

ーニングは採血量が不十分でPKUとクレチン症のみを行い、再度採血を依頼したが応じてもらえず、生後1ヶ月頃に発病、メープルシロップ尿症と診断された。現在は痙性麻痺が残っており、リハビリを必要としている。

(4) 症例 生後22日(1988年10月14日生)、主訴は呼吸停止と喀血、生後6日のスクリーニングは異常なし。

生後22日に突然呼吸停止(1~2分)と喀血を認めため来院、血液ガス分析で呼吸性及び代謝性アシドーシスを認め、血清アミノ酸分析でロイシン4.7mg、イソロイシン2.1mg、バリン4.3mgであり、間歇型メープルシロップ尿症と診断された。

(5) 症例 7ヶ月男児、出生年度は1989年、主訴は発熱、痙攣、嘔吐、下痢。血液ガス分析で代謝性アシドーシスがあり、血清アミノ酸分析でロイシン27mg、イソロイシン8.2mg、バリン15.5mgであった。間歇型メープルシロップ尿症と診断された。

2. 新生児マス・スクリーニングで発見されなかったホモシスチン尿症

(1) 症例 1983年頃出生、詳細不明。生後11日の新生児マス・スクリーニングは異常はなかった。6歳ころから体幹失調、構音障害、嚥下障害などが認められ、精査のため7歳6ヶ月時入院した。高メチオニン血症(864.1nmol/ml)、尿中ホモシスチン陽性、皮膚繊維芽細胞でのCS活性低下などから、ホモシスチン尿症I型と診断された。

(2) 症例 1985年9月10日生 2歳6ヶ月女児、主訴は言語・運動発達遅延、新生児マス・スクリーニングは異常なく、入院時の血清メチオニン8.3mg、ホモシスチン：遊離型61.8 μ g/dl、蛋白結合型23.9 μ g/dlであり、ホモシスチン尿症と診断された。

3. フェニルケトン尿症の1例

フェニルケトン尿症の偽陰性例が1例報告されているが、詳細不明であり、原因は明らかにされていない。

考察

新生児マス・スクリーニングは我が国では希望者を対象として実施しているが、受検率は100%であり、ほぼ新生児全員がスクリーニングを受けていると考えられている。先天性代謝異常症のスクリーニングは開始以来20年に及んでいるが、早期治療開始の成果は十分に評価されており、母子保健事業中の優れた施策の一つと考えられている。しかし大切なことはスクリーニングに洩れのないことであり、このことは費用-便益の立場からも強調されている。

そこではスクリーニングの先天性代謝異常症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、およびガラクトース血症についてスクリーニングの発見もれを調査したところ、スクリーニングは異常なかったが、後になって発病したメープルシロップ尿症4例、及びホモシスチン尿症2例がそれに該当した。1例のメープルシロップ尿症は、採血量の不十分によりとりあえずフェニルケトン尿症とクレチン症のみがスクリーニングされ、その後の再採血が実施されずに後になって発病した症例であった。これは人為的な原因で発見もれになったもので、二度とこの様な例が発生しないように注意すべきである。その他の症例はいずれもスクリーニングは正常であったにもかかわらず発病したもので、メープルシロップ尿症はすべて間歇型と診断されている。ガスリー法(bacterial inhibition assay法)によるロイシン値がカットオフ値以下であるための発見もれであり、その他にイソロイシン、バリン、アロイソロイシンも含めての測定法を検討することなどで発見の可能性を求めべきである。しかし現状では間歇型はスクリーニングでは発見される可能性が低いことから、スクリーニングを受けたからと云って、臨床の場ではメープルシロップ尿症は鑑別診断から除外しないようにする必要がある。ホモシスチン尿症の1例はメープルシロップ尿症の間歇型と同様にスクリーニングは正常であったにもかかわらず、後に発病した症例である。ホモシスチン尿症は血中のメチオニン濃度を指標にスクリーニングを行っているが、血中のホモシスチンを調べる方法が可能であれば見逃しはないことが考えらるが、本症は発見頻度が非常に低いため、特に新生児期での実際の検討は困難である。

参考文献

1. 倉田晋, 他: 新生児マス・スクリーニング以外で発見され高度の知能障害を残したMSUD(サイアミン反応型)の臨床報告. 特殊ミルク情報24号: 5~7, 1992
2. 河野芳功, 他: マス・スクリーニングで発見されなかった間歇型メープルシロップ尿症の1例. 特殊ミルク情報24号: 8~11, 1992
3. 荒島真一郎, 他: スクリーニングで発見されなかったMSUD. 特殊ミルク情報25号: 10~12, 1992
4. 犬童康弘, 他: 生後7ヶ月で診断された間歇型メープルシロップ尿症. 特殊ミルク25号, 13~16, 1992
5. 渡辺俊之, 他: 新生児マス・スクリーニングで発見されなかったホモシスチン尿症の1例. 特殊ミ

ルク情報24号：16～18, 1992

6. 小林治, 他：ホモシスチン尿症の治療法の検討
—自験例2例を基にして—, 日児誌, 98：1907
～1912, 1994

7. 長谷豊：厚生省心身障害研究マス・スクリーニングシステムの評価に関する研究, 平成4年度研究報告書：83～88, 1993

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
(平成11年度報告)

研究要旨

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、新たに集積された9例およびニアミス例を報告する。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。現在までの全調査を総合して、発見漏れ例の防止および早期発見対策を検討した。1. 産科では、濾紙に名前を記入してから採血すること。2. 検査センターでは、検査台帳などの記入時に誤記しないこと。3. 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こと。4. 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こと。5. 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こと。6. 同胞にクレチン症がある場合は精査すること。7. 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。

研究協力者

猪股弘明 (帝京大学市原病院小児科)
青木菊麿 (女子栄養大学)
立花克彦 (神奈川県立こども医療センター)
黒田泰弘 (徳島大学小児科)

