

液体クロマトグラフィーおよび原子吸光分析法の健康診断などへの応用

Application of the Liquid Chromatography and Atomic Absorption Spectrophotometry to Health Check

臨床検査項目の増加に伴い、汎(はん)用の科学機器が測定に用いられる機会が多くなっている。そこで、臨床上興味ある物質の測定用に自動化、システム化、あるいは専用機化された液体クロマトグラフおよび原子吸光光度計について、その応用例を示した。

トルエン、キシレンおよびスチレンの代謝物、 17α -ヒドロキシプロゲステロン、カテコールアミン代謝物の測定には、それぞれ最適にシステム化された高速液体クロマトグラフを用いた。血中の鉛およびアルミニウムの測定には自動化された原子吸光光度計を、またアミノ酸、カテコールアミンおよびグリコヘモグロビンの測定には、それぞれ測定項目の名称の付いた専用機を使用した。

これらの装置による測定の結果は、性能的にほぼ満足のいくものであり、健康診断などに有効に活用されることが期待される。

平野 義博* *Yoshihiro Hirano*
 嶋本真由美* *Mayumi Shimamoto*
 浜野吉政** *Yoshimasa Hamano*
 高田芳矩*** *Yoshinori Takata*

1 はじめに

近年の医学の急速な発展に伴って、臨床検査はこの分野の重要な一部分を占めるようになり、もはや医師による診断に臨床検査は欠くことのできないものとなっている¹⁾。その検査項目も増加の一途をたどり、現在保険診療点数表に記載されているものだけでも700種を超え、さらに多くの検査が研究的に試みられている²⁾。従来、医師自身が行っていた臨床検査は、これを専門に行う医師や検査技師に委ねられ、大量の検体を扱う中央検査室や民間検査センターに依頼されるようになった。

このような臨床検査の発達の背景には、分析・計測機器の発達や、それを用いた各種分析法・計測法の発達がある。生化学検査の場合をみると、分析化学、機器分析学を中心に生化学、酵素学、免疫学など周辺化学の手法を取り入れた分析が行われている³⁾。また、これに用いられる装置は生化学自動分析装置に代表されるような臨床検査用専用機のほか、液体クロマトグラフ、ガスクロマトグラフ、原子吸光光度計など汎(はん)用の科学機器が、マイクロコンピュータ制御による自動化やシステム化、あるいはさらに専用機化されて用いられるようになっている。これらの科学機器は、新生児を対象

としたマススクリーニングから、成人病、老人病の予防・診断や健康管理にまで幅広く用いられている。最近臨床検査で注目を集め始めている物質の測定に、上記の科学機器が利用されている代表的な幾つかの例を次にあげる。

- (1) 特殊健康診断に関連した尿中の有機溶剤代謝物の測定⁴⁾および血中の鉛の測定⁵⁾
- (2) 新生児健康診断でのアミノ酸およびカテコールアミン代謝物の測定⁶⁾
- (3) 成人病健康診断でのカテコールアミン⁷⁾およびグリコヘモグロビンの測定⁸⁾
- (4) 老人病のうち、特に痴呆(ほう)との関連が考えられている血中アルミニウムの測定⁹⁾

本稿では、上記代表例の液体クロマトグラフおよび原子吸光光度計の応用例について述べる。

2 特殊健康診断

有害な作業に従事している労働者を対象とした健康診断は、特殊健康診断と言われ、労働安全衛生法と関連した幾つかの省令で、業務内容に対応した診断項目が指定されている。種

* 日立製作所 計測器事業部 ** 日立計測エンジニアリング株式会社 *** 日立製作所 計測器事業部 工学博士

種の業務の中で有機溶剤、鉛、四アルキル鉛、特定化学物質などの有害化学物質を取り扱う人に対しては、尿や血液中の有害化学物質、その代謝物、またはそれらに影響を受ける成分の検査が行われる。例えば、1989年に改正された有機溶剤中毒予防規則により、トルエン、キシレン、スチレンなど8種類の有機溶剤の取扱作業員については、その尿中代謝産物の測定が行われる⁴⁾。また、同じく1989年に改正された鉛中毒予防規則では、鉛取扱作業員は血中鉛と尿中デルタアミノレブリン酸、および医師の判断によって赤血球中プロトポルフィリンの測定が定められている⁵⁾。ここでは尿中の有機溶剤の代謝物を測定するHPLC(高速液体クロマトグラフィー)および血中鉛を測定する原子吸光法の2法の概要について述べる。

2.1 HPLCによるトルエン、キシレンおよびスチレンの尿中代謝物の測定

トルエン、キシレンおよびスチレンに長期暴露されると、造血系や神経系の障害を起こすと言われている¹⁰⁾。体内に吸収

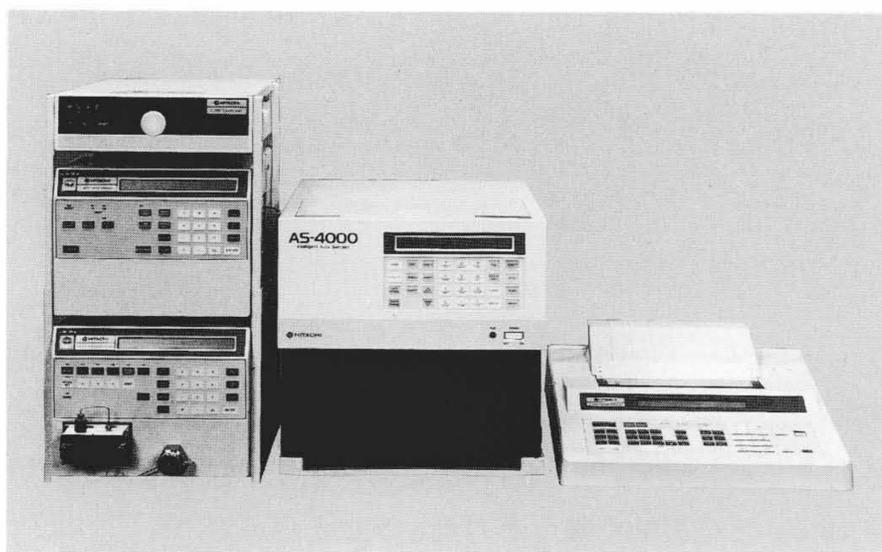


図1 L-6600形臨床用液体クロマトグラフ有機溶剤代謝物分析システム オートサンプラ(中央)によってサンプリングされた試料は、ポンプ(左下)によってカラムオーブン(左上)内の分離カラムを通して紫外可視検出器(左中)に送られる。カラムから溶出した成分は、紫外可視検出器によって検出され、クロマトデータ処理装置(右)により、クロマトグラムが描かれる。

