

# 臨床検査の限界と今後導入されていく臨床検査に対応できる臨床検査技師とは

志保裕行<sup>†</sup>第72回国立病院総合医学会  
(2018年11月10日 於 神戸)

IRYO Vol. 73 No. 12 (532-536) 2019

## 要旨

第72回国立病院総合医学会において、臨床検査部門のシンポジウムは「多様性に富む臨床検査部門で“個が輝く”臨床検査技師の資質とは」をテーマとして行われた。臨床検査の分野は幅が広く、多様性に富んでいる。それは、過去から医療提供体制の変化に対応すべくその時代の最新技術を活かし、種々の検査を取り入れて来た結果と考えられる。近年、わが国では少子高齢化が進むなど人口減少により支え手の負担が高まり、医療費や介護費の増加は避けられないのが現状である。また、多世代同居の減少、高齢独居世帯の増加といった家族形態・地域基盤の変化などにより、従来の社会保障制度が大きく変化してきている。このような背景もあり、医療体制は病気を治すことを主目的とする型から、病気は完全に治らなくとも地域で生活を続けられるように身体も環境も整える型へと変化してきている。今後のチーム医療や疾患の多様性に応じた「個別化医療」を支えるために臨床検査技師が医療現場の中でいかに柔軟に対応できるかが、医療における臨床検査部門を考える上で求められてきている。そこで、本シンポジウムでは時代の変化に対応するために必要な資質やその育成法について議論を行った。私に与えられたサブテーマが「臨床検査の限界と今後導入されていく臨床検査に対応できる臨床検査技師とは」であるため、自動分析装置の歴史の中から過去からの経緯を振り返りこれを検証し、近年の臨床検査の新技术を通して、これからの検査に対応できる臨床検査技師の人材育成について問題点を提起した。

キーワード 自動分析装置の歴史、臨床検査の新技术、臨床検査技師の人材育成

## 臨床化学の今昔物語

20世紀に入ると病理学が急速に進歩し、病気の原因や進行状態と生体試料成分の関係が明らかとなってきた。とくに1950年代には臨床化学分野が急速に進歩し、それまでの姿と大きく変わる転換期を迎えることとなった。このような背景のなかで1957年、

Technicon社は臨床化学検査の作業を自動化したAuto Analyzerを、米国にて初めて上市し、本機で用いられているフロー方式の特許を取得した。その後、1960年代には世界各国のメーカーが、特許で守られたフロー方式と異なる方法を模索し、ディスクリット方式の自動分析装置が開発された。1970年代に入ると、遠心力を利用したCentrifi Chem (Baker

国立病院機構北海道がんセンター 臨床検査科 †臨床検査技師

著者連絡先：志保裕行 国立病院機構北海道がんセンター 臨床検査科 〒003-0804 北海道札幌市白石区菊水4条2丁目3番54号

e-mail : hshiho330923@gmail.com

(2019年3月13日受付, 2019年9月13日受理)

Medical Technologist Who Can Cope with Limits of the Inspection Introduced in the Future

Hiroyuki Shiho, NHO Hokkaido Cancer Center

(Received Mar.13, 2019, Accepted Sep.13, 2019)

Key Words : the history of the autoanalyzer, new technology of the clinical inspection, personnel training of the medical technologist

