

自動白血球分類結果の実地診療への反映 Practical Use of Automated White Cell Differential

巽 典之* 津田 泉* 田窪 孝行* 日野 雅之*

(* 大阪市立大学医学部)

要旨

白血球の自動分類は3分類から始まり、現在、臨床検査室では5分類が使われている。白血球の自動分類は、顕微鏡を使って本当に形態学的に異常がある細胞を見つけ出す際のスクリーニング手段であると認識されてきた。3分類は急性細菌感染症の診断に、一方、5分類は他の炎症の診断にも有効である。新しい血液分析装置では、血液学的な試験とC反応性蛋白試験の両方を同時に行い、感染症の診断が素早くできる。

Abstract

Automated white cell differential was started from 3-part differential, and now 5-part differential is used in laboratories. The automated white cell differential has been recognized to be useful for screening abnormal samples that need further microscopic differential find actual morphological abnormalities. The 3-part differential is useful for diagnosing acute bacterial infection and the 5-part one is useful for diagnosing other inflammation as well. New hematology analyzers can provide hematological data and can assay C-reactive protein at the same time. These analyzers make possible diagnosis of inflammation easier than before.

1. はじめに

血液検査は尿検査と並んで日常診療の基本検査であることは、臨床医なら誰も否定しないであろう。血液検査と言えば「全血算(complete blood count : CBC)」を一般的に指すが、このCBCも自動計測が始まった頃には赤血球数と白血球数測定のみを指していた。次いでヘマトクリット・ヘモグロビン測定が加わり、技術的進歩の成果としてそれに血小板数測定が加わったのがこれまでの歴史である。自動白血球分類が簡単に行えるようになってからは、臨床医は血球数・ヘマトクリット・ヘモグロビンだけでなく白血球分類をも必須の検査項目とするように変わってきた。そこで今回はその変貌の歴史と自動白血球分類の臨床的重要性を記載する。

2. 血液像検査の歴史的背景

末梢白血球分画には形態の異なる種々の細胞が混在していることを見いだしたのはエールリッヒであり、それは今から約100年以上も昔のことである¹⁾。

当時すでに多形核好中球や好塩基球などの記載がなさ

れており、20世紀に入ってからでは白血球分類は敗血症、腹膜炎、内蔵破裂などの患者に対して専ら重用されていた。

多くの歴史的記載の中でよく知られているのがGibson chartと呼ばれるもので、これが白血球の臨床的意義を認識させた最初の分類法であると思われる。ここでは白血球数1万/ μl 、好中球比率75%を基準とし、その5%増のレベルをもって患者自身がコントロールできない炎症があると判断していた(図1)。

Arnethは分葉度が白血球の成熟と機能に関係があると考え、好中球分葉度でもってクラス1(1葉)~クラス5(5葉以上)に分け、通常成人では1葉5%、2葉35%、3葉41%、4葉17%、5葉以上2%であることを報告した(図2)²⁾。この方法は時間のかかる分析法であって実用的でなかったものの、分葉指数の決定と、ビタミンB₁₂と葉酸欠乏症に対する形態学的診断の基礎を築いたものとして注目に値する。

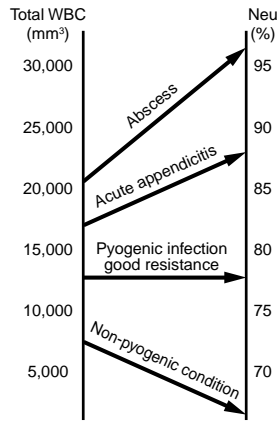


図1 疾患による白血球数と好中球比率の変化 (Gibson chart)
The change of leukocyte count and neutrophils ratio by the disease (Gibson chart)

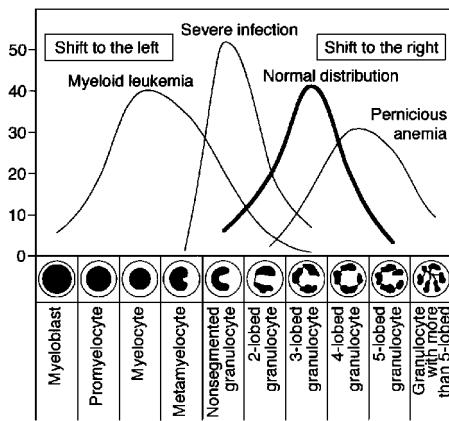


図2 Arnethの正常および各種疾患における分葉度の異なる好中球の分布
The distribution of neutrophils in which the degree of lobation differs in various diseases

