

令和4年度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）
「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保にかかる基準の明確化に関する研究
分担研究報告書

「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査の受検による精度への影響評価

研究協力者 糸賀 栄 かずさDNA研究所 遺伝子検査室長
研究協力者（責任者）宮地 勇人 新渡戸文化短期大学 教授・学長

研究要旨

（目的）「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査の受検による精度への影響（効果）評価について、本報告では、影響（効果）が大きい受検による継続的改善について注目した。受検による継続的改善とは、受検を起点として「Check」から始まる是正処置によりPDCAサイクルを回すことである。本報告では、外部精度管理調査の受検による継続的改善を全体的な調査と個々の施設に分け、全体的な調査からの継続的改善については(1)受検による効果を定量的に把握する方法を、個々の施設での継続的改善については(2)問題点を抽出できるような工夫、(3)受検施設へのフォローアップ体制、(4)継続的な実施、を外部精度管理調査の代表団体3例のサンプリング調査を踏まえて外部精度管理調査の主催者への要望としてまとめることを目的とした。加えて、外部団体による外部精度管理調査での項目が無い場合の(5)代替アプローチの実施と、制度による強制力の点から(6)第三者認定プログラムの利用についても考察した。

（方法）外部精度管理調査の実例としては、遺伝子関連検査の3分野（病原体核酸検査、体細胞遺伝子検査、遺伝学的検査）について、外部精度管理調査の主催組織別（メーカー、学会、国際的大規模調査プログラム）に選んだ以下の3団体である。①PCR感染症検査研究会（ロシュ・ダイアグノスティックス社）マイコバクテリウムコントロールサーベイ、②日本医療検査科学会 白血病関連遺伝子検査の外部精度管理調査、③米国病理医協会（College of American Pathologists, CAP）サーベイ（技能試験）Germline NGS、以下の①②③はそれぞれ該当する団体の内容を示す。参加施設の成績について報告論文やCAPサーベイ報告書の集計に基づき示した。加えて、定量的な把握の具体的な事例として体細胞遺伝子検査での偽陽性発生率を提示する試みを記載した。併せて、受検施設の視点から外部精度管理調査の代替アプローチとISO15189認定プログラムについても調査した。

（結果）I. 全体的な調査からの継続的改善

(1) 受検による効果を定量的に把握する方法：定量的な指標の実例としては、①定性法の正解率（正答率）、②定量法の施設間CV（%）、③網羅的解析法の総合判定率を示した。何れの調査においても、経年的な改善効果が確認され、外部精度管理調査の実施と継続的参加の意義が確認された。しかしながら、遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査は定性・定量検査などの検査方法や実施規模の違いにより多岐にわたっており、一律ゴールドスタンダード的な定量的に把握する方法を提示することは困難である。そのため、外部精度管理調査の主催者は、受検による精度の影響を定量的に把握できる指標をその分野の特徴に応じて設定し、現状分析し施設間差の是正など今後の改善につなげることが重要である。

その他、偽陽性発生率についても示した。ヒト試料による外部精度管理調査の実施の困難な点を解決する目的で、産業技術総合研究所が開発した標準物質（がん遺伝子バリエーションEGFR エクソン20挿入）を検査施設に配布し、検査室の能力評価とそれに基づく、診断、治療への影響を把握する上でデータを取得し、その有用性を確認した。

II. 個々の施設での継続的改善

(2) 問題点を抽出できるような工夫：①試料は中濃度域に加え検出感度付近の低濃度試料を用意した。3菌種の試料を用いて測定法の特異性も検証した。②検出感度付近から4～5logの濃度域で試料を作製しLog Reductionで比較が出来るようにした。③検出が容易な一塩基置換に判読の難しい配列も一部加えていた。各プログラム共にregulatoryとeducationalの2つを用意し、日常の検査状況の把握から困難事例までを含めて、不適合（問題点）を見出すための工夫をしていた。

(3) 受検施設へのフォローアップ体制：①再度のフォローアップサーベイや学術担当者が現地で直接指導するライティングドクターを実施していた。②国際標準化の状況に合わせた個別の報告対応を行った。③詳細な総括報告書を提示していた。各主催団体が特性に応じたやり方を実施していた。

(4)継続的な実施：①濃度域と菌種を変えていた。②濃度域や培養細胞の種類を変えていた。③200 遺伝子の入れ替え、遺伝子内の領域を変えて、困難配列も種類を変えて一部加えていた。各主催団体は、一部傾向を変えながら継続的に参加することにより、その分野全体を調べられるようにしていた。

(5)代替アプローチの実施：代替アプローチを実施する場合においても継続的な質改善のためには、外部精度管理調査の主催者への要望である(2)～(4)と同様の工夫やアイデアが必要である。

(6)第三者認定プログラムの利用：ISO 15189 認定プログラムでは、全ての認定項目に対して外部精度管理調査への参加とそれに伴う是正処置を確実に行うことが求められる。そのため、受検施設での適切な是正処置の確実な実施には、ISO 15189 認定プログラムの利用が有効である。

(結論) 外部精度管理調査の主催者は、定量的に把握する方法を用いて、その外部精度管理調査を全体的に現状分析し施設間差の是正など今後の改善につなげる。具体的は定量的な指標については、各主催団体の特性やその分野の特徴に応じて設定する。

個々の施設において影響力の大きい効果的な外部精度管理調査が実施されるためには、外部精度管理調査の主催者は、是正処置による継続的改善(PDCA サイクル)の起点となるように問題点を抽出できるような工夫をし、施設での是正処置に何らかの形でフォローアップする体制を取り、継続的な実施により対象分野全体を見られるようにする。同様のことが、個々の施設で代替アプローチを実施する場合においても考慮する必要がある。その際は、施設において精度の確保に係る責任者が果たすべき役割は大きい。これらを確実に実施するには、外部精度管理調査とその是正処置を重視して、確実な実施が求められる ISO 15189 認定プログラムの利用が有効である。

A. 目的(研究目的)

外部精度管理調査において良好な結果が得られた施設は、日々の精度管理が適切に行われ優れた精度を達成できている施設であり、今後の対応としては現状維持となる。一方、不適合の見られた施設では、何らかの問題があり是正が必要である。しかしながら、その問題点を原因分析し適切な是正処置を行い、それを維持管理することができたならば、その受検による影響(効果)はとても大きいものとなる(図 1)。

