

令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）

「検体検査の精度の確保等に関する研究」

分担研究報告書

臨床検査振興協議会の取り組み：遺伝子関連検査の質保証

研究協力者 前川真人 浜松医科大学・臨床検査医学

研究要旨

遺伝子関連検査においても、他の検体検査と同様に、診療の重要な根拠となるため、過誤のない精確な結果が求められる。検体検査には分析前、分析、分析後という3つのプロセスがあり、全てのプロセスが質保証され適切に行われてこそ、検査の質が確保された結果が得られる。従って、遺伝子関連検査の質保証には、分析前プロセス、分析プロセス、分析後プロセスに大別し、それぞれのプロセスの分析的妥当性、内部精度管理、外部精度評価を適切に行うことが重要である。特に、遺伝子関連検査では、日常的に行わない微量で複雑な作業が組み合わさっていたり、結果の解釈にバイオインフォマティクスの知識や技能が必要であったりするため、測定系と質保証の体系を構築した上で行うことが必要である。そして、特に要注意で複雑な作業が組み合わさったプロセスでは、作業ごとに適切な条件を設定した標準作業書を作成して、それに則って検査を行うことが肝要である。

A.目的

臨床検査は、電子カルテに記載された客観的データの 94%、臨床的な決定に影響を与える割合が 60-70%、各種診療ガイドラインに記載されているうちの 37%、種々の疾患領域や増大するコンパニオン診断に関与している割合が 23%と、国際臨床化学連合のホームページに記されている。すなわち、臨床検査は診療にはなくてはならない強力な武器である。ゲノム検査のように、その検査をしなければ全くわからないこともある。ただし、それは精確な検査結果が活用され、一定の条件を備えた時に限定される。PMDA の医療安全情報にあるような医療過誤につながる検査ミスは問題外としても、検体検査の特性と限界を理解した上で利用することが重要である。

検体検査は基本的には、分析前プロセスとして検査依頼から始まり、検体採取、搬送、前処理などが行われ、分析プロセス、そして分析後プロセスで結果報告し解釈される。その際には基準値として基準範囲や臨床判断値がものさしとして使われる。すなわち、臨床検査には分析前、分析、分析後という3つのプロセスがあり、全てのプロセスが質保証され適切に行われてこそ、検査の質が確保された結果が得られる。

2018年12月1日に改正された医療法・臨床検査技師法で、医療機関において検体検査の質保証の確保が求められるようになり、遺伝子関連検査も同様に質保証の重要性が指摘されるに至った。一方では、法改正前からがんゲノム医療が一気に加速し、検査の質保証の重要性が改めて議論されるようになった。そこで、臨床検査振興協議会では医療政策委員会に「ゲノム検査に関する小委員会」が結成され、がんゲノム検査に関して品質・精度の確保に関する基本的考え方を発出した。そして、2020年度からは守備範囲を拡げ、「遺伝子関連検査に関する小委員会」としてがんゲノムに限定せず、遺伝子関連検査の質保証に関する考え方をまとめることとした。ただし、病原体核酸検査については、「感染症対策に関する小委員会」で検討されるため、それ以外の体細胞遺伝子検査と遺伝学的検査を対象を絞って検討することとした。

B. がん遺伝子パネル検査の質保証

先述したように我々は、「ゲノム検査に関する小委員会」で「がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方」(以下、「基本的考え方」)を作成し、第一版を2018年10月30日に発出した。その後、病理学会を含めた関連団体から頂戴した意見も参考にして第二版を2019年5月31日に発出した¹⁾。「基本的考え方」では、総論的な基本的原則と各論的な品質基準と品質保証の具体例について記述した。基本的原則は改正医療法やISO 15189を参考して作成した。

一般的な臨床検査では、分析前プロセスで、検査過誤の60-70%が生じていると報告されている²⁾。がん遺伝子パネル検査は工程数が多い複雑な検体検査であり、一般的な臨床検査と同様に分析前プロセスが最終的な結果に及ぼす影響を考慮する必要がある。そのためには臨床検査技師、病理医、臨床検査医の関与が望まれる。実質的に病理医は既に重要な役割を担っているため、臨床検査医もその特性を活かして、積極的に関与することが望まれる。特に、臨床検査技師は精度保証に、医師は精度保証と診断を担当すべきである。

