

分担研究課題

マスクリ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）

研究要旨

タンデムマスを導入した拡大新生児マスクリーニング（TMSスクリーニング）が、平成26年度より自治体事業として全国展開された。TMSスクリーニングの検査精度向上に関する研究を行い以下の成果を得た。

1. 検査機関におけるスクリーニング実施状況：現在全国で38の検査施設が受託しているが、日本マスクリーニング学会（学会）技術部会が実施状況についてアンケート調査したところ34施設（回収率89%）から回答が得られた。非患者群の分析指標値分布やカットオフ値は、検査施設間で一定ではなかったが、一次対象疾患の患者発見率は平成26年度においては試験研究時とほぼ同程度（約1/12,000）であった。

2. 学会制定検査施設基準の準拠状況：検査担当者から回答された36検査施設では、全ての基準を満たしている施設は無く、基準の47項目中30項目以下しか満たしていない施設が約25%もあり、約44%の施設から検査委託費が低価格で不適正と回答された。

3. 内部精度管理用Web解析システムの開発：技術者部会が提供する内部精度管理ツールを利用して、各検査施設が行っている内部精度管理を支援しカットオフ値の適性度を検証するWeb解析システムを開発した。

4. 測定値の施設間差の是正：qNMRによる検査用試薬の純度検定や検量線作成用標品の調整を行い、その有用性を実証した。見逃しを防ぐため、新規スクリーニング指標が開発されカットオフ値の低減化を検討し、それを支援するためのLC-MS/MS法を用いた二次検査法も更に開発検証し、有用性を確認した。

5. CPT2欠損症の新しい診断指標の開発：乳幼児期突然死が問題となっていた二次対象疾患のCPT2欠損症/トランスロカーゼ欠損症について、新指標を用いてスクリーニングを実施していた検査機関から患者発見に関するデータ（分析新生児数約108万）を収集したところ、CPT2欠損症の患者発見感度100%、特異度99.998%、陽性的中率24.2%であった。精密検査法としての血清アシルカルニチン分析や酵素活性測定も全国で実施可能であったので、新指標を用いて一次対象疾患としてスクリーニングすべきであることを提言した。

研究協力者

中島英規（国立成育医療研究センター 研究員）

花井潤師（札幌市衛生研究所 課長）

石毛信之（東京都予防医学協会 主査）

福士 勝（札幌 IDL 所長）

田崎隆二（化学及血清療法研究所 検査係長）

畑 郁江（福井大学医学部小児科 講師）

A. 研究目的

タンデム型質量分析を用いた拡大新生児マスクリーニング（以下、TMSスクリーニング）が自治体事業として全国で実施され、それに伴い新規に委託された検査施設（指定検査施設）での分析技術や対象疾患病態理解に基づいた対応は改善が必要な状況である。これに対して、日本マスクリーニング学会（以下、「学会」）や成育医療

研究センター・マススクリーニング研究室(以下、「マス研」)が中心となり、精度管理や実務研修などの事業を行っている。研究分担者は、これらの組織の協力を得て、全国の検査施設の分析技術や精度管理に関する情報を収集する一方、新たなスクリーニング精度保証技術(second-tier test: 初回濾紙血を用いた“二次検査法”)を開発してきた。それらを踏まえ、今年度は以下の課題を検討した。

①学会技術者部会を通じて、指定検査施設の分析データを収集し、スクリーニング指標とカットオフ値が機能しているかを確認する。

②指定検査施設が、学会の推奨した施設基準を満たしているかどうかを調査し、問題点を検討する。

③指定検査施設での分析精度を向上させるため、マス研と協力して外部精度管理の方法論の細部を検討する。

④乳幼児期突然死が少なからず経験された二次対象疾患の CPT2 欠損症について、新開発のスクリーニング指標を用いてスクリーニングを実施していた自治体でのデータを収集し、一次対象疾患とすることの妥当性を検証する。

⑤これまでに開発した二次検査法について、患者検体を用いて有用性をさらに検証する。

## B. 研究方法

(1-1) 検査施設の検査実施状況調査 (研究協力者・花井の報告書「平成 26 年度タンデムマス検査実施状況調査報告について」に詳述)

(1-2) 検査施設の正常新生児検査値分布と発見患者データに基づくカットオフ値の検証 (研究協力者・花井の報告書「タンデムマス検査データ Web 解析システムについて」に詳述)

(2) 指定検査施設での施設基準の準拠状況調査 (研究協力者・福士の報告書「新生児スクリーニング検査実施機関における施設基準及び検査実施基準等のガイドライン準拠に関するセルフチェック方式による調査結果と今後の対策について」に詳述)

(3) 外部精度管理方法の検討 (研究協力者・中島の報告書「qNMR による SI Traceable なマススクリーニング測定対象化合物定量法」に詳述)

## (4) 二次検査法の有用性の検討

福井大学における試験研究で発見された患者の濾紙血や、自治体事業スクリーニングで発見された患者の濾紙血(家族の同意を得て収集)を分析に供した。昨年度の報告書に詳述した LC-MS/MS 分析法を用いた。安定同位体標識代謝物を内部標準とした LC-MS/MS 法であり、更に条件検討を修正して新規代謝物も追加分析した。また、二次検査法の有用性をさらに証明するために、この二次検査法で診断可能な対象疾患については、試験研究での分析データを用いてスクリーニング精度向上のための新指標を開発し、患者データを用いて精度を検証した。イソ吉草酸血症スクリーニングへの応用については研究協力者・石毛の報告書「東京都における LC-MS/MS 法を用いたイソ吉草酸血症の二次検査法の検討」に詳述した。

## (5) 新スクリーニング指標を用いた CPT2 欠損症スクリーニングの有用性の検討

福井大学における 2011 年度と 2012 年度の TMS スクリーニング試験研究では、新指標を用いて CPT2 欠損症スクリーニングが実施されたので、そのデータを解析に供した。2012 年度と 2013 年度は、31 自治体で新指標を用いた CPT2 欠損症スクリーニングが実施されたので、学会技術者部会を通じて個人情報を含まないデータを収集し解析に供した。

## C. 研究結果

### (1-1) 検査施設の検査実施状況調査

38 指定検査施設(全体の 89%)から 2014 年度の情報が得られた。受検新生児 902,093 において一次対象疾患患者 76 が発見されていた(発見頻度: 1/11,870)(花井報告書「表 1」参照)。二次対象疾患では、CPT-2 欠損症患者が 1 例、シトリン欠損症患者が 12 例、全身性カルニチン欠乏症患者が 4 例発見されていた。

一次対象疾患での再採血率が前年の 0.39%か

ら 0.35%に若干低下していた。

### (1-2) 検査施設の正常新生児検査値分布と発見患者データに基づくカットオフ値の検証

指定検査施設から収集した①非患者でのスクリーニング指標の測定値分布、②偽陽性例や患者での測定値分布を表示できる内部精度管理ツールが Web ベースで運用できるようになった(花井報告書参照)。

### (2) 指定検査施設での施設基準の準拠状況調査

セルフチェック方式のアンケート調査で、新生児スクリーニング検査施設の日本マススクリーニング学会の推奨した施設基準への準拠は全 47 項目をクリアしている施設はなく、30 項目以下の指定検査施設が 25%もあった。

自治体からの検査委託費は 36 施設中 16 施設が低価格で不適正と回答しており、上記基準を満たせない背景状況となっていることが示唆された(福士報告書参照)。

### (3) 外部精度管理方法の検討

TMS スクリーニング用内部標準試薬の純度は必ずしも充分高くなく、指標物質の測定値は補正が

必要であることが判明した。正確に秤量した指標物質による検量線作成による定量法を実施すべきことを示す結果であった(中島報告書参照)。

### (4) 二次検査法の有用性の検討

C5-OH アシルカルニチンの陽性例については、3-メチルクロトニルグリシン尿症、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸(HMGA)血症が対象疾患であり、母親の3-メチルクロトニルグリシン尿症やビオチン欠乏も鑑別疾患となるが、HMGAなどの有機酸、アシルカルニチン、アシルグリシンのLC-MS/MS分析で定量可能であり(図1、2、3および表1)、初回濾紙血での鑑別診断が可能であった。

ビタミン B12 反応型メチルマロン酸血症のスクリーニング指標として C3/Met 比を開発しカットオフ値が設定できた。二次検査法としてメチルマロン酸と相ホモシスチンのLC-MS/MS分析法を開発した(図4)。

