

非 会員限定版 : JACLaP WIRE No.135 (2012年 5月 8日 発行)

本メールは日本臨床検査専門医会の電子メール新聞JACLaP WIRE No.135です。

===== <<目次>> =====

【新規収載項目】

ALK融合遺伝子標本作製
CCR4蛋白
HER2遺伝子標本作製
ノロウイルス抗原定性

本号のJACLaP WIREは自由に転送可能です。

===== <<JACLaP WIRE>> =====

平成24年4月1日より適用

【病理診断】

ALK融合遺伝子標本作製

区分E-3 (新項目)

【保険点数】6,520点

【製品名】Vysis ALK Break Apart FISHプローブキット

【主な対象】未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) 阻害剤の投薬対象となりうる進行性非小細胞肺癌患者

【主な測定目的】がん組織・細胞のALK融合遺伝子を検出することにより、ALK阻害剤 (クリゾチニブ) の投薬対象患者を選択する。

【有用性】標準化された方法により、クリゾチニブの投薬患者を的確に選別できる

【製造販売元】アボットジャパン株式会社

【測定方法】蛍光in situ ハイブリダイゼーション法 (FISH 法)

【包装】20 テスト/1キット

【検体】ヒト非小細胞肺癌患者がん組織のホルマリン固定パラフィン包埋検体

【特徴】

肺がん患者の約80-85%は非小細胞型で、その多くは生存率が低い進行癌として診断され、新しい治療薬が望まれていた。本キットは、新たに承認された非小細胞肺癌に対する分子標的薬であるALK 阻害剤 (クリゾチニブ) の投薬が有効と考えられる患者の選択を目的としたコンパニオン診断薬である。この新薬が有効と考えられる患者 (非小細胞肺癌患者の約3~5%) を特定するように設計されている。

本キットは、FISH法を用いてALK遺伝子の2p23染色体の融合を検出するが、現時点では、ALK 陽性非小細胞肺癌を検出するための唯一の標準化され、臨床的に検証されたキットであり、本診断薬により、的確に新規治療薬が有効と考えられる患者を特定できる。

クリゾチニブのフェーズⅡ臨床試験プロトコルに登録された組織について、フェーズⅠ臨床試験で患者の選別に用いた方法との一致率の比較を行ったところ、陽性一致率86.40% (95%信頼区間 79.30~91.33%)・陰性一致率94.61% (95%信頼区間 90.99~96.82%)であり、本検査の性能は良好である。

なお、本キットはALK 阻害剤 (クリゾチニブ) の投薬患者を選択することを目的とした体外診断用医薬品であるため、ALK 阻害剤適用の承認を受けていない癌の患者に対しての検査には用いることができない。

平成24年4月1日より適用

CCR4蛋白

区分E-3 (新項目)

【保険点数】10,000点

【製品名】ポテリジオテストIHC/ポテリジオテストFCM

【主な対象】再発性又は難治性成人T細胞白血病/リンパ腫 (ATL) 患者

【主な測定目的】組織、細胞におけるCCR4蛋白を検出

【有用性】ATL治療剤モガムリズマブによる治療適応の患者を選択できる

【製造販売元】協和メデックス株式会社

【測定方法】免疫組織化学染色 (IHC) 法/フローサイトメトリー法

【検体】組織・細胞 (IHC法)、血液中の血球 (フローサイトメトリー法)

【特徴】

ATLはHTLV-1を原因ウイルスとするT細胞悪性腫瘍であり、いまだ、難治性の造血器腫瘍と位置づけられている。抗CCR4ヒト化モノクローナル抗体モガムリズマブ (遺伝子組換え) は、ATL患者の約9割に高い発現が認められるCCR4に結合することにより

ATL細胞を傷害する新規の作用機序を有し、再発又は難治性のCCR4陽性 ATLに効果を有する。なお、CCR4蛋白が発現しているATLは、非発現群と比較し、明らかに予後が不良と言われている。

ポテリジオテスト FCM／ポテリジオテスト IHCは、モガムリズマブによる治療適応の患者を選択する点において臨床的有用性を認めるコンパニオン診断薬である。モガムリズマブは、再発又は難治性のATLにおいて、高い有効性が期待されているが、ATL細胞に発現するCCR4を標的抗原として殺細胞活性を示すため、同薬の臨床試験においても、CCR4発現が確認された患者のみを対象にその有効性が確認されている。従って、CCR4の発現が確認されない場合は、有効性が期待できない可能性があるため、同薬は適応とならない。モガムリズマブの添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」においても、「CCR4抗原は、フローサイトメトリー又は免疫組織化学染色法により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること」となっている。

「ポテリジオテスト FCM」は、フローサイトメトリーの原理に基づき、末梢血液を検体としてATL細胞表面上に発現しているCCR4蛋白を、フローサイトメーターを用いて測定するものである。また、「ポテリジオテスト IHC」は、免疫組織化学染色の原理に基づき、固形の腫瘍組織を検体として腫瘍細胞の特徴を顕微鏡下で観察しながら、CCR4蛋白の発現を検討するものである。