がん遺伝子パネル検査は複数の複雑な工程からなっているが、基本的には他の検体検査と同様に分析前プロセス、分析プロセス、分析後プロセスに分けることができ、図1のように分類すると、次世代シーケンサー(NGS)による解析が分析プロセスとなり、他のNGSを使用した検査にも適用でき拡張性が高いと考えられる³⁾。分析前プロセスは本検査に使用する試料の準備(病理組織は必須、パネルによっては血液も必要)と核酸抽出、分析プロセスは得られた核酸から始まり、ライブラリを作製してNGSによる検査、分析後プロセスはNGSから得られた結果をコンピュータで解析するバイオインフォマティクスプロセスである。

各プロセスの作業はそれぞれ独立しており、それぞれの作業における代表的な指標として、分析前プロセスでは抽出された核酸の品質、分析プロセスではNGSから出されたFASTQファイルの情報(デプスやカバー率など)があり、分析後プロセスはアノテーションされてバイオインフォマティクスによって整理された遺伝子異常の種類やアレル頻度などがあげられる。これらの指標の分析的妥当性確認、内部精度管理、外部精度評価が各作業の質保証には重要である。分析的妥当性の確認(バリデーション)では使用する分析体系が分析的に妥当かどうかの品質基準を確認し、

内部精度管理では精度管理物質を定期的に測定して日常の分析の質を確保し、外部精度評価では技能試験に参加するなど、自施設での分析の質の確保と保証を行う。そして、全てのプロセスの質保証によって、最終的な結果報告と診断の適正化と質保証に繋げる。

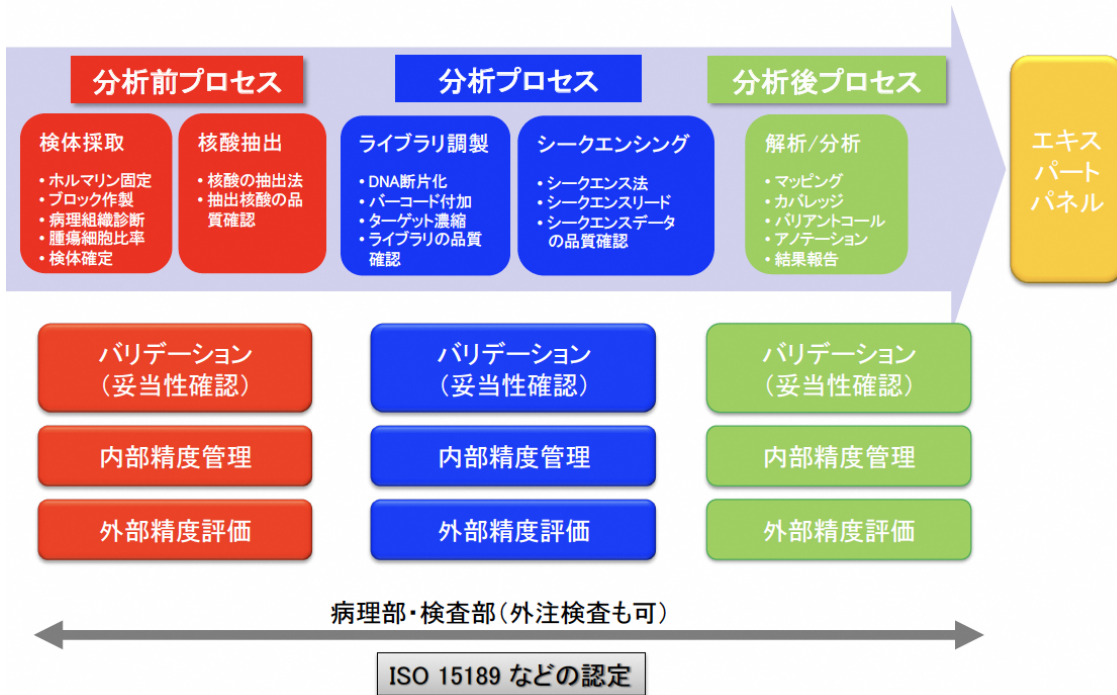


図1. がん遺伝子パネル検査のプロセスと精度保証¹⁾

C. 他の遺伝子関連検査の質保証

他の遺伝子関連検査についてもがん遺伝子パネル検査と同様に考えることができる。分析前プロセス、分析プロセス、分析後プロセスに分けて、それぞれのプロセスの分析的妥当性を確認してその検査を導入、日々の検査施設内での内部精度管理、外部精度評価で自施設の結果の是非を問う。これら一連の作業を行うことで検査の質保証を行う(図2)。なお、プロセスごとの精度保証ができない場合は、いくつかのプロセスをまとめて行うことも許容される。まずは各プロセスで使用する方法の特性を知り、それに応じた質保証の手法を講じるべきである。

