定するにはラマン分光法が有効である。グラファイト構造を示すGバンドと、チューブの欠陥やアモルファスカーボンに由来するDバンドが現れ、その強度比(I_D/I_G)は、SWCNT純度の指標となる。Figure 4に分散剤にシクロアミロースを用いたときのSWCNT精製過程のラマンスペクトルを示す。触媒など不純物を取り除いた画分F1を遠心分離し、その上清を画分F2、沈殿物の再分散液を画分F3とした。ラマンバンド強度比 I_D/I_G は、F1が0.60であるのに対して、上清画分F2では0.39を示し、遠心分離による精製により純度が向上したことがわかる。沈殿物F3の I_D/I_G は、F1より大きい値(1.01)を示した。

分散チューブの大きさを評価するためには、動的光散乱(DLS)法が用いられる。同原理を用いた弊社のナノ粒子解析装置(nano Partica SZ-100)をFigure 5に示す。直径1 nm程度の孤立分散チューブは溶液中では屈曲性線状分子の回転体(粒子)となってブラウン運動をしている。照射したレーザー光がこの粒子のブラウン運動により変調する様子から、その拡散係数を求め、球相当径としての粒子径が求まる。Figure 6に、0.2%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液に分散したSWCNTの粒子径分布を示す。600 W超音波ホモジナイザの処理によって次第に粒子径

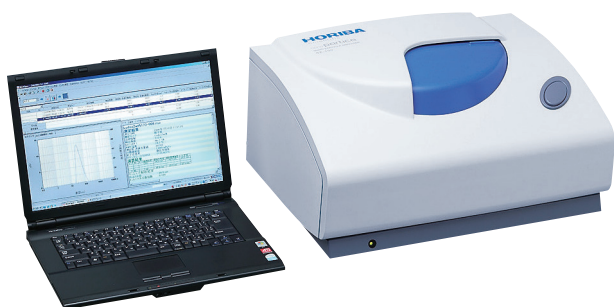


Figure 5 Nanoparticle Analyzer nano Partica SZ-100

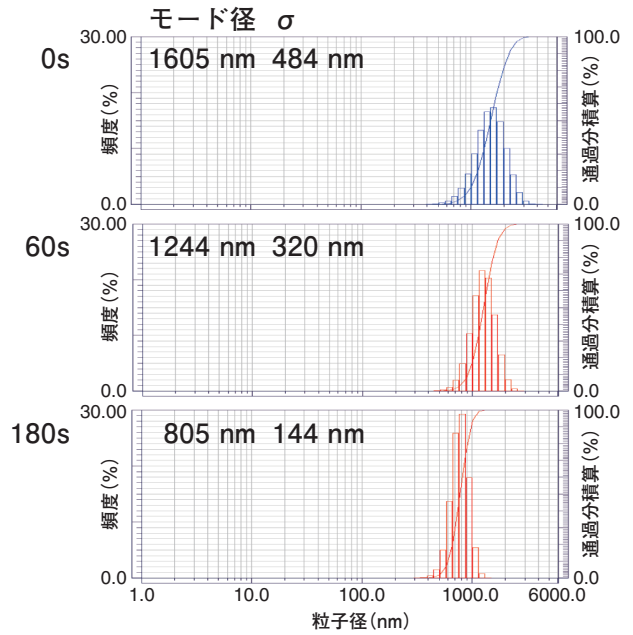


Figure 6 Time variation of particle size distribution of SWCNT in 0.2% carboxymethyl cellulose aqueous solution by ultrasonication
Time values at left-side of figures indicate process time of sonication.

(モード径)と分布幅(σ 値)が小さくなっていく様子がわかる。分散したいCNTの直径や用途に合わせて、SWCNTの分散剤にはSDSの他にもドデシルベンゼン硫酸ナトリウム(SDBS)やコール酸ナトリウムといった界面活性剤、および、CMC^[3]や水溶性キシラン^[4]、核酸といった高分子が分散剤として用いられる。凝集チューブから効率よく孤立分散チューブを分離するために、最適な分散剤を選択することも重要である。

高分散単層カーボンナノチューブの分散溶液の評価例

HiPco製SWCNT (Carbon Nanotechnologies, Inc.)を1%ドデシルベンゼン硫酸ナトリウム(SDBS)水溶液中で攪拌後、600 Wホモジナイザを用いて分散した。精製後、超遠心機(CS150NX, 日立工機製)で回転速度46,000 rpm (120000 G)で1時間分離し、上清を試料とした。

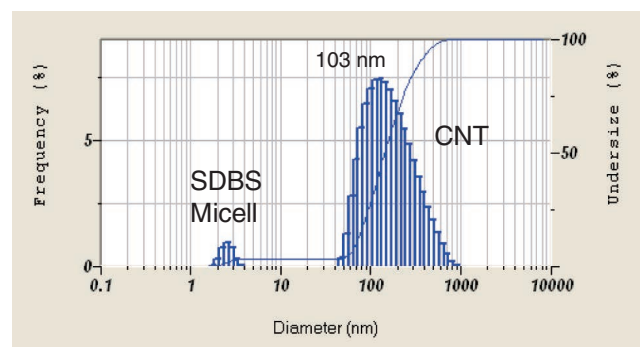


Figure 7 Particle size distribution of SWCNT/SDBS measured by DLS (Dynamic Light Scattering)method

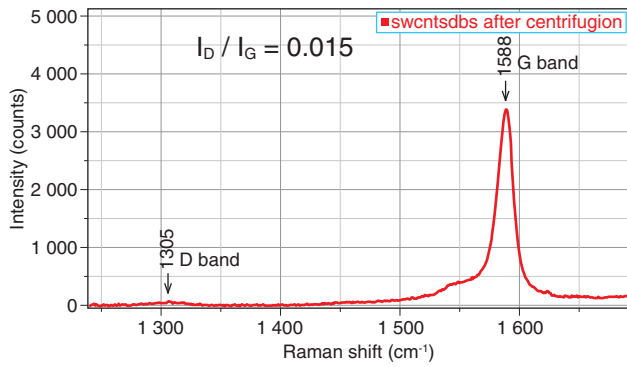


Figure 8 D and G Raman bands of SWCNT/SDBS
He-Ne Laser (633 nm) for excitation.

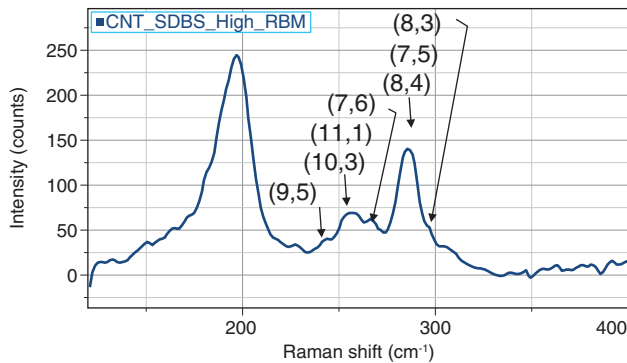


Figure 9 RBM Raman bands of SWCNT/SDBS
He-Ne Laser (633 nm) for excitation.
A pair of numbers in parenthesis is chiral indices of SWCNT.

