

分担研究課題

マス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）

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

研究協力者 石毛信之（東京都予防医学協会・主査）

研究要旨

タンデムマス質量分析計による新生児スクリーニングの対象疾患の一つのイソ吉草酸血症 (IVA) では、新生児期に使用した薬剤の影響で多くの偽陽性が生じることが知られている。本会では、IVA の偽陽性低減を目的として液体クロマトグラフ-タンデム質量分析法 (LC-MS/MS 法) を用い、その有効性の評価を試みた。その結果、本年度4月から9月までに IVA 疑いで要再採血または要精査となった40例のうち36例 (90%) を初回検査で偽陽性として除外することが可能であり、実際の再採血または精査の結果 (正常) と全例一致した。本法は、不要な再採血ならびに精査を減少させ、再度の検査に関連する費用や時間ならびに受検者家族の心的負担を軽減することが可能である。

研究協力者

花井潤師（札幌市衛生研究所・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）

田崎隆二（化学及血清療法研究所・検査総轄）

いた LC-MS/MS 法 (表 1) でイソバレリルカルニチン (IVC)、PI 含有薬剤使用によって生じるピバロイルカルニチン (PC)、そして IVA 患者で検出されるイソバレリルグリシン (IVG) を定量した。

C. 研究結果

IVA 患者ろ紙血を本法を用いて分析した LC-MS/MS クロマトグラムを図 1、定量データを表 2 に示した。本症患者では PC は検出されず、IVC ならびに IVG の著明な高値が認められた。正常対照では PC、IVG はいずれも検出されなかった。

2012 年 4 月から 2015 年 3 月までに IVA 疑いで要精査となった 14 例では、全例で IVC はカットオフ値 (C5 アシルカルニチン 1.0nmol/mL) 未満であったが PC の著しい高値を認め、IVG は検出されなかった。これは本会にて尿中有機酸分析を行った全例 (14 例中 13 例) の精査結果 (3HIVA、IVG ともに排泄増加を認めず) と一致し (表 3)、尿中有機酸分析を行っていない 1 例 (No. 8) も精査受診時のろ紙血は C5 < 1.0nmol/mL と正常であった。したがって、14 例全例が初回のろ紙血を用いた

A. 研究目的

LC-MS/MS 法の導入で、ピボキシル基 (PI) 含有薬剤使用を原因としたイソ吉草酸血症 (IVA) の偽陽性例の検出が可能であることは知られており、すでに我々も報告している。今回、本法を東京都における新生児マススクリーニングに試験的に運用してその有効性を評価することを目的とした。

B. 研究方法

2012 年 4 月から 2015 年 3 月までに IVA 疑いで要精査となった 14 例、IVA 患者 2 例 (有症状例)、そして 2015 年 4 月以降の IVA 疑いの再採血ならびに精査例 40 例を対象とした。これらのろ紙血を、分離カラムに Scherzo SS-C18 (Imtakt) を用

LC-MS/MS 法によって薬剤性の偽陽性と判定可能と考えられた。

2015年4月から9月までのIVA疑いの再採血ならびに精査例の初回ろ紙血の9割(40例中36例)ではPCが検出され(90%)、薬剤性の偽陽性と判定可能であった。なお、これら40例は再採血または精査時にろ紙血C5値または尿中有機酸分析によって全例正常と判定され、二次検査による判定結果と一致した(表4)。

D. 考察

わが国のタンデムマス・スクリーニングの疾患別の偽陽性率ならびに精査率、そして要精査例のスクリーニング時の測定値は、本研究班と日本マススクリーニング学会技術部会が連携して調査されている¹⁻²⁾。これらの調査によると、2014年度の調査(2013年度の成績)ではイソ吉草酸血症の再採血率はそれぞれ0.10%、0.003%と他疾患と比較して高いが、再採血後の精査率は低かった(0.001%)。一方、患者は1例しか発見されなかったため、PPVは2.86%と2013年度に本スクリーニングで発見された先天代謝疾患の中では最も低かった。本疾患の偽陽性発生の主な原因には、国内外で多く報告されているPI含有薬剤(PI含有抗菌薬ならびにシベレスタットナトリウム)の新生児または母体への使用が推測される³⁾。PI含有抗菌薬の使用制限は、検査受託自治体内の産科医療機関へ依頼するなど各地域ごとに取り組みられているが、全国的には現在もIVA偽陽性例が著しく多いことが本調査から示されている。

今回検討したLC-MS/MS法を実際に二次検査法として試験的に導入することによって、東京都ではC5高値例の90%が薬剤に起因する偽陽性例として除外可能であった。二次検査法によって偽陽性例を除外することにより、再採血または精査に付随する費用削減ならびに医療機関を再度受診する受検者家族の心的・経済的負担を軽減することが可能と考えられた。一方、本法によってIVAが強く疑われた場合には、早期の医療介入が可能となるので、患者予後の向上にも寄与し、検査精

度の向上に貢献すると思われた。

E. 結論

イソ吉草酸血症疑い再採血ならびに要精査例のうち、PI含有薬剤の影響による偽陽性例は本法によって容易に検出可能であり、本法を正式に導入することで不要な再採血を防止することが可能と考えられ、日常検査への導入が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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—内部精度管理の充実に向けた取組み—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) 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.

3) 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) 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.日本先天代謝異常学会,大阪府大阪市,2015/11/12-14.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

表 1. LC-MS/MS による C5 アシルカルニチン異性体分離ならびにイソバレリルグリシン定量法

MS/MS, LC	MS/MS:TQ Detector, LC: Alliance2795 (Waters)	LC条件		
分離カラム	Imtakt Scherzo SS-C18 両性イオン交換ODSカラム: 150 x 3mm、3µm	(min)	Solvent A(%)	Solvent B(%)
移動相		0.00	100	0
Solvent A	0.5% ギ酸水溶液	0.10	90	10
Solvent B	(500mM ギ酸アンモニウム / 500mM アンモニア水= 9/1) / メタノール =10/90	15.00	0	100
		15.10	100	0
		25.00	100	0

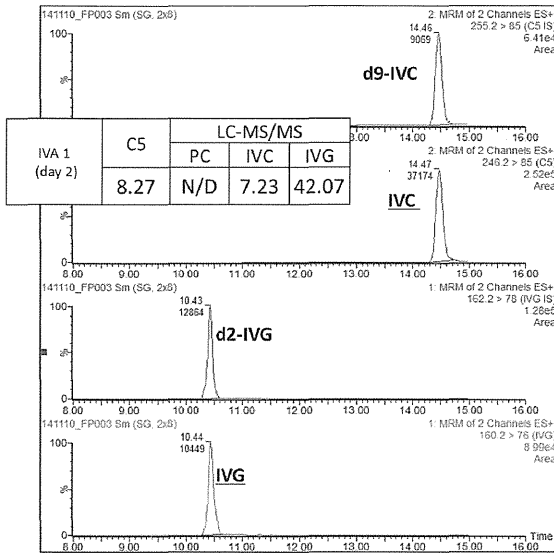


図 1. IVA 患者の LC-MS/MS クロマトグラム

表 2. IVA 臨床発症例とその同胞のろ紙血の分析結果

症例	FIA (nmol/mL)	LC-MS/MS (nmol/mL)			尿中有機酸分析結果
	C5	IVC	PC	IVG	
1 (day 2)	8.27	7.23	N/D	42.07	
2 (day10)	7.06	8.31	N/D	129.64	3HIVA (↑↑)
(3m)	0.89	1.32	N/D	0.55	IVG (↑↑)
(1y)	4.90	3.86	N/D	1.87	
症例2の同胞例 (day 6)	0.24	0.25	N/D	N/D	3HIVA (-) IVG (-)

