

遺伝学的検査としての染色体検査ガイドライン

(2006.10.17)

日本人類遺伝学会

遺伝学的検査標準化準備委員会(委員長:小杉眞司)

染色体検査標準化案作成小委員会

小委員会委員長:福嶋義光(信州大学)

小委員会委員:

池内達郎(東京医科歯科大学)

稲澤譲治(東京医科歯科大学)

大橋博文(埼玉県立小児医療センター)

黒澤健司(神奈川県立こども医療センター)

原田直樹(九州メディカルサイエンス)

涌井敬子(信州大学)

経緯

現在、ゲノム・遺伝子解析技術の急速な進展により、さまざまな遺伝情報が医療に応用されようとしている。遺伝情報には他の情報とは異なる際だった特殊性があるため、その取扱いについて、指針・ガイドラインの制定と遵守が求められる。

わが国では、日本人類遺伝学会の呼びかけで遺伝医学関連 10 学会による「遺伝学的検査に関するガイドライン」(10 学会ガイドライン)が 2003 年に作成され、診療の場面で遺伝学的検査[解説 1]を行なう際の実施基準が定められた。一方、2005 年 3 月、個人情報保護法の全面施行に伴って厚生労働省が制定した「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」に、「遺伝情報を診療に活用する場合の取扱い」の項目が設けられ、その項に 10 学会ガイドラインが正式に引用された。以上から、現在、わが国のすべての医療施設における遺伝学的検査の実施に際しては、10 学会ガイドラインの遵守が求められている。(※巻末参考資料「国内の関連指針」参照)

一方、遺伝学的検査の実施施設における精度管理については、10 学会ガイドラインに「遺伝学的検査を担当する施設は常に新しい遺伝医学的情報を得て、診断精度の向上を図らなければならない。」と記載されているものの、検査施設に求める具体的な実施基準や精度管理の監視システムがわが国には現存しない。そこで、日本人類遺伝学会では、遺伝医療の発展のため、遺伝学的検査を実施する際の標準化およびガイドライン作成の必要性を認識し、2005 年 9 月に遺伝学的検査標準化準備委員会を発足させ、その中に3つの小委員会(遺伝子検査小委員会、遺伝生化学検査小委員会、染色体検査小委員会)を設けた。

染色体検査は、わが国では 1974 年から臨床検査として健康保険適用となっている遺伝学的検査でありながら、遺伝学的検査の特殊性についての認識が浅かったこと、実施検査数が他の臨床検査に比べて少ないこと、解析技術を有する臨床細胞遺伝学の専門家が少なく検査施設数が限られていることなどの要因により、精度管理は実施施設にまかされているのが現状である。本標準化準備委員会では、遺伝学的検査のなかでもすでに健康保険適用となっている染色体検査の標準化のためのガイドライン作成が急務であると考え、他の検査に先行して本ガイドラインを作成した。

臨床の場で行なわれる染色体検査には、先天異常等で認められる生殖細胞系列の染色体異常の検出を目的とする場合と、造血器腫瘍等に認められる後天的な体細胞変異としての染色体異常の検出を目的とする場合があり、いずれも臨床検査として確立している。本ガイドラインは、遺伝医療で扱われる遺伝学的検査としての染色体検査、すなわち生殖細胞系列の染色体検査を念頭に、標準化すべき事項の概要について策定したものであるが、体細胞変異の検出を目的とした染色体検査においても必要とされる設備、試料の扱い方、検査方法等には共通するものも多く、また生殖細胞系列の染色体の変化が見つかる場合もあることから、腫瘍細胞等の染色体検査実施の際にも本ガイドラインが参照されることを期待する。本ガイドラインは、具体的内容を細かく規定しているものではなく、臨床検査としての染色体検査ガイドラインとしては不十分であり、今後早急に生殖細胞系列および造血器腫瘍等の染色体検査について、それぞれの検査の目的や試料ごとの分析法の詳細を規定するガイドラインを整備する必要がある。

