NMC Research
独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター教育研究広報誌
No.58
2014年3月1日発行

当院におけるデジタルマンモグラフィ装置の開発研究 ～経過と到達点、そして展望～

臨床研究センター高度診断研究部　**遠藤　登喜子**

【はじめに】

マンモグラフィ（MG）は微小な石灰化の形態が診断に直結すること、被写体コントラストが小さいことから最もデジタル化が難しい領域でしたが、私達は臨床医家の立場から機器開発に関わってきました。本稿では多くの研究の中からデジタルMG（DMG）装置の開発に関する研究について、経過と到達点、さらにその展望について紹介します。

1）直接変換型フラットパネルMG装置の開発

X線のエネルギースペクトルは線質（管電圧、ターゲット/フィルター）によって異なり、検出器の吸収特性は材質によって異なります。新DMGの開発に際しては、検出器の吸収特性や被写体の厚みに適した線質を選ぶ必要があり、セレン（Se）による直接変換型フラットパネル検出器に最適な線質を検討しました。

【対象と方法】

開発装置は50×50 μm画素の検出器を搭載したFUJIFILM社製Amuletで、ターゲット/フィルタはモリブデン（Mo）/Mo、Mo/ロジウム（Rh）、タングステン（W）/Rhの組合せがあります。①PMMA（アクリル樹脂）を10mmステップで20～70mm厚としたファントムを、各厚にて平均乳腺線量（AGD）を一定として撮影、Contrast-Noise Ratio（CNR）を測定し、CNRが最大となる線質を決定しました。②AGDが一定となる複数の撮影条件で切除標本を撮影し、得られた画像の階調特性が略一致するように中心値とコントラストを調整し、同一の画像処理のもと、目視評価により診断に最適な線質を検討しました。

【結果と考察】

CNRは全ての厚さでW/Rhが最も良く、厚くなるほどその差が広がる傾向が見られましたが、切除標本撮影における癌病巣や生体構造の描写では薄い標本ではMo/Mo撮影で高い評価が得られました。CNRが最大となる線質と診断に最も適した線質に異なる結果が得られた原因は、ファントムは均質ですが切除標本は不均質であることが考えられました。これらの結果は装置に反映されて広く使われています。また、本研究開発は産学官連携表彰にて厚生労働大臣賞を受賞しました。

2）タングステン画像の評価とトモシンセシスの開発

DMGの応用装置にトモシンセシスがありますが、被曝低減が課題でした。従来、MG撮影にはMo陽極による低圧撮影が行われてきましたが、画像処理技術により被曝低減の可能性のあるW陽極を導入できる可能性を考え、これに挑戦しました。

【対象と方法】

乳房全摘組織を、Mo陽極とW陽極の各々で撮影し、W陽極画像には従来画像処理と新しい画像処理を適用し、Mo画像と比較評価しました。次いで、Mo陽極に対してAGDが1.0倍、0.9倍、0.8倍のW画像を作成し、コントラスト、鮮鋭性、粒状性について、基準画像に対する優劣で、－2～+2の点数で評価しました。

目　次

当院におけるデジタルマンモグラフィ装置の開発研究 ～経過と到達点、そして展望～	高度診断研究部長	遠藤登喜子	1-2
当院眼科の手術領域の紹介	眼科	津山　孝之	3
臨床検査科から：HER2遺伝子検査　DISH法について	臨床検査科病理主任	岡嵜　　勲	4
手術室看護師の術後訪問に対する意識調査	中央手術室看護師	中村　　準	5
研究紹介：臨床につなげる「統合技術演習」	看護助産学校教員	鈴木ひづる	6
連載：遺伝子と疾患　～病因・診断・治療まで～　第5回　ウイルス	ウイルス感染症研究室長	岩谷　靖雅	7
情報システム研究室より：Ptosh - 当院で設計された臨床研究データ登録システム	情報システム研究室長	齋藤　俊樹	8

【結果】

W陽極画像の新画像処理ではMo陽極画像に対し、20%線量を低減しても同等の評価が得られ、線量が必然的に多くなるトモシンセシスの開発が可能となりました。現在、トモシンセシスは実用化されており臨床画像の有効性の評価に取り組んでいます。

3) 位相型高解像度DMGの開発

X-線位相コントラスト画像は吸収画像より軟部組織の描出には感度が高いとされており、Talbot-Lau干渉計は臨床実用されている管球を用いることから実用化の可能性が高く、乳房画像への導入の可能性を検討しました（図1）。

【対象と方法】

X線管球から発射されるX線の位相を揃え、被写体による位相のズレをモアレとして検出する原理で、図に示すように3枚の格子を設置した装置を用い切除標本を撮影しました。画像処理により①吸収画像　②微分位相画像　③散乱画像の3種類の画像が作成されます。これら3種類の画像と病理標本を対比検討することによって、画像がどのような情報を表しているのかを考察しました。