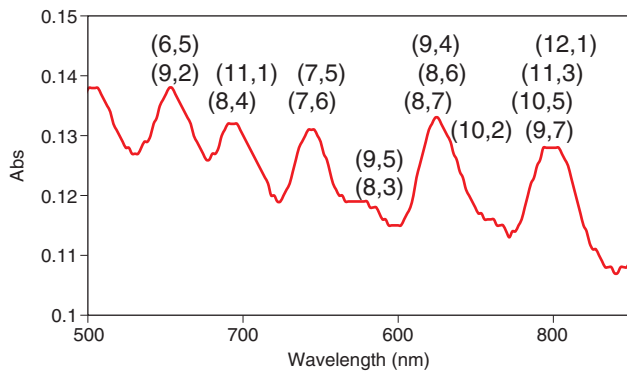


Figure 10 Absorption Spectra of SWCNT/SDBS
A pair of numbers in parenthesis is chiral indices of SWCNT

ナノ粒子解析装置 (nano Partica SZ-100) により測定した DLS 法による粒子径分布を Figure 7 に示す。その大きさは 50 nm から 1000 nm の分布を示し、そのメジアン系は 103 nm であった。

当社のラマン顕微鏡 (XploRA) により測定した試料分散溶液の D/G バンドのラマンスペクトルを Figure 8 に示す。測定には、溶液測定用アタッチメント (マルチパスセル) を装着し、石英製角セルを用いた。遠心処理により凝集残渣は除去され、強度比 I_D/I_G が 0.015 の高純度の SWCNT 分散溶液を得ることができた。チューブ直径に対応する RBM (Radial Breathing Mode) 領域のラマンスペクトル (Figure 9) およ

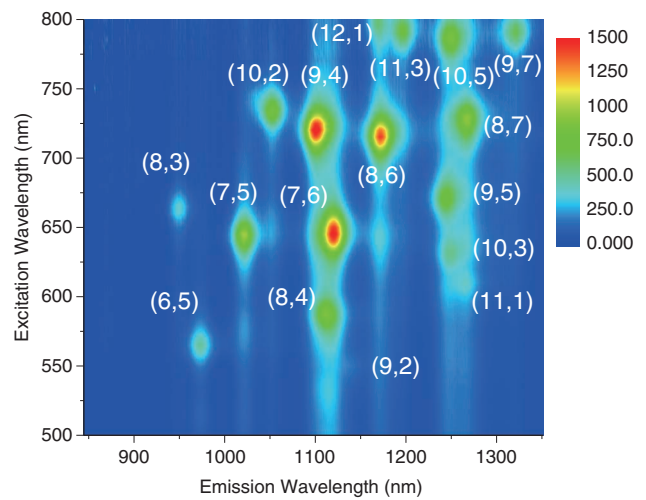


Figure 11 NIR-PL EEM map of SWCNT/SDBS
A pair of number in parenthesis is chiral indices of SWCNT

び吸光スペクトル (Figure 10) では、各バンドの分離がよく、チューブがよく分散している様子がわかる。それぞれ、対応する半導体性 SWCNT の構造をカイラル指数で示す。

近赤外発光分光装置 (Nanolog) を使って測定した NIR-PL の EEM マップの結果を Figure 11 に示す。明瞭な孤立ピークが観測されている。この分散試料の NIR-PL は非常に安定で、Figure 12 に示すように、試料調整後 214 日が経過しても励起波長 720 nm における PL バンドの発光波長位置の変化は約 8 nm 程度であった。また、励起波長位置はほとんど変化しなかった。発光強度は、3 か月経過後も初期の 80% と高い値を維持し、その最大 PL バンドの強度は 1200 cnt/s であった。弊社では、本試料を CNT の NIR-PL を測定するときの装置性能確認用試料として活用している。

おわりに

SWCNT は、NIST (National Institute of Standards and Technology) の参照試料として Row Soot (SRM2483)、

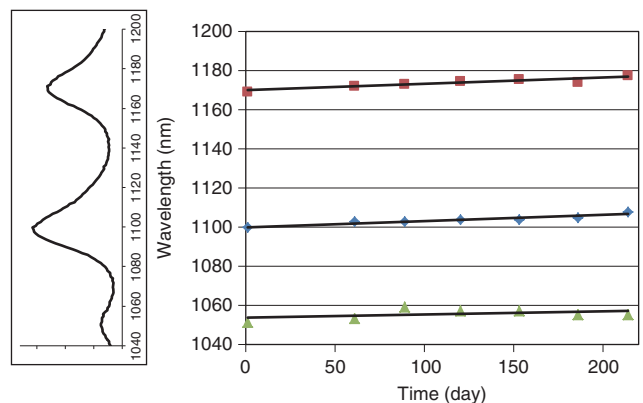


Figure 12 Peak shift of NIR PL bands of SWCNT/SDBS
NIR-PL bands were assigned as (10,2), (9,4) and (8,6) for each. Excitation wavelength was 720nm. The left figure is the initial spectrum. Every bands shifted about 8nm longer wavelength after 214 days.

Bucky Paper (RM8282)に加えて、2014年よりチューブ長～0.8 μm, ～0.4 μm, ～0.15 μmのSWCNT分散溶液試料(RM8281)が提供されている。また、産業技術総合研究所では、金属型・半導体型のSWCNTを効率的・高純度に分離することに成功し、用途開発のために試料提供を実施している。このように品質の高いSWCNTの分散溶液の開発が進むにつれて、今回、紹介したSWCNT分散溶液の評価ニーズが益々高まっていくと考えられる。

参考文献

- [1] M. J. O'Connell, S. M. Bachilo, C. B. Huffman, V. C. Moore, M. S. Strano, E. H. Haroz, K. L. Rialon, P. J. Boul, W. H. Noon, C. Kittrell, J. Ma, R. H. Hauge, R. B. Weisman, and R. E. Smalley, *Science*, **297**, 593(2002).
- [2] S. M. Bachilo, M. S. Strano, C. Kittrell, R. H. Hauge, R. E. Smalley, and R. B. Weisman, *Science*, **298**, 2361(2002).
- [3] N. Minami, Y. Kim, K. Miyashita, S. Kazaoui, and B. Nalini, *Appl. Phys. Lett* **88**, 093123(2002).
- [4] S. Kitamyra, Y. Terada, T. Takaha, M. Ikeda US 20090148573 A1.



中田 靖

Yasushi NAKATA

株式会社 堀場製作所
開発本部 アプリケーション開発センター
科学・半導体開発部
博士(理学)



赤路 佐希子

Sakiko AKAJI

株式会社 堀場製作所
開発本部 アプリケーション開発センター
科学・半導体開発部



篠崎 陽子

Yoko SHINOZAKI

株式会社 堀場製作所
開発本部 アプリケーション開発センター
科学・半導体開発部

Product Introduction

新製品紹介

小型電極式グルコース分析装置 アントセンス デュオ Small Electrode Type Glucose Analyzer “Antsense Duo”

渋谷 未来

Miku SHIBUYA

臨床現場において、その場で検査を実施し、結果を治療に反映させる POCT (Point of Care Testing) は、より迅速で適切な医療の提供を可能にするとして重要視されるようになってきた。今回、血糖測定機アントセンスシリーズとして、従来のカートリッジ方式を踏襲した新製品である、POCT対応小型電極式グルコース分析装置「アントセンス デュオ」の販売を開始した。ここでは、アントセンス デュオの製品特徴と新製品における改良ポイント、および性能評価について報告する。

There is growing emphasis on POCT (Point of Care Testing) which brings in-situ test results to the treatment because it enables the provision of immediate and effective medical care. HORIBA, Ltd. has started the sales of a new model Antsense Duo, a small electrode type blood glucose analyzer deriving from the conventional cartridge-type analyzer. Hereunder, we describe the features, improvements and the performance evaluation.

