

## スクリーニングの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、新美仁男、澤田 淳  
菊地由生子、下澤和彦、原田正平  
稲岡一孝、新川隆康

### 【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18年になろうとしている。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、神経芽細胞腫が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、クレチン症、先天性副腎過形成症、神経芽細胞腫3疾患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)に分けて検討した。マススクリーニング学会・技術者部会で内部精度管理委員会が結成されその機能が開始されてきた。今年は技術者部会の委員を協力者に加え、実際的な内部精度管理について検討した。

マススクリーニングが開始され15年余りが経過し、各疾患の病態も明らかにされてきた。マススクリーニング開始時、各疾患毎に診断・治療指針が作成されたが、必ずしも現在適切でない部分も明らかにされてきた。精検から治療開始までの見直しを行い、且つ各都道府県レベルで検査施設・行政・精検治療施設からなるマススクリーニング委員会を結成して、治療方針の徹底を期す事を目的とした。

見出し語：品質管理、精度管理(精度保証)、マススクリーニング委員会、  
カットオフ値、内部精度管理、外部精度管理

### 【研究成果】

1. 精度管理(精度保証)(Quality assurance, QA)についてのわが国の現状。

全国54施設の検査実施期間、行政機関、精検医療機関の責任者に調査用紙を送り、わが国の現状を把握し、その問題点を明らかにして、解決方法を探った。現在までに少なくとも45施設(83.3%)から回答が得られた。

#### 1) マスクリーニング委員会（連絡協議会）の設置の有無。

関係者によるマスクリーニング委員会（連絡協議会）の設置の有無についての検討では連絡協議会がある地域は17(37.8%)、無い地域は28(62.2%)であった。無い地域の内5施設については、a. 決まったコンサルトの医師がいて総てをまかせている、b. 現在準備中とのことであり、実質23地域(51.1%)が問題になっていた。

##### a. 協議会が設置されている地域に於ける組織構成・協議内容

連絡協議会には①検査実施機関、②精検医療機関が必ず参加し、次いで③行政機関、④医師会が参加していた。委員会の多くは年一回開催され、①精検査の最終診断の確認・調査、②精密検査・治療方針の統一、③治療内容・成長発達の追跡、④出生施設・精検施設の連絡法の確立などが協議されていた。しかし、このうち③成長発達の追跡はまだ50%位の地区に止まっていた。

##### b. 協議会が設置されていない地区の問題

先にも述べたように5施設では特定の精検施設と連携がとれている、または不定期に協議会が開かれているので問題なしと回答している。残りの23施設が問題である。連絡協議会が設置できない理由として実施機関から①中心となる人がいない、②厚生省からの指示がないが各々30%を占め、残りは③予算がない、④専門家がない、⑤その必要性を認めないなどが続いていた。行政機関からの回答では②、③、①、⑤の順序であり、検査実施機関の責任者と少し考えが異なっていた。

精検者の最終診断については殆どの施設で把握されてはいたが、治療内容・成長発達を含めた長期予後については把握できていないのが実状であった。発見された患者のデータがマスクリーニングにフィードバックされているかどうかについては、①全くされていない(10.7%)、ある程度還元されている(75.0%)であった。連絡協議会設置については反対はなかったが、賛成(60.7%)、賛成するが設置は難しい(28.6%)が大半を占めていた。

#### 2. クレチン症マスクリーニングに関する全体の制度管理（精度保証）

クレチン症マスクリーニングが開始されてから10年以上が経過した。精検・治療指針はスクリーニングが開始されたときに作成された後改定が行われていない。昨年までの研究で初回採血後に直ちに精密検査と判定するTSH基準値（即精検値）が地域、施設に於いて大きく異なっていることが明らかになった。今年度の検討では53施設中35施設(66%)で精検基準値は40uU/ml以下に下げられていた。殆どの検査施設に於いて、基準値についての新しい勧告を望んでいることが明らかになった。クレチン症及びその周辺甲状腺機能異常の病態が明らかにされてきた。

現在、適切なガイドラインの作成、提示が必要であると考えられた。

一方、即精検基準値が30uU/ml以下の5施設を対象にクレチン症の頻度、治療開始日齢を検討した。30uU/mlの北海道と、最も低い15uU/mlの千葉県を含め比較検討した場合、低い基準値の地域で治療開始日齢は必ずしも早くない事が明らかになった。また発見頻度も高くなかった。この原因として患者追跡調査の際の把握率の違いが考えられた。また治療開始日が早くなならないのは、異常値発見から患者が精検病院へ受診するまでの連絡方法に問題があることが明らかになった。北海道に於いては全例電話による連絡を取っているのに反し、千葉県を含め、手紙による連絡方法を採用している地域が存在することが分かった。これも改善し、一定の方法を勧告する必要があると考えられた。

### 3. 先天性副腎過形成症の精度管理（精度保証）

3年前に小松らによる調査と比較し、今回大きな違いがないことが明らかになった。すなわち、3位、7位抗体を用いたキット毎に、カットオフ値が決められている。最近単純男性型で非古典型の症例が報告されている。現在までの所CAHの見逃し例は報告されていないが、各キット毎の精検依頼基準値が施設毎に異なっている現状を改善する必要がある。取りあえず①キット毎の再採血基準値、精検基準値の設定、②塩喪失型、単純男性型、非古典型CAHの診断基準、精検基準の統一、設定が重要に思われる。

