

臨床検査30年のあゆみ

近畿大学医学部附属病院 中央臨床検査部 増田詩織

キーワード：臨床検査、自動化、標準化、精確化、共有化

連絡先：増田詩織

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2

Tel : 072-366-0221

E-mail : shiori.masuda@sayama.med.kindai.ac.jp

はじめに

臨床検査は、検査の対象となる病態や検査の意義と有用性、あるいは測定に利用される分析技術が異なるため、一般検査、臨床化学検査、免疫血清検査、血液学検査、輸血検査、微生物検査、病理検査、生理検査などの専門分野に細分化されている。今回は、血液を試料とする臨床化学検査、免疫血清検査、血液検査を中心に、「臨床検査の30年のあゆみ」と題して、自動化、標準化、精確化、共有化をキーワードに臨床検査の現状と未来を述べる。

臨床検査の自動化

臨床検査は、1950年代にテクニコン社のAuto-Analyzerが臨床化学検査分野で開発され、コルター社のCoulter counterが血液学検査分野で開発されたことを契機に、本格的な自動化が進む。

その背景には、検査室中央化の必要性が徐々に認識され、大病院を中心とする検査室の中央化が急速に普及した歴史がある。その後、全国各地に臨床検査センターが設立され、1980年代以降のInformation Technology (IT) 技術の導入により、検査部は検査情報処理システムを持ち、診療支援システムの一部として多くの要求に対応することになった。

診断・治療に利用する臨床検査は多岐にわたる。分析技術（自動化技術と測定技術）の進歩は、分析担当者と分析機器・試薬製造企業および関連学会や団体の協力によって成し遂げられた。

緩和な条件下、微量試料で、短時間で大量処理

できる分析装置の開発は、IT技術と融合して、病院全体の診療システムと直結する臨床検査システムとして構築され、用手法の時代とは比較にならない精度の高い臨床検査データが、診察前に提供できるようになり、日常診療への大きな貢献に至っている。

臨床検査の自動化技術は、臨床検査室の中央化と日常診療に必要な臨床検査の種類と件数の増加および限られた人員数による効率的な運用が、臨床検査に対する自動化の要求を強くさせた。昭和32年（1957年）に製品化されたAuto Analyzerは、連続して流れる試薬の中に試料を注入して反応を起こさせ、反応液をフローセルを通して測定する（Continuous Flow方式）全自动分析装置であった。単チャンネルのBasic型をもとに、その後に多チャンネルのSMA（Sequential Multiple AutoAnalyzer）やコンピュータ制御のSMAC（Sequential MultipleAutoAnalyzer plus Computer）などの自動分析装置が開発された¹⁾。これを引き金に1980年代には、国内において日立、東芝・オリンパスなどの企業より、さまざまなタイプの自動分析装置が開発され、時間当たり10,000テストの分析が可能な多数検体多項目処理装置が出現するに至る。また近年1項目の測定に必要な最低試料量は2～3 μL、最終反応液量50～200 μLという微量測定も達成されている²⁾。

生化学検査の分析装置の高速化や微量化の達成には多くの要因が寄与する。IT技術革新に加え、測定法に酵素的測定法が利用されたことにある。従来の強酸、強アルカリ、高温加熱を必要とした

化学的測定法に代わり酵素的測定法が普及したことは、自動分析装置の発達に相乗効果をもたらした。酵素的測定法が、現在の初期診療に必要な多くの臨床化学項目の検査法の主流を占めた理由として、臨床化学分析で扱う血清や尿などの生体試料の複雑な多成分試料であり、類似成分が混在する試料の中から分析目的とする成分を特異的な酵素反応によって測定する工夫がなされたことが大きな要因である。

臨床検査の標準化

診断・治療の指針として臨床検査の比重は増し、また臨床検査測定技術も驚異的な発展を遂げ、初期診療に必須の臨床検査項目の測定はほぼ機械化・自動化された。このような状況のもとで臨床検査は標準化が進められた。標準化とは、「いつでも、どこでも、臨床検査測定値は同じである」ということである。どこの病院でも臨床検査データが標準化されれば、患者情報を共有でき、遠隔地医療や電子カルテの促進に役立ち、診断基準もこれまで以上に明確になる。Evidence-based

