

令和3年度厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）

新しい生活様式における適切な健診実施と受診に向けた研究
分担研究報告書

新しい生活様式に適した健診（項目・手法）に関する文献調査

研究分担者：村上正巳 群馬大学大学院医学系研究科臨床検査医学 教授

研究要旨：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）はパンデミックとなり、わが国においても感染が拡大し、緊急事態宣言やまん延防止等重点措置が発出されるなど未曾有の事態となり、2022年5月現在収束に至っていない。COVID-19診断のための検査が広く実施され、治療薬の開発やワクチン接種の普及など様々な感染対策が行われているが、感染拡大を防ぐために、3密を避け、マスクを着用して手指衛生を徹底するなどの新しい生活様式の実践が求められている。医療においては、受診控えによるCOVID-19以外の一般診療への影響が問題となっており、対面や集団方式による健診も多大な影響を受けている。コロナ禍において、家庭で採血を行い、検体を郵送することによって検査を受ける郵送検査の健診への貢献が期待されている。

本研究において、手指採血により採取された血液を緩衝液で希釈し、即時にフィルターにて血球をろ過して、希釈血漿を郵送して検査を行う指先採血検査システムを開発したリージャー社の郵送検体検査の取り組みの現状について文献調査を中心とした検討を行った。

血液をそのままの状態ですると血球が目詰まりして十分な血漿を得ることができないが、リージャー社は、血液を専用の緩衝液で10倍程度希釈することで血球をろ過し、その希釈血漿を用いて生化学検査を中心とした検査項目の測定を行う方法を開発した。緩衝液に内部標準物質を添加して測定することにより、緩衝液に添加した手指血液の血漿希釈率が算定可能となっている。微量の手指血液を専用希釈液を用いて希釈し、フィルターにより即時血球分離を行うことにより血漿成分を安定化させ、検体の希釈により血漿成分の相互干渉を低下させることができる。これにより、常温による検体郵送が可能となり、専用の検査センターにおいて生化学自動分析装置を用いた測定が行われ、内部精度管理ならびに外部精度管理が実施されている。

手指採血検査は、個人で小型遠心機などの簡易機器を購入することなく、いつでも、どこでも、郵送により血液を用いた検査が受けられる検査システムであり、コロナ禍において新しい生活様式の実践が求められ、対面や集団方式による健診の受診が困難な状況において有用な検査方法となる可能性が示唆される。今後、手指採血検査による郵送検査の正確性や疾患特異性が有病者を含めた多数例において検証されることが期待される。

A. 研究目的

2019年12月に中国・武漢で発生した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）はパンデミックとなり、わが国においても感染が拡大し、緊急事態宣言やまん延防止等重点措置が発

出されるなど未曾有の事態となり、2022年5月現在収束に至っていない。COVID-19診断のためのウイルス核酸検出検査や抗原定性・定量検査が実施され、治療薬の開発、ワクチンの開発と接種の普及など様々な感染対策が

行われているが、感染拡大を防ぐために、密閉・密集・密接の 3 密を避け、マスクを着用して手指衛生を徹底するなどの新しい生活様式の実践が求められている。医療においては、オンライン・電話による診療や服薬指導が行われるようになったが、受診控えによる COVID-19 以外の一般診療への影響が問題となっており、対面や集団方式による健診もコロナ禍の影響を受けている。

本研究では、新しい生活様式に適した健診における郵送検体検査の現状と課題について調査・検討することを目的とした。

B. 研究方法

血液を用いた検査は、一般に医療機関の医療専門職によって静脈採血された検体を用いて行われる。家庭での検査は手指採血による検査が認められており、糖尿病患者の血糖コントロールを目的とした自己血糖測定検査(SMBG)等が行われている。郵送検査としては、血液検体をろ紙に染み込ませて乾燥後に郵送する新生児マススクリーニング検査(先天性代謝異常等検査)が以前から行われている。また、手指採血によって採取した血液から即時に小型遠心機で血清を分離して冷蔵輸送し、生化学自動分析装置で測定する方法も行われているが、手指からの採血量、手技や遠心機の問題もあり、広く普及するに至っていない。

時と場所を選ばず、特定健診と同等の検査項目を一度に測定できる方法はわが国において提供されていなかったが、手指採血により採取された血液を緩衝液で希釈し、即時にフィルターにて血球をろ過して、希釈血漿を郵送して検査を行う DEMECAL 指先採血検査システムを開発した株式会社リージャー微量血液分析研究所の郵送検体検査の取り組みの現状について、文献を中心とした調査を行った。

C. 結果

1. 試料の希釈と即時血漿分離による手指採

血検体の測定技術の開発

血液を検体として測定する場合には、採血後速やかに血球と血漿(または血清)に分離する必要がある、通常の検査室における測定では、遠心機を用いた遠心分離が行われている。一部の郵送検査において、手指採血によって採取した血液から家庭等において即時に簡易式の小型遠心機で血清を分離し、試料を郵送して生化学自動分析装置を用いて測定する方法が利用されている。しかし、分離された血清を郵送する際に、血清の変性を避けるために冷蔵輸送を利用する必要があることから、輸送コストが高いという問題がある。また、手指からの採取血液量が多いことや、小型遠心機を必要とするなどの問題もあり、広く普及するに至っていない。

