

新生児スクリーニングテストのための重要な試薬の品質管理について
(分担研究：スクリーニングの精度管理のあり方に関する研究)

成瀬 浩¹⁾ 渡辺倫子¹⁾ 鈴木恵美子¹⁾ 五十嵐優子¹⁾ 夏井裕子¹⁾
入江 實²⁾ 上芝 元²⁾

要約 新生児スクリーニングテストの正確さは、試薬或いは、採血濾紙の品質により影響を受ける。最近、欧州の複数の国で、フェニールアラニン標準濾紙血液の不正確さの為の問題が発生した。我が国では、このような問題を防ぐ為、先天性代謝異常症スクリーニング標準物質に関しては、初めから品質管理制度が導入された。しかし、その他の重要物質に就いては制度がない。このため、我々は、各業社の協力の下に、品質管理の研究を実施して来た。今回は、先天性甲状腺機能低下症・先天性副腎過形成症スクリーニング試薬の品質管理の今後のあり方に就いて研究した。その結果、1) TSH・17OHP標準濾紙血液については、第三者による品質管理が必要であると考え。2) 上記のスクリーニング用のELISA試薬全般に就いては、スクリーニング用試薬の必要性・特徴に基づいた、品質管理のためのガイドラインの樹立が望まれるが、その第一歩として、製造業社間で、共通の品質管理案を作成し、今後の関係者の討議素材とすることを提案したい。

見出し語：標準濾紙血液の品質管理、試薬の品質管理、品質管理ガイドライン

目的 新生児スクリーニングテストの正確さは、そのテストの為の採血濾紙・試薬・器具などの品質の良否に依存する部分が少なくない。我が国でも、品質管理に関する、何らかの公的な形態での基準が必要である。今までは、日本公衆衛生協会の精度管理業務の補助として、精度管理委員と濾紙・試

薬の製造業社らの協議に基づいた品質管理が行なわれてきた。我々は、この様な過去の品質管理の資料・結果を整理検討して、今後の品質管理のあり方を考える為の研究を行なった。今年度は、先天性甲状腺機能低下症および先天性副腎過形成症スクリーニングのためのELISA試薬の品質管理研究に焦点をしばり報告する。

1) 杏林大学・東京総合医学研究所

2) 東邦大学第一内科

研究方法 上記の2疾患のスクリーニング

用のELISA試薬が、4社より販売されているが、現実には、先天性甲状腺機能低下症用のTSH測定用のは、3社のもの、また先天性副腎過形成症用の17OHP測定用試薬は、2社のものが全国で使用されている。

上記の3社のTSH用と、2社の17OHP用試薬が、多くのスクリーニング施設で使用され、初期には、テスト結果のばらつきが、試薬のロット差によるらしいと考えられる事態が、何回か発生した。そのため、これらの試薬について、ロット差を出来るだけ少なくすることが、精度管理システムのために必要となり、これらの試薬製造会社と慎重に協議を重ねた結果、全てのロットのELISA試薬を、業社の最善と考える方法で、測定を行ない、以下の3項目の変遷を追及した。1) TSH、17OHPの標準濾紙血液の力価が表示通りか？、すでに発売されているものと著明な差がないか？について分析。2) 何らかの試薬キット成分が変更され、ロット番号が変わった時は、標準濾紙血液の測定結果の変動、精度管理濾紙血液（杏林大学製と各メーカー製の両者）の測定結果の変動の有無の分析。3) 同一マイクロプレート内の抗体のコティングの均一性の分析。

結果 1) 標準濾紙血液ロット差。TSHに関しては、初期には、標準血液のロット差が大きく、このため、一部では、再採血要求の比率が変わり、スクリーニングに支障を来たした事が在った。最近は、この様な大きな変動はなくなって居る。しかし、

TSH、17OHPとも、各社の製品で、時に無視出来ない変動が見られる事がある。表1に、A社とB社の、それぞれ、TSHと17OHPの、最近の8ロットに就いて、直前の物と比べて10%以上の変動があった場合の数値を示した。数値の入っていない場合は、変動幅は、10%以下である。