されたこれらの成分は、それぞれの代謝物、すなわちHA(馬尿酸)、MHA(メチル馬尿酸)(3種)およびMA(マンデル酸)として尿中に排出される。この代謝物が暴露量の指標となるため、上記有機溶剤の取扱者に対する定期的な尿中代謝物の測定が行われている⁴⁾。

馬尿酸、メチル馬尿酸およびマンデル酸は、化学的性質が類似していることから、HPLCによる同時定量が多く利用されている。この分析は一般にオートサンプラ、カラムオーブン、データ処理装置などの汎用科学機器を組み合わせで行われている。L-6600形臨床用液体クロマトグラフ有機溶剤代謝物分析システムは、これらの機器を専用にシステム化したものであり、有機溶剤代謝物の自動測定が可能である。このシステムは、図1に示すように、オートサンプラ、カラムオーブン、紫外可視検出器およびクロマトデータ処理装置から構成されている。

操作は、メチルアルコールで希釈された試料をセットするだけで、サンプリングからデータ処理まで全自動で行われる。健常者の尿を分析したときのクロマトグラムを図2に示す。HA、o-MHA、CRE(クレアチニン)の順に溶出しており、代謝物の測定が可能であることがわかる。尿中成分は、一般に1日の排泄(せつ)量として評価されているが、部分尿(1回の排尿)を用いた測定では、同時に測定されたCRE濃度との比較で評価がなされる。従来、CREはマイクロプレート法など他の方法により測定されているが、本法では、尿中代謝物と同時測定が可能である。

2.2 原子吸光光度計による血中鉛の測定

体内に吸収された鉛は、骨や肝臓・腎(じん)臓などの臓器に蓄積され、貧血、腎障害、神経障害などの障害を引き起こす。血中の鉛は、体内に吸収された鉛が各組織に運ばれたり、逆に各組織から排泄、または体内で再分布される途中の鉛の総和を表しており、被検者の接した環境中の鉛(暴露鉛)や、その結果体内に蓄積された鉛(沈着鉛)の指標となっている⁹⁾。

血中鉛の濃度は、健常者では約10 μg/dl、また鉛暴露者では

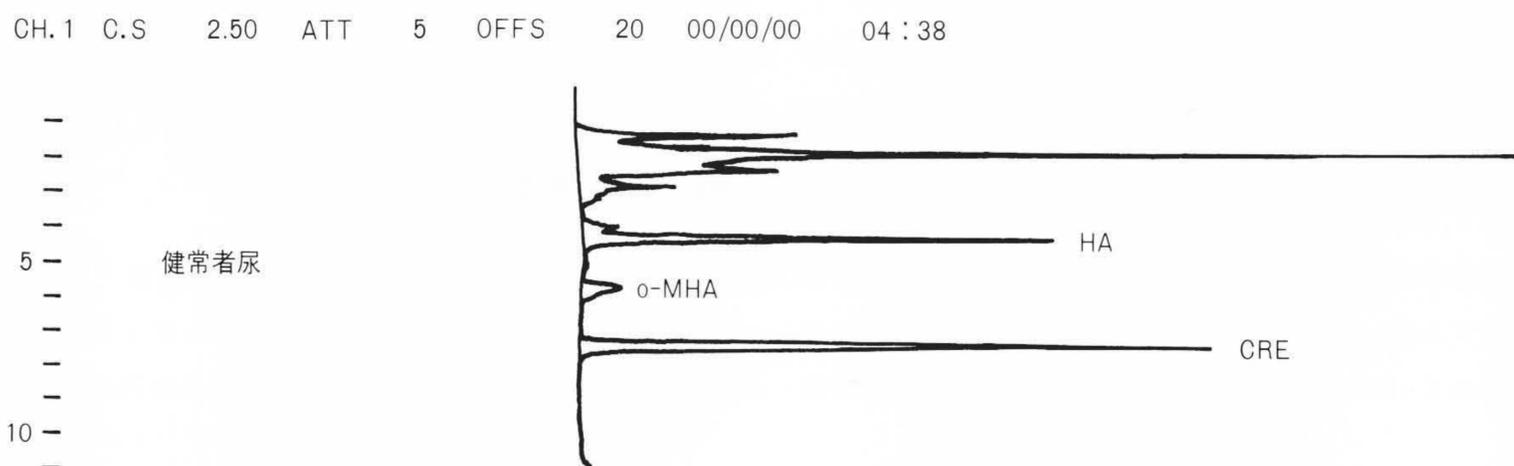


図2 尿中有機溶剤代謝物の分析例 健常者の尿を50%(v/v)メチルアルコールで100倍に希釈し、その上澄み液を測定した。HA(馬尿酸)、o-MHA(o-メチル馬尿酸)、CRE(クレアチニン)の順に溶出されている。

100 µg/dl程度までであり、非常に低濃度である。このため、鉄や銅の測定のような比色法では感度が不十分であり、高感度分析の可能な原子吸光分析法が必要である。一般的なフレイム式原子吸光光度計の鉛の検出限界は約 1 µg/dlである¹¹⁾。しかし、これを用いて血中鉛を測定するためには、抽出などの煩雑な前処理が必要であり、試料も 5 ~ 10 mlを要する⁵⁾ため、より簡単な測定法が望まれる。

偏光ゼーマン原子吸光光度計(Z-8100, Z-8200, Z-9000)は、高温炉(フレイムレスとも言う。)方式を採用したため、フレイム方式に比べ数十倍の感度が得られ、数百マイクロリットルの試料を希釈するだけで直接分析が可能である。また、従来装置では高温炉への試料注入に熟練を要したが、上記装置はオートサンプラの自動測定機能により、高精度、高操作性を実現している。

