

〈特集：臨床検査医学の展望〉

立証検査医学

熊谷 俊一

Evidence-based laboratory medicine

Shunichi Kumagai

Summary Clinical testing, through diagnosis, contributes both to human health and the development of medical science. Its value, however, has not yet been fully realized, since acknowledged, because clinical tests are often performed with no fundamental connection to clinical data. To address such problems, a funded course of the Evidence-based Laboratory Medicine (Sysmex) was established in Kobe University in 2004. The aim of this course has been to develop new methods of clinical testing and to evaluate their effectiveness, which has in turn helped to establish a reliable assessment of clinical testing.

Clinical pathology is a very important field of medicine, that may the analysis of urine and blood samples be able to share its expertise in accurate diagnosis by with other clinical departments. It is time to recover it by taking another look at the value of clinical testing. It is appreciated to develop new valuable test and new system. To add new values to tests by method of evidence-based laboratory medicine are also desirable. For that reason it become necessary for us to establish a center for evaluating clinical testing.

Key words: Clinical pathology, Clinical testing, Evidence-based medicine, Evidence-based laboratory medicine, Value of clinical testing

I. 臨床検査の価値

古代においては、医学は巫女やシャーマン（祈祷師）による呪術的要素が強かったが、これは経験に裏打ちされた啓示がもたらす安心感により強い自然治癒力が誘導されることを期待したものです。その後、人は病気や死を観察し

経験を積み重ね、それを体系化することにより、哲学の世界であった病を、医学や医療という科学へと進化させましたが、その主流は経験医学に基づくものでした。20世紀に入り細菌学や血清学に加えて、生化学、生理学、ウイルス学、遺伝子工学や免疫学が飛躍的に発展した結果、医師は客観性と論理性の高い科学としての医学

神戸大学医学研究科 臨床検査・免疫学分野
〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-1

Department of Clinical Pathology & Immunology
Kobe University Graduate School of Medicine
7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan

に基づいた診療が求められてきました。その中で、新しい領域としての臨床検査医学が発展し、「臨床検査なくして現代医学はない」と言えるほど、検査が重要な位置を占めるようになりました。

近年、数多くの臨床検査が開発され、これらは診断や治療の質の保証を通じて、医療レベルの向上のみならず医学の発展に大きく寄与しています。京都大学臨床検査医学前教授の森徹先生は、内科の外来初診患者の正診率を調べ、問診だけでは58.2%、理学的所見が加わっても69.2%であるのに対し、検査結果（血算や検尿、一部の臨床化学検査）が、診察前に提供されると正診率が90%となることを報告されています（図1）。臨床検査が普及する前は、問診や理学的所見の修得には時間がかかり、その習熟が名医の必須条件の一つでありました。それに対して、臨床検査は客観的なデータとして提供され、その値は研修医でも判断できることから、それをうまく活用することは名医への近道と言えます。

臨床検査は疾患の診断のみならず、病態や病勢の把握、治療効果の判定、薬剤の副作用、さらには疾患の予防などにも必須です。現代では、どのような医師もブラックジャックの実力が無い限り、シャーマンにはなりません。たとえブラックジャックであったとしても、優れた道具がなければ良質の近代医療は行えません。良質の検査システムは医師に必要な情報を素早く

与え、診断や治療法の決定をたやすくします。臨床検査により十分なデータを手にした医師の姿はまさにシャーマンであり、患者さんは不安を忘れ、安心して医療を受けることができるのであります。

Ⅱ. 立証検査医学Evidence-based Laboratory Medicineの必要性

多くの検査は、その性能などについての適切な情報が付加されずに臨床現場に持ち込まれていることも多く、検査結果の誤った解釈による誤診や不必要な検査実施による医療費の増大などの一因ともなっています。検査が適切に使用あるいは解釈されない理由として、①方法や検査値が標準化されていない、②基本的な性能が評価されていない、③検査の使用法に関する臨床的エビデンスが乏しい、④保険コスト面から過剰使用や使用制限も誘導されうる、⑤検査法や結果についてユーザーである診療現場の医師の理解が少ない、などが考えられます。

