

厚生労働科学研究費補助金
統括研究報告書

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

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

分子標的治療など個別化医療の対象となる数%の対象症例を抽出するために必要な病理・臨床ネットワークについて、日本病理学会およびGI-SCREENと連携し検討した。

日本病理学会と連携し、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) 病理組織検体を用いた診療報酬「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、4) Precision Medicineへの病理診断部門の対応を中心に検討し、現状と今後の課題をまとめた。あわせて診療として実施される薬事承認済み治療薬に対するコンパニオン診断に関する情報提供体制を構築した。また診療報酬第3部「検査」に属するEGFR検査の精度管理を病理部門等で実施する施設に対して実施した。

今後導入が予想される検査について、国立がん研究センター東病院が主体となり実施する臨床研究GI-SCREENと連携し、次世代シーケンサーを用いたクリニカルシーケンスの実施に求められる病理組織検体中DNAの質を検討した。DNA断片化の評価法として CT値が有効であることを示した。今後 CT値を用いた病理組織検体の品質管理につなげられる可能性がある。

臨床研究における病理組織検体の取り扱い手順を病理医・臨床医が共有し、臨床研究中核病院等で実施される臨床研究に地域医療機関を受診する患者が参加するためのモデルを示した。

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

分子標的治療薬に対するコンパニオン診断など、先端のがん医療の実施には質の高い病理診断が要求される。一方、本邦における病理医不足は深刻で、今後増加する新規診断法に十分な対応はできない。本研究班では先端のがん医療を全国すべてのがん患者が享受できるよう、がん診療連携拠点病院などがん診療にかかわる全国病理診断部門をつなぐ病理ネットワークを提唱し、その実現に必要な政策提案を行う。あわせて、地域病理連携を利用した臨床研究推進のための臨床・病理ネットワークについて考察する。本研究は先端医療の開発・実施に豊富な経験と実績を有する国立がん研究センターがイニシアチブをとり、地域医療圏のどこからでも先端

的がん医療にアクセスできる環境を整備する。

B. 研究方法

本邦における個別化医療実現に向けた病理への命題として

- 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) 病理組織検体を用いた診療報酬「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
- 4) Precision Medicine への病理診断部門の対応

を中心に日本病理学会と連携しながら現状の把握と今後の課題を明らかにした。

また国立がん研究センター東病院が主体となり実施する臨床研究SCRUM-Japanと連携し、次世代シーケンサーによるクリニカルシーケンス実施のために全国分担施設から提出された病理組織検体中のDNAの質など新規遺伝子検査法のための病理組織検体の標準化に向けた基礎データおよび基盤整備を行った。あわせて、病理診断ネットワークについて広域型ネットワークと地域完結型病理診断ネットワークのメリット、デメリットについて考察した。

(倫理面への配慮)

本研究では、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、対象となる患者よりインフォームドコンセントを取得し、また研究実施については各施設の倫理審査委員会による承認を受けて実施される。本研究は「ヘルシンキ宣言」の精神のもと、患者の人権に十分配慮し、患者が不利益や危険を被らないように十分な配慮を行う。なお本研究では次世代シーケンサー技術など新規診断法についての検討が行われるが、ヒトゲノム情報を対象とした研究は含まれない。

C. 研究結果

- 1) 先端のがん医療実施のための病理ネットワークの構築に関する検討

日本病理学会と連携し、本邦で質の保証された病理診断を持続的に実施する上で重要と考えられる項目について、現状および今後の課題を検討した。

新規コンパニオン診断(CoDx)導入・実施に関する情報・技術提供体制

現 ・がん診療拠点病院において新規 CoDx

状	<p>は早期に導入されるが、衛生検査機関での実施率が高い。また検査導入時、検査法等に関する情報が限られている(本研究班成果)。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・病理学会は、新規導入される CoDx について、各種関連学会とともに判定アルゴリズムやガイドライン作成に関与している。その情報をホームページに掲載し、学会員向けに情報発信している。 ・病理学会精度管理委員会 Web ページにおいて、各種ガイドライン・ガイダンス等がリンクされ閲覧可能となっている(本研究班が関与)。 ・病理学会は日本病理診断精度保証機構とともに、各施設で実施する病理検査・診断(特に免疫染色)に対する外部精度管理・保証を実施している(本研究班が参加)。
課題	<ul style="list-style-type: none"> ・病理学会が、病理組織検体を用いる CoDx に関して導入早期から、恒久的・効率的に情報提供可能なシステムを整備することが推奨される。 ・病理学会等が提供する CoDx に関する情報は、製薬・試薬メーカー等が提供する情報(ガイドライン等)と統合することが望ましい。 ・病理組織検体を用いる CoDx に関する情報は臨床検査技師へも提供されることが望ましい。 ・病理組織検体を用いる CoDx の導入に際し、病理学会地方会等の活用(診断講習会など)についての検討が望ましい。

