

1 保健科学課

(1) 保健科学検査係

調査研究名	研究の概要
<p><b>血中多種アミノ酸及び尿中アシルカルニチン・アミノ酸分析法の検討</b></p> <p>研究担当者： 野町祥介、吉永美和</p> <p>研究期間： 平成 23 年度から 2 年間</p>	<p><b>【目的】</b> 代謝異常依頼検査でハイリスク児、もしくはスクリーニング精査例について、化学補助診断の一端として、タンデム質量分析計による血中・尿中多項目アミノ酸及び尿中アシルカルニチンの分析システムを構築する。 血中アミノ酸については、現行のルーチンのタンデム分析項目に、Ser、Thr、Lys を加えることとし、尿中アミノ酸についても血中と同じ項目を測定する。 前年度の検討から、Lys、Ser、Thr の測定機器条件を定めたが、尿中アミノ酸分析項目のいくつかのアミノ酸において、旧来用いられていた AccqTag 法による測定値との間に、相関を認めなかったため、新たにタンデムマスによる検査法の正常値の設定等に取り組む。 また、尿中アシルカルニチンについては、指標をフリーカルニチン、トータルカルニチン、C3/C2 比など代表的なものに絞った上で、正常域が設定可能か検討する。</p> <p><b>【方法】</b> (1) ハイリスク尿検体による各アミノ酸の尿中濃度分布を把握 (2) 尿中アシルカルニチンについて、指標として有効なものを論文等から抽出 (3) ハイリスク尿検体によるアシルカルニチン関連指標の尿中分布を把握 (4) 現行の血中アミノ酸指標に Lys、Thr、Ser を加えた上で、(1)-(4) の検討を踏まえ、関連する帳票等の様式、システムの構築を検討</p> <p><b>【結果及び考察】</b> (1) については昨年度までの検討で、概ね 50%の回収率、シトルリンについては 10%以下の回収率となることが判明していた。その後、アシルカルニチンについて、測定条件等の検討を試みたが、マトリックス効果が大きく、安定した測定条件の設定は困難であった。暫定測定条件により、依頼検査使用済み検体を匿名化した上で、尿中アシルカルニチンの測定を試みたが、フリーカルニチン/トータルカルニチン比は 10%から 80%まで広範囲にバラついており、有用な臨床データとして供するのは難しいと考えられた。C3/C2 比については、カットオフの設定は可能と思われたが、血液検査の感度が十分良好であるため、尿検体によるアシルカルニチン測定の意義は低いことが想定された。</p>
<p><b>代謝異常症依頼検査システムの構築</b></p> <p>研究担当者： 野町祥介、吉永美和、藤倉かおり</p> <p>研究期間： 平成 20 年度から平成 23 年度</p>	<p><b>【目的】</b> 北海道内の医療機関の依頼に基づいて、ハイリスク児及び新生児マス・スクリーニング精査フォロー児を対象に、様々な代謝異常症の補助診断、除外診断、治療状況の把握のため有用性の高い特殊検査の情報を提供できるシステムを構築する。</p> <p><b>【方法】</b> (1) 新生児マス・スクリーニング精査フォロー児については、精査医療機関の依頼に従い、タンデムマス検査、尿中有機酸検査等により補助診断のための検査を行う他、精査医療機関が必要と認めた場合、治療状況の把握のための検査についても依頼により実施する。 (2) ハイリスク児については、臨床症状に基づいて担当医が依頼した項目について特殊検査を実施する。検査で陽性を認めた場合、コンサルタント医に検査結果等を照会した上で、治療のために必要な助言等をお願いする。</p>

**【結果及び考察】**

2011年度は2月27日までに736件の検査依頼があった。これらの内訳は、ハイリスク児の初回依頼が442件、新生児マス・スクリーニング精査フォローが109件、その他のフォローが125件であった。受付検体の種別件数は、濾紙血液検体が653件、尿検体が301件であった。

本検査を通じて何らかの疾患の疑いや病態を指摘したケースは12例あり、その内訳は、MELASが2例、ガラクトース血症Ⅰ型、抗生剤性低カルニチン血症、ムコ多糖症、メチルクロトニルグリシン尿症、成人発症Ⅱ型シトルリン血症、メチルグルタコン酸尿症、乳酸血症、ビタミン欠乏症、メチルマロン酸血症、アルギニノコハク酸尿症が各1例であった。

