

分担研究課題

マスキューニング検査精度向上に関する研究

研究分担者 重松陽介 ( 福井大学医学部 教授 )

平成 25 年度タンデムマス検査実施状況調査報告について

- 内部精度管理の充実に向けた取組み -

研究要旨

日本マスキューニング学会技術部会が中心となって、タンデムマス ( TMS ) による新生児マスキューニング ( TMSスクリーニング ) の内部精度管理を充実するため、内部精度管理ツールを配布し、平成25年度の各施設の正常値分布およびTMS実施状況の調査を行った。その結果、内部精度管理ツールにより得られたTMSの指標ごと、施設ごとの正常値の分布とカットオフ値の比較や再採血率と精査率などのTMS実施状況の比較により、それぞれの特徴や問題点などが明らかとなり、各施設での適正なカットオフ値の設定に向けて、有用な情報提供が可能となった。今後も継続的に各施設の正常値分布調査を実施するためにはデータベースの構築と解析システムの整備が喫緊の課題である。

研究協力者

花井潤師 ( 札幌市衛生研究所・母子スクリーニング担当課長 )

福士 勝 ( 札幌イムノダイアグノスティックラボラトリー・所長 )

石毛信之 ( 東京都予防医学協会・主査 )

田崎隆二 ( 化学及血清療法研究所・検査総轄 )

B . 研究方法

正常値分布の作成には、ヒストグラム作成シート<sup>1)</sup>を改良し、1回の処理で、26項目の測定指標について、ヒストグラムとともに基礎統計量および集計一覧表を出力することが可能な EXCEL のワークシート「一括ヒストグラム作成シート」を作成し、各検査施設に配布した。また、各検査施設から、平成 25 年度の TMS スクリーニング初回検査結果について、集計一覧表を作成後、技術部会で回収し、別途作成した EXCEL ワークシート「集計・解析シート」により解析を行った。さらに、平成 25 年度 TMS スクリーニング実施状況として、初回検査件数、再採血数、精査数、発見患者数などの調査を行った。また、月別の測定値分布の確認のための「月別集計シート」を配布した( 図 1 )。

A . 研究目的

タンデムマス・スクリーニング ( TMS スクリーニング ) では、検査する指標が多種類であるとともに、タンデムマス検査機器の影響により測定値が変動しやすいことから、各検査施設における内部精度管理が極めて重要である。日本マスキューニング学会技術部会では、各施設の内部精度管理の充実に向けて、内部精度管理ツールを配布するとともに、平成 25 年度の各施設の正常値分布および TMS スクリーニングの実施状況の調査を行い、現状と課題について検討した。

C . 研究結果

## 1) 正常値分布調査

41 施設中 34 施設 (83%) から回答があった。

正常値分布調査では、各施設から、各指標の 1, 10, 50, 90, 99 パーセンタイル(%)値を集計一覧表を用いて回収した。集計結果は、「集計・解析シート」を用いて、各指標の箱ひげ図として表した(図2)。また、タンデム機器、内標・キットなどの測定条件、カットオフ値、99%値により、ソートすることで、指標ごとの特徴を把握することが可能であった。

解析の結果、Leu+Ileu、C3、C3/C2、C5-DC において、カットオフ値と 99%値との関係から、カットオフ値の設定が適正ではない施設があることが確認された。また、C8/C10、C14:1/C2 比において、ばらつきが大きい施設が確認された。

## 2) TMS 検査実施状況調査

### (1) 一次疾患全体の集計結果

41 施設中 33 施設 (80%) から回答があった。

初回検査件数は、全施設合計で 872,085 件であった。一次疾患の全施設合計は、再採血数 3,386 件 (0.39%)、即精査数 155 件 (0.018%)、再採血後精査数 253 件 (0.029%)、総精査数 408 件 (0.047%) であった。また、発見患者数は 54 例で発見頻度 1:16,150 であった(図3)。また、二次疾患群での全施設合計は、再採血数 939 件 (0.13%)、即精査数 23 件 (0.003%)、再採血後精査数 49 件 (0.006%)、総精査数 72 件 (0.008%) であった。また、発見患者数は 14 例で発見頻度 1:62,292 であった(図4)。

