

クレチン症、先天性副腎過形成症スクリーニング用試薬の品質管理
(分担研究：現行のマススクリーニングシステムの問題に関する研究)

鈴木恵美子¹⁾、渡辺倫子¹⁾、五十嵐優子¹⁾、川鍋則子¹⁾、成瀬浩¹⁾、入江 実²⁾、上芝 元²⁾

要約 現在TSH、17-OHP測定用試薬は、数社から販売されている。各社とも厳重な社内品質管理規定を行っていると思われるが、時に、標準物質や試薬キットのロット差が存在し、スクリーニングの精度に影響を及ぼすことがある。特に17-OHP試薬は問題が多い。標準物質、その他の試薬のロット差の拡大を防ぐため、また試薬による測定値の変動を客観的に把握するため、各社の協力を得て、全ロットの、品質管理を開始した。ただ、外国より試薬を輸入している一社のみは、スクリーニング用に販売することを、近々中止するとのことで、対象より除外した。一定の基準で、ロット差を測定し、現時点では、TSH測定試薬は、比較的ロット差がなくなっていることが判明した。17-OHP試薬は、同一検体でも、試薬による測定値の変動が目立ち、またロット差も存在し、今後の検討が必要である。このため、先天性副腎過形成症スクリーニングの精度管理（外部標準検体を用いる正確度テスト）の実施も必要と考える。

見出し語：品質管理、ロット差、TSH測定用試薬、17-OHP測定用試薬

目的 新生児スクリーニングの精度管理の中でスクリーニングに使用する物質の品質を一定の基準に保つことは、正確な検査を実施する上で重要なことである。我々は、平成元年度より、TSH及び17-OHP測定に用いる標準物質並びに試薬キットの品質管理の予備的検討を実施した。その検討結果をもとに、標準物質と試薬キットのロット毎の大きな差を防ぎ、また、各試薬による測定値の変動を客観的に把握するために、平成2年10月より、各社の協力のもとに、全ロットの品質管

理を開始した。

方法と結果 現在、TSH測定試薬は、5社（A、B、E、F、G社）、17-OHP測定試薬は4社（A、B、E、H社）から販売されている。TSHの1社については、品質管理辞退の申し出があったため、今回は、対象から除外し（G社）、他1社については、現在、測定実施中であり結果は出ていない（F社）。また、17-OHPの1社は、販売直後のため測定中である（E社）。

1) 標準物質の品質管理

① TSH測定用の標準物質

現在、市場に存在する標準血液濾紙（以下これを旧ロットと称す）を基準にし、新ロットの各濃度を測定した時の値の変動を示した。A社は半年間に、2ロットの標準血液濾紙を市場に出している。上段は、標準血液濾紙の表示値、下段は、旧ロットに対する新ロットの変動率で、新、旧の差は少なく、5%程度

表1 旧ロット標準血液濾紙で新ロットを測定した時の値の変動

(平成2年10月より)

TSH

A社(ロット変更1回)

表示値 TSH $\mu\text{U/ml}$	0.5	2.5	5	10	20	40	80
変動率	100%	101%	104%	98%	95%	98%	94%

B社(ロット変更なし)

E社(ロット変更1回)

表示値 TSH $\mu\text{U/ml}$	0.5	2.5	5	10	20	40	80
変動率	112%	95%	101%	105%	104%	98%	100%

表2 旧ロット標準血液濾紙で新ロットを測定した時の値の変動

(平成2年10月より)

17OHP

A社(ロット変更2回)

表示値 17OHP $_{\text{ng/ml}}$	2.5	5	10	20	40	80
変動率ロット1	95%	96%	95%	87%	89%	96%
ロット2	121%	129%	122%	109%	108%	119%

B社(ロット変更1回)

表示値 17OHP $_{\text{ng/ml}}$	1.1	3.3	11	33	110
変動率	60%	84%	75%	85%	78%

H社(ロット変更1回)

表示値 17OHP $_{\text{ng/ml}}$	2.1	4.2	8.3	16.6	33.3	66.6
変動率	168%	131%	131%	116%	103%	102%