このうち、メチルクロトニルグリシン尿症例は、新生児マス・スクリーニングでC5-OH高値により精査とした例であり、尿中有機酸による疾患の絞込みと化学診断に高い有用性を示したものであった。

また、ムコ多糖症発見例は、同胞に同疾患の患者がいたことから、生後すぐに尿中GAGの測定依頼があり、GAG高値により発見された。従来、患者ではあっても、生後すぐでは、尿中GAGは高値とならないのではないかと考えられていたが、本検査により、発見可能な症例があることが示された。また超早期に治療開始が可能となった同病患者として、今後のフォローが重要な症例と考えられる。

**1歳6か月児を対象とした神経芽細胞腫スクリーニング事業の有用性の検討**

研究担当者：  
吉永美和、太田優

研究期間：  
平成18年度から当分の間

**【目的】**

札幌市の神経芽細胞腫スクリーニング事業は、6MSで発見される予後良好例の過剰診断・治療を低減し、2歳から4歳で発症する予後不良例を効果的に発見することを目的として、平成18年度から1歳6か月児を対象として実施している。本研究では、市内の神経芽細胞腫患者症例の確実な捕捉により、この目的が達成されているかどうか検証するとともに、18MS導入後の札幌市の正確な罹患率、死亡率の把握及びスクリーニングを実施していない地域との比較検討を行い、スクリーニングの有効性を検証する。

**【方法】**

札幌市における18MSのデータをまとめ、また、小児慢性特定疾患医療意見書を閲覧し、神経芽細胞腫に関する情報を収集した。

**【結果及び考察】**

これまでのスクリーニングの結果についてまとめた。(表)  
18MSの有効性を評価するために、小児慢性特定疾患医療意見書を調査した結果2011年度までの申請のうち18MSでの偽陰性例が1例確認された。この例はINS S病期4でN-my c増幅の進行例であった。  
(表)

期間	受検者数	精密検査数	患者数
2006年4月-2011年3月	51,273	25	13
2011年4月-2012年3月	11,013	3	0
全体	62,286	28	13

**クレチン症スクリーニングシステム精度評価のための研究**

研究担当者：  
藤倉かおり、田上泰子、  
山岸卓弥

**【目的】**

クレチン症の診断精度向上とより効果的なスクリーニングシステムの再構築

**【方法】**

クレチン症スクリーニング陽性例において、医療機関で行う精密検査の一環として採取した母児の採血ろ紙と尿を当所に送付する。当所では、ろ紙血中の甲状腺刺激ホルモン(TSH)、遊離サイロキシシン(FT4)、尿中の

<p>研究期間： 平成 21 年度から 22 年度</p>	<p>ヨード濃度、クレアチニン濃度を測定し、母児の甲状腺検査データとヨード測定データ、スクリーニング検査データ、精密検査データ、診断データを照合することで疫学的な検証を行う。</p> <p><b>【結果及び考察】</b> クレチン症スクリーニング陽性のため北大または N T T 病院を受診した症例のうち、ヨード測定のための採尿を行った児 5 1 名（クレチン症治療中の 3 5 名と一過性甲状腺機能低下症または一過性高 T S H 血症と診断された 1 6 名）および母親 3 3 名（児がクレチン症治療中の 2 4 名と一過性甲状腺機能低下症または一過性高 T S H 血症と診断された 9 名）について尿中ヨード濃度および甲状腺機能検査データを、昨年度の健常児での検討データと比較した。（添付資料のとおり。） ヨードが母児ともに極端に高かった 2 組は、いずれの児も一過性甲状腺機能低下症と診断されていた。このうち 1 例の母親が妊娠中に海藻類をよく摂取する傾向があった。ヨード異常高値の 2 組のデータを除くと、クレチン症と一過性甲状腺機能低下症のヨードに差は見られなかった。</p>
<p>先天性副腎過形成症スクリーニングの精度向上に関する研究</p> <p>研究担当者： 藤倉かおり、山岸卓弥、田上泰子</p> <p>研究期間： 平成 22 年度から 23 年度</p>	<p><b>【目的】</b> 先天性副腎過形成症（CAH）スクリーニングの偽陽性率を減少させ、より精度の高いスクリーニングシステムを構築することを目的とした確認検査法の検討を行う。</p> <p><b>【方法】</b> タンデム質量分析計を用いたろ紙血中 17-ヒドロキシprogステロン（17-OHP）、<math>\Delta</math>4-アンドロステンダイオン(4-AD)、コルチゾール(F)、11-デオキシコルチゾール(11-DOF)、および 21-デオキシコルチゾール(21-DOF)の測定について、昨年度までの条件検討をふまえ、CDC（アメリカ疾病予防センター）から送付されるキャリブレーション用血液ろ紙 9 点のうち 6 点を標準検体として、重水素ラベル化安定同位体による内部標準法により定量した。 スクリーニングの確認検査として従来の HPLC に代わってタンデム質量分析計によるステロイド測定を実施した。カットオフについては、陰性群、偽陽性群、真陽性群の群別の分布を比較した結果、また文献での海外でのカットオフとスクリーニング結果などを参考に、暫定的に下記のように設定した。 ータンデム質量分析計による確認検査 要再採血カットオフー ① 在胎週数 37 週以降のとき 17-OHP<math>\geq</math>4、または 17-OHP<math>\geq</math>3 かつ Ratio I <math>\geq</math>0.2、または 17-OHP<math>\geq</math>3 かつ Ratio II <math>\geq</math>0.1 ② 在胎週数 36 週以前のとき 17-OHP<math>\geq</math>6、または 17-OHP<math>\geq</math>5 かつ Ratio I <math>\geq</math>0.2、または 17-OHP<math>\geq</math>5 かつ Ratio II <math>\geq</math>0.1 (ただし、Ratio I = (17-OHP + 4-AD)/F、Ratio II = (17-OHP + 4-AD)x21-DOF/F とする。) <b>【結果】</b> 1) 定量下限 ブランクロ紙血を 6 回測定して求めた標準偏差から定量下限を算出した。17-OHP=0.3、4-AD=0.3、F=2.2、11-DOF=1.0、21-DOF=1.9 ng/ml(全血値)となった。 2) 測定値の分布 採血日齢 4~8 の初回検体の対象 5 項目の測定値を在胎週数別に比較した結果、17-OHP、4-AD および 11-DOF では、在胎週数が少ないほど高い傾向にあった。F と 21-DOF では在胎週数による分布の差はみられなかった。</p>

