

日本臨床化学会
第 29 回近畿支部総会
第 71 回近畿支部例会

会期：平成 31 年 3 月 9 日（土）

会場：神戸常盤大学 2 号館 4 階 大講義室

（神戸市長田区大谷町 2-6-2）

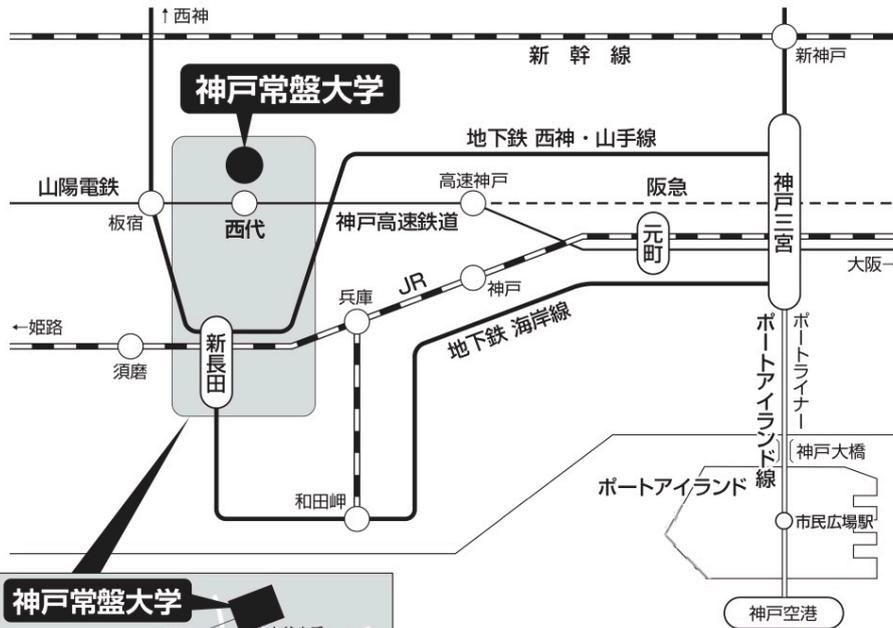
参加費：無料

総会長：坂本秀生（神戸常盤大学保健科学部医療検査学科）

例会長：林 伸英（神戸常盤大学保健科学部医療検査学科）

神戸常盤大学へのアクセス

<http://www.kobe-tokiwa.ac.jp/univ/guide/access.html>



- 神戸高速鉄道・山陽電鉄「西代」駅下車 北へ徒歩9分
- JR西日本・市営地下鉄「新長田」駅下車 北へ徒歩15分

神戸常盤大学
〒653-0838 神戸市長田区大谷町2-6-2
代表電話：078-611-1821

* 会場駐車場は許可車両以外の利用は出来ません、公共交通機関での来場をお願い致します。

第 29 回日本臨床化学会 近畿支部総会事務局
神戸常盤大学保健科学部医療検査学科
E-mail: h-sakamoto@kobe-tokiwa.ac.jp

学会プログラム

10:00 受付開始

10:20~10:25 開会の辞

10:25~11:35 一般演題

座長：坂本秀生（神戸常盤大学保健科学部 医療検査学科）

佐藤伊都子（神戸大学医学部附属病院 検査部）

1. CD80 および CD86 遺伝子多型と自己免疫性甲状腺疾患との関連

井上直哉^{1,2}、渡邊幹夫²、渡辺彩乃²、山本麻由²、日高洋³、岩谷良則²

1) 大阪大学医学附属病院 医療技術部検査部門、2) 大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻生体情報科学講座、3) 大阪大学医学部附属病院 臨床検査部