各施設ごとの集計結果(図5)において、再採血率が0.6%を上回ったのは8施設であった。また、総精査率が0.1%を上回ったのは4施設であった。

### (2) 一次疾患検査指標の施設別結果

C5:一部の施設で即精査率が高い。

C5-OH:再採血から精査になる割合が高い。

C14:1:総精査率が高い施設は、再採血せずに即精査としている施設である。

C0/(C16+C18):総精査率が高い施設で、カットオフ値が低い傾向がある。

## D. 考察

「集計・解析シート」を用いて、各指標の正常値の分布について、箱ひげ図を用いて比較することにより、タンデムマス検査における以下の解析が可能となった。

カットオフ値と 99%値との関係の比較によるカットオフ値の適正さの確認

箱ひげ図の分布の幅の比較による測定値のばらつきの度合い(精密度)の確認

中央値の比較により、測定値の正しさ(正確度)の確認

これらの解析により、いくつかの指標において、カットオフ値の設定が適正でない施設やばらつきの多い施設が複数存在することが確認された。現時点では、TMS スクリーニングを開始したばかりの施設も含まれており、検査の熟練度が増すことにより、施設間差も軽減されることが予想される。今回行った調査を、毎年継続的に行うことにより、検査精度の均質化を図ることが可能と思われる。さらに、今回配布した内部精度管理ツールを活用し、毎日、毎月、半年ごとなど定期的に自施設の検査データの分布を確認することが極めて重要であることが確認された。

TMS 検査実施状況の調査結果では、一次疾患の全施設合計の再採血率は 0.39%であり、厚労省研究班で作成したタンデムマス Q&A<sup>2)</sup>での、再採血率の目安 0.1%から 0.6%に収まっており、全体平均では、適正な精度で TMS が行われていることが示唆された。また、総精査率については 0.047%となっており、各疾患の PPV から推定される適正な精査率 0.05%の範囲<sup>3)</sup>となっていた。しかしながら、施設ごとの集計結果では再採血率や総精査率が高い施設が散見されており、各施設での正常値分布や内部精度管理の結果などから、カットオフ値の適正さを評価し、その原因を推定する必要性が確認された。

一次疾患検査指標の施設別の結果からは、タンデムマス検査やカットオフ値設定が原因と推定

された再採血率等の高値の他に、検査以外が原因と推定される再採血等の高値が確認された指標があった（ピボキシル基含有薬剤による C5 偽陽性、低体重児による C5-OH 高値の遷延など）。

## E. 結論

TMS スクリーニングは、これまでのスクリーニングと比べ、各施設での内部精度管理が重要となる。各施設では、今回配布した内部精度管理ツールを利用して、定期的な検査データの確認を行うとともに、全国集計結果との比較を行うなど、自施設の現状を詳細に分析することにより、各施設におけるカットオフ値の適正さの確認が可能となった。今後も継続的に各施設の正常値分布調査を実施するためにはデータベースの構築と解析システムの整備が喫緊の課題である。

## G. 研究発表

### 1. 学会発表

1) タンデムマス・スクリーニングにおける精度管理の現状と今後の課題 - 内部精度管理の充実に向けた取り組み - .日本マススクリーニング学会, 広島県広島市, 2014/8/22-23.

## 引用文献

- 1) 花井潤師, 野町祥介, 高橋広夫, 他: タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値 - 各指標の施設間差の検討 -, 日本マス・スクリーニング学会誌, 22(1), 49-60, 2012.
- 2) 山口清次: タンデムマスの検査精度は? . 新しい新生児マススクリーニング タンデムマス Q&A 2012 . 厚生労働科学研究(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業), 出雲市, 2012, P14 .
- 3) 花井潤師, 吉永美和, 高橋広夫, 他: タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値(2) - 患者データ、再採血率、精査率から考える -, 日本マス・スクリーニング学会誌, 23(1), 61-67, 2013.

