

201507005A

別添1

厚生労働科学研究費補助金

がん対策推進総合研究事業

先端のがん医療実施のための地域完結型病理診断
および臨床・病理連携ネットワークの構築

平成27年度 総括研究報告書

研究代表者 桑田 健

平成28(2016)年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
先端的がん医療実施のための地域完結型病理診断 および臨床・病理連携ネットワークの構築に関する研究	1
桑田 健、土井 俊彦、吉野 孝之、土原 一哉、加藤 健、関根 茂樹、石川 雄一、高橋 俊二、野口 雅之、森脇 慎二、中島 孝、山崎健太郎、畑中 豊、小松 嘉人	
II. 分担研究報告	
1. 診療・臨床研究における地域完結型病理連携ネットワーク構築に関する研究 小松 嘉人、畑中 豊	19
2. コンパニオン診断型ゲノム診断の検査精度の実態把握に関する研究 畑中 豊、桑田 健	21
3. 地域臨床衛生検査技師会と診療・臨床研究拠点病院との検査の質保証に係る連携 の在り方に関する研究 畑中 豊	23
4. 連携ネットワーク構築に関する研究（筑波大学） 野口 雅之	25
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	27

厚生労働科学研究費補助金
総括研究報告書

先端のがん医療実施のための地域完結型病理診断および臨床・病理連携ネットワーク
の構築に関する研究

研究代表者 桑田 健 国立がん研究センター東病院 科長

研究要旨

病理診断は、これまでの形態診断から免疫組織化学や遺伝子増幅・変異検査などの情報を包括する診断へと変化してきている。特に近年、分子標的治療薬に対するコンパニオン診断 (CDx) が導入され、本邦のがん診療にかかわる病理部門の負担増につながっている可能性がある。本年度は、(1) 実臨床としての承認済みコンパニオン診断 (CoDx) 実施のためのネットワークと (2) 臨床研究等における未承認検査実施に関わるネットワークの 2 つの側面について検討を行った。

(1) 実臨床としての承認済みコンパニオン診断 (CoDx) 実施のためのネットワークについては、がん診療連携拠点病院病理部門における CDx 実施の現状と今後のサポート体制を考察した。(2) 臨床研究等における未承認検査実施に関わるネットワークとしては、今後診療での導入も期待される次世代シーケンサーを用いたクリニカルシーケンスへの病理組織標本の利用について考察した。

分担研究者

土井 俊彦 国立がん研究センター早期・探索的臨床研究センター 科長
吉野 孝之 国立がん研究センター東病院 科長
土原 一哉 国立がん研究センター早期・探索的臨床研究センター 分野長
加藤 健 国立がん研究センター中央病院 医長
関根 茂樹 国立がん研究センター中央病院 医長
石川 雄一 がん研究会がん研究所 部長
高橋 俊二 がん研究会有明病院 部長
野口 雅之 筑波大学大学院 教授
森脇 慎二 筑波大学大学院 講師
中島 孝 静岡県立静岡がんセンター 部長
山崎健太郎 静岡県立静岡がんセンター 医長
畑中 豊 北海道大学 講師
小松 嘉人 北海道大学 センター長

A. 研究目的

病理診断は、これまでの形態診断から免疫組織化学や遺伝子増幅・変異検査などの情報を包括する診断へと変化してきている。特に近年、分子標的治療薬に対するコンパニオン診断 (CDx) が導入されているが、この実施には質の高い病理診断が要求される。本邦における病理医不足の状況を踏まえると、今後増加する新規診断

法に対応するためには、病理医および病理診断部門に対する十分なサポート体制の確立が急務である。このため、がん診療連携拠点病院病理診断部門における免疫染色ならびに遺伝子検査の現状を把握し、CoDx実施をサポートする臨床・病理連携ネットワーク体制に求められる要素を明確にする。

あわせて、本邦において実施される臨床研究等における新規診断技術として、今度導入が期待される次世代シーケンサー (NGS) を用いたクリニカルシーケンス (遺伝子変異・コピー数変化) を例に、がんゲノム医療に資する病理組織標本の在り方について、国立がん研究センターなどが実施する多施設共同研究と連携し、病理ネットワークモデルを用いた情報共有の有効性と、NGS解析に資する病理組織標本の在り方について考察する。

B. 研究方法

実臨床としての承認済みコンパニオン診断 (CoDx) 実施のためのネットワークに関して、昨年度の班研究内容として実施したがん診療連携拠点病院 (51 都道府県がん診療連携拠点病院、356 地域がん連携拠点病院、1 特定領域がん診療連携拠点病院、1 地域がん診療病院) 計 409 施設の病理診断部門宛アンケートの最終的な回答を集計し、がん診療連携拠点病院病理診断部門における CDx 実施状況を把握し

た。あわせて、各病理診断部門における新規 CDx 導入に関する現状と、今後の CDx 実施をサポートするネットワークについての意見を確認した。

臨床研究等における未承認検査実施に関わるネットワークに関して、NGS を用いたクリニカルシーケンスに資する病理組織標本に関する検討としては、国立がん研究センター東病院が中心となり実施する他施設臨床研究 SCRUM-Japan/GI-SCREEN と連携し、そこにおける臨床・病理双方からの要望の抽出と、参加施設病理部門への情報提供、ならびに病理組織標本を用いた NGS クリニカルシーケンス実施における問題点を抽出した。

(倫理面への配慮)

がん診療連携拠点病院へのアンケート実施については、国立がん研究センター倫理審査委員会において疫学指針等の対象外であることを確認の上、実施した。

NGS を用いたクリニカルシーケンスに関する検討については、連携した SCRUM-Japan/GI-SCREEN 研究で求められる要件を順守した。

C. 研究結果

A. 実臨床としての承認済みコンパニオン診断 (CoDx) 実施のためのネットワークについて

がん診療連携拠点病院 (409 施設) を対象に CDx および遺伝子検査に関するアンケートを実施し、最終的に 345 施設 (84.4%) より回答を得た。

1. CDx および遺伝子検査について

1) 実施状況について

・今回調査した CDx および遺伝子検査の実施率は、2 項目を除き 90%以上であった。90%を下回った 2 項目は GIST c-kit および 骨軟部悪性腫瘍遺伝子検査であり、いわゆる希少癌に対するものであった。

・乳癌・胃癌 HER2 IHC を除き、自施設病理部門での実施率はいずれも 50%未満であった。

・診療報酬「第 3 部検査」に該当する検査項目についても、5-10%の施設では病理部門で実施されていた。一方、検査部門での実施はいずれも 2%未満であった。

・いずれの検査についても、自施設病理での実施割合は地域群に比べ都道府県群で高かった。

2). 個々の症例に対する検査実施の判定

・いずれの検査項目についても、個々の症例に対する検査実施判定は主に臨床科が行って

いた。

・例外的に骨軟部悪性腫瘍遺伝子検査実施については検査実施施設の 68%において病理部門が判定していた。正確な理由は確認できていないが、この検査が病理組織診断に関連することから病理側の要望・関心が高く、一方現時点で特定の治療薬選択には結びついていないことから臨床側の要望は低いことなどが関与しているかもしれない。

・乳癌 HER2 IHC・FISH については、検査実施判定に関わる部門として病理部門と臨床科が拮抗していた。これらの検査は一定条件 (たとえば浸潤癌や IHC2+) を満たした場合、自動的に検査を実施するなどの手順をとっていることが反映されているかもしれない。

・検査実施判定については、都道府県群と地域群で大きな差は認めなかった。

3) 外注先

・HER2 免疫染色と骨軟部悪性腫瘍遺伝子検査を除けば、いずれも 95%以上は衛生検査施設への委託であった。現状としてがん診療連携拠点病院制度を活用した検査委託はほとんど実施されていないと考えられる。

・骨軟部悪性腫瘍遺伝子検査については、外注先として 34%が大学病院・都道府県がんセンターを挙げていた。しかし都道府県群においても 25%の施設が都道府県群の施設を外部委託先として挙げており、同一医療圏 (都道府県) 内ではなく特定施設が全国規模で検査を委託実施していることが予想される。