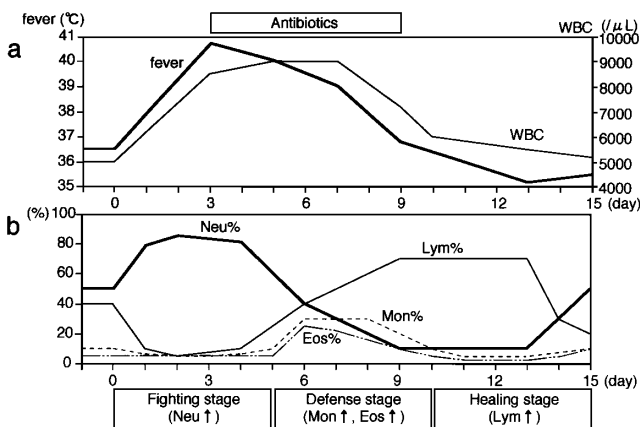


図3 炎症反応時の体温、白血球数の推移 (a) と Schilling による白血球分布変化 (b)
The transition of body temperature and WBC counts (a), and change of WBC distribution as inflammatory reaction is happening

他方、Schilling は幼若好中球の分布に関心を示し、好中球分布の悪性貧血での(変性性)右方推移や炎症時の左方推移を提唱しただけでなく、後骨髄球、桿状好中球、分葉好中球などの分類や中毒顆粒の記載を行っている³⁾。わが国でよく知られているのはSchillingの炎症反応時の白血球分布変化図である(図3)⁴⁾。ここでは炎症を闘争相(好中球増多期)、防衛相(単球・好酸球・好塩基球増多期)、治癒相(リンパ球増多期)の3期に分け、細胞分画の変化を詳細に記述しており、この推移を知っておくことは科学の進歩した現在においても実地診療の場において最良の方法である。

3. 白血球分類は本当に必要か？

炎症は日常診療で遭遇する疾患のなかでも最も多い。細菌性炎症の時に白血球数が増える。この増加の原因は好中球の動員・増加であり、ウイルス性炎症では白血球数が増加しないか、あるいは減少する。さらに炎症だけではなく、白血病やアレルギー反応のときにも白血球数が増加する。このような場合に臨床的に必須なのが白血球分類である⁵⁾。

白血球の形態学的分類法はギムザ染色が完成されていらい長きにわたり利用されてきており、顕微鏡の白血球分類に対する臨床医の信頼は絶大である。しかしながら、顕微鏡を扱う必要性のあること、細胞分類の経験が測定結果に影響を及ぼすこと、分析に時間と手間がかかること、分析細胞数が少ないため計測誤差が大きいことなどから臨床医自ら検査を実施することは少ない。そのため簡単、迅速、精密に測定できる自動白血球分類の開発が望まれてきた。

形態分析を踏襲する方法として、従来の顕微鏡で得られる細胞像を画像コンピュータ解析で分類しようと試みられたこともあるが、残念ながら処理速度の遅さ、分析細胞数の少なさ、そして分析装置の価格の高さのために普及しないままに市場が萎縮してしまっている。現在の自動白血球分類の主流となっているのは血球分析装置(計数器)で同時解析できる電気的ないし電子光学的自動分類法であり、それは3-part diff(3分画法)と5-part diff(5分画法)に大別される。

3.1 CBC + 3-part diffをどう使いこなすか？

3-part diffは、白血球の容積を電気的に捉え、サイズにより小(リンパ球)・中(単球・好酸球・好塩基球)・大(好中球)3つの白血球群に分けるものである。単球はギムザ染色の場合の大きさとは異なり中分画に入る⁶⁾。本法の特徴は、原理が簡単のため装置をコンパクトにまとめ得ること、試薬数が少なく維持経費が安いこと、好中球増加を5分画法よりも的確・精密に検出できることなどである。急性炎症を迅速・確実に捉えたい緊急・

外来検査室や、病棟や手術場付属の小検査室向きで実用的である。

検体はEDTA血で、操作は非常に簡単であり経験を必要としない。ボタンを押してから2分以内にCBCと白血球3分類の結果を得ることができる。データのプリントアウトには、白血球3分類図(粒度分類)が描出される。この図は、見慣れると白血球分類の異常を視覚的に容易に判定できるようになる(図4-a,b)。小児などで充分量の検体が得られない時には、微量測定モードを利用して測定することができる。

炎症の際には、細菌性(白血球数増多+好中球比率増多+CRP高値)かウイルス性(白血球数正常~減少+リンパ球増多+CRP正常~高値)か、膠原病に伴うものか(白血球数正常+CRPやや高値)を鑑別するには、CBCと3分画とCRPを上手く使い分けることで達成できる。

