

## 厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

### 分担研究報告書

#### 遺伝子関連検査・染色体検査における品質・精度の確保：アンケート調査を踏まえて

研究分担者 宮地 勇人 東海大学医学部基盤診療学系 臨床検査学

#### 研究要旨

ゲノム医療の推進、特に実装課題として、その基盤となる遺伝子関連検査・染色体検査の品質・精度の確保（精度保証）が重要である。国として、法令上の措置を含め具体的な方策を進めるには、その実効性を確保する準備が必要となる。遺伝子関連検査・染色体検査における品質・精度を確保する規制における基準の設定は、全国一律に対応可能な環境・体制整備の状況の把握に基づき設けることが望ましい。本研究の目的は、検体検査の実態に関する全国アンケート調査において、遺伝子関連検査・染色体検査の自らの実施状況および精度管理の状況を分析し、その結果を踏まえて、ゲノム解析技術を用いた検査実施施設の基準に関する課題について検討した。

#### 【遺伝子関連検査の品質確保のための基準と課題】

遺伝子関連検査・染色体検査の二次分類の何れかを自ら実施する病院は、回答総数 294（対象 650 施設）の内、計 55 施設で、二次分類別の内訳は、病原体核酸検査 43 施設、体細胞遺伝子検査（血液）5 施設、分子病理学的検査 29 施設、体細胞遺伝子検査（血液以外）8 施設、生殖細胞系列 2 施設、染色体検査 6 施設であった。ISO 15189 認定取得（病理を除く）は、病原体核酸検査 4.7%(2/43 施設)、体細胞遺伝子検査（血液）0%(0/5 施設)、分子病理学的検査 0%(0/29 施設)、体細胞遺伝子検査（血液以外）0%(0/8 施設)、生殖細胞系列 0%(0/2 施設)、染色体検査 0%(0/6 施設)であった。

病院からの回答総数 294 の内訳は、病院の機能別で見ると、特定機能病院、臨床研究中核病院、臨床研修指定病院それぞれ 13, 2, 84 施設であり、遺伝子関連検査・染色体検査の何れかの自らの実施率は、特定機能病院にて高かった（84.6%）。病原体核酸検査で内部・外部精度管理実施率は 8 割近く（79.1、

79.1%)で、体細胞遺伝子検査（血液、血液以外）、生殖細胞系列検査、染色体検査で内部さらに外部精度管理の実施率は、それぞれ 50.0-80.0、25.0-50.0%と低くなる傾向が見られた。

内部・外部精度管理実施率を高めるには、精度管理の方法に関する啓発とともに、ゲノム解析技術を用いた検査の総合的な質保証を推進するため、第三者認定としてゲノム版 ISO 15189 認定プログラムの構築、外部精度管理または検査室間比較のプロバイダー機関の設置、実態をモニタリングするシステム等が望まれる。

以上、本研究により、遺伝子関連検査・染色体検査における品質・精度を確保するために国際水準を目指す第一歩として、全国一律に対応可能な環境・体制整備の状況が明らかとなった。研究成果は、ゲノム解析技術を用いた検査実施施設の要件さらに第三者認定評価のしくみを設置する上での基本資料となることが期待される。

## A. 研究目的

ゲノム医療時代を向かえて、遺伝子関連検査は、科学的根拠に基づく個別の計画的医療、患者負担軽減による医療の質や効率の向上に向けて、研究から臨床への応用展開、また利用対象の拡大は続いている。患者診療を左右する遺伝子関連検査の適正な普及において、技術水準の向上とその標準化の継続的な取り組みが求められる。これら新しい解析技術の臨床利用では、患者ニーズと技術の進歩に呼応した検査の精度保証と標準化が求められる。

ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース（ゲノム医療TF）では、遺伝子関連検査の品質・精度を確保するため、対応方針案として、「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティスガイドライン」（日本臨床検査標準協議会）の要求水準が必要であると考えられ、具体的な方策等を検討・策定していくことが明示された。ゲノム医療TFの最終のまとめの報告（2016年10月）を受けて、ゲノム医療の実現化に向けた遺伝子関連検査の精度の確保等に取り組むため、「社会保障審議会医療部会」での審議を経て、医療法等を改正する法案が2017年3月10日に閣議決定の上で国会提出された。法案の概要は、検体検査の精度の確保〔医療法、臨床検査技師等に関する法律（臨床法）〕に関するもので、ゲノム医療の実用化に向けた遺伝子関連検査の精度の確保等に取り組む必要があるため、以下を実施するとした。（1）医療機関、衛生検査所等の

医療機関が検体検査業務を委託する者の精度管理の基準を明確化する、(2)医療技術の進歩に合わせて検体検査の分類を柔軟に見直すため、検査の分類を厚生労働省令で定めることを規定する。そこで、病院等の管理者としては、医療機関自らが行う検体検査のみならず、検査委託する場合においても委託先の検査精度を確認する責任がある。すなわち、検体検査の業務を行う施設の構造設備、管理組織、検体検査の精度の確保の方法その他の事項を検体検査の業務の適正な実施に必要なものとして厚生労働省令で定める基準に適合させなければならない。この医療法等の改正は、6月8日に国会で可決され、6月14日に公布された。公布後1年6ヶ月以内（2018年12月13日まで）に施行されることとなった。厚生労働省令で定めることとなった検体検査の分類では、遺伝子関連検査・染色体検査の新設が検討されている。遺伝子関連検査・染色体検査における品質・精度を確保する規制における基準は、全国一律に対応可能な環境・体制整備の状況の把握に基づき設けることが望ましい。

本研究の目的は、検体検査の実態に関する全国アンケート調査において、遺伝子関連検査・染色体検査の自らの実施状況および精度管理の状況の分析を行い、その結果を踏まえて、ゲノム解析技術を用いた検査実施施設の基準に関する課題について検討した。

## B. 研究方法

### 1. アンケート調査に基づく実態調査

わが国の医療機関における検体検査の品質・確保に関する現状を知るため、医療機関（病院、診療所）から検体検査管理加算の有無ごとに無作為抽出でアンケート調査を実施した。遺伝子関連検査・染色体検査に関するアンケート調査は、平成23年の臨検法施行規則改正において、従来分類（1次分類）のもとに追加設置した二次分類にしたがった。すなわち、微生物学的検査における病原体遺伝子検査（核酸検査）、血液学的検査における染色体検査、生殖細胞系列遺伝子検査、体細胞遺伝子検査（血液細胞による場合）、病理学的検査における分子病理学的検査、体細胞遺伝子検査（血液細胞によらない場合）である。

遺伝子関連検査・染色体検査に関して、医療機関自らの実施、内部精度管理の実施、外部精度管理調査の受検の状況は、病院の機能分類に加え、国際標準検査管理加算や国際規格 ISO 15189（臨床検査室-品質と能力に関する要求事項）に基づく第三者認定の取得状況などを加味して、分析した。

## 2. 遺伝子関連検査に関する機械器具

平成 23 年の臨検法施行規則改正において、機械器具や内部精度管理等の規定については二次分類ごとに設定されている。必要な機械器具は、新たな技術の開発と実用化において、変更が生じる可能性がある。2016 年度の研究班報告においては、病理検体を用いる体細胞遺伝子検査については、病理学的検査に含める意見と遺伝子関連検査・染色体検査に含める意見に分かれていた。この点は、厚生労働省を事務局として設置された検体検査の精度管理等に関する検討会（検討会）（2017 年 10 月～2018 年 3 月）においても議論が継続された。その結果、検体検査の品質管理や情報の管理を図る観点から検査手法ごとに分類することが適当であること、ゲノム医療 TF の意見とりまとめにあるとおり遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン（日本臨床検査標準協議会）との整合性の確保が必要であることを踏まえ、臨検法施行規則等においては、病理検体を用いる体細胞遺伝子検査は遺伝子関連検査・染色体検査に分類することが適当である旨、結論に至った。そこで、改めて遺伝子関連検査全体に必置すべき機械器具、特に安全キャビネット（biosafety cabinet: BSC）の必要性について、技術の進歩を踏まえて検討した。

