

新生児スクリーニングの精度管理の現状と問題点

成瀬 浩¹⁾ 林 時司¹⁾ 鈴木恵美子²⁾ 花房和子²⁾ 熊田淳子¹⁾ 入江 実³⁾

1) 国立精神・神経センター 2) 日本公衆衛生協会 3) 東邦大学

はじめに

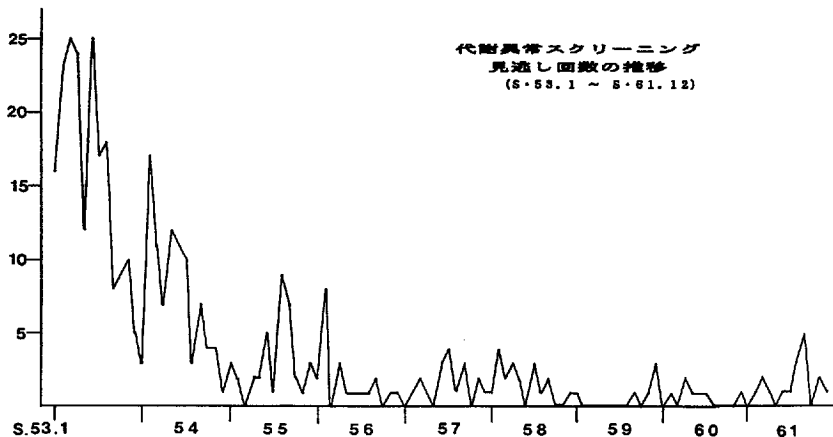
現在、全国的に実施されている先天代謝異常症およびクレチン症スクリーニングの技術水準を知るために、外部標準検体を用いた精度管理を行なっている。先天代謝異常スクリーニングの精度管理は、昭和52年11月から開始し、クレチン症に関しては昭和59年8月から開始した。最近、南太平洋地域（ニュージーランド、オーストラリア）でも我が国の体制にならい、精度管理を始めた。昨年11月、テキサス州にて開催された新生児スクリーニング国際会議においても精度管理に関するワークショップが行なわれた。この席上で各国の精度管理についての論議がなされ、今後各国で精度管理を実施すると共に、スクリーニングの不正確さを生ぜしめる要因の研究、基準物質の標準化の検討が必要という結論がまとめられた。このため、世界的規模の精度管理に関するワークショップが昭和62年と63年に開催される予定である。

I 外部標準検体による精度管理

先天代謝異常およびクレチン症のスクリーニングの精度管理の実施方法は既に報告した通りである。現在は、隔週に送付する10枚の外部標準検体のうち、TSHの軽度異常検体が3枚以内、残りの7枚の中にアミノ酸およびガラクトースの軽度異常検体が数枚含まれている。

(1) 先天代謝異常スクリーニングの精度管理

第1図に、昭和53年1月より昭和61年12月までに送付した外部標準検体のうち、見逃された軽度異常検体の数を月毎に示した。昭和52年11月のスクリーニング開始時から現在



第1図 外部標準検体による精度管理結果

まで、1度も見逃しをしていないセンターが6ヵ所存在している。見逃しは、新しい技術者が業務を始めた場合などに発生しやすいものと考えられる。また、スクリーニング技術は極めて特殊であり、新しい技術者が新しい技術を習得するには、慎重な訓練が必要と考えられる。

検査技術者の技術水準の統一化などを目的として、昭和61年3月に厚生省と愛育会の主催で先天代謝異常検査技術者研修会が開かれた。しかし限られた時間内では、技術実習が含まれず、スクリーニングで用いられる特殊技術を正しく習得するには、まだ不十分だった様である。今後、見逃しををなくすための統一技術習得の機会を増やす努力が必要である。また勤務体制や管理体制の施設差についても検討が必要であろう。

また、最近目立つのが記入ミスである。昭和60年度は見逃しが9回で記入ミスが19回、61年度(12月まで)はそれぞれ14回と15回であった。クレチン症の精度管理における記入ミスよりもだいが多く、記録法、転記法にも問題があるのかもしれない。記入ミスは精度管理開始時からあるが、検査における見逃しが減少してきている現在、再考する必要がある。

(2) クレチン症スクリーニングの精度管理

代謝異常スクリーニングの精度管理と同様に、カットオフ値前後のTSHを含む検体を送り、異常として見い出せるか否かをテストしている。また、解答としてTSHの測定値が集計できるので各施設の値も比較検討している。異常検体の見逃しについては、スペースの関係で図示は省略する。概要をまとめると、昭和59年度に、TSH $15 \cdot 17 \cdot 19 \mu\text{U}/\text{ml}$ の見逃しが13回(施設数12)、60年度は、 $16 \mu\text{U}/\text{ml}$ の見逃しが2回(施設数1)、61年度(12月まで)では、 $15 \mu\text{U}/\text{ml}$ の見逃しが5回(施設数5)であった。このうち、あるメーカーの試薬を用いていた4施設は、4施設とも見逃しがあり、1施設については、8ヵ月間で3度の見逃しがあった。このメーカーの試薬は、感度的に問題があったと思われ、これらの施設で使用試薬のメーカーを変更した後は見逃しがなくなっている。(現在このメーカーの試薬は、スクリーニングには用いられていない)。