であった。B社は、ロットの変更がなかった。

E社は、半年間に2ロットで、低濃度を除けば、その変動は5%程度であった(表1)。

② 17-OHP測定用標準物質

TSH同様、旧ロットで新ロットを測定した時の測定値の変動を示した。半年間で、A社は、3ロット、B、H社は、2ロットの標準血液濾紙を市場に出している。A社においては、1回目のロット変更時の、旧ロットに対する新ロットの変動率は、ほぼ、10%程度であり、2回目のロット変更時では、低濃度及び高濃度で20%程度であった。B社においては、新、旧の差は大きく、20%を超えるものもある。H社も、新、旧の差は大きく、低濃度ほど明らかである(表2)。

2) 試薬キットの品質管理

① TSH測定試薬キットのロット差

ロット間変動の把握には、我々が作製した精度管理用検体 K-I K-II K-III K-IVの4濃度を、A、B、E社の各試薬キット(各3ロット)を用いて測定した。試薬キットの変更に伴い測定値は多少変動するが、その変動は10%程度である。

② 17-OHP測定試薬キットのロット差

ロット間変動の把握には、我々が作製した精度管理用検体 K-I K-II K-IIIの3濃度を測定したが、TSHに比較して、ロット間変動が目立つようである(表3)。

③ プレート内の測定値の変動

我々の作製した精度管理用検体のうち1濃度を、各社のプレートの96ウェルに入れ測定し、その測定O、D値の変動係数と測定濃度値の変動係数をもとめた。TSH測定用では、O、D値の変動係数は、4.7~7.2%、測定濃度値の変動係数は、4.9~7.5%であった。

表3 試薬キット毎の精度管理用検体測定値のロット間変動
17OHP (平成2年)

ロット メーカー	1 ng/ml	2 ng/ml	3 ng/ml	4 ng/ml	5 ng/ml
K-I A社	8.74±0.88	8.36±0.39*	7.68±0.16	8.19±0.48	7.48±0.18*
K-II	22.08±0.76	19.56±0.77	18.02±0.84	19.17±1.45	17.03±1.02
K-III	37.90±2.07	36.99±0.73	34.71±2.86	37.20±1.38	33.04±1.55
K-I B社	7.33±0.32	7.31±0.76*	7.64±0.33	8.00±0.65	
K-II	20.61±1.36	22.92±1.47	24.40±1.56	24.09±1.59	
K-III	42.29±0.98	49.68±2.78	49.63±2.66	51.78±2.51	
K-I E社	4.91±0.10	3.13±0.44*	4.92±0.79		
K-II	14.79±0.87	12.45±1.00	15.29±0.66		
K-III	31.46±1.97	24.15±0.60	27.07±3.22		

*印 標準血液濾紙のロット変更
ロット1は平成2年10月以前のもの

表4 TSH試薬メーカーによる測定値の差
(平成2年)

	精度管理検体			
	K-I μU/ml	K-II μU/ml	K-III μU/ml	K-IV μU/ml
A社	5.00±0.14	9.17±0.76	16.85±0.75	33.32±0.61
B社	4.77±0.34	8.96±0.69	18.51±0.82	35.98±1.65
E社	4.80±0.30	8.95±0.32	17.82±0.59	34.90±1.03
F社	5.31±0.01	10.43±0.21	20.11±0.40	38.39±2.81
G社	5.22±0.26	10.26±0.51	20.20±0.69	40.26±1.73

A社4ロット、B社9ロット、E社11ロット、
F社、G社2ロットを用いて得た測定値

表5 17-OHP試薬メーカーによる測定値の差
(平成2年)

	一般新生児検体 (n=100) ng/ml	精度管理検体		
		K-I ng/ml	K-II ng/ml	K-III ng/ml
A社	9.83±2.97	8.09±0.50	19.15±1.63	37.20±2.18
B社	1.95±0.87	7.50±0.35	22.32±1.64	46.46±5.09
H社	7.15±3.94	5.23±0.62	15.48±0.99	29.11±2.05

