

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・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年度から導入されたタンデムマス（TMS）法は、従来のガスリー法に比べ、精度管理が極めて重要になる。本研究班3年間に、全国のすべてのTMS検査施設が参加する形で、技能試験（proficiency testing: PT）年3回、精度試験（quality control: QC）年1回が定期的に行われる体制ができた。またブラインド試験も2015年まで行ってきたが、検査施設の負担が大きいこととPT試験が一定の機能を果たすことから2016年度より中止した。学会、NPO法人、および成育医療センターの三者で「精度管理合同委員会」が立ち上がり、PT試験、QC試験の結果の解析が行われるようになった。また検査データ、精度管理データのWeb解析システムができ、検査施設の自己評価も簡単にできるようになった。精度管理合同委員会と自治体、検査施設等の連携によって、今後継続的な精度管理による質の維持向上を図ることが重要である。

研究協力者

中島英規（国立成育医療研究センター研究所

マスクリーニング研究室・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）

渡辺倫子（同上・元研究員）

鈴木恵美子（同上・元研究員）

B．研究方法

1．技能試験（proficiency test, PT 試験）による精度管理

対象疾患の陽性者を模した検体を検査施設に送付して、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である。異常者を発見するという技能試験であるが、加えて検体受付から結果報告までの時間、事務的な正確さなども評価する精度管理法である。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組として各検査施設に送付して、平常業務と同じ手順で作業を行うものとした。測定結果および結果報告までの時間、事務手続きなどを含めて精度管理委員会で評価される。

2．精度管理（quality control test, QT 試験）

TMS分析の精密度を評価する試験である。各対象疾患の指標であるアミノ酸・アシルカルニチンを3段階の濃度のろ紙検体（Low-Middle, Middle, High）および無添加（Low）検体の4枚を1組として

A．研究目的

2014年度から、わが国の全自治体で新生児マススクリーニング（NBS）に、従来のガスリー法に代わってタンデムマス（TMS）法が導入された。ガスリー法が one test one disease screening であったのに対し、TMS法は one test multiple screening で対象疾患が飛躍的に拡大した。一方、TMS法では高精度精密機器を扱うため、継続的な精度管理が不可欠である。そこでTMS法の精度管理体制の在り方について研究した。

検査施設に送付した。検査施設では、10 業務日連続で二重測定して測定値を報告する。

3．ブラインド検体による試験

「ブラインド試験」とは、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検査施設に送付して、「正常」、「異常」の判定を求める精度管理試験である。2005 年から取り組み2015 年度まで行った。

4．精度管理合同委員会

日本マススクリーニング学会、NPO 法人タンドムマス・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スクリーニング研究室（以下 MS 研）の三者で構成する「精度管理合同委員会」を年 4 回開催して、検査施設の精度管理状況を評価した。また 2005 年～2016 年にかけて、全国の検査施設の正常と異常のデータを蓄積して各施設の正常値、カットオフ値を自動的に一覧できる Web 解析システムを開発した。また QT 試験のデータも Web 解析システムを作り、精度管理委員会で各施設の日内変動、日差変動、直線性などを評価した。

C．研究結果

1．試験用検体の作製

2014～2015 年度は 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。2016 年度から、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、試験用検体を外部委託した。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。コスト削減も期待される。

2．PT 試験

2014 年度より、PT 試験は年 3 回定期的に実施できるようになった。試験結果は精度管理合同委員会で図られ、著しく外れた結果の出た場合は検査施設に問い合わせ、必要に応じて指導を行った。

2．QC 試験

年 1 回順調に実施できるようになった。集められた測定値は精度管理評価は軌道に乗った。2016 年度から試験検体の作成を外部委託とした。試験結果は精度管理合同委員会で図られるパターンが確立した。

3．ブラインド検体による試験

参加施設が全体の 1/3 程度に留まり、産科施設、検査施設の負担も大きく、PT 試験である程度評価できるため 2016 年度から中止した。

4．精度管理合同委員会

年 4 回開催して、検査施設の精度管理状況を評価し、必要に応じて指導的な役割も果たした。各施設の正常値、カットオフ値を自動的に一覧できる Web 解析システムを開発した。また QT 試験のデータの Web 解析システムを確立して、各検査施設は簡単に自施設のデータの位置づけ、カットオフの適正さ、データのばらつきなどを評価し、他の施設と比較することが可能になった。

D．考察

2014 年度に TMS 法が全国に導入されて「精度管理」が非常に重要になった。この 3 年間に、PT 試験、QT 試験の定期的実施体制が確立した。また自施設の測定値のばらつき、疾患のカットオフ値の適正性も他施設と比較の中で評価できるようになった。

TMS の精度管理は 1 回で済むものでなく、機種や試薬の違い、また同じ機種でも測定値は、季節、機器のリニューアル、分析条件の調整前後で異なる可能性がある。試薬のロット番号でも微妙に差異が出ることがある。このためには継続的な精度管理体制によって TMS スクリーニングの質が担保される。

本研究ではまた、全国の全検査施設が参加して精度管理の情報を共有できる体制ができた。それをさらに簡便に自己評価できる Web 解析システ

ムを開発し、その有用性が確認された。

さらに検討すべき課題として、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。すなわち 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、検出限界・定量限界・定量範囲の評価を可能にするために測定濃度を増やす。サーバーシステムの利便性向上、特に内部精度管理支援 web 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ことも今後の課題として挙げられている。

NBS における検査は、いわゆる「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しなければならない。原則として正常な新生児を対象として行う検査であるので、偽陽性、偽陰性をできるだけ減らす努力も必要である。産科施設や精査医療機関と緊密な協力関係を築くことが重要である。

