

〈特集：臨床検査医学の展望〉

臨床検査医学 一過去、現在、未来一

高木 康

Laboratory medicine – past, present, and future –

Yasushi Takagi

Summary Laboratory medicine has made remarkable progress over the past 40 years. It involves three fields, i.e., research, education and laboratory management, but not direct patient consultation as in other branches of clinical medicine. Since laboratory medicine involves many academic fields, such as hematology, clinical chemistry, microbiology, immunology, pathology and physiological testing many appropriate subjects for research can be found. Since it is very important for laboratory medicine to provide accurate and precise laboratory data to patients and physicians, we have constructed a quality management system over the past four decades. Internal quality control and external quality assessment ensure the compatibility of data between days and laboratories. Education in laboratory medicine is needed not only by medical students and physicians but also by nurses, and pharmacists and other co-medical staff. Laboratory medicine must strive improve to a system of adopting new technology and to provide useful data for use in consultation.

Key words: Laboratory medicine, Research, Education, Laboratory management, Quality assurance

I. はじめに

臨床病理学（臨床検査医学）の世界に身を投じて30余年が過ぎた。この間の医療の進歩には凄まじいものがあるが、臨床検査医学は他の医学領域と比較してもさらに数段のスピードで進歩・発展を遂げている。本稿では、この間の臨床検査医学を自身の経験を中心として振り返ると共に、今後の展望・展開について述べること

とする。

II. 臨床病理学（臨床検査医学）とは

1976年に昭和大学医学部を卒業して直ちに内科系臨床病理学の大学院に入学した。当時臨床病理学は講座も珍しい時代であり、まして大学院は極めて希少な存在であった。昭和大学の臨床病理学教室は石井暢教授により創設されたが、

昭和大学医学部医学教育推進室
〒142-8555 東京都品川区旗の台1-5-8

Office of Medical Education, Showa University School of
Medicine
1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan

山口県立医科大学（柴田進教授）、順天堂大学（小酒井望教授）に続いて日本大学（土屋俊夫教授）と同時に全国3番目に開講されたパイオニア的な教室であり、大学院以外の入局者はすでに4名いたが、大学院生としては3人目の入学であった。

大学院に入学した当時、石井教授の「臨床病理に関する持論」を折に触れて拝聴した。臨床医学講座の3本柱は教育、研究と診療であるが、臨床病理では診療の代わりに検査部の管理・運営が重要な柱であることを力説された。このため、昭和大学の臨床病理学教室入局者は、最初の3ヶ月間は検査部のいろいろな領域・部屋をローテートして、臨床検査技師と同じ仕事をし、臨床検査とはいかなることかを体験するのが1つのカリキュラムであった。検体受付、前処理（遠心分離）、検査・分析、報告の一連の検査ステップを肌で理解することが重要あり、検査値だけでない臨床検査そのものを深く知ることができた。また検査部で検査技師と親密なコミュニケーションを図ることで、一緒に臨床検査を盛り立てようとする姿勢、信頼関係を熟成することができた。

昨今、臨床検査に特化した業務を行うだけで、診療・診察を行わないことについての是非が論議されているが、当時の臨床病理・臨床検査医学を創設した先駆者たちの多くは中央集権化した検査部・検査室の適切な運営こそが臨床病理学の「患者診療」と考えていたと思われ、診療を行っている教室へわざわざであった。ただし、臨床検査がいかに診療に利用されているか、診療にはいかなる臨床検査が必要であるか、などについて身をもって知ること・体験することも重要である。このため、臨床検査医学として診療を行うのが良いか、臨床検査に特化した業務を中心に行うかはそれぞれの教室あるいは主宰者の考え方であり、どちらを選択することも可能と考える。ただし、臨床検査医学では臨床検査に関する基本的な知識、技能は必ず修得する必要があると考える。

Ⅲ. 臨床検査医学の3本柱

1. 臨床検査医学の研究

臨床病理学教室では検査の分野の数だけ研究

テーマがあった。当時は一騎当千の若い医学者が新しい臨床検査医学の領域での価値・生きがいを見つけて集結していた。石井教授の専門は臨床化学であったが、助教授は微生物、前助教授は血液、前講師は一般検査の専門家であった。このため、研究分野・テーマには事欠かなかった。医局員は検査部のそれぞれの部屋のコンサルタントや兄貴分となって、臨床的知識などの学問的なことを助言する仕組みになっており、当初は血液検査室に配属されたため、血液分野の研究も行った。

