

## 大学院はもっと臨床検査の実践研究を行うべき —自動分析法を特別研究テーマとする埼玉県立大学大学院 臨床化学研究室の取り組み—

松 下 誠\*

[要 旨] 現在の大学院における特別研究は臨床検査に直接関わらないテーマが提供される場合が多く、指定規則が関わる学部の臨床検査技師教育との乖離が認められる。また、臨床化学検査の現場は完全に自動分析法が中心となっているため、自動分析法の実践を修得した臨床検査技師を輩出することが教育機関に求められている。このような背景の中で、本学大学院博士前期課程臨床化学研究室は、自動分析法を中心とする日常検査の実践的課題を特別研究テーマに設定することで、未知のことを探求する研究的思考を養うとともに、自動分析法の理論や実践を修得した学生を育成している。現在までに5人の学生が入学し、特別研究テーマは、主要臨床化学検査となる総蛋白、アルブミン、脂質・リポ蛋白、アミラーゼ、LDで、これらの課題では自動分析装置を高頻度で使用する。既に2人が修了し、今後、学部卒業生とは異なる自動分析法の理論や実践を身に付けた臨床検査技師として期待される。

[キーワード] 大学院教育、特別研究、自動分析法、実践研究

### はじめに

現在の臨床化学検査は標準化が進み、個々の検査はほぼ自動分析法が確立されている。一方、臨床検査技師養成施設における学内実習は、用手法の実習が中心であり、自動分析装置を導入している教育施設も少ない。また、臨地実習では、自動分析装置は日常検査に使用しているため見学程度の実習となり、臨地実習においても自動分析法の実践を学ぶことは困難である。さらに、現在の検査室が自動分析装置を導入する際、パラメータ等の設定はすべてメーカー側が実施している実情であり、自動分析法を熟知している現場の臨床検査

技師は少ない。

一方、近年、臨床検査技師養成の大学は60校を超え、大学院を併設している施設も増加している<sup>1)</sup>。また特色ある大学院教育として、臨床培養士養成課程の開設<sup>2)</sup>、および医学部附属病院と連携する教育<sup>3)</sup>などが実施されている。また、現在の大学院における特別研究は臨床検査に直接関わらないテーマが提供される場合が多く、指定規則が関わる臨床検査技師教育と大学院教育に乖離が認められている。

このような背景の中で、今後、臨床化学検査に従事する臨床検査技師にはピットフォールなどの異常データ出現に対応できる人材の育成が求めら

\*埼玉県立大学大学院保健医療福祉学研究科 matsushita-m@spu.ac.jp

れている。そのためには、高頻度で自動分析装置が使用可能となる環境を有する大学院において、自動分析法を修得した学生を養成することが必要と考えられる。本学大学院博士前期課程臨床化学研究室では、自動分析法を中心とした日常検査の実践的課題を特別研究テーマに設定することにより、未知のことを探求する研究的思考を養うとともに、それを遂行するために必要となる自動分析法の理論や実践を修得した学生を育成している。以下に、本学大学院臨床化学教室の取り組みについて紹介する。

### I. 本学大学院の概要

本学大学院保健医療福祉学研究科は2009年に看護学専修、リハビリテーション学専修、および健康福祉科学専修から成る修士課程(現在は博士前期課程)としてスタートし、2015年には健康福祉科学専修内に臨床検査コースが設置され、今年で5年目を迎えている。修了単位は30単位(特別研究は10単位)、授業は平日の夜間(18時~21時)と土曜日、また履修期間を3年または4年に延長できる長期履修(授業料は2年分)により、社会人が学びやすい環境を整えている。今年度までの臨床検査コースへの入学生は14名であり、その内訳は埼玉県や東京都内の病院に勤務する臨床検査技師が7名および学部からの進学が7名である。

### II. 臨床化学検査の推移と学内実習の現状

臨床化学検査は1970年ごろまでは用手法が中心であったが、それ以降では、主要検査を中心に徐々に自動分析法に置き変わった経緯がある。その後、現在の自動分析法がほぼ確立された2000年代以降では、検査試薬はほぼ2試薬系で統一され、酵素検査はJSCC 勧告法に従う標準化対応試薬を用いる初速度分析法<sup>4)</sup>、また基質成分検査は一部の検査を除き、酵素を用いた終点分析法が中心となっている。ここで、後者の終点分析法では、第一反応で検体盲検(ビリルビン、ヘモグロビン、乳びなどの血清の色)を差し引くことが可能となる2-ポイント法、また光源の光