はじめに

POCT (Point of Care Testing) とは、被験者の傍らで医療従事者が行う臨床現場即時検査と定義されており、リアルタイムに得られる検査データにより迅速かつ適切な診療が可能となるため、近年注目が集まっている^[1]。病院内で実施される血糖測定についても、病棟、救急外来、手術室など、POCTが有用な場面が多く存在する。厚生労働省により、自己血糖測定器 (SMBG: Self-Monitoring Blood Glucose) は患者が自宅で血糖値を自己測定するよう製造された装置として、院内で使用される検査室用装置とは明確に区別されている^[2]。ところが実際には、病院内検査、特にベッドサイドで実施される検査には、SMBGが広く普及しているのが現状である。

アントセンスは、POCT対応血糖測定器として1991年より販売している製品シリーズで、高精度な測定結果を提供するという製品特徴により普及してきた。本文で紹介するアントセンス デュオは、アントセンスⅢの後継機種として2013年12月に販売を開始した。これまでの測定技術を踏襲し、高精度測定・交差感染リスクの低減という製品コンセプトのもと、ユーザにとってより使いやすくなるよう改良を加えている。アントセンスの基本的な構成とアントセンス デュオで追加した操作性向上の機能について紹介する。

測定原理

アントセンス デュオはこれまでのアントセンスシリーズと同様に、検査室で使用されるグルコース専用分析装置と同じ測定原理を用いることで、高精度測定を実現している。測定原理はグルコース酸化酵素 (GOD) 固定膜と過酸化水素電極を組み合わせた、GOD・過酸化水素電極法アンペロメトリ方式である。詳細を述べると、まず血漿中に含まれるグルコースが、GODを固定化したキャップ膜を通過する。ここで酵素の触媒作用によりグルコースが分解されてグルコン酸と過酸化水素が生じ、過酸化水素は過酸化水素選択透過膜を通過して電極表面に到達する。過酸化水素は陽極である白金電極上で酸化分解され、発生する電子を電流として検出する。含有するグルコース濃度と電流の最大変化量が相関することをを用い血糖値を算出している (Figure 1)。次に、キャップ膜の構成について詳細を示す。キャップ膜は拡散制限膜、GOD固定化膜、過酸化水素選択透過膜の3層で構成されている。拡散制限膜は試料中のグルコースの透過量を制限することで、検出感度のオーバーレンジを防ぎ、測定濃度範囲をコントロールしている。GOD固定化膜は、その名の通りGODを薄膜に化学的に固定化したもので、グルコースはこのGODにより酸化分解され、前述のとおり過酸化水素とグルコン酸を生成する。過酸化水素選択透過膜は生成された過酸化水素のみを電極に透過させ、反応に影響する物質を含む分子量の大きな物質を、電極側に透過させないようにしている。

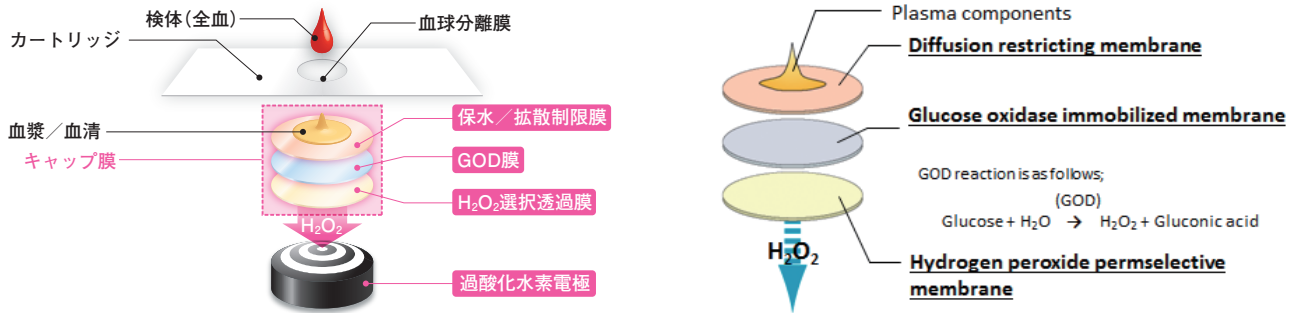


Figure 1 測定原理, キャップ膜構造

このような、卓上型の比較的大型の分析装置と同じ原理を搭載しながら、アントセンスは稼働性のある小型のPOCT対応機器であり、簡易に全血測定を行うことができるよう構成されている。その技術的なポイントについて紹介する。

血球分離機能

検査室の大型分析装置での血糖測定には、遠心分離後の血漿を使用する。一方、POCT対応測定機器は全血をそのまま測定し、短時間で結果を出す必要がある。アントセンス デュオは、専用のカートリッジ上に血液を滴下して測定する独自の測定方法を用いるが、このカートリッジには血球分離膜というフィルタを配しており、これによって血球が濾過され血漿成分のみが電極上に透過する仕組みになっている。従って、検体の前処理をせず、簡単に血漿成分を測定することができる。

洗浄機能

検査室の大型分析装置では、毎測定後に測定系へ洗浄用液を流し廃液する洗浄機構を採用している。アントセンス デュオでは、電極上に設置した緩衝溶液を充填した小型のバッファタンクが、キャップ膜を湿润状態に保つと同時に電極表面の洗浄作用を担っている。測定が終わると、電極自体が上下に駆動してバッファタンクと接触することで、電極表面の反応残留物をタンク内部液へ拡散除去する。この洗浄方法で電極表面は常にクリーンな状態が保たれ、キャリーオーバーなく連続測定ができる。ただし、タンク内に反応残留物は蓄積していくため、定期的な交換が必要となる。

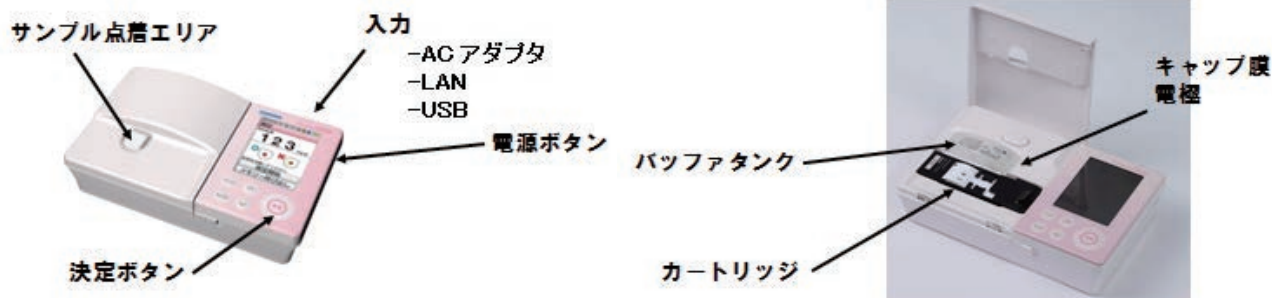
装置仕様と操作性の改善

装置の基本仕様をTable 1に示す。測定範囲が10~999 mg/dLと広く、前述の血球分離膜を要するカートリッジに血液を滴下して使用方法が特徴的である。また従来機と比較し、キャリブレーションHを用いた2点校正による高濃度

