



〈特集：シンポジウム（第33回年次学術集会より）〉

## 血液腫瘍関連の遺伝子検査

橋倉 悠輝<sup>1)</sup>、猪崎みさき<sup>1)</sup>、梅北 邦彦<sup>1,2)</sup>

### Genetic testing for hematological malignancies

Yuki Hashikura<sup>1)</sup>, Misaki Izaki<sup>1)</sup>, Kunihiko Umekita<sup>1,2)</sup>

**Summary** In recent years, genetic testing for hematologic malignancies has been employed to diagnose, detect minimal residual disease, and predict prognosis. However, there are concerns regarding variations in test results among facilities and problems with the reproducibility of test results due to the unavailability of standardized genetic testing methods or quality control systems. Due to these circumstances, the following section of the Medical Care Act was amended in December 2018. There is a need for (1) the appointment of a responsible person, (2) the implementation of an internal accuracy control, and (3) appropriate staff training. Therefore, it is essential to develop quality control methods to ensure that genetic testing has been conducted correctly and to ensure the objectivity and reproducibility of genetic testing results. In this study, we present our laboratory's approach to quality assurance of the reverse transcription–polymerase chain reaction method employed in genetic testing for hematological malignancies and describe the quality control and assurance issues in genetic testing.

**Key words:** Quality assurance, legislate, hematological malignancies, reverse transcription–polymerase chain reaction, internal quality control, responsible person

#### I. はじめに

分子生物学的技術の進歩は、感染症や白血病などの診断に必要となる病因遺伝子の検出を可能とし、遺伝子関連検査が日常検査に取り入れられるようになった<sup>1,2)</sup>。近年では、新型コロナ

ウイルス感染症の検査やがんゲノム医療など様々な分野で遺伝子関連検査に対するニーズが高まっている<sup>3,5)</sup>。この遺伝子関連検査は、特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会（Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards, JCCLS）の「遺伝子関連検査標準化専門委員会」

<sup>1)</sup> 宮崎大学医学部附属病院 検査部

<sup>2)</sup> 宮崎大学医学部内科学講座呼吸器・膠原病・感染症・脳神経内科学分野

〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原 5200

連絡先：橋倉悠輝

宮崎大学医学部附属病院 検査部

Tel : +81-985-85-1870

E-mail: yuuki\_hashikura@med.miyazaki-u.ac.jp

<sup>1)</sup> Department of Clinical Laboratory, University of Miyazaki Hospital.

<sup>2)</sup> Division of Respiriology, Rheumatology, Infectious Diseases, and Neurology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, 5200 Kihara, Kiyotake, Miyazaki 889-1692, Japan

の提言により、(1)感染症の原因となるウイルス・細菌を調べる「病原体核酸検査」、(2)腫瘍細胞における体細胞遺伝子の後天的変異や発現異常を調べる「体細胞遺伝子検査」、(3)生来に保有し生涯変化しない遺伝情報を明らかとする「遺伝学的検査（生殖細胞系列遺伝子検査）」に大別される<sup>6)</sup>。造血器腫瘍遺伝子検査はこの中の「体細胞遺伝子検査」に分類される。造血器腫瘍における遺伝子関連・染色体検査で広く用いられる検査法は、(1)染色体分析、(2)Fluorescence in situ hybridization (FISH)、(3)ポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction, PCR) および (4) サザンブロット法などがある<sup>7)</sup>。

また、造血器腫瘍の診断には、骨髓・末梢血塗抹標本による細胞化学染色などの形態学的検査が行われてきた。しかし近年では、造血器腫瘍の診断や病型分類には形態学的検査のみならずフローサイトメトリー (flow cytometry, FCM) による細胞系統の同定や分子生物学的解析による遺伝子・染色体異常などの結果を総合して病型分類が行われている<sup>8,9)</sup>。加えて、遺伝子関連検査は病型分類のみならず微小残存病変の検出や予後予測にも有用であり、将来的には治療法の選択や効果判定などへの応用が期待される<sup>2)</sup>。一方で、施設ごとで用いている検査方法が異なることや確立された精度管理方法がないために生じる施設間差が懸念され、造血器腫瘍における遺伝子検査の客観的評価に資する標準化が望まれる<sup>10-11)</sup>。2018年12月1日より施行された「医療法の一部を改正する法律」で検体検査の分類が見直され、遺伝子関連・染色体検査が一次分類として新設されている。また、精度保証の必要性が求められており、遺伝子関連・染色体検査における品質および精度の確保を行う必要がある<sup>12)</sup>。本稿では、造血器腫瘍遺伝子検査の精度確保の概要と当院の取り組みについて説明する。