A、B社7ロット、
H社2ロットを用いて得た測定値

17-OHP測定用では、前者が、2.8~7.1%、後者は、5.5~18.1%であった。TSH測定用に関しては、販売開始当初と比較すると、改善されている。しかし、17-OHP測定用では、1社に問題が残っている。

3) 使用試薬キットによる測定値の差

① TSH測定試薬

TSHに関し、同一検体を各メーカーの試薬キットを測定した時のまとめである。検体としては、精度管理用検体の4濃度を用い、使用試薬キットは、A、B、E、F、G社である。試薬メーカーにより多少の差はあるが、その差は、10%程度である(表4)。

② 17-OHP測定試薬

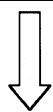
TSH同様、新生児検体及び精度管理用検体3濃度について、A、B、H社の試薬キットを用い測定した。その測定値をみると、同一新生児検体の測定値は、かなりキット毎の差が目立っている。また、我々の用いた内部精度管理用検体の測定値も、試薬キットにより10%以上も異なっている(表5)。

考察 我々は、平成2年10月より、関係会社の了解のもとに、クレチン症及び先天性副腎過形成症スクリーニング用の標準物質と試薬キットの品質管理を開始した。TSHに関しては、A、B、E社、17-OHPに関しては、A、B社で、ほぼ一ヶ月に1ロットの割合で試薬キットを製造している。また、標準物質については、多いところでは、3ヶ月に一度位の割合で新ロットを製造している。代謝異常スクリーニングの場合と違い、これらのスクリーニングでは、標準物質の統一がなされておらず、試薬の差もあり、品質を一定

基準に保つことは、正確な検査を実施する上で重要である。クレチン症スクリーニングの精度管理(外部標準検体による正確なテスト)によれば、開始当時から各試薬間での測定値の差、標準物質の統一、ロット差の解消などの必要性が示されていた。今回の品質管理の予備的検討期間には、TSHに関しては、標準物質の変動に関する問題、及び、プレート内再現性の変動に関する問題があった。しかし、正式に品質管理が開始された後は、比較的ロット差がなくなってきたようである。ただ、ロット差による多少の変動は、常に起こりうるため、継続して一定規格の品質管理が必要である。

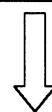
また、17-OHPに関しては、まだ先天性副腎過形成症スクリーニングの精度管理が開始されていないが、既に昨年の高杉らの報告で、試薬間での測定値の差、試薬のロット差による変動が無視できないと指摘されていた。今回の品質管理の結果からも、標準物質のロット差、試薬メーカーによる測定値の差が存在することが明らかとなった。また、プレート内再現性の変動についても、1社で問題が残っており、今後の検討が待たれる。

標準物質及び試薬キットの品質管理は、一定の基準をもとに継続して行うことが重要であり、特に17-OHP関係については、試薬品質の改善が望まれる。なお、副腎過形成症スクリーニングについては、上記の試薬の質的な差が解消される見通しの少ない事、標準物質が全国的に統一しえない事、各検査機関の手技的にも問題があることなどから、これらの問題解決のためにも、先天性副腎過形成症スクリーニングの精度管理の早期の開始が望まれる。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約 現在 TSH、17-OHP 測定用試薬は、数社から販売されている。各社とも厳重な社内品質管理規定を行っていると思われるが、時に、標準物質や試薬キットのロット差が存在し、スクリーニングの精度に影響を及ぼすことがある。特に 17-OHP 試薬は問題が多い。標準物質、その他の試薬のロット差の拡大を防ぐため、また試薬による測定値の変動を客観的に把握するため、各社の協力を得て、全ロットの、品質管理を開始した。ただ、外国より試薬を輸入している一社のみは、スクリーニング用に販売することを、近々中止するとのことで、対象より除外した。一定の基準で、ロット差を測定し、現時点では、TSH 測定試薬は、比較的ロット差がなくなっていることが判明した。17-OHP 試薬は、同一検体でも、試薬による測定値の変動が目立ち、またロット差も存在し、今後の検討が必要である。このため、先天性副腎過形成症スクリーニングの精度管理(外部標準検体を用いる正確度テスト)の実施も必要と考える。