一般に生体試料を分析する場合は、試料マトリックス(タンパク質などの有機物や、Na, K, Clなどの無機物)の影響があり、単純な金属溶液の検量線から直接濃度換算はできない。このため、血液・血清をベースとした標準液を作製するか、または標準添加法を用いる必要がある。上記の装置は標準添加法の自動測定が可能のため、未知試料と標準液をセットするだけで、検量線の作成、濃度の算出を自動で行うことができる。この装置による血中鉛の測定例を図3に示す。未知試料に順次標準液を添加して測定され〔同図(a)〕、得られた検量線の外挿〔同図(b)〕によって濃度が算出される。

2番目以降の試料は、1番目の試料で得られた検量線〔同図(b)〕から濃度換算される。これは簡易標準添加法と呼ばれる方法であり、血液をベースとした標準液を作製し、濃度換算することを装置が自動で行う。この方法を用いれば、1回の測定を約2分で行うことができ、多数の検体の迅速な測定が可能である。

3 新生児健康診断

先天性疾患の早期発見と治療を目的とした新生児マススクリーニングは、表1に示すように先天性代謝異常、神経芽細胞腫(しゅ)など、現在8項目が行われている⁶⁾。同表では、全国的に行われるようになった時期を示しているが、一部の地域ではそれ以前から実施されていた地域もある。健康診断に用いられる試料は、神経芽細胞腫検査では、おむつに挟んだ濾紙で尿を採取し、その他の場合は、乳児のかかとからごく少量の血液を濾紙上に採取して検査機関に郵送される。

3.1 アミノ酸の代謝異常

新生児の先天性代謝異常のうち4種類は、アミノ酸の代謝異常に由来するものである。これらの疾患は、血中および尿中の特定アミノ酸の増加を伴うため、アミノ酸の分析によって容易に判定できる。判定は一次スクリーニングにガスリー法(枯草菌胞子の発育阻害度合いからアミノ酸を検出する方法)

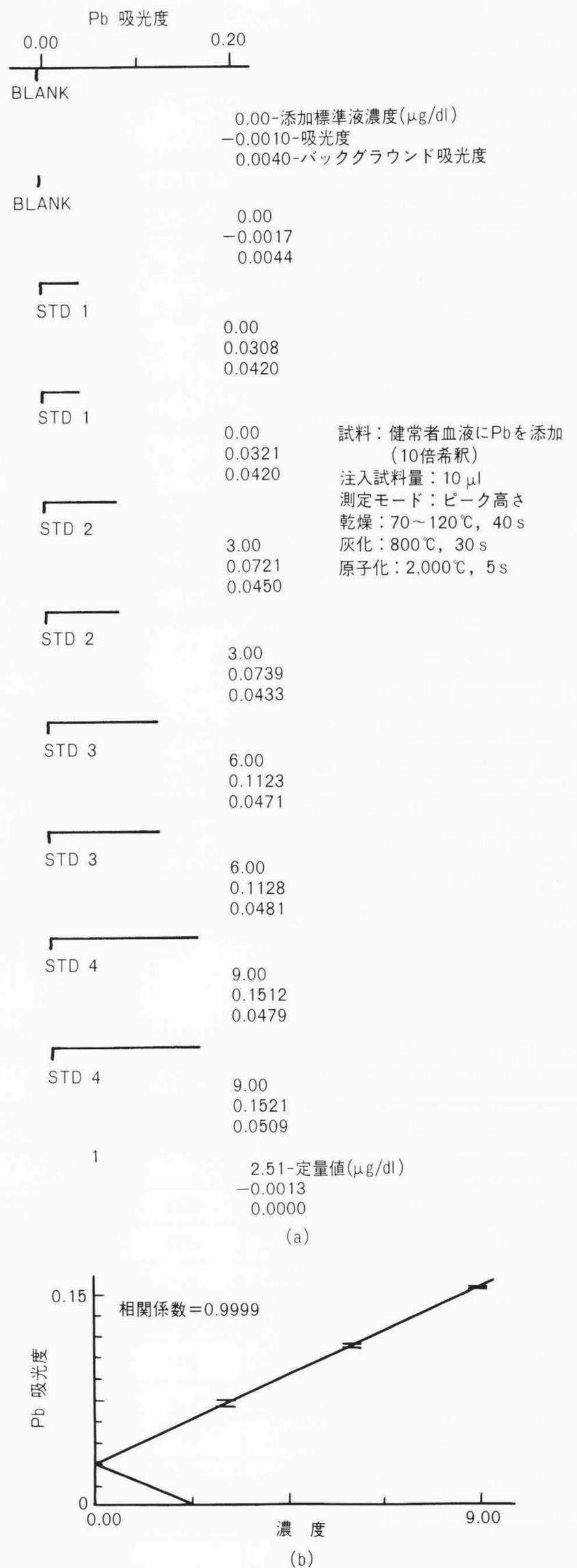


図3 標準添加法による血中鉛の測定信号(a)と検量線(b) オートサンプラによってブランクの測定の後、未知試料に順次標準液(STD 1, STD 2, STD 3, STD 4)を添加して測定を行い、検量線の外挿によって試料中濃度が算出される。

を用い、異常値を示した検体について薄層クロマトグラフィーによる正確な分析を行っている。また、この分析にアミノ酸分析計を用いると、短時間で多成分の同時分析が可能である。ここではL-8500形高速アミノ酸分析計のアミノ酸代謝異常への応用例を示す。

アミノ酸代謝異常症は、表1に示した以外にも多く存在し、70種を超える¹²⁾。従来、アミノ酸分析計は粒径5 μ m以上のイオン交換樹脂を用いていたが、世界で初めて3 μ mの樹脂を採用することにより、分析が著しく高速化した¹³⁾。この樹脂を用いたL-8500形高速アミノ酸分析計を用いれば、生体試料中40成分の同時分析が90~120分で可能である。このうち27成分が診断対象となる成分である。また、アミノ酸分析計は共存成分の妨害をあまり受けずに多成分の同時分析が可能であり、複数の異常症を1回の測定で判定できる。さらに、高感度化されているため、濾紙に採取された血液は5mm径に打ち抜いたもの1~2枚(血液5 μ l前後に相当)で測定が可能である。また、尿分析も同様の試料で可能である。代謝異常児(5歳)尿の分析例を図4に示す。シトルリンが高値を示しており、シトルリン血症と判定されたものである。

