

新生児スクリーニング用物質の品質管理

(分担研究：現行のマススクリーニングシステムの問題に関する研究)

成瀬 浩¹⁾、渡辺倫子¹⁾、鈴木恵美子¹⁾、五十嵐優子¹⁾

阿部朋子¹⁾、川鍋則子¹⁾、橋本延代¹⁾、入江 実²⁾、宮地幸隆²⁾、上芝 元²⁾

【要約】 現在、世界各国で、新生児スクリーニングの精度管理が盛んであるが、スクリーニング用試薬の品質の不安定さが、正確さの管理を行う時の一つの障害となっている。わが国では、幸い関係者の協力により、スクリーニング用試薬の品質管理が可能となり、重要な情報が得られている。TSH測定用試薬は、かなり品質が安定してきたが、まだ複数の会社の製品で、時に標準血液濾紙のロット変動が10%を越すことがあり、その為に再検査数の変動が起こっていた。17-OHP測定試薬は、まだ標準血液濾紙及び試薬自体のロット変動が目立つことが多く、時に使用者からの苦情が寄せられることもある。これらの状況から、外部精度管理検体を用いた、全国的規模の品質管理の実施の必要性が主張されている。採血用濾紙については、目立つロット変動はなくなって来ているが、スクリーニングにとって極めて重要なものなので、変動の許容幅がどの程度かなどの研究が必要である。

見出し語：品質管理、ロット差、TSH測定用試薬、17-OHP測定用試薬、標準血液濾紙

【目的】スクリーニングに使用する物質の品質を一定の基準に保つことは、正確な検査をする上で重要であり、そのため新生児スクリーニング精度管理の一環として品質管理が実施されている(表1)。表中の1、2については以前から行われている。採血用濾紙については、1988年に作製されたロットから、TSH及び17-OHP測定用試薬については、1990年10月から各社の協力のもとに全ロットを対象に品質管理を開始した。

表1 スクリーニングに使用する物質の品質管理

1. アミノ酸及びガラクトース
標準血液濾紙
2. ベイゲン-ファージ吉田法試薬
3. 採血用濾紙
4. TSH測定用試薬キット及び
標準血液濾紙
5. 17-OHP測定用試薬キット及び
標準血液濾紙

1) 杏林大学小児科、東京総合医学研究所 2) 東邦大学第一内科

【方法と結果】品質管理の概要は、昭和63年度及び平成2年度の厚生省研究班報告書に記載したが、今回は開始より現在まで行ったTSHは4社で40ロット、17-OHPは3社で31ロットの測定用試薬、さらに採血用濾紙は4ロットの品質管理の結果について報告する。

I. TSH及び17-OHP測定用試薬の品質管理

(1) 標準物質の品質管理

① TSH測定用の標準物質

現在、市場に存在する標準血液濾紙(以下旧ロット)を基準にし、新ロットの各濃度を

表2 旧ロット標準血液濾紙で新ロットを測定した時の値の変動 TSH

A社	表示値 TSH μ U/ml	0.5	2.5	5	10	20	40	80
	変動率Lot1	108	85	91	97	97	88	91
	(%) Lot2	108	101	104	99	95	99	94
	Lot3	78	97	99	101	96	104	104
	Lot4	102	94	106	99	102	105	99
	Lot5	114	92	92	93	95	102	99

B社	表示値 TSH μ U/ml	1.1	3.3	11	33	100
	変動率(%)	-	-	113	111	117

E社	表示値 TSH μ U/ml	0.5	2.5	5	10	20	40	80
	変動率Lot1	112	95	101	105	104	98	100
	(%) Lot2	96	102	103	106	105	106	101
	Lot3	86	94	93	94	93	87	97
	Lot4	104	92	90	98	95	98	97
	Lot5	148	95	103	96	99	100	103
	Lot6	114	102	100	111	107	107	110
	Lot7	106	89	91	94	96	92	97
	Lot8	118	100	109	118	115	112	117
	Lot9	98	105	109	104	107	105	99

G社	表示値 TSH μ U/ml	0	2.5	5	10	20	40	80
	変動率(%)	-	115	117	118	126	122	121

測定した時の変動率を示した(表2)。この変動率は、100%に近いことが望ましく、特にカットオフ値前後の濃度の動向が重要である。A社では、昨年10月より5ロットの標準血液濾紙を市場に出しているが、旧ロットに対する新ロットの変動は少なく、平均して約3%であった。B社では、ロット変更時にカットオフ値近辺で、プラス方向へ10%以上の変動があった。E社では、Lot. 3よりマイナス方向へ約7%の変動があり、その後同様にマイナスの傾向がLot. 7まで続いた。この為、現実に再検査数が変動するなどの問題がおこった。このように $\pm 10\%$ 以下の変動でもスクリーニングに大きく影響する危険性が明らかにされた。G社では、カットオフ値前後でも、20%程度の変動があった。その後、濃度の表示を補正している。

