

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長）

平成 27 年度技能試験の結果と平成 28 年度以降の方向性について

研究協力者 渡辺倫子（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

新生児マススクリーニング（NBS）の平成27年度外部精度管理技能試験を実施した。NBS実施指定検査機関38施設に対し、技能試験用検体（PT検体）を3回送付予定のうち現在までに5月・7月と2回送付した。その結果、PT検体総数760検体のうち、5月に記入の誤り1検体、7月に見逃し1検体があったことから、原因を含めた聞き取り調査を行い、施設のスクリーニングシステムの見直しをお願いした。次に精度管理の一環として、施設で検査した検体数と設定している対象疾患のカットオフ値を調査したところ、出生体重2,000g未満児の2回目採血割合が50%以下の施設が16.2%、不備検体割合が0.5%以上の施設が27.0%あるなどいくつかの問題点が明らかになり、平成28年度以降、現状把握のための調査を行う必要があるものと考えられた。

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）
中島英規（同上）
志村明子（国立成育医療研究センター・非常勤職員）
品田京子（同上）
前田堂子（同上）
後藤温子（同上）
小澤仁子（同上）
相崎潤子（同上）

いる。新システムとなった 2014 年度は、送付した PT 検体の見逃し、記入の誤りが、2013 年度までの精度管理実績と比較して相対的に増え、施設内での情報共有の不徹底、チェック体制が機能していないことがその原因と考えられ、国立成育医療研究センター・マススクリーニング研究室（以下、MS 研）による助言、指導が施設に対し行われた。本年度は、その助言、指導が施設での体制整備に反映されているかを評価するため、年 3 回の技能試験を実施した。また、施設でのカットオフ値などを調査し、その設定などに問題がないかの評価も行った。

A．研究目的

2014 度からの新しい新生児マススクリーニング（以下、NBS）外部精度管理として、従来の対象 6 疾患（フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症、先天性甲状腺機能低下症、先天性副腎過形成）検出のための物質以外に、タンデムマス・スクリーニング（以下、TMS スクリーニング）の対象疾患検出に必要なアミノ酸・アシルカルニチンを添加した外部精度管理用ろ紙血検体を作成、使用して

B．研究方法

1．タンデムマス・スクリーニング普及協会（以下、TMS 普及協会）が自治体と精度管理業務契約を結び、実務を MS 研で実施する。実務は、TMS 普及協会と MS 研とで協議の上作成された精度管理実施手順書に従って行われる。

2．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およ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 回施設へ郵送する。施設では PT 検体と一般新生児検体を一緒に測定し、結果を MS 研に報告する。

3 .MS 研では、手順書の評価項目に従い結果の評価を行い、報告書を提出する。

4 .対象疾患に対するカットオフ値と検査検体数・再採血要求検体数等の調査（カットオフ値調査）も行った。対象となった 37 施設中 37 施設から回答が得られたが、1 施設では児の出生時体重や 2 回目採血の有無、不備検体数等の種々のデータのコンピュータ化がなされておらず、解析からは除外した。

（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 . PT 検体の判定結果

1) 2014 (平成 26) 年度と 2015 (平成 27) 年度に送付した PT 検体を表 1 に示す。NBS 実施指定検査機関 38 施設に対し、13 種類の異常物質を添加した検体と無添加検体の中から、毎回 1 施設当たり 10 枚を組み合わせ、計 5 回、総 PT 検体数として 1,900 検体を送付した。

表 1. 送付した PT 検体

	平成26年度			平成27年度	
	1	2	3	1	2
1	17-OHP	17-OHP	17-OHP	17-OHP	17-OHP
2	Gal	Gal	Gal	Gal	Gal
3	Phe	Phe	Phe	Phe	Phe
4	TSH	TSH	TSH	TSH	TSH
5	C3		C3	C3	C3
6	C5	C5		C5	
7	C5-OH			C5-OH	C5-OH
8			C5-DC		C5-DC
9		C8			
10			C14:1	C14:1	
11	Cit	Cit			Cit
12		Leu		Leu	
13		Met	Met		Met
無添加	2	1	2	1	1