3.2 副腎皮質過形成症

副腎皮質過形成症は、副腎皮質ホルモンを生成する酵素の欠損にかかわるもので、5種の形態がある。このうち21水酸化酵素欠損によるものが9割を占めると言われ¹⁴⁾、マススクリーニングの対象とされている。スクリーニングは、血中の17-OHP(17 α -ヒドロキシprogesterone)の測定によって判定される。一次スクリーニングは抗原抗体反応を用いたELISA

(Enzyme-linked Immunosorbent Assay)が用いられており、異常値を示した場合に、HPLCによる二次スクリーニングが行われる。HPLCは、17-OHPに限らず他のステロイドホルモンも同時分析が可能であるため、これらの成分の組成比から、より正確な情報を得ることができる。この場合の検出は紫外吸収によって測定されているが、さらに微量高感度の分析に対応するため、プレラベル蛍光法も活用されようとしている。

3.3 神経芽細胞腫

神経芽細胞腫は小児癌(がん)の一つであり、尿中のカテコールアミン代謝物であるVMA(バニルマンデル酸)、VLA(バニル乳酸)、HVA(ホモバニリン酸)の測定によるスクリーニングが行われている。他のスクリーニングでHPLCが二次的に用いられるのに対し、この分析ではHPLCが一次検査に使用されている¹⁵⁾。また、部分尿の評価のために、マイクロプレートリーダーを用いてCREが測定されており、従来はこの二つの測定操作を行う必要があった。AS-4000形前処理機能付きオートサンプラを用いると、この二つの測定をHPLCで同時分析することができる¹⁶⁾。まず、オートサンプラによってカテコールアミン代謝物分析のサンプリングを行い、測定を開始する。ここで分析サイクルの待ち時間に、残試料を用いてJaffé反応によるCREの定量を行う。こうして得られた結果は、図5に示すように2チャンネルのD-2500形データ処理装置で記録計算される。この方法を用いれば、VMA、VLA、HVAの測定時間内にCREの同時測定が可能であるため、CRE測定の時間が完全に省略できる。

表1 新生児マススクリーニング対象疾患 現在8項目が行われている。検査開始年は全国的に行われるようになった時期を示し、測定法としては主にガスリー法やHPLCなどが用いられている。

疾患名	検査開始年	測定成分	試料	測定法
先天性代謝異常				
フェニルケトン尿症	1977	フェニルアラニン	血液	ガスリー法および薄層クロマトグラフィー
ヒスチジン血症	1977	ヒスチジン		
ホモシスチン尿症	1977	ホモシスチン メチオニン		
メイプルシロップ尿症	1977	ロイシン		
ガラクトース血症	1977	ガラクトース ガラクトース-1-リン酸		
クレチン症(甲状腺機能低下症)	1979	TSH(甲状腺刺激ホルモン)	血液	RIA, ELISA
先天性副腎(じん)皮質過形成症	1989	17 α -ヒドロキシprogesterone	血液	ELISA, HPLC
神経芽細胞腫(しゅ)	1984	バニルマンデル酸 (バニル乳酸) ホモバニリン酸	尿	HPLC

注：略語説明 RIA(ラジオ イムノ アッセイ), ELISA(Enzyme-linked Immunosorbent Assay), HPLC(高速液体クロマトグラフィー)