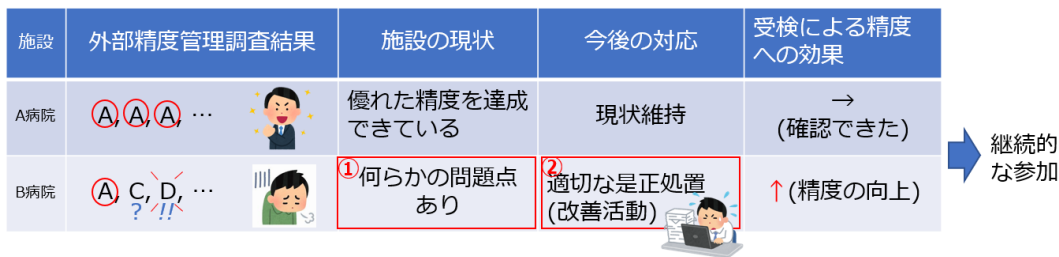


図 1 効果的な外部精度管理調査のイメージ図

外部精度管理調査の受検による問題点・不適合の発見(Check)を PDCA サイクルの起点とし原因分析して是正処置を考え(Act)て、是正処置実施のためマニュアル、手順書等の整備を行い(Plan)、要員へ周知、教育して是正処置の実行する(Do)。2 巡目として期間においてその是正処置の有効性の確認し、さらなる継続的改善に繋げる(図 2)。

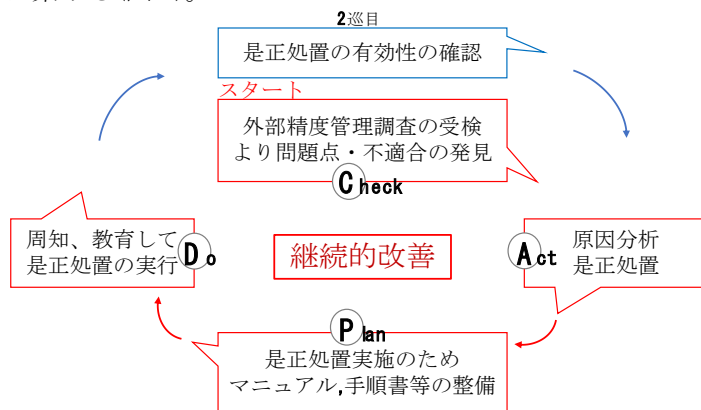


図 2 外部精度管理調査による精度の継続的改善

そこで、受検により最もその影響が大きい場合としては、何らかの問題点が見つけれ、それに対して適切な是正処置が行なわれたときであると考え、本報告では、外部精度管理調査の受検を起点とした是正処置による継続的改善に注目して、その実施のために必要な要件を外部精度管理調査の全体と個々の施設から考察することを目的とした。

具体的な検討内容としては、I. 全体的な調査からの継続的改善としては(1)定量的に把握する方法について、II. 個々の施設での継続的改善としては(2)問題点を抽出できるような工夫、(3)受検施設へのフォローアップ体制、(4)継続的な参加について外部精度管理調査の体表例からのサンプリング調査を踏まえて考察した。加えて、外部団体による外部精度管理調査での項目が無い場合の(5)代替アプローチの実施と、制度による強制力の点から(6)第三者認定プログラムの利用についても考察した。

B. 方法・調査

1. サンプリング調査の対象としたコントロールサーベイの概要

サンプリング調査の主催団体として 3 つのコントロールサーベイを選び、受検者側として代替アプローチの実施と第三者認定システムの利用についても調査した。本報告書の外部精度管理を表す用語として、具体的な調査については「コントロールサーベイもしくはサーベイ」を用いた。3 つのコントロールサーベイとしては、遺伝子関連検査の 3 分野(病原体核酸検査、体細胞遺伝子検査、遺伝学的検査)から主催組織別(メーカー、学会、国際的大規模調査プログラム)に以下の 3 団体を選び、その概要を表 1 に示した。

表1 サンプル調査したコントロールサーベイの概要

| 名称 | 抗酸菌群PCR検査 「マイコバクテリウムコントロールサーベイ」 | 白血病関連遺伝子検査 | NGS法での網羅的解析 (遺伝子パネル,エクソーム,全ゲノム) |
|---------------|--|---|------------------------------------|
| 主催団体 | PCR感染症検査研究会 | 日本医療検査科学会 | CAPサーベイ NGS版 |
| 組織分類 | メーカー | 学会 | 国際的大規模調査プログラム ISO/IEC17043認定機関 |
| 遺伝子関連 検査分類 | 病原体核酸検査 | 体細胞遺伝子検査 | 遺伝学的検査 |
| 検査法の種 類 | 定性検査 | 定量検査 | 網羅的解析(定性検査) |
| 参加施設数 | 約300施設(国内) | 約30施設(国内) | 約200施設(国際) |
| 項目 | 結核菌群、 <i>M. avium</i> 、 <i>M. intracellulare</i> | Major <i>BCR-ABL1</i> , minor <i>BCR-ABL1</i> , <i>PML-RARA</i> , <i>WT1</i> mRNA定量検査 | 200遺伝子(入れ替えあり) |
| 試料 | 滅菌0.2% BSA生理食塩水溶液で溶解した標準菌株 | 培養細胞の凍結乾燥品 | DNA(標準ゲノム) |
| 実施回数 | 1999年から年1回実施 | 2002年から合計5回実施 | 2015年から年2回実施 |
| 費用 | 約2,000円 | 無料だが有料化を検討 | 約50万円 |

①病原体核酸検査/メーカーサーベイの例

PCR 感染症検査研究会 (ロシュ・ダイアグノスティックス社) マイコバクテリウムコントロールサーベイ¹⁾(以下、マイコサーベイ)

マイコサーベイはロシュ・ダイアグノスティックス社のメーカーサーベイとして同社製キットを使用する施設の精度保証、妥当性の確認を目的として1999年からコントロールサーベイを開始し、現在は同社支援のもとPCR感染症検査研究会が年1回開催し2022年で24回を迎えている。同研究会は、病原体核酸検査の具体的な技術・学術知識の習得、実際の検査室の現状・運用・問題点などを深く追求し、参加者全員で「直接的に意見交換できる場」の提供を目的とする非営利団体である²⁾。参加施設数は年々増加しており、検査法の自動化により正解率が向上している。充実したフォローアップサーベイを実施していることもあり、本活動を通じて内部コントロールの実施や3000G遠心器の導入が進み、正しい遺伝子検査手技の啓蒙・普及に繋がっている。

②体細胞遺伝子検査/学会の例

日本医療検査科学会 遺伝子・プロテオミクス技術委員会 白血病関連遺伝子検査ワーキンググループの外部精度管理調査³⁾(以下、*BCR-ABL*サーベイ)

日本医療検査科学会(旧日本臨床検査自動化学会)の遺伝子・プロテオミクス技術委員会(以下、本委員会)では、2002年より白血病関連遺伝子検査の外部精度評価を白血病培養細胞の凍結乾燥試料を用いて同検査の施設間差の現状把握とその是正に向けて合計5回実施してきた。白血病培養細胞の凍結乾燥品はRNA解析用試料として安定性に優れ、実際の血液サンプルの様にRNA抽出過程から調べることができることから、WHOの一次標準物質としても利用されており実用性が高い。