Table 1 製品仕様

一般的名称	グルコース分析装置
販売名	アントセンス デュオ
製品形式	LP-150, LP-151
測定項目	血中グルコース濃度 (Glu)
医療機器クラス分類	一般医療機器, 特定保守管理医療機器
測定原理	GOD・過酸化水素電極法
サンプリング方式	カートリッジ血球分離膜への検体滴下
測定対象	全血検体(毛細管血, 静脈血, 動脈血) ※血漿/血清は測定できません
校正物質	デュオキャリブレーション, ロゼキャリブレーションH
精度管理物質	デュオコントロールN, デュオコントロールLNH
Hct	基準機による測定結果±10% (Hct: 20%~60%)
検体量	5~20 uL
測定時間	45秒/1検体(測定開始から測定結果表示まで)
表示範囲	10~999 mg/dL
データ保存	検体測定データ: 300件 校正データ: 300件 コントロールテストデータ: 300件(L, N, H合わせて) イベントログ: 100件(内部データ, 通信時のみ有効)
本体寸法	(W) 205 mm × (D) 125 mm × (H) 55 mm
本体質量	約750 g(バッファタンク, キャップ膜, 充電池取り付け時)
測定条件	周囲温度: 10°C~35°C, 相対湿度: 25~85% (結露しないこと)
入力	入力スイッチ6個(操作スイッチ5個, 電源スイッチ), 新品タンク検知スイッチ USB(専用USBメモリによるプログラム書き込み) Bluetooth(クラスII, マスタ, バーコードリーダーとの接続) ※LP-151のみ
出力	Ethernet(データ通信) RS-232C(外付けプリンタ接続) USB(専用USBメモリによる内部メモリの取り込み) Bluetooth(クラスII, マスタ, データ通信用) ※LP-151のみ
表示	3.5inchカラーLCD 点着アシストランプ(検体測定時: 緑色点滅, 校正/コントロールテスト時: 赤色点滅)

Structure



測定はシリンジから簡単 2 STEP 日本語で親切なガイド機能付

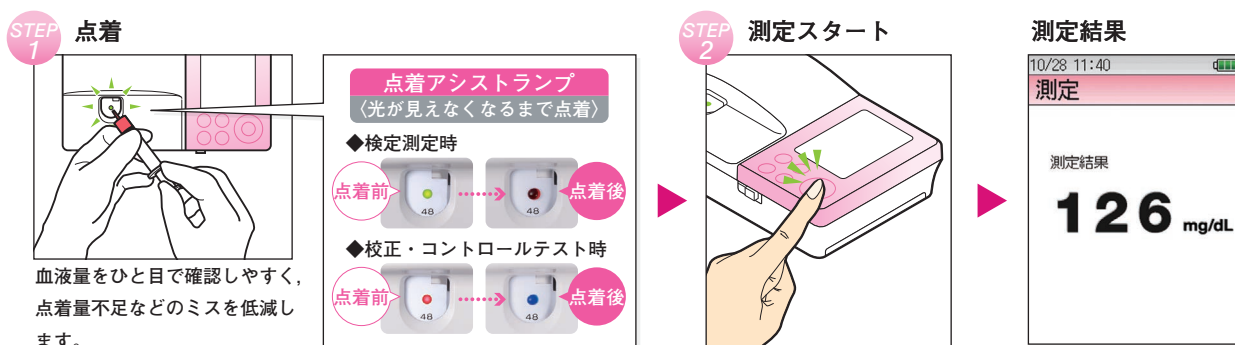


Figure 2 装置構成と操作方法

領域の精度確保、大型カラー液晶画面の採用、バーコードリーダーによるID管理やBluetooth通信機能が搭載されている (Table 1)。

装置構成と操作方法をFigure 2に示す。

操作方法

操作方法は従来機と同様、カートリッジ上に5~20 μLの全血サンプルを滴下し、測定開始ボタンを押下するシンプルな操作である。測定開始ボタンを押すことで、カートリッジが動作し検体を装置本体内の測定位置に移動させる。電極上では電気化学的な洗浄や残電流のチェックが行われ、測定準備ができると電極が移動しサンプルと接触する。グルコース濃度検出が終了すると、電極はバッファタンク位置に戻り洗浄動作に入る。残ったサンプルはカートリッジに巻き取られ、感染源となる血液が表面に露出することなく、次の測定へ移行する。前述のとおり、測定原理は検査室の専用分析装置と同じであり、24時間に1回、専用のキャリブレーションにて実施する校正によって精度を保証している。合わせてコントロール測定を実施することで校正状況と装置状態を確認する。また、データ保証できない結果報告を避けるため、24時間以上校正が行われない場合、検体測定ができないように設計されている。

血液感染リスクの低減

通常、SMBGをはじめとする簡易血糖測定機では、本体に設置した使い捨てのセンサーで血液を吸引し、血液採取を検知すると本体側の検出系で電流値を計測する。従って不特定多数の患者に同一機器を使用する場合、毎測定後に機器を清掃するなど交差感染を防ぐための配慮が必要となる。一方でアントセンスは、毎回新しい血液サンプリングツールのみを患者の採血部位に近づけて、採取した血液を装置本体に滴下して使用するため、測定時に感染源となりうる装置を患者に近づける必要がない。この独自の操作方法によって、装置本体を介した血液交差感染リスクの低減に配慮した製品構成を実現している。

操作性向上のための改善

POCTは検査室外で実施される即時検査であり、使用者は検査技師ではなく看護師や医師であることが多い。よって臨床現場においては、より簡易で使いやすい装置であることが重要視される。今回アントセンス デュオでは、大型の3.5inchカラー液晶画面を搭載し、従来機からの操作性向上を図った。画面には通常の操作ガイドだけではなく、消耗品交換の詳細な方法やトラブルシューティングなどが表示され、メンテナンス時やトラブル発生時にも可能な限り現場で対処できるような構成としている。また、サンプルの点着をサポートするため点着アシストランプを搭載し、十分なサンプル量を滴下できているかをひと目で確認でき

るようになった。ただし、あくまでも操作者の目視による確認の補助機能であり、センサーにて検体量不足を検知して誤測定を防止するリスクヘッジ機能の追加は、今後の課題である。

測定時間の安定化

アントセンス デュオは、サンプル滴下から結果を表示し次測定の準備が完了するまで、約45秒以内で完了する。基本的な構成は従来機と変わらないが、測定シーケンスの改良により、通常濃度における測定時間が若干短縮されている。また、従来機では極端に高濃度のサンプルを連続して測定すると、洗浄と電極の安定化に時間を要し、徐々に測定時間が長くなっていく問題があった。アントセンス デュオでは、測定したグルコース濃度によって洗浄方法を変えるよう設計されており、高濃度サンプルを連続測定しても、常に一定時間で結果を表示できるよう改善を加えている。よって、高濃度グルコース検体測定が多い場所でも安定して使用することができるようになった。

IT化への対応

病院内のIT化は著しく進化を続けており、それは糖尿病管理の分野においても例外ではない。血糖検査と治療の指示を医師、現場での検査実施と患者ケアを看護師、薬剤、機器管理を薬剤師や検査技師がそれぞれ担う、チーム医療に支えられる糖尿病治療体制において、検査結果を即時に院内ネットワーク上で共有できるシステム構築は必要不可欠なものとなりつつある。しかし現状では、これまでの紙カルテ運用から電子カルテ上での管理に移行したとしても、看護師がシステム上に結果を手入力で反映させているところが多く、そのため入力作業による業務負荷の増大、入力忘れや入力ミスなどの問題が存在する。POCT対応機器としては、このようなリスクを低減するために測定データの自動転送に対応できることが求められる。アントセンス デュオは、専用のバーコードリーダーにより、測定者ID、患者IDを読み込み、測定日時、結果と紐付けてデータを記憶し、Ethernetによって上位へデータ通信する機能を有している。

ネットワークの活用で、もう一つ重要なポイントが、機器管理の効率化である。即時検査された結果が診療に直結するPOCTにおいては、精度管理とデータ保証に基づく検査結果の提供が求められる。臨床現場での血糖検査は看護師や医師が担うケースが大半であるため、検査に精通した検査技師が各現場での機器、精度管理に関与することが重要となる。これを効率よく実施するため例えばアントセンスでは、院内のネットワークを介し装置情報を「グルコース分析装置マネジメントシステム ロゼリンク(別売製品)」にまず集約し、そこから上位システムへ検査データを送信するシステムを構築することで、検査室など管理用PCを設置した場所から、院内各所に設置された複数台の装置を一