前文

日本人類遺伝学会・遺伝学的検査標準化準備委員会・染色体検査標準化案作成小委員会は、本邦における遺伝学的検査としての染色体検査(以下、染色体検査)の精度向上を目的として、各検査実施施設が遵守すべき検査の具体的な技術標準とガイドラインを作成した。

臨床検査として染色体検査を実施するすべての検査部門(以下、染色体検査部門)が、被検者に適切な遺伝医療を提供するために、このガイドラインに準じた組織づくりを行い、検査受託から報告に至る標準手順作業書[解説2]を策定して検査に臨み、検査の目的に応じた正確な染色体分析を実施し、定期的な精度管理を行うことによりわが国の医療としての染色体検査の精度向上をめざすことを望む。

また、遺伝医学の急速な進歩に伴い、染色体検査の技術と精度が立ち後れることがないように、このガイドラインは適宜見直しを行うものとする。

1. 組織および担当者

染色体検査部門は、細胞遺伝学関連の資格¹⁾を有している者を検査担当者として配置すべきである。

染色体検査部門の検査責任者(以下、責任者)は、遺伝医学の基礎知識、および臨床細胞遺伝学の専門的知識を有し、染色体検査における技術的事柄に関するすべてに習熟し、検査部門内の体制整備および精度管理の責任を負うものとし、臨床細胞遺伝学指導士²⁾の資格を有していることが望ましい。

染色体検査部門の責任者は遺伝学的検査の特殊性に鑑み、検査担当者が、染色体検査実施に必要な検査技術のみならず、広く遺伝医学・細胞遺伝学および生命倫理に関する基本的な知識が習得できるよう、施設内研修の充実に努めなければならない。

染色体検査では、少なくとも2名(うち1名は関連資格を有する者であることが望ましい)の担当者により実施および評価されるべきである。また、染色体検査の結果報告にあたり、医療上有用な臨床情報や直接診断行為に結びつくコメント等を行なう必要がある場合は、十分な臨床細胞遺伝学の知識を有する臨床遺伝専門医³⁾が、関与していることが望ましい。

2. 設備

染色体検査の実施にあたり、安全性と精度を保証するため、検査部門には適切な設備および検査機器(クリーンベンチ、冷蔵庫、冷凍庫、保管庫、インキュベータ、遠心機、恒温槽、顕微鏡、画像解析装置または写真撮影装置/写真現像処理設備、データベース管理用コンピュータ等)、試薬を備え、染色体検査部門の責任者は、それらの機能等を定期的に点検・維持管理をし、検査に必要な条件を満たしているかどうかを常に監視する。染色体検査部門は、以上の詳細を規定する標準手順作業書を作成しなければならない。

3. 検体受付まで

染色体検査部門は、染色体の検査依頼を受けるにあたり、検査の目的に応じて適切な種類の検体が適切に採取され、適切な方法で取り扱われ、必要事項が記載された依頼書とともに、保存・移送する体制を確立する。また、染色体検査の基本的事項(報告までの所要日数、出生前診断の染色体検査については

培養方法，検査終了後の試料およびデータ保管日数，追加検査が必要になった際の対応方法 等)を，検査を依頼する医師(以下，検体提出医)に事前に情報提供する必要がある。

検体提出医が検査依頼書に記載する必要事項としては，被検者氏名または匿名化 ID，生年月日または他の個人識別コード，性別，検査適応，検査依頼内容，臨床症状，必要に応じて家系情報，検体の種類，採取日，担当医師の氏名と連絡先(電話番号等，緊急連絡先を含む)等がある。

検体採取した施設以外の検査実施施設に検査を依頼する場合には，個人情報保護のため被検者 IDとして連結可能匿名化記号を用いることを推奨する。(「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針」より *巻末参考資料「国内の関連指針」参照)

染色体検査実施に際しては，依頼書に，医師から被検者に対して検査の目的・方法・精度・限界・結果の開示方法等について十分な説明がなされ，被検者の自由意思による同意(インフォームド・コンセント)が得られていること，および検査前の遺伝カウンセリングが適切に行われていることを確認するための，担当医師の署名欄を設け，それを確認して検体を受け付ける。(「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」，「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針」より *巻末参考資料「国内の関連指針」参照)