本委員会でのこれまでの白血病関連遺伝子検査の外部精度評価の試みより以下の結論を得ている。

- ・外部精度評価の試料として培養細胞の凍結乾燥品が有用であることを実証した。
- ・培養細胞の凍結乾燥試料は培養細胞の種類(Kasumi-1, THP-1, KOCL-48など)を変えることにより、多種類で低頻度の融合遺伝子に対応した試料を比較的容易に作製することができる。今後は標準化の進んでいない測定項目の標準物質としても利用可能である。
- ・白血病関連遺伝子検査においても標準化の進んだISキット・IVDキットにおいては、臨床化学検査のようにSDI評価が可能である。Log Reductionでの比較は補正方法の異なるLDTを含めた評価に利用できる。
- ・白血病関連遺伝子検査では多くの施設でLDTを使用しているが、このような外部精度評価を通じてIS・IVDキットとの違いを正確に把握しておくことが重要である。
- ・検出感度付近の施設間差が大きく、その原因究明が今後の課題である。それを調べるための製品も市販されている。
- ・今後もこのような外部精度評価の国内での永続的な実施が必要である。

③ 遺伝学的検査/国際的大規模外部精度評価プログラムの例

米国病理医協会(College of American Pathologists, CAP) サーベイ(技能試験)の Germline NGS (以下、CAP サーベイ NGS)

CAP は、1946年に設立され、品質マネジメントシステムツールの提供、検査室認証及び教育等を主な業務としている。CAP は臨床検査成績評価プログラム(CAP サーベイ)及び臨床検査室認定プログラム(LAP: Laboratory Accreditation Program)を実施している。CAP サーベイは、CAPにより毎年実施されている世界最大規模の国際的な精度管理、つまり臨床検査室間比較プログラムである。CAP サーベイでは遺伝子関連検査においても多くの項目を提供しており、表2に生殖細胞系列遺伝子検査の一覧を示した。特に「Next-Generation Sequencing」については2022年より4項目を追加するなど今後に向けて重視していることが伺える(表3)。本報告では生殖細胞系列関連のNGS解析「NGS」について調査する。

表2 CAP サーベイにおける生殖細胞系列遺伝子検査の一覧

| サーベイプログラム名 | 概要 | 対象検査法 | 対象遺伝子 |
|-----------------------------|---|----------------------------|--|
| BRCA: BRCA1/2 | BRCA1/2のバリエーションを検出・解釈し報告 | ・サンガー法 ・NGS 他 | BRCA1, BRCA2 |
| MGL: 分子遺伝学検査 (1~5) | 遺伝病関連のバリエーションを検出・解釈し報告 | ・サンガー法 ・NGS 他 | CFTR, DMD, FXN, HTT, DMPK, SMN1-2, ATXN1-3, CACNA1A, ATXN7, F5, FMR1, HFE, MTHFR, F2, SERPINE1, BRCA1/2, GJB2, RET, BLM, ASPA, ELP1, FANCC, GBA, G6PC, MCOLN1, SMPD1, HEXA |
| PGX: 薬理ゲノム学検査 (1~3) | 薬剤代謝関連のバリエーションを検出・解釈し報告 | ・サンガー法 ・NGS 他 | CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F2, SLC01B1, VKORC1, IL28B, COMT, CPRM1, DPYD, NUDT15, TPMT, UGT1A1 |
| ICSP: 遺伝性腫瘍遺伝子パネル検査 | 遺伝性がんに関連する生殖細胞列バリエーションを検出し報告 | ・遺伝子パネル ・エクソーム ・全ゲノム | APC, ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, CHEK2, MLH1, MSH2, MSH6, PALB2, PMS2 |
| NGS: 生殖細胞系列関連NGS検査 | 1つ遺伝子に対し指定された部位/領域におけるバリエーションを表記し報告 (200遺伝子) | ・遺伝子パネル ・エクソーム ・全ゲノム | 200遺伝子の入れ替え |
| NGSE: 未診断疾患関連NGS検査 | in silicoにて実施。未診断疾患対象者の生殖細胞列バリエーションを特定する能力を評価 | ・エクソーム | - |
| NGSET: 未診断疾患関連NGS検査 (トリオ解析) | in silicoにて実施。トリオ解析手法を用いて、未診断疾患対象者の生殖細胞列バリエーションを特定する能力を評価 | ・エクソーム | - |

表3 CAP サーベイにおける Next-Generation Sequencing 項目の一覧

| 試料 | Somatic | Germline |
|----------------|--|--|
| DNA | NGSST 固形腫瘍 | NGS 200遺伝子 ・遺伝子パネル ・エクソーム ・全ゲノム |
| | NGSHM 造血器腫瘍 | |
| | CNVST※ コピー数多型(固形腫瘍) | |
| | TMB※ 腫瘍遺伝子変異量 | |
| FASTQ/BAM/ファイル | NGSBV 体細胞遺伝子 NGSB1 固形腫瘍 NGSB3※ 造血器腫瘍 | NGSE 未診断エクソーム NGSET※ 未診断エクソーム (トリオ解析) |

※2022年から開始

2. 遺伝子関連・染色体検査のための ISO 15189 認定の経緯

臨床検査室の第三者認定とは、臨床検査を実施する臨床検査室の技術能力について客観性と信頼性の証とする手段である。遺伝子関連検査を実施する検査室の第三者認定の設置には、「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)」の求める国際水準を目指す上で環境・体制の整備が必要となることが示されている。わが国では、国際規格 ISO 15189 (臨床検査室—品質と能力に関する)

る要求事項)に基づき、日本臨床検査標準協議会(JCCLS)と日本適合性認定協会(JAB)の共同での施設認定プログラムが運用されている。我が国で運用されている ISO 15189 施設認定プログラムは、保険診療収載項目(薬事承認検査での実施)のみを認定対象とし、検査室で独自開発の遺伝子関連検査に対しては行われていない。

そこで、保険診療未収載、特に LDT(laboratory developed tests)を対象とした ISO 15189 施設認定プログラム設置が必要であり、JCCLS より「遺伝子関連検査のための ISO 15189 ガイダンス文書」が作成された。このガイダンス文書は、ISO 15189: 2012 の各要求事項について、遺伝子関連検査に特化した関連ガイドラインや学術文献を参照し、その内容を原則改変せず記載し作成された。内容としては、NGS など遺伝子関連検査に関して、要員の資質、妥当性確認と検証、内部精度管理の手法、精度管理物質の利用、外部精度管理評価(検査室間比較)、患者検体や個人ゲノム情報の取り扱いなどが記載されている。