モガムリズマブを投与すべきATL患者を選択することは、適切な患者に適切な医療を提供することを可能とし、医療経済上も有用である。

平成24年4月1日より適用

〔病理診断〕

HER2遺伝子標本作製

準用区分先：N005 区分E-2（新方法）（測定方法が新しい品目）

【保険点数】2,700点

【製品名】ヒストラHER2 CISHキット

【主な対象】トラスツズマブ製剤投与を考慮する乳癌患者

【主な測定目的】ヒト乳癌組織・細胞におけるHER2遺伝子の増幅度の測定

【有用性】乳癌患者における、トラスツズマブ製剤投与の選択に用いる。既存のFISH法と比較し、光学顕微鏡で観察が可能、将来的には自動化が可能、かつ長期間の標本の保存（少なくとも3年間）が可能、組織形態と同時に遺伝子異常を観察できる等の有用性がある。

【製造販売元】株式会社 常光

【測定方法】Chromogenic in situ hybridization (CISH) 法

【検体】ヒト乳癌組織・細胞

【正確性】CISH法（本品）とFISH法（既存品）の相関性は、陽性一致率 = 98.0%（50検体/51検体）、陰性一致率 = 98.6%（73検体 / 74検体）と良好

【特徴】

本品は、ヒト乳癌組織・細胞におけるHER-2/neu 遺伝子の増幅度の測定を目的とする試薬である。乳癌組織・細胞においてHER2遺伝子および蛋白質が過剰発現することが知られており、これを確認することは、乳癌治療における分子標的治療薬トラスツズマブ（抗HER2ヒト化モノクローナル抗体）投与の適応を判断するために必須である。ホルマリン固定パラフィン包埋乳癌組織切片を用いてHER2遺伝子増幅を判定することは、FISH（Fluorescence in situ hybridization）法により既に可能となっている。このFISH法によるHER2遺伝子増幅の判定は、従来からのIHC法（免疫組織化学法）以上の定量性を有し、再発乳癌の治療対象となる患者を的確に選別するための検査として、既に保険適用されている。

ヒストラHER2 CISHキットは、FISH法同様、乳癌組織切片を用いたHER2遺伝子増幅を検出するものであるが、この両者の相関は良好である（全体一致率が98.4%）。さらに、本品のCISH法はFISH法と比べ、①高額で操作が難しい蛍光顕微鏡を必要としない、②シグナルは永久的で、測定したい時に測定、再測定が可能である、③シグナルの結果は組織形態と関連して観察できるため、組織形態と遺伝子異常型を同時に観察できる、などの優れた点を有する。

平成24年4月1日より適用

ノロウイルス抗原定性

感染症免疫学的検査 D012 21 区分（新規項目であるが、医療技術評価分科

会からの答申を踏まえて新規検査項目として保険収載されたため、便宜上、E1とされている）

【保険点数】150点 判断料： 144点

【製品名】クイックナビTMーノロ

【主な検査目的】糞便中のノロウイルス(NV)抗原の検出(NV感染の診断の補助)

【製造販売元】デンカ生研株式会社 TEL 03-6214-3231

【測定法】免疫クロマト法

【包装単位】10テスト/1キット

【結果が出るまでの時間】検体調製など含めて約20分(反応時間15分)

自動化: 不可

【検体】糞便

【同時再現性試験】

- 1) 管理用G I 強陽性及び弱陽性検体での同時5回の試験では、全て陽性と判定された。
 - 2) 管理用G II 強陽性及び弱陽性検体での同時5回の試験では、全て陽性と判定された。
 - 3) 管理用陰性検体での同時5回の試験では、全て陰性と判定された。
- * G I、G IIはそれぞれノロウイルス遺伝子群I、IIを意味する。

【正確性試験】

- 1) 管理用G I 強陽性及び弱陽性検体での試験では、それぞれ陽性と判定された。
- 2) 管理用G II 強陽性及び弱陽性検体での試験では、それぞれ陽性と判定された。
- 3) 管理用陰性検体での試験では、陰性と判定された。

【検出感度】

遺伝子型により異なるが、最も流行している遺伝子型G II/4については、組換えウイルス(ウイルス様中空粒子; VLPs) 1.56ng/mLを検出可能であった(ノロウイルスについてはin vitro培養系が確立されておらず、ウイルスの活性単位を用いて検出感度を示すことができない)。

【判定】

判定は15分間の反応時間経過後、速やかに行う。

1) 陽性
判定部に青色のコントロールラインと青色のテストラインが出現した場合、陽性と判定する。反応時間内であっても、両ラインが出現した場合は陽性と判定することができる。