FIA : フローインジェクション分析

3HIVA: 3-ヒドロキシイソ吉草酸 IVG: イソバレリルグリシン

PC: ピバロイルカルニチン IVC: イソバレリルカルニチン

表 3. 東京都における 2013-2014 年度の IVA 疑い精査 14 例の FIA、LC-MS/MS ならびに GC/MS 分析結果

精査例No	FIA (nmol/mL)	LC-MS/MS (nmol/mL)				尿中有機酸分析結果*	PI含有薬剤
	C5	IVC	PC	IVC+PC	IVG		
1	9.89	0.31	8.63	8.93	0.01		A
2	6.68	0.15	5.84	5.99	0.02		S
3	3.10	0.14	3.89	4.03	0.02		S
4	2.95	0.18	3.63	3.81	N/D		S
5	8.05	0.15	7.36	7.51	0.02		A
6	4.23	0.12	4.41	4.52	0.01		S
7	3.97	0.38	4.10	4.49	0.02		S
8	4.00	0.14	4.30	4.44	0.02	3HIVA (-) IVG (-)	A
9	5.57	0.12	5.66	5.79	0.01		S
10	4.00	0.13	4.48	4.61	0.01		S
11	3.58	0.16	4.29	4.45	0.03		A
12	2.04	0.11	1.98	2.09	0.03		A
13	3.17	0.14	4.40	4.53	0.06		A
14	6.87	0.52	5.03	5.54	N/D		A
mean	4.86	0.20	4.86	5.05	0.02		
SD	2.24	0.12	1.63	1.66	0.01		

A: PI 含有抗菌薬

S: シベレスタットナトリウム

*: 精査例 No8 は尿中有機酸分析実施せず、精査受診時のろ紙血で C5 の正常化が確認された。

表 4. IVA 疑いの再採血ならびに精査例の検査成績

初回検査におけるC5 上昇例数	40 (0.08%) (内訳: 要再採血数: 38 即精査数: 2) mean ± SD(range) : 1.79±1.17 (1.01-7.08)
再採血検査または精 査受診時におけるC5 上昇例数	1/40 mean ± SD(range) : 0.45±0.15 (0.17-1.37)
要精査例の尿中有機酸 分析結果 (n = 1, 精査時C5 1.37)	異常なし(3HIVA (-), IVG (-))
上記40例のLC-MS/MSによる二次検査結果	
ピバロイルカルニチン陽性例	36 (90.0%) (内訳: 要再採血数: 34 即精査数: 2)
イソバレリルグリシン上昇例 (IVG>0.50)	0

分担研究課題

マスキ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）

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

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）

研究要旨

新生児スクリーニング検査実施機関における日本マスキング学会「新生児スクリーニングの検査施設基準及び検査実施基準」への準拠及び自治体からの検査委託費を検査担当者によるセルフチェック方式で調査した。基準への準拠率は施設間で大きく異なることが判明し、検査設備・機器、人材・要員、精度管理、検査システムの標準化と検査施設認定制度や査察制度の導入による改善が必要である。自治体からの検査委託費は低価格な施設が多く、自治体に対して検査実施機関が新生児スクリーニングに要求される検査精度を維持できる適正な検査費用の提言が行われるべきである。

研究協力者

花井潤師（札幌市衛生研究所）

田崎隆二（化学及血清療法研究所）

石毛信之（東京都予防医学協会）

検査施設基準及び検査実施基準」に記載されている「検査機能」、「精度保証体制」、「検査体制・教育研修」、「コンサルタント医師」、「関係機関との連携」に関する 47 項目（表 1）と検査委託費の適正度の合計 48 項目とした（表 2）。

A. 研究目的

新生児スクリーニング（以下、NBS）検査実施機関における日本マスキング学会（以下、学会）の推奨する「新生児スクリーニングの検査施設基準及び検査実施基準」（表 1）への準拠及び自治体からの検査委託費の適正度を把握することにより、検査精度の維持・向上のための今後の対策と適正な検査コストを検討する。

3. 調査回答方式：回答者は検査担当者とし、セルフチェック方式で質問項目に 100%基準を満たしているかどうかの 2 択とした。

（倫理面への配慮）

該当なし。

B. 研究方法

1. 調査対象施設：2015 年 10 月現在で 46 都道府県・20 指定都市から NBS 検査委託され医療機関から新生児濾紙血液検体が最初に送付される 37 検査施設中 36 施設（再委託の 1 施設を除く）とした。

C. 研究結果

NBS 検査施設の学会施設基準への準拠はセルフチェック方式でも全 47 項目をクリアしている施設はなく、30 項目以下が合計 9 施設（25%）もあった（表 3）。

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た（表 4）。

2. 調査項目：学会の「新生児スクリーニング

D. 考察

学会検査施設基準・検査実施基準を完全に満た

している施設はなく、施設間で準拠率に大きな差があることから全体のレベルアップと施設間差の解消が今後の課題である。NBS の遂行能力の検査施設間差の解消には検査設備・機器、人材・要員、精度管理、検査システムの標準化と検査施設認定制度や査察制度の導入を検討すべきと考える。検査施設の認定及び査察制度の構築には、適切な認定・査察機関の指定と認定を受けた検査施設のみが自治体から検査を受託できる体制づくりを同時に行う必要がある。

自治体からの検査委託費が低価格で不適正であるとの回答は、自治体直営の4施設を除くと16施設と50%を占めており、2012年までの6疾患対象の委託費よりも低下している検査施設もあった。一般入札による価格競争は原則として行われるべきものであるが、検査実施機関における適正な検査が確保できているのかどうか、自治体事業としてのマスキングの質の低下が懸念される結果であった。検査実施機関が自治体から検査を受託する場合、業務にかかる費用としてはルーチンに使用する検査試薬や資材の購入費用だけではなく、検査施設の設備や機器の保守・点検にかかる維持管理費、定期的な機器の更新、NBS 検査に適切な人材の確保と検査数に応じた人員の配置に要する費用等、適切な検査の実施を担

保できるコストを積算しなければならない。このため、2009年の厚生労働科学研究報告書に報告されたタンドムマスキング導入後の検査費用を参考にして自治体に対しても一般入札時の適正な検査費用の算定を提言する必要がある。

