

V 發表業績一覽

1. 他誌投稿論文抄録

タンデムマス・スクリーニングにおける精度管理検体の作製 -第2報-

厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備」と質的向上に関する研究 平成22年度総括・分担研究報告書 115-118, 2010

渡辺倫子*1、鈴木恵美子*1、野町祥介、林三起子*2、山本俊夫*3、一条敦子*3、石毛信之*4、木下洋子*5、山上祐次*5、小田切正昭*6、稲田佳美*7、稲岡一考*8、酒本和也*9、重松陽介*10、小林弘典*11、田崎隆二*12、青木久美子*13、松井 陽*14、原田正平*14

タンデムマス・スクリーニング精度管理用にアシルカルニチン14種類 C0、C2、C3、C4、C5、C5DC、C5OH、C6、C8、C10、C12、C14、C16、C18 およびアミノ酸10種類 Val、Leulle、Met、Phe、Arg、Cit、Tyr、Ser、Thr を添加した検体を作製した。検体濃度は無添加、低濃度、中濃度、高濃度とし、全国14施設で2010年7月と9月に測定した結果、全施設測定値平均に差はなかった。しかし一部測定平均値から50%ずれる施設があり、施設間のばらつきを少なくすることが必要である。

*1 日本公衆衛生協会、*2 北海道薬剤師会公衆衛生検査センター、*3 宮城県公衆衛生協会、*4 東京都予防医学協会、*5 神奈川県予防医学協会、*6 さいたま市健康科学研究センター、*7 ちば県民保健予防財団、*8 大阪府立母子保健総合医療センター、*9 大阪市環境保健協会、*10 福井大学、*11 島根大学、*12 化学及血清療法研究所、*13 久留米大学、*14 国立成育医療研究センター

札幌市における5年4か月のタンデムマスによるマス・スクリーニング・パイロットスタディ結果とこれをふまえた事業化について

厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備」と質的向上に関する研究 平成22年度総括・分担研究報告書 58-60, 2010

野町祥介、雨瀧由佳、吉永美和、花井潤師、高橋広夫、三觜 雄、窪田 満*1、長尾雅悦*2

札幌市では、2005年4月から希望者を対象としたタンデムマスによる新生児マス・スクリーニングを研究的に開始した。2010年7月までの5年4か月間で、保護者の希望に基づいて86,005名を対象にタンデムマスによ

る多項目検査を実施した。その結果、要再採血242例(0.28%)、要精査21例であり、要精査21例中12例が患者と診断された。一方で、見逃し例としてプロピオン酸血症1例が確認された。見出された12例のうち、11例は十分な治療効果が得られ良好に経過していることと、検査の感度及び精度がある程度良好なことが確認できたことから、札幌市は2010年8月よりタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングを母子保健事業として開始した。

*1 手稲溪仁会病院小児科 *2 NHO 北海道医療センター小児科

タンデムマスによる新生児スクリーニングの全国展開-採血から検査、診断、治療システムの基盤整備に何が必要か-

日本マス・スクリーニング学会誌 20, 243-249, 2010

窪田 満*1、野町祥介、得永布由子*2、重松陽介*3、山口清次*4

新生児マス・スクリーニングが全国実施されてから30年以上が経過した。以来少子化の進行、財政状況の変化、国から自治体への一般財源化、技術革新、倫理的問題のクローズアップなど状況は変化している。特に少子化は、経費の面ではスケールメリットの低下をもたらし、またタンデムマスによる新生児マス・スクリーニングなどの新技術の開発は対象疾患拡大あるいは見直しを提起している。タンデムマスによる新生児マス・スクリーニングが世界的に普及し、古典的な「ガスリーテスト」にとってかわろうとしている現在、わが国の新生児マス・スクリーニングを効率的な体制に建て直す好機ととらえることもでき、タンデムマスによる新生児マス・スクリーニングの全国展開に向けて多角的に検討する。

*1 手稲溪仁会病院小児科、*2 北海道大学病院周産母子センター、*3 福井大学医学部健康科学、*4 島根大学小児科

タンデム検査で偽陽性を生じる抗生剤使用の問題点とその対応について

日本マス・スクリーニング学会誌 20, 213-216, 2010

雨瀧由佳、野町祥介、花井潤師、福士 勝、矢野公一、窪田 満*1、長尾雅悦*2、長 和俊*3

札幌市におけるタンデム質量分析計による新生児スクリーニングにおいて、2005年から2008年までの4年間で受検者の0.06%が、ピボキシル基を有する抗生剤を使用したことによるC5アシルカルニチン(C5)偽陽性例であった。これは、C5再採血例の約90%にあたることから、不必要な再採血を減らすため、2009年2月、スクリーニング広報誌である「マス・スクリーニングニュース」に、新生児への抗生剤使用についての注意喚起文を掲載し、産科医療機関に配布した。その結果、ピボキシル系抗生剤を使用したことによるC5偽陽性例は、受検者の0.01%にまで減少した。

*1 手稲溪仁会病院小児科、*2 国立病院機構西札幌病院小児科、*3 北海道大学病院周産母子センター

Novel intronic CYP21A2 mutation in a Japanese patient with classic salt-wasting steroid 21-hydroxylase deficiency

Metabolism Clinical and Experimental 59, 1628-1632, 2010

Noriyuki Katsumata*1, Takashi Shinagawa*1, Reiko Horikawa*2, Kaori Fujikura

Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency (21-OHD) is an autosomal recessive disorder caused by the defective CYP21A2 gene that leads to various degrees of impaired secretion of both cortisol and aldosterone. In the present study, we analyzed the CYP21A2 gene in a Japanese male patient with 21-OHD and functionally characterized the mutant CYP21A2 gene.

