

第18回日赤検査学術大会 学術セミナー記録(2)

血液疾患を総合的に捉えるための見方・考え方 そしてその必要性

大畑 雅彦

静岡赤十字病院 検査部

【はじめに】

様々な疾患の診断や経過観察において診療科と検査部門との密接な連携の必要性は言うまでもなく、さらに血液疾患診療を通じての血液内科/血液内科医と検査部とは、診断・治療、また治療後の評価も含めて深い関わりを持つ。

血液疾患を検査室にて見つけ出すには“血液疾患を疑う”ことと検査室側の工夫が重要である。多くの場合、検査機器の特性を活用し、検査システムとの連携から効率的な運用をそれぞれの施設で構築している。当院では2005年、電子カルテ化に伴う輸血システムの構築(患者認証も含む)を機にテクノラボ社と共同開発した血液検査システム：Clinical Laboratory Support System and Hematology Database：CLASSY-HEADを構築し運用している。使い手のニーズに沿った“使い勝手のよい検査システム”の構築は血液疾患を疑った時、さらに病態の変化を察知し臨床医へのコンタクトをすべき時など、必要なデータを欲しいままに使い手の思考系にストレスを感じることなく入手でき、例えば突然の臨床医からのコンサルテーションにも対応可能である。総合的に捉える≒統合化≒検査データの一元化は良いシステムを構築する上でのkey pointである。

ここでは、システム構築と臨床支援の視点から血液疾患の総合的≒統合的なアプローチ(見方・考え方)を考えてみたい。

【CLASSY-HEADの紹介】

一般的な血算、血液像、凝固検査では、種々の血液疾患を認識し、さらに関連項目より経過観察ができるよう時系列結果画面構成を工夫している。加えて、外注検査結果とのリン

ク、骨髓検査履歴、さらに細胞表面形質の結果や染色体/遺伝子検査結果も統合的に参照できるようにした。同一患者の骨髓検査履歴も含め、データベース機能による様々な検索が可能となっている。

2010年5月、検体系検査室をワンフロア化するなど検査室の再構築を行なった。システムに関しても細菌検査及び生理検査室を除く検体系検査室をテクノラボ社に統一した。システムの名称も“組織の再構築(再編成)”を優先した：priority reorganization”という意味も含めCLASSY Pro2010とした。

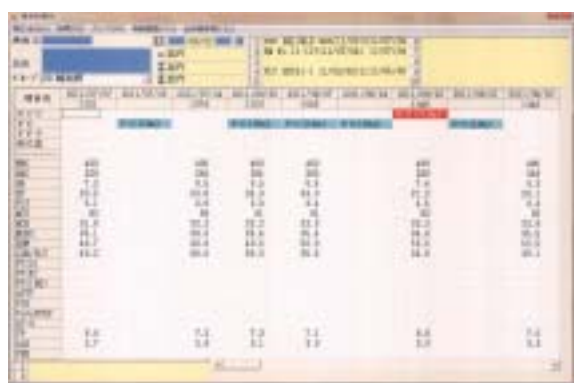


【CLASSY：XE-2100】



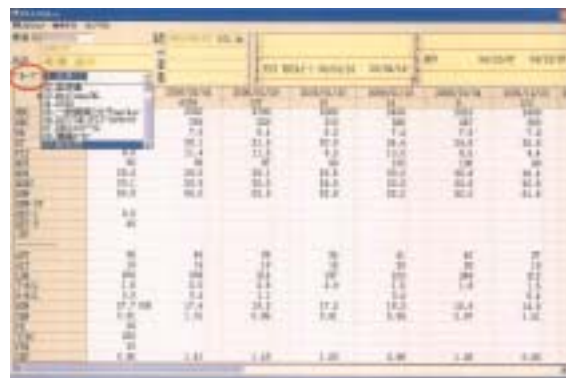
血球計数器(XE-2100:sysmex社)のリアルタイムチェック画面を示す。血小板数が前回値に比し増加している(2.6万→5.1万)。本例は検査前々日に濃厚血小板製剤を10単位輸血していることが、最新輸血履歴で確認できる。輸血履歴は血小板のみならず、濃厚赤血球製剤輸血時ではHb値が理論値通りの増加を示すか等、血球計数器担当技師の無駄な再検を軽減できる。

