

難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究

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 教授

研究要旨

難病領域における課題として、本研究班では医療法等改正に対応した診療における検査体制の充実を行い、研究目的の検査との関係を明確にし、国際的対応を図り、保険医療を目指す提言を行うことなどを目的とする。研究分担者として、2020年度は、①医療機関の検査部における遺伝学的検査・外部精度管理調査のモデルの検討、②国際化への対応の2項目を中心に研究実施した。外部精度管理調査のモデルの検討は、遺伝子関連検査における取り組み状況とともに、海外の先進事例を参考とした。検査の測定項目別（CAPサーベイ、GenQAなど）、測定方法別（汎用的なPCR、NGS）、代替法（クロスチェック、過去検体、外部精度管理試料など）の3つのカテゴリーに分けて、遺伝子関連検査（遺伝学的検査、体細胞遺伝子検査、病原体核酸検査）の3つの分類における開発・実施状況をマップ化した。その結果、難病においてヒトゲノム参照試料を用いて、汎用的なNGSの外部精度管理調査の設置の必要性が明らかとなった。これに基づき、パイロット的に3施設を対象に、統一試料配布によるNGSの外部精度管理調査を実施した。内部プロセスの評価とそれに基づく改善において有用性が示された。諸外国と同等の精度管理基準による検査実施するには、遺伝子関連検査の全体をカバーするスキームを提供し、さらに参加施設の結果と改善活動のモニタリングを行う恒常的な組織体制の整備が必要と考えられた。

A. 研究目的

難病領域における課題として、本研究班では医療法等改正に対応した診療における検査体制の充実を行い、研究目的の検査との関係を明確にし、国際的対応を図り、保険医療を目指す提言を行うことなどを目的とする。研究分担者として、2020年度は、①医療機関の検査部における遺伝学的検査・外部精度管理調査のモデルの検討、②国際化への対応の2項目を中心に研究実施した。

B. 研究方法

①外部精度管理調査のモデルの検討は、遺伝子関連検査における取り組み状況とともに、海外の先進事例を参考とした。検査の測定項目別（CAPサーベイ、GenQAなど）、測定方法別（汎用的なPCR、NGS）、代替法（クロスチェック、過去検体、外部精度管理試料など）の3つのカテゴリーに分けて、遺伝子関連検査（遺伝学的検査、体細胞遺伝子検査、病原体核酸検査）の3つの分類における開発・実施状況をマップ化した。その結果に基づき、パイロット的に3施設を対象に、統一試料配布によるNGSの外部精度管理調査を実施した。測定前プロセスとして、ケースシナリオ（主たる症状）から対象遺伝子の絞り込み、測定プロセスとして、アレルドロップアウトやバリエーション頻度の測定、測定後プロセスとして、検出バリエーションの解釈を評価対象とした。②外部精度管理長に関して、海外の先進事例を学ぶために、海外実態調査を行った。米国疾病管理センター（CDC）のGeT-RM（Genetic Testing Reference Materials Coordination Program）（米国ジョージア州アトランタ市）を設立、運営している責任者のLisa Kalman博士（インフォマティクスとデータ科学部門）に、メールで聞き取り調査を行っ

た。

（倫理面への配慮）

該当なし

C. 研究結果

難病においてヒトゲノム参照試料を用いて、汎用的なNGSの外部精度管理調査のあり方を検討した。

検査の測定項目別（CAPサーベイ、GenQAなど）、測定方法別（汎用的なPCR、NGS）、代替法（クロスチェック、過去検体、外部精度管理試料など）の3つのカテゴリーに分けて、遺伝子関連検査（遺伝学的検査、体細胞遺伝子検査、病原体核酸検査）の3つの分類における開発・実施状況をマップ化した。その結果、難病においてヒトゲノム参照試料を用いて、汎用的なNGSの外部精度管理調査の設置の必要性が明らかとなった。

想定ケースシナリオを設定のもと、統一したゲノムベース試料として、Genome in a Bottle (GIAB)由来の試料に合成DNAをスパイクしたものを用いた。異なるプラットフォームを用いた測定システムの施設において、測定前、測定、測定後プロセスを評価し、それに基づく内部プロセスの評価と改善に有用性が示された。

米国疾病管理センター（CDC）のGeT-RMでは、米国での遺伝学的検査を中心として、精度管理、技能試験（外部精度管理）、検査の開発等に使用するため、遺伝学的疾患用に細胞株由来のゲノムDNAの提供を行なっている。また、参照試料プロバイダーと利用者との間の情報交換を促進する役割を有する。