The patient presented with hypoglycemia and a salt-losing crisis during the neonatal period, and was diagnosed as having the salt-wasting form of 21-OHD based on the clinical and laboratory findings. Analysis of the CYP21A2 gene revealed that the patient is homozygous for a novel C to A conversion at -9 position of intron 9 (IVS9-9CNA) and that his parents are heterozygous for the IVS9-9CNA mutation. Transient expression of the IVS9-9CNA mutant CYP21A2 gene in COS-1 cells demonstrated that the mutation creates an aberrant splice acceptor site at -7 position of intron 9 and totally inactivates the authentic splice acceptor site of intron 9, which results in complete deficiency of 21-hydroxylase activity and loss of immunoreactive 21-hydroxylase protein. Clinical presentations of the patient as the severe salt-wasting form of 21-OHD are in good agreement with these results of the expression study. In conclusion, the patient is a homozygote for the novel intronic IVS9-9CNA mutation, which affects messenger RNA splicing and totally inactivates 21-hydroxylase to give rise to clinically manifest classic salt-wasting 21-OHD.

*1 Department of Molecular Endocrinology, National Research Institute for Child Health and Development
*2 Division of Endocrinology and Metabolism, National Center for Child Health and Development

札幌市における18か月児の神経芽細胞腫マスキング

日本マス・スクリーニング学会誌 20, 17-20, 2010

花井潤師、太田 優、田上泰子、阿部敦子、福士勝、矢野公一、藤田晃三*1、西 基*2、長 祐子*3、飯塚 進*4

札幌市では、生後6か月の神経芽細胞腫マスキングの休止後、2006年4月から、それまで2回目のスクリーニングとして行ってきた検査の対象を生後1歳2か月から生後1歳6か月に変更し、スクリーニングを実施した。2008年12月末までの2年9か月間に、26,687人がスクリーニングを受検し、神経芽細胞腫の患者を9人発見した。発見例9例中6例は初回手術時、原発腫瘍の生検や部分切除にとどまるなど、生後1歳2か月のスクリーニングの発見症例に比べ、病期の進行した症例が多い傾向が認められた。患者は治療後、2歳6か月から4歳5か月の時点で5例が担がん状態であったが、過剰治療を軽減し、進行例を早期に治療に結びつけるスクリーニングが対象とすべき患者を見出していると考えられ、生後1歳6か月は適切なスクリーニングの時期であることが示唆された。

*1 前札幌市保健福祉局医務監、*2 北海道医療大学生命基礎科学講座、*3 北海道大学病院小児科、*4 天使病院小児科

受動喫煙防止啓発DVDの視聴効果に関するアンケート調査について

北海道小児保健研究会平成22年度総会, 2010

太田 優、花井 潤師、福士 勝、矢野 公一

(財)日本公衆衛生協会の補助事業である地域保健総合推進事業の分担研究として「自治体レベルにおける妊婦および乳幼児の効果的なたばこ対策に関する研究」を行い、受動喫煙防止啓発DVDを作成し、その視聴効果について検証した。検証の結果、DVD視聴により禁煙に対する意欲が高まり、また効果的に受動喫煙の健康への影響に関する知識が得られることが分かった。

血中フリーカルニチン・アシルカルニチンの採血日齢との関連性について

日本マス・スクリーニング学会誌 20, 21-26, 2010

野町祥介、雨瀧由佳、花井潤師、福士 勝、矢野公一

タンデム質量分析計による新生児スクリーニングにおいて指標として用いられるアシルカルニチン類の一部は、採血時日齢によって血中濃度が大きく変化する。そのため、検査結果の判定に資する一定のデータを蓄積することが望ましい。

私たちは、札幌市の新生児スクリーニングで2回以上採血を行った児を対象として、採血日齢群別に測定統計値を比較することで、新生児期とそれに続く乳児期のアシルカルニチン類の血中濃度の推移を評価した。

その結果、acetylcarnitine、propionylcarnitine、長鎖アシルカルニチン類は日齢20付近まで減少する傾向があり、C5OHアシルカルニチン、フリーカルニチンは日齢とともに増加する傾向があった。これらの傾向の把握は、精度の高い検査の実施に貢献するものだと考えられる。

北海道・東北・新潟ブロックにおけるパルスフィールドゲル電気泳動システムの精度管理方法の検討

厚生科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）「食品由来感染症調査における分子疫学手法に関する研究」、平成21年度分担研究報告書、25-29、2010

清水俊一*1、山口敬治*1、森本 洋*1、池田徹*1、和栗 敦*2、八柳 潤*3、岩渕香織*4、沖村容子*5、高橋恵美*5、金子紀子*6、菅野奈美*7、細谷美佳子*8、廣地 敬、勝見正道*9

パルスフィールドゲル電気泳動（PFGE）によるパルスネットの構築のためには、各検査施設における精度管理が重要であり、北海道・東北・新潟ブロックでは平成18年から20年度に行われた「広域における食品由来感染症を迅速に探知するために必要な情報に関する研究」の中で、共通の生菌を送付して行う精度管理以外の方法としてプラグ送付による精度管理方法について検討を行った。今回、BraenderupH9812株でプラグを作成し1地研に送付して、制限酵素処理、PFGEを行い、泳動像を解析する方法を試みた。その結果、送付によるプラグの破損等は認められず、ブロック内10地研のうち8地研がクラスター分析（類似係数：Dice、デンドログラムタイプ：UPGMA、トレランス設定：1.0%）で99%以上の相同性を得ることができた。しかし、残り2

