

連載

私の臨床検査史

わが国における精度管理の歩み

河合 忠

Tadashi KAWAI, MD

国際臨床病理 (ICP) センター所長・自治医科大学名誉教授

本連載は国際試薬株式会社のLAB-TOPICS Vol. 22 No. 3 July 2001 (通巻83号) ~ Vol. 23 No. 2 April 2002 (通巻86号) に掲載されたものをまとめたものです。次号からは今回の続きとして連載させていただきます。なお、文中の所属等は掲載当時のものをそのまま記載しておりますので、ご了承ください。

コントロール血清との出会い

(LAB-TOPICS Vol. 22 No. 3 July 2001 (通巻83号) 掲載)

今ではコントロール血清は臨床検査室になくはない商品の一つであるが、世界で最初の市販コントロール血清 Lab-Trol は、米国フロリダ州マイアミ市にあった Dade Reagents, Inc. という小さな試薬メーカーで1951年に誕生した。その会社は企業の合併、分散の波に呑み込まれ、今では Dade Behring 社にその名を残しているに過ぎない。デイドという名は、米国大統領選挙でブッシュ共和党候補とゴア民主党候補の間の壮絶な票取り合戦で一躍世界に知られたフロリダ州デイド郡の地名に由来している。私が留学していた私立マイアミ大学医学部附属ジャクソン記念病院はデイド郡が運営しており、今ではその規模の大きさで、米国でも十指に数えられる医学センターの一つである。その臨床病理部で、私が教育を受けていた1960年にはすでに日常検査のなかで Lab-Trol, Choles-Trol の2種類のコントロール血清が使われていたので、その必要性については十分に理解していた。

1962年(昭和37年)の大晦日に札幌に帰郷し、1963年2月20日から国鉄中央鉄道病院(現・JR東京総合病院)検査科に副医長として勤務を始めた。高橋正宜医長(元岐阜大学医学部病理学教授)が主

として形態病理・細胞診を担当され、私は形態病理も分担しながらそれ以外の臨床検査分野を主として担当することになった。勤務し始めて、最初に取り組んだのが精度管理手法の日常検査への導入であった。当時の日本では成績管理(精度管理という言葉はまだ使われていなかった)という概念がほとんど議論されていなかったため、日常検査のなかでプール血清の作製にもずいぶん苦勞があった。さらに、米国で学んできたコントロール血清を購入しようとしたが、わが国ではまだ市販されていないことが分かった。

Dade Reagents, Inc. の商品を輸入している会社も探しあぐねていたところ、高橋正宜医長からの紹介で(株)ミドリ十字試薬事業部のF氏が訪ねて来られて、輸入元の米国 Dade Reagents 社から Dr. T. Kawai が日本に帰国しているはずだから探すようにといわれて、日本中を探していたとのことであった。私がマイアミ滞在中に、当時のグリフィッツ社長や社員の方々と親交があったのが、その理由であった。ご存知のように、国際試薬株式会社(International Reagents Corporation, IRC)の前身が、今は消滅した(株)ミドリ十字の試薬事業部であったし、IRCの語

源も Dade Reagents, Inc.にあったのではないだろうか

これについては、Dade Reagents, Inc.の親会社であった American Hospital Supply (AHS) 社から派遣された初代の代表取締役副社長ケルシー氏に訊く機会を失したが。高橋正宜医長はマイアミビーチのマウントサイナイ病院に留学されており、偶然であるが、その時にマイアミで会われた(株)ミドリ十字のM常務取締役と帰国後も親交を温められていたというのだ。F氏は私を探しあぐねて高橋正宜医長に相談したところ、「ここにいますよ」ということになったという。その時初めて、Dade Reagents社の製品が(株)ミドリ十字を通じて日本に輸入されていることを知り、「Lab-Trol, Choles-Trolなどをどうして輸入販売していないのか？」と訊ねたことは当然である。F氏の口から意外な返事が返ってきたのだ！