4) 外注時の検体提出

・診療報酬「第 3 部検査」に属するものも含め、すべての検査項目について 70%以上の施設で病理部門より検体提出がなされていた。

・検査部門からの検体提出が 10%前後で認められた。ただし検査部門からの検体提出について、「衛生検査施設への検体提出は委託検査室 (ブランチラボ) が一括管理しているため」との理由を付記した施設もあった。

・地域群に比して都道府県群では臨床科の関与が目立っていた。

5) 検査結果受け取り

・検体提出時に比べ、臨床科において実施される頻度が増加した (病理部門で実施される頻度が減少した)。

・臨床科が検査結果を受け取っている施設は都道府県群で顕著であった。

6) 外注時の結果報告

・診療報酬「第 13 部病理診断」に属する項目についても、検査外注時に病理部門から結果報告しない施設が存在した。特に肺癌 ALK IHC

および FISH 検査についてはそれぞれ 28、32%の施設が病理部門からは検査結果報告されていなかった。

- ・一方、臨床報酬「第 3 部検査」に属する項目については 66%以上の施設において病理部門から検査結果報告がなされていた。

- ・都道府県群では外注時に病理部門から検査結果報告される頻度が低く、「第 13 部病理診断」に属する項目であっても、大腸癌 EGFR IHC、肺癌 ALK IHC および肺癌 ALK FISH については病理部門から検査結果報告を実施している施設は 40%未満であった。

- ・一方、地域群では「第 3 部検査」に属するものも含めすべての検査項目について 75%の施設で病理部門からの検査結果報告が行われていた。

- ・都道府県群において、外注時の検査結果受け取りから結果報告に病理部門が関与する率が低い理由は十分把握できていないが、地域群施設では検査結果への関心の有無にかかわらず病理部門が結果報告せざるを得ない、一方都道府県群では分子標的治療をより迅速に開始するために（病理部門を介さず）直接検査結果受け取りを希望している、などの背景が存在する可能性がある。

7) 業務内容について全体を通じて

- ・検査承認後 1 年未満（アンケート実施時）の肺癌 ALK IHC も含めて 90%以上の施設で検査が実施されており、新規検査法の導入は比較的円滑に実施されていると考えられた。一方、標準治療となった分子標的治療薬適応判定に必須である CDx について、承認から数年以上を経た項目でも実施していない施設があることは、一部のがん診療連携拠点病院では標準治療の提供を十分行えない可能性を意味する。今後 CDx 未実施施設についてその理由と改善策の検討が必要であろう。

- ・外注検査において、特に都道府県群では病理診断に属する検査項目でも結果報告に病理部門が関与しない率が高い。衛生検査施設で実施される検査には病理診断としての結果判定は含まれておらず、このような精度管理の担保されない検査結果が直接臨床科に渡っている現状は危惧される。

- ・免疫染色・遺伝子検査実施に関わる状況は都道府県がんセンター・大学付属病院とそれ以外の地域がん診療連携拠点病院で異なっている。今後全国の病理部門に対する CDx 実施サポート体制を考える上で、両者の状況・意見を反映させたものにする必要がある。

2. 新規免疫染色/FISH・遺伝子検査の導入・

実施に関する要素と、病理診断部門ネットワークに関する結果のまとめと考察

- ・新規検査法に関する情報入手先として、現状は試薬・機器メーカーや製薬企業の頻度が高かった。一方、病理診断部門ネットワークなどとして今後提供を受ける際の提供元としては病理学会が第一位であり、続いて国立がん研究センター、厚労省と公共的機関が上位を占めた。

- ・各施設における新規検査導入判定にもっとも影響するのは臨床科であり、今後新規検査法が登場した際にも臨床科の希望に沿った形で導入・実施されると予想される。

- ・新規検査法導入に当たり、実施設での実施か外注かの判断にもっとも影響するのは検査設備であった。免疫染色については各抗体に対応した（多くは同一メーカーの）自動染色免疫装置が必要となることが多く、各施設が保有する自動免疫装置と異なるメーカーの抗体が CDx として承認された場合には、外注検査として対応される頻度が増加すると予想される。

- ・実施設での実施か外注かの判断について、検査頻度は上位に入ったが、陽性頻度を上げた施設は少数であった。このことから希少癌が自施設での実施になりにくい一方、頻度の高いがん種（たとえば 4 大がん）では希少フラクションであっても自施設で実施する可能性が高いと予想される。

- ・外注時の検査内容について確認していない施設が 22%あった。外注時の病理部門からの結果報告を行わない施設が 9-38%存在すること合わせて、外注となった検査については病理部門がその精度管理等に強い関心を示さない可能性がある。

- ・病理診断部門ネットワークについては 90%以上の施設から肯定的な意見であった。そこでの提供を希望されている情報は分子標的治療薬から検査実施・判定に至るまで包括的な内容であった。

- ・病理診断部門ネットワークとして有用と考えられる形態は、Web ベースのものとレクチャー・講習会であった。たとえば前者は病理学会 HP 等を介して全国に提供、後者は各医療圏の状況を踏まえ都道府県がん診療連携拠点病院が中心になり地域病院を対象に実施するなどが想定される。

- ・新規 CDx 情報について、病理診断部門ネットワークに載せるタイミングは薬事承認直後が 40%ともっとも高かったが、臨床試験の段階からも含め薬事承認以前での情報提供希望が

43%以上あった。

B. 臨床研究等における未承認検査実施に関わるネットワークについて

SCRUM-Japan/GI-SCREENにおいてNGS解析された病理組織標本に関するデータを用いて、検討した。病理組織標本中のDNA断片化の指標となる ΔCT 値がNGS解析成功・不成功の指標となることが分かった。各施設から提出された病理標本について ΔCT 値の分布には施設間格差が存在した。またそれを反映して、各施設におけるNGS解析の最終的な成功率にも施設間格差が存在した。あわせて、提出検体の作成年代別の統計では、病理組織標本作製から3年程度で80%程度であるが、その後急速に低下し標本作製から5年で54%にまで減少していた。このような病理組織標本中のDNAの劣化についてはこれまで明らかになっておらず、今後本邦におけるゲノム医療推進において考慮すべき要素と考えられた。

E. 結論

個別化医療の実施に必要な分子標的治療薬に対するコンパニオン診断や病理標本を用いた遺伝子診断を実施していく上での病理診断サポート体制」として

①新規コンパニオン診断の導入・実施に関する情報・技術提供体制

②病理組織標本を用いた診療報酬「第3部検査」に分類される検査項目への関与

③衛生検査施設において実施されるコンパニオン診断に対する精度管理

の確立が必要であると考えられた。

これらに対する問題解決には日本病理学会と

の連携が必須と考えられたため、同学会理事長深山正久東大教授に本研究班との連携について公式に依頼し、医療業務委員会（委員長森井栄一大阪大学教授）を窓口として、抽出された問題解決に向けた検討を行うこととなった。

また今後導入が予想されるNGS解析にあたり、その対象となる病理組織標本中のDNAの質に施設間格差があることが明らかになっており、その結果を用いた治療法選択に影響が出る可能性がある。今後その原因を特定し改善策を立てるとともに、現状をがん診療にかかわる臨床・病理部門双方で共有していく必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