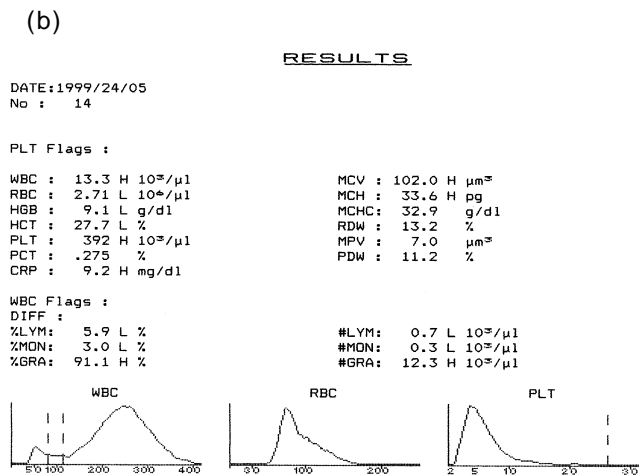
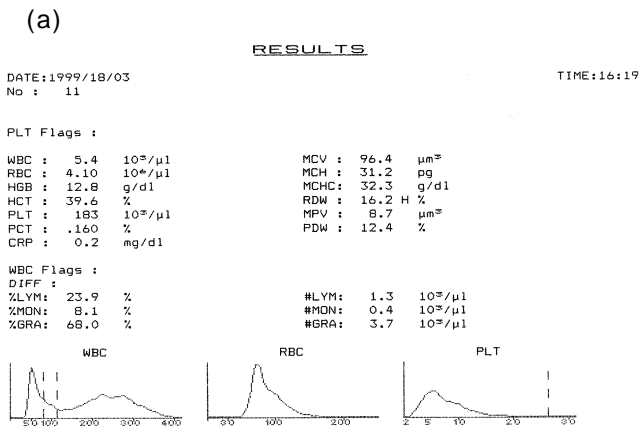


図4 貧血症患者の白血球3分類測定例
(a) : 正常検体, (b) : 異常検体
(堀場製作所製 自動血球計数 CRP 測定装置 LC-170CRP により測定)
3-part differential WBC analysis example of the anemia patient, (a)normal, (b)abnormal (Measured by Horiba Automated Blood Cell Count and C-reactive Protein Measuring Analyzer LC-170 CRP)

3.2 CBC + 5-part diffをどう使いこなすか?

5分画法は、好中球・リンパ球・単球・好酸球・好塩基球の5種の細胞比率(%)を正確・精密に測定できることから、顕微鏡法の結果とほぼ同じ臨床的意義を持つことになる⁷⁾。

試料はEDTA血であり、分析速度は3分画法と同じ程度である。白血球などの異常をその図から発見するには経験が必要であるが、プリントアウトされる白血球分類スキャッタグラムは視覚的判定の利便性がある(図5-a,b)。