アシルグリシン LC-MS/MS 分析は、抗生剤使用によるイソ吉草酸血症偽陽性を判定でき、再採率を減らす上で有用であった(石毛報告書参照)。

図1. LC-MS/MS法による有機酸分析

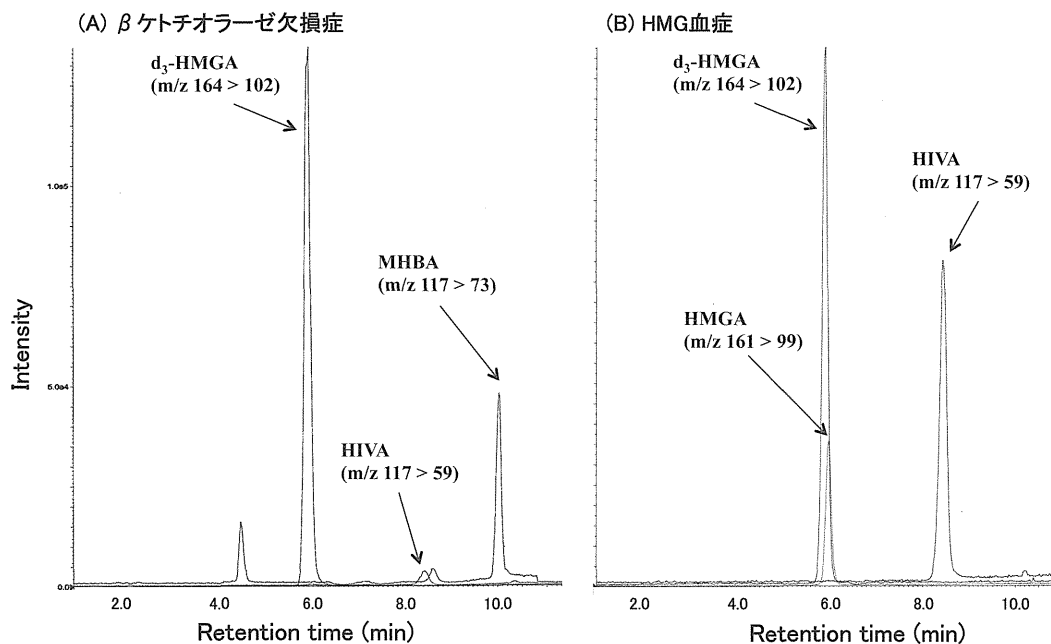


図2. LC-MS/MS法によるアシルグリシン分析

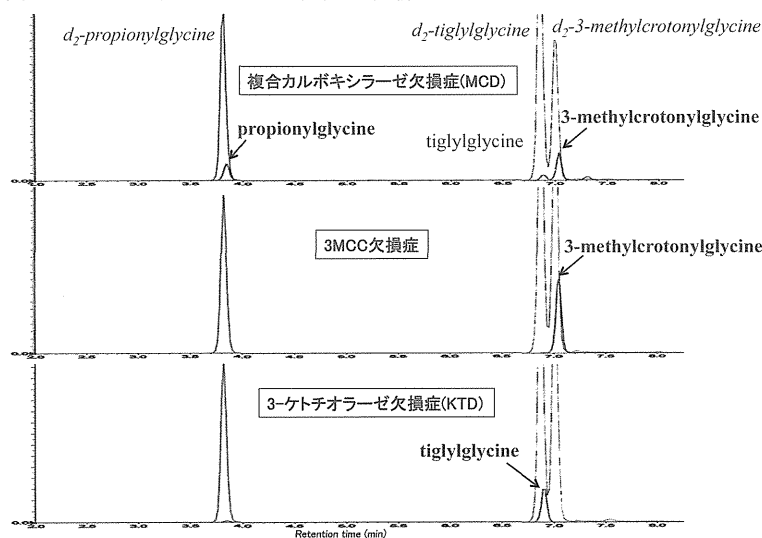


表 1. C5-OH アシルカルニチン陽性例に対する LC-MS/MS 分析での各種測定値と鑑別診断

Diagnosis	C5-OH	Organic acid (μM)				Acylcarnitine (μM)					Acylglycine (μM)		
		HMGA	HIVA	3HMBA	propionyl	OH-isovaleryl	OH-Me-butyryl	tiglyl	Me-crotonyl	propionyl	tiglyl	Me-crotonyl	
KTD	3.12	0.37	2.2	130.32	0.67	0.12	4.84	0.485	0.0023	0.02	2.67	0.01	
KTD	2.75	0.10	1.3	39.06	1.62	0.13	3.61	0.615	0.0017	0.09	4.10	0.00	
MCD*	3.78	0.19	96.1	0.57	1.56	4.36	0.04	0.004	0.0040	1.73	0.06	0.51	
MCD*	5.00	0.28	344.1	1.11	3.79	4.76	0.17	0.008	0.0020	0.15	0.02	0.07	
MCD**	2.21	1.04	624.5	0.44	1.78	1.44	0.02	0.030	0.0080	1.49	0.26	2.10	
MCD**	3.38	0.19	187.5	0.53	4.12	3.35	0.01	0.008	0.0110	0.73	0.02	0.91	
3MCCD	3.41	0.45	326.6	0.47	0.85	4.09	0.01	0.007	0.0124	0.03	0.01	1.08	
3MCCD	11.90	0.23	238.5	0.60	0.13	10.01	0.01	0.001	0.0064	0.01	0.01	3.66	
Baby of 3MCCD mother	3.88	0.24	11.7	0.55	0.86	5.69	0.01	0.002	0.0021	0.02	0.02	0.01	
Baby of 3MCCD mother	6.83	0.11	14.7	0.39	0.41	5.10	0.01	0.004	0.0012	0.02	0.03	0.43	
HMGCD	3.14	5.19	25.3	0.66	0.19	2.78	0.01	0.012	0.0023	0.04	0.01	0.07	
controls; mean (SD)		0.53 (0.20)	2.1 (0.6)	0.60 (0.11)	1.17 (0.45)	0.09 (0.03)	0.01 (0.00)	0.003 (0.001)	0.0002 (0.0001)	0.02 (0.00)	0.01 (0.01)	0.01 (0.00)	

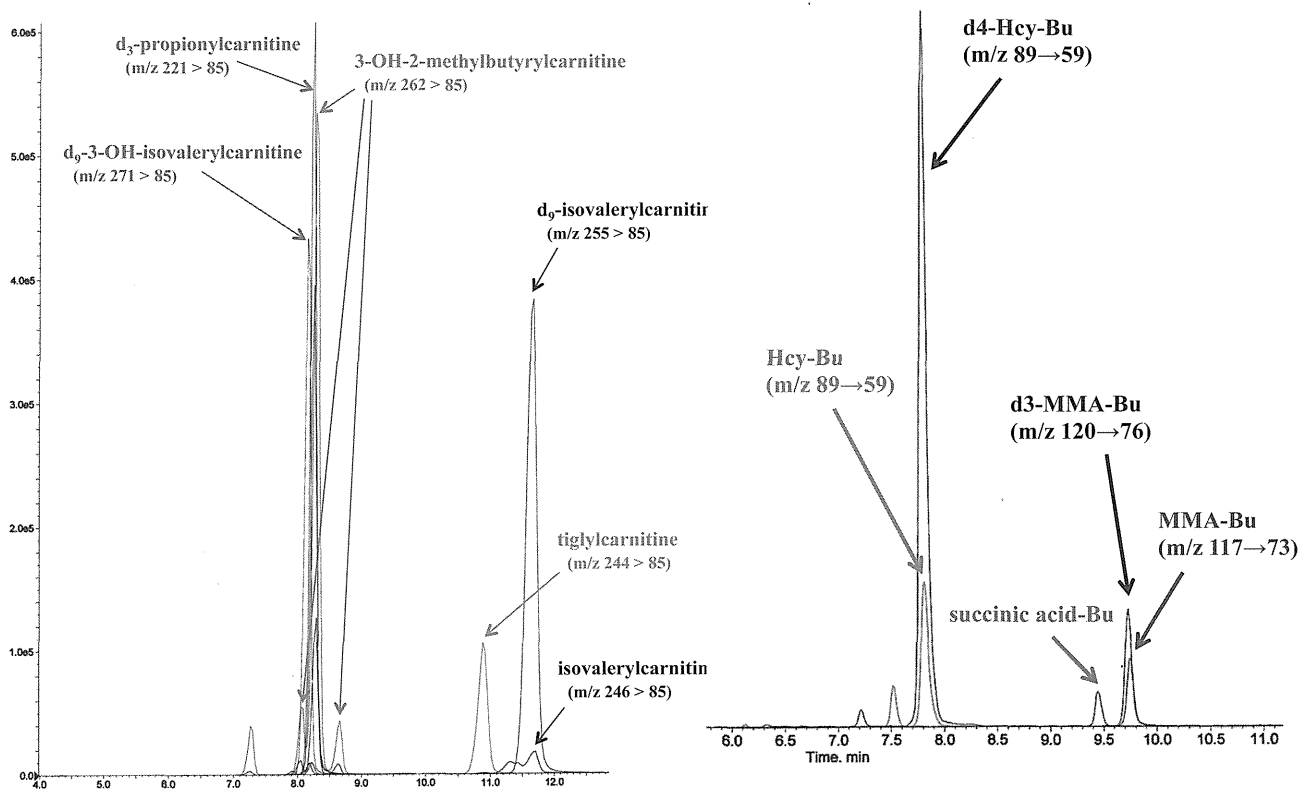


図 3. LC-MS/MS 法によるアシルカルニチン分析

図 4. LC-MS/MS でのメチルマロン酸・ホモシステイン分析 (cbIC 患者濾紙血分析: Hcy; ホモシステイン、MMA; メチルマロン酸、Bu; ブチルエステル)