Table 2 グルコース水溶液 同時再現性

	全血グルコース濃度 (mg/dl)			
MAX	46	177	654	812
MIN	45	179	645	797
MEAN	45.3	178.1	651	805.2
SD	0.5	0.7	3.7	5.0
CV	1.1%	0.4%	0.6%	0.6%

元的に管理することが可能となる。

評価

本装置の測定性能評価を示す。

同時再現性

全血検体を24時間放置し完全解糖を確認した後、フッ化ナトリウムを添加し、高濃度グルコース水溶液を添加して、グルコース低濃度～高濃度の全血検体を調製した。この検体をそれぞれ10重測定し、同時再現性評価を行った。50 mg/dL以下のグルコース低濃度領域でCV1.1%、グルコース中濃度～高濃度領域ではCV0.6%以下と全測定範囲において良好な再現性を確認した(Table 2)。

基準法(GOD固定化酵素膜, 過酸化水素電極法)との比較

全血検体をアントセンス デュオで測定した結果と、同サンプルの血漿検体を基準機で測定した結果の相関を示す(Figure 3)。全血100検体に対し、 $y=1.016x-0.343$, $R^2=0.997$ と良好な相関性を確認した。対象機器はGA1171(アークレイ社製)を用いた。

ヘマトクリット影響

グルコース濃度を調製した全血検体を遠心分離し、取り出した血漿と血球成分を用いて目的のヘマトクリット値になるよう混合して検体を調製し、アントセンス デュオで測定した。ヘマトクリット40%での測定値を基準として、各ヘマトクリットにおけるグルコースの測定値を比較する

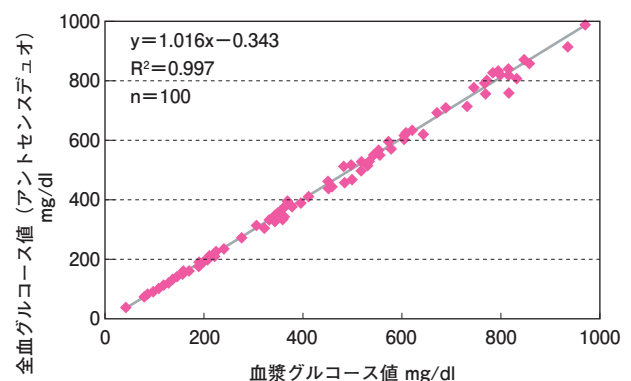


Figure 3 基準法との相関性

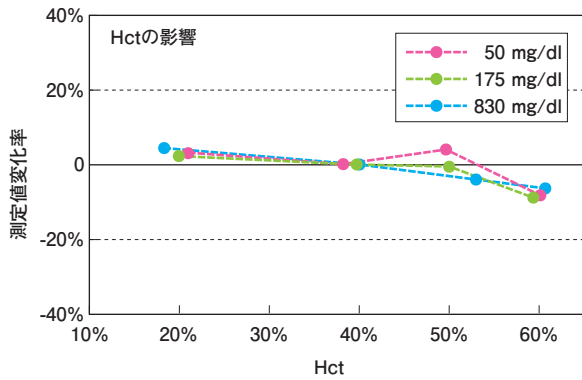


Figure 4 ヘマトクリット値の影響

(Figure 4)。装置の仕様範囲であるヘマトクリット20～60%においては、測定値の変化は±10%以内であることを確認した。

おわりに

アントセンス デュオは、全血1滴のシンプルな測定操作で検査室と同等の検査結果を短時間で提供する、POCT対応の血糖測定機である。性能評価において、基準となるグルコース専用分析装置との高い相関性が確認され、溶存酸素や採血管種、アスコルビン酸など検体の共存物質の影響も受けにくいことから、様々な臨床現場での使用に有用である。また従来機器と比較して、操作補助機能を充実させて操作性向上を実現している。それでも、これまでSMBGを使用してきたユーザにとって、使い勝手の大きく異なる装置の導入には壁があることは否めない。診療に直結する検査データとして、高精度測定の実現と精度管理のコンセプトを活かしつつ、誰が使用しても同様に正しい測定値を提供できる、よりユーザフレンドリーな装置の開発は今後も大きな課題であると考えます。合わせて、院内情報システムとの連携により、血糖検査だけではなく機器管理体制やスムーズな血糖データ管理体制の構築といったトータルソリューションとしての提案を目指していきたい。さらに、世界で急増する糖尿病人口と市場の拡大に合わせて、広くPOCTや高精度血糖測定の需要を見出し、各国の糖尿病検査事情に合わせたグローバル展開を図り、今後の糖尿病ビジネス推進への足掛かりを作っていくことが重要であると考えます。

参考文献

- [1] 湯浅薫, 金子誠, 他, “測定原理の異なる各種血糖POCT対応機器の臨床現場での有用性”, *PRACTICE*, 31-3, 378(2014)
- [2] 厚生労働省医薬品食品局安全対策課, 医薬品・医療機器用具等安全性情報No.206号, (2004)



渋谷 未来

Miku SHIBUYA

株式会社 堀場製作所
経営戦略本部 医用事業戦略室

第4回HORIBA Group IP World Cup Gold Award受賞案件の紹介



HORIBAグループで生まれた数々の独創的な技術や知的財産が、事業の推進力となってきた。技術開発とその成果たる知的財産が、HORIBAブランドの本質的な要素であり、HORIBA Group IP World Cup(Figure 1)は、HORIBA Group is One Companyの精神のもと、事業を牽引する技術・知的財産をグループ全体で賞賛し、次なる成長の起爆剤となる技術・知的財産の創出をさらに奨励していくことを趣旨として創設された。

第4回HORIBA Group IP World Cup*1では、海外を含むHORIBAグループの開発拠点から16件の応募があった。2015年3月27日に第4回HORIBA Group IP World Cupの授賞式が行われ、ホリバ・ジョバンイボン社の「Technical development of automatching in pulsed RF and operating innovation for analyzing organic materials by using ArO plasma giving crucial competitive advantage on new application domains (高周波パルスグロー放電発光分析用オートマッチング技術の開発とArOプラズマを用いた有機試料測定手法の革新がもたらす新規アプリケーションにおける競争優位性)」がGold Awardを受賞した。HORIBAグループを代表する技術として以下に紹介する。

*1：第4回では、2013年7月1日から2014年6月30日の間に創作、出願、論文発表、特許登録、または外部表彰を受賞したなどの知的財産を対象としている。

Gold Award受賞案件の概要

本受賞IPは、rf-GD-OES(GDS)分析装置(Figure 2)等に用いられる発明である。従来からGDS分析装置は、Arプラズマにより試料をスパッタリングし、スパッタされた原子を原子発光させることで、迅速かつ簡単な表面・深さ方向元素分析装置として、幅広く活用されている。本受賞IPは、以下の2つの発明を用いることで、有機層を有する試料の迅速な測定を可能にしている。①試料インピーダンスのマッチングに関する発明②キャリアガスにアルゴンと酸素の混合気体を使用する発明である。

①試料インピーダンスのマッチングに関する発明

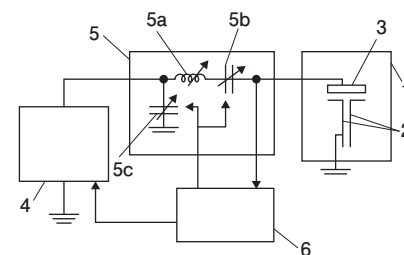
従来から、マッチングボックスが試料系のインピーダンスを最小にするために用いられている。しかし、スパッタ時の試料の熱ダメージの緩和が必要な有機層を測定するため、また深さ方向分解能を向上させるために、電源としてパルス方式を用いた高周波電源を使用する場合、パルスのオン・オフ変化は高速である。この変化に従来のマッチングボックスを使用すると負荷がかかり、実質的に変化に追従することはできなかった。そこで本発明では、Figure 3のようにインピーダンス測定システムを追加することで、プラズマパルスに同期してインピーダンスの測定を行っている。つまり、プラズマがオンのときに測定が



