

厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）

マスククリー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

平成10年度研究報告書

平成11年3月

主任研究者：黒田泰弘

黒
田
泰
弘

目 次

マススクリー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 (主任研究者 黒田泰弘)	
I. 総括研究報告	293
黒田泰弘	
II. 分担研究報告	
1. 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 (分担研究者 黒田泰弘)	
1) 分担研究総括報告	300
黒田泰弘	
2) 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-	304
梅橋豊蔵, 田崎隆二, 福士 勝, 住吉好雄	
3) 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-	307
福士 勝, 荒井 修, 小田浩道, 藤田晃三 辻 昭夫, 成瀬 浩, 渡辺倫子, 稲岡一孝 河地 豊, 山上祐次, 梅橋豊蔵	
4) スクリーニング・データ処理システムのネットワーク化への可能性	310
芦田信之, 稲岡一考, 中山雅弘, 福士 勝 宮井 潔, 渡辺倫子, 成瀬 浩	
5) 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(中間報告)	315
猪股弘明, 青木菊麿, 立花克彦, 黒田泰弘	
6) 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中間報告 先天性副腎過形成	318
立花克彦, 猪股弘明, 青木菊麿, 黒田泰弘	
7) T4, TSH 同時スクリーニング -二次性甲状腺機能低下症と中枢性一過性甲状腺機能低下症-	320
松浦信夫, 柴山啓子, 福士 勝, 市原 侃 原田正平	
8) マススクリーニングで発見された兄と見逃された妹の ホモシスチン尿症同胞例における分子遺伝学的検討	323
黒田泰弘, 陳 淑麗, 伊藤道德	
2. 効果的なマススクリーニング事業の実施に関する研究 (分担研究者 青木継稔)	
1) 分担研究総括報告	325
青木継稔	
2) PKU/高フェニルアラニン血症を示す患児の鑑別に関する研究: BH4 反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症を中心に	328
成澤邦明, 呉 繁夫, 侯 殿昌, 大浦敏博	

3) HPLC 短時間法の新生児スクリーニングへの応用	330
大和田 操, 福士 勝, 鈴木 健 日本マス・スクリーニング学会技術部会 液体クロマトグラフィー研究会	
4) 一次スクリーニングから診断確定・治療開始までの問題点とその対策 －メープルシロップ尿症とガラクトース血症－	333
芳野 信	
5) 新生児マス・スクリーニング実施後のフォローアップ（追跡）に関する研究	335
青木菊麿	
6) 新生児マススクリーニング実施後のフォローアップ（追跡）について －現状と今後の課題－	338
三笠洋明, 久繁哲徳, 片山貴文, 青木菊麿	
7) ウィルソン病マススクリーニングのための方略	334
青木継稔, 清水教一, 山口之利, 坂本真理子	
8) 1～6 歳児を対象としたウイルソン病マススクリーニングの検討	346
大浦敏博, 白石広行, 多田啓也	
9) 徳島県における乳幼児ウイルソン病任意スクリーニング検査成績	348
伊藤道徳, 山本千鶴子, 黒田泰弘, 松原育美	
10) 開業医におけるウイルソン病の任意スクリーニング	350
遠藤文夫, 内野高子, 小池恵美子, 松田一郎	
11) 乳幼児健診を利用したウイルソン病マススクリーニングの可能性と問題点	351
重松陽介, 畑 郁江	
12) 札幌市におけるウイルソン病のマススクリーニング	353
荒島真一郎, 福士 勝, 田上泰子, 山口昭弘 小田浩道, 藤田晃三	
13) 乳幼児期以降を対象としたウイルソン病マススクリーニング その2	355
坂 京子, 小林正紀, 杉山成司, 一木 貴	
14) 3 歳児を中心とした尿中セルロプラスミン値（対クレアチニン比）の検討	357
山口之利, 青木継稔, 清水教一, 坂本真理子 森田嘉一, 橋詰直孝	
15) 尿セルロプラスミン測定によるウイルソン病マス・スクリーニングの試み	358
高田五郎, 高橋 勉, 荘司靖子	
16) 尿によるウイルソン病のスクリーニングに関する研究（第2報）	360
北川照男, 鈴木 健, 大和田 操	

17) ウィルソン病診断の新しい方法, ATP7B 活性の測定に関する検討	364
清水教一, 宇野久仁子, 山口之利, 青木継稔 逸見仁道, 嶋武博之	
18) ESI-MS/MS 新生児マススクリーニングの再検討	366
重松陽介	
19) 尿GC/MS分析による代謝異常症例の化学診断および追跡調査 －有機溶媒抽出法とウレアーゼ法の比較－	369
久原とみ子, 大瀬守眞, Xia Zhen-wei 井上義人, 新家敏弘, 松本 勇	
20) GC/MS を用いた代謝異常スクリーニング: 効果的な新生児マススクリーニング支援	371
山口清次, 木村正彦, 伊賀三佐子, 付 暁巍 和田真紀	
21) GC/MS による新生児先天性代謝異常症のスクリーニング－3年間の経験	374
吉田一郎, 田代さとみ, 城後美佐, 祇園夕佳 田代恭子, 青木久美子, 猪口隆洋, 田中正敏	
22) 未熟児における尿中有機酸排泄の動態について	376
高柳正樹	
23) ムコ多糖症の治療法の進歩と早期診断	378
折居忠夫, 山田美保, 岩田晶子, 祐川和子 鈴木康之, 近藤直実	
24) 先天性ムコ多糖症の早期発見	381
田中あけみ	
25) 便色調カラーカード法による胆道閉鎖症のマススクリーニング －栃木県および茨城県方式－	383
松井 陽, 須磨崎亮, 大崎 牧, 牧たか子 桃谷 孝之	

マススクリー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

主任研究者 黒田泰弘（徳島大学医学部附属病院長）

研究要旨

新生児マススクリーニング検査における見逃しを予防するために検査前、検査、および検査後のマススクリーニングシステムを見直すとともにコンピュータ化を試みた。2,000g以下の低出生体重児の2回目の採血が41.5%の施設で実施されていなかった。データ解析と内部精度管理のための全国統一ソフトの作成とデータ処理システムのネットワーク構築とに着手した。新生児マススクリーニングでの見逃し例を全国規模で調査し、その原因の徹底分析を開始した。先天性代謝異常の新しいマススクリーニング検査法として高速液体クロマトグラフィー短時間法は有用であった。ウイルソン病と胆道閉鎖症のスクリーニングおよびT4、TSH同時測定によるクレチン症のスクリーニングは、新しいマススクリーニングとしてその導入を具体的に検討する段階に達している。

分担研究者

黒田泰弘（徳島大学医学部附属病院長）
青木継稔（東邦大学医学部第二小児科教授）

研究目的

新生児マススクリー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。マススクリー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。また、効果的なマススクリーニングを実施するためには、現行マススクリーニング法の技術的改良と新しいマススクリーニング法の導入、個人のプライバシー等倫理面へ配慮したフォローアップシステムの構築・運用、より効果的な新しい対象疾患のマススクリーニング事業への導入が絶えず検討されなければならない。