(5) 新スクリーニング指標を用いた CPT2 欠損症スクリーニングの有用性の検討

福井大学でのスクリーニング指標の下限カットオフ値は、C16 が  $3.0 \mu\text{M}$ 、 $(\text{C16}+\text{C18:1})/\text{C2}$  が  $0.62$  (平均値+6.6SD) であったが、その他の検査施設でのカットオフ値は、それぞれの検査値の変動に合わせて調整された結果、C16 が  $3.0\sim 8.0 \mu\text{M}$ 、 $(\text{C16}+\text{C18:1})/\text{C2}$  が  $0.40\sim 0.62$  の範囲であった。

この新しい指標でのスクリーニング対象者数は約 100 万新生児で、8 例の CPT2 欠損症患者が発見された。2015 年 3 月末において偽陰性例の報告はない。よって、患者発見感度は 100%、特異度 (非患者を陰性とする率) は 99.998%、陽性的中率 (陽性者が患者である率) は 24.2% であった。また、陽性率 (精密検査を必要とした新

生児の率) は 0.002% と極めて低値であった (表 2)。

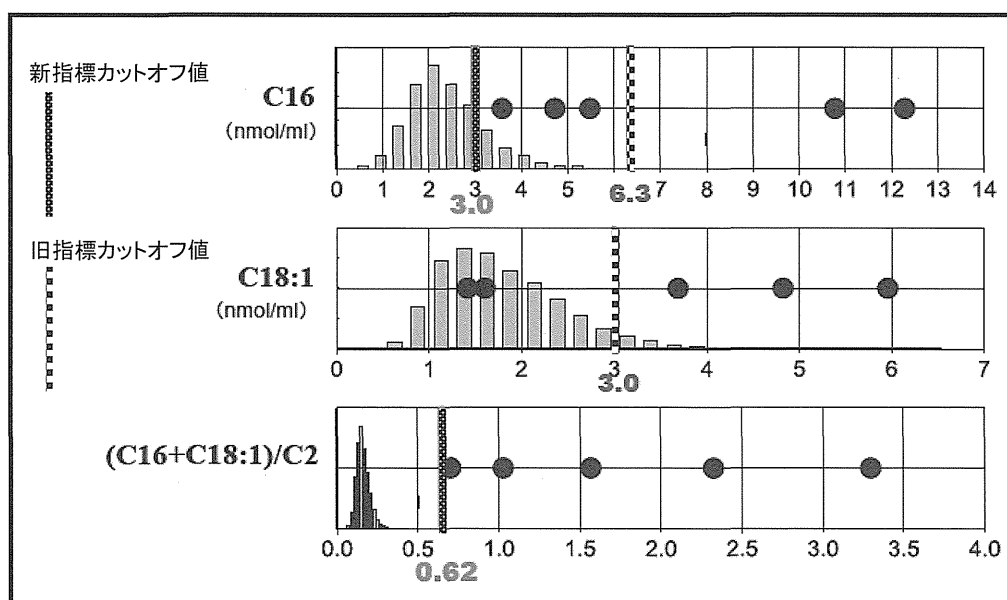
また、この調査期間中に診断された CPT2 欠損症患者のうち初回濾紙血のデータが入手可能だった例の測定値を、新旧指標値カットオフ値とともに表 3 に示した。旧指標では 3 例が見逃しとなるが、新指標では陽性判定と出来ていた。

新指標での陽性例は即精密検査となり、血清アシルカルニチン分析結果を踏まえ酵素活性測定・遺伝子解析で診断が確定されるが、2015 年度 12 月時点で血清アシルカルニチン分析は NPO 法人 TMS スクリーニング普及協会に外注検査として実施されており、酵素活性測定及び遺伝子解析は広島大学小児科と岐阜大学小児科で実施されていた。

表 2. CPT2 欠損症のスクリーニング精度

	CPT2欠損症患者	非患者	計
スクリーニング陽性	8	25	33
スクリーニング陰性	0	1,083,463	1,083,463
計	8	1,083,488	1,083,496

表 3. CPT2 欠損症の患者データと新旧スクリーニング指標カットオフ値 (福井大学など)



#### D. 考察

学会技術者部会が中心となって取り組んで行った今回の検査実施状況調査結果及び外部精度管理の調査によって以下のことが明らかになった。全国の指定検査施設でのスクリーニングにより着実に対象疾患患児が発見されている一方、施設間での測定値の偏位のためカットオフ値が必ずしも適切でないことや、不適切な検査委託費のため施設基準を満たすことが困難であることなどが判明した。また、検査用試薬についても純度に問題があり、適切に調整された指標物質溶液を用いた測定機器の調整が必要であることも明らかとなった。これらを踏まえ、今後、指定検査施設での測定法の標準化を行っていく必要がある。

母乳栄養の推進により、母乳不足事例で異化亢進を背景とした対象疾患偽陽性例の増加が今回の調査でも明らかになっている。このような事例に対処するには、陽性例での初回濾紙血をLC-MS/MSで分析し（二次検査）、偽陽性例を最小化することが望ましい。今後、分析法を標準化し測定用キットを作成するなど対応が望まれる。このような二次検査の実施は委託検査料が適正化されて初めて可能になる。適正な価格設定を行わない無謀な入札による検査委託がなくなることが期待される。

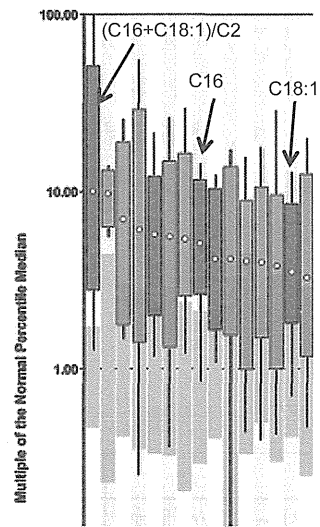
今年度は、これまで乳幼児期突然死例の多いことに気づかれていたCPT2欠損症を（高柳研究協力者報告書参照）一次対象疾患とすることの妥当性について検討した。従来CPT2欠損症は、古典的なスクリーニング指標（C16やC18:1）では非患者での測定値と患者値の間に適切なカットオフ値が設定できない（偽陰性や過大な偽陽性率が生じる）ことや、簡便な精密検査法が得られにくいことなどから二次対象疾患とされてきた経緯がある。

旧来の指標・カットオフ値では陽性であるにもかかわらず見逃されるという事態も生じた。広島県で発生した比較的軽症型本症患児の急性発症は多くの関係者に衝撃を与え、新しい検査指標とカットオフ値を開発したところ、多くの検査施設

でこれに基づくスクリーニングに取り組んでいただき、一次対象疾患としてスクリーニングすることが妥当であることを示すデータを得ることが出来た。

なお、新指標(C16+C18:1)/C2が非患者測定値との分離の点で最も秀逸な指標であることは、米国Region4プロジェクトの調査でも明示されている（参考図）。

[参考図] 米国Region4で開示されている指標の良否を判断するためのデータ表示（部分）



（箱ひげ図の下方の灰色の棒グラフが非患者測定値）

広島県での最近の新指標でのCPT2欠損症スクリーニングでは若干陽性率が増加しており（但馬研究協力者報告書参照）、分析値の検査施設差を背景としたカットオフ値設定に関する課題である。これについては、今回中島報告書で示された標準化を実施すれば、容易に精度の高いスクリーニングになると考えられた。

また、CPT2欠損症のスクリーニングでは、新指標で陽性となった場合は即精密検査とし、血清でのアシルカルニチン分析でC16とC18:1の増加（それぞれ0.15 nmol/ml以上）で陽性判定を行い、陽性例について酵素活性測定（あるいは遺伝子解析）で診断を確定することが指針として示されている。調査結果で示したとおり、これらの精密検査は既に全国的に実施可能であり、一次対象疾患とすることが妥当な根拠である。

## E. 結論

TMS スクリーニングが全国の自治体で事業化されたが、検査精度に関して不十分な点があり、分析法の改良や実施方法向上のための研修が実施されていることが調査で明らかになった。一方で、指定検査施設での実施基準遵守率がいまだ低く、その背景として検査委託費が不十分である実態も明らかとなった。新生児マススクリーニングの目的である早期発見による障害発生防止や突然死回避を実現するために、今回 CPT2 欠損症の一次対象疾患化が妥当であることを示すデータを提示した。更にスクリーニング指標等の改良を通じて、この目的を更に達成できるように、スクリーニング指標の開発や精度管理を進化させる必要がある。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hitomi T, Matsuura N, Shigematsu Y, Okano Y, Shinozaki E, Kawai M, Kobayashi H, Harada KH, Koizumi A: Importance of molecular diagnosis in the accurate diagnosis of systemic carnitine deficiency. *J Genet.* 94(1):147-50, 2015.
- 2) Yamamoto H, Tachibana D, Tajima G, Shigematsu Y, Hamasaki T, Tanaka A, Koyama M: Successful management of pregnancy with very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Feb 6. [Epub ahead of print]
- 3) 林泰平、岩井和之、津田英夫、重松陽介：母親の慢性萎縮性胃炎が原因となったビタミン B12 欠乏症の乳児例。日本小児科学会雑誌。119(3) : 589-594, 2015.
- 5) 重松陽介, 畑 郁江 : アシルカルニチンプロファイルを参照した脂肪酸酸化異常症スクリー

ニング陽性判定の重要性。日本マス・スクリーニング学会誌。2(1) ; 67-73, 2015.

