

総 説

臨床検査の歩みと今後

臨床検査科

岡 田 倫 之

The Progress and Future of Laboratory Medicine

Noriyuki Okada

は じ め に

私だけでなくほとんどの臨床医は多かれ少なかれ臨床検査に関係し、検査項目はどの診療科でも必須であるものや特定の診療科に限定されるものまで様々である。このように現在では診療に欠くことができない臨床検査であるが、何となく当然のようにオーダーし、コンピューター上の結果をみて診療に役立ててはいるが、全体像については曖昧な部分が多い。腎臓内科医であった私が臨床検査に関わるようになり、15年程になる。それまで血液・尿検査、生化学検査、免疫検査等は診療に必要なため、ある程度は関わってきたが、全く知らない検査や、曖昧な検査がたくさんある。本稿では当センターで行っている臨床検査を中心に臨床検査のこれまでの歩みや今後について概説する。

臨 床 検 査 と は

実際、病院や診療所で行われているので、わざわざ説明する必要はないと思う。敢えて説明すると、問診や視診、触診、聴診などの理学的所見を得る診察とは区別して「五感ではとらえられない患者情報を、何らかの手段によって感知できるようにする方法」が臨床検査であると大阪大学名誉教授の宮井 潔先生（臨床検査医学）¹⁾ は述べている。

病気の診断、治療、検診のための検査には大まかには図1のように分けられる。臨床検査もそのひとつである。この図の中でMR検査は放射線を使用しないため臨床検査技師も検査を行えるが、当センターを含めほとんどの施設では診療放射線技師が検査を行っている。臨床検査は補助診断のひとつであるが、対象は患者や健常人等のヒトであり、目的は

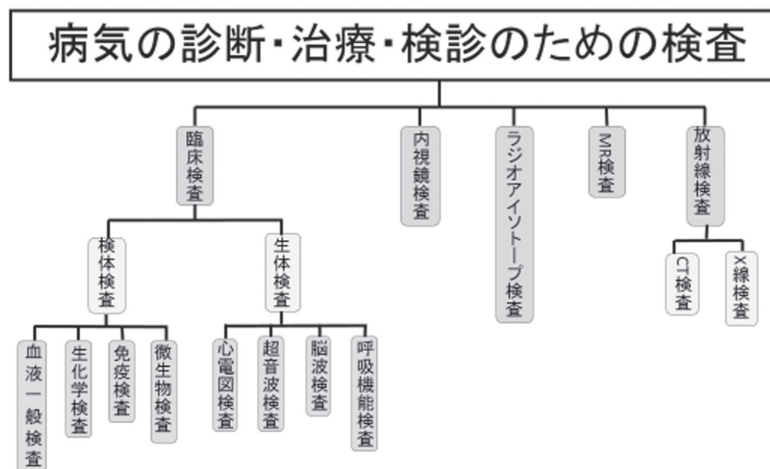


図1 病気の診断・治療・検診のための検査

体の状態を知り、健康管理や診療に役立てることにある。また、通常は費用が発生し、時に侵襲をともなうこともある。食品分析や環境分析は対象がヒトではないため臨床検査には含まない。また、オリンピックなどで行われるドーピング検査は禁止薬物の検査であるので臨床検査とは目的が異なる。動物病院で行われる検査も対象がヒトではないので臨床検査には含まない。