JAB 側の動きとしては、遺伝子関連検査の ISO15189 認定プログラムに対するパイロット審査が 2019 年 5~6 月に CAP 認定を取得している施設を対象に行われている。上記のガイダンス文書とパイロット審査を踏まえて審査基準となる「認定の補足要求事項-臨床検査室-(JAB RM300:2019 第 4 版)が発行された。それに合わせて、2019 年 10 月 15 日より NGS を含めて遺伝子関連検査の ISO 15189 認定の申請受付を開始している。認定申請項目については、同年 12 月 9 日に「臨床検査室の認定範囲分類(JAB RM205:2019 第 8 版)」を改訂し遺伝子関連・染色体検査が追加となり、RM300 については第 5 版へ改定になっている。

C. 結果(研究調査結果と考察)

I. 「全体的な調査による継続的改善」

(1)定量的に把握する方法

定量的に把握する方法の実際の例をサンプリング調査したコントロールサーベイごとに示した。

①マイコサーベイ...定性法における正解率(正答率)

マイコサーベイの正解率の推移を第 1 回(1999 年)から第 10 回(2008 年)の間で表 4 に示した。本サーベイの正解率はいずれも 90%以上の高い評価となっているが、いずれの回においても偽陽性および偽陰性と報告する施設が数施設存在した。それらの施設に対しては原因解明のため続いてフォローアップサーベイとして新たに試料を送付して再度サーベイを実施している。それで不適合に再現が見られた施設に対しては手技や環境についての確認作業をインタビュー調査し不適合の要因を特定し、再々のサーベイ試料測定を行う。加えて、必要に応じてメーカーのトレーナーによる現地トレーニング(フライングドクター)を行っている。最終的にはすべての施設で正解を得られている。

表 4 定量的指標による評価：定性法の正解率(正答率)の例

a) Micro Well Plate法(用手法)

| | 陽性試料 | | | 陰性試料 |
|--------|-------|-------|-------|--------|
| | 1 | 2 | 3 | |
| 第 1 回 | 94.1% | 97.6% | — | 100% |
| 第 2 回 | 98.9% | 98.9% | 98.9% | 97.8% |
| 第 3 回 | 100% | 100% | 98.5% | 95.6% |
| 第 4 回 | 95.2% | 98.4% | 98.4% | 98.4% |
| 第 5 回 | 90.7% | 100% | — | 100% |
| 第 6 回 | 100% | 100% | 100% | 100% |
| 第 7 回 | 97.9% | 97.9% | 100% | 100% |
| 第 8 回 | 94.5% | 100% | 97.4% | 97.4% |
| 第 9 回 | 97.2% | 100% | 100% | 100% |
| 第 10 回 | 97.2% | 97.2% | 97.2% | 100.0% |

b) COBAS AMPICORを用いる方法

| | 陽性試料 | | | 陰性試料 |
|--------|-------|-------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | |
| 第 1 回 | 93.5% | 98.4% | — | 100% |
| 第 2 回 | 98.3% | 100% | 100% | 96% |
| 第 3 回 | 100% | 100% | 100% | 99.6% |
| 第 4 回 | 92.3% | 98.0% | 99.7% | 99.7% |
| 第 5 回 | 96.1% | 100% | — | 99.7% |
| 第 6 回 | 98.7% | 99.4% | 99.7% | 100% |
| 第 7 回 | 98.4% | 99.4% | 98.7% | 100% |
| 第 8 回 | 99.0% | 100% | 99.3% | 99.3% |
| 第 9 回 | 100% | 100% | 100% | 99.3% |
| 第 10 回 | 96.2% | 98.6% | 99.0% | 99.7% |

c) コバスTaqMan48を用いる方法

| | 陽性試料 | | | 陰性試料 |
|--------|------|------|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | |
| 第 8 回 | 100% | 100% | 100% | 100% |
| 第 9 回 | 100% | 100% | 100% | 100% |
| 第 10 回 | 100% | 100% | 100% | 100% |

CV(%)

第2回(2007年)では内在性コントロール遺伝子の種類の違いやそれを用いた補正の違いにより報告値が大きく異なっているため外部精度管理調査全体としての比較が困難であった。分子標的治療薬の進んだ Major *BCR-ABL* mRNA 定量値は国際的な標準化が進んでおり国際標準値で報告することが推奨されている。更に、2010年にWHOが一次標準物質を作製し、それに基づく二次標準物質や標準化キットが発売されている。わが国においても標準化キットが2016年より発売され、LDTを使用していた時に比べて施設間差が半減し、それが維持されていた(図3)。このような標準化に伴う影響は外部精度管理調査より把握することができる。国際標準化による効果判定には外部精度管理調査が必須である。

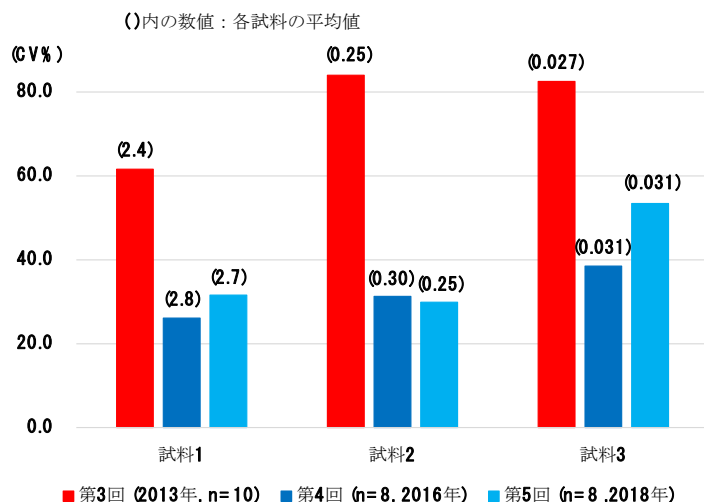


図3 定量的指標による評価：定量法の施設間 CV(%)の例 (Major *BCR-ABL* mRNA 定量)

③CAP サーベイ NGS...網羅的解析法は総合評価の割合

CAP サーベイ NGS は、NGS 法による生殖細胞系遺伝子検査の評価を目的に2015年より実施されている。全ゲノム、エクソーム、遺伝子パネル検査で参加することが出来る。200 遺伝子が毎回到り1部入れ替えとなり、1 遺伝子に対して数塩基の領域が指定されその領域に存在するバリエントを報告する。リファレンス配列と異なるバリエントが存在しない場合もある。

指定領域にバリエントが認められ報告したバリエントが正しく表記されている場合は「Acceptable」となり、Acceptable バリエント数が報告バリエント数の80%以上のとき評価は「Good」となる。バリエント表記については、大文字と小文字の区別や「.」と「,」の区別といったスペルミスのような記載の間違いまで厳密に判定されるため、80%と緩い評価となっている。指定領域がリファレンス配列と同じでバリエントが認められない場合はバリエント検出せずとなり、特異度で評価する。特異度は、真陰性/(真陰性+擬陽性)×100 で95%以上が「Good」評価となる。バリエントが存在するのに検出せずと報告(偽陰性)やバリエントが存在しないのにバリエントを記載した場合(偽陽性)の評価となるため95%と厳しい評価となっている。この2つの評価がいずれも「Good」の場合に総合評価が「Good」となる。