2. ヒト S100A8/A9 測定用 ELISA の構築と炎症性腸疾患における有用性

岡田光貴¹⁾、米田孝司¹⁾、池本正生²⁾

1) 京都橋大学健康科学部 臨床検査学科、2) 長浜バイオ大学 バイオサイエンス学部 臨床検査学プログラム

3. (YIA) 免疫自動分析装置 Atellica Solution における葉酸、ビタミン B12 およびフェリチンの基礎的検討

河内一恋¹、畑伸顕¹、糸賀仁美¹、前田育宏¹、日高洋²

1) 大阪大学医学部附属病院 医療技術部、2) 大阪大学医学部附属病院 臨床検査部

4. (YIA) 高 TG 血症検体が DGGMR を基質としたリパーゼ測定試薬に与える影響

清重篤志、渡邊勇氣、佐藤伊都子、中町祐司、三枝淳

神戸大学医学部附属病院 検査部

5. (YIA) ルミパルス L2400 を用いた HBs 高感度測定試薬の運用実績

野原圭一郎、佐藤伊都子、中町祐司、三枝淳

神戸大学医学部附属病院 検査部

6. (YIA) 新規遺伝子導入細胞セレクションシステムの開発

溝越祐志¹、則本幸紀¹、鈴木高史¹、伊吹謙太郎²

1) 神戸常盤大学保健科学部 医療検査学科、2) 京都大学大学院 医学研究人間健康科学系専攻 検査技術科学コース

7. (YIA) 一卵性双生児を対象とした日本人 GWAS による臨床検査値予測モデルの検証

谷口純平¹、渡邊幹夫^{1,2}、増田達郎³、岩谷良則^{1,2}、大阪ツインリサーチグループ²、岡田随象³

1) 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻生体情報科学講座、2) 大阪大学大学院医学系研究科附属ツインリサーチセンター、3) 大阪大学大学院医学系研究科遺伝統計学研究室

11:35～12:00 休憩

支部評議委員会（2104 講義室）

12:00～13:00 ランチョンセミナー（アークレイ共催）

座長：坂本秀生（神戸常盤大学保健科学部 医療検査学科）

「糖化ストレスとアンチエイジング」

湯浅英司（アークレイグループ からだサポート研究所）

13:00～13:30 総会

13:40～15:00 シンポジウム

テーマ「肝線維化マーカー」

座長：林伸英（神戸常盤大学保健科学部 医療検査学科）

1. 新たな血清線維化マーカー オートタキシン

丸尾直子（東ソー株式会社 バイオサイエンス事業部）

2. M2BPGi：開発の経緯とその有用性

福田滋弘（シスメックス株式会社 学術情報部）

3. 肝線維化評価の指標 ～ELF スコアの可能性～

浅野寛道（シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社 DX 事業本部 学術部）

15:00～15:10 休憩

15:10～16:10 特別講演

座長：林伸英（神戸常盤大学保健科学部 医療検査学科）

「肝線維化の病態と検査法」

矢野嘉彦（神戸大学大学院医学研究科内科学講座 消化器内科学）

16:10～16:15 閉会の辞

一般演題

1.

CD80 および *CD86* 遺伝子多型と自己免疫性甲状腺疾患との関連

井上直哉^{1,2}、渡邊幹夫²、渡辺彩乃²、山本麻由²、日高洋³、岩谷良則²

1) 大阪大学医学附属病院 医療技術部検査部門、2) 大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻生体情報科学講座、3) 大阪大学医学部附属病院 臨床検査部

【はじめに】

自己免疫性甲状腺疾患であるバセドウ病と橋本病の病態予後を発症時に予測することは困難である。バセドウ病、橋本病ともに主にリンパ球による自己免疫反応がその病態に関与していると考えられ、T細胞の活性化にはT細胞レセプターを介する主刺激と副刺激分子による副刺激の双方のシグナルが必要である。*CD80* および *CD86* は T細胞の活性化を調節する副刺激分子の中でも代表的な分子である。しかしながら、自己免疫性甲状腺疾患における *CD80* および *CD86* 遺伝子に存在する多型との解析例は少なく、関連が明らかではない。本研究では、*CD80* rs1599795、rs7628626 および rs2222631 多型、*CD86* rs1129055、rs9831894、rs2715267 および rs2332096 多型に着目し、自己免疫性甲状腺疾患との関連を解析した。

【方法】

バセドウ病患者 184 名(難治群 100 名、寛解群 50 名含む)、橋本病患者 220 名(重症群 104 名、軽症群を 72 名含む)、健常群 168 名(甲状腺自己抗体陰性)を対象とし、*CD80* rs7628626 多型は Taqman PCR 法、それ以外の遺伝子多型は PCR-RFLP 法にてタイピングした。