- 6) 但馬剛, 津村 弥来, 香川 礼子, 岡田 賢, 原圭一, 松本 裕子, 栢田 紗季, 森岡 千代美, 吉井 千代子, 佐倉 伸夫, 畑 郁江, 重松 陽介 : タンデムマス新生児スクリーニング in 広島-自治体事業化後の現状。日本マス・スクリーニング学会誌。2(1) ; 75-82, 2015
  - 7) 花井潤師, 福士 勝, 石毛 信之, 田崎 隆二, 山口 清次, 重松 陽介 : 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組み。日本マス・スクリーニング学会誌。25(1) ; 57-66, 2015.
  - 8) Kenji Yamada, Hironori Kobayashi, Ryosuke Bo, Tomoo Takahashi, Yuki Hasegawa, Makoto Nakamura, Nobuyuki Ishige, Seiji Yamaguchi: Elevation of pivaloylcarnitine by sivelestat sodium in two children. *Mol. Genet. Metab.* 116, 192-194, 2015.
- ### 2. 学会発表
- 1) Shigematsu Y, Hata I, Nakajima H: A low-birth-weight baby with 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: markers for newborn screening. The 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases. 2015.3. Taipei, Taiwan.
  - 2) Shigematsu Y, Hata I, Nakajima H, Tajima G, Bijarnia-Mahay S, Puri RD, Saxena R, Verma J, Verma IC: Second-tier LC-MS/MS analysis using dried blood spots of C5-OH-acylcarnitine-positive cases in newborn screening and high-risk screening. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. 2015.9. Lyon, France.
  - 3) Bijarnia-Mahay S, Deswal S, Hara K, Shigematsu Y, Verma IC: Systemic primary carnitine deficiency - early treatment with

- a good outcome in first case from India. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. 2015.9. Lyon, France.
- 4) Watanabe Y, Tashiro K, Aoki K, Inaba M, Yanagiuchi C, Suzutani Y, Ishii H, Kinoshita Y, Tajima G, Yorifuji T, Shigematsu Y, Maeda Y, Nakajima Y, Inokuchi T, Matsuishi T: A long term follow-up study of 8 individuals with asymptomatic propionic acidemia. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. 2015.9. Lyon, France.
  - 5) Shigematsu Y, Hata I, Tajima G, Nakajima H: Strategy for newborn screening of methylmalonic/ propionic acidemias using MS/MS and LC-MS/MS. The 9th Asia-Pacific Regional Meeting of the International Society for Neonatal Screening 2015. 2015.12. Penang, Malaysia.
  - 6) 重松陽介, 畑郁江, 中島英規: タンデム質量分析法による代謝異常症スクリーニングとその問題点. ワークショップ「MS 技術の医療応用とその社会貢献」. 第 63 回質量分析総合討論会. つくば市. 2015. 6.
  - 7) 重松陽介: LC-MS/MS による二次検査法の開発. シンポジウム「全国自治体で事業化されたタンデムマス・スクリーニングへの対応」. 第 40 回医用マスペクトル学会. 浜松市. 2015. 9.
  - 8) 花井潤師: 正常検体と患者データ情報収集によるタンデムマス・スクリーニングの精度管理. シンポジウム「全国自治体で事業化されたタンデムマス・スクリーニングへの対応」. 第 40 回医用マスペクトル学会. 浜松市. 2015. 9.
  - 9) 九曜 雅子, 高森 亮輔, 西永 真理, 上出 功, 角 園子, 五十嵐 登, 重松 陽介: タンデムマススクリーニングにおける複数の指標設定の効果. 第 42 回日本マス・スクリーニング学会学術集会、東京、2015. 8.
  - 10) 中島英規, 前田堂子, 後藤温子, 品田京子, 志村明子, 相崎潤子, 小澤仁子, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 松原洋一, 原田正平: SI トレーサブルなマススクリーニング測定対象化合物検定法の確立. 第 42 回日本マス・スクリーニング学会学術集会、東京、2015. 8.
  - 11) 中島英規, 前田堂子, 後藤温子, 品田京子, 志村明子, 相崎潤子, 小澤仁子, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 松原洋一, 原田正平: 平成 26 年度 Quality control 外部精度管理結果について. 第 42 回日本マス・スクリーニング学会学術集会、東京、2015. 8.
  - 12) 中島英規, 前田堂子, 後藤温子, 品田京子, 志村明子, 相崎潤子, 小澤仁子, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 松原洋一, 原田正平: マスクリーニング外部精度管理 Web データ授受システムの構築. 第 42 回日本マス・スクリーニング学会学術集会、東京、2015. 8.
  - 13) 中島英規, 鈴木恵美子, 渡辺倫子, 原田正平: 質量分析装置による新生児マススクリーニング外部精度管理結果. 第 55 回日本臨床化学会年次学術集会、大阪、2015. 10.
  - 14) 中島英規, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 原田正平: 定量 NMR を応用した SI トレーサブルな新生児マススクリーニング測定対象化合物検定法の確立. 第 55 回日本臨床化学会年次学術集会、大阪、2015. 10.
  - 15) 石毛信之、渡辺和宏、長谷川智美、他: 東京都における LC-MS/MS 法を用いたイソ吉草酸血症の二次検査法の検討. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪市. 2015. 11.
  - 16) 重松陽介、湯浅光織、磯崎由宇子、他: 濾紙血 C5-OH アシルカルニチン上昇例の濾紙血 LC-MS/MS 分析による鑑別診断. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪市. 2015. 11.
  - 17) 但馬剛、原圭一、津村弥来、他: CPT-2 欠損症のマススクリーニング: 一次対象疾患化へ向けた課題. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪市. 2015. 11.



- 18) 原圭一、香川礼子、但馬剛、他：VLCAD 欠損症確定検査から得られた知見-新たなスクリーニング指標の有用性と新規好発変異. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪市. 2015. 11.
- 19) 湯浅光織、畑郁江、河北亜希子、他：重篤なケトアシドーシスの治療中に眼球運動障害を呈した  $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症の 1 例. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪市. 2015. 11.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

分担研究課題

マスキリ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）

qNMR による SI Traceable なマスキリング測定対象化合物定量法

研究協力者 中島英規（国立成育医療研究センターマスキリング研究室 研究員）

研究要旨

質量分析装置を用いたマスキリングでは、たとえ同じ機種種の質量分析装置を使用して同じ検体を測定しても、同じ測定値が得られないことが知られており、これが施設間の測定値差を生んでいる。また一般に、試薬メーカーやキットメーカーが独自に定めた安定同位体標識内部標準物質の濃度に基づいた一点検量法によって濃度が決定されているため、各メーカーの試薬濃度定量法が異なればメーカー差が起こる原因になる。

本研究では定量NMR法（qNMR）を応用し、このような不一致問題を解決する方法の一例として SI Traceable、つまり国際単位系(Système international d'unités: 仏語)へ最終的に紐付け可能な、標準物質を用いた定量法を確立した。その結果、一部アミノ酸やアシルカルニチンは試薬メーカーが公表している純度値に達しておらず、一般に結果として報告されている測定値を補正する必要性が示唆された。

