

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

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 -

研究要旨

外部標準検体を用いての新生児スクリーニング（先天性代謝異常症(IEM)、先天性甲状腺機能低下症(CH)、先天性副腎過形成症(CAH)）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CAHで1検体だが、記入の誤りはIEM3件、CH1件、CAH2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。

研究協力者

成瀬浩，鈴木恵美子，渡辺倫子，
五十嵐優子，夏井裕子，橋本延代

(東京総合医学研究所)

今井秀樹

(国立環境研究所)

研究目的

精度管理機関として、全国のスクリーニング施設において、発見もれにつながる様な問題の有無を検討する。またクレチン症スクリーニングに関しては、再採血要求率の増加が目立ち、実際に処理上の問題となりうる程度となってきたので、その状況を分析した。

研究方法

我々は精度管理機関として、種々の業務を行っているが、今回はその中の、外部精度管理検体を用いた、正確度テストの資料を用いた。また、全スクリーニング施設の協力を得て、3ヶ月毎に、クレチン症と副腎過形成症スクリーニング項目での、再採血要求率の資料が送付されている。この中の、TSH測定による再採血要求率の資料を用いて、現状の分析を行った。この問題を掘り下げるため、あるメーカーのTSH測定試薬のみを、93年から今迄継続使用している施設に対し、より詳しい資料を提出して頂くための調査も行った。

研究結果

精度管理検体の見逃しの現状

表1は、99年1月から12月までの、外部標準

検体を用いた正確度テストの結果である。1年間で見逃された検体は、CAHスクリーニングの1検体のみであった。見逃しの原因は、初回検査で異常として拾い上げたが、台帳に記入しなかったため、確認検査である抽出法を実施せず、最終報告では正常という判断であった。記入の誤りについては、IEM3件、CH1件、CAH2件であった。今回の記入の誤りは、正しく異常検体を拾い上げたにもかかわらず、記入欄を間違えて報告したのが5件、送付した検体の番号を記入しなかったのが1件であった。今回繰り返し誤りをした施設はなかった。

CHの再採血要求率の増加

表2は、使用施設数が比較的一定しており、我々の品質管理の資料から、過去数年間キャリブレーションの力価の変動が少ないと考えられる、A社試薬を使用している、23施設の再採血要求率の変化である。94年より再採血要求率は増加の傾向にあり、98年度1.81%と比較すると、94年度、95年度は危険率1%で有意、96年度も5%で有意に差があった。また、再採血要求率は季節変動があり、各年とも同様に、冬に高くなる傾向がある。

表3は、再採血要求率が最も高くなる、1月から3月のみの、年度別の変化を示した。96年1.58%と、99年2.14%では、有意に差があった。

年間総検体数が少ない施設では、再採血要求数のわずかな変化でも、率の変動が大きくなるので、年間総検体数の比較的多い施設だけを集計すると、表2の結果と異なることが予想された。そこで、93年度より、A社試薬を継続して使用している施設に協力を求めた。14施設によりまとめられた、年間

再採血要求率を、表4に示した。カッコ内は表2に示した数字であるが、少し異なっている。しかし増加の傾向は同様で、93年度0.85%と98年度1.66%では有意に差がみられた。なお、各施設の設定しているカットオフ値については、93年度よりほとんど変更はない。個々の施設を見ると、再採血要求率が、以前と比べても増加が目立たない施設と、著明な増加の見られている施設とが混在している。また、他のメ-カ-の試薬を使っている施設にも同様な傾向が見られるが、種々の原因から、A社の場合のように明確ではない。

考察

外部精度管理検体を用いた調査では、CAHの見逃しも、事務処理上のエラーが原因であった。記入の誤りも、まだ存在している。このような事務処理上のエラーが、患者の発見もれにつながりうることを考えると、この問題への対応は重要である。今回、当研究班で、スクリーニングの結果処理の統一ソフトの作成が課題となっているが、この統一ソフトをつくる際に、この様な事務的エラーの対策も考慮して欲しい。

