

研究課題名: 先端のがん医療実施のための地域完結型病理診断

および臨床・病理連携ネットワークの構築

課題番号: H26-がん政策-一般-005

研究代表者: 国立がん研究センター東病院 科長 桑田 健

## 1. 本年度の研究成果

### 1) 全国・地域病理ネットワークの構築（日本病理学会との連携）

日本病理学会（以下病理学会）と連携し、本邦で質の保証された病理診断を持続的に実施する上で重要と考えられる項目について、提言を作成中である。アウトラインを以下に示す。

#### ①新規コンパニオン診断(CoDx)導入・実施に関する情報・技術提供体制

現状	<ul style="list-style-type: none"><li>・がん診療連携拠点病院において新規 CoDx は早期に導入されるが、衛生検査機関での実施率が高い。また検査導入時、検査法等に関する情報が限られている（<u>本研究班アンケート調査</u>）。</li><li>・病理学会は、新規導入される CoDx について各種関連学会とともに判定アルゴリズムやガイドライン作成に関与している。その情報をホームページに掲載し、学会員向けに情報発信している。</li><li>・病理学会精度管理委員会 Web ページにおいて、各種ガイドライン・ガイダンス等がリンクされ閲覧可能となっている（<u>本研究班が関与</u>）。</li><li>・病理学会は日本病理診断精度保証機構とともに、各施設で実施する病理検査・診断（特に免疫染色）に対する外部精度管理・保証を実施している（<u>本研究班が参加</u>）。</li></ul>
課題	<ul style="list-style-type: none"><li>・病理学会が、病理組織検体を対象とする CoDx に関して導入早期から、恒久的・効率的に情報提供可能なシステムを整備することが推奨される。</li><li>・病理学会等が提供する CoDx に関する情報は、製薬・試薬メーカー等が提供する情報（ガイドライン等）と統合することが望ましい。</li><li>・病理組織検体を対象とする CoDx に関する情報は、臨床検査技師へも提供されることが望ましい。</li><li>・病理組織検体を対象とする CoDx の導入に際し、病理学会地方会等の活用（診断講習会など）についての検討が望ましい。</li></ul>

#### ②ホルマリン固定・パラフィン包埋（FFPE）病理組織検体を用いた診療報酬「第3部検査」に分類される検査項目（主に遺伝子検査）への関与

現状	<ul style="list-style-type: none"><li>・がん診療連携拠点病院において、診療報酬「第3部検査」に属する検査のうち病理組織標本を使用する検査項目については、75%以上の施設で病理診断部門が対応している（<u>本研究班アンケート調査</u>）。</li><li>・病理組織検体を使用するものであっても、病理学会は診療報酬「第3部検査」項目にはこれまで積極的な情報提供等の関与は行っていない。</li><li>・平成 27-28 年度、本研究班は病理学会と共同で医療施設および衛生検査施設を対象とした肺癌 EGFR 遺伝子解析に関する EQA を実施した（<u>本研究班成果</u>）。</li></ul>
課題	<ul style="list-style-type: none"><li>・病理診断に携わる病理医および臨床検査技師が、病理組織検体を対象とする遺伝子検査等について一定の知識を有していることが望ましい。</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・病理学会が、病理組織標本を対象とする遺伝子検査に関する情報提供や遺伝子検査に対応した病理組織検体取り扱いに関するプレアナリシス段階の標準化を行うことが望ましい。</li> <li>・医療機関で実施される病理組織標本を対象とする遺伝子検査に対する精度保証・精度管理体制の構築が推奨される。</li> </ul>
--	--

### ③衛生検査機関において実施される CoDx の精度管理

現 状	<ul style="list-style-type: none"> <li>・衛生検査機関で実施される病理組織検体を用いた CoDx の結果判定についての精度管理・保証体制は整備されていない。</li> <li>・「保険医療機関間の連携による病理診断（第 13 部病理診断 通則）」の改定（平成 28 年診療報酬改定）により「病理診断科を標榜する医療機関」における病理診断実施が可能となった。</li> </ul>
課 題	<ul style="list-style-type: none"> <li>・CoDx としての免疫染色を衛生検査機関において実施する場合、判定を医療機関において実施するなどによる精度保証・精度管理導入等について考慮する。</li> </ul>