## 3. 遺伝子関連検査・染色体検査における品質・精度を確保するための基準と課題

遺伝子関連検査・染色体検査における品質・精度を確保するために設けるべき具体的な規定については、日本臨床検査協議会の遺伝子関連検査標準化専門委員会が策定した「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」の内容、ゲノム医療 TF の議論、検体検査の精度管理に関する検討会での遺伝子関連検査の精度確保のための法律整備の取組みに関する議論に基づき検討を行った。

## C. 研究調査結果

### 【遺伝子関連検査・染色体検査の自らの実施状況】

アンケート回収率は、病院では管理加算あり 246/650 (38%)、管理加算なし 76/650 (12%)、診療所では管理加算あり 121/386 (30%)、150/1000 (15%) であった。

アンケート回答のあった 294 病院における遺伝子関連検査・染色体検査の自

らの実施している施設は、回答方式にて、当該検査の検体数の割合から、◎（8割以上実施）、○（半分以上実施）、△（半分以下の実施）、×（2割以下の実施）の内、◎、○、△の何れか回答があった施設を集計した。その結果、自らの実施している施設は計55施設（18.7%）で、二次分類別の内訳は、病原体核酸検査43施設、体細胞遺伝子検査（血液）5施設、分子病理学的検査29施設、体細胞遺伝子検査（血液以外）8施設、生殖細胞系列2施設、染色体検査6施設であった（表1）。

上記55施設における国際標準検査管理加算およびISO 15189認定の取得状況は、それぞれ5、2施設であった。国際標準検査管理加算を指標とした第三者認定取得率は9.1%（5/55）であった。二次分類別の第三者施設認定取得は、病原体核酸検査11.6%（5/43施設）、体細胞遺伝子検査（血液）20%（1/5施設）、分子病理学的検査10.3%（3/29施設）、体細胞遺伝子検査（血液以外）0%（0/8施設）、生殖細胞系列0%（0/2施設）、染色体検査0%（0/6施設）であった。

国際規格ISO 15189認定取得（病理を除く）は、病原体核酸検査4.7%（2/43施設）、体細胞遺伝子検査（血液）0%（0/5施設）、分子病理学的検査0%（0/29施設）、体細胞遺伝子検査（血液以外）0%（0/8施設）、生殖細胞系列0%（0/2施設）、染色体検査0%（0/6施設）であった。

上記55施設について病院の機能別で見ると、特定機能病院、臨床研究中核病院、臨床研修指定病院13、2、84施設であり、病原体核酸検査、体細胞遺伝子検査（血液）、分子病理検査、生殖細胞系列、染色体検査の何れかを行なっているのは、特定機能病院、臨床研究中核病院、臨床研修指定病院それぞれで、11/13（84.6%）、2/2（100%）、41/84（48.8%）であった。遺伝子関連検査の自らの実施率は、特定機能病院（84.6%）にて高く、臨床研修指定病院においても48.8%と約半数で実施されていた。

表1. 遺伝子関連検査・染色体検査の自らの実施と精度管理の状況

遺伝子関連検査・染色体検査		自ら実施する施設数（計55施設）	精度管理の実施	
			内部精度管理	外部精度管理調査
病原体核酸検査		43	79.1%（34/43）	79.1%（34/43）
体細胞	体細胞遺伝子検査（血液）	5	80.0%（4/5）	40.0%（2/5）

遺伝子 検査	体細胞遺伝子検査（血液以外）	8	62.5%(5/8)	50.0%(4/8)
	分子病理学的検査	29	62.1%(18/29)	41.3%(12/29)
生殖細胞系列遺伝子検査		2	50.0%(1/2)	50.0%(1/2)
染色体検査		6	50.0%(2/4)	25.0%(1/4)

