

▷ 第 66 回学術集会 日本医学会連合加盟学会連携フォーラム・シンポジウム：
ゲノム医療新時代に向けて、病理部と臨床検査部の協調体制のあり方(3) ◁

臨床検査と病理検査(診断)の統合はなされ得るか — CAP の歴史と現状から見たその方向性—

真鍋 俊明*

Is the Integration of Laboratory Medicine (Clinical Pathology) and Anatomic Pathology Feasible? — Prospects Based on the History and Present Status of CAP —

*Toshiaki MANABE, MD, PhD**

Recent medical progress has enabled disease processes to be interpreted at the level of molecules and/or genes, allowing patients to be treated individually with precisely selected and effective treatment modalities: So-called precision medicine. The Japanese Government is now promoting the project of cancer genomic medicine, and genomic tests for that purpose have been under health insurance coverage since last June. Therein, laboratories handling genomic tests are subject to authorization by a third party, such as the College of American Pathologists (CAP).

What is the CAP? What is the status of molecular pathology or genomic tests in the US. What is the situation in Japan? What should Japanese do? Many questions have been asked, and the Japanese Society of Pathology and Japanese Society of Laboratory Medicine have just started discussions, mostly separately but conjointly in part.

Firstly, this article summarizes the historical and structural perspective of the CAP as well as pathology laboratories in the US, including anatomic and clinical-pathology. The subspecialty of molecular genomic pathology is briefly reviewed. Lastly, prospects of this field in Japan are discussed on the historical basis of both societies. 【Review】

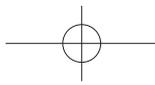
[Rinsho Byori 68 : 000 ~ 000, 2020]

Corresponding author: *Toshiaki MANABE, MD, PhD*, Representative Director, General Incorporated Association PaLaNA Initiative, Kyoto 600-8413, Japan. E-mail: manabet@kuhp.kyoto-u.ac.jp

【Key Words】 College of American Pathologists: CAP (米国病理医協会)、clinical pathology (臨床病理学)、anatomic pathology (解剖病理学)、molecular pathology (分子病理学)、next-generation sequencing: NGS (次世代シーケンサー)

医学が進歩し、分子レベル、遺伝子レベルで病的状態が判定され、その患者個人に適した薬のみを投与し、治療できる時代となってきた。いわゆるプレシジョンメディシンである。がんの分野では、がん患者の癌遺伝子を調べ、選択的な治療薬が投与されるようになってきている。これが、現在、我が国でも

* 一般社団法人 PaLaNA Initiative (〒600-8413 京都府京都市下京区烏丸通仏光寺下ル大政所町 680-1)
京都大学名誉教授 (〒606-8303 京都府京都市左京区吉田近衛町)



—臨床病理—

がんゲノム医療政策として推進されている。

既に、令和元年6月から、これらの検査が保険適応となり、遺伝子検査を行う保険医療機関の検査部や衛生検査所は、第三者から然るべき施設であるとの認定を受けることが義務付けられた。現在のところ、その第三者の機関としてCAP (College of American Pathologists; 米国病理医協会) が該当するものと明示されている。然るべき施設とはどのような施設であるべきなのか。一体、米国のCAPとはどのような機関なのか、また米国の遺伝子検査の現状はどのようなものであろうか。多くの質問が投げかけられ、日本病理学会や日本臨床検査医学会等に対応が始まっている。

本稿は、CAPの紹介を主目的とする。まずCAPの成り立ちを、その歴史を踏まえながら紹介する。次いで、米国の病理検査(解剖病理、臨床病理)室の状況と医療界全体における病理医の育成の枠組み、CAPの役割を簡単にまとめる。そして、米国が時代の変化にどのように対応してきたか、遺伝子検査に関するCAPの取り組みについて述べる。最後に、我が国の臨床検査と病理検査との関係、今後のあるべき姿について考察したい。

