

神経芽細胞腫スクリーニングの精度管理について
(分担研究：マス・スクリーニングの精度管理に関する研究)

沢田 淳, 花井潤師(札幌), 加茂えり子(宮城), 小田辺なお子(新潟),
松本 勝(穴沢 昭代理, 東京), 新川隆康・木下洋子(神奈川),
児玉京子(名古屋), 今井準三(岐阜), 沼田公介(京都), 入江明美(大阪),
三ッ橋幸正(神戸), 好井信子(香川), 田崎隆二(熊本),
川勝秀一, 近江蘭善一(京医大), 成瀬 浩(杏林大)

要約：神経芽細胞腫マス・スクリーニングに用いられているHPLCによるVMA, HVA, creatinine (CRE) 測定の精度管理について関連する分野の人達と検討会を行い, 現状と今後の課題についてまとめた。その結果, 1. 全国のスクリーニング施設(77箇所)への精度管理の状況を調査, 2. 機器のメンテナンスの調査を行い, メンテナンスマニュアルの作製, 3. 共通したスタンダードの作製, の必要性・重要性が指摘された。今後, これらの点について, 実際の作業にかかる予定である。

見出し語：神経芽細胞腫, マス・スクリーニング, HPLC, 精度管理

研究方法：神経芽細胞腫スクリーニング(NBス)は1988年よりHPLCを用いたVMA (vanillylmandelic acid)・HVA (homovanillic acid) 定量により行うように指導されている。これまでの検討でHPLCによるスの注意点については「1. 汚染尿, 希釈尿(クレアチニンが5mg/dl以上)の時にはVMA・HVAとも異常値(高値, 低値とも)と算出されること

がある。2. 食物摂取の制限は不要であるが, 薬剤(シロップやカテコラミン系のもの)で分離が悪くなったりするので, 薬剤名は記載すること。バナナの摂取でHVAが高値となるので, 摂取制限が必要となる。3. VMA・HVAその他の関連物質の分離が良好であること。4. 平均値+2.5標準偏差値以上を異常高値とする」ように報告したが,^{1,2} なお技術者間には問題点が多く, 統一した精度管理の必要性である。そこで, HPLCによるVMA・HVA・CRE(クレアチニン)測定の精度管理に

・京都府立医科大学小児科

ついて現状と今後の課題を検討した。

現状の分析資料として、(1)平成4年9月3日に行われた第15回日本マスキリーニング学会(会長沢田淳)技術部会での神経芽細胞腫スクリーニング検査の問題点についての討議事項³ および(2)平成4年12月5・6日の両日に行われた第1回神経芽細胞腫LC研修会におけるカラムの問題を中心とした討議の結果⁴を用い、それらについて討議しまとめた。

結果:(1)では、11施設(A~K)に5種の尿試料の測定を依頼し各施設での測定値の検討が行われ、その結果、CRE測定は方法のいかんによらず変動係数(coefficient of variation: CV)が6.0~8.9%で良好であった。VMAは分離の悪い施設があり、高値をとることがあった。CVは異常な値とされた施設(4か所の値)をのぞき、 $\mu\text{g}/\text{mg}$ CRE表示では8.3~16.4%であった。HVAは分離に問題はなく、CVは $\mu\text{g}/\text{mg}$ CREで8.9~18.4%であった(表1)。おおむね11施設で24測定中20回は満足できる結果であった。異常な数値を示した施設での問題の原因としては、技術者の問題として、抽出が悪いこと、カラムの劣化による分離不良に気づいていないことなどがあげられた。図1~4に実際のクロマトグラムを示す。図1はうまく分離できている例。図2はVMAの分離がうまくできていない例。図3は基線が一定していない例である。図4は負のピークが見られる例。

(2)では自由参加の24施設(1か所は2回測定)が4つの管理尿の測定に参加し、その測定値の結果についての研修会が行われた。その結果では、24施設のうち19施設はShimpac CLC-VMAを使用していたが、測定値のバラツキがみられた。CRE測定のCVは10.5~

16.5%と比較的良好であった。VMA($\mu\text{g}/\text{mg}$ CRE)のCVは異常な値と算出した3施設を除くとCVは12.9~16.9%、HVA($\mu\text{g}/\text{mg}$ CER)も同様に1施設を除くと14.3~17.0%で比較的良好であった。また、HPLCの移動相の組成として、酒石酸3~5mMを用いている施設が多く、満足できると思われた。技術部会での結果とはほぼ同じと思われた。しかし、この研修に参加した施設はHPLCによるVMA・HVA測定に熱意を持って取り組んでいる施設であることは明記すべきことと思われた。