ホルマリン固定・パラフィン包埋 (FFPE) 病理組織検体を用いた診療報酬「第3部検査」に分類される検査項目(主に遺伝子検査)への関与

現 状	<ul style="list-style-type: none"> ・がん診療拠点病院において、診療報酬「第3部検査」に属する検査のうち病理組織検体を使用する検査項目については、75%以上の施設で病理診断部門が対応している(本研究班成果)。 ・病理組織検体を使用するものであっても、病理学会は診療報酬「第3部検査」項目には積極的な情報提供等の関与は行っていない。 ・平成 27-28 年度、本研究班は病理学会
--------	--

	と共同で医療施設および衛生検査施設を対象とした肺癌 EGFR 遺伝子解析に関する EQA を実施した(本研究班成果)。
課題	<ul style="list-style-type: none"> ・病理診断に携わる病理医および臨床検査技師が、病理組織検体を対象とする遺伝子検査等について一定の知識を有していることが望ましい。 ・病理学会が、病理組織検体を対象とする遺伝子検査に関する情報提供や遺伝子検査に対応した病理組織検体取り扱いに関するプレアナリシス段階の標準化を行うことが望ましい。 ・医療機関で実施される病理組織検体を用いた遺伝子検査に対する精度保証・精度管理が推奨される。

衛生検査機関において実施される CoDx の精度管理

現状	<ul style="list-style-type: none"> ・衛生検査機関で実施される病理組織検体を用いた CoDx の結果判定についての精度管理・保証体制は整備されていない。 ・「保険医療機関間の連携による病理診断(第13部病理診断 通則)」の改定(平成28年診療報酬改定)により「病理診断科を標榜する医療機関」における病理診断実施が可能となった。
課題	<ul style="list-style-type: none"> ・CoDx としての免疫染色を衛生検査機関において実施する場合、判定を医療機関において実施するなどによる精度管理・保証導入等について考慮する。

Precision Medicineへの病理診断部門の対応

現状	<ul style="list-style-type: none"> ・次世代シーケンサーを用いた網羅的がん遺伝子変異解析について、多施設臨床研究(GI-SCREEN)の検討から FFPE 病理組織検体中の DNA の質の施設間格差の存在や経年劣化の可能性が明らかになっている(本研究班成果) ・病理学会は、ゲノム等オミックス解析の成功の鍵となる病理組織検体の採取・標本作製に関する検討を行い、「ゲノム研究用病理組織検体取り扱い規程」を策定した。 ・欧米ではがんゲノム解析およびその結果(ゲノム情報)解釈を行う Molecular
----	--

	Pathologist の存在が重要となっている
課題	<ul style="list-style-type: none"> ・「ゲノム研究用病理組織検体取り扱い規程」や GI-SCREEN での検討データをもとに、病理学会が Precision Medicine 実現に必要な診療用の病理組織取り扱いに関する規程を策定することが望ましい。 ・病理形態に加え、ゲノム情報に関する知識を習得した Molecular pathologist を日本病理学会が関連学会等と連携する形で育成していくことが望ましい。

2) クリニカルシーケンス導入のための地域臨床・病理ネットワークの構築に関する検討

GI-SCREEN に提出された病理組織検体中 DNA の質に関して、施設間格差が存在したことから、検体採取からホルマリン固定開始までの時間、ホルマリン濃度・中性緩衝の有無、固定時間に関する調査を実施した。病理組織検体中 DNA の断片化が進んでいた4施設について、病理組織標本作製・保管条件の特徴を検討した。いずれの施設も10%中性緩衝ホルマリンを使用していた。しかし、生検検体の固定時間について、4施設中3施設が24時間以上であった(=生検検体の固定時間が24時間以上と回答した施設のすべてがDNA断片化の程度が進んだ施設であった)。特にこのうち1施設については、手術検体に比して生検検体で解析不可となる割合が優位だったことから、(手術検体よりも微小な)生検検体において固定時間の延長による過固定がDNA断片化に影響している可能性が示唆された。

以上踏まえて、病理組織検体中 DNA の質確保における地域ネットワークの重要性について検討を加えた。まず病理組織検体中 DNA 断片化について自施設と他施設で作製された検体での差異を検討した。研究代表者所属施設から提出された大腸癌生検検体51例中他施設作製標本は25%であった。DNA断片化が進んでいた10例中他院作製標本が50%であった。また地域連携を進める分担研究者所属施設では全登録症例43%が地域医療機関からの症例で各施設であった。クリニカルシーケンスデータによる個別化医療の提供は地域中核医療機関での導入が進むと考えられるが、その解析対象となる病理組織検体

については地域医療機関で実施されたものが使用される可能性も高い。病理組織標本作製にかかわる条件を中核医療機関のみならず、地域医療機関ならびに衛生検査機関でも標準化し、品質管理および質保証することが必要と考えられる。

3)病理組織検体を利用する遺伝子検査の精度管理・精度保証(日本病理学会との連携)

昨年度に引き続き、医療機関および衛生検査機関を対象とした体細胞遺伝子検査の検査精度の実態把握のため、国内での実施件数が最も多いEGFR遺伝子変異検査を対象とした調査研究を行った。

