

平成11年度厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

マススクリ - ニングの見逃し等を予防するシステムの確立に関する研究

分担研究：マススクリ - ニングの精度保証システムの確立に関する研究

分担研究者 黒田泰弘（徳島大学医学部小児科教授）

研究要旨

新生児マススクリ - ニングシステムの精度を維持・管理して見逃しを予防するために発見漏れ例の調査をし、採血から治療までの各プロセスについて問題点を分析して予防方策を立てた。とくに内部及び外部精度管理のコンピュータ化を試みた。1. マススクリ - ニングで発見されなかった先天代謝異常症はメ - プルシロップ尿症5例とホモシスチン尿症2例であった。メ - プルシロップ尿症4例は間歇型であり、1例は検体不備によるものであった。他は原因不明であった。マススクリ - ニングで発見されなかった先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）は23例であった。20例は「TSH遅発上昇型」のクレチン症で、2例は産科での検体取り違いによるもので、1例は再採血時の静脈採血で発見された。先天性副腎過形成症では8例が発見されなかった。2例はマススクリ - ニング検査は受けていたが検査が実施されていなかった。1例は同時に採血した血清の17OHP値は高値であった。残りの5例は原因不明であるが濾紙血と血清とでの17OHPのギャップ、遅発上昇等が考えられる。2. 採血日齢、未熟児採血ガイドラインの徹底、実際の採血、検体管理、ヨ - ド系消毒剤使用等について産科医に提供するための「新生児スクリ - ニングにおける検査前の精度管理（案）」をまとめた。3. マススクリ - ニング検査のデータ解析及び内部精度管理処理プログラムの全国レベルでの統一化を図るためにプログラムの作成とスクリ - ニングへの導入・運用試験を実施し、全国レベルで使用しうることを確認した。さらにコンピュータ通信を応用したスクリ - ニング専用ネットワークを構築し、測定データを統一データ処理ソフトで解析し、結果を規定形成で送信するというより理想的なシステムに発展させた。4. 軽症クレチン症の診断・治療についてアンケート調査を行った。小児内分泌専門医の中でも統一した考え方がなかった。今後、各治療管理施設での共同研究が進められるべきである。

研究協力者

青木菊麿	(女子栄養大学)
芦田信之	(大阪大学医学部保健学科)
猪股弘明	(帝京大学市原病院小児科)
梅橋豊藏	(化学及血清療法研究所)
住吉好雄	(横浜市愛児センター)
立花克彦	(神奈川県立こども医療センター)
辻 章夫	(昭和大学薬学部)
成瀬 浩	(東京総合医学研究所)
福土 勝	(札幌市衛生研究所)
松浦信夫	(北里大学医学部小児科)

までの個々のプロセスにおけるきめ細かな方針を決めなければならない。またマススクリ - ニングの全検査プロセスにおいて可能な限りコンピュータ処理を行うことは有用であり、このための全国統一ソフトの制作が望まれる。

そこで、本分担研究班は、発見漏れ例の全国調査による原因の徹底分析に基づいて新生児マススクリ - ニング諸機関で必要な、検査前精度管理のための統一基準の作成、検査の精度管理としてデータの解析・内部精度管理処理システム及び判定・連絡システムのコンピュータプログラムの開発、検査後精度管理のための統一基準とフロ - シ - トの作成、

研究目的

新生児マススクリ - ニングシステムの精度を維持・管理して見逃し等を予防するためには採血から治療

迅速な確定診断・治療開始のための統一基準の作成を実施し、統合的な精度保証システムを確立することを目的とする。

研究方法および結果

1. 新生児マススクリーニングで発見されなかった症例の全国調査

1) 新生児マススクリーニングで発見されなかったメ - プルシロップ尿症とホモシスチン尿症

新生児マス・スクリーニングで発見されなかった先天性代謝異常症の全国調査を行った。検査機関または自治体65施設、医療機関1,368施設に対する一次調査で症例の経験のありとの返信が3施設からそれぞれメ - プルシロップ尿症2例、ホモシスチン症1例の報告があった。その他これまでの治療乳を通じた調査、報告書などからの調査に基づいて、メ - プルシロップ尿症間歇型4例、ホモシスチン尿症2例がスクリーニングでは異常はなかったが後になって発病し、診断された症例であった。その他メ - プルシロップ尿症1例は検体不足でロイシンの測定が行われずに発見漏れとなった症例であった。