地研のうち1地研は310.1Kbpのバンド2本に別れ、他の1地研は、452.7Kbpのバンドがずれていた。この2施設については、保存株の変異が考えられた。プラグのやり取りによりPFGEの精度管理を行う方法は、輸送コストの軽減と、生菌を送る場合のリスクをなくすだけでなく、プラグ作成段階と制限酵素処理以降の精度管理とそれぞれ確認できる利点があることが明らかとなった。

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

中国からのH1型麻疹ウイルス輸入症例ー札幌市

病原微生物検出情報、31(7)、203、2010

菊地正幸、村椿絵美、扇谷陽子、伊藤はるみ、高橋広夫、三觜 雄、長野秀樹*1、駒込理佳*1、三好正浩*1、岡野素彦*1

2010年5月、札幌市内の医療機関で麻疹と診断された患者からH1型麻疹ウイルスを検出したので報告する。

患者は中国籍の女性（20代、北京在住）で、5月1日に観光目的で来札し、知人宅に滞在していた。5月6日朝から頭痛、夕方に発熱を呈し、7日に咳、8日に発疹が出現した。さらに10日には、コプリック斑、結膜充血および鼻汁が認められ、市内の医療機関において臨床症状より麻疹と診断された。なお、患者のワクチン接種歴は不明であった。

5月13日に採取された患者の咽頭ぬぐい液、末梢血単核球および尿を用いてRT-nested PCR法による麻疹ウイルス遺伝子の検出を試みた。その結果、全ての検体で麻疹ウイルスのHおよびN遺伝子が増幅された。増幅されたN遺伝子の部分塩基配列はすべて一致し、系統樹解析によりH1型麻疹ウイルスと同定された。GenBankに登録されている株との相同性検索では、N遺伝子472塩基について、上海で分離されたMVi/Shanghai.PRC/22.06/11(DQ902857)と100%の相同性を示した。また、リファレンスセンターである北海道立衛生研究所にて実施しているウイルス分離では末梢血単核球と尿から麻疹ウイルスが分離されており、抗体検査では麻疹IgM>14.03と強陽性を示した。

今回の患者は海外からの輸入症例と考えられた。届出後、患者の行動調査を実施したうえで、感染機会があったと推定される対象者への注意喚起・健康状況確認を行った結果、6月18日現在、本症例からの二次感染例は確認されていない。今後、本邦における麻疹発生数の低下にともない、輸入症例への注意が必要になると同時に、麻疹ウイルスの分子疫学がさらに重要になるとと思われる。

*1 北海道立衛生研究所

インドからの D4 型麻疹ウイルス輸入症例ー札幌市

病原微生物検出情報、32 (2)、44-45、2011

菊地正幸、村椿絵美、扇谷陽子、伊藤はるみ、高橋広夫、三觜 雄、長野秀樹*1、駒込理佳*1、三好正浩*1、岡野素彦*1、篠原正英*2、布目博子*3、細海伸人*3、高橋恭子*3、館 睦子*3

2010年12月、札幌市内の医療機関で麻疹と診断された患者からD4型麻疹ウイルスを検出したので報告する。

患者は30代女性で11月2日～10日までインドを旅行していた。20日に発熱、翌21日には高熱を呈し、26日に市内の医療機関を受診した際には発熱、発疹および結膜充血が認められた。医療機関における血清検査(EIA法、11月26日採取)で、麻疹IgM 9.38、IgG 9.0を示した。患者のワクチン接種歴は無かった。

12月1日に採取された末梢血単核球および尿を用いてRT-nested PCR法による麻疹ウイルス遺伝子の検出を試みた結果、いずれの検体からも麻疹ウイルスのHおよびN遺伝子が検出された。N遺伝子の部分塩基配列は一致し、それによる系統樹解析によりD4型麻疹ウイルスと型別された。

GenBankに登録されている株との相同性検索では、塩基配列が100%一致する株は見出されなかったが、2007年にカナダで検出されたD4型のウイルス(MVi/Quebec/38.07、MVi/Quebec.CAN/33.07)および2010年にインドで検出されたD4型のウイルス(MVs/VALSAD.IND/16.10/3、MVi/VALSAD.IND/17.10/5、MVs/VALSAD.IND/17.10/6、MVs/VALSAD.IND/17.10/7)と99%(453bp/456bp)一致した。

なお、レファレンスセンターである北海道立衛生研究所にて実施しているウイルス分離では、継代2代の時点では麻疹ウイルスは分離されていないが、抗体検査(12月1日採取)では、麻疹IgM>25.87

と強陽性を示した。

今回の麻疹患者はインドから帰国後に発症した輸入症例と考えられた。本症例からの周囲への二次感染は確認されていない。札幌市では、2010年5月にも中国からの旅行者から麻疹ウイルスが検出されており(IASR 31: 203, 2010)、国内における麻疹発生数のさらなる低下にともない、今後も輸入症例に対する警戒とともに、麻疹感染拡大防止のためにも検査室診断を中心とした確定診断および分子疫学調査が重要になるとと思われる。