表5は最近3年間の総合評価「Good」の割合の推移を示したものである。「Good」の割合は向上傾向にある。サーベイは年2回実施され、最終的に各施設からの結果を集計した総括報告書が総ページ数50~70ページを超える分量で公表される。報告されたバリエントで施設により違いが多かったものについては、詳細な解説がなされている。短鎖型のNGS法で報告ミスが多いのは、GCリッチ領域、ホモポリマー領域、偽遺伝子が存在する場合、2つのバリエントが隣接して存在する場合(マルチバリエント)、HGVS表記の3'ルールに従う、リファレンス配列(hg19とhg38)に起因する問題などである⁴⁾。評価には加えられないが、フォトサーベイのようにIGV ([Integrative Genomics Viewer](#))の画像を教育的効果を目的に2020年より出題されており実施されており、継続的な参加より実力を上げることができる。総括報告書は、次の実施の後に公表されるため、同じ間違いを2回繰り返してしまう傾向がある。

表 5 定量的指標による評価：CAP サーベイ NGS における総合評価「Good」の割合の推移

| 実施年 | 2020 | | 2021 | | 2022 | |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 項目名 | NGS-A | NGS-B | NGS-A | NGS-B | NGS-A | NGS-B |
| 割合(%) | 90 | 92 | 89 | 89 | 94 | 94 |
| (Goodの施設数/全施設数) | (140/156) | (133/145) | (139/156) | (132/149) | (157/168) | (158/168) |

評価基準

| | | | |
|---|------|------|-------------------------------|
| Correct Variant Assessment (Acceptableバリエーション数/報告バリエーション数)X100 | ≥ 80 | Good | Overall Evaluation Good |
| Specificity (真陰性/(真陰性+擬陽性)X100) | ≥ 95 | Good | |

④その他：偽陽性発生率

産業技術総合研究所が開発中の標準物質（がん遺伝子バリエーション）を検査施設に配布し、検査室の能力評価とそれに基づく、診断、治療への影響を把握するとともに、検査精度の改善とその効果に関してデータを取得することとした。外部精度管理調査の実施ならびに現地実技試験の実施のためには、「遺伝子関連・染色体検査」に用いられる検査方法に応じた対応が必要であり、理想的にはヒト試料を用いることが求められるが、検査対象となる疾患毎の試料の整備や、ゲノム検査等、個人符号情報に該当する結果が得られる手法に用いる試料の整備など、量的あるいは倫理的な課題が認識されている。そこで本研究では、齧歯類の培養株細胞(CHO 細胞)に、ヒト遺伝子を導入することで、外部精度管理調査や第三者認定の現地実技試験に用いる試料を作製し、このうち外部精度管理調査を、小規模に実施し、精度への影響を第三者にもわかるように定量的に把握する方法として用いることができるかを調べた。外部精度管理調査において、EGFR 阻害剤の治療選択の指標として広く用いられているコバス EGFR 変異検出キット v2.0 における Exon20 挿入変異の偽陽性結果に焦点を当てた。偽陽性発生率の確認を目的として設定し、調査を計画・実施した。結果提出のあった 5 機関すべてから提出された結果は、ポジティブコントロール、ネガティブコントロールともに、”Invalid”（測定不能）であった。このうち 1 機関は、施設内手順の「EGFR 遺伝子変異解析 v2.0 検査で Exon20 Ins が検出された場合、追加解析を実施」との内容に従いシーケンシングベースのジェノタイピングによる確認を、ボランティアに実施し、結果が提供された。検査結果がいずれも”Invalid”になった結果について、CHO 細胞を使ったことにより、内部コントロールが検出系に含まれていなかったことが原因であると推察された。文献調査の結果、EGFR のエクソン 28 が内部コントロールであることが判明した。EGFR のエクソン 28 を含む DNA 断片を配付できる量で調製するため、遺伝子合成ならびに検討用プライマーの合成を行い、完成次第、今回の外部精度管理調査に参加した機関に再度協力を依頼し、結果が得られることを確認する予定である。外部精度管理調査にて、Exon20 Ins の偽陽性を早期に把握することが出来れば、EGFR 阻害剤の抵抗性の指標として治療薬選択の判断に影響する検査結果を回避または対処することが可能となる。

今回の外部精度管理調査においては、検出対象遺伝子を含む CHO 細胞が試料として利用可能であることが実証された。さらに、内部コントロールが必要であったことが明らかになったことから、評価する検査手法毎に、系をデザイン、あるいは既存の系が利用可能であるかどうかを確認する必要があることが示唆された。

従来、特に第三者認定における現地実技審査のためのサンプルには、ヒトゲノム由来 (GIAB:GM24385、細胞株ブレンド) のサンプルが利用されてきた。広範な測定の参照物質として用いるためには、計画する外部精度管理調査に合わせて測定に適切な被験者サンプルや、細胞株を選択できるような、多様なサンプルや細胞株を、あらかじめ揃えておく必要が生じる。対象となる疾患が希少疾患である場合や、希な変異、変異の組み合わせである場合には、事実上入手困難なサンプルもあることが課題である。また、ネガティブコントロールとして Wild type 細胞株を調製したとしても、潜在的に有する変異や継代中に生じる変異を完全に抑えることは困難であることから、偽陽性判断の基準として採用するためには、解決すべき課題が多く存在すると考えられる。これに加えて解析結果として、ゲノム情報など個人識別符号情報、さらには健康に関わる要配慮個人情報 が得られてしまう可能性があることも考慮する必要がある。

本研究では、ヒト細胞ではなく、ベースとして齧歯類の細胞株(CHO)を使用している。この場合、今回明らかになったように、内部コントロールを含む測定方法やゲノムワイドの解析手法による測定の参照物質として用いる場合には特段の配慮が必要である。しかしながら、MAC により自由にデザインしたヒト遺伝子配列を導入することができるため、原理的には文献で報告されたあらゆる遺伝性疾患や、変異の配列を揃えていくことが可能である。予めデザインした人工遺伝子を導入していることから、原理的な正解配列が把握できていること、配列情報の値付けに高い Depth のシーケンスなどは不要で、比較的安価に値付けを実施することが可能である。また、安定形質転換体を樹立しているため、細胞を培養した後、市販血液サンプルにスパイクイン

することや、DNAの抽出、さらにはCell Block ArrayとよばれるFFPEサンプル等を作製することが可能である。従って、臨床検査室が受入可能な、さまざまな形状の検体として外部精度管理調査や現地実技試験に利用するため提供することが可能である。今回の研究で使用した齧歯類の細胞をベースとした参照物質は、これらの点での優位性があると考えられる。

