

ゲノム医療時代に求められる病理検体管理

—大学病院の役割と責任—

◎松永 徹¹⁾、本山 睦美¹⁾、多田 有輝子¹⁾、上村 恵梨華¹⁾、清永 加菜¹⁾、郷田 衛¹⁾、片倉 和哉¹⁾
香川大学医学部附属病院 医療技術部病理部門/病理診断科・病理部¹⁾

病理診断は従来、光学顕微鏡による形態学的所見に基づく組織分類を基盤として発展してきた。しかし近年、分子生物学的手法の進歩に伴い、病理標本を用いた免疫組織化学（IHC）により、形態学的所見に加えてタンパク質発現から細胞起源を同定し、診断や治療薬選択（コンパニオン診断）に応用されるようになった。さらに、ホルマリン固定パラフィン包埋標本（FFPE）から遺伝子変異解析が可能となり、がんゲノム遺伝子検査が広く実施されるに至っている。このように近年の病理診断は、形態学的診断に加え、コンパニオン診断やがんゲノム医療において、患者の治療方針決定に重要な役割を担うようになっていく。コンパニオン診断やがんゲノム遺伝子検査の多くがFFPE標本を用いて実施されている現在、治療に直結する可能性のあるFFPEの品質をいかに維持・向上させ、遺伝子検査の精度を保証し、さらに施設間差が生じないように標準化するかが課題となっている。

このような背景から、2018年に日本病理学会より「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」が発表された。本規程では、詳細な実証データに基づく検体取扱い方法が定められており、現時点でのゴールドスタンダードとされている。また、自施設で作製したFFPEの品質評価には、外部精度管理調査の活用が有用である。NPO日本病理精度保証機構では、毎年参加施設を対象にFFPEの品質チェックをサーベイの一環として実施しており、精度管理の一助となっている。一般的に、FFPE作製時のホルマリン固定時間やブロックの保存期間に比例して核酸品質は低下していく。施設や検体の固定状況によっては、がんゲノム遺伝子検査が要求する核酸品質基準を満たさないFFPEが一定数存在し、それが唯一の検査材料であった場合には大きな臨床的障害となる。FFPEの品質に影響を及ぼす要因として、検体採取から固定完了までのプレアナリシス段階における操作が挙げられる。このプレアナリシス段階は、さらに①固定前プロセス、②固定プロセス、③固定後プロセスの3つに分けられる。①固定前プロセスは臨床医が主に関与する段階であり、組織摘出から固定開始までの時間（冷虚血時間：cold ischemic time）や、迅速な固定が困難な場合の保管温度などが核酸品質に影響を及ぼすことが知られている。②固定プロセスでは、10%中性緩衝ホルマリンの使用と推奨固定時間の遵守に加え、ホルマリンの組織浸透を促進

する割入れや切出し操作が重要である。③固定後プロセスでは、ホルマリン固定後の脱灰操作、パラフィン浸透操作、FFPEブロック作製後の保管状況などが影響因子として挙げられている。多くの施設では、病理部門に検体が到着する時点で、すでに10%中性緩衝ホルマリンに浸漬された状態で搬入されており、到着後の検体管理に病理技師が関与すれば比較的容易である。一方で、検体採取から固定液への浸漬までの操作は臨床医に委ねられており、手術中には病理検体への適切な対応が困難な場合も少なくない。そのため、この固定前プロセスをいかに短縮するかが重要である。将来にわたり遺伝子検査に適したFFPE品質を維持するためには、これらのプレアナリシス段階について、多職種が連携し、各施設に適した運用方法として実施していくことが求められる。

本発表では、当院におけるがん遺伝子パネル検査用検体の作製過程の実際を示し、その問題点および課題について報告する。

連絡先—香川大学医学部附属病院 医療技術部 病理部門 / 病理診断科・病理部 電話：087-891-2305

遺伝子検査を支える前処理工程

— 固定・切出し・保存の最適化と実運用上の課題—

◎田中 幸¹⁾

山口大学医学部附属病院¹⁾

【はじめに】

コンパニオン診断およびがんゲノム遺伝子検査の普及に伴い、病理検体の品質確保の重要性はますます高まっている。当院では2019年より院内で使用するホルマリンを10%中性緩衝ホルマリンに統一し、病理組織検査オーダー時に入力されるホルマリン浸漬開始時刻を用いた固定時間管理を行っている。また、摘出後直ちに固定できない手術検体については病理診断科で冷蔵保存を行い、適切な前処理条件の維持に努めている。