Figure 1 HORIBA Group IP World Cup

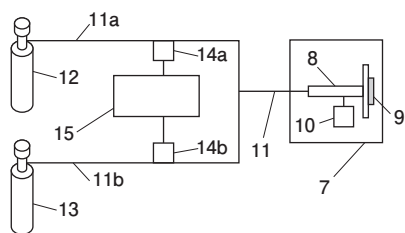


Figure 2 rf-GD-OES(GDS)分析装置



- 1 放電ランプ
- 2 電極
- 3 試料
- 4 高周波電源
- 5 マッチングボックス
- 6 インピーダンス測定システム

Figure 3 ①の発明の放電発光分光分析計概略図



- 7 放電発光分光分析計
- 8 放電発光ランプ
- 9 固体試料
- 10 分光分析計
- 11 キャリアガス供給線
- 12 ガス源 (ArとO₂の混合気)
- 13 ガス源 (純粋Ar)
- 14 流量計
- 15 コントローラ

Figure 4 ②の発明の放電発光分光分析計概略図

行われ、オフのときはオンの値が保持される。意味のある測定値はプラズマがオンの時にしか得られないが、このようにすることで常にオンの値を読み出せて、従来のマッチングボックスでインピーダンスのマッチングを行うことが可能となる。

②キャリアガスにアルゴンと酸素の混合気体を使用する発明

高純度アルゴンプラズマを用いる光学検知式の従来のグロー放電発光分光分析装置(GDS)で、有機層に対するスパッタ速度は一般に20 nm/分未満であり、かつスパッタ時の試料への熱ダメージがある。従来の手法では、厚みのある有機層の分析が非常に難しくなる。今回の発明は、有機層を有する試料の分析のために、Figure 4のようにキャリアガスにアルゴンと酸素(混合気の10質量%以下)の混合気体を採用することで、プラズマ中に酸素ラジカルを発生させ、反応性スパッタを組み合わせられるようになり、従来の高純度アルゴンプラズマに比べてスパッタ速度が上がり、かつ試料ダメージも軽減されるので、有機材料の深さ方向分析が向上された。このように本発明により正確な分析が可能となり、有機層を有する試料において異なる組成からなる連続層の深さ分解能がより一層改善できた。

以上のような本技術の採用により、Li電池の負極、自動車用の金属鋼板、有機光起電性試料、有機電子試料、金属/ガラス/有機物のハイブリッド多層試料などの有機層またはポリマー層を含む試料の分析精度が向上したことで、分析可能な分野が広がり、GDS装置の販売拡充に繋がっている。

- ①特表2013-524471
(US, FR特許取得済み)
- ②特許第5367036号
特許第5427313号
特許第5643892号
(FR特許取得済み)

第4回HORIBA Group IP World Cup受賞者



【Gold Award】

【受賞課題】

高周波パルスグロー放電発光分析用オートマッチング技術の開発とArOプラズマを用いた有機試料測定手法の革新がもたらす新規アプリケーションにおける競争優位性

HORIBA Jobin Yvon SAS

受賞者 Patrick CHAPON, Agnes TEMPEZ, Celia OLIVERO, Olivier ROGERIEUX

株式会社 堀場製作所

受賞者 中村 龍人, 河野 博子, 藤本 明良

【Silver Award】

【受賞課題】ポータブルガス分析計PG-300シリーズ

株式会社 堀場製作所

受賞者 島 充子, 岡 知路, 宮脇大輔, 大倉 友里

【Bronze Award】

【受賞課題】流量制御装置及び流量制御プログラム

株式会社 堀場エステック

受賞者 瀧尻 興太郎, 清水 圭太

【Segment Award】

【受賞課題】騒音低減排ガス混合器

株式会社 堀場製作所

受賞者 熊谷 樹, 吉村 紗矢香, 辻 佳子

【Segment Award】

【受賞課題】血液分析装置及び血液分析方法

株式会社 堀場製作所

受賞者 新堂 尊晃, 伊藤 逸雄

HORIBA World-Wide Network

JAPAN

HORIBA, Ltd.

2, Miyanohigashi, Kisshoin, Minami-ku,
Kyoto 601-8510
Phone : (81)75-313-8121 Fax : (81)75-321-8312

Biwako Factory

1-15-1, Noka, Otsu, Shiga 520-0102
Phone : (81) 77-526-7661 Fax : (81) 77-578-7410

HORIBA Advanced Techno Co., Ltd.

31, Miyanonishi Kisshoin, Minami-ku,
Kyoto 601-8306
Phone : (81)75-321-7184 Fax : (81)75-321-7291

HORIBA STEC, Co., Ltd.

11-5, Kamitoba Hokodate, Minami-ku,
Kyoto 601-8116
Phone : (81)75-693-2300 Fax : (81)75-693-2350

Aso Factory

Torikokogyodanchi, 358-11, Koumaibata, Toriko,
Nishihara-mura, Aso-gun, Kumamoto, 861-2401
Phone : (81)96-279-2921 Fax : (81)96-279-3364

Kyoto Fukuchiyama Technology Center

11-1 Ecotopia Miwa Koaza, Miwa, Fukuchiyama
620-1445
Phone : (81) 773-59-2070 Fax : (81) 773-59-2074

HORIBA TECHNO SERVICE Co., Ltd.

2, Miyanohigashi, Kisshoin, Minami-ku,
Kyoto 601-8305
Phone : (81)75-325-5291 Fax : (81)75-315-9972

BRAZIL

HORIBA Instruments Brasil, Ltda.

Rua: Presbítero Plínio Alves de Souza, 645,
Loteamento Polo Multívias Barro Medeiros,
Jundiá, São Paulo 13212-181
Phone : (55)11-2923-5400 Fax : (55)11-2923-5490

TCA/HORIBA Sistema de Testes Automotivos Ltda.

Rua Goiás 191 Vila Oriental, Diadema, São Paulo,
09941-690
Phone : (55)11-4224-0200 Fax : (55)11-4227-3133

CANADA

HORIBA Canada, Inc.

Unit102, 5555 North Service Road Burlington,
Ontario, L7L 5H7
Phone : (1)905-335-0234 Fax : (1)905-331-2362

London Office

347 Consortium Court, London, Ontario, N6E 2S8
Phone : (1)519-668-6920 Fax : (1)519-668-8437

U.S.A.