実際、新しい検査法の導入にあたっては、予測した診断をどれくらい感度よく捉えるか（言い換えれば、陽性率の上昇）に関心が集中する事から、local control patientsからの検体（pretest sera）が評価に使用され、正確に診断された鑑別すべき多くの疾患を含む検体（prototype sera）が使用されることは少ないのが現状です。この原因については、我が国の試薬メーカーがマー

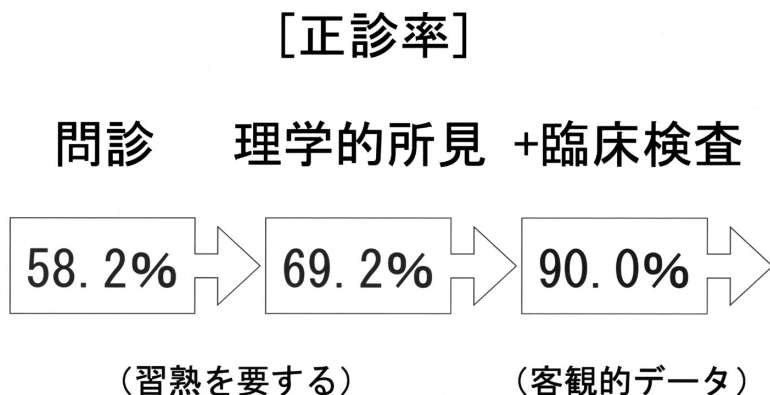


図1 初診患者の診断における臨床検査の重要性 (京大病院内科初診外来 森 徹 先生)

ケットとする規模が小さく、いわゆる治験のための費用が少ないことともに、試薬メーカーが検査の専門家にはその性能評価を託さず、対象となる疾患を扱っている診療科に依頼することによります。これにより当然、対象疾患のみが accurate sera となり、コントロール疾患の検体の種類は少なく質も不良となってしまいます。

さらに、臨床検査の認可システムにも大きな問題が存在すると考えます。従来、検査に比べ

て感度が良い検査は改良された検査として安易に認可され、特異性のチェックは甘いと考えます。実際の臨床的有用性などについては、その評価すらチェックされる事なく認可されることもあります。また、最初に認可されるためには多大の時間と費用を要するのに、後発品は同程度の性能である事をわずかな検体で示すだけで認可され、保険点数も同じであるのが現状です。これでは、自社で新しい検査を開発する意欲も

表1 立証検査医学講座（シスメックス）の活動

1. Evidence-based Laboratory Medicine、臨床研究

関節リウマチに関する新しい検査法の診断的意義に関する研究（免疫内科、検査部）
 関節リウマチの発症と喫煙の関連に関するメタアナリシス（免疫内科）
 プロカルシトニンの診断能に関する研究（検査部、免疫内科）
 OSNA法の医療経済的価値に関する研究（シスメックス）
 院内各診療科や学外施設との共同研究（循内、薬剤、形成、総診、泌尿、放射線、医療情報など）

2. トランスレーショナルリサーチ（シスメックスとの共同研究を含む）

転写因子活性測定法の開発と臨床検査への応用（文科省科学研究費基盤B）
 関節リウマチの病因病態研究（浅野研究室、倉田先生との共同研究）
 酸化ストレスマーカーとしてのチオレドキシン
 microRNAを標的とした関節リウマチの診断や治療法の開発
 エピジェネティックス診断

3. 学外共同研究や社会に対する貢献

RFや抗核抗体の標準化（JCCLSとの共同研究）
 平成18～19年度「産学連携製造中核人材育成事業」（経済産業省）
 →平成19年度～神大工学部修士課程（医工連携コース）、医工連携セミナーの開催
 文部科学省大学改革推進事業医療人GPプログラム責任者（平成19～21年度）
 「地域医療等社会的ニーズに対応した質の高い医療人養成推進プログラム」