これらの討議で、VMA・HVAの平均値・標準偏差が施設によって異なっていることが問題点であり、その原因として、①標準物質やHPLC機器が一定していない。②技術的な問題、③不良検体に対する対処の違い、④カラムの劣化や乱暴な扱い、などがあげられた。そのほか、検出器、抽出に関わることも問題であることが明らかにされた。

以上の結果、精度管理についての今後の課題として、①国内77カ所の施設で統一した精度管理を行い技術レベルの向上を計る、②機器の日常のメンテナンスがどのようになされるべきかのパイロットスタディを行いメンテナンスのマニュアルの作製を試みる、③測定のための統一したスタンダードの必要性などが明かとなった。以上が早急に必要と考えられたが、行政の協力が必須と考えられた。

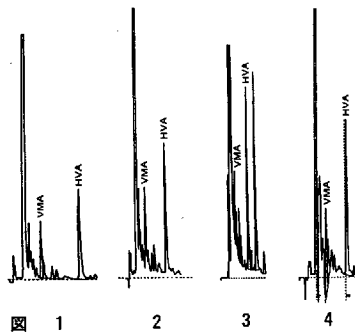
現行の神経芽細胞腫マスキリーニングで測定に関わる臨床上の問題が指摘されていないことは、それなりにうまく実施されているとの評価ができると思われるが、より一層の精度の向上が望まれる。

表 1. CRE 当りの VMA 値

VMA/CRE	S 1	S 2	S 3	S 4	
(1)	14.8	44.6	8.8	9.6	
(2)	12.3	36.1	8.3	8.8	
(3)					
(4)					
(5)	11.5	41.7	6.4	11.4	
(6)	12.7	40.5	9.0	9.8	
(7)	16.2	51.8	10.7	11.2	
(8)	11.1	34.4	7.0	7.5	
(9)	13.6	41.8	9.4	9.7	
(10)	11.9	31.8	8.4	9.2	
(11)	11.1	33.6	7.7	7.9	
(12)	14.8	39.2	9.3	10.3	
(13)					
(14)	14.9	52.4	9.4	9.8	
(15)	14.7	46.1	11.4	12.3	
(16)					
(17)	13.5	43.5	9.0	9.5	
(18)					
(19)	15.7	46.0	12.1	11.5	
(20)	14.1	41.5	9.0	10.1	
(21)	13.0	34.7	7.5	8.1	
(22)	14.0	37.2	9.2	9.5	
(23)	15.2	43.5	10.2	11.1	
(24)	13.7	38.6	9.9	9.6	
(25)	12.2	38.3	9.7	9.5	
CLC-VMA	MEAN	13.5	41.7	9.1	9.9
カラム	SD	1.75	6.35	1.56	1.36
N=19	CV%	13.0	15.2	17.2	13.7
その他	MEAN	13.7	39.0	9.1	9.6
カラム	SD	1.02	3.12	0.95	0.96
N= 6	CV%	7.4	8.0	10.2	10.0
全 体	MEAN	13.5	40.9	9.1	9.8
カラム	SD	1.54	5.64	1.38	1.23
N=25	CV%	11.4	13.8	15.1	12.6

($\mu\text{g}/\text{mgCRE}$)

(3), (4), (13), (16), (18) に異常値を示した施設で除外



HPLC クロマトグラム

文 献

1. T. Sawada et al: (Laboratory techniques and neuroblastoma screening.) Lancet ii: 1134-1135, 1988.
2. 沼田公介ほか: (神経芽細胞腫検査-1歳6か月児における正常値と問題点。) 小児科診療 55: 1524-1529, 1992.
3. 第20回日本マス・スクリーニング学会-第15回技術部会 1992-9-3. 京都
4. 第1回神経芽細胞腫LC研修会 1992-12-5, 6. 京都



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：神経芽細胞腫マス・スクリーニングに用いられている HPLC による VMA, HVA, creatinine(CRE)測定 の精度管理について関連する分野の人達と検討会を行い、現状と今後の課題についてまとめた。その結果、1.全国のスクリーニング施設(77 箇所)への精度管理の状況を調査、2.機器のメンテナンスの調査を行い、メンテナンスマニュアルの作製、3.共通したスタンダードの作製、の必要性・重要性が指摘された。今後、これらの点について、実際的な作業にかかる予定である。