I. アメリカの医学と医療の歴史

現代医学は古代ギリシャから始まったとされている。BC460年頃であろう。この頃から尿の観察が臨床的に用いられている。機能病理学(臨床検査、検体検査)の走りである。16～17世紀には化学や物理学の原理を利用した検査法も取り入れられてきた。一方、形態に根差す病理学(形態病理学)はまず肉眼解剖的観察を中心とし、イタリアのモルガーニを嚆矢とする。その後、レーウエンフックやロバート・フックらの顕微鏡の発明、改良を経て、1800年代後半のドイツのウィルヒョウによる細胞病理学へと発展していく。顕微鏡的観察による人体の病気の状態、原因に関する学問の発達である。この間の17世紀初めから19世紀の米国には医学教育などはなく、医師と自らが称する人による徒弟制度が行われ、十分に学んだと思う弟子が規制もなく医師となって働いていたという。1765年になって米国で最初の医学校が設立され、これがペンシルバニア大学医学部の基となる。その後いくつかの医科大学が創設され、1793年までに10校が設立された。1847年にアメリカ医師会が設立され、次年に医学

教育審議会が作られた。その後州医師免許法の法文化、医学校のカリキュラムの制定、医学教育取得と医師資格の分離へと進み、そしてついに州医師免許なしの医療行為は不法とされるようになった。それでも、アメリカの医学教育が良かった訳では決していない。1908年に生物学者であるフレクスナーが依頼によって医学教育、医科大学の実態を調査した。そこで得られた結果は全米を震撼させる内容で、当時存在していた135校のうち29校が閉鎖されることになった。ここから米国の医療改革や医学教育改革が本格的になされるようになったのである。

II. 病理学の確立、臨床検査における精度管理とCAP設立の歴史

欧州で発展してきた病理学は研究を中心とするものであったが、19世紀後半になる頃まで、米国には取り入れられていなかった。第一次世界大戦前から迫害を受けたヨーロッパの医師や学者などが米国に亡命、移住してくるようになった。彼らは自国で医者であっても、米国では民族の問題や言葉の問題で医師として開業していくことが困難であった。そのため、彼らの中には外科学教室に留まりながら外科医としては働けず、病理検査を担当するようになった者も少なくなかった。まず1903年にコロンビア大学の外科学教室に病理部が設立されるようになり、他の大学でも同じような現象が続いた。病理学教室に病理検査部門が創設されたことが、この学問を外科学と称するようになった謂れである。1950年代には外科学教室から独立した部門となり、やがて実験系を巻き込んだ病理学教室の主体となっていった。同様に検体検査も発達し、様々な学問分野が広く導入されるようになり、生化学検査が中心となる時代を迎えることになる。

このような病理検査、検体検査を担当する者が集まり、1922年に米国臨床病理学会(American Society of Clinical Pathology: ASCP)が設立された。1930年代を中心として、医学に多くの専門分野が認定され、専門医制度が設けられるようになっていく。後でも述べるように、米国の病理学あるいは検査学は、病理検査と検体検査を含んだ1部門となっており、両者を合わせて病理学と呼ぶ傾向がある。1936年に病理専門医の認定機関であるAmerican Board of Pathology (ABP)が設立され、1943年にはアメリカ医師会が病理を臨床部門の一つとして認

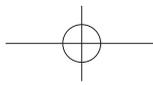


Table 1 Specialized fields in pathology:
Specialties and subspecialties

Specialties in Pathology
• Anatomic Pathology
• Clinical Pathology
Subspecialties
• Blood Banking/Transfusion Medicine
• Chemical Pathology
• Medical Informatics
• Cytopathology
• Dermatopathology
• Forensic Pathology
• Hematopathology
• Medical Microbiology
• Molecular Genetic Pathology
• Neuropathology
• Pediatric Pathology

