

スクリーニングの継続的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、菊地由生子、安田敏行、下澤和彦
梅橋豊蔵、藤本昭栄、芦田信之、山上祐次

【研究目的】

先天性代謝異常の新生児マスキングが開始されてから早くも20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、次いで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キングの内、先天性代謝異常症、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。マスキング学会・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、先天性代謝異常が新たに加わり、この方面の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。

研究組織としては新しい研究班が発足したが、スクリーニングの精度管理としては継続されているものである。この研究の目的は前年度までと同様、内部・外部精度管理のあり方を研究し、より正確なスクリーニングを実施することにある。昨年までの主な研究成果は以下の通りであった。

- 1.クレチン症、先天性副腎過形成症、神経芽細胞腫の外部精度管理：前2疾患は厚生省の委託を受けた東京総合医学研究所で行ってきた。神経芽細胞腫については札幌市衛生研究所が中心になって、外部精度管理を開始したところであった。
- 2.クレチン症、先天性副腎過形成症、神経芽細胞腫の内部精度管理：前2疾患は全国における内部精度管理の実施状況、方法の実態調査を行い、これに基づき、内部精度管理の基本的なマニュアル試案が作成された。神経芽細胞腫においても、「神経芽細胞腫スクリーニング内部精度管理実施ガイドライン」が作成された。これらの内部精度管理マニュアルの実証が進められようとしていた。

3.クレチン症、先天性副腎過形成症の新しい診断治療指針（案）が作成された。今後、マススクリーニング学会・システム検討委員会、日本小児内分泌学会・マススクリーニング委員会と連携を取りながら、その検証が進められる所であった。

【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、先天性代謝異常症：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。本年も外部標準検体を3-4ヵ月毎に検査機関に発送し、正確度テスト、軽度異常検体のみ逃しまたは記入の誤りなどを検討した。本年度はTSH、 17α -OHP、代謝異常症による検討を行った。

通信機器の発達により、ネットワークを用いた精度管理について検討した。また、遺伝子工学に基づき新しい合成TSHの有用性についても検討した。

2.内部精度管理

a.先天性代謝異常症（フェニールケトン尿症、ホモシスチン尿症、メープルシロップ尿症）の内部精度管理。

本症スクリーニングは従来から行われているガスリー法の他に酵素法に基づきELISA法が新たに導入されてきている。代謝異常症の内部精度管理マニュアルを作成するために、全国の実態調査を行った。現在使用している内部精度管理検体の種類、検体の置き方、検体濃度及びその再現性などについて調査した。

b.ガラクトース血症の内部精度管理

ボイトラー法は Gal-1-Phosphate uridyltransferase(UT)欠損によるガラクトース血症I型のスクリーニング法として簡便、迅速で優れた方法である。しかし、肉眼による主観的な定性検査であり、また酵素活性が経日的に劣化する欠点がある。これを改良し、蛍光マイクロプレートによる、半定量化の試みが行われた。

c.クレチン症、先天性副腎過形成症の内部精度管理

昨年作成された内部精度管理マニュアルが遵守されているかの検証が行われた。これに合わせ、血液濾紙検体採取など「検査前の精度管理-検体管理」について検討された。また、内部精度管理をパソコンによるデータ処理と結果のグラフィック化を図り、効果的な精度管理システムの構築が検討された。

3.マススクリーニング全体の制度管理

新しい診断治療指針（案）が作成されが、クレチン症、先天性副腎過形成症について、この妥当性について検証が行われた。

【研究成果】

1. 外部精度管理（成瀬）

a. 先天性代謝異常症、クレチン症、先天性副腎過形成症

1) 外部標準検体の測定：平成8年度は4回の外部標準検体を発送し、正確度テストを行った。先天性代謝異常症で5検体の見逃しがあった。フェニールアラニン(Phe)が3検体、メチオニン(Met)2検体で、何れも軽度異常検体の見逃しであった。TSH、 17α -OHP、では見逃しがなく、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た。

2) 内部標準検体の作成：平成8年度から東京総合医学研究所において、学会から要請のあった先天性代謝異常症スクリーニング用の全国共通の内部精度管理検体を作成し、各検査施設に配布した。この標準検体の利用状況については内部精度管理の項で述べる。