本研究班は、これらの諸課題について検討し、その結果が行政施策に反映されることを目的とする。

研究方法および結果

1. スクリーニング検査前精度管理

1) 採血日齢と検査値

スクリーニング検査実施要項では検査のため

の採血日は5～7日目となっているが、93%の採血機関では4～6日目と採血時期が早くなっている。日齢3～8日目の各出生日毎のTSH、17-OHP、フェニルアラニン、分枝鎖アミノ酸の値には差違は見られなかった。一方、出生体重2,000g以下の未熟児については2回採血のガイドラインが、41.5%の機関で守られていなかった。

2. スクリー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

新生児マススクリーニング検査実施施設におけるクレチン症と先天性副腎過形成症の酵素免疫測定法とフェニルケトン尿症の先天性代謝異常症のマイクロプレート酵素法によるデータの解析と両方法の内部精度管理システム構築のための全国統一ソフトの作成を試みた。今年度は全国の新生児スクリーニング検査実施施設のデータ解析と内部精度管理の現状分析、本統一システムに必要な機能の仕様検討、システム概要設計と詳細設計の一部を行った。

2) スクリーニング・データ処理システムのネットワーク化への可能性

これまでスクリーニング・ネットワークの公開実験を実施してきたが、各検査施設毎に大き

く異なる環境が障害となり、専用機能の追加開発に着手できなかった。そこで、本年度はスクリーニングの見逃しを減少させることを目的に「スクリーニングデータ処理システム」の研究と検査データ解析プログラムの基本仕様の統一化を試みた。これに伴ってスクリーニング・ネットワークについても外部精度管理など専用機能整備の可能性が広がった。

3) 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 短時間法の先天性代謝異常スクリーニングへの応用

HPLC短時間法は、ガスリー法および脱水素酵素・マイウロプレート法とともに先天性代謝異常のマススクリーニング検査法の一つとして有用であった。

3. スクリーニング検査後の精度管理

1) 新生児マススクリーニングで発見されなかった原発性クレチン症および先天性副腎過形成の全国調査中間報告

新生児マススクリーニングで発見されなかったクレチン症13例と先天性副腎過形成8例とが全国アンケート調査で見出された。クレチン症13例中2例は産科での検体取り違い、10例はTSH遅発上昇性のクレチン症、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8例中2例はマススクリーニングは受けていたが副腎過形成の検査が行われていなかった。残る6例はマススクリーニングの結果は正常であった。6例中4例は外性器異常、1例は塩喪失症状、残る1例は家族検索で発見されていた。

2) T4, TSH同時スクリーニングによる甲状腺機能低下症の発見

新生児期のT4 (FT4), TSH同時スクリーニングにより二次性甲状腺機能低下症と一過性中枢性甲状腺機能低下症が札幌市と神奈川県でそれぞれ6万人に1人と9.2万人に1人の頻度で発見された。

3) マススクリーニングで見逃されたホモシスチン尿症の分子遺伝学的検討

ホモシスチン尿症のマススクリーニングで発見された兄と見逃された妹のシスタチオン合

成酵素遺伝子の異常は同一であった。新生児期におけるシスタチオン合成酵素以外のメチオニン代謝関連酵素の発達速度の差による見逃しが推測された。

4) マススクリーニングで発見された先天性代謝異常の治療法

フェニルアラニン水酸化酵素欠損による高フェニルアラニン血症患者のなかに、テトラヒドロピオプテリンに反応を示す例があり、PKUのフェニルアラニン制限食の補助療法薬として使用される可能性を示唆した。新生児マススクリーニング対象疾患のなかで救急を要するMSUD, ガラクトース血症についての一次スクリーニングから治療開始までの間の問題点と対策について分析した。

5) マススクリーニングで発見された患児の追跡調査

倫理面を含めた追跡調査のあり方についてアンケート調査を実施し、個人情報を保護しながら、全国レベルでの追跡調査の体制の確立が必要であることを確認した。

4. マススクリーニングの新しい対象疾患

1) ウィルソン病

3歳児を中心に1~7歳児を対象にパイロットスタディを実施した。採血によるスクリーニングは6万名に実施され5名の本症患者の発見があり、尿によるスクリーニングは約5万名に実施され2名の患者の発見があった。

2) 有機酸代謝異常症

濾紙尿あるいは原尿を用いてGC/MS分析法を中心にパイロットスタディが実施された。メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症のほかシトルリン血症などが発見された。

3) ムコ多糖症

乳児早期から6ヶ月児尿を用いてジメチルメチレンブルーの呈色反応法にてパイロットスタディが実施された。約9万検体にて一次スクリーニング陽性率は、約1.7~2.9%であったが患者の発見に至っていない。

4) 胆道閉鎖症

便色調カラーカード法によりパイロットスタ
ディが実施された。すでに、患児が発見されて
いる。

考察

新生児マススクリーニング検査において見逃しを
予防するためには採血から治療までの個々の過程に
おけるきめ細かな方針を決めるとともにそれを厳守
することが第一である。また、発見された患児のフォ
ローアップ調査結果に基づいてその方針の見直しも
実施しなければならない。さらに新しい検査方法、
新しい機器および新しいシステムの導入も考慮しな
ければならない。

最近、出産後の退院日が早まるにつれて採血が生
後3、4日目で行なわれる場合がある。本研究結果か
らは生後3～8日目、とくに、生後4～6日目採血は
妥当であることが確認された。しかし、出生体重
2,000g以下の低出生体重児は、生後1ヶ月後か体重
が2,500gに達した時期に2回目の採血をすることが
実施されておらず指導改善が必要である。

新生児マススクリーニングの対象疾患であるフェ
ニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシス
チン尿症の検査法として厚生省はガスリー法の仕様
を勧告した。その後、フェニルケトン尿症とメープ
ルシロップ尿症については脱水素酵素・マイクロブ
レート法の使用が認められた。本研究で検討した
HPLC短時間法も有用であり新生児マススクリー
ニングの一次検査法の一つとして認められることが望
まれる。また、マススクリーニング検査でホモシス
チン尿症患児の見逃しを予防するためには、血中ホ
モシスチン値などを指標にした新しいスクリーニン
グ法の確立が必要である。

全国各自治体のマススクリーニング検査施設で用
いられている検査法、検査機器、単位、カットオフ
値などは必ずしも同一でなく全施設間でデータを比
較することができない。データ解析と内部精度管理
のための全国共通ソフトを作成するとともにデータ
処理システムのネットワークを構築すれば全国検査
施設の検査能力を一定水準以上に保つことが容易に
なる。本年度はシステム概要設計と詳細設計の一部

を行ったばかりであるが来年度以後の発展が期待で
きる。

全国アンケート調査により新生児マススクリーニ
ングで発見されなかったクレチン症と先天性副腎過
形成の症例が見出された。発見されなかった原因を
徹底的に分析してその結果をマススクリーニング検
査システムの改善に役立てなくてはならない。

マススクリーニングの新しい対象疾患としてウィ
ルソン病、有機酸代謝異常症、ムコ多糖症および胆
道閉鎖症が研究されている。ウィルソン病において
幼児期中心のパイロットスタディにて7例の患者の
発見があり、有用性が示された。有機酸代謝異常症
は、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症のほか
に多くの代謝異常の発見があり新生児尿によるスク
リーニングの有用性がクローズアップされた。ムコ
多糖症は、新生児尿、1ヶ月児尿あるいは6ヶ月児尿
のいずれかで行うか、パイロットスタディにおける
患者の発見に努めることが重要である。胆道閉鎖症
スクリーニングは簡便な方法であり、今直ちに導入
することも可能であると考えられる。