### 【精度管理の実施状況】

各検査の精度管理実施状況は表1のごとくである。病原体核酸検査で内部・外部精度管理実施率が8割近くと高い(79.1, 79.1%)。一方、体細胞遺伝子検査（血液、血液以外）、生殖細胞系列検査、染色体検査で内部・外部精度管理の実施率は、それぞれ50.0-80.0、25.0-50.0%と特に外部精度管理の受検で低くなる傾向が見られた。

内部精度管理が出来ない理由として、施設内で管理物質がない、予算がないなどが挙げられている。外部精度管理が出来ない理由として、外部精度管理評価項目がない、予算がないなどが挙げられている。

### 【安全キャビネット BSC の設置について】

平成23年の臨検法施行規則改正において、遺伝子関連検査は二次分類に附置され、全ての遺伝子関連検査において「安全キャビネット BSC」を必置とした。米国疾病管理・予防センター(The Center of Diseases Control and Prevention: CDC)「隔離予防策のためのガイドライン:医療現場における感染性物質の伝播の予防(2007年)」では、結核菌、新型インフルエンザウイルスやSARSなどエアロゾル感染する病原体を含む可能性のあるエアロゾル発生の手技に際しては、空気感染防止対策を取ることが推奨されている。CDC「微生物学およびバイオメディカル研究施設のバイオセーフティ指針(2009年)」では、エアロゾル発生する手技として、微生物を含む溶液にエネルギーを負荷する操作、例えばピペッティング、ミキシング、遠心、ソニケーションやボルテックスが挙げられている。エアロゾル発生の可能性が高い操作においては、BSCまたは代替え法を求めている。病原体核酸検査など遺伝子関連検査において、これらの病原体が想定される患者検体から従来法を用いて核酸抽出する場合、チューブの高速遠心やボルテックス操作にてエアロゾルが発生し、エアロゾル感染するリスクがある。そのような検体の核酸抽出の作業では、BSCが必要となる。

平成23年の臨検法施行規則改正において、病原体核酸検査に加え全ての遺伝

子関連検査において BSC を必置とした事由は、全ての患者検体は感染性があると見なす標準予防策の考え方に従ったと解釈される。

近年の技術進歩と実用化の結果、遺伝子関連検査の患者検体からの核酸抽出において、BSC の利用は必ずしも必要でない状況が想定される。その原理的な背景として以下のごとく、核酸抽出のキット化、自動化、対象検体の拡大が挙げられる。

- 1、核酸抽出の原理に関して、従来の acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction: AGPC 法またはその変法に代わり、磁性粒子法などを原理とした核酸抽出用の簡易キットが開発され、実用化されている。これらの原理の応用として、検体前処理～核酸抽出（～核酸増幅、検出）の一連のプロセスを閉鎖系で行うシステム（自動機器、カートリッジ等）が開発され実用化されている。これらの核酸抽出の工程では、エアロゾル暴露のリスクは明らかでない。
- 2、ホルマリン固定パラフィン包埋（Formalin-fixed paraffin-embedded: FFPE）組織は、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（fluorescence *in situ* hybridization, FISH）法さらには次世代シーケンサーの解析試料として広く用いられるようになった。FFPE は、ホルマリン固定の過程において核酸が断片化、架橋形成するため、基本的に病原体（プリオンに関する脳組織を除き）は、感染性はないと考えられている。なお、FISH 法では核酸抽出プロセスを必要としない。

上記の理由により、BSC の設置の必要性は、用いる技術や対象検体によって個別のリスク評価に基づき判断することが望ましいと考えられる。

微生物学的検査（病原体核酸検査以外）を実施する場合においても、病原体核酸検査において核酸抽出工程前の患者検体を取り扱う際と同様に、エアロゾル発生可能性がある。しかしながら、従来から臨検法の一次分類において微生物学的検査を実施する場合、BSC 設置を必置としていない。両者の基準の整合性が必要である。