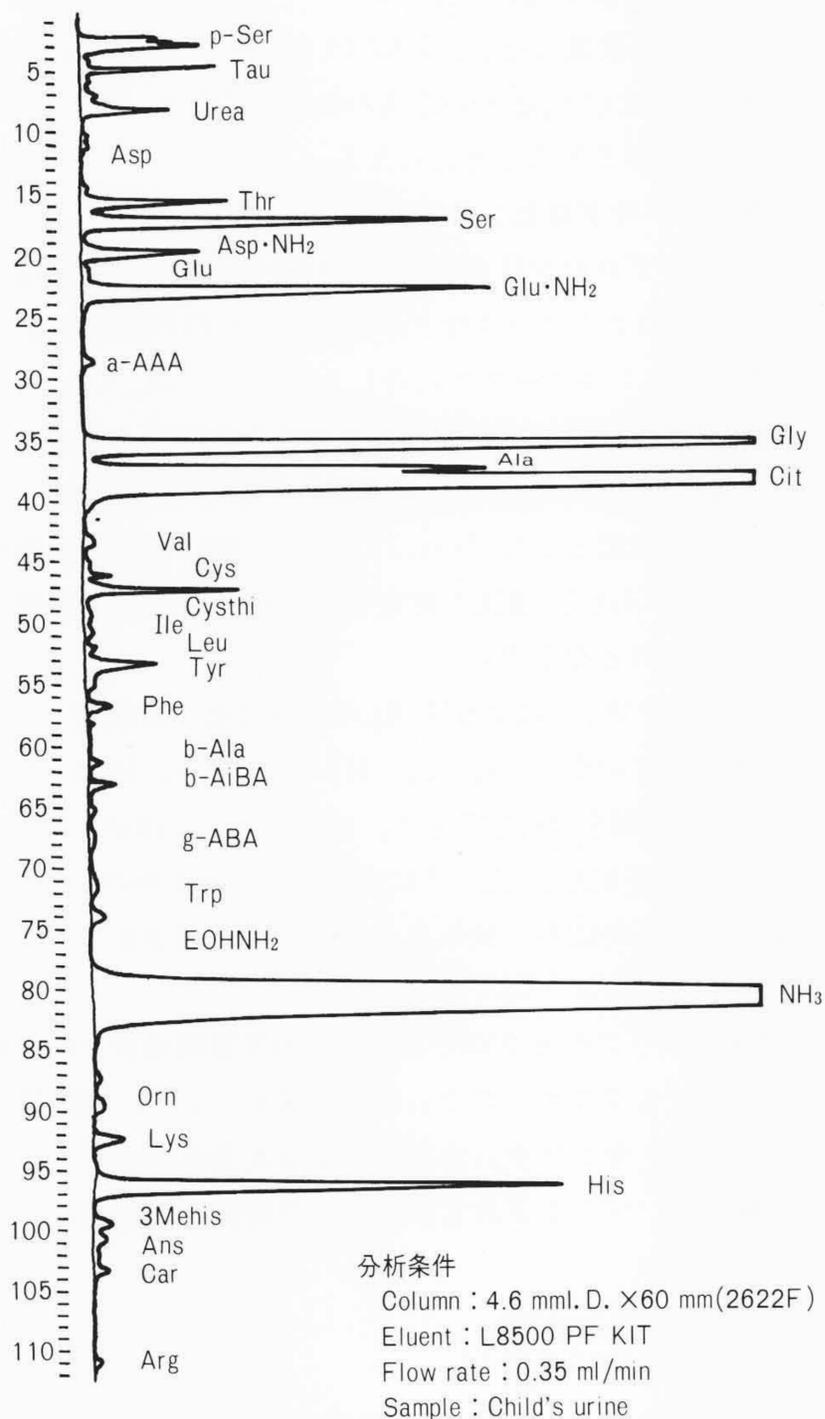


図4 代謝異常児尿の分析例 約30成分が110分で測定されている。Cit(シトルリン)が高値を示しており、Cit血症と判定されたものである。

4 成人病健康診断

成人病は壮・中年期から発症が多くなる病気で、厚生省が昭和32年ごろから衛生行政上の予防対策の観点からこのことばを用いている。その定義は「老化現象に伴った一連の健康異常」¹⁷⁾であるとし、具体的には、わが国の死因の上位を占める癌(悪性新生物)・心臓病(心疾患)・脳卒中(脳血管疾患)の三大病がその代表とされている。昭和61年には、この三大成人病だけで国民総死亡の62%を占めるに至っている¹⁸⁾。これら成人病と医学的に密接な関連を持つ高血圧性疾患、糖尿病、肝臓病、腎臓病、精神障害(うつ病)、骨の退行性変化など多種多様の病気での受療率が年ごとに増加する傾向にある。これらの診断には、体液中の幾つかの生化学成分をHPLCによって同時分析する手法が開発され、HPLCを原理とする専用の分析計が登場してしだいに普及しつつある。ここでは、最近、上記成人病の診断をその主な目的として開発したL-9200形カテコールアミン分析計およびL-9100形グリコヘモグロビン分析計についてその原理と幾つかの測定例を示す。

4.1 カテコールアミン分析計

体液中のカテコールアミンの測定は、神経科では老人性痴呆、パーキンソン病、分裂病などに、また内科では褐色細胞腫、高血圧、心臓病、甲状腺異常などの診断に有効であると考えられている⁷⁾。従来、体液中のカテコールアミンは汎用HPLCによって分析が行われていた。すなわち、逆層クロマトグラフィーあるいはイオン交換クロマトグラフィーによって分離された成分が、蛍光法、電気化学検出法などによって検出分析されている。特にTHI(トリヒドロキシインドール)法やエチレンジアミン法などを用いる蛍光法が、比較的共存物質の影響が少なく便利に用いられているが、ドーパミンの感

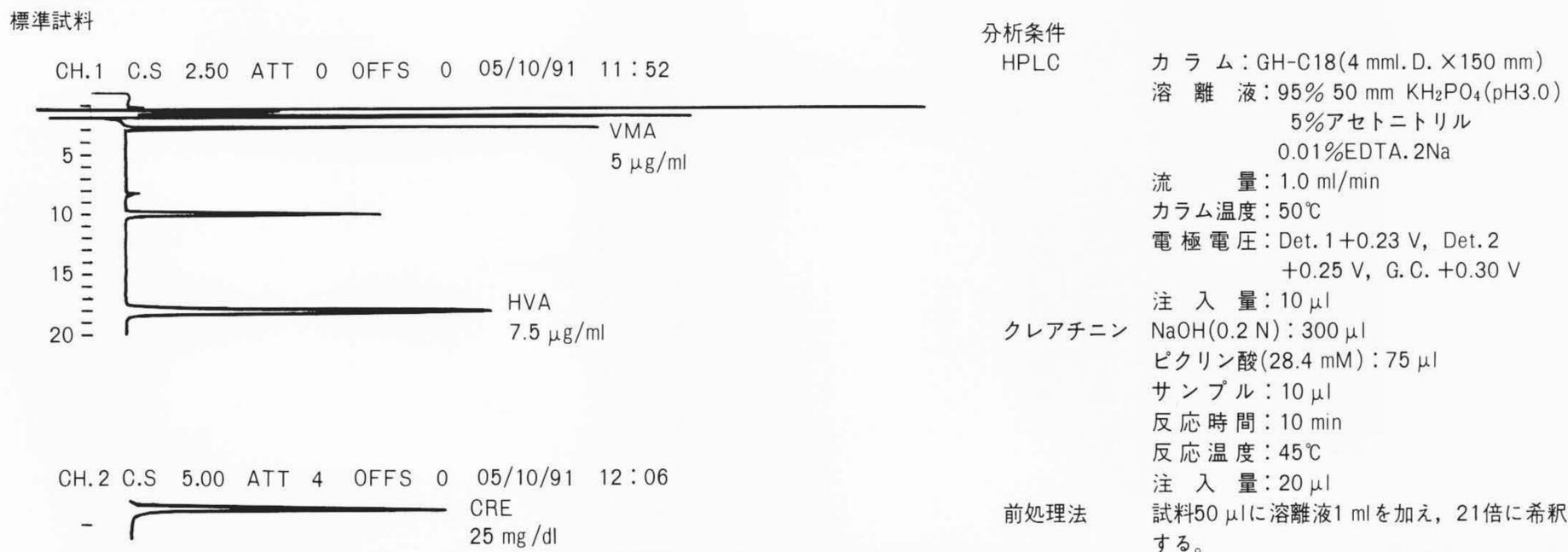


図5 カテコールアミン代謝物の検出例¹²⁾ CH.1(チャンネル1)ではVMA(バニルマンデル酸, VLA(バニル乳酸), およびHVA(ホモバニリン酸)が分析され、一方、CH.2(チャンネル2)ではCRE(クレアチニン)の分析が同時に行われる。

