

## Ⅱ 総合評価

### 1 はじめに

精度管理は、内部精度管理（IQC：Internal Quality Control）と外部精度管理（外部精度保証）（EQA：External Quality Assessment）に大別される。臨床検査において、ある機器と試薬を用いて同一検体を繰り返し測定したときのバラツキの度合いを再現性、あるいは精密度という。IQCは、この精密度の管理とその維持を目的に実施される。検査を実施する機関は、日常的に、被検者検体と同時に精度管理試料も測定し、適切なIQCにより精密度の確保に努めなければならない。その上で、学術団体や厚生労働省、地方自治体などが実施するEQAに参加し、他施設との測定結果の比較により、自施設の検査の信頼性を確認することが重要である。

IQCでは毎日、検査毎に精度管理試料を用いて行われ、日内ならびに日間の変動幅を把握する。さらに、複数の機器が使用されている場合は機器毎にIQCを実施することが求められる。この施設内における測定値のバラツキの度合いを把握・管理する手法を統計学的IQCと呼んでいる。

一方、被検者の傍らでリアルタイムに医療従事者が実施する簡易迅速検査（POCT：Point of Care Testing）などではIQCの実施が困難であり、POCTへの対応は国際的な課題となっている。本調査は、このPOCTが多い特徴があるが、IQCが十分にできていない施設は、検査機器メーカーからIQCの情報を取り入れ取り組んでいただきたい。

検査結果の施設間の差をできる限りなくし、施設間で相互に共有して、自施設のレベルの確認と必要な修正が可能な環境を整えるために実施されるのがEQAである。近年では、検査法の標準化と標準物質の開発により、適切な目標値を設定したEQAが可能になっている。

IQCは、日常検査の一環として実施する施設が大半であると思われる。一方、EQAは、予

め精度管理用試料であることが認識できることから、日常検査とは異なる手順で測定する施設も出てくるのが危惧される。EQAで重要なものは、正解を求めることではなく、自施設の検査レベルを知り、さらに必要な是正を行うことである。今回、東京都の調査に参加した施設は、ぜひ調査に参加した経験、結果を受けて、必要な是正に役立てていただきたい。

### 2 本調査の特徴

本調査では、SARS-CoV-2の検査を実施するために東京都の新型コロナウイルス感染症検体検査機器設備整備費補助事業で令和4年度に検査機器を導入した診療所を対象とした。診療所が導入した検査機器は、衛生検査所や病院とは異なり、POCT機器が多く導入されている。POCT機器に対するEQAは、本邦では初の取組である。何らかの是正が必要と考えられた診療所には、検査機器メーカーと連携して技術支援を実施したことも本調査の特徴である。

### 3 本調査の評価方法

#### (1) 遺伝子検査に関する文書調査

調査の設問は、①医療法施行規則第9条の7関連の「遺伝子関連・染色体検査の精度の確保に係る基準」、②感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律施行規則第7条関連、③国立感染症研究所「病原体等安全管理規定」、④廃棄物の処理及び清掃に関する法律施行規則に基づき出題した。その中から必須項目を設定し、評価した。

#### (2) SARS-CoV-2 遺伝子検査の技能試験

異なる濃度の陽性試料2種類、陰性試料1種類、計3種類の試料を配付し、調査を実施した。

##### ①定性検査

各施設の回答と正答が一致するか否かで評価した。

②半定量的指標

Ct 値やサイクル数の回答が得られた施設について、測定原理によるピアグループに分け、機器試薬メーカー（レファレンス）が測定した値から目標値と許容限界線を設定し評価を行った。

以下のピアグループのレファレンス値から標準偏差（SD）を算出し、± 2 SD で許容限界線を設定した。この限界線内であれば正確度は適と判定したが、自施設の検査レベルを把握していただくことを目的と位置付け、今回は限界線外であっても要改善の対象とはしなかった。