## II. 医療法の一部を改正する法律で遺伝子関連・染色体検査分野において必要となった義務と努力義務

医療法の改正に伴い遺伝子関連・染色体検査の精度確保のために設けるべき基準が定められた。遺伝子関連・染色体検査の精度確保のために必要となる義務は大きく、(1) 精度の確保に

係る責任者の設置、(2) 精度の確保に係る各種標準作業書・日誌等の作成および (3) 内部精度管理の実施や要員の適切な研修の実施がある。また、努力義務に外部精度管理調査の受検が挙げられている<sup>13-14)</sup>。

## III. 精度の確保に係る責任者の設置

遺伝子関連・染色体検査を行う場合には、精度確保に関わる責任者を配置することが求められている。その責任者は、医師又は臨床検査技師（歯科医療機関においては歯科医師又は臨床検査技師）のほか、遺伝子関連・染色体検査の専門知識及び経験を有する他の職種を設置できるとされている<sup>14)</sup>。また、精度を確保するため、責任者の設置のみならず検査のマネジメントが必要である。マネジメントシステムはISO15189 (International Organization for Standardization) のPDCAサイクルが広く利用されている<sup>15)</sup>。PDCAサイクルは、Plan (計画), Do (実行), Check (評価) およびAction (改善) から構成されており、これらを活用することで目標や課題が明確となる。また、これら4つの内容を繰り返し行う事で継続的な精度確保や業務改善が可能であり、組織における健全の確保や検査の効果性などにもつながると考えられる。今回の医療法改正においても、遺伝子関連・染色体検査の精度の確保に関して検査施設の第三者認定を取得することを勧奨されていることから、これらの管理は重要な要素の1つと考えられる<sup>12)</sup>。

## IV. 検査前プロセス、検査プロセスおよび検査後プロセスの管理

検査は、(1) 検査前プロセス、(2) 検査プロセス、(3) 検査後プロセスに大別される (Fig. 1)。検査プロセスのみならず、検査前および検査後プロセス管理は、精度保証のために必要な工程である。また、検査を行う上でスタッフの教育や研修も必要不可欠である。一般社団法人日本衛生検査所協会の「検査前工程の標準化ガイドライン」によると、検査前プロセスは臨床医による依頼から始まる経時的なプロセスで、検査依頼、患者の準備及び識別、一次サンプル (試料) の採取および検査室への搬送が含まれ、分析検

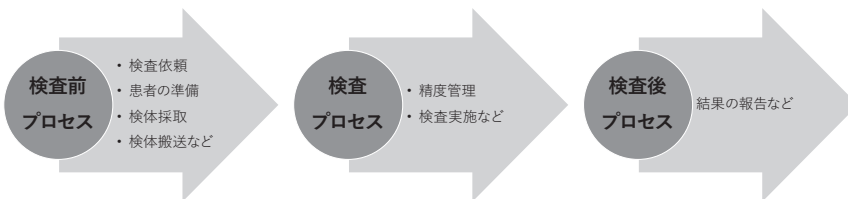


Fig. 1 検査工程

検査工程は大きく、(1) 検査前プロセス、(2) 検査プロセス、(3) 検査後プロセスの3つに分かれる。プロセスで必要となる要素をそれぞれ示す。検査前プロセスでは、検査依頼や患者の準備、検体採取、検体搬送などが重要な要素である。検査プロセスでは、精度管理や検査の実施が重要な要素である。検査後プロセスでは、結果の報告などが重要な要素である。