度が十分ではないことが問題になる場合もある。一方、活性アルミナやホウ酸カラムなどによるめんどろな試料の前処理により妨害成分の除去も必要な場合が多い。したがって、分析操作はできるだけ自動化して煩雑な操作をなくし、再現性や回収率を向上させる要求が強い。L-9200形カテコールアミン分析計(図6)は、血中、髄(ずい)液中および尿中のE(エピネフリン)、NE(ノルエピネフリン)およびDA(ドーパミン)の3分画を分析サイクル15分で測定するもので、試料の前処理と分析行程を並行させるプレカラム誘導体化法を採用している。測定は、除タンパクされた試料がオートサンプル上にセットされると、以後の操作はすべて自動的に行われる。すなわち、オートサンプル内で試料にラベル液を混合し、反応恒温槽中のサンプルループに導き、ここでカテコールアミンを蛍光誘導体に変える。反応終了後、吸着液によってプレカラムに導き、水溶性物質を流出除去した後、プレカラムに吸着されているカテコールアミン誘導体を、溶離液によって分離カラムに送り分離分析する。

L-9200形カテコールアミン分析計による血漿(しょう)中カテコールアミンの分析例を図7に示す。26 pg/mlのDAが検出

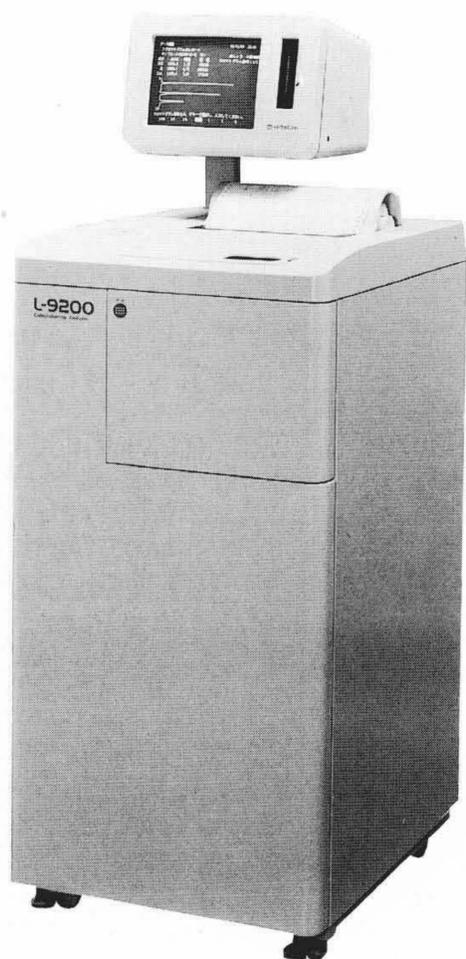


図6 L-9200形カテコールアミン分析計 プレカラム誘導体化法の採用により、E(エピネフリン)、NE(ノルエピネフリン)、およびDA(ドーパミン)3分画の迅速な高感度分析が可能である。

されている。血漿1 mlから除タンパクした試料600~700 μlを試料びんに入れ装置にセットするだけで、最小3 pg/mlのNE、4 pg/mlのEおよび8 pg/mlのDAの分析が可能で、ルーチン分析にも十分使用できると考えられる。

4.2 グリコヘモグロビン分析計

グリコヘモグロビンは赤血球中のHb(ヘモグロビン)のα鎖やβ鎖に血中のグルコースなどが結合したものの総称である。β鎖のN末端にグルコースの結合したものがHbA_{1c}であるが、この血中濃度は過去8週間前後の平均的な血糖値を反映している⁸⁾と言われ、糖尿病患者の経過観察の指標や糖尿病のスクリーニングの指標として用いられている。特に空腹時血糖値と組み合わせてHbA_{1c}濃度を測定することによってその診断がより正確なものとなる¹⁹⁾。

クロマトグラフィーによるHbA_{1c}の市販自動分析装置としては、ヘモグロビン成分をHbA_{1a}、HbA_{1b}、HbF、HbA_{1c}およびHbA₀の5分画を分析するもの、およびさらにHbA_{1c}を不安定形(I-A_{1c})と安定形(S-A_{1c})とに分画する6分画形のものがある。また、分析時間も1検体当たり3.3分~8.0分まで各種ある。

L-9100形グリコヘモグロビン分析計の装置構成および分析計から得られるクロマトグラムを例を図8に示す。構成は溶離液、ポンプ、サンプル、カラムおよびカラムオープン、ならびに検出器、プリンタおよびそれらの制御部から成る。検

