

分担研究課題：新生児マススクリーニングの精度管理体制に関する研究

タンデムマスを用いた精度管理血液ろ紙の検討

研究要旨

さいたま市は、2007年4月よりアミノ酸代謝異常症スクリーニングに関して、タンデム型質量分析計（タンデムマス）を用いた誘導体化法により、新生児マススクリーニング検査を実施している。

現在、アシルカルニチンの測定において、内部および外部精度管理は、米国疾病予防管理センター（CDC）の血液ろ紙を使用して行っている。今回、日本公衆衛生協会が作製したアシルカルニチン添加血液ろ紙についてタンデムマスを用いて検討したので報告する。

研究協力者

小田切正昭（さいたま市健康科学研究センター）  
宮崎 元伸（さいたま市健康科学研究センター）  
渡辺 倫子（財団法人日本公衆衛生協会）

研究分担者

原田 正平（国立成育医療センター）

A. 研究目的

さいたま市は、2007年4月よりアミノ酸代謝異常症スクリーニングに関して、タンデム型質量分析計（タンデムマス）を用いた誘導体化法により、新生児マススクリーニング検査を実施している。我が国では、タンデムマスを用いた検査の精度管理は、米国疾病予防管理センター（Centers for Disease Control and Prevention、CDC）の内部精度管理血液ろ紙、外部精度管理血液ろ紙を用いている。

2009年に、日本公衆衛生協会は、我が国における精度管理を実施するために、アシルカルニチンを添加した血液ろ紙を調製した。我々は、誘導体化法ならびに非誘導体化法により、この血液ろ紙の有効性を検証することを目的とした。

B. 研究方法

試料は、日本公衆衛生協会新生児スクリーニング研究開発センター（センター）作製の血液ろ紙を用いた。タンデムマスによる定量方法は、誘導体化法、塩酸ブタノールを使用しない非誘導体化法のいずれも内部標準法により行った。内部標準物質は、CIL（Cambridge Isotope Laboratories）社から販売されているNSK-Bキット（B）ならびにNSK-B-OPキット（BO）を用いた。タンデムマスシステムは、高速液体クロマトグラフ（Alliance 2795, Waters）と質量分析計（Quattro Premier, Waters）を使用した。試料の前処理方法は、我々が2008年に報告している方法に従って行った<sup>1)</sup>。血液ろ紙の測定は、5スポットを1回の測定とし、それを2日間測定し、その平均値をまとめた。

（倫理面への配慮）

本研究では、標準試薬を試料としたため、臨床検体などは用いておらず、インフォームドコンセントの取得対象外である。

C. 研究結果

表に、センター血液ろ紙の測定結果を示した。初めに、内部標準物質の比較をすると、誘導体化法では、C5DCにおいてB：0.20、BO：0.46、C12においてB：1.54、BO：2.30で測定値の差が

表. センター血液ろ紙測定

	誘導体化法		非誘導体化法		アシルカルニチン 添加量
	B	BO	B	BO	
C0	62.28	63.86	61.78	58.77	50
C2	45.06	51.28	45.83	51.31	50
C3	4.49	4.77	4.02	4.45	5
C4	1.16	1.25	1.13	1.21	1
C5	1.59	1.65	1.53	1.46	2
C5DC	0.20	0.46	0.11	0.49	0.5
C6	0.91	0.96	0.80	0.78	1
C8	0.60	0.59	0.70	0.73	0.5
C10	0.65	0.64	1.03	1.08	1
C12	1.54	2.30	0.80	0.92	1
C14	1.09	1.09	0.81	0.88	1
C16	13.29	13.35	12.37	12.18	15

B : NSK-B

BO : NSK-B-OP

(単位 :  $\mu$  mol/L)

大きかった。一方で、その他の物質はほぼ同じ数値で、 $\pm 14\%$ 以内だった。添加量以上の測定値を示した物質は、B、BOともにC0、C4、C8、C12、C14だった。添加量未満の測定値を示した物質は、C3、C5、C5DC、C6、C10、C16だった。C2についてはBで添加量未満、BOで添加量以上だった。非誘導体化法では、C5DCにおいてB : 0.11、BO : 0.49で測定値の差が大きかった。一方で、その他の物質はほぼ同じ数値で、 $\pm 14\%$ 以内だった。添加量以上の測定値を示した物質は、B、BOともにC0、C4、C8、C10だった。添加量未満の測定値を示した物質は、C3、C5、C5DC、C6、C12、C14、C16だった。C2についてはBで添加量未満、BOで添加量以上だった。

次に、誘導体化法と非誘導体化法を比較すると、BおよびBOにおいて、誘導体化法が非誘導体化法に比較して低い数値を示した物質は、C2、C8、C10だった。誘導体化法が非誘導体化法に比較して高い数値を示した物質は、C0、C3、C4、C5、C6、C12、C14、C16だった。C5DCにおいては、誘導体化法が非誘導体化法に比較して、Bが高い数値で、BOが低い数値だった。

#### D. 考察

我々は、センター作製のアシルカルニチン添加

血液ろ紙を測定することで、ろ紙の有効性を検討した。本研究では、タンデムマスを用いてアシルカルニチン量を測定した。今回使用したろ紙が、精度管理ろ紙への適用が可能であることを示唆した。

本研究では、内部標準物質としてNSK-B-OPならびにNSK-Bを使用しているが、前者は後者に加えてC5DC、C12、C18に対応する標準物質が追加されている。C5DCの測定値は、BとBOで比較すると $((B/BO) \times 100\%)$ 誘導体化法43%、非誘導体化法22%の測定値で、Bの測定値は当施設のカットオフ値(0.20)以下であり、添加量よりも低くなっている。このことから、特に非誘導体化法でC5DCを測定する場合には、NSK-B-OPを使用することが必須であると示唆された。

#### E. 結論

本研究において、我々は、センター作製のアシルカルニチン添加血液ろ紙を測定することで、ろ紙の有効性を検討した。その結果、12種類のアシルカルニチンの物質のうち10種類の物質(C0、2、3、4、5、6、8、10、14、16)については精度管理を行っていくことが可能であることが示唆された。

## F. 謝辞

本研究をまとめるに当たり御協力いただいた、さいたま市健康科学研究センター中村正樹先生、栗原秀子先生および御指導いただいた山本善彦博士に深甚なる謝意を表します。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 小田切正昭, 中村正樹, 矢嶋 希, 栗原秀子 :  
タンデムマスを用いた非誘導体化法の検討.  
日本マス・スクリーニング学会誌 18(1):  
51-60, 2008.

## 2. 学会発表

- 1) 小田切正昭, 中村正樹, 矢嶋 希, 栗原秀子 :  
タンデムマスを用いた非誘導体化法の検討.  
日本マス・スクリーニング学会誌 18(2):  
154, 2008.
- 2) 小田切正昭, 中村正樹, 栗原秀子 : タンデム  
マス・スクリーニングにおける分析条件の検  
討. 日本マス・スクリーニング学会誌  
19(2): 152, 2009.

## H. 知的所有権の取得状況

なし

分担研究課題：新生児マススクリーニングの精度管理体制に関する研究

## タンデムマススクリーニングにおける精度管理検体の作製

### 研究要旨

現行の新生児スクリーニング外部精度管理検体は、アシルカルニチンも測定するタンデムマススクリーニングには対応していない。そこでアシルカルニチンを添加した検体の作製を試みた。日本赤十字社の東京都赤十字血液センターから譲渡された血液にアシルカルニチンのC0、C2、C3、C4、C5、C5DC、C6、C8、C10、C12、C14、C16の12種類を添加し、血液ろ紙検体を作製した。作製した検体は、タンデムマススクリーニング実施施設（パイロット研究を含む）13施設で測定した結果、一部の物質で添加量に対し各施設の測定平均値が±25%を越えていたが、他は添加量に近い測定値であり精度管理検体の作製は可能であると考えられる。また、2008年度に作製した検体（C0、C2、C6、C10、C12、C14、C16、Arg、Cit、Tyrを添加）を-20℃フリーザーに400日間保存したものを測定し、作製直後に測定値と比較した結果、Cit、Tyr、C14で測定値に変化があったが他の物質は変化がなかったため、検体作製から1年間は同じ測定値が得られると思われる。