*1 北海道立衛生研究所、*2 NTT東日本札幌病院、*3 札幌市保健所

低温活性リゾチームを利用した低温増殖食品病原微生物の制御

ノーステック財団研究開発助成事業研究成果報告書2010、1-2、2010

相沢智康*1、藤村達也*2、水島好清、出村 誠*1

大多数の食中毒菌は中温菌であり、その増殖は4℃以下の冷蔵で阻止できる。しかしながら、*Listeria monocytogenes*等の一部の食中毒菌は、氷点下でさえ増殖できることが問題となっている。日持ち向上剤として広く用いられているニワトリ卵白リゾチームは、*Listeria*属菌に対して効果が期待できるものの、低温保存条件下では溶菌活性が急激に低下する。

そこで本研究開発では、低温保存条件下でも効果的な微生物増殖制御を可能にする新規技術の開発を行う。代表者が研究を進めてきた低温活性リゾチームをモデルとし、低温条件下での微生物抑制に対する効果を検証し、さらにタンパク質科学的な解析を元に、低温域での活性を高める新規技術の検討と開発を進める。

*1 北海道大学大学院先端生命科学研究院、*2 日本ハム株式会社中央研究所札幌サテライト

Complete Genome Analysis of a Novel Intertypic Recombinant Human Adenovirus Causing Epidemic Keratoconjunctivitis in Japan

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Feb. 2011、484-490

Hisatoshi Kaneko*1, Koki Aoki*2, Shigeaki Ohno*3, Hiroaki Ishiko*4, Tsuguto Fujimoto*5, Masayuki Kikuchi, Seiya Harada*6, Gabriel Gonzalez*7, Kanako O. Koyanagi*7, Hidemi Watanabe*7, Tatsuo Suzutani*1

For 4 months from September 2008, 102 conjunctival swab specimens were collected for surveillance purposes from patients across Japan suspected of having epidemic keratoconjunctivitis (EKC). Human adenovirus (HAdV) DNA was detected in 61 samples by PCR, though the HAdV type for 6 of the PCR -positive samples could not be determined by phylogenetic analysis using a partial hexon gene sequence. Moreover, for 2 months from January 2009, HAdV strains with identical sequences were isolated from five conjunctival swab samples obtained from EKC patients in five different regions of Japan. For the analyses of the 11 samples mentioned above, we determined the nucleotide sequences of the entire penton base, hexon, and fiber genes and early 3 (E3) region, which are variable regions among HAdV types, and compared them to those of other HAdV species D strains. The nucleotide sequences of loops 1 and 2 in the hexons of all 11 samples showed high degrees of identity with those of the HAdV type 15 (HAdV-15) and HAdV -29 prototype strains. However, the fiber gene and E3 region sequences showed high degrees of identity with those of HAdV-9, and the penton base gene sequence showed a high degree of identity with the penton base gene sequences of HAdV-9 and -26. Moreover, the complete genome sequence of the 2307-S strain, which was isolated by viral culture from 1 of the 11 samples, was determined. The 2307-S strain was a recombinant HAdV between HAdV-9, -15, -26, -29, and/or another HAdV type; however, the recombination sites in the genome were not obvious. We propose that this virus is a novel intertypic recombinant, HAdV-15/29/H9, and may be an etiological agent of EKC.

*1 *Department of Microbiology, Fukushima Medical University School of Medicine*, *2 *Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Hokkaido University Graduate School of Medicine*, *3 *Department of Ocular Inflammation and Immunology, Hokkaido University Graduate School of Medicine*, *4 *Host Defense Laboratory, Mitsubishi Chemical Medicine Corporation*, *5 *National Institute of Infectious Diseases, Kumamoto*, *6 *Kumamoto Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science*, *7 *Laboratory of Genome Sciences, Research Groups of Bioinformatics, Division of Bioengineering & Bioinformatics, Hokkaido University Graduate School of Information Science and Technology*

北海道における麻疹の現状 (2010 年)

平成 22 年度厚生労働科学研究補助金 (新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)「早期麻疹排除及び排除状態の維持に関する研究」分担研究報告書 32-35、2011

長野秀樹*1、駒込理佳*1、三好正浩*1、工藤伸一*1、岡野素彦*1、菊地正幸、村椿絵美、伊藤はるみ

2010 年の北海道における麻疹患者報告数は 5 例で、前年の 17 例よりさらに減少した。このうち、検査室診断において確定されたものは 2 例で、いずれも輸入感染例であった。北海道立衛生研究所での検査数は 10 例であったが、すべての試料において麻疹ウイルス RNA は検出されなかった。また、札幌市衛生研究所での検査数は 5 例で、そのうち 2 例において麻疹ウイルス RNA が検出された。1 例目は中国人旅行者、2 例目はインド旅行からの帰国者であった。それぞれの遺伝子型は H1、D4 であった。前年に比べ、衛生研究所における確定診断のための検査件数が増加し、病原体サーベイランスとして機能してきているものと思われる。

*1 北海道立衛生研究所

北海道における 2009 年のパンデミック(H1N1)2009 インフルエンザの発生状況について — 定点医療機関からの報告を中心に —

北海道立衛生研究所報 60, 53-56, 2010

横山裕之*1、中野道晴*1、柴崎和誠*2、的場啓*2、扇谷陽子、高橋広夫、佐田文宏*3、岡野素彦*1

パンデミック(H1N1)2009 インフルエンザの北海道全域の定点における患者報告総数について、各年齢群別割合の経時変化を解析し、近年大流行があった 2005 年の季節性インフルエンザと比較した。また、全道の報告総数の急増をみた期間において休日となった、いわゆるシルバーウィーク (第 39 週) の影響についても考察した。