4. 試料の管理

染色体検査部門は，受託した検体を検査の目的にのみ使用し，残存検体，培養細胞，細胞固定液，検査のために作成されたスライド標本等の試料は，検体の状態別，検査の目的別に，適切な方法で，報告書作成後の適切な期間保存しなければならない。全ての検体は目的外に使用したり，第三者に分与してはならない。

染色体検査部門の責任者は，検体の種類および検査目的別に，試料の保存期間について標準手順作業書に記載し，必要に応じて公表する。また，適切に精度管理が行われているかどうかについて定期的に監視・評価する。

5. 分析

染色体検査は，染色体分裂像を対象として，顕微鏡下に染色体数および染色体構造の変化を観察する核型分析を基本とする。全ての染色体検査部門は G 分染法を用いて検査を実施し，必要に応じて各種分染法を追加して，可能な限り正確な結果を得ることができなければならない。FISH 法や，マイクロアレイ法等の分子遺伝学的な解析方法は，多くの場合通常の染色体検査(すなわち核型分析)の補助的手段と考えるべきであり，適切に利用されなければならない。

責任者は検査目的および試料の種類に応じた分析法の選択，分染法ごとの適応・検出限界・精度管理方法等の検査基準，および具体的な検体受付方法，目的別培養方法・解析法・分析基準・試薬を含めた精度管理方法等について，標準手順作業書に記載し，検査担当者に周知・徹底する。そのうえで，各工程の処理内容における異常の有無・担当者名等を記録する体制を整え，各検体が適切に処理され検査を終了していることを確認する。解析不能例は，可能な限り原因を特定し，以降の解析にいかすため，その記

録を一定期間保存する。

染色体検査部門は、正確な染色体検査結果を得るために、検査の目的、適応、試料の種類、症例ごとに、適切な方法かつ十分な精度で必要な細胞数について分析を行い、適切な期間内に報告する。培養細胞の増殖が不良な場合は、適切な期間内に解析不能の可能性を検体提出医に伝えて再検を打診し、適切な期間内に検査不能の最終報告とその原因を通知する。

1) 核型分析

観察すべき細胞数や分染解像度等については、検体試料および検査目的別に定めるべきであるが、一般的には、下記の基準に沿った分析を行う。

染色体検査部門は、検体を複数に分けて培養・処理し、少なくとも20細胞について染色体数をカウント・記録し、そのうち最低5細胞を分析、最低2細胞の核型を作成し、分析結果のすべてを症例ファイルに保存する。

核型は、少なくとも2名の十分な経験を持つ分析担当者によって評価し、そのうち1名は責任者であることが望ましい。

2) 蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション(FISH)解析

染色体検査部門で実施するFISH解析は、大きく分裂期核板FISHと間期核FISHに分類される。

染色体検査部門は、検査の受託にあたり、あらかじめ項目ごとの適応、特性、検出限界等の情報を検査案内等に記載して検体提出医に公表する。

染色体検査部門の責任者は、試料／プローブの種類／検出目的ごとに、分析方法、プローブの局在の確認方法、感度・特異度の検定方法等を標準手順作業書に記載するとともに、常に臨床検査としての精度を満たしていることを監視し、定期的に評価する。精度管理に関する記録は、一定期間、適切に保管する。

責任者は、間期核FISHについては、一般的に完全な核型分析の代わりにはなり得ないことを検査案内書等に明記する。核型分析に先立って間期核FISHが実施される場合には、得た結果は予備的な情報をもたらすものであるため、核型分析による検証を行うことが望ましい。

染色体検査部門は、間期核FISHを症例の検査に使用する前に、対象とする組織・細胞の種類、および使用するプローブごとに報告可能な参考値域に関するデータベースを確立する。

全てのFISH解析では、少なくとも2名の十分な経験を持つ分析担当者が、検査目的ごとにあらかじめ設定した必要十分な細胞数についての分析を実施し、ハイブリダイゼーションパターンごとに、少なくとも2つの画像をオリジナル画像とともにFISH解析の記録として症例ファイルに保存する。

