

分担研究報告書

スクリーニングの継続的精度管理のあり方に関する研究

分担研究者：松浦信夫

研究協力者：成瀬 浩、福士 勝、安田敏行、税所純敬
梅橋豊蔵、藤本昭栄、芦田信之、山上祐次

【研究目的】

先天性代謝異常の新生児マススクリーニングが開始されてから早くも20年が過ぎ、昨年は20周年記念事業が執り行われた。先天性代謝異常に次いで、クレチン症、先天性副腎過形成症、次いで神経芽細胞腫が新たに加わり現在に至っている。本研究は現在施行されているマススクリーニングの内、先天性代謝異常症、先天性甲状腺機能低下症（以下クレチン症）、先天性副腎過形成症の精度管理に関するあり方を研究するものである。精度管理を、1)検体処理から測定・判定までの品質管理Quality control(QC)と、2)適切なカットオフ値の設定、精検・治療開始、患者追跡、検査施設へのフィードバック、その結果に基づくスクリーニング成績の評価、すなわち全体の精度管理（精度保証）Quality assurance(QA)に分けて検討してきた。マススクリーニング学会・技術者部会で精度管理委員会が結成され、その委員の方に班員として加わってもらい研究が行われた。昨年度から先天性代謝異常が新たに加わり、この方面の技術者部会の委員を研究協力者に加え、実際の精度管理について検討した。今年度は厚生省の許可を得て、まだ問題の残っている神経芽細胞腫を再度加えて検討した。

研究組織として、退職などの関係で2人の班員が交代した。この研究の目的は前年度までと同様、内部・外部精度管理のあり方を研究し、より正確なスクリーニングを実施することにある。

昨年までの主な研究成果は以下の通りであった。

1.クレチン症、先天性副腎過形成症の外部精度管理：厚生省の委託を受けた東京総合医学研究所で行ってきた。神経芽細胞腫については、昨年は検討されなかった。

2.クレチン症、先天性副腎過形成症の内部精度管理：全国における内部精度管理の実施状況、方法の実態調査を行い、これに基づき、内部精度管理の基本的なマニュアル試案が作成された。神経芽細胞腫については、昨年は検討されなかった。

3.クレチン症、先天性副腎過形成症の新しい診断治療指針（案）が作成された。今後、マススクリーニング学会・システム検討委員会、日本小児内分泌学会・マススクリーニング委員会と連携を取りながら、その手引き書として平成10年に発行される運びとなっている。

【研究方法】

1.外部精度管理

a.クレチン症、先天性副腎過形成症、先天性代謝異常症：杏林大学・東京総合医学研究所が厚生省より委託を受け検討を行ってきた。本年も外部標準検体を3-4ヵ月毎に検査機関に発送し、正確度テスト、軽度異常検体のみ逃しまたは記入の誤りなどを検討した。本年度はTSH、 17α -OHP、代謝異常症、神経芽細胞腫による検討を行った。また、TSHの標準品として、遺伝子工学に基づき新しい合成TSHの有用性についても検討した。

2.内部精度管理

a.先天性代謝異常症（フェニールケトン尿症、ホモシスチン尿症、メープルシロップ尿症）の内部精度管理。

本症スクリーニングは従来から行われているガスリー法の他に酵素法に基づくELISA法が新たに導入されてきている。代謝異常症の内部精度管理マニュアルを作成するために実施した全国の実態調査をもとに手引き案の作成を試みた。

b.ガラクトース血症の内部精度管理

ボイトラー法は Gal-1-Phosphate uridyltransferase(UT)欠損によるガラクトース血症I型のスクリーニング法として簡便、迅速で優れた方法である。しかし、肉眼による主観的な定性検査であり、また酵素活性が経日的に劣化する欠点がある。これを改良し、蛍光マイクロプレートによる、半定量化の試みが行われた。