#### D. 指針の提示

2016 年度の研究班報告において、遺伝子関連検査・染色体検査における品質・精度を確保するため、検査実施する場合に追加するものは表 2のごとく挙げられた。これらの要件案は、検体検査の精度管理等に関する検討会において、多く

が義務として求めることが適当とされたものの、一部要件については、環境体制整備の状況から、以下のごとく拘束力のない努力義務や勧奨とするとされた。

研究班報告では、外部精度管理調査の受検を義務として求め、外部精度管理調査が存在しないなど、受検できない場合には、代替方法によることとする、とした。一方、検体検査の精度管理に関する検討会では、広域な外部精度管理調査の実施体制が整備されていないことを鑑み、検査精度の確認のため、代替方法として、施設間でのクロスチェックを努力義務とすることとなった。

研究班報告では、高い技術に関しては検査施設の第三者認定を義務として求める、とした。一方、検体検査の精度管理に関する検討会では第三者認定が遺伝子関連検査・染色体検査を行う医療機関、衛生検査所等全てからの申請を想定した体制になっていないことを鑑み、その取得は、勧奨とするとされた。

これら検体検査の精度管理に関する検討会での取りまとめ案の内容は、アンケート調査の分析結果において、各検査の精度管理実施状況にて裏付けされた。

表 2. 精度の確保の方法

	検体検査の精度管理等に関する検討会	2016 年度研究班報告
○責任者の設置	義務	<ul style="list-style-type: none"> <li>・精度管理を含めた責任者を必置とする。</li> <li>・責任者には相応の経験と資質を求める。</li> </ul>
○内部精度管理の実施	義務	<ul style="list-style-type: none"> <li>・内部精度管理の実施を義務として求める。</li> <li>・統計学的精度管理台帳の作成を求める。</li> </ul>
○外部精度管理調査の受検	医療機関、衛生検査所等の各施設が施設間で連携して、自施設以外の 1 以上の施設とそれぞれ保管・保有する検体を用いるなどして、検体検査の精度の確認を行うこと(努	<ul style="list-style-type: none"> <li>・外部精度管理調査の受検を義務として求める。</li> <li>・外部精度管理台帳の作成を求める。</li> </ul> ※外部精度管理調査が存在しないなど、受検できない場



	力義務)。	合には、代替方法によることとする。
○適切な研修の実施	義務	義務として求める。
○検査施設の第三者認定	勸奨	高い技術に関しては検査施設の第三者認定を義務として求める。
	引き続き検討する。	以下の条件を全て満たすもののみを行う場合については不要とする。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 検査検体が病理検体でないこと、</li> <li>・ 単一の核酸配列を検査の対象としていること(ただし、シーケンシング法を除く。)、</li> </ul> 測定及び結果報告が一連の薬事承認された試薬、装置で構成されるシステムで実施されること。

## E. 今後の展望・課題

ゲノム医療TFでは、遺伝子関連検査の品質・精度を確保するため、「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティスガイドライン」の要求水準を目指す必要があるとの認識のもと、法令上の措置を含め具体的な方策等を検討・策定していく必要があると明示された。本ガイドラインは、遺伝子関連検査の精度保証のための検査の利用と実施における一般的原則とともに、実務上のガイドランスを提供するベストプラクティスについて記載している。一般的原則には、患者説明・同意取得、遺伝カウンセリング、情報管理、検体管理などが挙げられている。ベストプラクティスとして、①検査機関の質保証システム、②

技能試験：検査施設の質のモニタリング、③結果の報告の質、④検査施設要員の教育と訓練の基準の4つが挙げられている。

我が国の現状は、本ガイドラインの要求水準について、技術の進歩に呼応した遺伝子関連検査の体制・環境整備は十分な状況にない。本研究において、内部精度管理や外部精度管理調査の受検の状況、国際標準検査管理加算の取得状況から、実態が確認でき、また課題整理と今後取り組むべき方向性が明らかとなった。

