

## マススクリーニングシステムの精度管理に関する研究

### 平成5年度研究概要

分担研究者：成瀬 浩

研究協力者：入江 實、菊地由生子  
澤田 淳、住吉 好雄  
辻 章夫、松浦 信夫  
宮井 潔

要約：マススクリーニングは、一回のテストで、臨床所見のフィードバックもなしに重要な結論を出さなければならない特異な性格を持つ臨床検査である。このため、通常の臨床生化学検査とは別な精度管理体制が導入されている。ただ、副腎過形成症・神経芽細胞腫のスクリーニングに関しては、まだこの精度管理体制は確立していない。この2種の精度管理を導入する準備が、この分担研究班の最大の目的であった。次に、この導入のために、既存の新生児スクリーニングの精度管理の効率化を計ることが必要であり、このための調査分析を行った。この調査検討の中から、今までには行われなかった新しい形式の精度管理の導入の必要性が認識され、真のブラインドサンプルを用いた精度管理方式の導入を決定した。神経芽細胞腫に関しては、内部精度管理の確立の研究、各施設での同一検体の測定値のバラツキの検討が行われ、新しく、全国的精度管理の導入の準備研究が実施された。現行の新生児スクリーニングの精度管理を通して、わが国のマススクリーニングの問題の分析も行った。

見出し語：新生児スクリーニング精度管理、カットオフ値、内部精度管理、ブラインドサンプル

### 研究成果

#### 1) 副腎過形成症スクリーニング精度管理の導入

これは、昨年よりの研究の継続であり、成瀬、入江、菊地、辻らと、その共同研究者らにより従事された。昨年度、現在市場にある試薬の差量は、主としてそのキット17-0H-プロゲステロン(170H-P)抗体の、胎児・新生児のステロイドとの交差性の差によることが想定された。そしてその中で最も重要と思われるものが、170Hブレグネノロン-3-硫酸(170H $\Delta$ 5P-S)である。この物質を170H-Pと共に、濾紙血液に加えた、精度管理用検体を使用すれば、新生児検体に似た反応が得られ、精度管理の外部標準検体(外標)に使用できることが分った。今年度は、去年度に交差反

応を検討出来なかった5種のステロイドについて、新しく検討を行っているが、170H△5P-Sの如く、目立つ交差性を持つものは見いだされていない。

昨年の研究により、妥当と考えられた量の170HPと170H△5P-Sとを加えた外標を作製し、今年度は試験的に、51カ所の新生児スクリーニング施設に送付し、正しく異常として発見されるか否かを分析した。170HP 10・15ng/mlという、望ましいカットオフ値より明らかに高いものを17回送ったが、全て正しく発見されている。この方法は、スクリーニングの精度管理として有効と考えられる。次の段階では、代謝異常症、クレチン症の精度管理と同様に、カットオフ値に近い外標を送る形で、公式に54カ所全てをカバーする様な精度管理を開始すべきであろう。

170HP 測定用のキットについては、各社の試薬についての、ロット差を少なくするための品質管理が実施され効果をあげている。ただ、標準物質について、共通のものが使用されれば、種々の点で有用である。このため、辻らによりまず、170HPの標準血清に関して、わが国の基準となる様なものの作製が検討された。世界各国で、高純度の170HPとして発売されている5社の試薬について検討を行い、共通の基準物質として使用しうるものが作製された。この物質は、凍結保存も可能である。今後は、これを用いて、濾紙上血液の基準物質を作り、それが golden standardとして使用可能か否かを検討する必要がある。

この様に、副腎過形成症スクリーニングに関しては、精度管理が確立出来る基盤が確立した。しかし、これを現在の精度管理のための、予算・人力の中で実施することは不可能である。上述の様な外標を用いて、スクリーニングの正確度テストを行うためには、現行の精度管理を簡略化し、予算と人力の一部を、新しい正確度テストに向けることが必要である。この点は、後述の現行精度管理の効率化の項で記述する。