E. 結論

NBS を行う検査実施機関において学会の検査施設基準及び検査実施基準に準拠できるようにするために標準化の推進が必須であるが、これには自治体からの検査委託が適正な価格で行われることが前提となる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表 1. 日本マスキング学会の推奨する検査施設基準の骨子

<ul style="list-style-type: none"> 1. 検査機能 <ul style="list-style-type: none"> 1-1 一次検査の迅速・正確な実施 1-2 二次検査の実施により偽陽性率の低減・陽性的中率の向上 1-3 精密検査以降のフォローアップ検査(特殊検査)の実施 2. 精度保証体制 <ul style="list-style-type: none"> 2-1 組織の検査体制と検査の責任体制の明確化 2-2 検査前・検査・検査後プロセスの精度管理による総合的精度保証体制 2-3 外部精度管理への参加による定期的な検査能力の評価 3. 検査体制, 教育研修 <ul style="list-style-type: none"> 3-1 適正な検査担当者数の配置, 認定技術者の有無 3-2 検査・精度管理責任者, 検査担当者の新生児スクリーニング関連研修の計画的な受講, 学術的・技術的なレベルアップ 4. コンサルタント医師 <ul style="list-style-type: none"> 4-1 検査結果の判定時に助言指導, 精密検査医療機関受診のコーディネーション 5. 関係機関との連携 <ul style="list-style-type: none"> 5-1 都道府県・指定都市, 産科等採血医療施設, 精検・治療医療機関との連携

表2 日本マススクリーニング学会新生児スクリーニング検査施設基準及び検査実施基準に基づく検査施設のセルフチェックによる実態調査表

設問No.	大項目	中項目	設 問	1: YES (100%) 2: NO (99%以下)
1	1. 検査施設基準	1) 検査機能	i) スクリーニング対象疾患に対応する検査法と年間検査検体数に対応できる検査設備と検査機器を有している。	
2			ii) 実施する検査のすべての検査実施手順書(SOP)を整備している。	
			iii) 対象疾患ごとのルーチン検査について、以下のa)からk)にご回答ください。	
3			a) 先天性甲状腺機能低下症スクリーニングでは免疫学的測定法によるTSH(FT4も含む)の定量ができる。	
4			b) 先天性副腎過形成症スクリーニングでは免疫学的測定法による17-OHPの定量ができる。	
5			c) 先天性副腎過形成症スクリーニングでは偽陽性率の低減のため、二次検査(抽出法、HPLC法、LC-MS/MS法など)を行っている。	
6			d) 先天性副腎過形成症スクリーニングでは偽陽性率の低減のため、在胎週数/出生体重別によるカットオフ値を設定して判定している。	
7			e) ガラクトース血症スクリーニングでは酵素法によるガラクトースの定量ができる。	
8			f) ガラクトース血症スクリーニングでは酵素法によるガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の分別定量検査も行っている。	
9			g) ガラクトース血症スクリーニングでは一次検査で全例、又は二次検査でガラクトース高値例のガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ活性の定性又は定量検査も行っている。	
10			h) ガラクトース血症スクリーニングでは一次検査で全例、又は二次検査でガラクトース高値例でウリジン2リン酸ガラクトース-4-エピメラーゼ活性の定性又は定量検査も行っている。	
11			i) タンデムマススクリーニングではフローインジェクション法タンデム質量分析により対象疾患の指標となるアミノ酸、フリーカルニチン、アシルカルニチンの定量ができる。	
12			j) タンデムマススクリーニングでは偽陽性の低減のため、初回採血検体、再採血検体及び精検時採血・採尿検体の二次検査法を採用してルーチン検査として行っている(例えば、アミノ酸のHPLC測定及びLC/MS/MS測定、フリーカルニチン・アシルカルニチンのMS/MSによる血清分析、GC/MSによる尿中有機酸分析等。一部の対象疾患でも実施していれば可)。	
13	k) タンデムマススクリーニングでは偽陽性率の低減のため、対象疾患ごとに適切な指標(必要に応じて複数の指標、例えばメチルマロン酸・プロピオン酸血症のC3&C3/C2比、MCAD欠損症のC8&C8/C10比、VLCAD欠損症のC14:1&C14:1/C2比、CPT1欠損症のC0&C0/[C16+C18]比、CPT2欠損症・CACT欠損症のC16&[C16+C18]/C2比、TFP/LCHAD欠損症のC16-OH&C18:1-OH、メーブルシロップ尿症のLeu+Ile&Val、アルギニコハク酸尿症のCit&ASA、シトリン欠損症のCit&Phe/Met/Tyr/Argなど)を1疾患でも設定している。			
14	2) 精度保証体制	i) 検査施設全体の責任者、新生児スクリーニング部門の検査責任者、精度管理責任者、検査担当者の業務分担と責任体制が明文化されている。		
15		ii) 検査前、検査時、検査後の各プロセスの精度管理実施手順書を整備している。		
		iii) 検査前精度管理として以下の事項が実施できているかどうか、以下のa)からh)にご回答ください。		
16		a) ろ紙血検体の受付時に、日本マススクリーニング学会が推奨する適正な採血(採血日齢、ろ紙への採血状態、乾燥状態)が行われているかどうか、その状況をチェックしている。		
17		b) ろ紙血検体の受付時に、採血から検体受付までの日数をチェックしている。		
18		c) 上記a)、b)の採血日齢、不適切検体の内容とその検体数、採血から検査機関の受付までの日数を統計処理に利用可能なデータとして保存している。		
19		d) 上記c)のデータを定期的に解析し、課題がある採血医療機関に対して改善のための指導を行い、偽陽性や偽陰性の低減対策をとっている。 (検査施設単独、委託行政機関単独、検査機関と行政機関との連携などのいずれかで)		
20		e) 全ての採血医療機関に対して、適正な採血方法(採血日齢、採血手技及び乾燥方法等)や出生体重2,000g未満児の2回目採血等を記載した文書を定期的(年度ごと等)に送付することにより、不適切検体の低減を図っている。		
21		f) 全ての採血医療機関に対して、採血前後のヨード消毒剤の使用状況、母子への抗生剤(ピボキシル系抗生剤を含む)等の使用状況等を定期的に調査している。		
22		g) 上記f)のデータを定期的に解析し、課題がある採血医療機関に対して改善のための指導を行い、偽陽性や偽陰性の低減対策をとっている。 (検査施設単独、委託行政機関単独、検査機関と行政機関との連携など)		
23		h) 出生体重2,000g未満の児の学会ガイドラインによる2回目採血の実施率が低い採血医療機関に対して定期的に助言・指導を行い、実施率の向上を図っている。		
		IV) 検査時の精度管理として以下の事項が実施できているかどうか、のa)からh)にご回答ください。		
24		a) 使用する機器の保守点検実施手順書を整備している。		
25	b) 使用する機器の保守点検記録簿に保守点検ごとにその結果を記載している。			
26	c) 機器メーカーによる定期保守点検が必要な機器は保守契約により確実に実施している。			
27	d) 検査項目ごとに検査実施手順書を整備している。			
28	e) 使用する試薬・キット管理台帳を整備している。			
29	f) 使用する試薬・キット管理台帳に使用のつど、その結果を記載している。			
30	g) すべての検査を検体受付から24時間以内(ワーキングデー)に開始している。			
31	h) 検査項目ごとに必要な内部精度管理を行っており、委託元の自治体に対して必要に応じていつでもその記録を開示できる。			
32	i) 新生児スクリーニングの外部精度管理プログラムに参加して、定期的に自施設の検査精度を評価することにより信頼性の確保を図っている。			
	V) 検査後精度管理として以下の事項が実施できているかどうか、以下のa)からh)にご回答ください。			