HORIBA International Corporated

9755 Research Drive, Irvine, CA 92618
Phone : (1)949-250-4811 Fax : (1)949-250-0924

HORIBA Instruments Incorporation

9755 Research Drive, Irvine, CA 92618
Phone : (1)949-250-4811 Fax : (1)949-250-0924

Albany Office

Suite (04), 58 Clifton Country Road, Clifton Park, NY 12065
Phone : (1)-518-331-1371

Alvin TX Office

5318 West Farm to Market 517 Road, Alvin, TX 77511
Phone : (1)-281-482-4334 Fax : (1)-281-614-0303

Austin Office

9701 Dessau Road, Suite 605, Austin, TX 78754
Phone : (1)512-836-9560 Fax : (1)512-836-8054

Chicago Office

1725 Roosevelt Road #115, West Chicago, IL 90185
Phone : (1)630-562-2298 Fax : (1)630-562-2324

Edison Office

3880 Park Avenue, Edison, NJ 08820
Phone : (1)732-494-8660 Fax : (1)732-549-5125

Houston Office

240 Spring Hills Drive, Suite 410, Spring, TX 77386
Phone : (1)281-367-7422 Fax : (1)281-367-7423

New Hampshire Office

315 Derry Road, Suite 13 Hudson, NH 03051
Phone : (1)603-886-4167 Fax : (1)603-886-4267

Portland Office

10110 South West Nimbus Avenue, Suite B-11,
Portland, OR 97223
Phone : (1)503-624-9767 Fax : (1)503-968-3236

Reno Office

605 Spice Island Drive, #5, Sparks, NV 89431
Phone : (1)775-358-2332 Fax : (1)775-358-0434

Santa Clara Office

3265 Scott Boulevard, Santa Clara, CA 95054
Phone : (1)408-730-4772 Fax : (1)408-730-8975

AnnArbor Facility

5900 Hines Drive, Ann Arbor, MI 48108
Phone : (1)734-213-6555 Fax : (1)734-213-6525

Troy Facility

2890 John R Road, Troy, MI 48083
Phone : (1)248-689-9000 Fax : (1)248-689-8578

AUSTRIA

HORIBA (Austria) GmbH

Kaplanstrass 5, A-3430 Tulln
Phone : (43)2272-65225 Fax : (43)2272-65230

BELGIUM

HORIBA ABX SAS

Belgium Office
Luchthavenlei 7A, 2100 Deurne
Phone : (32)3-281-49-08 Fax : (32)3-281-65-04

HORIBA Europe GmbH

Antwerp Office
Duwijkstraat 17, 2500 Lier
Phone : (32)3-281-57-92 Fax : (32)3-230-06-95

CZECH REPUBLIC

HORIBA Czech

Prague Office
Prumyslova 1306/7, 10200, Praha 10
Phone : (420)246-039-265

Olomouc Factory

Zeleznici 512/7, 772 00 Olomouc
Phone : (420)588-118-365 Fax : (420)585-310-725

FRANCE

HORIBA ABX SAS

Parc Euromédecine, rue du Caduce, BP7290, 34184
Montpellier Cedex 4
Phone : 33(0)4-67-14-15-16 Fax : 33(0)4-67-14-15-17

HORIBA France Sarl

12, Avenue des Tropiques Hightec Sud, 91955
Les Ulis
Phone : (33)1-69-29-96-23 Fax : (33)1-69-29-95-77

Grenoble Office

BUROCLUB 2 Av de Vignate, Gieres 38610
Phone : (33)4-76-63-49-15 Fax : (33)4-76-54-03-99

HORIBA Jobin Yvon SAS

16-18 rue du Canal, 91165 Longjumeau Cedex
Phone : (33)1-64-54-13-00 Fax : (33)1-69-09-07-21

Villeneuve d'Ascq Office

231 rue de Lille, 59650 Villeneuve d'Ascq
Phone : (33)3-20-59-18-00 Fax : (33)3-20-59-18-08

HORIBA Europe Research Center

Avenue de la Vauve - Passage Jobin Yvon CS
45002 - 91120 Palaiseau
Phone : (33)1-69-74-72-00 Fax : (33)1-69-31-32-20

GERMANY

HORIBA Europe Automation Division GmbH

Zabergaeu Strasse 3, 73765 Neuhausen
Phone : (49)7158-933-300 Fax : (49)7158-933-399

HORIBA Europe GmbH

Hans Mess Strasse 6, 61440 Oberursel
Phone : (49)6172-1396-0 Fax : (49)6172-1373-85

Berlin Office

Fichte Strasse 32, 10967 Berlin
Phone : (49)30-61625581 Fax : (49)30-61625584

Darmstadt Office

Landwehr Strasse 55, 64293, Darmstadt
Phone : (49)6151-5000-0 Fax : (49)6151-5000-3865

Dresden Office

Zur Wetterwarte 10, Haus 109, 01109 Dresden
Phone : (49)351-8896807 Fax : (49)351-8896808

Hanover Office

Bayern Strasse 29, 30855 Langenhagen
Phone : (49)511-7410-95 Fax : (49)511-7410-53

Korschenbroich Office

Friedrich Ebert Strasse 9-11, 41352 Korschenbroich
Phone : (49)2161-47537-0

Leichlingen Office

Julius Kronenberg Strasse 9, 42799 Leichlingen
Phone : (49)2175-8978-0 Fax : (49)2175-897850

Munich Office

Schleißheimer strasse 253, 80809 Munich
Phone : (49)89-2444-779-0 Fax : (49)89-2444-779-10

Potsdam Office

Dennis Gabor Strasse 2, 14469 Potsdam
Phone : (49)3316-4900-70 Fax : (49)3316-4900-74

Stuttgart Office (Boeblingen)

Hans Klemm Strasse 56, 71034 Boeblingen
Phone : (49)7031-677-9440 Fax : (49)7031-677-9450

Stuttgart Office (Neuhausen)

Zabergaeu Strasse 2, 73765 Neuhausen
Phone : (49)7158-933-800 Fax : (49)7158-933-899

Wolfsburg Office

John - F - Kennedy - Allee 64 38444 Wolfsburg
Phone : (49)5361-27648-11 Fax : (49)5361-27648-24

HORIBA Jobin Yvon GmbH

Haupt Strasse 1* 82008 Unterhaching
Phone : (49)89-46-23-17-0 Fax : (49)89-46-23-17-99

Bensheim Office

Neuhof strasse 9, 64625, Bensheim
Phone : (49)89-62-51-84-750 Fax : (49)89-62-51-84-7520

ITALY

HORIBA Italy SRL

Via Luca Gauroico 209, 00143 Roma
Phone : (39)6-51-59-22-1 Fax : (39)6-51-96-43-34

Milano Office

Via Cesare Pavese, 19 20090 Opera Milano
Phone : (39)2-57-60-30-50 Fax : (39)2-57-60-08-76

Torino Office

Strada, Torino 43/45, 10043 Orbassano, Torino
Phone : (39)11-904-0601 Fax : (39)11-900-0448

HORIBA ABX SAS

Italy Office
Via Le Luca Gauroico 209/211, 00143 Roma
Phone : (39)6-51-59-22-1 Fax : (39)6-51-96-43-34

NETHERLANDS

HORIBA Europe GmbH

Netherlands Office
Science Park Eindhoven, 5080 (Industrial park
"Ekkersrijf") 5692 EA Son
Phone : (31)40-2900240 Fax : (31)40-2900624

POLAND

HORIBA ABX Sp. z o. o.

Wal Miedzieszynski 598 - 03 994 Warszawa
Phone : (48)22-673-2022 Fax : (48)22-673-2026

PORTUGAL

HORIBA ABX SAS

Portugal Office
Alfrapark Estrada de Alfragide 67, Edificio
F - Piso 0 Sul, 2610-008 Amadora
Phone : (35)12-14-72-17-70 Fax : (35)12-14-72-17-89

ROMANIA

HORIBA (Austria) GmbH

Romania Office
Pitesti, B-dul Republicii Nr. 38, Bloc 2 IRTA, Scara A,
Etaj 3, Ap.11 Judetul Arges 110011 Pitesti
Phone : (40)348-807117 Fax : (40)348-807118

RUSSIA

HORIBA OOO

Altufievskoe shosse, 13, building 5, 127106, Moscow
Phone : (7)495-221-87-71 Fax : (7)495-221-87-68

SPAIN

HORIBA ABX SAS

Spain Office
Avenida Caidos de la Division Azul 16, 28016 Madrid
Phone : (34)91-353-30-10 Fax : (34)91-353-30-11

SWEDEN

HORIBA Europe GmbH

Sweden Office (Göteborg)
Grimboasen 10 A, S-417 49 Gothenburg
Phone : (46)31-644268 Fax : (46)31-644269

Sweden Office (Södertälje)

Sydhamnsvagen 55-57, 151 38 Södertälje
Phone : (46)8-550-80701 Fax : (46)8-550-80567

TURKEY

HORIBA Europe GmbH

Istanbul Office
Küçükbakkalköy Mah. Kayaşdağı Cad., Flora
Residence No:3/2504, 34750
Ataşehir/Istanbul
Phone : (90)216-572-1166 Fax : (90)216-572-1167

U.K.