### ④Precision Medicineへの病理診断部門の対応

現 状	<ul style="list-style-type: none"> <li>・次世代シーケンサーを用いた網羅的がん遺伝子変異解析について、多施設臨床研究 GI-SCREEN の検討から FFPE 病理組織検体中の DNA の質の施設間格差の存在や経年劣化の可能性が明らかになっている（本研究班成果）</li> <li>・病理学会は、ゲノム等オミックス解析の成功の鍵となる病理組織検体の採取・標本作製に関する検討を行い、「ゲノム研究用病理組織標本取り扱い規程」を策定した。</li> <li>・欧米ではがんゲノム解析およびその結果（ゲノム情報）解釈を行う Molecular Pathologist の存在が重要となっている</li> </ul>
課 題	<ul style="list-style-type: none"> <li>・「ゲノム研究用病理組織標本取り扱い規程」や GI-SCREEN での検討データをもとに、病理学会が Precision Medicine 実現に必要な診療用病理組織標本取り扱いに関する規程を策定することが望ましい。</li> <li>・病理形態に加え、ゲノム情報に関する知識を習得した Molecular pathologist を病理学会が関連学会等と連携する形で育成していくことが望ましい。</li> </ul>

#### 2) クリニカルシーケンス導入のための地域臨床・病理ネットワークの構築に関する検討

GI-SCREEN に提出された病理組織検体中 DNA の質における施設間格差の原因を明らかにするため、①検体採取からホルマリン固定開始までの時間、②ホルマリン濃度・中性緩衝の有無、③固定時間に関する調査を実施した。病理 FFPE 標本中 DNA の断片化が進んでいた 4 施設について、病理組織標本作製・保管条件の特徴を検討した。いずれの施設も 10%中性緩衝ホルマリンを使用していた。しかし生検検体の固定時間について、4 施設中 3 施設が 24 時間以上であった（＝生検検体の固定時間が 24 時間以上と回答した施設のすべてが DNA 断片化の程度が進んだ施設であった）。特にこのうち 1 施設については、手術検体に比して生検検体で解析不可となる割合が高かったことから、（手術検体よりも微小な）生検検体において固定時間の延長による過固定が DNA 断片化に影響している可能性が示唆された。

FFPE 検体中 DNA の質確保における地域ネットワークの重要性に関して、病理組織検体中 DNA

断片化について自施設と他施設で作製された標本での差異を検討した。研究代表者所属施設から提出された大腸癌生検検体 51 例中、25%が他施設作製標本であった。DNA 断片化が進んでいた 10 例中、他院作製標本が 50%であった。また地域連携を進める分担研究者所属施設では全登録症例の 43%が地域医療機関からの症例であった。クリニカルシーケンスデータによる個別化医療の提供は地域中核医療機関での導入が進むと考えられるが、その解析対象となる検体については地域医療機関で実施されたものが使用される可能性も高い。病理標本作製にかかわる条件を中核医療機関のみならず、地域医療機関ならびに衛生検査機関でも標準化し、品質管理および質保証することが必要と考えられる。

### 3) 病理組織標本を利用する遺伝子検査の精度管理・精度保証（病理学会との連携）

昨年度に引き続き、医療機関および衛生検査機関を対象とした体細胞遺伝子検査の検査精度の実態把握のため、肺癌 EGFR 遺伝子変異検査を対象とした調査研究を実施している。

## 2. 前年度までの研究成果

研究初年度にがん診療連携拠点病院へのアンケートを実施し、病理診断部門が対応する新規 CoDx については比較的早期から円滑に導入されているが、多くは衛生検査施設への外注によるものであることが明らかになった。また都道府県がん診療連携拠点病院での FISH 法や遺伝子変異検査の実施率は低く、地域での検査体制を都道府県がんセンターないし大学病院に集約することは現実的ではないと考えられた。今後質の保証された病理診断を行っていく上で、①新規 CoDx の導入・実施に関する情報・技術提供体制、②病理組織標本を用いた診療報酬「第 3 部検査」に関する情報・技術提供体制、③衛生検査施設において実施される CoDx の精度管理をあげ、第 2 年度より病理学会と連携した検討を実施している。

次世代シーケンサー技術を用いたクリニカルシーケンスについて、初年度より SCRUM-Japan と連携し、臨床・病理ネットワークモデルの構築と病理組織検体を用いたクリニカルシーケンス実施に関する情報共有を図った。また、病理組織検体中 DNA の質には施設間格差が存在すること、経年的劣化が生じる可能性を明らかにした。この情報を病理学会と共有し、病理学会が別途検討した「ゲノム研究用病理組織検体取り扱い規程」との集約も含めた形で診療としての病理診断に還元するなどの対応を検討することとなった。