この画面上で検査結果確定の位置にも特別なこだわりを持ってレイアウトした。血液疾患などの疾患情報を見て、今回値と前回値をチェックし、DIFF及びIMスキュタグラム、さらにRBCとPLTヒストグラムも確認した上で“確定”を押せる位置に配置した。この画面は当直/日直での運用で、最下段に血液像作成指示のメッセージを表示している。これは目視依頼の標本作製忘れを防止する試みでもある。



前述した輸血履歴は時系列データにも直接リンクしており、輸血情報、製剤種類などに関連する検査項目の推移が一目で把握できるようにしている。これは、輸血検査システムと検体系検査システムが同一メーカーである背景も重要であり、業務の効率化や病態把握の上からもシステム構築時に今や強く要望すべき内容でもある。

また疾患情報は、血小板数が10万以下の時には塗抹標本にてEDTAによる血小板凝集を確認するが、その所見は随時観察者により登録される。当院の入力ルールとしては、“PLT EDTA(-)または(+) 西暦年/月/日”で、システム上では入力者もログイン時に登録される。



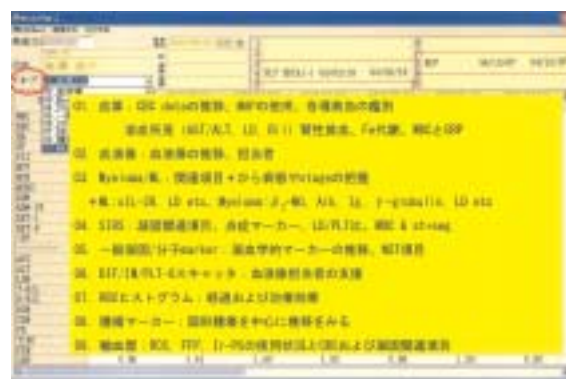
感染情報(HIV,HCV,HBV,ATLA など)は分析器からの結果を、血液培養の結果に関しては細菌検査室の血液培養陽性所見を入力したタイミングで随時最新情報を取り込んでいく。血液培養所見の情報は後述するがSIRS:全身性炎症反応症候群の病態把握において極めて重要である。ここに示した症例は、HCV陽性症例である。

肝生検のstaging scoreと臨床病理学的所見の対比
(C型慢性肝障害症例)

Staging	n	Age (yr.)	PLT ($\times 10^9/\mu\text{l}$)	cho-E+ (IU)
1	8	43.7 \pm 8.1	18.9 \pm 3.7	8341 \pm 1549
2	30	50.7 \pm 9.8	18.1 \pm 5.3	7635 \pm 1654
3	8	60.6 \pm 4.6	11.4 \pm 4.1	6290 \pm 1787
4	2	68.0 \pm 7.1	9.7 \pm 0.1	4048 \pm 286

Age: 1 vs 3, 1 vs 4, p<0.05. PLT: 1 vs 3, 2 vs 3, p<0.05.

HCV 症例では血小板数減少の程度と病態は極めて良く相関する。ここでは肝生検でのstaging scoreと年齢, コリンエステラーゼ値と血小板数を対比して示している。HCV感染後、年齢とともに血小板数とコリンエステラーゼ値が低下し、肝生検所見も肝実質の線維化が進行する様子が判る。血小板数が10万以下の症例では、肝硬変への移行が示唆され、感染症の情報は無駄な再検を軽減する上でも役立つ。





当院の時系列データ構成を紹介する.“血液疾患を疑う”,“血液疾患を見つける”為の工夫は時系列データにあると言っても過言ではない.一般的な血液疾患を抽出する診断ロジックはシステム上に構築しているが,リアルタイムチェックで見出した症例の診断確度の検証はここに紹介する時系列データを活用することでさらに高まる.血液検査室で主に使用するのは時系列のグループ 01.血算から09.輸血歴の9グループで順に各々の目的を解説する.

01. 血算：

CBCデータの推移や製剤使用の有無(製剤使用による理論値ごおりの増加確認),各種貧血の鑑別(溶血性貧血:AST/ALT,LD,Bil,腎性貧血:BUN,cre)が可能である.また鉄代謝(Fe,TIBC,Ferritin)に網赤血球(Reti)絶対数を合わせて検討することにより“MDSを疑う”症例群を抽出でき,さらにIPFの高値例はその可能性が高い.他に白血球及び血小板数とCRPを同一画面にすることにより,後述するSIRS画面との連携もとれる.