研究目的

新生児マススクリーニングにおいて受検したにも拘わらず発見されなかった(見逃し例を含む)症例の全国調査を行い、その原因を調査し、発見漏れの防止対策および早期発見対策を検討した。

研究方法

昨年度行った全国調査で14例報告したが¹⁾、うち2例で追加調査を行い、二次調査中であった症例の該当性を検討し、文献発表例、新たな報告例などを解析した。平成10,11年度の症例と既に発表している症例²⁾とを総合して研究目的を検討した。

研究結果

1. 平成10年度報告例の追加調査結果

症例M7：甲状腺エコーで無甲状腺ゆえ、「欠損性」クレチン症と報告された³⁾が、欠損性症例で発

見されなかった報告は初めてであるので、再調査を依頼した。結果は、スクリーニング検査施設において同日測定検体内に異常値はなかったことから、検体取違えの可能性は否定的であった。まだ、最終的な病型診断は行っていなかった。

症例M-12と13：双生児で低身長にて、9歳で発見された。後天性の可能性の有無と病型を再調査した。その結果、2例とも、甲状腺自己抗体は陰性であった。¹²³I甲状腺摂取率は1例で高値、1例は正常。唾液/血液ヨード比は正常。ロダンカリ放出試験は未施行。病型は不明だが、クレチン症であった。

2. 新たに見つかった9症例

表1に一覧した。出生年は1983～1999年であった。発見時年齢は0カ月から5歳。発見動機として、甲状腺機能低下症状によるものが4例(M15,17,23は発達の遅れ、M16は低身長)、同胞がクレチン症であったことからの家族検索で2例(M19は弟がマススクリーニングで発見された甲状腺腫性クレチン症であったことから検査され、甲状腺機能は代償されていたが甲状腺腫があり、有機化以降の合成障害であった。M22は一卵性双生児の片方がマススクリーニングで発見されたので、日齢45に検査されて発見

された。M23も動機は別だが同胞が本症であった), スクリーニングにおいて他の理由から再採血した検体を全項目測定したらTSHが異常となっていた症例が2例(M20はフェニールアラニン値が, M21は17-OHP値が再検査となり, 夫々は正常となったが, 初回は正常だったTSH値が異常値になっていた)。頭囲拡大を主訴に発見されたのが1例(M18)であった。病型診断は, 2例は合成障害性, 1例が異所性, 残り6例は未検査であった。マススクリーニングの初回は陽性であったものは2例あった。M18ではスクリーニング同時測定検体の中に異常値がなかったこと, M20,21はスクリーニング段階での発見ゆえ, いずれも検体取違えは否定的と考えられた。他の6例は未確認であった。発見されなかった原因としては, 全例で「TSH遅発上昇型クレチン症」であった。症例M17, M20と21, M22は夫々文献4, 5, 6で発表されている。

3. ニアミス例

日齢4のマススクリーニングにて濾紙TSH61.4 μ U/ml全血と高値のため直接精査となった。日齢16で初診, 診察上の甲状腺腫も特異症状もなかった。しかし, ルーチンの甲状腺超音波検査において最大横径39mm(正常:20~27mm)と腫大していたのでクレチン症として治療開始した。初診時のTSHは7.1 μ U/mlと正常化していた。fT4は0.99ng/dlと低値ではあった。5歳時の病型診断ではヨード濃縮障害性のクレチン症で, 遺伝子解析でもヨード輸送蛋白遺伝子にT354Pのホモ変異を認めた。精査時のTSH値だけからは正常とされて見逃されていたかもしれないが, 超音波検査が見逃し防止に有用であった^{7,8)}。

4. マススクリーニングで発見されなかったクレチン症の現在までの全症例

この2年度で23症例が集められ, 発見されなかった原因と病型との関係を表2にまとめた。また, 1992年調査²⁾での12例も合わせ, 現在までの本邦での全35例を表3にまとめた。

1)「TSH遅発上昇型」のクレチン症が本研究班で20例(87%), 全調査でも27例(77%)と最多で, 病型確定している内でホルモン合成障害性が夫々7/10例(70%), 12/16例(75%)であった。初回でもマススクリーニングで陽性だった例を追跡したり, カットオフ値を下げれば発見できるなどの案もあるが, 不要な症例が膨大になるデメリットの方が大きいのではないと思う。酵素活性の変動により甲状腺機能も変化するのであろう。臨床医はマススクリーニングの限界を認識しておくことが必要である。初診

時の甲状腺エコー検査がこの様な症例の発見漏れ防止に有効であった。また, 同胞にクレチン症(とくに甲状腺腫性)がある場合はマススクリーニングが陰性でも精査する必要がある。

2)「検体取違え例」としては, 検査センターでの記帳ミスが以前に1例報告され, 昨年は産科での濾紙への記入ミスが2例報告された。前者はコンピュータ利用で軽減されるであろう。後者は濾紙に名前を記入してから採血することなどを産科に広く注意勧告する必要がある。

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こと, および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ことが必要である。検体取違え有無の検討方法としては, ①検査センターでの記帳ミスの確認, ②同時測定検体の中の異常検体の有無, その例が同日の同産科か否か, ③保存検体の再測定, 必要に応じて血液型やDNA鑑定, などを行う。2年間の23例中15例では上記のいずれも検討されていなかった。今後この点は再調査してもらいたい。

昨年度の報告症例(M9,10)は文献9に公表された。

平成10,11年度, 該当症例の報告者(敬称略)

名古屋市立守山市民病院小児科(小林正紀), 神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科(立花克彦), 船橋中央病院小児科(大西尚志), 札幌市衛生研究所(福士勝), 公立阿伎留病院小児科(岩本孝夫), 滋賀医大看護学科(大矢紀昭), 化学及血清療法研究所(梅橋豊蔵), 九州大学小児科(古賀友紀, 井原健二), 宮崎医大小児科(井上忍), 福岡市立こども病院(河野育), 熊本大学小児科(西山宗六), 久留米大学小児科(行実成徳), 千歳市立総合病院小児科(原田正平), 新潟大学小児科(菊池透), 鹿児島県立大島病院小児科(相星壮吾), 横浜市立大学小児科(菊池信行), 千葉大学小児科(皆川真規), 埼玉県立小児医療センター臨床検査部(望月孝一), 国立福山病院小児科(吉本順子, 池田政憲), 松戸市立病院小児科(上瀧邦雄)。

