

CGP 検査に適した検体の処理法



坂谷 貴司

東京慈恵会医科大学病理学講座・病院病理部

はじめに

進行がん診療において、がんゲノムプロファイリング (comprehensive genomic profiling: CGP) 検査は、治療戦略を立案するうえで不可欠なコンパニオン診断として定着しつつある。標準治療の選択肢が限られる段階において、分子標的治療や治験への道を拓くためには、腫瘍の分子異常を的確に把握することが求められ、その前提として信頼性の高いゲノム情報が不可欠である。しかし、CGP 検査の成否は解析技術やプラットフォームの性能のみで規定されるものではない。実臨床においては、検体が「どこから採取されたか」だけでなく、「採取直後にどのように取り扱われ、どのタイミングで、どの条件下で固定されたか」という一連の工程が、最終的に得られるゲノム情報の質と解釈可能性を大きく左右している。すなわち、CGP 検査の品質は、検体採取の瞬間に始まり、固定が完了するまでの臨床現場での対応によって本質的に規定されている。CGP 検査に供される検体は、手術室、内視鏡室、外来処置室など、病理部門の管理外にある臨床の最前線で取り扱われる。採取後の短時間の放置、固定開始までの遅延、不適切な固定液の使用、固定時間のばらつきといった要因は、日常診療では看過されがちであるが、CGP 検査においては核酸品質の低下として顕在化し、解析不能や感度低下、さらには偽陰性という不可逆的な結果を招くことがある。これらの工程は、病理医のみならず、検体を扱う臨床医が主体的に関与しなければ制御できない領域である。臨床医にとって「適切に検体を採取した」という認識と、「CGP 検査に適した検体として成立している」という評価との間には、しばしば認識のずれが生じることがある。その多くは、採取そのものではなく、採取直後の検体取り扱いや固定に関する情報共有や運用の違いに起因している。したがって、CGP 検査を有効な診療手段として活用するためには、検体採取技術に加え、採取後から固定完了までの検体管理を診療プロセスの一部として捉え、臨床医自身が意識的に関与することが重要である。

本稿では、がんゲノム医療に携わる病理専門医の立

場から、CGP 検査に適した検体を成立させるために、臨床医が採取直後から固定に至るまでの各段階で留意すべき検体取扱いの原則を体系的に解説する。限られた一検体から最大限の分子情報を引き出すためには、解析技術以前に、臨床医と病理医が検体品質に対する共通理解と責任を共有することが不可欠である。本稿が、その認識を共有する契機となることを期待したい。

1. がんゲノム医療における病理検体の基本的考え方

CGP 検査の多くは、ホルマリン固定パラフィン包埋 (formalin-fixed paraffin-embedded: FFPE) 検体を解析対象としている。FFPE 検体は長期保存性に優れる一方で、ホルマリンによる核酸架橋や断片化を避けることはできず、検体処理が不適切であった場合には、解析失敗や偽陰性の直接的な原因となり得る。そのため、CGP 検査を念頭に置いた病理検体処理においては、「診断に十分な形態保存」と「分子解析に耐えうる核酸品質」の両立が本質的に求められる。この点について、日本においては日本病理学会が策定した「ゲノム研究用・診療用病理組織検体取扱い規程」において、がんゲノム医療に供する検体の基本的要件が明示されている¹⁾。同規程では、CGP 検査を含む遺伝子パネル検査の前提条件として、適切な固定条件、虚血時間の管理、腫瘍含有率の確保などが体系的に整理されており、病理医のみならず臨床医も含めて遵守すべき共通基盤として位置付けられている。CGP 検査の多くは、FFPE 検体を解析対象としている。特に進行がん症例では、再発・転移巣からの検体提出であることが多く、検体量自体に限られることも少なくない。そのため、検体採取の時点から将来的な CGP 検査の可能性を見据え、限られた検体をいかに適切に管理するかという視点を持つことが重要である。

2. 検体採取から固定まで: 時間管理の重要性

CGP 検査において得られるゲノム情報の質は、検体採取後から固定完了までの時間管理に大きく依存する。この工程は、病理部門に検体が提出される以前、

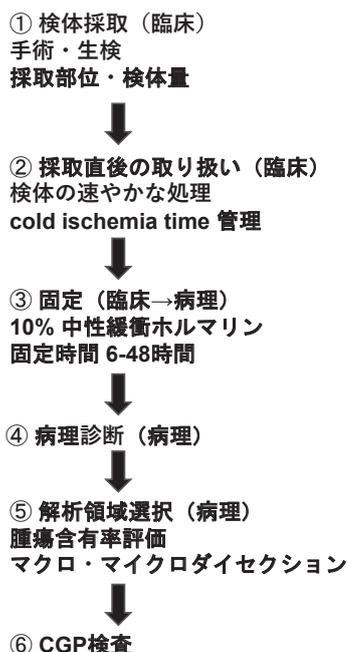


図1 CGP検査に供される病理検体のフロー

すなわち臨床現場で完結している場合が多く、その成否は臨床医の理解と運用に委ねられている。形態診断においては問題とならなかったわずかな時間差や取り扱いの違いが、CGP検査においては解析成功率や検出感度を左右する要因となり得る。本稿では、CGP検査に供される病理検体を採取から解析に至る一連の工程として捉え、それぞれの段階を順に概説する。図1に、その全体像を示す。