「先生、実はそれらの品は会社の倉庫の棚に眠っています。2年前にサンプルを輸入して、臨床検査の先生や技師さんに話をしたのですが、全然興味をもってくれなかったものですから、やむなく棚に保管してあります。その後、間もなくそれらの商品が会社の倉庫から中央鉄道病院検査科に持ち込まれたのは当然である。早速、化学検査室の技術員と話し合いをして内部精度管理方式を導入する準備に入った。こうして、1963年に出版されたのが、次の2つの論文である。

河合 忠：臨床化学検査室におけるプール血清の使用. 臨床検査, 7 (10): 741 ~ 744, 1963.

河合 忠, 山田孝治, 金子千恵子：臨床化学検査室における Control 血清の使用. 診療, 16 (10): 1466 ~ 1471, 1963.

内部精度管理と外部精度管理調査の始まり

(LAB-TOPICS Vol. 22 No. 4 October 2001 (通巻84号) 掲載)

筆者が精度管理について発表した最初の論文は、米国から帰国翌年の1963年、『臨床検査』(医学書院刊)の7巻10号(10月号)に掲載された「臨床化学検査室におけるプール血清の使用」と題する4ページのものであった。1963年2月20日から勤務し始めた国鉄中央鉄道病院(現・JR東京総合病院)検査科で最初に取り組んだのが臨床化学検査の内部精度管理であった。市販のコントロール血清を入手できないままに、まず取り組んだのが自家製のプール血清を作成し、それを使ったx-R管理図による管理方式であった。日本での関連文献が乏しく、米国ですでに普及しつつあったquality control program(日本語訳を使っていなかった)を紹介する目的で執筆し、『臨床検査』に投稿させて頂いた。原稿を『臨床検査』編集室に投稿した年月日はすでに記憶になく、1963年6月頃であったと思うが、実際に掲載されたのは同年の10月号であった。実は、日本交通災害医学会雑誌『交通医学』の1963年6月号, 17巻, p.164 ~ 166に「測定値の誤差と正常値」と題する総説を執

筆しており、その中でquality control programの必要性を指摘していたので、その頃に投稿したと推測している。同年の秋、名古屋市において開催され、筆者が初めて出席した第10回日本臨床病理学会総会において、石井暢博士ら(昭和大学医学部臨床病理学教室)が「プール血清保存による血清化学成分の安定性について」の発表があり、抄録集にその記録が残されている。

後に知ったことであるが、故北村元仕博士が1962年に虎の門病院臨床化学科部長に就任され、すでに自家製プール血清による臨床化学検査の成績管理を実施してデータを集積しつつあった。1963年に開催された北海道臨床化学分析談話会(世話人: 佐々木禎一博士)で発表された講演記録「臨床化学検査成績の管理について」に記載があり、彼も“精度管理”という言葉を使っていなかった。何時から、誰がquality controlを精度管理と呼ぶようになったかいまだに不明である。しかし、その後只野寿太郎医師と筆者が共同執筆し、『臨床病理』14巻, p.438 ~ 441,

1966に掲載された論文「基準値平均による精度管理法の検討」で初めて“精度管理”という言葉が使われており、帰国後2～3年の間に臨床病理学会内で“精度管理”という言葉が定着していたことになる。斎藤正行博士（北里大学名誉教授）ご自身も精度管理の造語を否定されておられ、その他の臨床化学関係者である可能性が高い。