Lambert-Beerの法則を有効活用！

$$A = \log 1/t = 2 - \log T = \epsilon c l$$

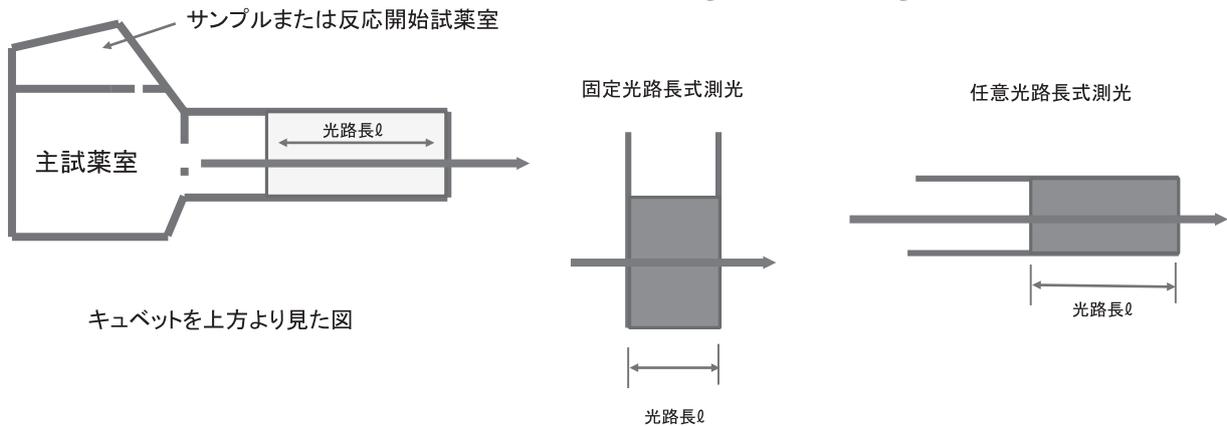


図1 COBAS BIOの測定原理

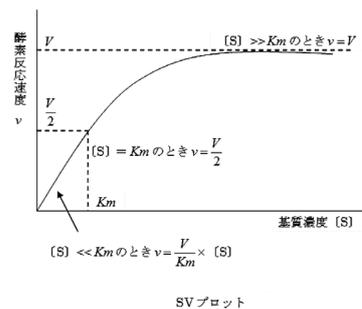
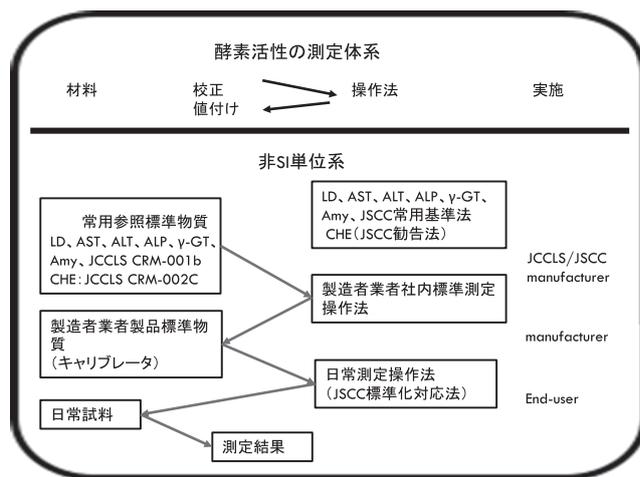
社、米国)や、COBAS BIO (Roche社、スイス)が登場することとなる(図1)。この遠心方式の基本的特徴は、1,000rpm前後で回転するローターの中央部に分注されたサンプルと試薬が、遠心力によってローターの周辺部に置かれたキュベット(反応室)へ移動し、ローターとともに回転しながら反応を行うところである。そこで、遠心力によって反応液がセルの底側に押し付けられるため、液量に応じて光路長が決定し、測光は検体ごとに独立したキュベット内で行う。すなわち、Lambert-Beerの法則を巧みに利用した方法で、サンプル量の精确性が担保されていれば測定の精度が保証される画期的な方式であった(図1)。この原理に基づく自動分析装置は、1960年代後半にNASA宇宙計画の一環として、無重力空間でも検査ができるように開発されたことに始まる。しかし、この遠心方式ではラテックス法などの比濁測定ができない欠点があり、シングルマルチ方式など多項目測定には不向きであることから、現在ではこの方式は使用されていない。その後の自動分析装置は機械工学やIT技術の進歩にともない、検体の微量化や測定時間の短縮など急速に臨床検査の技術革新が進み現在に至っている<sup>1)</sup>。

臨床化学の基礎となっている分析化学は共存分析と分離分析に分類され、これらは手技や測定時間、特異性などそれぞれに特徴がある。ただし、迅速性を求められることが多い臨床検査の現場では、共存分析が多く用いられている。臨床検査の創成期では、化学反応を主体として生体内成分を分析していた

が、その後、著しい勢いで酵素的分析法が普及してきた。この方法は、その名が示すように酵素を試薬として用いることにより酵素反応を利用して目的物質を定量する技術である。酵素は生体触媒であり本来生体内成分の代謝を特異的に司るもの<sup>つかさど</sup>であることから、原理的にあらゆる生体成分を酵素的に測定することが可能となる。当然、濃度測定系のみならず酵素活性測定系にも酵素が利用されるようになった。酵素法はその特性から非常に特異性が高く測定時間も短いなどの利点が多く、多くの項目の測定系で今も利用されている<sup>2)</sup>。しかし、拮抗性阻害、非拮抗性阻害、反拮抗性阻害、混合性阻害や急激な基質消費時の反応速度の低下等の異常反応をおこすなど欠点もあり、これを解析するには酵素反応速度論を用いる必要があることからMichaelis-Mentenの式を十分に理解しておく必要がある(図2)。

