

## 分担研究課題

マスキ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

日本マスキ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

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

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

### A．研究目的

日本マスキリーニング学会（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、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

(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 - 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 - 内部精度管理の充実に向けた取り組み - . 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. 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.

【集計一覧表】

タンデム検査統計指標一覧

施設名  
施設番号

		Phe	Val	Leu+Ile	Met	Cit	Tyr	Arg
棄却後	N	16,279	16,263	16,295	16,302	16,198	16,136	16,208
	Mean	46.6	108.6	186.1	21.6	11.6	102.1	13.7
	SD	8.5	24.6	35.6	4.6	3.0	38.2	5.5
	M+3SD	72.1	182.4	292.9	35.3	20.5	216.6	30.4
	M+5SD	89.1	231.6	364.0	44.4	26.5	293.0	41.5
	M+7SD	106.1	280.8	435.2	53.6	32.5	369.4	52.6
	99%タイル	73.9	187.7	295.7	35.1	23.8	290.2	35.5
	99.5%タイル	78.7	201.1	310.5	37.3	27.4	339.2	39.4
	99.9%タイル	92.0	230.9	341.1	42.3	35.3	473.3	50.3
	カットオフ値	120.0	250.0	350.0	50.0	0.0	0.0	0.0

棄却後	C0		C2		C3		C3/C2		C5		C5OH		C5DC		C8		C10		C8/C10		C14:1		C16		C18		C18:1		C14:1/C2		C0(C16+C18)		C16+C18/C2		C16OH		C18:1OH						
	N	Mean	N	Mean	N	Mean	N	Mean	N	Mean	N	Mean	N	Mean	N	Mean	N	Mean	N	Mean	N	Mean	N	Mean	N	Mean	N	Mean	N	Mean	N	Mean	N	Mean	N	Mean	N	Mean					
	16,238	25.3	16,250	23.6	16,218	2.06	16,295	0.09	16,175	0.13	16,228	0.05	16,249	0.06	16,147	0.12	16,156	0.09	16,285	0.23	16,185	0.09	16,288	0.78	16,280	1.51	16,279	0.004	16,361	8.548	16,209	0.166	16,336	0.017	16,312	0.016							
		SD		SD		SD		SD		SD		SD		SD		SD		SD		SD		SD		SD		SD		SD		SD		SD		SD		SD		SD					
	17.9	17.9	42.31	42.31	4.19	4.19	0.17	0.17	0.26	0.22	0.10	0.13	0.26	0.10	0.13	0.26	0.10	0.13	0.26	0.17	0.17	0.14	0.23	0.28	1.91	3.46	0.010	24.008	0.339	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044						
	10.6	10.6	54.75	54.75	5.61	5.61	0.22	0.22	0.36	0.28	0.13	0.17	0.36	0.14	0.17	0.36	0.14	0.17	0.36	0.29	0.29	0.23	0.28	1.91	3.46	0.010	24.008	0.339	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044			
	3.3	3.3	67.18	67.18	7.03	7.03	0.28	0.28	0.45	0.34	0.16	0.21	0.45	0.13	0.21	0.45	0.13	0.21	0.45	0.29	0.29	0.23	0.28	1.91	3.46	0.010	24.008	0.339	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044		
	15.0	15.0	44.71	44.71	4.62	4.62	0.18	0.18	0.37	0.24	0.10	0.16	0.35	0.09	0.21	0.16	0.21	0.35	0.09	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21				
	13.6	13.6	48.61	48.61	5.12	5.12	0.19	0.19	0.47	0.26	0.11	0.18	0.41	0.10	0.25	0.16	0.25	0.16	0.25	0.29	0.29	0.23	0.28	1.91	3.46	0.010	24.008	0.339	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044
	12.1	12.1	56.88	56.88	6.44	6.44	0.24	0.24	0.73	0.38	0.13	0.25	0.59	0.14	0.32	0.13	0.25	0.59	0.14	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32			
	9.0	9.0	0.00	0.00	4.00	4.00	0.25	0.25	1.00	1.00	0.20	0.30	0.50	1.44	0.40	0.30	0.50	1.44	0.40	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30			