### 研究協力者

渡辺 倫子、木村 委美、鈴木恵美子  
（日本公衆衛生協会）  
野町 祥介、福士 勝（札幌市衛生研究所）  
石毛 信之、鈴木 健（東京都予防医学協会）  
木下 洋子、山上 祐次（神奈川県予防医学協会）  
小田切正昭（さいたま市健康科学研究センター）  
稲田 佳美、安片 恭子（ちば県民保健予防財団）  
久保田倫子（静岡県予防医学協会）  
稲岡 一考（大阪府立母子保健総合医療センター）  
酒本 和也（大阪市環境保健協会）  
重松 陽介（福井大学）  
小林 弘典（島根大学）  
田崎 隆二（化学及血清療法研究所）  
青木久美子、猪口 隆洋、田代 恭子  
（久留米大学）  
加藤 忠明、松井 陽（国立成育医療センター）

### 研究分担者

原田 正平（国立成育医療センター）

### A. 研究目的

新生児スクリーニング実施施設でタンデム質量分析計（タンデムマス）を用いて行っている施設は、パイロット研究の実施も含めると13施設に増えた。しかし現行の新生児スクリーニング精度管理の検体中にはアシルカルニチンが添加されていないために、タンデムマススクリーニングには対応していない。米国疾病予防管理センター（CDC）では希望した施設にタンデムマス用検体を配布しているが、日本のスクリーニングの現状に合った精度管理を実施するために 1) 測定物質の種類を昨年より増やして血液に添加し、精度管理検体として使用可能な検体が作製できるかを検討した。また、2) 昨年作製した検体の保存の可能性の有無をみた。さらに 3) 現行のアミノ酸を添加した検体のタンデムマスとHPLC法の測定値の状況も引き続きみている。

### B. 研究方法

#### 1) 精度管理検体の作製

アシルカルニチン12種類は生理食塩水に溶解し混合液にして添加液を作製した。それを日本赤十字社の東京都赤十字血液センターから譲渡された人血液を、ヘマトクリット55%に調整し、内在性のアシルカルニチンを測定した血液中に、目的の濃度になるように添加して乾燥血液ろ紙を作製した。添加したアシルカルニチンはC0、C2、C3、C4、C5、C5DC、C6、C8、Cc10、C12、C14、C16である。検体は2回作製し、1回目作製検体はアシルカルニチンのみを添加した検体1濃度、2回目作製検体は、さらにアミノ酸Phe、Leu、Ileu、Met、Citを加えた検体2濃度を作製した。検体の測定は、新生児スクリーニング実施9施設（パイロット研究を含む）およびパイロット研究実施3大学に協力頂いた。

### 2) 作製検体の保存性

2008年8月12日に作製したC0、C2、C6、C10、C12、C14、C16、Arg、Cit、Tyrを添加した血液ろ紙を-20℃フリーザーに、乾燥剤入りビニール袋に入れて保存した。昨年度10施設に測定をお願いし、作製直後と100日間保存で測定し保存により測定値の低下はないとの結果を得ている。今回、400日間保存した検体を同じ10施設に測定していただき、測定値を比較した。

### 3) 現行外部精度管理検体の測定

毎月、検査施設に送付している現行の外部精度

管理検体を、パイロット研究を実施している2大学にも同時に送付し、2008年4月よりタンデムマス使用施設とHPLC使用施設のPhe、Met、Leuの測定平均値を比較した。2009年4月からはタンデムマス使用11施設とHPLC使用施設20施設の測定平均値である。

## C. 研究結果

1) 1回目作製検体 (A) および2回目作製検体 (B-1とB-2) を新生児スクリーニング研究開発センター (NSRD) でUPLC\_TQDシステム (Waters) により測定した結果、A検体では目標値よりC5DCは+80%、C8は+60%の測定値であった。それ以外の物質はほぼ目標値に近い測定値であった。B-1、B-2検体では、C4、C8で2濃度ともに目標値の+50%以上の測定値であったが、それ以外の物質は目標値に近かった (表1)。

2) そこで作製した検体を12施設に送付し、測定を行った。測定値/目標値%はA検体において各施設n=5で2回測定し、-26%~+41%、B-1検体は各施設でn=5の1回測定で-30%~+48%、B-2検体は-31%~+57%の範囲であった (表2、表3)。400日間保存した検体の測定結果は、Cit、Tyrは作製直後、100日間保存の測定値より約15nmol/ml低下し、C14は15nmol/ml上昇した。C0、C2、C6、C10、C12、C16は変化がなかつ

表1. 作製検体の目標値と測定値

A検体			B検体				
検体	目標値	測定値	検体	1		2	
				目標値	測定値	目標値	測定値
C0	50	57.3	C0	50	52.6	63	71.1
C2	50	50.6	C2	50	52.8	79	84.7
C3	5	4.7	C3	5	5.4	8	9.1
C4	1	1.3	C4	1	1.7	2	3.2
C5	2	1.6	C5	2	2.2	4	4.4
C6	1	0.6	C6	1	1.0	2	2.1
C5DC	0.5	0.9	C5DC	0.5	0.5	1	1.0
C8	0.5	0.8	C8	0.5	0.9	1	1.7
C10	1	1.1	C10	1	1.1	2	2.2
C12	1	1.3	C12	1	0.2	2	2.5
C14	1	1.1	C14	1	1.0	2	1.9
C16	15	15.2	C16	11	11.1	21	21.0
			Val	170	202.2	170	194.7
			Leu+Ileu	381	383.3	593	587.6
			Met	67	70.3	123	126.9
			Phe	121	115.5	179	168.1
			Cit	50	46.6	79	73.4

1回の測定をn=5で行い、2回測定の平均値を測定値とした。  
測定値単位: nmol/ml

表2. A検体の各施設測定値の平均値 (12施設およびNSRDで2回測定) nmol/ml

測定物質	目標値	測定	mean	SD	測定値/目標値%
C0	50	1	67.78	9.75	136
		2	66.64	10.41	133
C2	50	1	46.36	5.23	93
		2	46.30	5.59	93
C3	5	1	4.36	0.60	87
		2	4.33	0.52	87
C4	1	1	1.26	0.13	126
		2	1.25	0.12	125
C5	2	1	1.49	0.12	74
		2	1.50	0.12	75
C5DC	0.5	1	0.43	0.16	86
		2	0.42	0.17	85
C6	1	1	0.79	0.10	79
		2	0.79	0.12	79
C8	0.5	1	0.66	0.19	131
		2	0.70	0.08	141
C10	1	1	0.87	0.18	87
		2	0.86	0.16	86
C12	1	1	1.23	0.24	123
		2	1.20	0.18	120
C14	1	1	1.13	0.11	113
		2	1.13	0.09	113
C16	15	1	13.96	1.18	93
		2	13.89	1.03	93

表3. B検体の各施設測定の平均値  
(8施設およびNSRDで1回測定) nmol/ml

測定物質	目標値	検体No	mean	SD	測定値/目標値%
C0	50	1	58.46	9.38	117
	63	2	79.17	11.54	126
C2	50	1	47.31	7.68	95
	79	2	76.54	13.70	97
C3	5	1	4.50	0.48	90
	8	2	7.71	0.88	96
C4	1	1	1.48	0.22	148
	1.8	2	2.82	0.47	157
C5	2	1	1.89	0.32	95
	4	2	3.81	0.68	95
C5DC	0.5	1	0.35	0.15	70
	1	2	0.69	0.34	69
C6	1	1	0.81	0.14	81
	2	2	1.66	0.34	83
C8	0.5	1	0.70	0.07	140
	1	2	1.39	0.18	139
C10	1	1	0.80	0.16	80
	1.85	2	1.52	0.33	82
C12	1	1	1.16	0.50	116
	2	2	2.30	1.01	115
C14	1	1	0.95	0.13	95
	1.9	2	1.86	0.25	98
C16	11	1	9.57	0.95	87
	21	2	18.11	1.98	86
Val	170	1	166.18	17.14	98
	170	2	160.62	15.22	94
Leu+Ileu	381	1	297.04	60.82	78
	593	2	441.25	104.7	74
Met	67	1	67.1	10.75	100
	123	2	120.18	19.33	98
Phe	121	1	118.92	14.83	98
	179	2	170.09	21.18	95