HORIBA UK Ltd.

2 Dalston Gardens, Stanmore, Middx HA7 1BQ
Phone : (44)208-204-8142 Fax : (44)208-204-6142

Northampton Office

Kyoto Close, Moulton Park, Northampton, NN3 6FL
Phone : (44)1604-542-500 Fax : (44)1604-542-699

HORIBA Jobin Yvon IBH Ltd.

Skypark 5, level 1, The Clydeway Centre, 45
Finnieston Street, Glasgow G3 8JU
Phone : (44)141-229-67-89 Fax : (44)141-229-67-90

HORIBA Test Automation Ltd.

Teme House, Whittington Hall, Whittington Road
Worcester, WR5 2RY
Phone : (44)1905-359359 Fax : (44)1905-359332

HORIBA World-Wide Network

CHINA

Beijing HORIBA METRON Instruments Co., Ltd.

Chaoyang District, Bei Yuan Road 40, Beijing
Phone : (86)10-8492-9402 Fax : (86)10-8492-7216

HORIBA INSTRUMENTS (SHANGHAI) CO., Ltd.

No.200, Taitao Road, Anting Town, Jiading District, Shanghai 201814
Phone : (86)21-6952-2835 Fax : (86)21-6952-2823

HORIBA (China) Trading Co., Ltd.

Unit D, 1 Floor, Building A, Synnex International Park, 1068 West Tianshan Road, Shanghai, 200335
Phone : (86)21-6289-6060 Fax : (86)21-6289-5553

Beijing Office

12F, Metropolis Tower, No. 2, Haidian Dong 3 street Beijing 100080
Phone : (86)10-8567-9966 Fax : (86)10-8567-9066

Guangzhou Office

Room 1611/1612, Goldlion Digital Network Center, 138 Tiyu Road East, Guangzhou 510620
Phone : (86)20-3878-1883 Fax : (86)20-3878-1810

Shanghai Service Center

Room 303, No.84, Lane887, Zu-Chong-Zhi Road, Zhangjiang Hi-tech Park, Shanghai, 201203
Phone : (86)21-5131-7150 Fax : (86)21-5131-7660

Shanghai Technical Center

No.200, Taitao Road, Anting Town, Jiading District, Shanghai, 201814
Phone : (86)21-6289-6060 Fax : (86)21-6289-5553

INDIA

HORIBA India Private Ltd.

246, Okhla Industrial Estate, Phase 3, New Delhi, 110020
Phone : (91)11-4669-5001/(91)11-4646-5000

Fax : (91)11-4669-5010/(91)11-4646-5020

Bangalore Office

Kamadhenu, No.17/1 - 32, Bannerghatta Road, Audugodi, Bangalore - 560030
Phone : (91)80- 22210071

Chennai office

The ground floor New No. 41, Old No. 15/3, Velachery Road, Little Mount, Saidapet, Chennai - 600015
Phone : +(91)-44-42077899

Pune Office

502, 5 Floor, Purushottam Plaza, Baner Road, Baner, Pune - 411045
Phone : (91)20-40766000 Fax : (91)20-40766010

Haridwar Factory

Plot No. 26, sector-7, IIE, Sidcul, Uttarakhand 249403
Phone : (91)-1334-239139

INDONESIA

PT HORIBA Indonesia

JL. Jalur Sutera Blok 20A, No. 16-17, Kel. Kunciran, Kec. Pinang Tangerang 15144
Phone : (62)21-3044-8525 Fax : (62)21-3044-8521

KOREA

HORIBA Automotive Test Systems Ltd.

Room #906, World Meridian Venture Centre 1, 254, Beotkot-Ro, Geumcheon-Gu, Seoul, 153-781
Phone : (82)2-562-7706 Fax : (82)2-562-7630

HORIBA KOREA Ltd.

202-501, Bucheon Techno Park, 388, Songnae-Daero, Wonmi-Gu, Bucheon-Si Gyunggi-Do, 420-831
Phone : (82)32-621-0100 Fax : (82)32-621-0105

Seoul Office

10, Dogok-Ro 6-Gil, Gangnam-Gu, Seoul, 135-860
Phone : (82)2-753-7911 Fax : (82)2-756-4972

Suwon Office

D2f Hae Sung Building 107-5 Yuljeon-Ro, Jangan-Gu, Suwon-Si Gyeonggi-Do, 440-825
Phone : (82)31-296-7911 Fax : (82)31-296-7913

Ulsan Office

601, Kaya Building, 93, Sinjeong 3 Dong, Nam-Gu, Ulsan
Phone : (82)52-275-0122 Fax : (82)52-276-0136

HORIBA STEC KOREA, Ltd.

110, Suntech-City, 474, Dunchon-daero, Jungwon-Gu, Seongnam, Gyeonggi-Do
Phone : (82)31-777-2277 Fax : (82)31-777-2288

SINGAPORE

HORIBA Instruments (Singapore) Pte. Ltd.

3 Changi Business Park Vista #01-01 Akzonobel House, Singapore, 486051
Phone : (65)6-745-8300 Fax : (65)6-745-8155

West Office

83 Science Park Drive #02-02A, The Curie Singapore 118258
Phone : (65)6-908-9660

TAIWAN

HORIBA Taiwan, Inc.

3 Floor, No.18, Ln. 676, Zhonghua Road, Zhubei, Hsinchu country 302
Phone : (886)3-656-1160 Fax : (886)3-656-8231

Tainan Office

1 Floor, No.117, Chenggong Road, Shanhua, Township Tainan country 741
Phone : (886)6-583-4592 Fax : (886)6-583-2409

THAILAND

HORIBA (Thailand) Ltd.

393, 395, 397, 399, 401, 403 Latyah Road, Somdetchaopraya, Klongsan, Bangkok 10600
Phone : (66)2-861-59-95 Fax : (66)2-861-52-00

VIETNAM

HORIBA Instruments (Singapore) Pte Ltd.

Hanoi Office

Unit 10, 4 Floor, CMC tower, Duy Tan Street, Dich Vong Hau Ward, Cau Giay, Hanoi
Phone : (84)4-3795-8552 Fax : (84)4-3795-8553

Readout HORIBA Technical Reports April 2015 No.44

発行日 2015年3月31日
発行人 足立 正之
発行元 株式会社 堀場製作所
〒601-8510 京都市南区吉祥院宮の東町2番地
<http://www.horiba.com/jp/publications/readout/>



DTP・製版・印刷・製本

株式会社 写真化学

<Readout編集委員会>

委員長	足立 正之
副委員長	松田 耕一郎
編集委員	齋藤 憲祐, 杉山 庸子, 今井 恵子
編集局	関 秀世

お問い合わせ先

株式会社 堀場製作所 開発本部 開発企画センター
Tel:075-325-5036 Fax:075-325-5192
e-mail:readout@horiba.co.jp

HORIBA

Explore the future



この印刷物は、EPAのシルバー基準に適合し、地球環境負荷に配慮した印刷方法にて作成されています。EPAの「環境保護印刷推進協議会」
<http://www.e3psu.com>