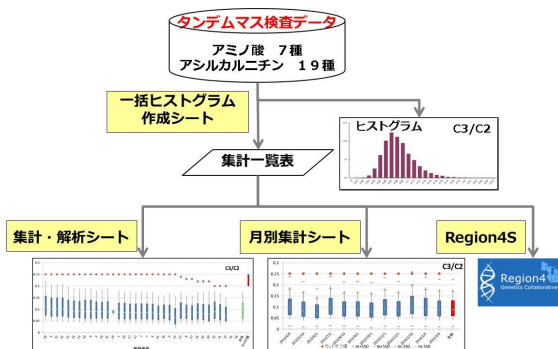


図1 タンデムマス検査用 内部精度管理ツールの関連性

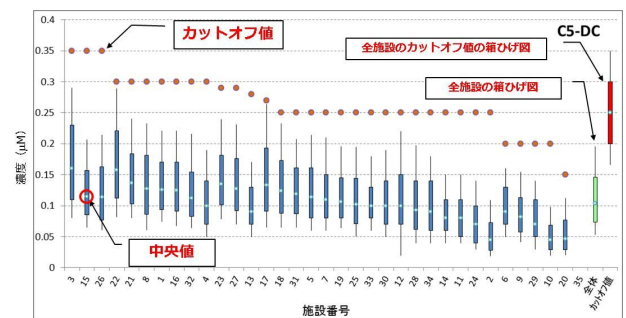
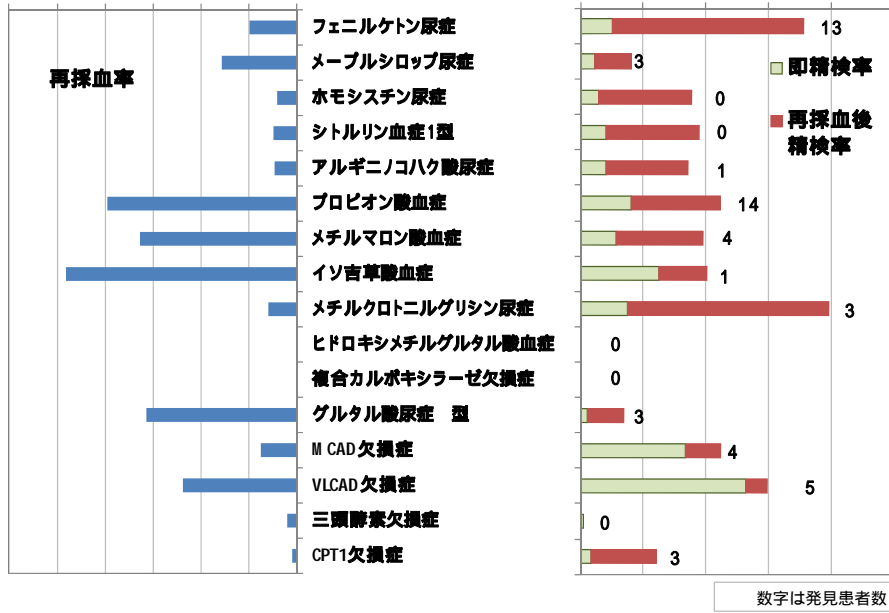


図2 正常値分布調査 集計チャート出力例 (C5-DC, カットオフ値ソート結果)