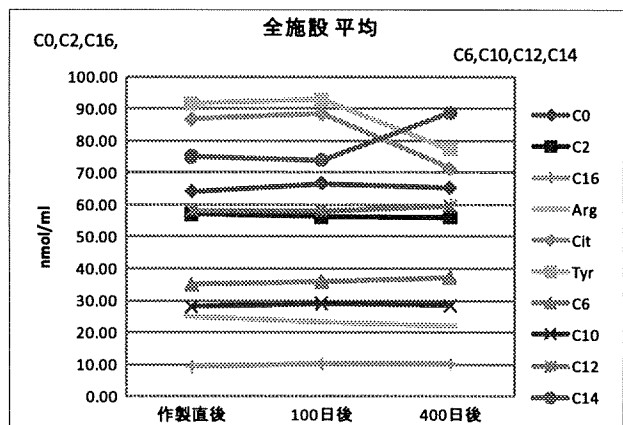


図1. 作製直後～100日～400日経過後の測定値

た(図1)。

3) 2008年4月からHPLC法とタンデムマス法の各施設測定平均の差は、Phe0.58～0 mg/dl (平均0.26 mg/dl)、Met0.16～0 mg/dl (平均0.06 mg/dl)であり、一定の範囲で推移している。LeuはタンデムマスではLeu+Ileuとして測定するのでHPLC法より高く測定される。また、誘導体化法<非誘導体化法であるが、差は誘導体化法0.53～0.01 mg/dl (平均0.28 mg/dl) 非誘導体化法2.13～0.92

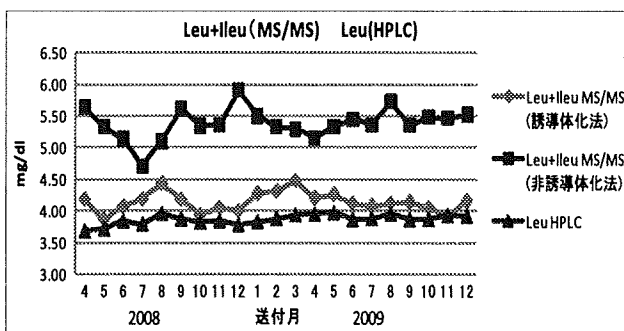


図2. 現行の外部精度管理検体測定値の比較 (2008年4月～2009年12月)

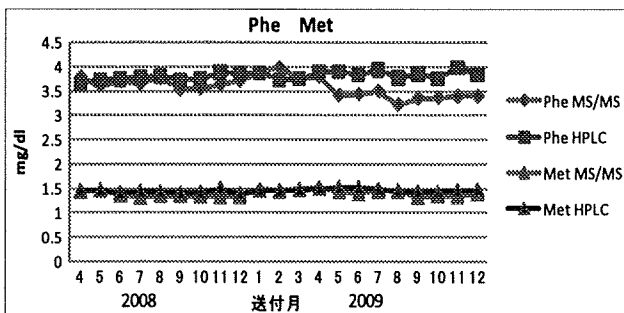


図3. 現行の外部精度管理検体測定値の比較 (2008年4月～2009年12月)

mg/dl (平均1.52 mg/dl)であった。開始当初タンデムマスの測定平均値の変動が大きかったが、2009年6月ごろからほぼ安定した測定値である(図2、図3)。

#### D. 考察と結論

2回作製した検体は、一部の物質を除きほぼ目標値に近く精度管理検体として使用出来ると思われる。そこで外部精度管理検体としては、短鎖・中鎖・長鎖アシルカルニチン3種類を組み合わせ血液に添加し、内部精度管理検体はB検体のような検体を作製すればよいと考える。作製した検体は保存性の検討から、作製から1年間は同じ測定値が得られると思われ、同一ロットの検体で測定値の動きを見ることが出来る。アシルカルニチン測定のスランダーであるが、基本になっているSetBと日本のスクリーニングにあわせて4物質を加えたSetB-OPが使用されている。今回作製した検体中のグルタル酸血症I型の指標であるC5DCの測定値はSetB:SetB-OP=1:1.6～2.4であった。これはSetBにはC5DCが含まれずC8を介して算出するためである。スランダーを統一する事で

解決できると考えられるが、どちらを使用するかで検査コストに影響が出ることもあり統一できない要因になっている(表4)。

現行精度管理検体のアミノ酸測定値については毎月の測定値の変動がほぼ安定してきており、問題なくスクリーニングの測定が行われていると考える。

## E. 研究発表

### 1. 学会発表

- 1) 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 原田正平, 加藤忠明, 松井 陽, 福士 勝, 鈴木 健, 山上祐次, 小田切正昭, 安片恭子, 石山 洋, 稲岡一考, 重松陽介, 小林弘典, 田崎隆二: タンデムマススクリーニングにおける精度管理の検討 第2報 第36回日本マス・スクリーニング学会, 札幌, 2009.

## F. 知的所有権の取得状況

特になし

表4. 内部標準の違いによる測定値の差

測定物質	内部標準	A検体	B-1検体	B-2検体
		測定値 nmol/ml		
C0	Set B	69.74	61.15	82.85
	SetB-OP	59.34	54.69	74.45
C2	Set B	45.16	47.35	75.28
	SetB-OP	52.20	48.34	79.78
C3	Set B	4.32	4.78	7.84
	SetB-OP	4.58	4.45	7.59
C4	Set B	1.20	1.56	2.98
	SetB-OP	1.38	1.40	2.66
C5	Set B	1.47	1.71	3.37
	SetB-OP	1.59	2.05	4.20
C5DC	Set B	0.37	0.21	0.39
	SetB-OP	0.61	0.46	0.95
C6	Set B	0.76	0.68	1.32
	SetB-OP	0.90	0.91	1.90
C8	Set B	0.70	0.69	1.33
	SetB-OP	0.75	0.70	1.46
C10	Set B	0.86	0.83	1.56
	SetB-OP	0.96	0.79	1.56
C12	Set B	1.21	0.97	1.87
	SetB-OP	1.22	1.46	2.94
C14	Set B	1.15	0.95	1.79
	SetB-OP	1.10	0.94	1.87

分担研究課題：新生児マススクリーニングの精度管理体制に関する研究

タンデムマススクリーニング導入時の課題

## タンデムマスによる新生児スクリーニングにおけるCDC精度管理検体を用いた内部精度管理について

### 研究要旨

札幌市で実施しているタンデム質量分析器（以下、タンデムマス）を用いる代謝異常スクリーニングにおいて、これまで行ってきた新生児スクリーニングで導入している内部精度管理方法を参考に、タンデムマススクリーニングで必要とされる内部精度管理システムを構築し、その有用性を検討した。内部精度管理システムは、毎アッセイ測定している米国疾病予防管理センター（CDC）の4濃度に調整されたQuality Control用検体の測定値の他、1アッセイ内の新生児初回検体の測定値平均、安定同位体内標物質のイオン強度平均を指標として使用し、それらの変動をグラフ化することで、目視確認できるものとした。その結果、各精度管理指標により、各物質のばらつき傾向や特徴などが把握でき、タンデム検査のための内部精度管理システムとしてきわめて有用であった。今後、タンデムマススクリーニング実施施設において、内部標準精度管理指標として、スクリーニングに積極的に導入すべきと考える。

### 研究協力者

花井 潤師、野町 祥介、雨瀧 由佳、  
福士 勝、矢野 公一（札幌市衛生研究所）

標物質)

(2) 指標物質

指標物質を表1に示した。

(3) 精度管理指標

①新生児検体：測定単位ごとの初回検体の平均値

②QC試料：各試料の濃度

③内標物質：内標物質のイオン強度（以下、内標ピーク高）の平均値、標準偏差、変動係数(%)

(4) 精度管理データベース

タンデムマスの測定生データは、テキストファイルとして出力し、Microsoft Access 2002で作成した精度管理データベースからリンクテーブルとして利用した<sup>1)</sup>。各精度管理指標はグラフ化し、指標の変動を確認しやすいようにした。

### A. 研究目的

タンデム質量分析器（タンデムマス）を用いたマススクリーニングにおいて必要とされる内部精度管理システムを構築し、その有用性を検討することを目的とした。

### B. 研究方法

(1) コントロール試料

①新生児スクリーニングの初回検体

②米国疾病予防管理センター（CDC）が実施する精度管理プログラムで6か月に1回提供されるQuality Control試料（以下、QC試料）4濃度

③タンデムマス安定同位体内標物質（以下、内

### C. 研究結果

(1) 精度管理指標の集計

①新生児検体：測定単位ごとに初回検体の平均



表1. 内部精度管理指標

コントロール試料	指標物質		精度管理指標
	アミノ酸	アシルカルニチン	
①新生児検体	12種類 (Phe, Leu, Met, Tyr, Val, Cit, Arg, Gly, Ala, Asp, Glu, Orn)	22種類 <sup>1)</sup>	測定単位ごとの平均値
②CDC QC検体		比:7種類 <sup>2)</sup>	
③内標物質		13種類 <sup>3)</sup>	測定値(4濃度)
		8種類 <sup>4)</sup>	内標ピーク高の平均値、標準偏差、変動係数(%)