以上の先生方, 一次調査および非該当症例となった二次調査にご協力いただいた多数の先生方に深謝します。また, 一次調査に多大なご協力をいただいた, 愛育会特殊ミルク事務局の木下和子様にも深謝いたします。

文献

1) 猪股弘明, 他:平成10年度厚生科学研究(子

- も家庭総合研究事業)「マスキ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」報告書(第1/6), p.315-317, 1999
- 2) 猪股弘明, 中島博徳: 日本マス・スクリーニング学会誌, 3;101,1993
- 3) 大矢紀昭, 他: 第12回近畿小児科学会, 京都, 3.1999
- 4) Asami T, et, al.: Acta Paediatrica Japonica 37; 634, 1995
- 5) 望月孝一, 他: 第27回日本マス・スクリーニング学会, 名古屋, 10.1999
- 6) 吉本順子, 他: 第135回日本小児科学会広島地方会, 広島, 12.1999
- 7) 上瀧邦雄, 他: 第33回日本小児内分泌学会, 大宮, 9.1999
- 8) 上瀧邦雄, 他: 第27回日本マスキング学会, 名古屋, 9.1999
- 9) Sawada H, et, al: Clin. Pediatr. Endocrinol. 8; 35, 1999

表1.マスキングで発見されなかったクレチン症 (平成11年度新規例)

症例	性	出生年	発見年齢	発見動機	スクリーニング		発見時		病型	検体取違え	発見漏れ原因
					濾紙TSH値 初回	再採血	血清TSH	FT4 [T4]			
M-15	女	1995	1Y8M	低下症状	2.7		1030	0.09	未確定	未確認	TSH遅発上昇型
M-16	男	1993	5Y1M	低身長	12.4	5.0	14	1.3	合成障害	未確認	TSH遅発上昇型
M-17	女	1983	0Y5M	低下症状	<8		38	[8.7]	異所性	未確認	TSH遅発上昇型
M-18	男	1994	1Y3M	頭囲拡大	3.8		65	0.34	未確定	否定	TSH遅発上昇型
M-19	女	1993	1Y11M	弟がMS発見	15.3	7.3	6.97	[14.2]	合成障害	未確認	TSH遅発上昇型
M-20	女	1998	0M	他の理由で再採血	4.4	51.3		0.5	未確定	否定	TSH遅発上昇型
M-21	女	1998	1M	他の理由で再採血	4.4	13.9		1.4	未確定	否定	TSH遅発上昇型
M-22	男	1999	1M	双生児がMS発見	5		30.4	1.12	未確定	未確認	TSH遅発上昇型
M-23	男	1997	8M	低下症状	3.9		64	0.61	未確定	未確認	TSH遅発上昇型

M-16:36W1906g出生
M-21:35W2422g M-23:兄がクレチン症
M-22:37W2142g

M-16:有機化障害
M-19:有機化以降障害

表2.マスキングで発見されなかったクレチン症 : 原因と病型 (平成10~11年度調査)

原因	例数	病型			
		合成障害性	異所性	欠損性	未確定
TSH遅発上昇型 クレチン症	20例	7例	2例	1例	10例
検体取違え	2例	0例	0例	0例	2例
極軽症例	1例	0例	0例	0例	1例
合計	23例	7例	2例	1例	13例

表3.マススクリーニングで発見されなかったクレチン症の
原因と病型（1992～2000.2：本邦の全症例）

原因	例数	病 型				
		合成障害性	異所性	欠損性	偽性副甲状腺機能低下症	未確定
TSH遅発上昇型 クレチン症	27例	12例	2例	1例	1例	11例
検体取違い	3例	0例	1例	0例	0例	2例
カットオフ値 に問題あり	3例	3例	0例	0例	0例	0例
測定上に問題	1例	0例	1例	0例	0例	0例
極軽症例	1例	0例	0例	0例	0例	1例
合計	35例	15例	4例	1例	1例	14例

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

研究要旨

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副腎過形成症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、同時に採血した血清の17OHP値が高値であった。これ以外の例でも、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。スクリーニング時濾紙血17OHP低値の例を発見できるようにするには、どの程度カットオフ値を下げればよいかを検討した。この結果、このような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た。むしろ、先天性甲状腺機能低下症の場合と同じく、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た。

研究協力者

立花克彦 (神奈川県立こども医療センター)
猪股弘明 (帝京大学市原病院小児科)
青木菊麿 (女子栄養大学)
黒田泰弘 (徳島大学小児科)

研究目的

先天性副腎過形成の新生児マススクリーニングは、昭和63年より全国規模で実施されており、患児の早期発見・早期治療、さらにはスクリーニング以前には発見されず、放置されていたと思われる症例の発見にも大きな成果を上げている¹⁾。しかし最近、マススクリーニングで正常であったにもかかわらず、その後本症と診断された症例の報告も散見される^{2, 3)}。臨床的に本症が疑われる患児をみた際、マススクリーニングが正常であったと聞くと、本症を鑑別から除外してしまいがちである。従って、マススクリーニングで発見されない本症患者の実態を調査し、その原因を究明し、可能であれば見逃しを防ぐ方策をとることはきわめて重要であり、また他方ではそのような症例の存在を広く知らしめることも重要である。このような、マススクリーニングで発見されない症例については、先天性甲状腺機能低下