血小板の重要な機能に粘着能と凝集能がある。しかし、これら血小板機能検査には適切な方法がなかった。粘着能の検査法には凝固阻止血あるいはガラスフィルターやガラスビーズを通過させた前後の血小板数を算定する方法があり、凝集能検査には血小板富有血漿（PRP）にADPなどの凝集誘発剤を添加したのちの血小板凝集塊を顕微鏡下もしくは透過光量の変化を測光学的に観察する方法がある。しかし、これらは*in vitro*の検査であり、必ずしも生体内での血小板機能を反映しておらず、分析前因子の影響を受けることが分かっていた。このため、Screen filtration pressure法を改良した装置（Filtragometer）が開発されたので、その検討を行った。肘静脈に直接刺入した19G翼状針により定速で吸引し、装置内にあるフィルターを血液が通過する際に生ずる灌流圧の変化を記録し、圧差が設定した値になる時を凝集時間とする。急性心筋梗塞では健常人と比較して有意に短縮しており、特に発作後1～2日では著明に短縮して、2週間以上経過すると健常人値に復する経過であった（高木康、他：Filtragometerによる血小板凝集能の観察—特に心筋梗塞における血小板凝集能—。臨床血液：39-45, 1980.）。生体内に近い条件で血小板凝集能を検査できる優れた装置・方法であったが、操作の煩雑性、あるいは患者への直接的負担の大きさにより日常的に使用されるには至らなかったことは残念である。

教室の研究の基幹である臨床化学領域では、全国でもリーダー的存在であり、蛋白、酵素など多くの研究が行われていた。心筋梗塞での血清CK活性、CK-MB測定の臨床的有用性については、Oliver-Rosaliki法による紫外外部吸光法を当時最新のLKB8600に応用して日常検査に導入し

た。CK-MB測定法についても、電気泳動法・UV染色によるCK-MB分画測定法を確立して、心筋梗塞での有用性を確立した。また、新しく開発された免疫阻害法によるCK-MB活性測定法の基礎的検討や臨床的検討を行い、さらには免疫学的方法（RIAやEIA法）を用いたCK-MB蛋白量測定などCKとCKアイソザイムについては詳細な検討を行い、多くの論文を世に問うた（高木康：クレアチンキナーゼ（CK）とそのアイソザイム. *medicina*, 42 (増刊号): 180-181, 2005.)。

また、血中酵素活性、アイソザイム分析の臨床的有用性とは異なるが、アイソザイム自体の異常・酵素アノマリーについても'70年代に詳細な研究が行われた。発端は'64年Wildingらにより、血中アミラーゼ活性が高値であるにもかかわらず尿中アミラーゼ活性が低値の症例の検討で、免疫グロブリンとアミラーゼが結合して巨大化することで尿中への排泄が障害されるためにこのような乖離が認められることが明らかになったことである。本邦では、当時電気泳動法によるアイソザイム分析が急速に検査室に導入され、この酵素結合免疫グロブリンが電気泳動上での異常分画として発見されることから、多くの世界初の発見が続いた。昭和大学病院でもCK、LDH、アミラーゼ、アルカリホスファターゼなど多くの酵素結合免疫グロブリン症例が発見された。

これら症例では、免疫グロブリンとの結合を証明する必要があり、電気泳動法によるアイソザイム分析、薄層ゲル濾過法による異常分画の分子量推定、カラムクロマトグラフィ法による異常分画の分離分析、免疫電気泳動法後の酵素染色・免疫沈降法・向流電気泳動法などによる酵素結合免疫グロブリンの同定など種々の分析法が同定的手段として開発された。

これら技術を習得するため、学会やテキストで学習して実践した。当然一度で成功することは稀であり、何度も失敗を繰り返し、手技を会得し、これを検査室に導入した。検査技師を教育すると、短期間で習得して日常検査に導入した。このようにして、酵素アノマリーについては全国でも有数の症例数と詳細な同定を行った施設となった。この酵素アノマリーには酵素結合免疫グロブリンのほかにも遺伝的変異によるも