Medicine (EBM) は、臨床検査で患者の診断や治療を行うといつても過言ではない。適切に臨床検査を行い医師の経験に加えて臨床検査データを適切に判定することで、診断方法や治療への指針を科学的に行える。しかしながら、その基本情報である臨床検査データが病院ごとに異なり標準化されなければ、このような試みは成り立たず、科学的な医療の推進に障害になる。そのような障害を打開しようと、臨床検査測定の標準化の気運は、国内的にも国際的にも急速に盛り上がった。

Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM) は2002年に発足し、標準物質の整備を行い、併せて臨床検査測定値の施設間較差を世界的レベルで解消している。日本はJCTLM発足当初から参画し、2004年に日本臨床検査標準協議会 (JCCLS) に臨床検査標準化基本検討委員会が発足した。JCCLSは厚労省・経産省を含め産学官の臨床検査関連学会や諸団体が含まれ臨床検査標準化の委員会として活動している。

精度管理調査の結果は、測定法の進歩と日本臨

表1 JCCLS 認証文章一覧 (JCCLS 資料を改変)

フローサイトメトリーによる末梢血リンパ球表面抗原検査に関するガイドライン 「尿試験紙検査法」JCCLS 指針	日本臨床検査標準協議会	指針	2006
ヒト血清中酵素活性測定の勧告法 —a-アミラーゼ—	尿検査標準化委員会	指針	2001, 2004
臨床検査関係ISO国際規格の用語とその邦訳語(Ver1.1)	日本臨床化学会	勧告法	2005
ヒト血清中酵素活性測定の勧告法 —コリンエステラーゼ—	日本臨床検査標準協議会	用語	2003
ヒト血清中酵素活性測定の常用基準法の改定法の作成 —乳酸デヒドロゲナーゼ—	日本臨床化学会	勧告法	2003
ヒト血清コレステロール測定の勧告法 —実試料の測定値を評価するための比較対照法—	日本臨床化学会	勧告法	2003
標準物質の作製・管理・運用に関する指針	日本臨床化学会	勧告法	2002
標準物質の作製・管理・運用に関する指針	日本臨床化学会	指針	2001
尿蛋白測定の勧告法	日本臨床衛生検査技師会	勧告法	2001
臨床化学における定量検査の精密さ・正確さ 評価法指針 (改訂版)	日本臨床衛生検査技師会	指針	1999
検体搬送用ラックの規格	日本臨床化学会	基準/規格	1999
常用酵素標準物質の規格	日本臨床化学会	基準/規格	1996
標準に関する用語 (Ver.2.4)Stage-3	日本臨床化学会	用語	1996
血清中の中性脂肪濃度測定の勧告法	日本臨床化学会	勧告法	1995
ISE標準血清使用のための指針 1995年3月30日改訂版	日本臨床化学会	指針	1995
HPLCを用いる血清クレアチニンの測定勧告法	日本臨床化学会	勧告法	1994
ヒト血清中酵素活性測定の勧告法 —γ-グルタミルトランスフェラーゼ—	日本臨床化学会	勧告法	1994
イオン電極法による血液中ナトリウム、カリウム、塩素濃度測定の勧告法 —測定システムと標準血清による校正方法—	日本臨床化学会	勧告法	1993
イオン電極法による血液中イオン化カルシウム—標準血清による正確さの校正方法—	日本臨床化学会	勧告法	1993
HPLCを用いる血清尿酸測定の勧告法	日本臨床化学会	勧告法	1993
小児採血法に関する指針 —皮膚穿刺による採血—	日本臨床化学会	指針	1991
臨床検査値のラベル表示に関する指針	日本臨床化学会	指針	1991
血清グルコース測定勧告法	日本臨床化学会	勧告法	1991
臨床検査項目分類コード 第8回改訂	日本臨床病理学会	基準/規格	1990
ヒト血清中酵素活性測定の勧告法 —クレアチニナーゼ (CK)—	日本臨床化学会	勧告法	1989
ヒト血清中酵素活性測定の勧告法 —アルカリホスファターゼ (ALP) —	日本臨床化学会	勧告法	1989
ヒト血清中酵素活性測定の勧告法 —乳酸デヒドロゲナーゼ(LD) —	日本臨床化学会	勧告法	1989
ヒト血清中酵素活性測定の勧告法総論	日本臨床化学会	勧告法	1989
ヒト血清中酵素活性測定の勧告法 —アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) —	日本臨床化学会	勧告法	1989
ヒト血清中酵素活性測定の勧告法 —アラニントランスフェラーゼ (ALT) —	日本臨床化学会	勧告法	1989