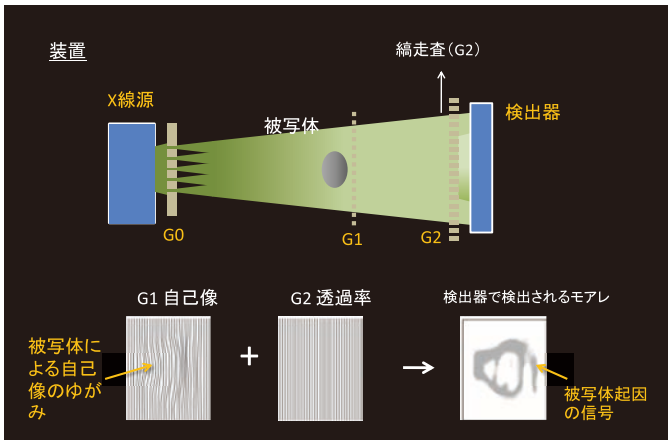


図1　タルボ・ロー干渉計の原理

Gは格子。X線の被写体透過により格子の自己像のゆがみが生じますが、これをモアレとして検出します。

【結果と考察】

吸収画像は従来のX線画像と同様の減衰を、微分位相画像は異なる密度の境界における屈折情報を表現し、脂肪と乳腺の境界、腫瘤の境界、線維などが明らかな線で描画されていました。散乱画像は細かな構造での散乱情報が画像化され、乳管内癌成分や比較的密度の粗な不均質性が描画されることが判明しました。

Talbot-Lau干渉計による3種類の画像（図2）を適切に解析できれば、組織構成や内部情報などの情報が豊富に得られる可能性が高いことが判明しました。観察を容易にするため、2種類の画像のさまざまな割合でのfusion法を実現し、現在、固定標本のアーチファクトを除外するため、部分切除検体の固定前標本撮影を準備中で、装置の開発では照射野の拡大、線量低減や撮影時間の短縮の課題に直面しています（図3）。

【おわりに】

乳房画像のデジタル化にあたり、臨床医家として画像作りから機器の開発に関与し、大きな成果を挙げることができました。現在取り組み中の機器開発においては、トモシンセシスの臨床的有用性および限界を明らかにする研究や位相型高感度X線医用診断装置の臨床応用への道筋を作る研究が課題となっており、引き続きマンモチームとして、また、病院として、継続して取り組むことが期待されています。

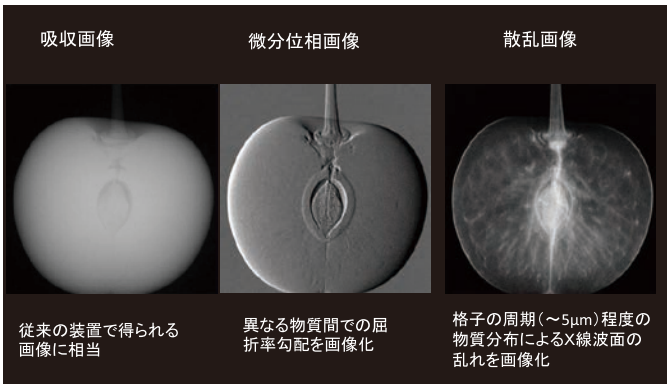


図2　タルボ・ロー干渉計の3画像

吸収画像はX線の減弱の画像化、微分位相画像は境界の強調、散乱画像は5μm程度の物質分布による散乱の画像化といえます。

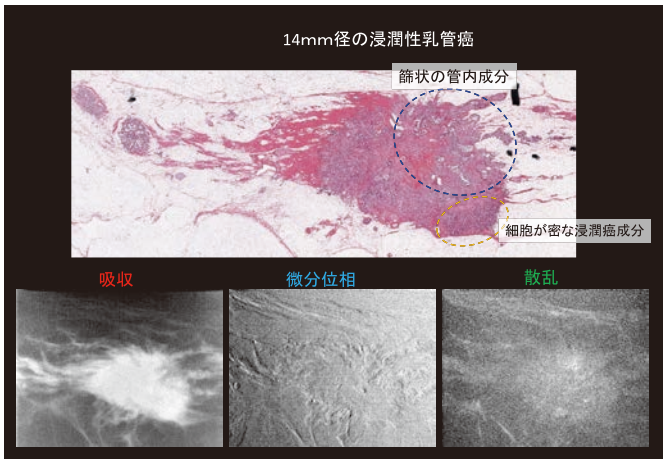


図3　部分切除検体の画像

吸収画像では腫瘤が白く見えますが、微分位相像では境界が、散乱画像では内部の粗ぞうな部分が高信号に描出されています。

【謝辞】

著者が当院に赴任して以来19年、ともに診療や研究に取り組んでくださった全ての方々に心より感謝の意を表します。

当院眼科の手術領域の紹介

眼科　津山　孝之

【はじめに】

今回は当科の手術領域の紹介をしたいと思います。この記事を読まれて、周りにお困りの患者さんがいらっしゃいましたら、当科までご相談ください。

当科が力を入れている手術領域は次の３つです。第一に、涙道領域。第二に、眼腫瘍領域。第三に、内眼部領域です。

【涙道領域】

対象となるのは流涙を訴える患者さんです。眼の中の涙は、涙道と呼ばれる部分を通って、鼻腔内へと流れて行きます。この通り道がどこかで詰まってしまうと、流涙が起きます。そういった場合、詰まりを機械的に解除し、道を確保するためにシリコンチューブをしばらく留置する治療を行います。しかし再閉塞をきたす場合には、涙嚢と鼻腔にバイパスを作る手術を行います。この涙嚢鼻腔吻合術（鼻内法）が廣瀬医師により多数施行されております。