検査費用について、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、極端に安価な検査費用を提示して落札する検査施設もあり、それが結果的に NBS の質の低下につながることもある。適正価格で、良質なサービスの可能な NBS 体制も考慮するに値する。

E . 結論

本研究班で3年が経過する中、外部精度管理試験については PT 試験年3回、QC 試験年1回という体制が軌道に乗った。また正常値のばらつき、カットオフの適正性、精度管理検体の測定値の適正性を、全国すべての TMS スクリーニング検査施設が参加する形で、自己評価できる Web 解析システムも確立した。産科施設、検査施設、医療機関、および自治体の連携を強化して質の良い NBS を提供すべきである。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Hara K, Tajima G, Okada S, et al.: Significance of ACADM mutations identified from newborn screening of MCAD deficiency in Japan. Mol Genet Metab 118 (1): 9-14: 2016, 謝辞あり
- 2) Tajima G, Hara K, Tsumura M, et al.: Screening of MCAD deficiency in Japan: 16 years' experience of enzymatic and genetic evaluation. Mol Genet Metab 119 (4): 322-328: 2016, 謝辞あり
- 3) 但馬剛, 原圭一, 津村弥来, 他: CPT-2 欠損症の新生児スクリーニング: 偽陰性発症例の経験と新たな指標による診断体制の構築. 特殊ミルク情報 52: 16-22: 2016,

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.

F . 健康危険情報

特になし

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Hara K, Tajima G, Okada S, et al.: Significance of ACADM mutations identified from newborn screening of MCAD deficiency in Japan.. Mol Genet Metab 118 (1): 9-14, 2016
 - 2) Tajima G, Hara K, Tsumura M, et al.: Screening of MCAD deficiency in Japan: 16 years' experience of enzymatic and genetic evaluation. Mol Genet Metab 119 (4): 322-328, 2016
 - 3) 但馬剛, 原圭一, 津村弥来, 他: CPT-2 欠損症の新生児スクリーニング: 偽陰性発症例の経験と新たな指標による診断体制の構築. 特殊ミルク情報 52: 16-22, 2016
2. 学会発表
 - 1) 小澤仁子、他; 乾燥濾紙血液中の GAL および G1P への保存温度の影響に関する検討. 第 41 回日本マス・スクリーニング学会学術集会. 広島市, 2014 年 8 月
 - 2) 原田正平、他: 子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)時に採取された乾燥血液ろ紙(ろ紙血)の品質及び標準的採血手順の周知に関する検討. 第 41 回日本マス・スクリーニング学会学術集会. 広島市, 2014 年 8 月
 - 3) 渡辺倫子、他: 新しい外部精度管理検体による新生児マススクリーニング精度管理の報告. 第 41 回日本マス・スクリーニング学会学術集会. 広島市, 2014 年 8 月
 - 4) 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
 - 5) 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
 - 6) 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
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 9) 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
 - 10) 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
 - 11) 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
 - 12) 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

- 臨床化学会年次学術集会. 大阪市, 2015 年 10 月
- 13) 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 回日本臨床化学会年次学術集会. 大阪, 2015 年 10 月
- 14) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Sakura N, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M: Screening of MCAD deficiency in Japan: 15 years' experience of enzymatic and genetic evaluation. 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, April 3-7, 2016.
- 15) 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
- 16) 但馬剛, 津村弥来, 香川礼子, 岡田賢, 原圭一, 佐倉伸夫, 畑郁江, 重松陽介: 脂肪酸代謝異常症陽性例への対応: 見逃し例を出さないために. 第 43 回日本マススクリーニング学会学術集会. 札幌市, 2016 年 8 月
- 17) 但馬剛, 香川礼子, 前田康博, 深尾敏幸: 新生児マススクリーニングで発見されたプロピオン酸血症例の全国アンケート調査. 第 43 回日本マススクリーニング学会学術集会. 札幌市, 2016 年 8 月
- 18) 原圭一, 但馬剛, 香川礼子, 岡田賢, 岡野里香, 重松陽介, 柘田紗季, 森岡千代美, 吉井千代子: カルニチントランスポーター異常症のマススクリーニング: カルニチン補充を要したヘテロ保因者と考えられる 1 例. 第 43 回日本マススクリーニング学会学術集会. 札幌市, 2016 年 8 月
- 19) 香川礼子, 原圭一, 但馬剛, 重松陽介, 柘田紗季, 森岡千代美, 吉井千代子: マススクリーニング初回陽性・再採血正常の後に発症したビタミン B12 欠乏症の乳児例. 第 43 回日本マススクリーニング学会学術集会. 札幌市, 2016 年 8 月
- 20) 但馬剛, 香川礼子, 前田康博, 深尾敏幸: プロピオン酸血症例の全国調査: 発症後診断例とマススクリーニング発見例の比較検討. 第 58 回日本先天代謝異常学会総会. 東京, 2016 年 10 月
- 21) 原圭一, 但馬剛, 香川礼子, 岡田賢, 佐倉伸夫: オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症の遺伝子診断: 3 年間のまとめ. 第 58 回日本先天代謝異常学会総会. 東京, 2016 年 10 月
- 22) 香川礼子, 但馬剛, 原圭一, 佐倉伸夫, 小林正夫, 田中藤樹, 長尾雅悦, 重松陽介: 新生児マススクリーニングでシトルリン著増を認め、無症状で経過中の 1 例. 第 58 回日本先天代謝異常学会総会. 東京, 2016 年 10 月
- 23) 江見咲栄, 立石浩, 岡田裕介, 向野文貴, 堀田紀子, 松藤博紀, 伊藤智子, 但馬剛, 内田正志: 母親の性線モザイク発生によると考えられるオルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症の女児例. 第 58 回日本先天代謝異常学会総会. 東京, 2016 年 10 月