成分名	pg/ml	時間	面積
NE	408.9	1.33	150895
E	122.6	4.54	59999
DA	26.1	7.64	7877

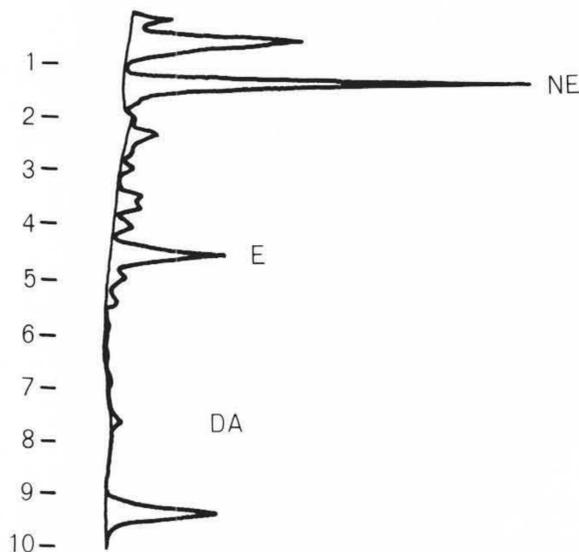


図7 健常者血漿の分析例 NE、EおよびDAの順に溶出する。26 pg/mlのDAが検出されている。

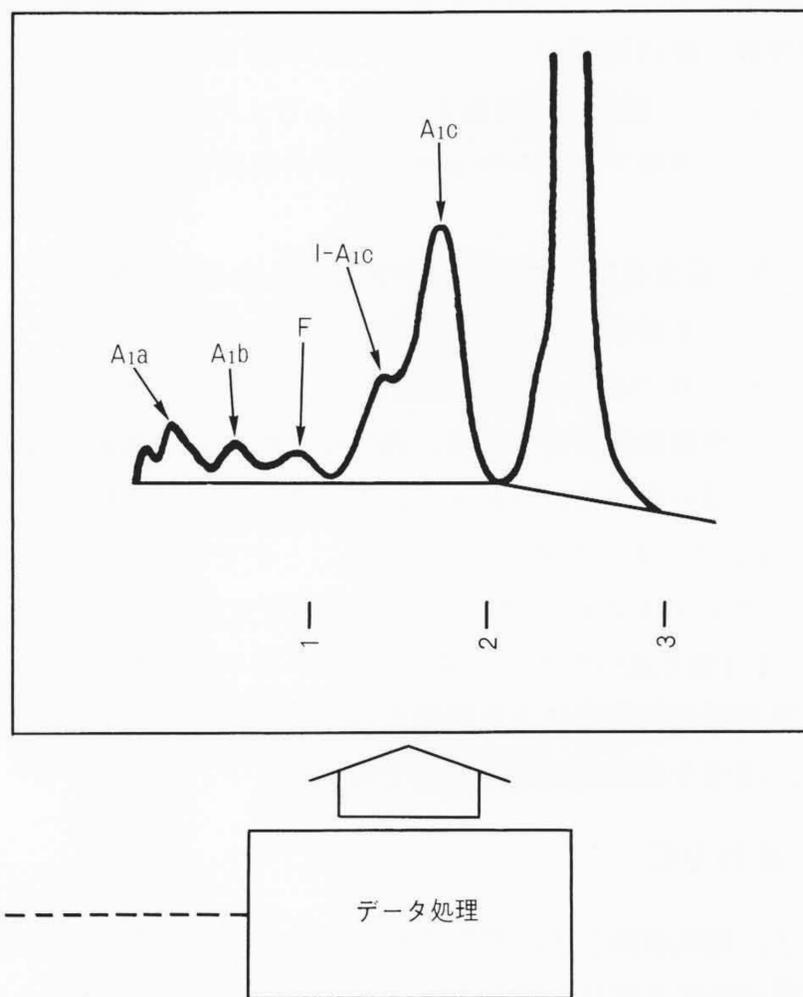
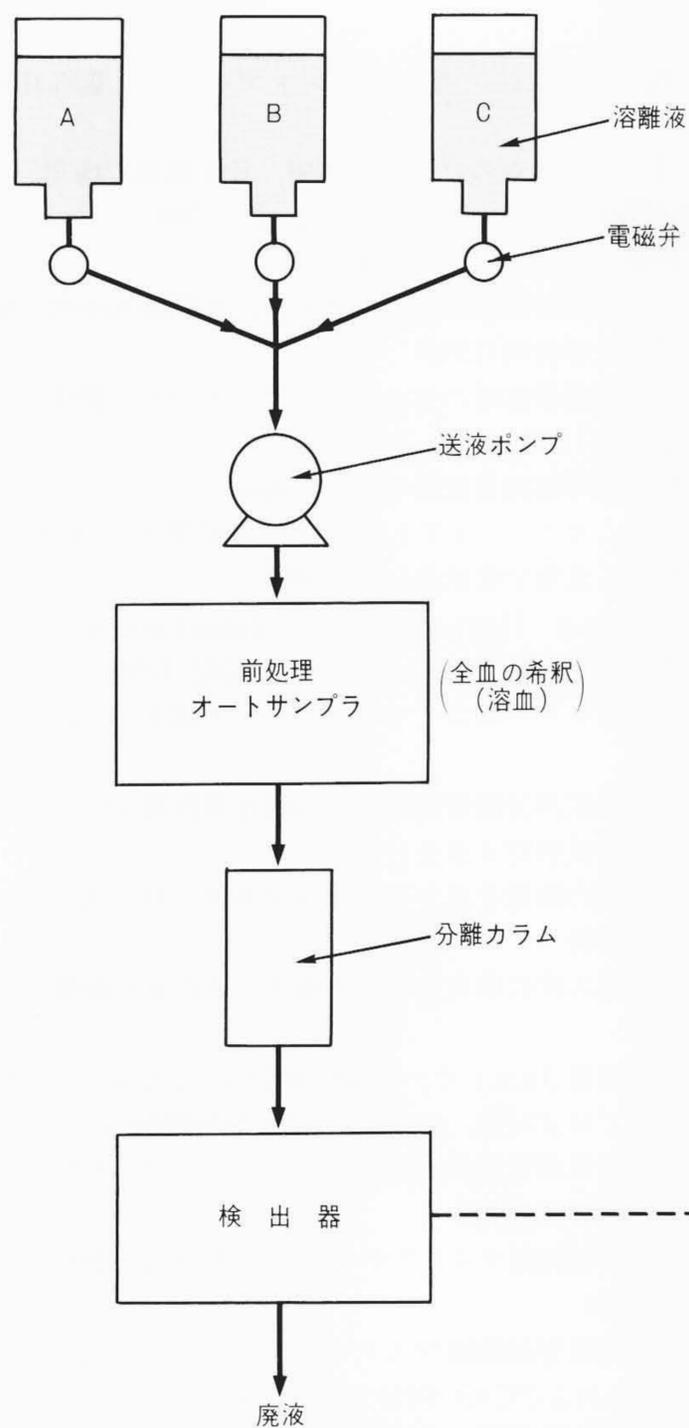


図8 グリコヘモグロビン分析計の流路とクロマトグラム例

血液試料は、前処理オートサンブラ内で希釈・溶血された後、分離カラムで分離されデータ処理が行われる。

出には410 nmのHbの吸収を690 nmによってバックグラウンドの変動を補正して測定している。特にL-9100形では、I-A_{1c}(不安定形グリコヘモグロビン)を定量する高分離モード(分析サイクル7分)とA_{1c}の全量を求める高速分析モード(分析サイクル3.3分)とを持つ。

L-9200形(図6)およびL-9100形分析計は同一外観であり、ともに通常は試料をセットした後図9に示す「これっきりボタン」を押すだけで、以後の操作は自動で行われる。

5 老人性痴呆

老年期にみられる多くの慢性疾患はすでに壮年期に発病し、それが老年期に持ち込まれることが多い。これには精神・神経系疾患、呼吸器・循環器疾患、消化器疾患、内分泌代謝疾患などさまざまなものがある。この中でもとりわけ老人性痴呆が近年大きな社会問題となっており、昭和60年での出現率4.8%、在宅痴呆性老人約60万人、老人ホームや病院などに約

