

### 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 客員教授）

新生児スクリーニングの検査精度向上に寄与する外部精度管理の検討  
-日本マスキリーニング学会検査施設基準及び検査実施基準との関連で-

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外部精度管理プログラムが検査施設の検査能力と技能の向上に寄与できるようにするため、適切な外部精度管理用濾紙血検体の仕様、検査施設の測定方法および外部精度実施機関の評価方法を検証した。外部精度管理では、定期的な技能試験および精度試験により、検査施設の検査の流れと検体測定に問題がないかどうかを評価し、問題がある場合は、その解決のために相互の協議と必要な助言や指導を行わなければならない。そこで、より効果的な技能試験および精度試験の実施を可能とする濾紙血検体の仕様と作成、検査施設の検査実施方法、外部精度管理機関の評価方法を作成した。

#### 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）  
但馬 剛（国立成育医療研究センター）  
小林弘典（島根大学）  
稲岡一孝（大阪府立母子保健総合医療センター）  
星山慶子、川口耕一（NPO 法人タンデムマス・スクリーニング普及協会）

法および外部精度実施機関による評価方法を日本マスキリーニング学会が提唱する新生児スクリーニング検査施設基準および検査実施基準の規定を参考に検討した。

#### A．研究目的

新生児スクリーニング検査施設の検査能力と技能のレベルアップに貢献できる外部精度管理プログラムを再構築する。

#### B．研究方法

外部精度管理として実施される技能試験（Proficiency Test：PT）及び精度試験（Quality Control Test：QC）に必要な濾紙血液検体の仕様、検査施設における検査の実施方

#### C．研究結果

##### 1）外部精度管理の目的

検査施設の検査の流れと検体測定に問題が起こっていないかを定期的にモニタリングを行い、問題がある場合その解決のために相互に協議を行い、必要な助言・指導により検査施設のレベルアップを図る。

##### 2）PT 及び QC の実施方法とその評価

PT では人工的に調製された正常及び陽性を含む濾紙血検体の受付から検査、判定、報告までのスクリーニングの各ステップにおける処理が正しく行われているかどうかを評価することにより、検査施設の技能と技量の改善に寄与する。

QC はタンデムマス・スクリーニング対象疾

患の指標であるアミノ酸 (AA) とアシルカルニチン (AC) の 4 濃度の濾紙血検体を 10 日間 2 重測定したデータを分散分析法により精確度を評価する。さらに、AA, AC 測定値の施設間差の評価により標準化の可能性を検討する (表

1)。  
3) PT 及び QC 用濾紙血検体の濃度レベル  
上記 1) の目的に適合する評価を可能とするため、PT と QC に使用する濾紙血検体の指標の種類及び濃度レベルを表 2 に示す仕様とした。

表 1. 外部精度管理における PT 及び QC 検体の測定と評価方法

項目	PT	QC
実施回数(年)	3 回	1 回
測定検体数	10 検体 (19 疾患) 正常検体を含む	AA/AC21 指標 4 濃度: 正常 ~ 異常高値
測定方法	ルーチン検査で実施 一次検査/確認検査/2 次検査	ルーチン検査で実施 一次検査: 2 重測定/10 日間測定
結果報告	既定様式 正常/陽性判定結果	検査施設測定ファイル 濃度値+イオン強度
評価	正確な判定能力	正確度・精密度、施設間差

表 2. 外部精度管理用 PT 及び QC 検体の種類と濃度レベル

<p>1. PT 用検体</p> <p>1) PT 検体調製用原料血液: 新生児スクリーニング一次対象 19 疾患の指標が正常検体の中央値よりも低値の血液を使用する。</p> <p>2) PT 検体で添加する物質は内分泌 2 疾患の TSH、17-OHP、代謝異常疾患のガラクトース、アミノ酸代謝異常 5 疾患のアミノ酸 5 種類、有機酸代謝異常 7 疾患・脂肪酸代謝異常 4 疾患のカルニチン 13 種類とする。</p> <p>3) PT 検体で添加する物質の濃度は全検査施設のカットオフ値の 1.5 倍以上とする。</p> <p>4) 全対象疾患が陰性の正常検体も調製する。</p> <p>2. QC 用検体</p> <p>1) QC 検体調製用原料血液: アミノ酸は 5 から 10 <math>\mu\text{M/L}</math> 以下、FC は 2.0 <math>\mu\text{M/L}</math> 以下、短鎖 AC では 1 <math>\mu\text{M/L}</math> 以下、中鎖 AC は 0.05 以下、長鎖 AC は 0.5 <math>\mu\text{M/L}</math> 以下、3 ヒドロキシカルニチン及びジカルボキシルカルニチンでは 0.05 <math>\mu\text{M}</math> 以下の血液を調製する。</p> <p>2) QC 検体に添加する物質はアミノ酸は 5 種類、カルニチンは 16 種類とする。</p> <p>3) QC 検体で添加する物質の濃度は正常新生児下限から中央値、正常上限、カットオフ値、即精検の 4 レベルとする。</p>
--

