

分担研究課題：精度管理体制の構築

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リーニング研究室・室長）

新規拡大新生児スクリーニングの精度管理体制の構築（第3報）

研究協力者：石毛 信之（東京都予防医学協会母子保健検査部・部長）

研究要旨

白血球除去血液への TREC/KREC/*SMN1*/内在性 DNA プラスミドの添加によって作成したろ紙血を用いて、日本マスキリーニング学会新規拡大新生児スクリーニング（nE-NBS）精度管理委員会を実施主体として 2025 年度も定量 PCR 法の外部精度管理（EQC）を実施した。技能試験は EQC 参加全施設で年間 3 回行った。これに加えて、定量 PCR 精度管理検討グループ施設では精度試験を 1 回実施した。技能試験で判定エラーと報告書提出遅延が各 1 施設あったが、該当回以外の技能試験では問題は指摘されず、これら以外の施設では 3 回とも適正な結果であったことから、わが国における定量 PCR 検査の精度は良好と考えられた。また、精度試験では一部の試薬キットメーカーで *SMN1* プラスミドの非増幅が生じたがそれ以外の基礎検討結果は良好であった。*SMN1* 非増幅については年度内に対策し、2026 年度の外部精度管理に備えることが可能となった。

一方、ライソゾーム病検査の EQC については、蛍光法検査キットのメーカーコントロールサーベイ用ろ紙血を使用してプレテストを施行したところ、良好な結果が得られた。そのため、これと同等品を新たに作成して検討グループでの評価を得て実装化の準備を整えることを 2026 年度の目標としたい。

また、nE-NBS の実施状況調査によって、検査再委託施設では委託施設への検体転送頻度の改善が必要とされる施設が判明し、継続的な改善のための努力が求められた。さらに本調査で LSD 検査の実施地域も全国で実施地域が拡大していることが明らかとなった。

研究協力者

花井 潤師

北海道薬剤師会公衆衛生検査センター・
技術顧問

福士 勝

札幌イムノ・ダイアグノスティック・
ラボラトリー・顧問

査精度を確保するための精度管理体制を確立する。

また、近年、検査実施地域がほぼ全国に広がりつつあるライソゾーム病（LSD）検査については、これまで全国的な EQC 体制が存在しなかった。そこで、ライソゾーム病検査法外部精度管理（LSD-EQC）の全国実施体制の準備を整えることも本年度の研究目的とした。

一方、これらと並行して定量 PCR 検査や LSD 検査の最新の実施状況を明らかにするため、日本マスキリーニング学会技術部会にて実施状況調査を行った。

A. 研究目的

原発性免疫不全症(PID:重症複合免疫不全症(SCID), B細胞欠損症(BCD))と脊髄性筋萎縮症(SMA)の定量PCR法による新生児スクリーニングについて、外部精度管理(EQC)用ろ紙血(EQC-DBS)を作製し、令和7年度(2025年度)こども家庭庁SCID/SMAスクリーニング実証事業のEQCを実施することにより、検

B. 研究方法

1) 定量 PCR 検査法 EQC

令和6年度報告書に記載した方法に基づき、EQC-DBSを作成し、日本マスキリーニング学会の専門委員会である新規拡大新生児スクリーニング精度管理委員会(nE-NBS委員会)を実施主体としてEQCを実施した。

nE-NBS委員会では「重症複合免疫不全症、脊髄性筋萎縮症の新生児マスキリーニング検査に係る外部精度管理実施要綱」ならびに「重症複合免疫不全症と脊髄性筋萎縮症の新生児マスキリーニング外部精度管理実施手順」を定め、これらにしたがって3回(第1回2025年6月、第2回2025年9月、第3回2026年2月)の技能試験(PT試験)を実施した。本EQCには、実証事業参加自治体のほか、実証事業には参加していない自治体・検査施設等(独自契約施設)も参加した。EQC参加契約は日本マスキリーニング学会と結んだ。