また当科は、先天的に涙道が閉塞している患者さんの治療経験を豊富に有します。

最近ではTS-1という抗がん剤の副作用で涙道閉塞が発生し、受診される患者さんが増えています。

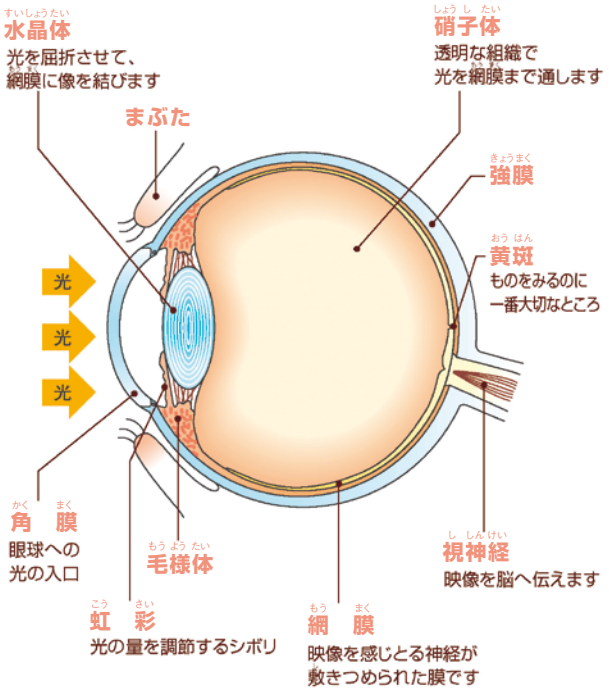


図　眼の構造と機能

【眼腫瘍領域】

眼科領域の腫瘍全般を対象としています。一見してわかる腫瘍から、CT・MRIなどの画像診断で指摘された腫瘍まで、多種多様な患者さんが当科を紹介受診されています。久保田医師により、局所麻酔での腫瘍切除から、全身麻酔での眼窩内の腫瘍切除まで、幅広い手術が施行されております。

【内眼部領域】

内眼部領域の治療には３つあります。第一に、白内障手術。第二に、硝子体手術。第三に、硝子体注射です。

第一の対象となる白内障は、眼のレンズの役割をしている水晶体が濁る病気で、眼がかすんで見えたり、まぶしく見えたりといった症状が起こります。手術は濁った水晶体を除去し、人工レンズを挿入します。

第二の硝子体手術の対象は、増殖糖尿病網膜症、網膜剥離、黄斑疾患です。黄斑は物を見るときに大切な役割をする部分で、この部位に異常が起こると、歪んで見えたりします。

第三の治療は、加齢黄斑変性、近視性黄斑出血、網膜静脈閉塞症に対して施行されます。硝子体内に抗血管新生薬（抗VEGF抗体）を注射します。

加齢黄斑変性では、黄斑に新生血管が出現し、ゆがみ、視力低下、暗点自覚などの症状が起こります。視覚障害の原因疾患の第４位で、以前は治療できなかったのですが、2009年に抗VEGF抗体の使用が認可され、治療できるようになってきました。現在話題となっている、世界初のiPS細胞を用いた臨床研究は、この疾患に対して行われております。神戸の理化学研究所にて、高橋政代先生が率いる「加齢黄斑変性に対するiPS細胞由来細胞移植臨床研究」が進行中です。この成果が患者さんのもとに届く日が来ることを待ち望んでいます。

【まとめ】

これまで、当科の手術領域について紹介致しました。これをお読みになって、当科でお手伝いできる患者さんがいらっしゃいましたら、ご遠慮なくご紹介下さい。

最後になりましたが、皆様のご健康とご多幸を心よりお祈り申し上げます。

臨床検査科から：
HER2遺伝子検査　DISH法について

臨床検査科　病理主任　**岡嵜　勲**

【はじめに】

がん細胞の増殖や発現に深く関与する特定のタンパクや分子だけに対して選択的に作用し、正常な細胞にダメージを与えることが少なくなるように開発された薬として分子標的治療薬があります。特に乳がんや胃がんなどの治療に用いられる薬でHER2タンパク陽性（過剰発現）の患者さんでは、がん細胞の増殖や発現に深く関与するHER2タンパクを狙い撃ちするHER2阻害薬トラスツズマブ（商品名：ハーセプチン）がよく知られています。その有効性の判断基準となるHER2タンパクの検査においてHER2遺伝子検査が必要で従来外注検査でしたが、今回採用したDISH法により院内検査が可能になったため紹介します。

【HER2タンパク検査】

HER2は、Human Epidermal growth factor Receptor type2の略語で、細胞の増殖にかかわるヒト上皮細胞増殖因子受容体とよく似た構造をもつ遺伝子タンパクで、正常な細胞では細胞の増殖機能を調整しています。しかし、HER2が過剰に存在する場合は、細胞の増殖を活性化する事により、正常細胞の癌化や、癌細胞の活発な増殖に関わるとされています。HER2タンパクの過剰な発現は、乳がんや胃がんで予後が不良であることが多いと一般的に言われており、臨床経過を予測する上で重要な検査です。特にリンパ節にがんが転移している場合でHER2が陽性であれば、再発の危険性が高くなるといわれています。

まず、HER2タンパクの過剰発現を調べる代表的な検査として、免疫組織化学染色法（IHC法）という方法を使い、病理医が顕微鏡で観察して癌細胞の染色の強さと数量によって、0（陰性）、1+（弱陽性）、2+（疑陽性）、3+（陽性）の4つのスコアに分類します。（図1）3+（陽性）の場合はHER2阻害薬トラスツズマブ適応と考え、2+（疑陽性）の場合は、HER2タンパクを作るように司令を出すHER2遺伝子の増幅を調べて、確実な判断をする必要があります。