今後、現在使われている検査手法における、ターゲット遺伝子、コントロール遺伝子を詳しく調査することによって、外部精度管理調査ならびに現地実技試験に用いることができる試料が開発可能であることは、今回の研究からも示されたと考えられる。一旦、このような系が構築されれば、必要な試料を、患者、被験者試料を入手することなく、細胞培養やDNA抽出により生産することが可能になる。外部精度管理調査の実施、受検が、精度にどのように影響するのかについて、第三者にもわかるように定量的に把握する方法として確立するため、生産した試料の利用可能性を示した本研究は、その第一歩になったと考えられる。

定量的な指標の実例としては、①定性法の正解率(正答率)、②定量法の施設間CV(%), ③網羅的解析法の総合判定率、その他として偽陽性発生率を示した。何れの調査においても、経年的な改善効果が確認され、外部精度管理調査の実施と継続的参加の意義が確認された。しかしながら、遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査は定性・定量検査などの検査方法や実施規模の違いにより多岐にわたっており、一律ゴールドスタンダード的な定量的に把握する方法を提示することは困難である。そのため、外部精度管理調査の主催者は、受検による精度の影響を定量的に把握できる指標をその分野の特徴に応じて設定し、現状分析し施設間差の是正など今後の改善につなげることが重要である。

II. 「個々の施設での継続的改善」

(2)問題点(不適合)の抽出

外部精度管理調査の実施にあたっては、検出容易な試料だけは無く、問題点が見つかるような工夫が必要である。不適合を見つけ出すためには、明確な判定基準の設定や適切な試料の作製が必要であり、外部精度管理調査の主催者はその点を十分に配慮する必要がある。以下に実例を示す。

①マイコサーベイ(定性検査の例)

試料の作製においては中濃度域が確実に検出できることを確認するとともに、検出感度付近の低濃度試料を用意し各施設の検出操作の妥当性を検証した。その際は対象とした方法・機器のすべてについて事前に検出できるかの検証を行った。加えて、3菌種の試料を用いて測定法の特異性も検証している。

②BCR-ABLサーベイ(定量検査の例)

培養細胞の凍結乾燥試料を用いてRNA抽出工程から調べるとともにcDNA試料も用いて各工程での誤差要因を解析した。BCR-ABL mRNA 定量検査においては優れた分子標的治療薬の効果判定のため国際標準化が進み、その途上に応じた外部精度管理を実施した。検出感度付近から測定レンジを広くとり報告形式によらずに評価できるようにLog Reductionで比較できる試料(4log~5log)とした。検出感度付近の試料を用いたことにより、改めて検出感度付近で施設間差が大きいことを確認し、更なる検証として正確なLOD, LOQ算出法の試みも始めている。標準化の進んだISキット・IVDキットにおいては、臨床化学検査のようにSDI評価が可能であることを示した。

③CAPサーベイNGS(網羅的解析)

指定されるバリエーションの多くは一塩基置換(SNV)のヘテロまたはホモ(X染色体で男性はヘミ)接合体、もしくはリファレンス配列と同じ場合の「検出せず」であるが、SNV以外に重複や欠失も少数であるが指定され、さらには判読の難しい配列(GCリッチ領域、ホモポリマー領域、偽遺伝子が存在する場合など)も一部加えていた。NGS検査で頻度の高いエラーとしては、GCリッチ領域、ホモポリマー領域、相同領域に存在(偽遺伝子)、正しいHGVS表記に使用(複合バリエーション、挿入より重複が優先、3'ルール)、遺伝子転写産物のNM番号やバージョンによる違い、その他、検査外のエラーとして検体の取り間違い、報告時の転記ミス挙げている⁴⁾。あえて、間違いが起り易いバリエーションも加え教育的な注意喚起を行うことが重要である。

以上実例からの調査をまとめると、コントロールサーベイの試料の選択では、2つの異なる意図を考慮に入れる必要がある。1つは、日常の診断状況を反映し、最も一般的な異常を含む試料を使用する。もう1つは、検出が困難なケースやサンプル特性が許容範囲内の境界付近にあるケースを用いることで、検査法のパフォーマンスと結果の解釈における潜在的な弱点を明らかにする可能性がある⁵⁾。

(3)受検施設へのフォローアップ体制

サーベイ主催者はその時点で最も専門的知識を有していることが望ましく、サーベイ主催者による不適合施設へのフォローアップや助言は精度の改善に向けてより大きな効果がもたせることが予想される。その際は主催団体の特性に応じたやり方で実施規模に応じたフォローアップ体制をとることが望まれる。以下にその実例を示す。

①マイコサーベイ

不適合が見られた施設に対してはフォローアップサーベイとして再度同じ試料を送付し確認を行っている。再測定の時点でほとんどの施設が正しい結果を報告するが、再度の不適合になった施設に対しては、必要に応じてフライングドクターの名称でメーカーの学術担当者が直接検査室に赴き原因究明と改善に向けたアドバイスをを行い精度の向上に努めている。フライングドクターの出動までの流れを以下に示した。

- i) 初回のマイコサーベイ結果について、不一致例がある施設については、フォローアップサーベイへの参加の有無を案内する。
- ii) フォローアップサーベイに参加する施設に再度、初回と同一の試料パネルを配布し、再検査する。
- iii) フォローアップサーベイの結果が再度不一致した場合、その原因や改善をするためにフライングドクターを勧めする。
- iv) フライングドクターを希望する施設にはメーカーの学術担当者を派遣する。
- v) 訪問した施設の環境や手技について報告書を作成して施設へ届ける。

②BCR-ABLサーベイ

国際標準化の状況に合わせた個別の報告対応を行った。国際標準化の途上過程において、標準物質を用いた国際標準値(International scale :IS)を模した参考 IS 変換係数を求めることが出来る外部精度管理調査を実施した(図 4)。

| % Ratio | | Log transformed % ratio | | | |
|---------|-------|-------------------------|--------|--------|-------|
| IS | Local | IS | Local | d | z |
| 2.4 | 1.750 | 0.371 | 0.243 | 0.128 | 0.341 |
| 2.4 | 2.074 | 0.371 | 0.317 | 0.055 | 0.676 |
| 2.4 | 1.676 | 0.371 | 0.224 | 0.147 | 0.600 |
| 0.25 | 0.165 | -0.606 | -0.782 | 0.175 | 0.985 |
| 0.25 | 0.224 | -0.606 | -0.650 | 0.043 | 0.831 |
| 0.25 | 0.169 | -0.606 | -0.773 | 0.166 | 0.864 |
| 0.027 | 0.019 | -1.589 | -1.718 | 0.150 | 0.633 |
| 0.027 | 0.030 | -1.569 | -1.523 | -0.046 | 2.059 |
| 0.027 | 0.021 | -1.569 | -1.683 | 0.114 | 0.142 |

| | |
|----------------------------------|------|
| Grubbs' critical value for n = 9 | 2.21 |
| Outliers by Grubbs test | 0 |
| Outliers by 95% LOA | 1 |