査が始まるときに終了するとされている<sup>16)</sup>。遺伝子関連検査においては、核酸抽出までが検査前プロセスとして管理されることが多い。特に造血器腫瘍遺伝子検査においては、RNAを検査試料として用いることが多いことから、試料の品質管理が検査前プロセスで重要と考えられる。例えば、シリンジ採血時に陰圧を強くかけた場合や抗がん剤を使用している場合等、白血球が破壊されるような不適切な性状では造血器腫瘍遺伝子検査に用いる核酸抽出に影響する可能性が報告されている<sup>17)</sup>。また、抽出したRNAは不安定であることや、検体中にPCR阻害物質であるヘパリンが混入しているとPCR増幅不良とな

り検出不能や偽陰性となる可能性が懸念されることから注意が必要である<sup>17-18)</sup>。

検査プロセスには逆転写からPCRまでが含まれ、検査の中心となる工程である。このため、検査プロセスにおける精度確保のためには検査手順や分析装置の操作方法などの手順書を用いた標準化や正しく検査が実施できたことを客観的に示す内部精度管理や外部精度管理の実施が必要である。内部精度管理については、コントロールなどの管理物質を用いた内部精度管理と前回値チェックのように患者データを用いた内部精度管理に大別される<sup>19)</sup>。遺伝子検査で用いるコントロールには、陰性コントロールおよび

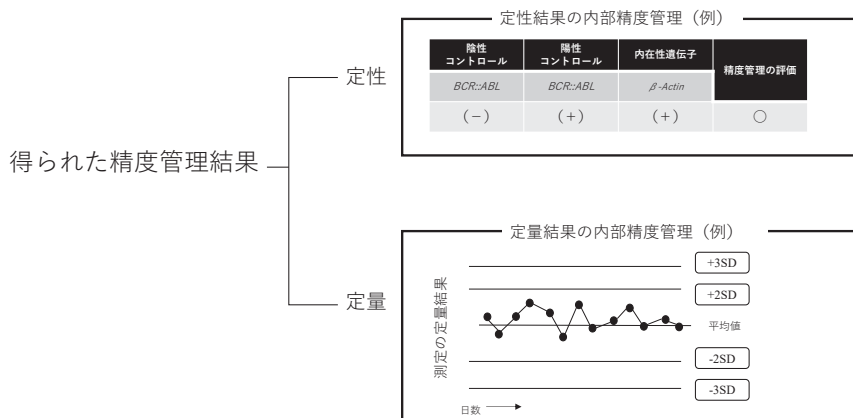


Fig. 2 内部精度管理

精度管理結果の管理について示す。上段は定性結果の管理、下段は定量結果の管理法の参考案を示す。定性評価はそれぞれの精度管理結果が良好であることを確認する。定量結果の管理は、一般的にX-R管理法を用いる。図はX管理図を示す。管理図は縦軸がそれぞれ管理限界 (+3SD、-3SD)、警告限界 (+2SD、-2SD) および平均値を示す。横軸は日数を示す。日々の精度管理結果が管理幅内であることを確認し、精度管理が良好であると評価する。また、管理図を用いることでトレンドやシフトを評価することも可能である。

陽性コントロールと内部コントロールがあり、これらを用いた精度の確保を行う<sup>19)</sup>。得られた結果は管理図などを用いて管理する必要がある、定性検査と定量検査は分けて管理する (Fig. 2)。精度管理に使用する陽性コントロールは、自家調整によるコントロール (First Party)、メーカーキット付属のコントロール (Second Party)、第三者メーカー作製のコントロール (Third Party) に分類される<sup>19)</sup>。また、ISO15189の規格要求事項に「患者サンプルとできるだけ近い方法において検査システムに反応する精度管理物質を使用しなければならない」と記載されている<sup>20)</sup>。これらのことより臨床検体のプールやキット添付のコントロールのみならず、培養細胞株などを用いた管理が有用な可能性がある。培養細胞株を用いるメリットとしては、生体に近い細胞を安定して得ることができ、試薬ロット間差の影響は受けにくいことが挙げられる。このため、正確な管理が可能と考える。また、National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) は、BCR::ABL検出を行うための標準物質となりえるK562細胞株を入手することが可能であり、客観的評価に有用と考える<sup>18)</sup>。定性検査はPCRを行った後に、アガロースゲル電気泳動にて増幅産物の有無を評価し陽性、陰性を判定する。陽性コントロールおよび内部コントロールが陰性 (偽陰性)、陰性コントロールが陽性 (偽陽性) となった場合には、操作工程や