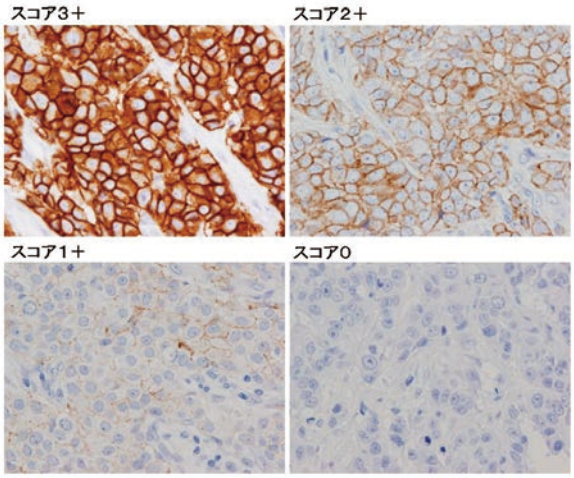


図1　IHC法による染色結果

【HER2遺伝子検査】

今回より院内検査可能となる、HER2遺伝子検査のDISH（Dual color in situ Hybridization）法は、HER2とChr17をカクテルしたプローブを用いて、腫瘍組織中のHER2遺伝子を黒色の銀粒子、HER2遺伝子が局在する第17番染色体を赤色の色素のシグナルとして、それぞれ検出する方法です。（図2,3）病理医が顕微鏡で観察して遺伝子の増幅を陰性、陽性で報告します。

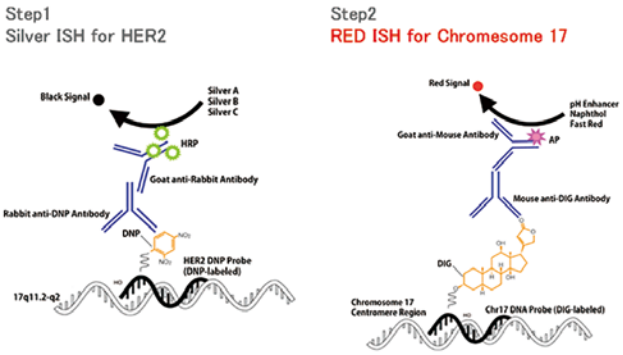


図2　DISH法反応原理（ロシュ社）

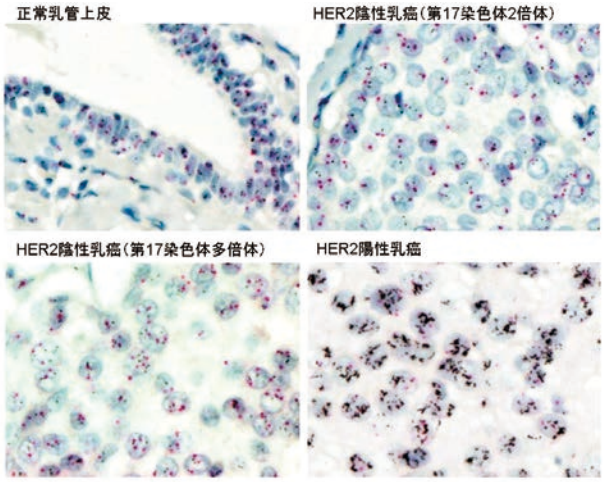


図3　DISH法よる染色結果

【最後に】

従来HER2遺伝子の検査は、HER2遺伝子を蛍光シグナルで観察するFISH（Fluorescence in situ Hybridization）法という方法で行われ、DNAを熱変性させたり、観察に蛍光顕微鏡などが必要で、手間や時間が非常にかかるため外注検査で報告に10～14日必要でしたが、1月よりDISH法を採用することにより、院内検査で全自動免疫染色装置ベンチマークULTRA（ロシュ）を使用し、平日2～3日と大幅に報告までの日数を短縮することが可能になりました。

手術室看護師の術後訪問に対する意識調査

中央手術室　看護師　**中村　準**

【はじめに】

術後訪問は「術中看護計画の実践の評価に役立ち、手術看護の質の向上を目指す目的で行われる」もので、術後訪問は周術期看護として重要です。以前、手術室看護師32名を対象に術後訪問に対する意識をアンケート調査した結果、全体の約7割が“術後訪問は必要だ”と答えましたが、“実践した方がいい”と答えたのは約5割でした。このことから、看護師が術後訪問を敬遠する傾向にあることが示唆されました。

そこで、実際に術後訪問を体験することが動機付けとなると考え、本研究では体験後の意識について調査しました。

【方法】

対象者：当院中央手術室勤務看護師の師長・研究者を除く、研究参加の同意が得られた26名

データ収集方法：術後3日以内に術後訪問を実施、その後、手術室看護の経験年数別にⅠ～Ⅳ群にわけ、各群より2名ずつを無作為に選出しました。選出した8名に対して独自に作成したインタビューガイドを用い、半構成的面接を実施しました（表1）。

データ分析方法：インタビュー内容よりコードを抽出し、カテゴリー化しました（図1）。

表1　インタビュー対象者の内訳

群	手術室看護経験年数	病棟経験の有無	術後訪問経験の有無
Ⅰ群	0.11年	なし	なし
	1.11年	なし	
Ⅱ群	1.11年	あり	なし
	1.11年	あり	
Ⅲ群	6.11年	あり	あり
	8.11年	なし	
Ⅳ群	14.11年	なし	あり
	14.11年	あり	