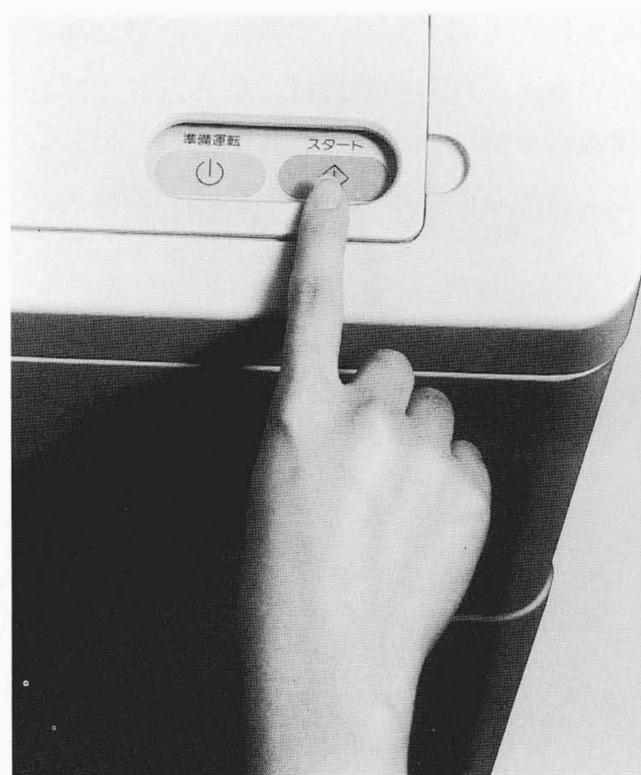


図9 「これっきりボタン」 通常の測定は、試料をセットした後にスタートボタンを押すだけで、以後の操作は自動的に行われる。

20万人がいると推計されている¹⁸⁾。

痴呆には大別してアルツハイマー型老年痴呆と脳血管性痴呆とがあり、後者が痴呆老人の50~60%を占める²⁰⁾。アルツハイマー型痴呆の原因はまだ解明されていないが、その一つにアルミニウムによる中毒が考えられている⁹⁾。また近年、慢性の腎機能不全のために透析を受けている患者での痴呆症、および骨軟化症の原因が、アルミニウム中毒ではないかと考えられており⁹⁾、透析患者の血中アルミニウムの測定が行われているなど、血中アルミニウムのモニタの必要性が高まっている。

5.1 原子吸光光度計による血中アルミニウムの測定

健常者の血清中アルミニウム濃度は1 µg/dl程度であり、一方、透析患者では1~50 µg/dl程度である²¹⁾。したがって、このような極微量成分分析には、高感度分析の行える原子吸光分析法が用いられる。フレイム式原子吸光光度計の検出限界は約3 µg/dlであるためこれを用いることができず、単純な前処理で測定するためには高温炉原子吸光光度計が必要である¹¹⁾。2.2節で述べたように偏光ゼーマン原子吸光光度計を用いて簡易標準添加法による測定を行えば、血中鉛の測定と同様に、迅速な高感度分析が可能である。

6 おわりに

以上、健康診断などに利用される液体クロマトグラフ、および原子吸光光度計に関する幾つかの応用例について述べた。これらの科学機器は、本来研究用として用いられていたために、測定操作が複雑で熟練が必要であるというイメージが強い。しかし、近年の臨床検査分野でのニーズにこたえ、ルーチン分析を目的とした測定の自動化、操作の簡便化、処理能力の向上を図った装置の開発が行われている。本稿で述べた装置は、このようにして臨床検査に最適なシステム化および自動化がなされたものであり、実測定の結果は満足のいくものと考えている。これらの装置は、開発されて間もないもので、臨床検査の分野ではまだなじみの薄いものもあるが、健康診断などこれからの臨床検査での活躍が期待される。

参考文献

- 1) 大谷, 外: 新訂臨床検査研修ハンドブック1, 薬事日報社(1988)
- 2) 河合: 序: 臨床検査の将来への展望, 日本臨牀47増刊, 広範囲血液・尿化学検査, 免疫学的検査(上)(1989)
- 3) 南原, 外編: 臨床化学, 南江堂(1987)
- 4) 緒方, 外: 有機溶剤健康診断の進め方, 社団法人全国労働衛生団体連合会事務局(1990)
- 5) 原田, 外: 鉛健康診断の進め方, 社団法人全国労働衛生団体連合会事務局(1990)
- 6) 山中, 外: 標準臨床検査医学, 医学書院(1987)
- 7) 佐々木, 外: カテコールアミン, 日本臨牀47増刊, 広範囲血液・尿化学検査, 免疫学的検査(上)(1989)
- 8) D. M. Nathan: Hemoglobin A_{1c}-infatuation or the real thing. N. Engl. J. Med., 323(15), 1062(1990)
- 9) 和田: 金属とヒト—エコトキシコロジーと臨床—, 朝倉書店(1985)
- 10) 労働省安全衛生部労働衛生課編: 有機溶剤作業主任者テキスト, 中央労働災害防止協会(1978)
- 11) 野本: 生体内の微量金属とその臨床検査法, 腎と透析, 25, 817~823(1988)
- 12) 北川, 外: 先天性代謝異常の分子機構, 蛋白質核酸酵素増刊33(5)(1988)
- 13) 高田, 外: 粒径3 µmイオン交換樹脂を用いる高速アミノ酸分析計の開発, 日立評論, 69, 4, 333~338(昭62-4)
- 14) 諏訪編: 先天性副腎過形成症マススクリーニング, 社団法人恩賜財団母子愛育会(1990)
- 15) 平山: 神経芽細胞腫マススクリーニング, 社団法人恩賜財団母子愛育会(1989)
- 16) 酒田, 外: 神経芽細胞腫マススクリーニング—尿中VMA, VLA, HVAおよびCreの同時分析—, 第18回マススクリーニング学会第3技術者部会抄録集, 82(1990)
- 17) 労働省安全衛生部労働衛生課編: 衛生管理「管理編」, 中央労働災害防止協会(1990)
- 18) 厚生省編: 厚生白書(平成2年版), 財団法人厚生問題研究会(1991)
- 19) 日本総合健診医学会勧告案(1987年4月)
- 20) 豊倉監修: 老年病診療メモ第2版, 南江堂(1991)
- 21) R. L. Berthol, et al.: Improved determination of aluminum in serum by electrothermal atomic absorption spectrophotometry. Clin. Chem. 29, 1087~1089(1983)