02. 血液像：

血液像の推移，観察者(担当者)が明確にでき，結果に対する責任が増すと考えている。

03. SIRS :

SIRS の診断項目はバイタルが主体で、臨床検査では WBC 数と桿状核球以上の幼若顆粒球数のみである。前述した血液像で血液検

査関連は把握できるが、SIRS の時系列画面では WBC 数、杆状核球と分葉核球を提示している（左方移動の程度は十分に把握できる）。加えて炎症マーカーや一般凝固検査以外に過凝固反応を反映する AT-III や PAI-1 などの凝固マーカーも一覽でき統合的に検査結果を考察するよう工夫している。さらにプロカルシトニン(PCT)も SIRS 画面に追加し、定量測定 of 臨床的意義も含め、この画面の有用性が増した。前述した血液培養結果は時系列にもリンクしているので、最新血液培養陽性所見が日付とともに表示され、血液像検鏡者にとっては検査支援の一助となっている。また、肝臓、腎臓、脾臓、心臓などの臓器障害に関連する検査項目の推移が同一画面で判断でき、病態把握、特に重症度を判別するのに役立つ。



04. Myeloma/ML:

関連項目から多発性骨髄腫（MM）及び悪性リンパ腫（ML）の病態や病期が把握できる．MM は Alb と $\beta 2$ -MG で臨床病期を， γ -グロブリンの量で MM のタイプ及び病勢

を判断できる。また、血清 LDH から細胞回転の速さなど細胞の増殖性も把握できる。他に MM 症例の臓器障害の程度も確認できるよう組み合わせている。

ML 症例においても同様、血清 LDH と可溶性 IL-2R 等から病勢を判断でき、著者は骨髓浸潤を予想する上でも有用な指標と考えている。

05. 移植関連：

代表的な移植関連病態としてGVHD,TMA,VOD、感染症があるが、これらの病態を総合的に把握できる指標として PAI-1 がある。また、一般凝固検査に PAI-1 と PC 及び AT-III を解析することの重要性を佐野らが報告している。特に VOD 症例では、発症前から PC の減少があり、AT-III に比し先行する PC の減少が観察される場合は体重増加や腹水貯留の有無、また AST や ALT などの推移に注目する。

TMA では破碎赤血球の存在が決め手になる。移植後の末梢血塗抹標本では定量的数値で破碎赤血球を報告する。当院の基準値は0.6%で、旧厚生省の診断基準を用いている。また、LDH/PLT比も溶血と血小板数の減少を反映して増減するので、病態把握に役立つ。本時系列では、これらの病態や病勢を一元的に把握できるように検査項目を選択して用いている。

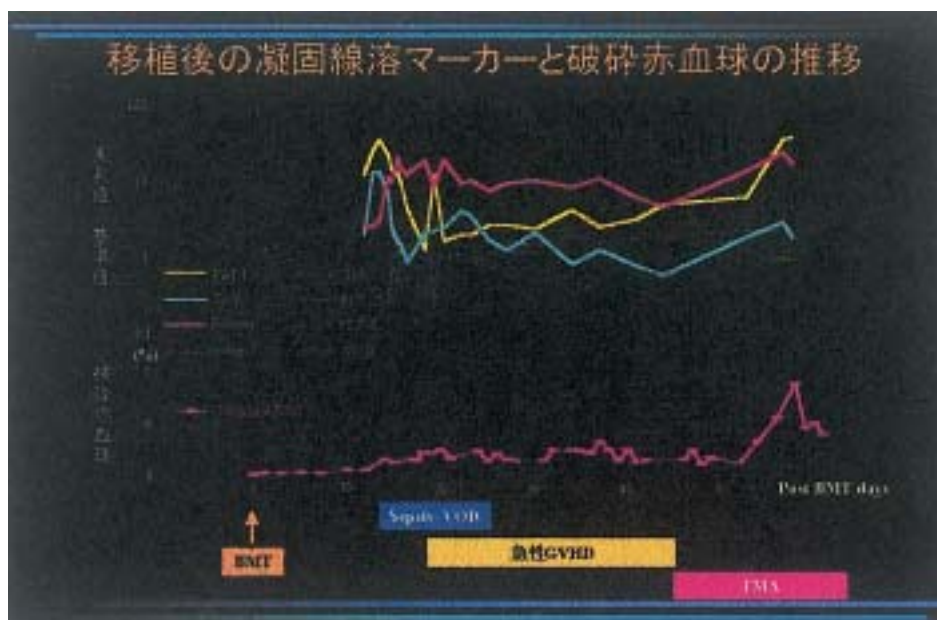
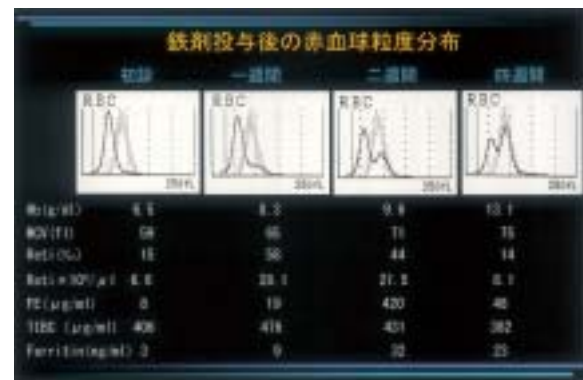
06. 一般凝固・分子マーカー：