c.クレチン症、先天性副腎過形成症の内部精度管理

昨年作成された内部精度管理マニュアルが遵守されているかの検証が行われた。

3.マススクリーニング全体の制度管理

新しい診断治療指針（案）が作成されが、これを土台にしたクレチン症、先天性副腎過形成症、先天代謝異常症手引き書が作成される。

4. 精度管理のためのネットワークシステムの構築

通信機器の発達により、ネットワークを用いた精度管理について検討した。

【研究成果】

1. 外部精度管理

a. 先天性代謝異常症、クレチン症、先天性副腎過形成症（成瀬）

1) 外部標準検体の測定：平成8年度は4回の外部標準検体を発送し、正確度テストを行った。特に本年度は先天性代謝異常症のスクリーニングの一部に酵素法が取り入れられてきたことから、従来のロイシンに加え、イソロイシン、バリンの分枝アミノ酸を加えた異常検体を作成した。代謝異常症、TSH、 17α -OHP、では見逃しがなく、この検査を開始したときに比べると著しい改善が見られていた。しかし、測定から報告まで15日を要した1施設が有り、更に十分な管理が必要である。

2) 内部標準検体の作成：平成8年度から東京総合医学研究所において、学会から要請のあった先天性代謝異常症スクリーニング用の全国共通の内部精度管理検体を作成し、各検査施設に配分された。この標準検体の利用状況については内部精度管理の項で述べる。

3) TSH標準品の検討：クレチン症スクリーニングにおいて、試薬キット間に差があり、その原因がTSHの標準品の差によることが明らかになっていた。遺伝子工学の手法により得られた、Genzyme社製(Lot.D50120, M21831, M22269))TSHが標準品としてELISA法に利用可能か検討した。NIH-TSHに近い反応曲線が得られたが、ロット間に30%近い差があり、この違いはTSHの特異活性の違いによる事が明らかになった。

b. 神経芽細胞腫の外部精度管理（福土）

健常児のプール尿と標準物質を用いてカットオフ値付近の4種類の生尿及び濾紙尿を作成し、検査施設に配布した。年一回、過去5年間全国サーベイを行ったが、その平均参加率は87%であった。変動係数は5-10%の範囲に分布していた。

2. 内部精度管理

a. クレチン症、先天性副腎過形成症の内部精度管理

昨年作成された、内部精度管理マニュアルの妥当性について種々の面から検討された。

1) 濾紙FT4測定の有用性の検討（山上）

TSH、FT4同時測定によるスクリーニングは神奈川県、札幌市において行われている。TBGに影響されない濾紙血FT4の測定法の検討を行った。現在わが国において使用されている、FT4測定キットの相関を検討し、TBGに影響されない方法として、試薬緩衝液濃度を変更することで解決されると結論した。中枢性クレチン症の発

見のために、全国的に普及することが必要であることを強調した。

2)クレチン症精検時における超音波検査の有用性 (安田)

クレチン症の病型を早期に診断することは有用である。しかし、新生時・乳児期に放射性ヨードの使用には批判があり、現在は行われていない。甲状腺の有無における、左右総頸動脈の間隔を測定した。正常時ではこの幅が19-23mmであるのに対し、無甲状腺、異所性甲状腺で、甲状腺が無い場合のそれは15-18mmであった。少なくとも、甲状腺が正常位置にあるかどうかの検査法として、安全で、治療方針を決める上からも有用と考えられる。

3)スクリーニング検査前の精度管理 (梅橋)

スクリーニング開始20年目を迎えた現在、血液濾紙検体採取など「検査前の精度管理-検体管理」について検討された。採血現場における採血日齢は4日目17.5%、5日目64%、6日目11.1%で、95%は生後4-6日目で採血されていることが明らかになった。現行の採血日齢勧告の5-7日目より、1日早い日に採血が行われていた。今後欧米のように、また医療費の関係で分娩後の退院が早くなる可能性が考えられる。それに伴う新たな対応策が必要になると思われる。

4)スクリーニングの再採血、精検システムの検討 (税所)