症では以前から調査が行われ⁴⁾、現在ではその存在が比較的良好に知られている。しかし、先天性副腎過形成についてはまとまった調査は行われていなかった。昨年本研究班で行った全国調査で把握された、新生児マススクリーニングで発見されなかった本症の6症例について追加調査を行い、発見されなかった原因を考察するとともに、カットオフ値の引き下げで、文献から得た症例を含め、スクリーニング時濾紙血17OHP低値例をどの程度見逃さずに発見できるようにするかを検討した。

研究方法

昨年度、全国の大学病院・病院の小児科、マススクリーニング検査担当機関、マススクリーニングを実施している自治体を対象に行ったアンケート調査、および文献や学会発表、私信などの検討から6例の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が把握された。これら6例について、診断時の血清17OHP濃度やこれらの症例がスクリーニングを受けた当時のマススクリーニングの使用キットやカットオフ値などにつき追加調査を行った。

また、文献などから、濾紙血17OHPが低値を示した先天性副腎過形成症例を収集し、それらの例が

マスキングで発見されるにはカットオフ値をどの程度引き下げれば良いか、又実現可能かについて、神奈川県予防医学協会の協力を得て検討した。

研究結果

全国調査で把握された6例は表の如くであった。4例はいわゆる3位抗体のキット、2例は7位抗体のキットでスクリーニングされていた。症例Bは、初回採血で再採血となり、再採血検体の抽出法17OHP値がカットオフ値以下であったため、正常と判断されていた。この再採血の際、同時に採取した血清検体での17OHP値は47.4ng/mlと高く、濾紙血の測定値と乖離していた。

残る5例のうち一例（症例D）は直接法は高値で抽出法による測定が行われているが、その結果がカットオフ値以下であった（同一測定内で上位19.2パーセントイル）ため、正常と判断されていた。残る4例（A, C, E, F）は直接法の値が低く、抽出法による測定も行われていなかった。このうち詳細が検討できた症例E, F（兄妹例）の直接法の測定値は、それぞれその測定日の検体の中で、上位15.2, 49.4パーセントイルであった。

文献から、濾紙血17OHPが比較的低値であった先天性副腎過形成の症例を収集した。今回はいわゆる3位抗体でのスクリーニング症例に限定し、直接法20ng/ml以下、抽出法10ng/ml以下を低値とした。諏訪ら⁵⁾による多施設共同研究では、スクリーニングで発見された本症患者70例中、直接法低値のものが4例、抽出法低値の例が2例あった。小松ら⁶⁾の全国調査では、全患者数は不明であるが、抽出法低値の例が2例あり、下澤ら⁷⁾の調査では、平成5年度に全国で発見された本症患者30例中4例が抽出法低値であった。これらの例と、今回の全国調査をあわせると、3位抗体のキットによる測定でマスキング時の濾紙血直接法17OHPが低値のものが少なくとも7例、抽出法低値のものが少なくとも9例認められた。

これらの症例の検体が、異常高値と判定されるようにするためには、どのようにカットオフ値を変更すればよいかを検討した。まず、直接法について、神奈川県での1ヵ月間の実際のデータに基づいて、95, 93, 90パーセントイル値をカットオフとして採用した場合に、抽出法に供される最低直接法測定値が日々どう変化するかをシミュレートした（図1）。今回検討した直接法低値例7例の測定値を矢印で示した。

抽出法については、既に直接法で絞られた検体であるので、パーセントイルによる検討は行わず、測定値で検討した。図2に99年4月～11月のすべての

抽出法測定検体の測定値の分布を示す。矢印は今回検討した低値例であるが、カットオフ値を7.5ng/ml（現在神奈川県で採用されているカットオフ値）とすると、9例中5例は異常と判定されるが、4例はそれでもまだ正常となる。カットオフ値を10, 7.5, 5ng/mlとした場合の再検率（即精検も含む）は0.06, 0.16, 1.02%となった。

考察

マスキングで発見されなかった副腎過形成症の症例及び、文献的に認められた濾紙血17OHPが低値の症例について検討した。

マスキングで本症の症例が見逃される理由として、二つの可能性が考えられる。一つは、実際の17OHPは高値であるのに、濾紙血の測定値が高値を示さない可能性である。全国調査で把握された症例Bでは、再採血の際、同時に血清検体が採取され17OHP濃度が測定されていたが、この二つの値に乖離が見られた。数日後の血清検体でも血清17OHPはほぼ同様の値であり、信頼性は高い。すなわちこの例は、濾紙血測定値が実際より低めの結果となる可能性を示唆しており、この点については今後キットの検討が必要である。

2番目の原因は、スクリーニングの際の濾紙血17OHPは高くない症例が存在することである。これには、さまざまな原因があろうが、加藤ら⁸⁾は、平成元年度の厚生省班研究で、20例の塩喪失型の本症のうち、新生児期には17OHPが正常であった2例を報告し、このような例はマスキングでは発見されない可能性を既に指摘している。このような例を、少なくともその一部でもスクリーニングで陽性とする方策としては、現在の日齢で採血をする事を前提とするのであれば、カットオフ値を引き下げることになる。現在のマスキングでは、大多数の測定施設で、まず直接法で測定を行った後、高値検体のみを抽出法に供している。このカットオフとして、富士らのガイドライン⁹⁾では95～97パーセントイルが示されており、現場でも、（3位抗体の場合）20ng/ml以上と95パーセントイルの併用が多く採用されている。しかし、図1の如く、パーセントイルによるカットオフの場合、その測定値は大きく変動するため、過去の症例が何パーセントイルをカットオフにすれば抽出法に供されることになったかは知り得ない。少なくとも90パーセントイルを採用しても、矢印で示した低値検体のすべてが抽出法に供されることはないと考えられた。カットオフ値を下げてより多くの検体を抽出法で測定すれば、見逃しは当然減少するだろうが、有機溶剤を使用し、又煩雑な抽出法の測定を増やすことは、特に扱う検