当院で実施している一般的な凝固検査から凝固線溶マーカーを時系列に並べている。ま

た、NST 関連の検査項目として、TP, Alb, preAlb, リンパ球数(μL), N/L 比(好中球/リンパ球 比)を表示している。

他に XE-2100 で得られるスキャットグラムを時系列に並べた “07.DIF/IM/ PLT-0 スキャッタ” は血液像を担当者のサポートになる。

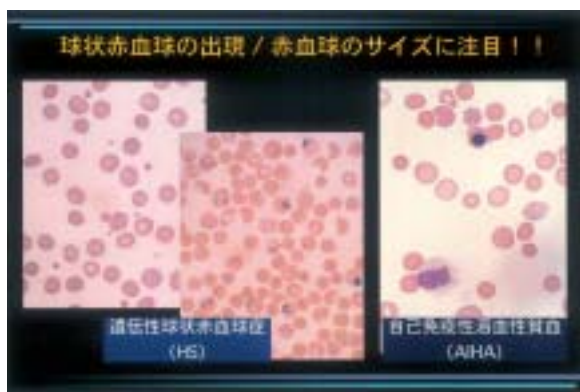
“08. RBC ヒストグラム” は、鉄欠乏性貧血で鉄剤投与後の推移をビジュアルに展開できるよう工夫した。血清 Fe やフェリチン値のみならず新生された赤血球が正色素性正球性の領域に認められ、その推移が観察されるので治療効果を判断する上でも理解しやすい。この画面は、電子カルテ上にリンクしており、医師は患者への説明に役立てることができる。と評判が良い。実はこのサイトグラムの臨床応用は、医師とのエレベータホールでの立ち話から始まった。医師のニーズに応える為の発想で、“No と言わない検査室” 構想の実現例でもある。



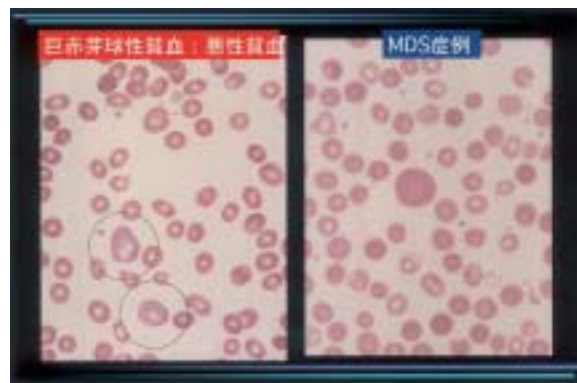
“09. 輸血歴”は、血液製剤(赤血球、血小板、血漿)の使用状況とその効果を、CBC や一般凝固検査から検証できる。

【CBC データと血液像の融合】

MCV と RDW (赤血球のばらつきの指標) から見た貧血症の鑑別を示す。RDW はβサラセミアやヘモグロビン異常症とサラセミアを鑑別する目的で開発された。その後、球状赤血球が出現する遺伝性球状赤血球症(RDW 正常)と自己免疫性溶血性貧血(RDW 大)の鑑別に、さらにビタミンB12 欠乏症や葉酸欠乏症の巨赤芽球性貧血(RDW 大)とMDS (RDW 正常)の鑑別にも利用できる。