② 17-OHP測定用標準物質

TSH同様、旧ロットで新ロットを測定し

表3 旧ロット標準血液濾紙で新ロットを測定した時の値の変動 17-OHP

A社	表示値 17OHP $_{ng/ml}$	2.5-2.9	5-5.9	10-11.1	20-22	40-44.2	80-88
	変動率Lot1	95	96	95	87	89	89
	(%) Lot2	121	129	122	109	108	119
	Lot3	109	106	98	92	90	91
	Lot4	122	111	108	108	94	96
	Lot5	125	114	114	111	110	95

B社	表示値 17OHP $_{ng/ml}$	0.8-1.3	2.4-3.9	8-13	24-39	90-110
	変動率Lot1	60	84	75	85	78
	(%) Lot2	114	110	111	129	110
	Lot3	105	124	119	134	166
	Lot4	113	105	105	125	106
	Lot5	104	113	98	108	92

E社	表示値 17OHP $_{ng/ml}$	1.25	2.5	5	10	20	40	80
	変動率Lot1	98	96	103	102	98	103	97
(%) Lot2	88	87	92	91	88	92	86	

た時の測定値の変動を示した(表3)。A社では、Lot. 2、Lot. 3で低濃度から一般新生児の平均近辺でプラス方向への変動が続いており、検体は実際より低値に測定される危険性が考えられる。次にB社であるが、Lot. 1

で、新・旧の変動は大きく、20%を越えているが、現実のトラブルには結びつかなかったようである。Lot. 2、Lot. 4では変動率は、ほぼ10%、Lot. 3では30%位の非常に大きな変動を示したが、むしろこれは、Lot. 3