表1(A) TSH(A社製)の標準濾紙血液の変動。

| 表示値 TSH μ U/ml | 2.5 ~ 3.0 | 5.0 ~ 5.8 | 10.0 ~12.0 | 20.0 ~23.2 | 40.0 ~47.2 |
|-----------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| 変動率Lot1 | 85 | - | - | - | - |
| (%) Lot2 | - | - | - | - | - |
| Lot3 | 116 | - | - | - | - |
| Lot4 | - | - | - | - | - |
| Lot5 | - | 116 | 116 | 114 | 112 |
| Lot6 | - | - | - | - | - |
| Lot7 | - | 92 | - | - | - |
| Lot8 | - | - | - | - | - |

表1(B).17OHP(B社製)標準濾紙血液の変動。

| 表示値 17OHP ng/ml | 4.8 ~ 6.0 | 9.9 ~11.6 | 19.2 ~22.7 | 37.5 ~44.2 |
|--------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
| 変動率 Lot1 | - | - | - | - |
| (%) Lot2 | - | - | - | - |
| Lot3 | - | - | - | - |
| Lot4 | - | - | - | - |
| Lot5 | - | 112 | - | - |
| Lot6 | - | - | - | - |
| Lot7 | 89 | 88 | - | - |
| Lot8 | 90 | - | - | - |

2) ELISA 試薬ロット差。試薬キットを構成する何らかの成分が変わり、ロット番号が変わった場合も、全ロットに就いて、標準濾紙血液、東京総合医学研究所製の精度管理用濾紙血液 (Cut off 値前後の濃度の物と、それより低濃度の物と高濃度の物の3段階) 及び当該会社製のコントロール検体 (通常3種類) を使用し、前ロットの試薬による値と、新ロットによる値とを比較した。特に、cut off 値前後の精度管理検体と、標準濾紙血液を測定した場合の結果が、前の値と10%以上異なる時には、何らかの問題があると考え詳細に検討した。やはり、TSH用、17OHP用共、初期には、ロット差があり、これら精度管理検体の測定値が10%以上の変動を来たす事も少なくなかった。しかし、本年度の分析では、特に、我々が作成した、精度管理検体を用いた時の変動が上記の様に10%以上のなることは、極めて稀となって来た。

3) マイクロプレート内変動。やはりcut off 値前後のTSH或いは17OHPを含む濾紙血液を多量に用意した。これを、新しいロットの中のマイクロプレートの何枚かのウェール全てに入れ、測定値の変動幅を計算した。初期には、抗体のコーティングの不均一さが目立つプレートも少なくなかった。中には、肉眼でも不均一性が解る物も存在した。製造季節による変動が見られた事も在った。これらの諸要因を総合して、CV%で、10%を越すウェール間の変動があることも稀ではなかった。しかし、製造技術の進歩や、プレートの適当な材質の物を選ぶなどの努力により、変動幅も、

全て数%以内におさまる様になって来た。

今後の課題 昭和52年に、全国的に、先天代謝異常症スクリーニングが開始される前に、当時の厚生省研究班、或いは、代謝異常スクリーニング研究会その他で、標準濾紙血液の精度管理が重要であるという事が討議された。その結果、日本全国で同一標準濾紙血液を使用することと、その物質については、日本公衆衛生協会精度管理委員の、成瀬が品質管理を行ない、問題があるときには、同委員の大浦と相談し、メーカーと協議するシステムが確立された。メーカーも、標準濾紙血液に就いては、発売する以前にこのような品質管理を受け、多少でも問題がある場合には、販売を中止するという慎重な姿勢を続けている。

ただ、先天性甲状腺機能低下症スクリーニングが全国実施された時には、諸般の事情から、このような品質管理体制の確立は不可能であった。先天性副腎過形成症スクリーニングの導入時にも、この問題は討議されたが、対策は樹立されなかった。

