

## 新生児マス・スクリーニングの内部精度管理 —先天性甲状腺機能低下症と先天性副腎過形成症を中心として— (分担研究：マス・スクリーニングの精度管理に関する研究)

菊地由生子\*, 福士 勝\*, 荒井 修\*, 山口昭弘\*, 扇谷陽子\*, 三上 篤\*, 松本 勝\*\*

**要約：**新生児マス・スクリーニングにおける内部精度管理の実態を先天性甲状腺機能低下症と先天性副腎過形成症を中心に調査し、今後の対策について検討した。内部精度管理の実施状況や方法はスクリーニングセンター間で格差が大きく、マス・スクリーニングの検査精度を一定レベルに維持するには全国で共通して使用できる標準的な内部精度管理システムの確立が必要であり、その方法としていくつかの試案を作成した。

**見出し語：**内部精度管理, 新生児マス・スクリーニング, ELISA法

### 研究方法

わが国の先天性甲状腺機能低下症と先天性副腎過形成症の新生児マス・スクリーニングはELISA法で行われており、正確度をチェックするための外部精度管理システムは杏林大学の成瀬らにより確立され、日本公衆衛生協会をへて実施されている。しかし、精密度を管理するための各スクリーニングセンターにおける内部精度管理についてはその実施状況やその方法が明らかでなく、基準となるシステム確立が望まれる。

そこで、全国の49の先天性副腎過形成症スクリーニング実施施設へ内部精度管理に関するアンケート調査を行い、回答のあった43施設の実施状況およびその方法を分析

し、現在当所で実施している内部精度管理の指標とその方法をもとに、全国のスクリーニングセンターでで使用可能なシステムを検討した。

### 結果及び考察

#### 1) 全国のスクリーニングセンターの内部精度管理実施状況

表に示すように、43施設中40施設で内部精度管理を実施していると回答していた。しかし、その実施方法では全施設で試料として精度管理検体を用いていると回答しているが、その方法では30施設がX-R管理図によっているが、残りの10施設では回答が無く適切な管理が行われていない可能性がうかがわれた。X-R管理図以外の指標とし

\* 札幌市衛生研究所

\*\* 東京都予防医学協会

を検定したり、先天性甲状腺機能低下症のスクリーニングではサンドウィッチ法ELISAによりTSHを測定することから、最高濃度の標準検体の吸光度を100%として吸光度が75, 50, 25%に低下する濃度点を算出して変動を検定することにより測定間の変動を管理することができる。

#### b) 精度管理検体による管理

精度管理検体として用いられている3濃度（高・中・低）のX-R管理図を作成することにより、一般の臨床化学検査と同じ様に測定間の変動を管理することができる。

#### c) 新生児検体の測定値の分布

マス・スクリーニングでは1回の測定検体数が多く、ほとんどが正常検体であり、測定によって偏った検体が集中することがないことから、Hoffmanの基準値平均値法によりある基準値範囲内に入った測定値の平均値を測定毎に比較検定することにより測定間の変動を管理することができる。実際のマス・スクリーニングでは、17-OHPとTSHの新生児検体の測定値はいずれも97~99%は基準値内に入り、平均値と標準偏差はほとんど変化しないことから、そのまま使用してもほとんど問題なく測定間の変動を管理することが可能である。しかし、17-OHPは正規分布をとるが、TSHは対数正規分布となることから対数変換後の分布から平均値を算出して用いなければならない。この他に新生児検体の分布から得られる情報としてはノンパラメトリックな手法により得られるパーセンタイル値がある。特に25、50、75パーセンタイル値は異常低値検体や異常高値検体の影響を受けにくく、測定間での新生児検体の分布のトレ

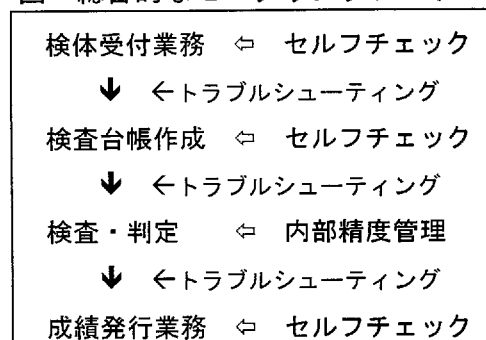
ンドやドリフトの傾向を早期に判定できる利点がある。特に1年間の検査件数が少なく、通常の測定が少数検体である施設では異常検体による平均値と標準偏差への影響が大きくなることからパーセンタイル法による管理が有効と思われる。なお以上の指標を用いて内部精度管理を行うにはある程度の大量データの取扱いと集積が必要であり、パソコン等によるコンピュータ化が必須である。

さらに、これらの方法が確立されると、ガスリー法からマイクロプレートを用いる酵素法に変更されつつある先天性代謝異常症のスクリーニングの内部精度管理への応用も可能である。

#### 3) 総合的な内部精度管理システム

2) で述べた内部精度管理は測定だけにかかわるものであった。しかし、スクリーニング全体でみると成瀬らの外部精度管理でも指摘されているように検体受付や成績発行等の事務処理や検体取扱い等によるミスをいかに低減するかも大きな問題であり、総合的なモニタリングシステムを確立しておくことが重要であり、図に示すような各ステップでのセルフチェックと精度管理を実行しなければならない。