誰が臨床検査を行う？

明治以降、わが国の医学の近代化が本格的に始まったが、そこで必要とされる簡単な検査は医師自身によって行われていた。当時、最新の医療を担当していたのは主に大学附属病院であり、講座ごとに研究検査室があり、診療に必要な臨床検査は比較的若い医師によって行われていた。戦後、連合軍総司令部（GHQ）の指示により国立病院へ米国式病院管理学が導入され、臨床検査の中央化のため研究検査科が設置されるようになった。大学附属病院においても検査室の中央化が行われた¹⁾²⁾³⁾。検査技師の養成機関はまだ多くは無かったが、昭和33年に「衛生検査技師法」が制定され法律の下での検査技師が生まれた。「都道府県知事の免許を受け、衛生検査技師の名称を用いて、医師の指導監督の下に、細菌学的検査、血清学的検査、血液学的検査、病理組織学的検査、原虫・寄生虫学的検査その他の政令で定める検査を行うことを業とする者をいう」と定義された。昭和33年の衛生検査技師法が制定された以降は、養成校は首都圏から全国各地に広がった。昭和45年に衛生検査技師業務に生理学的検査と採血が加わった臨床検査技師免許が創設された。臨床検査技師免許は国家試験に合格したものに与えられ、法律名称は「臨床検査技師、衛生検査技師等に関する法律」と改められた。平成17年に臨床検査技師の定義が見直され（「医師の指導監督」から「医師又は歯科医師の指示」に改め）、衛生検査技師制度は廃止され、法律の名称も「臨床検査技師等に関する法律」と改められ現在に至っている。

検体臨床検査の歩み

臨床検査の進歩に関しては各検査部門（血液一般検査、尿一般検査、生化学検査、免疫血清検査、微生物検査、生理検査など）の進歩だけでなく、現代の臨床検査室に欠かすことのできない臨床検査の自動化や検査情報システムの進歩が大きく寄与している。

■血液、尿検査

17世紀にオランダのAntonie van Leeuwenhoekが顕微鏡を発明し、19世紀半ばに英国のWilliam Gowersが赤血球数測定を始めた。その後、メランジュールや計算板などが考案され、血球数の検査が行われるようになった⁴⁾。1953年米国のWallence H. Coulterはコールター原理（電解質溶液に浮遊させた粒子が細孔を通過する際に電気抵抗が上昇し、粒子

の大きさに比例する）を見出し、電気パルスを測定することにより粒子の計測と体積の測定ができるようになった。現在使われている自動血液検査機器もこの原理に基づくもので、1956年に血球計数器が開発され、最初は赤血球数のみであったが、希釈液や溶血剤などが開発され、白血球数や血小板数の算定も可能となり、検査の精度、速度が飛躍的に上がった。長い間、白血球分類は顕微鏡法で検査技師が目視で算定していたが、正しく分類するためには熟練が必要で、個人差もあり、効率の良いとは言えなかった。米国では1960年代（日本では1970年代）に自動で白血球分類が行えるようになった。細胞の体積、伝導度、レーザー散乱光のパラメーターを同時に検出することで白血球を分類出来るようになった。写真1に1965年ころの大阪府立病院の血液検査室、写真2に現在の当センターの自動血液検査機器を示す。

尿検査は最も早くから検査が行われていた。紀元前400年



写真1 1965年ころの大阪府立病院 血液検査室の様子
（大阪府立病院十周年記念誌より転載）



写真2 自動血液検査機器

前のHippocratesの時代から病気の診断に尿の重要性が提唱されていたが、臨床検査として尿の煮沸や試薬を用いた尿中の糖や蛋白の検査が行われるようになったのは19世紀である。1956年、米国のAlfred H. Free博士夫妻によって尿試験紙が開発され、いくつかの改良が加えられ現在に至っている。最初は尿試験紙の色調の変化を目視で判定していた

が、後に自動判定する装置が開発され、尿検査が自動化された。しかし、近年、血液の白血球分類を進展させた技術で尿沈渣検査も自動化されている。レーザーを用いたフローサイトメトリー法や画像解析法により尿中有形成分（赤血球、白血球、円柱、細菌など）を自動分析することができるようになっていく。

■生化学・免疫検査

生化学検査は17世紀以降、蛋白や糖、種々の酵素類を始め、現在も測定されている多くの検査が開発された。元来、抗原抗体反応を用いた免疫学的検査とは別に行われていたが、最近では抗原抗体反応を利用した化学物質の測定系が多く用いられるようになり、生化学と免疫は区別せず、同じ機器で測定されるようになってきている。生化学検査は1950年代までは生化学の実験室で行われているように検査技師が用手法で測定していた。1958年に米国 Technicon 社が自動