来地方の病院勤務を望む研修医は、臨床病理と解剖病理の両方を研修し両専門医資格を有する者が多い。病理レジデントの研修コースには、3年間の解剖病理、2年間の解剖病理と2年間の臨床病理、3年間の臨床病理の他、2年間の解剖病理と2年間のサブスペシャリティのコースがあり、この中には神経病理、皮膚病理、小児病理、分子病理などがある。分子病理に関してはエレクティブで最長12カ月の研修期間が取れる。サブスペシャリティは、各臨床科などのいわゆる臨床医の人に特定領域での病理研修と、その後の資格所有を許す制度とも言える。各研修プログラムの認定、その査定、専門医試験の実施に係る機関、認定する機関などの関係はFig. 1の中に挿入してあるので、参考にして欲しい。

IV. CAPの理念、役割と組織機構

前述のように、CAPは1946年に「患者や社会に貢献する“病理と臨床検査”業務を提供するために優れた医療従事者を育成し、擁護する団体」として設立された。検査室と患者の安全性を高める、検査および検査室の質の向上、効率の向上を助けることによって患者のケアを良くすることを目的としている。そのために政府や企業、保険会社との折衝も行い、病理医、検査室、患者、政府などの間に入ってそれぞれの領域の質の向上に努めているのである。CAPは、独立した非営利団体で、政府との公式な関係はない。その一方、米国政府はCAPの認証を評価し、認証機関としての位置づけを容認してい

る。そのため、CAP認証を取得していない検査室は、米国州政府主催のCLIA検査室認証プログラムへの参加が義務付けられている。これらの認証を受けていない検査室や、そこで得られた検査結果に対しては、米国の公的医療保険制度であるMedicareやMedicaidからの給付や大多数の民間保険会社からの給付金の支払いの対象とはならないし、先ずもって、そのような検査室は検査業務を行うことができない仕組みになっている。検査室認証は所属州政府から課せられた義務でもあるが、医療施設認定合同委員会 (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization: JCAHO) との協定で医療施設の認証の査察を受ける際にもCAP認定の検査室は特待監査を受けることができる。

CAPの選挙資格を持つ会員は病理専門医の資格を有する医師で現在約18,000人いる。その80%以上が臨床病理と解剖病理を兼務しているという。職員スタッフは約650名である。CAP認定検査室は米国を含め世界100カ国で、22,000を超える。組織としては、会員から選出される会長、理事の他は検査室認定委員会、専門医認定審査委員会、技術度判定委員会がある。

V. CAPの主な業務

業務には、既に述べたように検査室や病理医のために政府レベルや保険会社と交渉したり、直接支援する他、専門医の資格認定のための支援を行ったり、会員の教育、特に生涯教育 (Continuing Medical Education: CME) プログラムを提供する。また、品質マネジメントシステムツールの提供やサーベイを含めた技術度判定試験 (技能試験) プログラムの作成と実施、検査室の査察とその認定や出版物の発行を行っている。CAPが行うサーベイには、検査の品質管理に関するもので、ルーチン検査、特殊検査も含め、ほとんどの領域の700以上の検査項目を含んでいる。サーベイプログラムの分野をTable 2に示す。勿論、試料は人を対象とするもので、他の動物のものは含まれていない。これらの標準物質を提供できることがCAPの資産であり、運営を持続可能としている理由であるという。

サーベイは日常検査を反映させる形で行うようになっており、我が国のようにサーベイ検体を別に取り扱い検査するようなことはない。匿名で検査室間比較を行って公表したり、教育のための資料や情報

Table 2 Fields of the CAP survey program

Anatomic Pathology	Immunoassay
Blood Gas	Immunology
Chemistry	Microbiology
Coagulation	Molecular
Cytopathology	Point of Care
Endocrinology	Specialty Anatomic Pathology
Flow Cytometry	Surgical Pathology
Forensic Sciences	Toxicology
General Immunohistochemistry	Transfusion
Hematology	Viral Markers

