

資 料

平成 23 年 8 月 1 日より適用の
新規保険収載検査項目の解説

[Rinsho Byori 59 : 893~896, 2011]

血液化学検査

アルカリフォスファターゼ・アイソザイム(区分先: D007-15 区分 E-2(測定項目は新しくないが, 測定方法が新しい品目))

【保険点数】

96点 D007-15 アルカリフォスファターゼ・アイソザイムに, D007-15 アミラーゼ・アイソザイムを加算し算定する。

【判断料】

生化学的検査(I)判断料144点(月1回に限る)

【製品名】

クイックジェル ALP 試薬

【主な測定目的】

アルカリフォスファターゼ(ALP)アイソザイム(骨型を含む)の測定

【製造販売元】

(株)ヘレナ研究所
TEL 048-833-3208

【測定方法】

アガロース電気泳動法 定量検査

【主な対象】

肝障害, 腎障害, 悪性腫瘍の骨転移等

【有用性】

一連の検査において, アルカリフォスファターゼに加え, 骨型 ALP(BAP)も測定できる。

【包装単位】

240 テスト/1 キット(コントロール用に 48 テストを用い, 1 検体について処理の異なる 2 試料が必要となるため 192 テスト=96 検体が測定可能)

【結果が出るまでの時間】

専用機器で約120分, 用手法で約150分
自動化: 可(専用機器), あるいは用手法

【検体】

血清

【最小感度】

40U/L(±10%)

【正確性試験】

既知分画値の試を測定するとき, ALP2 で 90~120%, ALP3 で 80~110%

【同時再現性試験】

分画値の変動係数はALP2, ALP3とも5%以下

【測定範囲】

80~1200U/L

【参考基準範囲】

総活性値が基準範囲内(104~338U/L)の集団健診受診者のALP3

男性: 34.1~74.1(%), 63.0~201.4(U/L)

女性: 36.9~76.2(%), 52.8~206.8(U/L)

【相関性】

PAGE 法に対し, $r=0.98$ $y=1.30x+20.32$

CLEIA 法に対し, $r=0.93$ $y=8.60x-14.17$

【特徴】

アルカリフォスファターゼ(ALP)はアルカリ条件下でリン酸エステルから無機リン酸を遊離させる酵素で生体内に広く分布している。血中に出現するアイソザイムには骨型 ALP, 肝型 ALP, 胎盤型 ALP, 小腸型 ALP がある。骨型 ALP(BAP)は骨芽細胞で産生され, その血中レベルは骨芽細胞数・機能に相関していることから, 骨粗鬆症, 副甲状腺機能亢進症などの代謝性骨疾患や, 骨肉腫や転移性骨癌, 多発性骨髄腫などの悪性腫瘍において, 骨芽細胞の代謝状態を反映するマーカーとして測定されている。

今回, 保険収載されるクイックジェル ALP 試薬(株式会社ヘレナ研究所)は, すでに生化学的検査(II)D008 (14)に収載されている EIA 法, CLEIA 法, ポリアクリルアミドゲル電気泳動法(PAG 法)とは異なり, アガロース電気泳動法により, 血清中の

BAP濃度を測定するものである。あらかじめ測定しておいたALP総活性(U/L)にALP3分画値(%)を乗じることで、定量値を求める。従来から販売されていたキットを一部改良しており、1検体につき前処理液により処理した試料と前処理液に分離液を加えて処理した試料の2つを同時に電気泳動する。前者では高分子小腸型ALPが通常分子量に変換されることで骨型と重ならない位置に泳動され、後者では肝型と骨型の荷電差を大きくして両者の分画がされやすくなり、骨型をより正確に測定することが可能となった。

本法とPAGE法及びCLEIA法との相関は良好であり、一方、EIA法、CLEIA法とは異なり電気泳動法でアイソザイムを分画するため、EIA法でときに観察される高分子肝型ALPとの交差反応もみられず、一度の検査ですべての分画のALPアイソザイムを測定できる利点がある。また、ALP結合型免疫グロブリンや脂質結合ALP、小児一過性高ALP血症の鑑別診断にも有用である。さらに、抗体を用いないことで、EIA法などに比し、キットそのものの価格は安価となっている。

【保険請求上の注意】

(12)「15」のアルカリフォスファターゼ・アイソザイムは、アガロース電気泳動法によって、一連の検査によって同時に、骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)を測定した場合には、「15」のアミラーゼ・アイソザイムをさらに加算する。ただし、区分番号「D008」内分泌化学検査の「14」の骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)と併せて実施した場合には、当該加算は算定できない。

*著者注：1つの項目で同じ点数を2回算定できないため、便宜上、同じ点数であるアミラーゼ・アイソザイムの点数を加算することとし、96点となった。

尿中特殊物質定性定量検査

ヒト尿中L型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)(区分先：D001「14」区分E-3(新項目)(測定項目が新しい品目))

【保険点数】

210点

【判断料】

尿・糞便等検査判断料34点(月1回に限る)