PCRに問題が生じていることが考えられるため、総合判定を判定保留として問題を解決し再検査を行う必要がある (Fig. 3)。偽陰性の要因としては、検体や検体処理に由来する阻害因子の存在やヘパリン、ヘモグロビンおよび治療薬の一部がPCRの増幅を阻害する物質あるいは因子として知られている<sup>18,21)</sup>。偽陽性の要因として、試料の間違いやクロスコンタミネーション、非特異的反応などが挙げられる。遺伝子検査を行う上でPCRは、目的の遺伝子を増幅させて検査を行うことから、微量な核酸を検出することができる。このため、クロスコンタミネーションには十分な注意が必要である。クロスコンタミネーションを防止するためには、作業区分を分けることや作業工程は一方向で進めるなど、作業環境の工夫が必要と考えられる<sup>22)</sup>。定量検査は、X-R 管理図などの管理図を用いて管理を行う。また、管理範囲 (警告限界、管理限界) を定め、定量した数値結果が管理幅内であることを評価する。管理幅から外れた場合には、何かしらのエラーが生じていると考えられる。このため、その原因を追究し問題点を解決する必要がある<sup>23)</sup>。また、管理図を用いることでトレンドやシフトを検出することができ誤差を評価する事が可能である。

施設内の精度は内部精度管理によって評価可能であるが、施設間の互換性は外部精度管理の受検でのみ評価可能となる。造血器腫瘍遺伝子

sample	陰性 コントロール	陽性 コントロール	内部標準	精度管理の 評価	総合判定
BCR::ABL	BCR::ABL	BCR::ABL	<i>β-Actin</i>		
(+)	(-)	(+)	(+)	○	陽性
(-)	(-)	(+)	(+)	○	検出せず
(+ or -)	(+)	(+)	(+)	×	判定保留
(+ or -)	(-)	(-)	(+)	×	判定保留
(+ or -)	(-)	(+)	(-)	×	判定保留

Fig. 3 定性PCRにおける結果判定例 (BCR::ABL)

定性PCRの結果判定例を示す。陰性コントロールが陰性、陽性コントロールおよび内部標準が陽性となった場合を精度管理良好と判断する。その後、臨床検体の結果を評価し、総合判定を行う。精度管理が良好で、臨床検体の結果が陽性の場合には総合判定陽性、精度管理が良好で、臨床検体の結果が陰性の場合には総合判定検出せずとなる。精度管理不良と判断する場合を囲いで示す。精度管理が不良の場合には、その問題点を解決させ、全てを再検査する必要がある。



検査においては、現時点で利用可能な外部精度管理として、College of American Pathologists (CAP) サーベイの参加が可能である。一方で、日本における広域な外部精度管理の実施体制が十分ではないため、外部精度管理の代替方法として施設間における検査結果の相互確認が認められている<sup>12)</sup>。日本における広域な外部精度管理の実施体制が十分ではない理由として、一部のキット化されている造血器腫瘍遺伝子検査を除けば、施設ごとで用いている検査方法が異なっていることが挙げられる<sup>11)</sup>。このため、方法間差や測定者間の差などが分析誤差要因と考えられ、測定感度や特異度に施設間差を認めている<sup>18)</sup>。このような理由から、客観的評価が困難であり外部精度管理の実施体制が十分ではないことが推察され、今後の課題と考えられる<sup>10,11,18)</sup>。

