

分担研究課題

外部精度管理体制の確立に関する研究

研究分担者 原田正平 (独立行政法人国立成育医療研究センター
研究所マスキング研究室長)

研究要旨

平成 26 年度中にタンデムマスを導入した新生児スクリーニング (TMS スクリーニング) が全国で実施されることとなったため、TMS を含んだ新しい新生児マスキング精度管理体制の確立を図った。日本マスキング学会精度管理システム委員会及び同学会技術部会とも連携して、平成 26 年度は技能試験 (Proficiency testing : PT) 検体 3 回、精度試験 (Quality control : QC) 検体 1 回を送付する体制を確立し、実行可能であった。従来と同じ仕組みである PT 検体の測定、判断において、記入の誤りによる見逃し、事務的な誤りが平成 25 年度以前に比し多発した。新しい手順の確認がおろそかになったものと考えられ、精度管理の重要性が改めて示された。QC 検体による精度管理は、仕組みとして問題なく実行されることが実証された。検査精度の評価を行い、平成 27 年度以降の改善につなげる予定である。

研究協力者

中島英規 (独立行政法人国立成育医療研究センター
研究所マスキング研究室・研究員)
鈴木恵美子 (同上・非常勤研究員)
渡辺倫子 (同上・非常勤研究員)

A . 研究目的

我が国の新生児マスキング (以下、NBS) の精度管理は、昭和 52 年 (1977 年) の先天性代謝異常症 5 疾患の全国スクリーニング実施と同時に、当時の厚生省母子衛生課の支援を受けて公的なシステムとして開始された。開始当時は、Bacterial inhibition assay (BIA 法) という半定量法による NBS であり、現在の臨床検査等における精度管理が求める「測定精度」を問うものではなく、対象疾患患児の検体に相当する異常検体 (カットオフ値を超えた測定対象物質濃度の検体) を、多くの正常検体の中から適切に検出できるかという方式が考案され、実施された。

その後、NBS 対象疾患に先天性甲状腺機能低下

症、先天性副腎過形成が加えられ、それぞれの測定対象物質の測定法が Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA 法) と高感度化されても、精度管理の原理は同様であった。

この間、精度管理業務は、日本公衆衛生協会を窓口とする体制から始まり、幾度かの変遷を経た後、平成 16 年度からは再び窓口が同協会となり、平成 19 年度からは実務が、国立成育医療センター (現在は国立成育医療研究センター) 内で行われてきた。

精度管理業務の経費負担は、当初の厚生省補助金 (研究費) から実施母体である都道府県・指定都市の事業費及び国庫補助金となり、平成 16 年度以降は都道府県・指定都市の単独事業となって平成 25 年度に至った。

この間、新しい NBS として、タンデムマス・スクリーニング (以下、TMS) が平成 23 年度以降急速に全国展開されたことから、TMS の精度管理を含んだ新しい精度管理体制の確立が求められ、平成 26 年度以降、NPO 法人タンデムマス・スクリーニング普及協会 (以下、TMS 普及協会) が窓口と

なった体制が開始された。

TMS では、測定に使用されるタンデム質量分析装置（以下、TMS 装置）、内部標準試薬がそれぞれ複数あるなど、従来の「対象疾患患児の検体に相当する異常検体（カットオフ値を超えた測定対象物質濃度の検体）を、多くの正常検体の中から適切に検出できるかという方式」だけでは、適切な精度管理が行えないと考えられたことから、海外で主流となっている「測定精度」もあわせて行う体制の確立を目的として研究を行った。

B．研究方法

1) 精度管理方法

精度管理の実務は、独立行政法人国立成育医療研究センター研究所マススクリーニング研究室（以下、MS 研）が行うこととした。

日本マススクリーニング学会精度管理システム委員会及び同学会技術部会（以下、委員会等）の専門家と協議を行い、従来の「対象疾患患児の検体に相当する異常検体（カットオフ値を超えた測定対象物質濃度の検体）を、多くの正常検体の中から適切に検出できるかという方式」を技能試験（Proficiency testing: PT）、TMS の「測定精度」を問う方式を精度試験（Quality control: QC）とし、両者による新しい精度管理体制の確立を図ることとした。