桑田 健、コンパニオン診断を支える国内インフラ整備、第62回日本病理学会秋季特別総会 シンポジウム、東京、2015年11月

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

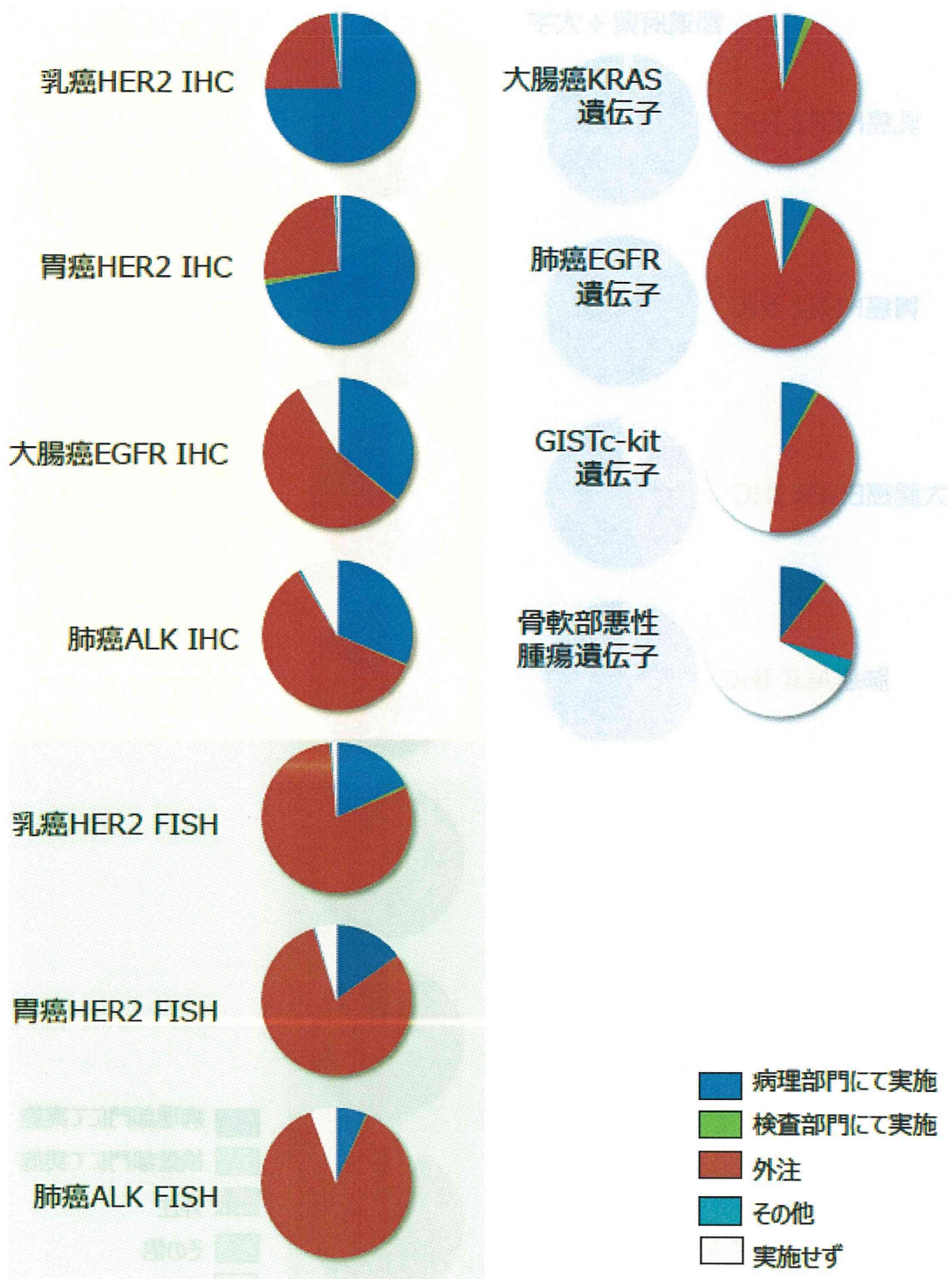
該当なし

3. その他

特記すべきものなし

(資料)
付1. 実施状況まとめのグラフ

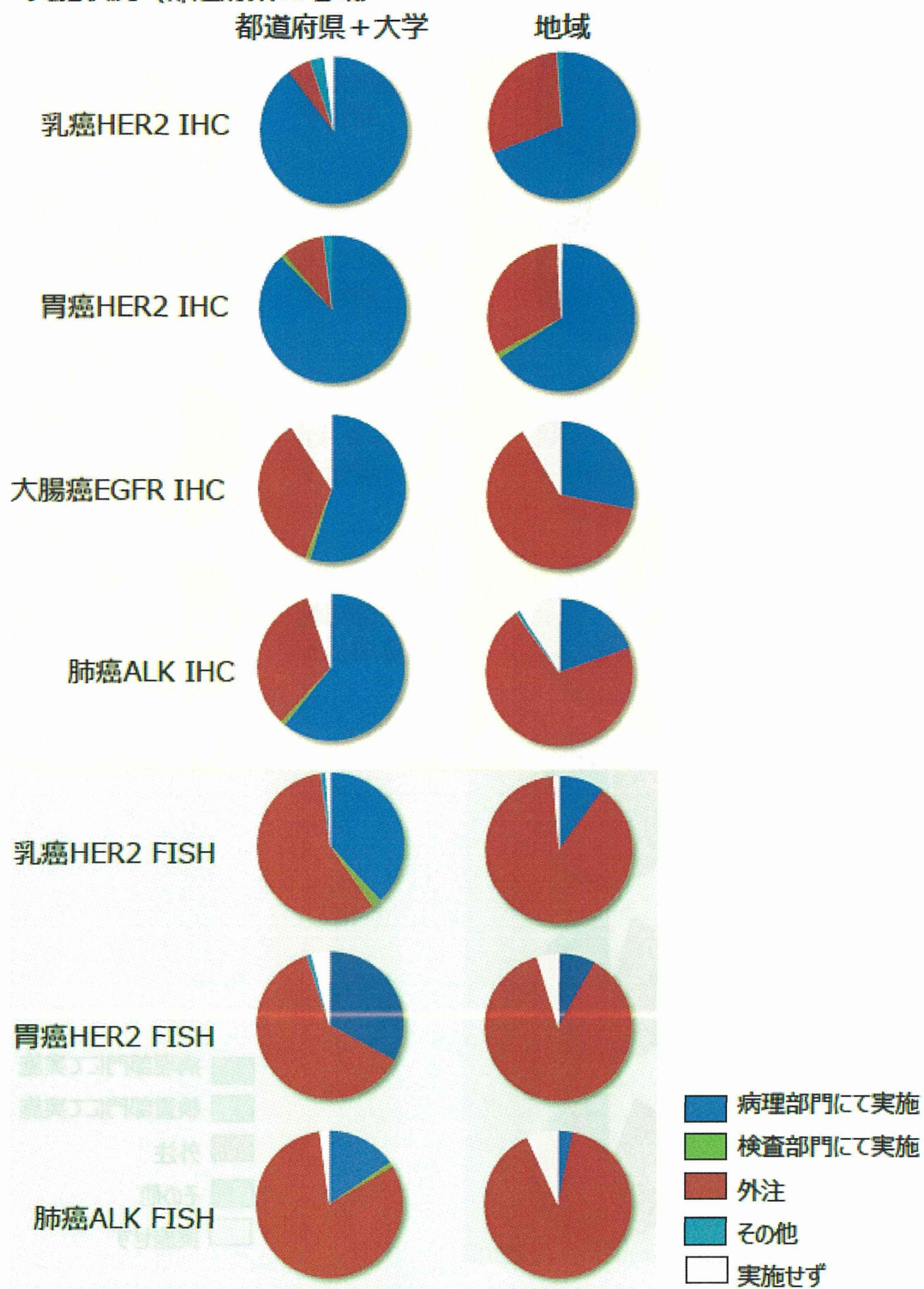
実施状況 (全施設)