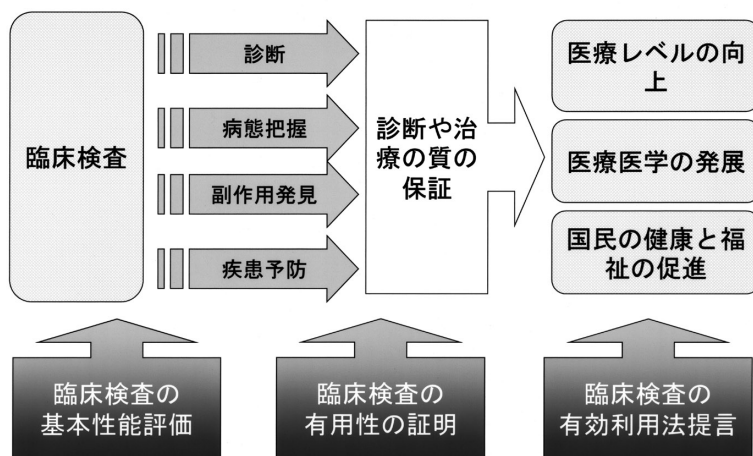


図2 臨床検査の重要性と立証検査医学の役割

資金もなくなるのは当然で、臨床検査医学界にとって重大な問題です。

このような観点から、新しい臨床検査の基本的性能評価や比較、診断や病態把握のための有用性などについて、臨床疫学的なエビデンスを集積し、その成績に基づいた検査法の有用性の証明や臨床検査の有効利用法を臨床現場に提言することが必要であると考え、2004年10月神戸大学医学研究科に寄附講座「立証検査医学講座（シスメックス）」（Department of Evidence-based Laboratory Medicine; Sysmex）を設立して頂きました（図2）。早いもので昨年9月に5年間の期限を迎えることとなり、今までの活動を振り返るとともに、臨床検査医学の展望について若干の考察を述べさせていただきます。

Ⅲ. 立証検査医学講座の活動

立証検査医学講座の活動は、検査を中心とした臨床研究、新しい検査法の開発、学外共同研究や社会貢献、などに分けられます（表1）。スタッフは、教授を私が兼任し、助教授（准教授）1名と、助手（助教）1名で、技術補佐員が1～2名で運営しています。初代の助教授は小柴賢洋先生（現兵庫医大教授）で、初代の助手は西村邦宏先生（後に准教授となり、現在は

国立循環器病センター）でした。西村先生は、ハーバード大学公衆衛生大学院でEvidence-based Medicineを学んでおり、臨床疫学や医療経済学の専門家であります。

臨床研究におきましては、立証検査医学講座のオリジナルの研究として、例えば、抗CCP抗体のメタアナリシスなどを行いました（図3）。これは、西村先生と杉山大典先生（現在の助教）とが中心となり、関節リウマチにおける抗CCP抗体の診断能がRFに比べて有意に優れている事などを、サマリーROC解析により証明し、Ann Intern Medにアクセプトされました。

研究テーマは、私の本業であります検査部や輸血部、兼任している免疫内科との共同研究が中心であります。臨床検査や臨床疫学を介して多くの診療科との共同研究を行ってきました（図4）。臨床検査データを集積し、それを臨床疫学的あるいは生物統計学的手法により解析する事により、真のエビデンスが生まれています。さらに、いくつかの研究では、研究の立案段階から参画し、サンプルサイズの設定や検査の項目なども行っています。この背景には、立証検査医学講座が中心となって開催した、学内EBMセミナーや後述の「文科省大学改革推進事業医療人GPプログラム」によるレクチャーなどを通じて、多くの人が検査部や立証検査医学講座