図1　カテゴリー一覧

【結果・考察】

① 術後訪問に対し看護師は看護の評価の場というイメージを持っていました。また、経験のない看護師は術後訪問を評価の場と言葉として認識しているだけで、具体的な実施方法がわからず、術後訪問への大きな不安に繋がっていました。

② 患者さんから受け入れてもらえないのではないか、という不安の中、術後訪問を実施したが、自分が想像していた以上に患者さんから感謝の言葉を受け取り嬉しく思っていたり、良い反応を示してもらうことが出来ました。

③ 体験することで今までにない新たな視点が生まれ、患者さんの精神面・身体面を直に感じ・知ることで次の看護に繋がる評価ができるようになりました。また、病棟の看護を見ることで、継続看護を実感できる場となりました。

④ 術前から術後まで一連の看護過程の展開について体験することで、気になる事柄について自己の視点からだけではなく、患者さんから直接情報をもらい、評価に繋げることができ、看護の幅が広がったと感じていることや、体験を通して周術期看護を意識して関わることができました。

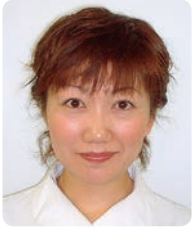
⑤ 事前に想像していたような大きな困難感は感じませんでしたが、実際に業務の一環として効率よく働けるよう、マニュアルを含めた環境整備をする必要があり今後の課題としてあがりました。

【おわりに】

今回の術後訪問定着化に向けた体験は、スタッフの意識に働きかけることが出来ました。患者さんから良い反応があり、今まで想像していた術後訪問への不安が、プラスのイメージへ変わりました。しかし、今後の課題として、業務整理、対象者の選定、マニュアル作成等に取り組んでいく必要があると考えられました。

研究紹介：
臨床につなげる「統合技術演習」

看護助産学校　教員　**鈴木　ひづる**



【はじめに】

「統合技術演習」は、3年間で得た基礎的知識や技術、態度を統合し、状況判断をトレーニングする内容として設置されています。臨床現場に近い状況を再現し、多重課題といった状況のシミュレーション演習で模擬体験し、その経験を意味づけできるよう振り返り、対象の状態や状況に応じた看護の実践力の育成に向けた学びにつなげることを目指しています。また今年度初めて、機構内で卒業生の就職先となる名古屋医療センターをはじめ、東名古屋病院、長良医療センター、豊橋医療センターの教育担当師長に演習のアドバイザーとして参加して頂きました。今回の取り組みによる学生の学び、学習効果について報告します。

【演習の方法】

1）演習は4人の事例（表1）を設定し、リアルな状況を提供するために教員が患者役を演じました。「状態に応じた看護」「変化する状況に応じた看護」を学べるよう、第1段階、第2段階の二部構成としました。（表2・3）
2）演習の前に、各グループで事例に対する事前学習を行いました。
3）演習は各グループ10分間で1人の実施者が実践し、他のメンバーは観察者役としました。演習終了後にはグループで振り返りを行いました。
4）教育担当師長はチェック表（表2・3）をもとに実施者の行動をチェックします。演習終了後のグループでの振り返りに参加して、フィードバックをしていただきました。
5）最後に各グループで話し合った内容をクラスで全体討議しました。

【結果および考察】

演習を通して学んだことをレポートしてもらいました。レポートからは多くの学生が事前に得た情報を踏まえ、病態から起こりうる予測、必要な観察項目を頭に置き、その場の患者の状態から優先順位を判断していく必要性を学んでいました。患者役を演じた教員から、それぞれの患者さんの立場からの思いをフィードバックしてもらい、学生は「複数患者さんを受け持つ中でも1人1人の患者さんを尊重した丁寧な対応を絶対忘れないようにしようと思った」と多くの学生が患者さん個々を大切にした関わりの重要性について強く実感していました。さらに全体討議の場で教育担当師長から臨床の状況をふまえた評価をして頂くことで、学生は具体的な臨床のイメージがもて、就業に向けた自己の課題を意識することができていました。また数ヶ月後には臨床に出て看護師になるという決意を新たにすることができていました。

学生の自由意見には、「病棟の師長さんが来て下さって見てもらえたのは良かった。もっと指導の時間が欲しかった。演習を見て頂き、講評をもらえたのでどういうところが良かったのか悪かったのかが明確になった」「師長さんからの貴重なアドバイスや臨床での話も聞けて良かった」など教育担当師長から具体的な助言を頂くことで、学生は「自分たちでは気づくことができない視点から多角的に考えることを学んだ」と考える視点の広がりにつながっていました。

【終わりに】

3年間の講義、実習を終え、3ヶ月後には現場で看護師として働くという時期に、教育担当師長に協力して頂きこうした演習を行うことは、臨床のイメージを膨らませ、自己の課題を明らかにし看護師として働く事への意欲につながったと考えます。学生が看護専門職業人として臨床にスムーズに適応できるよう、今後も臨床と看護学校の連携をはかりながら教育方法を工夫していきたいと思います。