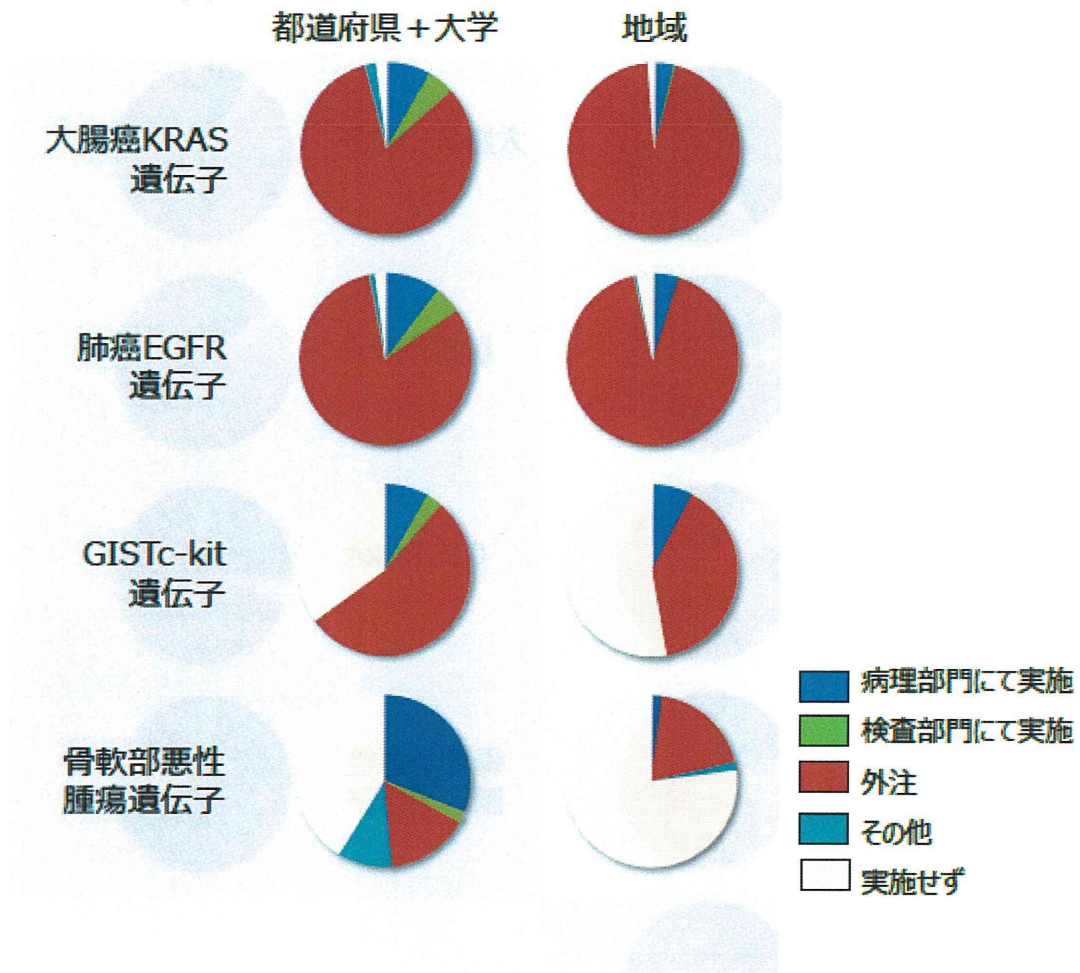
付2. 実施状況まとめのグラフ (参考)

*都道府県がん診療連携拠点病院および大学附属病院(都道府県+大学)群と大学付属病院を除く地域診療連携拠点病院(地域)群に分けた集計

実施状況 (都道府県vs地域)