【結果】

1. *CD80* rs1599795 T carrier の頻度が橋本病重症群において橋本病軽症群よりも増加していた ($p=0.0290$)。
2. バセドウ病初診時 TRAb 価の高い患者の割合が、*CD80* rs2222631 T allele を持つ患者において増加していた ($p=0.0367$)。
3. *CD86* rs2715267 AA genotype の頻度が橋本病患者において健常群よりも増加していた ($p=0.020$)。

【結論】

CD80 rs1599795 および rs2222631 多型は橋本病の重症度ならびにバセドウ病の活動性に関係しており、*CD86* rs2715267 多型は橋本病の疾患感受性に関係していた。

2.

ヒト S100A8/A9 測定用 ELISA の構築と炎症性腸疾患における有用性

岡田光貴¹⁾、米田孝司¹⁾、池本正生²⁾

1) 京都橋大学健康科学部 臨床検査学科、2) 長浜バイオ大学バイオサイエンス学部 臨床検査学プログラム

【はじめに】

炎症性腸疾患 (IBD) とは潰瘍性大腸炎 (UC) 及びクローン病 (CD) の総称である。近年, UC の病態把握に際して, 特に便中 S100A8/A9 が注目されている。しかし, 患者によっては採便が困難であることが予想される。そこで本研究では, 血清中ヒト S100A8/A9 (h-S100A8/A9) の変動に焦点を当て, その測定意義について考察する。

【方法】

①20 種類の抗 h-S100A8/A9 モノクローナル抗体 (mAb) の h-S100A8/A9 に対する特異性を Western Blotting により検討した。②h-S100A8/A9 に特異的な mAb を用いて ELISA を構築し, ヒト S100 タンパク質の標準液希釈系列 ($0 \sim 2.00 \times 10^4 \mu\text{g/L}$) を用いて検量線を作成した。③健常人 (HVs) と IBD 患者の血清中 h-S100A8/A9 濃度を ELISA で測定した。④血清中 h-S100A8/A9 濃度と, 他の炎症マーカー, 及び臨床的重症度 (DAI score) との相関性を比較検討した。

【結果】

①作製した mAb のうち, 2B9 と 3D2 が h-S100A8/A9 に対する特異性に優れていたため, それぞれ一次抗体及び二次抗体として用い ELISA を構築した。②本 ELISA における検量線は良好であった。③HVs における h-S100A8/A9 の血清中濃度 (平均) は $5.28 \times 10 \mu\text{g/L}$ であった。それに対し, UC 及び CD 患者ではそれぞれ $1.08 \times 10^3 \mu\text{g/L}$ 及び $1.30 \times 10^3 \mu\text{g/L}$ であり, 有意に増加していた。④h-S100A8/A9 は他の炎症マーカーと比べ DAI score との相関性は良好であった。

【考察】

血清中 h-S100A8/A9 測定は IBD 患者の臨床的重症度を把握するためのバイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。

3. (YIA)

免疫自動分析装置 Atellica Solution における葉酸、ビタミン B12 およびフェリチンの基礎的検討

河内一恋¹、畑伸顕¹、糸賀仁美¹、前田育宏¹、日高洋²

1) 大阪大学医学部附属病院 医療技術部、2) 大阪大学医学部附属病院 臨床検査部

【はじめに】

シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社から免疫自動分析装置 Atellica Solution が新たに発売された。この装置は従来機種である Centaur シリーズの試薬性能を維持したまま検体量の縮減や測定時間の短縮等が報告されている。今回、我々はこの Atellica Solution において葉酸 (FOL)、ビタミン B12 (VB12) およびフェリチン (FER) の試薬性能について基礎的検討の機会を得たので報告する。

