

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  
(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，扇谷陽子，三上 篤

要約：先天性副腎過形成症マス・スクリーニングの内部精度管理システムの現状調査と外部精度管理システムへの要望調査を行った。さらに外部精度管理検体による同一施設内測定間，異なる施設間，試薬製造ロット間での測定値の再現性の検討を行うとともに，カットオフ値と再採血率との関係を検討した。

内部精度管理は回答があった43施設中40施設で実施されていた。外部精度管理システムとしては直接法と抽出法の両者を希望する施設が77.5%，現行の異常値ピックアップ方式を希望する施設は95.0%であった。

外部精度管理検体によるカットオフ値付近での同一施設内測定間変動は施設毎で差が認められ，施設間変動も使用キットによる差が認められたが，試薬製造ロット間変動は少なかった。

カットオフ値は各施設で異なっているが，直接法のみで行っているのは40施設中4施設あり抽出法を併用している施設よりも高い再採血率を示した。抽出法でのカットオフ値と再採血率は相関していたが，同一カットオフ値でも施設により再採血率は大きく異なっていた。

見出し語：先天性副腎過形成症，マス・スクリーニング，精度管理

研究方法：先天性副腎過形成症マス・スクリーニングにおける，精度管理システムの確立のための基礎的検討を行うため，全国の49のスクリーニングセンターへ内部精度管理システムの現

状調査と外部精度管理システムの要望調査を行った。さらに，外部精度管理検体による施設内測定間，施設間，試薬製造ロット間での測定値の再現性の検討を行うとともに，カットオフ値と再採血率との関係を検討した。

札幌市衛生研究所  
Sapporo City Institute of Public Health

結果：

#### 1) アンケートの回収

先天性副腎過形成症のマス・スクリーニングを行っている49施設中43施設から回答を得た。

#### 2) 内部精度管理について

内部精度管理は43施設中40施設で実施されていた。その検体としては、キット添付の精度管理検体を使用しているのが35施設(87.5%)、自家製検体によるのが3施設(6.1%)、両者の併用が2施設(5.0%)であった。また、その方法としては、X-R管理図によるのが10施設(25.0%)、新生児検体の17-OHP値の分布によるのが1施設(2.5%)、両者の併用が20施設(50.0%)、さらに酵素免疫測定法での各マイクロプレート間の検量線と新生児検体の吸光度の変化を指標としているのが3施設(7.5%)であった。

#### 3) 外部精度管理について

今後外部精度管理が行われる場合どのような方法が良いかとのアンケートでは、測定法として直接法と抽出の両者を希望するのが31施設(77.5%)、直接法のみを希望するのが9施設(22.5%)であった。精度管理の方式は現行の異常値ピックアップ方式を希望するのが38施設(95.5%)、全検体の測定値の報告を希望するのが2施設(4.5%)あった。

#### 4) カットオフ値と再検査率

全国の49スクリーニング施設のカットオフ値を表1に示した。

現在3種類のキットが使用されてお

り、キット1を使用するのが23施設、キット2を使用するのが25施設であった。表1には示さなかったが、残りの1施設は他のキットを使用していた。

ルーチンのスクリーニングを直接法だけで実施している施設はキット1使用で1施設、キット2使用で3施設あり、その再採血率は0.74%～2.04%とキット1、2のいずれでも、抽出法併用の施設よりも高値であった。

抽出法併用の施設の再採血率はそのカットオフ値と相関を示しているが、同一キットで同一カットオフ値であっても、施設によりその再採血率は2倍から4倍の相違を示した(表1)。

#### 5) 外部精度管理検体による検討

17-OHP濃度が1, 4, 8, 15, 30ng/mlの5種類の外部精度管理検体を49施設に合計10回送付し、その各施設での測定間変動係数、使用キット別の施設間変動係数、使用キット別の試薬製造ロット間の測定値を比較した。

##### (1) 各施設の測定間変動係数

キット1では低濃度検体でその変動係数の平均値は10%以上であったが、カットオフ値付近では10%以下となった。一方、キット2ではいずれの検体でもその変動係数の平均値は10%以上であった(表2)。

