

神経芽細胞腫スクリーニングにおける外部精度管理
(分担研究:効果的なマススクリーニングの施策に関する研究)

花井潤師¹、福士 勝¹、野村由加利¹、藤田晃三¹、穴沢昭²
児玉京子³、沼田公介⁴、澤田淳⁵、松浦信夫⁶、

要約: 神経芽細胞腫スクリーニングにおける検査精度の維持・向上および施設間差の解消を目的として、1993年から、厚生省心身障害研究班が中心となり、本症スクリーニングの精度管理の実施に関する検討を行った。内部精度管理に関しては、「内部精度管理実施ガイドライン」を作成し、同一のコントロール尿を用いた統計的内部精度管理の標準化を行った。また、HPLCメンテナンスマニュアルの作成し、機器の保守点検の標準化を行った。外部精度管理に関しては、毎年1回、同一コントロール尿による全国サーベイを行い、過去5年間の全国サーベイ参加率は平均で87%であった。また、「神経芽細胞腫スクリーニングデータベース」を作成し、スクリーニング方法、結果等の情報の有効利用を図った。その結果、各施設での内部精度管理の充実が図られているものの、補正值の正確さおよびカットオフ値の適正さについて問題が認められ、今後、スクリーニング精度の向上を図っていく上から、公的機関による継続した外部精度管理の実施が必要であると考えられる。

見出し語: 神経芽細胞腫、マススクリーニング、外部精度管理

研究目的

神経芽細胞腫スクリーニングにおける検査精度の維持・向上および施設間差の解消を目的として、1993年から、厚生省心身障害研究班が中心となり、本症スクリーニングにおける精度管理に関する検討を開始した。今回、今年度実施した全国サーベイの結果および過去5年間の成績から、本症スクリーニングの現状と今後の精度管理のあり方について考察した。

研究方法

全国サーベイの対象はスクリーニング実施68施設すべてとした。コントロール尿(以下Cont)として、生後1歳前後の健常児数名のプール尿と標準物質を用いて、カットオフ値付近の値に調製した生尿4種とした。また、ろ紙尿(No. 327, 10 x 6 cm)を送付し、ろ紙尿施設では配布したろ紙を用いてろ紙尿を作成した。

各施設では、原則として、スクリーニングで使用している形態(ろ紙尿または生尿)のContを用い、vanillylmandelic acid (VMA), homovanillic acid (HVA) のクレアチニン(CRE)補正值を求め、自施設のカットオフ値で判定した。また、生尿については原則としてすべての施設で測定することとした。

結果

1. これまでの精度管理の取り組み

① 内部精度管理: 「内部精度管理実施ガイドライン」を作成し¹⁾、X-R管理図を用いた統計的内部精度管理方法を標準化した。この際、乳児尿を用いたコントロール尿を検討し、現在、「神経芽細胞腫検査用尿コントロール1, 2」として、日本BIORAD社から市販されている。さらに、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)の保守点検を標準化するため、「HPLCメンテナンスマ

¹札幌市衛生研究所
⁴大阪血清微生物研究所

²東京都予防医学協会,
⁵京都府立医科大学小児科

³名古屋市衛生研究所
⁶北里大学医学部小児科

ニユアル」を作成した²⁾。

② 外部精度管理：毎年1回の同一Contによる全国サーベを行い、正確度・精密度の調査と施設間差解消への助言を行ってきた。また、「神経芽細胞腫スクリーニングデータベース」を作成し、スクリーニング結果、方法に関する情報の共有化を図った。

2. 全国サーベイ結果

平成8年度の全国サーベイでは、補正値の正確さとともにカットオフ値の適正さの調査が主な目的であったが、スクリーニング実施68施設中、62施設(91%)から回答があった。

① 補正値：結果報告施設数はろ紙尿で45、生尿で56施設であった。補正値の変動係数は、ろ紙尿でVMA: 10.4~12.3%, HVA: 12.1~16.3%、生尿でVMA: 5.9~7.7%, HVA: 8.2~12.0%であった(表1)。

② カットオフ値：測定値とカットオフ値との関連では、ろ紙尿施設では、陽性と判定すべきCont 2のVMAおよび陰性と判定すべきCont 4のVMA, HVAで異なった判定となる施設があった。また、生尿施設では、陽性とすべきCont 1, Cont 3のVMAおよび陰性とすべきCont 4のVMA, HVAで異なった判定をした施設があった(表2)。

3. これまでの外部精度管理結果

① 変動係数：これまで4回の正確度調査について、生尿濃度の変動係数を比較すると、VMA: 5.7~10.2%, HVA: 5.9~10.0%, CRE: 4.2~7.5%であり、全体として5~10%の範囲に収まっていた(図1)。