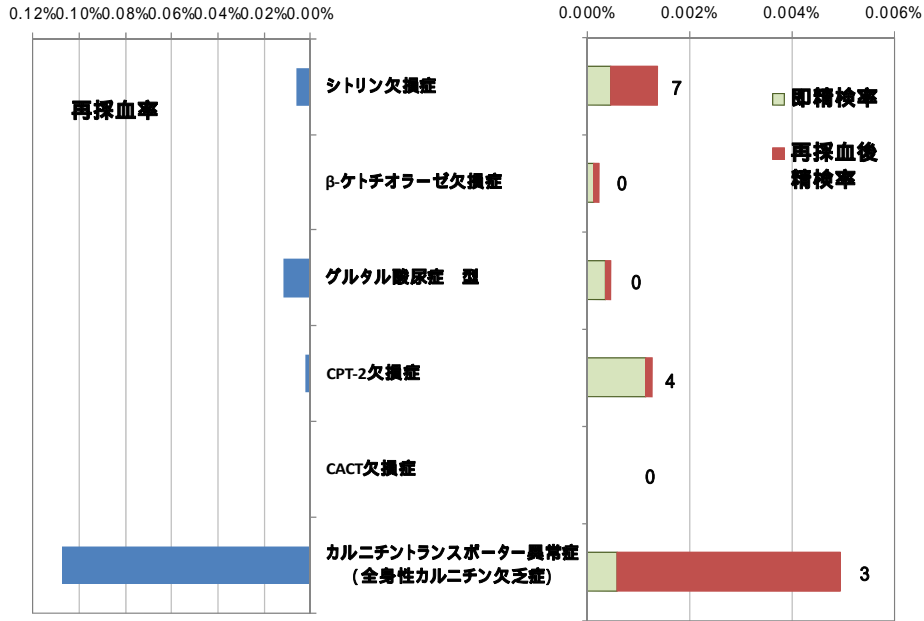
0.12% 0.10% 0.08% 0.06% 0.04% 0.02% 0.00%