リージャー社は、遠心機による分離ではなく、ろ過膜を用いて血液から血球をろ過する方法の開発に取り組んだ。血液をそのままの状態ですると血球が目詰まりして十分な血漿を得ることができないが、リージャー社は、血液を専用の緩衝液で 10 倍程度希釈することでこの課題を克服し、希釈することによって容易に血球がろ過可能となり、その希釈血漿を測定する方法を開発した。さらに、緩衝液に安定成分であるグリセロール・3-リン酸を内部標準物質として添加して測定することにより、緩衝液に添加した手指血液の血漿希釈率を算定可能としている。微量の手指血液(65 μ L)を安定化剤入りの専用希釈液を用いて希釈し、フィルターにより即時血球分離を行うことにより血漿成分を安定化させることが可能となっている。さらに、検体の希釈により血液中の酵素などが希釈され、生体成分への酵素作用が抑えられるなど、血漿成分の相互干渉を低下させる効果がある。これにより、常温での検体郵送が可能となり、37 $^{\circ}$ Cで 1 週間保存可能であることが示されている。専用の検査センターにおいて生化学自動分析装置を用いて微量物質の測定を行っている。センターにおいて、内部精度管理ならびに日

本臨床衛生検査技師会による外部精度管理調査の受検を行い、希釈された検体の測定の正確性と精度が維持されている。また、手指採血検体と静脈血清との間に良好な相関が認められている。

リージャー社は、血液分離器具および血液分離方法、生体試料調製方法、生体試料定量方式及び生体試料保存容器の特許を取得している。

2. 手指採血即時希釈血漿分離法の実際

手を石けんで洗った後、良く乾燥させ、穿刺する指をアルコール消毒する。アルコールが乾いた後、穿刺器具で指先を穿刺して、手掌から穿刺した指の第二関節まで圧迫し、手指血液を綿状（ファイバーロッド）の採血具で吸収して、65 μ L 採取する。内部標準物質を含む緩衝液ボトル（280 μ L）にファイバーロッドを落下させて、ファイバー内の血液をよく振って成分を遊出させる。血球をろ過するためにフィルター内臓シリンダーを差し込んで、即時希釈血漿を分離し、蓋をして検体を郵送する。郵送された検体は、専用の検査センターにおいて測定される。アルコール綿、穿刺器具、採血具、緩衝液ボトル、フィルター内臓シリンダーは、DEMECAL キットに含まれている。

3. 指先採血検査システムの検査項目と実績

リージャー社の DEMECAL 指先採血検査システムにおいて測定可能となっている項目を表 1 に示す。血漿成分の測定に加えて、血球成分の測定により HbA1c の検査も可能である。この他、CEA、CA19-9、 α -FP、アディポネクチン、抗ミュー管ホルモンなどの測定も可能となっている。一方で、希釈緩衝液にエチレンジアミン四酢酸(EDTA)が含まれるため、金属含有酵素や金属の測定には適用できない。

KDDI 社は、2015 年に 23 自治体住民と 3 保険組合員を対象に 40 歳以下の若年層と 40 歳以上の特定健診無受診者の約 15 万人を対

象に手指採血検査の生化学検査 14 項目について、「スマホ de ドック」による健診システムを利用して実施した。受診者の男女比は男性 35%、女性 65%で、主な職業は男性で会社員 34%、自営業 33%であり、女性は専業主婦 31%、パート・アルバイト 25%、会社員 19%であった。40 歳以下の若年層では 1 年以内の健診を受けていない対象者は 64%であり、また特定健診対象者は 80%が受診していなかった。

健診の結果について基準値内:A、軽度異常値:B、高度異常値:C、医療の必要あり:D とし、若年者と特定健診対象者について総合判定を行った。特定健診対象者では D 判定は全体で 27%、男性で 36%、女性で 21%、若年者でも D 判定は全体で 16%であった。特定健診対象者では D 判定の検査項目は脂質代謝、糖代謝や肝機能が低い比率であった。受診後の行動変容についてアンケート調査を実施したところ、特定健診受診者では、C、D 判定の受診者の「受診した・受診予定である」は 25%以上と高く、若年層の D 判定者は 36%と高い傾向が見られた。手指採血検査は家庭で時を選ばずに受診可能であることから、受診者の 67%以上が次回も受けると回答している。

手指採血検査は、健康保険組合(261 団体)における健診未受診者対策、保健指導効果測定、胃がんリスク層別化、自治体(156 自治体)における「スマホ de ドック」による健診未受診者対策、若年層の健康管理、保健指導効果測定、国保ヘルスアップ事業、生命保険会社(11 社)における高額保険の加入時の審査、保険加入者へのサービス、保険加入者の健康管理、医療機関(44)における患者の健康状態の把握などの目的で利用されている。また、検査キットとして手指採血検査システムの OEM 供給(12 社)を行っている。以上、合計すると年間約 180,000 個の DEMECAL 指先採血検査キットが使用されている。