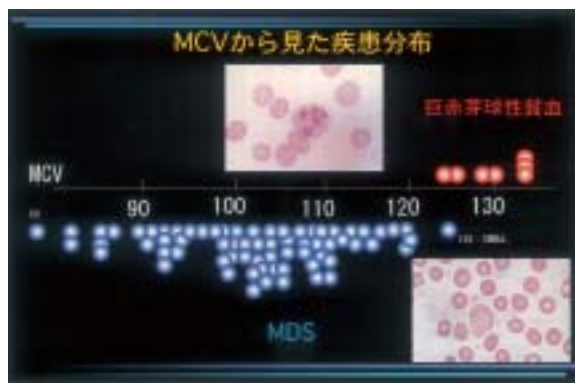


(自己免疫性溶血性貧血：AIHS の方が赤血球のばらつきが大きく、RDW が大である)



MDS 症例では、連続性のない大型(楕円)赤血球がみられることが多く、診断的価値が大きい(RDWは基準範囲内であることが多い)。しかし巨赤芽球性貧血の骨髓では、ここに示すように様々なサイズの正染性赤芽球が存在する。脱核後の赤血球が骨髓から末梢血に流入することを考えれば赤血球の大小不同が顕著で、RDWが大きくなる背景も理解しやすい。

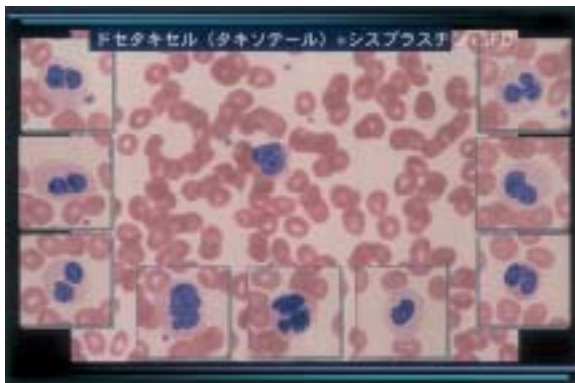




当院で経験した巨赤芽球性貧血と MDS 症例の MCV の値をプロットしている。MDS 症例はおおよそ 90~120fl に分布するが、その半数以上が 100fl を超えることに注目する。一方、巨赤芽球性貧血は全例 120fl を超え、130fl を超える症例も半数以上存在する。巨赤芽球性貧血の無効造血を反映した LDH の著増と合わせて MCV 値(120fl 以上)の評価は極めて臨床的/診断的価値が高い。

【症例を通して考えること】

症例 1



耳鼻科(病棟)から提出された血液像である。白血球数は $5920/\mu\text{L}$ で 5 Diff も著しい異常もなく、そのまま送信してもよい検体とも思われる。本例は“化学療法中”の医師コメン

トがあり、血液像も“特別緊急”依頼であったので血液像を目視した。

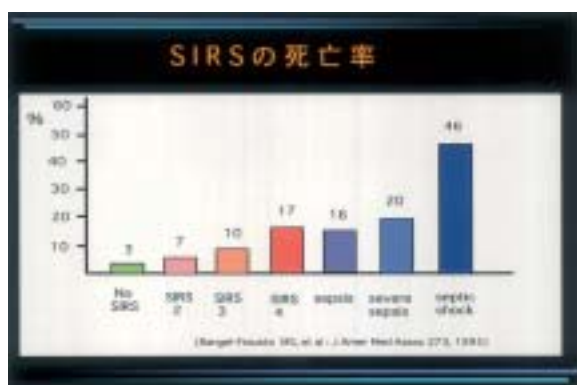
血液像では偽ペルゲル核異常の好中球が認められ、一部多核又は分葉異常を示す好中球も散見された。これらの異常は一般的には MDS を示唆する所見である。

最近、坂井らにより『化学療法後の患者末梢血中にみられる好中球の形態異常と投与薬剤との関係』（日本検査血液学会雑誌：第 11 巻第 3 号 2010 年）について貴重な論文が報告され、ドセタキセル、パクリタキセルなど微小管障害剤で形態異常が高頻度に認められると述べている。本例も“化学療法中”の医師コメントで当該薬剤であることが判明したが、検査者は常に使用薬剤との関連性も熟知するべきである。