量変化を補正することが可能となる二波長法の両者の特徴を組み合わせた2-ポイント-二波長法を用いる分析法が確立されている<sup>5)6)</sup>。そのため、現場の自動分析法を理解するためには、初速度分析や終点分析、二波長法や2-ポイント法、および異常データを解析するための反応タイムコースモニタなどの理論や実践を身に付ける必要がある。

一方、臨床検査技師養成施設による臨床化学学内実習は、開設当時の1970年代から自動分析法が中心となった現在に至るまで、分光光度計を用いる1-ポイントの一波長法による終点分析法が中心となっている。しかし、現在の自動分析法ではこのような分析条件が利用されることはなく、教育と実践の臨床検査には乖離が認められている。また、自動分析装置を備えている教育施設も少なく、自動分析法を理解した学生の輩出は今後の教育機関の大きな課題と考えられる。

### III. 本学臨床化学研究室の取り組み

#### A. 自動分析法の理解を目的とした学部教育

本学臨床化学研究室では、県内病院より寄贈された自動分析装置 impact 400E を利用し、1990年から学内で自動分析法の実習を開始した経緯がある。その後、1999年には本学の備品としてコバスマラプラス(日本ロシュ)、2013年にはCA-270 plus(古野電気)を配備し、現在に至るまで約30年間自動分析法の実習を継続している。そのため、本学学部の臨床化学教育では、以前より自動分析法の理解につなげることを目的に、分光光度法を系統的に学ぶ教育プログラムを作成し実施している(表1)。特に、現在配備されているCA-270 plusは、二波長法や2-ポイント法、および反応タイムコースモニタ解析などの機能をすべて有し、現場の自動分析装置とほぼ同等であることから、この教育プログラムにより適合する自動分析装置と考えている。しかし、学部の必修科目における学内実習は、40名の学生に対して自動分析装置が1台のため、一人一人の学生が自動分析装置を取り扱う実習は困難と

表1 自動分析法の理解につながる学部臨床化学実習・演習

授業形態	実習または演習項目	分光光度法を理解するための授業内容
実習	総蛋白(ビウレット法)	・検量線の作成と Lambert-Beer の法則との関係 ・吸収スペクトルの作成と極大吸収波長との関係
実習	アルブミン(BCG 法)	・血清量/試薬量の比率と吸光度との関係 ・測定波長の相違と検量線の傾きとの関係
実習	クレアチニン(Jaffe 法)	・反応タイムコースの測定と反応時間との関係
演習	吸光度の相対誤差	・使用する透過率/吸光度と相対誤差との関係
実習	カルシウム(OCPC 法)	・標準物質の正確さのズレと測定値 ・呈色試薬濃度の正確さのズレと測定値
実習	ビリルビン(ジアゾ 法)	・検体盲検の測定 ・二波長法による濁りの影響の軽減
演習	共存物質の影響の推定	・ビリルビン、ヘモグロビン、濁りの吸収スペクトルの作成と測定波長との関係 ・ペルオキシダーゼ系酵素法のアスコルビン酸の影響と目的成分濃度との関係
実習	尿酸(酵素法)	・使用する吸光度の相違と同時再現性との関係
演習	二波長法	・一波長法と二波長法の光量補正効果の関係
演習	2-ポイント法	・1-ポイント法と2-ポイント法と検体盲検
実習	AST(的手法)	・手法による酵素活性の初速度測定法 ・NADH および NAD の吸収スペクトルの作成
実習	ALP(自動分析法)	・自動分析法を用いる酵素活性の初速度測定法 ・基質の相違と酵素活性の変動 ・酵素標準物質による校正およびモル吸光係数から算出される酵素活性値の相違

なり、この点が学部教育の限界と考えられる。

## B. 卒業研究テーマは自動分析法

学部4年次に開講される卒業研究は、毎年、3～5名が臨床化学研究室を希望し、現在までに93名が履修している。研究テーマは酵素、蛋白質、脂質検査などに関わる自動分析法が中心となっている(表2)。また、卒業研究では、一人一人が臨床検査関連学会で発表することを目標として、3年次の11月に希望研究室が決定、4年次の4月までに研究テーマを決定、5月～6月に実験して学会に演題申込、8月下旬～10月上旬の学会で発表というスケジュールで実施している。この間、学生は、4年次の専門科目の履修、就職活動、国家試験対策、などを並行して行うため、実際に卒業研究に専念できるのは週1日程度となり、卒業研究においても自動分析装置を繰り返して使用することや自分自身で考えて自動分析装置を取り扱うところまで到達す