体数の多い施設では困難であると思われる。

また、パーセンタイルによるカットオフ値の採用は、特に測定検体数が少ない場合にはその測定値の変動が大きいと思われ、絶対値によるカットオフ値の併用が望ましいと思われた。

抽出法についても、測定値の日々の変動はあると思われるが、今回は測定値での検討のみを行った。カットオフ値を10ng/mlとした場合見逃されることになる9例を矢印で示した。カットオフ値を、富士ら⁹⁾のガイドラインで示された5ng/mlにすれば、9例全例が陽性となる。しかし、神奈川県の実績で判断すると、再採血あるいは即精検の頻度が1%を超えてしまう。この頻度を許容範囲とするか、高すぎるとするかは議論の分かれるところであろうが、先天性甲状腺機能低下症の場合にほぼ匹敵する頻度であり、疾患の発生日からするとやや偽陽性が多すぎるのではないかと考えられた。

全国調査などにより、決して少なくない頻度で、スクリーニング時の17OHPが低値である症例が存在することが明らかとなった。このような、17OHPが比較的低値の、あるいは遅れて上昇する副腎過形成症の症例が存在することを新生児、小児の医療に携わるすべての関係者が認識することも非常に重要である。

今回の検討にご協力いただいた神奈川県予防医学協

会山上祐次氏、市嶋正夫氏に深謝致します。また、全国調査にご協力頂いたすべての関係各位に深謝いたします。

文献

- 1) 諏訪城三：小児内科，1994；26：1967.
- 2) Shinohara, O. et al.: Endocrin J, 1998; 45: 427.
- 3) 檜作和子他：第32回日本小児内分泌学会抄録集，P9, 1998.
- 4) 猪股弘明他：日本マススクリーニング学会誌，1993；3：101.
- 5) 諏訪城三他：日児誌，1997；01：1149.
- 6) 小松和男他：日本マススクリーニング学会誌，1994；4：93.
- 7) 下澤和彦他：平成6年度厚生省心身障害研究「新しいスクリーニングのあり方に関する研究」報告書，1995；150.
- 8) 加藤精彦他：平成元年度厚生省心身障害研究「代謝疾患・内分泌疾患等のマス・スクリーニング，進行阻止及び長期管理に関する研究」報告書，1990；143.
- 9) 富士勝：日本マススクリーニング学会誌，1998；8supple2: 110.

表：全国調査によるマススクリーニングで発見されなかった副腎過形成症例

	キット	直接法	カットオフ	抽出法	カットオフ	血清 17OHP	診断	診断年齢	診断時 17OHP
A 女児	3 位	19.7	20.0	---	---	---	SV	2 歳 5 月	
B 女児 再採血	7 位	7.3 5.6	95% ----	3.2 1.9	3.0 3.0	47.4	NC 疑	0 歳 1 月	47.4
C 男児	7 位	4.2		---	---	---	SW	0 歳 1 月	
D 女児	3 位	25.5	95%,20.0	5.8	8.0	---	SW	1 歳 4 月	460
E 男児	3 位	15.7	95%,20.0	---	---	---	SV	6 歳 0 月	254
F 女児	3 位	9.2	95%,20.0	---	---	---	SV	0 歳 6 月	476