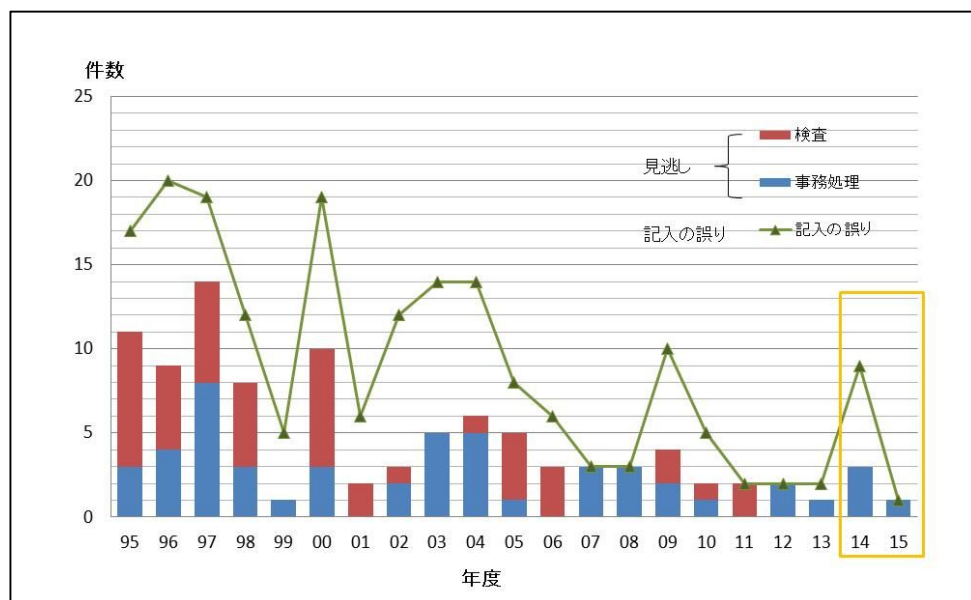


図 1. 外部精度管理検体の見逃しと記入の誤り

2) その結果を図1に示す。2013年度までは年12回の検体送付であったが、2014年度からは年3回に変更した。2013年度までの送付検体数は、施設数が年ごとに異なるが、約45施設として年間5,400検体を送付していた。2014年度はPT検体総数1,140検体と減少したにも関わらず。精度管理システムの変更と測定物質が増え、結果の報告が複雑になったためか、見逃しは過去4年間より多く、記入の誤りは約3倍と増加した。本年度はまだ2回、PT検体総数として760検体の送付であるが、すでに見逃し1検体、記入の誤り1件がある。

3) 見逃しの具体例：C5-OH添加の異常検体の見逃し(2015年7月送付検体)

当該施設では、PT検体専用のエクセルの表にまとめられる。測定値をPC画面に表示させ、そこから拾い上げ、施設作成の「サーベイ結果シート」に手書きで記載するシステムで、エクセル表には、カットオフ値以上の測定値のセルは色づけされる。

送付された10検体の測定値は、設定カットオフ値より高く、全セルが色づけされ、明らかに他の9検体より高い測定値のC5-OH添加検体が異常検体として認識されず正常検体で処理された。

この見逃しの発生により当該施設でのPT検体の処理手順が変更され、従来特別な結果報告システムでPT検体を処理していたものが、新生児検体と同じように報告するシステムに変更された。

4) 記入の誤りの具体例：測定値の未記入(2015年5月送付)

当該施設において、PT検体測定後、その結果を提出する測定結果シートに手書きで記載したが、誤記が多く修正後のシートが見にくいいため、電子メールでの返送に切り替え、添付するファイルに入力した。その際に測定値の記入漏れが発生した。入力者と異なる者によるダブルチェックを行ったが、その際にもチェックできなかった。手書きの測定結果シートには正しく記載されており結果の転記(入力)の誤りである。