検査後プロセスは、検査によって得られた結果を臨床へ報告する工程である。報告する結果の中には、解釈を必要とするものが含まれる場合がある。例えば、BCR::ABL 遺伝子は、BCR 遺伝子の切断点の違いから Major BCR::ABL (e13a2 および e14a2)、minor BCR::ABL (e1a2) および micro BCR::ABL (e19a2) が知られている<sup>24)</sup>。Major BCR::ABL をターゲットとするプライマーを用いて PCR を行った場合、micro BCR::ABL (e19a2) の増幅産物は Major BCR::ABL (e13a2、e14a2) よりも長い増幅産物が検出される<sup>24)</sup>。このため、予測される増幅産物のサイズとは異なる位置に増幅産物を認めることから、特異的な増幅産物であることを証明する必要がある。証明するための方法の一つに、シーケンシング法が挙げられる。シーケンシング法では、増幅産物の塩基配列を決定することで BCR 遺伝子の切断領域を明らかとすることが可能である<sup>24)</sup>。特に BCR::ABL 遺伝子をターゲットとする場合には、micro BCR::ABL 以外にも稀ではあるが e6a2 や e1a3、e13a3、e14a3、e8a2 の融合キメラ遺伝子が知られており、BCR 遺伝子の切断点の多様性が明らかとなりつつある<sup>25-26)</sup>。このため、シーケンシング法など別方法で確認を行い報告することは、診断や予後予測に重要と考えられる。一方で、PCR の結果が陰性の場合には、PCR の検出感度以下や PCR における限界が含まれている可能性を考慮する必要がある。PCR が成立する条件として、(1) 用いたテンプレート RNA (ま

たは DNA) 濃度は適切であること、(2) 疾患に対して遺伝子検査の選択が適切であることおよび (3) プライマーのアニール位置に変異や欠失がないことや融合キメラ遺伝子の切断点に多様性がないことなどが挙げられる。このため、PCR の限界を理解することは、その検査を正しく評価する上で重要と考えられる。加えて、形態学検査や FCM の解析結果など他の検査とあわせて多面的に結果の評価ができる体制が重要である。

## V. 検査要員の研修

精度確保のため、遺伝子関連・染色体検査を行う要員に適切な研修を実施することが義務として求められている<sup>14)</sup>。研修は検査業務で必要となる技術や専門知識等を習得し、実際の業務で活用すること事が重要と考える。このため、研修には検査業務を行う上で必要となる作業手順や検査の全体像の理解が必要となる。作業手順書や分析装置の操作手順書などのマニュアルを整備し、操作の流れや必要となる要素を明確にすることで、検査業務の均一化や業務の全体像の把握につながる。これらに加え、ハンズオントレーニングを行うことで実際の操作における重要なポイントや手順書に記載されている内容についての理解が向上すると考えられる。当院では細胞株を用いて臨床検体に近い疑似検体を作製し、これを用いたハンズオントレーニングを実施している。細胞株は生体に近い細胞を安定して利用できることから、ハンズオントレーニングでの使用のみならず、PCR の測定者間差の評価も可能である。これら研修によって得られた要員のスキルは、スキルマップ等を利用して“見える化”を行うことで、能力の評価や不足している技量等が確認できるため有効と考えられる。

一方で、新しい技術や知識等は施設内の研修では得られにくいいため、学会や勉強会の参加などによる OFF-Job Training も重要である。また、培った知識や技術を客観的に評価する指標に専門資格の取得がある。遺伝子関連・染色体検査の専門資格には、認定臨床染色体遺伝子検査師や遺伝子分析科学認定士、臨床細胞遺伝学認定士などが挙げられる<sup>27)</sup>。遺伝子関連・染色体検

査は、高い専門性や問題解決能力が必要とされるため、各種学会が主催する認定制度を利用して専門資格することは要員の資質向上やキャリアアップにもつながると考えられる<sup>27-28)</sup>。また、臨床検査室の認定であるISO 15189においても、資格取得することは、スタッフの技量や資質の評価を担保する客観的指標になりうることを報告されている<sup>27, 29)</sup>。このため、On-the-Job TrainingやOFF-Job Trainingを有効に活用し、スタッフの研修を行うことが必要と考えられる。

## VI. 最後に

遺伝子関連検査が普及し、臨床におけるニーズが高まった。一方で、方法や分析装置の違いなどの均一化できていない部分も認められる。このため、精度確保のための施設内の教育や品質管理をどのように行うかが喫緊の課題と考える。このような問題を解決し、精度確保された結果を報告することは、患者に良質で適切な医療の提供に必要である。