しかし、クレチン症のマススクリーニングへの
T4、TSH同時測定を含め新しい対象疾患の導入を
実施する場合には、有効性、費用/効果分析などマ
ススクリーニングの施行に関するガイドラインに沿っ
て十分な検討がなされなければならない。

結論

新生児マススクリーニング検査での見逃しを予防
するためのポイントは、①採血から治療までの各過
程における木目細かい方針を定め、厳守させる、②
コンピュータ処理およびコンピュータ・ネットワ
ーク構築により各過程の全国統一を図る、③追跡調
査により見逃し例等を徹底分析して各過程の改善・
刷新を実施することである。また、新しいマススク
リーニングあるいは新しいマススクリーニング検査
法を導入するに当たっては有効性、費用/効果分析
など十分な検討が不可欠である。

研究発表

1. 論文発表

- 1) Fu X-W, Kimura M, Inoue M, Iga M, Hasegawa K, Ishioka C, Yasuda K, Miyazaki K, Tomotsuka Y, Tanowaki T, Takagi J, Ito T, Kajino Y, Ando Y, Yamaguchi S: Pilot study on mass screening for inborn errors of metabolism by gas chromatography mass spectrometry: eighteen months experience in Shimane area. *Shimane Med J* 16: 23-27, 1998
- 2) Sasaki M, Kimura M, Sugai K, Hashimoto T, Yamaguchi S: 3-Hydroxyisobutyric aciduria in two brothers. *Pediatr Neurol* 18: 253-255, 1998.
- 3) Ohura T, Abukawa D, Shiraishi H, Yamaguchi A, Arashima S, Hiyamuta S, Tada K, Iinuma K.: Pilot study of screening for Wilson disease using dried blood spots obtained from children seen at outpatient clinics. *J Inheri Metab Dis* 22: 74-80, 1999
- 4) Kuhara T, Shinka T, Inoue Y, Matsumoto M, Zhang C, Ning C, Furumoto T, Matsumoto I: A new chemical diagnostic method for inborn errors of metabolism by mass spectrometry - Rapid, practical, simultaneous urinary metabolites analysis -. *Proceeding of the 3rd International Society for Neonatal Screening*, p. 123, 1998
- 5) Kuhara T, Peng H, Shinka T, Inoue Y, Yoshino M, Matsumoto I: Asymptomatic cases with inborn errors of metabolism found during pilot study in Japan: 1. α -Ketoadipic aciduria. *Ann Report of Med Res Inst, Kanazawa Med Univ* 9: 79-88, 1998
- 6) Ihara H, Shino Y, Hashizume N, Aoki T, Suzuki Y, Igarashi Y, Naito C: Decline in plasma retinol in unconjugated hyperbilirubinemia treated with bilirubin adsorption using an anion-exchange resin. *J Nutr Sci Vitaminol* 44: 329-336, 1998
- 7) Ihara H, Aoki Y, Hashizume N, Aoki T, Yoshida M, Osawa S: Comparison of antioxidant activity of bilirubin sepsies in vitro. *Clin Chem Enzym Commus* 8: 31-36, 1998
- 8) Kure S, Hou DC, Ohura T, Iwamoto H, Suzuki S, Sugiyama N, Sakamoto O, Fujii K, Matsubara Y, Narisawa K.: Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr* (in press) 1999
- 9) Peng H, Shinka T, Inoue H, Mitsubuchi Y, Ishimatsu J, Yoshino M, Kuhara T: Asymptomatic α -ketoadipic aciduria detected during a pilot study of neonatal urine screening. *Acta Paediatr* (in press) 1999
- 10) 猪股弘明, 松浦信夫, 立花克彦, 楠田聡, 福士勝, 梅橋豊蔵, 諏訪城三, 新美仁男, 藤枝憲二 (クレチン症マススクリーニング・ガイドライン作成委員会): 先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングのガイドライン (1998年版). *日本小児科学会雑誌* 102: 817-819, 1998
- 11) 猪股弘明: 新生児マススクリーニングの成績と対応一乳児一過性高TSH血症の評価を中心に. *小児内科* 30: 871-875, 1998
- 12) 猪股弘明: 小児の検査結果の考え方; クレチン症のマススクリーニング. *小児内科* 30 (増刊号): 584-588, 1998
- 13) 猪股弘明: 新生児クレチン症マススクリーニング; 診断の手引き. *ホルモンと臨床* 46: 1077-1081, 1998
- 14) 重松陽介, 布瀬光子, 畑郁江, 眞弓光文, 須藤正克, 田中幸枝: Electrospray Tandem Mass Spectrometryによる有機酸およびアミノ酸代謝異常症の新生児マススクリーニング. *日本マス・スクリーニング学会誌* 8: 13-20, 1998
- 15) 田中あけみ, 梶田知子, 藤本昭栄, 新宅治夫, 一色玄: 尿濾紙を用いた先天性ムコ多糖症のスクリーニング: コンドロイチナーゼA/C消化・DMB-マイクロプレート法. *日本マス・スクリーニング学会誌* 8: 29-35, 1998
- 16) 立花克彦, 諏訪城三酢酸フルドロコルチゾンの