グループ A：遺伝子解析装置 Auto Amp™

（島津製作所）

Light Cycler® 96 システム（ロシュ・ダイアグノスティックス）

Crono STAR™96（タカラバイオ）

CronoSTAR™ Portable Real-Time PCR System（タカラバイオ）

Geniter96E リアルタイム PCR システム（ワケンビーテック）

Gene SoC® mini（杏林製薬）

グループ B：コバス 5800（ロシュ・ダイアグノスティックス）

全自動遺伝子解析装置 G1（デルタ電子）

全自動遺伝子解析装置 Smart Gene®（ミズホメディー）

GeneXpert® システム（GX-IV、GX-II）（バックマン・コールター）

ジーンリード エイト（プレジジョン・システム・サイエンス）

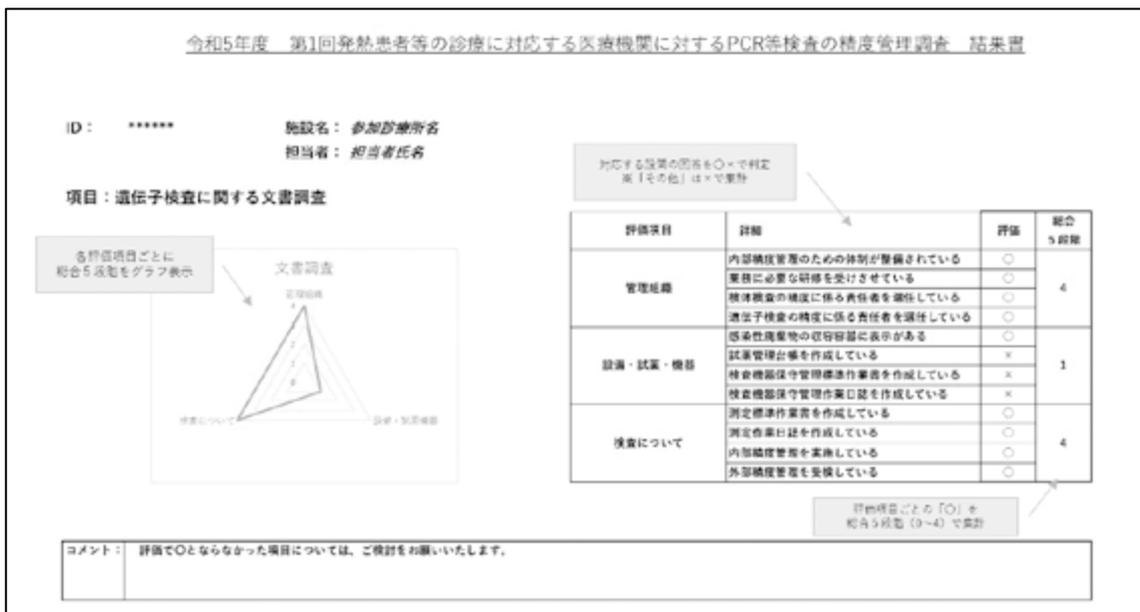
グループ C：コバス Liat® システム（ロシュ・ダイアグノスティックス）

4 結果書の見方

本 EQA 調査の個別の結果は、回答を締切った2か月後の10月6日に各施設に対して送付した。

(1) 遺伝子検査に関する文書調査

評価は、3つの評価項目ごとに4問ずつ必須回答を設定し、5段階評価とした。結果表の左側では評価を項目ごとにレーダーチャートで表示した。右側では、設問の要約を詳細欄に記載して回答を「○」又は「×」で評価し、下部のコメント欄に改善点を示した。「その他」の回答を設けていたが一律に「×」として集計した。



## (2) SARS-CoV-2 遺伝子検査の技能試験

### ① 定性検査

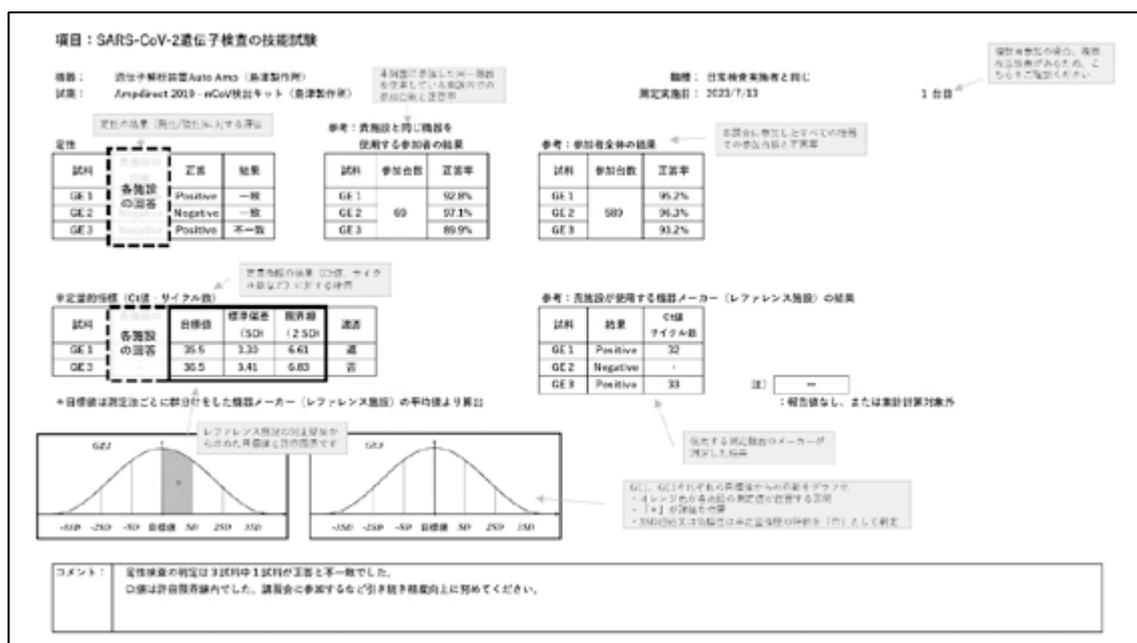
回答が正答と一致しているか否かを評価している。ここではレファレンス施設の結果は考慮せず、試料内の SARS-CoV-2 遺伝子を検出「できた」「できなかった」という結果をもって正答を判定した。参考として参加施設全体及び同じ機器を使用する参加施設の総数と正答率も掲載した。参考として、施設が使用する検査機器メーカーのレファレンス値を掲載した。判定が正答と不一致で、レファレンス値と一致する場合は検査手技ではなく機器固有の影響も考えられる。