分析装置 AA-1 を始めて開発した。人間の代わりに機械が一連の検査手技を行うもので、最初の機器は単項目のみの測定で、結果はアナログというものであった⁵⁾。その後、機器の改良が急速に進み、単項目から多項目となり、検査が効率的に行えるだけでなく、精度も上がった。検査試薬の改良も進められ、操作が簡便で、時間がかからず、しかも少量の検体で測定できる試薬が続々と開発された。測定法の改良もすみ、酵素法や抗体を用いた測定法では特異性が高く、強酸や強アルカリを用いないため自動分析装置の流路を傷めることが少なくなった。生化学・免疫検査は項目が多いため、個々の検査項目の歩みを述べることは省略するが、表1に代表的な検査項目の始まりや歩みを示す⁴⁾⁶⁾。写真3に1965年ころの大阪府立病院の生化学検査室の様子、写真4に現在の当センターの自動生化学・免疫検査機器を示す。

表1 代表的な生化学検査の始まり

項 目	発 見
尿 糖	1674年イギリスのThomas Willis 糖尿病患者の尿が甘いことを発見 1815年フランスのMichel-Eugène Chevreul尿糖はブドウ糖であることを発見 1841年ドイツのCarl August Trommerが硫酸銅の還元による尿糖の検出法を発見 1848年ドイツのHermann Christian von Fehlingがそれを定量用に改良
尿蛋白	1694年ドイツのFrederick Dekkersが尿を煮沸して尿蛋白を発見 1827年イギリスのRichard Brightが加熱で凝固しやすい尿を出す浮腫患者は、腎の萎縮をとまなうことが多いことを発見 1843年イギリスのJhon Charles Weaver Lever 子癇患者のほとんどに蛋白尿を発見 1874年フランスのGeorge Huberet Esbachが蛋白尿の簡単な定量法（ズルフォサリチル酸法）を開発
尿 素	1799年フランスのAntoine-François Fourcroy, Louis-Nicolas Vauquelinが尿の主成分の結晶化に成功、尿素 ureaと命名 1888年デンマークのJohann Gustav Kjeldahlが窒素測定法を改良し、BUNを定量
電解質	1860年ドイツのRobert Wilhelm Bunsenが炎色反応によりNa, K定量
ビリルビン	1808年スウェーデンのJöns Jacob Berzeliusが胆汁からビリルビンを分離 1826年ドイツのLeopold Gmelinがビリルビン尿の硝酸酸化測定法を開発
コレステロール	1885年ドイツのCarl Theodore Liebermann と1889年Burchardがコレステロール検出法（Liebermann-Burchard反応）を発見、呈色反応を開発し、分光光度計で測定した
クレアチニン	1886年ドイツのMax Eduard Jaffeがクレアチニンの測定法を開発
CRP	1930年アメリカのWilliam Smith TilletとThomas Francisが肺炎球菌のC多糖体と沈降反応を起こすたんぱく質、C-Reactive Proteinを発見
アミラーゼ	1833年フランスのAnselme Payen とJean F. Persozが大麥から取り出し、命名 1908年ドイツのJulius Wohlgemuthはヨウ素・デンプンによる肉眼的比色法で血中・尿中のアミラーゼを定量、1929年アメリカのRobert Elman らにより急性膵炎時の高アミラーゼ値を報告
アルカリフォスファターゼ	1923年イギリスのRobert Robinsonがアルカリで高活性の骨内リン酸化酵素、アルカリフォスファターゼの活性を測定
トランスアミナーゼ	1937年ソ連のAlexander Evseevich Braunsteinがハト胸筋にトランスアミナーゼを発見 1954年アメリカJohn S LaDueらが心筋梗塞でGOT（AST）が上昇することを発見 1956年アメリカのFelix Wroblewskiと John S LaDueが肝障害でGPT（ALT）が上昇することを発見
C K	1960年フランスのDreyfuss JCらが心筋梗塞でCKが上昇することを発見
α -fetoprotein	1963年ソ連のGarri Izrailevich Abelevが肝癌マウスの血清でAFPの上昇を発見
CEA	1965年カナダのPhil Gold, Samuel Orkin Freedmanが大腸癌で癌胎児性抗原CEAの上昇を発見



写真3 1965年ころの大阪府立病院 生化学検査室の様子
(大阪府立病院十周年記念誌より転載)