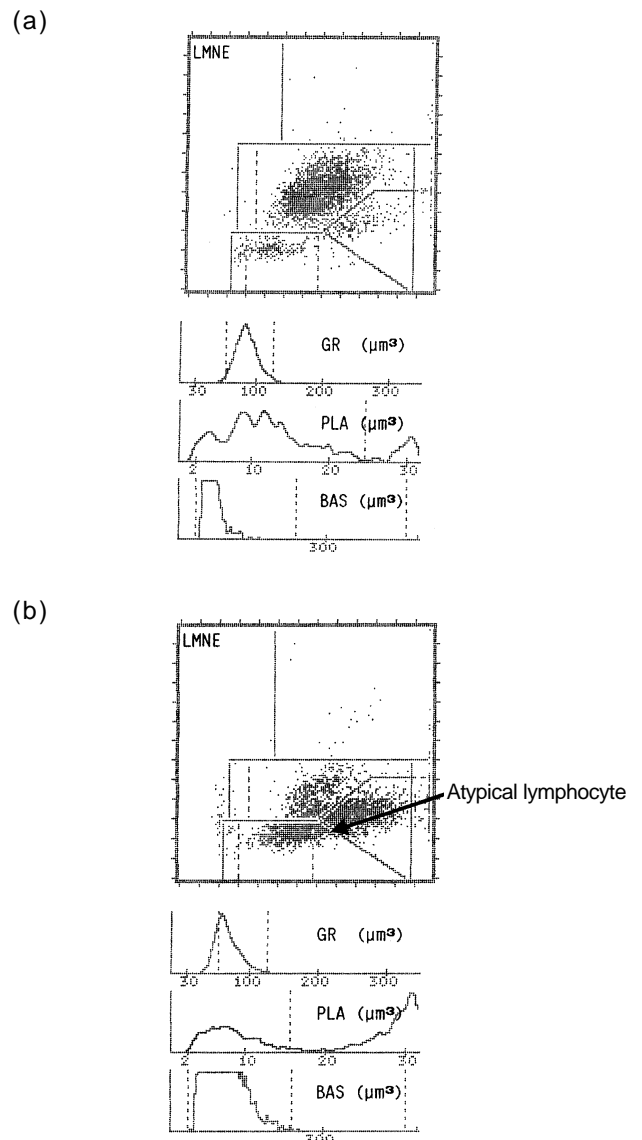


図5 貧血症患者の白血球5分類測定例
(a) : 正常検体, (b) : 異常検体
(ABX社製 自動血球計数装置 Pentra 120 Retic により測定)
5-part differential WBC analysis example of the anemia patient, (a)normal, (b)abnormal (Measured by ABX Pentra 120 Retic Hematology Analyzer)

ただ、装置が大きい、試薬数が多い、機器初期価格と維持費が高い、微妙な電氣的・光學的調整(校正)が必要なので機器管理に専任検査技師が必要とされるなどが検査室の負担となる。

上記の説明で臨床医にとって特に疑問に思われるのは、白血病などの異常細胞をきちんと把握できるのかどうかであろう。これは3分画法と5分画法に共通する課題であって、何れの機種も白血病細胞であると正確に同定することはできない。その代わり内蔵コンピュータの判断で異常細胞の存在が疑われるときにはその出現を警告メッセージとして(表1)画面上に出すように設計されている。この警告メッセージを分析目標として顕微鏡法で再検査することで血液学的異常検体の見逃しを最小限に減らすことができる。分析細胞数の多さ、すなわち精密性の高さは本分類法の長所の一つである。

表1 自動血球計数装置 VEGA Retic に表示されるメッセージ一覧
Message table of VEGA Retic

Pit	Ret
Thrombocytosis	Immatures
Thrombopenia	NRBC
Microcytosis	Reticulocytosis
Small cell	WBC

WBC	RGB
Leukocytosis	Erythrocytosis
Leukopenia	Cold agglutinin
Lymphocytosis	Anemia
Neutrophilia	Microcytosis
Eosinophilia	Hypochromia
Myelemia	Poikilocytosis
Largeimmature cell	Pancytopenia
Atypic,lymphocyto	
Left shift	
Nucleated RBC	
Monocytosis	
Basophilia	
Pancytopenia	

4. おわりに

健康保険経済の逼迫により国家医療費が削減され、医療機関では大型検査室よりも検査経済効率の優れた小型検査室ないし小型・迅速検査型、いわゆるPOCT(point-of-care testing)の必然性が現在大いに高まりつつある。国際的にみると、小病院向けないしは発展途上国では経済的なCBC + 3分類の装置が、大～中病院や検査センターや西欧の先進国ではCBC + 5分類の装置が市場の

中心を占めている。医療業界でも現在の社会のニーズに合った質の高い製品の安定供給が、製品の市場占有率を大きく支配するであろう。

文献

- Ehrlich P (1891) Histologie und Klinik des Blute, von August Hirschwald, Berlin.
- Arneth J (1904) Die Neutrophili weisser Blutkörperchen bei Infections Krankheiten. G. Fisher, Jena.
- Schilling V (1933) Das Blutbild und Seine Klinische Verwertung. von Gustav Fisher, Jena.
- 金井泉, 金井正光(1978)。臨床検査法提要, 改訂 第28版, 金原出版(東京)。1978.V-51.
- 巽 典之ほか(1991)。自動血球計数の基礎知識, 厚生社(大阪)。3-18.
- 津田 泉, 瀬戸口一恵, 巽 典之。自動血球計数装置 CL-114 によって得られる白血球粒度分布ヒストグラムの基礎的検討, JJCLA。14: 100-103, 1989.
- 津田 泉, 川合清毅, 巽 典之。自動血球計数装置 VEGA の基礎的検討, JJCLA。22: 162-168, 1997.



巽 典之

Noriyuki TATSUMI, MD

大阪市立大学 医学部
臨床検査医学教室
教授 医学博士

津田 泉

Izumi TSUDA

大阪市立大学 医学部
臨床検査医学教室

田窪 孝行

Takayuki TAKUBO, MD

大阪市立大学 医学部
臨床検査医学教室
助教授 医学博士

日野 雅之

Masayuki HINO, MD

大阪市立大学 医学部
臨床検査医学教室
助教授 医学博士