のがあるが、両者とも最初の発見者に日本人が多く、特に後者ではほとんどが日本人である（高木康：生化学-臨床酵素学. 臨床検査, 50: 1637-1642, 2006.)。

2. 臨床検査医学の教育

臨床検査医学の教育は講義と実習により行われる。臨床検査医学には一般検査、血液検査、生化学検査、免疫・血清検査、微生物検査、生理学的検査、病理学的検査があり、極めて広範囲な領域を対象としている。そして、個々の領域はそれぞれに基本的な検査法から臨床的意義など深い内容を含んでいるため、各領域に精通した教官が講義と実習を担当することになる。通常の大学では、講義は複数名の教官がそれらの専門領域の臨床検査医学について行う。入局後数年は講義録を作成するためにすべての講義を受講した。医学生として受けた講義では試験のための知識の集積的要素が強かったが、実際に検査を日常業務とすることで、講義内容がより深く理解ができるようになり、学生時代とは異なった意識で聴講することができた。また、毎年講義のプリントを改訂する教官には畏敬の念を覚えたことを記憶している。「この1年間で臨床検査医学の進歩は無かったのですか。」と毎年変わらないプリントを使い続ける教官に問うた教授がいたことを同僚から聞き、教育では学問と真摯に向き合い、日進月歩の内容を学生に分かり易く解説することの重要性を知り、現在でもその姿勢が崩れないように努めている。

一方、実習については、入局後5～6年間は基礎教室と一緒に4年生の前期に集中的に行っていた。学生を前半と後半の2つのグループに分け、10日間に亘り、実習を行った。Somogij法による尿糖定量、屈折計による血清蛋白、ガラス板法に血清梅毒反応、ガラス盤を用いた血球数算定などを行った。これは5年生で他の診療科と一緒に臨床実習として行っている現在も同様であり、採血から始まって、適切な採血管の選択、簡易検査を実施している。特に簡易検査については短時間で精度の良いPOCT (point of care testing) 装置が開発されているので、これらを使用した実習を取り入れている。また、当時は行っていなかった病理検査の実際（剖検見学、細胞診検査も含む）、心電図検査も臨床実

習で行われている。

臨床検査医学のもっとも優れた教育資源としてはR-CPC (reverse clinicopathological conference) が挙げられる。臨床検査による病態解析の手順を学生とともに考え、臨床検査でのピットフォールを織り交ぜて皆で検討する。症例の検査所見を事前に配布し、学生に予習させ、学生に質問を投げかけながら検討・解析を行うこの教育技法は、最近多くの医学部で活用されているPBL (problem-based learning : 問題基盤型学習) チュートリアルの変形型ともいえる。PBLチュートリアルは、学生に問題を提示し、この問題点に関して学生自身が学習して、学生間で討議を繰り返すことで、問題点を解決する学習法である。30年前に比べて10~50倍の知識量を要求される学生に講義や実習ですべてを教育することは不可能であり、「学習の仕方」を学習することで、学生は問題に直面した時にはそれを解決すべく自己学習して、問題解決を図ることが可能となる。

また、臨床検査医学の教育は、医学部学生に限らない。検査技師、薬剤師、あるいは看護師など臨床検査データを判読してチーム医療を行うコ・メディカルスタッフ全員に臨床検査医学の教育は必要である。この場合には、各職種に特化した内容の講義あるいは実習を行う必要がある。例えば、看護師では臨床検査データの看護・介護への生かし方は当然として、検体採取を行うことが多いので、サンプリングでの重点点についても十分な教育を行う必要がある。昨

今、看護教育が看護・介護への偏重から臨床検査医学教育を削除している教育施設があるが、もってのほかである。臨床検査値の重要性は、医師国家試験はもとより看護師国家試験でも20%近くの設問に関連して出題されている。現在の医療において臨床検査はなくてはならない診断資源であり、これを正確に理解することは患者診療の基本である。