6. 報告

染色体検査部門は、検査の結果を、目的と検体の種類に応じてあらかじめ設定した検体の受領から検査結果が報告されるまでの期間内に適切に報告する。分析に用いた試料、分析データ、報告書およびその関係資料は、あらかじめ設定した適切な期間保存する。保存期間および報告後の問い合わせの対応方法は検体提出医に公表し、適切に対応する。

責任者は、個々の基準について標準手順作業書に記載し、適切に管理が行われているかどうかについて監視・評価する。

分析を終了し報告書として結果が報告されるまでの期間としては、末梢血等による生殖細胞系列の染色体検査では28日以内(21日以内が望ましい)、出生前診断を目的とした染色体検査では14日以内、臨床的な状況により更に短期間で結果報告が要求される場合には、可能な限り対応する。さらに、特殊な方法を実施する必要などがあり報告までに長期を要するような場合には、適宜その旨を理由とともに依頼した医師に伝える。

染色体検査部門は、FISH解析の結果を報告する際に、検体、方法、使用したプローブの製造元とID(遺伝子記号または座位記号)、評価した細胞数、詳細なハイブリダイゼーションの結果(間期核FISHについてはコントロールの結果も含む)を明記し、ハイブリダイゼーションパターンごとに少なくとも2つの画像を添付する。検査の限界を考慮して結果を解釈し、適切なコメントを報告書に記載する。

分析結果の評価が難しい場合は、具体的な理由を報告し、その結果が他の方法(例えば、臨床情報、分子遺伝学的分析等)によって検証可能な場合には、それらにより追加検証することの有用性を担当医師に伝える。

FISH法を含めた染色体検査の結果は、最新のAn International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN)の方式に従い核型記載して作成する。複数の方法を用いて解析を行った場合には、すべての情報を総合して考察し、最終報告とする。

また、受付時に、同一被検者や同一家系員の検査が既に行済済み、あるいは実施中であることが判明した場合には、それらの結果も総合して考察し、最終報告を行なう。

分析結果の解釈には、臨床情報との相関、該当する異常結果の内容が含まれ、患者または家族への付加的な遺伝学的検査の存在と内容、およびそれによりわかることについての説明、該当する所見の重要性、検査後の遺伝カウンセリングに対する配慮についての考察が含まれる。全ての報告コメントは遺伝医学の専門家ではない検体提出医にも明確に理解されるように記載する。

染色体検査報告書は、臨床細胞遺伝学指導士が最終確認することが推奨される。さらに臨床情報に関する考察などをコメントする場合には、臨床遺伝専門医の確認が推奨される。

染色体検査部門は、結果報告書に、次の情報を網羅し、検体提出医のみに親展扱いで報告しなければならない。

- 1) 検体情報:氏名または匿名化 ID, 生年月日または他の個人識別コード, 性別, 依頼施設・部所名, 担当医師名, 検体の種類, 検体採取日, 検体受領/受付日, 依頼された検査項目
- 2) 検査報告日
- 3) 臨床情報・検査適応
- 4) 分析に用いた組織(細胞)の種類と培養条件(分裂刺激剤の添加の有無と種類、培養時間を含む), 実施した分染法・FISH 法
- 5) 細胞分裂像分析数, 各分裂像の染色体数・分析分裂像数・核型分析数・分染解像度
- 6) 核型の分析画像/写真 *1分染法・1異常核型あたり2細胞以上の全核型の分析画像/写真, 必要に応じて分裂像や部分核型を追加する.
- 7) 分析した細胞の最新の ISCN による核型記載および細胞遺伝学的評価
- 8) モザイク症の検出のために実施した追加分析内容の記載
- 9) 複数の方法を用いた解析が行われた場合は, すべての情報を総合した考察
- 10) 以前に同一被検者あるいは同一家系の解析を実施した場合には, 前回の検査との相関
- 11) 間期核 FISH 解析などで検査結果を比較する目的で平行して対照の分析を行った場合には, その対照の分析結果
- 12) 責任者, 核型分析担当者の氏名および必要に応じて指導者, 報告書作成に関与した医師の氏名.
なお, 臨床細胞遺伝学関連資格あるいは臨床遺伝専門医の資格を有している場合にはその旨を明記する.
- 13) 染色体検査部門情報: 正式組織名, 分析を行った染色体検査部門の所在地, 電話番号を含む連絡先, 問い合わせ先(担当者名を含む), 問い合わせコード番号. 検体保存期間等を明記する.