2) PT 検体

PT 検体は、TMS 以外の対象疾患である先天性甲状腺機能低下症、先天性副腎過形成症及びガラクトース血症については、それぞれ甲状腺刺激ホルモン（TSH）、17 水酸化プロゲステロン（17-OHP）、ガラクトースを含んだ血液を新生児マススクリーニング用の新型ろ紙（バーコード付き）に滴下して作成した。物質濃度は、各スクリーニング指定検査機関で用いられているカットオフ値をやや超える濃度とした。

TMS 対象疾患に対する PT 検体は、対象疾患の発見頻度や物質の安定性、購入価格などから、平成

26 年度は C3、C5、C8、C5-OH、C5-DC、C14:1 とした。

対象物質を添加しない血液を新型ろ紙に滴下し、正常検体とした。

平成 26 年 6 月、9 月、27 年 2 月に全国 38 指定検査機関に正常・異常検体 10 枚 1 組として、一般新生児検体が採血医療機関から指定検査機関に送付されるのと同様な条件で、指定検査機関に対し送付した。

指定検査機関は、PT 検体受領後、一般新生児ろ紙血の測定と同時に、当該測定項目に適切な測定方法により各濃度をすみやかに測定し、それぞれの指定検査機関で定めたカットオフ値により「正常・異常」判定を行い、原則として PT 検体受領後 7 日以内に、測定結果、判定結果とともに検体受領日、測定開始日、最終判定日、返送日を、電子メールへのファイル添付等により、MS 研に報告するよう依頼した。

3) QC 検体

QC 検体は、対象疾患の検出に必要なアミノ酸、フリーカルニチン及びアシルカルニチン（以下、アミノ酸等）を含んだ溶液を、各化合物が十分低値となるよう洗浄等の前処置を行った保存血液（以下、無添加血液）に規定の濃度となるように添加、混和して、新型ろ紙に滴下し作成した。

規定の濃度は、委員会等との協議により、一般新生児、カットオフ値、対象疾患患児の血中濃度を参考として、低・中・高濃度をそれぞれの化合物について決定し、無添加血液とあわせて 4 濃度とした。

外部精度管理実施に必要なスポット数の QC 検体（4 濃度 1 組）を平成 27 年 1 月、冷凍状態が担保された輸送手段で指定検査機関に送付した。指定検査機関には、QC 検体受領後、ルーチンの TMS 検査に追加して同じ条件で測定する、一般新生児ろ紙血の前後に配置した二重測定とし、1 日 1 回測定で連続した 10 日間行うことを依頼した。

測定対象項目がアミノ酸 10 種類、アシルカルニチン 21 種類となり、その 4 濃度、計 20 測定分

(濃度データとして1施設2,480件)となるため、TMS装置内蔵されたデータ出力機能を活用し、一定の様式に従った電子ファイルとしてMS研に送付を依頼した。

MS研で新規開発した統計解析プログラムで集計、分析を行うこととした。

(倫理面への配慮)

本研究に用いた血液については、「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」に基づく公募において承認を受け、日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センターから譲渡(平成27年度からは購入)された血液材料を用いていることから、倫理面への配慮に問題はない。

また、一般新生児、対象疾患患児等の個人情報は取得していない。

C. 研究結果

1) PT 検体

(1) 返送日数

平成26年6月時は、返送日の記入を求めなかったため、検体受領後7日以内の返送が評価できなかった。そこで9月以降の検体については、最終判定日、返送日の記入を求めたところ、図1に示すごとく、大部分の検査機関が7日以内に返送可能であった。