さらに、表1に示した対象ごとに考える検査の流れを図3に示す。何を対象とした(疾患、目的)検査か、試料として何を使用するか、解析対象となる核酸は何か(DNA, RNA)、遺伝子解析法として何をを用いるか、結果を解釈して報告書作成をいかに行うかの分析の流れを工程別に分解し、それぞれの特性によって留意すべき課題を列挙し、それぞれの質保証を行うことが重要と考えられる。すなわち、疾患・対象で行われる検査をプロセスごとに分解して、図2に示したように分析的妥当性、内部精度管理、外部精度評価を行うよう整備することで、検査の質の確保に大きく近づくことができると考える。なお、プロセスごとに分解することで、各プロセスで使用される方法ごとに経費を計算することによって、保険適用する場合の診療報酬を、分解した方法などに要する経費を積算するこ

とによって推算することも可能となると考えられる。

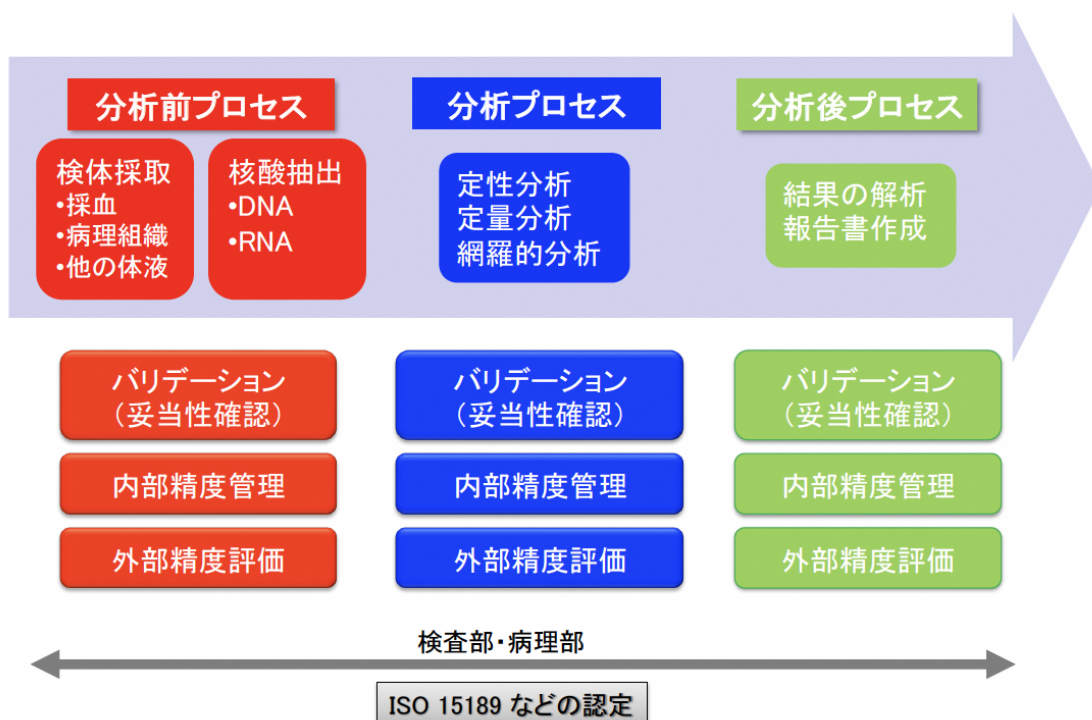


図2. 遺伝子関連検査のプロセスと精度保証

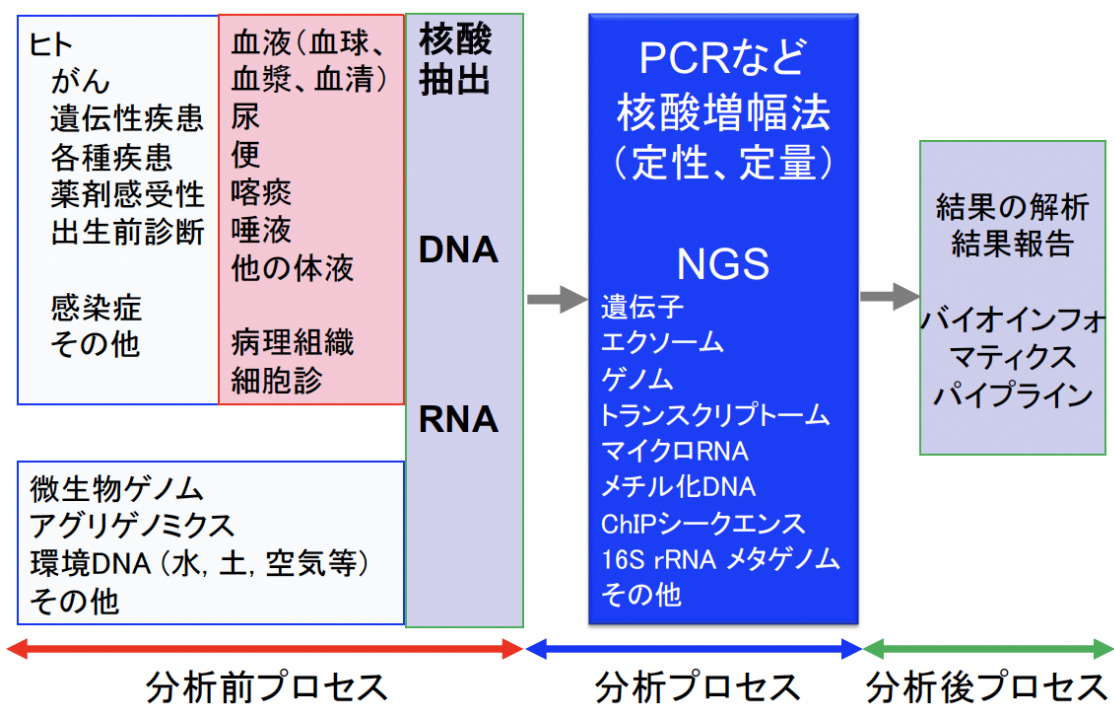


図3. 対象別に見た遺伝子関連検査のプロセス

表1. 質保証を要する遺伝子関連検査の具体例

1) 体細胞遺伝子検査

- がん組織の体細胞遺伝子検査
- 白血病など血液悪性腫瘍
- 固形がんのリキッドバイオプシー (ctDNA ; circulating tumor DNA)
- 各種疾患のリキッドバイオプシー (cfDNA ; cell free DNA)

