

## 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 但馬剛(国立成育医療研究センター研究所マスキング研究室 室長)

#### 研究要旨

タンデムマス法導入後の新生児スクリーニング外部精度管理試験として運用を開始している年3回の技能試験(proficiency testing: PT) + 年1回の精度試験(quality control: QC)について、前2年度の実践から課題を抽出して改善を進めている。PTは理念と実態に乖離が生じており、目的と実施方法を一体として再検討する必要がある。QCは変動係数を主な指標としているが、今後は検出限界・定量限界・定量範囲なども評価できるようにしていく方針である。また、精度管理の土台である、関係諸部門の連携が不十分な自治体をピックアップして、体制の再構築を促す必要がある。

#### 研究協力者

中島英規（国立成育医療研究センター研究所  
マスキング研究室・研究員）

志村明子（同上・臨床検査技師）

相崎潤子（同上・臨床検査技師）

前田堂子（同上・研究補助員）

後藤温子（同上・研究補助員）

小澤仁子（同上・共同研究員）

いて今年度の試験を実施した。

#### C．研究結果

##### 1．試験実施スケジュール

PT×3回/年（第1,2,4四半期）+QC×1回/年（第3四半期）という実施スケジュールは従来通りとした。

##### 2．試験用検体の作製

前年度まではMS研にて、日本赤十字社から入手した献血赤血球を洗浄後、各種指標物質を添加して作製していたが、複数項目の比が用いられる指標など、適切な検体の実現が困難であった。また、一部の指標物質は極めて高額であり、少量購入ではコストダウンが難しいという問題もあった。これらの解決策として、各自治体の検査機関向けに測定キットや内部標準試薬を製造販売している国内専門業者に必要な仕様を提示し、それに従って作製された検体を購入して使用することとした。納品された検体を検品した結果、前年度までは準備困難であった指標についても、良好な測定値が確認された。

##### 3．PT実施方式

PTは従来、「対象疾患の軽度陽性者を模した検

#### A．研究目的

全国各自治体でタンデムマス法の導入が進んだ前2年間、外部精度管理については、年3回の技能試験(proficiency testing: PT) + 年1回の精度試験(quality control: QC)を新たな枠組みとして、実際に運用しながら課題を抽出してきた。今年度は、これらの課題解決を目標に、試験実施方式の見直しを行った。

#### B．研究方法

前2年度に行われた外部精度管理試験について、日本マスキング学会、NPO法人タンデムマス・スクリーニング普及協会、国立成育医療研究センター研究所マスキング研究室（以下MS研）の三者で構成する「精度管理合同委員会」にて検討し、合意された改革案に基づ

体を送付して、受付から結果報告までの一連の業務全体の精確さを評価する試験」というコンセプトで構成されており、タンデムマス法の導入以降も引き継がれている。また、前年度に実施した「対象疾患から任意の 9 疾患分の異常検体と正常検体から成る 10 検体を 1 組として、各検査機関での平常業務と同じ手順で作業を行う」という実施方法は今年度も踏襲した。結果報告は前年度まで、指定書式への手書き・郵送としていたが、今年度から電子ファイル化し、電子メールでの提出へ変更した。記載項目についても改訂を加えた。

#### 4 . QC 実施方式

QC は「タンデムマス分析の精度を評価する試験」として新設されたものである。各対象疾患の指標となるアミノ酸・アシルカルニチンを 3 段階の濃度 (LowMiddle, Middle, High) で添加した濾紙血検体および無添加 (Low) 検体の 4 枚を 1 組として、10 業務日連続で二重測定した結果を専用サーバーシステムへ登録させて分析する、という基本的な枠組みが前年度までに取り決められ、今年度も継続した。評価方式については、前 2 年度に試みた様々な方法を再検討した結果、今年度は変動係数 (CV) に絞り込むこととした。

#### 5 . ブラインド検体による試験

各自治体の協力産科施設から、検査機関に情報を伏せて試験検体を送付する「ブラインド試験」については、2005 年度から取り組んできたが、前年度の時点でも参加は全体の 1/3 程度に留まっていた。全国実施への見通しが立たない状況が続いているため一旦中止、今後の再検討課題とした。

### D . 考察

#### 1 . PT の現状と課題

PT 運用の実際は、「各自治体で常用しているものとは異なる専用濾紙で作製された試験検体が」「9 疾患分一斉に届けられ」「専用の書式に結果を入力して」「電子メールで返送する」という、

すべてが日常業務とは懸け離れた特殊な作業で構成されている。また、各指標の基準値設定や、使用している測定キット・タンデムマス機種・内部標準試薬・分析メソッド、一部の疾患では確認検査・二次検査実施の有無など、各検査機関で様々な相違が存在する。PT では従来、「基準値を軽度超える検体」を「正しく陽性判定できる」ことを求めており、この点は現行の PT でも同様のままとしているが、上述のような条件下では、精度よく分析できていても陽性とならない検査機関は十分に生じうるところである。しかし現在、PT 試験検体を「正常」と判定することは、挽回不能な失態と受け止められているのが実情である。

