

分担研究：マススクリーニングの精度保証システムの確立に関する研究

新生児スクリーニングにおける検査前の精度管理私案

研究要旨

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。今回は、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。本スクリーニング検査では、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。本私案は、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して戴けるように構成した。

研究協力者

梅橋豊蔵，田崎隆二（化学及血清療法研究所）
福士 勝（札幌市衛生研究所）
梅橋操子（銀杏学園短期大学）
住吉好雄（横浜市愛児センター）

中でも、採血から検体が検査されるまでの過程における検体管理を中心とした検査前の精度管理^{1), 2), 3), 4), 5), 6)}は、極めて重要となる。信頼するに足る新生児スクリーニングであるため、特に採血医療機関において注意して欲しい事項を検査前精度管理私案としてまとめる。

研究目的

新生児マス・スクリーニングでは、多数検体の中から異常検体を的確に、かつ迅速に発見しなければならない。異常検体を的確にピックアップするためには、false positivesを最小にとどめ、また、false negativesをゼロに近める努力が必要である。しかし、患者検体には検査値が明らかな異常を示すものばかりではなく、中には正常児の検査値に比べ軽微な異常にとどまるものもある。更に、新生児は超未熟児から正常児まで、哺乳量・発育状況、健康状態等において大きな個体差があり、実際のスクリーニングに際しては臨機応変な対応も必要である。また、スクリーニング対象疾患の中には緊急な対応を要するものもあることから、迅速発見も極めて重要な要件である。加えて、新生児スクリーニングにおいては、検体として濾紙血液を使用しているため、採血・濾紙への血液塗布等の手技においても、精度上の問題が発生しやすい。更に、検体搬送も普通郵便による郵送という特殊な条件下にあるため、保管、発送等の各段階における適切な検体管理が重要である。Guthrie が考案した濾紙採血法は、検体としても比較的安定であり、かつ、定量性もあるが、これは採血から検査までが適正な条件下で管理されてはじめて言えることである。

以上のようなことから、一般の臨床検査以上に総合的観点に基づくところの精度管理が必要であり、

検査前精度管理私案

1．採血時期

1)採血日齢

(1)一般新生児採血

ア)原則として4～6日齢で採血する(出生日を0日とする)。

現在のガイドラインでは5～7日となっているが、これは出生日を1日と数えていた時の基準である。今日では出生日を0日とする日齢に統一されたこともあり、採血日齢は4～6日に変更すべきである。全国の実態調査においても、4日目17.5%、5日目64%、6日目11.1%、7日目3%となっており、約93%が4～6日目に採血されているという現実がある⁴⁾。また、4日目採血が30%を超える自治体が全国の約25%あること、特に、大都市を抱える自治体においてその傾向が強いこと等の現実もある。一方、生下時体重2,500g以上の正常新生児検体で、TSH 7,087例、17-OHP 7,087例、Phe 6,460例、BCAA 6,613例について、4日目から8日目までの各採血日齢ごとの測定値を調べた結果、各項目とも日齢間に有意な差は認められなかった⁶⁾。これらの検査データ上からも、採血日を4～6日齢とするスクリーニング上の問題点は見当たらない。

イ) 日齢3日目以前の採血は、原則不可とする。

生後3日以前の採血の場合、哺乳量が少ない乳児でアミノ酸濃度が十分に上昇していないことによる見逃しの危険性があること、また、生後2～3日はTSHが高めの傾向が見られるため、偽陽性となりやすいこと等も考えられるので避けるべきである。但し、先天性副腎過形成症、楓糖尿症、ガラクトース血症などの特定疾患が懸念される場合は、この限りでない。