【固定管理における課題と対応】

固定時間管理を行う中で、連休中の過固定により遺伝子検査が実施できなかった症例や、固定不良に起因する検査不能症例を経験した。当院では「ゲノム研究用・診断用病理組織検体取扱い規程」に従って固定時間管理を行っているが、連休や休日を挟む症例では管理が困難となる場合があった。そのため土曜日にホルマリンからエタノールへの液交換や連休初日に切り出しを行うなどの対応を行っているが、休日出勤による人的負担が課題となっている。

また固定不良対策として、固定液交換頻度の見直しおよび真空固定装置を導入した。導入前は固定状態が不十分なため切り出しを延期する症例もあり、固定状態の確認や再固定に多くの時間を要していた。導入後は大部分の症例で改善が認められたが、時間外提出検体は真空固定装置へ直ちにセットできず、翌朝セット後に切り出し順を調整するなどの運用上の工夫が必要であった。また固定不良対策として固定前サンプリングについて検討したが、固定前腫瘍の肉眼的評価や採取部位選択の困難さから、現在は臨床医によるサンプリングを行っている。

【クオリティーチェックから見えた課題と工夫】

コンパニオン診断およびがんゲノム遺伝子検査のクオリティーチェックでは、腫瘍細胞割合不足および腫瘍細胞量不足が主要な課題として認められた。特に生検検体では腫瘍細胞量が限られ、病理診断に必要な免疫染色実施後に遺伝子検査へ提出可能な組織量が不足する症例を経験した。

当院では、手術検体については切り出し段階から遺伝

子検査提出を見据え、病理診断に必要な部位だけでなく、肉眼的に性状の異なる部位や固定状態の良好な部位についても追加ブロックを作製している。また、あらかじめ遺伝子検査提出の依頼がある症例については、一つのカセットに可能な限り多くの組織を収容し、腫瘍面積および腫瘍細胞割合の向上に努めている。さらに腫瘍細胞量が少ない生検検体では、あらかじめ多めに未染標本の作製を行っている。

腫瘍細胞割合不足に対しては、オンコマインからAmoyDxへの変更や、MSI検査からMMRタンパク免疫染色への変更を病理側から臨床医へ提案している。AmoyDxの院内検査化に伴い、DNA量不足時には追加切片依頼など遺伝子検査室との迅速な連携が可能となった。

また前立腺針生検では、従来は包埋および薄切の作業性を考慮し3本までを1ブロックとしていた。しかし遺伝子パネル検査不成立症例を契機に運用を見直し、臨床医がオーダー時に遺伝子検査の可能性を明記した症例については全検体を1ブロックとして作製する運用へ変更した。これにより、ブロック再構築によるコンタミネーションリスクや再作製の手間を回避し、提出可能症例の拡大につながった。

一方で、ブロック数増加や追加切片作製は標本作製業務および病理診断業務の負担増加につながる。また追加切片作製により残存組織が減少し、将来的な診断や研究利用に影響を及ぼす可能性もある。

【まとめ】

遺伝子検査の成否は前処理工程に大きく影響を受けるため、固定・切り出し・標本作製の各工程における継続的な改善が重要である。一方で品質向上を追求するほど業務負担は増加するため、品質確保と持続可能な運用を両立させる体制の構築が今後の課題と考えられた。

連絡先：0836-22-2424（病理診断科）

限られた人員・設備で実践する病理検体管理 ― 中規模病院の現状

◎山下 大貴¹⁾独立行政法人 国立病院機構 山口宇部医療センター¹⁾

近年、がんゲノム医療の普及に伴い、病理検体にはこれまで以上に高い品質管理が求められている。特に遺伝子検査では、ホルマリン固定条件や検体保存状態が核酸品質に大きく影響するため、病理部門における適切な検体管理体制の構築が重要となっている。当院は、呼吸器専門の中規模病院であるが、当院のような中規模病院では人的資源や設備に限りがあり、日常業務を維持しながら質の高い検体管理を行うことは容易ではない。当院は、現在、常勤2名でルーチン業務を遂行しており、組織検体（2025年度：571件）や細胞検体（2025年度：1087件）の処理、すべての材料の切り出し（肺・乳腺・消化器など）（2025年度手術材料：178件）、固定時間管理、迅速細胞診（Rapid On-Site cytologic Evaluation：ROSE）（2025年度：210件）、標本作製、ブロックや標本の保存管理などを常勤2名で対応している。近年は、コンパニオン診断薬の適応拡大に伴い、遺伝子検査目的の検体提出が増加傾向であり、検体品質への意識が高まる一方で、現場では多くの課題が存在している。