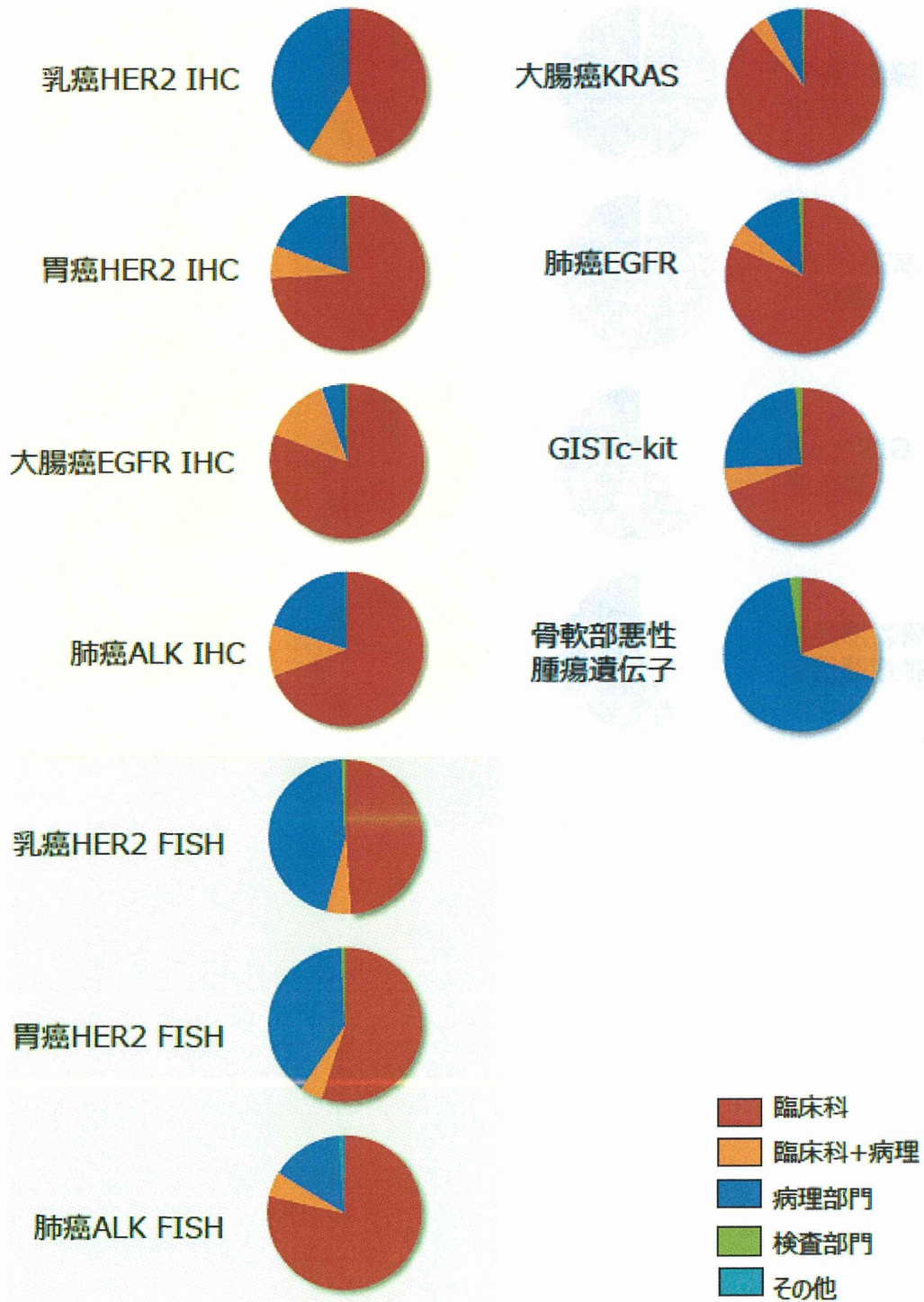


実施状況（都道府県vs地域）



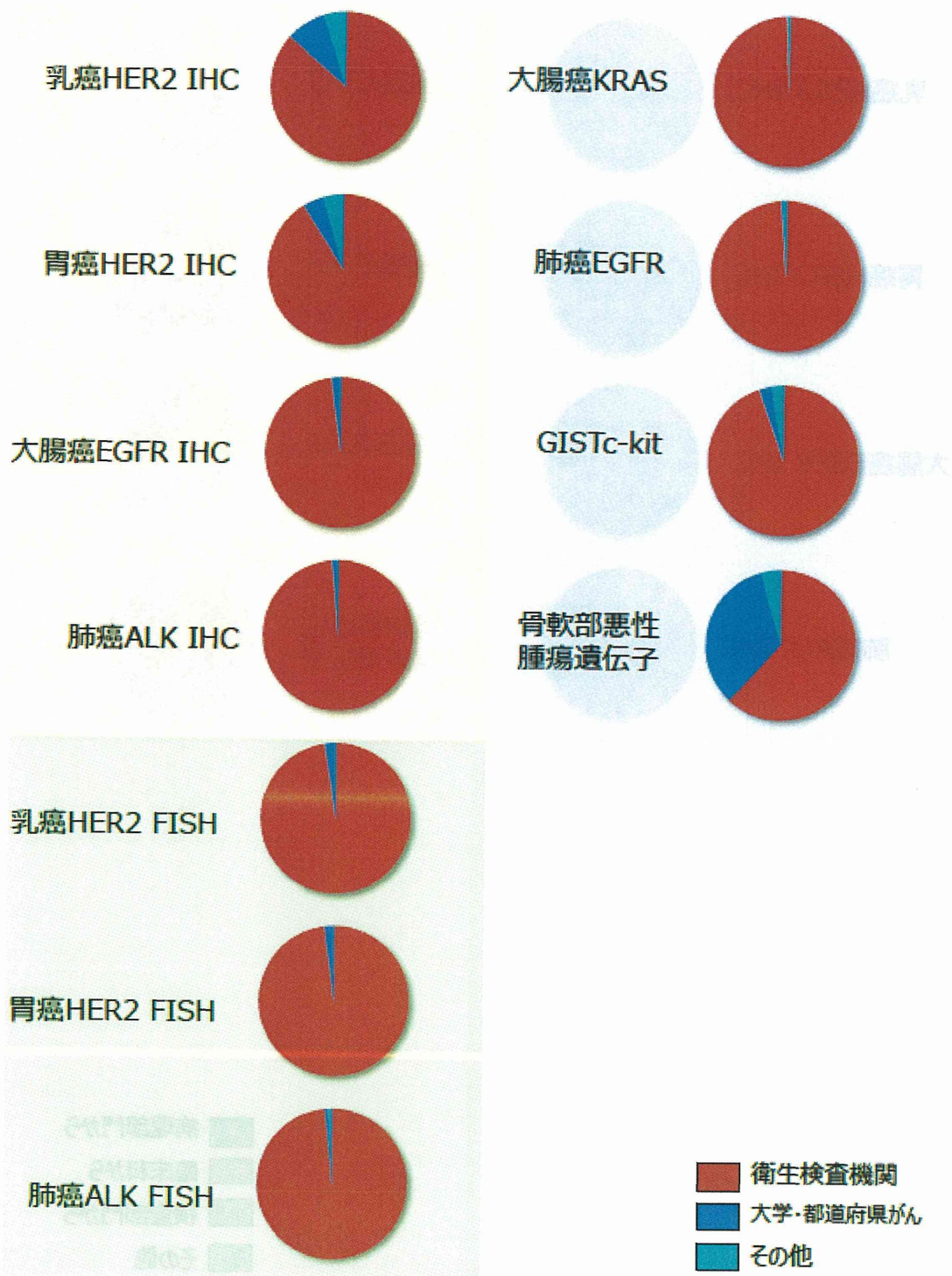
付 3. 検査実施決定まとめのグラフ

個々の症例に対する検査実施決定 (全施設)



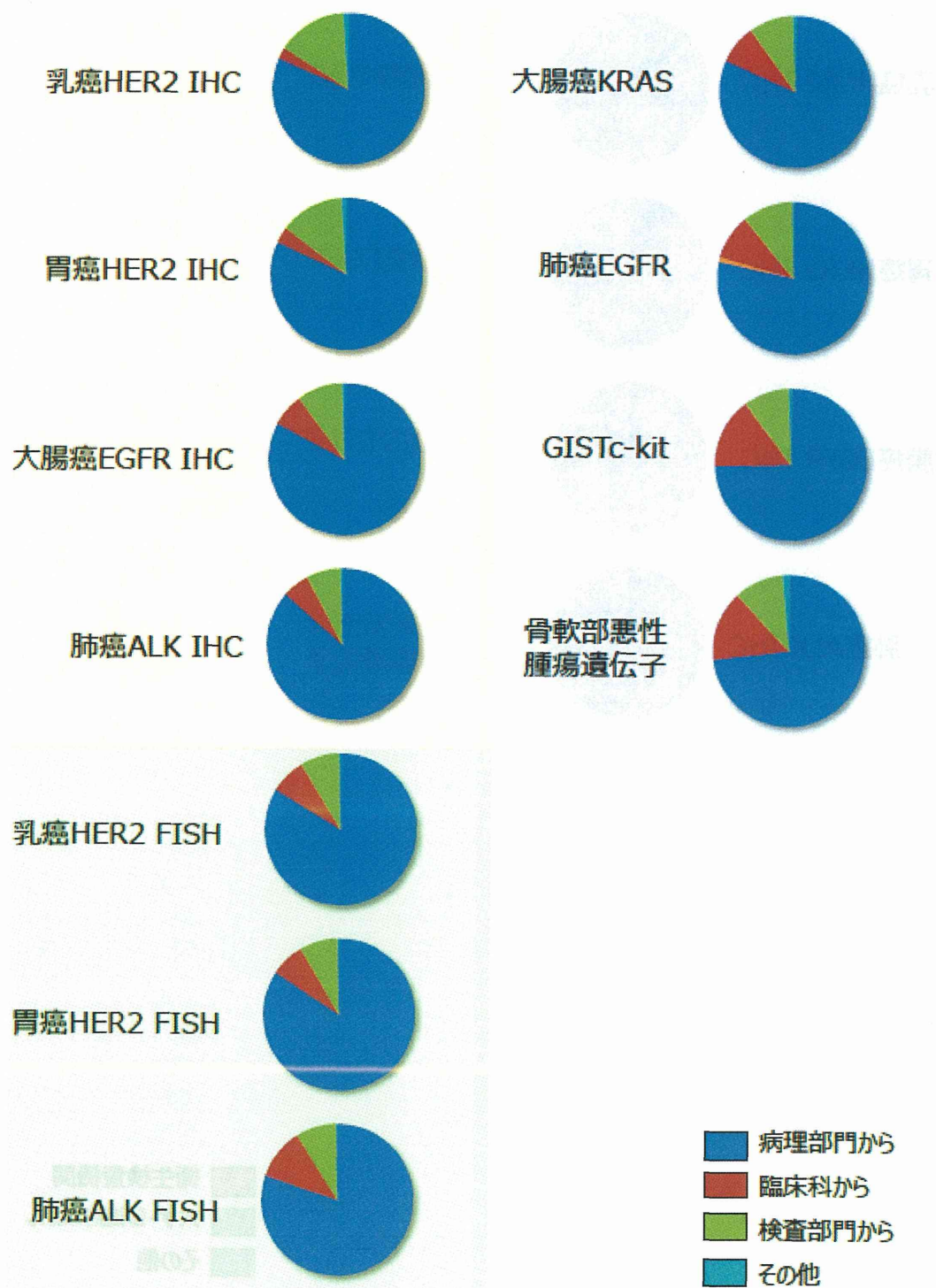
付4. 外注先まとめのグラフ

外注先 (全施設)