【製品名】

レナプロL-FABPテスト

【主な測定目的】

尿中のL型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)の測定(尿細管機能障害を伴う腎疾患の診断の補助)

【製造販売元】

シミック(株)

TEL 03-5745-7068

【測定方法】

酵素免疫測定法(ELISA法) 定量検査

【主な対象】

① eGFR \geq 60の、断続的に治療を受けている糖尿病患者、糸球体腎炎などの慢性腎臓病が疑われる患者

② 急性腎障害が確立されていない、薬剤性腎障害、敗血症または多臓器不全等の患者

【有用性】

① 腎機能が低下する以前の糖尿病患者に対して、本検査を行うことにより糖尿病性腎症の病期進行リスクを判別し、また治療効果の判定にも使用できる可能性がある。

② 急性腎障害が確立されていない、敗血症または多臓器不全等の患者対し、治療転帰を含めた重症化リスクを判別することで、血液浄化療法などの適応判断に利用可能性がある。

【包装単位】

96テスト/1キット(検量線作成用に16テストを用い、80テストが測定可能)

【結果が出るまでの時間】

約180分

自動化：不可

【検体】

尿

【最小検出感度】

3ng/mL

【正確性試験】

既知濃度の管理試料を測定するとき、既知濃度の \pm 20%以内

【同時再現性試験】

同一検体を測定するとき、測定値の変動係数15%以下

【測定範囲】

3~400ng/mL

【参考基準範囲】

0.3~8.4 μ g/gCr

【特徴】

尿中の腎機能指標として、従来から種々の検査が用いられてきている。尿蛋白・尿中アルブミンは糸球体の濾過機能が破綻した結果として血中から漏出されるが、日内変動や疾患特異性に問題があり、また、再吸収機能が低下した結果として相対的に原尿中で増加する尿中 NAG, 尿中 β 2ミクログロブリン等は尿中安定性や検出精度において問題があるとされてきた。また古典的な腎障害の指標として知られている血清クレアチニンは糸球体濾過機能の現状があらわされるのみであり、腎疾患進行の原因のひとつとされる尿細管機能障害を早期診断できる指標が求められてきた。

今回、保険収載されるレナプロ L-FABP テストは、酵素免疫測定法 (ELISA 法) により、ヒト尿中の L 型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) 濃度を測定するキットである。検体中の L-FABP を抗ヒト L-FABP マウスモノクローナル抗体固相化プレートで反応させたのち、二次抗体として酵素標識抗体を添加して生じたサンドイッチ結合体に基質溶液を加えて発色させ、得られた吸光度から L-FABP 濃度 (クレアチニン補正值 ; $\mu\text{g/gCr}$) を算出する。

L-FABP は近位尿細管の細胞質に局在し、細胞内の脂肪酸を結合シミトコンドリアやペルオキシソームへ輸送することにより β 酸化を促し、近位尿細管のエネルギー産生・恒常性の維持に寄与していると考えられている。腎疾患進行の原因となる虚血・酸化ストレスにより尿中へ排出されることから、尿細管機能障害を伴う腎疾患の診断に有用であり、早期の尿細管機能障害を特異的に検出できる。また、凍結融解・pH 安定性が高く、早朝尿・スポット尿・蓄尿いずれでも性・年齢差に関係なく、広く一般の測定機器により検査可能であることから、高い診断精度が期待できる。

薬事承認時の臨床性能試験は、健常人、慢性腎臓病 (CKD)、急性腎障害 (AKI)、日内変動に大別して実施されている。このうちとくに CKD については、腎機能正常または軽度低下の糖尿病患者に対して、糖尿病性腎症進行のリスク診断が可能である。また中程度以上の腎機能低下のある腎疾患患者においては、尿細管機能障害に対する治療経過観察が行える。AKI については集中治療室入室時に薬剤性腎障害、敗血症または多臓器不全が疑われる患者において、治療転帰を含めた重症度の診断ができる。そのほか、国内外から報告された各種臨床試験結果からも

CKD, AKI とともに尿細管機能障害を伴う腎疾患の診断、および治療中の経過観察に有用であった。

糖尿病患者はその予備軍も含め年々その数が増加しているといわれ、その合併症である糖尿病成人症患者数も増加傾向にあるとされる。そこから派生する透析患者を増やさないためにも適切な診断マーカーを用いた集約的治療が求められている。尿中 L-FABP を健常人上限値 ($8.4 \mu\text{g/gCr}$) 未満にコントロールすることにより、腎疾患の重症化を防止可能であると考えられる。特に、濾過機能の指標である尿中アルブミンと独立して尿細管機能の指標である尿中 L-FABP を測定し、両者高値の糖尿病患者に対する集約的治療を行うことにより、その後の腎症病期進行・医療費上昇を逡減させることが期待される。また、急性期治療においては、早期診断・治療効果判定により治療の効率化に貢献し、医療費の抑制効果が期待される。