令和7年度は、「検体の判定が想定判定と一致するかどうか」の評価に加えて、前年度からの課題であったTAT(turnaround time:検体受領から結果報告までの日数)の評価も行うため、従来の新生児スクリーニング検査のEQC同様、結果報告の提出期限は「原則7日間(検体到着日をゼロ日)」とした。

2) EQC-精度試験(EQC-QC)の実施

WGメンバーの9施設において、2025年7月にEQC-QCを実施した。

3) LSD-EQC プレテストの実施

LSD 検査法には蛍光基質 4-MU (4-methylumbelliferone) を用いた蛍光法とタンデム質量分析法を用いたLC/MS/MS法があり、両法ともろ紙血中のライソゾーム酵素活性値を測定している。蛍光法では検査キットのメーカーがコントロールサーベイを定期的実施して、検査値の統計量などの共有が検査施設間で図られているが、LC/MS/MS法にはコントロールサーベイ等は実施されていない。そこで本プレテストは、蛍光法のコントロールサーベイ用ろ紙血の一部を利用して実施した。白血球除去血液(理論上、LSD酵素活性値ゼロ)を調製し、健常成人血液(LSD酵素活性値正常)を多段階希釈(混合)することで、LSD酵素活性値

ゼロ～正常値(健常成人血液/白血球除去血液=0%/100%～30%/70%までの6段階)までの血液を調製した。これをろ紙にスポットして、プレテスト用のろ紙血を作成し、LC/MS/MS法使用施設5施設に配布した。その結果を蛍光法使用施設のデータ(既存データ)と比較検討した。酵素活性値の測定対象酵素は特定せず、施設ごとに測定可能な範囲で測定して提出することを依頼した。

4) nE-NBS の実施状況調査

2023年12月に本研究班と日本マスキリーニング学会技術部会と共同でnE-NBSの実施状況調査を行っており、今回はそれに次いで2回目の調査を2025年7～8月にかけて行った。

(倫理面への配慮)

該当なし

C. 研究結果

1) 定量 PCR 検査法 EQC-PT 試験

① PT試験結果

3回実施したPT試験の参加検査施設数は、第1回は28施設(実証事業委託27/独自契約4(うち実証事業委託施設と重複3))、第2回、そして第3回は30施設(同29/4(3))であった。

測定結果は、第1回で検査結果の入力を誤った1施設(検体番号4と5の結果を逆に入力した)ならびに第2回でTATが13日となった(検査結果の報告遅滞)1施設を除いて適正と評価された。疑義があった2施設には判定までの経緯の説明を求める確認報告書を nE-NBS委員会から送付し、内容を同委員会で確認後に受理した。なおこれらの施設で疑義がある報告となったのは当該の回のみであり、その他の回のPT試験では適正な結果と評価された。これらの実施報告書は、それぞれ2025年12月、2026年4月にこども家庭庁母子保健課、自治体、そして検査施設宛に送付した。

② TATについて(表1)

2025年度第1回目のPT試験では、TATが7日を越えた施設は無かった。しかし本調査(7月実施)では、nE-NBSを外部検査施設に委託

している施設において、新生児ろ紙血を検査実施施設に週1～2回ほどの転送をしている施設が見受けられた。

2) EQC-QC の結果

TREC/KREC/内因性DNAについては、国内で使用されている5つの免疫不全症/SMA検査キットすべてで、Ct値の感度と直線性が確認され、実用上問題ないと考えられた。

一方、SMNIについては、特定のメーカーの検査キットでは全く増幅しないという現象が生じた。同様の現象が2024年度のWGにおけるEQC検討中に生じており、関連メーカーの協力を得てSMNIプラスミドの配列に問題があるかどうか確認の協力を試みた。しかし、EQC-DBSに添加しているSMNIプラスミド提供企業から配列開示の協力が得られなかったため、該当キットメーカーへの調査協力依頼が出来なかった。そこで代案として、SMNIプラスミドを新たに委託合成（イントロン6-エクソン7-イントロン7の全長配列）し、WG施設で使用可能かチェックした。その結果、先のQC検体で増幅が認められなかったキットメーカーを含めた全キットでこれまで同様にSMNIの増幅が認められ、他のプラスミドの測定結果に及ぼす影響は認められなかった。