0.000% 0.002% 0.004% 0.006% 0.008% 0.010%



| 項目              | カットオフ値       | 初回検査    | 即精査    | 再探血    |       | 即精検 |      | 再探血後精検数 | 総精検数 | 発見患者数 | 陽性率    | 再探血率   | 即精検率   | 再探血後精検率 | 総精査率      | 発見頻度   | PPV |
|-----------------|--------------|---------|--------|--------|-------|-----|------|---------|------|-------|--------|--------|--------|---------|-----------|--------|-----|
|                 |              |         |        | 陽性数    | 再探血数  | 陽性数 | 再探血数 |         |      |       |        |        |        |         |           |        |     |
| フェニルケトン尿症       | Phe          | 138.64  | 476.87 | 241    | 172   | 9   | 53   | 62      | 13   | 0.03% | 0.020% | 0.001% | 0.006% | 0.007%  | 1:67,083  | 20.97% |     |
| メーブルシロップ尿症      | Leu+Ile      | 345.61  | 532.87 | 1,785  | 274   | 4   | 10   | 14      | 3    | 0.20% | 0.031% | 0.000% | 0.001% | 0.002%  | 1:290,695 | 21.43% |     |
| ホモシスチン尿症        | Met          | 68.64   | 178.37 | 103    | 73    | 5   | 26   | 31      | 0    | 0.01% | 0.008% | 0.001% | 0.003% | 0.004%  | -         | -      |     |
| シトルリン血症1型       | Cit          | 77.30   | 260.91 | 148    | 87    | 7   | 26   | 33      | 0    | 0.02% | 0.010% | 0.001% | 0.003% | 0.004%  | -         | -      |     |
| アルギニコハク酸尿症      | Cit          | 76.91   | 259.50 | 136    | 80    | 7   | 23   | 30      | 1    | 0.02% | 0.009% | 0.001% | 0.003% | 0.003%  | 1:872,085 | 3.33%  |     |
| プロピオン酸血症        | C3           | 3.82    | 7.27   | 10,515 | 691   | 14  | 25   | 39      | 14   | 1.21% | 0.079% | 0.002% | 0.003% | 0.004%  | 1:62,292  | 35.90% |     |
| メチルマロン酸血症       | C3/C2        | 0.24    | 0.23   | 622    | 570   | 10  | 24   | 34      | 4    | 0.07% | 0.065% | 0.001% | 0.003% | 0.004%  | 1:218,021 | 11.76% |     |
| イソ吉草酸血症         | C5           | 1.00    | 4.27   | 880    | 841   | 22  | 13   | 35      | 1    | 0.10% | 0.096% | 0.003% | 0.001% | 0.004%  | 1:872,085 | 2.86%  |     |
| メチルクロニルグリシン尿症   |              | 0.98    | 1.88   | 123    | 105   | 13  | 56   | 69      | 3    | 0.01% | 0.012% | 0.001% | 0.006% | 0.008%  | 1:290,695 | 4.35%  |     |
| ヒドロキシメチルグルタル酸血症 | C5-OH        | 0.96    | 1.50   | 119    | 0     | 0   | 0    | 0       | 0    | 0.01% | 0.000% | 0.000% | 0.000% | 0.000%  | -         | -      |     |
| 複合カルボキシラーゼ欠損症   |              | 0.96    | 2.00   | 118    | 0     | 0   | 0    | 0       | 0    | 0.01% | 0.000% | 0.000% | 0.000% | 0.000%  | -         | -      |     |
| グルタル酸尿症 型       | C5-DC        | 0.27    | 0.13   | 1,172  | 547   | 2   | 10   | 12      | 3    | 0.13% | 0.063% | 0.000% | 0.001% | 0.001%  | 1:290,695 | 25.00% |     |
| MCAD欠損症         | C8           | 0.29    | 0.48   | 383    | 131   | 29  | 10   | 39      | 4    | 0.04% | 0.015% | 0.003% | 0.001% | 0.004%  | 1:218,021 | 10.26% |     |
| VLCAD欠損症        | C14:1        | 0.36    | 0.75   | 531    | 413   | 46  | 6    | 52      | 5    | 0.06% | 0.047% | 0.005% | 0.001% | 0.006%  | 1:174,417 | 9.62%  |     |
| 三頭酵素欠損症         | C16-OH       | 0.07    | 0.22   | 212    | 34    | 1   | 0    | 1       | 0    | 0.02% | 0.004% | 0.000% | -      | 0.000%  | -         | -      |     |
| CPT1欠損症         | C0/(C16+C18) | 79.10   | 25.00  | 30     | 18    | 3   | 18   | 21      | 3    | 0.00% | 0.002% | 0.000% | 0.002% | 0.002%  | 1:290,695 | 14.29% |     |
| 全体              | 2013年度検体数    | 872,085 |        | 36,117 | 3,386 | 155 | 253  | 408     | 54   | 4.14% | 0.39%  | 0.018% | 0.029% | 0.047%  | 1:16,150  | 13.24% |     |

図3. タンデムマス検査 平成25年度 疾患別集計結果 (一次疾患)



数字は発見患者数

| 項目                             | 初回検査           | カットオフ値  |      | 陽性数    | 再採血数  | 即精検査数 | 再採血後精検査数 | 総精検査数 | 発見患者数 | 陽性率    | 再採血率   | 即精検査率  | 再採血後精検査率 | 総精査率   | 発見頻度      | PPV    |
|--------------------------------|----------------|---------|------|--------|-------|-------|----------|-------|-------|--------|--------|--------|----------|--------|-----------|--------|
|                                |                | 初回検査    | 即精検査 |        |       |       |          |       |       |        |        |        |          |        |           |        |
| シトリン欠損症                        | Cit            | 65.36   |      | 178    | 51    | 4     | 8        | 12    | 7     | 0.02%  | 0.006% | 0.000% | 0.001%   | 0.001% | 1:124,584 | 58.33% |
| β-ケトチオラーゼ欠損症                   | C5-OH          | 0.92    |      | 132    | 6     | 1     | 1        | 2     | 0     | 0.02%  | -      | -      | -        | -      | -         | -      |
| グルタル酸尿症 型                      | C8             | 0.29    |      | 323    | 104   | 3     | 1        | 4     | 0     | 0.04%  | 0.012% | 0.000% | 0.000%   | 0.000% | -         | -      |
| CPT-2欠損症                       | (C16+C18:1)/C2 | 0.47    | 0.81 | 121    | 21    | 10    | 1        | 11    | 4     | 0.01%  | 0.002% | 0.001% | 0.000%   | 0.001% | 1:218,021 | 36.36% |
| CACT欠損症                        | C16            | 3.11    | 6.67 | 85,883 | 0     | 0     | 0        | 0     | 0     | 9.85%  | -      | -      | -        | -      | -         | -      |
| カルニチントランスポーター異常症 (全身性カルニチン欠乏症) | C0             | 7.72    | 3.33 | 2,569  | 939   | 5     | 38       | 43    | 3     | 0.29%  | 0.108% | 0.001% | 0.004%   | 0.005% | 1:290,695 | 6.98%  |
| 全体                             | 2013年度検体数      | 872,085 |      | 90,160 | 1,121 | 23    | 49       | 72    | 14    | 10.34% | 0.13%  | 0.003% | 0.006%   | 0.008% | 1:62,292  | 19.44% |