2) 新生児マススクリーニングで発見されなかった先天性原発性甲状腺機能低下症の全国調査

昨年度から新生児マススクリーニングで発見されなかった先天性原発性甲状腺機能低下症（クレチン症）の全国調査を行っており、昨年度に報告した14例のうち2例の追加調査を行い、新たに9例およびニアミス例を見出した。昨年度の「欠損性」例での検体取違えは否定的であり、年長児例での後天性である可能性も否定された。今年度の9例は全例「TSH遅発上昇型」のクレチン症であった。同胞が本症であったのが3例あり、2例はそれが発見動機であった。未熟児が3例あった。ニアミス例では初診時の甲状腺エコーが発見漏れ防止に有効であった。昨年度と総計して、23例が発見された。「TSH遅発上昇型」のクレチン症が20例(87%)と最多で、病型確定している70%がホルモン合成障害性であった。初回スクリーニングは陽性であったのが5例あった。

3) 新生児マススクリーニングで発見されなかった症例（先天性副腎過形成）の検討及びスクリー

- ニングカットオフ値の検討

昨年度の全国調査で把握できた、マススクリーニングで発見されなかった先天性副腎過形成症（副腎過形成）6例について、発見されなかった理由をさらに追求するため、追加調査を行った。1例では、マススクリーニングの17OHP測定値が基準範囲内であるにもかかわらず、同時に採取した血清の17OHP値が高値であった。大幅なカットオフ値の引き下げは偽陽性の大幅な増加を伴い、実際的ではないと考えられた。

2. スクリ - ニング検査前精度管理

1) 新生児スクリー - ニングにおける検査前の精度管理私案

新生児マススクリーニング検査においては、Guthrie が考案した簡便な濾紙採血法が採用されているが、本採血法は特殊な採血法であり、手技・管理・迅速性等、一般の検体検査以上に十分な検査前の精度管理が必要である。本年度は、採血日齢、未熟児採血ガイドラインの徹底、実際の採血、検体管理、周産期のヨード系消毒剤使用等について、過去の調査・研究からの裏づけを行い「新生児スクリーニングにおける検査前の精度管理私案」としてまとめた。

3. スクリ - ニング検査の精度管理

1) 新生児マススクリーニングのデータ解析・内部精度管理プログラムの開発 - 酵素免疫測定法とマイクロプレート酵素法のデータ解析と内部精度管理 -

新生児スクリーニングの精度保証システム確立の一環として、新生児マススクリーニングの検査法として用いられている酵素免疫測定法とマイクロプレート酵素法のデータ解析及び内部精度管理処理プログラムの全国レベルでの統一化を図った。昨年度の全国の新生児スクリーニング検査施設のデータ解析と内部精度管理の現状分析、新システム仕様書の作成、システム概要設計と詳細設計に引き続き、今年度はプログラムの作成とスクリーニングへの導入・運用試験を実施してその評価を行った結果、全国レベルで使用しうることが確認された。

2) ネットワークによる外部精度管理システムの構

築

マス・スクリーニング検査においても、内部・外部精度管理は、ますます重要性を増してきた。各都道府県・政令指定都市で、同一レベルのスクリーニングを実施するためには、各施設でのカットオフ値の設定に細心の注意が必要となる。我々は、コンピュータ通信を応用したスクリーニング専用ネットワークを構築し、正常検体の測定値分布を施設間で比較するという「マス・スクリーニング独自の精度管理法」の確立に関する研究を継続的に行ってきた。本年度は、測定データを統一データ処理ソフトで解析し、結果を規定形式で送信するという、より理想的なシステムに発展させた。加えて対象疾患をスクリーニング全項目に広げ、ホスト局を実際に設置しサービスを開始した。

3) クレチン症スクリーニングの精度管理に関する

研究 - 再採血要求率の増加傾向について -

外部標準検体を用いての新生児スクリーニング（先天代謝異常症、クレチン症、副腎過形成の正確度をみる精度管理については、1999年1月から12月の見逃しは副腎過形成で1検体だが、記入の誤りは先天代謝異常3件、クレチン症1件副腎過形成2件あった。この問題の対応が必要である。また近年、クレチン症について、スクリーニング施設より定期的に報告されている再採血要求率が、増加する傾向にあるので、この問題の分析を行った所、1998年度の再採血要求率は1994年度に比べ、有意に増加していることがわかった。1年間の内で、再採血要求率が最も高くなる1月から3月をみると、1999年度では2.14%と無視できないレベルであった。この増加に、地域差が存在するか否か、その他詳しい現状の分析が重要である。また、この件は、環境ホルモンによる、甲状腺機能低下と関係があるという可能性もあるので、原因追求も重要である。