3) LSD-EQC プレテストの結果（図1）

LC/MS/MS 法使用施設5施設の測定結果は、施設・機器間差がわずかに見受けられたが、各施設、想定された濃度勾配通りの測定結果が得られた。蛍光法使用施設の結果ともあわせた検討の結果、混合比＝0%/100%、5%/95%ではほぼ全施設で各酵素の活性値が異常値（酵素活性低値）となった。

4) nE-NBS の実施状況調査

本調査の結果の詳細は、第52回日本マスキリーニング学会学術集会「シンポジウム4. 拡大新生児スクリーニングの現状報告」にて、各担当の技術者から報告した（F. 研究発表の項参照）。

① 検査の導入状況について

定量PCR検査は何らかの実施形態で全自

治体においてすでに導入済であった。そのうち4自治体が自治体独自の公費化によって自治体内全域で検査が開始されていることが確認された。

一方、LSD検査の実施状況については数県を除いて何らかの形態で導入が進んでいることが明らかとなった。このうち3都県が自治体独自の公費化されていて、そのうちの2県においては副腎白質ジストロフィー検査も実施されていた。これら2県のうち、1県では定量PCR検査以外、もう1県では定量PCR検査も含めて、外部の検査施設に検査を再委託していた。本検査の対象疾患は実施主体（自治体・団体・検査施設等）によって異なり、対象疾患数も3疾患から10疾患まで大きな差が見られた。

② LSD 検査について

本検査の蛍光法とLC/MS/MS法の採用施設数はほぼ同数であった。両法の酵素活性値の単位は異なっており、単位換算は行われていない。そのためカットオフ値は検査法によって異なり、さらに同一の検査法でも検査施設によってカットオフ値には差があった。特にLC/MS/MS法ではその差が顕著であった。LSD検査では両検査法とも再採血率・要精査率が高く、LSD検査全体として精査例の陽性的中率は低かった。対象疾患のうち、Fabry病はもっとも多くの診断例が報告されていた。

D. 考察

1) PCR-EQC について

①PT試験

第1回、第2回PT試験で注意喚起を要する施設があったが、両施設とも該当回以外は正しく判定し、TATは7日以内であったため、基本的には、国内の検査施設の検査精度は適正と評価できると考えられた。

令和7年度のWG内での検討時に続いて今年度もSMNIが一部測定不可となったケースがあった。その詳細な原因は不明であるが、新規合成のSMNIプラスミドをベースの血液に添加した試作ろ紙血で解決できる見込が立った。QC試験は、当初は令和8年度からEQC参加全施設で実施する計画であったが、本EQCの実施団体である日本マスキリー

ニング学会nE-NBS精度管理委員会において、血液の調製やQC試験実施方法（ろ紙血の繰返し測定数、測定日数）などさらに検討すべき項目があることが指摘されたことから、令和8年度もWG内での試験的实施とすることとした。

② TAT

nE-NBS 検査のTATは、PT-EQCの報告では7日以内がほぼ達成されているが、本調査によって検査を外部委託している施設のうちの数ヶ所は、検査実施施設への新生児検体の転送タイミングが週1回または2回との回答があった。このような体制では新生児検体の検査、報告のタイミングが不当に遅くなることが懸念される。検体受領後の迅速な検査の実施は、NBS検査施設の設置基準に明示されており、数施設におけるnE-NBS検査のTATはその意識を適切に反映した検査体制とは言い難い。検査の再委託の有無にかかわらず、SMAや乳児型ポンペ病など迅速な精査受診が求められる疾患疑い例にも対応が可能な、TAT短縮の継続的な取組みが必須であり、産科医療機関からの検体送付～検査結果報告までに関わる各機関への周知徹底が望まれる。nE-NBSにおいても、20疾患同様に検査精度向上、TAT短縮のための取組みが継続的になされなければならないことは論を待たない。

2) LSD-EQC プレテストについて

LSD検査はろ紙血で責任酵素の活性値を測定可能な疾患が多くあるが、そのうちNBSとして適切で優先すべき疾患の統一した推奨パネルが示されていないまま、各地で実装化が進んでいる。そのため、LSD-EQCにおいてもどの疾患を対象に実施するかは選択は困難である。

