

(2) 母子スクリーニング検査係

調査研究名	研究の概要
<p>タンデムマスにおける血中多項目アミノ酸、アシルカルニチン、有機酸の一斉分析法の検討</p> <p>研究担当者：手塚美智子 齋藤翔太</p> <p>研究期間：平成 25～27 年度</p>	<p>【目的】 現在札幌市で実施しているタンデムマス・スクリーニングは、ろ紙血中の 13 種類のアミノ酸と 22 種類のアシルカルニチンを測定することで 20 種類以上の疾患のスクリーニングが可能である。しかし、抗生剤を使用している場合や、メープルシロップ尿症の指標であるロイシンが高値となった場合には、異性体の影響を考慮して再採血や再検査が必要になる（課題①）。また、疾患の鑑別のために、別途尿検体を採取してタンデムマス・スクリーニングとは別の物質を測定する再検査が必要になる場合もある（課題②）。そこで、本研究では新生児マス・スクリーニングの初回検体を用いて（新たな検体を取り直すことなく）確認検査を可能にするため、現在測定の対象となっていない物質をタンデム質量分析計で一斉分析する新たな方法について検討する。</p> <p>【方法】 課題①の異性体と、課題②の疾患の鑑別に有用な化合物について、分離・定量が可能な分析法を構築する。また、新生児マス・スクリーニング検体及びマス・スクリーニング関連疾患依頼検査の患者検体中の濃度を測定し、本法が異性体の分離定量や疾患の迅速な鑑別に有効であるかどうか検討する。</p> <p>【備考】 測定対象化合物の標準品を入手し、現在分析条件の検討中である。また、ろ紙血検体の研究使用が、倫理審査委員会で承認された。</p>
<p>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</p> <p>研究担当者：藤倉かおり 田上泰子 山岸卓弥</p> <p>研究期間：平成 24～26 年度</p>	<p>【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</p> <p>【方法】 クレチン症スクリーニング陽性例母児の精査時尿中ヨードデータ及びろ紙血甲状腺機能検査データと、精査担当医への調査票により得られる診断結果を照合することで、精査時の尿中ヨード測定の有用性について検討する。</p> <p>【結果と考察】 23 年度までにクレチン症スクリーニングで要精密検査となり母児の尿中ヨード測定を行った症例のうち、確定診断されていない 37 例について精査担当医への追跡調査により診断名を得た。既に確定診断済みの症例を含め計 56 名の児と、42 名の母の尿中ヨード濃度・甲状腺機能検査データについて診断分類別に集計し、22 年度調査研究で得られた健常児におけるデータと比較した。 児ヨードは、健常児群に対してクレチン症群、一過性群いずれも有意に高値であったが、クレチン症群と一過性群の間に有意差は認められなかった。母ヨードは、いずれの群間においても有意差は無かった。 クレチン症スクリーニング陽性例についてはまだ最終診断に至っていない例が多いため、精密検査時におけるヨード濃度測定の有用性を今回のデータから判断することは出来なかった。</p>
<p>ムコ多糖症の新生児マス・スクリーニングに関するパイロットスタディ</p> <p>研究担当者：太田 優 齋藤翔太 花井潤師</p>	<p>【目的と背景】 リゾゾーム病の一種であるムコ多糖症について、乾燥血液ろ紙中グリコサミノグリカンのうち、デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸由来の 2 糖類を LC/MS/MS 法により同時分析できることが明らかとなり、この手法を新生児スクリーニングに応用できるか否かを検討するために、米国デュポン小児病院戸松先生が日本国内の新生児 20 万人を対象に複数機関による大規模パイロットスタディを実施することとなった。札幌市も分析法の開発に携わってきた経緯があり、今回の研究に参加するにあたっ</p>