図4. タンデムマス検査 平成25年度 疾患別集計結果 (二次疾患)

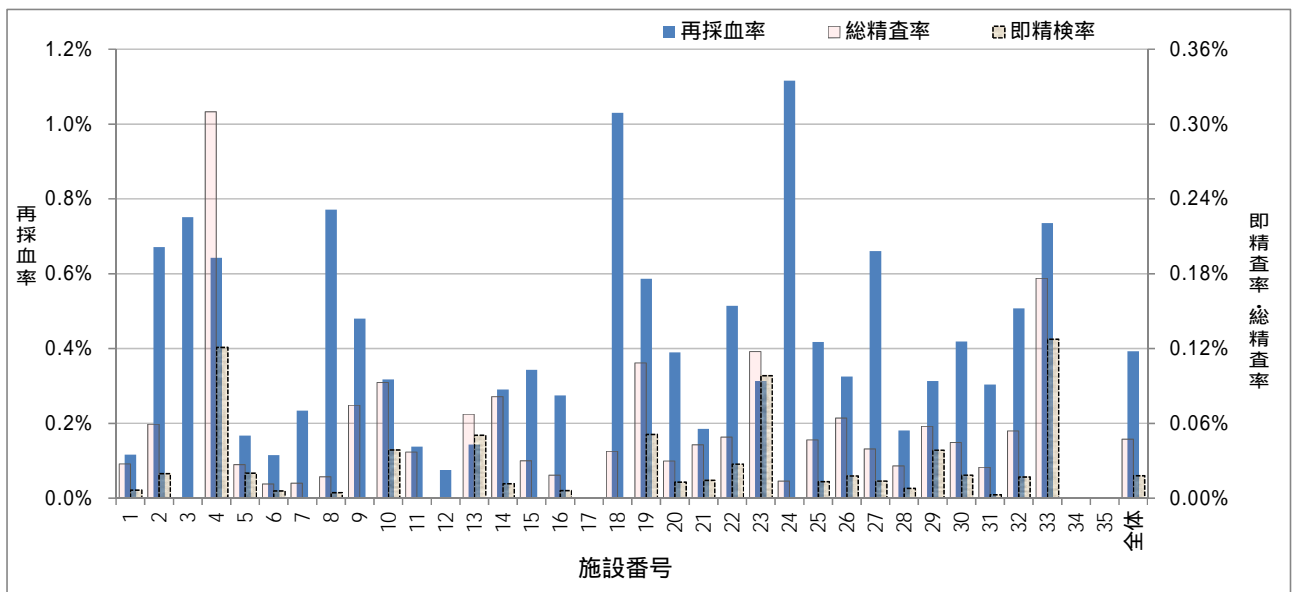


図5. タンデムマス検査 平成25年度 施設別集計結果 (一次疾患)