33		a) 検体受付から48時間から72時間で検査結果が得られ、即精密検査が必要な児では即日または翌日には採血医療機関及び行政担当部門に報告できる。
34		b) 検査の結果、要再採血または要精密検査の対象となった児(保護者)に対して、採血医療機関及び行政機関と連携して検査結果情報が迅速に報告される体制になっている。
35		c) 要再採血対象児の再採血検体の受付状況を定期的にチェックすることにより、再採血が確実、迅速に行われるように採血医療機関を助言・指導している。
36		d) 要精密検査対象児が指定された精密検査実施医療機関を確実、迅速に受診できる体制になっている(精密検査実施医療機関の受診の有無、受診日が検査機関で確認できる)。
37		e) スクリーニングで得られた個人情報及び検査済紙血検体は、行政機関が定める新生児マススクリーニング実施要綱等の規定に準拠して適切に管理している。
38		f) 定期的に対象疾患ごとにその指標の正常値分布を作成し、設定されているカットオフの妥当性を検証している。
39		g) 要精密検査例の追跡調査を行い、疾患確定診断例、偽陽性例を確認している。
40		h) 対象疾患ごとの再採血率、精検率、陽性的中率から、自施設のスクリーニングの妥当性を検証し、システムの改善を図っている。
41	3) 新生児スクリーニング検査部門の体制	i) 検査施設で年間検査数を処理できる適正な検査担当者数が確保されている。 (日本マススクリーニング学会ガイドラインでは、6疾患対象スクリーニングで年間3万新生児の検査では検査技術者2名以上、事務担当者1名としています。)
42		ii) 新生児スクリーニング部門の検査責任者と検査担当者は、日本マススクリーニング学会認定技術者制度の認定を持つものが配置されている(少なくとも1名以上)。
43		iii) 新生児スクリーニング部門の検査責任者と検査担当者は、日本マススクリーニング学会などが実施する研修会の受講や関連学会の学術集会への参加により、新生児スクリーニングに関する基礎的知識や技術の習得に加えて、最新の学術情報や検査技術の習得できる体制になっている。
44		iv) タンデムマススクリーニングの担当者は分析化学や臨床検査に関する知識と技術を有している専任の検査技術者である。 (タンデムマススクリーニングは従来の生化学・免疫学的検査法と異なり、機器分析的検査)
45	4) コンサルタント医師の委嘱	a) 検査機関として、新生児スクリーニング対象疾患の専門医をコンサルタント医師として委嘱し、検査結果の判定時に助言指導を受けることができる体制になっている。
46		b) 精密検査が必要になった場合、検査機関だけで対応が難しいケースでは、コンサルタント医師又は中核医療機関の医師等に精密検査医療機関受診のコーディネーターをお願いしている。
47	5) 関係機関との連携	a) 新生児スクリーニング関連機関や専門家により構成される連絡協議会などの地域連携組織に積極的に参加し、検査施設が収集・解析したデータの提供だけでなく、連絡協議会への当該自治体のスクリーニングの問題や対策を提案するなど、スクリーニングシステムの評価と改善に寄与できる。 *自治体主宰の連絡協議会等がなく、関係者による自主的な連携組織による会議のみ開催されているケースでも、検査機関としてスクリーニングの問題や対策を提案するなど、スクリーニングシステムの評価と改善に寄与している場合も同様とする。
48	2. その他	自施設の自治体からの検査受託費は適正な価格と考えている。 この質問については以下の該当番号をお願いします。 2択回答は1. Yes 2. No 5択回答は1. 適切、2. 高すぎる、3. やや高い、4. やや安い、5. 安すぎる

表 3. 36 検査施設の基準準拠状況 -検査担当者の判定結果-

検査施設基準準拠項目数 (全 47 項目)	検査施設数	%
10 項目以下	0	0
10~20 項目以下	3	8.3
20~30 項目以下	6	16.7
30~40 項目以下	20	55.6
40~46 項目以下	7	19.4
全 47 項目	0	0

表 4. 36 検査施設の検査委託費の適正度 -検査担当者の判定結果-

適正度	検査施設数
適正	16
不適正	16
低価格	10
超低価格	6
自治体直営	4

* タンデムマススク導入以前 (6 疾患) :

1,500~2,600 円/1 検体 (2004 年国庫補助金単価 : 2,220 円)

** タンデムマススクリーニング導入以降 (19 疾患) :

1,000 円~3,500 円/1 検体 (2009 年厚労科学研究班試算単価 : 2,400~3,200 円)

Ⅱ. 分担研究報告

3. 外部精度管理体制の確立に関する研究

分担研究者 原田正平（国立成育医療研究センター研究所
マスキングクリーニング研究室長）

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（国立成育医療研究センター研究所 マスクリーニング研究室長）

研究要旨

2014年度に引きつづき、タンデムマス法（TMS）を導入した新しい新生児マスクリーニングの外部精度管理の在り方について研究した。マスクリーニング検査機関（以下、検査機関）を対象に、1年間に3回の技能試験（最終実施は2016年1月）と1回の精度試験を行った。技能試験は2013年度まで年12回送付していたが、2014年度から年3回送付に回数を減らした。回数がを少なくしたにもかかわらず誤りの回数が減らず、直前の4年間と比較し頻度的には見逃しは約3倍、記入の誤りは約9倍に増加していた。新しい外部精度管理開始初年度の2014年度に誤りがあった検査機関では、2015年度には誤りはなかったが、対象となった38機関中、新たに見逃し1機関、記入の誤り1機関があった。精度試験ではWeb登録システムを構築し、実証実験中である。全検査機関で登録が可能であったが、今後は解析や結果表示における有用性を明らかにしていく。技能試験、精度試験を補完する効果が期待されるブラインドサンプルを用いた外部精度管理の持続可能性についても検討した。TMS導入後の先天性代謝異常等検査実施要綱（要領）の改定状況を調査したところ、TMS対象疾患の追加や測定法の変更など手続き的な改定は全ての自治体で行われていた。しかし精度管理や患者台帳の作成といった、事業を的確に行う上で欠かせない項目の追加は、一部自治体で行われたものの、追跡調査に関する項目が削除された自治体があるなど、今後さらに詳細な解析が必要と考えられた。