1951年頃にコントロール血清（Lab-Trol, Patho-Trolなど）が米国で市販されはじめ、日本では筆者らによって初めて1963年にそれらの治験結果が報告された。当時、Dade Reagents, Inc.では、それらのコントロール血清やCholes-Trol（総コレステロール測定用のコントロール液で、まだ血清ベースではなかった）の販売促進のために内部精度管理に関連した多くの文献資料を揃えていたが、それらの多くは（株）ミドリ十字試薬事業部または吉野二男博士（元神奈川県立衛生技術短期大学教授）らによって翻訳され、検査室関係者に配布されていた。その後、筆者ら（中央鉄道病院検査科、順天堂大学医学部臨床病理学教室の共同作業グループ）のほかに、北村元仕博士をはじめ、他の多くの臨床化学者の努力によって、順次全国の臨床化学検査室に普及していった。もちろん、Dade Reagents, Inc. 以外の欧米企業から次々とさまざまなコントロール血清が市販されたことも内部精度管理方式の普及に重要な役割を果たしたことはいうまでもない。

1960年には、『臨床検査』編集室（編集主幹：樫田良精博士）が主催して血液検査の精度管理調査を実施した。1962年には全国的な規模で141カ所の検査室について実施した臨床化学検査の検査室間でのばらつきの調査結果が『臨床検査』7巻、p.43～46、1963に掲載された。国鉄中央鉄道病院に勤務して間もなく、小生が中心となり全国鉄道病院（26施設から回答）を対象に精度管理調査を実施した。幸い、国鉄本社直属の唯一の鉄道病院であり、当時の千葉保之副院長の理解が得られ、迅速に実施することができた。その結果は、『交通医学』17巻、p.415～418、1964、千葉保之、河合忠、山田孝治「全国鉄道病院間における検査成績バラツキの検討」として報告した。さらに、1965年には日本衛生検査技師会が全国774施設について、また日本医師会では医師会立病院・検査センターを対象に精度管理調査を開始した。しかし、世界的には1947年にBelk, W.P. and Sundermann, F.W. が報告した臨床化学検査結果についての施設間ばらつきが最初であり、その後世界各地で同様な事実が確認されていった。College of American Pathologists (CAP) では、1947年からすでに精度管理サーベイプログラムをスタートしている。これらのプログラムの委員長として活動したSundermann博士は今年103歳で健在である。

患者データを利用した精度管理の試み

(LAB-TOPICS Vol. 23 No. 1 January 2002 (通巻85号) 掲載)

前号で述べたように、1963年、筆者がプール血清と市販コントロール血清による生化学検査の精度管理法（Levey & Jenningsによるx-R管理図法）を医学雑誌に報告し、故北村元仕博士（虎の門病院臨床化学科部長）が引き続き優れた成績を報告したことを機に、わが国でも主として大病院検査部を中心に内部精度管理方式が徐々に普及していった。しかし、プール血清の作製には手間がかかり、市販コントロール血清が比較的高価で、しかも継続的に使用し

なければならないことなどの問題点があったので、小規模な検査部でも適用可能で、コントロール血清に依存しない精度管理法が望まれていた。そこで登場したのが、Hoffmann博士による方法であった（Hoffmann RG, Waid ME : The “average of normals” method of quality control. Am J Clin Path, 43: 134, 1965.）。

Hoffmann博士（PhD）は、ミシガン大学を卒業した医学統計学者で、医科大学で教鞭をとり、彼の夫

人が臨床病理医であったこともあり臨床検査データの統計学的解析の研究に取り組んだ。さらに College of American Pathologists (CAP : アメリカ病理医会) や Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA : オーストラレーシア王立病理医会) の主催する臨床検査精度管理調査の解析にも参画している。当時、筆者が留学していたマイアミ大学医学部キャンパスのあるフロリダ州コーラルゲーブル市に The Clinical Laboratory Testing Institute を設立していた。彼の解析の基本をなすのは、“正常人集団”の検査データはガウスの正規分布をするという考え方であり、それをさまざまな臨床検査データの解析に応用した。その研究結果を集大成したのが、RG Hoffmann : New Clinical Laboratory Standardization Methods, Exposition Press Inc, NY, 1974. であり、筆者らがそれを日本語に翻訳出版した。