写真4 自動生化学・免疫検査機器 (現在)

■微生物検査

17世紀末に顕微鏡が発明されて以来、微生物検査は大きく発展した。微生物検査では菌を同定し、感受性を検査するため鏡検、培養が現在でも重要であることは変わらないが、その技術は大きく進歩している⁷⁾。従来は検体から分離・培養された菌株の同定や薬剤感受性試験をすべて手作業で行っていたが、現在では自動同定感受性検査機器を用い簡便・迅速・正確に実施できるようになった。手作業で行っていた同定・感受性検査は菌同定のための酵素基質と感受性を調べる抗菌薬を塗布したパネルを用い、同定と感受性が同時に行えるようになった。また、血液培養検査においては、リアルタイムに菌の発育を検知することが可能となり、より短い時間で起炎菌を検出して同定することが可能となった。遺伝子検査により、検体の微量な病原体の遺伝子を増幅・検出して、感染症の迅速診断が可能となり、迅速な分離菌株の菌種の同定、病原因子や薬剤耐性遺伝子の検出も可能となった。検体に含まれるDNAやRNAを検出できるレベルまでに増幅する技術として、PCR (Polymerase Chain Reaction) 法が利用されている⁸⁾。近年、質量分析法が微生物検査に導入され大きな成果を上げている⁹⁾。写真5に当センターの質量分析装置を示す。質量分析法は蛋白質の成分を質量の違いによ

り分析する方法で、まずサンプルにレーザーを照射してイオン化し、次にそのイオンを真空中で飛行させて、重さで分ける。最後にそのイオンを検出し、マスペクトルの波形が得られる。病原体に含まれる蛋白質の分子量情報(マスペクトル)を、コンピューターを用いて種々の菌のマスペクトルが登録されているデータベースと照合し、その菌株のマスペクトルと一致する菌種を選び候補を上げる。この結果は数分で得られる。当センターでも一昨年から導入し、成果を上げている。検査結果が得られるまでの時間が短縮され、適切な治療を早期に開始することが可能となることから、患者にとって好ましいばかりでなく、試薬コストもほとんどかからずDPC病院では入院期間短縮や経費の節減にもなる。

■検査自動化

検査自動化の発展は二つの段階に分けられる。第一は用手手法から自動化への変化で、狭義の自動化ともいえる。今まで述べたように1950年代後半より各部門が行っていた人間の手作業によって行っていた検査を自動で行える機器に置き換えることが可能となった¹⁰⁾。特に生化学・免疫検査における効果は大であった。検査需要の増大とともに短時間で多くの検体検査が行えるよう高速化が図られ、同時に多項目の検査が可能な機器が続々と開発された。医学の発展に伴い、新たな検査項目の必要性が高まり、自動化に対応できる検査機器が開発されている。第二は検査室全体における搬送システムの導入、オートメーション化である¹¹⁾。複数の検査機器を搬送ラインで結び、人間による検体搬送を機械が行うことができる(写真6)。さらに補助的な機器として種々のロボットシステムを用いたオートメーション化が行われている。オートラベラー(写真7)、自動尿分取装置、自動遠心機、自動



写真5 質量分析装置

開栓機、自動分注機（写真8）など、これらは検体の前処理、検体の分離、検体の搬送、検体の分配などに活躍している。日本が得意とする産業用ロボットの応用やコンピューターによる制御技術によるところが大きい。省力化や高速化以外にも、検査精度の向上や人的エラーの防止、検査技師の感染防御にも役立っている。



写真6 搬送ライン



写真7 オートラベラー



写真8 自動検体分注機

■検査情報システム

病院の情報システムと連携した臨床検査情報システムで運用している。検査依頼は病棟、外来診療から病院の情報システムを通して直接依頼され、その依頼情報は検査室に送られる。各検査部門で検査分析した結果は臨床検査情報システムにより送信され、病棟、外来診療の端末から結果を参照する事ができる。歴史的には1980年代より導入されたが、現在の形ができるまでは結構大変だったようである。システム方式、OS/言語、通信様式、上位病院情報システムとの関係などの考え方の変遷やコンピューターの能力が飛躍的に進歩している時期でもあったが、最低限の標準化が行われ、現在に至っている¹²⁾¹³⁾。