以上のような各種要因から、PT は本来の目的達成からはまだ遠いと評価せざるを得ない。これまでのコンセプトを維持するのであれば、年に数回、任意の 1 疾患の試験検体をブラインドサンプルとしてスクリーニングさせる方式が最適と考えられる。その実現には行政・産科施設・検査機関・精査医療機関の理解と協力が不可欠であり、まず日本マススクリーニング学会としての合意を形成した上で、関係各方面に働きかけていく必要がある。また、ブラインド試験を短期間で実現するのは困難と予想されるため、PT の目的を再検討して、その達成に実効性のある評価方法の策定が求められる。

#### 2 . QC の現状と課題

PT とは違って QC の目的は明確であり、課題は技術的な側面が主体である。そのひとつである「質の高い試験検体の作製」については、専門性の高い業者の製品を利用することで、安定的に確保できる見通しが得られた。引き続き解決を図るべき課題として、以下のような点が精度管理合同委員会で議論に挙がっている。

- ・ 日常業務への影響を軽減するため、1 日の測定回数を増やして測定日数を短縮する
- ・ 測定濃度を増やして、検出限界・定量限界・定量範囲の評価を可能にする

- ・ サーバシステムの利便性向上、特に内部精度管理支援ウェブシステムとの連携性を持たせて、重複のない効率的なデータ収集を図る

### 3. スクリーニング実施体制の地域格差是正

タンデムマス法導入以前の新生児スクリーニング検査業務は、主として各自治体の公的検査機関によって担われてきた。これらの検査機関で業務に当たる技術者には、新生児スクリーニングが「臨床検査」ではなく、罹患児の障害発生を防ぐために、再採血や精査の要否を自ら判断することや、的確な判断を下すために、産科施設や精査医療機関と緊密な協力関係を築くことまで、自らの責務と任じる職業倫理が共有されてきた。

しかしながら、高額かつ操作の習熟が容易ではないタンデムマス分析機器の導入を迫られた時点で、域外の検査機関へ業務を委託する自治体が相次ぐようになった。後継は隣接自治体の公的検査機関が受託するケースが多かったが、これをビジネスチャンスと捉えた民間検査業者も参入するようになり、著しく低い価格での落札が実際に起こっているようである。日本マススクリーニング学会や当研究班では、適正と考える検査業務経費を提示しているが、このような落札事例が生じるのは、行政側に必要経費の積算ができる技官がいないことが一因であると推察される。上述したような単なる臨床検査を超える責務まで、高い職業倫理を持って担う技術者を確保・維持しようとするれば、必要なコストはさらに高くなる。従って、一部の地域ではすでに、良質な新生児スクリーニングを提供するための基礎的条件の崩壊が進んでいると考えられる。警鐘の意を込めて、研究分担者が実際に遭遇した事例を提示したい。

自治体 A の総合病院小児科から、研究分担者が確定検査を提供している新生児スクリーニング対象疾患の陽性例について、診断依頼があった。罹患児であると判定され、結果を報告したところ、「自治体 A で初めて発見された症例として、域内の学会で報告したい」という相談を受けたので、「自治体 A では既に、発症患者 1 例と、新生児ス

クリーニング陽性 2 例が診断されている」と回答した。このような情報共有の欠如の背景として、これら 4 例がすべて異なる医療機関で診療されていたことに加えて、中心となるべき専門医がおらず、精査医療機関もはっきりせず、連絡協議会も存在していないという、当該地域の体制不備が明らかとなった。このような状況でも、スクリーニング検査機技術者が「ハブ」として機能していれば、担当医間での情報共有は進むはずであるが、自治体 A では遠隔地の民間検査業者に委託されており、精査医療機関との協力関係の希薄さが推察された。

### E. 結論

タンデムマス法の全国導入から 3 年が経過する中、外部精度管理試験については、年間 PT×3 回 + QC×1 回という一定の方式を構築し、運用を繰り返しながら課題の抽出を進めた。今後、より実効性の高い外部精度管理を目指して改良を進めるが、このような「狭義の」外部精度管理の基礎となる、各自治体での新生児スクリーニング体制の実態を調査し、関係諸部門の連携確保に取り組む必要がある。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

- 1) 但馬剛：新生児スクリーニングの外部精度管理—実施状況と今後の展望。恩賜財団母子愛育会新生児スクリーニング検査技術者等研修会，東京，2016 年 6 月 24 日。
- 2) 中島英規：質量分析装置の臨床応用における標準物質の重要性。日本医用マススペクトル学会第 1 回東部会，千葉市，2016 年 6 月 25 日。
- 3) 但馬剛：我が国の新生児スクリーニングシス

テムと外部精度管理. 日本マススクリーニン  
グ学会検査技術者等基礎研修会, 東京, 2016

年 12 月 16 日.