本研究において、病院の機能別にみると、遺伝子関連検査の自らの実施率は、特定機能病院にて高かった(84.6%)。ゲノム医療をはじめとする高度な医療の遂行には、遺伝子関連検査の精度確保の重要性が改めて確認された。2016年度研究班報告に続き、検討会の取りまとめ案においても、高度な医療を提供する特定機能病院等においては、それぞれの提供する医療の内容を担保する高度な基準を満たすべきであり、検体検査の精度の確保に係る高度な基準についても、それぞれの承認要件にすることについて別途検討する必要がある、とされた。

遺伝子関連検査は、疾患の診断や治療方針を左右することから、品質・精度の確保はきわめて重要であり、少なくとも、内部・外部精度管理が必要である。病原核酸検査で内部・外部精度管理実施率が8割近くと高い。換言すれば、2割近くの施設で内部・外部精度管理が実施されていない。さらに、体細胞遺伝子検査、生殖細胞系列検査、染色体検査においては内部さらに外部精度管理の実施率は、それぞれ50.0-80.0、25.0-50.0%と低くなる傾向が見られた。その理由として、アンケート回答では、精度管理用の物質がない、予算がない、外部精度管理評価項目がないなどが挙げられている。これらの調査結果は、遺伝子関連検査・染色体検査の精度管理の重要性、精度管理の方法の理解と実践のための啓発とともに、人材育成など人的要因も重要であると考えられる。そこで、法的な規制における基準は重要となる。検討会では、研究班報告の提言のごとく、遺伝子関連検査・染色体検査を行う場合、その精度に係る責任者を配置すること、責任者には相応の経験と資質を求めることとなった。精度に係る責任者の配置を求めることは、現在利用可能な精度保証の方法の活用を推進することが期待される。

研究班報告では、高い技術に関しては検査施設の第三者認定を義務として求める、とした。一方、検討会では、遺伝子関連検査・染色体検査を行う医療機関、衛生検査所等全てからの申請を想定した体制になっていないことを鑑み、第三者認定の取得は、勸奨とするとされた。研究班報告では、外部精度管理調査の受

検を義務として求め、外部精度管理調査が存在しないなど、受検できない場合には、代替方法によることとする、とした。一方、検体検査の精度管理に関する検討会では、法令上の措置を含め具体的な方策を進めるには、その実効性を確保する準備が必要であり、現状に基づく基準として検討された。広域な外部精度管理調査の実施体制が整備されていないことを鑑み、検査精度の確認のため、代替方法として、施設間でのクロスチェックを努力義務とすることとなった。これらの拘束力のない基準は、日本版ベストプラクティスガイドラインが求める国際的な水準を目指すとされた当初の目標には達していない。

医療法等の改正を踏まえて、遺伝子関連検査の精度保証のためのベストプラクティスに関する体制・環境整備および検査実施施設における対応準備を速やかに進めることが望まれる。特に、ゲノム解析技術を対象とした ISO 15189 施設認定プログラムの構築に必要なガイダンスおよび審査基準を明確化し、それに基づく施設認定プログラムを構築する必要がある。その施設認定の運用は、ベストプラクティスにおける他のアプローチの環境整備が連動することが大切である。すなわち、外部精度管理調査（評価）または検査室間比較のプロバイダー機関の設置、実態をモニタリングするシステム、質保証の定期的評価と改善、スタンダードやコントロールの適切な利用の推進、精度管理を担う測定者や指導監督者の資質評価、人材育成は引き続き検討すべき重要な課題である。我が国で初めて医療機関を対象とした医療法等の改正を契機として、品質・精度の確保に向けて、必要な経済基盤、人的基盤、医療提供基盤における体制・環境整備が進められると期待される。

以上、本研究により、遺伝子関連検査・染色体検査における品質・精度を確保するために設けるべき具体的な規定が明確になった。本研究成果は、ゲノム解析技術を用いた検査実施施設の要件さらに第三者認定評価のしくみを設置する上での基本資料となることが期待される。