図 総合的なモニタリングシステム



そのためには事務処理と検査の過程で、問題があった時にそれに対処するための問題解決マニュアル (Trouble shooting manual)

ては、1回のアッセイで多数検体が測定されるマス・スクリーニングの特性を生かした新生児検体の分布の変動を管理しているのは21施設しかなかった。さらに、ELISA法の特性を応用した検量線の吸光度の変動を管理しているのは3施設と非常に少なく、ELISA法によるマス・スクリーニングで得られる情報があまり利用されておらず、適切な内部精度管理が行われているとは言い難かった。これらのアンケートの結果から、全国的に統一され、かつすべての施設で利用できる内部精度管理システムの確立が必要であると考えられた。

表 スクリーニングセンターの  
内部精度管理実施状況

実施の有無	
実施している	: 40
実施していない	: 3
実施方法	
精度管理検体	
X-R管理図	: 30
回答なし	: 10
新生児検体の分布	
平均値, 標準偏差	: 20
平均値, 標準偏差, パーセントイル値	: 1
回答なし	: 19
検量線の変動	
検量線の吸光度	: 3
回答なし	: 37

## 2) 内部精度管理の指標と方法

内部精度管理においては測定内と測定間の両者の変動の管理が必要である。そこで、先天性甲状腺機能低下症及び先天性副腎過形成症のELISA法によるマス・スクリーニングにおける測定条件を、検量線用の標準検体、精度管理検体（高・中・低の3濃度）及び再採血検体はそれぞれ二重測定、

初回採血新生児検体はシングル測定とした場合の内部精度管理は、a) 検量線、b) 精度管理検体等の2重測定検体、c) 新生児検体から得られるデータを用いて、下記の方法により実施できる。

### ①測定内変動の管理

#### a) 検量線の吸光度による管理

各標準値における吸光度がどの程度検量線の回帰式に適合しているかを検定する。この場合、使用する回帰式を常に一定にしておき、回帰式からの実測値のバラツキ（残差）を求めて、その測定の再現性を検定する。

#### b) 精度管理検体等の二重測定検体の吸光度による管理

二重測定検体の吸光度の差が一定値以下であるかを検定する。測定の再現性が良い程、2重測定の差は小さくなる。

#### c) 新生児検体の吸光度による管理

初回採血新生児検体の吸光度の分布より得られる平均値と標準偏差から変動係数を算出し、一定の値以下であること検定する。また、1回の測定で2枚以上のマイクロプレートを使用する施設では各マイクロプレート毎に初回採血新生児検体の吸光度の平均値と標準偏差を検定することによりマイクロプレート間の再現性も管理できる。

### ②測定間変動の管理

#### a) 検量線による管理

検量線の各標準値の吸光度を前回までの測定における吸光度と比較し再現性を検定する。さらに、先天性副腎過形成症のスクリーニングでは競合法ELISAにより17-OHPを測定していることから、0濃度での吸光度が25, 50, 75%に低下する濃度点(ED<sub>25</sub>, ED<sub>50</sub>, ED<sub>75</sub>)を算出してこの変動

が必要である。つまり2)の内部精度管理においても、問題が発生した時これを的確に、かつ迅速に処理しうるシステムがなければ真の精度管理が実施されているとはいえない。

従って、各スクリーニングセンターではルーチン業務についての事務処理マニュアルと検査業務マニュアルおよびセルフチェックリストを整備し、担当者の長期間の休暇や人事異動等による精度の低下や慣れかるくるミスをできるだけ少なくするように努めなければならない。

## 文献

- 1) 上芝 元, 他: 新生児マス・スクリーニングの精度管理, 厚生省心身障害研究「マス・スクリーニングシステムの評価方法に関する研究」平成4年度報告書, p208-211, 1993.
- 2) 菊地由生子, 他: 先天性副腎過形成症マス・スクリーニングの精度管理に関する基礎的検討, 厚生省心身障害研究「マス・スクリーニングシステムの評価方法に関する研究」平成4年度報告書, p227-231, 1993.
- 3) 佐藤誠也: ラジオイムノアッセイの精度管理とその実際, 臨床病理, 28: 313-322, 1980.
- 4) 市原清志: イムノアッセイの精度管理, 臨床病理, 31: 98-107, 1983.
- 5) Hoffman R.G. et al: Distribution of patients' test values and applicability of "Average of normals" methods of quality control. Am. J.Clin. Path., 43:134-141, 1965.



## 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



要約:新生児マス・スクリーニングにおける内部精度管理の実態を先天性甲状腺機能低下症と先天性副腎過形成症を中心に調査し、今後の対策について検討した。内部精度管理の実施状況や方法はスクリーニングセンター間で格差が大きく、マス・スクリーニングの検査精度を一定レベルに維持するには全国で共通して使用できる標準的な内部精度管理システムの確立が必要であり、その方法としていくつかの試案を作成した。