ウ) 哺乳不良児も初回の採血は原則として4～6日齢に行い、哺乳が良かった時点で2回目の採血を行う。

(2) 未熟児の採血⁷⁾

ア) 2,000 g以下の低出生体重児は、原則として生後4～6日目で初回採血する。

イ) 更に、生後1カ月か体重が2,500 gに達した時点のうち、どちらか早い時点で再採血する。

ウ) 出生体重が2,001 g以上の児の採血については、成熟児と同様に行う。

2,000 g以下の未熟児(全出生児の約1.85%)について、2回目採血実施状況を3か月間にわたってフォローアップした⁷⁾ところ、ガイドライン通りに2回目採血が行われたのは58.5%、2回目採血が行われなかった未熟児は41.5%であった⁶⁾。不実施児の約36%は生下時体重1,800～2,000 g児であるが、1,600 g以下も約36%含まれている。これを経営主体別に見ると、未熟児全体の約63%を占める公的機関出生の約40%において、また、私的医療機関では44.2%で2回目採血が守られていない。更に、このガイドラインが守られていないのは、特定の医療機関で多いことが確認された。このことは、ガイドラインの周知不徹底に起因するものか否かは明確でないが、未熟児の場合のフィードバック機構未成熟によるTSH遅発上昇クレチン症の発生頻度を考慮すると、極めて大きな問題であり、改善が必要である。未熟児やハイリスク児については画一的な対応は困難な面も考えられるが、ガイドライン遵守にむけてシステム面からの的確な対応が必要である。

(3) ハイリスク新生児の採血

ア) 出生直後から嘔吐、痙攣、意識障害、哺乳不良等の異常症状を呈したハイリスク新生児の中には、副腎過形成症、ガラクトース血症、楓糖尿症等が含まれている可能性も考えられるので、早期に臨時採血する必要がある。

イ) 更に、その後定時採血を行うことが望ましい。

(4) 再採血要請への速やかな対応

検査機関からの再採血要請理由は、採血不良等の検体として不適な場合と、検査値確認の必要な場合に二分別できる。いずれにしても、早期発見・

早期治療の観点から速やかな対応が必要である。

2) 採血の時間帯

(1) 哺乳後2時間後くらいが最適である。

(2) 皮下の血液循環がよくなっている沐浴後が望ましい。

実際の医療機関調査でも、7割程度が沐浴後に採血されている。

2. 採血のための器材

1) 採血濾紙

(1) 新生児スクリーニング用採血濾紙として、直径11mmの円が4つ印刷された専用濾紙(東洋濾紙(株):指定スクリーニング検査機関に請求があるので、必ず専用のものを使用する。濾紙は全国共通用に印刷されたもののほか、一部のスクリーニング検査機関ではフォーマットを変えたものが用いられている。

(2) 採血濾紙は変質しにくい材質であり使用期限は無いが、受領後1年以内くらいには使用したほうがよい。シミや汚れのついたものは使用しない。

(3) 採血濾紙を保管する場合は、湿度の高い場所や直射日光を避けて保管する。

2) 採血器具

穿刺に用いる器具は、ランセット、注射針、メス等が用いられるが、ディスポのランセットが最も一般的に使用されている。

3. 採血

1) 採血濾紙の準備

(1) 採血に入る前に、予め濾紙に氏名等の必要事項をすべて記入する。

(2) 採血にあたっては、必ず記入した濾紙の氏名と新生児の氏名を照合・確認する。

(3) 特に、同時に複数児を採血する場合は、絶対に取り違いが起こらないように1名ずつ確実に照合・確認する。

2) 採血部位の消毒

(1) アルコール綿で、穿刺部位を中心に出来るだけ広範囲に消毒する。

(2) アルコールが乾いてから穿刺する。

(3) ヨードチンキ等、他の消毒剤は検査値への影響が考えられるので避けること。

3) 採血(穿刺)部位の選択と穿刺

(1) 穿刺部位として足底(踵)穿刺採血と手背静脈採血があるが、一般的な採血方法は足底穿刺¹¹⁾である。

(2) 踵の穿刺部位は、踵骨を避けて、踵の外側部または内側部を穿刺する(日本母性保護産婦人科医会では外側部を推奨している)。

(3) 踵の後部及び中央部採血では踵骨髄炎、深

部血管や神経の損傷、或いは瘢痕形成による歩行障害などの合併症を引き起こす恐れがあり、避けるべきである。

(4) 2～3mmの深さに穿刺する。ランセット穿刺の時はランセットの肩の部位までしっかり穿刺する。

4) 血液採取と採血量

(1) 足踵全体から血液を集めるように軽くしぼる要領で血液の玉を作る。採血時に足を保持する時は、心臓より高く上げないようにする。

(2) 採血濾紙に印刷されている4つの円に充分量の血液を採取する。採血量が不足すると検査が不正確になるばかりか、検査が出来ないため再採血等の必要が生じてくる。従って十分な深さの穿刺が肝要である。