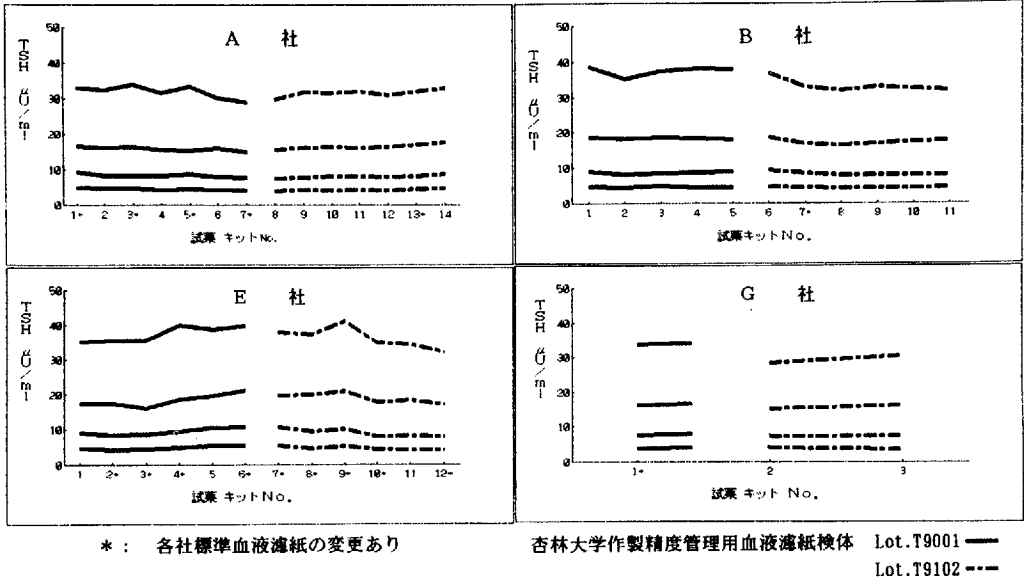


図1 各社試薬ロット変更による同一精度管理検体の測定値変動

T S H

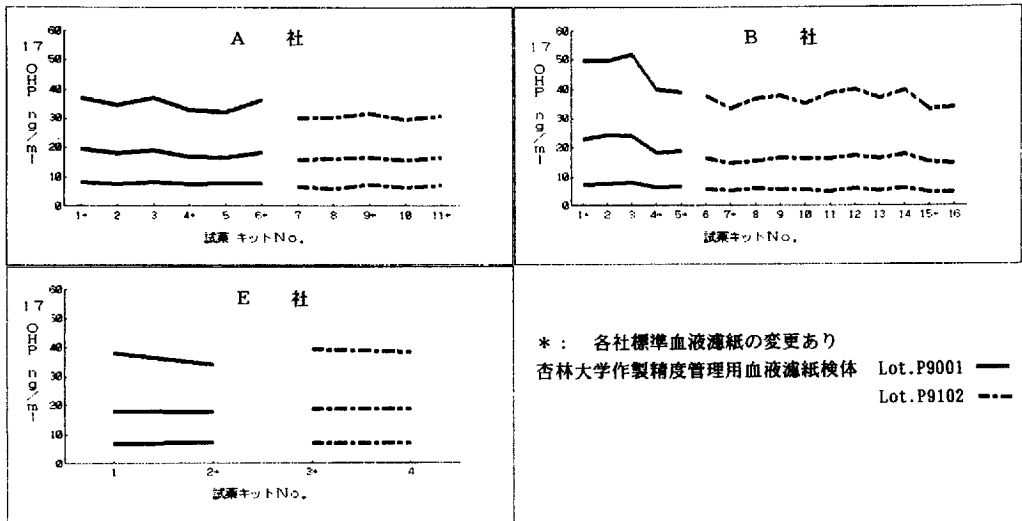


図2 各社試薬ロット変更による同一精度管理検体の測定値変動

1 7 - O H P

の問題ではなく、Lot. 3を測定した時点でのLot. 2の問題と思われる。現に、このLot. 2は、日本のある施設から、また海外からも苦情があった。これは、濾紙血中の標準物質の変性があったのではないかと考えており、原因料明中である。E社は、新、旧の差は小さく、ほぼ10%以内の変動率であった。

(2) 試薬キットの品質管理

① TSH測定試薬キットのロット差

各社試薬のロット変更により、同一精度管理検体の測定値がどの位変わるかを示した(図1)。このロット変動の把握には、我々の作製した精度管理用血液濾紙検体を用いた。試薬キットのロット変更に伴い、測定値は多少変動するが、標準血液濾紙の変更のない時は、10%程度のものである。ただ、標準血液濾紙の変更があった場合、その標準血液濾紙の変動の大きさにより、同一精度管理検体の変動がより著明になる。B社では7番目、E社では4番目以降、さらにG社では1番目のキットのところ、10%を越える変動が見られた。

② 17-OHP測定試薬キットのロット差

各社ともTSH同様、試薬キット変更に伴った変動が見られるが、A社では比較的小さく、B社においては特に高濃度における変動

が顕著に見られた(図2)。E社はロット数が少ないこともあり、変動は小さいようである。

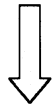
II. 採血用濾紙の品質管理

採血用濾紙に関しては、試験的に行われた1ロットを含めて、現在までに4ロット行った。表4は、前ロットに対して品質管理を受けたロットがどの程度変動したかを、各検定項目についてみたものである。TSH値、Gal値というのは、血液にTSH及びGalを添加して濾紙に適下し、その濾紙中の濃度を測定して変動をみたものである。各検定項目についてそのロット差は±10%を越えているものはない。しかし採血濾紙の変動があると、スクリーニングテスト全てに影響するのであり、具体的には、ロット差がどの範囲であれば良いか、また他の検定項目が必要かどうかなどについての検討が必要である。

【考察】以上の品質管理を行ってきたが、TSH、17-OHPの測定用試薬に関しては、ロット差による測定値の変動が常に起こりうるため、一定の品質管理の継続が必要である。ことに、先天性副腎過形成症スクリーニングについては、試薬のロット差のあること、標準物質の統一が出来ていないこと、しかも時に標準血液濾紙の大きな変動があること、また、同じ新生児の検体でも試薬メーカーにより測定値に差があることなどから、外部標準検体を用いた精度管理の早期の開始が望まれる。採血用濾紙に関しては、その品質の変動はスクリーニング全てに影響する可能性があるため、さらに品質管理の研究を進めていく必要があると考えている。

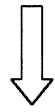
表4 前ロットの濾紙との差

検定項目	1988/1989	1989/1990	1990/1991
重量 (g/m ²)	+ 2.3%	- 6.6%	- 3.5%
厚さ (mm)	+ 4.8%	- 3.0%	- 2.7%
見掛密度(g/cm ³)	- 1.4%	- 3.6%	0.0%
直径 (mm)	+ 4.1%	0.0%	+ 0.2%
TSH値 (μU/ml)	- 2.7%	+ 5.7%	+ 1.4%
Gal値 (mg/dl)	- 2.6%	- 1.8%	- 4.0%



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】現在、世界各国で、新生児スクリーニングの精度管理が盛んであるが、スクリーニング用試薬の品質の不確かさが、正確さの管理を行う時の一つの障害となっている。わが国では、幸い関係者の協力により、スクリーニング用試薬の品質管理が可能となり、重要な情報が得られている。TSH 測定用試薬は、かなり品質が安定してきたが、まだ複数の会社の製品で、時に標準血液濾紙のロット変動が 10%を越すことがあり、その為に再検査数の変動が起こっていた。17-OHP 測定試薬は、まだ標準血液濾紙及び試薬自体のロット変動が目立つことが多く、時に使用者からの苦情が寄せられることもある。これらの状況から、外部精度管理検体を用いた、全国的規模の品質管理の実施の必要性が主張されている。採血用濾紙については、目立つロット変動はなくなって来ているが、スクリーニングにとって極めて重要なものなので、変動の許容幅がどの程度かなどの研究が必要である。