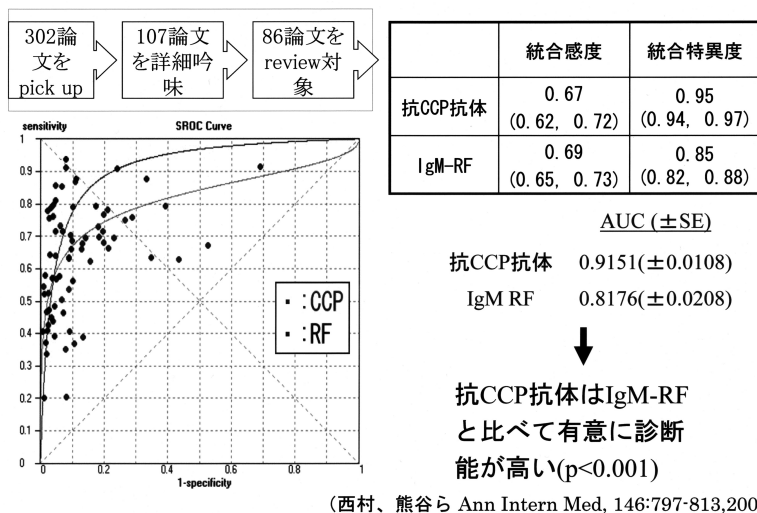


図3 抗CCP抗体のメタアナリシス（西村、熊谷ら Ann Intern Med, 146: 797-813, 2007）

を気軽に尋ねてくれるようになったことがあります。

「文科省大学改革推進事業 医療人GPプログラム」は、私が代表となり鎌江伊佐夫教授（医学統計学）や平井みどり教授（薬剤部）などとともに、「先進的CRESPによる臨床研究教育の改革」事業名で申請し、文科省から補助金を頂き、平成19年度から行っています。その内容は、質の高い臨床研究を実施するためには、責任者

となる医師の能力とともに、臨床研究を支援する人材が不可欠であり、そのための教育プログラムを開発する事を目的としています。本学医学部、大学院医学系研究科及び医学部附属病院をベースに、（財）先端医療振興財団、地域関連病院、近隣医療系大学等で構成される神戸ローカル医療クラスターの構成員を対象として、国際的に通用する質の高い臨床研究を効率的に実施できる人材を養成するための教育プログラ

表2 医療人GP「先進的CRESPによる臨床研究教育の改革」実施計画

- ① 前期レクチャー（コア・レクチャー、アドバンスド・レクチャー）
- ② 臨床研究に関する実践型教育プログラムの開発
- ③ コアレクチャーテキストの作成
- ④ 臨床研究センター視察
- ⑤ 米国CTRC研修
タフツ大学医学部・ハーバード公衆衛生大学院訪問
今後の神戸大学の発展に向けての人材育成
- ⑥ 後期レクチャー（ハイレベルレクチャー）
- ⑦ 短期集中セミナー、CRCセミナー、STATAによる統計解析セミナー
- ⑧ 総括シンポジウム（兼：CEO教育セミナー）
- ⑨ 情報の公開活動について
コア・レクチャーを講義収録システムにて収録、現在WEB配信を構築中。
- ⑩ 啓蒙活動
啓蒙ビデオ作成（CRC教育用ビデオ、臨床研究関係ビデオ）

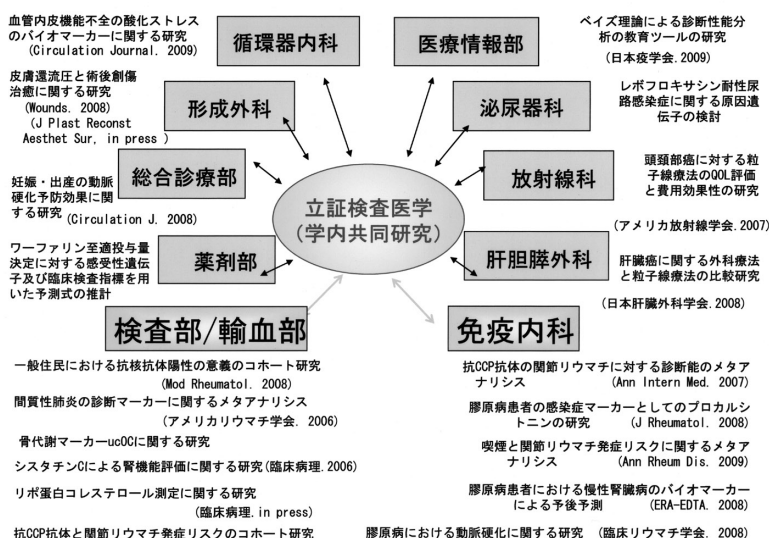


図4 立証検査医学講座が行っている学内共同研究

ム「クリニカル・リサーチ・エキスパート特修プログラム」(CRESP)を開発・実践しています。CRESPは、①既存の教育課程の充実・発展、②幅広い職能も踏まえた複眼的アプローチ、③臨床試験への第4ハードル問題(医療の費用効果性の検証)の組み入れ、④米国等の先進的な臨床研究機関との交流による国際スタンダードを踏まえた能力開発等を特色とした独自開発の新プログラムです。

