

ISO 15189

染色体遺伝子検査の認定について

藤澤 真一

北海道大学病院 検査・輸血部

はじめに

我が国の ISO 15189 認定制度は 2005 年に始まったが、2016 年の診療報酬改定で新設された国際標準検査管理加算を契機に大きな関心が寄せられている。認定取得を目指し活動を開始したものの、独特の用語遣いと文法で記述された要求事項に困惑することも多いのではないだろうか。ISO 15189:2012 の序文に“この国際規格は、臨床検査室のサービスで現在認められている分野全体にわたって使用されることを意図しているが、臨床生理学、臨床画像、医学物理学といった分野でも有用かつ適切であろう”と、臨床検査全般への万能性をうたっているが、多くは臨床化学分野を想定しているために、要求事項によっては相当の読み替えが必要となることも少なくない。染色体遺伝子検査分野はその一つであり、認定取得から 10 年以上経過した当検査室においてもいまだ試行錯誤は続いている。今回は、染色体遺伝子検査分野への適用について、自施設例を交えながら解説したい。

認定範囲

保険収載項目はすべて認定対象となり得る。染色体遺伝子検査といっても、微生物分野（結核菌やクラミジアの核酸定性検査、ウイルス核酸定量検査など）、腫瘍分野（造血器腫瘍の各種染色体遺伝子異常、UGT 遺伝子多型、HER2 遺伝子過剰発現、ALK 融合遺伝子など）、先天疾患分野（各種の染色体異常、代謝異常

など）と分野も検査方法も多岐にわたる。施設によっては所管する部門が異なることも多いので、どこまでを申請範囲に含めるかは、施設ごとの判断となる。当検査室では細菌検査室管轄の結核菌、および遺伝子染色体検査室管轄の造血器腫瘍の染色体検査（G-band, FISH）と遺伝子検査、自動分析装置による HBV, HCV, HIV 核酸定量検査、DNA シーケンサを用いる HIV 薬剤耐性遺伝子検査を認定範囲に含めているが、病理部門が所管する組織遺伝子検査、および外部委託の遺伝学検査は認定範囲外としている。

染色体遺伝子検査の技術審査と対策

基本的に他の検査分野と同様であるが、審査の対象となりやすい染色体遺伝子検査に特有の要素（特に技術面）について、要求事項に沿って解説する。（カッコ内の数字は ISO 15189:2012 の項番を表す。

要員 (5.1)

専門性が高いことや用手法が多いことから、スタッフの力量管理が重視される傾向にある。即ち、教育プログラムや評価基準の妥当性、認定資格取得状況、教育訓練の実績等が該当する (5.1.2, 5.1.5 ~ 9)。なかでも認定資格については、個人はもとより検査室の技術力を担保する客観的証拠となるので、少なくとも分野責任者クラスのスタッフは取得していることが望ましい。資格には一般社団法人日本臨床衛生検査技師会の臨床染色体遺伝子検査師（遺伝子分

野、染色体分野)、一般社団法人日本遺伝子分析科学同学院の遺伝子分析科学認定士(初級, 一級), 日本人類遺伝学会の臨床細胞遺伝学認定士などがある。

施設及び環境要件(5.2)

“両立不可能な活動が行われている隣接場所との効果的な分離”(5.2.6)が求められ, 核酸抽出エリア, 核酸増幅エリアを区別するために部屋を分ける, 安全キャビネット等により局所的に隔離する, “シーケンス反応からのデータ分析や遺伝子変異結果のレビューのために静かで中断されない作業環境”(5.2.6)を用意する等の環境整備が求められる。そのような環境が構築できない場合でも, 交差汚染を防ぐための作業手順が整備されていれば認められる。単に環境を用意するだけでなく, エリアの明示, 入室制限のマーク, 遺伝子組換え実験室の指定等を表示することが重要となる。“静かさ”に関しては, 現段階では検査室スタッフの自覚と現地審査での審査員の印象で判断されているようであるが, 温度, 照度など他の物理パラメータと同様に一度は騒音計による計測を推奨したい。