### ② 半定量的指標

Ct 値等の数値を半定量的指標の結果として評価した。複数の Ct 値等が回答されていた場

合は、N1 領域又は測定試薬ごとに代表的な領域の Ct 値等を各施設の回答とした。レファレンス施設の測定結果から求めた目標値(平均値)に対して  $\pm 2SD$  を許容限界として設定した。結果がこの許容限界を超過した場合又は偽陰性の場合、「否」として判断した。陽性の判定ができていないが、Ct 値等が出力できない場合や回答がなかった場合は判定の対象外とした。限界線による適否判定のほか、自施設の正確度(測定結果が真値にどのくらい近いかを表す度合い)について目標値からの偏りを視覚的に図で表した。

技能試験のコメント欄に記載している正答と不一致であった試料の数は、未回答やその他の回答も含んでいる。またコメント欄には、各施設の結果に応じたコメントを記載した。



## 5 調査結果と技術支援の総括

### (1) 調査結果

文書調査の結果、病原体検査室に求められる要件及び感染性廃棄物の収納容器に表示を行うこと等については、多くの施設で適切に取り組

んでいることが分かった。一方で、測定標準作業書や外部精度管理台帳等、法で定める文書の整備が不十分であることが、この調査で分かった。

## 文書調査結果

文書調査内容	取組状況
測定標準作業書を作成している	8.1%
測定作業日誌を作成している	38.5%
内部精度管理を実施している	52.6%
定期的に同一検体を繰り返し検査する体制が整備されている	30.1%
外部精度管理調査の受検に努めている	39.2%
外部精度管理台帳を作成している	1.7%
病原体検査室に十分な広さを確保している	81.8%
病原体検査室への入室・使用制限をしている	76.5%
試薬・機械器具等の汚染防止に必要な設備・環境を確保している	85.9%
収納容器に感染性廃棄物である旨を表示している	93.4%

技能試験の結果、高濃度の試料（GE1）においては95.2%が正答し、低濃度の試料（GE3）においては93.2%が正答、陰性試料は96.3%が正答している。多くの施設で正しい結果が得られた。

## 技能試験結果

調査試料	一致	不一致	判定保留等	正答率
GE1	561	17	11	95.2%
GE2	567	11	11	96.3%
GE3	549	28	12	93.2%

### (2)技術支援

技術支援を文書調査及び技能試験の解答に基づき選定し、意向の確認があった63施設を対象に実施した。対象となった63施設は、25施設が技能試験において不一致、文書調査において延べ58施設が内部精度管理に不備、書類・帳簿が未整備であった施設は書類・帳簿によっ

て異なるが、延べ43施設が測定作業日誌を未整備、延べ51施設が検査機器保守管理作業日誌を未整備等の理由により選定した施設であった。支援の方法は、施設参加施設が使用する測定試薬メーカー（日本臨床検査薬協会）が実地にて支援を行った。

### 支援対象施設の選定理由（延べ施設数）

技能試験が不一致であった施設		25施設
文書調査が不適切であった施設	内部精度管理不備	58施設
	書類・帳簿未整備	43～51施設

支援の内容は、精度管理に必要な操作説明や日常検査の操作方法の説明、トラブルシュー

ティングへの対応を説明したほか、測定フローや標準作業書の確認を行った。

### 支援実施内容（延べ施設数）

精度管理の操作説明を実施した	62 施設
日常検査の操作説明をした	44 施設
測定フローの確認をした	43 施設
標準作業書（SOP）の確認をした	41 施設
トラブルシューティング対応を説明した	41 施設