4. スクリ - ニング検査後の精度管理

1) 軽症クレチン症の診断・治療についての全国調査

日本小児内分泌学会評議員80名を対象に、軽症クレチン症の診断・治療に関するアンケート調査を行い、62名（77.5%）から回答を得た。クレチン

症マススクリーニングで要精密検査（精検）となった児の取り扱いについて、各質問項目への最多の回答はそれぞれ以下の通りであった。1) 無治療で経過観察すると判断する精検時の血清TSH値：30.9%が $10\mu\text{U/ml}$ と回答。2) 経過観察中の治療開始基準となる血清TSH値：3ヵ月時では33.3%が $10\mu\text{U/ml}$ 、6ヵ月時43.3%が $10\mu\text{U/ml}$ 、1歳時41.7%が $5\sim 10\mu\text{U/ml}$ 、2歳時36.8%が $5\sim 10\mu\text{U/ml}$ と回答。3) I-T4（チラヂンS）による初期治療量は、47.5%が $5\mu\text{g/kg/日}$ と回答。4) 病型診断の時期は、27.6%が5、6歳時と回答。5) 病型診断時の検査項目は70%以上がほぼ共通していたが、ヨード唾液血清比は約半数の施設で選択されなかった。

考察

新生児マススクリーニングで発見されない原因として2つが考えられる。1つは病型が軽症である場合であり、もう1つは採血、検査等マススクリーニング検査システムの過程に何らかの問題がある場合である。

メ - プルシロップ尿症の間歇型は新生児期のスクリーニングでは異常が認められず、症例数が比較的多いことから、スクリーニングの方法を検討する必要があると考えられる。更に臨床の場でもスクリーニングを受けているからということで鑑別診断から除外することがないように注意すべきである。

クレチン症の発見漏れ例の防止および早期発見対策としては次のことが考えられる。産科では、濾紙に名前を記入してから採血する、検査センターでは、検査台帳などの記入時に誤記しない、スクリーニングで異常高値にも関わらず精査で全く正常であった場合は、検体取違えの有無を検討する、発見漏れ例を経験したら、同日測定内の異常者との取違えを検討する、一部のホルモン合成障害性や異所性の本症では、TSH遅発上昇型を呈することがあるので、臨床医はマススクリーニングの限界を認識しておく、同胞にクレチン症がある場合は精査する、初診時の甲状腺エコー検査が発見漏れ防止に有効であることを認識する。

副腎過形成の発見漏れ例では、濾紙血での測定値が実際の17OHP値を反映しなかった可能性は否定

できない。すなわち、現在の濾紙血17OHP濃度の測定では、血清17OHPが高値であるにもかかわらず発見されない症例が存在する可能性も示唆され、今後さらに検討を要する。マススクリーニングで発見されない2番目の理由として、それらの症例ではスクリーニング時の17OHP値が実際にあまり高値ではない可能性が考えられる。しかし、スクリーニング時濾紙血17OHP低値の例をすべてスクリーニング陽性とするには大幅なカットオフ値の引き下げが必要であり、それには偽陽性の大幅な増加を伴い、実際的ではないと考えられる。むしろ、クレチン症の場合と同じく、17OHP遅発上昇型あるいは軽度高値の本症症例の存在を周知させることも重要と考えられる。

新生児マススクリーニング検査システムでは、検査前精度管理に関する情報のほとんどを検査機関が知りえる立場にあるので、精度管理上の対応が必要と思われる情報については、それぞれの産科医療機関に提供しなければならない。本年度作成した案は、適正な新生児スクリーニングが実施される上で、検査機関が検査前精度管理を徹底する際利用できるように構成した。しかし、本案にまとめた指針が遵守されることが最も重要であり、教育・啓発がなされねばならない。

マススクリーニング検査システムの各過程において可能な限りコンピュータ化して患児の発見漏れを予防することは本研究の重要課題の1つである。本年度は、全国の新生児マススクリーニング検査施設のデータ解析と内部精度管理のプログラムを作成

してマススクリーニングへの導入・運用試験を実施して全国レベルで使用できることを確認した。さらに、検査施設間のスクリーニング専用ネットワークを構築して、測定データを統一データ処理ソフトで解析した結果を規定形式で送信する理想的なシステムに発展させた。この一連のコンピュータ化により検査過程における高度で迅速な内部および外部精度管理が実施されることが期待できる。また、最近、増加傾向がみられるクレチン症スクリーニングの再採血要求率の分析にも有用であろう。

本研究で軽症クレチン症の診断・治療については、小児内分泌専門医の中でも統一した考え方がないことが明らかとなった。それぞれの施設で管理する症例の長期経過（身体発育、知能発達）を比較検討することで、Evidence-Based Medicineを実践するための、適切な診断・治療基準を導き出すことが可能と考えられる。そのためには、今後、各治療管理施設での共同研究が進められるべきであろう。

結論

新生児マススクリーニング検査における発見漏れの原因として軽症例である場合とスクリーニング検査システムの過程に何らかの問題がある場合とが考えられる。発見漏れ防止のために前者の場合にはカットオフ値の低下とそれに伴う再検率の上昇とのバランスについて検討しなければならない。後者の場合にはスクリーニング検査システムの各過程の精度管理を強化しなければならない。