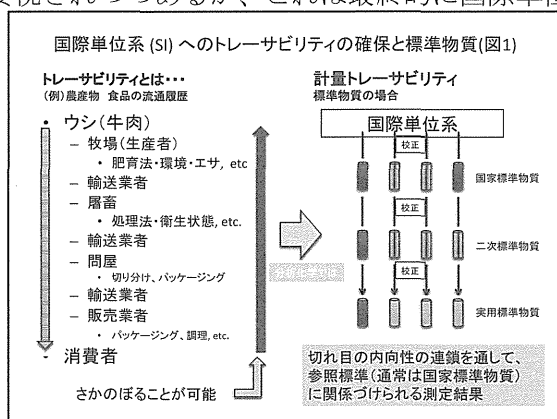
A. 研究目的

定量分析においては、測定対象化合物が標準物質に対してトレーサビリティ、つまり最終的に紐付けできることが求められている。臨床分析においても WHO, FDA など様々な機関から標準物質が供給されているが、純度や定量法の「定義」が異なるためしばしば標準物質間で定量値が一致しないことが知られている。一方で近年、SI Traceability が取れていることが定量分析で重要視されつつあるが、これは最終的に国際単位系

(Système international d'unités: 仏語)へ紐付け可能であることが定義されているため、世界中どの測定施設でも一致した測定値が得られる利点がある(図1)。

質量分析装置を用いたマスキリングでは、たとえ同じ機種種の質量分析装置を使用して同じ検体を測定したとしても、同じ測定値が得られないことが知られているが、これは  $m/z$  の相違によって得られるシグナル強度特性が各々の装置によって異なることに起因していることに加え、試薬メーカーやキットメーカーが独自に定めた安定同位体標識内部標準物質の濃度に基づいた一点検量法によって濃度が決定されていることにも起因している。

そこで本研究では最終的に標準物質を用いた各検査施設測定値の標準化を目指すため、定量 NMR 法 (qNMR) を利用して SI Traceability の取れたマスキリング測定対象化合物の定量法を確立することを目的とした。



## B. 研究方法

### 1. 試薬及びその秤量

qNMR による測定では、測定対象化合物と SI Traceability の保証された内部標準物質(本研究では DSS-d6 を使用)の秤量法と精度が非常に重要になる。本研究では、JCSS による検定を受けて1年以内の Sartorius 社製ウルトラマイクロ天秤 MSA2.7S を使用した。この電子天秤で 1 mg と 10 mg の分銅を 10 回測定し、最小計量値を 0.36 mg つまり測定不確かさ許容範囲を 0.1%以下に設定可能であることを確認した上で、5 mg 以上秤量して信頼性を担保した。SI Traceability の担保された国家標準物質としては和光純薬社製 DSS-d6 を使用した。マスキングにおける測定対象化合物は非常に吸湿性が高いため、秤量は湿度 20%以下にコントロールしたグローブボックス内にて秤量中に重量が変化しないことを確認しながら行った。

### 2. qNMR 測定法

NMR 測定用溶媒としては和光純薬社製 Dimethyl Sulfoxide-d6(重 DMSO)を使用した。上記のように秤量した測定対象化合物と内部標準物質を風袋ごと硝子バイアルに入れ、JCSS 認定を受けたピペットを用いて正確に 1 mL の重 DMSO を添加して溶解した後、NMR 測定管に導入して測定を行った。

NMR 測定装置は慶應義塾大学理工学部の JEOL Resonance 社製 ECA-500(分解能 500 MHz)を使用し解析には Delta5 を使用した。核スピンのフリップ角は 90° となるようにパルス設定し、十分な緩和時間をとった。アシルカルニチンの定量に使用した分子内プロトンは、安定した強度が得られる、カルニチン残基中に含まれるトリメチル基の 9つのプロトンを選択した。

(倫理面への配慮)

本研究においては、患者の個人情報及び生物検体などを取り扱わないため、特段の倫理的配慮は必要としない。

## C. 研究結果

qNMR を用いた SI Traceable なマスキリーニ

ング測定対象化合物を定量・純度検定した結果を以下の表 2 にまとめた。

表 2. 測定対象化合物の定量・純度検定結果

化合物名	(%)	化合物名	(%)
C0	97.8	C10:1	97.4
C2	95.8	C12	96.9
C3	97.0	C14	96.0
C4	94.7	C14:1	95.8
C5	82.0	C16	94.8
C5:1	96.2	C16-OH	89.2
C5-DC	79.1	C18	96.0
C5-OH	92.2	C18:1	96.1
C6	96.8	C18:1-OH	91.9
C8	97.3	Cit	97.3
C8:1	98.5	Orn	98.5
C10	96.4	ASA	90.4

## D. 考察

ほとんどの測定対象化合物は、試薬メーカー仕様書・成績証明書が提供する純度値を満たしていなかった。一般に試薬メーカーでは、HPLC や TLC によって純度を決定している場合が多いが、不純物等の存在がその検出法によって同定できない場合には、実際の濃度値は公表している純度より自ずと低くなる可能性がある。qNMR は、測定対象化合物の分子内プロトンのみによって定量されるため非常に信頼性が高く、近年薬局方など公定書に規定される定量法・純度決定法として広く採用されつつある。

本研究ではいくつかの化合物において 90%以下の純度を示していた。イソ吉草酸血症の判定に用いられるイソバレリルカルニチン (C5) の純度は 82.0%、グルタル酸血症の判定に利用されるグルタルルカルニチン (C5-DC) の純度は 80%に満たなかった。試薬メーカーやキットメーカーが供給している安定同位体標識内部標準物質も同様にメーカー自身が定める定量・純度検定法で決定されていることを考慮すると、本研究の結果と同様に純度が信じられている値より低いことが考えられる。このことは現在、検査施設で行われて

いる1点検量における定量値も正しく検定し直した内部標準物質を用いれば変わる可能性があることを示唆している。

## E. 結論

本研究において、標準物質がどの機関からも用意されていないアミノ酸・アシルカルニチンの定量 NMR による SI Traceable な定量・検定系を確立した。NMR は「非破壊検査」であるため、qNMR 測定後の「定量値が決定した試料」をそのまま LC-MS などの検量線用標準物質として利用することができる。この SI Traceability の取れた試料を用いて検量線を描き、米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) から供給されている Quality control 乾燥ろ紙血中のマススクリーニング測定対象化合物を定量したところ、いくつかの化合物は CDC が公表している測定値と 20% 以上異なっていた。このことは将来的に現在行われている測定・濃度決定法やカットオフ値の見直しにつながる可能性がある。

## F. 健康危険情報

該当事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

1) 中島英規, 前田堂子, 後藤温子, 品田京子, 志村明子, 相崎潤子, 小澤仁子, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 松原洋一, 原田正平: SI トレーサブルなマススクリーニング測定対象化合物検定法の確立. 第 42 回日本マス・スクリーニング学会学術集会、東京、2015 年 8 月

2) 中島英規, 前田堂子, 後藤温子, 品田京子, 志村明子, 相崎潤子, 小澤仁子, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 松原洋一, 原田正平: 平成 26 年度 Quality control 外部精度管理結果について. 第 42 回日本マス・スクリーニング学会学術集会、東京、2015

年 8 月

3) 中島英規, 前田堂子, 後藤温子, 品田京子, 志村明子, 相崎潤子, 小澤仁子, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 松原洋一, 原田正平: マススクリーニング外部精度管理 Web データ授受システムの構築. 第 42 回日本マス・スクリーニング学会学術集会、東京、2015 年 8 月

4) 重松陽介, 畑郁江, 湯浅光織, 但馬剛, 渡邊順子, 石毛信之, 中島英規: 有機酸代謝異常症の LC-MS/MS 法による二次検査法の検討. 第 42 回日本マス・スクリーニング学会学術集会、東京、2015 年 8 月

5) 渡辺倫子, 中島英規, 鈴木恵美子, 小澤仁子, 前田堂子, 品田京子, 志村明子, 後藤温子, 松原洋一, 原田正平: 平成 26 年度新生児マススクリーニング精度管理 (技能試験) の報告. 第 42 回日本マス・スクリーニング学会学術集会、東京、2015 年 8 月

6) 鈴木恵美子, 渡辺倫子, 相崎潤子, 小澤仁子, 中島英規, 松原洋一, 原田正平: 新しい外部精度管理のためのブラインド検体導入とその問題点. 第 42 回日本マス・スクリーニング学会学術集会、東京、2015 年 8 月

7) 中島英規, 鈴木恵美子, 渡辺倫子, 原田正平: 質量分析装置による新生児マススクリーニング外部精度管理結果. 第 55 回日本臨床化学会年次学術集会、大阪、2015 年 10 月

8) 中島英規, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 原田正平: 定量 NMR を応用した SI トレーサブルな新生児マススクリーニング測定対象化合物検定法の確立. 第 55 回日本臨床化学会年次学術集会、大阪、2015 年 10 月

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

## 分担研究課題

### マスクリ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 26 年度タンデムマス検査実施状況調査報告について

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）

### 研究要旨

日本マスクリーニング学会技術部会が中心となり、内部精度管理ツールを用いて、平成25年度の各施設の正常値分布およびタンデムマス・スクリーニング（TMS）実施状況を調査を行った。その結果、正常値分布調査では、ほとんどの施設が前年度とほぼ同様の正常値分布を示し、カットオフ値の変更もわずかの施設のみだった。また、TMS実施状況調査では、全施設合計の再採血率、総精査率は前年度に比べやや低い傾向を示したが、発見患者数は前年度に比べ26名増加した。