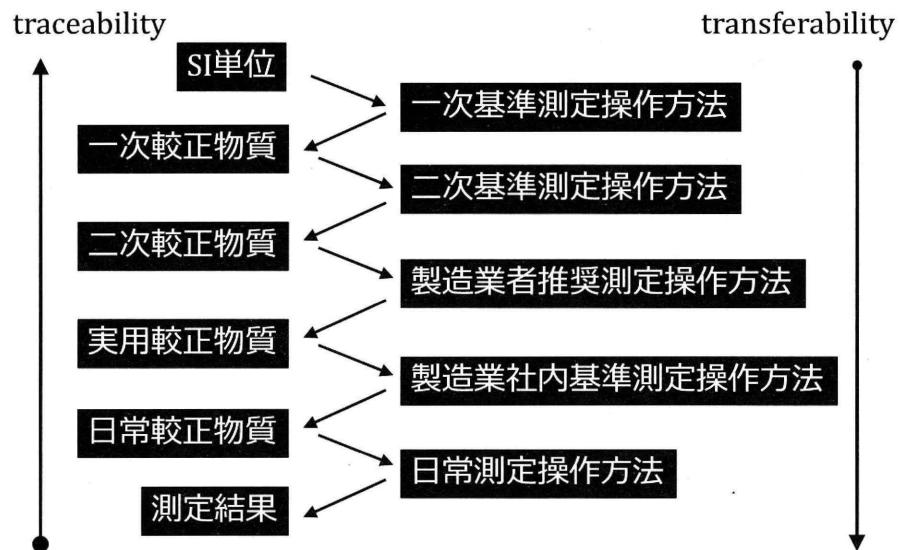


図1 トレーサビリティの基本的な概念

床化学会 (JSCC) による濃度測定と酵素活性測定に関する勧告法の制定 (表1), 分析法のトレーサビリティ概念の啓蒙 (図1), 測定者の精度管理に対する意識の向上などにより, 施設間差は減少した. 特に濃度測定項目では, 測定法が異なっても測定結果に差は生じない. 酵素活性の測定も JSCC が認定した酵素標準品 (ERM) ができ, それを基準として臨床検査測定値の標準化は徐々に進み, 以前に比べ施設間差は小さくなっている. 一方, 抗原抗体反応を利用する免疫化学項目の分析は, さまざまな抗体が使用されて種々の問題は残っている. しかし標準物質を作成し, 測定値の標準化を進められている.

臨床検査の標準化は, 次に列挙するような利点がある. ①診断・治療指針へ客観的な検査情報を提供でき, また個々の患者の検査結果の評価が客観的になる. ②医師の経験的医療に加えて標準化された臨床検査値を用いれば, 病態解析の質が向上する. ③普遍化された健康指導ガイドラインの設定が可能になる. ④転院などがあっても, 長期的な検査データの追跡が可能になり, 患者や個人の健康管理が容易になる. 医療費の削減にも繋がる. ⑤電子カルテの質が向上し, 地域での病診連携などが促進される. ⑥医療 (診断や治療指針) の標準化を促進する. このような利点を考える

と, 経験だけではない科学的な診療の基盤を形成するために, 臨床検査の標準化は, 現代医療に是非とも必要な作業であると認識できる.