本論文内容に関連する著者らの利益相反：なし

## 文献

- 1) 宮地勇人: 遺伝子検査の現状と展望. 臨床検査, 51: 1275-1283, 2007.
- 2) 宮地勇人: 遺伝子検査の現状とゲノム医療への展開. 医機学, 80: 332-342, 2010.
- 3) 国立感染研究所、国立国際医療研究センター、全国保健所長会、地方衛生研究所全国協議会、日本感染症学会、日本環境感染学会、日本臨床衛生検査技師会、日本臨床検査医学会、日本臨床微生物学会、厚生労働省健康局結核感染症課：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）病原体検査の指針（第6版）  
<https://www.mhlw.go.jp/content/001029252.pdf>  
（2023年3月29日参照）
- 4) Steinmetz LM and Davis RW: Maximizing the potential of functional genomics. *Nat Rev Genet*, 5:190-201, 2004.
- 5) Stankiewicz P and Lupski JR: Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annu Rev Med*, 61: 437-55, 2010.
- 6) 一般社団法人日本遺伝子分析化学同学院 遺伝子分析化学認定士制度委員会編；宮地勇人：「実践編 1.遺伝子関連検査の技術 A. 遺伝子関連検査の分類」. 遺伝子検査技術—遺伝子分析化学認定士テキスト—第1版, 185 – 187, 克誠堂出版, 東京（2016）
- 7) 竹田真由、船渡忠男: 臨床検査における遺伝子検査. *日本内科学会雑誌*, 97: 2920-2926, 2008.
- 8) Khoury JD, Solary E, Abula O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, Bejar R, Berti E, Busque L, Chan JKC, Chen W, Chen X, Chng WJ, Choi JK, Colmenero I, Coupland SE, Cross NCP, De Jong D, Elghetany MT, Takahashi E, Emile JF, Ferry J, Fogelstrand L, Fontenay M, Germing U, Gujral S, Haferlach T, Harrison C, Hodge JC, Hu S, Jansen JH, Kanagal-Shamanna R, Kantarjian HM, Kratz CP, Li XQ, Lim MS, Loeb K, Loghavi S, Marcogliese A, Meshinchi S, Michaels P, Naresh KN, Natkunam Y, Nejati R, Ott G, Padron E, Patel KP, Patkar N, Picarsic J, Platzbecker U, Roberts I, Schuh A, Sewell W, Siebert R, Tembhare P, Tyner J, Verstovsek S, Wang W, Wood B, Xiao W, Yeung C and Hochhaus A: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*, 36: 1703-1719, 2022.
- 9) Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, Bhagat G, Borges AM, Boyer D, Calaminici M, Chadburn A, Chan JKC, Cheuk W, Chng WJ, Choi JK, Chuang SS, Coupland SE, Czader M, Dave SS, de Jong D, Du MQ, Elenitoba-Johnson KS, Ferry J, Geyer J, Gratzinger D, Guitart J, Gujral S, Harris M, Harrison CJ, Hartmann S, Hochhaus A, Jansen PM, Karube K, Kempf W, Khoury J, Kimura H, Klapper W, Kovach AE, Kumar S, Lazar AJ, Lazzi S, Leoncini L, Leung N, Leventaki V, Li XQ, Lim MS, Liu WP, Louissaint A Jr, Marcogliese A, Medeiros LJ, Michal M, Miranda RN, Mitteldorf C, Montes-Moreno S, Morice W, Nardi V, Naresh KN, Natkunam Y, Ng SB, Oshlies I, Ott G, Parrens M, Pulitzer M, Rajkumar SV, Rawstron AC, Rech K, Rosenwald A, Said J, Sarkozy C, Sayed S, Saygin C,