具体的な活動は表2に示しますが、参加者は医師や大学院生のみならず、治験に関わる薬剤師、看護師、検査技師、一般病院や企業からの参加者も数多くありました。臨床疫学や生物統計学、臨床研究や治験などについてのレクチャーや実習を核としています。このプログラムに3年間を通じて参加し、コア・レクチャーからアドバンスド・レクチャーを聴き、STATAによる統計解析をセミナーで習得し、ハーバード大学などのCTRC研修で学識を広げ、臨床研究に関する実践型教育プログラムの開発を行う中で、立派な臨床研究の論文を書いた方もおられます。また、CRCセミナーなどを通じて治験に興味を持った看護師や臨床検査技師もおられます。

このプログラムの成果はすぐに現れるものではないと思いますが、将来的には地域社会及び医療に還元され、国内臨床研究隆興のための基盤整備に寄与するものと期待しています。検査部だけでこのようなプログラムを走らせる事はかなり難しいと思いますが、治験センターや薬剤部、あるいは公衆衛生学教室などと組んで、院内外に向けてこのような形でのアピールも可能かと思います。

その他、JCCLSや日本臨床検査薬協会のご協力を得て行って来たRFや抗核抗体の標準化においても、立証検査医学講座のサポートは重要でした。また、臨床検査技師の研究は言うに及ばず、日常の検査業務においても、臨床疫学あるいは生物統計学の知識は必須であり、検査部の質の向上にも多大な貢献をしていると思っています。

Ⅳ. 臨床検査医学の苦難

バブルの崩壊とともに、臨床検査医学講座や検査部の苦難は続いています。医療費抑制政策

の影響をもろに受け、検査点数の減点や検査オーダーの抑制は、毎年容赦なく襲ってきました。大学病院や一般病院でも包括医療(DRG/PPS)が導入され、入院患者に検査をすればするほど収入が減るというシステムになりました。さらに、国立大学は独立行政法人となり、経営協議会など経営を監視する委員会などの会議が頻繁に開催され、各科別の病床稼働率や収支報告書が山のように配布され、「研究や教育は良いですから、病院を黒字にしてください」と言わんばかりのコメントが経営陣からやって来ます。神戸大学でも医療技術部が設立され、技官などの人的組織の再編へと動き出しています。

幸い神戸大学においては、新しい院長のもと「質のいい医療のためには、必要な人ともものは供給しますから、稼働率を上げ、入院日数を減らして下さい」との方針で、医師や看護師の数はもちろんですが、検査技師の数も増え、非常勤から常勤待遇での雇用者も多くなりました。このことにより、検査の迅速化や24時間検査の充実、超音波を中心とする生理機能検査の拡大などが可能となりました。

この背景にはもちろん臨床検査医学会や臨床検査技師会などが中心となり行われてきた、検査の重要性についての啓蒙活動や、保険点数での検体検査管理加算や診療前検査加算などの後押しが有った事は言うまでもありません。

V. 検査の価値を高める臨床検査医学

今まで行われてきた医療費抑制政策のつけとして起こっている医療崩壊の時期、臨床検査医学としても反撃に出る絶好のチャンスと考えます。このチャンスに臨床検査の価値について、もう一度考えてみたいと思います。

臨床検査医学Clinical Pathology (CP) は「Anatomical Pathology (AP) と対をなすPathologyの一分野で、Clinical Pathologyは血液や尿などの試料を分析することにより診断に貢献する」とものと定義されます。すべての大学医学部に臨床検査医学講座が設置され、診療部門である検査部においても、ラボラトリーオートメーションの導入に代表される中央集中化により、各診療科からの多彩な要望に迅速に応え、医療レベルの向上に間違いなく貢献してきました。