2) 遺伝学的検査 (出生前診断を含む)

- 薬物代謝酵素の遺伝子検査 (PGx)
- 難病、遺伝性腫瘍、先天代謝異常症などの遺伝学的検査
- 無侵襲的出生前遺伝学的検査 (NIPT ; non-invasive prenatal testing)

3) 病原微生物の核酸検査

D. 結論

遺伝子関連検査の質保証には、分析前プロセス、分析プロセス、分析後プロセスに大別し、それぞれのプロセスの分析的妥当性、内部精度管理、外部精度評価を適切に行うことが重要である。そして、特に要注意で複雑な作業が組み合わさったプロセスでは、作業ごとに適切な条件を設定した標準作業書を作成して、それに則って検査を行うことが肝要である。

文献

- 1) 臨床検査振興協議会、医療政策委員会のゲノム検査に関する小委員会. がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方 (第 2.0 版). (2019 年 5 月)
http://www.jamt.or.jp/data/asset/docs/20190531_ver2.0.pdf (アクセス日: 2021.1.31)
- 2) Lippi G, Chance JJ, Church S, et al. Preanalytical quality improvement: from dream to reality. Clin Chem Lab Med 2011; 49(7): 1113-26.
- 3) 前川真人: がん遺伝子パネル検査の精度の確保に関する連携. 日本臨床検査医学会誌 (印刷中)