あとがき

遺伝医学の研究成果がつぎつぎに臨床検査に応用されてきているが、臨床的有用性・妥当性が十分確立していない段階で検査が実施される場合がある。それらには、研究としての位置づけが必要であり、検査を提供する側が、検体提出医に正確な情報を提供する責任を負うものとする。

【参考資料】

- An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN)
* 最新版は, ISCN2005. Shafer LG, Tommerup N (eds); S. Karger, Basel 2005

【国内の関連指針】

- 「遺伝学的検査に関するガイドライン(10学会ガイドライン)」(2003年)
(遺伝医学関連10学会: 日本遺伝カウンセリング学会, 日本遺伝子診療学会, 日本産科婦人科学会, 日本小児遺伝学会, 日本人類遺伝学会, 日本先天異常学会, 日本先天代謝異常学会, 日本マススクリーニング学会, 日本臨床検査医学会(以上五十音順), 家族性腫瘍研究会)
<<http://jshg.jp/>>
- 「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」
(厚生労働省)(2004年)
<<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/kojin/dl/170805-11a.pdf>>
- 「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針」(社団法人日本衛生検査所協会)(2004年)
<<http://www.jrcla.or.jp/info/info/dna.pdf>>

【諸外国の染色体検査に関するガイドライン(Guidelines for Clinical Cytogenetics)】

- **AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS**
Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories 2006 Edition
<http://www.acmg.net/Pages/ACMG_Activities/stds-2002/stdsmenu-n.htm>
- **Association of Clinical Cytogeneticists**
ACC PROFESSIONAL STANDARDS COMMITTEE
Information
<<http://cytogenetics.org.uk/info/INFO.HTM>>
- **College of American Pathologists**
Laboratory Accreditation Program Inspection Checklists
<http://www.cap.org/apps/docs/laboratory_accreditation/checklists/cytogenetics_october2005.pdf>
- **The Association of Genetic Technologists, Inc. (AGT)**
STATEMENTS OF COMPETENCE FOR CYTOGENETIC TECHNOLOGISTS
<<http://www.agt-info.org/Documents/Cyto%20Statements%20of%20Competence%202001.pdf>>
- **Australian Government Department of Health and Aging**
Guidelines for Cytogenetics Laboratories, developed by a subcommittee of NPAAC and is based on guidelines developed by the Human Genetics Society of Australasia (HGSA)
<[http://www.health.gov.au/internet/wcms/Publishing.nsf/Content/0922379CDC6C3326CA256F180046963E/\\$File/cytogen.pdf](http://www.health.gov.au/internet/wcms/Publishing.nsf/Content/0922379CDC6C3326CA256F180046963E/$File/cytogen.pdf)>

【解説と注釈】

【解説1】 遺伝学的検査:

本ガイドラインでは、遺伝医学関連10学会の「遺伝学的検査に関するガイドライン」と同様、“遺伝学的検査”を、“生涯変化しない遺伝学的情報(遺伝子解析等により明らかにされる生殖細胞系列の遺伝情報)を明らかにする検査”と定義する。

【解説2】 標準手順作業書:

染色体検査部門が独自に作成・整備する検査法の工程ごとの詳細を記載した文書。

【注釈】

- 1) 臨床細胞遺伝学認定士(日本人類遺伝学会 認定), 染色体分析技術認定士(日本染色体遺伝子検査学会 認定)
- 2) 臨床細胞遺伝学指導士(日本人類遺伝学会 認定)
- 3) 臨床遺伝専門医(日本人類遺伝学会・日本遺伝カウンセリング学会 認定)