1) COH, C2, C3, C3DC, C4, C5, C5DC, C5:1, C5OH, C6, C8, C10, C10:1, C12, C14, C14:1, C14OH, C16, C16:1, C16OH, C18, C18OH

2) C3/C2, C8/C10, (C6+C18:1)/C2, C14:1/C12, C0/(C16+C18), C0/(C16+C18:1), C8/C2

3) COH, C2, C3, C4, C5, C5DC, C5OH, C6, C8, C10, C14, C16, C18

4) COH, C2, C3, C4, C5, C8, C14, C16

値を集計し、テキストファイルに平均値を出力した。

② QC 試料：毎回の測定ごとに4種類のQC試料を測定した。

③ 内標物質：タンデムマスで測定するすべての試料に内標物質を添加していることから、データベース内において、測定単位ごとの内標ピーク高、平均値、標準偏差、変動係数(%)を集

計した。

(2) 精度管理データベース

①メニュー

表示する期間は60日間分として、基準となる日時を設定できるようにした。また、アミノ酸とアシルカルニチンの精度管理指標を別々のグラフとして表示できるようにした。

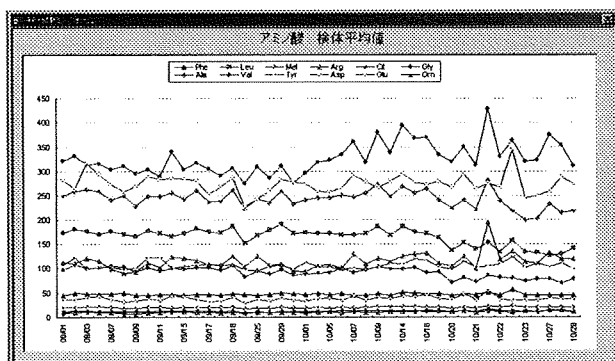


図1-1. 検体グラフ (アミノ酸)

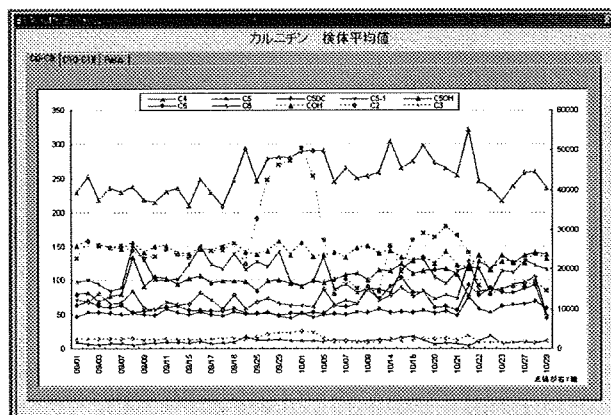


図1-2. 検体グラフ (アシルカルニチン) C0-C8

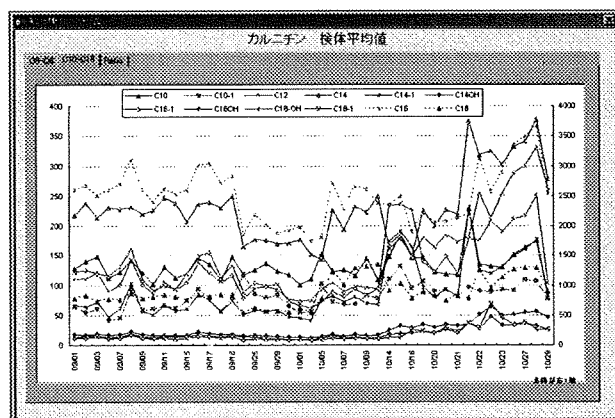


図1-3. 検体グラフ (アシルカルニチン) C10-C18

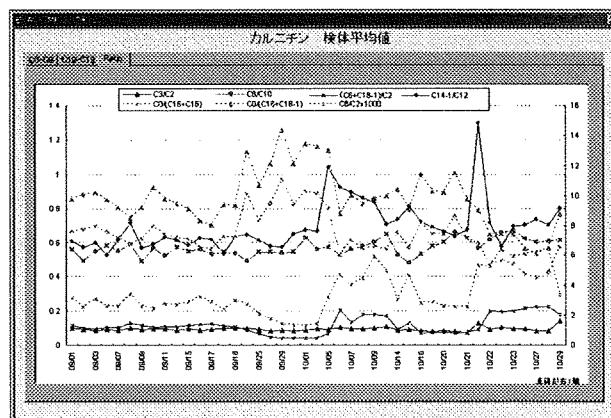


図1-4. 検体グラフ (アシルカルニチン) 比

## ②新生児検体

アミノ酸12種類とアシルカルニチン22種類、さらにアシルカルニチン比7種類をグラフ化した。この際、アシルカルニチンは、炭素数によりグラフの表示を分け、C0~C8、C10~C18の2画面及び比のグラフを作成した(図1-1から図1-4)。

## ③QC試料

QC試料4種類(Base、Low、Intermediate、High)ごとの濃度値を表示した。年2回のロットの変更があり、指標物質の絶対値が変わることが確認できた(図2-1から図2-2)。

## ④内標物質

測定単位ごとの内標ピーク高の平均値、標準偏差、変動係数(%)を集計し、それぞれを表示する画面を用意した。オートサンプラーのシリンジの消耗により、試料導入量の精度が悪くなったことにより、変動係数が大きくなったが、シリンジ交換でばらつきが解消されたことが確認できた(図3-1から図3-2)。

## D. 結語

札幌市で行っているタンデムマスを用いる代謝異常症スクリーニングにおいて必要とされる内部精度管理システムを構築した。

タンデムマススクリーニングにおける内部精度管理システムとして、精度管理指標は新生児初回検体の平均値、CDCのQC検体、内標物質ピーク高の平均値などを用いたが、検体の測定結果のばらつき、内部標準試料による感度のばらつき、さらに、CDCのQC試料による絶対値の信頼性とばらつきを確認することができた。また、各指標物質のばらつきの傾向や特徴などが把握でき、タンデム検査のための内部精度管理システムとしてきわめて有用であった。今後、ばらつきの原因とその改善方法について、データを蓄積して検討していく必要が認められたが、タンデムマスを用いたスクリーニング実施施設においては、内部標準精度管理指標として、スクリーニングに積極的に導入すべきと考える。

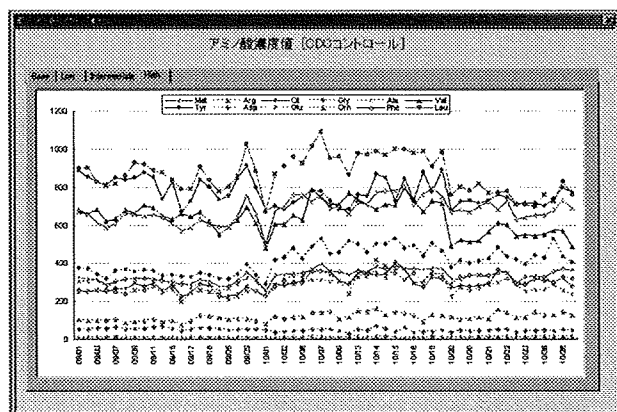


図2-1. CDC QC試料グラフ(アミノ酸) High

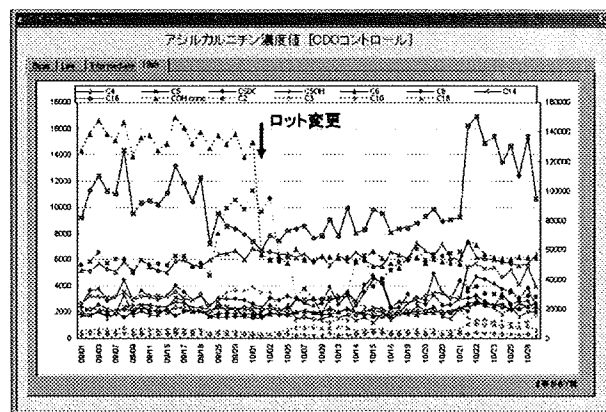


図2-2. CDC QC試料グラフ(アシルカルニチン) High

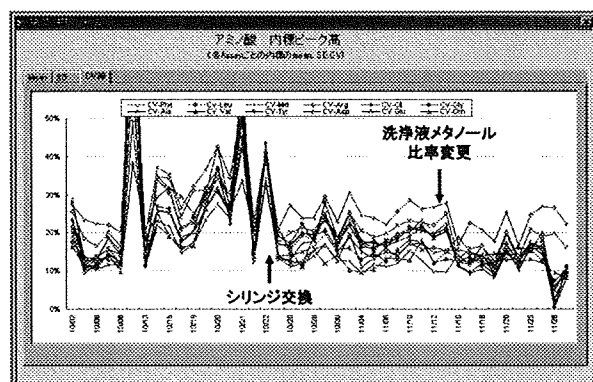


図3-1. 内標ピーク高グラフ(アミノ酸) CV(%)