【方法】

同時再現性 (コントロール等を 20 重測定)、日差再現性 (コントロールを 10 日間 1 日 2 回 2 重測定)、希釈直線性 (患者血清を 10 段階希釈し測定)、共存物質の影響 (干渉チェック A プラスおよび RF プラス (シスメックス株式会社) を使用)、抗原過剰の影響 (高濃度患者血清を希釈し測定)、他法との相関性 (対照法は FOL、VB12 は Centaur XPT (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社)、FER はルミパルス L2400 (富士レビオ株式会社)) について検討を行った。

【結果】

同時および日差再現性：全ての項目で CV5%以内であった。希釈直線性：全ての項目で測定範囲上限まで原点を通る直線が得られた。共存物質の影響：FOL は従来と同様、ヘモグロビン濃度の上昇に伴い測定値の上昇を認めた。VB12 はヘモグロビン濃度の上昇に伴い測定値の低下を認めたが、実用的には問題のない程度であった。FER は検討した全ての共存物質で影響を認めなかった。抗原過剰の影響：FER のみ実施しフック現象を認めなかった。他法との相関性：VB12 は $r=0.96$ 、 $y=0.97x+29.20$ と良好な相関関係が得られた。FOL は $r=0.97$ 、 $y=0.89x+0.23$ 、FER は $r=0.99$ 、 $y=1.30x+20.41$ であり回帰式に若干の傾きを認めた。

【考察】

本検討では、FOL、FER について本法と対照法の間で測定値に若干差が認められたものの、いずれの項目も概ね良好な結果が得られた。本法は従来機種に比べ検体量の縮減や測定時間の短縮が実現していることから日常検査の効率化や迅速な結果報告に貢献するものと思われる。

4. (YIA)

高 TG 血症検体が DGGMR を基質としたリパーゼ測定試薬に与える影響

清重篤志、渡邊勇氣、佐藤伊都子、中町祐司、三枝 淳

神戸大学医学部附属病院 検査部

【背景】

リパーゼは脂質を加水分解する酵素で、急性膵炎等の膵疾患で逸脱酵素として血中に上昇する。近年、膵リパーゼ特異的に反応する DGGMR をエマルジョン形成させた基質を用いたリパーゼ測定試薬が開発された。しかし、この測定法では高 TG の影響を受けるとの報告がある。今回、DGGMR 法における TG の影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】

神戸大学医学部附属部病院で診療目的に検査を実施した TG 150 mg/dL 以上で、リパーゼ測定値が 80 IU/L 以上（基準範囲 16 ~ 60 IU/L）の検体を対象とした。検討試薬はシグナスオート LIP（シノテスト）、測定機器は BM 8040（日本電子）を用いた。(1) 脂質成分を除去するフリーゲン（シーメンス）処理を行い処理前後のリパーゼ値の差と TG 値との相関性を確認した。なお、処理前後でグルコース値に変動は見られず検体濃縮の影響はなかった。(2) トリグリセライド分画（電気泳動法、コレトリコンボ®ヘレナ研究所）にて各リポ蛋白分画（%）を算出し、各リポ蛋白-TG 量と処理前後のリパーゼ値の差の関連性を検討した。

【結果】

(1) フリーゲン処理後のリパーゼ値は上昇した。TG 値と処理前後のリパーゼ値差は有意な相関を認めた ($r=0.875$, $P<0.05$)。最大 26 %の変動を認めたが、TG 400 mg/dL 以下では測定値差は 10 %以下だった。(2) HDL-TG 値、VLDL-TG 値、LDL-TG 値、CM-TG 値とフリーゲン処理前後のリパーゼ値差との相関係数はそれぞれ、0.343、0.870、0.284、0.601 だった。

【考察】

DGGMR を基質としたリパーゼ測定試薬は高 TG 血症では負の影響を受け、その影響は TG 値と有意な相関を認めた。特に VLDL-TG 値との相関が強かった。DGGMR はエマルジョン形成をしているが、膵リパーゼ活性は基質面積にも依存するため粒子径の大きい VLDL と競合することで活性値が低下したと考えられた。リパーゼ値の負の影響は通常の臨床では問題ない範囲であったが、急性膵炎ガイドラインでもリパーゼ測定を推奨しており、より膵リパーゼを正確に測定することは重要であると考えられる。

5. (YIA)