	<p>3) スクリーニング結果</p> <p>2011/4/1 から 2012/2/13 までのスクリーニング検査の結果、要再採血率は 0.29%となり前年度の 0.70%に比べて顕著に低下した。</p> <p>また、17-OHP の比較的低い患者については、本法による 21-DOF の測定結果から、迅速に精密検査を受診させることができた。</p> <p><b>【考察】</b></p> <p>定量下限の検討から、17-OHP と 4-AD については十分低い濃度まで測定できていたが、その他のステロイド、特に 21-DOF については不十分と思われた。今後、ろ紙血の抽出法を工夫するなど、21-DOF においても 17-OHP と同じくらいの定量下限が得られるようさらに測定条件の検討を行う必要がある。</p>
<p><b>分煙実施施設職員の受動喫煙状況の調査</b></p> <p>研究担当者： 花井潤師、吉永美和</p> <p>研究期間： 平成 22 年度から 23 年度</p>	<p><b>【目的】</b></p> <p>分煙を推進している本市の公共施設を対象として、健康増進法第 25 条に規定する受動喫煙防止対策の有効性について、就業する職員の受動喫煙状況を科学的に評価を行い、より効果的な分煙環境に改善していく。</p> <p><b>【方法】</b></p> <p>○調査期間:平成 24 年 1 月 19 日、10:00～16:00  ○対象施設:本市庁舎 12 階南側環境都市推進部(K 施設)職員(対照:衛生研究所(E 施設)職員)各 11 名  ○測定項目:職員の受動喫煙状況として、唾液中コチニン濃度を測定した。室内環境調査として、事務室内の浮遊粉じん濃度、一酸化炭素濃度、炭酸ガス濃度、揮発性有機化合物、ニコチン濃度等について試料採取及び分析を行なった。</p> <p><b>【結果】</b></p> <p>①施設間比較:唾液中コチニン濃度は、K 施設、E 施設での平均値には差が認められなかった。また、それぞれの施設において、10 時及び 16 時でのコチニン濃度の平均値に差は認められなかった。</p> <p>②対象者間比較:K 施設と E 施設の対象者ごとのコチニン濃度を比較すると、濃度範囲は平均で、K 施設で 0.34～3.39ng/mL、E 施設で 0.30～2.62ng/mL であった。個々の対象者において、採取時間での濃度の違いには一定の傾向が認められなかった。</p> <p>③執務環境比較:K 施設の対象者の執務位置と受動喫煙状況について検討したが、執務位置と受動喫煙状況には、明確な傾向は認められなかった。</p> <p><b>【考察】</b></p> <p>異なった執務環境において、非喫煙職員の唾液中コチニン濃度は、ある程度のばらつきがあるものの両施設には平均値での有意差はなく、今回測定されたコチニン濃度は、非喫煙者のバックグラウンドレベルに近いものと考えられた。また、執務場所の違いにより、やや高値を示す例も認められたが、対照となった E 施設においても、同程度を濃度を示す職員があったことなどから、受動喫煙の有無についてはより詳しい調査が必要であった。</p> <p>厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)(主任研究者:稲葉洋平 国立保健医療科学院)の研究費の補助を受けて実施した。</p>
<p><b>胆道閉鎖症スクリーニングの有用性の検討</b></p> <p>研究担当者： 花井潤師、林 康一、吉永美和</p> <p>研究期間：</p>	<p><b>【目的】</b></p> <p>札幌市の胆道閉鎖症スクリーニングは、2001 年度(平成 13 年度)から、生後 1 か月の乳児を対象に、便色調カードを用いて保護者が便の色調を判定することで実施している。</p> <p>本研究では、追跡調査の結果を元に、札幌市における本症の発生頻度、患者の治療成績、予後など調査し、今後実施する予定のスクリーニングの有効性を検証のための基礎データを収集する。</p>