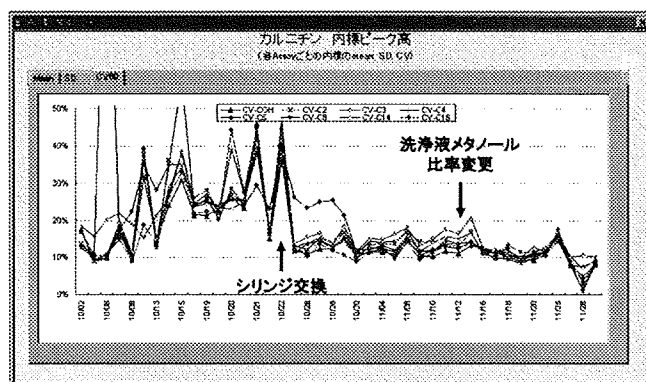


図3-2. 内標ピーク高グラフ(アシルカルニチン) CV(%)

E. 文献

- 1) 花井潤師, 本間かおり, 野町祥介 他: 札幌市におけるタンデム質量分析計によるマス・スクリーニングのためのデータ処理システム
- (2) 検査データ処理と内部精度管理, 日本マ

ス・スクリーニング学会誌, 16(1), 79-84, 2006.

F. 知的所有権の取得状況

特になし

分担研究課題：新生児マススクリーニングの精度管理体制に関する研究

## 精度管理検体を用いたタンデムマスの分析条件に関する検討

### 研究要旨

さいたま市は、2007年4月よりアミノ酸代謝異常症スクリーニングに関して、タンデム型質量分析計（タンデムマス）を用いた誘導体化法により、新生児マススクリーニング検査を実施している。

我々は、タンデムマスを用いて誘導体化法に比較して簡便な非誘導体化法の検討、内部標準物質の検討を行ってきた。その検討結果について報告する。

### 研究協力者

小田切正昭（さいたま市健康科学研究センター）  
宮崎 元伸（さいたま市健康科学研究センター）

### 研究分担者

原田 正平（国立成育医療センター）

### A. 研究目的

さいたま市は、2007年4月よりアミノ酸代謝異常症スクリーニングに関して、タンデム型質量分析計（タンデムマス）を用いた誘導体化法により、新生児マススクリーニング検査を実施している。我が国では、タンデムマスを用いた検査は、誘導体化法が一般に行われている。しかしながら、誘導体化法においては煩雑な前処理を必要とすることから検査に多くの時間を費やすことが問題視されている。このような問題性を解決するべく、我々は、非誘導体化法を用いた検査の導入を目指し、精度管理検体を用いて、誘導体化法と比較して、その有効性を検証することを目的とした。さらに、タンデムマスの分析に使用されている内部標準物質（内標）においては、従来使用されていたNSK-Bから新規のNSK-B-OPに変更し、その有効性を検証した。

### B. 研究方法

試料は、米国疾病予防管理センター（Centers for Disease Control and Prevention、CDC）の外部精度管理血液ろ紙（No. 4961-4965）を用いた。タンデムマスによる定量方法は、誘導体化法、塩酸ブタノールを使用しない非誘導体化法のいずれも内部標準法により行った。内部標準物質は、CIL（Cambridge Isotope Laboratories）社から販売されているNSK-Bキット（B）ならびにNSK-B-OPキット（BO）を用いた。タンデムマスシステムは、高速液体クロマトグラフ（Alliance2795, Waters）と質量分析計（Quattro Premier, Waters）を使用した。試料の前処理方法は、我々が2008年に報告している方法に従って行った<sup>1)</sup>。また、当施設のカットオフ値は以下のように設定した。アシルカルニチンはC0-9.00, C3-5.00, C4-0.75, C5-1.00, C6-0.13, C5OH-1.00, C5DC-0.20, C8-0.27, C10-0.50, C14:1-0.40, C14-0.80, C16-6.50, C18-2.50と設定した。単位はすべて $\mu\text{mol/L}$ とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、標準試薬を試料としたため、臨床検体などは用いておらず、インフォームドコンセントの取得対象外である。

### C. 研究結果

表1、2に誘導体化法によるCDC外部精度管

理検体の測定結果を示した。例えば、C3のNo.4965は、B : 17.22, BO : 19.37の測定値を示し、C3のカットオフ値5.00以上だった。No.4961-4964は、5.00未満だった。誘導体化法による測定値はすべての物質において、C3のNo.4965のように当施設のカットオフ値以上を示す検体番号またはC3のNo.4961-4964のように未満の値を示した場合の判別が、BならびにBOを用いた場合のどちらでも、適切に行うことが可能だった。さらに、表3、4に、非誘導体化法によるCDC外部精度管理検体の測定結果を示した。C3のNo.4965は、B : 16.62, BO : 18.34の測定値を示し、C3のカットオフ値5.00以上だった。No.4961-4964は、5.00未満だった。非誘導体化法による測定値も、誘導体化法と同様に、すべての物質において、当施設のカットオフ値以上または未満の判別が、BならびにBOを用いた場合のどちらでも、適切に行うことが可能だった。

その一方で、誘導体化法と非誘導体化法の測定値を比較すると一部の項目で判定が一致しなかつ

た。具体的には、C0のNo.4963, 4964で、誘導体化法はカットオフ値以上、非誘導体化法は未満であり一致しなかった。C5OHのNo.4962でも同様の結果を得た。また、測定値の差が大きかったのは次の3物質だった。C5のNo.4962において、誘導体化法で2.59, 2.24、非誘導体化法で1.55, 1.49、C10のNo.4961において誘導体化法で1.72, 1.99、非誘導体化法で2.83, 2.76、C18のNo.4964において誘導体化法で6.22, 5.87、非誘導体化法で8.21, 5.05だった。

#### D. 考察

本研究で使用した新規内部標準物質 (NSK-B-OP) は従来の内部標準物質 (NSK-B) と比較して、C5OH, C5DC, C18に対応する標準物質が追加されている。非誘導体化法のC5OHの測定値は誘導体化法に比べて低く、NSK-BはNSK-B-OPに比べて低い数値だった。一方で、C18のNSK-BはNSK-B-OPに比べて高い数値だった。NSK-Bには対応する内標が含まれていないために、感度が低いこ

表1. CDC外部精度管理検体 (誘導体化法) における測定値1

B	C0	C3	C4	C5	C6	C5OH	C5DC	C8	C10	C14:1	C14	C16	C18
4961	27.18	1.63	0.43	0.11	2.69	0.59	0.03	3.71	1.72	0.07	0.07	0.70	0.60
4962	58.99	3.27	2.32	2.59	0.07	1.15	0.04	0.05	0.13	0.05	1.34	9.81	0.58
4963	9.05	1.11	0.10	0.07	0.03	0.56	0.02	0.01	0.01	0.02	0.04	0.60	0.48
4964	9.61	0.88	0.05	0.05	0.04	0.44	0.01	0.01	0.01	0.02	0.25	11.50	6.22
4965	43.69	17.22	0.29	0.19	0.09	2.49	0.04	0.09	0.12	1.26	0.20	1.29	0.90