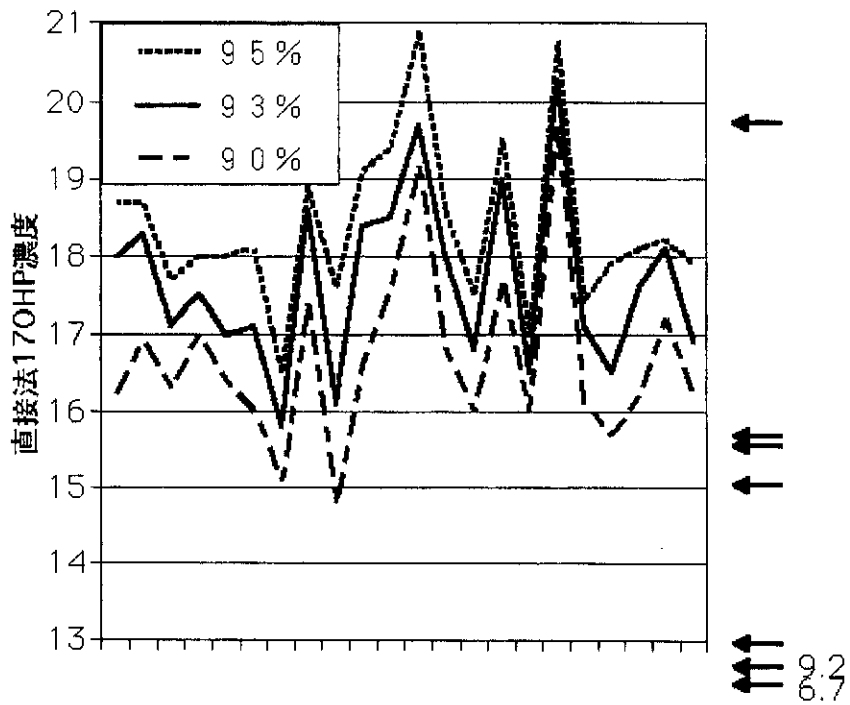


図1：直接法で異常高値と判断される測定値の日々の推移

神奈川県予防医学協会 1999年4月

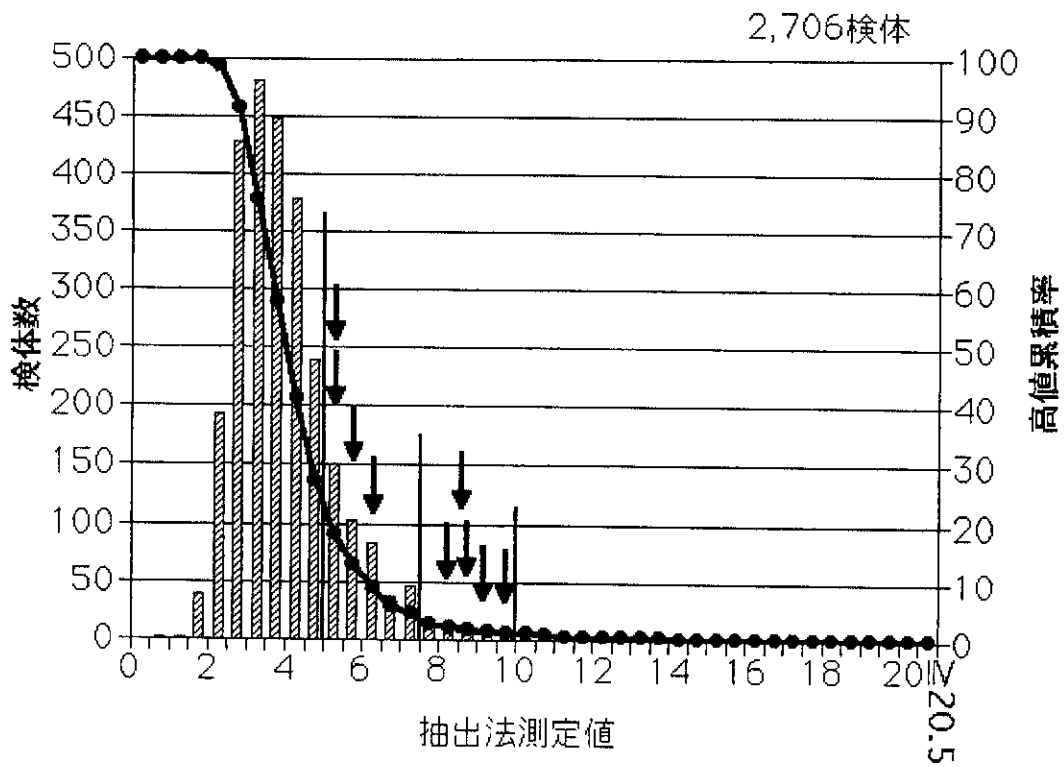


図2：抽出法測定値の分布

神奈川県予防医学協会 1999年4月～11月

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）
富士 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

7) 原則として4～6日齢で採血する(誕生日を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、これは誕生日を1日と数えていた時の基準である。今日では誕生日を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⁹⁾。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⁹⁾。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。

1) 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。

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

(2) 未熟児の採血⁷⁾

㌘) 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。

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

㌚) 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

㌘) 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。

㌙) 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大別できる。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、ディスク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骨髓炎、深

部血管や神経の損傷，或いは癒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ら，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。

7) ドライヤー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，シンメルブッシュ等の高温場所でも乾燥してはならない。

1) 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。

7) 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。

1) 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さ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⁹¹⁾。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報告書，63-66
- 4) 梅橋豊蔵，田崎隆二，福士勝，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，福士勝，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：TSH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

分担研究：マスキングの精度保証システムの確立に関する研究

新生児マスキングのデータ解析・内部精度管理プログラムの開発(第2報)
－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、新生児マスキ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る。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製造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。

研究協力者

福士 勝, 荒井 修, 三上 篤,
本間かおり, 佐藤勇次, 藤田晃三
(札幌市衛生研究所)
辻 章夫 (昭和大学薬学部)
成瀬 浩, 渡辺倫子 (東京総合医学研究所)
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 (財団法人化学及血清療法研究所)

研究目的

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、新生児マスキ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ることを目的として、スクリーニングに必要な機能を持つコンピュータ処理プログラムの開発を行う。昨年度の現状分析、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、今年度はコンピュータシステム開発会社にプログラムの製造を委託し、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い、全国レベルでの使用に供することができるようにする。

研究方法

昨年度作成した概要設計及び詳細設計に基づきプログラムの作成をコンピュータシステム開発会社に委託し、データフォーマット、出力帳票及び画面表示様式、測定機器とのオンライン化を検討し、試作版を研究協力者の施設で評価を行って、改良してい

くこととした。

研究結果と考察

1)データフォーマット

測定終了後に容易に再計算でき、かつ現在検討されているコンピュータ・ネットワークによる施設間の情報交換と外部精度管理を容易にするため、アッセイ毎のデータを保存するフォーマットを表1-1のファイルレイアウトにより、出力様式を表1-2の仕様とした。この出力仕様では測定時の全情報を効率的に保存できるようにした。すなわち、全計測データと新生児検体の濃度換算値に加えて、内部精度管理や外部精度管理に必要な情報となる施設コード、検査項目コード、試薬コードとそのロット番号、標準濾紙血液ロット番号、内部精度管理検体と外部精度管理検体コードも保存することとした。

2)出力帳票様式と画面表示様式

スクリーニングで必要となる帳票は検査結果の確認と判定に用いられる。そこで、検査結果の確認がしやすく、判定時に見やすくかつ誤りがないようにするため、確認検査及び再採血、精密検査を要する新生児検体ではマーキングまたはカラー出力により検査担当者に注意を促すようにする。また、測定値のマイクロプレート様式での出力、標準検体データと標準曲線及びその回帰式、適合度の出力、内部精度管理検体の結果の出力、初回採血検体のヒストグラムの統計処理結果（平均値、標準偏差、中央値等のパーセンタイル値）の出力も行う。以上の項目は全て画面上で確認してから帳票として出力できるようにした。

内部精度管理としてはx-R精度管理図、新生児検体ヒストグラムを含む統計情報の時系列表示、標準検体計測値の時系列変化を画面で評価し、必要に応じて帳票出力もできるようにした。

3) 測定機器とのオンライン

平成10年11月調査の時点で、スクリーニング機関で使用している比色マイクロプレートリーダーは8社15機種、蛍光マイクロプレートリーダーは3社3機種であった。その後1年間で比色マイクロプレートリーダーは1社1機種が、比色・蛍光マイクロプレートリーダーは1社1機種増加している。測定機器は今後も種類が増えていく傾向にあり、その都度機器とパソコンとのオンライン化のためのプログラムの開発が必要となる。従ってこれに適切に対応するには、費用を抑えて効率的に行うことができるようにしておく必要がある。