研究協力者

鈴木恵美子（国立成育医療研究センター・研究員）
渡辺 倫子（同上）
中島 英規（同上）

るためのブラインドサンプル（blind sample:BLS）を用いた外部精度管理のパイロット研究、④NBS実施主体の各自治体における先天性代謝異常等検査実施要綱（要領）の記載内容についてTMS導入前後の改定状況を調査した。

A. 研究目的

2014年度から開始された新生児マスクリーニング（以下、NBS）の新しい外部精度管理体制の確立のために以下の研究を行った、①先天性甲状腺機能低下症・先天性副腎過形成・ガラクトース血症及びタンデムマス・スクリーニング（以下、TMSスクリーニング）対象疾患における異常値を示す物質の、NBS指定検査機関における測定精度を評価する技能試験（proficiency test:PT）、②指定検査機関における質量分析装置の精度試験（quality control:QC）、③技能試験を補完す

B. 研究方法

1) 技能試験（PT試験）

スクリーニング対象疾患を検出するための物質を含むろ紙血検体及び無添加のろ紙血検体（あわせてPT検体と称する）を、ランダムに10枚組み合わせ、1年間に3回指定検査機関に送付し、その測定結果の報告内容について、手順書に従い評価した。

あわせて対象疾患に対するカットオフ値と検査検体数・再採血要求検体数、出生体重2,000g未満児の2回目以降の採血数、不備検体の比率等

の調査も行った（以下、カットオフ値等調査）。

2) 精度試験 (QC 試験)

TMS 対象疾患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）を無添加、低濃度、中等度濃度、高濃度添加した QC 検体を作製し、指定検査機関に送付して、その測定値等の報告を受けた。

報告にあたっては、2015 年度に新規に開発したインターネット上の Web（ウェブ）登録システムでのデータ授受を行うとともに、2014 年度に開発したデータベース・統計計算結果出力サーバーを組み合わせて、Web 上で解析結果などを参照できるシステムを構築した。

ハードウェアは国立成育医療研究センター情報管理部管理下のオペレータールームに設置しセキュリティを担保した。

3) ブラインドサンプル (BLS) を用いる外部精度管理

新生児ろ紙血検体と区別がつきにくい BLS を作製し、協力医療機関から当該の協力指定検査機関あてに、1 年に 2 回不定期に一般新生児検体に混入させて送付した。「正常」、「異常」それぞれについて医療機関への報告手順、日数、測定精度などを評価した。

4) 先天性代謝異常等検査実施要綱（要領）の改定状況の調査

自治体における TMS 導入後の実施要綱改定状況等を調査するため、2016 年 1 月に 67 自治体の NBS 事業担当者に関連資料の提供を依頼した。2016 年 1 月末現在、57 自治体から返送があった。未返送の 10 自治体中 1 自治体の実施要綱をインターネットから入手した。

入手したうち 2 自治体は、前回調査（TMS 実施前、2008 年/2009 年）の時、指定都市ではなかったので、残り 56 自治体について、TMS 実施前、実施後の実施要綱の内容を比較し、改定状況について分析した。

（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購入していることから、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) 技能試験 (PT 試験)

2015 年度に 2 回送付した PT 検体の報告において、見逃しが 1 検体、記入の誤りが 1 検体あった。

見逃し例は C5-OH 添加の異常検体について、PT 検体専用の表計算ソフトの画面で判定したため、不要な色づけがされた画面において、異常値と認識されず正常検体として処理された。

記入誤りについては、結果報告シートを最初は手書きで記入し、修正が多くなったため、電子メールでの送付に切り替えた際、入力漏れが発生した。

カットオフ値等調査では、出生体重 2,000g 未満児の 2 回目以降の採血率が 37 機関の平均 87% に対し、6 機関 (16.2%) では出生数の 50% 以下であった。また不備検体数の全採血数に対する比率 (不備検体率) は 37 機関の平均 0.3% に対し、10 機関 (27.0%) において 0.5% と多かった。

2) 精度試験 (QC 試験)

検査機関毎に発行したログイン ID とパスワードによって、検査機関固有の結果閲覧画面、データ登録画面にアクセスできるデザインとした。

機器構成入力、試薬・キット・機器設定情報入力はロット番号入力のみで済むなど簡略化し、入力時の省力化、ミスの低減を図った。

測定結果は、それぞれの質量分析装置から出力されるファイルをアップロードすることで、省力化、ミスの低減を図った。

2015 年度の QC 検体は、2015 年 11 月 9 日に各指定検査機関に送付し、2016 年 1 月 15 日までに全機関からのウェブ登録が完了した。

そのデータは現在解析中である。

3) ブラインドサンプルによる外部精度管理

2005年9月から2015年度までに、202検体のBLS（異常97、正常105）を送付した。

2015年度はTSHを添加したBLSを送付し、11検査機関において、すべて要再採血（異常値検体）と判定され、連絡過程においても問題は生じなかった。

2016年度以降の持続可能性を検討するため、これまでの成果概要や手順書の改訂を行った。

4) 先天性代謝異常等検査実施要綱（要領）

分析対象とした56自治体すべてにおいて、書類上の対象疾患は以前の6疾患から19疾患となり、TMS法が測定法として採用されていた。

主な変更点では、採血日齢が「5～7」から「4～6」と1日早められていた。

44自治体で新たな項目が追加されており、連絡協議会や関連起案との連携、精度管理に関する項目、2,000g未満出生児の2回採血等であった。

追跡調査に関する文書が削除されていた6自治体があった。

D. 考察

2014年度に引きつづき、新しい外部精度管理として1年間に3回のPT試験（最終実施は2016年1月）と1回のQC試験を行った。PT試験では2013年度までの年12回送付から年3回送付に減少したのも関わらず、誤りの回数が減らず、直前の4年間と比較し頻度的には見逃しは約3倍、記入の誤りは約9倍に増加していた点には今後注意する必要がある。

新しい外部精度管理開始初年度の2014年度には、見逃し3検体、記入の誤り9検体あったが、それら検査機関では2015年度には誤りはなかった。一方対象となった38機関中、新たに見逃し1機関、記入の誤り1機関があった。

ミスをした検査機関に共通している要因は、検体の測定自体に問題はないが、①施設内の情報共有の不徹底、②チェック体制の不備、③責任の所在の不明確などであった。次年度、念頭に置いてチェックしたい。「PT検体の事務処理に問題はあったが、実際のマススクリーニングでは問題ない

（はず）」という認識」が、当該施設担当者への聞き取り調査の際に見え隠れてしており、改めて外部精度管理の評価を真摯に受け止めるべきである。

2015年度の新たに行ったカットオフ値等調査では、出生2,000g未満児での偽陰性を防止するための2回採血が、極端に少ない機関が16.2%あり、加えて、ろ紙への採血量の過少や過剰により、偽陰性や偽陽性増加の原因となる不備検体の比率（不備検体率）が全国平均の約1.5倍を超える施設が10施設（27.0%）あった。新しい精度管理体制となってから初めての調査でもあり、その意図が正しく理解されていなかった可能性もあるが、再調査の必要性がある。