症例 2

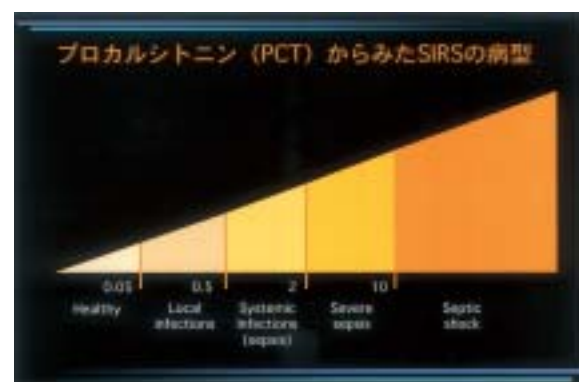
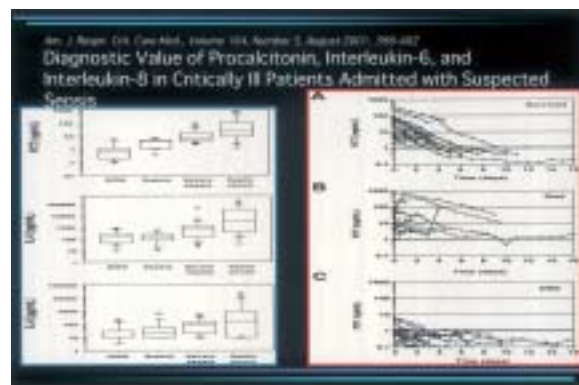


汎血球減少を有する症例である。血液像では強い左方移動がみられ、強拡大の顆粒球系細胞は中毒性顆粒や空胞変化など退行性変化が著しい所見であった。当日の検査結果ではバンコマイシン投与中であること、さらに前回の血液像でも幼若顆粒球の出現も含め強い左方移動が存在した。このような標本を見出した時、最も考慮すべきは重症敗血症や敗血症性ショックを含む全身性炎症反応症候群(SIRS)である。臨床に電話で問い合わせSIRSの4項目を全て満たすことを確認した。末梢血液像では破碎赤血球を1.3%認めた。



SIRS 症例のスコア毎、また各病型毎の死亡率を示す。スコアの増加とともに死亡率が増加し、敗血症性ショックでは46%の死亡率と報告されている。よってSIRS 症例はより早期のSIRSからの離脱が重要である。

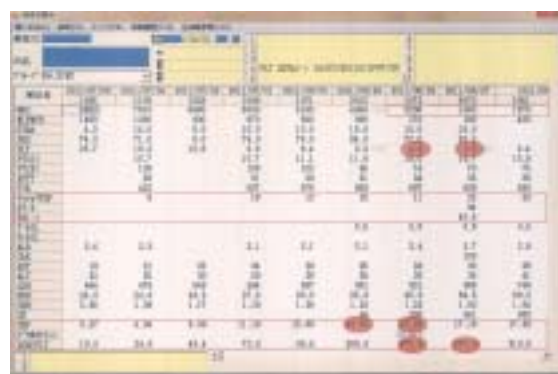
SIRSは背景に過剰なサイトカイン血症が存在するが、種々の疾患で起こりえる病態である。臨床の現場では細菌による敗血症の頻度が高い。最近、迅速検査として救急領域の敗血症の鑑別にプロカルシトニン(PCT)が臨床検査に用いられるようになった。PCTはIL-6やIL-8とは異なりSIRSから敗血症、重症敗血症、敗血症性ショックと漸次増加し、病勢や重症度を反映する指標とされている。また、転帰を予想する指標としても有用であり、SIRS 症例はPCT値が10ng/ml以下で推移しているが、死亡例は1週間以上も10ng/ml以上の高値を持続する症例が目立つ。また生存例は診断時高値であっても漸次減少し、1週間後には10ng/ml以下まで低下し、その後もさらに減少する。このように経日的変化観察の有用性、PCT定量測定の意味はここにあると思われる。



PCT 値は現在までの知見をまとめると
 0.5ng/ml未満：Local infections, 2.0ng/ml未満：Systemic infections (sepsis), 2～10ng/ml：Severe sepsis, 10ng/ml以上：Septic shockと考えられている。



(一般凝固・分子マーカーの時系列データ)



(SIRSの時系列データ)

本例は PCT: 10.01ng/ml であったがその時点での AT-III: 94%(基準値範囲), PAI-1 の上昇の程度も 40.8ng/ml と比較的軽微であった。適正な抗生剤の投与で、以後 CRP と破碎赤血球は漸次低下し、血小板数も正常化した。

違う視点で本例を検証してみる。まず LDH/PLT 比と N/L 比に注目すると血小板数の最低値とほぼ一致し、それぞれのピークが存在する。ともに治療効果を反映し漸次減少し、特に N/L 比(基準値: 5 以下)はリンパ球数増加(正常化)と相応し変化している。