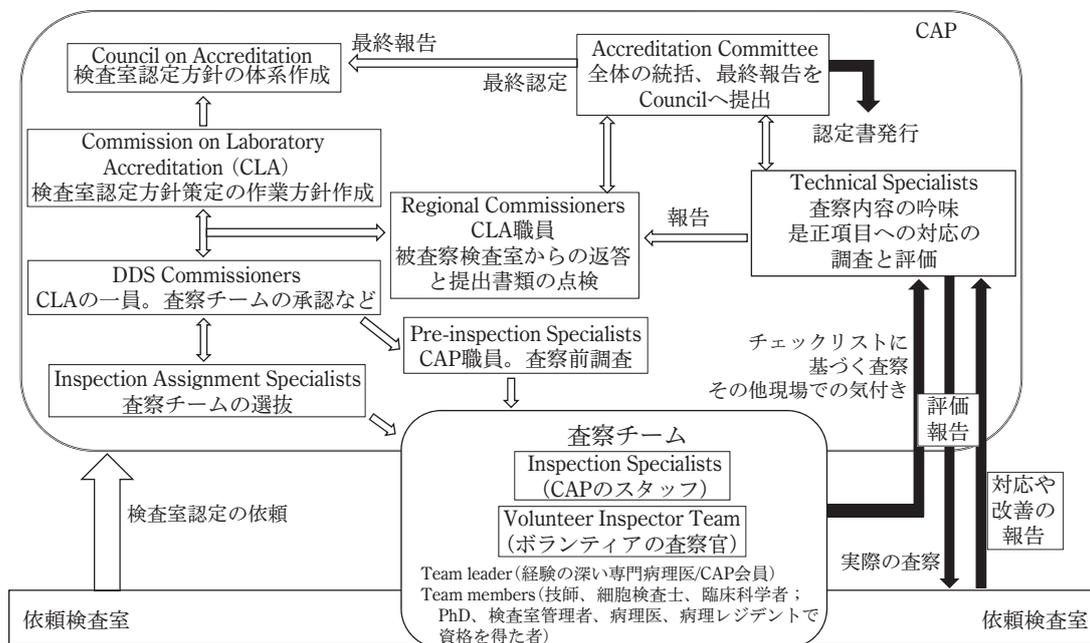


Figure 2 Flowchart of laboratory accreditation by the CAP.

を提供する。

CAPの一番大きな仕事は、検査室認定プログラム (Laboratory Accreditation Program: LAP) であろう。すべての検査室業務を網羅し、大規模病院からクリニックの検査室、市中の衛生検査所や特化型検査所を対象としている。

CAPが行う外部精度管理は、管理システムの書類審査と現場の査察審査、盲検試験によるものがある。この盲検試験というのが技能試験 (proficiency testing: PT) である。米国国内で行われる査察審査は抜き打ち査察であるが、海外で行われるものでは

日時が指定されている。国際認定プログラムへの申請がなされると、申請書類が確認され審査チームが編成される。内部での監査手続きがなされ、書類審査が行われる。書類審査が終了するまで約3ヵ月を要する。査察チームが編成され、オンサイトでの視察による査察が行われる。通常1日で終わる。査察までの状況と査察後のやり取り、認定に至るまでの経緯を Fig. 2 にまとめた。何もなければ通常約3ヵ月で認定される。毎年の内部自己監査と2年に一度の再審査が義務付けられている。

VI. 病理における新たなパラダイムシフト

Matteo Fassan によると病理学には今まで二つのパラダイムシフトの時期があったという。一つ目が1761年で、イタリアのモルガーニが中心となった病理解剖による身体の変化の肉眼観察と病気の理解である。二つ目が1858年でドイツのウイルヒョウによる細胞病理学、つまり顕微鏡レベルでの身体内観察による病気の理解である。これらによって医学が跳躍的に進んできた。1953年のワトソンとクリックによるDNA二重らせん構造の発見から、現在は遺伝子レベルでの観察から病気が理解できる時代となり、三つ目のパラダイムシフトの時期を迎えている。医学、医療は機器の発達、技術の変化や理論、概念の変化によって大きく変わってくる。いわば二つの歯車によって動かされているが、その方向性やスピードは社会の変貌、言い換えれば文化や経済の推移と社会の要求によって変わってくるのである。