臨床検査の標準化と医療への有効利用には, (1) 標準物質・標準測定法の整備, (2) 臨床検査測定値の施設間較差の是正, (3) 臨床検査データベースの整備とその臨床応用の3つが欠かせない重要な柱であり, 地道な作業が進められている.

(1) 標準物質・標準法の整備

標準物質は, 産業技術総合研究所 (産総研) を中心に, JSCC と日本臨床検査薬協会 (臨薬協) が協力して整備している. JSCC はこれまでに臨薬協の会員企業と協力して標準物質や酵素測定の勧告案などの整備を行ってきた. 産総研と協力して, その活動の成果をさらに高位の標準物質に仕上げ, JCTLM の場で世界の標準物質・標準法として登録する努力も行っている. また国内では, 検査医学標準物質機構 (ReCCS: Reference Material Institute for Clinical Chemistry Standards) から多項目の標準物質が供給されており, 入手し易く臨床検査室がトレーサビリティの確認を行うときに用いられることが多い.

(2) 臨床検査測定値の施設間較差の是正

国内では日本医師会や日本臨床衛生検査技師会 (日臨技) 主催の大規模な精度管理調査が行われ

ている。年に1回の調査であるため、実際面での精度保障を考慮して、毎日行っている検査室の内部精度管理を利用して、互換性の検討を行うことが重要である。

日臨技では、2007年（平成19年）より「臨床検査データ標準化事業」を実施し、組織的に検査成績の信頼性向上に取り組んでいる。2009（平成21）年度には、全国47都道府県に基幹施設ネットワークを完成させ、年間を通じて30項目以上の臨床検査項目について測定値の標準化を日常的に行うこととに成功した。引き続き検査データの信頼性を維持管理するために、日臨技主催の外部精度管理調査およびデータ標準化事業に参加し、信頼性が十分保証されていると評価できる施設に対して、精度保証臨床検査室として認証する制度を発足した。全国的には各基幹病院間での施設間差是正を行うことで、全国的な施設間差是正をパッチワーク方式で完成させる。次々に整備される標準物質や標準法を基準として配付試料の値付けを行うことにより、測定値の正確性を保証している^{3,6)}。

（3）臨床検査データベースの整備とその臨床応用

診断基準や治療基準の標準化は、臨床検査標準化の最終の目的でもある。標準化された臨床検査データを蓄積し、病態解析に利用して、診断システムを構築することが目標となる。この目標を達成できれば、①個人データを長期にわたって蓄積・追跡できるようになり、その結果として診断精度が良くなる、②標準化された検査データを解析することでSNP等遺伝子情報との関係解明による予防医学の進展が期待できる、③家庭における健康管理の進歩が起こり、現在の病院中心の医療システムが変化する可能性がある、などの効果がある。まさに、科学的医療を具現化することができる。今後、このような事業や取組みが様々な分野で展開されれば、臨床検査の発展にそして医療医学への貢献に繋がると考える。

共有基準範囲

主要項目の臨床検査値の標準化は成し遂げられたが、一方、診断の目安となる基準範囲は、母集団の定義が不明確な場合や健常者データの変動要

因情報が不足している場合も多く、施設ごとに設定している現状があり、いまだに施設間差が存在する。そのため一般的に測定される検体検査項目に対して共用可能な基準範囲を設定するための多施設共同研究の要望が高まつた⁷⁾。

2005年に国際臨床化学連合（IFCC）に「基準範囲・判断値専門委員会」が設置され、その企画として、2009年にアジア地域での共用可能な基準範囲の設定を目指した大規模調査（国際プロジェクト、第3回アジア地域調査）が実施された⁸⁾。

日本国内では、日臨技および各地域の作業により、同様の多施設共同調査が実施された。そして、2011年に立ち上げられた合同基準範囲共用化WG（日本臨床検査医学会、JSCC、日臨技、日本検査血液学会）において、3調査データ統合作業と共に基準範囲案の検討が行われた。2012年に、共用可能な基準範囲の設定を目的としてJSCCに基準範囲共用化専門委員会が、その利用・普及を目的としてJCCLSに基準範囲共用化委員会が設置され、2013年秋に正式に日本の共有基準範囲が発表され、各医療施設での導入が検討されている⁹⁾。

