

神経芽細胞腫マス・スクリーニングの信頼性に影響を与える因子について  
(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)

新川 隆 康

要 約 神経芽細胞腫マス・スクリーニング検査において、家庭での採尿から検査室での検査、そして患児のフォローまでのシステム全体にわたり、精度に影響を及ぼす因子は数多く存在するが、今回は検査時における信頼性に影響を与える因子を検討した結果、次の成績を得た。1) オートサンプラーの秤量精度を変動係数(CV)で1%に抑えること、2) 電気化学検出器の感度が測定室の温度により変化するので定温に保つこと、3) カットオフ値はスクリーニングの濃度分布の状態とコントロールサーベイの成績を参考に、平均値+2.5SDの値を基にして設定すること。

見出し語 神経芽細胞腫スクリーニング検査、信頼性、カットオフ値

研究方法 検査前、検査時、検査後において信頼性を高めるための因子は、表-1に示したおりで保護者への説明から検査、さらに、フォローアップに至るまで詳細な管理が必要である。

今回は検査の基礎となりかつ直接影響を及ぼす因子として、高速液クロ(HPLC)のオートサンプラーの秤量精度および測定室の温度と検出器の感度の関係についてVMA、HVAのピークの高さにより検討した。

カットオフ値と陽性率の関係は平成4~5年の検査データから、患者と判定不能の検体を除いた、S保健所の15,379件とH保健所の9,476件について平均値と標準偏差値および累積度数分布を求め、正規確率紙上での対称性と偏りからVMAとHV

Aのバランスのとれた陽性率となるカットオフ値を検討した。

測定に用いた機器と条件を表-2に示した。

表-1 信頼性に影響を与える因子

---

検査前の因子	採尿時期と時刻、児の健康状態、採尿方法と輸送方法、受検率
検査時の因子	受付と保存法、検体の照合と適否の判定、前処理方法、機器と試薬類、測定技術、検査室の環境、判定と事務処理
検査後の因子	フォローアップ、個人情報管理

---

神奈川県藤沢保健所

表-2 測定機器と条件

HPLC	: 日本分光800型
使用カラム	: カテコールパックODS
移動相	: アセトニトリル7%加 0.05M 磷酸緩衝液 (pH3.3)
溶出条件	: オープン50℃、流速1ml/分
電気化学検出器	: ASA5200A型
酸化還元電圧	: セル1=0.15V セル2=0.23V
プレートリーダー	: 東ソーMPRA4型

結果 HPLCのオートサンプラーの秤量精度は表-3に示したとおりで、いずれもCV値で1%以下であった。アッセイ内の連続測定値として、精度管理の基本的な数値であり、機器の保守点検の参考値として常に維持しなければならない値である。

表-3 オートサンプラーの秤量精度  
単位は  $\mu\text{v}$

秤量 ( $\mu\text{l}$ )	回数	平均値	SD	CV%
VMA 10	9	141,980	1105	0.7
HVA 10	9	101,120	622	0.6

電気化学検出器の温度と感度の関係は表-4に示したとおりで、室温29℃の測定値に比べ24℃の場合は約10%低い値となり、温度により大きく変化することが確認された。この現象はメーカーから示唆されていたが、今回の変化は購入時の値より大きく現れ、電極の汚れにより変動幅が大きくなった。

2保健所のスクリーニング成績の累積度数分布は図-1,2のとおりで、低濃度域10%から高濃度域の90%までは、ほぼ直線性を示し正規型の分布のように見えるが、高濃度域側に分布が連続するために中央値と平均値はカイ離し、SDも大きくな

単位は  $\mu\text{g}/\text{mg}$  グルアチニン

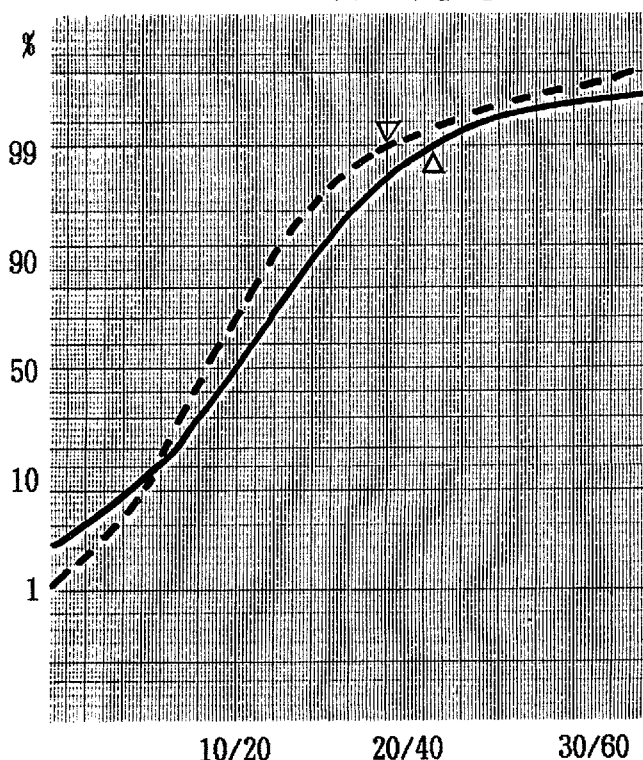


図-1 累積度数分布 (S保健所)  
—— : VMA      - - - - : HVA

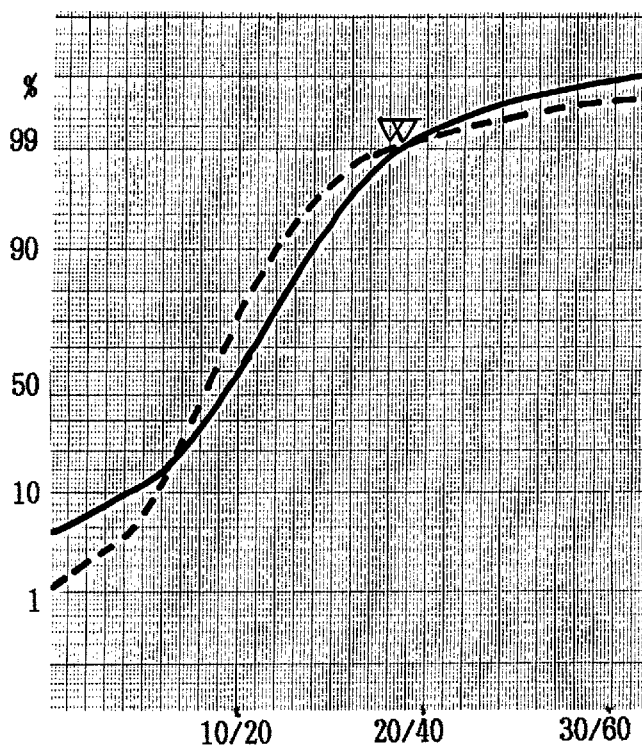


図-2 累積度数分布 (H保健所)  
—— : VMA      - - - - : HVA

った。

平均値とSDでカットオフ値を設定すると、陽性率は表-5に示したとおりでS保健所の例では2SDのカットオフ値に対して陽性率は2.6%となり、2.5SDでは1.3%となった。

その内訳はHVAの陽性率がVMAのおよそ3倍となり、両者をほぼ同じ割合で陽性にするためには表に示したようにVMAのカットオフ値を2SDに、HVAを2.5SDに設定するような調整が必要となった。H保健所の場合はVMAのSDがS保健所より低くその割合も1.5倍と低値であった。

表-4 測定室の温度と電気化学検出器の感度

単位は $\mu\text{V}$			
室温 $^{\circ}\text{C}$	回数		ピーク高
30	8	VMA	151,001 $\pm$ 1087(100)
		HVA	106,214 $\pm$ 897(100)
26	5	VMA	140,980 $\pm$ 1033( 93)
		HVA	100,119 $\pm$ 851( 94)
24	5	VMA	135,587 $\pm$ 996( 90)
		HVA	96,715 $\pm$ 804( 91)

考 察 コントロール尿を用いた精度管理の成績に変化が現れた場合、測定機器および器材類自体の秤量精度を把握しておかないと、変化に対する原因究明と対策が速やかに行えず、長いロスタイムを費やす結果となる。検体受付から検査までの技術的な問題点と、臨床的な問題点の検討は沢田ら<sup>1)</sup>の報告があり、今回の様な秤量精度のマニュアルを加えることによりさらに精度が向上する。

検出器の温度による感度の変化を防ぐには恒温槽に入れるのが最善であるが、発泡スチロールの保温箱の中に収納して急激な温度変化を防ぎなが

表-5 カットオフ値と陽性数との関係

S保健所		N=15,379		
	平均値	+2SD	+2.5SD	*1/*2
VMA	11.3	22.7(125 <sup>*1</sup> )	25.5( 66)	(125)
HVA	20.3	35.1(337)	38.8(169 <sup>*2</sup> )	(169)
陽性数		401	206	247
%		2.6	1.3	1.6
(単位は $\mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチン、カッコ内は陽性の人数)				
H保健所		N=9,476		
	平均値	+2SD	+2.5SD	*1/*2
VMA	10.5	19.5(102 <sup>*1</sup> )	21.7( 51)	(102)
HVA	19.7	34.2(148)	37.8( 95 <sup>*2</sup> )	( 95)
陽性数		218	127	172
%		2.3	1.3	1.8

ら未知試料の間に標準液をセットし、再計算を繰り返して影響を少なくする工夫が必要である。

カットオフ値の設定の手順は1) 過去1年間の全ての検査データから検査不能や患者のデータ等異常なデータを取り除く、2) 平均値と標準偏差値を求める、3) データをソートして正規確率紙にプロットするか、統計プログラムを用いて分布型を検定する、4) 検査データが正規分布の場合は2.5SD値をカットオフ値とする、5) 正規分布でない場合はVMA、HVAの高値から1%に相当する値を計算またはグラフから求め(▽)それぞれの検査施設における適正なカットオフ値の設定が望ましい。更に、コントローサーベイの成績で精度が正しく評価されている施設のデータも参考となるので比較が望ましい。

#### 文 献

- 1) 沢田 淳・他：小児科診療54:2609-2616, 1991



## 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 神経芽細胞腫マス・スクリーニング検査において、家庭での採尿から検査室での検査、そして患児のフォローまでのシステム全体にわたり、精度に影響を及ぼす因子は数多く存在するが、今回は検査時における信頼性に影響を与える面子を検討した結果、次の成績を得た。1)オートサンプラーの秤量精度を変動係数(CV)で1%に抑えること、2)電気化学検出器の感度が測定室の温度により変化するので定温に保つこと、3)カットオフ値はスクリーニングの温度分布の状態とコントロールサーベイの成績を参考に、平均値+2.5SDの値を基にして設定すること。