## 2) 神経芽細胞腫の精度管理の研究

これも、昨年よりの継続であり、澤田、菊地らとその共同研究者により研究が行われた。他のスクリーニングに比し、高価な機器を使用する方法が導入されたのだが、機器メーカー毎、場合によっては、同一メーカーでも、施設毎の分析値のバラツキが問題になったので、今年度はまず、内部精度管理法を出来るだけ統一するためのガイドラインを作るために、各地区代表の意見交換のために3回の会合が行われ、一定の結論が出された。これに基づいて、各施設で、HPLCの調整を行った後に、次に、一定の尿検体を各施設に送りその値がどの程度にバラツキがあるかを分析した。この結果、VMAはCV約9%、HVAはCV約8.4%、クレアチニンはCV約7%であり、ほぼ満足しうる状況であった。ただ、施設によっては、指導が必要な段階と評価された。

これは通常の臨床生化学の精度管理の第一歩であり、内部精度管理の確立のために、重要な第一歩である。今後、他のスクリーニング精度管理の様な、マススクリーニング特有な正確度テストを行うために、必要なステップであり、マススクリーニング精度管理を考えるための土俵作りといえよう。今後、尿濾紙の統一、より簡便な安価な方法の開発など、全体的に検討すべき点が多いのであるが、現在の発見洩れを少なくするためにも、更に、全国的規模での総合的検討が必要である。

### 3) 現行新生児スクリーニング精度管理の検討についての研究

#### イ) 副腎過形成症スクリーニング精度管理導入のための、現行精度管理の効率化について

上述の如く、副腎過形成症スクリーニング精度管理が実現可能となり、出来るだけ早い時期に全国的に開始する必要がある。このために、出来るだけ既存のものを簡略化して、今のシステムの中で、予算や人力を増やすことなく、新しいものを導入することが可能か否かについて、日本マススクリーニング学会精度管理委員会、同学会技術部会運営委員会と協議を重ね、その結論に基づいて、全国的新生児スクリーニング施設にアンケートを送り、全技術者の意見を問うた。

この結果、現在のような新生児スクリーニング精度管理は有効であり、送られている外部標準検体や、精度管理全国データが、種々の形で利用されていることが判明した。このため、現行のもの的大幅削減については反対が多かった。しかし、新しいものの導入のため、今の精度管理検体の送付回数を半数くらいに減らすことについては、多くの賛成が得られている。

ただ、外標の送付回数を減らすことが、レベル低下につながらない様な工夫が必要という意見も強く、この精度管理の改革の検討も行われ、今の様な外標とわかる形式でなく、一般検体と同様な形式で外部検体を送る方式の導入がよいのではないかという意見が出された。この形式は「真のブラインドサンプルによる正確度テスト」と呼ばれることが多いが、この方法の導入についても、アンケートの結果、導入賛成の意見が多かった。住吉らの日本母性保護医協会の専門委員との研究結果でも、同協会として、この様なブラインドサンプルを送る精度管理に協力の意向があるとのことで、平成6年度には具体的検討が行われるものと思われる。

外標の送付回数の削減と同時に、各スクリーニングセンターでの、内部精度管理の確立が必要という意見が多かった。この点に関しては、菊地らにより、どの様な方式が望ましいかの検討が行われた。そして、一定の方式についての提案がまとめられた。この提案に基づき、早急に新生児スクリーニング実施施設における、内部精度管理についてのガイドラインの作成が望まれる。

#### ロ) 軽症例でも正しく発見するために必要な改善について

a) 先天性代謝異常スクリーニングに関しては、現行のガスリー法よりも、「より軽い変化」でも発見しやすい、酵素法の導入が必要と考えられる。既にPKUスクリーニングについては、新しい酵素法による方式が認められている。ガラクトース血症、メイプルシロップ尿症についても、フェニルアラニン測定と同様の原理でマススクリーニング用にこれらの試薬が使用可能となり、これについて、全国的に有志による試行が実施され、使用可能という報告があった。これらの採用により、より確実に、軽度の症例も把握しうるようになるものと期待される。