*1 北海道立衛生研究所、*2 北海道保健福祉部健康安全局、*3 国立保健医療科学院疫学部

分煙施設の室内環境と受動喫煙状況の検討

たばこ規制枠組条約に基づく有害化学物質等の国際標準化試験法及び受動喫煙対策を主軸とし

た革新的ながん予防に関する研究 平成 22 年度
総括・分担研究報告書 88-99、2011

三上 篤、花井潤師、三觜 雄

厚生労働省の取り組みと平行して本市が取り組む
受動喫煙防止対策の一環として、本市の公共建築物
を皮切りに室内環境と受動喫煙の実態調査を段階的
に行い、将来の全面禁煙化に向けての科学的根拠と
なる調査を行った。

調査対象を完全分煙施設 3 庁舎 10 箇所とし、喫煙
実態と浮遊粉じん濃度の 6 時間連続モニタリング及
びニコチン濃度測定等を行った結果、喫煙室におけ
る時間平均の浮遊粉じん濃度が厚生労働省ガイドラ
インに示す基準値を超えた施設は 3 箇所、非喫煙場
所における時間平均の浮遊粉じん濃度が WHO の指
針値 $0.025\text{mg}/\text{m}^3$ (人体に影響のない 24 時間平均濃
度) を超えた施設は 1 箇所、喫煙室内の一酸化炭素
濃度がガイドラインに示す基準値を超えた施設は 1
箇所であった。

2. 学会発表講演要旨

受動喫煙防止啓発 DVD の視聴効果に関するアンケ ー調査について

北海道小児保健研究会平成 22 年度総会

2010 年 05 月 札幌市

太田 優、花井 潤師、福士 勝、矢野 公一

(財)日本公衆衛生協会の補助事業である地域保健
総合推進事業の分担研究として「自治体レベルにおけ
る妊婦および乳幼児の効果的なたばこ対策に関する研
究」を行い、受動喫煙防止啓発 DVD を作成し、その視
聴効果について検証した。検証の結果、DVD 視聴によ
り禁煙に対する意欲が高まり、また効果的に受動喫煙
の健康への影響に関する知識が得られることが分かっ
た。

札幌市におけるタンデム質量分析計による新生児マ ス・スクリーニング 5 年間の実施成績

第 37 回 日本マス・スクリーニング学会

2010 年 08 月 横浜市

雨瀧由佳、野町祥介、花井潤師、高橋広夫、三觜 雄、
窪田 満*1、長尾雅悦*2、福士 勝*3

札幌市では、2005 年 4 月から希望者を対象としたタ
ンデム質量分析計による新生児スクリーニングを研究
的に行ってきた。2005 年 4 月から 2010 年 3 月までの
5 年間で、札幌市新生児先天性代謝異常症等検査
を受検した 81,569 名のうち 80,550 名(98.7%)がタン
デム検査を希望した。このうち 7 例を直接精査とし
た他、再採血を行なった 241 例(再採血率 0.29%)のう
ち 12 例を精査とした。最終的に患者と確認されたの
は、11 例であった。

*1 手稲溪仁会病院小児科、*2 国立病院機構北海道
医療センター、*3 札幌 IDL

ID Biological Systems 社 Ahlstrom ろ紙の新生児マ ス・スクリーニング使用への検討

第 37 回 日本マス・スクリーニング学会

2010 年 08 月 横浜市

野町祥介、藤倉かおり、雨瀧由佳、花井潤師、高橋
広夫、三觜 雄、福士 勝*1

国内の新生児マス・スクリーニングで使用するろ紙
として、東洋濾紙製のもの(東洋ろ紙)が用いられて
いるが、2008 年に 1 枚あたりの納品価が 30 円~40
円から 70 円~90 円に値上げされ、検査施設等の負
担となっている。今回、米国食品医薬品局が新生児
スクリーニング用ろ紙として承認した ID Biological
Systems 社の Ahlstrom ろ紙(ID-Bio ろ紙)について、
東洋ろ紙との比較検討を行ったところ、回収率、変動
係数において東洋ろ紙と同等の結果が得られ、新生
児マス・スクリーニングの使用について問題点は特に
なかった。ID-Bio ろ紙については、4 部複写紙添付
様式による参考見積もりで、十分なコスト削減が可能
と暫定的な回答があり、検査単価の引き下げに貢献
できる。今回の検討を踏まえ、ろ紙の移行を視野に
入れたい。

*1 札幌 IDL

タンデムマススクリーニングにおける精度管理検体 の作製

第 37 回 日本マス・スクリーニング学会

2010 年 08 月 横浜市

渡辺倫子*1、門脇真理*1、鈴木恵美子*1、野町祥
介、石毛信之*2、木下洋子*3、小田切正昭*4、稲田

佳美*5、久保田倫子*6、稲岡一考*7、酒本和也*8、重松陽介*9、小林弘典*10、田崎隆二*11、青木久美子*12、原田正平*13、加藤忠明*13、松井 陽*13

タンデムマスによる新生児マス・スクリーニングの指標物質を添加し、9施設3大学で測定を行った。測定施設間での大きなバラツキは認められず、測定値もほぼ目標値に近い値を得ることができた。また冷凍保存した精度管理検体は少なくとも1年間は安定していた。

*1 日本公衆衛生協会、*2 東京都予防医学協会、*3 神奈川県予防医学協会、*4 さいたま市健康科学研究センター、*5 ちば県民保健予防財団、*6 静岡県予防医学協会、*7 大阪府立健総合医療センター、*8 大阪市環境保健協会、*9 福井大学、*10 島根大学、*11 化学及血清療法研究所、*12 久留米大学、*13 国立成育医療センター