3) TSH標準品の検討：クレチン症スクリーニングにおいて、試薬キット間に差があり、その原因がTSHの標準品の差によることが明らかになっていた。遺伝子工学の手法によりリコンビナント-hTSH(r-TSH)が入手出来るようになった。このTSHが標準品としてELISA法に利用可能か検討した。NIH-TSHに近い反応曲線が得られたが、キットにより差が見られた。現在はGenzyme社製(Lot.D50120)しか入手できなかったため、今後更に検討する必要がある。

b. ネットワークによる外部精度管理（芦田）

昨年ネットワーク構想について検討してきた。今年は基本的な構造は変えず、直感的な使用が可能なグラフィカルインターフェース(GUI)を用い操作性の簡便なシステムを構築した。外部標準検体のデータの送信、データベース化により、ホストコンピューターのデスクを遠方から自由に利用することが可能であり、今後の改良により検査センター間のデータのやり取り、外部精度管理を容易にすることが可能になると考えられる。

2. 内部精度管理

a. クレチン症、先天性副腎過形成症

昨年作成された、内部精度管理マニュアルの妥当性について種々の面から検討された。

1) パソコンによる統計的内部精度管理の実施（菊地）

内部精度管理をパソコンによるデータ処理と結果のグラフィック化を図り、効果的な精度管理システムの構築が検討された。内部精度検体によるx-R管理図に加え、ELISA法の特徴を利用して、多重測定される標準検体の吸光度の測定内変動と測定間変動を容易に管理できるシステムを構築した。

2) スクリーニング検査前の精度管理（梅橋）

スクリーニング開始20年目を迎えた現在、血液濾紙検体採取など「検査前の精度管理-検体管理」について検討された。採血施設における未熟児の採血・検査システム、血液の濾紙への塗布、乾燥法、検体の保管・送付など、一番基礎的な管理が不十分である

ことが分かり、新たな対応策が必要である。

3)先天性代謝異常症スクリーニングの内部精度検体の使用実態（松浦）

先天性代謝異常症スクリーニング実施に使用する内部標準検体の種類・濃度、標準検体の置き方などの管理法の実態が調査された。ガスリー法、酵素法共に各検査施設間で全く統一がとれてなく、濃度の記録、x-R管理図法の採用なども一定していなかった。マニュアルを作成するためには管理方法の確立が必要である。

4)Beutler法における蛍光定量法の検討（藤本）

ポイトラー法は Gal-1-Phosphate uridyltransferase(UT)欠損によるガラクトース血症I型のスクリーニング法として簡便、迅速で優れた方法である。しかし、肉眼による主観的な定性検査であり、また酵素活性が経日的に劣化する欠点がある。これを改良し、蛍光マイクロプレートによる、半定量の試みが行われた。その結果、測定時間の大幅な短縮、蛍光強度のOD値がUT酵素活性と良く相関し、正常者、ヘテロ、患者を明確に区別することが出来た。この改良Beutler法は客観的な定量が可能であり、精度の向上、見逃しの危険も防ぐことが出来ると考えられる。

3.マススクリーニング全体の制度管理

a.クレチン症

1)陽性基準改定案の評価（安田）

昨年作成された、即精検基準を含めた診断治療の基準について、その妥当性が検討された。すなわち、新基準での即精検基準30uU/ml（全血）と従来、千葉県で用いられていた15uU/mlとの比較を行った。初回TSH10uU/ml-30uU/ml未満の症例108例を対象として検討したところ、再採血に回る一部の症例の中には、初回 30uU/ml以下に於いても、既にF-T4低値の症例が認められた。即精検基準を下げることの可否は、その地域の専門医の状況などを考慮し、柔軟に対応すべきと結論した。