分布指標

分布指標	mean		SD		N		1%		10%		50%		90%		95%		99%						
	mean	SD	mean	SD	1%	10%	50%	90%	95%	99%	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD					
Phe	46.6139	8.4988	16.279	120.000	30.063	36.580	45.910	58.784	73.867	40.650	52.060	108.5781	24.6025	16.263	250.000	59.093	79.470	106.170	143.710	187.081	91.385	124.490	
Val	108.5781	24.6025	16.263	250.000	59.093	79.470	106.170	143.710	187.081	91.385	124.490	186.1311	35.5786	16.295	350.000	116.618	143.490	182.900	235.998	295.680	161.115	208.990	
Leu+Ile	186.1311	35.5786	16.295	350.000	116.618	143.490	182.900	235.998	295.680	161.115	208.990	21.5678	4.5758	16.302	50.000	11.920	15.976	21.220	27.890	35.060	18.350	24.540	
Met	21.5678	4.5758	16.302	50.000	11.920	15.976	21.220	27.890	35.060	18.350	24.540	Cit	11.5939	2.9802	16.198	0.000	6.250	8.180	11.220	15.954	23.845	9.510	13.380
Cit	11.5939	2.9802	16.198	0.000	6.250	8.180	11.220	15.954	23.845	9.510	13.380	Tyr	102.0569	38.1870	16.136	0.000	39.365	60.776	95.820	159.720	290.168	75.200	123.890
Tyr	102.0569	38.1870	16.136	0.000	39.365	60.776	95.820	159.720	290.168	75.200	123.890	Arg	13.7357	5.5476	16.208	0.000	4.633	7.470	12.820	22.098	35.484	9.720	17.135
Arg	13.7357	5.5476	16.208	0.000	4.633	7.470	12.820	22.098	35.484	9.720	17.135	C0	25.2587	7.3329	16.238	9.000	12.085	16.700	24.350	35.970	50.997	20.005	29.965
C0	25.2587	7.3329	16.238	9.000	12.085	16.700	24.350	35.970	50.997	20.005	29.965	C2	23.6573	6.2178	16.250	0.000	12.093	16.380	22.080	32.620	44.707	19.220	27.580
C2	23.6573	6.2178	16.250	0.000	12.093	16.380	22.080	32.620	44.707	19.220	27.580	C3	2.0629	0.7090	16.218	4.000	0.833	1.262	1.989	3.121	4.620	1.554	2.489
C3	2.0629	0.7090	16.218	4.000	0.833	1.262	1.989	3.121	4.620	1.554	2.489	C3/C2	0.0887	0.0267	16.295	0.250	0.041	0.058	0.085	0.127	0.176	0.070	0.105
C3/C2	0.0887	0.0267	16.295	0.250	0.041	0.058	0.085	0.127	0.176	0.070	0.105	C5	0.1273	0.0456	16.175	1.000	0.058	0.081	0.118	0.194	0.374	0.097	0.149
C5	0.1273	0.0456	16.175	1.000	0.058	0.081	0.118	0.194	0.374	0.097	0.149	C5OH	0.1213	0.0313	16.228	1.000	0.065	0.084	0.118	0.166	0.235	0.099	0.141
C5OH	0.1213	0.0313	16.228	1.000	0.065	0.084	0.118	0.166	0.235	0.099	0.141	C5DC	0.0504	0.0149	16.249	0.200	0.022	0.033	0.049	0.072	0.101	0.040	0.060
C5DC	0.0504	0.0149	16.249	0.200	0.022	0.033	0.049	0.072	0.101	0.040	0.060	C8	0.0654	0.0209	16.147	0.300	0.027	0.040	0.061	0.095	0.157	0.049	0.076
C8	0.0654	0.0209	16.147	0.300	0.027	0.040	0.061	0.095	0.157	0.049	0.076	C10	0.1216	0.0475	16.156	0.500	0.048	0.071	0.113	0.193	0.353	0.089	0.147
C10	0.1216	0.0475	16.156	0.500	0.048	0.071	0.113	0.193	0.353	0.089	0.147	C8/C10	0.5396	0.1209	16.285	1.500	0.299	0.395	0.520	0.710	0.926	0.455	0.615
C8/C10	0.5396	0.1209	16.285	1.500	0.299	0.395	0.520	0.710	0.926	0.455	0.615	C14:1	0.0854	0.0291	16.185	0.400	0.038	0.053	0.081	0.129	0.210	0.065	0.102
C14:1	0.0854	0.0291	16.185	0.400	0.038	0.053	0.081	0.129	0.210	0.065	0.102	C16	2.3586	0.7834	16.288	3.000	0.940	1.423	2.275	3.499	4.797	1.784	2.854
C16	2.3586	0.7834	16.288	3.000	0.940	1.423	2.275	3.499	4.797	1.784	2.854	C18	0.7790	0.2264	16.280	0.000	0.362	0.510	0.756	1.105	1.494	0.614	0.926
C18	0.7790	0.2264	16.280	0.000	0.362	0.510	0.756	1.105	1.494	0.614	0.926	C18:1	1.5145	0.3890	16.279	0.000	0.783	1.048	1.479	2.071	2.748	1.234	1.768
C18:1	1.5145	0.3890	16.279	0.000	0.783	1.048	1.479	2.071	2.748	1.234	1.768	C14:1/C2	0.0057	0.0013	16.361	0.013	0.002	0.004	0.005	0.008	0.003	0.004	
C14:1/C2	0.0057	0.0013	16.361	0.013	0.002	0.004	0.005	0.008	0.003	0.004	C0/(C16+C18)	8.5476	3.0922	16.209	100.000	3.513	5.056	8.067	13.202	20.377	6.306	10.454	
C0/(C16+C18)	8.5476	3.0922	16.209	100.000	3.513	5.056	8.067	13.202	20.377	6.306	10.454	(C16+C18)/C2	0.1658	0.0347	16.336	0.620	0.093	0.123	0.164	0.213	0.266	0.142	0.188
(C16+C18)/C2	0.1658	0.0347	16.336	0.620	0.093	0.123	0.164	0.213	0.266	0.142	0.188	C16-OH	0.0171	0.0054	16.331	0.100	0.008	0.011	0.016	0.024	0.036	0.013	0.020</