精密検査の連絡、再採血の連絡方は、特に救急な対応が必要な先天性副腎過形成症スクリーニングでは大切である。採血機関における対応についてアンケート調査を行った。採血日は梅橋の調査と同じく4、5日目が圧倒的に多かった。採血日が休日、週末にかかるときには、休日後に採血し、結果的に何日分をまとめて送付する結果になっていた。再採血の連絡も電話で翌日にするのが大半であった。先天性副腎過形成の可能性が強く、直ちに精検連絡を依頼された施設では、61%は直ちに連絡をとっていたが、30%近くの施設は2-3日以内の受診の指示が行われていた。精検、治療開始の遅れる可能性があり、今後再教育が必要と考えられた。

b.先天性代謝異常症の内部精度管理

1)先天性代謝異常症スクリーニングの内部精度管理の効果的実施のための手引き(案)の作成 (松浦)

新生児スクリーニングの内部精度管理は平成7年度に菊地らにより作成された「新生児スクリーニング実施機関における精度管理指針」に則って行われている。昨年は代謝異常症スクリーニングの内部精度管理検体の使用実態調査を行った。これに従来の資料を集積して、先天性代謝異常症スクリーニングにおける「内部制度管理の効果的実施の手引き(案)」が作成された。この手引きの要点はガスリー法やペイゲン法における内部精度管理とその記録の方法を示したもので、1)内部精度管理検体と内部精度管理台帳が必要であり、それぞれの具体的使用方法と注意点、2)ガスリープレート(生データ)の記録保存法をまとめたものである。最近一部の施設で先天性代謝異常症スクリーニングに酵素法が導入されている。

この場合はELISA法で実施されていると同様な統計的精度管理を用いる事が出来る。

2)Beutler法における蛍光定量法(改良ポイトラー法)の検討と実施(藤本)

ポイトラー法は Gal-1-Phosphate uridyltransferase(UT)欠損によるガラクトース血症 I 型のスクリーニング法として簡便、迅速で優れた方法である。しかし、肉眼による主観的な定性検査であり、また酵素活性が経日的に劣化する欠点がある。これを改良し、蛍光マイクロプレートによる、半定量化(改良ポイトラー法)の試みが行われた。今年度は更に基礎的検討に加え、実際にマススクリーニングに用いて検討した。23,957人のスクリーニングを行い、確認検査率3.6%、再採血率0.7%、要精検率0.087%(21人)、平均所要日数 3.0 ± 1.8 日、と満足のいく結果であった。活性はヘモグロビンで補正する事でより正確になる事が明らかになった。

3.マススクリーニング全体の制度管理

新生児マススクリーニング対象疾患の手引き書が黒田班が中心になって作成され、平成10年度の発行を目指して最後の調整が行われている。

4.ネットワークによる外部精度管理(芦田)

一昨年から通信ネットワークを用いた外部精度管理を中心に検討してきた。この数年、情報インフラ整備が飛躍的に進歩した。そこで、学会運営も含めた公開可能な情報交換のためのインターネット利用と外部精度管理を中心とした会員のみ参加できる技術情報交換のためのイントラネット構築について検討した。

【考案】

今年この研究班に与えられたリサーチクエストは以下の通りである。

リサーチクエスト

①内部精度管理マニュアルの作成

平成7年にELISAを中心とした内部精度管理指針が作成された。今回は新たに先天性代謝異常症異常症の内部精度管理マニュアル作成を目標に研究が進められた。

先天性代謝異常症のスクリーニングは従来から行われているガスリー法と酵素法に基づくELISA法の2本建てで行われている。ガスリー法は生物学的測定法でプレートの作成など熟練した技術が必要であり、半定量法の色彩が強い。内部精度管理の面からもより客観的なマニュアルの作成が試みられた。今回「内部制度管理の効果的実施の手引き(案)」が作成された。その骨子は内部標準検体の利用法と内部精度管理台帳の作成が基本となっている。各々の具体的使用方法と注意点が示されている。また、カスリープレート(生データ)の記録保存方法もまとめられた。米国において、新生児スクリーニングにおける見逃し例の医療裁判の事例から、スクリーニングの結果の完全な証拠として保存することが重要視されている。酵素法による先天性代謝異常症の内部精度管理はELISA法が基本であるの