今回、蛍光法のコントロールサーベイ用ろ紙血はLC/MS/MS法でも測定可能であった。このろ紙血では、選択的に特定の酵素の活性値のみを異常値とすることは出来ない。その一方で、PT試験用のろ紙血としては、酵素補充療法用の酵素を購入して特定の疾患以外の酵素を添加して正常値としたろ紙血の作成も想起されるが、対象疾患の推奨候補が呈示されない状況ではコスト面からも現状

では導入が難しいと考える。そのため、測定された酵素活性値は蛍光法とLC/MS/MS法の間で一致しないが、検査法ごとに評価することは可能と考えられたため、プレテスト用のろ紙血と同様に作成する紙血を用いてPT試験の実装について検討をすすめたい。

3) nE-NBS の実施状況調査について

カットオフ値と陽性例の検査の判定アルゴリズムの大幅な差は、検査施設間で再採血率と要精査率に大きな差が生じる要因となっていた。全国の検査データを集約し、各疾患に専門学会と連携して「きわめて迅速に精査とすべき」ことが示唆される測定値レベルをはじめ、適切と考えられる推奨カットオフ値レベルや陽性率を呈示可能とする検討の推進が望まれた。

また、定量PCR検査に加えてLSD検査の急速な実施体制の拡大状況が示された。各実施主体におけるLSD検査の対象疾患の選択根拠は明らかではないが、検査施設の検査実施環境や、実施主体に関与するコンサルタント医師らの方針によると考えられた。従来のNBS検査では厚生省・厚労省課長通知記載の検査法を参考に、検査施設・自治体の判断で検査法が決定されてきたが、LSD検査ではこれに加えて、いくつかの施設ではコンサルタント医師の方針にもよるところが大きいと見られている。その結果、従来のNBS検査を委託している指定検査期間ではその疾患の検査を実施することが困難で、検査を外部に再委託している自治体が少なくなかった。こども家庭庁の実証事業とは別に、nE-NBS検査の全面的公費化がなされた自治体の中にも検査を再委託している施設がみられた。

これらの様々な実施状況は、全国的な調査の定期的な実施によって明らかになった。この集計結果では、自施設と他施設の検査実績の差異も詳細に呈示された。従来の20疾患の精度保証では、日本マスキリーニング学会が実施主体で「内部精度管理支援事業」の一環として毎年、実施状況調査が自治体の精度管理費用の中から実施されている。そして本学会のNBS精度管理委員会からの指摘や自主的な検討によって、今日に至るまで検査精度向上が常に図られてきている。よって、令

和8年度以降も本研究班と日本マススクリーニング学会技術部会の連携作業によって、定期的実施状況調査を実施する方針とし、nE-NBS精度管理委員会においても承認を得た。

E. 結論

定量PCR法によるSCIDとSMAの新生児スクリーニングのEQCは、令和7年度は令和6年度以上に多くの自治体・検査施設が参加し、良好な成績を得た。LSD検査についてもPT-EQCを実施する準備を整えることができたので、実装化に向けて検討をすすめることとした。全国の検査施設におけるTATや検査の実施成績等を総合的に収集し、相互比較することは極めて重要であるため、実施状況調査は令和8年度以降も実施していく方針とした。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 石毛信之, 花井潤師, 吉田真一郎,他. わが国の新生児スクリーニングの精度管理の歴史とこれから. 日本マススクリーニング学会誌 35 (1) 11-20, 2025.

2. 学会発表

- 1) Nobuyuki Ishige, Kazuhiro Watanabe, Satomi Hasegawa, et al. Enhancing Newborn Screening Systems in Tokyo: From Program Expansion to Consortium Formation. 15th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Kyoto, Japan, 2025.9.3-6.
- 2) 吉田真一郎, 花井潤師, 石毛信之. 拡大新

生児スクリーニングの現状報告～ライソゾーム病～. 第 52 回日本マススクリーニング学会学術集会, シンポジウム 4.拡大新生児スクリーニングの現状報告, 名古屋市, 2025.10.3-4.