D. 考察

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は

パンデミックとなり、わが国においても感染が拡大し、緊急事態宣言やまん延防止等重点措置が発出されるなど未曾有の事態となった。COVID-19 診断のためのウイルス核酸検出検査や抗原定性・定量検査が実施され、治療薬の開発、ワクチンの開発や接種の普及など様々な感染対策が行われているが、感染拡大を防ぐために、3 密を避け、マスクを着用して手指衛生を徹底するなどの新しい生活様式の実践が求められている。医療においては、オンライン・電話による診療や服薬指導が行われるようになったが、受診控えによるCOVID-19 以外の一般診療への影響が問題となっており、対面や集団方式による健診も多大な影響を受けている。コロナ禍において、家庭で採血を行い、検体を郵送することによって検査を受けることが可能な郵送検査の健診への貢献が期待されている。

郵送検査としては、血液検体をろ紙に染み込ませて乾燥後に郵送する新生児マススクリーニング検査(先天性代謝異常等検査)が以前から行われている。また、手指採血によって採取した血液から即時に簡易式の小型遠心機で血清を分離し、試料を郵送する方法があるが、分離された血清を郵送する際に冷蔵輸送を利用する必要があること、手指からの採取血液量が多いことや、小型遠心機を必要とするなどの課題がある。

本研究において、手指採血により採取された血液を緩衝液で希釈し、即時にフィルターにて血球をろ過して、希釈血漿を郵送して検査を行う指先採血検査システムを開発したリージャー社の郵送検体検査の取り組みの現状について文献を中心とした調査を行った。

血液をそのままの状態でもろ過すると血球が目詰まりして十分な量の血漿を得ることができないが、リージャー社は、血液を専用の緩衝液で 10 倍程度希釈することで血球をろ過し、その希釈血漿を測定する方法を開発した。緩衝液に安定成分であるグリセロール-3-リン酸を内部標準物質として添加して測定することに

より、緩衝液に添加した手指血液の血漿希釈率が算定可能となっている。微量の手指血液を安定化剤入りの専用希釈液を用いて希釈し、フィルターにより即時血球分離を行うことにより血漿成分を安定化させることができ、さらに、検体の希釈により血漿成分の相互干渉を低下させる効果がある。これにより、常温での検体郵送が可能となり、37℃で 1 週間保存可能であることが示されている。専用の検査センターにおいて生化学自動分析装置を用いて微量物質の測定を行っており、センターにおいて内部精度管理ならびに日本臨床衛生検査技師会の外部精度管理調査の受検が行われている。

手指採血においては、採取方法を十分に理解した上でキットを適切に使用し、指先の血液を押し出すようにして検体を採取することが重要である。血液を揉みだしたり、絞り出したりする方法では、間質液混入の恐れがある。また、消毒用アルコールの未乾燥や長時間にわたる検体の採取によって溶血を生じる可能性があり、注意が必要である。

静脈血清と手指採血検体の間に良好な相関が認められているが、手指採血検査の郵送後の検体の測定結果と静脈血採血による通常 of 測定結果との相関について有病者を含めた多数例において検討し、手指採血の精確性や疾患特異性を検証することが期待される。

手指採血検査は、個人で小型遠心機などの簡易機器を購入することなく、いつでも、どこでも、郵送により血液を用いた検査が受けられる検査システムであり、コロナ禍において新しい生活様式の実践が求められ、対面や集団方式による健診が困難な状況において特に有用である可能性が示唆される。また、新型コロナウイルスの抗体検査などにも応用可能であり、感染状況の疫学的調査などにも貢献できる可能性があるものと考ええる。

E. 結論

手指採血検査は、特殊な装置を必要とせず、

いつでも、どこでも、郵送により血液を用いた検査が受けられる検査システムであり、コロナ禍において新しい生活様式の実践が求められ、対面や集団方式による健診の受診が困難な状況において有用な検査方法となる可能性が示唆される。

なし

<参考文献>

- 1) 堀田正敏、杉本晋哉、外園栄作、大澤進.
自己採血による即時血漿分離輸送システムの構築—採取量の異なる試料への内部標準による希釈率算定法—. 臨床病理56: 577-583, 2008.
- 2) Sugimoto S, Akimoto M, Hayakawa A, Hokazono E, Osawa S. Development of an assay system of seven biochemical items, HbA1c, and hematocrit using a small amount of blood collected from the fingertip. Clinica Chimica Acta 413:192-197, 2012.
- 3) 大澤進、杉本晋哉、米久保功、川口正人.
在宅医療革命. 医療検査 59:397-404, 2015.
- 4) 大澤進、杉本晋哉、米久保功、加治木美幸、寺島薫、岩崎昭夫. 分析科学 67:37-50, 2018.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（本研究に関わるもの）

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

表 1 指先採血検査システムにおける検査項目の例

生化学検査 総タンパク、アルブミン AST、ALT、γGT 総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪 尿素窒素、クレアチニン、尿酸 グルコース、HbA1c
腫瘍マーカー CA15-3、PSA、p53 抗体、ヘリコバクターピロリ抗体、ペプシノゲン I /II
感染症マーカー HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体