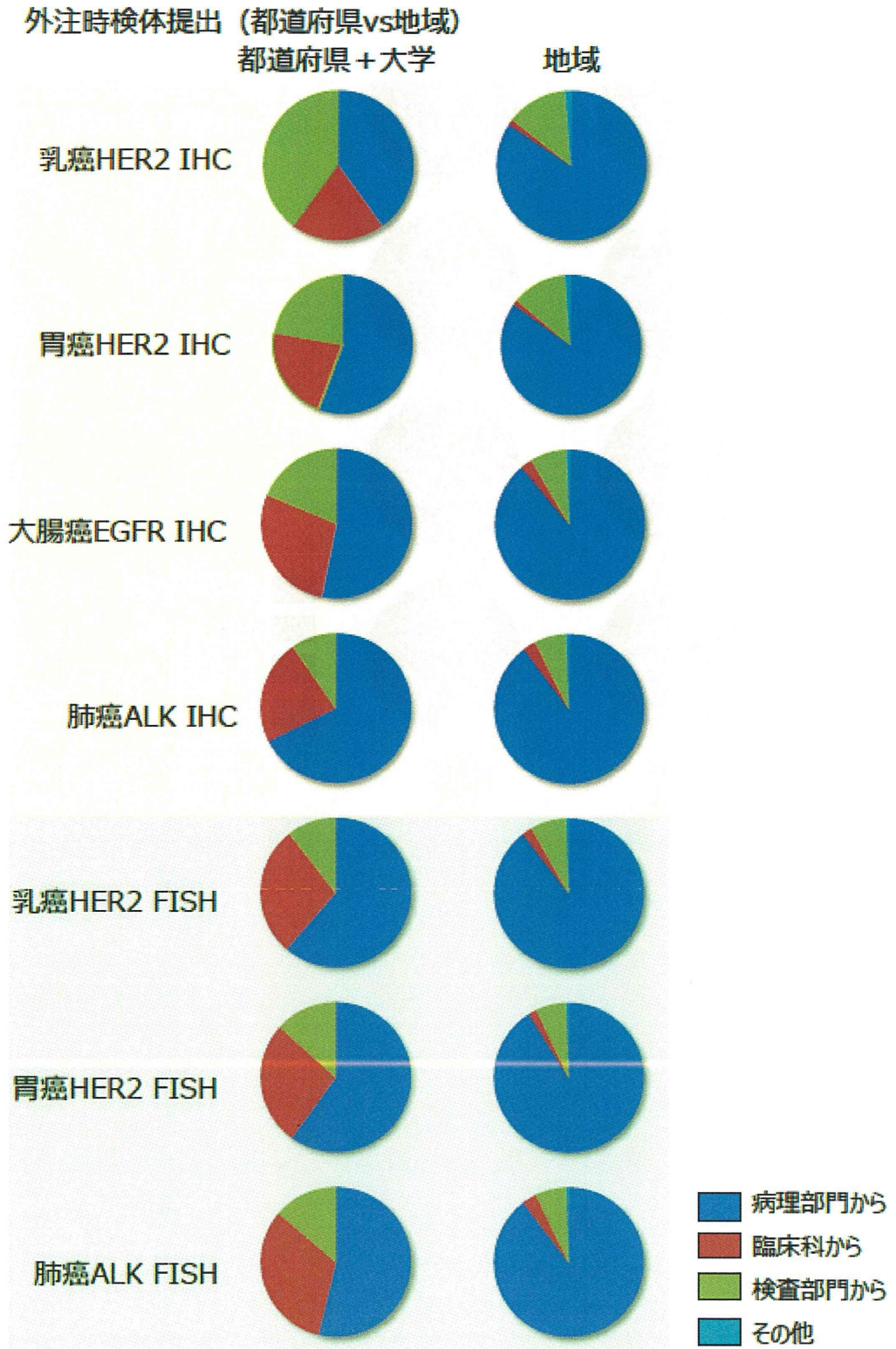
付 5. 外注時検体提出のまとめのグラフ

外注時検体提出 (全施設)



付 6. 外注時検体提出のまとめのグラフ (参考)

* 都道府県がん診療連携拠点病院および大学附属病院 (都道府県+大学) 群と大学付属病院を除く地域診療連携拠点病院 (地域) 群に分けた集計

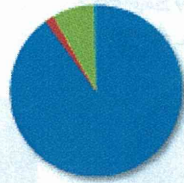
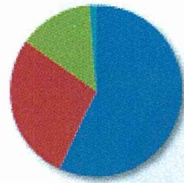


外注時検体提出 (都道府県vs地域)

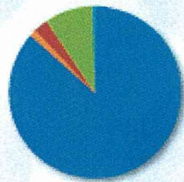
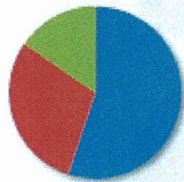
都道府県+大学

地域

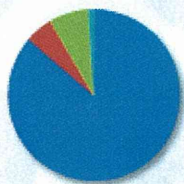
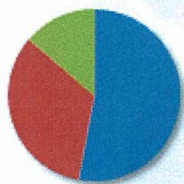
大腸癌KRAS



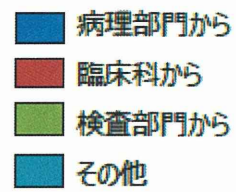
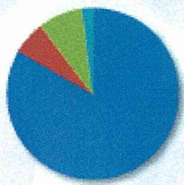
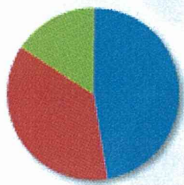
肺癌EGFR