昭和59年度の見逃し13回のうち、外部委託先での見逃しは5回であり、61年度は見逃し5回のうち3回は委託先で発生している。見逃し回数の減少している現在、委託先での見逃しの比率は大きい。現在、RIAが33、EIAが19施設で行なわれており、EIAでのスクリーニング実施も可能である。従って、同一施設内で検査が完了出来るようにすべきであろう。

各試薬間で平均値の違いはかなり大きく、以前から標準物質の統一、ロット差の解消などの必要性が指摘されている。昭和60年度本研究班の入江、成瀬らの「TSH Standard に関する検討」により、市販のTSH抗原にはかなりの差があり、さらに同一メーカーでもロット差のあることが確認された。抗体や操作条件などの差異はあるにしても、まずはスタンダードを統一し、施設間の測定値のばらつきを小さくすることが必要である。

クレチン症スクリーニングでも記入ミスが問題となっている。昭和59、60、61年度(12月まで)の見逃しが、それぞれ13、2、5回であるのに対し、記入ミスは、6、8、

3回発生している。一般検体の結果処理の場合、どのように対処されているか問題である。

最近、既存のEIAよりも高感度なEIAやRIAを用いない高感度測定法（TR-FIAなど）が開発され、スクリーニングへの応用が検討されている。我々は、現在使用のRIAやEIAおよびDEL FIAを用いて、一般新生児検体のTSHを測定し分布を比較した。RIAではTSH 5 μ U/ml以下が78.0%、EIAでは92.1%、DEL FIAでは94.0%という分布であった。DEL FIAではTSH 5 μ U/ml以下に分布する割合が多く、血清の分布に近い形である。なお、今回比較したEIA法は、我々が数年前に確立したもので、最近開発されたマイクロプレート法によるEIAはさらに高感度であり、現在スクリーニングへの応用の研究が進められている。このような高感度測定法の開発は、クレチン症スクリーニングの正確さを追究する上で重要であり、今後さらに検討されねばならない。

II スクリーニング検査の不正確さを生ぜしめる要因の研究

最近アメリカ、ヨーロッパで使用中の採血ろ紙について、ロット差が大きいことが問題になった。また、血液スポットの中央と周辺では、アミノ酸および甲状腺ホルモンなどの含有量が20~60%の差があるといわれ、スクリーニング結果の誤差を生ぜしめる要因として問題となっている。現在日本で使用されているろ紙は、昭和41年に我々と東洋ろ紙研究所の協力で作られたものであるが、これらの問題について再度検討した。まずロット差については、我々が調査した範囲では、過去10年間に3度薄手のろ紙の混入があり、今後ロット差をなくすため品質管理基準をもうける必要があると考えている。

次に、血液スポットの中央と周辺物質含有量の差について、正確に分析した。アミノ酸については、HPLCによる定量を行なった結果、スポット内での差は問題にする必要のないことがわかった（第1表）。表は中央を100として周辺値を示した。この点、外国で問題になっている程のクロマト効果はないものと思われる。

TSHに関しては、上述のDEL FIA試薬によりTSH 15・20 μ U/mlの検体について中央と周辺の差を分析した。その結果、多少周辺部で高く出る傾向を認めた（第2表）。表は中央値に対する周辺値の%を示した。しかし、必ずしも中央が低く周辺が高いわけでもなく、今後スポットの仕方やヘマトクリットでどの様にTSH分布が変化するか検討する予定である。ただ、TSHについてもせいぜい10%程度の差であり、外国で問題となった様な数10%の差はなかった。今後、紙質の改良により、分析の差が少なく出来るか否かを検討する予定である。

第1表 アミノ酸の中央・周辺分布比 (%)

assay a.a.	1	2
Cit	100	98
Ala	101	102
Tyr	101	98
Met	100	102
Phe	102	104
Leu	102	101
His	101	99
Orn	100	98
Lys	106	98
Arg	115	98

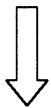
第2表 TSHの中央・周辺分布比 (%)

assay TSH	1	2	3	4
15 μ U/ml	116	100	102	122
20 μ U/ml	109	112	112	111



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



はじめに

現在、全国的に実施されている先天代謝異常症およびクレチン症スクリーニングの技術水準を知るために、外部標準検体を用いた精度管理を行なっている。先天代謝異常スクリーニングの精度管理は、昭和 52 年 11 月から開始し、クレチン症に関しては昭和 59 年 8 月から開始した。最近、南太平洋地域(ニュージーランド、オーストラリア)でも我が国の体制にならい、精度管理を始めた。昨年 11 月、テキサス州にて開催された新生児スクリーニング国際会議においても精度管理に関するワークショップが行なわれた。この席上で各国の精度管理についての論議がなされ、今後各国で精度管理を実施すると共に、スクリーニングの不正確さを生ぜしめる要因の研究、基準物質の標準化の検討が必要という結論がまとめられた。このため、世界的規模の精度管理に関するワークショップが昭和 62 年と 63 年に開催される予定である。