ることは困難となっている。

## C. 大学院で研究的思考と自動分析法の修得を目指す

博士前期課程では、日常検査の自動分析法に関わるテーマを設定し、未知のことを探求する研究的思考、および自動分析法の理論と実践を身に付けること、の2つを目的としている。

自動分析法の理論や実践を身につけるためには、その基礎となる Lambert-Beer の法則を十分に理解し、その応用を身に付ける必要がある。具体的には、自動分析法の分析条件に関わるパラメータの入力や変更、二波長法や2-ポイント法、標準物質による校正、共存物質の影響、および異常反応等に対応可能な反応タイムコースモニタの解析法、などであり、これらは研究テーマを通して何度も繰り返して使用することで身に付けることができる。しかし、これらの理論や実践は自動分析法を学ぶために予め作成

表 2 自動分析法を中心とした卒業研究、過去 2 年間の例

年 度	4 年次生	卒業研究課題
平成 29 年度	1	・アガロースゲルおよびセルロースアセテート膜電気泳動法における血清蛋白分画の相違
	2	・アガロースゲル電気泳動法を用いるリポ蛋白分画における各脂質の反応性の相違
	3	・ピロガロールレッド法を用いる血清総蛋白測定法の評価
	4	・血清総蛋白測定における 1 試薬系及び 2 試薬系ピウレット法のアルブミンと $\gamma$ グロブリンの反応性の相違
	5	・L-フェニルアラニンで小腸型 ALP を阻害させる IFCC 法の ALP 活性に対応可能な ALP アイソザイム分析法の考案
平成 30 年度	1	・前希釈システムを利用したピロガロールレッド法による血清総蛋白測定法
	2	・ピウレット法による血清総蛋白値より適合する血清蛋白分画法に関する検討
	3	・LD 活性測定と LD アイソザイム分析における基質濃度の相違 ー電気泳動法の基質濃度はどのように設定されるのかー

された教育プログラムに従った教育では、その応用力の修得にはつながらない。大切なことは、自分自身で考えて自動分析装置を取扱い、二波長法や 2-ポイントの特徴、対照や標準物質による校正の意味、Lambert-Beer の法則を理解した反応タイムコースモニタの解析法などを修得することである。したがって、自動分析法の理解は自分自身で考えて自動分析装置を取り扱った時間に比例するものと考えることができる。そのため、大学院では自動分析法が関わる実践的な研究テーマを特別研究とし、自動分析装置をほぼ専有して研究を進めることにより、未知のことを探求する研究的思考と自動分析法の応用の両者を身に付けることが可能となるものと考えている。

#### D. 本学臨床化学教室の大学院教育

本学臨床化学研究室の博士前期課程には現在までに 5 名の学生が入学し、すでに 2 名が修了している。特別研究テーマは、総蛋白、アルブミン、脂質・リポ蛋白、アミラーゼ、LD など、多岐にわたる(表 3)。著者が研究テーマの設定の際に考慮していることは、現在の臨床化学検査の実践で、問題・課題となっている主要検査を研究テーマに選定していることである。また、それは、主要な臨床化学検査は、多少の問題はあるにせよ、自動分析法としての試薬や分析条件がほぼ確立され、日常的な自動分析法の実践

を学ぶことに適しているためである。このように、自動分析法を中心とした研究テーマとすることで、その学生は 2 年間(博士前期課程)自動分析装置を専有して研究に取り組むことが可能となる。そして、研究を遂行するために、パラメータ入力、二波長法、2-ポイント法、共存物質の影響、標準物質による校正、反応タイムコースモニタ、など自動分析法の機能や理論・実践を理解することが必須となる。また、教員側もマンツーマンで助言することが可能となり、教育研究効果が高いものと考えている。以下に具体的な内容を記述する。

##### 1. 学部から直接進学した場合

現在までに臨床化学研究室を選択した学生は 5 人であるが、その内 3 人は学部から直接進学している。この場合、学部の臨床化学教育の自動分析法につながる教育プログラムを履修していることから、分光光度法の原理や理論はほぼ修得している。そのため、特別研究テーマを通して、自動分析法に関わる実践応用力を身に付けることが大切となる。

2018 年度終了した学生の具体例を記す。特別研究テーマは『低アルブミン血症における BCG 法と改良 BCP 法の乖離の解明』では、現在日常検査で大きな問題となっている低アルブミン血症における両方法間の乖離は、蛋白標準血清で校正することが原因していることを明らかにして