当該施設では担当者間での内容確認およびダブルチェックの徹底を行うように改善した。

またMS研より送付する「測定結果シート」に「最終確認者」欄を新たに設けた。

5) 結果返送に要する日数

平成26年度は、施設がPT検体を受領後7日以内に結果を返送することを求めた。郵便の場合は投函、メールは送信までの日数を評価対象とした。

平成27年度は返送日数は評価対象外としたが、表2に示すように返送日数が目標の7日以内に改善された。

表2. 返送に8日以上かかった施設数

日数	8	9	10	11	12
H26年度	6	1	1	0	2
H27年度	2	0	0	0	0

2. カットオフ値等調査

2013年度までは精度管理の一環として3カ月毎に実施していた、施設の対象疾患に対するカットオフ値と検査検体数・再採血要求検体数等の調査(カットオフ値調査)を2014年度以降初めて行い、そのまとめを施設に報告した。

2015年度は、出生体重2,000g未満の2回目以降の採血検体数、不備検体数も調査した。その結果、が全国平均87%のところ、50%以下は37施設中6施設、の全国平均が0.3%のところ、0.5%以上は10施設であった。

D. 考察

2014年度からTMSの対象疾患も含めたNBS外部精度管理が始まり2年目を迎えた。PT検体を用いた技能試験では、2013年度までの12回送付が、2014年度は3回と減少したにも関わらず見逃し3検体・記入の誤り9件と前4年間より多かった。2015年度もすでに見逃し1検体・記入の誤り1件がある。

これは従来の報告に正常・陽性の判断が加わったこと、測定項目が多くなり「測定結果シート」

に記入しチェックする項目が増えたことが要因と考えられる。

ミスのあった施設へ聞き取り調査を行い原因の確認をしたが、検体を測定することには問題はないが、共通していることは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という、人為的な問題によるミスであった。

2014年度問題のあった施設では改善がされ、2015年度の結果は良好である。

「PT検体の処理に問題はあったが、実際のマスキュ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していたが、改めて外部精度管理の評価を真摯に受け止めるべきと考える。

PT検体を作製するにあたり、添加する物質ごとに、指定検査機関で「陽性」と判定される濃度、すなわちカットオフ値を参考にする必要があるため、2015年度新たにカットオフ値等調査を行った。カットオフ値等調査は、2013年度までは精度管理の一環として3カ月毎に実施し、施設の対象疾患に対するカットオフ値と検査検体数・再採血要求検体数等を調査していた。

2015年度は、2013年度まででも調査していなかった、出生体重2,000g未満の2回目の採血検体の受付数、不備検体の受付数も調査した。

先天性代謝異常等検査における未熟児の採血については、1987年3月9日に、当時の厚生省児童家庭局母子衛生課長より「2,000g以下の低出生体重児は、原則的には生後5~7日で採血し、さらに生後1か月か体重が2,500gに達した時期かのうちどちらか早い時点で再採血することが望ましい。」と通知されている。その理由は、先天性代謝異常症については、哺乳不良による蓄積物質の低値による偽陰性を避ける、あるいは視床下部・下垂体・甲状腺系の未熟性による先天性甲状腺機能低下症の偽陰性を避けるなどを目的としているにも関わらず、今回の調査結果では、50%以下が37施設中6施設(16.2%)あったこ

とから、調査の意図が正しく理解されていなかった可能性も含め、現状把握のための再調査の必要があると思われる。

不備検体率も同様に、採血量不足があれば偽陰性の原因となり、過剰に添加されていれば偽陽性の原因となるなど、全体の精度管理において重要な項目であるが、全国平均0.3%に対し、0.5%以上が10施設(27.0%)もあったことは、それら施設での偽陰性、偽陽性数増加の有無も含め、さらなる調査が必要である。

E. 結論

新生児マスキューニング外部精度管理で、新しいシステムでのPT検体を用いた技能試験を実施したところ、測定以外の過程での、人為的な誤りが複数の施設で認められた。PT検体処理にもなうミスは、一般新生児検体の処理でも起こりうるという認識で、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が日常業務でも生じていないかの再点検が求められる。

F. 健康危険情報

該当無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当無し。

2. 学会発表

1) 渡辺倫子、他；平成26年度新生児マスキューニング精度管理(技能試験)の報告 第42回日本マスキューニング学会学術集会、東京、平成27年8月

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し。