表2. CDC外部精度管理検体 (誘導体化法) における測定値2

BO	C0	C3	C4	C5	C6	C5OH	C5DC	C8	C10	C14:1	C14	C16	C18
4961	29.32	1.72	0.39	0.12	2.63	0.70	0.06	4.07	1.99	0.04	0.05	0.74	0.66
4962	55.72	3.19	1.94	2.24	0.08	1.19	0.06	0.06	0.12	0.05	1.15	8.63	0.59
4963	9.14	1.16	0.10	0.08	0.04	0.77	0.02	0.02	0.01	0.03	0.04	0.57	0.46
4964	9.17	0.85	0.03	0.05	0.05	0.54	0.02	0.01	0.02	0.07	0.61	10.75	5.87
4965	44.95	19.37	0.29	0.19	0.10	3.06	0.10	0.10	0.12	1.27	0.20	1.28	0.88

表3. CDC外部精度管理検体 (非誘導体化法) における測定値1

B	C0	C3	C4	C5	C6	C5OH	C5DC	C8	C10	C14:1	C14	C16	C18
4961	30.22	1.58	0.13	0.09	2.37	0.37	0.03	5.54	2.83	0.02	0.03	0.79	0.79
4962	54.29	3.18	2.30	1.55	0.03	0.52	0.02	0.06	0.23	0.03	1.11	10.39	0.69
4963	8.66	1.09	0.09	0.05	0.00	0.40	0.01	0.02	0.20	0.01	0.03	0.69	0.59
4964	7.24	0.77	0.04	0.03	0.00	0.43	0.01	0.00	0.23	0.00	0.07	11.00	8.21
4965	35.95	16.62	0.26	0.13	0.05	1.51	0.03	0.10	0.33	1.01	0.12	1.28	1.06

表4. CDC外部精度管理検体 (非誘導体化法) における測定値2

BO	C0	C3	C4	C5	C6	C5OH	C5DC	C8	C10	C14:1	C14	C16	C18
4961	32.10	1.91	0.21	0.07	2.05	0.57	0.11	5.34	2.76	0.03	0.04	0.90	0.61
4962	60.37	3.48	2.28	1.49	0.03	0.82	0.10	0.07	0.21	0.02	1.16	9.50	0.52
4963	8.77	1.12	0.11	0.05	0.00	0.54	0.03	0.01	0.16	0.01	0.04	0.67	0.43
4964	8.07	0.81	0.05	0.02	0.00	0.46	0.02	0.01	0.15	0.00	0.06	11.30	5.05
4965	42.03	18.34	0.28	0.13	0.04	1.84	0.12	0.06	0.25	1.05	0.14	1.31	0.67

とが推測される。このことから、非誘導体化法でC5OHならびにC18の測定する場合には、NSK-B-OPを使用することが適切であると示唆された。

次に、判定の面から考えると、誘導体化法と非誘導体化法のC0において、判定の一致しない検体番号が2つ存在した。また、C5OHにも同様の番号が1つ存在した。現在、当施設では誘導体化法のカットオフ値を非誘導体化法に適用している。この結果、判定に違いが生じたと考えられる。今後は、非誘導体化法での新たなカットオフ値の設定を検討していくこととしたい。

## E. 結論

本研究において、我々は、タンデムマスを用いた簡便な非誘導体化法による新生児マススクリーニング検査の有効性を検討した。CDC外部精度管理検体（アシルカルニチン）を用いて測定した結果、誘導体化法と判定の異なる物質が存在した。これらの結果は、非誘導体化法における新たなカットオフ値の設定の必要性を示唆している。また、新規内部標準物質は、従来の内部標準物質よりも、非誘導体化法において有効であることを示唆している。

## F. 謝辞

本研究をまとめるに当たり御協力いただいた、さいたま市健康科学研究センター中村正樹先生、栗原秀子先生および御指導いただいた山本善彦博士に深甚なる謝意を表します。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 小田切正昭, 中村正樹, 矢嶋 希, 栗原秀子 : タンデムマスを用いた非誘導体化法の検討. 日本マス・スクリーニング学会誌 18(1): 51-60, 2008.

### 2. 学会発表

- 1) 小田切正昭, 中村正樹, 矢嶋 希, 栗原秀子 : タンデムマスを用いた非誘導体化法の検討. 日本マス・スクリーニング学会誌 18(2): 154, 2008.
- 2) 小田切正昭, 中村正樹, 栗原秀子 : タンデムマス・スクリーニングにおける分析条件の検討. 日本マス・スクリーニング学会誌 19(2): 152, 2009.

## H. 知的所有権の取得状況

なし

分担研究課題：新生児マススクリーニングの精度管理体制に関する研究

## 外部精度管理システムへのブラインドサンプル導入の現状（平成21年度）

### 研究要旨

効果的な外部精度管理の一つとして、平成17年9月からブラインドサンプル（BLS）導入のパイロット研究を開始し、46検査施設（施設）中13施設、BLS送付協力医療機関29施設、専門家7名の協力が得られた。平成20年度以降、3自治体から積極的な協力を得ており、複数自治体が次年度の協力の意向を示した。医療機関と協力してこれまで67検体送付し（異常37、正常30）見逃しはH19年3月の1検体のみである。本年度の新たな問題は、通常の濾紙血スポットが非常に小さい医療機関からBLSを送付したため、検査側に疑念を持たれたことであった。施設のうち9カ所では、採血量不足で年間検査総数の0～0.07%に再採血依頼を行っており、協力医療機関選定に当たり細かな注意が必要と考えられた。自治体によるスクリーニングのシステム整備が求められるが、本研究の二次的効果として、未整備であった連絡協議会の設置を主体的に働きかける施設が現れ、設置1、協議会再開1、傍聴の許可を獲得1の成果があった。

### 研究協力者

鈴木恵美子、渡辺 倫子、前田 昌子、  
成瀬 浩（財）日本公衆衛生協会）  
望月 孝一（埼玉県立小児医療センター）  
山上 祐次（財）神奈川県予防医学協会）  
安片 恭子（財）ちば県民保健予防財団）  
田崎 隆二（財）化学及血清療法研究所）  
九曜 雅子（富山県衛生研究所）  
園山 京子（島根県立中央病院）  
吉井千代子（広島市医師会臨床検査センター）  
安部真理子（秋田県健康環境センター）  
中村多加良（財）福島県保健衛生協会）  
栗原 秀子（さいたま市健康科学研究センター）  
佐々木純子（財）岩手県予防医学協会）  
木谷 美枝（大分市医師会立アルメイダ病院）  
松本智津子（財）岐阜県公衆衛生検査センター）  
平原 史樹（横浜市立大学大学院）  
加藤 忠明、松井 陽（国立成育医療センター）

### 研究分担者

原田 正平（国立成育医療センター）

### A. 研究目的

より精度の高い効果的な外部精度管理システムの1つとして、ブラインドサンプル（BLS）の導入が考えられるため施設、医療機関と協力し、パイロット研究を実施し、全国的にBLSの導入が実際に可能かどうかを検討した。

### B. 研究方法

1. 日本産婦人科医会代表との協議によりパイロット的開始の了解を得て実施
2. 現行の外部精度管理評価とは全く切り離す
3. 本研究では医療機関から一般検体と一緒にBLSを施設に送付し、正常異常の判定と測定値、受付から報告までの情報を集約する。実施は2～3回/年、1回の送付は、1～2枚。
4. 本研究は、現状を把握し問題があればシステム全体の見直しにつなげる。個々の責任追及ではなく原因を究明し対処する。また、警告事例として取り上げ事故の未然防止をはかる。

## C. 結果

### 1. パイロット研究参加施設

平成17年度に2施設で開始し、現在、46施設中13が自主的に参加している。21年度は4施設が新に参加した。

### 2. 協力体制

自治体3、連絡協議会1、医療機関29(表1)、採血機関選定者7名。半数以上の医療機関では、医師以外のスタッフの実務補助があった。閉院およびお産中止の2つの医院を除くすべての医療機関から継続して協力を得ている。

自治体3と連絡協議会1から医療機関の紹介があった。自治体の参加目的は、BLSで見逃しが生じた場合、原因解明・システム改善を行い、新生児に対する同種過誤を回避するためである。として次年度への協力の意向を複数自治体が示した。

### 3. 送付したBLSと結果

平成21年7月までに12施設に67枚(異常37、正常30)送付した(表2)。見逃しは平成20年3月の1件のみであった。同時期に送付したBLS

(Leu)結果(図1)と平成21年2月に送付したBLS(TSH)の結果を示した(図2)。

### 4. 検体受領から結果報告までの日数

平成20年度の外部精度管理の結果では、最頻値は8日、平成21年7月までのBLSでは5日であった。BLSが正常検体の場合には13日であった。

### 5. 協力医療機関選定について(採血量不足検体)

通常の濾紙血スポットが非常に小さい機関からBLSを送付したため、検査側にいつもと違うと疑念を持たれた。協力施設のうち9カ所では、採血量不足で年間検査総数の0~0.07%に再採血依頼を行っており、全施設で採血状況改善のため医療機関に何らかの連絡を取っていた。協力医療機関選定に当たり、より細かな注意が必要となった。