##### (2) 10回の精度管理での施設間変動係数

それぞれのキットのカットオフ値付近での施設間変動係数の平均値と範囲は、キット1で10.3%(6.6～15.8%)、

キット2で16.2%(12.2~18.9%)であった(表3)。

### (3) キットの製造ロット別の測定値の安定性

キット1, 2について, 製造ロット別に5種類の精度管理検体の測定値を比較すると, キット1では低濃度から高濃度までよく安定しており, キット2でも高濃度を除いて良く安定していた(表4)。

考察:

#### 1) 内部精度管理

49施設中回答があった43施設の中で3施設が内部精度管理を実施しておらず, 実施していても施設によりその指標や方法が異なっていることから, スクリーニングで用いられている17-OHPのELISAと1万から2万人に1人の患者をピックアップするのに最も適切な内部精度管理システムの確立が必要である。さらに, 各スクリーニング施設がこのシステムを用いることにより, 施設間の精度管理の比較が容易になりスクリーニング精度の向上を図ることが可能となる。

#### 2) 外部精度管理

現在, 先天性副腎過形成症のスクリーニングを実施している施設の95%以上は, 現行のクレチン症と同じ異常検体ピックアップ方式を望んでいるが, 測定法として直接法を希望する施設が9施設あるが, キット間での抗体特異性の問題を考慮すると抽出法の併用が望ましいことから, 今後どのような方法で行うか検討を要する。

#### 3) カットオフ値と再採血率

同一キットで同一カットオフ値の施設でもその再採血率が大きく異なっている原因は今回の調査だけでは解明できないが, 各施設の測定の再現性や未熟児の取扱い基準等が大きく影響しているものと考えられる。

#### 4) 外部精度管理検体による比較

外部精度管理検体による検討から, スクリーニングでの17-OHP値の変動要因としては, 異なるキット間によるものと同時に各測定施設の手技や内部精度管理の基準が上げられるが, 製造ロット間による要因は少ない。今後の精度の向上には各スクリーニング施設で内部精度管理の充実と全国的なレベルでの比較基準の統一化望まれる。

表1. 全国のスクリーニングセンターのカットオフ値と再検査率  
キット1使用施設

測定方法	(施設数)	カットオフ値	施設数	再採血率(%)
直接法のみ実施	(1)	26 ng/ml	1	1.08
抽出法実施時の直接法のカットオフ値				
95パーセンタイル (11)		5.0 ng/ml	1	0.53
96パーセンタイル (3)		6.0 ng/ml	1	0.48
97パーセンタイル (4)		7.0 ng/ml	6	0.15 ~ 0.71
20ng/ml (3)		8.0 ng/ml	12	0.11 ~ 0.52
25ng/ml (1)		10.0 ng/ml	2	-

キット2使用施設

測定方法	(施設数)	カットオフ値	施設数	再採血率(%)
直接法のみ実施	(3)	6 ng/ml	1	2.04
		7 ng/ml	1	1.09
		10 ng/ml	1	0.74
抽出法実施時の直接法のカットオフ値				
90パーセンタイル (1)		2.0 ng/ml	1	0.29
95パーセンタイル (16)		2.5 ng/ml	3	0.19 ~ 0.49
97パーセンタイル (1)		3.0 ng/ml	4	0.16 ~ 0.27
5ng/ml (2)		3.5 ng/ml	2	0.26 ~ 0.60
7ng/ml (2)		4.0 ng/ml	8	0.21 ~ 0.99
		6.0 ng/ml	1	0.80

表2. 10回の精度管理検体送付による各施設の測定間変動係数

検体 (17-OHP 濃度)	10回の測定での変動係数 (%)	
	キット1使用施設 (n=23)	キット2使用施設 (n=25)
検体1 (1ng/ml)	28.8 ± 12.6 * 8.1 ~ 58.8 **	37.4 ± 18.2 14.3 ~ 88.3
検体2 (4ng/ml)	10.3 ± 2.8 5.8 ~ 15.5	14.1 ± 6.3 5.3 ~ 34.9
検体3 (8ng/ml)	9.2 ± 2.8 4.3 ~ 14.0	12.0 ± 4.1 4.4 ~ 18.6
検体4 (15ng/ml)	8.9 ± 3.5 3.6 ~ 17.2	13.1 ± 6.1 3.0 ~ 28.8
検体5 (30ng/ml)	8.4 ± 2.9 4.2 ~ 17.1	14.7 ± 6.0 3.8 ~ 28.2