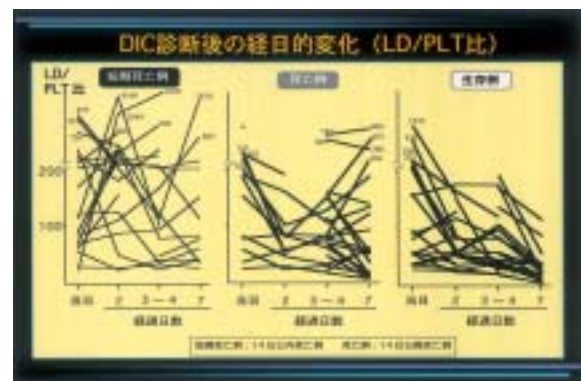
LDH/PLT 比の背景

骨髄移植後の血清 LDH が HUS/TTP 症候群における臨床像を反映する報告が Zeigler らによりなされた。著者らはそれらを応用し、溶血により増加する LDH と DIC など凝固異常により減少する PLT を用いて指数化する LDH/PLT 比を考案した。

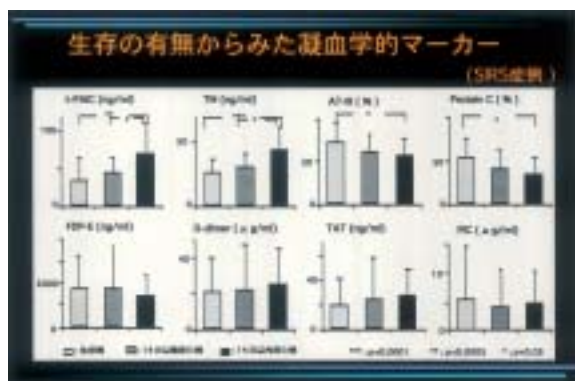
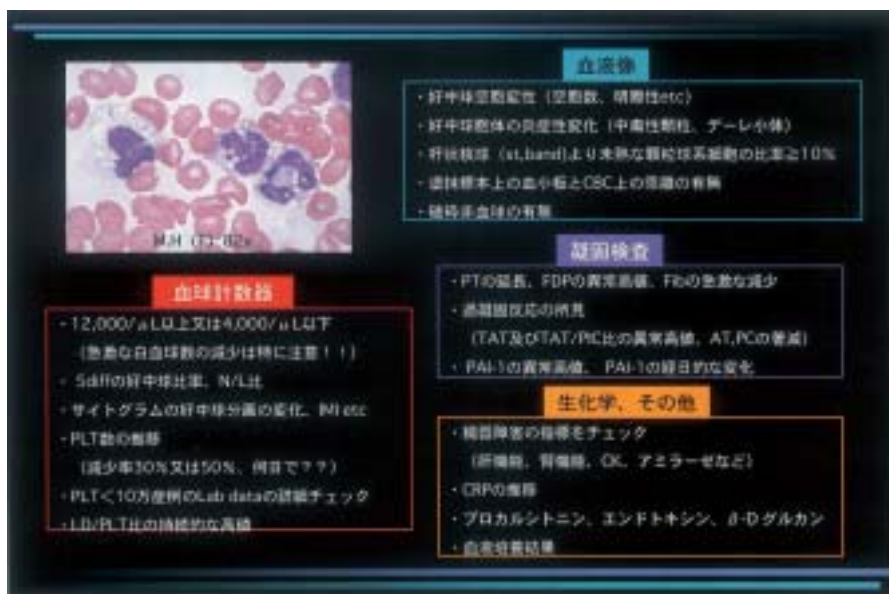
DIC 群の LDH/PLT 比は健常者、入院患者、non-DIC、Pre-DIC に比し有意に高値であった。また、LDH/PLT 比は DIC スコア 4 点以上で漸次増加し、重症度を反映していた。著者らの検討では、LDH/PLT 比 ≥ 35 は Pre-DIC の約 8 割を、LDH/PLT 比 ≥ 75 では DIC の約 7 割をスクリーニングできた。日常臨床において、実施されるごく一般的な検査項目の組み合わせを用いた簡便な指標である LDH/PLT 比を検査システム上の時系列データとして用いることは凝固異常の早期発見/検出において大いに役立つ。LDH/PLT 比は健常人ではおおよそ 10 前後であるが、基礎疾患に応じて個別な値を示す。よって、時系列データに提示させ、その推移を観察することが臨床上有用である。