② Standard Deviation Index (SDI)：各施設の結果の集計、フィードバックはSDIにより数値化して行ってきたが、過去4回の生尿濃度について、各年ごとのSDIの絶対値から、施設ごとの平均SDIを求めた。その結果、4回の平均SDIが2.0以上の施設は、VMAで2施設、HVA, CREで1施設であった。また、VMAとHVAがともに2.0以上の施設が1施設、1.5以上が2施設、VMA, HVA, CREがともに1以上の施設が7施設、1.3以上が1施設であった(図2)。なお、1度もサーベに参加しなかった施設が2カ所あった。

4. 今後の外部精度管理のあり方

これまで行った外部精度管理をふまえ、今後の外部精度管理の方法について検討した。

① 回数：年間最低1回

表1. 集計結果

ろ紙尿 (補正値) (単位: $\mu\text{g}/\text{mg cre}$)

	VMA				HVA			
	Cont 1	Cont 2	Cont 3	Cont 4	Cont 1	Cont 2	Cont 3	Cont 4
mean	16.6	19.4	16.3	13.4	27.2	19.6	30.0	21.9
SD	2.04	2.02	1.81	1.51	4.45	2.40	3.69	2.64
CV	12.3%	10.4%	11.1%	11.3%	16.3%	12.2%	12.3%	12.1%
N	45	45	45	45	45	45	45	45
min	11.9	14.7	12.0	10.0	18.7	15.2	22.5	16.8
max	21.4	25.2	20.6	16.8	39.2	24.9	38.9	27.9

(M \pm 3SD棄却処理後)

生尿 (補正値) (単位: $\mu\text{g}/\text{mg cre}$)

	VMA				HVA			
	Cont 1	Cont 2	Cont 3	Cont 4	Cont 1	Cont 2	Cont 3	Cont 4
mean	19.5	22.0	18.5	15.3	30.3	21.1	32.1	23.6
SD	1.15	1.69	1.33	1.02	3.62	1.92	2.64	2.10
CV	5.9%	7.7%	7.2%	6.7%	12.0%	9.1%	8.2%	8.9%
N	54	56	55	55	56	55	54	55
min	16.7	19.0	14.6	12.6	23.1	16.6	25.4	19.4
max	21.9	26.7	21.1	17.6	41.1	26.4	40.9	29.2

(M \pm 3SD棄却処理後)

表2. 測定値とカットオフ値の関係

ろ紙尿 (ろ紙尿施設38の集計)

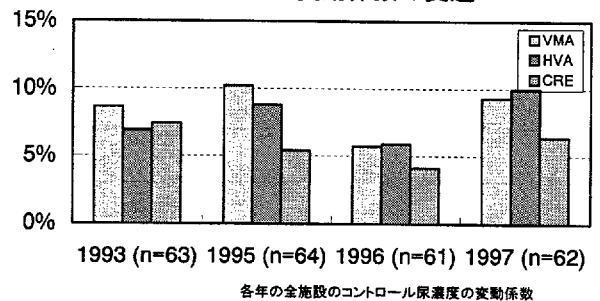
		Cont 1	Cont 2	Cont 3	Cont 4
VMA	-	11	1	13	33
	+	27	37	25	5
HVA	-	24	38	6	37
	+	14	0	32	1
両方	-	10	1	5	33
	+	13	0	24	1

生尿 (生尿施設22の集計)

		Cont 1	Cont 2	Cont 3	Cont 4
VMA	-	5	0	6	19
	+	17	22	16	3
HVA	-	14	22	12	21
	+	8	0	10	1
両方	-	4	0	4	19
	+	7	0	8	1

-: カットオフ値未満, +: カットオフ値以上

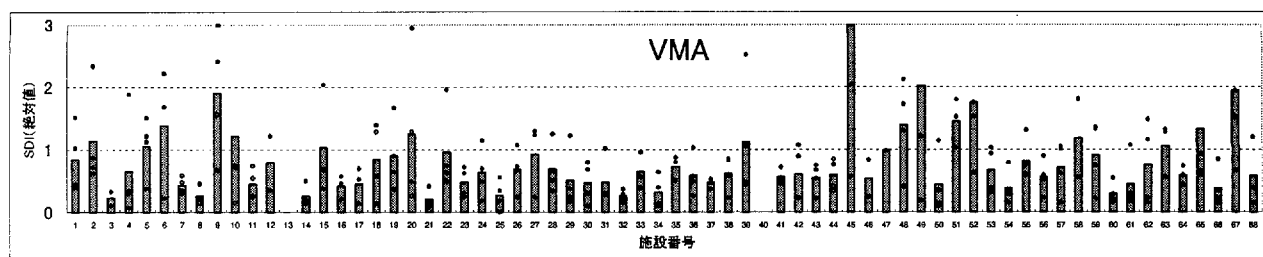
図1. 変動係数の変遷



② コントロール尿：3~4種類

生尿：乳児のプール尿もしくは神経芽細胞腫スクリーニング用コントロール尿(日本 BIORAD 社)をもとに標準物質(VMA, HVA, クレアチニン)を添加し、カットオ