表1　事例患者

患者①	肺がんの末期患者（肺がんで胸水貯留。咳嗽と息苦しさがあり、酸素投与している）
患者②	狭心症疑いの患者（前胸部痛があり、心臓カテーテル検査予定）
患者③	脳梗塞で右半身麻痺、高血圧の患者（右半身麻痺で介助で車いすへの移動は可能）
患者④	認知症、心不全の患者（心不全で安静治療のため尿道カテーテル留置中。また持続点滴中）

表2　第1段階：「複数患者の状態に応じた看護」4人の複数患者に対し、優先順位を考え、患者の観察を実施し、患者の状態に応じて必要な援助を判断し実施する

	患者状況	学生の期待する行動	評価の視点
①	時々咳嗽あり。 体温：36.4℃　脈拍：86回／分 血圧：100/64mmHg Spo2：88%　呼吸数：25回／分 〈訴えなど〉 「少し息苦しい」 「痰は今のところ出ない」	★バイタルサインのアセスメント ★呼吸症状の観察・アセスメント ★息苦しさへの声かけ ★酸素マスクへ変更することの説明 ★酸素マスクへ変更、酸素流量やチューブの確認	視点①　優先順位を考え、患者の状態に合わせた観察ができているか □ 患者①の検温を優先的に実施できる □ 患者①の呼吸状態の観察ができる □ 患者①の次に、患者④の検温を実施できる □ 患者④の胸部症状の観察ができる □ 患者③の高血圧症状の観察ができる □ 患者②の胸部症状の観察ができる 視点②　複数患者の状態を判断し、必要な援助ができているか □ 患者①の酸素マスクへ変更し、酸素流量の確認、チューブの接続の確認ができる □ 患者④の持続点滴中の観察（滴下、刺入部、ルートの確認）ができる □ 患者④の尿道カテーテルの確認ができる □ 患者③に排泄の有無を確認できる □ 患者②の検査の不安に対する対応ができる 視点③　複数患者に対し、適切な態度や言葉遣いで対応できているか □ 患者に受け持ちである挨拶ができる □ 患者への態度や言葉遣いは適切である
②	ベッドに臥床中。 体温：36.4℃　脈拍：86回／分（不整なし） 血圧：130/74mmHg Spo2：98%　呼吸数：16回／分 〈訴え・性格など〉 胸部症状はなし。心臓カテーテル検査について前日に説明を受けているが、不安がある。 「痛いですよね……？終わってからどのぐらい動いていけないのでした？」 学生から検査の不安に対する声かけがない場合、患者から声をかけ不安を訴える。	★バイタルサインのアセスメント ★胸部症状の観察 ★検査予定の確認、検査の不安に対する対応	
③	臥床中 体温：36.6℃　脈拍：90回／分 血圧：168/90mmHg Spo2：96%　呼吸数：20回／分 症状は特になし。	★バイタルサインのアセスメント ★高血圧症状の観察 ★トイレの有無の確認	
④	臥床中　点滴の刺入部を触っている。 体温：37.4℃　脈拍：76回／分（不整なし） 血圧：110/64mmHg Spo2：96%　呼吸数：22回／分 胸部症状なし。 尿道カテーテル挿入中。 カテーテルが曲がり、足の下敷きになっている。	★バイタルサインのアセスメント ★胸部症状の観察 ★点滴の滴下、刺入部、ルートの確認 ★尿道カテーテルの確認をし、カテーテルを直す	

表3　第2段階：「多重課題への対応（複数患者の同時に多発する状況に応じた看護）」第1段階と同じ4人の複数患者の状況の変化に対し、優先順位を考えた看護実践の実施、チームメンバーへの応援要請の必要性を学ぶ

患者①	患者②	患者③	患者④	評価の視点
咳込んでいる	ベッドの上で座っている「山田さん、さっきから咳込んでいるよ」	臥床中	臥床中	視点①　多重課題、業務割り込みといった状況下で、優先順位を考え対応できているか □ 患者①の咳込みに気づくことができる □ 患者①の状態を観察することができる □ 患者④が動き出したことに気づくことができる □ 生命の危険度を第一優先した行動ができる
酸素4Lマスク Spo.96% （ティッシュの血痰を見せて）「痰に血が混じっているみたいで……、私……大丈夫ですか？」				
		患者①への対応の途中で、「すみません、トイレお願いします。」と起き上がり、一人で車椅子に移動し始める。		視点②　多重課題、業務割り込みといった状況下で、必要な看護援助ができているか □ 患者①の不安を受け止め、対応できる □ 患者②の声をかけることができる □ 患者③の訴えを確認することができる □ 患者③の転倒のリスクを考えた対応ができる □ 患者④の状況を確認し、適切に対応することができる
	「清水さん、どこ行くの？危ないよ」		患者③の車いすへの移動と同じぐらいに動き始め、点滴架台を持って歩き出す。	
		「我慢できないので、一人で行ってもいいですか」と車椅子を動かし始める。	点滴架台を持って歩き出し、「いつ家に帰れるの？」とふらふらしている。	
多重課題に対してどのような対応をしたか？				視点③　必要に応じて、先輩看護師に応援を依頼できているか □ ナースコールで応援を呼ぶことができる □ 応援看護師に適切に状況を報告し、応援を依頼することができる
同室患者への配慮ができているか？				視点④　複数の患者に対し、適切な態度や言葉遣いで対応できているか □ 訪室時、患者に挨拶ができる □ 患者への態度や言葉遣いは適切である