2.1 検体採取直後の取り扱い

検体採取直後の扱いは、核酸品質を左右する最初の重要な分岐点である。採取された検体は、血流遮断とともに急速に虚血状態に陥り、体温下で放置されることで核酸分解が進行する。とくに実質臓器由来の検体や壊死を伴いやすい腫瘍では、その影響が顕著となる。実臨床では、検体を「一時的に台の上に置く」「後でまとめて固定する」といった対応が慣習的に行われることがあるが、こうした短時間の放置であっても、CGP検査を前提とした場合には無視できない影響を及ぼす可能性がある。手術室では閉創操作や次症例への移行、内視鏡室やIVR室では手技後の処理や記録業務などが優先される中で、検体処理が後回しにされやすい点は、病理検体全般に共通するピットフォールといえる。とくにCGP検査を想定する症例では、こうした運用が核酸品質に影響し得るため、検体採取直後から固定までを診療行為の一部として明確に位置付け、

採取後は速やかに次工程へ移行する意識をチーム全体で共有することが重要である。

2.2 cold ischemia time 短縮の具体策

検体採取から固定開始までの時間、いわゆる cold ischemia time は、CGP検査における核酸品質を規定する重要な指標である。内視鏡的に切除された消化管組織、比較的小型の組織については、速やかに固定液に浸漬固定することが望ましく、手術による切除検体においても採取後30分以上室温で保持することは極力回避し、摘出後は速やかに冷蔵庫等4℃下で保管し、1時間以内、遅くとも3時間以内に固定を開始することが望ましいとされている。この保管温度および時間管理が守られているか否かが、後の解析成功率に直結する。cold ischemia timeの短縮は、個々の医師の注意喚起だけで達成できるものではない。採取前にホルマリン容器を準備しておく、採取後ただちに看護師や臨床検査技師と連携して固定工程へ移行するなど、チーム医療としての動線設計が不可欠である。とくに外来生検やIVR下生検では、検体搬送や固定開始の責任所在が曖昧になりやすく、施設ごとの標準手順の整備が求められる。cold ischemia timeの管理は核酸品質確保のための重要項目として位置付けられており、固定開始までの時間を施設として標準化することが推奨される。これは、特定の診療科や担当者の努力に依存するのではなく、医療機関全体として遵守すべき品質管理項目である。

2.3 固定液の種類と固定条件

固定液は10%中性緩衝ホルマリン(10% neutral buffered formalin : NBF)が標準であり、臨床現場で使用される固定液もこれに統一されていることが望ましい。未緩衝ホルマリンや、長期保存によりpHが低下した固定液は、核酸架橋や脱塩基反応を助長し、核酸品質の低下を通じてCGP検査不成功の原因となり得る。「ゲノム研究用・診療用病理組織検体取扱い規程」では、固定液として10%中性緩衝ホルマリンを使用すること、ならびに固定時間を原則6~48時間の範囲内に収めることが明記されている。これは、形態診断と分子解析の双方に配慮した現実的な基準であり、臨床側が独自の判断で固定条件を変更することは避けるべきである。また、「小さい検体だから短時間でよい」「大きい検体だから長時間必要」といった経験則のみに基づいて固定時間を調整することも推奨されない。とくに針生検や小生検検体では固定時間が短すぎると免疫組織化学での反応不良の原因となり、また過

固定では核酸劣化が生じやすいため、原則として規程に示された固定時間範囲を遵守し、必要に応じて病理部門と事前に固定条件を共有しておくことが望ましい。

3. 解析領域の選択と腫瘍含有率の評価

CGP 検査において、解析領域の選択および腫瘍含有率の評価は、病理医の専門性が最も直接的に反映される工程の一つである。解析感度や変異検出能に直結するため、形態診断とは異なる視点で標本を評価し、どの領域を解析対象とするかを判断することが求められる。この判断は病理医の専門的裁量に基づいて行われるが、完全に独立した作業ではない。採取部位、治療歴、画像上での腫瘍の性状、壊死や線維化の程度といった臨床情報は、腫瘍成分の分布や背景変化を理解するうえで重要な補助情報となる。とくに進行がん症例や再生検、治療後検体では、「どの病変を狙って採取された検体であるか」という情報が、解析領域の選択に影響を及ぼす場合がある。すなわち、腫瘍含有率は単なる数値基準ではなく、検査系の限界と臨床的意義を踏まえた専門的判断事項であり、その判断は病理医の専門的裁量に委ねられている。CGP 検査を想定した検体提出に際しては、必要最低限の臨床情報が病理部門と共有されていることが望ましい。

3.1 腫瘍含有率

CGP 検査の解析感度は腫瘍含有率に依存する。多くの遺伝子パネル検査では、腫瘍含有率 20~30% 以上が一つの目安とされており、病理医による正確な評価が不可欠である。HE 標本上で腫瘍領域を確認し、非腫瘍成分（壊死、炎症細胞、線維性間質など）を可能な限り除外した解析領域を選択することが重要である。

