

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）

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リーニング学会「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リーニング学会（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スクリーニ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デムマススクリーニ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. 日本マススクリーニ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やっている。	
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率の低減のため、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、メーフルシロップ尿症のLeu+Ile&Val、アルギニノコハク酸尿症の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(β-ラクタム系抗生剤を含む)等の使用状況等を定期的に調査している。		
22		g) 上記d)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j)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保、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濾紙血検体は、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)