現在までにこのプログラムでオンライン処理対応ができている機種は表2で「完了」とした5社12機種であり、いまだ対応できていない「検討中」の3社6機種については今後機器メーカー及び販売会社の協力を得て早急にオンライン化を図っていくことにしている。

4) プログラムの評価

平成11年10月から作成された試作版についてその操作性、スクリーニングでの使い易さ、濃度計算回帰式の適否を検討し、平成12年1月までに5回以

上の改訂を重ねた。1月以降はこれまでの改訂で得られたプログラムを研究協力者の4施設で検討してさらに改訂を重ねて新生児スクリーニングに最適なプログラムにしていく予定である。

結論

本研究により開発された新生児スクリーニングの酵素免疫測定法とマイクロプレート酵素法のデータ処理・内部精度管理プログラムは、全国のスクリーニング施設で使用する上で十分な機能を備えており、さらに内部精度管理の統一化による検査精度の向上、施設間のデータ比較の簡便化にも寄与できる。

文献

- 1) 福士勝他：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。平成10年度厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業），p307-309，1999
- 2) 芦田信之他：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。平成10年度厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業），p310-313，1999

表1-1 ファイルレイアウト

項目名	属性	桁数	備考
業務区分	文字型	1	1:新生児 2:妊婦 3:神経芽細胞腫
検体種別コード(主)	文字型	1	H:ハッター B:ブランク S:標準検体 C:精度管理検体 F:初回採血検体 R:再検査検体
検体種別コード(副)	文字型	1	1:初回採血確認検体 2:再採血検体 3:再々採血検 4:その他
検体ID	文字型	9	ハッター-1:試薬ロット ハッター-2:検査年月日 データ部:検体ID
プレート番号	文字型	2	ハッター-1:項目コード ハッター-2:担当者 データ部:プレート番号(1~5)
ウェル番号	文字型	2	ハッター-1:試薬コード ハッター-2:予備 データ部:ウェル番号(1~96)
測定値	文字型	7	ハッター-1:施設コード ハッター-2:外部精度管理検体コード データ部:吸光度/蛍光強度
濃度換算値	文字型	7	ハッター-1:標準濾紙ロット番号 ハッター-2:内部精度管理検体コード データ部:濃度換算値

表1-2 出力様式

	業務区分	検体種別コード		検体ID	検体のプレート位置		測定値	濃度換算値
		主	副		プレート番号	ウェル位置		
形式	1文字	1文字	1文字	9文字	2文字	2文字	7文字	7文字
ヘッダー1	1~3	H	1	試薬ロット	項目コード	試薬コード	施設コード	標準ロット
				123456789	12	12	1234567	1234567
ヘッダー2	1~3	H	1	検査年月日	担当者	予備	外部QC	内部QC
				0123456789	12	12	1234567	1234567
ブランク	1~3	B	1	0123456789	1-5	1-96	00.0000	0000.00
標準検体	1~3	S	1	0123456789	1-5	1-96	00.0000	00.0000
内部精度管理検体	1~3	C	1	0123456789	1-5	1-96	00.0000	00.0000
初回検体	1~3	F	1	0123456789	1-5	1-96	00.0000	00.0000
再検査検体	1~3	R	1~4	0123456789	1-5	1-96	00.0000	00.0000

表2 新生児スクリーニングデータ処理システム測定機器対応状況

機器メーカー	比色/蛍光	機器名	システム対応
日本モレキュラーデバイス	比色	V-Max, E-Max	完了
コロナ電気	比色	MTP-100/120, 300	完了
	蛍光	MTP-100F	完了
東ソー	比色	MPR-A4, A41, A41 II	完了
三光純薬	比色	Sjeiaオートリダ- (監) モデルER8000, 8100	完了
日本電子データタム (7ステック)	比色	Dynatech MRX, MR5000	検討中
	蛍光	FL1000	検討中
和光純薬	比色/蛍光	スペクトロフルオ	検討中
ナルジェヌクインターナショナル	比色	NJ2000, NJ2000	検討中
日本バイオラッド	比色	モデル3550	完了

分担研究：マスキ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・データ処理システムのネットワーク化への可能性

研究要旨

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なってきた。今回は、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。

研究協力者

芦田 信之、西村友裕、小野塚大介
(大阪大学医学部保健学科)
稲岡一考、竹島清美、宮道 徹、中山雅弘
(大阪府立母子保健総合医療センター)
福士 勝 (札幌市衛生研究所)
宮井 潔 (甲子園大学栄養学部)
渡辺 倫子、成瀬 浩 (東京総合医学研究所)

研究目的

スクリーニング検査は、①見落とし率の減少（軽度疾患の発見）、と②再採血率・擬陽性率の減少という相反する要求を満たす必要がある。加えて、近年の検査法の高感度化に相俟って、内部・外部精度管理は、ますますその重要性を増してきた。我が国では、各都道府県・政令指定都市毎に指定された数多くの検査機関（代謝異常52施設、神経芽細胞腫66施設）で、新生児・乳児マス・スクリーニングが実施されており、全国で同一レベルのスクリーニングが機能するためには、各施設で行う「検査の精度保証技術」の確立と「適切なカットオフ値設定」の補助手段が必要となる。そのためには、スクリーニングに適した精度管理法の確立が急務であり、簡便な施設間情報交換システムの整備が必要となる。

研究方法

我々は、コンピュータ通信を応用したマス・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なってきた。今回は、測定データを同一のデータ処理ソフトで解析し、その結果を統一形

式で送信するという、より理想的なシステムに発展させ、新たに第三世代のシステムとして開発した。加えて対象を我が国で実施されているマス・スクリーニング全項目に広げた実用システムとして、東京総合医学研究所にホスト局を設置した。

