

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、NBS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、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）、指定検査機関における質量分析装置の精度試験（quality control : QC）、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る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、施設内の情報共有の不徹底、チェック体制の不備、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) 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スクリーニング検査機関査察の試み．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

8) 原田正平：わが国のマススクリーニングの発展に及ぼす日本マススクリーニング学会の役割 マススクリーニ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 回日本マススクリーニング学会学術集会、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

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

該当無し