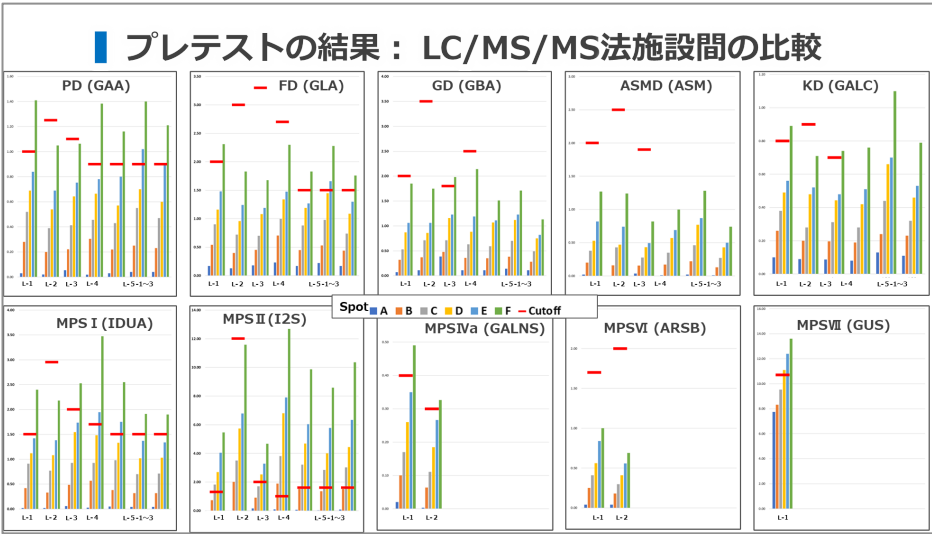
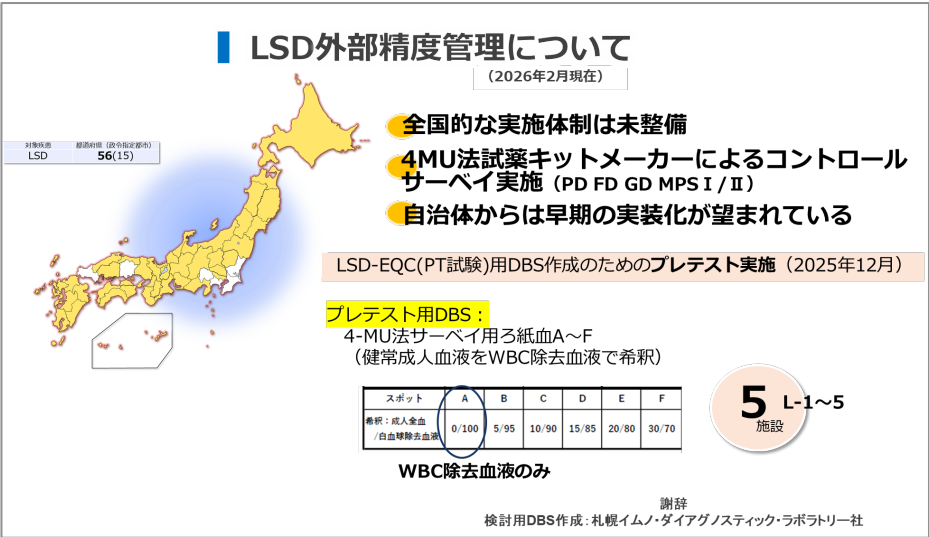
- 3) 酒本和也, 花井潤師, 石毛信之. 拡大新生児スクリーニングの現状報告 ～原発性免疫不全症～. 第 52 回日本マススクリーニング学会学術集会, シンポジウム 4.拡大新生児スクリーニングの現状報告, 名古屋市, 2025.10.3-4.
- 4) 栗原愛, 花井潤師, 石毛信之. 脊髄性筋萎縮症 (SMA) 新生児スクリーニングの実施状況報告 -検査の立場から-. 第 52 回日本マススクリーニング学会学術集会, シンポジウム 4.拡大新生児スクリーニングの現状報告, 名古屋市, 2025.10.3-4.
- 5) 石毛信之, 花井潤師, 福土勝, 他. 定量PCRによるPID/SMA検査の外部精度管理の成績. 第 52 回日本マススクリーニング学会学術集会, シンポジウム 4.拡大新生児スクリーニングの現状報告, 名古屋市, 2025.10.3-4.
- 6) Nobuyuki Ishige, Junji Hanai, Masaru Fukushi, et al. Japan's Nationwide EQCP Pilot for SCID and SMA: Ensuring Accuracy and Promoting Standardization of qPCR-Based Newborn Screening. 2025 APLH Newborn Screening Symposium, Advances in Newborn Screening from Around the World, Providence, RI, USA, 2025.10.5-9.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
該当案件なし