で、平成7年に作成された精度管理指針に準じて行われる。

神経芽細胞腫スクリーニングも内部、外部精度管理が軌道に乗ってきたところで、今年から再度研究の対象に加えて検討した。現在神経芽細胞腫スクリーニングの全体の見直しが検討されてきているところである。しかし、外部精度管理を含めた測定法の精度管理は必要である。検査施設が他のマススクリーニング検査施設に比較して2倍近くあり、濾紙尿と生尿の使用、HPLCの機器の違いなど、基本的な点で問題が多い。外部精度管理検体の回収率は当初に比較すると改善されては来ているが、まだ87%止まりであり、全く反応を示さない施設があるのも問題である。また、外部精度管理の検体送付も一部の研究者の努力で行われているのが現状で、今後公的施設での実施が望まれる。

コンピュータネットワークを利用した外部精度管理、スクリーニング全体の管理が重要になってくると思われる。安全性の確立を含め、今後更に研究が進められるべき分野と考える。

平成10年度から、心身障害研究は廃止され新しい厚生科学研究に移管し、公募制になる。国家事業として高い実績と評価が得られている、新生児マススクリーニング事業の継続のために、研究班が継続されることを希望して止まない。



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



【考案】

今年この研究班に与えられたリサーチクエストは以下の通りである。

リサーチクエスト

内部精度管理マニュアルの作成

平成7年にELISAを中心とした内部精度管理指針が作成された。今回は新たに先天性代謝異常症異常症の内部精度管理マニュアル作成を目標に研究が進められた。

先天性代謝異常症のスクリーニングは従来から行われているガスリー法と酵素法に基づくELISA法の2本建てで行われている。ガスリー法は生物学的測定法でプレートの作成など熟練した技術が必要であり、半定量法の色相が強い。内部精度管理の面からもより客観的なマニュアルの作成が試みられた。今回「内部制度管理の効果的実施の手引き(案)」が作成された。その骨子は内部標準検体の利用法と内部精度管理台帳の作成が基本となっている。各々の具体的使用方法と注意点が示されている。また、カスリープレート(生データ)の記録保存方法もまとめられた。米国において、新生児スクリーニングにおける見逃し例の医療裁判の事例から、スクリーニングの結果の完全な証拠として保存することが重要視されている。酵素法による先天性代謝異常症の内部精度管理はELISA法が基本であるので、平成7年に作成された精度管理指針に準じて行われる。

神経芽細胞腫スクリーニングも内部、外部精度管理が軌道に乗ってきたところで、今年から再度研究の対象に加えて検討した。現在神経芽細胞腫スクリーニングの全体の見直しが検討されてきているところである。しかし、外部精度管理を含めた測定法の精度管理は必要である。検査施設が他のマススクリーニング検査施設に比較して2倍近くあり、濾紙尿と生尿の使用、HPLCの機器の違いなど、基本的な点で問題が多い。外部精度管理検体の回収率は当初に比較すると改善されては来ているが、まだ87%止まりであり、全く反応を示さない施設があるのも問題である。また、外部精度管理の検体送付も一部の研究者の努力で行われているのが現状で、今後公的施設での実施が望まれる。

コンピュータネットワークを利用した外部精度管理、スクリーニング全体の管理が重要になってくると思われる。安全性の確立を含め、今後更に研究が進められるべき分野と考える。

平成10年度から、心身障害研究は廃止され新しい厚生科学研究に移管し、公募制になる。国家事業として高い実績と評価が得られている、新生児マススクリーニング事業の継続のために、研究班が継続されることを希望して止まない。