検査機関内で決裁を要したり、検査回数が週に2回などの場合、返送に8日以上要した。

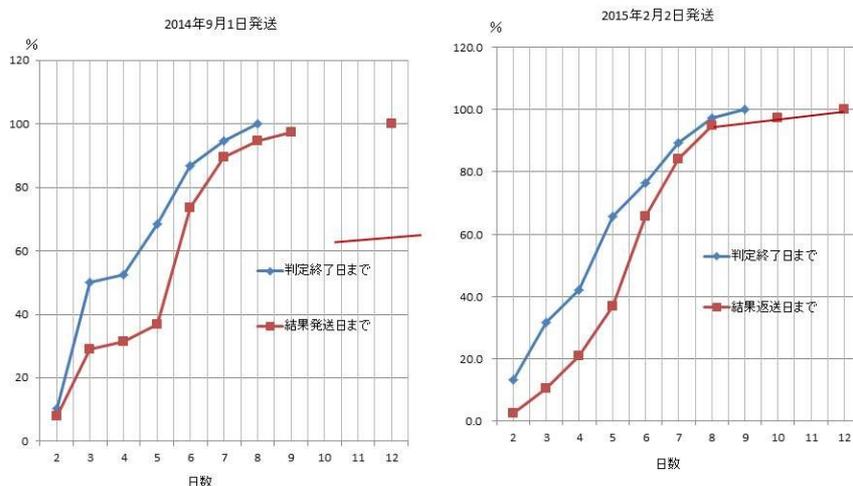


図1 PT検体受領からの日数

(2) 測定の誤りによる見逃し

測定の誤りによる見逃しはなかった。

(3) 記入の誤りによる見逃し

6月PT検体において、フェニルアラニンの異常値は測定されていたにも関わらず、測定者2名のダブルチェックにもかかわらず、異常値として報告されなかった1機関があった。

同じく6月PT検体において、添加物質以外の

アミノ酸が当該施設のカットオフ値に近かったため、明らかな異常値を示した添加物質を報告しなかった1機関があった。

9月PT検体では、アシルカルニチンの異常値を認識したにも関わらず、報告対象ではないと誤解して報告しなかった1機関があった。

(4) 事務的な誤り

正常検体の判定を報告用紙に「正常」と記入し

ない機関が、6月は10機関(20検体)、9月は2機関(3検体)、27年2月は2機関(4検体)あった。

2) QC 検体

測定結果返送にあたり、TMS 装置からの出力方法の習得、QC 試験検体の測定と出力を平成 26 年 12 月に行い、全指定検査機関で対応可能なことを確認した。

平成 27 年 1 月に本番用の QC 検体を、全指定検査機関に送付し、2 月末までに結果の返送を受けた。現在、統計解析プログラムで集計、分析中である。

D. 考察

平成 26 年 10 月に沖縄県で開始となったことで、TMS が全国で実施されることとなった。そのため、平成 26 年度より、TMS を含んだ新しい新生児マススクリーニング精度管理体制の確立を図った。

平成 25 年度までは、日本公衆衛生協会が窓口となり、精度管理業務は昭和 52 年以来、「対象疾患患児の検体に相当する異常検体(カットオフ値を超えた測定対象物質濃度の検体)を、多くの正常検体の中から適切に検出できるかという方式」だけで行われてきたが、TMS では機器や試薬が統一されていないため、「検査精度」も問うことが求められた。

日本マススクリーニング学会精度管理システム委員会及び同学会技術部会とも連携して、平成 26 年度は PT 検体 3 回、QC 検体 1 回を送付する体制を確立し、実行可能であった。

従来と同じ仕組みである PT 検体の測定、判断において、記入の誤りによる見逃し、事務的な誤りが平成 25 年度以前に比し多発した。

長年、精度管理への対応そのものが習慣的に行われ、新しい手順の確認がおろそかになったものと考えられ、精度管理の重要性が改めて示された。

新しい TMS に対する QC 検体による精度管理は、仕組みとして問題なく実行されることが実証さ

れた。現在、分析中の測定値などの解析により、新しく TMS を始めた機関での検査精度を評価できるものと期待される。

E. 結論

平成 26 年度からの TMS 全国実施に対応した、新しい精度管理体制を構築し、年に PT 検体 3 回、QC 検体 1 回送付が可能であることが実証された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 小澤仁子、他；乾燥濾紙血液中の GAL および G1P への保存温度の影響に関する検討．第 41 回日本マス・スクリーニング学会学術集会、広島市、平成 26 年 8 月
- 2) 原田正平、他：子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)時に採取された乾燥血液ろ紙(ろ紙血)の品質及び標準的採血手順の周知に関する検討．同上
- 3) 渡辺倫子、他：新しい外部精度管理検体による新生児マススクリーニング精度管理の報告．同上

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし