

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、神経芽細胞腫が新たに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、先天性甲状腺機能低下症（以下クレチン症）、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。今回の研究年度では技術者部会の委員を研究協力者に加え、実際的な精度管理について検討した。

昨年度（平成6年度）は上記3疾患における外部精度管理、内部精度管理および全体の制度管理の三点に絞って研究を行ってきた。本年も基本的には同じ疾患について検討を続けてきた。マススクリーニングが開始されてから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、長期予後の追跡を期す事を目的とした。

【研究方法】

1.外部精度管理

a. クレチン症、先天性副腎過形成症：杏林大学・東京総合医学研究所が厚生省より委託を受け検討を行ってきた。外部標準検体を3ヵ月毎に検査施設に発送し、正確度テスト、軽度異常検体の見逃し又は記入の誤りなどを検討した。本年度からはTSHのみでなく、 17α -OHPによる先天性副腎過形成症スクリーニングの外部精度管理も開始した。

b. 神経芽細胞腫：2年前より外部標準検体による正確度、精密度の検査を行ってきた。本年度は、より検体に近い形態、すなわち濾紙尿並びに原尿を用いて正確度およびカットオフ値の適否についての全国サーベイランスを行った。

2. 内部精度管理

a. クレチン症、先天性副腎過形成症：昨年行った全国実態調査を踏まえ、マススクリーニング学会精度管理委員会および技術者部会が中心になって内部精度管理についてのマニュアル作りを行い、その妥当性について検討した。

b. 神経芽細胞腫：昨年作成されたマニュアルに沿って、内部精度管理が正確に実行されているか平均値、標準偏差値より検証した。

3. マススクリーニング全体の制度管理

a. クレチン症：適切なカットオフ値の設定、即精検、再採血、再々採血の基準について試案を作成し、全国的に実行可能か、その賛否はどうか検討した。

b. 先天性副腎過形成症：3位、7位抗体キット毎のカットオフ値の設定、その妥当性について検討した。

c. 新地域保健法実施に伴うマススクリーニング体制の変化：全国都道府県、政令指定都市の行政責任者にアンケートを送り、新地域保健法施行後のマススクリーニング実施の対応の変化について調査した。

【研究成果】

1. 外部精度管理

a. クレチン症、先天性副腎過形成症：平成7年度から東京総合医学研究所の中に各分野の専門委員から成る精度管理機関を設け、業務の充実を図ることになった。代謝異常領域は黒田泰弘教授、先天性副腎過形成症領域は諏訪城三病院長、クレチン症領域は入江 実名誉教授、臨牀化学部門は辻 章夫教授、このほかに厚生省、学会精度管理委員会、技術者部会、日本母性保護医協会からの代表が加わることになった。

本年より各地の担当者から要望のあった先天性副腎過形成症の外部標準物質による正確度テストを開始した。また内部精度検体作成上必要な血液の確保も、厚生省、日本赤十字血液センターの協力で可能になった。正確度テストは軽度異常検体の見逃し、記入の誤りが一部に見られるが、この検査を開始したときに比べると著しい改善が見られている。

b. 神経芽細胞腫：このスクリーニングは開始が最も新しく、検査施設も多く、その担当者が厚生省班会議、マススクリーニング学会に関係していない施設があった。その結果、これらの施設においては外部管理標準検体を送ったり、内部精度管理について質問をしても反応のない施設が多いことが昨年の問題点であった。今年第3回目の外部標準尿検体による全国調査を行った。今年関係者の努力によって、68施設中、63施設(93%)から回答が得られるまでになった。またコントロール尿VMA, HVA, CrのCVは何れも、5-6%前後と誤差が少なく、内部精度管理が適切に実行されていることが明らかになった。

2. 内部精度管理

a. クレチン症、先天性副腎過形成症：昨年度は全国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。この内容の検討を行い、主に技術者部会が中心になって内部精度管理マニュアル（案）を完成させた。班会議並びに研究報告書で公にし、今後マススクリーニング精度管理委員会などの検討を踏まえ正式なマニュアルとして発表する予定である。

b. 神経芽細胞腫：外部精度管理で述べたように、外部標準尿検体によるCVは昨年の9%から5-6%前後に低下していた。昨年完成した内部精度管理マニュアルが適切に実行されていることを示す結果と思われた。しかし、陽性検体カットオフ値を下回っている測定値を出した施設もあり、今後更なる改善が必要だと思われた。