(3) 濾紙への塗布は、裏からでも表からでも構わないが、必ず片方から血液が裏面まで円一杯十分になるまでしみこませる。

濾紙への塗布法は、直接塗布が殆どであるが、毛細管等による間接塗布も10%程度ある。

(4) 一度血液をつけたところにまた重ねてつけたり、裏表からつける(2度づけ)と正確な定量検査ができなくなる。

(5) 採血後はアルコールで良く消毒し、バンドエイド等で圧迫止血する。

濾紙血液を検体とする本検査では、1項目あたり直径3mmの濾紙血液をパンチアウトし、その中にしみこんでいる血液を抽出して定量検査を行っている。従って、血液が裏表十分にしみこんでいなかったり、不足していた場合は正確な測定は出来ない。また、濾紙に印刷された1つの採血円内に、同じ側、或いは裏表から複数回血液を塗布すると、測定値は当然高値傾向となり正確な定量が出来なくなり再採血となりやすくなる。過去の産科医療機関へのアンケート調査³⁾では、片面からの1回塗布は32%で、残り68%は2度づけを行っているとの回答であった。更に、2度づけすると測定値が少し高くなり、再採血の原因になることへの認識度調査では、63%が知らなかったとの回答であり、定期的な指導の必要性を感じた。

全国の53検査機関、各施設約1,000検体の濾紙血液について実際の採血状態を調査したところ、51,259例中、かろうじて全項目の検査が1回ずつ出来るレベルの「やや不良」が2.3%、全項目の検査が出来ないレベルの「極めて不良」が0.2%あった。これらは当然、再測定分・確認試験分の血液は不足となり、緊急な対応を要する疾患においては発見遅れという不測の事態

も考えられるので、採血不良検体ゼロに向けての努力が必要である。検査には直径3mmの濾紙血液6項目分が必要であり、これに再測定分・確認試験実施分を合わせると、直径3mmの濾紙血液が6枚×2=12枚以上採取可能な濾紙血液が必要である。採血にあたってはこのことを良く認識し、充分量の採血に留意することが肝要である。

4. 採血後の血液濾紙管理

1) 血液濾紙の汚染防止への配慮

(1) 採血前濾紙の採血部位及び採血後濾紙血液塗布部位には、手指を触れない様に注意する。

(2) 採血前及び採血後の血液濾紙は、薬品、特にアミノ酸を含んだ輸液(アミノ酸代謝異常検査に影響)等を扱った手指や、ステロイド剤の軟膏(先天性副腎過形成症検査に影響)等を扱った手指等で触れると汚染をきたし、検査結果が偽陽性となることがあるので、取り扱いには注意を要する。

2) 血液濾紙の乾燥

(1) 採血後は高温多湿を避け、室温で2～4時間位乾燥する。(採血直後は鮮紅色であるが、乾燥すると茶色に変わる。)なお、乾燥については次の点に注意する。

ア) ドライヤ - の冷風で乾燥することは良いが、熱風を当ててはならない。また、シンメルプッシュ等の高温場所でも乾燥してはならない。

イ) 直射日光は論外として、ガラス越しの日光も絶対に避けること。

(2) 濾紙血液は出来るだけ水平に保って乾燥する⁸⁾。そのために、ボール紙等を利用して乾燥台を作成すると良い。

採血した濾紙を立てて乾燥すると、塗布した血液スポットの上下に濃度差が生じてくるといわれているので、採血後は水平に保って乾燥する方が良い。また、机や作業台上での乾燥は、周囲の諸々の物質からの汚染を受けやすいで、汚染防止面からも乾燥台が必要である。