特に固定時間管理は重要な課題である。手術終了時間や検体提出時間は症例ごとに異なる場合があり、夜間・休日を挟む場合には適正な固定時間の維持が困難となることがある。迅速なホルマリン浸漬や切開処理を心掛けているものの、人的制約により十分な対応が難しい場面も少なくない。これらの課題に対して当院では、2022年より冷虚血時間やホルマリン固定時間の管理を開始した。夜間・休日・長期連休期間中のホルマリン固定時間管理については、自動固定包埋装置の機器更新時にHisto Core PEGASUS（ライカマイクロシステムズ社）を導入し、ホルマリン固定プログラムを稼働して休日や長期連休期間中の出勤をなくした。また、遺伝子検査依頼時には、過去ブロックの検索、腫瘍部位の選定、未染標本作製など追加業務が発生し、通常業務への負担増加につながっている。

パラフィンブロックやガラス標本の長期保存に伴う保管スペース不足も深刻な課題である。保存年限に応じた管理を行っているが、十分な保管場所の確保が難しく、院内スペースの有効活用や保存体制の見直しが求められている。

一方、中規模病院では自施設のみで高度な遺伝子解析まで完結することは困難であり、大学病院や外部検査機

関との連携が不可欠である。検体提出時には固定条件や腫瘍細胞含有割合などの情報共有が必要不可欠であり、施設間での品質基準の統一や情報連携の重要性を実感している。また、再検体採取が困難な症例もあり、限られた検体からいかに良質な材料を提供し、患者に不利益が生じないように適切な病理検体管理体制の構築ができているかが病理部門の重要な役割となっている。

本発表では、当院における病理検体管理の現状と課題について報告するとともに、限られた人員・設備の中で実践している工夫や、大学病院・外部機関との連携を含めた今後の病理検査体制について考察する。

連絡先 0836-58-2150（内線 7721）

大学病院として取り組む病理検体管理

—将来の検査に備えた現実的な工夫—

◎長崎 雅幸¹⁾、後藤 月美¹⁾、矢野 彰三¹⁾、新野 大介²⁾
島根大学医学部附属病院 検査部¹⁾、島根大学医学部附属病院 病理部²⁾

【はじめに】

コンパニオン診断、がん遺伝子パネル検査などの遺伝子関連検査は年々増加傾向にあり、病理検査分野においても検査の品質担保のための適切な検体管理体制が求められている。検体管理は基本的には「ゲノム研究用・診療用病理組織検体取扱い規定」に準じた管理を行っているが、固定前プロセス、固定方法や固定時間の管理、脱灰操作、パラフィンブロック保存管理など注意すべき作業工程が多く、課題も存在している。

【固定管理について】

当院において病理検査に提出される検体は、生検・手術検体など様々な大きさの検体が昼夜問わず提出されることから、固定条件の統一が課題である。特に週末や長期連休などの固定時間管理が問題となるが、自動固定包埋装置2台体制でホルマリン固定プログラムを利用して固定時間を調整している。ただし、長期連休中あるいは連休直前に提出された手術材料など業務時間内での切り出し作業が困難な場合については対応に限界があり、遺伝子関連検査用に固定前の腫瘍部位サンプリングを行うなど限局的な対応となることもある。また、検体採取から固定までの時間（冷虚血時間）の管理については、臨床側に委ねられている部分が多いのが実情である。

【パラフィンブロック保存管理について】

パラフィンブロックは病理部に隣接した標本室にて主に保管しており、院内空調下で室温保管している。保存期間は30年以上と定めており、それ以上経過したブロックに関しては古いブロックから順次廃棄することで保管スペースを確保している。

【遺伝子関連検査の実際】

検体採取時にあらかじめ遺伝子関連検査へ提出予定であることが分かっている場合、診断報告書には所見とともに腫瘍割合等の検体情報の記載も行うことで、検査までの時間短縮に努めている。また、遺伝子解析の精度を保つためには、提出する検体の評価も重要となるが、特に生検などの少量検体の場合、検査可否の判断が難しい場合がある。評価にあたっては多少の個

人差も存在しており、統一化の課題なども存在する。

本発表では、当院における病理検体管理の現状と課題、現場レベルでの取り組みなどについて報告する。

連絡先：0853-20-2426