今後成長する新技術

臨床化学では以前から微量成分を測定する際に質量分析が用いられてきたが、近年ではこの手法を用いて微生物の同定に利用されている。現在、一般的な細菌同定の流れはグラム染色を行い、顕微鏡で観察したのちその試料を各種の必要培地に塗り、一晚35℃の孵卵器で培養を行う。微生物が成長するまでに早いもので1-3日、遅いものでは8週間程度要するものもある。次にこの分離培養から純培養を行い同定と薬剤感受性検査に進めることになる。この



Michaelis-Mentenの式

$$K_m = [S] \cdot \left( \frac{V_{\max}}{V} - 1 \right) \quad \text{0次反応であることが必須}$$

(主な反応指示物質)

NADH、4-ニトロフェノール(p-NP)、4-ニトロアニリン(p-NA)、2-クロロ-4-ニトロフェノール(CNP)、5-アミノ-2-ニトロ安息香酸(5-ANB)

図2 共存分析(酵素活性系)

ように細菌の同定では従来の生化学的手法を用いる方法では結果を得るまで長時間を要する。また、核酸配列の解析などによる分子生物学的手法は、非常に正確性の高い方法であるが、いまだに高コストでかつ煩雑であることからルーチン検査には適していない。これらの方法に対して、マトリックス支援レーザー脱離イオン化(matrix-assisted laser desorption/ionization: MALDI)と飛行時間型(time-of-flight: TOF)質量分析計を組み合わせたMALDI-TOF MSによる同定方法は正確性に優れており、簡便であり迅速に結果を出すことが可能である(図3)。また、低ランニングコストで多くの分離菌種の同定が可能な方法である。質量分析法の原理は、各種のイオン化法で物質を原子・分子レベルの微細なイオンにして、その質量数と数を測定することにより物質の同定や定量を行う方法である。このため、微生物を同定するには微生物の組成に関するデータベースの構築が非常に重要となる。近年、質量分析的手法が急速に普及してくることが予想されるため、一般細菌のみならず、真菌、抗酸菌のデータベースも充実してきた。

従来、臨床検査で行われていた遺伝子検査といえは細菌やウイルスの同定や染色体、遺伝性疾患に関するものが主流であったが、近年、癌治療においてコンパニオン診断で使われる遺伝子検査が急激に増えてきた。これは、癌の原因となる遺伝子異常は数

多くのパターンがあり、そのパターンに応じた分子標的薬が開発され、薬剤を投与する前に遺伝子診断を実施する必要があるからである。この分子標的薬は癌細胞遺伝子のタイプによって薬効が大きく異なる。さらに特定の変異した遺伝子を標的にした分子標的薬は、その変異した遺伝子を持っていない癌には効果を認めないことから、遺伝子検査は重要な位置を占めることとなる。これに対して、遺伝子パネル検査は一度に何百種類もの遺伝子を検査して治療効果の最もよいと考えられる治療方法を選択するものである。2006年に人間の遺伝子塩基配列が解析され、ここで使用されたシーケンサーは1人の遺伝子を解析するのに13年の歳月と4000億円の費用を必要としたが、近年、「次世代シーケンサー」の開発により全遺伝子解析が1-2週間で数十万円の費用で可能となり、今後の癌治療を含めて医療が大きく変わることが予想される<sup>3)</sup>。

## 人材育成

現在では分析機や試薬の性能が進化し検出感度や特異性も向上してきた。今後も臨床検査の分野では新しい技術が導入され、大きなパラダイムシフトがおきてくると予想される。そこで、新しい技術や高性能な機器を用いれば信頼できる検査を行うことができるかという話は別で、内在している多くの課