QC検体の測定結果報告の迅速化、ミスの軽減をめざして、Web登録システムを開発し、実証実験を行った。データ解析結果などは今後、引きつづき報告予定である。

前述したように、従来年12回行われていたPT試験が、年3回となったことから、それを補完する意味からBLSを用いた外部精度管理は有用である。手順を整理し、送付する検体を簡略化することで、1年間の送付側の負担は軽減される。また協力検査機関がカバーする新生児数は全体の約3分の1となっており、一定の意義を認めた。

今後は、現行のPT検体やQC検体送付だけでは把握できない、検査機関やその地域における問題点を明らかにできるBLSを用いた外部精度管理の有用性をさらに示していきたい。

TMS導入後の先天性代謝異常等検査実施要綱（要領）の改定状況は、TMSスクリーニング対象疾患の追加や測定法の変更など手続き的な改定は全ての自治体で行われていた。しかし精度管理や患者台帳の作成といった、事業を的確に行う上で欠かせない項目の追加は、一部自治体に限られていた。さらに追跡調査に関する項目が削除された自治体があるなど、今後さらに詳細な解析が必要と考えられた。

E. 結論

2014 年度から開始された新しい外部精度管理は、2015 年度も順調に行われ、指定検査機関の精度向上に有用であった。精度試験の結果のウェブ登録システムの評価を引きつづき行う。ブラインドサンプルを用いた補完的システムの運用も今後の課題である。さらに先天性代謝異常等検査実施要綱（要領）の改善のための提言も今後必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

無し

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キング測定対象化合物検定法の確立. 第 42 回日本マスキング学会学術集会、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 回日本マスキング学会学術集会、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: マスキング外部精度管理ウェブデータ授受システムの構築. 第 42 回日本マスキング学会学術集会、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 回日本マスキング学会学術集会、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 年度新生児マスキング精度管理 (技能試験) の報告. 第 42 回日本マスキング学会学術集会、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 回日本マスキング学会学術集会、東京、2015 年 8 月

7) 原田 正平, 渡辺 倫子, 鈴木 恵美子, 中島英規, 松原 洋一, 酒井 好美, 河地 豊, 伊藤 哲哉: 外部精度管理機関による新生児マスキング検査機関査察の試み. 第 42 回日本マスキング学会学術集会、東京、2015 年 8 月

8) 原田正平: わが国のマスキングの発展に及ぼす日本マスキング学会の役割 マスキングと行政との関わり (主に精度管理、情報管理の観点から). 第 42 回日本マスキング学会学術集会、東京、2015 年 8 月

9) 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キ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

10) 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キ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

該当無し

分担研究課題

外部精度管理体制の確立に関する研究

タンデムマス・スクリーニング導入以後の各自治体における
先天性代謝異常等検査実施要綱（要領）の記載内容に関する研究

研究分担者 原田正平（国立成育医療研究センター・マススクリーニング研究室 室長）

研究要旨

2008～2009年に行った新生児マススクリーニング（Newborn Screening：NBS）実施主体の先天性代謝異常等検査実施要綱（以下、実施要綱）の分析調査（以下、前回調査）との比較のために、タンデムマス・スクリーニング（TMSスクリーニング）導入後の再調査を行った。前回調査で明らかになった精度管理や患者台帳の作成など、事業を的確に実施する上で欠かせず、一般財源化以前に国から出されていた実施要綱には記載されていた基本的な事項の不記載が、必ずしも改善されていなかった。逆に患者追跡調査など、NBSの成果を評価するために不可欠な項目を削除した自治体もあった。今後さらに詳細な解析を行って、これらの状況を改善すべきである。

研究協力者

渡辺倫子（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研究員）

鈴木恵美子（同上）

中島英規（同上）

全国全ての自治体でタンデムマス・スクリーニング（以下、TMS スクリーニング）の実施に至った。そこで、2010 年以降、実施要綱が改定されたかを検証することとした。

B. 研究方法

2016 年 1 月に、47 都道府県と 20 指定都市の NBS 事業担当部署を対象に、実施主体の先天性代謝異常等検査実施要綱／要領あるいはその関連資料（以下、実施要綱）の提供を依頼した。

2016 年 1 月末現在、回答のあった 57 自治体から実施要綱が返送され、未回答の 10 自治体の中で実施要綱がインターネットから入手できた 1 自治体の、計 58 自治体のうち、前回データのあった 56 自治体に関し、2010 年以降の改定状況について比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究においては、患者の個人情報及び人体由来の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。

A. 研究目的

わが国の新生児マススクリーニング（Newborn Screening：NBS）事業費の国からの負担が一般財源化された 2001 年度以降、その事業内容は、都道府県・指定都市で定めた先天性代謝異常等検査実施要綱（以下、実施要綱）に定められている。我々は、2008 年から 2009 年にかけて、当時の実施主体である 64 自治体のうち 63 自治体の実施要綱かそれに相当する関連資料を収集した（前回調査）。その結果、精度管理や患者台帳の作成など、事業を的確に行う上で欠かせない項目が不完全であることが明らかとなり、見直しの必要性を指摘した（文献 1）。

2011 年度から新しい検査法としてタンデムマス法（TMS）の導入が推奨され、2014 年 10 月には

C. 研究結果

前回調査時、2000年時点で国がNBS事業実施にあたり定めた事項から33項目を抜き出し、内容に応じて①受検手続きや採血時の状況に関する項目群、②検査方法や対象疾患に関する項目群、③事業の概要やその他留意すべき項目群の3群に区分した(表)。

表. NBS事業のための実施項目

1. 受検手続きや採血時の状況に関する項目
1) 検体の送付
2) 採血から送付までの時間
3) ろ紙などの使用する資材の管理や供給
4) 採血に適した時期(日齢)
5) 保護者への検査説明および申込書の徴収
6) 再採血(再採血要求されたもの)への対応
7) 採血時に考慮すべき対象
8) ろ紙への塗布方法
9) 2,000g以下(未満)の児の取り扱い
10) 哺乳不良児の取り扱い
2. 検査方法や対象疾患に関する項目
1) 検査方法
2) 対象疾患
3) 検査結果の医療機関への報告
4) 異常時に採血医療機関に対して迅速な対応をすること
5) 費用
6) 測定方法
7) 検査結果の自治体への報告
8) 検体の受け取りから検査実施までの時間
9) 異常時に保護者に対しても連絡など迅速な対応をすること
10) 治療医療機関への紹介
11) 精度管理
12) 外部精度管理
13) 患者台帳の作成
14) 予後の定期的な把握・ケア・指導
3. 事業の概要やその他留意すべき項目
1) 事業の目的
2) 検査対象者
3) 施設の定義
4) 事業の広報・普及活動
5) 受託検査機関との連携・役割
6) プライバシーへの最大限の配慮
7) 関係機関の役割
8) 検査機関として選定されるために満たしておくべき要件
9) 里帰り出産などで産後に転出した子どもの扱い