2)F-T4測定の実施状況の調査（山上）

現在、多くの自治体ではTSH単独のスクリーニングが行われている。中枢性クレチン症の発見にはF-T4の併用が望ましい。今回の調査で、初回検体からF-T4、TSH同時スクリーニングを行っている施設は全国で4箇所あり、再採血検査から併用する施設は11箇所所有ることが明らかになった。中枢性クレチン症の発見頻度は 1/31,000-1/191,000であり、原発性クレチン症よりは頻度は低い、先天性代謝異常症よりは高いことが推察された。

b.先天性副腎過形成症

1)先天性副腎過形成症の精密検査時に於ける、内分泌検査の診断的評価（下澤）

先天性副腎過形成症スクリーニング（21-水酸化酵素欠損症）で精査に訪れた乳児に、診断のために最も有効な検査項目について検討した。

先天性副腎過形成症（21-OHD）患児19例、擬陽性者65例における、 17α -OHP、21-DOF、

T, Δ -4-A, ACTH, Cortisol, 17-KS, 17-KGS-2分画、PT-3-G/Cre比の9項目について、その鑑別診断のための感度、特異度を検討した。診断的特異性は 17α -OHP、21-DOF, PT-3-G/Cre比, Δ -4-A, ACTHの順、感度は 17α -OHP、21-DOF, Δ -4-A、PT-3-G/Cre比, 女医ではTの順であった。比較的容易に測定できる17-KS, Cortisol, 男児のTについては慎重さが必要であると結論した。

【考案】

新たに組織された研究班のリサーチクエストは以下の通りである。

リサーチクエスト

- ①フェニールケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症及びガラクトース血症の継続的な外部及び内部精度管理の効果的实施は、いかにあるべきか。
- ②先天性副腎過形成症及びクレチン症の継続的な外部及び内部精度管理の継続的实施はいかにあるべきか。

今回組織された研究班は従来からの制度管理を継続するものであるが、新たに先天性代謝異常症異常症の精度管理が加えられ、神経芽細胞腫の精度管理が外された。

先天性代謝異常症のスクリーニングは従来から行われているガスリー法と酵素法に基づくELISA法の2本建てで行われている。最後まで確立されていなかったメチオニンの酵素法も完成し、理論的には全てのスクリーニングをELISAに切り替えることは可能になっている。ガスリー法は生物学的測定法でプレートの作成など熟練した技術が必要であり、半定量法の色彩が強い。これに対し、ELISA法は他のスクリーニング項目の測定法と基本的には異なることなく、定量性に富んでいる。現在残されている点は価格の問題と考えられる。プレートの価格が安くなるか、スクリーニングに対する国の補助が増額されると、ELISA法に切り替えることは可能であり、精度管理の面からもより客観的なマニュアルの作成が可能となる。

神経芽細胞腫スクリーニングも内部、外部精度管理が軌道に乗ってきたところで、外されてしまった。現在神経芽細胞腫スクリーニングの全体の見直しが検討されてきているところである。しかし、外部精度管理を含めた測定法の精度管理は必要であり、厚生省とも交渉し、来年度からの検討項目に加えることにした。

次の2年間に於いて、先天性代謝異常症スクリーニングの内部精度管理マニュアルの完成、全体のスクリーニングの精度管理の確立に向けて研究を進めたい。



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 20 年になるとうしている。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、次いで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、先天性代謝異常症、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、先天性代謝異常が新たに加わり、この方面の技術者部会の委員を研究協力者に加え、実地的な精度管理について検討した。

研究組織としては新しい研究班が発足したが、スクリーニングの精度管理としては継続されているものである。この研究の目的は前年度までと同様、内部・外部精度管理のあり方を研究し、より正確なスクリーニングを実施することにある。昨年までの主な研究成果は以下の通りであった。

- 1.クレチン症、先天性副腎過形成症、神経芽細胞腫の外部精度管理:前 2 疾患は厚生省の委託を受けた東京総合医学研究所で行ってきた。神経芽細胞腫については札幌市衛生研究所が中心になって、外部精度管理を開始したところであった。
- 2.クレチン症、先天性副腎過形成症、神経芽細胞腫の内部精度管理:前 2 疾患は全国における内部精度管理の実施状況、方法の実態調査を行い、これに基き、内部精度管理の基本的なマニュアル試案が作成された。神経芽細胞腫においても、「神経芽細胞腫スクリーニング内部精度管理実施ガイドライン」が作成された。これらの内部精度管理マニュアルの実証が進められようとしていた。
- 3.クレチン症、先天性副腎過形成症の新しい診断治療指針(案)が作成された。今後、マススクリーニング学会・システム検討委員会、日本小児内分泌学会・マススクリーニング委員会と連携を取りながら、その検証が進められる所であった。