<p>研究期間：平成 25～28 年度</p>	<p>て、札幌市のパイロットスタディとして実施することとした。</p> <p>【方法】 新生児マス・スクリーニングの検体を用いて、共同研究者の米国デュポン小児病院、セントルイス大学でろ紙血中 2 糖類濃度を LC/MS//MS により測定する。1 次検査で陽性の場合には米国デュポン小児病院にて酵素活性測定を行い、これでも陽性だった場合には精査対象とし、代謝異常症専門の小児科医のいる精査医療機関を受診するよう勧奨する。対象は、札幌市内の医療機関で出生した児のうち、この研究内容について、書面による同意が得られた者とする。</p> <p>【結果及び考察】 本研究に関する局内の方針をまとめ、新たな研究課題として倫理審査委員会で承認された。</p>
<p>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</p> <p>研究担当者：斎藤翔太 太田 優</p> <p>研究期間：平成 18～27 年度</p>	<p>【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（札幌市を除く北海道全域）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。</p> <p>【方法】 札幌市における 18MS の検査データをまとめると共に、2012 年度の小児慢性特定疾患医療意見書を閲覧し、神経芽細胞腫の患者情報を収集した。</p> <p>【結果及び考察】 18MS 開始後 8 年目となり、これまでのスクリーニングの結果についてまとめた。</p> <p>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、2012 年度までの申請において 4 名の新規申請者が確認された。18MS により要精密検査となり、神経芽細胞腫が発見された例が 1 例と、18MS では正常であったが後に発病した例が 1 例であった。これら 2 例はそれぞれ INSS 病期 3 と 4 の進行例であった。残りの 2 例については両例ともに 18 か月到達前の発病であった。</p>
<p>胆道閉鎖症スクリーニングの有用性の検討のための基礎データの収集</p> <p>研究担当者：手塚美智子 花井潤師</p> <p>研究期間：平成 24～26 年度</p>	<p>【目的】 胆道閉鎖症スクリーニングと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、うち胆道閉鎖症スクリーニングにおける発見率などを調査し、胆道閉鎖症スクリーニングの有効性を検証するための基礎データを収集する。</p> <p>【方法】 胆道閉鎖症スクリーニングの有効性を疫学的に検証するため、以下のデータを収集する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 胆道閉鎖症スクリーニングで要精密検査となった児の診断結果。 追跡調査結果で得られる、札幌市で発見された胆道閉鎖症患者のスクリーニング履歴、手術日齢、治療予後など。 平成 24 年度以降の新版便色カードを用いた胆道閉鎖症スクリーニングの、便色調番号の回答傾向や精査率、患者の発見率など。 <p>【結果と考察】 平成 25 年度の胆道閉鎖症スクリーニングでは、5 名を要精密検査と判定したが、すべての児については胆道閉鎖症は否定された。また、小児慢性特定疾患医療意見書による追跡調査の結果、平成 24 年度の新規登録患者数は 1 名であった。この 1 名は新版便色カードを使用して日齢 31 でスクリーニングを受検していたが、陰性であった。</p>

	<p>さらに、平成 24 年 4 月から平成 25 年 6 月における胆道閉鎖症スクリーニングの結果から、新旧カード別便色回答状況の変化について調査した。新版便色カードを使用した受検者では、陽性回答者数が増加した。</p>
<p>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</p> <p>研究担当者：花井潤師 山岸卓弥</p> <p>研究期間：平成 23～24 年度</p>	<p>【目的】</p> <p>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。SCID のスクリーニングの指標としては、定量 PCR を用いた TREC_s 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。本研究では、CD3 測定法について、定量 PCR 法による TREC_s 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>なお、本研究は札幌イムノダイアグノスティック・ラボラトリー (札幌 IDL) を主たる研究機関とする共同研究である。</p> <p>【方法】</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。(札幌 IDL) 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(札幌 IDL) 3. 「TREC_s 測定値と CD3 測定値の相関の検討：TREC_s 測定値と CD3 測定値に相関が認められるか検討を行う。(当所) <p>【結果】</p> <p>本研究では、札幌 IDL が作成する ELISA キットによる測定した CD3 と当所が実施する TREC_s 定量の値を突合する予定だった。そこで、札幌 IDL において、ELISA 法による CD3 測定キットを作成し、新生児マススクリーニング検体を用いるのに必要な測定系の高感度化を目指したが、十分な測定感度のキットを作成できなかった。このため、新生児マススクリーニング検体の CD3 測定ができず、当所での TREC_s 測定の研究内容には至らなかった。</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 24～25 年度</p>	<p>【目的】</p> <p>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>【方法】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. カットオフ値の検討 北海道大学病院の自主臨床研究「質量分析計による 21-水酸化酵素欠損症診断の有用性の検討」に共同研究者として参加し、旭川、新潟など全国 5 か所の医療機関を受診する患者の新生児マス・スクリーニング検査済みろ紙血を収集した。ろ紙血に含まれる 17-OHP、Cortisol、4-AD、21-DOF、11-DOF 濃度をタンデム質量分析計で測定し、本市 CAH スクリーニングのデータと比較することで、見逃しが生じずかつ再採血率が極力低くなるようなカットオフ値を設定した。 2. 新たな指標の検討 今年度は実施することができなかった。 <p>【結果と考察】</p> <p>北海道大学病院の自主臨床研修により札幌市外 16 名の患者検体が得られ、本市 CAH スクリーニングで発見された患者 6 名と合わせ、計 22 名の患者検体を対象とした。2011-2012 年度本市 CAH スクリーニングにおいて</p>

使用したカットオフ値によれば、今回の 22 名の患者のうち 1 名は、このカットオフでは見逃しとなる可能性があった。そこで、新たなカットオフ値として 11-DOF/17-OHP 比を検討したところ、患者群は本市 CAH スクリーニング正常群に比べ有意に低値となっており、CAH スクリーニングに有用である可能性が示唆された。また、17-OHP、21-DOF、RatioI の患者群測定値は、正常群と比較し、著大な高値を示した。これらの結果をふまえ、直接精査及び要再採血の新たなカットオフ値を設定した。新しいカットオフ値によれば、従来のカットオフ値で正常範囲にある患者を含めた全ての患者を陽性として判定できた。新しいカットオフ値を、2013 年度より本市 CAH スクリーニングに導入した。