遺伝子検査も、現在特定のがん遺伝子のみを検出する方法から、300種類以上のがん遺伝子を一挙に検出する手段が開発され、広範に利用されるようになった。このがん遺伝子検査は特殊な機械を使って検査する、いわゆる検体検査で、臨床検査の領域に属している。検査が正確に行われるためには、機器の状態のみならず、検査方法、検査の結果が何回行っても正しい値になることを検証しておかなければならない。これは臨床検査つまり検査医学の領域である。一方、検査の精度を高める第一のステップとして、検体をどう取り扱うか、検体が、がん組織から得られたものであること、どの程度のがん組織量を含有する材料であるかを確認した上で、この遺伝子検査という検体検査にかかる必要が出てくる。また、今までは、摘出された臓器や組織は解剖病理部門で取り扱われ、管理されていた (Fig. 3)。しかし、ホルマリン固定・パラフィン包埋材料を利用する際には、摘出病理組織検体の処理について特別の

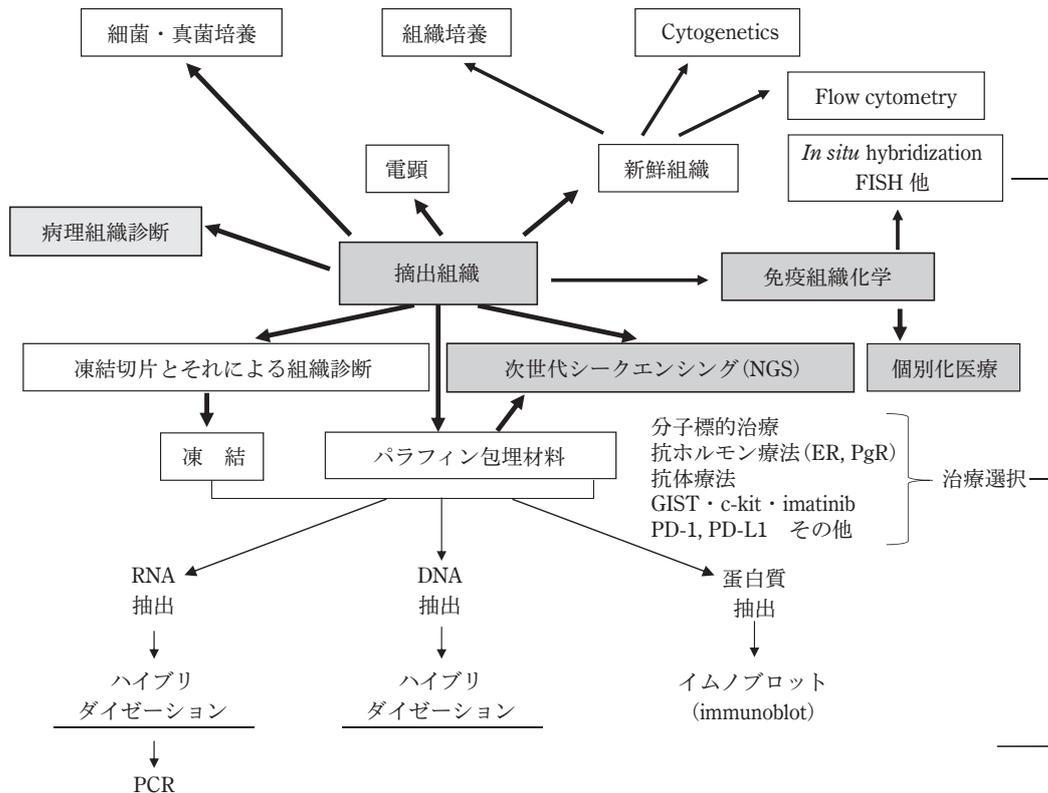
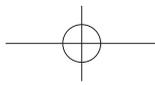


Figure 3 Analysis of excised pathological tissue specimens.