3) 血液濾紙の保管

(1) 当日投函出来ない場合は、良く乾燥後、ビニール袋に入れて冷蔵保存する。尚、冷蔵保存については次の点に注意する。

ア) 生乾きのまま、或いは採血後すぐに冷蔵庫に入れないこと。

イ) 翌日投函を忘れないために、冷蔵庫内の最も目に止まりやすい場所を保管場所として定めておくことと良い。

(2) 凍結融解を繰り返すと不安定物質に影響が及ぶため、フリーザーに入れて保管しないこと。

5. 血液濾紙検体の発送

1) 発送方法

- (1) 乾燥血液濾紙検体は、必ず直接専用封筒に入れて発送すること。
- (2) 乾燥した血液濾紙は、ビニール袋に入れたり、ラップで包んだりしないこと(ビニール袋等に入れると半乾きの場合は高温多湿となり変質や失活がすすみ、正しい測定値が得られなくなる)。

2) 投函について

- (1) 血液濾紙検体は遅くとも翌日早い時点で投函すること。

血液濾紙検体は、冷蔵保存でも時間と共に測定目的物質の変質、失活等が徐々に進むこともある。また、検査項目の中には副腎過形成症やガラクトース血症のように、時として緊急を要する検体もある。投函忘れや数日分をまとめて投函する等により検査が遅れ、重大問題に発展しかねない事態が起こることも想定されるので、十分な注意が必要である。

- (2) 年末年始、連休等の際は、スクリーニング検査施設により対応が異なると思われるので、予め各産科医療機関と検査機関が連絡を密にし、周知徹底しておいた方がよい。
- (3) 郵送投函を事務部門等他者に依頼する場合は、出来るだけ早急な投函について徹底しておくべきである。

医療機関で採血された検体が検査機関で受け付けられるまでの日数について、全国検査機関の1週間分21,908検体について調査を行った結果では、所要日数7日以上が3.2%もあった。郵送所要日数2日以内が一般的な国内においては、週休をはさんだとしても5~6日以内の筈であり、数日分の検体のまとめ投函があることが推測される。この採血から検体受付までの所要日数は、地区・自治体により大きな違いが見られた。

6. その他

1) ヨード系消毒剤のクレチン症スクリーニング検査への影響について

クレチン症スクリーニング検査は、血液濾紙からTSH(一部でT-4 併用)を測定している。周産期の母子へのヨード系消毒剤(イソジン、ヨードチンキ等)の使用により、ヨードが直接或いは母乳を通じて新生児の体内に過剰にとり込まれ、一過性の甲状腺機能低下症を引起すことがある。その結果、一時的なTSH値の軽度上昇(時にはT-4 も低下)を来たし、特定の医療機関の再採血率を高くしていることが知られている⁹⁾¹⁰⁾。特に、新生児臍部消毒にヨード系消毒剤を高濃度で使

用すると、この傾向が強く見られる。再採血率が3%を越すような医療機関においては、消毒状況を確認すると共に、他消毒剤への変更、或いはヨード系消毒剤の使用量制限に向けて検討する必要がある。

九州3県で年間100人以上出生の産科医療機関183施設でのヨード系消毒剤使用調査資料では、ヨード系単独49.7%、ヨード系単独+非ヨード系16.9%、非ヨード系33.3%であった。これらについて再採血率を見ると、ヨード系単独が最も高く2.22%、ヨード系単独+非ヨード系1.40%、非ヨード系0.74%となっており、3者間に明確な差が認められた。特に、再採血率4%以上を示した19施設中18施設、再採血率5%以上の13施設すべてがヨード系消毒剤使用施設であり、ヨード系消毒剤使用施設の再採血率が高いことが明確となった。また、調査対象の3年以内にヨード系から非ヨード系に変更した8施設全ての再採血率が、著明に低下していたことから、再採血率高値とヨード系消毒剤との因果関係が明白となった。しかし、ヨード系消毒剤使用施設でも再採血率が2%を越す施設は34%であり、残りの66%はヨード系消毒剤単独使用でも再採血率は低いというのが実状である。このことは、ヨード系消毒剤でも、必ずしも再採血率をアップさせる原因とはならないことを示唆しており、使用法或いは使用量の検討・変更により改善できることを意味している。