### 研究協力者

富士 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

### A. 研究目的

日本マスクリーニング学会（以下、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、昨年度に引き続き、2014年度の各施設のタンデムマス・スクリーニング（以下、TMSスクリーニング）検査指標の正常値分布およびTMS検査実施状況の調査を行い、TMSスクリーニングの現状と課題について考察した。

### B. 研究方法

正常値分布調査では、昨年と同様に、2014年度のTMSスクリーニング初回検査結果について、各検査施設に配布した「一括ヒストグラム作成シート」を用い、測定指標26項目について出力された「集計一覧表」（図1）を技術部会で回収し、別途作成したEXCELワークシート「集計・解析シ

ート」（図2）により解析を行った<sup>1)</sup>。さらに、2014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。

### C. 研究結果

#### 1. 正常値分布調査

38施設中34施設（89%）から回答があった。

正常値分布調査では、各施設から、各指標の平均、標準偏差とともに、1, 10, 25, 50, 75, 90, 99パーセンタイル（%）値を集計一覧表を用いて回収した。集計結果は箱ひげ図として表し、各施設にフィードバックした（図3）。

2013年度の正常値分布と比較して、中央値、分布幅はほとんどの施設でほぼ同程度であり、カットオフ値の変更もわずかの施設であった。

#### 2. TMS検査実施状況調査

##### 1) 一次疾患全体の集計結果

38施設中34施設（89%）から回答があった。

初回検査件数は、全施設合計で902,093件であった。一次疾患の全施設合計は、再採血数3,143件（0.35%）、即精査数144件（0.016%）、再採血後精査数242件（0.027%）、総精査数389件

(0.043%)であった。また、発見患者数は76例で発見頻度1:11,870であった(図4、表1)。

## 2) 二次疾患全体の集計結果

また、二次疾患群での全施設合計は、再採血数798件(0.09%)、即精査数14件(0.002%)、再採血後精査数38件(0.004%)、総精査数54件(0.006%)であった。また、発見患者数は18例で発見頻度1:50,116であった(図5、表2)。

## 3) 2013、2014年度の比較

TMS検査実施状況のうち、再採血率及び発見患者数について、2013、2014年度の集計結果を比較した。その結果、一次対象疾患全体の再採血率は平成25年度には0.39%だったものが、平成26年度には0.35%とやや低下した。また、一次対象疾患全体の発見患者数は、平成25年度には54例だったものが、平成26年度には76例と約1.5倍に増加した(図6)。

## D. 考察

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、分析装置の精度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。

昨年<sup>2)</sup>と同様に、内部精度管理ツールを用いて、2014年度のTMS検査の実施状況を調査した結果、正常値分布調査では、ほとんどの施設が前年度とほぼ同様の分布を示し、カットオフ値の変更もわずかであった。また、実施状況調査では、再採血率、総精査率は前年度に比べやや低い傾向を示したが、発見患者数は前年度に比べ26名増加した。

各施設では、内部精度管理ツールを用いて、定期的に、ヒストグラムや正常値分布、再採血率や精査率などを確認することで、自施設のカットオフ値の適正性を評価している。今回の結果により、各施設の内部精度管理の実施により、昨年度と同

等の精度でTMS検査が実施されていることが確認された。

## E. 結論

TMSスクリーニングでは、検査の指標が多種類であるとともに、タンデムマス検査機器の精度の影響により測定値が変動しやすいことから、各施設での内部精度管理が極めて重要である。各施設での内部精度管理ツールを利用した定期的な検査データの確認とともに、技術部会や研究班などによるTMS検査実施状況の定期的な全国調査により、全国均質な検査精度が確保できるような対応が重要である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 花井潤師, 福士 勝, 石毛信之, 他: 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ー内部精度管理の充実に向けた取組みー, 日本マススクリーニング学会誌, 25(1), 57-66, 2015.

2) 花井潤師, 福士 勝, 石毛信之, 他: 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ー内部精度管理の充実に向けた取組みー, 平成26年度厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業(健やか次世代育成総合研究事業))「マススクリーニング検査精度向上に関する研究」分担研究報告書, 71-75, 2015.

### 2. 学会発表

1) 正常検体と患者データ情報収集によるタンデムマス・スクリーニングの精度管理. 第40回日本医用マススペクトル学会・シンポジウム「全国自治体で事業化されたタンデムマス・スクリーニングへの対応」, 浜松市, 2015年9月.



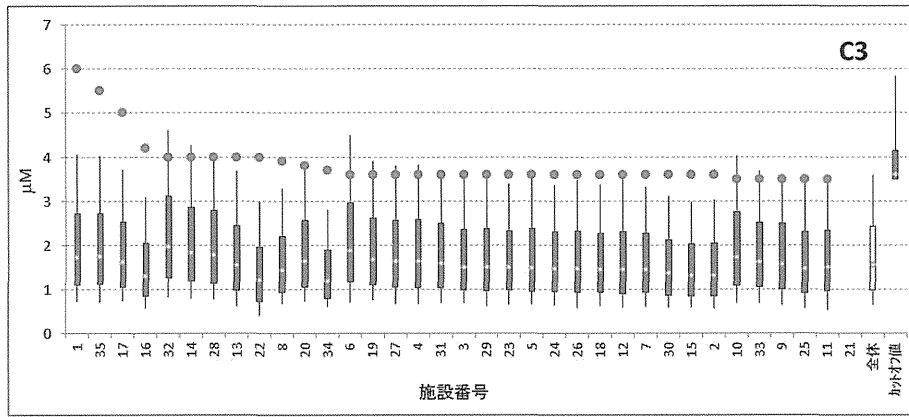


図 3. 正常値分布調査 集計チャート出力例 (C3, カットオフ値ソート結果)

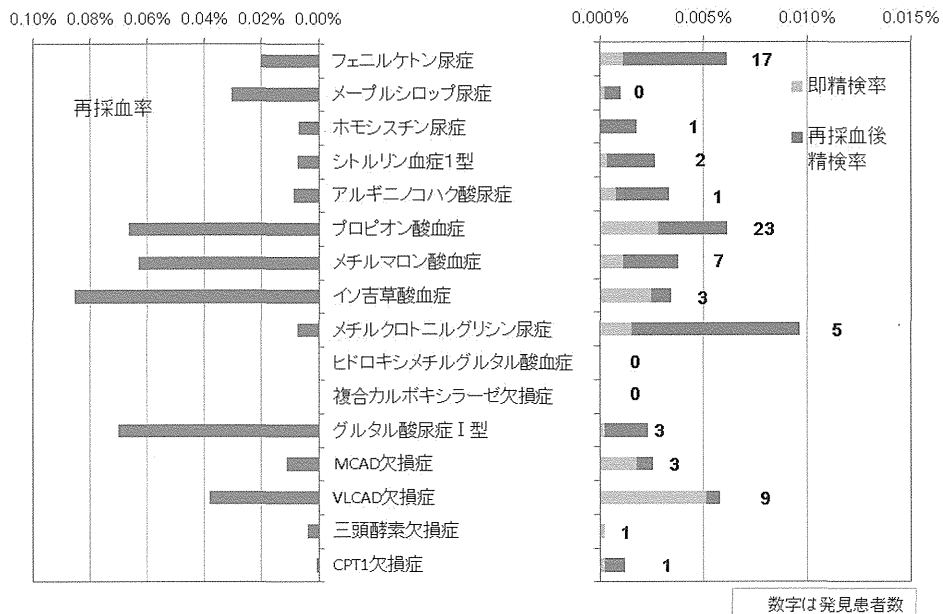


図 4. タンデムマス検査 2014 年度 疾患別集計結果 (一次疾患)

表 1. タンデムマス検査 2014 年度 疾患別集計結果 (一次疾患)