<p>FFPE を利用する際の 遺伝子検査における preanalytical phase の大切さ</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 固定方法と固定時間 2. クロスコンタミネーションの除去 3. 腫瘍部分の誤りのない選択、その割合の判定
<p>FFPE を利用する際の 遺伝子検査における analytical phase の大切さ</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. クロスコンタミネーションの除去 2. FFPE による DNA の傷害 増幅時の C : G, T : A の置換
<p>FFPE を利用する際の 遺伝子検査における postanalytical phase の大切さ</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床像による確認 2. 治療効果による確認 3. 結果の集積とそれぞれのデータの分析 4. 将来への利用

Figure 4 Precautions for handling formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) materials. Specialized knowledge and experience are required for processing excised pathological tissue specimens.

知識と経験が必要とされる (Fig. 4)。この工程を担当するのは現在も解剖病理の領域である。それでは、例えば次世代シーケンサー (Next-Generation Sequencing: NGS) は、臨床検査であるべきなのか病理検査であるべきなのかとの疑問が出てくる。

今までも、医療の体制の枠組みは時代時代に応じて変化してきた。ひょっとすると、第三のパラダイムシフトによって、現代的な医療体制の枠組みの変更が求められているのかも知れない。つまり、病理検査と検体検査が連続して密に行われる仕組みが求められるようになったのではないだろうか。

VII. 米国から学ぶこと

先ほど述べたように、アメリカの医学は大きく変化した時期があるだけでなく、小さな変化 (マイナーチェンジ) を繰り返してきている。「大進化」と「小進化」と言っても良い。今まで、一括りの「病理」という分野の中に解剖病理と臨床病理が両立し、両者を研修し専門性を獲得したり、臨床をも巻き込んだ研修制度、サブスペシャリティという専門医制度を創ってきた。分子遺伝病理学 (Molecular Genetic

Pathology: MGP) の分野の研修制度は 2002 年から始まった。医学卒業教育認定委員会 (Accreditation Council for Graduate Medical Education: ACGME) は、少なくとも 1 年間の MGP の研修をフェローシッププログラムで義務付けている。翌年の 2003 年には CAP が MGP の検査室認定を始め、NGS のチェックリストは 2012 年から作成配布されている。MGP に関係するチェックリストは検査室全数、分子病理学、分子微生物学、臨床生化学的遺伝学に含まれ、品質管理、職員、検査室の安全性について規定項目を掲げている。CAP の要求事項はどこの分野でもそうであるが、検査依頼から患者の準備、検体の採取法、搬送、検査工程、分析、結果報告からその後の状況にまで関わっている。この検査室の認定は、米国の医療の在り方の変化に合わせ、あるいは先取りするかのように体制を変え、それに合う仕組みを作り上げる推進力となっている。チャールズ・ダーウィンの言葉に「最も強いものが生き残るのではない。最も賢いものが生き残るものでもない。変化に最もよく適応したものが生き残るのである」というのがあるが、米国には変化することを厭わない賢さをもつ者がいるように思える。この点を我々は見習わねばならないだろうし、そのような者の出現と変化を妨げてはならないだろう。

VIII. 我が国の病理学、臨床病理 (臨床検査医) 学のおゆみ

日本病理学会は 1910 年に設立されたが、研究中心の学会であったようである。大東亜戦争が終わり、GHQ の指揮下にあった 1951 年に米国の病理医リーボーやアッカーマンが来日し、CPC (Clinico-Pathological Conference; 臨床病理検討会) を行うようになった。1953 年には、米国陸軍 406 医学総合研究所で日米病理学会が始まっている。この頃から、いわゆる外科病理学が我が国でも発展してくる。1958 年には、主に病院で外科病理を担っていた病理医が病院病理医協会を立ち上げ活動を始めた。1978 年には日本病理学会で認定病理専門医制度が発足した。2000 年には日本病理学会と日本病理医協会が合併し、研究部門と臨床を担う診断病理学が同じ傘下で活動するようになったが、組織を中心とした研究や病理診断が対象のままに現在に至っている。