支援対象63施設のうち、55施設に調査で使ったものと同じ試料を持込み、支援効果の確認を行った。調査時に、誤回答があった施設がそれぞれGE1：9施設、GE2：5施設、GE3：16施設あったが、これら施設を含め、技術支援で既知試料を測定したすべての施設が正しく判定でき、改善が見られた。また、本調査が誤回答で

あった原因について支援により究明を行っており、「測定装置の設定が不適切であり、検体の吸引がうまくできていなかった」、「職員の入れ替わりによりレクチャーを受けていない人が測定していた」などが分かった。これらの原因から、当支援が有効であった施設が多かったと考える。

### 技術支援時の既知試料測定結果

技術支援時に測定した既知試料	施設数	測定結果
3 試料測定	7 施設	全施設正答
GE1,GE3 を測定	4 施設	全施設正答
GE1 のみ測定	34 施設	全施設正答
GE2 のみ測定	2 施設	全施設正答
GE3 のみ測定	8 施設	全施設正答
測定せず	8 施設	—

### (3)調査によって確認された機器ごとの特性

ミュータスワコー g1（富士フィルム和光純薬）は、事前の調査で検出感度に問題があることを把握していた。調査のレファレンス測定においても正答は得られなかった。ミュータスワコー g1 で用いられる試薬の核酸増幅の原理は、東ソーの試薬と同じ 1-step RT-PCR である。東ソーの試薬とミュータスワコー g1 を比較検討したとき、後者では、逆転写過程において夾雑物の影響を強く受けるものと推察される。この

ため、核酸抽出工程で夾雑物の混入を軽減できる方法を採用すれば、感度よく検出することができると思われ、抽出キットの核酸抽出工程を改善し、検出感度向上に努めていただきたい。

GeneSoC<sup>®</sup> mini（杏林製薬）は、核酸抽出工程を手法で行う必要がある。核酸抽出の効率と純度は、核酸増幅工程に大きく影響する。そのため、専門家であっても相応の技術を必要とする作業である。そのような抽出工程を診療所で行うことは困難であり、このシステムを POCT

として使用できるようにするには、さらなる改善が必要である。本EQA調査後、杏林製薬は改良に取り組む前向きな姿勢を示しており、今後の改善に期待したい。

アボットダイアグノスティクス メディカル社のID NOW™ インストルメントは、SARS-CoV-2の検出に最も多く使用されているPOCTである。本機器は、15分以内に陽性・陰性判定が可能な機器である。専門的な知識や技術を必要としないことが最大の特徴である。また、検査終了後、使用後のカートリッジをそのまま廃棄する仕様になっており、周辺への汚染を抑制することが可能である。一方、ID NOW™ インストルメントは、陽性・陰性判定のみで、Ct値が報告されないなど、現時点において統計学的ICQを実施できないことが欠点として挙げられる。

次いで使用実績が多かった島津製作所のAutoAmp™ は、全自動機器であるが、POCTではない。このため、試薬を替えれば他の検査に使用しやすい特徴がある。この機器では全体的にCt値にバラツキが大きく、2SDを大きく外れる施設も認められID NOW™ インストルメントと比較しても技術支援を要する施設が多かった。バラツキの原因については、機器に問題がある可能性が考えられることから、島津製作所においてはSARS-CoV-2に対する再現性向上のために今後、機器の改良に努めていただきたい。

## 6 おわりに

東京都感染症予防計画が令和6年に改定され、平時からの新興感染症の発生に備えた遺伝子検査体制の確保が掲げられた。診療所における遺伝子検査機器に対応する試薬は、研究用試薬が開発の約2か月後、体外診断薬が開発の約5か月後を目安に供給される。令和5年度においても補助事業により、引き続き診療所に遺伝子検査装置が配備された。診療所で検体採取から検査、診断まで実施できると、検体搬送などの必要がなく、迅速に診断できるメリットがある。一方で、通常、遺伝子検査を実施する機会がない診療所には検査の専門家がいいため、検査結果の妥当性や再現性について検討することは困難である。そのため、今回のEQAでは試薬の製造販売元企業に協力を仰ぎ、支援が必要な施設には直接担当者が訪問し支援する取組を行った。これは、診療所では疑問点や改善してほしい点を担当者に直接伝えることを可能とし、企業側も現場で直接問題点を洗い出し、必要な対応をとることが可能となる。

引き続き、POCTを含め、核酸増幅機器のためのIQCの試薬開発や方法を構築するための取組が重要であると考えている。診療所においては、これまでどおりの取組の中で信頼性の高い検査結果を得る努力を継続していただきたい。