新生児 TSH・FT4 同時測定によるマス・スクリーニングで発見された重度先天性視床下部性甲状腺機能低下症の2例

第37回 日本マス・スクリーニング学会

2010年08月 横浜市

橋田一輝*1、松浦信夫*2、江波戸孝輔*1、田久保憲行*1、大津成之*1、柴山啓子*1、横田行史*1、小池明美*3、福士 勝、本間かおり、山上祐次*4、鳴海覚志*5、長谷川奉延*5、石井正浩*1

新生児 TSH・FT4 同時測定によるマス・スクリーニングで発見された中枢性先天性甲状腺機能低下症の4例のうち2例に重度の視床下部性甲状腺機能低下症の持続が認められた。これらは新生児期、病型診断時に重度の甲状腺機能低下及びプロラクチン分泌不全があり、従来報告にはない。TSH・FT4 同時測定による新生児マス・スクリーニングは当該例の早期発見・早期治療・発育、発達予後の改善に有効であった。

*1 北里大学医学部小児科、*2 聖徳大学人文学部児童学科、*3 小池こどもクリニック、*4 神奈川県予防医学協会、*5 慶応大学医学部小児科

軽症プロピオン酸血症は発見すべき疾患か -タンデムマススクリーニング陽性例と見逃し例の検討-

第52回 日本先天代謝異常学会

2010年10月 大阪市

窪田 満*1、長尾雅悦*2、野町祥介

札幌市では2005年4月から、保護者から検査希望のインフォームド・コンセントを取得した新生児について、タンデム質量分析計(以下タンデムマス)による新生児マススクリーニング(以下MS/MS-NBS)を実施しており、5年が経過した。その中でプロピオン酸血症が6例発見されているが、新生児期発症の重症例は1例のみで、残る5例は非常に軽症であった。さらに、その軽症例のうち1例の家系で最近弟が生まれ、MS/MS-NBSでは正常と判断されていたが、後日行った家族検索で兄と同じ軽症プロピオン酸血症と診断された。症例は前述の6例に、見逃し例1例、さらに発症後に診断されたプロピオン酸血症患児1例とメチルマロン酸血症患児1例を加え、計9例で検討した。重症例においてはプロピオン酸血症の指標であるC3/C2比(カットオフ値<0.25)が軽症例よりも高値である傾向が強かったが、軽症例でもC3-カルニチン(プロピオニルカルニチン)が10,000 pmol/mlを超えていた例もあり、タンデムマスのみでは判定は困難だった。しかし、尿GC/MSでは、重症例では大量にメチルクエン酸、プロピオン酸を尿中に同定することができ、一方軽症例ではそれらは非常にわずかに検出されるのみであったので、その差は明確であった。

今回経験した見逃し例は、4日目の採血検体でC3/C2比がカットオフ値近傍の0.25で再度検査を実施しており、再測定の結果が0.23であったため、「正常」でパスしていた。生後1ヶ月時に行った家族検索では、C3/C2比は0.51と上昇しており、PCR-RFLPによる遺伝子変異検索では、兄と同じY435Cのホモ接合体と確認できた。

スクリーニングにおける軽症例の発見は、他の疾患においてもクローズアップされてきており、その取り扱いに関する明確な指針が必要である。今回の見逃し例でもあらためて検査結果をみると、C3-カルニチンは5,000 pmol/mlを超えて確かに高値傾向ではあった。しかし、この症例を陽性とするようなC3のカットオフ値を設定した場合、プロピオン酸血症疑いの再採血率が高くなってしまふことが予想される。逆に考えれば、軽症のプロピオン酸血症に対する治療の必要性に関してはさらに検討する必要があり、これをMS/MS-NBSで見つける必要はないという考え方もある。そうなれば、軽症プロピオン酸血症の見逃しは問題ではなくなる。今後症例の集積が必要と思われるが、最終的には治療が必要な中等症～重症のプロピオン酸血症のみを発見するシステムを開発する必要があるかもしれない。今後、十分な検討が必要である。

*1 手稲溪仁会病院、*2 国立病院機構北海道医療センター

日仏における神経芽腫死亡率の推移

第 37 回 日本マス・スクリーニング学会

2010 年 08 月 横浜市

西 基*1、花井潤師、三觜雄、ダニエル・サジェ*2

日本とフランスの神経芽腫死亡率の比較をした。フランスで見られた 5-14 歳での死亡率の増加は、治療の進歩による延命効果のためと考えられる。日本の 1-4 歳での死亡率が特に 90 年代の半ばから減少し、フランスより有意に低くなったことは、同時期における HPLC でスクリーニングされた児の割合の増加と明らかに符合する。2004-06 年に 1-14 歳での有意差が消失したのは、2003 年秋以降、HPLC スクリーニングが各地で順次中止された結果と考えられる。

*1 北海道医療大学、*2 フランス・テュル医療センター

「神経芽腫スクリーニングの正しい評価と今後」 —札幌市における 18 か月児の神経芽腫マススクリーニング—

第 18 回 日本がん検診・診断学会

2010 年 07 月 東京都

花井潤師、太田 優、福士 勝、矢野公一、西 基*1、長 祐子*2、飯塚 進*3

札幌市の神経芽腫スクリーニング(MS)は、全国実施の生後 6 か月児のスクリーニング(6MS)休止後、2 回目の MS として実施していた生後 1 歳 2 か月児の MS (14MS)を保健事業として継続し、2006 年 4 月からは対象を 1 歳 6 か月児(18MS)に変更した。今回は、これまでの札幌市の 18MS 実施状況とともに、6MS、14MS 発見患児との比較から、18MS の有用性について評価した。