一方の臨床病理学は、戦後 GHQ 指令で、国立病

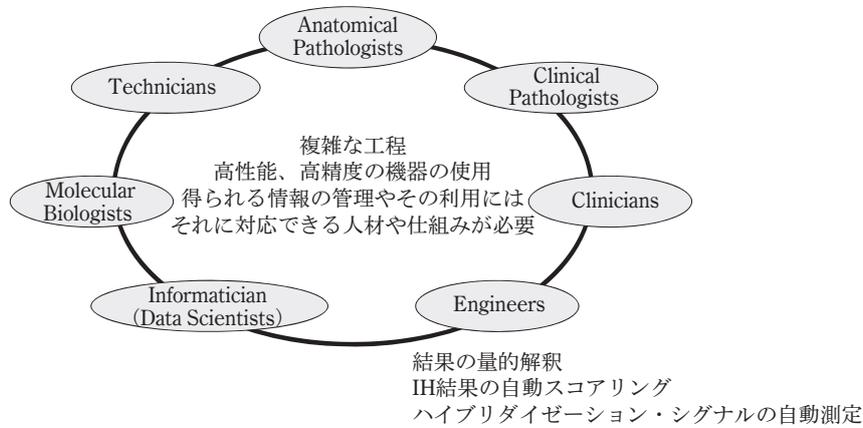
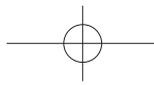


Figure 5 Need for interdisciplinary collaboration and integration.

Anatomical pathologists, clinical pathologists, clinicians, engineers, technicians, molecular biologists, and data scientists need to collaborate.

院の近代化が図られた時に検査部門が作られるようになった。1950年の国立東京第一病院の研究検査科が最初であるが、その後、中央検査室設置の動きが始まっている。同じ頃の1951年には臨床病理懇談会が始まり、1953年には臨床病理学会（現在の臨床検査医学会）が設立されている。1977年に日本臨床検査医学会認定の臨床検査専門医制度が始まっているが、日本病理学会とは独立した活動であり、専門医受験資格への相互取り入れはあったものの、米国のように両学会が歩み寄って融合し運営するという動きはなかった。ただ、米国の影響を色濃く受けていたためか、検体検査が中心となるものの病理学的検査や診断学も多少含まれている。現在のところ、両学会は別団体として機能し、研修制度の共同や協力は無い。

IX. これからの分子病理学、解剖病理学、臨床病理学の在り方について

現代の医学は複雑化し学際的な連携が求められているのは事実である。検査工程は複雑化し、高性能、高精度の機器を使用することが求められている。得

られる情報を的確に管理し、それを利用していく必要がある。そのためには、それに対応できる人材や仕組みを作ることや人工知能 (Artificial Intelligence: AI) の導入・活用も必要になる。今や病理における第三のパラダイムシフトの時代には、病理部門における解剖病理、臨床病理の垣根はなくなりつつあるとも言えるのではないだろうか。学際的な連携は、連携に止まらず、統合、融合も求められるかも知れない。それは、医療に直接関わる人だけではないであろう。解剖病理医、臨床病理医、臨床医、技師の他、さらに技術者、分子生物学者、情報科学者 (data scientist) が集まる必要が出てきていると思う (Fig. 5)。否。今こそ我が国も現代医療に似合った、より良い医療が提供できる制度を得るためにドラスティックにその体制を変える時が来たのではないだろうか。そのためには医療界を動かす車輪をもう一つ増やし、新たな支援・教育体制の推進を行う仕組み作りが必要なのではないかとも思う。

Disclosure

No potential conflicts of interest were disclosed.