連載：遺伝子と疾患～病因・診断・治療まで～
第５回　ウイルス

感染症研究室長　**岩谷　靖雅**

【はじめに】

感染症の診断・治療に携わる検査の分野において、病原体の検出と特定には遺伝子解析技術が欠かせないものとなっています。特に、自立増殖ができないウイルスの検出には絶大な威力を発揮しています。検体から、直接、微量な病原体の遺伝子を増幅･検出できるだけでなく､病原体の特徴（例えば、病原性が高い、あるいは薬剤耐性を示す病原体など）を調べることができます。

【ウイルスの検出と遺伝子】

病原体の遺伝子検査では、従来、病原体を“生き物”として微生物を対象としているのに対して、病原体固有の遺伝子（DNAあるいはRNA）を扱います。病原体の遺伝子の一部を取り出し（抽出）、その核酸をPCR（Polymerase Chain Reaction）法によって増やして（増幅）、増幅した核酸を検出することで病原体遺伝子の有無を確認する方法を、総称して核酸増幅検査法（ナット法あるいはNAT法：Nucleic acid Amplification Test法）と呼びます。遺伝子の増幅方法ではPCR法が主流となっており、RNAを検出する場合には、一旦、逆転写反応によりRNAをDNAに変換してから増幅するために、RT-PCR法（RT: Reverse Transcription）といわれます（図1）。NAT法は、病原体が保有する決まった数の遺伝子を数万倍以上に増幅するため、従来の血清学的な検査法（例えば、ウイルス抗原や抗体などを検出する検査法）に比べ極めて感度が高いことが特徴的となっています。例えば、HIV-1の検出限界が血漿1mLあたり約40コピー（1つの粒子には2コピーのRNAが含まれているので20ウイルス粒子となる）であり、感染急性期に感染者体内で増殖・産生されるウイルス粒子は10億個以上/時であることから、NAT法の感度が如何に高いか実感できると思います。さらに、NAT法は、感染者における血清学的変化（抗体の産生など）が出現するより早期に病原体の検出が可能であり再現性も優れているため、病原体の定量検査（例えば、定量PCR法：qPCRやreal-time PCR）（real-time PCRの原理を図2に示す）にも応用されています。また、増幅したウイルス遺伝子の配列情報を解析することによって、病原体の同定・診断だけでなく、病原性あるいは治療薬剤の効果などの判定材料にもなります。

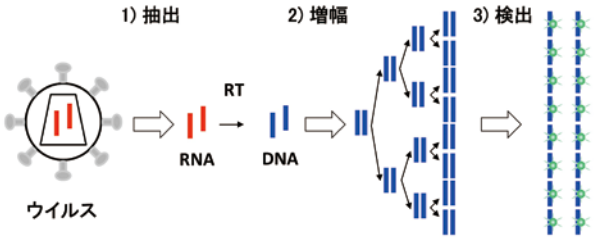


図１　RT-PCR によるNAT 法は、遺伝子 RNA の抽出、増幅、検出の３つのステップからなります。

【遺伝子を用いたHIV-1の検査】

HIV-1の検査はスクリーニング検査と確認検査の２段階で行われます。スクリーニング検査では血清学的検出法が用いられ、スクリーニング検査が陽性、または判定保留、陰性であっても感染初期が疑われる場合などで確認検査を行います。確認検査では詳細な抗体検査であるウェスタンブロット法およびNAT法が用いられます。また、HIV-1感染者のフォローアップ検査としての薬剤治療効果の判定ならびに病態把握などのための血中ウイルス量の測定には、NAT法が活用されています。本邦では、確認検査およびフォローアップ検査のためのNAT法として、real-time PCRを原理としたコバスTaqMan HIV-1 v2.0（ロッシュ社）あるいは アキュジーンm-HIV-1（アボット社）が市販されており、検査の自動化が進んでいます。

HIV-1感染治療では適切な治療薬の選択が感染者の予後に大きな影響を与えます。潜伏感染するHIV-1感染では、感染者体内に薬剤耐性型ウイルスが残存したり、同じ作用機序をもつ薬剤に対しても耐性を獲得する（交差耐性）こともあるため、感染ウイルスが治療薬剤に対して耐性型であるか否かを精査する必要があります。この精査にはNAT法が応用され、ウイルスの遺伝子配列を既知の薬剤耐性型と比較解析することにより判定されます。

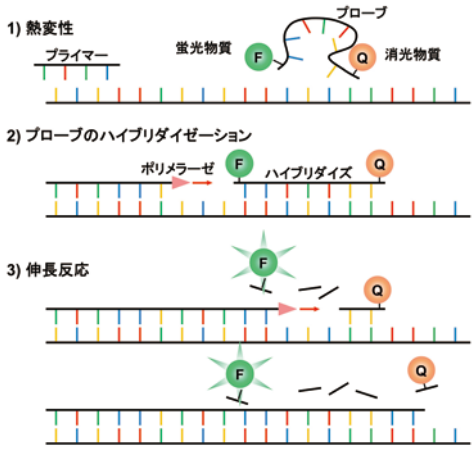


図２　蛍光物質（F）と消光物質（Q）で修飾したオリゴヌクレオチド（TaqManプローブ）が鋳型DNAに特異的にハイブリダイズしますが、FがQの近くにあるため蛍光の発生は抑制されます。 伸長反応の際にポリメラーゼによってプローブが分解されると、F がプローブから遊離し蛍光が発せられます。蛍光の量によって鋳型DNAの量を算出します。