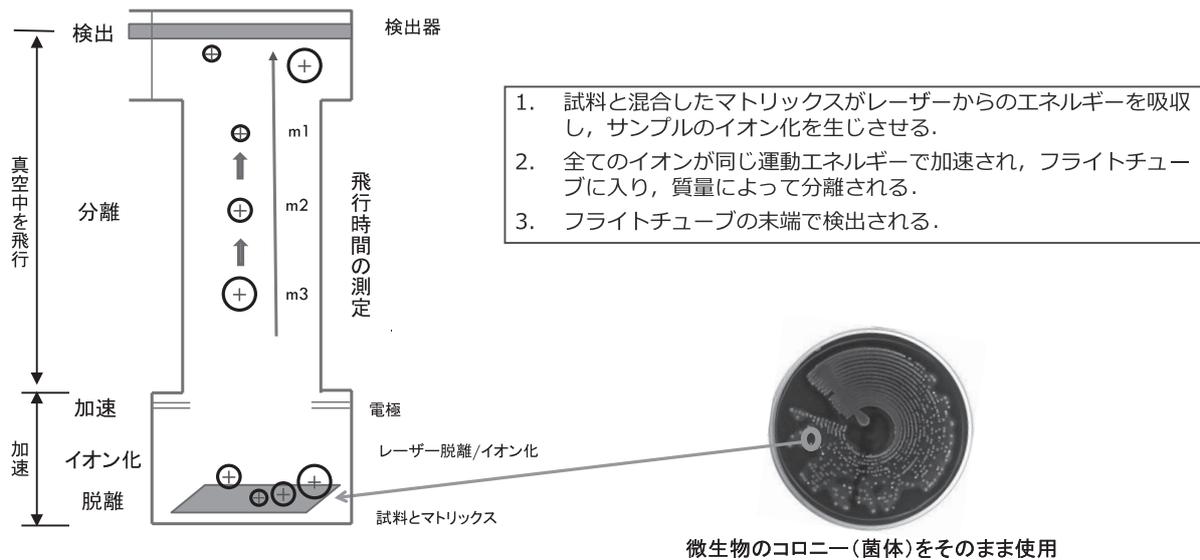


図3 微生物同定に用いる質量分析計 (MALDI-TOFMS)

題が存在している。それは、主に自動化が著しく急速に進歩したがゆえの機械崇拜主義もしくは依存主義的な発想が根底にあるということである。つまり、性能のよい分析装置で測定さえすれば信頼のおけるデータを得ることができると誤解している臨床検査技師が増えてきており、今後の人材育成のポイントがここにあると考えられる。いかに高性能な機械であっても、精度保証が担保された信頼のできるデータを得るためには、学問的な知識と経験が必ず必要となる。とくに異常反応の発生や検査結果の論理的整合性に疑問が生じたときは、原因追及に関する科学的なアプローチと迅速な判断力が求められる。すなわち、いかなる測定装置から出た結果も絶対的なものではなく、そこに存在する分析上の問題点の有無を明確にして、的確な対応を講じることこそが臨床検査技師としての技術であり能力と考えられる。今後は前述したように質量分析や遺伝子検査など新たな分析技術が発展していくことは想像に難くない。これらの新しい技術を取り入れて対応するには、根幹を成している知識が必要不可欠であると考えられる。近年、世界的に臨床検査の標準化が進み、わが国でも臨床検査室のISO (International Organization for Standardization) 認定取得や医療法改正など精度保証が注目されている。これにより、各検査室ではマニュアルや記録など書類が整備されマネジメントシステムが構築されつつある。これからの臨床検査は「検査の品質」に特化した人材育成

に関する環境づくりが重要であると考えられる。精度保証は臨床検査統計学がベースとなっており、精度を担保することができる数学的な知識が必須である。近代科学の父ガリレオ・ガリレイが「自然という書物は数学の言語によって書かれている」という言葉を残しているように、医学においても数学は強力な武器となり得るが、使い方を間違えると大きなリスクをとるものも事実である。たとえば、研究データを解析するとき、自分の研究と似かよった論文や学会発表での統計学手法を真似て使用することは実際にありがちである。しかし、これらがすべて正しい統計的手法を用いているかという点必ずしもそうではなく、不適切な使い方が少なからず存在する。もし間違った手法が伝達して繰り返されると研究の結果が信憑性の無いものになる可能性が出てくる。このことは精度保証に関しても同様で、統計的手法の意味を知らず形式だけを整理すると、行っている作業が形骸化してしまい重大な間違いを見逃すことにもなりかねない。

臨床化学分野での国際標準的な誤差の考え方は、従来の「真の値」からの差ではなく、測定値に「測定の不確かさ」を統計学的なパラメータとして付加して評価する形をとっている。よって、この「測定の不確かさ」の概念は精度保証には基本的で重要な知識となるが、実際にどれほどの生化学担当者が正確に理解しているのか疑問が残るところである。したがって、今後いかなる新技術が導入されようとも

根幹を成す知識への教育は重要であり，各施設においてはもちろんのこと国立医療機関全体として計画性を持ち人材育成に関する組織的な環境づくりに取り組むことが大切である。

〈本論文は第72回国立病院総合医学会シンポジウム「多様性に富む臨床検査部門で“個が輝く”検査技師の資質とは」において「臨床検査の限界と今後導入されていく臨床検査に対応できる臨床検査技師とは」として発表した内容に加筆ものである。〉

**著者の利益相反：**本論文発表内容に関連して申告なし

---

[文献]

- 1) 志保裕行, 若月香織, 玉川 進. これから始める臨床化学. 東京; 医歯薬出版; 2015.
- 2) 日本臨床化学会編. 臨床化学勧告法総集編. 東京; 日本臨床化学会, 2012.
- 3) 日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同. 次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドンス. 第1.0版; 2017.