彼の論文に着目した筆者は、早速 Hoffmann 博士に連絡し、教えを請うとともに、追試実験をすることとした。当時、筆者が勤務していた国鉄中央鉄道病院(現・JR東京総合病院)検査科には、第1号のレジデントとして、順天堂大学医学部臨床病理学教室から出向していた只野寿太郎医師(現・佐賀医科大学検査部・医療情報部教授/部長)が中心となって、x-R管理図による精度管理方式と比較検討し、その結果は1965年第12回日本臨床病理学会総会(現・日本臨床検査医学会)に発表するとともに、学会誌『臨床病理』17巻, p.164 ~ 166, 1966に「基準値平均による精度管理法の検討」と題して出版した。Hoffmann博士は“average of normals”と呼んだが、normalsを日本語で“正常値”とそのまま翻訳することについては抵抗があった。当時、順天堂大学医学部臨床病理学教室の林康之助教授を中心に「日本人の正常値」に関する研究を進めていたので、林康之博士の意見も取り入れて Normals を「基準値」と翻訳することに決めた。もちろん、当時はまだ国際臨床化学

連盟(IFCC)から reference values, reference range についての委員会見解が出される以前であり、現在広く普及している「基準値」、「基準範囲」といった言葉に通ずるとは夢想だにしなかった(その経緯については、後日取り上げることにする)。いずれにしても、「基準値平均」によって検査成績のさまざまな検討に有用であるかもしれないが、それによって精度管理をすることは困難であり、管理試料による精度管理方式に替わることはできない、との結論に達した。

その後、同様な検討結果が米国(Whitby LG, Mitchell, FL, Moss DW : Advan Clin Chem, 10 : 65, 1967.), 英国(Broughton PMG, Gowenlock AH : The Use of the Daily Mean in Quality Control. Zeitschrift fuer analytische Chemie, 243 : 811 ~ 816, 1968.) から発表があり、Whitehead TP : Computer-assisted statistical uses of laboratory data. In. Progress in Medical Computing, 52 ~ 56, Blackwell, Oxford, 1965. にも引用された。

Hoffmann博士とはその後もいろいろと意見交換をし、日本で開催した関連の国際会議にも何度かお招きした。彼の独創的な手法は、コンピュータの導入を前提に組み立てられたものであり、まだ検査室にコンピュータが普及していなかった1960年代後半のわが国でも新鮮な響きをもって注目された。その後の健康人についての基準値、基準範囲(当時の正常値、正常範囲)の詳細な研究が進むにつれて、“正常人集団, Normals”を正規分布として仮定することの根拠が弱まり、広く受け入れられなかった。しかし現在でも、一部の大規模検査部において日常検査成績のモニター手法として採用されている。しかしその後、日常検査により得られる患者(健診受診者を含めて)データを利用する研究の発展につながったことは確かである。わが国では、とくに臼井敏明博士(元・長崎大学医学部臨床検査医学教授)の研究成果が生まれ、さらに現在では市原清志川崎医科大学検査診断学教授による成果に受け継がれている。

日本医師会・臨床検査外部精度管理調査の歩み

(LAB-TOPICS Vol. 23 No. 2 April 2002 (通巻86号) 掲載)

継続的な外部精度管理調査は、世界で初めて1949年から College of American Pathologists (CAP:アメリカ病理医会) が実施し、今日まで続いている。それ以来、欧州、オーストラリアなど先進各国でも同様なプログラムがはじまった。わが国では、日本医師会が初めて1967年度から実施し、今日まで継続して行われている。日本臨床衛生検査技師会では1965年に初めて全国的な精度管理調査を実施してから、専門領域別の研究班が自主的に実施していたが、技師会として統一した外部精度管理調査を始めたのは1989年度からである。その後、さまざまな団体、学会などによる事業が対象施設を絞って実施している。