2. 前年度までの研究成果

研究初年度、がん診療連携拠点病院へのアンケートを実施し、病理診断部門が対応する新規検査項目については比較的早期から円滑に導入されていること、多くは衛生検査施設への外注によるものであることが明らかになった。また都道府県がん診療連携拠点病院でのFISH法や遺伝子変異検査の実施率は低く、地域での検査体制を都道府県がんセンターないし大学病院に集約することは実際的ではないと考えた。また今後質の保証された病理診断を行っていく上で、新規CoDxの導入・実施に関する情報・技術提供体制、

病理組織検体を用いた診療報酬「第3部検査」に関する情報・技術提供体制、衛生検査施設において実施されるCoDxの精度管理をあげ、第2年度より日本病理学会と連携した検討を実施している。

初年度より次世代シーケンサー技術を用いたクリニカルシーケンスについて、SCRUM-Japanと連携し、臨床・病理ネットワークモデルを構築し、病理組織検体を用いたクリニカルシーケンス実施に関する情報共有を図った。また、病理組織検体中DNAの質には施設間格差が存在すること、また病理組織検体中DNAは経年的に劣化することが明らかにした。この情報を日本病理学会と共有し、日本病理学会が別途検討した「ゲノム研究用病理組織検体取り扱い規程」との集約も含めた形で診療としての病理診断に還元するなどの対応を検討することとなった。

第2年度に日本病理学会と連携し、EGFR遺伝子変異解析の外部精度保証を行い、遺伝子検査を自施設で実施する場合には、薬剤開発状況に対する情報提供が重要であること

を示した。

D. 考察

本研究は、平成24年6月施行「がん政策推進基本計画」の<病理診断>において取り組むべき施策として挙げられた「中央病理診断などの連携体制の構築」の実現を目指したものである。がん診療連携拠点病院など全国病理診断部門をつなぐ病理ネットワーク構築により、個別化医療実施に必要な病理診断・検査情報の共有化とその精度管理を図れる。特にこの推進のために、日本病理学会が中心となり、継続的な情報提供体制が重要と考えられたため、日本病理学会と連携し、CoDxに関わるホームページでの情報提供体制や診療報酬第3部「検査」に含まれるが病理組織検体を用いて実施される遺伝子検査についての外部精度保証を実施した。今後日本病理学会が取り組むべき課題として新規CoDx導入・実施に関する情報・技術提供体制、ホルマリン固定・パラフィン包埋(FFPE)病理組織検体を用いた診療報酬「第3部検査」に分類される検査項目(主に遺伝子検査)への関与、衛生検査機関において実施されるCoDxの精度管理、Precision Medicineへの病理診断部門の対応の4つをあげ、それらに対する現状と今後取り組むべき課題についての議論を行っている。これらの情報は日本病理学会とも共有され、今後の本邦における病理診断部門の在り方についての提言などに利用される予定である。

本研究班で得られた知見は本年度より発足するAMED「産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業SCRUM-Japan」で組織した遺伝子スクリーニング基盤を利用した、多施設多職種専門家から構成されたExpert Panelによる全国共通遺伝子解析・診断システムの構築および研修プログラムの開発」研究班などと共有し、今後その体制整備に生かす予定である。また日本病理学会が平成29年5月現在作成を行っている「ゲノム診療用病理組織検体取り扱い規程」の作成にも利用される予定である。

E. 結論

分子標的治療など個別化医療の対象となる数%の対象症例を抽出するために必要な病理・臨床ネットワークについて、日本病理学会およびGI-SCREENと連携し検討した。

日本病理学会との連携として、薬事承認済

み治療薬に対するコンパニオン診断に関する情報提供体制を構築した。診療報酬第3部「検査」に属するEGFR検査の精度管理を病理部門等で実施する施設に対して実施した。今後の課題について日本病理学会とも情報共有し、今後の本邦における病理診断の在り方などに利用される。

GI-SCREENとの連携により、NGS解析(クリニカルシーケンス)の実施に求められる病理組織検体の質の評価法として CT値が有効であることを示した。今後 CT値を用いた病理組織検体の品質管理につなげられる。臨床研究における病理組織検体の取り扱い手順を病理医・臨床医が共有し、臨床研究中核病院等で実施される臨床研究に地域医療機関を受診する患者が参加するためのモデルを示した。

F．健康危険情報
特記すべきことなし。

G．研究発表

1. 論文発表

桑田 健 ゲノム医療実現に向けた病理・検査の質の保証：わが国の現状と課題
医学のあゆみ 258 ; 377-385、 2016
西野 和美, 西尾 和人, 畑中 豊ほか(日本肺癌学会バイオマーカー委員会). 肺癌患者におけるEGFR遺伝子変異検査の手引き(第3版). 日本肺癌学会. 2016

2. 学会発表

畑中 豊, 桑田 健, 増田 しのぶ. 肺癌 EGFR 遺伝子変異検査の検査精度に関する調査研究 第 105 回日本病理学会総会, 仙台, 2016 年
増田 しのぶ, 中西 陽子, 桑田 健, 畑中 豊. ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いた核酸を対象とした検査. 第 105 回日本病理学会総会, 仙台, 2016 年

H．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記すべきことなし