全施設集計結果	項目	カットオフ値		再採血率						再採血後精検率				総精査率	発見頻度	PPV
		初回検査	即精査	陽性数	再採血数	即精検数	再採血後精検数	総精検数	発見患者数	陽性率	再採血率	即精検率	再採血後精検率			
フェニルケトン尿症	Phe	137.18	505.05	241	182	10	45	55	17	0.03%	0.020%	0.001%	0.005%	0.006%	1:53,064	30.91%
メープルシロップ尿症	Leu+Ile	347.13	561.58	4,348	274	2	7	9	0	0.48%	0.030%	0.000%	0.001%	0.001%	-	-
ホモシスチン尿症	Met	68.13	189.11	104	62	0	16	16	1	0.01%	0.007%	-	0.002%	0.002%	1:902,093	6.25%
シトルリン血症1型	Cit	76.08	250.08	121	66	3	21	24	2	0.01%	0.007%	0.000%	0.002%	0.003%	1:451,047	8.33%
アルギニノコハク酸尿症	Cit	76.39	248.31	111	80	7	23	30	1	0.01%	0.009%	0.001%	0.003%	0.003%	1:902,093	3.33%
プロピオン酸血症	C3	3.86	7.80	8,688	601	25	30	55	23	0.96%	0.067%	0.003%	0.003%	0.006%	1:39,221	41.82%
メチルマロン酸血症	C3/C2	0.24	0.26	688	570	10	24	34	7	0.08%	0.063%	0.001%	0.003%	0.004%	1:128,870	20.59%
イソ吉草酸血症	C5	0.98	4.72	815	771	22	9	31	3	0.09%	0.085%	0.002%	0.001%	0.003%	1:300,698	9.68%
メチルクロトニルグリシン尿症		0.98	1.97	126	65	14	73	87	5	0.01%	0.007%	0.002%	0.008%	0.010%	1:180,419	5.75%
ヒドロキシメチルグルタル酸血症	C5-OH	0.98	2.00	131	0	0	0	0	0	0.01%	0.000%	0.000%	0.000%	0.000%	-	-
複合カルボキシルーゼ欠損症		0.98	2.00	126	0	0	0	0	0	0.01%	0.000%	0.000%	0.000%	0.000%	-	-
グルタル酸尿症 I 型	C5-DC	0.28	0.40	1,043	633	2	19	24	3	0.12%	0.070%	0.000%	0.002%	0.003%	1:300,698	12.50%
MCAD欠損症	C8	0.29	0.48	383	100	16	7	23	3	0.04%	0.011%	0.002%	0.001%	0.003%	1:300,698	13.04%
VLCAD欠損症	C14:1	0.35	0.75	531	345	46	6	52	9	0.06%	0.038%	0.005%	0.001%	0.006%	1:100,233	17.31%
三頭酵素欠損症	C16-OH	0.07	0.07	655	36	2	0	2	1	0.07%	0.004%	0.000%	-	0.000%	1:902,093	50.00%
CPT1欠損症	C0/(C16+C18)	83.33	78.33	18	8	2	9	11	1	0.00%	0.001%	0.000%	0.001%	0.001%	1:902,093	9.09%
全体	2014年度検体数	902,093		43,449	3,143	144	242	389	76	4.82%	0.35%	0.016%	0.027%	0.043%	1:11,870	19.54%



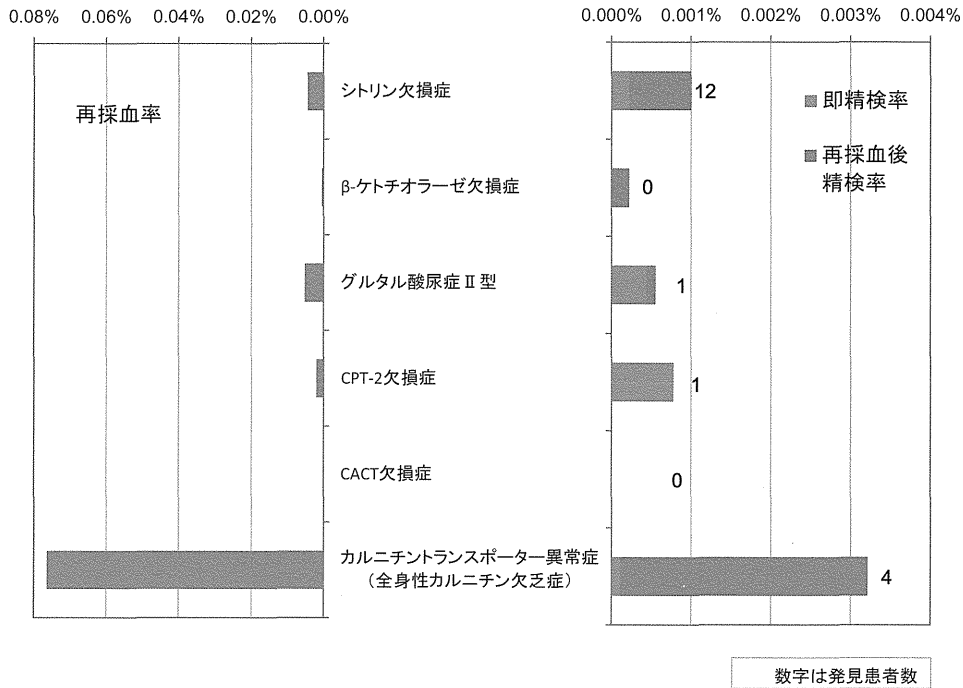


図 5. タンデムマス検査 2014 年度 疾患別集計結果 (二次疾患)

表 2. タンデムマス検査 2014 年度 疾患別集計結果 (二次疾患)

項目	項目	カットオフ値		陽性数	再採血数	再採血後精検数	総精検数	発見患者数	陽性率	再採血率	即精検率	再採血後精検率	総精査率	発見頻度	PPV
		初回検査	即精査												
シトリン欠損症	Cit	64.81		61	40	2	7	11	0.01%	0.004%	0.000%	0.001%	0.001%	1:75,174	109.09%
β-ケトチオラーゼ欠損症	C5-OH	0.97		111	4	0	2	2	0.01%	-	-	-	-	-	-
グルタル酸尿症 II 型	C8	0.29		200	47	4	1	5	0.02%	0.005%	0.000%	0.000%	0.001%	1:902,093	20.00%
CPT-2欠損症	(C16+C18:1)/C2	0.52	0.56	84	18	7	0	7	0.01%	0.002%	0.001%	-	0.001%	1:902,093	14.29%
CACT欠損症	C16	3.57	4.00	84,204	0	0	0	0	9.33%	-	-	-	-	-	-
カルニチン輸送体異常症 (全身性カルニチン欠乏症)	C0	7.93		2,490	689	1	28	29	0.28%	0.076%	0.000%	0.003%	0.003%	1:225,523	13.79%
全体	2014年度検体数	902,093		88,127	798	14	38	54	9.77%	0.09%	0.002%	0.004%	0.006%	1:50,116	33.33%

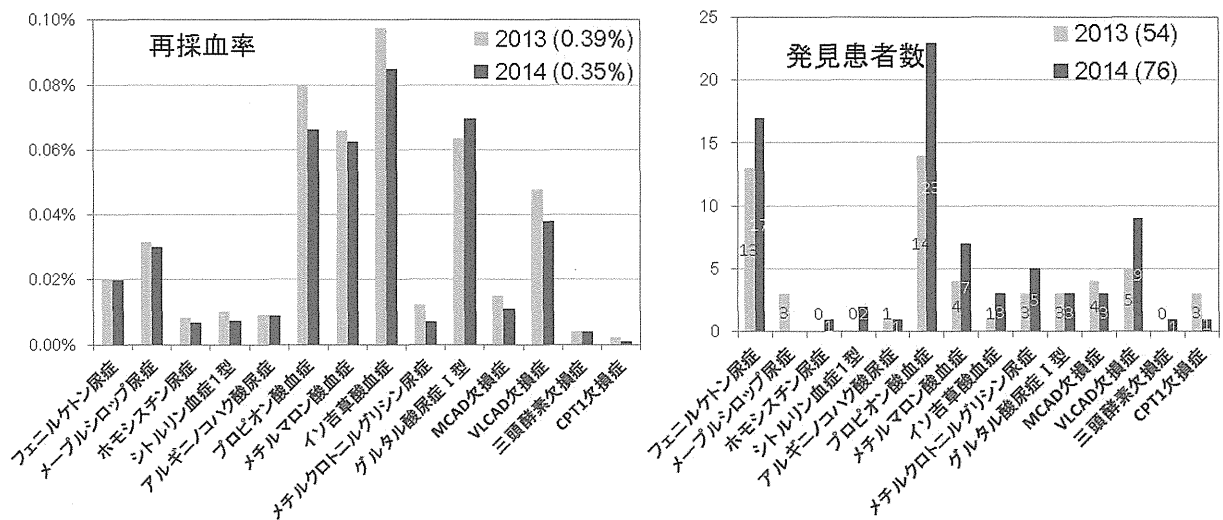


図 6. タンデムマス検査実施状況 (2013、2014 年度の比較)

分担研究課題

マスクリ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）

タンデムマス検査データ Web 解析システムについて

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）

研究要旨

タンデムマス・スクリーニング（以下、TMS）では、多指標による多種類の疾患のスクリーニングであることから、各疾患に応じた適切なカットオフ値の設定が必要であり、全国均質な精度の高いスクリーニングを目指す上からも、施設間差の解消は重要な課題である。そこで、スクリーニング精度の改善と施設間差の解消を図るため、TMSの精度向上に成果を上げているアメリカ「The Region 4 Stork collaborative project」の解析システムを参考に、各指標の正常値分布とカットオフ値の調査結果に加えて、スクリーニング発見例および偽陽性例の検査データを利用したTMS Web解析システムの構築を検討した。