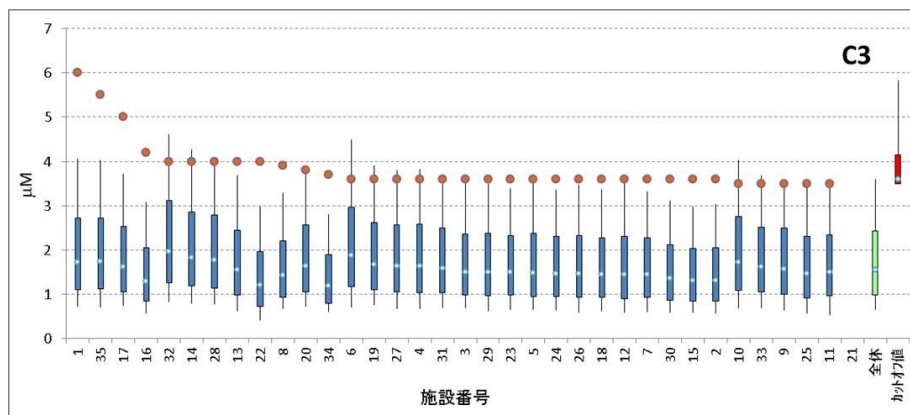


図3. 正常値分布調査 集計チャート出力例 (C3, カットオフ値ソート結果)