- Schuh A, Sewell W, Siebert R, Sohani AR, Tooze R, Traverse-Glehen A, Vega F, Vergier B, Wechalekar AD, Wood B, Xerri L and Xiao W. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*, 36: 1720-1748, 2022.
- 10) 佐藤優実子、横田浩充、景山祐子、小野佳一、矢富祐: 白血病遺伝子検査の現状と標準化への課題. *臨床病理*, 56: 395-401, 2018.
  - 11) 横田浩充、吉川直之、矢富祐、中原一彦: 造血器腫瘍核酸増幅同定検査の標準化に向けたRT-PCR法分析誤差要因の検討-Major bcr/ablキメラmRNAの検出を例として-. *日本臨床検査自動化学会誌*, 29: 21-26, 2004.
  - 12) 矢富裕: 医療法との一部改正に伴う検体検査の品質・精度の確保の規程～我々がなすべきこと～. *臨床検査学教育*, 11: 1-7, 2019.
  - 13) 大西宏明: 医療機器における検体検査の品質・精度の確保. *MEDICAL TECHNOLOGY*, 46: 1259-64, 2018.
  - 14) 宮地勇人: 遺伝子関連・染色体検査の品質・精度確保. *MEDICAL TECHNOLOGY*, 46: 1272-7, 2018.
  - 15) 小野佳一、矢富裕: ISO15189取得の意義. *臨床検査*, 61: 580-585, 2017.
  - 16) 一般社団法人日本衛生検査所協会: 「検査前工程の標準化ガイドライン-生化学, 血液学, 血清学的検査-」. <http://www.jrcla.or.jp/info/info/250426.pdf> (2023年3月29日参照)
  - 17) 渡邊清明編; 特定非常利活動法人 日本臨床検査標準協議会: 遺伝子関連検査検体品質マニュアル (MM5-A1) Approved Guideline (承認文書). 第3版, 1-1, 日本臨床検査標準協議会, 東京 (2016)
  - 18) 宮地勇人: 造血器腫瘍の遺伝子検査における精度管理. *臨床病理*, 48: 892-899, 2000.
  - 19) 糸賀栄: 遺伝子関連検査. *MEDICAL TECHNOLOGY*, 46: 1327-33, 2018.
  - 20) 日本規格協会: International Organization for Standardization: ISO 15189 (3rd Ed.), Medical laboratories—Requirements for quality and competence. 英和对訳版. 1-50, 一般社団法人日本規格協会 出版事業部, 東京 (2013)
  - 21) Miyachi H, Masukawa A, Ohshima T, Fusegawa H, Hirose T, Impraim C and Ando Y: Monitoring of inhibitors of enzymatic amplification in polymerase chain reaction and evaluation of efficacy of RNA extraction for the detection of hepatitis C virus using the internal control. *Clin Chem Lab Med*, 36: 571-5, 1998.
  - 22) 石黒晶子、上野一郎、奥山虎之、大星航、長田誠、柿島裕樹、郡司昌治、佐藤悦子、佐藤謙一、柴田典子、鈴木翔太、園山政行、高橋裕之、南木融、福塚勝弘、藤澤真一、藤巻慎一、吉田繁、若井進: 染色対遺伝子検査の品質保証のための指針. *日本染色体遺伝子検査*, 39: 80-123, 2021.
  - 23) 小野佳一、佐藤知明、矢富裕: 生化学検査. *MEDICAL TECHNOLOGY*, 46: 1312-26, 2018.
  - 24) 高木覚、橋倉悠輝、梅木一美、今井美里、明利美里、緒方陽一、山本成郎、久富木庸子、岡山昭彦: Neutrophil alkaline phosphatase 活性の低下とBCR/ABL1遺伝子解析で診断されたmicro BCR/ABL1 (e19a2) 陽性慢性骨髄性白血病. *日本検査血液学会誌*, 18: 394-401, 2017.
  - 25) Burmeister T and Reinhardt R: A multiplex PCR for improved detection of typical and atypical BCR-ABL fusion transcripts. *Leuk Res*, 32: 579-85, 2008.
  - 26) Mroczkowska A, Jaźwiec B, Urbańska-Rakus J, Szymanowska S, Tessmann A, Pająk S, Machnik K, Haus O and Wróbel T: A case report of pediatric acute lymphoblastic leukemia with e8a2 BCR/ABL1 fusion transcript. *BMC Med Genomics*, 15: 20, 2022.
  - 27) 藤澤真一: ISO15189 染色体遺伝子検査の認定について. *Systemex Journal Web*, 17: 1-4, 2016.
  - 28) 長沢光章: VIII. 臨床検査技師の教育と人材育成. *モダンメディア*, 68: 259-265, 2022.
  - 29) 宮地勇人: 検体検査の品質・精度の確保に係る医療法等の改正と専門資格, 67: 261-265, 2019.