2) 抗生剤投与の検査への影響について

分娩後、母子に投与される抗生剤により、Guthrie のBIA法等で細菌発育阻害現象が現れ、判定困難なことがある。抗生剤投与量の多い場合は、濾紙にその旨を記入或いはメモ等による連絡が必要である。

8. 考察

新生児スクリーニング検査が的確に遂行されるためには、行政、産科医療機関、治療精密機関、検査機関、産婦人科医会の円滑な連携が必要である。中でも検査前精度管理という観点に立った時、産科医療機関と検査機関の連携は重要であり、特に、検査機関の対応にその鍵が握られている。即ち、採血日齢、濾紙への採血状況、採血から受け付け迄の迅速な投函、再採血頻度、再採血への対応時間等、検査機関が産科医療機関に対し精度管理上必要と思われる情報をフィードバックしなければ、改善には繋がらないことを意味する。

医療機関における採血状況は概ね良好と判断するが、一部には採血量不足も依然として存在しており、また、2重塗布も多く含まれている。全国調査によると、採血状態の悪い医療機関に対してなんらかの

指導を行っている検査機関は87.7%である⁴⁾。一方、検体をまとめて投函する施設があるとした検査機関は84%で、その投函遅れに対し指導している検査機関が56%、対処なしが39%であった。この投函遅れに対し、指導している機関と指導していない機関では大きな違いが見られ、全体的に投函遅れの医療機関の多いところは、検査機関が指導していない自治体にその傾向が強く見られた。

これら検査前の精度管理に関する指導は、検査を担当する側の責務であると認識し、採血医療機関との円滑な連携に向けて積極的に関わっていくべきである。

尚、本稿では述べないが、採血・検査に際してはインフォームドコンセントを十分に行い¹²⁾、また、対象者のプライバシーには十分留意しなければならない。

文献

- 1) 皆川進：新生児スクリーニングハンドブック．成瀬 浩，松田一郎編集，177-184，1989，南江堂
- 2) 医療スタッフ向け「新生児マス・スクリーニング採血手技とポイント」．日本マス・スクリーニング学会企画，毎日EVRシステム，1999
- 3) 梅橋豊蔵，田崎隆二，福土勝，菊地由生子：スクリーニング検査前の精度管理 - 採血から受付までの検体管理状況 - ．平成 8 年度厚生省心身障害研究報告書，63-66
- 4) 梅橋豊蔵，田崎隆二，福土勝，住吉好雄：スクリーニング検査前の精度管理 採血日齢と検体管理 ．平成9年度厚生省心身障害研究報告書，153-156
- 5) 梅橋豊蔵：6．濾紙血の採取法・採血時期・保存法．日本マス・スクリーニング学会誌（新生児マス・スクリーニング検査システムの手引き）8（Supple 2）：24～27，1998
- 6) 梅橋豊蔵，田崎隆二，福土勝，住吉好雄：スクリーニング検査前の精度管理に関する研究 採血日齢と検査値 ．平成10年度厚生科学研究報告書，304-306
- 7) 未熟児の採血に関する委員会：新生児マススクリーニングにおける未熟児の採血時期について．代謝異常スクリーニング研究会会報 10:29，1987
- 8) 芦田信之，宮井潔：濾紙血液保存支持体としての濾紙の特性 - 濾紙内の濃度分布の不均一性について - ．日本マス・スクリーニング学会誌 3（1）：79 -83，1993
- 9) 原田正平，市原侃，松浦信夫：周産期消毒法のクレチン症マススクリーニングへの影響の検討．周産期医学 21（9）：1373-1375，1991
- 10) 博多幸子，水沢丈子，吉田加寿子，斉藤君江，植田ヤイ子，古関正意：T S H測定値におよぼすヨード系消毒剤の影響．日本マス・スクリーニング学会誌 2（1）：45-49，1992
- 11) 皆川進：採血する産科医よりの問題点．昭和55年代謝異常スクリーニング研究会会報 5：164-165，1980
- 12) お母さん向けインフォームドコンセント用ビデオ「あなたの赤ちゃんを守る新生児スクリーニング」：日本マス・スクリーニング学会企画，毎日EVRシステム，1999