<p>平成 22 年度から当分の間</p>	<p><b>【方法】</b> スクリーニングの有効性を疫学的に検討するため、以下の基礎データを収集する。 1) 便色調番号の回答数を集計し、精査例の特徴を調べる。 2) 追跡調査結果を元に、札幌市で発見された患児の予後、肝移植、合併症などを調査する。 3) 平成17年度以降の追跡調査結果を元に、胆道閉鎖症患児のスクリーニング履歴、手術日時、肝移植術施行者数などの調査する。</p> <p><b>【結果】</b> ※札幌市の追跡調査にて、小慢の医療意見書の申請患者の調査を行い、新たに2名の新規登録患者(1名は22年度陰性後発病、1名はスクリーニング前に発見)を確認した。 ※北海道大学病院小児外科との共同研究の予定であったが、検討の日程調整がつかず、研究に着手できなかった。</p>
<p><b>重症複合免疫不全症の新生児スクリーニングのための濾紙血中 CD3 測定法に関する研究</b></p> <p>研究担当者： 野町祥介、吉永美和</p> <p>研究期間： 平成 23 年度から 2 年間</p>	<p><b>【目的】</b> T 細胞の分化障害により細胞性・液性免疫能の低下を呈する重症複合免疫不全症 (Severe combined Immunodeficiency ; SCID) は、乳児期に日和見感染症や生ワクチンによる全身感染症を含む様々な重症感染症を繰り返す致死的な先天性免疫不全症である。しかし、早期診断により、ガンマグロブリンの定期補充、乳児期早期の造血幹細胞移植など有効な治療が実施可能である。 SCID のスクリーニングの指標としては、定量 PCR を用いた TREC<sub>s</sub> 量の測定について検討してきたが、この方法の場合、ランニングコストが高価であることに加え、検査手技が煩雑で、マス・スクリーニング検査への応用には限界がある。 そこで、本研究は、CD3 測定法について、定量 PCR 法による TREC<sub>s</sub> 測定法との比較を踏まえて、新生児マス・スクリーニングへ応用をするために検査精度等を検討することを目的とする。</p> <p><b>【方法】</b> 新生児マス・スクリーニング使用済み検体と、北大で患者から採取された濾紙血液検体を用いて、以下の検討を行う。 (1) 測定感度 ELISA 法により十分な CD3 測定の感度が得られるか検討する。 (2) 測定精度 正常コントロールと患者で識別が可能か検討する (3) TREC<sub>s</sub> 測定値と CD3 測定値の相関の検討 TREC<sub>s</sub> 測定値と CD3 測定値に相関が認められるか検討を行う。</p> <p><b>【結果及び考察】</b> 本研究は札幌 IDL を主たる研究機関とする共同研究であるので、本年度は研究を実施するための環境整備を行なった。すなわち、上記 2 機関に加え北大病院が参加して推進する本研究の実施について、方針を決定し、各機関における倫理審査を行なった。現在、関連するすべての倫理審査委員会の答申に基づき、関連するインフォームド・コンセント取得の様式、検体匿名化の方法についての検討を踏まえた最終的な研究計画書 (倫理審査委員会用参考様式による) を作成している。</p>