- 新生児・乳児期における至適投与量の再検討。
日児誌 102: 880-884, 1998
- 17) 立花克彦：新生児内分泌疾患マススクリーニングの現状と今後の展望；治療のてびき。先天性副腎過形成。ホルモンと臨床 46: 1095, 1998
- 18) 志賀健太郎，立花克彦：甲状腺機能検査法。小児内 30：856-860, 1998
- 19) 安達昌功，立花克彦：副腎皮質機能検査。小児内科 30：425-434, 1998
- 20) 山口清次，木村正彦，付曉巍，大家隆晴：GC/MSによるマススクリーニング法の検討：ウレアーゼ処理直接乾固法と溶媒抽出法の比較。臨床検査 42: 357-363, 1998
- 21) 山口清次，木村正彦，井上真，伊賀三佐子：乳幼児に突然死をきたす先天代謝異常：そのアプローチ。小児内科 30: 499-504, 1998
- 22) 新家敏弘，彭海，井上義人，久原とみ子：GC/MS分析による膜輸送系障害（Hartnup病）の化学診断。金医大総医研年報 9: 95-100, 1998
- 23) 久原とみ子，新家敏弘，井上義人，大瀬守眞，吉田一郎，猪口孝洋，山口清次，木村正彦，高柳正樹，松本勇：試験研究報告：GC/MSを用いる化学診断法の新生児マススクリーニングへの応用。Proc Jap Soc Biomed Mass Spectrom 23: 69-76, 1998
- 24) 新家敏弘，彭海，井上義人，久原とみ子：新生児における高ガラクトース尿に関する考察。Proc Jap Soc Biomed Mass Spectrom 23: 173-176, 1998
- 25) 小林あずさ，柿沼宏明，高橋弘昭，新家敏弘，久原とみ子：GC/MSによるマス・スクリーニングにて新生児期に発見されたメチルマロン酸尿症の一例。日本マス・スクリーニング学会誌 8: 41-45, 1998
- 26) 渡辺温子，山口之利，中園宏紀，藤井秀樹，清水教一，青木継稔：マススクリーニングで発見され，ATP7B遺伝子解析により診断できたWilson病8カ月男児例。日本小児科学会雑誌 102: 688-691, 1998
- 27) 青木継稔：これからの新しいマススクリーニング。周産期医学 28: 555-559, 1998
- 28) 岡田麻里，富士川善直，清水教一，山口之利，加藤尚之，鈴木和夫，青木継稔：Tetrathiomolybdate (TTM) の除銅効果に関する研究。Biomed Res Trace Elements 9: 155-156, 1998
- 29) 青木継稔，清水教一，山口之利，竹下由紀子，宇野久仁子：先天性銅代謝異常の責任遺伝子。Medical Practice 15: 2143-2144, 1998
- 30) 山口之利，清水教一，藤井秀樹，中園宏紀，鈴木真理子，四宮雅子，青木継稔，森田嘉一，沼原博，青木豊，橋詰直孝：乳幼児後半から幼児を中心としたWilson病スクリーニング実施成績。日本マス・スクリーニング学会誌 8: 3-6, 1998
- 31) 清水教一，竹下由紀子，中園宏紀，池田周子，藤井秀樹，山口之利，逸見仁道，嶋武博之，青木継稔：Wilson病の遺伝子診断に関する研究—方略とその有用性—。Biomed Res Trace Elements 9: 157-158, 1998
- 32) 青木継稔，鈴木健：3. マス・スクリーニング検査システム—検査から精査までの流れ—。日本マス・スクリーニング学会誌 8 (Supple 2): 11-12, 1998
- 33) 青木継稔，鈴木健：4. 検査に関する書類。日本マス・スクリーニング学会誌 8 (Supple 2): 13-21, 1998
- 34) 鈴木健，黒田泰弘：5. 検査に関する用語。日本マス・スクリーニング学会誌 8 (Supple 2): 22-23, 1998
- 35) 梅橋豊藏：6. 濾紙血の採取方法・採血時期・保存方法。日本マス・スクリーニング学会誌 8 (Supple 2): 24-27, 1998
- 36) 松浦信夫，市原侃，福士勝：7. 精度管理。日本マス・スクリーニング学会誌 8 (Supple 2): 28-33, 1998
- 37) 松浦信夫：8. 検査陽性児の保護者への対応。日本マス・スクリーニング学会誌 8 (Supple 2):

34, 1998

- 38) 大和田操, 北川照男: 10. フェニルケトン尿症 (高フェニルアラニン血症・ピオプテリン欠乏症を含む). 日本マス・スクリーニング学会誌 8 (Supple 2): 39-45, 1998
- 39) 黒田泰弘, 伊藤道徳: 12. ホモシスチン尿症. 日本マス・スクリーニング学会誌 8 (Supple 2): 53-57, 1998
- 40) 市原侃, 鈴木健, 青木菊麿: 14. ガラクトース血症). 日本マス・スクリーニング学会誌 8 (Supple 2): 73-81, 1998
- 41) 梅橋豊蔵: 15. クレチン症. 日本マス・スクリーニング学会誌 8 (Supple 2): 82-89, 1998
- 42) 大浦敏博, 虻川大樹, 白石浩行, 多田啓也, 山口昭弘, 荒島真一郎, 冷牟田修一, 飯沼一字: 1~6才時を対象としたウイルソン病マススクリーニングの検討. 日本マス・スクリーニング学会誌 8: 7-12, 1998
- 43) 立花克彦, 檜作和子, 安達昌功, 山上祐次, 諏訪城三: 先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングにおける濾紙血の取り違えに迅速に対応できた1事例. 日本マススクリーニング学会誌 9 (印刷中) 1999

2. 学会発表

- 1) 清水教一, 山口之利, 荒島真一郎, 大浦敏博, 高田五郎, 北川照男, 春木英一, 重松陽介, 小林正紀, 伊藤道徳, 遠藤文夫, 青木継穂: Wilson病マススクリーニング施行時期とその方法に関する研究. 第101回日本小児科学会, 米子, 1998年5月
- 2) 大家隆晴, 木村正彦, 付暁巍, 山口清次: GC/MSを用いた新生児代謝異常マススクリーニング法の検討: 尿の誘導体化の比較. 第101回日本小児科学会, 米子, 1998年5月
- 3) 久原とみ子, 新家敏弘, 井上義人, 大瀬守眞, 吉田一郎, 猪口隆洋, 山口清次, 木村正彦, 高柳正樹, 松本勇: 試験研究報告; GC/MSを用いる化学診断法の新生児マススクリーニングへの応用. 第23回日本医用マススペクトル学会, 金沢, 1998年9月
- 4) 木村正彦, 山口清次, Rinaldo P: アシルグリシン分析による脂肪酸 β 酸化異常症のスリーニング法の検討. 第23回日本医用マススペクトル学会, 金沢, 1998年9月
- 5) 安達昌功, 立花克彦, 志賀健太郎, 朝倉由美, 諏訪城三: クレチン症女性 (マススクリーニング発見) の最終身長及び成長パターンの検討. 第32回日本小児内分泌学会, 金沢, 1998年10月
- 6) 朝倉由美, 立花克彦, 山上祐次, 篠原治, 藤本昌敏, 横田行史, 諏訪城三: T4/fT4測定による新生児マススクリーニングで発見された中枢性甲状腺機能低下症の追跡調査. 第26回日本マス・スクリーニング学会, 仙台, 1998年10月
- 7) 立花克彦, 檜作和子, 安達昌功, 諏訪城三, 山上祐次: 濾紙血の取り違えに迅速に対応できた1事例. 第26回日本マス・スクリーニング学会, 仙台, 1998年10月
- 8) 山口清次: GC/MS・有機酸代謝異常自動診断システム. 第26回日本マス・スクリーニング学会, 仙台, 1998年10月
- 9) 伊賀三佐子, 木村正彦, 付暁巍, 領家由子, 山口清次: 新生児有機酸代謝異常スクリーニングの検査時期の検討. 第26回日本マス・スクリーニング学会, 仙台, 1998年10月
- 10) 大家隆晴, 木村正彦, 付暁巍, 山口清次: GC/MSによる代謝異常スクリーニングの検討; TMS 誘導体とtBDMS 誘導体の比較. 第26回日本マス・スクリーニング学会, 仙台, 1998年10月
- 11) 大浦敏博, 白石広行, 山口昭弘, 荒島真一郎, 冷牟田修一: 1~6才児を対象としたウイルソン病マススクリーニングの検討. 第26回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 1998年10月
- 12) 伊藤道徳, 山本千鶴子, 松田純子, 横田一郎, 西條隆彦, 内藤悦男, 黒田泰弘, 松原育美, 元木宏: 徳島県における乳幼児期ウイルソン病スクリーニング検査. 第26回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 1998年10月
- 13) 池田なほみ, 山崎薫, 鈴木健, 北川照男, 大和