表 3 自動分析法を中心とする博士前期課程特別研究

学生	入学区分	在籍/修了	特別研究テーマ
1	社会人	2017年度修了	ビウレット法による血清総蛋白測定におけるヘモグロビンの影響の相違、-1試薬系および2試薬系ビウレット試薬の比較検討-
2	学部	2018年度修了	低アルブミン血症におけるBCG法と改良BCP法の乖離の解明
3	学部	博士前期2年	酵素法でコレステロールとトリグリセライドの和を染する全自動リポ蛋白分画法の考案
4	社会人	博士前期2年	アミラーゼ活性測定の勧告法と日常検査法に選択する標準化対応法との相違
5	学部	博士前期1年	勧告法によるLD酵素活性測定とLDアイソザイム検査における基質濃度の相違

いる<sup>7)</sup>。この研究を遂行するためには、パラメータ入力やその変更、BCG法は1試薬系試薬のため、分析条件は1-ポイント-二波長法、また改良BCP法は2試薬系試薬のため、同様に2-ポイント-二波長法の設定が必須となる。校正用の標準物質には現在日常検査に使用されている蛋白標準血清、および本来の目的成分となるヒトアルブミン溶液を使用する。また、BCG法は $\alpha$ 、 $\beta$ -グロブリンの影響があり、改良BCG法はその影響はない。そのため、これらの確認は、自動分析装置の反応タイムコースモニタを使用し、解析することになる。この学生は2年間自動分析機をほぼ専有して、これらの実験を繰り返していたことから、修了時点では自動分析法の様々な機能を理解し、それらを含めた取り扱い方をほぼ修得していた。

## 2. 社会人入学の場合

埼玉県内の病院検査室に従事しながら、大学院に進学した学生は2人である。これらのケースでは、基本的に病院の臨床化学検査室で自動分析法を取り扱っているため、日常検査としての自動分析法の取り扱い慣れしている。この場合、分光光度法の理論や原理を忘れていた場合が多く、二波長法や2-ポイント法の特徴、反応タイムコースモニタの解析力などに関わる分光光度法の理論や Lambert-Beer の法則の応用が不十分である。そのため、自動分析法を利用した日常検査の課題をテーマとして、その課題を実際の自動分析法の結果と結びつけて解析する力を養わせることが大切となる。

2017年度修了した学生の具体例を記す。特別研究テーマとして『ビウレット法による血清総蛋白測定におけるヘモグロビンの影響の相違、-1試薬系および2試薬系ビウレット試薬の比較検討』を選定した。現在の総蛋白測定はほぼ100%ビウレット法が普及している。しかし、自動分析用試薬は1試薬系と2試薬系試薬が共存しているため、両者の相違を明確にすることを目的とした。現在普及している11種類の自動分析用試薬を購入し、1試薬系試薬であれば1-ポイント-二波長法、2試薬系試薬であれば2-ポイント-二波長法の分析条件に設定した。ここで、ヘモグロビンの影響は、赤色の色によるもの、および蛋白質であることからビウレット反応陽性物質であることの両者を考える必要がある。1試薬系であれば両者の影響が加算され、また2試薬系では蛋白質としての影響のみとなる試薬および両者の影響を相殺して見かけ上ヘモグロビンの影響がない試薬の2つに分類することが可能であることを明らかにしている<sup>7)</sup>。この際、反応タイムコースモニタによる解析が重要となり、ヘモグロビンの色、ビウレット試薬の色(2試薬系では第2試薬に含まれる)、二波長法における主波長と副波長、などを考慮し、反応タイムコースモニタを解析することが必要となり、3年間でこれらをほぼ身に付けたものとする。

## E. 入学生の状況および満足度

まず、学部から直接大学院に進学した3名について記す。この3名は学部の臨床化学の講義・実習がスタートした2年次より、臨床化学

卒業研究および博士前期課程進学を希望していた経緯がある。その後、3年次の卒業研究履修ガイダンスで臨床検査の実践研究を目的とする著者の研究方針を伝えている。また、卒業研究テーマは私が事前に提示した博士前期課程を想定した複数の研究課題の中から本人が選択している。そのため、卒業研究履修時より実践課題に対する探究心が強く、それが大学院進学への最終決定につながったようである。大学院進学後は、年に2回以上の臨床検査関連学会での発表を課していることで、現在の臨床検査の課題や他大学の院生との研究テーマの相違などを実感し、本学臨床化学研究室の特徴や実践研究の大切さを再認識したようである。そのため、毎年大学院が実施している授業満足度調査においても高い評価を受けている。なお、昨年度修了した1名は既に大学病院に就職し、現在在籍している2名も病院検査室への就職を強く希望している状況である。