3. 検査室管理・検査管理

臨床検査医学では、検査室管理・検査精度管理は極めて重要な分野である。臨床検査値は「過去・現在・未来」で比較でき、また、「他の施設」の検査値とも比較可能である必要がある。これは、現在の検査値から疾病・病態を診断するばかりでなく、経過観察・病態の変化の確認のためにも検査値が使用されるためであり、検査値の標準化・互換性が担保されなければ、疾病・病態のガイドラインでの判定に検査値(数値)を使用することはできない。また、他診療所の検査データを使用できなければ、検査を重複することになり、患者に余計な肉体的、精神的負担ばかりでなく、経済的な負担を強いることになる。このために検査室では検査値管理を行う必要がある。

検査室で「経時的」に同等な評価が可能な検査値となるように精度を管理・評価するのが内部精度管理 (internal quality control : IQC) であり、「他の施設」との検査値とも同等な検査値となるように成績管理をするのが外部精度管理

表1 我が国の主な外部精度管理調査

調査機関	参加数	項目数	回数	評価方式	備考
日本医師会	3,161	49	1	評点	補正共通CV、 コンセンサスCV
日本臨床検査技師会	3,325	31 (化学)	1	なし	許容測定CV
日本衛生検査所協会	273	41	1	評点	補正共通CV、 コンセンサスCV
全国労働衛生団体連合会	359	19	1	評点	許容誤差
自治体			1?	自治体別	
日本総合健診医学会	350	28	2	評点	SDI
アイソトープ協会	136	40	1	評点	補正共通CV?
糖尿病学会	200	HbA1c	1	なし	
CAP (College of American Pathologist)	100	カテゴリ別	2	評点	SDI

表2 臨床検査専門医とは

臨床検査領域全てに関して、2年間の初期臨床研修終了後、定められた研修カリキュラムにより3年以上の専門医研修を修め、資格試験に合格し専門医として認定された医師です。臨床検査（血液や尿などを対象とする検体検査と心電図などの人体・生理機能検査）に関する専門的医学知識と技能を有し、臨床検査が安全かつ適切に実施できるよう管理し、医療上有用な検査所見を医師・患者に提供する医師です。新たな臨床検査の研究および開発を行うと共に、臨床検査医学の教育に従事する医師です。

(external quality control : EQC) (最近では外部精度管理評価 (external quality assessment : EQA) である。

このIQCとEQAが従来から精度管理として認識されてきたが、最近では検査（分析）全ての過程、すなわち、検査の依頼、検体の採取、搬送・運搬、保存、検査結果の返却・報告などを含めた診療過程のなかでの検査成績の管理を行う総合的精度管理 (total quality control : TQC) の概念が導入された。そして、さらには、これらを総合的に管理して診療における信頼のある検査成績を患者・医師に返却してからの医師の検査値の解釈、診療への導入も含めた精度保証 (quality assurance : QA) の概念が生まれてきた。臨床検査医学ではこの精度保証についての必要かつ十分な知識が必要である。

IQCの方法には管理血清を用いる方法と患者成績を用いる方法とがあり、前者の \bar{x} -R管理図法は最も一般的な方法として日常的に用いられている。この管理図で、 \bar{x} は正確性の、Rは精密性の管理状況を知ることができる。そして大切なのは毎日のドットが管理区域に入っている、その動向を敏感に捉え、適切な措置を行うことである。また、EQAは表1に示したように多くに学会・団体で実施されている。日本医師会、日本臨床検査技師会の参加施設数は3,000を超えており、これらの調査結果からは本邦の検査室は全世界の国々に比較しても極めて優秀な検査データを患者・医師に返却していることが分かる。

臨床検査医学ではこのような精度保証により正確かつ精密な検査値を患者・医師に返却するための方略を検討し、実際の検査業務に活用するように啓発することが大切である。

IV. 臨床検査専門医

専門医の役割・診療分担の内容がはっきり区別できるように各専門医について明記するよう日本専門医認定・評価機構から提言があった。これは専門医の専攻する分野は一般人にとって必ずしも理解しやすいものではなく、分かりやすい言葉でかつ具体的な内容を表記することで一般人が現在の症状・状況からどの専門医を受診すればよいか、相談すれば良いかを選択できるようにするためである。この提言にしたがって臨床検査医学会が提示した「臨床検査専門医とは」は表2に示すごとくである。これからも明らかなように、臨床検査専門医には臨床検査に関する専門的な知識と、検査室の安全管理・精度マネジメントが要求されている。そして、診断補助となる優れた検査指標・マーカーを開発すること、学問としての臨床検査医学を学生ばかりでなく医師や社会に対して行うことも要求されている。