図2. 各施設の全国サーベイの平均SDI



○: 各年のすべてのコントロール尿の濃度SDIの絶対値の平均

フ値付近の値に調整する。

ろ紙尿: 東洋ろ紙 No. 327 を配布し、上記生尿を用いて各施設で作成する。

③ 測定結果: VMA, HVA 補正值とともに、生尿の濃度についても報告する。

④ 結果のフィードバック: 全国平均からのばらつきの度合いを SDI により数値化する。

考察

神経芽細胞腫スクリーニングは、検査実施施設数が 68 と多く、年間の検体数が 1 万件に満たない施設が 20 施設以上ある。また、検体については、全体の 3 分の 2 がろ紙尿、3 分の 1 が生尿であるが、ろ紙の統一化により、ろ紙使用施設の 70% が No.327 を使用している。さらに、HPLC 検査法についても、検体の種類を問わず、種々の機器、条件で行われているのが現状である。しかしながら、全国一律に行われているマス・スクリーニングである以上、他の新生児スクリーニングと同様に、スクリーニング精度の施設間差をなくし、全国同じレベルのサービスが受けられるよう検査精度の維持・向上に努める必要がある。

このため、1993 年から厚生省心身障害研究班が中心となり、本症スクリーニングにおける精度管理に関する検討を行ってきた。これまで、各施設の内部精度管理の充実により、測定値の正確度および精密度の向上が図られてきているものの、今年度行った全国サーベイにより、スクリーニング精度に直接影響を及ぼす補正值の正確さおよびカットオフ値の適正さに関して、一部の施設で問題が認められた。これまでの全国サーベイの結果から、測定値の施設間差の最も大きな原因が使用している標準液の濃度のばらつきであるが、今回の結果からも、そのばらつきの多くが標準液に起因していると予想され、より一層の内部精度管理の充実が望まれるところである。

本症スクリーニングでは、尿中 VMA, HVA は CRE 補正值としてあらわすために、VMA, HVA とともに、CRE の測定精度を同等に保つ必要がある。このことは、これまで行ってきた外部精度管理での濃度および補正值、両者の調査により、その実態が明らかとなったもので、CRE のばらつきが VMA, HVA 値のばらつきを一層増幅させ、全国サーベイで問題が認められたときの原因の特定をより複雑にしている。したがって、今後の外部精度管理においても、VMA, HVA, CRE の測定値の正確度とともに、補正值とカットオフ値との関連の適正さを調査できる方法が必要であると考え。

現在、本症スクリーニングにおいては、公的機関による外部精度管理が実施されていないが、全国同一レベルのスクリーニング精度を維持する上からも、継続した全国サーベイの実施が必要と考える。さらに、結果のフィードバックとともに、技術的問題への適切な助言、指導システムの整備および日本マススクリーニング学会技術者部会等の研修会への積極的参加をはかっていく必要があると考える。

また、測定法の統一化に関しては、近年、汎用 HPLC を組み合わせて VMA, HVA と CRE を同時に測定するシステムが各社から市販されてきたが、同一溶出液または希釈液から、1 回のサンプリングで HPLC に導入するため、Jaffe 法により行っていた CRE 測定に比べ、そのばらつきはかなり軽減されることが予想され、今後、本症スクリーニング検査の標準法として採用すべきものと考え。

文献

- 1 澤田 淳、他: 神経芽細胞腫スクリーニングの内部精度管理—ガイドライン作成—. 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 5 年度研究報告書. 213-215, 1994.
- 2 恩賜財団母子愛育会編: 神経芽細胞腫スクリーニング精度管理. 68-122, 1994.



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:神経芽細胞腫スクリーニングにおける検査精度の維持・向上および施設間差の解消を目的として、1993年から、厚生省心身障害研究班が中心となり、本症スクリーニングの精度管理の実施に関する検討を行った。内部精度管理に関しては、「内部精度管理実施ガイドライン」を作成し、同一のコントロール尿を用いた統計的内部精度管理の標準化を行った。また、HPLCメンテナンスマニュアルの作成し、機器の保守点検の標準化を行った。外部精度管理に関しては、毎年1回、一コントロール尿による全国サーベイを行い、過去5年間の全国サーベイ参加率は平均で87%であった。また、「神経芽細胞腫スクリーニングデータベース」を作成し、スクリーニング方法、結果等の情報の有効利用を図った。その結果、各施設での内部精度管理の充実が図られているものの、補正值の正確さおよびカットオフ値の適正さについて問題が認められ、今後、スクリーニング精度の向上を図っていく上から、公的機関による継続した外部精度管理の実施が必要であると考え。