

1 保健科学課

(1) 他誌投稿論文抄録

◇ 食品由来感染症の病原体解析の手法及び病原体情報の共有に関する研究

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）食品由来感染症の病原体解析の手法及び病原体情報の共有に関する研究令和3年度 総括・研究分担報告書、24-40、2022

岩渕香織^{*1}、森本 洋^{*2}、小川恵子^{*2}、三津橋和也^{*2}、竹脇優太郎^{*2}、石黒真琴、尾島拓也、山上剛志^{*3}、高橋洋平^{*3}、橋本恭奈^{*3}、今野貴之^{*4}、瀬戸順次^{*5}、三瓶美香^{*5}、矢崎知子^{*6}、山谷聡子^{*6}、山田香織^{*7}、賀澤 優^{*8}、細谷美佳子^{*9}、須藤拓大^{*10}、光井太平^{*1}

腸管出血性大腸菌（EHEC）の分子疫学解析手法として、パルスフィールド電気泳動法（PFGE）、IS-printing system 法（IS-PS）、反復配列多型解析法（Multilocus variable-number tandem repeat analysis 法：MLVA）が実施されているが、結果を比較するためには、精度の高い検査を実施する必要がある。本研究では、ブロック内においてこれらの3法について精度管理を実施し、結果の還元を通じて各施設の信頼性を確保することとした。ブロック内の解析では、数値で判別できる MLVA 及び IS-PS は比較しやすいが、PFGE について各施設の画像を比較するのは難しく、経験や技術が必要であると考えられた。また、ブロック内の本研究担当者間における情報共有と、担当者間及び研究代表者との連携を深めるため研修会を開催した。MLVA データの解析フリーソフト「MLVA-mate」に係る講演1題と、食品由来感染症として報告数の多いカンピロバクター ジェジュニに係る演題1題について、新型コロナウイルス感染症に配慮しオンラインにより開催した。データ解析法や他の食品由来感染症の検査法について情報を得る機会となった。

^{*1}岩手県環境保健研究センター、^{*2}北海道立衛生研究所、^{*3}青森県環境保健センター、^{*4}秋田県健康環境センター、^{*5}山形県衛生研究所、^{*6}宮城県保健環境センター、^{*7}仙台市衛生研究所、^{*8}福島県衛生研究所、^{*9}新潟県保健環境科学研究所、^{*10}新潟市衛生環境研究所

◇ Guideline for Newborn Screening of Congenital Hypothyroidism (2021 Revision)

Clin. Pediatr. Endocrinol., 32, 26-51, 2023

Keisuke Nagasaki^{*1}, Kanshi Minamitani^{*2}, Akie Nakamura^{*3}, Hironori Kobayashi^{*4}, Chikahiko Numakura^{*5}, Masatsune Itoh^{*6}, Yuichi Mushimoto^{*7}, Kaori Fujikura, Masaru Fukushima^{*8}, Toshihiro Tajima^{*9}

Purpose of developing the guidelines: Newborn screening (NBS) for congenital hypothyroidism (CH) was started in 1979 in Japan, and early diagnosis and treatment improved the intelligence prognosis of CH patients. The incidence of CH was once about one in 5,000-8,000 births, but has been increased with diagnosis of subclinical CH. The disease requires continuous treatment and specialized medical facilities should conduct differential diagnosis and treatment in patients who are positive by NBS to avoid unnecessary treatment. The Guidelines for Mass Screening of Congenital Hypothyroidism (1998 version) were developed by the Mass Screening Committee of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology in 1998. Subsequently, the guidelines were revised in 2014. Here, we have added minor revisions to the 2014 version to include the most recent findings.

^{*1} Division of Pediatrics, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences;

^{*2} Department of Pediatrics, Teikyo University Chiba Medical Center; ^{*3} Department of Pediatrics, Hokkaido University School of Medicine;

^{*4} Laboratories Division, Shimane University Hospital; ^{*5} Department of Pediatrics, Yamagata University School of Medicine; ^{*6} Department of Pediatrics, Kanazawa Medical University;

^{*7} Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University; ^{*8} Sapporo Immuno Diagnostic Laboratory (IDL);

^{*9} Department of Pediatrics, Jichi Medical University Tochigi Children's Medical Center

◇ Galactose mutarotase (GALM) 欠損症の姉弟例

日本マスキリーニング学会誌 第32巻(1号)、47-52、2022

田中藤樹^{*1}、吉永美和、石川貴雄、和田光祐、野町祥介、細海伸仁、長尾雅悦^{*1}

新生児マスキリーニングにおける血中ガラクト

トース高値はスクリーニング対象疾患である遺伝性ガラクトース血症Ⅰ～Ⅲ型に加え、二次性に血中ガラクトース高値を呈するシトリン欠損症などの胆汁うっ滞性肝疾患や門脈-体循環シャントなどが原因となる。2018年に新規疾患として遺伝性ガラクトース血症Ⅳ型：Galactose mutarotase (GALM) 欠損症が発見された。そこで、これまで診断不明の血中ガラクトース高値の姉弟例に対して遺伝学的検査を行い、GALM 欠損症と診断した。GALM 欠損症は長期予後など不明な点が多いが、1/80,000人と遺伝性ガラクトース血症の中で最も高頻度である可能性が示唆されており、遷延する血中ガラクトース高値は白内障をきたすリスクがあるため、今後新生児マススクリーニングで血中ガラクトース高値を呈する例では GALM 欠損症を鑑別に含める必要がある。