- 田操, 山口昭弘, 福士勝: 尿中セルロプラスミン測定によるウィルソン病のスクリーニング. 第26回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 1998年10月
- 14) 山口之利, 清水教一, 鈴木真理子, 四宮雅子, 青木継稔, 森田嘉一, 渭原博, 青木豊, 橋詰直孝: 乳幼児期血中セルロプラスミン測定によるWilson病マススクリーニングに関する研究. 第26回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 1998年10月
- 15) 清水教一, 竹下由紀子, 山口之利, 青木継稔, 逸見仁道, 嶋武博之: Wilson病スクリーニングにおけるATP7B遺伝子解析の臨床応用に関する研究. 第26回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 1998年10月
- 16) 穴沢昭, 鈴木健, 大和田操: 先天性アミノ酸代謝異常症の診断・管理におけるGC/MSの役割. 第26回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 1998年10月
- 17) 大竹明, 櫛山明美, 吉田孝子, 佐々木望, 高柳正樹: ガラクトース血症マススクリーニング要精査者の臨床的多様性. 第26回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 1998年10月
- 18) 梶田知子, 田中あけみ, 一色玄: 先天性ムコ多糖症のスクリーニング; コンドロイチナーゼA/C消化法のろ紙尿と原尿との比較. 第26回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 1998年10月
- 19) 福士勝, 辻章夫, 成瀬浩, 稲岡一考, 河地豊, 山上裕次, 渡辺倫子, 松本勝, 市原侃: 新生児スクリーニングにおけるデータ処理システム—現状分析と仕様書の作成—. 第26回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 1998年10月
- 20) 梅橋豊藏, 田崎隆二, 松田一郎: 濾紙血液検体到着所要日数の現状と問題点. 第26回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 1998年10月
- 21) 内山智明, 横田行史, 大山宣秀, 柴山啓子, 松浦信夫, 小池明美, 原田正平, 福士勝, 藤田晃三: 新生児マススクリーニングで発見される中枢性甲状腺機能低下症. 第26回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 1998年10月
- 21) 立花克彦, 諏訪城三: 小児内分泌疾患のスクリーニングの現状と問題点. 第43回日本人類遺伝学会, 山梨, 1998年10月
- 22) 陳淑麗, 伊藤道徳, 松田純子, 西條隆彦, 横田一郎, 品原久美, 山本聖子, 小川由紀子, 内藤悦雄, 黒田泰弘: ホモシチン尿症1家系における分子遺伝学的検討. 第50回中国・四国小児科学会, 高松, 1998年10月
- 23) 陳淑麗, 伊藤道徳, 西條隆彦, 松田純子, 横田一郎, 内藤悦雄, 黒田泰弘: 日本人ホモシチン尿症患者におけるシスタチオニン合成酵素遺伝子の解析. 第41回日本先天代謝異常学会, 東京, 1998年11月
- 24) 付曉巍, 木村正彦, 伊賀三佐子, 山口清次: GC/MSによる簡便な有機酸代謝異常マススクリーニングの基礎的検討; 尿と尿ろ紙の検体保存条件, データ再現性, 診断の感度の比較. 第41回日本先天代謝異常学会, 東京, 1998年11月

マススクリー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：マススクリー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（徳島大学医学部附属病院長）

研究要旨

新生児マススクリーニング検査における見逃しを予防するために検査前、検査、および検査後のマススクリーニングシステムを見直すとともにコンピュータ化を試みた。2,000g以下の低出生体重児の2回目の採血が41.5%の施設で実施されていなかった。データ解析と内部精度管理のための全国統一ソフトの作成とデータ処理システムのネットワーク構築とに着手した。新生児マススクリーニングでの見逃し例を全国規模で調査し、その原因の徹底分析を開始した。

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 昭夫	(昭和大学薬学部)
福士 勝	(札幌市衛生研究所)
松浦信夫	(北里大学医学部小児科)

研究目的

新生児マススクリー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。またマススクリーニングの全検査プロセスにおいて可能なかぎ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、本分担研究班は新生児マススクリーニング諸機関で必要な、①検査前精度管理のための統一基準の作成、②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、③検査後精度管理のための統一基準とフローシートの作成、④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. スクリーニング検査前精度管理

1) スクリーニング検査前の精度管理－採血日齢と検査値－

スクリーニング検査実施要項では、検査のための採血日は5～7日目となっているが、全国53検査機関からのアンケート調査結果では、4日～6日目に約93%が採血されていることが確認された。そこで、生後4日～6日目採血検体におけるスクリーニングで検査値上の問題がないかを確認するため、TSH、17-OHP、Phe、BCAAの4項目について、出生体重2500g以上の正常児について採血日齢毎の測定値を調べた。

日齢3日～8日目の各出生日毎の測定データを比較したところ、各項目とも採血日齢の違いによる差は殆ど見られなかった。特に、4日～6日目については、極めて類似した測定値分布であり、生後4日～6日目採血の妥当性が確認できた。

一方、出生体重2000g以下の未熟児については、2回採血のガイドラインがあるが、41.5%が守られておらず、特に、公的医療機関においてその傾向が強い。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等のことを考慮すると、ガイドライン通りの採血について指導改善が必要である。

2. スクリー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－

新生児マススクリーニング検査実施施設におけるクレチン症と先天性副腎過形成症の酵素免疫測定法とフェニルケトン尿症の先天性代謝異常症のマイクロプレート酵素法によるデータの解析と両方法の内部精度管理システム構築のための全国統一ソフトの作成を試みた。本統一システムの使用により、プログラムの相違による濃度換算結果の差を解消して施設間でのデータの比較が可能になる。また各検査項目毎の内部精度管理基準を統一することができ、全国の検査施設の検査能力水準を一定以上に保つことも可能となる。今年度は全国の新生児スクリーニング検査実施施設のデータ解析と内部精度管理の現状分析、本統一システムに必要な機能の仕様検討、システム概要設計と詳細設計の一部を行った。

2) スクリーニング・データ処理システムのネットワーク化への可能性

スクリーニング検査において、コンピュータ・ネットワークを用いた検査施設間での検査技術の情報交換は「見逃しのないスクリーニングシステムの確立」に有用な手段と考えられるが、その効果の大きさは交換される情報量すなわち参加施設数に比例する。これまでスクリーニング・ネットワークの公開実験を実施してきたが、各検査施設毎に大きく異なる環境が障害となり、専用機能の追加開発に着手できなかった。そこで、本年度はスクリーニングの見逃しを減少させることを目的に「スクリーニングデータ処理システム」の研究と検査データ解析プログラムの基本仕様の統一化を試みた。これに伴ってスクリーニング・ネットワークについても外部精度管理など専用機能整備の可能性が広がった。また、一方においてパーソナルコンピュータ基本仕様の大規模な変更が原因となり、将来に渡るネットワークの運営・維持には現行ネットワークシステムも再設計が避けられない状況にある。今後、医学情報保護やネットワークセキュリティの確立、有用なデータ処理方法など応用技術を含めて研究を継続してゆく必要がある。

3. スクリーニング検査後の精査管理

1) 新生児マススクリーニングで発見されなかった原発性クレチン症の全国調査中間報告

新生児マススクリーニングで発見されなかったクレチン症症例に対しての全国アンケート調査を行った。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、発見漏れクレチン症症例の経験有りとの返信が23施設から28例あった。二次調査の結果、該当症例が13例あった。10例は非該当、5例は調査中である。該当例中2例は産科での検体取り違い、10例はTSH遅発上昇型のクレチン症であった。1例は再採血時の静脈採血で見つかった。対策案として、産科採血時の注意、スクリーニングと精査結果とのギャップに注意。TSH遅発上昇型は、とくに合成障害性に多く、病態からはマススクリーニングでの発見の限界と考えられ、臨床医への啓発を要する。極軽症例も発見するメリットと偽陽性例を増加させるデメリットとの兼ね合いは検討すべきことである。