3. マススクリーニング全体についての精度管理

a. クレチン症：地域全体が一定の方法で治療され、また病型診断、知能発達の予後も統一されて行われている、北海道、千葉県を中心に、新しいカットオフ値の設定、即精検基準、治療基準を作成した。その妥当性について、全国の検査機関にアンケート調査を送り、実施についての賛否を調査した。これを基に新しい試案が完成した。その概要は即精検基準を30uU/ml（全血）とする、再採血は日齢14日までに行う、検査機関で行う再検は生後1ヵ月までとするを基本としている。今後、専門家による本試案の妥当性の検討を待って、既に古くなった指針の改正を進め、出来るだけ早く現場での混乱を解消する必要がある。

また、即精検基準を下げて精検日齢、治療開始日齢が短くなっていない事実が判明した。そこで濾紙の検査が行われ結果が判明した後の精査までの連絡方法の検討を行った。検査機関から両親までの連絡及び病院受診の勧奨までの連絡方法は郵送、Fax、電話など様々であり、検査機関、採血機関、行政機関、患者側で

の対応がまちまちであった。今後、これらの連絡方法を統一化し、より早く治療開始が可能になる方法の確立が重要である。

b. 先天性副腎過形成症：現在3位、7位抗体キットが使用されている。その感度、交叉反応の特異性より、当然カットオフ値が違ってくる。スクリーニング開始時は3位抗体キットしかなく、これに依る陽性基準値が制定されていた。今回、両キットによる別々の陽性基準値を作成した。すなわち、7位抗体キットでは直接法で4-7ng/ml以上を再測定し、抽出法で10ng/ml以上を精検、3.5-10ng/ml以下を再採血、3.5ng/ml以下を正常とする。一方3位抗体キットにおいては直接法 20ng/ml以上を再測定し、抽出法で 20ng/ml以上は即精検、8-20ng/ml以下は再採血、8ng/ml以下は正常とする。今後専門家による検討を踏まえ、新しい陽性基準値の妥当性を検討する必要がある。スクリーニングが開始されてから非古典型21-水酸化酵素欠損症、 3β -hydroxysteroid dehydrogenase欠損症など古典的な症例以外の疾患も発見されてきており、カットオフ値を下げれば下げるほど、非古典型が発見されてくる。治療基準も決まっていない現在、古典型21-水酸化酵素欠損症に的を絞ってスクリーニングすべきと考える。

c. 地域保健法施行後のマススクリーニング体制

平成9年4月より地域保健法が実施される運びとなった。マススクリーニングの実施主体は従来の厚生省通達と異なるものではないが、一部の地域で区、市町村単位にその事業が下ろされるとの情報がある。そこで48都道府県、11の政令指定都市の行政責任者にアンケートを送り、各地域の方針を調べた。59地域の内48地域(81.4%)から回答が得られた。

48地域の内43地域(89.6%)の地域においては、現行のままであるとの回答が得られた。4地域(8.3%)が未定、1地域(2.1%)が変更との回答であった。ただし変更の1地域はスクリーニングの分散化ではなく、集約する計画であった。クレチン症、先天性副腎過形成症のマススクリーニングと神経芽細胞腫マススクリーニングはほぼ同じ傾向を示していた。

【考察】

この2年間の研究の結果、外部精度管理においてはTSHのみでなく、 17α -OHPによる外部精度管理が行われるようになった。東京総合医学研究所の組織も充実され、各分野の専門家から成る精度管理機関として充実化が計られた。一方、神経芽細胞腫の外部標準尿検体による外部精度管理も進められ、今までに3回の検討が行われた。協力機関も増え、ほぼ90%以上の施設が参加するまでになった。現在は一部の施設の努力でこの事業を行っているが、継続的に行うには公的な機関が必要である。内部精度管理マニュアルが完成した。今後長期の追跡調査に必要なマススクリーニング委員会の設置が重要な課題になると考える。



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、神経芽細胞腫が新たに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、先天性甲状腺機能低下症(以下クレチン症)、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。今回の研究年度では技術者部会の委員を研究協力者に加え、実質的な精度管理について検討した。

昨年度(平成6年度)は上記3疾患における外部精度管理、内部精度管理および全体の制度管理の三点に絞って研究を行ってきた。本年も基本的には同じ疾患について検討を続けてきた。マススクリーニングが開始されてから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、長期予後の追跡を期す事を目的とした。