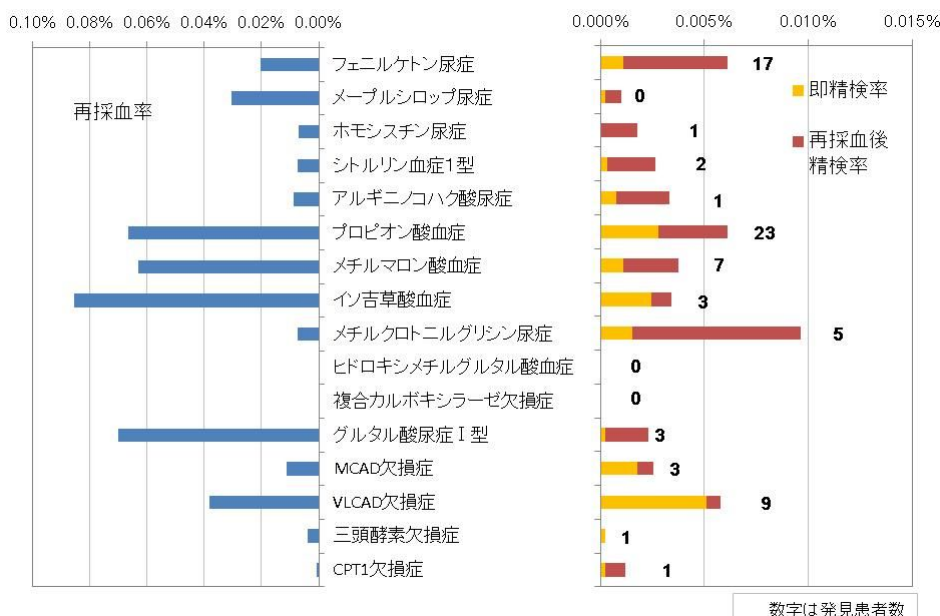


図4. タンデムマス検査 2014年度 疾患別集計結果 (一次疾患)

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		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	総精査率	発見頻度	PPV
		初回検査	即精査													
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%
メーブルシロップ尿症	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	C5-OH	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%
ピドロキシメチルグルタル酸血症		0.98	2.00	131	0	0	0	0	0	0.01%	0.000%	0.000%	0.000%	0.000%	-	-
複合カルボキシラーゼ欠損症		0.98	2.00	126	0	0	0	0	0	0.01%	0.000%	0.000%	0.000%	0.000%	-	-
グルタル酸血症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%