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副腎過形成症例の全国調査中間報告

新生児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の症例の全国アンケート調査を行った。ハガキによる第一次調査及び、文献などの検討で、10例が把握され、これらの症例について二次調査を行った。その結果、1例はスクリーニング開始以前、1例は他疾患であり、対象から除外した。残る8例のうち2例は、マススクリーニングは受けていたが副腎過形成の検査が行われていなかった。残る6例はマススクリーニングの結果は正常であった。6例中4例は外性器異常、1例は塩喪失症状、残る1例は家族検索で発見されていた。病型は塩喪失型2例、単純男性化型3例、非古典型疑1例であった。これらの例の濾紙血17OHPは、比較的高くてカットオフ値に近いものもある一方、全くの正常値や、同時採血検体での血清17OHP値と大幅に乖離するものもあった。これらの例についてはさらに詳細な調査を行うが、いずれにせよ、クレチン症と同様、現行のマススクリーニングでは発見されない症例が少なからず存在することは注意を要する。

3) T₄, TSH同時スクリーニング—二次性甲状腺機能低下症と一過性中枢性甲状腺機能低下症—

T₄ (FT₄), TSH同時スクリーニングは札幌市並びに神奈川県において実施されている。札幌市において1978年から91年までに行われたスクリーニング23.8万人中4名(6万人に1人)の二次性甲状腺機能低下症と一過性中枢性甲状腺機能低下症が発見された。一方、神奈川県においては128.4万人のスクリーニングにより17例(9.2万人に1人)の頻度で発見されている。下垂体機能は多様でTSH (TRH) 単独欠損から、GH, プロラクチンなど複数の異常をともなうものもあり、中枢神経系の奇形を伴っている症例も含まれていた。この過程でコントロール不良なバセドウ病の母親より出生した一過性中枢性甲状腺機能低下症の新しい病態が発見された。頻度、予後から考え、全国的に普及すべきと考える。

4) マスクリーニングで見逃されたホモシスチン尿症患者における分子遺伝学的検討

マスクリーニングで発見された兄と見逃された妹のホモシスチン尿症同胞例において見逃しの原因を明らかにするためにシスタチオン合成酵素の分子遺伝学的検討を行った。兄妹共に母親由来のH65Rと父親由来のG116Rの複合ヘテロ接合体であり、CBS遺伝子の遺伝子型は全く同一であった。この結果から、この兄妹例における新生児期の血中メチオニン値の違いは、シスタチオン合成酵素以外のメチオニン代謝関連酵素の新生児期における発達速度の差によるものであると考えられ、ホモシスチン尿症の同胞をもつハイリスク新生児においては、現行新生児マスクリーニング検査が正常であっても、注意深い経過観察を行い、できるだけ早期に酵素診断や遺伝子診断を行うことが必要である。

考察

新生児マスクリーニング検査において見逃しを予防するためには採血から治療までの個々の過程におけるきめ細かな方針を決めるとともにそれを厳守することが第一である。また、発見された患児のフォローアップ調査結果に基づいてその方針の見直しも実施しなければならない。さらに新しい検査方法、

新しい機器および新しいシステムの導入も考慮しなければならない。

検査のための採血日は、正常新生児では生後5~7日目と定められている。最近、出産後の退院日が早まるにつれて採血が生後3, 4日目とされる場合がある。本研究結果からは生後3~8日目、とくに、生後4~6日目採血は妥当であることが確認された。しかし、出生体重2,000g以下の低出生体重児は、生後1カ月後か体重が2,500gに達した時期に2回目の採血をすることになっているが41.5%の施設で実施されており指導改善が必要である。

全国各自治体のマスクリーニング検査施設で用いられている検査法、検査機器、単位、カットオフ値などは必ずしも同一でなく全施設間でデータを比較することができない。データ解析と内部精度管理のための全国共通ソフトを作成するとともにデータ処理システムのネットワークを構築すれば全国検査施設の検査能力を一定水準以上に保つことが容易になる。本年度はシステム概要設計と詳細設計の一部を行ったばかりであるが来年度以後の発展が期待できる。

全国アンケート調査により新生児マスクリーニングで発見されなかったクレチン症と先天性副腎過形成の症例が見出された。発見されなかった原因を徹底的に分析してその結果をマスクリーニング検査システムの改善に役立てなくてはならない。

札幌市と神奈川県でクレチン症の新生児マスクリーニングにT₄とTSHの同時測定が実施され、それぞれ6万人に1人と9.2万人に1人の頻度で二次性甲状腺機能低下症と一過性中枢性甲状腺機能低下症の患児が発見された。T₄測定の導入には、有効性、費用/効果分析などマスクリーニングの施行に関するガイドラインに沿って十分な検討がなされなければならない。

ホモシスチン尿症の新生児マスクリーニングでは、同一変異遺伝子型であっても、マスクリーニングで見逃される例があり、ホモシスチン尿症の同胞をもつハイリスク新生児においては、現行新生児マスクリーニング検査が正常であっても、注意深い経過観察を行い、できるだけ早期に酵素診断や遺

伝子診断を行うことが必要である。また、マススクリーニング検査でホモシスチン尿症患児の見逃しを予防するためには、血中ホモシスチン値などを指標にした新しいスクリーニング法の確立が必要である。

結論

新生児マススクリーニング検査での見逃しを予防

するためのポイントは、①採血から治療までの各過程における木目細かい方針を定め、厳守させる、②コンピュータ処理およびコンピュータ・ネットワーク構築により各過程の全国統一を図る、③見逃し例を徹底分析して各過程の改善・刷新を実施することである。

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

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－

研究要旨

先天性代謝異常等検査実施要項では検査のための採血日は生後5～7日目となっているが、現実には生後4～6日目に約93%が採血されている。そこで、生後4～6日目採血検体におけるスクリーニングで、検査値上の問題がないか確認するため、TSH、17-OHP、フェニルアラニン（Phe）分枝鎖アミノ酸（BCAA）の4項目について、生下時体重2,500g以上の正常新生児の採血日齢毎の測定値を調べた。

日齢3～8日目の採血検体の測定データを比較したところ、各項目とも採血日齢の違いによるデータ差は殆ど見られなかった。特に、4～6日目については、極めて類似した測定値分布であり、正常児検査値から見る限りにおいては、生後4～6日目採血の妥当性が確認できた。

一方、生下時体重2,000g以下の未熟児については2回採血のガイドラインがあるが、41.5%の未熟児で2回目採血が実施されていなかった。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等のことを考慮すると、未熟児についてはガイドライン通りの採血について周知徹底が必要と考える。

研究協力者

梅橋豊藏、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）
住吉好雄（横浜市愛児センター）

研究目的

スクリーニング実施要項では、検査のための採血日は5～5日目となっているが、1998年度厚生省心身障害研究で実施した全国53検査機関における21,824検体の調査によると、93%が4～6日目に採血されていた¹⁾。