最近、ヨーロッパの一部の国で、一般新生児血液検体中のフェニールアラニン (Phe) 値が、国によりかなり異なる事が報じられ、議論の対象となった。それが測定試薬のメーカーの差による事、同じ検体でも測定法が違うと、かなり異なる結果を示す事も解った。最終的に、その2つの異なる試薬のなかの、Phe標準濾紙血液の差によるらしいと言う事になり、成瀬に第三者としての分析が依頼された。この結果、ある国から発売されたPhe標準濾紙血液

が、あるロットから、不正確になっていることが判明した。そのメーカーも、何回かは、ある国の専門機関に品質管理を依頼した様であるが、継続的管理ではなく、あるロットからの品質の劣化を見逃していたようである。

このことは、我が国にとっても、重要な他山の石である。今後、TSH-、170HP-ELISA試薬の品質についても、継続的な品質管理システムが樹立されなければならないと考えている。このような品質管理制度の確立は、現実のスクリーニングの精度向上に有用であることは言をまたないであろう。

長期的に見て、これらの品質管理システムを、我が国のスクリーニング精度管理体制の中で、どのように位置付けていく事がよいのかは、慎重な検討が必要であろう。ただ、当面、我々は、先天性甲状腺機能低下症、先天性副腎過形成症スクリーニング用ELISA試薬に就いて、以下の様な、提案をしたい。

1) TSH、170HPの標準濾紙血液に関しては、スクリーニング施設からの要望もあるので、当分の間、新しいロット作成毎に、適当な機関での品質管理テストを受けるシステムを樹立する。

標準濾紙血液の変動は、スクリーニング全体に大きな影響があるので、当分このような品質管理体制が望ましいと考え、このような提案をする。

2) TSH・170HPのELISA試薬全体のロット差に関しては、これらの試薬を製造している3社の品質管理専門家によ

り、新生児スクリーニング用試薬としての特徴を踏まえ、品質管理ガイドライン案の検討をお願いしたい。

現在、国際的学会に於ては、スクリーニング用の重要な物質の品質についてガイドラインを作成することが討議されている。我が国でも、日本マス・スクリーニング学会が中心となって、これらの試薬の品質管理のガイドラインを正式に作成することが望ましいが、この場合、いろいろと複雑な問題も含まれるので、まず、製造会社の自主的な品質管理に就いての案が提示される事が、今後のこの面の対策の推進に役立つものと考えている。

3) さらに、試薬等の問題があると考えられた場合の当該物質の分析を担当する機関の設置も必要と考える。

スクリーニング施設で、なにか試薬などの問題があると考えられる場合、当然メーカーにも問い合わせるであろうが、それで問題が解決されない時には、これについて相談する窓口が必要であろう。このシステムを、正式に確立する必要があると考える。

文献

- 1) 成瀬 浩：新生児スクリーニングの精度管理、新生児マススクリーニングハンドブック（成瀬、松田編）、南江堂(1989)185-194頁
- 2) 鈴木恵美子他：クレチン症、先天性副腎過形成症マススクリーニング用試薬の品質管理、平成2年度厚生省心身障害研究”代謝異常・内分泌疾患等のマススクリーニング進行阻止及び長期管理に関する研究”平成2年度研究報告書（平成3年3月出版）120-123頁



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 新生児スクリーニングテストの正確さは、試薬或いは、採血濾紙の品質により影響を受ける。最近、欧州の複数の国で、フェニールアラニン標準濾紙血液の不正確さの為の問題が発生した。我が国では、このような問題を防ぐ為、先天性代謝異常症スクリーニング標準物質に関しては、初めから品質管理制度が導入された。しかし、その他の重要物質に就いては制度がない。このため、我々は、各業社の協力の下に、品質管理の研究を実施して来た。今回は、先天性甲状腺機能低下症・先天性副腎過形成症スクリーニング試薬の品質管理の今後のあり方に就いて研究した。その結果、1)TSH・170HP 標準濾紙血液については、第三者による品質管理が必要であると考え。2)上記のスクリーニング用のELISA試薬全般に就いては、スクリーニング用試薬の必要性・特徴に基づいた、品質管理のためのガイドラインの樹立が望まれるが、その第一歩として、製造業社間で、共通の品質管理案を作成し、今後の関係者の討議素材とすることを提案したい。