検査室の精度保障

臨床検査データが診断や治療の選択および経過観察に有用であるためには、個々の検査室が検体の採取から測定結果の報告に至るまでの検査過程を厳密に管理することが必須である。正しい結果が求められなければ、ときには誤診にさえつながる危険性がある。

検体採取は、検査の目的や意義を的確に把握して、被験者への事前説明や検体採取の指示を明確にし、検査データの変動要因を考慮して、採取容器（採血管、抗凝固剤）や採取タイミングなどを適切な条件で行う。さらに検体の搬送、保存などの検査前過程を管理することは、臨床試験においても日常検査においても重要である。分析の性能（精度、正確度など）を理解し、誤差変動を最小限にする。測定結果の解釈は、診断効率を高めることに努め、検査データを客観的に利用することが診療の質の向上につながる。

臨床検査データの変化は、病態変動と生理的変動と測定技術変動に分けて考えることができる。生理的変動は、年齢、性差、環境、生活習慣、遺伝的因子などに左右される個体間変動と、体位、体動、食事、喫煙、飲酒、日内リズムなどで変化する個体内変動に分けてとらえることができる。基準範囲や病態識別値の設定においては、生理的変動と測定技術変動の要因を的確に把握し制御する必要がある。個体間変動は、基準範囲の設定において年齢・性別は層別化の目安として、肥満・飲酒・喫煙は除外基準として利用するが多く、個体内変動は、採血条件を規定する条件となる。したがって検査データの生理的変動は、変動機序と影響を受けやすい検査項目を系統的に整理することが重要である。

検査前過程による検査データの変化は、検査項目、検査材料、遠心分離などの前処理、分析法によって多種多様の管理運用が必要であり、検査項目毎に最適な条件を規定し運用することが望まれる。またその作業工程を全体的にかつ系統的に整理しなければ、作業内容をかえって煩雑にし、検査所要時間（TAT：turn around time）短縮の支障になり、検体や検査材料に無駄が生じ、作業工程の省力化・自動化の妨げに繋がる。

測定法は測定時間が短縮され、高感度化と精密測定が進み、さらに診断価値の高い分画測定やフラグメント測定が行われ、より病態変動と測定技術変動の差を明確にすることが可能となった。測定法の標準化と基準範囲の共有化が可能となり、さらに様々な分析に伴う問題点を、多施設で指摘し共有化できる時期が到来している。

検査前過程とサンプリングにおける検査データの変動要因を把握することは、いずれの臨床検査分野においても重要であるが、その問題点と対策は各臨床検査分野において異なる。血液形態検査では、時間経過とともに細胞形態の変化が生じるため、細胞の病的変化なのかアーチファクトなのか鑑別が困難となることもあり、採取後すぐに分析することが基本となる。感染症検査では、特に培養検査において感度よく起因菌を分離して、常在菌の混入を抑える必要があり、サンプリングが

検査結果を左右するため、感染部位とタイミングを把握することが最も重要である。

血液（全血、血清、血漿）を試料とする生化学・免疫検査においては、採血はシリンジ採血から真空採血に、採血管はガラス管からpolyethylene terephthalate (PET) 管に、さらにPET管には凝固促進剤、血球分離剤が利用されて、採血方法は変貌を遂げている。また、Laboratory Information System (LIS) 管理の下、検体搬送・分注システムによる自動化が進み検査前過程の効率的な運用が行われている。分析装置のサンプル量は軽減され測定時間は大幅に短縮されたが、開栓時のコンタミネーションや微小フィブリンの影響など、新たな問題も発生している。新規項目が増え、新たな分析法が導入され、過去の報告を参考に、新たなサンプリング技術に関する情報整理が求められる¹⁰⁾。