After removal of 1 outlier:

| | Log | Antilog | |
|---------|-------|---------|------|
| Md | 0.122 | 1.33 | 変換係数 |
| Sd | 0.049 | 1.12 | |
| 95% LOA | 0.219 | | |
| | 0.026 | | |

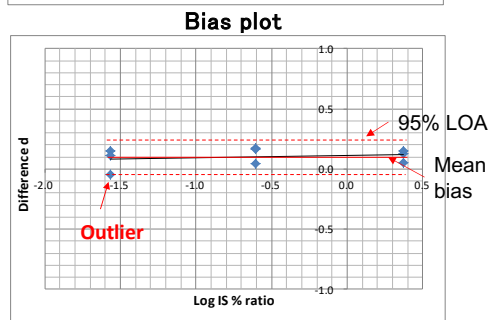
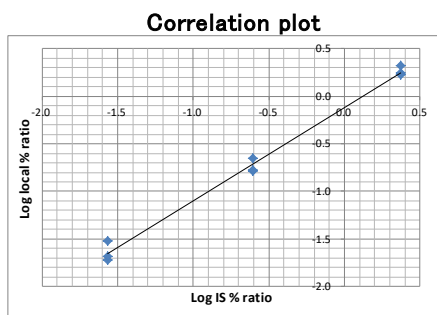


図 4_BCR-ABL サーベイで求めた参考 IS 変換係数算出の例

③CAP サーベイ NGS

ホームページ上の web サイトから結果を入力し、後日、結果の報告書を手する。web サイト上ではお問い合わせサイトもある。総括報告書については紙版の郵送も行われる。報告書は総ページ数 50 ページ以上からなり解説されている。最近では一般的な NGS 解析に関するエラーについての web セミナーにも定期的開催されている。1)③で記載したような間違いの多い事例が示され解説されている。不適合が見られた施設では総括報告書を参考にして是正処置を行う。お問い合わせサイトや電子メール等でも質問することも出来る。CAP サーベイ日本事務局である CGI 社から質問等に丁寧に対応してくれる。

その他：個々の施設での是正処置の把握

受検により不適合が見つかり、それに対して適切な是正処置が行われた場合、適切な是正処置数は受検に

よる精度への影響の定量的な把握にとして有用である。今回、その収集を試みたが、是正処置の実施状況を調査対象とした場合、内容にマイナス要因を含むため施設からも提供しにくく、国内では遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査の実施自体が少なく該当事例が少ないこともあり断念した。しかし、主催者自らがそれらを収集し分析しておくことは今後の外部精度管理調査の運営や改善に向けての貴重な資料となる。

(4)継続的な参加による効果

対象領域の広い外部精度管理調査に対して1回の受検で全体を把握することは難しく、一部傾向を変えながら継続的に実施してその領域全体を調べられるようにする必要がある。各主催団体は、一部傾向を変えながら継続的に参加することにより、その分野全体を調べられるようにしていた。

①マイコサーベイ(定性検査の例)

濃度域を変え、あえて検出感度付近の試料を用意していた。菌種を変えた混合試料を作成したり、回ごとに変更していろいろなパターンを継続的に参加できることで対応できるようにした(表6)。

表6 継続的な参加による効果：マイコサーベイの例

| 実施回 | 陽性試料1 | 陽性試料2 | 陽性試料3 |
|-----|--|--|--|
| 1 | 結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 1.2×10 ³ CFU/mL | 結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 2.4×10 ³ CFU/mL | — |
| 2 | 結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 2.0×10 ³ CFU/mL | 結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 2.0×10 ¹ CFU/mL | <i>M. intracellulare</i> 2.0×10 ⁴ CFU/mL |
| 3 | 結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 3~4×10 ⁶ CFU/mL | 結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 3~4×10 ⁴ CFU/mL | <i>M. intracellulare</i> 3~5×10 ⁸ CFU/mL |
| 4 | 結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 3~5×10 ⁵ CFU/mL | 結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 5~6×10 ³ CFU/mL | <i>M. avium</i> 2~3×10 ³ CFU/mL |
| 5 | 結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 2~3×10 ⁴ CFU/mL | 結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 2~3×10 ² CFU/mL | — |
| 6 | 結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 7.2×10 ³ CFU/mL | 結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 7.2×10 ² CFU/mL | 結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 7.2×10 ² CFU/mL |
| 7 | 結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 3.8×10 ² CFU/mL | 結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 3.8×10 ² CFU/mL | 結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 2.5×10 ² CFU/mL |
| 8 | 結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 2.5~5.5×10 ² CFU/mL | 結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 2.5~5.5×10 ² CFU/mL | <i>M. avium</i> 3.3~8.5×10 ² CFU/mL |
| 9 | 結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 4.5~4.7×10 ² CFU/mL | 結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 4.5~4.7×10 ² CFU/mL | <i>M. avium</i> 4.4~8.0×10 ² CFU/mL |
| 10 | 結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 3.5~5.0×10 ² CFU/mL | <i>M. avium</i> 3.2~6.5×10 ² CFU/mL | <i>M. intracellulare</i> 4.0~4.5×10 ² CFU/mL |

②BCR-ABLサーベイ(定量検査の例)

濃度域や培養細胞の種類を変えて実施していた。培養細胞の凍結乾燥試料は、培養細胞の種類(K562, NB4, Kasumi-1, THP-1, KOCL-48など)を変えることにより、多種類で低頻度の融合遺伝子に対応した試料を比較的容易に作製することができ、標準化の進んでいない測定項目の標準物質としても利用可能である。検出感度付近の試料を用意し、国際標準の流れに応じた対応もしていた。

③CAPサーベイ NGS

200 遺伝子が解析対象となるがその一部を入れ替え、遺伝子内の領域を変えて異なるバリエーションが指定されるように、困難配列も種類を変えて一部加えていた。

(5)代替アプローチの実施

外部団体が主催するコントロールサーベイに参加できない場合は、施設の内部もしくは数施設による代替アプローチを行うことが望まれる(表7)。代替アプローチの詳細については分担研究2(宮地ら)の報告に記載されている。外部団体による推奨度の高いコントロールサーベイであっても、継続的改善を念頭に置き臨まないと単に形式的に参加しているだけになってしまう。代替アプローチであってもアイデアと工夫によっては、推奨度の高いコントロールサーベイ以上の効果を上げることが期待できる。そのためには、代替アプローチが起点となって是正処置による継続的改善を行うべきであり、上記に挙げた(2)問題点を抽出できるような工夫、(3)フォローアップ体制、(4)継続的な実施の事項を考慮し、(1)を用いてその効果を評価する必要がある。その際は分担研究2(宮地ら)の報告が示すように、施設において精度の確保に係る責任者が果たすべき役割は大きい。