2) 陰性
判定部にコントロールラインのみが出現した場合、陰性と判定する。

3) 無効
テストラインの出現の有無によらず、コントロールラインが出現しない場合、検査は無効と判定し、再度検査を行う。

【特徴】

ノロウイルスは腸管感染症の主要な原因ウイルスで、以前は小型球形ウイルス(SRSV)といわれていたものである。嘔吐、腹痛、下痢、発熱などを主症状として、我が国では冬季を中心に発症する。原因は2枚貝の生食や汚染された食品の摂食とされているが、ウイルス粒子の便への排出は感染から2週間にわたり継続するとされ、吐物や便からの接触感染や飛沫感染などの感染様式もとる。その伝播力・感染力は非常に強く、わずかなウイルス量(≤100コピー)でも容易に感染するため、乳幼児施設や小学校、高齢者施設、医療機関などの集団生活施設で、しばしば集団感染として爆発的な拡大がみられる。しかし、ノロウイルス感染症の診断においては、本ウイルスが多く種の遺伝子型を有しているため簡便な検査法が確立されておらず、これまではEIA法や遺伝子検査法に依存している状況にあった。

今回新規保険収載された「クイックナビ™-ノロ」はすでに2008年11月に体外診断用医薬品として製造販売承認されており、糞便中のノロウイルス抗原を免疫クロマト法により検出するキットであるが、これまでノロウイルスの検出に使用されてきたEIA法や電子顕微鏡法による抗原検査、RT-PCR法などによる遺伝子検査に比較し、操作手順は簡便で且つ特殊な機器・器具を必要とせず、所要時間も約20分と大幅に短縮可能である。また、RT-PCR法との相関性試験成績は、陽性一致率81.6%、陰性一致率98.9%で、全体一致率としては89.3%と良好であった。

ノロウイルス感染症を含む感染性胃腸炎では一般的に症状は軽症で、補液・輸液などによる対症療法のみで軽快することがほとんどである。しかし、乳幼児や高齢者、免疫不全状態にある患者などでは重症化するリスクがあり、経験的に抗菌薬投与が行われる場合がある。従来はノロウイルス感染症であっても診断が困難であることから抗菌薬が使われることが多かったが、早期に診断することにより無駄な治療が避けられ、また、培養検査や他の病原体検査等を省略できる場合も想定される。さらに、感染患者を早期に検出することは、二次感染対策を早期に執る根拠ともなり、感染拡大防止に有効な手段となる。本検査法の意義は、ハイリスク者への適切な処置判断が可能となること、感染拡大防止の手段となること、の二点が考えられ、これにより医療費削減効果も期待される。

ノロウイルスは遺伝的に多様性のあるウイルスであるが、外殻タンパクの遺伝子配列による抗原性の推測にもとづき分類される。ヒトに感染性を有するものとして二つ

の遺伝子群 (GI、GII) があり、さらに細分類された計36の遺伝子型が知られている。ヒトからの検出頻度が最も高い遺伝子型はGII/4であり、大流行がみられた2006~2007年シーズンでは検出報告中の約9割を占め、またその変異株が存在したことも確認されている。クイックナビTM-ノロはそれら変異株もふくめ、25の遺伝子型との反応性が確認されており(残りの遺伝子型については試験されていない)、報告されている患者の98%以上に対応すると考えられる。検体は糞便であるが、自然排泄された便が対象となる。浣腸便や綿棒等で直腸拭いにより採取した便では非特異反応が高率で発生する。また、新生児便でも非特異反応が発生することも報告されている。嘔吐物中にも相当量のウイルスが含まれることが遺伝子検査等により確認されているが、本法での性能は確認されておらず、検体としては適用外である。使用に当たっては添付文書の注意に従う必要がある。

【保険請求上の注意】

ノロウイルス抗原定性は、以下のいずれかに該当する患者について、当該ウイルス感染症が疑われる場合に算定する。

- ア 3歳未満の患者
- イ 65歳以上の患者
- ウ 悪性腫瘍の診断が確定している患者
- エ 臓器移植後の患者
- オ 抗悪性腫瘍剤、免疫抑制剤、又は免疫抑制効果のある薬剤を投与中の患者
(文責 東京大学 矢富 裕)

以下の製品情報ホームページにリンクを張りました。

- ・ アボットジャパン株式会社： Vysis ALK Break Apart FISHプローブキット
<http://www.abbott.co.jp>
- ・ 協和メデックス株式会社： ポテリジオテストIHC/ポテリジオテストFCM
<http://www.kyowamx.co.jp>
- ・ 株式会社 常光： ヒストラHER2 CISHキット
<http://www.pathology.jp/hystra.html>
- ・ デンカ生研株式会社： クイックナビTM-ノロ
<http://denka-seiken.jp/japanese/html/secure/products/poct03.htm>

また、ホームページの仕様変更などによりリンク切れとなることもありますのでその際は御容赦ください。

JACLaP WIRE No. 135 (2012年 5月 8日発行)
☆発行：日本臨床検査専門医会 [情報・出版委員会]
☆編集：JACLaP WIRE編集室 編集主幹：盛田俊介
東邦大学医療センター大森病院臨床検査部
TEL:03-3762-4151 (内線3434) ・ FAX:03-3762-9730

会員の皆様からの寄稿をお待ちしております！

メーリングリスト配信先の変更には
1. 氏名、 2. 現行登録アドレスと3. 変更希望メールアドレスを添えて
senmon-i@jaclp.orgまで「配信先の変更希望」としてお送り下さい。