### 6. 連絡協議会、医療機関などとの連携

自治体によるシステム整備が求められるが、本研究の二次的効果として、未整備であった連絡協議会の設置を主体的に働きかける施設が現れ、設置1、再開1、傍聴の許可を獲得1の成果があった。

表1. 協力医療機関

年間出生数	産婦人科 医院	総合病院 他	大学・大学 病院
100未満	1	1	
100~500未満	8	7	4
500~1000未満	6	1	
1000~2000未満			
2000以上		1	
合計	15	10	4

半数以上の機関で責任者の医師の他に、事務責任者、看護師長、検査室責任者、秘書(大学)などの協力あり。

表2. 送付したBLS(異常37検体)2005.9~

	濃度	送付数
フェニルアラニン	3.3~4 mg/dl	7
メチオニン	2~3 "	6
ロイシン	4 "	7
ガラクトース	3~8 "	3
TSH	11~16 $\mu$ U/ml	13
17 $\alpha$ OHP	5 ng/ml	1

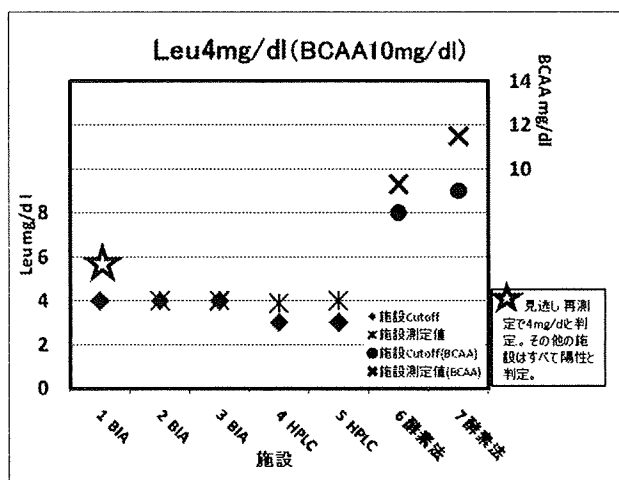


図1. BLS(Leu4)送付結果 2008.3

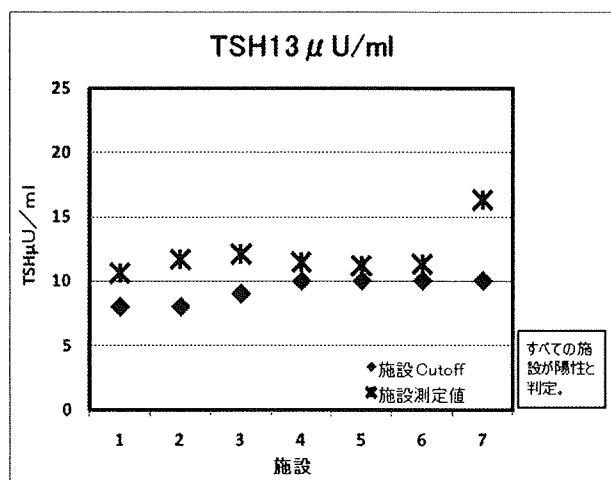


図2. BLS(TSH13)送付結果 2009.2



## D. 考察

1. 平成21年7月までに、自主的に参加した12施設に67枚のBLSを送付し検査の実情を把握した。現行精度管理との比較データも有効であろう。
2. 医療機関の負担軽減と実施の安全確保のために手順案を作成し（平成19、20年報告書）書類の簡略化（図4）等を行ってきたが、医師の負担軽減対策と医療機関選定基準案が必要であろう。
3. 施設の積極的な働きかけにより自治体の協力が増えており、本研究の推進含め、関係機関との連携の強化とシステム全体の整備が期待される。

## E. 結論

本研究は、各自治体及び施設の現行スクリーニングシステムの実情を的確に把握し、施設の検査精度を保証する効果的な方法である。施設が自らの実情に合致した質の高い精度管理を要望、積極的に関係機関との連携を築く契機となっている。

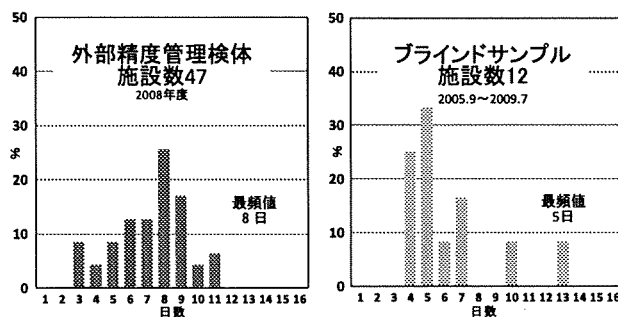


図3. 検体受領から結果報告までの日数

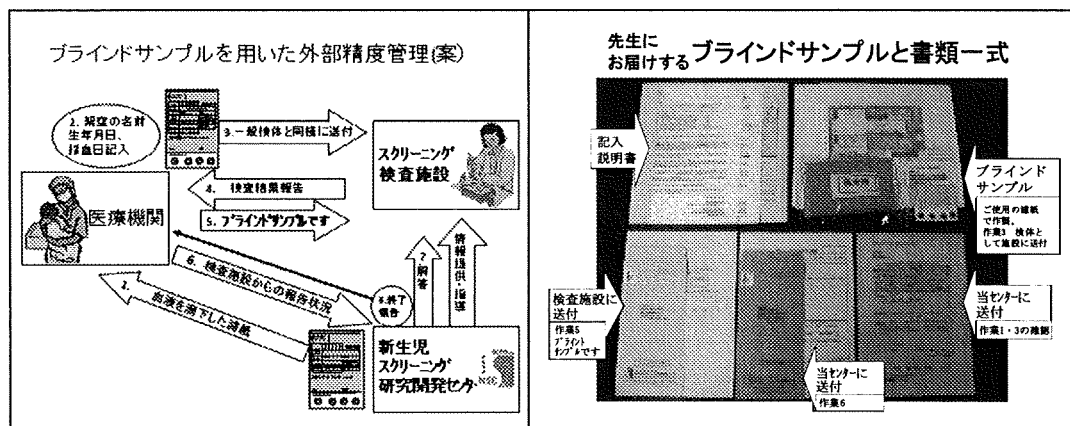


図4. BLSを用いた外部精度管理

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 鈴木恵美子, 渡辺倫子, 前田昌子, 成瀬 浩, 望月孝一, 山上祐次, 安片恭子, 田崎隆二, 九曜雅子, 園山京子, 吉井千代子, 安部真理子, 中村多加良, 栗原秀子, 佐々木純子, 木谷美枝, 平原史樹, 原田正平, 加藤忠明, 松井陽: スクリーニング外部精度管理システムへのブラインドサンプル導入の現状. 第35回日本マス・スクリーニング学会. 2009. 8, 札幌
- 2) E Suzuki, N Watanabe, M Maeda, H Naruse, S Harada, T Kato, A Matsui: A pilot study on using blind samples through an external control program for neonatal screening in Japan. The 7<sup>th</sup> International and Latin American Congress Inborn Errors of Metabolism and Neonatal Screening. 2009, 12 Cancun, Mexico.