CHスクリーニングの再採血要求率が増加している問題は、無視出来ないレベルになりつつある。再採血要求率の増加は、いくつかの理由で発生する。例えばTSHのカットオフ値を下げる事、技術者の水準の低下による見かけ上の再採血要求率の増加、試薬のキャリブレーションのロット変更による一定方向への変動などである。しかし、外部標準検体を用いた正確度テストの結果、および各社試薬の品質管理の結果から、これらの要因は否定できる。また、ヨード含有消毒剤を使用する産科、新生児科が増加していれば、一過性甲状腺機能低下症を示す新生児が増える可能性がある。しかし、原田・市原らの報告以後、日本母性保護産婦人科医会による、各産科医への働きかけもあり、ヨード含有消毒剤使用が増えていくとは考えにくい。

この、かなり高い再採血要求率をどうするか、採血をする医師を含め、多方面からの討議が必要であり、日本マス・スクリーニング学会は、関連学会と

共に、慎重な討議が必要である。

特に、この現象に地域差があるかどうかに関しては、詳しい現状分析が必要である。この問題を全国規模で検討を続ける場合、TSHをより正確に測定する事が重要となる。そのためには、測定試薬のメーカー間差を少なくし、ロット差を少なくすることが大切であり、我々としては、TSHのキャリブレーションの統一が第一歩と考える。

更に、再採血要求率を減少させることが要求されるとすると、そのためにはTSHのカットオフ値を引き上げることが、最も簡単な解決法に見える。しかし、原田らの報告した軽症クレチン症の問題と遅発上昇型の存在、あるいは、スクリーニングで発見され患者と確定したなかで、初回検体中のTSH値が15 μ U/ml以下の例が25%あったという事実からみて、この解決策が正しいとは考えられない。それならばどうすべきか、検討が必要である。

最近、いわゆる環境ホルモンの人体に及ぼす影響が報告されている。例えば、アメリカでは、PCBその他による障害児の増加も報告され注目を集めた。更に、いくつかの環境ホルモンは、胎生期の甲状腺機能低下を誘発することが知られている。

ただ、この胎生期の影響を分析するために、生後の母乳中の物質の測定や、新生児・乳児血液中の物質を測定することでは不十分で、妊婦血あるいは臍帯血中の、数種の物質の正確な測定が必要と言われている。しかし、実際に行うことは極めて困難である。環境ホルモンの人体への影響を研究する専門家は、新生児の甲状腺機能の変動に強い関心を持っているので、スクリーニングの分野では、新生児血液中の軽度のTSH増加が存在した例において、出来るだけ詳しくフォローアップする事が大切であると考えている。

文献

- 1) S. Harada et al: Screening 3, 181-192 (1995)
- 2) H. Naruse et al: In Proceeding of Third Meeting of The ISNS, Boston, October, 1996 (Eds H. Levy, R. Hermos, G. Grady) pp 228 - 231, (1997)

表1 精度管理の結果 (1999年1月~12月)

	代謝異常症	クレチン症	副腎過形成症
見逃し	0	0	1
記入の誤り	3	1	2

表2 A試薬を使用した23施設の再採血要求率(%)

年度	再採血要求率 (平均 ± SD)		
94	1.05	± 0.57	**
95	1.31	± 0.73	**
96	1.54	± 0.90	*
97	1.71	± 0.98	
98	1.81	± 0.99	

** : P < 0.01 * : P < 0.05

表3 各年の1月～3月の23施設の再採血要求率(%)

年度	再採血要求率 (平均 ± SD)		
96.1～3月	1.58	± 0.68	*
97. "	1.81	± 1.15	
98. "	1.79	± 1.09	
99. "	2.14	± 1.15	

* : P < 0.05

表4 A試薬を使用した14施設の年間再採血要求率(%)

年度	再採血要求率 (平均 ± SD)			
93	0.85	± 0.44	*	表2より
94	1.06	± 0.58		(1.05)
95	1.15	± 0.52		(1.31)
96	1.25	± 0.71		(1.54)
97	1.42	± 0.80		(1.71)
98	1.66	± 1.07		(1.81)

* : P < 0.05

A試薬を継続して使用の施設に、各年度毎の総検体数と再採血要求実数を問い、年間再採血要求率を求めた。(14施設回答/20施設)