第 2 年度に病理学会と連携し、EGFR 遺伝子変異解析の外部精度保証を行い、遺伝子検査を自施設で実施する場合には、薬剤開発状況に対する情報提供が重要であることを示した。

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展性

本研究は、平成24年6月施行「がん政策推進基本計画」において取り組むべき施策として挙げられた「中央病理診断などの連携体制の構築」を含め、先端のがん医療実施のための病理診断体制のありかたを示すものである。がん診療連携拠点病院など全国病理診断部門をつなぐ病理ネットワーク構築により、個別化医療実施に必要な病理診断・検査情報の共有化とその精度管理を図る。この実現には病理学会が中心となる継続的な情報提供体制が重要と考えられたため、病理学会と連携し、ホームページでのCoDxに関わる情報提供体制や診療報酬第3部「検査」に含まれるが病理組織検体に対する遺伝子検査についての外部精度保証を実施した。今後病理学会が取り組むべき課題として①新規CoDx導入・実施に関する情報・技術提供体制、②ホルマリン固定・パラフィン包埋（FFPE）病理組織検体を用いた診療報酬「第3部検査」に分類される検査

項目（主に遺伝子検査）への関与、③衛生検査機関において実施されるCoDxの精度管理、④Precision Medicineへの病理診断部門の対応、の4項目をあげ、それらに対する現状と今後取り組むべき課題についての議論を行っており、最終的に本研究班と病理学会が連携した提言を行う。

本研究班で得られた知見は、本年度より発足するAMED「産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業SCRUM-Japan」で組織した遺伝子スクリーニング基盤を利用した、多施設多職種専門家から構成されたExpert Panelによる全国共通遺伝子解析・診断システムの構築および研修プログラムの開発」研究班などと共有し、今後の体制整備に生かす予定である。

#### 4. 倫理面への配慮

本研究および本研究班が連携するGI-SCREENでは、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成27年4月1日施行）」に従い、対象となる患者からのインフォームドコンセントを取得など、研究実施については各施設の倫理審査委員会による承認を受けて実施される。本研究は「ヘルシンキ宣言」の精神のもと、患者の人権に十分配慮し、患者が不利益や危険を被らないように十分な配慮を行う。なお本研究では次世代シーケンサー技術など新規診断法についての検討が行われるが、ヒトゲノム情報を対象とした研究は含まれない。

#### 5. 発表論文

1. 桑田 健 ゲノム医療実現に向けた病理・検査の質の保証：わが国の現状と課題 医学のあゆみ 2016
2. 西野 和美, 西尾 和人, 畑中 豊ほか（日本肺癌学会バイオマーカー委員会）. 肺癌患者におけるEGFR遺伝子変異検査の手引き（第3版）. 日本肺癌学会. 2016

#### 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属研究機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属研究機関における職名
桑田 健	研究の統括と遂行	国立がん研究センター東病院・病理学（同上）	科長
土井 俊彦	国内外新薬開発情報収集と情報提供	国立がん研究センター先端医療開発セ・内科学（同上）	科長
吉野 孝之	臨床連携ネットワーク構築	国立がん研究センター東病院・内科学（同上）	科長
土原 一哉	先端的遺伝子解析技術導入	国立がん研究センター先端医療開発セ・TR分野（同上）	分野長
関根 茂樹	コンパニオン診断にかかわる病理ネットワークの検討	国立がん研究センター中央病院・病理学（同上）	医長
加藤 健	先端的医療の現状と臨床的ニーズの抽出	国立がん研究センター中央病院・内科学（同上）	医長
野口 雅之	地域臨床・病理連携ネットワークの検討	筑波大学大学院・医学医療系・診断病理学（同上）	教授
森脇 俊和	地域臨床・病理連携ネットワークの検討	筑波大学大学院・内科学（同上）	講師
石川 雄一	コンパニオン診断にかかわる病理ネットワークの検討	がん研究会がん研究所病理部（同上）	部長
高橋 俊二	先端的医療の現状と臨床的ニーズの抽出	がん研究会有明病院・総合腫瘍科（同上）	部長
中島 孝	コンパニオン診断にかかわる病理ネットワークの検討	静岡県立静岡がんセンター病理診断科（同上）	部長
山崎 健太郎	先端的医療の現状と臨床的ニーズの抽出	静岡県立静岡がんセンター消化器内科（同上）	医長
小松 嘉人	地域臨床・病理連携ネットワークの検討	北海道大学病院腫瘍センター（同上）	副センター長・教授
畑中 豊	地域臨床・病理連携ネットワークの検討	北海道大学病院コンパニオン診断研究部門（同上）	講師