1950年代後半に、当時の武見太郎日本医師会会長の強力な指導の下に、地域医師会が経営する医師会立病院と医師会立臨床検査センターが設立されて、10年後には約100施設に及んでいた。これらの医師会立検査施設での生化学的検査の精度調査ならびに精度向上を目的に、1967年、齋藤正行博士(当時・北里大学医学部教授)が世話人となって第1回外部精度管理調査が実施され、医師会立病院検査部/臨床検査センター70施設が参加した。1968年には、医師会立施設102施設に加えて、reference groupとして25施設の大学病院、総合病院が参加し、さらに1969年には衛生検査所62施設が加わり、1970年度は合計305施設が参加するまでに拡大した。

1970年5月13日、「臨床検査技師、衛生検査技師等に関する法律」の改正案が国会を通過し、民間立衛生検査所の登録が義務付けられた。日本医師会では、医師会立検査施設のみではなく、こうした登録衛生検査所を利用する会員が増加している状況を勘案し、1971年度から臨床検査精度管理検討委員会を発足した。すなわち、原仁日本医師会常務理事を委員長に地域医師会の代表委員と学識経験者から構成され、コンピュータによる集計・解析を導入することとなった。学識経験者として、日本臨床病理学会会長の小酒井望順天堂大学教授、第1～4回調査を世話された齋藤正行北里大学教授、生化学分野から北村元仕虎の門病院部長、細菌学分野から善養寺浩

杏林大学教授、血液・免疫血清学分野から筆者、臨床検査医として皆川彰日本医科大学助教授、衛生検査技師の立場から佐藤乙一国立立川病院技師長、そして統計学の立場から坂田四郎東海大学教授に委嘱された。翌1971年度から1989年度までの19年間、小酒井望博士が委員長、筆者が副委員長を務め、1990年度からは筆者が委員長、河野均也日本大学教授が副委員長を務めている。これらの活動記録は、日本医師会編『わが国の臨床検査精度管理 この10年』金原出版株式会社、1982. 及び、日本医師会編『わが国の臨床検査精度管理 30年の歩み』日本医事新報社、1998. にまとめられている。

衛生検査技師法の改正により登録衛生検査所が誕生し、それら施設の監督官庁としての厚生省(現・厚生労働省)は、日本医師会と協力して全国的規模の外部精度管理調査を実施することとし、第5回調査(1971年度)から第12回(1978年度)まで日本医師会・厚生省合同調査として実施された。1969年1月18日の全共闘学生による東大安田講堂占拠を機に、全国の大学を揺るがした学園紛争も終息に向かった。一方では医療費値上げ問題で1970年正月三が日の日本医師会によるいっせい休診が行われ、それ以後武見太郎会長率いる日本医師会と厚生省との政治的綱引きが繰り返されることとなった。こうした経過のなかで、厚生省からのわずかな補助金を日本医師会が辞退することとなり、1979年度からは日本医師会単独による事業として今日にいたっている。ただし、厚生省が監督する国立病院については、引き続き厚生労働省予算のなかで参加費がまかなわれている。

日本医師会精度管理調査事業は、一貫して参加施設からの報告成績について評価・評点をしており、欧米でいわれる外部精度評価(External Quality Assessment; EQA)または熟達度試験(Proficiency Testing; PT)の形を踏襲している。本来、EQAは、臨床検査室での精度向上を目指し、教育的目的で実施されるものであるが、評価・評点の長所と短所を委員会内で繰り返し慎重に議論した結果として評価・

評点を実施してきた。しかし、近年、臨床検査室の認定（accreditation）が世界的に拡がりつつあることから、臨床検査室の性能評価の1つとして熟達度試験（PT）の重要性が再認識されている。さらに、初期の段階で、本調査において高得点を取得した検査室の表彰制度が議論された。年に1回実施される調

査によって表彰することの困難さ、競争意識の過熱、などさまざまな問題点が指摘され、委員会としては表彰制度に賛成しなかった。しかし、武見太郎会長の強い意向から、第6回（1972年）から第14回（1980年）まで、医師会立検査施設に限り、日本医師会理事会の責任において表彰することが行われた。