臨床検査専門医試験では、総論としてサンプリングを含めた精度保証、各論として各領域の検査の臨床的意義、ピットフォールなど知識ばかりでなく、血液塗抹標本の鏡検、免疫電気泳動の判読、グラム染色、ザイモグラムの判読、

血液型・交差適合試験などの技能についても評価を行っている。これらは臨床検査の専門医としての知識・技能を試験しているばかりでなく、検査室の現場で検査技師と一緒に研鑽しているかも試験している。臨床検査技師とともに臨床検査専門医が検査室で活動することにより、臨床検査は益々発展し、医師・看護師、コ・メディカルスタッフの臨床検査への信頼を勝ち得ていくものと考ええる。

V. 検査医学のこれから

今朝（2010年2月8日）のテレビが「血液検査の結果に影響を及ぼす遺伝子が46種類も発見された」ことを報道していた。遺伝子の型によって、検査値が高値でも健康であったり、低値でも病気の兆候があるなど、検査値と健康状態の間に個人差が大きく「正常値」の基準を見直す必要があることも判明した、とも報道している。これらについては、臨床検査医学に携わる我々は、従前の「正常値」は必ずしも「健康である」ことを表しているわけではなく、「健康・病気のバロメーター」的意味から「基準値」への変更を提案している。そして、特定の検査項目については「基準値」を逸脱すること（例えば、コリンエステラーゼではアイソザイムC5を有するヒトでは10～15%高値となる）があることも種々の教科書・参考書には記載している。そして、微妙な検査値の変動による病気の発見のためにも個人の健常時の基準値を設定する意義などを医師・医学生あるいはコ・メディカルスタッフに啓発しているが、十分ではなく、ましてや一般人には十分に理解されていないことをこの事実が物語っている。

平成20年に特定健診診査・特定保健指導が導入されて以降、全国民は検査値に対して極めて敏感になり、臨床検査値は医師・医療人所有のものから検査を受けた国民のものとなった。国民は臨床検査医学の専門家たる我々に良質な検

査値を期待している。検査値の精度保証を行うことは今後とも我々に課せられた任務であり、個人の臨床検査の特性、サンプリングによる大いなる影響などについても広く国民に啓発することが大切である。

分析技術の進歩は日進月歩であり、日々新たな分析技術が開発されているといっても過言ではない。これら新技術を用いて臨床検査に応用することも臨床検査医学の任務である。特に免疫学的技法は鋭敏で迅速な測定を可能としており、イムクロマトグラフィ法により妊娠、心筋マーカー、感染症マーカーなどは30分以内で定性が可能となっている。今後は、臨床的に有用な検査を選抜して診断をより確実にするマーカーを開発すべきである。また、これに関連して従来からある検査の新しい解釈も再評価する必要がある。例えば、CRPの高感度測定による極微量のCRPの変動により慢性炎症の存在が推測され、さらにはこれが急性冠症候群のリスク因子となることが判明した。急性心筋梗塞の予防の1つとして抗菌薬投与が行われる時代となった。このように、新技術開発による従来の検査項目の新しい側面が明らかになり、それに伴う臨床的意義を発見・確立するのも今後の重要な役割となってきている。

VI. おわりに

臨床検査医学に入門してから30数年の経験から、臨床検査医学の本質について私見を述べた。臨床検査医学の基本は良質な臨床検査値を国民に提供することであり、臨床検査に従事するすべてのスタッフがこの目標に向って真摯に努力する必要があることを最後に強調したい。

なお、臨床検査史については、「臨床検査」第50巻13号に「特集：臨床検査史－国際的な流れとわが国の動向」にまとめられている。ご一読をお勧めしたい。