検査室の今後

免疫測定法の進歩は、1959年にBersonとYalowのインスリンのradioimmunoassay (RIA)を契機に始まる。その後1970～1980年代にRIAの原理を基盤として、高感度化あるいは簡便性と汎用性の向上のために様々な変法・改良法が開発された。免疫測定法は、標識抗体を用いたサンドイッチ法、非放射性測定のenzyme immunoassay (EIA)、B／F分離操作が不要なホモジニアス法、固定化した抗原・抗体を利用する enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) などに変貌を遂げている。

近年の検査室では、ビオチン化ストレプトアビジン試薬を用いた測定法、磁性粒子を固相に用いた測定法あるいはCDP-star等の高感度発光物質標識を用いた測定法、高感度のホモジニアス測定であるLuminescent Oxygen Channeling Immunoassay (LOCI)法などが利用されている¹¹⁾。これらの測定法は微量成分を短時間で高感度に分析すること可能であり、全自动測定装置により多数の検体が効率よく測定されている。一方、ベッドサイドや在宅ではイムノクロマトグラフィーによるpoint of care testing (POCT) の測定デバイ

スも普及している¹²⁾。ハイブリドーマ抗体は日常検査で広く利用され、遺伝子操作により作製された人工の単一クローニング性抗体フラグメントも活用されつつある。さらにマイクロチップのような極微細流路内での反応など、ナノバイオ工学や材料工学などの様々な技術が合流して、新たに発展しつつある。臨床検査の応用分野は今後もさらに拡大し、診療を支えるために発展していくであろう。

結 語

臨床検査は中央化、自動化、標準化を進めて検査データを共有できるという時代を迎えている。臨床検査情報を有効に利用するために、次なる目標として、基準範囲、病態識別値、診断効率などの情報整備を進めている。体液・代謝の管理研究においても、数多くの臨床検査のデータを用いて、診療や研究を進めていただき、臨床検査に対するご意見・要望を検査室に投げ掛けていただくことが、臨床検査のさらなる発展につながると考える。

参考文献

- 1) Larry J. Kricka, Kenta Imai, and Peter Wilding. Don't Throw It Away—Send It to Me!. *Clinical Chemistry* 56(11). 1778-1780. 2010
- 2) 前川真人, 濱田悦子. これからの自動分析装置. *医機学* 80(4). 291-299. 2010
- 3) 日臨技・検査値標準化WG: 平成21年度 日臨技臨床検査データ標準化事業報告書. 日本臨床検査技師会. 24-26. 143-147. 148-150. 2010
- 4) 日臨技・臨床検査データ共有化部会: 臨床検査データ共有化ガイドライン. *医学検査* 55. 1246-1251. 2006
- 5) 日臨技・臨床検査データ共有化部会: 臨床検査データ共有化マニュアル-都道府県基幹施設用・参加施設用-. *医学検査* 55. 1252-1263. 1264-1276. 2006
- 6) 日臨技・精度管理調査評価検討・試料検討WG: 臨床検査精度管理調査の定量検査評価法と試料に関する日臨技指針. *医学検査* 57. 109-117. 2008
- 7) 岡田元. 臨床検査データ標準化と基準範囲. *生物試料分析* 34(3). 189-198. 2011
- 8) 市原清志. 基準範囲設定に関する国際動向 *生物試料分析* 34(3). 211-217. 2011
- 9) 山本慶和, 細萱茂実, 大澤進, 市原清志. 日臨技・検査値標準化部会 共有基準範囲の設定 *生物試料分析* 34(3). 199-210. 2011
- 10) 増田詩織. 各臨床検査分野における検査前過程・サンプリングの問題点. *生物試料分析* 36(2). 117-118. 2013
- 11) 中根生弥, 岡松友美子, 高嶋幹代, 宮本則央, 山田幸司, 酒巻尚子, 有木美紅, 山崎良兼ディメンション ビスタ1500を用いた「LOCI法」による高感度測定の基礎的性能評価と検査室の効率改善. *生物試料分析* 33(2). 184-190. 2010
- 12) 増田詩織, 上裕俊法. 迅速検査キットの解説 イムノクロマト法を中心に. *医療と検査機器・試薬* 35(4). 450-455. 2012