ルミパルス L2400 を用いた HBs 高感度測定試薬の運用実績

野原圭一郎、佐藤伊都子、中町祐司、三枝淳

神戸大学医学部附属病院 検査部

【はじめに】

当院では 2014 年 9 月に HBs 抗原の測定を「ルミパルス HBsAg-HQ」(ルミパルス G1200 : 富士レビオ) に切替え、ルーチン検体の運用実績を報告した。2017 年 7 月には処理能力の高い「ルミパルス L2400」へ機種変更し、カートリッジタイプからボトルタイプの試薬「ルミパルスプレスト HBsAg-HQ」へ変更した。変更後のルーチン検体による HBs 抗原測定結果を報告する。

【方法】

2018 年 5 月 1 日から 9 月 11 日までの精度管理値とルーチン検体 8,536 例を対象とした。HBs 抗原測定は、検体検査搬送システム (IDS-800 : 遠心条件 2000g、7 分間) を使用し、測定用子管は検体プローブサンプリング方式の分析装置と区別して運用している。陽性検体は再検査を実施し、弱陽性 (0.005~1.0 IU/mL) は前回陽性と確定していない検体について抑制試験を実施している。

【結果】(1) 陰性コントロールは 0.004 IU/mL が 3 回あったが他は全て 0.001 IU/mL だった。陽性コントロールの CV は 2.6~3.1% だった。(2) 測定値の分布は陰性の 99.4% の検体が 0.001 IU/mL 以下に収束した。陽性検体は 679 例、陽性率は 8.0% だった。高感度領域 (0.005~0.049 IU/mL) 陽性は 20 例だった。(3) 陽性検体の再検査により不一致となったのは 3 例 (初回値 0.007、0.005、0.005 IU/mL) で、陰性検体 7,857 例の 0.04% だった。(4) 抑制試験実施は 25 件、月平均 5.8 件だった。抑制試験の結果 11 件 (最大値は 0.147 IU/mL) は、抑制抗体液で全く抑制されず、臨床上特記すべき所見はなく関連検査から非特異反応の可能性が高かった。

【考察】

「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」では、HBs 抗原の測定は高感度の測定が望ましいと記載されている。前回報告した結果と同様にルミパルス L2400 の HBs 抗原試薬は高感度で特異性も高く、安定したデータが得られ臨床検査として有用である可能性が高いと考えられた。

6. (YIA)

新規遺伝子導入細胞セレクションシステムの開発

溝越祐志¹、則本幸紀¹、鈴木高史¹、伊吹謙太郎²

1) 神戸常盤大学保健科学部 医療検査学科、2) 京都大学大学院 医学研究人間健康科学系専攻 検査技術科学コース

【はじめに】

細胞への遺伝子導入実験において、プラスミド導入細胞の選択・分離には、薬剤耐性遺伝子または蛍光タンパク遺伝子をプラスミドに組み込む方法が一般的に利用されている。しかし、これらの方法にも分離に日数を要することや、セルソーター等の高価な機器が必要であるといった問題点がある。本研究ではこれらの問題を改善するため、既存のものとは異なり、遺伝子導入細胞を磁性ビーズにより分離するプラスミドを開発し、分離効率などの検討を行った。

【方法】

膜移行シグナルと GPI アンカー付加配列を挿入した Fc フラグメント発現遺伝子および green fluorescent protein (GFP) をポリシストロニックに発現させるプラスミドを構築した。このプラスミドを、リポフェクション法により HEK293T 細胞に導入し、2 日後に APC 標識抗-ヒト IgG Fc 抗体により細胞表面への Fc フラグメント発現をフローサイトメトリーにより解析した。また、プロテイン G 感作磁性ビーズにより細胞を分離後、ポジティブフラクションに含まれる GFP 発現細胞の割合を、共焦点顕微鏡およびフローサイトメトリーにより解析した。

【結果】

(1) 構築したプラスミドを細胞にトランスフェクションすることで、Fc フラグメント陽性細胞が検出された。

(2) 共焦点顕微鏡およびフローサイトメトリー双方の結果において、磁性ビーズ分離前と比較して、分離後のポジティブフラクションに含まれる GFP 陽性細胞の割合が増加していた。