*1 国立病院機構北海道医療センター小児科/小児遺伝代謝センター、臨床研究部遺伝子解析研究室

(2) 学会発表講演要旨

◇ 新生児マススクリーニング陰性で、幼児期に診断された非古典型 21 水酸化酵素欠損症の女児例

第 55 回 日本小児内分泌学会

2022 年 11 月 神奈川県

高橋楓奈^{*1}、足立周平^{*2}、安藤悠開^{*1}、下村遼太郎^{*1}、星野恵美子^{*1}、櫻井のどか^{*1}、平川賢史^{*1}、森 俊彦^{*1}、山岸卓弥、藤倉かおり、臼井 健^{*3}、長谷川奉延^{*4}

非古典型 21 水酸化酵素欠損症 (21OHD) は新生児期には無症状で、乳児期以降に男性化徴候などの症状を呈する。症例は 5 歳女児。3 歳から高身長と骨年齢促進、多毛、陰核肥大を認め、ACTH 負荷試験での 17OHP・21DOF 値高値、11DOF/17OHP 比低値、さらに遺伝子検査で *CYP21A2* 遺伝子領域に p. P31L/p. I173N の既知の複合ヘテロ接合性変異を認めたことから、経過と併せて非古典型 21OHD と診断した。

21OHD の CYP21 水酸化酵素残存活性は遺伝子変異により規定され、p. P31L は軽症、p. I173N は重症(それぞれ残存活性 20-60%、0-2%)と報告されている。本症例は臨床的には非古典型だが、ACTH 負荷試験では 17-OHP 高値と古典型様で、遺伝子異常の組み合わせにより多彩な臨床経過・検査所見を呈すると考える。また本症例は新生児マススクリーニング陰

性であったが、同疾患を初療から鑑別することで、早期診断・介入が可能であった。

*1 NTT 東日本札幌病院小児科、*2 札幌医科大学医学部小児科学講座、*3 静岡県立総合病院リサーチサポートセンター、*4 慶應義塾大学医学部小児科学教室

◇ ホモシチン尿症 1 型のスクリーニング指標の見直し

第 49 回 日本マススクリーニング学会

2022 年 8 月 大阪府

長尾雅悦^{*1}、田中藤樹^{*1}、石川貴雄、吉永美和、和田光祐、野町祥介、三上 篤、山口 亮

【はじめに】本邦でのホモシチン尿症 (HCU) 1 型の新生児マススクリーニング (NBS) は 1977 年から開始され、頻度は約 80 万～100 万人に 1 人と極めて稀な疾患である。2021 年に指定難病となり生涯に渡る治療継続が可能となったが、早期発見治療が最も予後に影響する。本症のスクリーニングはメチオニン (Met) 上昇を指標とし、1.0-1.2 mg/dl (67-80 pmol/L) をスクリーニングのカットオフ値としている (施設ごとに若干違いあり)。しかし Met 単独では感度が低く、生後 5 日未満や母乳栄養児での見逃し例が多いと報告されている。そこで Met とフェニルアラニン (Phe) の比および総ホモシチン (tHcy) 測定追加による HCU スクリーニング法を検討した。

【方法】札幌市における 2016～2020 年度の NBS 対象疾患ごとの再採血率のデーターを解析した。また NBS にて Met 高値による精査例のアミノグラム (タンデムマス) とその診断結果を検討した。正常新生児集団の Met、Met/Phe、tHcy の測定値分布から HCU に至適なカットオフ値を推定した。

【結果】札幌市の NBS では Met のカットオフ値を 50 μmol/L とし、5 年間 (75,523 検体) の再採血率は 13、精査数 5、患者 0 であった。国内他施設より低いカットオフ値であるが、再採血率、精査率とも適当な範囲であった。NBS の Met 上昇では MAT 欠損症、シトリン欠損症、新生児肝炎等の肝機能異常が鑑別疾患となり、タンデムマスでのアミノグラムを比較した。MAT 欠損症では Met 単独の高値 (+5SD 以上) であり、Met/Phe 比 (国外のカットオフ値 : 0.7) も 2～3 以上となった。一方、シトリン欠損症や新生児肝炎では Met/Phe 比が 1 前後を示した。タンデムマスによる tHcy を対照新生児 200 検体で測定したところ、平均 3.43 μmol/L、SD : 0.9、range : 1.81～7.06 となった。今後、2 次検査

(2nd-tier screening) に tHcy を測定する際は、暫定のカットオフ値を $9.0 \mu\text{mol/L}$ (+6SD 以上) と考えている。

【考察】Phe は Hcu 代謝の影響を受けない。栄養状態により低アミノ酸あるいは高アミノ酸の状態であっても Phe で補正して Met 上昇を評価できる。対照新生児集団のデータによる Met/Phe のカットオフ値は検討中であるが、Met 上昇を示す疾患の鑑別にも有用であり、1 次検査での Met のカットオフ値を $40 \mu\text{mol/L}$ まで低下させても 2 次検査対象を絞ることができる。tHcy 測定はコストと労力の問題があるが、2 次検査として効率的に実施するプログラムとすれば HCU 見逃し例の解消に繋がると期待される。また再メチル化障害による HCU2 型と 3 型のスクリーニングにも応用して全病型の早期診断が可能となる。

*1 国立病院機構北海道医療センター小児科/小児遺伝代謝センター