臨床検査のこれから

1997年ころから「Personalized Medicine（個別化医療）」つまり、個人のゲノム情報の違いに基づいた治療薬の処方が注目されている¹⁴⁾。すでにDNAチップを用いて薬物代謝に関わる一塩基多型（Single Nucleotide Polymorphism：SNP）を検査することにより、抗がん剤の副作用の出やすさや抗体治療薬の効果予測が可能となり、臨床応用されている。しかし、最近の次世代シーケンサーを用いた解析では疾病病因変異のほとんどがSNPと一致しないことが分かっており、SNPの限界が示されている。現在の流れは次世代シーケンサーによるゲノム情報を中心とした遺伝的要因と個々人が外部から受ける多様な外的要因について個人の違いをも考慮した疾病の予防法や治療法の開発が考えられている。新しい予防法、治療法の開発にはもうしばらく時間がかかるが、ゲノム情報を扱うため倫理的問題やデータ管理の問題をクリアする必要がある。ゲノム検査は何度も行う必要はなく、年々費用は低下しているが、まだまだ検査費用は高額である。ゲノム以外の遺伝情報や生体情報などのバイオマーカーなどの臨床検査については今後も必要性が高まることが予想される。

さいごに

2015年6月に森ノ宮医療大学の市民公開講座にて臨床検査の講演をした機会にまとめた内容を基に主に検体検査の歴史を振り返り、現在どのように検査が行われているかを解説した。戦後、臨床検査は著しく発展し、多くのよりすぐれた臨床検査が開発されてきた。検査の種類も増え、しかも複雑化している。近年、ゲノム情報を中心とした医学が大幅に進歩し、知見が集積され、病気の診断体系が大きく変化することが予想される。それに伴い、検査項目の淘汰が行われるものと思われる。

文 献

- 1) 宮井 潔：わが国における臨床検査医学の歩みと展望、生物試料分析 33：93-102, 2010

- 2) 高木 康：臨床検査医学—過去，現在，未来—，生物試料分析 33：113-118, 2010
- 3) 河合 忠：内科—100年のあゆみ（内科横断領域）Ⅲ．関連する医学・医療分野の歴史 1．臨床検査．日内誌 91：74-80,2002
- 4) Darlene Berger：A brief history of medical diagnosis and the birth of the clinical laboratory. Part 1-Ancient times through the 19th century. MLO Med Lab Obs. 31:28-30, 32, 34-40. 1999
- 5) 栢森裕三：臨床化学分野の技術の発展と医療への貢献．生物試料分析 35：10, 2012
- 6) Darlene Berger：A brief history of medical diagnosis and the birth of the clinical laboratory. Part 2-Laboratory science and professional certification in the 20th century. MLO Med Lab Obs. 31:32-4, 36, 38. 1999
- 7) 加藤延夫：黎明期の臨床検査—名大病院における微生物検査を中心として—．日臨微生物誌25：81-91, 2015
- 8) 武沢敏行：微生物検査薬／機器メーカーの視点から感染症診断のパラダイムシフトを考える．モダンメディア, 58：303-306,2012
- 9) 大楠清文：臨床微生物検査の今後の展望—三大技術革新と患者診療への貢献—．Amimus. 73：14-21,2012
- 10) 篠原弘生，大沼武彦：血液検査を迅速・効率化する生化学自動分析装置．東芝レビュー 66：34-37,2011
- 11) 菅野剛史：ラボラトリー・オートメーションシステムの歴史と概要．医器学 67：3-6,1997
- 12) 松崎駿二：日本におけるLISの技術的推移．LIS入門 http://www.aandt.co.jp/jpn/lis_p/1-1.htm 1999
- 13) 只野寿太郎：自動化は検査室に何をもたらしたか—労働生産性向上型検査室から知的生産性向上型検査室への転換．LIS入門 http://www.aandt.co.jp/jpn/las_p/tadano.htm 1997
- 14) 登 勉：オーダーメイド医療の展望．モダンメディア, 57：249-256,2011