【考察】

Fc フラグメント陽性細胞が検出されたことから、Fc フラグメントは発現後、細胞膜に移行し、GPI を介して細胞膜上に発現していることが推測された。また、細胞膜上の Fc フラグメントタンパクがプロテイン G と結合することで、遺伝子導入細胞を磁性ビーズにより濃縮することが可能であることが示された。

7. (YIA)

一卵性双生児を対象とした日本人 GWAS による臨床検査値予測モデルの検証

谷口純平¹、渡邊幹夫^{1,2}、増田達郎³、岩谷良則^{1,2}、大阪ツインリサーチグループ²、岡田随象³

1) 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻生体情報科学講座、2) 大阪大学大学院医学系研究科附属ツインリサーチセンター、3) 大阪大学大学院医学系研究科遺伝統計学研究室

【はじめに】

日本人 16 万人を対象として行われた GWAS によって、59 の臨床検査値について約 1,400 の関連遺伝子座が特定され、遺伝情報に基づく検査値予測モデルが提唱された。このモデルの妥当性を我々は一卵性双生児を対象として検証した。

【方法】

大阪大学大学院医学系研究科附属ツインリサーチセンターに登録されている一卵性双生児 268 組より得たゲノムワイド解析 (GWAS) データおよび、代表的な 15 の臨床検査項目を解析対象とした。各臨床検査値に関連する SNP のリスクアレルの効果量を合計した値であり、遺伝因子がその臨床検査値に及ぼす影響の程度を示す GRS (Genetic Risk Score) を各ペアで算出した。一卵性双生児において、ペア内の臨床検査値の差は環境因子の影響を反映するため、遺伝因子の影響が大きい臨床検査項目では、GRS による補正後のペア内の臨床検査値の差が補正前よりも大きくなっていると想定される。これらを検証するため、Z 値として標準正規化した測定値のペア内の差と、GRS 補正後 Z 値として標準正規化した測定値のペア内の差を算出し、各臨床検査項目で GRS 補正前後の変化を比較した。

【結果】

GRS 補正前後の Z 値の変化の平均を各臨床検査項目においてヒストグラムで表し、GRS 補正前後で変化の大きい臨床検査項目と、変化の小さい臨床検査項目に分類した。変化の大きな臨床検査項目は HDL、LDL、UA、変化の小さな臨床検査項目は CK や CRP など 12 項目であった。

【考察】

HDL、LDL、UA の 3 項目は、他の 12 項目に比べ遺伝因子の影響を大きく受けている可能性が示唆された。この結果から、一般集団における遺伝因子の臨床検査項目に対する影響との共通が示された。今後は、一般集団と一卵性双生児集団間で遺伝因子の影響の程度に違いがみられる臨床検査項目について検討していきたい。

シンポジウム

テーマ： 肝線維化マーカー

S1. 新たな血清線維化マーカー オートタキシン

丸尾 直子

東ソー株式会社 バイオサイエンス事業部

ウイルス性肝炎に対する治療薬の進歩はめざましく、C型肝炎ではウイルス除去も可能となったが、ウイルス感染による慢性炎症で生じた線維化は、肝がんのリスクファクターであることが知られている。従って、肝臓の線維化状態、とりわけ早期線維化を把握することは、肝炎患者の治療、予後予測において重要と考えられ、臨床からのニーズも高い。

肝線維化診断のゴールドスタンダードは肝生検であるが、侵襲的検査であり出血などのリスクを伴うこと、またサンプリングエラーの危険性や検者による判断の差異が指摘されている。そのため臨床現場では、非侵襲的検査である超音波エラストグラフィによる肝硬度測定や、各種血液マーカー測定が使われている。

オートタキシン（以下 ATX）は、ヒト悪性黒色腫細胞の培養上清から単離された 125kDa の糖タンパク質で、リゾホスホリパーゼ D 活性を有しており、基質である Lysophosphatidylcholine (LPC) を分解して、生理活性脂質である Lysophosphatidic acid (LPA) を産生する。ATX 自動測定法を開発し血清中濃度を測定してみると、ATX は、肝生検により判定した線維化ステージの上昇と平行に濃度が上昇し、肝線維化早期 (F2) において他の線維化マーカーと比べ高い診断能を示すことが報告された。肝線維化時には、肝臓類洞内皮細胞の障害により ATX クリアランスが低下し、血中濃度が上昇するとされている。血中 ATX 濃度には男女差があるため、カットオフ値は男女別々に設定することが必要であるが、食事や運動、腎機能の影響は比較的受けにくいことが示された。