### 3. クレチン症、先天性副腎過形成症の総合的な内部精度管理

全国55施設における検査に関わる検査台帳、検査機器の保守点検、統計的内部精度管理方法ならびに受け付け業務、成績発行業務、要再採血児、要精検児のフォローアップ方法などの事務処理のシステムなどについて調査した。内部精度管理に必要な機器の保守点検は50%の施設でしか実施されて無く、統計的内部精度管理についてはほぼ実施されてはいるが、ソフトウェアの開発の点で実施されていない施設も存在した。事務処理に於いては、受け付け業務、成績発行業務などは良くチェック体制が出来ていたが、フォローアップ確認システムに不備な施設が認められた。以上の現状を踏まえ、今後①統一された保守点検マニュアルの作成、②統計的内部管理ソフトの開発、③事務処理、フォローアップ、精検機関との連絡および受診確認システム等についての、全国的な統一マニュアルの作成が必要であると痛感した。

### 4. クレチン症、先天性副腎過形成症の外部精度管理

#### a. マスクリーニングキットに関する試薬の精度管理

外国に於いて、フェニールアラニン標準物質の品質不良によってマスクリーニングが混乱したことが報告された。測定キットのTSH、17-OHP標準品並びに標準血液濾紙の品質管理についてキット作成業社と協力のもと、今後も品質管理を継続するこ

とが必要であるとの結論が得られた。今後、採血用濾紙、ELISA試薬全般の特徴・必要性に基づき、品質管理についてのガイドラインが必要である。その第一歩として、製造業者間で共通の社内精度管理案を作成することを提案する事となった。

#### b. 外部標準検体を用いての外部精度管理

クレチン症、先天性副腎過形成症について、従来と同様に外部精度管理を継続して行っている。TSH、17-OHP共にカットオフ値近くの検体を送り、測定値を検討すると同時に、見落としがないか検討している。毎年、僅かではあるが見落とされる検体が有り、その率は余り改善が見られない。この他、事務的な誤りを繰り返される施設もあり、更にマススクリーニング正確度の向上に努力が必要である。

#### 5. 神経芽細胞腫スクリーニングの内部精度管理、外部精度管理

昨年に引き続き、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によるVMA,HVA,クレアチニン測定精度の維持・向上を図るために検討が続けられた。その結果、測定機器の保守点検のガイドライン、標準コントロール尿の作成、リファレンス標準液、HPLC測定用標準液、検定、測定方法、x-R管理図からなる内部標準管理制度管理実施ガイドラインを作成した。何れも具体的で、現場で検査実施する技術者にとって非常に有用なものと考えられる。これについては恩賜財団母子愛育会から「神経芽細胞腫スクリーニング精度管理」として発行された。将来的にはコントロール尿を用いて外部精度管理も可能になるものと思われる。

神経芽細胞腫マススクリーニングはマススクリーニングの中で、最も遅くに開始されたものである。この特徴は、新生児マススクリーニングとは異なる検査施設で行われていることが多く、一定の教育を受けていなかったり、マススクリーニング学会会員でない検査技師が行っている施設も多い。また、精度管理の意義等についての教育も必ずしも行われていない。

この研究班で実施した標準検体測定依頼にも全く反応を示さない検査施設も存在する。この問題は単に神経芽細胞腫スクリーニングのみに止まらず、今後マススクリーニング全体の問題である。

#### 6. マススクリーニング精度管理（精度保証）の問題点

今回行ったアンケート調査に於いても、マススクリーニングが既にルーチン化した業務として、民間に事業を委託しようとしている自治体が存在していることが明らかになった。神経芽細胞腫スクリーニングが新生児マススクリーニング実施の公的機関でなく、民間または準公的機関で行われているところが多く、マススクリーニングの長い歴史、精度管理などにあまり理解が無い施設も存在するようと思われる。、一般臨床検査を行うと同様な、安易な態度でマススクリーニングを行うとすると大変問題が大きい。各地区にマススクリーニング責任者を於き、マススクリーニング全体の制度管理（精度保証）を充実させる必要性を感じる。



## 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



### 【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 18 年になろうとしている。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、神経芽細胞腫が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、クレチン症、先天性副腎過形成症、神経芽細胞腫 3 疾患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、その結果に基づき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)に分けて検討した。マススクリーニング学会・技術者部会で内部精度管理委員会が結成されその機能が開始されてきた。今年には技術者部会の委員を協力者に加え、実質的な内部精度管理について検討した。

マススクリーニングが開始され 15 年余りが経過し、各疾患の病態も明らかにされてきた。マススクリーニング開始時、各疾患毎に診断・治療指針が作成されたが、必ずしも現在適切でない部分も明らかにされてきた。精検から治療開始までの見直しを行い、且つ各都道府県レベルで検査施設・行政・精検治療施設からなるマススクリーニング委員会を結成して、治療方針の徹底を期す事を目的とした。