#### 4) PT 及び QC 用紙血検体の作成

表 2 の条件を満足する検体を図 1 に示した原料血液の前処理、検定、指標物質の添加、濾紙への滴下により PT および QC 濾紙血検体を作成した。

#### D. 考察

2014 年に外部精度管理実施機関として NPO 法人タンデムマス・スクリーニング普及協会が指定

され、その実務機関を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として PT および QC が開始されたが、外部精度管理用濾紙血検体、検査施設での測定、外部精度管理機関における解析と評価方法などで改善の要望があった。そこで、NPO 法人と日本マススクリーニング学会による NBS 精度管理合同委員会が設置され、日本マススクリーニング学会検査施設基準に適合する

外部精度管理が検討されてきた。

新生児スクリーニング外部精度管理の目的は「定期的なPTおよびQCにより検査施設の検体受付から結果報告までの検査の流れと検体測定技能に問題がないかどうかを評価すること、問題がある場合は相互に協議を行うことにより問題点を解決して適切なスクリーニングが実施できるようにすること」とした。そこで、この目的を達成するためPTおよびQCに使用する濾紙血検体の要件と作成方法、検査施設における検査実施方法、外部精度管理機関における評価方法を確立した。

PTによる外部精度管理は検査施設での検査がルーチン検査と同一検査手順で行われていることを前提として検体受付から検査、判定、報告までの各ステップの処理が正確に行われているかどうかを評価している。しかし、現状では検査施設におけるPT検体測定がルーチン検査とは異なる手順で測定と判定が行われている実態がある。適切なPTの評価には検査施設が通常の検査手順に基づいて最終判定された結果を報告することが重要である。すなわち、検査施設での一次検査（シングル測定）陽性検体の確認検査（2重測定）二次検査が実施されている場合はその結果を含めてルーチンの新生児検体の検査手順に基づいて最終判定された結果を報告することをすべて

の検査施設に徹底することが重要である。

QCによる外部精度管理はタンデムマス・スクリーニング対象疾患の指標物質のみを測定と評価の対象としている。測定はPTと同様にルーチン検査と同時に行い、2重測定を10日間繰返し行った全データを用いて分散分析により各指標の精確度を評価することとした。2014年と2015年度のQCデータでは精確度は使用する内部標準物質のメーカー間による相違よりも各検査施設の質量分析システムの保守管理などの測定機器の寄与が大きい傾向にあることから、測定値だけでなく同時報告される信号強度データの解析も含めて精確度の評価が可能な方法の検討も行われることが必要となる。今後もより効果的な外部精度管理の実施のため、PTおよびQCの改善のための検討の継続が必要である。

## E. 結論

外部精度管理はPTとQCにより実施し、PTは検査施設のスクリーニング対象疾患の検出能力を評価し、QCは検査施設の検査指標の測定時の正確度、精密度、施設間差を評価することとした。適切な評価が可能なPT検体およびQC検体の濃度レベル、測定方法、測定数及び繰り返し測定回数を設定した。

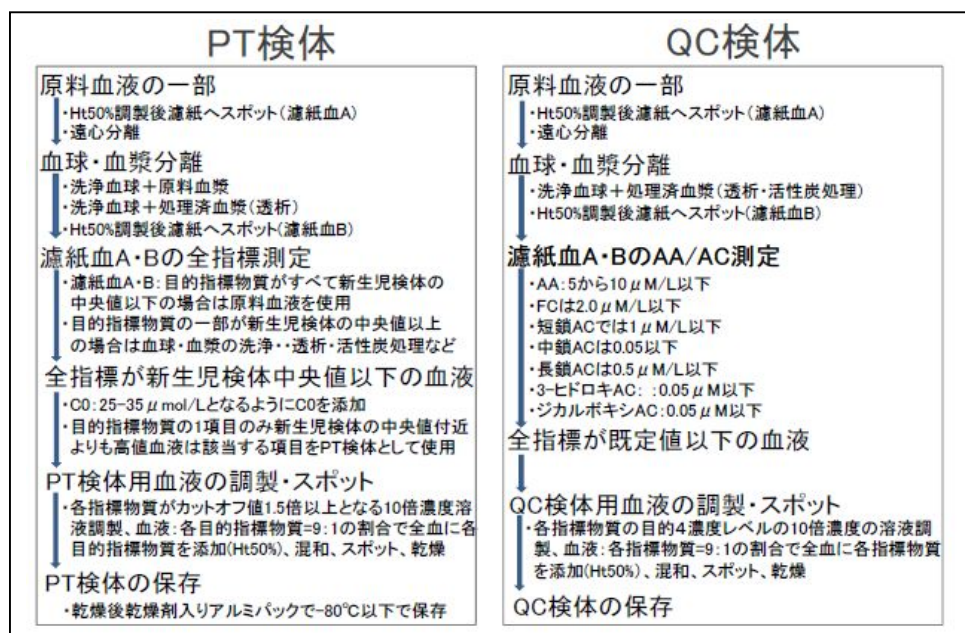


図1. 外部精度管理用PT及びQC検体の作成