今回の調査で分かった、前回調査からの主な変更点、追加項目、削除項目を以下に示した。

1. 対象疾患、検査法

全ての自治体で対象疾患が前回調査までの6疾患から19疾患となり、検査法としてTMSが採用されていた。

2. 主な変更点

採血時期: 10自治体で「日齢5~7」から「日齢4~6」に1自治体では「日齢4、5」に変更されていた。

個別の検査機関名が記載されていた11自治体では、それら検査機関が現在検査を担当していないため、「県が委託した施設」という抽象表現に変更されていた。

3. 主な追加項目

44自治体で新たな項目が追加されていた。

連絡協議会設置や関連機関との連携が11自治体で明記され、精度管理に関する項目が同数の11自治体で追加されていた。

ついで、出生体重が2,000g未満児の、2回目採血等が9自治体で追加されていた。

4. 削除項目

19自治体で何らかの項目、文言が削除されていた。

なかでも「検査センターは確定患者情報のため台帳を作成し、自治体へ報告する」といった追跡調査に関する文書(類似文書含み)を6自治体で削除していたのが最多であった。

D. 考察

TMS導入に関連して、実施主体である都道府県・指定都市の実施要綱など関連文書の改定状況について調査した。2008~2009年調査(文献1)と比較できた56自治体では、全ての自治体で、対象疾患が6から19に増加し、検査法としてTMSが明記されていた。

しかし、前回調査で問題となった、事業を的確に実施する上で欠かせず、一般財源化以前に国から出されていた実施要綱には記載されていた基本的な事項としての精度管理や患者台帳作成については、一部自治体で改定されていたものの、逆に追跡調査項目を削除した自治体があるなど、必ずしも改善されていなかった。

すなわち、精度管理に関する記載は前回調査で

63 自治体中 35 (55.6%) だったものに、11 自治体が加わっただけであった。

また、患者台帳作成は、前回調査で 30 自治体 (47.6%) のみに記載があり、今回は逆に 5 自治体で記載が削除されていた。

前回調査後、別に行われた NBS の実施に関する自治体調査結果と実施要綱の内容とを照合した調査研究 (文献 2) では、実施要綱に患者台帳作成の記載がある 29 自治体中 5 (17.2%) で実際には作成されておらず、記載のない 32 自治体中 22 (68.8%) で作成されているなど。実施要綱と実務との解離がみられていた。

こうしたことから、今後、より詳細な解析と追加調査により、実施要綱の適切な改定といった政策提言につなげていきたい。

E. 結論

TMS 導入後の、自治体の実施要綱改定では、2008、2009 年度調査で明らかになった問題点は、必ずしも改善されていなかった。

文献

1. 竹原健二、原田正平、渡辺倫子、他：各自治体における先天性代謝異常等検査実施要綱の記載内容に関する研究. 日本マス・スクリーニング学会誌 20 : 235-239、2010

2. 竹原健二、原田正平、渡辺倫子、他：各自治体における先天性代謝異常等検査実施要綱に記載されてる項目と実施状況の関連. 日本マス・スクリーニング学会誌 21 : 37-41、2011

F. 健康危険情報

特記すべきこと無し

G. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

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（国立成育医療研究センター・マススクリーニング研究室 室長）

ウェブ登録システムを用いた平成 27 年度精度試験について

研究協力者 中島英規（国立成育医療研究センター・マススクリーニング研究室 研究員）

研究要旨

2014年度から、日本における新生児マススクリーニングの指定検査機関に対する、質量分析装置によるマススクリーニング（タンデムマス・スクリーニング：TMS）の外部精度管理として、精度試験（Quality Control：QC）が開始された。装置構成、装置設定、使用試薬・キット情報については、精度管理機関である国立成育医療研究センター・マススクリーニング研究室（MS研）が用意したエクセルシートに、検査機関の担当者がマニュアル入力を行った。入力箇所は百カ所近くに上り、検査機関側にとっては負担が大きかった。負担軽減と入力ミス防止のため、2015年度は、インターネット上のWeb（ウェブ）登録システムでのデータ授受を行うとともに、2014年度に開発したデータベース・統計計算結果出力サーバーを組み合わせ、ウェブ上で解析結果などのデータ閲覧可能なシステムを構築した。

研究協力者：

鈴木恵美子（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・研究員）
渡辺倫子（同上）

の検査機関においても費用負担なく利用されており、日本国内の複数の検査機関も利用していた。しかし、厚生労働省の通知（2011年3月31日、厚生省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知「先天性代謝異常の新しい検査法（タンデムマス法）について」）以後は、米国の連邦政府予算で行われているシステムを、日本の公式の精度管理として利用することに問題が生じると考えられた。

A. 研究目的

これまで日本における新生児マススクリーニング（以下、NBS）の外部精度管理では、患者ろ紙血検体に模した異常値検体の見逃しがなく、主に主眼点が置かれてきた。2011年度以降、質量分析装置によるマススクリーニング（TMS）が全国に普及し、従来の外部精度管理の方式に加えて、精度試験用検体（Quality Control：QC 検体）を用いた、測定項目（対象化合物）ごとの検査機関の測定値の分布、一機関における日内・日間変動等の精度試験及びその評価が求められつつある。

2011年度以前から、米国疾病予防管理センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）による外部精度管理システムが、米国以外

予算面以外にも、CDC のシステムは英語のインターフェースが難しいことに加え、情報提供が CDC から一方的に行われるため、検査機関の希望する情報が得られない、個々の検査機関の問題点が指導されない等の難点がある。更に TMS では測定対象化合物が多いことから、CDC への回答の入力箇所が数百カ所に上り、入力に 1 日以上もかかってしまう事例があるなど、限られた人員で日常業務を行っている日本の検査機関担当者にとっては、継続的な参加が困難なシステムといえる。

そこで本研究では、日本独自の QC 検体の作製を行うと同時に、測定後のデータ処理の迅速化、簡素化を図るため、日本で用いられている質量分析装置メーカーのデータ解析ソフトウェアに共通する、csv 形式のデータ出力機能を利用し、ウェブ上で様々な情報登録及び評価結果のデータ提供を行うシステムを構築した。

B. 研究方法

次のような条件を満たすものとして仕様書を作成し、株式会社ステージン (StaGen Co., Ltd.) (東京都台東区) にウェブ上のデータ処理サーバーの構築を依頼した (図 1)。