ただ、ホモシスチン尿症に関しては、まだ確立した方法は存在しなかった。この点について、菊地らは、全く新しい方法を考案し、予備的検討を行い、実際に使用されうる可能性があるとし唆している。この点については、明年度にも、研究が継続され、出来れば他の施設においても検討が行われ、早く試薬として開発されることが必要であろう。もし全ての代謝異常症のスクリーニングが酵素法などで検査出来るようになれば、軽度例の見逃しは大幅に減らせるであろうし、正確度テストの結果も改善されるものと信じている。

b) クレチン症スクリーニングに関しては、宮井らにより、新しいカットオフ決定のための理

論的分析が報告された。今迄は、一般新生児のTSHの分布値と、軽症患者を含め、クレチン症患者の初回検査時のTSH値とを考慮し、 $10\mu\text{U/ml}$ 前後のカットオフ値を採用する所が多かった。これに対し、宮井らはより客観的基準で全国共通のカットオフ値が決められないか否かの研究を行いカットオフ値を決めるための「最適化係数」を提案した。この方法の妥当性の検証を早急に行うことが望まれる。

松浦らは、日本では、外国に比べて軽度見逃しの例は少ないが、診断決定・治療開始の日が、一部の外国に比べ遅れる傾向があり、これが何故なのか分析している。採血時、あるいはそれ以前の臍帯処置のヨード剤使用により、一過性のごく軽度の甲状腺機能低下症が出現し、このための高TSH検体が、真の患者らしい例を発見するプロセスに影響していることを改めて証明し、ヨード剤使用を禁止と、適切なカットオフ値の決定の必要性を報告している。

第1回スクリーニング時のカットオフ値についての全国的な適切なガイドラインの決定、特に初回で、異常を疑い、再採血を行うことなく、直ちに、精密検査に送る基準値について、全国的ガイドラインの決定の必要性を提案している。この点は、かなり以前の厚生省研究班での検討があるだけで、この数年は、全国的なカットオフ値やガイドラインの設定への努力は余り目立っていなかった。松浦らのデータは、「初回の検査で、TSH値が $30\mu\text{U/ml}$ 以上の場合、直ちに精密検査に送る」というガイドライン設定の必要性を述べている。この点も早急に、何カ所かで妥当性の検証が行われるべきと考えられる。

これらの研究で、適切なカットオフ値の設定により、軽い症状の見逃しがしが少なくなる上、治療開始までの日時が短縮できれば、わが国のクレチン症スクリーニングのシステムは、大いに進歩するものと考えられる。

日本は、最も早く、マススクリーニングの精度管理を確立した国であり、その後各国で、日本にならって、マススクリーニング精度管理が導入された。昨年より、正式に国際的なマススクリーニング精度管理委員会が発足している。現在一部の国々では、わが国の精度管理を改善した、より高い水準のものが実施されている。わが国も、現状の改善のため、一層の努力が期待される。今後このためには、各地域でのマススクリーニングの地域委員会が組織され、そこで精度管理についても検討することが必要である。日本マススクリーニング学会、日本母性保護医協会との緊密な協力体制の確立も必要である。



## 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:マススクリーニングは、一回のテストで、臨床所見のフィードバックもなしに重要な結論を出さなければならない特異な性格を持つ臨床検査である。このため、通常の臨床生化学検査とは別な精度管理体制が導入されている。ただ、副腎過形成症・神経芽細胞腫のスクリーニングに関しては、まだこの精度管理体制は確立していない。この2種の精度管理を導入する準備が、この分担研究班の最大の目的であった。次に、この導入のために、既存の新生児スクリーニングの精度管理の効率化を計ることが必要であり、このための調査分析を行った。この調査検討の中から、今までには行われなかつた新しい形式の精度管理の導入の必要性が認識され、真のブラインドサンプルを用いた精度管理方式の導入を決定した。神経芽細胞腫に関しては、内部精度管理の確立の研究、各施設での同一検体の測定値のバラツキの検討が行われ、新しく、全国的精度管理の導入の準備研究が実施された。現行の新生児スクリーニングの精度管理を通して、わが国のマススクリーニングの問題の分析も行った。