研究協力者

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

A. 研究目的

タンデム質量分析計を用いる新生児マススクリーニング(タンデムマス・スクリーニング、以下、TMS スクリーニング)は、全国の自治体で実施されており、検査施設は 40 か所となっている。TMS は多指標、多疾患のスクリーニングであることから、各疾患に応じた適切なカットオフ値の設定が必要であり、全国均質な精度の高いスクリーニングを目指す上からも、施設間差の解消は重要な課題である。今回、アメリカ「The Region 4 Stork collaborative project」(<https://www.clir-r4s.org/>, 以下、R4S)の解析システムを参考に、各指標の正常値分布とカットオフ値の調査結果に加えて、スクリーニング発見例および偽陽性例の検査データを利用したTMS 検査データ Web 解析システム（以下、Web 解析シス

テム）の構築を検討した。

B. 研究方法

Web 解析システムは、クラウドサーバ上に構築することとし、ブラウザを用いてデータ更新や解析結果を表示でき、以下の機能を有するシステムとして開発した（図 1）。

- 全国の検査施設の正常値分布の共有
- 偽陽性例・患児の検査データの共有
- 機密性をもった TMS データベース
- Web ベースで更新可能な解析ツール

データの更新については、日本マススクリーニング学会（以下、学会）技術部会が作成した内部精度管理ツールを用いて作成可能な集計一覧表ワークシート<sup>1)</sup>を利用することとした。

C. 研究結果

1. Web 解析システムの機能

Web 解析システムでは、各施設が内部精度管理ツールにより作成した集計一覧表ワークシートを用いてデータをアップロード可能とした。また、結果表示については、各施設の正常値分布、カッ

トオフ値を箱ひげ図で表示した（図2）。

#### D. 考察

我が国の TMS スクリーニングは年間検体数が 2 万件に満たない施設が約半数あり、全国均質なスクリーニング精度の確保が重要な課題である。これまで、各検査施設では内部精度管理ツールを用いて正常値分布を集計し、学会技術部会が TMS 実施状況調査を行い、集計・解析ツールを用いて作成した集計結果を各施設にフィードバックしてきた<sup>1)</sup>。今回、これまでメールで行ってきたデータ収集や EXCEL ベースで行ってきた集計・解析を発展させ、TMS スクリーニングの精度向上に成果を上げているアメリカ R4S の解析システムを参考に、クラウドサーバー上に TMS 専用の Web 解析システムを構築した。

各検査施設では、Web 解析システムを利用することで、定期的に正常値分布集計結果や患者データ等を更新し、正常値分布やカットオフ値を他施設と比較し、自施設の正常値分布やカットオフ値の施設間差を確認することが可能となり、施設間差の原因分析や解消のための情報提供が可能となった。

今後、昨年度当分担研究班で行った TMS スクリーニング発見患者調査<sup>2)</sup>と並行して、TMS 発見例や偽陽性例の初回検査結果を蓄積することにより、発見例データの標準化による患者最小値の推定や発見例と偽陽性例の複数指標の検査データ 2 次元表示などの解析が可能となり、より具体的なカットオフ値の妥当性、適正性の検証が可能となる。

したがって、Web 解析システムを用いることで、全国の検査施設が必要な時にいつでも検査データの施設間差やカットオフ値の妥当性を検証、解析できることから、TMS スクリーニングにおける検査精度の施設間差の解消、TMS の均質化に貢献

することが期待される。

#### E. 結論

Web 解析システムを利用することで、各検査施設では、正常値分布やカットオフ値を他施設と比較し、自施設の正常値分布やカットオフ値との施設間差を確認することが可能となり、施設間差の原因分析や解消への情報提供が可能となる。今後、患者最小推定値の表示、複数指標での偽陽性例と患児の検査データの 2 次元表示を追加することで、より具体的なカットオフ値の妥当性、適正性の検証が可能となり、偽陽性率の低減化によりさらなる検査精度の向上が期待される。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 花井潤師, 福士 勝、石毛信之、他：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組み－, 日本マススクリーニング学会誌, 25(1), 57-66, 2015.

2) 石毛信之、花井潤師, 福士 勝、他：タンデムマス・スクリーニング発見患者調査について. 平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業））「マススクリーニング検査精度向上に関する研究」分担研究報告書, 76-79, 2015.

##### 2. 学会発表

1) 正常検体と患者データ情報収集によるタンデムマス・スクリーニングの精度管理. 第 40 回日本医用マスペクトル学会・シンポジウム「全国自治体で事業化されたタンデムマス・スクリーニングへの対応」, 浜松市, 2015 年 9 月.

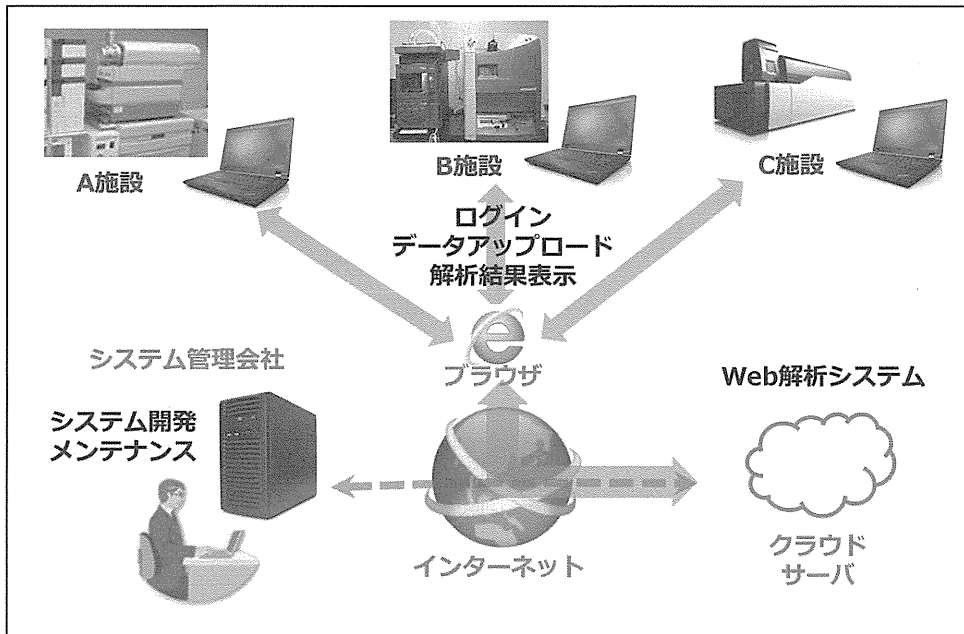


図 1. Web 解析システムのイメージ

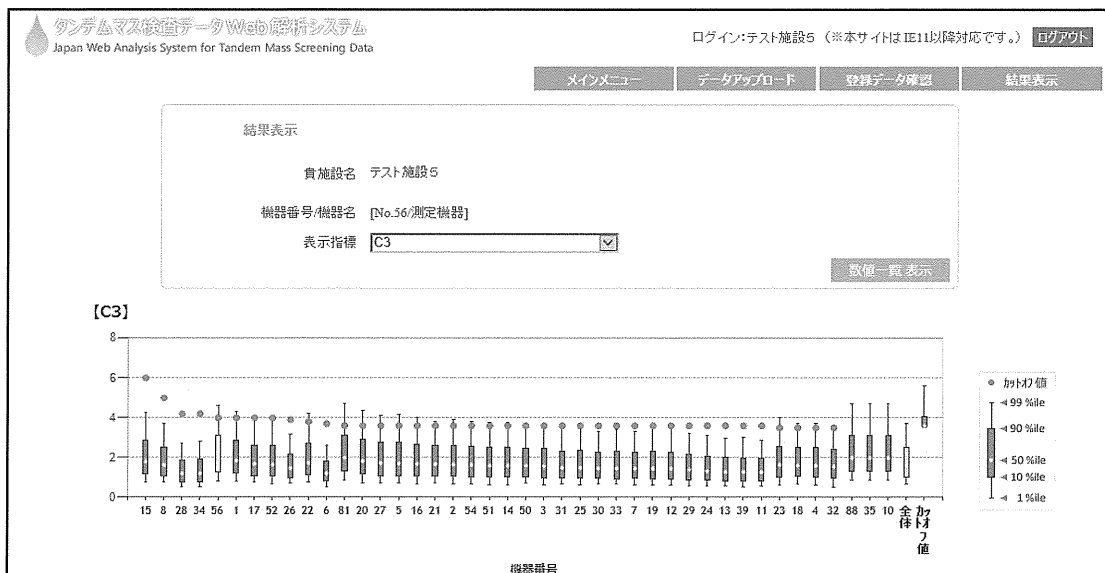


図 2. C3 アシルカルニチン結果表示イメージ