ATX 測定は 2018 年 6 月より保険適用され広く臨床利用が可能となっており、臨床知見も蓄積されつつある。今後新たな血清肝線維化マーカーとして、臨床現場のみならず肝線維化研究、治療薬開発への貢献も期待される。

S2. M2BPGi : 開発の経緯とその有用性

福田 滋弘

シスメックス株式会社 学術情報部

M2BPGi は M2BP の糖鎖変異体として、レクチンと抗体を用いたサンドイッチ法で検出される肝臓の線維化マーカーです。このマーカーは産官学が共同で開発を行ったもので、肝臓の線維化、特に C 型肝炎における肝臓の線維化を高い感度と特異性で捉えることの出来るマーカーとして日常診療に活用されています。

本日はその開発の経緯と、実際の臨床的価値について文献データを参照しながら概説したいと思います。

肝の線維化を知ることは、肝硬変から肝臓に至る肝疾患重篤化を知る上で非常に重要な要素です。生検による肝線維化ステージの確認はゴールドスタンダードですが、生検は侵襲度の高い検査であることから、血清中のバイオマーカの探索が行われてきました。

産業技術総合研究所での糖鎖バイオマーカの開発技術と、経済産業省 NEDO プロジェクトでの肝線維化糖鎖マーカーの開発、国立国際医療研究センター、名古屋市立大学での共同研究などを経て、M2BP (Mac-2 Binding Protein) の糖鎖構造変異を捉える Glycosylation Isomer (Gi) として M2BPGi が開発され、シスメックス社の HISCL の測定系に搭載することにより、17 分での自動測定が可能になりました。M2BPGi は C 型肝炎での肝線維化ステージと良好な相関を示し、従来の肝線維化マーカーと同等以上の有用性を示すことが明らかになってきました。

C 型肝炎以外の肝疾患でも線維化ステージの進展と共に M2BPGi の値は高くなる傾向を示しており、臓器の線維化を血清試料で知ることの出来る検査として普及してきています。

S3. 肝線維化評価の指標 ～ELF スコアの可能性～

浅野 寛道

シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社 DX 事業本部 学術部

肝線維症は、さまざまな原因によって引き起こされる肝疾患である。原因は、肝炎ウイルス（主に B 型肝炎ウイルスと C 型肝炎ウイルス）の感染、アルコールの過剰飲酒、肥満による脂肪肝、薬剤、自己免疫反応、胆汁うっ滞等、多岐にわたることが知られている。これらの原因によって発症すると肝臓内に細胞外基質（コラーゲン、ヒアルロン酸など）が過剰に蓄積し、それらが結合した組織が増加（肝線維化）した結果、線維性瘢痕が形成され、さらに症状が進行すると最終的に肝硬変に至り、一部は肝癌に進行する。肝線維化の進展度の評価には、肝生検（病理組織学的検索）、一般血液検査、画像検査に大別される。臨床的には、身体所見、前述の検査の評価とあわせて総合的に判定するのが一般的である。

今回、弊社より発売している肝線維化の指標のひとつである ELF (Enhanced Liver Fibrosis : 以下 ELF と略す) スコアの概要を紹介する。

ELF スコアは、HA (ヒアルロン酸)、PⅢNP、TIMP-1 の 3 項目を測定し下記のアルゴリズムに従って求めることができる。

$$\text{ELF Score}^{\circledR} = 2.278 + 0.851 \ln (C_{\text{HA}}) + 0.751 \ln (C_{\text{PⅢNP}}) + 0.394 \ln (C_{\text{TIMP-1}})$$

※ C_{HA} 、 $C_{\text{PⅢNP}}$ 、 $C_{\text{TIMP-1}}$ は各項目の濃度を表す

ELF スコアの特徴は軽度の肝線維化の状態からスコアが上昇するので早期での患者の拾い上げに有用である。慢性 B 型肝炎、慢性 C 型肝炎に対する治療法が大きく進歩した現在、早期の段階で患者を発見し治療を開始することは大きなメリットである。また、治療期間中、継続的にモニタリングを行うことにより治療効果を示すマーカーとして使用されることが期待される。発表では、海外で発表された報告を中心に解説する。

特別講演

肝線維化の病態と検査法

矢野 嘉彦

神戸大学大学院医学研究科内科学講座 消化器内科学

ウイルス性肝炎や脂肪性肝炎などによる慢性肝炎は肝硬変に進展し、肝不全に移行するとともに、食道胃静脈瘤といった門脈圧亢進をきたす。慢性肝炎の進行度である肝線維化を評価することは、抗ウイルス剤の治療介入を判断するうえでも、肝発がんリスクを評価するうえでも重要である。肝線維化の評価法については、従来から肝生検により診断されてきたが、入院を要することや侵襲度が高いこともあり、より簡便で信頼度の高い評価法が求められてきた。

肝線維化に用いられる代表的な血清学的な線維化マーカーとして、ヒアルロン酸、4型コラーゲン7S、P-Ⅲ-Pがあるが、近年糖鎖マーカーであるMac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体(M2BPGi)やリン脂質代謝酵素であるオートタキシンなども保険収載され測定可能となっている。またスコアリングとしてFIB-4 indexやAPRIなどの指標も用いられ、最近ではそれらが電子カルテシステムに組み込まれることも増えてきている。

最近では画像診断の進歩により肝生検にかわって非侵襲的かつ客観的に肝臓の線維化(硬さ)を評価することが比較的容易になった。肝硬度測定専用装置であるFibroScanは、簡便に肝の硬度をリアルタイムに計測することが可能である。またエラストグラフィーを搭載した超音波装置も多く発売され、薬事承認を得た装置を用いれば診療報酬の請求も可能となった。とくに剪断弾性波の伝搬速度(shear wave velocity: Vs)を検出するshear wave elastographyは定量値を算出できる。

肝線維化についての評価法については、このように日常診療上で用いられる機会も増えてきている。本講演では肝線維化について組織病理学的な側面からメカニズムを概説し、その診断に用いられる検査法と診断結果の考え方について解説を加えたい。

ランチョンセミナー

糖化ストレスとアンチエイジング

湯浅 英司

アークレイグループ からだサポート研究所

アークレイは 1971 年に簡易・小型の血糖測定器を世界で初めて開発して以来、糖尿病に関する研究を日々続けてきた。そして血糖値の指標として、糖化項目である HbA1c、グリコアルブミンおよびフルクトサミンの機器・試薬を供給している。さらに、からだサポート研究所ではその糖化研究から派生した食品分野での新たな研究領域を切り開いている。

糖化とは一言で言うと、「老化」である。糖化反応は、糖とタンパク質が非酵素的に反応するメイラード反応のことであり、この糖化反応により産み出される糖化最終生成物（Advanced Glycation End products : AGEs）が体内で生成・蓄積することにより、皮膚老化をはじめ、糖尿病合併症、骨粗鬆症などの疾患の進展要因にもなっている。糖化を防ぐ食事や運動などの生活習慣によって、老化を遅らせ、ひいては健康や美容に寄与することがこれまでの研究で明らかになってきている。

機能性食品素材としては、これまでは糖化反応を抑制、つまり AGEs を生成しないような素材の研究が主であり、AGEs は一度生成するとなかなか体外に排出されないとされてきた。しかし近年は評価方法の研究も進んできたことで、最新の研究では AGEs の架橋切断作用や酸化タンパク分解酵素活性化作用により、生成した AGEs を体内から排出する効果についても明らかにされつつある。

本日は、糖化のメカニズムや糖化項目の測定方法、最新糖化研究に関するご紹介に加え、当社のハーブエキス（商品名：「AG ハーブ MIX」および「サトナシール」）のヒト臨床試験結果も交えて報告する。