次に、埼玉県内の病院検査室から社会人入学した2名について記す。2名とも3年制課程を卒業しており、当初、大学院への進学は考えてなく、その理由は臨床検査に直接かかわらない基礎研究テーマで修士を取得することに抵抗があり、進学を決断できなかったようである。本学のオープンキャンパスで私の自動分析法を中心とした実践研究の方針を知り、本学への進学を最終決定したようである。そのため、日常業務と研究テーマが関連し、大学院へ進学したことについての満足度は高い、という感想をいただいている。なお、最近では、近隣の病院検査室に従事する社会人より、大学院進学への相談が増加している状況である。

#### F. 博士後期課程への展望

現在、本学大学院博士後期課程に臨床検査コース開設を目指して検討を進めている。なお、博士後期課程においても本臨床化学研究室では、前期課程と同様に臨床検査の実践研究を継承していくことを考えている。博士後期課程では研究内容により新規性が求められることになるが、臨床検査の実践研究においても解明・改善しな

ければならない課題は山積しており、このような課題に取り組む博士後期課程の大学院が求められているものと考えている。しかし、博士後期課程では、博士前期課程にはない問題がある。それは、学部から直接博士前期課程・博士後期課程へと進学した場合、博士取得後に現場への就職が可能かどうか、また近隣の検査室に従事する社会人が博士後期課程に進学した場合、新規性のある研究テーマに対して大学研究室で十分な研究時間を確保することが可能かどうか、また勤務する検査室内で研究環境が整っているかどうかである。このような問題は本協議会と関連学会などが協力して考えていかなければいけない課題と考えている。

#### IV. 結 語

臨床検査系に大学院が設置されていなかったころ、臨床検査技師が学位を取るためには、領域の異なる大学院へ進学、あるいは大学の研究室の研究員になる必要があった。その当時から違和感をもっていたことは、研究テーマが直接検査に関わらないものが多く、また研究成果が検査の実践に活用されていないことであった。現在では臨床検査技師養成の大学に大学院が併設されているため、進学する選択の幅は広がっている。しかし、大学院での研究テーマは基礎研究的なテーマが多く、臨床検査の実践に関わるテーマで学位取得となる研究室は少ない。これは、大学院では基礎研究をテーマにしている指導教員が多いことに起因しているものと思われる。

また現在の病院検査室は、さまざまな症例や最新の検査装置が導入されているが、試薬の購入や自動分析装置の研究への利用などが困難であり、必ずしも研究環境が整っているわけではない。臨床検査技師の大学・大学院教育が当たり前の時代となったが、これからは、病院の検査室と大学・大学院が連携して、実践的な臨床検査学の教育研究を構築していくことが大切と考える。自動分析法が確立された現在においても、解明・解決しなければならない様々な課題

があり、そのためには自動分析法を修得した学生を育成する必要がある。自動分析法の理論や実践を修得するには、自動分析法に慣れること、そして、研究テーマを通して、自分自身で考え、何度も繰り返して検討すること、が大切と考えられる。このような教育は、大学院でなければ難しいため、これからは、特別研究を自動分析法に関わるテーマとし、研究的思考と自動分析法の実践の両者を修得した学生を輩出していくことが必要と考えられる。

#### 文 献

- 1) 奥村伸生. これからの臨床検査技師教育・臨床検査学と協議会のあり方. 臨床検査学教育 2018; 10: 19-22.
- 2) 野島順三. 山口大学大学院修士課程における臨床検査技師の特色ある教育: 臨床培養士養成課程の開設. 臨床検査学教育 2016; 8: 37-43.
- 3) 加藤優子, 市村直也, 青柳栄子, 萩原三千男, 安藤登, 明石 巧, その他. つながりを創る特色ある臨床検査技師教育, 大学院における臨床検査技師職能教育. 臨床検査学教育 2018; 10: 113-7.
- 4) 松下 誠. タンパク質と核酸・遺伝子をはかる, タンパク質の酵素化学的分析法. ぶんせき 2018; 46-51.
- 5) 松下 誠. 分光光度分析法. 浦山 修, 戸塚 実, 奥村伸生, 松下 誠(編). 臨床化学検査学 第1版. 医歯薬出版; 2016. p.39-55.
- 6) 松下 誠, 亀沢幸雄. 分光光度分析法の可能性と限界. 臨床検査 2016; 60: 518-25.
- 7) 松下 誠, 中島一樹, 永井謙一. 血清蛋白測定の標準化の実践. 検査と技術 2019; 47: 27-33.