3.2 マクロダイセクションおよびマイクロダイセクション

腫瘍含有率が低い症例では、マクロダイセクションによる腫瘍成分の濃縮が有効な手段となる。HE 標本を参照しながら腫瘍領域を選択することで、解析可能性を高めることができる。一方、極めて小さな腫瘍巣や背景成分が多い症例では、レーザーマイクロダイセクションの適応が検討される場合もあるが、実臨床においてはコストや作業時間の制約から、適用は限定的である。

4. Liquid biopsy 検体を用いた

CGP 検査の位置付けと留意点

血中循環腫瘍 DNA (circulating tumor DNA :

ctDNA) を解析対象とする liquid biopsy 検体を用いたがん CGP 検査は、進行がん診療において重要な手段として位置付けられつつある。Liquid biopsy 検体の最大の利点は、低侵襲かつ反復的な検体取得が可能である点にある。再生検が困難な症例や、病勢進行が速く迅速な分子情報が求められる状況においては、検体採取から結果返却までの時間 (turnaround time : TAT) が短い血漿 CGP 検査が有用となる場合がある²。また、治療経過中に出現する耐性変異や分子プロファイルの変化を時系列で捉えられる点も、重要な特性である。一方で、血漿 CGP 検査は腫瘍由来 ctDNA 量に強く依存する検査であり、組織検体と比較して偽陰性率が高いことが指摘されている。とくに、腫瘍量が少ない症例、増殖速度の遅い腫瘍、脳腫瘍や一部の消化器がん、肺転移や腹膜播種のみを有する大腸がんなどでは、ctDNA 量が十分に検出されない可能性がある。このため、血漿検体で変異が検出されなかった場合であっても、分子異常の不存在を直ちに結論づけることは適切ではない。また、血漿検体では、コピー数変化や融合遺伝子の検出感度が低下する場合があること、さらに加齢に伴い頻度が増加するクローン造血由来変異 (clonal hematopoiesis of indeterminate potential : CHIP) との鑑別が問題となる点にも留意が必要である。これらは検査技術上の限界というよりも、血漿検体という解析対象の生物学的特性に起因するものであり、結果解釈において専門的な判断が求められる領域である。原則として腫瘍検体を用いた CGP 検査が優先されるべきであると思われるが、①組織検体の採取が困難、②十分な腫瘍含有率や核酸品質が見込めない、③迅速な結果返却が必要、といった条件下では、血漿 CGP 検査を選択されることもある。すなわち、liquid biopsy 検体は組織検体を代替するものではなく、臨床状況に応じて補完的に用いられるべき検体である。組織検体と血漿検体の双方の特性を踏まえ、最適な CGP 検査を選択することが、がんゲノム医療の質を担保する上で不可欠である。

5. CGP 時代における検体マネジメントの 課題と病理医の役割

CGP 検査が保険診療として定着する一方で、検体不適合による解析失敗や、得られた結果が治療選択に直結しない症例が依然として一定数存在する。これらの課題は、検査技術そのものの限界に加え、検体の選択や処理過程における判断が適切でなかったことに起因する場合も少なくない。このような状況において、病理医は、提出された検体の適格性を評価する役割に加

え、診療の流れの中で検体の取り扱いや提出に関する情報を臨床側と共有することが求められる場面がある。とくに初回診断時に CGP 検査が想定されていなかった症例では、後治療の段階で解析に耐えうる検体が残存していないという問題が現実に生じ得る。こうした課題は病理部門のみで解決できるものではなく、臨床各科との連携を前提とした検体マネジメント体制の構築が不可欠である。今後、解析技術の進歩により検体要件は変化していく可能性があるが、現時点では検体品質の確保ががんゲノム医療の実効性を左右する重要な基盤であることに変わりはない。

おわりに

CGP 検査に適した検体処理は、病理部門や検査室内で完結する技術的課題ではなく、日常診療の中で臨床医が担っている検体の取り扱い一つひとつに支えられている。どの部位から検体を採取し、採取後にどのように取り扱い、どの条件で固定・提出されたかという一連の過程は、後日のゲノム解析結果の質と解釈可能性に直結する重要な工程である。CGP 検査を真に患者の治療につなげるためには、高度な解析技術のみならず、その入口となる検体が適切に取り扱われているこ

とが不可欠である。本稿が、検体採取から提出に至る各工程を改めて見直す契機となり、臨床医と病理医が共通の理解のもとでがんゲノム医療に取り組む一助となれば幸いである。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. 一般社団法人 日本病理学会編：ゲノム研究用・診療用病理組織検体取扱い規定. 2019.
2. 日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会 3 学会合同ゲノム医療推進タスクフォース：血中循環腫瘍 DNA を用いたがんゲノムプロファイリング検査の適正使用に関する政策提言. 2021.

(受付：2026 年 1 月 26 日)

(受理：2026 年 1 月 26 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。