新システムの開発にあたっては、従来システムが備えたと同様の補助機能を付加し、

1. 施設比較を用いた内部精度管理。
2. 精度管理機関による外部精度管理。
3. 掲示板。
4. 質疑応答（Q&A）コーナー。
5. 事務局からのお知らせ。

などを含めた総合システムとして検討する。

使用する装置

1. 精度管理機関サーバー・システムの構成

O.S. : Windows NT workstation (SP5)。
WWWサーバー : Apache for Win32。
CGIアプリケーション : Active Perl。
データ処理 : MS-Excel 2000 & VBA。
公衆回線 : ISDN回線。
モデム : 56Kbps。

2. 検査施設クライアントシステムに必要な構成

O.S. : Windows 95/98。
ブラウザ : I.E.4.0/5.0またはN.N.4.0以上。
公衆回線 : 市外通話が可能なもの。
モデム : 高速データ転送可能なもの。

これらのシステムは、現在では標準的なハードウェア構成で、特に高価なオプションの購入を必要としない。

研究結果

まず、今回開発した新システムの特徴を明らかに

するために、現在までに開発した実験システムについて述べる。

第一世代のネットワークシステムは、稼動環境を「MS-DOS」と想定し、旧式PCの再利用と配布自由なフリーソフトウェアを利用することで、「より安価なシステム」となることを目標に設計したが、一般施設で普及するには、接続手順が複雑であった。

第二世代では、「Windows95」を採用し、基本機能として備えているネットワーク接続やカット&ペーストといった標準操作を利用することで、「より使い易いシステム」として構築したが、各施設で使用する解析プログラムの違いに由来する幾多の問題を残していた。

今回の第三世代のネットワークシステムは、セキュリティと安定性の確保から「Windows NT」を基本動作環境と定め、測定データを統一データ処理ソフトウェアで解析し、得られた結果を規定形式（統一フォーマット）で送信するという、より現実に即した理想的なシステムに発展させた。

対象とする統一データ処理ソフトウェアとしては、「新生児スクリーニングデータ処理システム」を用いた。これは、本分担研究において精度保証システムの一環として、データ解析及び内部精度管理の統一化の必要性から、本研究と併行し研究されているもので、双方を結合することで本来目的とした機能を最大限発揮できる。従来は、データ解析に用いる回帰式の相違により低濃度域の濃度換算値に誤差を生じたため、正常値が低値を示す項目においてアッセイ平均値を指標に他施設と比較する場合には、この影響が無視できなかった。この意味において全国で測定項目・使用キット毎に統一した回帰式で解析する新システムは理想的と言える。また、出力形式が統一されることの意義は大きい。新システムの出力形式は、効率的なデータ管理が可能な固定長CSV形式であり、ランダムアクセス・シーケンシャルアクセスとも可能で、且つEXCELなどの表計算ソフトでも取り扱い易い。その上、精度管理に必要な全ての情報を含みながら、34Byte（昨年の報告に比べ2Byte追加）/検体と小さく、通信の高速化に適している。今後、この形式に合わせてデータを整形する変換プログラムさえ作成すれば、内分泌検査以外の項目にも応用可能であり、対象疾患を定量化可能なスクリーニング全項目（神経芽細胞腫、アミノ酸代謝異常3疾患、糖質代謝異常症、甲状腺機能低下症、副腎過形成症）に広げることができる。今回は、現行スクリーニング項目のうち、既に定量化されている検査法について検査試薬を含めてコード化を試みた（表1）。これら検査項目のうちガラクトース血症は酵素法とポイトラー定量法、甲状腺機能低

下症はTSHとFT4、副腎過形成症についても17- α OHPとコルチゾール、それぞれを分離独立させたサブコードを設けた。また、神経芽細胞腫に関しては、VMA・HVAを対象としたが、分析装置毎に種々の分析法が存在するため、詳細はこの分野の精度管理専門家を交えて整備する必要がある。

マス・スクリーニング・ネットワークは、取り扱い情報の性質上、検体の個人情報保護に関しては細心の注意を払っており、次の特徴を有している。

1. ホスト局の電話番号は非公開。
(クローズド・ネットワーク方式)
2. NTTの相手確認着信機能を利用。
3. Windows NTによるアカウント設定。
4. ユーザーID・パスワードによる認証。
5. 個人情報（検体ID）は取り扱わない。
6. 施設情報は他施設に非公開。
7. 集計された結果のみ閲覧可能。
8. データの公表は規則に基づく。

特にセキュリティを考慮して、接続にはインターネットを経由せずホスト局へ直接ダイアルアップする方法（クローズド・ネット形式）を採用していることを最大の特徴とする。しかし、一方で接続にインターネットブラウザを用いるなど確立されたインターネット技術を随所に利用し、操作の標準化と安定化にも勤めている（図1）。

ネットへのアクセスは端末側からサーバー側への一方通行で、サーバーから検査施設へのアクセスは基本的に行わない。したがって、処理された結果報告も検査施設からホスト局への「結果閲覧の要求」によりなされる能動的な利用を原則とした（図2）。

現在の設計では、検査項目の違いに関わらず10アッセイ分の測定データが一度に転送可能で、サーバーは統一フォーマットに定められたルールに従って受信データのヘッダー情報を解析し、試薬毎に集積処理を行う。提供される処理結果は、同一試薬を使用する施設の測定値の分布、管理検体の測定結果が中心となる。

まとめ

コンピュータ通信を用いた精度管理の実用化はマス・スクリーニング検査に極めて効果的である。今回は、統一ソフトへの対応を試み、対象をスクリーニング全項目に拡大し、新システムとして開発した。このシステムの使用で次の効果が期待できる。

1. 他施設の測定値と比較することが容易。
2. 施設固有の傾向を把握することが可能。
3. 少検体数の小規模施設への応用が可能。
4. 試薬ロット変更時の測定値特性が早期に把握可能。