\* 平均値±標準偏差    \*\* 範囲

表3. 使用キット別の精度管理毎の施設間変動係数の比較

検体 (17-OHP 濃度)	10回の測定での変動係数(%)	
	キット1使用施設 (n=23×10)	キット2使用施設 (n=25×10)
検体1 (1ng/ml)	36.1 ± 6.1 * 29.1 ~ 46.2 **	46.3 ± 7.1 36.4 ~ 62.3
検体2 (4ng/ml)	12.4 ± 2.6 8.3 ~ 16.6	16.2 ± 3.7 12.2 ~ 18.9
検体3 (8ng/ml)	11.0 ± 1.7 8.8 ~ 14.2	14.7 ± 2.8 10.8 ~ 19.7
検体4 (15ng/ml)	10.4 ± 2.6 6.6 ~ 14.3	16.9 ± 2.7 12.0 ~ 21.5
検体5 (30ng/ml)	10.3 ± 2.7 6.6 ~ 15.8	14.7 ± 6.0 14.5 ~ 32.1

\* 平均値±標準偏差    \*\* 範囲

表4. 使用キットの製造ロット別の測定値の変化

使用キット 製造ロット (n)	精度管理検体の測定値				
	検体1	検体2	検体3	検体4	検体5
キット1					
N17404A 55	1.3±0.5	4.8±0.6	8.2±1.0	14.3±1.7	27.6±3.5
N17394L 68	1.3±0.4	4.9±0.7	8.1±0.9	14.0±1.7	26.6±3.9
N17404C 26	1.5±0.6	5.0±0.7	8.2±0.9	14.5±1.4	26.8±1.9
1741F12 57	1.3±0.4	4.9±0.6	8.3±0.9	14.2±1.2	26.5±2.7
1741G13 22	1.6±0.6	5.3±0.5	8.4±0.7	14.7±1.3	27.0±1.9
キット2					
21002 37	0.6±0.4	4.4±0.7	8.9±1.2	19.2±3.8	41.8±10.4
22001 37	0.6±0.3	4.3±0.6	8.6±1.0	18.1±2.4	38.7±6.1
21005 11	0.9±0.3	4.7±0.9	9.4±1.5	20.6±3.3	47.8±8.5
23005 22	0.8±0.3	4.4±0.8	9.7±2.1	20.4±4.3	49.3±10.6
24001 32	0.6±0.2	4.3±0.9	8.8±1.3	18.1±2.6	40.6±6.3
24002 24	0.6±0.3	4.0±0.5	8.3±1.2	17.9±3.3	40.7±8.0
26001 59	0.6±0.3	4.5±0.6	8.9±1.1	18.6±2.8	39.7±7.5
28001 11	0.8±0.4	4.4±0.6	9.0±0.9	18.5±3.0	39.4±4.4



## 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:先天性副腎過形成症マス・スクリーニングの内部精度管理システムの現状調査と外部精度管理システムへの要望調査を行った。さらに外部精度管理検体による同一施設内測定間,異なる施設間,試薬製造ロット間での測定値の再現性の検討を行うとともに,カットオフ値と再採血率との関係を検討した。

内部精度管理は回答があった43施設中40施設で実施されていた。外部精度管理システムとしては直接法と抽出法の両者を希望する施設が77.5%,現行の異常値ピックアップ方式を希望する施設は95.0%であった。

外部精度管理検体によるカットオフ値付近での同一施設内測定間変動は施設毎で差が認められ,施設間変動も使用キットによる差が認められたが,試薬製造ロット間変動は少なかった。

カットオフ値は各施設で異なっているが,直接法のみで行っているのは40施設中4施設あり抽出法を併用している施設よりも高い再採血率を示した。抽出法でのカットオフ値と再採血率は相関していたが,同一カットオフ値でも施設により再採血率は大きく異なっていた。