本品は申請者が世界に先駆けて国内臨床開発を行ったため、国内外において本項目を測定する既存品のない新項目に相当する。

【保険請求上の注意】

(5) ヒト尿中 L 型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP)

ア ヒト尿中 L 型脂肪酸結合蛋白は、「14」の尿中 IV 型コラーゲンに準じて算定する。

イ 原則として 3 月に 1 回に限り算定する。ただし、医学的な必要からそれ以上算定する場合においては、その詳細な理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載する。

血液学的検査

WT1 mRNA 核酸増幅検査 (区分先 : D006-7 区分 E-2 (新方法) (適応の拡大))

【保険点数】

2,000 点

【判断料】

血液学的検査判断料 125 点 (月 1 回に限る)

【製品名】

WT1 mRNA 測定キット「オーツカ」

【主な検査目的】

末梢白血球又は骨髓液有核細胞より抽出した RNA 中のウイルス腫瘍-1 遺伝子 mRNA の測定

【製造販売元】

大塚製薬 (株)

TEL0120-189-840

【測定法】

リアルタイムRT-PCR法 定量検査

【主な対象】

急性骨髄性白血病(AML)：微小残存病変のモニタリング(既存の適用)

骨髄異形成症候群(MDS)：診断補助及び進行度モニタリング(新規の適用)

【有用性】

白血病化へのハイリスク群の鑑別法が可能となり、根治療法である同種造血幹細胞移植を含む治療方針の決定に使用できる可能性がある。

【包装単位】

96テスト/1キット(検量線作成用に6テスト(3濃度2重測定)、コンタミネーション確認用に1テストを用い、同一検体を2つに分注してそれぞれWT1 mRNAおよびGAPDH mRNAを測定するため、1回に同時に測定できる検体数は標準液も含めて最大17検体)

【結果が出るまでの時間】

約6時間(試薬調製の30分を含む)

自動化：可(専用機器としてコバスタqMan48を用いる)

【検体】

末梢血または骨髄液

【感度試験】 【同時再現性試験】 【正確性試験】

略(添付文書を参照してください)

【測定範囲】

WT1 mRNA：2.50×10³copy/mL～

5.00×10⁷copy/mL

GAPDH mRNA：6.25×10⁴copy/mL～

5.00×10⁹copy/mL

【特徴】

ウィルムス腫瘍1遺伝子(Wilms tumor gene -1：WT1)は、1990年にCallらにより小児ウィルムス腫瘍の原因遺伝子として見出され、その後、胃がん、大腸がん、肺がん、乳がん、白血病などの多くの癌でWT1 mRNAが高率に発現していることが明らかにされている。

WT1 mRNAは急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia：AML)のモニタリングマーカーであり、治療効果の確認、早期の再発診断に有用な検査として、すでに平成19年11月に保険適用となっている。

骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome：MDS)は原因不明の血球減少症と前白血病状態を呈する疾患群の総称であって均一の疾患ではなく、予後は病型により異なる。貧血症状、出血傾向、易感染性など様々な病態を呈し、MDS患者の25～45%がAMLに移行するとされている。そのため、診断時にAMLへの移行のリスク評価を行い、それに基づき治療方針を決定することが重要である。WT1 mRNAが高値のMDS患者は、低値のMDS患者に比べ有意に予後不良であり、また、WT1 mRNAがMDSの病勢を反映して推移することが報告されていることから進行度のモニタリングにも有用である。既存のリスク評価として、国際予後判定システムであるInternational Prognostic Scoring System(IPSS)やWHO classification-based Prognostic Scoring System(WPSS)という指標が用いられているが、これらでは骨髄穿刺液を用いた染色体検査が必須である。さらに骨髄線維症等により骨髄穿刺液が採取できない場合があり、検査にも3日から数週間という時間を要する。一方、WT1 mRNA検査は、侵襲の高い検査である骨髄穿刺の回数を少なくできる可能性があり、比較的短時間での測定が可能である。WT1 mRNAは、IPSSと良好な相関を示しているが、IPSS低リスク群の中にもWT1 mRNA高値の患者がおり、またIPSS高リスク群の中にもWT1 mRNA低値の患者がいる。とりわけ、IPSS低リスク群の中からWT1 mRNAにより高リスクの患者を選別できる意義は大きく、現行のリスク評価にWT1 mRNAを加味することで、より精度の高い白血病化へのリスク評価が可能になると考えられる。末梢血白血球または骨髄液有核細胞を用いるWT1 mRNA測定は、個々のMDS患者のリスクに応じた治療法の選択に際し、有用な情報を提供する検査と考えられる。

【保険請求上の注意】

(1) WT1 mRNA 核酸増幅検査

WT1 mRNA 核酸増幅検査は、リアルタイム RT-PCR法により、急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群の診断の補助又は経過観察時に行った場合に1月に1回を限度として算定できる。

(文責 帝京大学医学部 宮澤 幸久)