そこで4～6日目採血の検査値上の妥当性を確認するため、ルチン検体に於ける採血日齢毎の測定データを比較検討した。

生下時体重が2,000g以下の未熟児については通常時以外に更にもう1回採血のガイドラインが設けられている。このガイドラインの遵守はスクリーニング検査システム上からも重要な問題であるため、その実状を把握する目的で調査を行った。

研究方法

生下時体重2,500g以上の正常新生児検体で、TSH-7,087例、17-OHP-5,555例、Phe-6,460例、BCAA-6,613例について採血日齢毎の測定値を調べた。測定方法は、TSH、17-OHPがELISA法、Phe、BCAAがマイクロプレート・酵素法により定量検査を行った。また、2,000g以下の未熟児の2回目採血フォローアップについては、1998年6月及び

10月受付の未熟児について、以後3か月間にわたり採血濾紙及び受付台帳をもとに2回目採血の確認を行った。

医療機関は国・地方自治体・日赤等の公的医療機関と、医療法人、診療所等の私的医療機関に大別した。尚、大学関係は公的医療機関に含めた。

また、調査対象は、当所受託検査の九州3県分とした。

研究結果

1. 日齢3～8日までの、各日齢ごとのTSH、17-OHP、Phe、BCAAの測定値分布を見ると（表1）、各日齢の測定例数は異なるが、TSHの7日目以降にやや低値にシフト化傾向、PheとBCAAの3日目と8日目以降にやや低値化傾向が見られた。しかし、各項目とも、日齢間に大きな違いは認められず、特に4～6日目は極めて類似のヒストグラムとなった。

2. 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は以下のガイドラインがある。

「2,000g以下の低出生体重児は、原則的には生後5～7日で採血し、さらに生後1か月か体重が2,500gに達した時かの内どちらか早い時点で再採血することが望ましい。出生体重2,001g以上の児の採血については成熟児と同様に行う²⁾。」調査対象とした2,000g以下の未熟児（以下未熟児）は、表2の2か月間での受付分とした。

- 1) 2か月間に未熟児を取り扱った医療機関は公的

機関が25施設、私的機関が26施設と約半々であった。個々の医療機関における2か月間の未熟児出生数を見ると、公的機関で出生数が多く、私的機関で少ない傾向にある。中でも2名以下の31施設中22施設が私的機関であった。一方、40名を越す医療機関は公・私それぞれ1施設ずつであった。

- 2) ガイドライン通りの2回目採血検査が行われた未熟児は58.5%、2回目採血が行われなかった未熟児は死亡等も含め41.5%であった。
- 3) 2回目の採血状況を公的医療機関と私的医療機関に分けて見ると、公的医療機関で出生した未熟児160名中64名(40%)、私的医療機関で出生した95名中42名(44.2%)で2回目採血が不実施であった。
- 4) 2か月間で未熟児が4名以上出生した医療機関について2回目採血率を調べたところ、公的機関の3施設(15%)は2回目採血率90%以上であったが、9施設(56%)では50%以下を示した。また9施設の内、4施設は2回目採血0%であった。
- 5) 未熟児の2回目採血までの日数を調べたところ、出生後10日までが22.8%、21~30日が27.5%、31~40日が37.6%、41~50日が9.4%、51~60日が2.7%であった。

考察

濾紙血を検体とする新生児スクリーニング検査において、採血、検体管理等の検査前精度管理は重要である^{3) 4) 5)}。これらは産科医療機関での業務であり直接の管理はできないが、改善指導(お願い)は可能である。採血という観点のみから捉えても、採血時期、採血方法、濾紙への血液塗布方法、塗布量、乾燥、ヨード系薬剤の影響未熟児採血の時期、検体の取り違い防止等、様々な精度管理的観念が必要である。少なくとも、これらの管理に関する啓発までは専門家である検査サイドが責任を持って行わなければならないと考える。

正常新生児の測定値分布からの判断では、採血時

期は4~6日目で良いと判断出来る。全国の93%程度が4~6日目で採血されている現実もあり、一方ではお産時の入院日数短縮化の流れ等もあることから、指導要項も出生後4~6日採血に改めるべきである。

2,000g以下の低出生体重児についての2回採血ガイドラインは、特定の公的医療機関において守られていないことが確認された。ガイドラインの不徹底によるものか否かは明確でないが、未熟児の場合、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頻度等を考慮すると、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、新生児スクリーニング検査の意義を考えた時、この問題にシステム面からの確実な対応が必要であろう。

結論

1. 先天性代謝異常等検査要項の採血日を4~6日目に変更する。
2. 2,000g以下の低出生体重児については、ガイドライン通りの2回採血を周知徹底させること。

文献

- 1) 梅橋豊蔵、田崎隆二、福士勝、成瀬浩、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、p153-156、1997
- 2) 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、第10号、p29、資料、1987
- 3) 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、南江堂、1989、p177-184
- 4) 梅橋豊蔵、田崎隆二、福士勝、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、p63-66、1996
- 5) 梅橋豊蔵：濾紙血の採取法・採血時間・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」、p24-27、vol.8、1998

表1：測定値分布

項目	日齡	n	mean	SD
TSH	3	38	3.13	1.72
	4	1,937	3.57	2.30
	5	4,239	3.63	2.34
	6	457	3.63	2.43
	7	171	2.98	1.80
	>8	245	3.22	2.99
17-OHP	3	29	2.92	1.79
	4	1,583	2.75	1.38
	5	3,358	2.64	1.41
	6	341	2.59	1.37
	7	112	3.01	1.81
	>8	132	3.01	1.67
Phe	3	33	1.09	0.22
	4	1,808	1.19	0.42
	5	3,951	1.20	0.24
	6	393	1.19	0.23
	7	123	1.20	0.25
	>8	152	1.13	0.25
BCAA	3	36	3.62	0.87
	4	1,840	4.00	1.02
	5	3,994	4.46	1.25
	6	420	4.46	1.17
	7	141	4.15	1.26
	>8	182	4.03	1.37

表2：調査対象未熟児

受付年月	検査総数	未熟児数	未熟児率
1998. 6	6,912	130	1.88 %
1998. 6	6,970	125	1.79 %
計	13,882	255	1.84 %

表3：生下時体重と2回目採血状況

生下時体重	実施	不実施	合計
< 1000	31	10	41 (16.1%)
1000~1200	11	6	17 (6.7%)
1200~1400	22	5	27 (10.6%)
1400~1600	19	17	36 (14.1%)
1600~1800	24	19	43 (16.7%)
1800~2000	42	49	91 (35.7%)
計	149	106	255

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－

研究要旨

新生児マススクリーニング検査実施施設で使用している、クレチン症と先天性副腎過形成症の酵素免疫測定法と、フェニルケトン尿症等の先天性代謝異常症の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システムの全国統一版を作成することを目的とした。統一システムの使用により、プログラムの相違による濃度換算結果の差を解消して施設間でのデータの比較を可能とするとともに、各検査項目での内部精度管理基準を統一することにより全国の検査施設の検査能力水準を一定以上に保つことも可能となる。今年度は全国の新生児スクリーニング検査実施施設のデータ解析と内部精度管理の現状分析を行い、新システムに必要な機能の仕様を検討した。さらに、システム概要設計と詳細設計も行った。