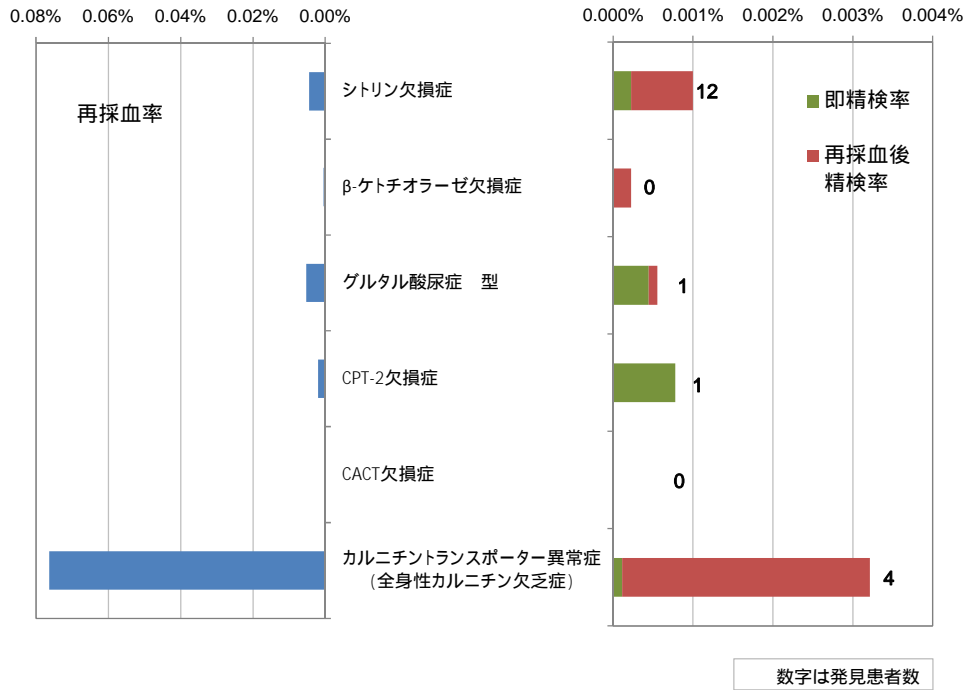


図 5 . タンデムマス検査 2014 年度 疾患別集計結果 (二次疾患)

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	カットオフ値		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	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	12	0.01%	0.004%	0.000%	0.001%	0.001%	1:75,174	109.09%
β-ケトオラーゼ欠損症	C5-OH	0.97	111	4	0	2	2	0	0.01%	-	-	-	-	-	-
グルタル酸尿症 型	C8	0.29	200	47	4	1	5	1	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	84	18	7	0	7	1	0.01%	0.002%	0.001%	-	0.001%	1:902,093	14.29%
CACT欠損症	C16	3.57	84,204	0	0	0	0	0	9.33%	-	-	-	-	-	-
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	7.93	2,490	689	1	28	29	4	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	18	9.77%	0.09%	0.002%	0.004%	0.006%	1:50,116	33.33%

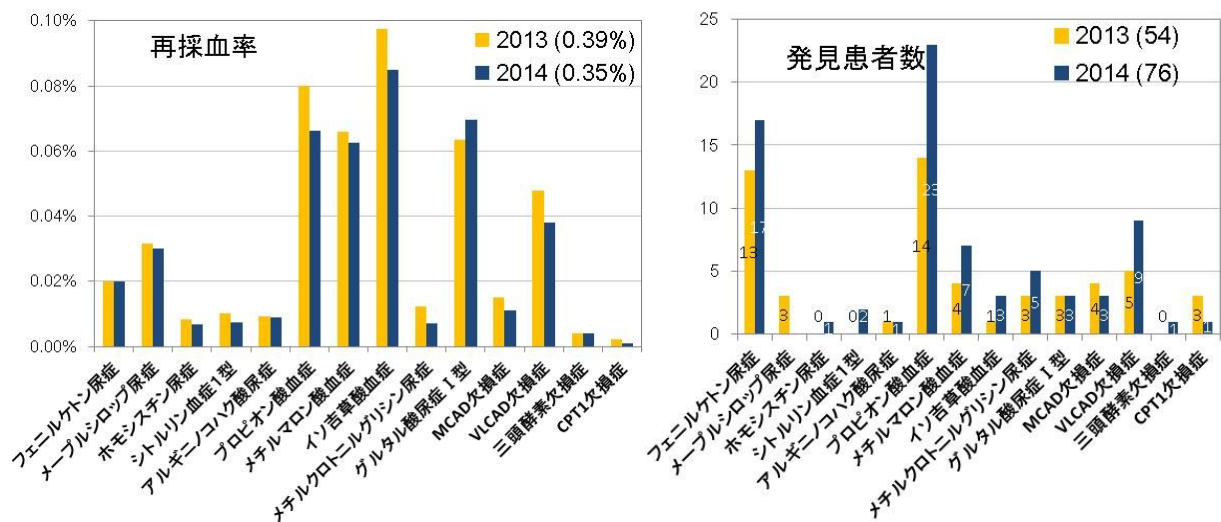


図 6 . タンデムマス検査実施状況 (2013、2014 年度の比較)