検査室の機材, 試薬, 及び消耗品(5.3)

差圧設備や安全キャビネット等の環境制御機器がある場合は, 日常の自主点検や定期保守により, 正常に機能していることを確認し, 記録(日常点検記録, メーカー点検記録等)を作成する(5.3.1.5)。

遺伝子増幅反応は厳格な温度制御により成り立っているため, 測定装置(サーマルサイクラ)の標準温度へのトレーサビリティを担保することが必要かつ理想的と考えるべきかもしれない(5.3.1.4)。現段階では外部温度計による検証は必須要件とまではなっていないと思われ, 代用処置として, 装置内蔵の自己診断プログラムやメーカー点検により性能が担保されるという考え方がある程度許容されている。しかし, 今後は審査基準が厳しくなる可能性も考えられるので動向を見守りたい。

自家調製試薬が多いのもこの分野の特徴の一つである。調製日と調製者がわかるよう容器に直接表示するか, 間接的にわかるような状態(管理台帳への照合番号等)を構築する(5.3.2.7)。

検査プロセス(5.5)

SOPの作成単位について, 規格では言及されていないが, “操作ステップが同一”であることを基本としたい。例えばFISHや造血器キメラ mRNA 検査のようにDNAプローブやプライマーだけが異なるが, それ以外の大部分の操作ステップが同じであるような項目は, 一つのSOPに集約するのが現実的である。インハウス法の妥当性確認結果は“性能特性”の項(5.5.3c)に, 自家調製試薬の主な情報(組成, 調製法, 使用期限等)は“必要な機材及び試薬”の項(5.5.3g)に, 引用した教科書や学術論文は“参考資料”の項(5.5.3t)にそれぞれ記載することで, 必要な情報がSOPに集約される。

造血器腫瘍の染色体遺伝子検査の多くは, 保険承認試薬の存在しないインハウス法である。学術論文からの引用も含め, 導入時妥当性検証の記録を作成する必要がある(5.5.1.3)。長期間運用実績のあるインハウス法においても, その方法が現時点でも引き続き妥当であることを示す何らかの確認記録(検証報告書, 妥当性確認書等)は必要と考えられる。

測定の不確かさについて, トレーサビリティ項目は存在しないことから, 測定の不確かさに影響する成分を明確にするために特性要因図を作成する(5.5.1.4)。これをSOPに添付することにより, SOPの定期的レビュー(4.3h)と不確かさの推定の定期的なレビュー(5.5.1.4)を同時に実施できることになる。

検査結果の品質の確保(5.6)

内部精度管理については, “患者サンプルにできるだけ近い方法において検査システムに反応する精度管理物質”を使用することが要求されている(5.6.2.2)。キット添付試料, 過去の患者試料, プール試料, クローニングによる自家調製試料等から適用可能なものを選択する。染色体検査のような形態学検査では, 複数の検査者による二重チェックも精度管理として位置づけが可能である。

検査室間比較(コントロールサーベイ)は, この分野の泣きどころである(5.6.3.1)。多くの項目では検査室間比較プロバイダが存在しないため, 検査室が代替手段を開発しなければならない(5.6.3.2)。規格には, 遺伝子分野に適用できそうな例として, “過去

に検査したサンプル、保管細胞または組織からの材料”が挙げられている。費用と運用の問題がクリアできるなら、“他の検査室とのサンプル交換”という手段も考えられるが、試料の安定性や梱包方法など検体輸送に関する諸問題をクリアする労力が発生する。

検査後プロセス(5.7)

検査終了後の検体について、保管期間はサンプルの性質、再検査の有無、依頼者の要求などにより検査室が設定してよいが、遺伝学検査では法的な制限の有無を確認しておく必要がある。検体の廃棄については、地域の規制や勧告に従うことが求められているため、まずは、規制や勧告があるかを調査し、必要があれば滅菌や核酸分解などの処理を行う(5.7.2)。

結果報告(5.8)