【さいごに】

NAT法により病原体の検査感度は飛躍的に高くなり、早期診断・治療に大きな貢献をしてきました。今後、NAT法を病原体検出の目的だけでなく、病原体遺伝子の配列情報を解析（例えば次世代遺伝子配列解析システムなど）することによって、治療効果あるいは病態進行の判断・予測技術がさらに向上すると考えられます。

【参考】

1）病原体に関する検出・検査について
国立感染症研究所　病原体検出マニュアル
http://www.nih.go.jp/niid/ja/labo-manual.html
2）HIVの検査における基礎知識について
厚生労働省エイズ対策研究事業（加藤班）「HIV検査・相談マップ」
http://www.hivkensa.com/mame/

情報システム研究室より：
Ptosh - 当院で設計された臨床研究データ登録システム

情報システム研究室長　**齋藤　俊樹**

【はじめに】

当院には独自の臨床研究データ登録システムが存在します。これは2011年春に設計が開始され、同年秋に運用が始まってから精力的に改良が続けられ、現在では企業治験のデータ管理も可能な信頼性の高いシステムとなっています。

【背景】

当院のデータセンター（DC）は全国統一された小児血液腫瘍研究グループのデータセンターとして2003年に産声を上げています（図1）。小児血液腫瘍つまり子どもの白血病やリンパ腫の臨床研究には他疾患と比べて下記のような特徴があります。

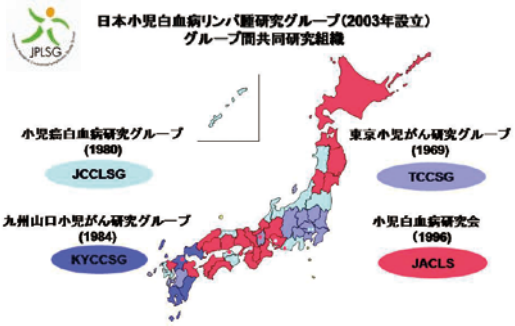


図1　JPLSG（日本小児白血病リンパ腫研究グループ）
既存の4つの試験グループを統合。カッコ内は各グループの設立年。

1. 症例数が少ない

有用な臨床研究を行うためには疾患登録システムにて発症を前向きに把握し、可能な限り全例を用いて臨床研究を行う必要がある。

2. 治療法が複雑かつ長期

複数の抗癌剤による多剤併用化学療法であり、重篤な有害事象が起こりやすい。更に骨髄移植が途中で加わる可能性もあり、長いものでは治療開始から終了まで2年もかかる。

3. 晩期合併症がある

患者が若年者であるため高齢者では問題になりにくい成長障害、二次がんなどに対処するため、治療後に転院を前提とした長期の追跡が必要。

臨床研究データ登録を正確かつ低コストで行うためにEDC（Electronic Data Capture）システムというものが使われます。一言で言えばインターネット上でのデータ入力システムですが、信頼性を保つために電子署名や監査証跡、コンピュータシステムバリデーションなどの要件が必要になります。EDCは通常CRO(Contract Research Organization）と呼ばれる臨床研究の実施支援をする企業がセットアップし提供しますが、高価です。更に上記のように治療法が複雑、長期のわたるものだと一般的な研究費ではまかなえなくなりますし、上記の1や3に対応できるEDCは存在しません。

【方法】

そこで当研究室ではNPO法人臨床研究支援機構と共同し、技術力の高いプログラマと共に下記要件を満たすシステム（Ptosh： Patient data organizing system）を構築しました（表1）。

表1　Ptosh システム要件

1) 疾患登録と複数の臨床試験の有機的な連結
複数の臨床試験の開始時期は全て別
個別の臨床試験の入力フォームを作成・変更しながら
全体のシステムを連続稼働可能に
2) 複雑な試験構造への対応
入力フォームの構造・構成が複雑であり、試験毎に異なる
3) eCRF 作成コストを抑制する
入力フォーム作成に必要なデータベース設計のステップを
システムで自動化することでプログラマ無しで、
ワード、エクセルが扱えるレベルのデータマネージャのみで
入力フォーム作成を可能に
4) 大量の重篤な有害事象に対応できる機能
重篤な有害事象処理の内在化
5) 長期フォローアップに耐えうる機能
患者同定、転院、担当医転勤をシステムでサポート

【結果】

運用開始から2年半に満たない現時点にて

- 管理施設数：544施設、734診療科
- 管理ユーザー数（登録主治医など）：2,669人
- 疾患登録、臨床研究総数：28件
- 疾患登録総数：82,998件
- 臨床研究登録症例総数：1,401症例
- 入力された疾患登録票・症例報告書総数：118,020枚

（2014年3月現在の実績）

と極めて高い稼働率を示しています。また臨床研究データを入力するフォーム部分の作成は入力値チェックのアルゴリズムやデータ構造設計など、通常はプログラマが介在し大変な作業です。ところが当DCではPtoshとデータマネージャー（DM）双方がとても優秀であることより、ほぼ2人のDMにより2年間で総計500枚以上の電子的症例報告書フォームが作成されています。通常臨床研究のフォームの設計・作成には1枚あたり10万円程度から、複雑なものになると100万円以上かかるものがあることを考えると、多額のコストを削減できていることが分かります。

発行:独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター　広報委員会（NMCリサーチ編集委員会）
〒460-0001　名古屋市中区三の丸四丁目1番1号　TEL 052-951-1111　FAX 052-951-0664
ホームページアドレス：http://www.nnh.go.jp/