DIC 診断後の経日的変化を観察した。ここでは特に“短期死亡例”は診断後 14 日以内に死亡した症例と定義している。LDH/PLT 比の推移は短期死亡例で診断後 2~3 日目に著しく高値を示し、その後も高値のまま不変である症例が目立つ。14 日以降死亡例も 7 日目前後で再上昇したり、生存例のように 7 日目に低下収束する経過をとらない点に相違がある。



SIRS 症例について生存の有無で種々の凝血的マーカーを比較検討した。上段に示す指標は有意差がみられる検査項目である。過凝固反応を反映する PAI-1 や凝固阻止因子である AT-III や ProteinC (消費による減少)、さらに血管内皮細胞障害の指標である TM (トロンボモジュリン) は、いわゆる SIRS の病態を反映したマーカーと言える。検査室では病態や病勢の指標、さらに重症度や転帰を判別できる指標を用いて臨床貢献したいと考える。その為にも我々は検査項目の特性を熟知し、病院特性または臨床ニーズに沿って検査項目を選択すべきであろう。



SIRS の発症において診療科別の特性はない。よって検査室では日常的な疾患として捕え、重症化する前に見いだす工夫、さらに重症化した症例では治療効果を反映する指標をもとに状態把握に務めるべきである。

症例2のまとめとして血球計数器の視点、また血液像担当者、凝固検査、生化学検査を含め、検査結果のどこに注目すべきかを箇条書きにまとめた。

【結論】

今回、大会長の油野先生から頂いたテーマは『血液疾患を総合的に捉えるための見方・考え方、そしてその必要性』である。また、本年11月に開催された第58回日本臨床検査医学会学術集会 シンポジウム10(岡山)では

『血液疾患への統合的アプローチ ～診療科と検査部門の連携～』と題して私は“市中病院の立場から”で講演した。総合的に捉える≡統合的アプローチのように今求められているのが“多くのものを一元的に捉える”という考え方である。現に電子カルテ全盛の時代、PACSは画像情報統合システムとして必須のものである。臨床検査領域においても同様に、検査システムは“情報の共有化”、“一元管理”、“総合的な捉え方”“データベース化”などがキーワードになる。著者は今回、当院の検査システム CLASSY の一部の機能/運用を紹介した。その背景には、血液検査室で取り組んできた診療支援の試み、特に臨床研究の実績がある。このような学会発表を通して得た知識は、システム上に組み込まれ、実際に時系列データの関連検査項目として利用されている。検査システムから患者に還元できる情報が見出され、“知識”から“知恵”になって活用されたら申し分ない。

【参考文献】

CLASSY 関連

1) 黒山祥文, 大畑雅彦ほか: 当院における血液検査システム CLASSY-HEAD の紹介と有用性: 第9回日本検査血液学会学術集会(抄録), 2008

- 2) 大棟久美江, 大畑雅彦ほか: 遺伝子染色体検査の総合報告管理システムについて: JACCGA 26: 19~25, 2008
- 3) 山口孝一, 大畑雅彦: システムを利用した極異常値の収集と対応: 日本検査血液学会雑誌 12: 122~129, 2011
- 4) 大畑雅彦: 血液疾患への統合的アプローチ診療科と検査部門との連携(市中病院検査技師の立場から): 第58回日本臨床検査医学会学術集会(抄録), 2011

SIRS 関連

- 1) 黒山祥文, 大畑雅彦ほか: 全身性炎症反応症候群(SIRS)における成熟好中球空胞変性の臨床的意義(特に凝血学的マーカー及びサイトカインとの関連について). 医学検査 47: 1071~1076, 1998

- 2) 黒山祥文, 大畑雅彦ほか: 全身性炎症反応症候群(SIRS)における凝血学的分子マーカーの有用性. 医学検査 54: 22~27, 2005

LDH/PLT 比, 破碎赤血球関連

- 1) 関根久実, 大畑雅彦: DIC 症例における血清 LDH/PLT 比の臨床的有用性. Medical technology 30: 503~504, 2002
- 2) 関根久実, 大畑雅彦ほか: 破碎赤血球出現に関する臨床的背景についての検討. 医学検査: 228~233, 2007

移植, VOD 関連

- 佐野あゆみ, 大畑雅彦ほか: VOD における PC と AT の同時測定 of 臨床的有用性. 医学検査 55: 732~738, 2006