## H. 知的所有権の取得状況

なし

分担研究課題：新生児マススクリーニングの精度管理体制に関する研究

## 新生児マススクリーニングの新技术開発への濾紙血の利用 説明と同意書の標準化にむけての調査報告

### 研究要旨

タンデムマスによる新生児マススクリーニング検査技術の開発のための検査済み濾紙血の活用（目的外使用）に関する「説明と同意書」の標準化を図る目的で、現在タンデムマスなどの試験研究を実施中の施設で使用されている「説明と同意書」を収集し、提供を受けた11資料につき記載内容の分析を行った。その結果、現行の6疾患に関する説明、検査費用、個人情報に関する情報など基本的な項目は全ての資料で網羅されていたが、新しい対象疾患の選定と説明および検査済み濾紙血の長期保存に関する記載については今後、検討の余地がある。

### 研究協力者

芳野 信（久留米大学小児科）  
鈴木智恵子（久留米大学小児科）  
渡邊 順子（久留米大学小児科）  
福士 勝（札幌市衛生研究所）

供があり。残りの1施設は資料がないとの回答があった。

### 研究分担者

原田 正平（国立成育医療センター研究所）

2. 記載内容の分析：入手できた資料の少なくとも1資料で記載されている以下の10項目についてその内容を分析した。

### A. 研究目的

タンデムマスによる新生児マススクリーニング（NBS）の開発にあたり、検査済み濾紙血（RDBS）の目的外使用に関する説明と同意書の標準化のために必要な項目は何かを明らかにすること。

1) 現行6疾患に関する説明：11資料の全てで記載されている。

2) 現行6疾患以外（その他）の疾患：対象疾患名を具体的に記載（N=6）、対象疾患群名称（有機酸、脂肪酸代謝異常、ファブリー病など）のみ（N=5）

### B. 研究方法

平成21年8月～同9月30日の時点でタンデムマスによるNBSの試験運用実施中または導入している施設（N=18）に使用している「説明書と同意書」の提供を依頼し、その記載項目を分析した。

3) 新しい検査法に関する説明：‘タンデムマス’という具体的表記（N=6）、それ以外（N=5）

4) 個人情報の保護：全ての資料に記載あり

5) 検査費用に関する説明：全資料で記載あり

6) NBSのシステムに関する説明：システム全体に関する説明（N=1）、検査施設に関する説明（N=3）、記載なし（N=6）

### C. 結果

1. 回収率：資料提供を依頼した18施設のうち12施設から回答があり、うち11施設から資料の提

7) 検査済み濾紙血の保管：保管期間明示（N=2、5年、10年）、研究上必要なときに保管するとの記載（N=1）、記載なし（N=8）

8) 検査申込書及び同意書：全資料で収載（N=11）

9) 同意の撤回：撤回書あり（N=3）、撤回に

関する説明のみあり (N=2)、撤回に関する記載なし (N=6)

10) 検査に関するQ&A: あり (N=4)、なし (N=7)

#### D. 考察

いずれの資料も現行検査の6疾患に関する説明、検査費用、個人情報に関する説明は収載されていた。いっぽう、新しい検査法の対象疾患の記載については資料毎に多様であった。タンデムマスで検出される疾患の検出技術上の制約、自然歴や治療的介入の効果について未知の点が多いことが関係していると考えられる。今後、それらの検証が必要である。また、検査済み濾紙血の長期保存については明示されていない例が多かった。今後、目的外使用の同意取得にあたり、保存目的、期間の明示は不可欠と考えられる。

#### E. 結論

現在試験研究用に使用されている説明と同意書は6疾患に関する説明、検査費用、個人情報に関する情報など基本的な項目は全ての資料で網羅されていたが、新しい対象疾患の選定と説明および検査済み濾紙血の長期保存に関してはまだ検討の余地がある。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 芳野 信: 有機酸代謝異常症 2 Meet the Expert 症例から学ぶ先天代謝異常症. 日本先天代謝異常学会編集. 診断と治療社 (東京) 2009; 103-105. 総頁数237.
- 2) 大平智子, 家村素史, 芳野 信: 先天性心疾患・知的障害を合併したマターナルフェニルケトン尿症の1例 症例から学ぶ先天代謝異常症. 日本先天代謝異常学会編集. 診断と治療社 (東京) 2009; 43-44. 総頁数237.

3) 渡邊順子: 新生児マススクリーニングでロイシン高値を指摘された新生児例 症例から学ぶ先天代謝異常症. 日本先天代謝異常学会編集. 診断と治療社 (東京) 2009; 52-53. 総頁数237.

4) 岡田純一郎: 出生後早期に意識障害を伴う進行性の中樞神経症状を認めた男児 症例から学ぶ先天代謝異常症. 日本先天代謝異常学会編集. 診断と治療社 (東京) 2009; 70-73. 総頁数237.

5) 原田英明: 急速に進行する意識障害で入院, 短期間で死亡した成人・思春期男性の2症例 症例から学ぶ先天代謝異常症. 日本先天代謝異常学会編集. 診断と治療社 (東京) 2009; 74-77. 総頁数237.

6) Fujii C, Sato Y, Harada S, Kakee N, Gu Y-H, Kato T, Shintaku H, Owada M, Hirahara F, Umehashi H, Yoshino M. Extended use and long-term storage of newborn screening blood spots in Japan. *Pediatr Int*, doi 10.1111/j.1442-200X.2010.03018.x

7) 芳野 信, 渡邊順子, 大平智子, 原田なをみ: フェニルケトン尿症—より良きキャリアオーバーをめざして— *日本臨床* 2010; 68: 123-126.

#### 2. 学会発表

- 1) Watanabe Y, Suda K, Yano S, Yoshino M: Congenital porto-systemic shunt as one of the common causes of secondary galactosemia in newborn. 11<sup>th</sup> International Congress of Inborn Errors of Metabolism 2009.8.29-9.2 (San Diego)
- 2) 七種朋子, 今城 透, 渡邊順子, 坂西順平, 岡田純一郎, 大矢崇志, 芳野 信, 松石豊次郎, 大部敬三: ビオチン欠乏による二次性ホロカルボキシラーゼ欠損症を来した8ヶ月女児 第456回日本小児科学会福岡地方会例会 2009.10.10 (福岡)

#### H. 知的所有権の取得状況

該当なし

分担研究課題：新生児マススクリーニングの精度管理体制に関する研究

自動時間分解蛍光測定法（AutoDELFIA法）を用いたTSHと17-OHP測定の評価に関する研究

研究要旨

わが国の先天性甲状腺機能低下症と先天性副腎過形成症の新生児スクリーニングでは、それぞれろ紙血液中のTSHと17-OHPが測定されており、その測定方法としてELISA法が用いられている。今回、新しい測定法である自動時間分解蛍光測定法（AutoDELFIA法；パーキンエルマー社製）を用いて6施設でTSHと17-OHPの同時測定を行い、並行測定したELISA法の測定値と比較検討した。その結果、本法によるTSHと17-OHPの測定値はいずれもELISA法とよく相関し、再現性も良好で、ELISA法で発見された患児を見落とすことなくスクリーニングが可能であることが示唆された。

研究協力者

穴澤 昭（財東京都予防医学協会科長）  
桜井 恭子（財東京都予防医学協会科長補佐）  
鈴木 健（財東京都予防医学協会参与）  
北川 照男（財東京都予防医学協会理事長）  
山上 祐次（財神奈川県予防医学協会部長）  
河地 豊（財愛知県健康づくり振興事業団室長）  
大竹 治美（財大阪市環境保健協会室長）  
酒本 和也（財大阪市環境保健協会主査）  
稲岡 一考（大阪府立母子保健総合医療センター）  
田崎 隆二（財化学及血清療法研究所係長）  
福士 勝（札幌市衛生研究所課長）

A. 研究目的

複数の新生児スクリーニング実施施設において、AutoDELFIA法を用いて血液ろ紙のTSHと17-OHPの同時測定を行い、その有用性を評価する目的で以下の項目について研究を行った。

- 1) 測定レンジと再現性
- 2) 健常児ろ紙血液の測定値
- 3) ELISA法との相関
- 4) カットオフ値と陽性率

B. 対象および研究方法

- 1) 対象：財東京都予防医学協会、財神奈川県予防医学協会、財愛知県健康づくり振興事業団、財大阪市環境保健協会、大阪府立母子保健総合医療センター、財化学及血清療法研究所の6施設における新生児スクリーニングを受検した健常児13,445名（各施設1,456名～2,759名）と、過去の新生児スクリーニングで発見された患児110名（先天性甲状腺機能低下症67名、先天性副腎過形成症43名）を対象とし、それらの新生児スクリーニング受検時のろ紙血液を検討材料として用いた。
- 2) 方法：前述の6施設において、各施設の新生児スクリーニング受検時のろ紙血液についてAutoDELFIA法（以下本法と略す）によるTSHと17-OHPの同時測定を自動で行うとともに、ELISA法による両測定項目の並行測定を行った。ELISA法によるTSHと17-OHPの測定には2社のELISAキット（TSH；A社3施設、B社3施設、17-OHP；A社2施設、B社4施設）を用いた。各施設で得られた測定データは財東京都予防医学協会が集計・統計処理した。なお、17-OHPの測定は本法、ELISA法ともに直接法で行い、ELISA法によるTSH値が100 $\mu$ U/mLを