D. 考察

医療機関の検査部に求められる能力として、体外診断薬IVDでは、IVD製造企業が妥当性確認した検査性能の検証、LDTの場合は自ら妥当性確認・検証を行う。導入時の測定性能評価と結果に基づく管理限界設定に基づく内部精度管理が必要である。内部精度管理は主に施設内での測定の再現性（精度）をモニターするために行う。一方、測定の精確性は外部施設との比較が必要である。しかしながら、難病遺伝学的検査は、非常に多数の疾患を対象として、責任遺伝子とバリエーションは非常に多い。多数の遺伝子とバリエーションを測定対象とする高度複雑なNGSを用いた検査が拡大し、その複雑な検査プロセスを評価するための外部精度管理調査は、従来の単項目を対象とする方法では対応が困難である。このため、広域の外部精度管理調査は利用出来る状況にない。そこで、想定ケースシナリオを設定のもと、統一したゲノムベース試料として、Genome in a Bottle (GIAB)由来の試料に合成DNAをスパイクしたものをを用いた。異なるプラットフォームを用いた測定システムの施設において、測定前、測定、測定後プロセスを評価し、それに基づく内部プロセスの評価と改善に有用性が示された。

高度複雑なNGSを用いた難病遺伝学的検査を実施する検査室には、相応の能力を有することがISO 15189など第三者で評価され施設認定されることが望まれる。医療機関の検査部において精度確保された遺伝学的検査を実施するには、保険診療報酬上のインセンティブが必要で、検査実施の個別点数に加えて、認定取得施設に対する管理加算の新設が望まれる。

米国疾病管理センター（CDC）のGeT-RMでは、米国での遺伝学的検査を中心として、精度管理、技能試験（外部精度管理）、検査の開発等に使用するため、遺伝学的疾患用に細胞株由来のゲノムDNAの提供を行なっている。また、参照試料プロバイダーと利用者との情報交換を促進する役割を有する。我が国での遺伝学的検査の外部精度管理調査の体制整備において、その参考モデルとして、また連携先として重要な部門と考えられた。

諸外国と同等の精度管理基準による検査実施するには、遺伝子関連検査の全体をカバーするスキームを提供し、さらに参加施設の結果と改善活動のモニタリングを行う体制整備が必要と考えられた。

E. 結論

我が国での難病の遺伝学的検査の精度の確保の一貫として、外部精度管理調査・技能試験の体制整備が必要である。

想定ケースシナリオを設定のもと、統一したゲノムベース試料として、Genome in a Bottle (GIAB)由来の試料に合成DNAをスパイクしたものをを用いたパイロット的な外部精度管理調査・技能試験を実施した結果、異なるプラットフォームを用いた測定システムの施設において、測定前、測定、測定後プロセスを評価し、それに基づく内部プロセスの評価と改善に有用性が示された。

外部精度管理・技能試験として、遺伝学的検査を対象にしたISO 15189施設認定審査時の現地実技試験の構築に利用可能である。

諸外国と同等の精度管理基準による検査実施するには、遺伝子関連検査の全体をカバーするスキームを提供し、さらに参加施設の結果と改善活動のモニタリングを行う体制整備のもと、恒常的な組織活

動が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 宮地 勇人. 遺伝子関連検査における国際規格ISO 15189. 検査と技術2020, 48: 488-491
2. 宮地 勇人. 遺伝子関連・染色体検査の精度確保とゲノム情報管理. 日本検査血液学会雑誌 2020 2 1: 54-59.
3. 宮地 勇人. ゲノム時代における病理技師への期待—日本臨床検査同学院から— 病理技術2020, 83: 18-21.
4. 宮地 勇人. 検体検査の品質・精度確保に関する法整備の経緯と意義. 検体検査の品質・精度確保の手引き. 医歯薬出版株式会社. 東京2020. P. 2-6
5. 宮地 勇人. 遺伝子関連・染色体検査の品質・精度確保. 検体検査の品質・精度確保の手引き. 医歯薬出版株式会社. 東京2020. P. 26-31
6. 宮地 勇人. 検体検査の品質・精度確保に係る医療法等の補足解説. 検体検査の品質・精度確保の手引き. 医歯薬出版株式会社. 東京2020. P.238-243.

2. 学会発表

1. 宮地 勇人. 遺伝子関連検査のISO 15189施設認定の現状と課題. 第27回日本遺伝子診療学会学術集会 2020/9/12 国内.

G. 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

該当なし