表 7 外部精度管理調査の分類(遺伝子関連検査の外部精度管理の選択フローver.1.1 より)

| 外部精度管理調査 | | | 内 容 | 推奨度 | |
|----------------------|----------|----------------|--------------------|------------------------------|---|
| 外部団体 | 検査室 間 | コントロール サーベイ | 第三者サーベイ | ISO/IEC17043認定機関 アカデミア団体等 | A |
| | | | 第三者サーベイ | メーカーサーベイ | B |
| | | | 第三者サーベイ | グループ企業等 | C |
| 施設の内部 もしくは 数施設 | 検査室 内 | 代替 アプローチ | クロスチェック | 検査施設間での盲試料の 交換 | B |
| | | | 直交法 (異なる独立した方法) | 自施設内での異なる方法 での比較 | B |
| | | | 認証標準物質 | 標準菌株,二次標準物質 標準ゲノムDNA | C |
| | | | 盲試料の反復検査等 | 各種多数 | C |

しかしながら、自ら問題点を見出せるような代替アプローチを組むことは難しい。外部精度管理の目的としては、妥当性確認や内部監査で見つけ出せない問題点を見つけて出すことである。これを広くとらえて、利用者を含めた外部からの苦情・クレーム・要望に対して適切な是正処置が行われた事例は、広い意味で代替アプローチの一つと言えるのではないかと。

例として、報告者の検査室で行っている難病の遺伝学的検査で臨床遺伝専門医から要望があり、変更・改善を行った事例を示す。当初は参照配列(NM番号)について、国際的に広く使用されているHGNC(ヒト遺伝子解析機構 遺伝子命名法委員会)の代表配列を使用していた。しかし、臨床遺伝分野では多くがHGMD(ヒト遺伝子変異データベース)の代表配列を使用して論文報告していたことから疾患との関わり方の文献はHGMDとなっていた。HGNCとHGMDとでその多くは一致しているが、一部の遺伝子においてはエクソンのあり方に違いが見られている。そのため、病的バリエーションとして報告があるが、そのエクソンが調べられていないとの指摘を受けた。それに受けて、是正処置として参照配列を全てHGNCからHGMDへの変更を行った。現在はさらに、エクソンとして推定される領域は全て解析対象としている。

(6)第三者認定プログラムの利用

「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査は法的にはは努力義務であるが、第三者認定プログラム特にISO15189では全ての認定項目に対して外部精度管理調査への参加とそれに伴う是正処置を確実に行うことが重視され、その認定取得と維持に必須となっている。上記の審査基準JAB RM300:2022には、参加したJAB指定の技能試験(外部精度管理調査)については、すべてを技能試験参加履歴(過去4年分)に記載し、受審時に提出する必要があるとあり、少なくとも3団体が行う技能試験の参加履歴を記載すると記述されている。そして、技能試験の結果について管理範囲を逸脱している場合は、是正処置もしくは原因究明が要求されている。そのため、ISO15189認定施設では外部精度管理調査および関連する是正処置が確実に実施されると推測される。受検施設での適切な是正処置の確実な実施には、ISO15189認定プログラムの利用が有効であると言える。

JAB指定の技能試験において「遺伝子関連・染色体検査」で該当する項目はまだまだ少なく代替アプローチの実施が必要となっている。現状としてはISO15189認定施設あっても、代替アプローチはコントロールサーベイを補完する目的のみで実施し、問題点を抽出し是正処置による継続的改善まで行っている例は皆無である。代替アプローチであっても問題意識を持ちアイデアと工夫によっては、推奨度の高いコントロールサーベイ以上の効果を上げることは充分可能である。そして、精度の確保に係る責任者および要員が継続的改善へのモチベーションを維持し続けるためのツールとして第三者認定の利用は極めて有効である。

D.まとめ

本報告では、「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査の受検による精度への影響(効果)評価について、影響(効果)が大きい受検による継続的改善について注目した。受検による継続的改善とは、受検を起点として「Check」から始まる是正処置によるPDCAサイクルを回すことである。本報告では、外部精度管理調査の受検による継続的改善を全体的な調査と個々の施設に分け、全体的な調査からの継続的改善については(1)受検による効果を定量的に把握する方法を、個々の施設での継続的改善については(2)問題点を抽出できるような工夫、(3)受検施設へのフォローアップ体制、(4)継続的な実施、を外部精度管理調査の代表団体3例のサンプリング調査を踏まえて外部精度管理調査の主催者への要望としてまとめた。

効果的な外部精度管理調査の実施のために主催者(団体)への要望は以下である。

(1) 定量的な効果判定

外部精度管理調査の主催者は、受検による精度の影響を定量的に把握できる指標をその分野に応じて設定し、現状分析し今後の改善につなげるべきである。指標の例としては、定性法の正解率(正答率)、定量法の施設間CV(%)、網羅的解析法の総合判定率などがある。

(2) 問題点の抽出

現時点で最も専門的な知識を有する主催者によって、明確な判定基準を設定し、適切な試料の作製し、不適合(問題点)を見出しやすい工夫をする。

(3) フォローアップ体制の充実

外部精度管理調査の主催者(高度専門家集団)による是正処置に対してのフォローアップ体制の充実化を図る。その際は主催団体の特性に応じたやり方で実施することとなる。その主催者団体で適切な是正処置事例の収集し、今後の実施へ活用する。

(4) 継続的参加による効果

一回の調査では全領域の把握は困難であることから、一部傾向を変えながら継続的に実施してその領域全体を調べられるようにする。

一方、外部団体により適当な外部精度管理調査が実施していない場合は、個々の施設自らが代替アプローチを行う必要があり、代替アプローチを実施する場合においても上記(1)~(4)を考慮することを本報告では提案する。その際には、施設において精度の確保に係る責任者が果たすべき役割は大きい。更に、受検による継続的改善を確実に実施するには、外部精度管理調査とその是正処置を重視して、確実な実施が求められるISO 15189認定プログラムの利用が有効である。

E. 参考資料

- 1) 渡邊 正治(千葉大学医学部附属病院 検査部), 林 邦彦, 岡崎 充宏, ほか. アンプリコアマイコバクテリウムコントロールサーベイ 第10回目の集計結果報告と、サーベイ10年間の総括. 医療と検査機器・試薬(1347-0434)34巻4号 Page535-545(2011.08)
- 2) マイコバクテリウムコントロールサーベイ. <https://diagnostics.roche.com/jp/ja/article-listing/mycosurvey20211.html>
- 3) 糸賀栄. 白血病関連遺伝子検査の外部精度評価の試み. 医療検査と自動化(2435-7391)45巻5号 Page503-512(2020.11)
- 4) Valentina Nardi, et al. Next-Generation Sequencing Somatic and Germline Assay Troubleshooting Guide Derived From Proficiency Testing Data. Arch Pathol Lab Med (2022) Apr 1;146(4):451-461.
- 5) Han van Krieken, et al. Guideline on the requirements of external quality assessment programs in molecular pathology. Virchows Arch (2013) 462:27-37.