GISTc-kit

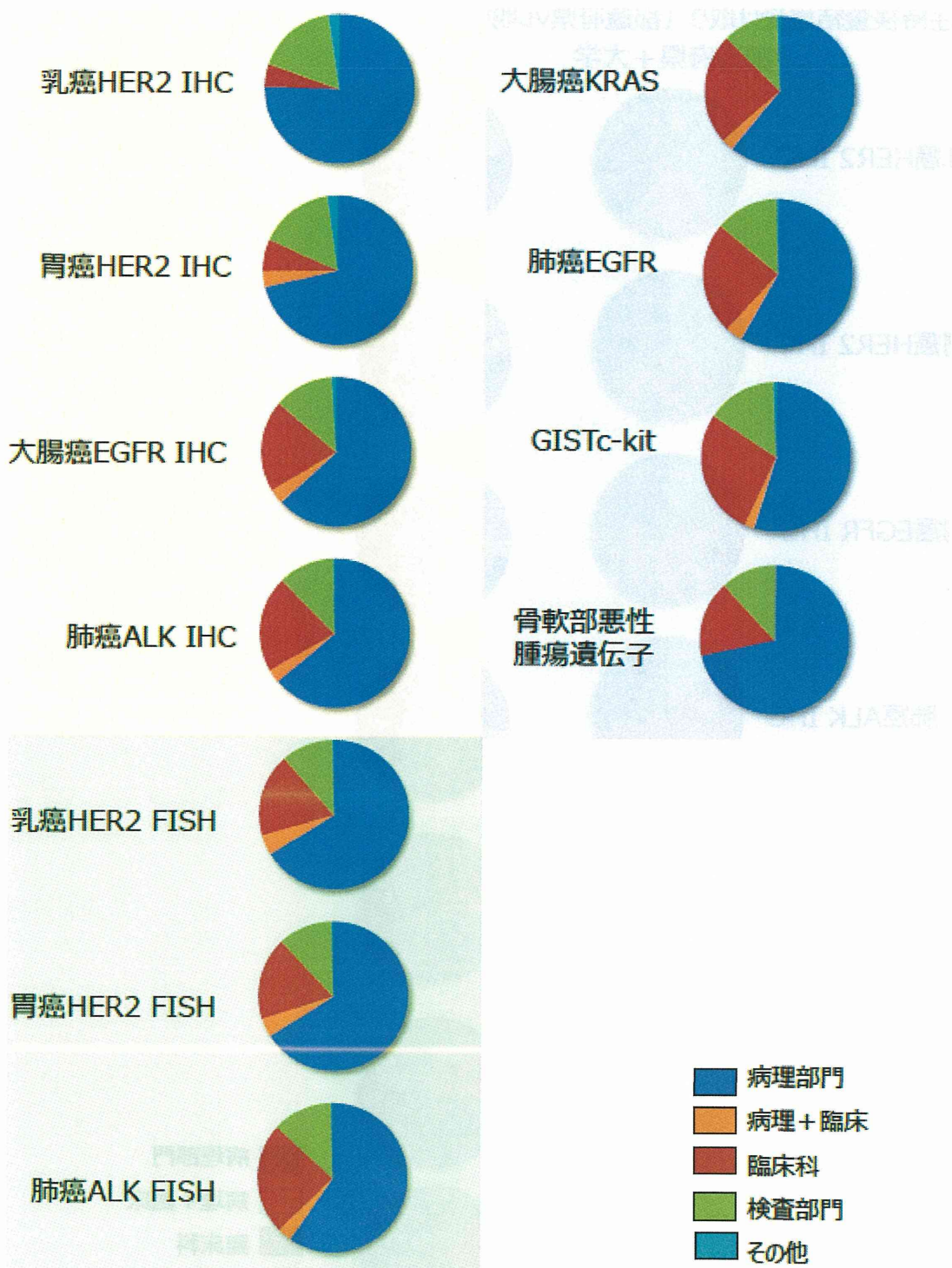


骨軟部悪性腫瘍遺伝子



付7. 外注時結果受け取りのまとめのグラフ

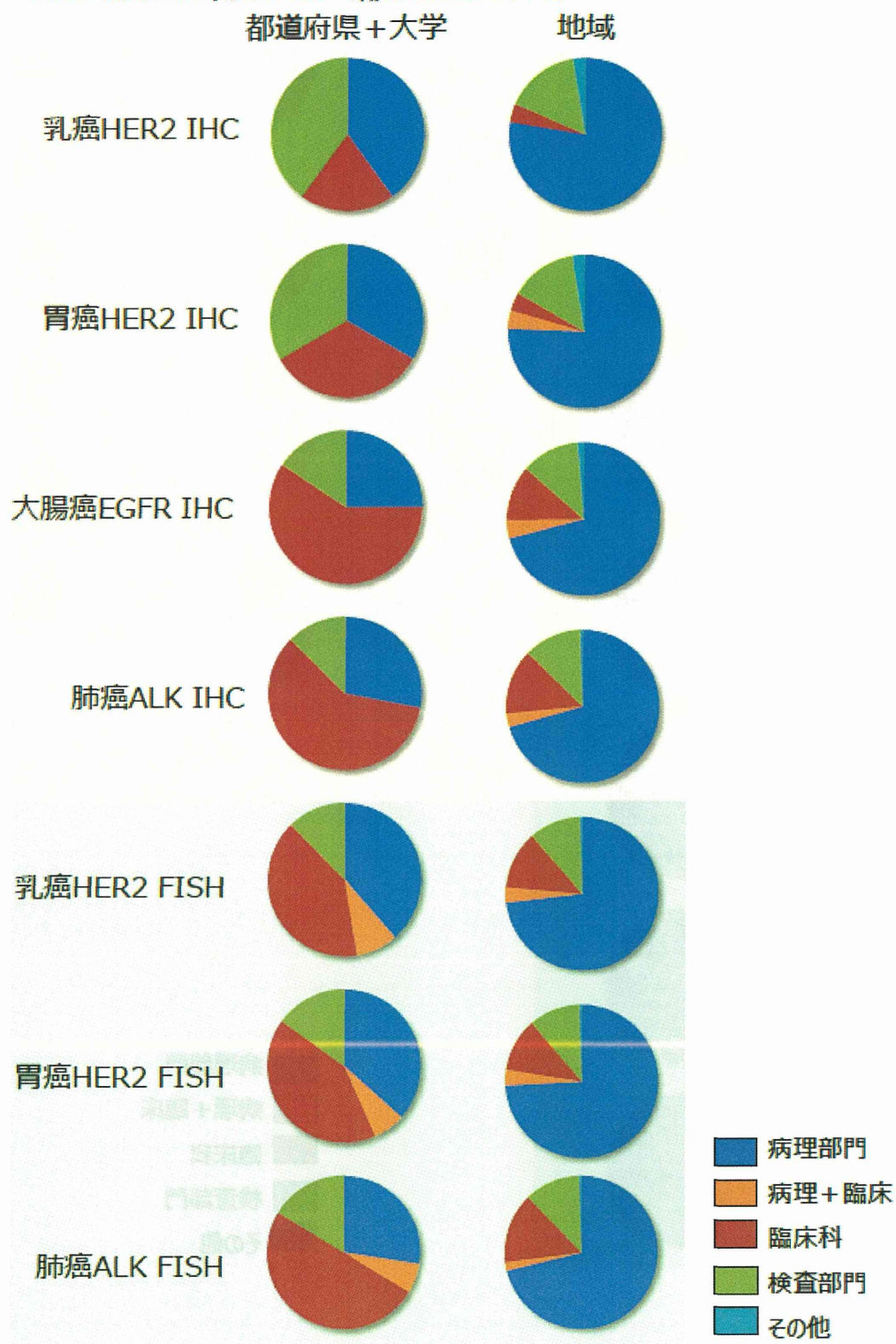
外注時検査結果受け取り (全施設)



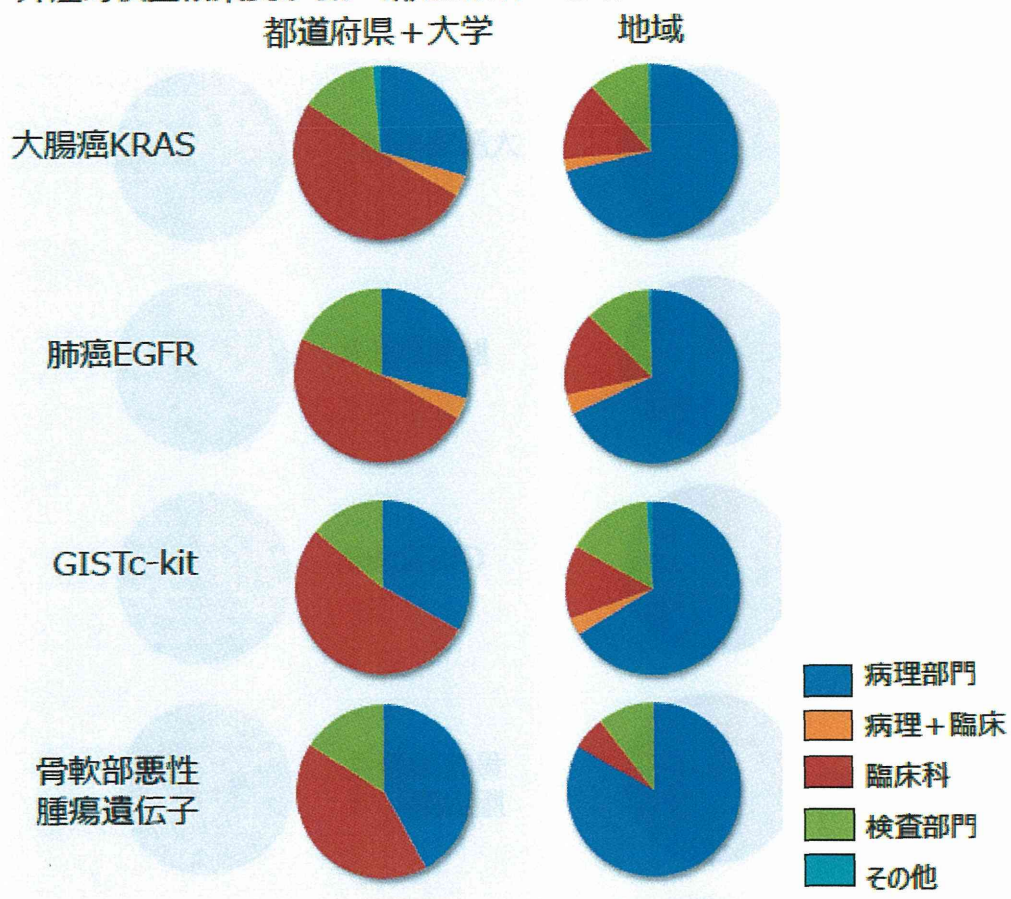
付 8. 外注時結果受け取りのまとめのグラフ (参考)