ハードウェアは、国立成育医療研究センター情報管理部管理下のオペレータールームに設置し、データ処理サーバーの機能を検証した。

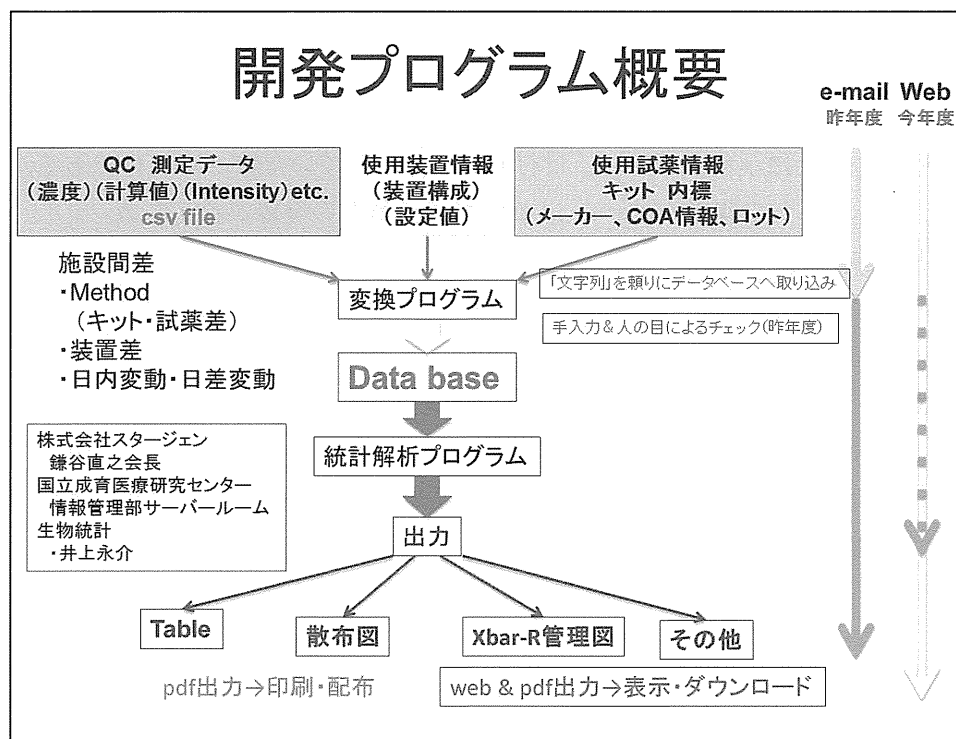


図 1. 開発プログラム

- 1) 基本仕様：プルダウンメニューによる選択・入力およびファイルアップロードによるウェブ上でのデータ授受が可能なこと。
- 2) 機器構成入力画面：2014 年度情報引き継ぎ (入力済)、追加入力・修正可能 (プルダウンメニューによる)。
- 3) 機器設定入力画面：質量分析装置解析ソフト機能による書き出し、またはファイルコピーしてウェブ上でアップロードが可能。
- 4) 試薬・キット情報入力画面：内標濃度、内部精度管理検体情報については、試薬・キットメーカーから提供を受けた、Lot 番号の入力のみでデータ入力が完了すること。
- 5) 濃度計算値・強度値入力画面：質量分析装置

解析ソフト機能による csv 形式ファイルへの書き出しで得られたファイルを、ウェブ上でアップロード可能なこと。

6) データ解析：ウェブサーバーは、全機関からのデータを受領後、インストールされている統計計算・出力ソフトにより、15 時間程度でデータ解析が可能であること。またその後、登録機関に対し、解析結果がウェブ上で閲覧可能となること。

データベースは RDBMS である MySQL (<http://www-jp.mysql.com/>) を使用し、統計解析及び図表は統計解析ソフトウェア R (<http://www.r-project.org/>) を用いた。

(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体由来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

1. ログイン画面

検査機関ごとに発行したログイン ID とパスワードによって、機関固有の結果閲覧画面、データ登録画面にアクセスできるデザインとした(図2)。

2. 解析結果の表示画面

2014年度の結果については、図3に示す各項目をクリックすることによりウェブ上で閲覧可能とした。また pdf file として出力結果をダウンロードすることも可能にした。

2015年度の結果についても同様に閲覧・ダウンロード可能とする予定である。

また 2014年度に行った解析結果の表示方法に加え、より簡便な表や施設間差を閲覧できる表示、ヒストグラム(度数分布)、正規 Q-Q plot も用意した。

3. 機器構成入力画面

機器構成については図4のように 2014年度の結果を踏襲しているため、装置構成を変更していない限りは再入力が必要ない形とした。

4. 試薬・キット、機器設定情報入力画面

試薬・キット情報についてはロット番号を入力するのみで済む形とした。

機器設定についても質量分析装置をコントロールしているコンピュータから出力したファイルをアップロードするのみで認識されるデザインとした。

5. 登録後確認画面

試薬情報(ロット番号)、装置設定情報の登録忘れを避けるため、以上のデータ等登録・確認した後、測定結果ファイル(csv形式)をアップロードするデザインにした。

図5は測定結果ファイルをアップロードした後の画面である。この画面では、各テキスト(登録済等)にリンクが張られ、登録・アップロードした結果を表示させることが可能である。このことによって検査施設側が登録・アップロードした情報が誤っていないか確認することが可能である。

6. 2015年度登録データ解析

2015年度のQC検体は、2015年11月9日、各検査機関に送付し、2015年12月16日から2016年1月15日まで測定結果などのウェブ登録を受け付けた。予定していた締め切り日である、1月15日までに全機関の登録が終了した。

現在データ解析中である。

D. 考察

2015年9月から10月にかけて、開発中のウェブ上のデータ処理サーバーについて、検査機関が2014年度のデータを登録・アップロードする「評価・動作確認試験」を実施した。その際、多くの検査機関から頂いた意見や不具合報告を元に、データ処理サーバーの機能を改善し、アップデートした上で2015年度のデータ登録を開始した。

この実証実験において、操作法等に関する多くの問い合わせを受けることになった。その多くは、ウェブ上に用意した操作法の説明動画などを参照することで解決し、サーバー側に概ね問題はなかったが、操作を容易にするため数カ所のデザイン変更を行った。

その他、コンピュータ操作になれていないため、ウェブ登録は難しいとの意見も頂いたが、その検査施設でも最終的にはデータ登録することができた。

今回開発したデータ処理サーバーは、OSをLinuxで動作させている。そのため、使用できるテキストは「半角英数」モードで入力されるアルファベットと数字、ハイフン(-)、アンダーバー(_)に限定される。この点が、日常業務でのコンピュータ操作と異なるため、入力において若干の困難が生じた可能性があると考えられたが、数

回の試行で問題は解決されている。

E. 結論

今年度よりウェブ登録システムを用いた QC 試験の運用を開始した。実証実験において、入力時に多くの問い合わせがあったことから、改めて検査機関側の意見を聴取し、より使いやすい入力画面（インターフェース）に改善が必要と考えられた。将来的には、技能試験（Proficiency testing: PT）やその他の精度管理手法にも対応可能なシステムを構築し、検査機関が必要とする情報を提供する、精度管理全体を包含する総合的なシステムへの発展が望まれる。

F. 健康危険情報

該当無し。

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: マスクリーニング外

部精度管理ウェブ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

なし