研究協力者

福士 勝、荒井 修、小田浩道、藤田晃三
(札幌市衛生研究所)
辻 昭夫 (昭和大学薬学部)
成瀬 浩、渡辺倫子 (杏林大学東京総合医学研究)
稲岡一孝 (大阪府立母子保健総合医療センター)
河地 豊 (財団法人愛知県健康づくり振興事業団)
山上祐次 (財団法人神奈川県予防医学協会)
梅橋豊蔵 (財団法人化学及び血清療法研究所)

そこで、全国の検査実施施設が使用しうる酵素免疫測定法とマイクロプレート酵素法の計測データ解析、内部精度管理、測定結果判定のためのコンピュータプログラムを開発することとした。今年度は全国の検査実施施設の測定データ解析と内部精度管理システムの現状調査と分析、新システムに必要な機能の検討を行いシステム仕様書を作成し、そのプログラム開発のためのシステム概要設計と詳細設計の一部を行うこととした。

研究目的

新生児マススクリーニングでは、多数検体を正確にかつ迅速に検査を行い、その検査成績からカットオフ値を基に個々の新生児について正常、要再採血、要精密検査等の判断を的確に行わなければならない。また、新生児マススクリーニングは全国の都道府県・政令市がの実施主体であるが、国の母子保健対策の一環として実施されているものであり、自治体間でその検査システムの正確度や精密度に差があると同一レベルの検査を受けることができなくなってしまう。

新生児マススクリーニングでの精度の維持管理には、検査方法と検査試薬の選択基準の確立、検査マニュアルの整備、計測データの解析方法の統一、内部精度管理実施基準、測定結果の正確な判定方法等が全国的に統一されていなければならない。この中で、計測データの解析、内部精度管理、測定結果の判定はパーソナルコンピュータによる適切なプログラムの使用により、全国統一システムの確立が容易であり、統一化により全国の新生児マススクリーニング検査実施施設の検査能力を一定水準以上に保つことが可能となる。

研究方法

新生児マススクリーニング計測データ解析・内部精度管理プログラムを開発するため以下の1)から4)に掲げる調査分析、システム仕様作成、システム概要設計と詳細設計を行なった。

1)現状調査と分析

全国の新生児マススクリーニング実施54施設を対象として、使用計測機器、パソコン環境、計測データ解析・内部精度管理処理プログラムと今後追加されるべき機能を調査した。

調査結果を基に現行システムの問題点を整理するとともに、全国統一新システムとして使用しうるパソコン環境、計測データ解析と内部精度管理に必要な機能を検討した。

2)新システムに必要な機能に関する仕様書の作成

上記1)の調査分析結果から研究協力者による検討会を行って新システム概要設計に必要な仕様書を作成した。

3)システム概要設計及び詳細設計

上記2)の仕様書により、システム概要設計をコンピュータプログラム開発を行なっている会社に行かせた。さらに、完成したシステム概要設計について、

研究協力者がその処理フローと機能の再検討を行ない、その結果を基に再度コンピュータシステム開発を行なっている会社に詳細設計の一部を行わせた。

研究結果と考察

1) 計測データ解析と内部精度管理プログラムの現状調査と分析

クレチン症と先天性副腎過形成症のスクリーニングでは全施設で酵素免疫測定法を用いており、その計測データ解析はコンピュータにより処理を行われていたが、先天性代謝異常症ではマイクロプレート酵素法を用いている施設のみでコンピュータによる処理が行われていた。現在用いられている計測データ解析・内部精度管理プログラムは全てOSがMS-DOSであり、試薬メーカー3社がそれぞれ開発したプログラムを使用する施設が88%を占め、自施設で開発したプログラムを使用している施設は12%に過ぎなかった。さらに、試薬メーカー開発プログラムは各施設の要望に応じて機能が追加されていることもあり、計測データ処理プログラムは検査施設毎に異なっており、試薬開発メーカーにおける計測データ処理プログラム開発が試薬のコスト高を招いていることも考えられた。この点からも、新生児マススクリーニングにおける酵素免疫測定法やマイクロプレート酵素法に最適な全国統一データ解析・内部精度管理プログラムが必要となっていると考えられた。

酵素免疫測定法やマイクロプレート酵素法の計測機器として使用される比色マイクロプレートリーダーは16機種、蛍光マイクロプレートリーダーも4種類と多種類のものを使用されており、コンピュータへのデータ転送プログラムも個々の検査施設が使用する機器ごとに開発されていた。計測機器は今後も新しいものが開発され、古い機種から変更されていくため、データ転送に関するプログラムの追加変更が簡単にできるシステムとしてプログラム開発していく必要がある。

現在検査施設で使用されているパーソナルコンピュータ(PC)は日本電気製PC-9801/21シリーズ95%以上を占めていた。これらの機種は酵素免疫測定法が用いられるようになった1980年代後半から90年代前半に購入されたものであり、OSとしてMS-DOSが使用されている。しかし、90年代後半からOSはWindowsが主流となり、使用PCもDOS-V機に変わってきておりこれらの機種ではMS-DOS用に開発された現行の計測データ解析及び内部精度管理プログラムは使用できないことになる。実際に今回のアンケートでもほとんどの施設では、PCの新規購入に備えてWindows対応の計測データ解析及び内部精度管理プログラムの開発を要望していた。

プログラムの内容については、統一プログラムにより濃度換算に用いる回帰式を各検査項目で統一することによって、濃度換算による施設間差を解消し施設間のデータ比較を容易にすること、内部精度管理プログラムの統一による検査施設間の検査精度の比較を可能にすること、保存データのフォーマットの統一による施設間でのデータ交換と全国のデータ集計を容易にすること等が要望としてあげられていた。

2) 新システムが有すべき機能

全国統一版として使用される新生児マススクリーニング計測データ解析及び内部精度管理プログラムでは、作成にあたって下記の項目が満たされていなければならない。

i) PC環境

OSはWindows98及びNTとし、これらのOSの動作を保証する中央演算装置(CPU)、メインメモリー、ハードディスクドライブ、フロッピーディスクドライブに加えて、データバックアップのための補助記憶装置を装備していること。

ii) データの取り込み(計測機器からのデータ転送)

現在使用されているすべてのマイクロプレートリーダーに対応し、かつ将来導入される機器にも容易に対応できるシステムであること。

iii) 計測データ処理・内部精度管理プログラム

計測データの標準検体データから最適な回帰式で内部精度管理検体、新生児検体の濃度を換算し、新生児検体の平均値、標準偏差とパーセンタイル値を算出して、ヒストグラムの作成する。さらに異常検体の抽出を行いその結果を出力できること。

データ取り込みと濃度換算の過程で得られる標準検体の計測値の変化を評価できる管理図、内部精度管理検体のx-R管理図、新生児検体の統計情報に関する管理図を作成して検査毎の評価及び週間、月間、年間の継続した評価を行うことができること。

iv) データの保存

計測データを含む全ての検査データを他のシステムでも容易に使用できるフォーマットで保存することができること。

上記i)からiv)までの条件を満たすシステムの作成が可能となれば、全国の新生児マススクリーニング検査実施機関が酵素免疫測定法とマイクロプレート酵素法の計測データ解析と内部精度管理を同一のシステムを用いて行うことができるようになる。これにより、検査データや内部精度管理成績の検査施設間での比較や全国データの集計が容易となり、現行の外部精度管理による精度保証システムをさらに向上させることが可能となる。従ってこの仕様による