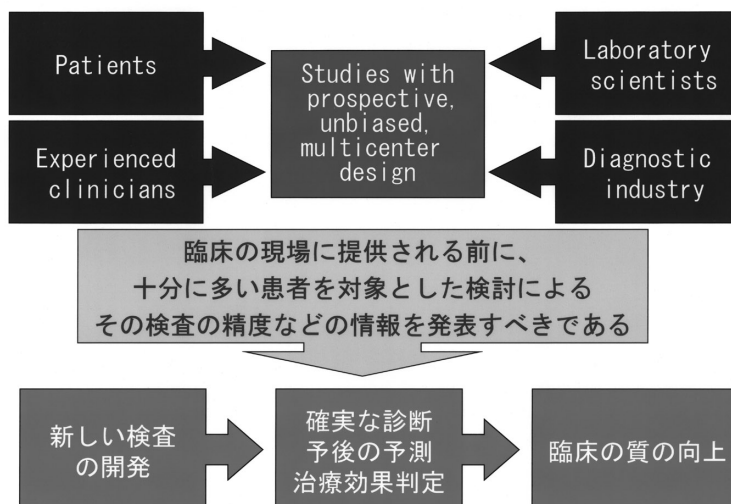


図5 臨床検査評価センターの概念

臨床検査の力や重要性を疑うヒトはいないのに、最近、なぜ臨床検査専門医は医学会や病院での存在感が薄くなってしまったのでしょうか（そんな事はない先生方も、多数おられますので、失言お許し下さい）。Clinical Pathologistは「血液や尿などの試料を分析することにより診断に責任をもつ医師のこと」と定義されていますが、新しい検査の開発や検査システムの革新はこの「診断に責任を持つ医師」の部分から自ら縮小させ、この部分を各診療科の専門医へと移行させてしまったような気がします。未だに多くの診療科が病院病理部に診断を依存し、Anatomical Pathologistを「診断に責任を持つ医師」として認識しているのと対照的です。放射線科の専門医も同様、「画像診断に責任を持つ医師」としての役割を果たし、各診療科の医師も頼りにしています。一方で、臨床検査専門医は検査の価値まで、各診療科に「安売り」してしまったような気がします。今こそ一丸となって検査の価値を臨床検査医学に取りもどす時だと思います。

より正確な検査をより早く臨床現場に届ける事は、診断や治療方針の決定などに間違いなく貢献することから、新しい検査法の開発のみならず、検査システム構築やソフトの開発、検査

機器の開発などは、臨床検査医学の価値の王道と考えます。遺伝子診断技術を駆使した診断や予防医学なども、新しい技術が新しい価値を付加した点から臨床検査医学構築のための強力なstrategyです。また、立証検査医学講座で行っている検査データの活用やEBLMなども、臨床検査に新しい価値を付加したり、新しい臨床疫学的証拠を提供したりすることから、重要な分野と思います。

検査部は優秀な技師さんとともに豊富な臨床データがあり、臨床研究を行うには絶好の場所です。図5に示すように、臨床検査専門家と検査試薬メーカーともに、経験深い臨床医と患者さんからなる「臨床検査評価センター」の設立が必要と考えています。本来は臨床検査の専門家が中心となって、研究や治験のデザインを組み、臨床医と患者さんをリクルートしてきて、データを作るというのが望ましい姿だと思います。一方で、検査以外の専門性をもたれた検査部長や教授も多いことから、循環器や糖尿病など分野ごとに検査専門医が集まって「臨床検査評価センター」を作る事も可能かと思います。私は、この「診断に責任を持つ医師」の部分を、臨床検査医学講座に免疫内科をジョイントさせた形で実現しようとしてきました。検査部と診療科

の壁は簡単には超えられない事も有るかと思いますが、いわば、臨床医をかねた検査専門医の集団によるセンターです。

このようなセンターを実現するためには、良い検査をどんどん開発し、海外を含めたマーケットを拡大する事により、治験や研究のための費用を捻出する必要が有ります。民主党の事業仕分けではありませんが、良い検査を選別し高い保険点数をつけ、良くない検査や不要な検査

オーダーはどんどん削減することも重要です。全国の臨床検査専門医や検査部医師が組むことにより、多施設による前向き臨床研究なども可能となり、検査法の機能評価のみならず、新しいエビデンスの創出や検査利用のガイドライン作成などもできるものと考えています。このようなエビデンスに裏付けされた検査こそが、臨床検査の価値が再認識され、正当に評価されることを期待して稿を閉じます。