染色体遺伝子検査は、分析結果単体では正しく解釈されない可能性を含んでいる。染色体検査が良い例であり、難解な核型表記方法を理解するには相当の訓練が必要なため、特にそのリスクが高いことが予想される。そのため規格では、結果の解釈に必要な情報を含めることが要求されている(5.8.1)。造血器染色体検査の例として、「正常多型であり、日本人では1.5～2%程度に認められます」「加齢現象である可能性も考えられます」「Ph染色体を認めました」「この転座はMLL遺伝子が関与する異常であり、遺伝子解析が可能です」などのコメントを報告書に付記することが、これにあたる。

結果の報告(リリース)(5.9)

結果報告段階の特徴として、人為ミス即ち検査者による結果の誤入力問題が挙げられる。染色体遺伝子検査は、その結果が診断や治療方針決定に大きな影響を及ぼすので、転記ミスは起き得る事象だと位置づけ、可能な限り自己または他者による二重チェック体制をとる必要がある(5.9.1)。特に遺伝的情報を取り扱う場合は、患者名の匿名化や報告書の密封化が必要な場合もある。さらに遺伝学検査では、特別なカウンセリングが必要な場合において、必要なカウンセリングを経ずに患者に直接届くことがないよう、検査室が確認する努力をすることまでもが

推奨されている(5.9.1注1)。

検査室情報マネジメント(5.10)

検査室情報システム LIS においては、患者個人情報の漏えい防止が特に重視される。“無許可のアクセスからの防御、不正使用や損失”の予防策の留意点として、閉鎖的ネットワーク環境の構築、コンピュータウイルス対策、ID、パスワード、指紋認証等によるアクセス制限、データの持ち出し規制、検査室やサーバ室への入室制限、ミラーリングやバックアップの確保、出力した紙媒体の細断処理など、実行可能な最大限の対策をとる必要がある(5.10.3)。患者情報の守秘義務や倫理面の教育も必要となる(5.1.5ef)

アドバイスサービス(4.7)

アドバイスサービスは、染色体遺伝子検査分野の最大の見せ場である。サンプル量、採取容器の種類、検査所要時間などの問い合わせに応える受け身型アドバイスサービスに留まらず、時に検査室から積極的に情報発信できる機会が多いというのがその理由である。検査結果は、診断、治療方針の決定、治療の効果判定に直結することから、“個々の臨床症例における助言”(4.7b)、“検査結果の解釈における専門的判断”(4.7c)を高いレベルで日常的に実現できる可能性に満ちている。単に ISO 15189 要求事項を満たすだけでなく、学術的価値も高いことから、その記録はアドバイス活動報告書のような形で蓄積されることが望ましい。

現地技能試験

現地審査では、分野ごとに何らかの技能試験が実施される。試験項目は事前に技術審査員から指定がある。試験方法もフォトサーベイ、審査員が用意したサンプルの測定、検査室が保管している検査後サンプルの再測定、筆記試験など多岐にわたる。回答者は指名される場合と検査室で決めても良い場合とがある。所要時間は概ね5～20分程度が多いと思われる。その成績も確かに重要ではあるが、技能試験を通じて見通せる教育・評価システムや検査室としての不適合検査の解決能力なども審査対象になっていることも認識しておく必要がある。

今後の課題

染色体遺伝子検査分野は、分野に特化した具体的な審査基準が設定されていない部分を含む分野であることが現状の課題である。具体的には上述した認定資格、作業環境、温度トレーサビリティ、検査室間比較、個人情報保護、などがキーワードになると思われる。

おわりに

上述のように ISO 15189 認定制度は成長を続けており、ISO 15189 規格も 4 年毎に改訂されている。それは染色体遺伝子検査分野において、認定取得が遅くなるほど初回審査で越えなければならないハードルが高くなることを意味するのかもしれない。すでに認定を取得した検査室においても、現在では指摘となっていない事象が将来的には指摘される可能性が十分考えられる。今後、審査実績の蓄積や専門学会との協調を経て、具体的な審査基準が徐々に整備されていくと思われるが、整備される前に認定取得するか、整備された後に認定取得するか、自施設にとって、どちらがメリットなのかを十分吟味されることを推奨したい。