表1. 自施設外に検査を再委託している施設の検体転送タイミング

検査施設	委託検査項目	送付方法	再委託施設への転送タイミング	
			2024年第2回PT時	2025年7月調査時
A	LSD 等	レターパック	(該当検査未実施)	毎営業日
B	qPCR	レターパック	到着日	毎営業日
D	qPCR・LSD 等	宅急便(クール)	週2回	週1回
E	qPCR・LSD 等	宅急便(クール)	週1回	週1回
I	qPCR・LSD 等	レターパック	翌日午前中	毎営業日
L	qPCR	レターパック	(該当検査未実施)	毎営業日
M	qPCR・LSD 等	宅急便(クール)		週2回
N	qPCR・LSD 等	宅急便(クール)		毎営業日
O	LSD 等	レターパック		週2回
P	qPCR・LSD 等	宅急便(クール)		週2回

図 1. LSD 検査 EQC プレテストについて



■ プレテストの結果：4-MU法とLC/MS/MS法の比較

4-MU法										
LC/MS/MS法										
MP3-1										
MP3-2										
MP3-3										
MP3-4										
MP3-5										
MP3-6										
MP3-7										
MP3-8										
MP3-9										
MP3-10										
MP3-11										
MP3-12										
MP3-13										
MP3-14										
MP3-15										
MP3-16										
MP3-17										
MP3-18										
MP3-19										
MP3-20										
MP3-21										
MP3-22										
MP3-23										
MP3-24										
MP3-25										
MP3-26										
MP3-27										
MP3-28										
MP3-29										
MP3-30										
MP3-31										
MP3-32										
MP3-33										
MP3-34										
MP3-35										
MP3-36										
MP3-37										
MP3-38										
MP3-39										
MP3-40										
MP3-41										
MP3-42										
MP3-43										
MP3-44										
MP3-45										
MP3-46										
MP3-47										
MP3-48										
MP3-49										
MP3-50										
MP3-51										
MP3-52										
MP3-53										
MP3-54										
MP3-55										
MP3-56										
MP3-57										
MP3-58										
MP3-59										
MP3-60										
MP3-61										
MP3-62										
MP3-63										
MP3-64										
MP3-65										
MP3-66										
MP3-67										
MP3-68										
MP3-69										
MP3-70										
MP3-71										
MP3-72										
MP3-73										
MP3-74										
MP3-75										
MP3-76										
MP3-77										
MP3-78										
MP3-79										
MP3-80										
MP3-81										
MP3-82										
MP3-83										
MP3-84										
MP3-85										
MP3-86										
MP3-87										
MP3-88										
MP3-89										
MP3-90										
MP3-91										
MP3-92										
MP3-93										
MP3-94										
MP3-95										
MP3-96										
MP3-97										
MP3-98										
MP3-99										
MP3-100										

➤ 成人全血と白血球除去血液比：スポットA (0/100)とB (5/95) が全ての項目ですべての施設でカットオフ以下⇒**PT陽性検体として使用可能**

➤ 成人全血/白血球除去血液比が90/10 から100/0かで調製した血液スポットが**正常検体としては適切**

➤ 成人全血/白血球除去血液比を変化させた血液をスポットしたDBSは**QC検体として感度、再現性、直線性の検討に有用**