*1 北海道医療大学生命基礎科学講座、*2 北海道大学病院小児科、*3 天使病院小児科

タンデムマススクリーニングにより発見された中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症の兄妹例

第 279 回 日本小児科学会 北海道地方会

2010 年 12 月 札幌市

森井麻祐子*1、長尾雅悦*1、田中藤樹*2、服部 司*3、野町祥介

新生児タンデムマス(MS/MS-NBS)により発見された中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症の兄妹例を経験した。兄は推定 28 週、762g の超低出生体重児で日齢 9 の、妹は 38 週の成熟児で日齢 5 の MS/MS-NBS にて C8 および C8/C10 がカットオフ値を越え化学診断された。遺伝子変異は 134A > G/449-452delCTGA の複合ヘテロ接合体であった。低血糖の予防とカルニチン内服で経過良好である。

*1 国立病院機構北海道医療センター小児科、*2 札幌医科大学付属病院小児科、*3 市立札幌病院

札幌市における 5 年 4 か月のタンデムマスによるマス・スクリーニング・パイロットスタディの結果とこれをふまえた事業化について

平成 22 年度厚生労働科学研究(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)「タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究」研究班全体会議

2011 年 01 月 東京都

野町祥介、雨瀧由佳、花井潤師、高橋広夫、三觜雄、窪田 満*1、長尾雅悦*2

札幌市では、2005 年 4 月から希望者を対象としたタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングを研究的に開始した。2010 年 7 月までの 5 年 4 か月間で、新生児代謝異常症等検査を受検した 87、062 名のうち 86,005 名(98.8%)がタンデム検査を希望した。その結果、要再採血 242 例(0.28%)、要精査 21 例(そのうち直接精査 8 例)であり、要精査 21 例中 12 例が患者と診断された。見出された 12 例のうち、11 例は十分な治療効果が得られており良好に経過していることから、2010 年 8 月よりタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングを札幌市の母子保健事業として開始した。

*1 手稲溪仁会病院小児科、*2 NHO 北海道医療センター小児科

タンデムマススクリーニングにおける精度管理検体の作製 —第 2 報—

平成 22 年度厚生労働科学研究(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)「タンデムマス導入による

新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究」研究班全体会議

2011年01月 東京都

渡辺倫子*1、鈴木恵美子*1、野町祥介、石毛信之*2、山上祐次*3、小田切正昭*4、稲田佳美*5、白鳥薫里*6、稲岡一考*7、酒本和也*8、重松陽介*9、小林弘典*10、田崎隆二*11、原田正平*1*12、加藤忠明*12、松井陽*12

平成21年度にタンデムマススクリーニング精度管理用に作製したアミノ酸とアシルカルニチン添加検体よりアシルカルニチンを2種類増やし14種類の指標物質を添加した血液濾紙検体を作製した。これらの検体を14施設で測定した結果、添加目標値に近い測定値が得られた。シトリン欠損症の指標でもありアルギニンは、血液中のアルギナーゼの影響で、添加IL-アルギニンが分解され低値となるため、光学異性体であるD-アルギニンを添加することとした。

*1 日本公衆衛生協会、*2 東京都予防医学協会、*3 神奈川県予防医学協会、*4 さいたま市健康科学研究センター、*5 ちば県民保健予防財団、*6 静岡県予防医学協会、*7 大阪府立母子保健総合医療センター、*8 大阪府環境保健境界、*9 福井大学、*10 島根大学、*11 化学及血清療法研究所、*12 国立成育医療センター

新型インフルエンザ(pandemic H1N1 2009)患者の血清HI抗体価調査

第62回 北海道公衆衛生学会

2010年9月 旭川市

扇谷陽子、菊地正幸、村椿絵美、伊藤はるみ、水嶋好清、高橋広夫、三觜雄、飯塚進*1、大島美保*2、窪田満*3、佐藤孝平*4、佐野仁美*5、澤田博行*6、高橋豊*7、東館義仁*8、森井麻祐子*9、横澤正人*10、小田切孝人*11、矢野公一*12

新型インフルエンザ(pandemic H1N1 2009)患者のHI抗体価についての疫学情報を得ることを目的として、患者HI抗体価調査を実施した。

試料は、札幌市内の10医療施設を受診し、PCRまたは迅速検査A陽性であった患者のうち、インフォームド・コンセントを得られた97名の血清とした。このうち26名については、来院または入院時、および発症から1週間以上経過後に採血されたペア血清を用いた。残り71名については、発症から1週間以上経過後に採血された血清を用いた。

測定は、季節性インフルエンザウイルスに対するHI抗体価測定方法に準じ、4単位の不活化ウイルス(A/California/07/2009pdm X-179A)と0.5%七面鳥赤血球を用いて実施した。

患者について、免疫を獲得していると考えられる発症後22日以上経過後の採血が可能であった81名中78名(96%)のHI抗体価が40倍以上であった。ペア血清の検査が可能であった26名中19名の2回目のHI抗体価が、初回の4倍以上に上昇していた。上昇しなかった患者のうち6名は、2回目の採血が発症後7~14日と、2回目採血までの期間が短かった。