*都道府県がん診療連携拠点病院および大学附属病院 (都道府県+大学) 群と大学付属病院を除く地域診療連携拠点病院 (地域) 群に分けた集計

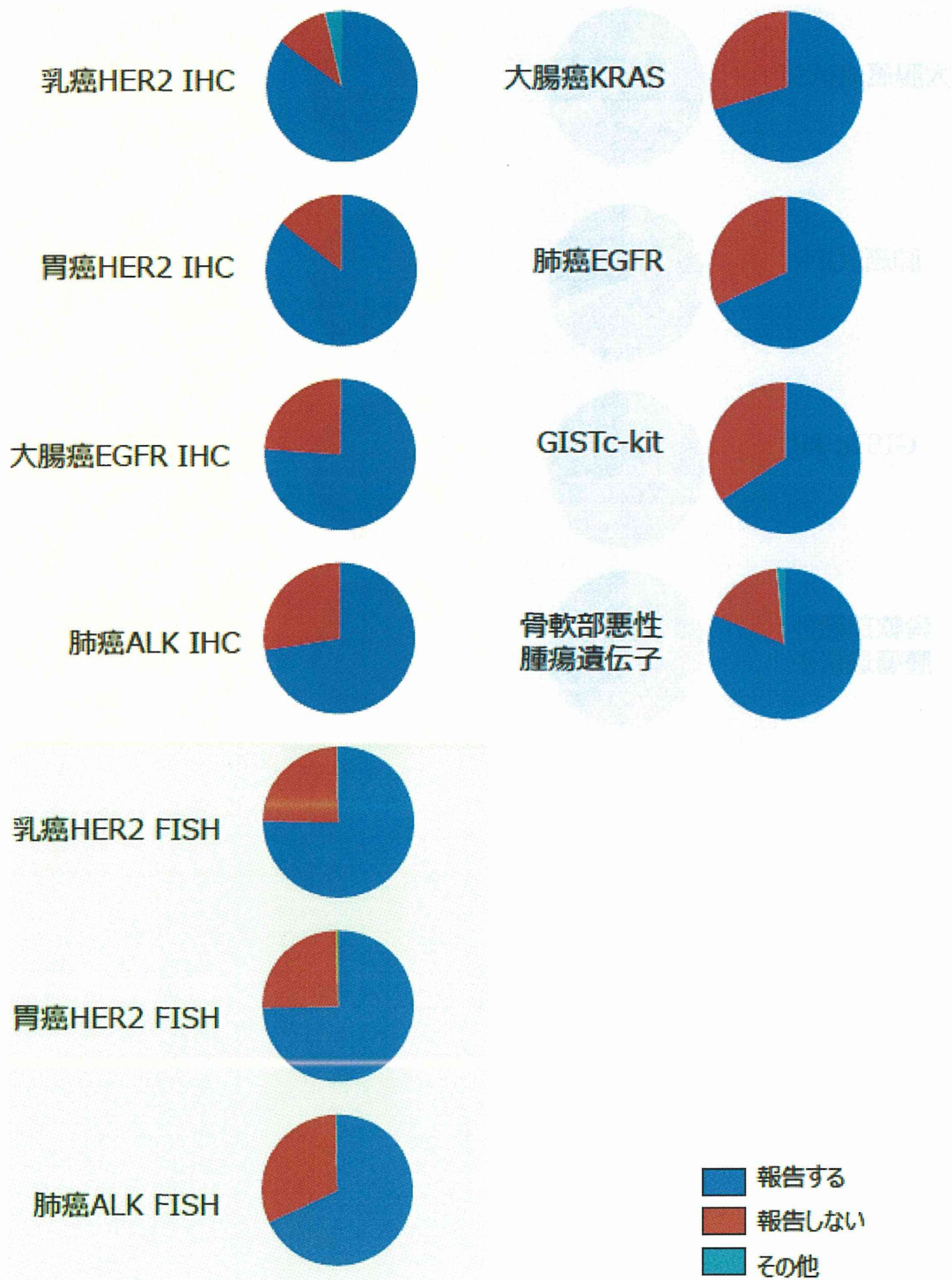
外注時検査結果受け取り (都道府県vs地域)



外注時検査結果受け取り（都道府県vs地域）



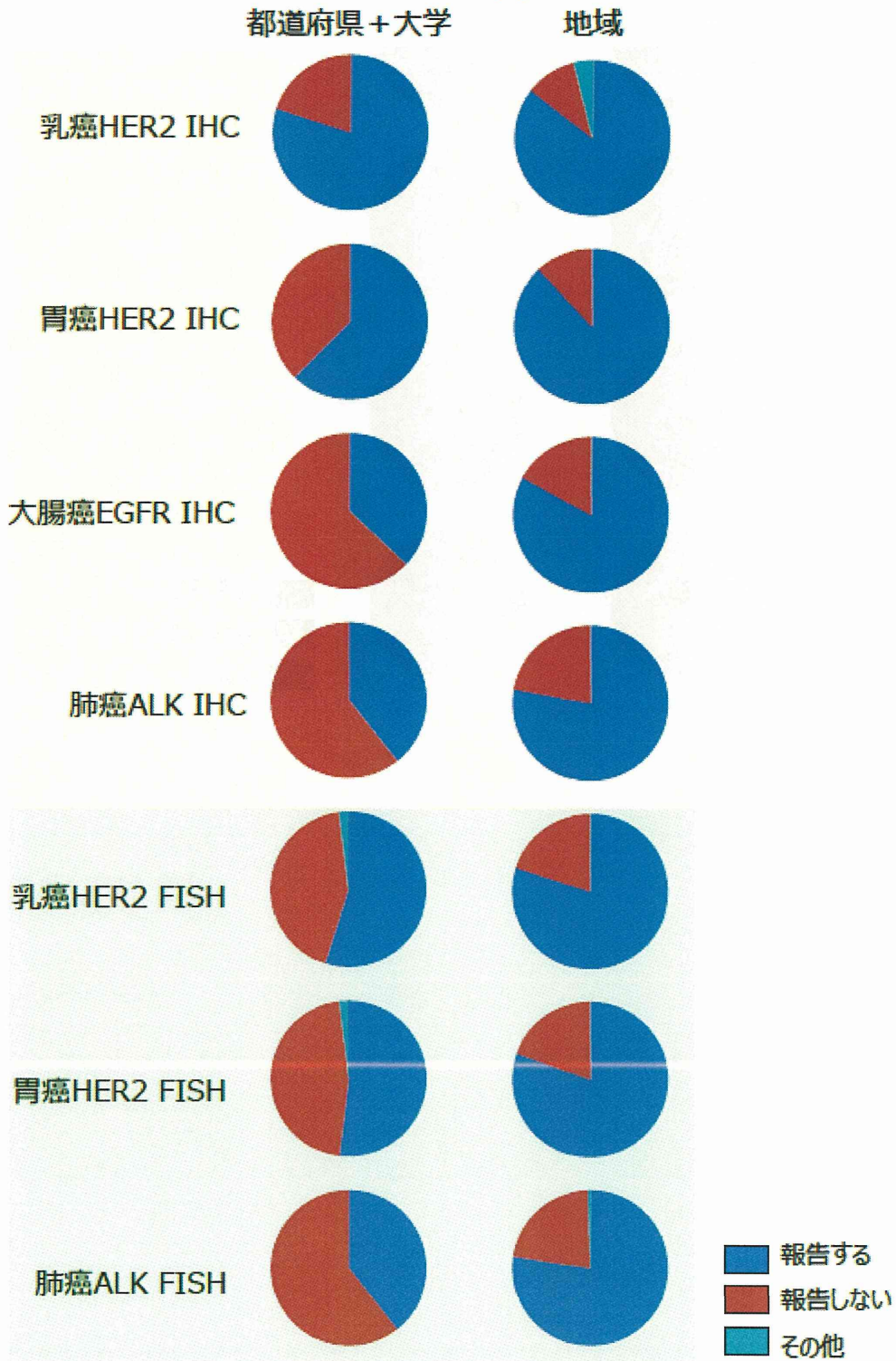
付 9. 外注時病理部門からの結果報告まとめのグラフ
 外注時病理部門からの検査結果報告 (全施設)



付 10. 外注時病理部門からの結果報告まとめのグラフ (参考)

* 都道府県がん診療連携拠点病院および大学附属病院 (都道府県+大学) 群と大学付属病院を除く地域診療連携拠点病院 (地域) 群に分けた集計

外注時病理部門からの検査結果報告 (都道府県vs地域)

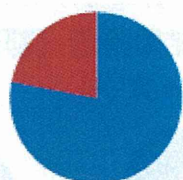
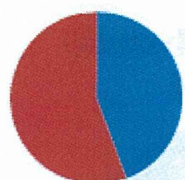


外注時病理部門からの検査結果報告 (都道府県vs地域)

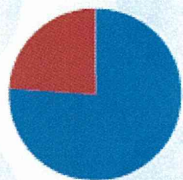
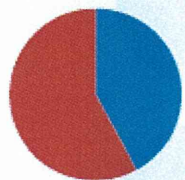
都道府県+大学

地域

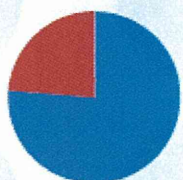
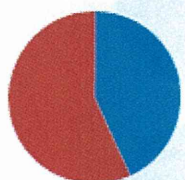
大腸癌KRAS



肺癌EGFR



GISTc-kit



骨軟部悪性
腫瘍遺伝子