*1 天使病院、*2 札幌徳洲会病院、*3 手稲溪仁会病院、*4 札幌厚生病院、*5 市立札幌病院、*6 北海道社会保険病院、*7 KKR札幌医療センター、*8 札幌社会保険総合病院、*9 NTT東日本札幌病院、*10 北海道立子ども総合医療・療育センター、*11 国立感染症研究所、*12 札幌市保健所

妊婦乾燥ろ紙血液を用いた新型インフルエンザ(pandemic H1N1 2009)のHI抗体価調査

第24回 公衆衛生情報研究協議会研究会

2011年1月 名古屋市

扇谷陽子、菊地正幸、村椿絵美、田上泰子、藤倉かおり、伊藤はるみ、花井潤師、水嶋好清、高橋広夫、小田切孝人*1、三觜雄

新型インフルエンザ(pandemic H1N1 2009)の札幌市における成人の感染状況を把握する一端として、流行前と流行期に採血された妊婦のHI抗体価調査を実施した。

試料は、当所で行っている妊婦甲状腺機能検査を2009年4月~2010年1月までに受検した妊婦のうち、検査申込書において検査終了後の検体を他の研究等へ利用することを了承した者、期間内の各月20歳代と30歳代各50名、合計1,000名の乾燥ろ紙血液を用いた。

測定は、季節性インフルエンザウイルスに対するHI抗体価測定方法に準じ、4単位の不活化ウイルス(A/California/07/2009pdm X-179A)と0.5%七面鳥赤血球を用いて実施した。

この結果、20歳代・30歳代とも、流行前(4・5月)に40倍以上の抗体を保有していた者が存在した(4・5月の平均:20歳代4%、30歳代6%)。両年齢群の月毎の40倍以上の抗体価の保有率の推移は類似しており、11月以後漸増したが、流行前と比較して有意に上昇($P<0.05$)した月は、2010年1月のみだった。1月の

抗体保有率の上昇は、採血時期や感染症発生动向調査の結果から、感染由来によるものが大きいと考えられた。

*1 国立感染症研究所

大気中有機フッ素化合物の分析の検討について

「有機フッ素化合物の環境汚染実態と排出源について」平成22年度研究推進会議

2010年11月 東京都

吉田勤、三上篤、水嶋好清、三觜雄

ペルフルオロオクタンスルホン酸をはじめとするフッ素系界面活性剤は、科学的に極めて安定で強い撥水性を有することから様々な用途に用いられていたが、その難分解性から環境中での汚染が懸念されるようになり、09年のストックホルム条約で新たに対象物質として追加された。

そこで、ペルフルオロオクタンスルホン酸をふくめた類縁化合物の、大気中における分析法を検討することとした。ハイボリウムエアサンプラーに石英ろ紙を取り付けてサンプリングしたところ、ろ紙だけでは捕集しきれず、ブレイクスルーしていることから、他の捕集材を組み合わせる必要があることがわかった。

札幌市内における有機フッ素化合物の実態調査

第19回環境化学討論会

2010年6月 春日井市

中島純夫

全国的な汚染が問題となっている有機フッ素化合物 Perfluoro octane sulfonic acid (PFOS) 及び Perfluoro octanoic acid(PFOA)について札幌市内の河川環境基準点等 27 地点、下水処理場放流水 12 試料について調査を行ったところ、伏籠川水系の 1 地点で PFOS が 35ng/L と他地点に比較し、高い値が検出された。そこで、伏籠川水系の延べ 22 地点で PFOS、PFOA を含む有機フッ素化合物(PFCs)16 種の一斉分析を行ったところ、汚染源を特定することができた。また、PFOS が最大 3600ng/L 検出された地点では、PFOS 以外に 9 成分の PFCs も検出されたことから、消化剤による汚染が推定された。

分流式下水道における下水管誤接続指標としての医薬品について

第19回環境化学討論会

2010年6月 春日井市

中島純夫

平成 22 年 3 月に実施した河川及び下水放流水中の医薬品調査の結果、河川水中の医薬品の大部分は、下水放流水に由来すると考えられる結果となった。しかし、下水放流の流入の無い琴似発寒川の西野浄水場取水口で抗てんかん剤カルバマゼピンが 14ng/L 検出された。カルバマゼピンは、下水処理によって殆ど除去され難い医薬品として知られているが、西野浄水場取水口上流の地域は、分流式下水道区域であり、汚水管と雨水管が並行しているため、汚水管が誤って雨水管に接続されていることも考えられた。そこで、糞便性大腸菌やコプロスタノールに加え、カルバマゼピン等の医薬品も糞便汚染や生活排水指標として有効であるかを検討した。さらに琴似発寒川上流に雨水管以外にカルバマゼピン汚染源のあることを確認した。

札幌市におけるゴルフ場農薬使用実態について

第36回 全国環境研協議会北海道・東北支部研究連絡会議

2010年10月 新潟市

阿部敦子

当所では、GC、HPLC の 2 系統で一斉分析を行っているが、2008 年は、チオファネートメチルが添加回収試験で回収されなかったにもかかわらず 2 施設の排水から検出された。チオファネートメチルは水中で分解して MBC を生成するため、これらを別々に定量し合計値からチオファネートメチルの使用濃度を推定したが、暫定規制値を下回っていた。2009 年度は、チオファネートメチルのみ一斉分析から外し、化学物質環境実態調査の試験法に準じ、アスコルビン酸を添加し検査を行った。その他の農薬については、イプロジオン、トルクロホスメチル、メプロニルなどが検出されたが、いずれも暫定規制値を下回っていた。