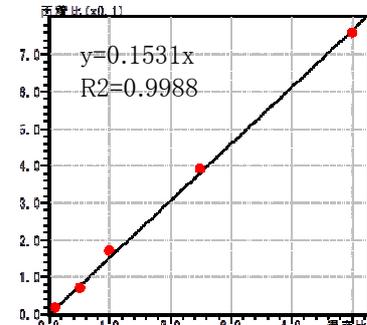


1 保健科学課

(1) 母子スクリーニング検査係

調査研究名	研究の概要																																																																	
<p>新生児マス・スクリーニング（タンデム・マス法）の確認検査法の検討</p> <p>研究担当者： 太田優、吉永美和</p> <p>研究期間： 平成 24 年度</p>	<p>【目的】 タンデムマス法による新生児マス・スクリーニングの代謝異常症の対象疾患は23疾患あるが、そのうち再採血率が高い(2005～2010年度:0.021%)指標である、プロピオニルカルニチンとアセチルカルニチンの比 (C3/C2) 陽性者について、再採血率（偽陽性率）の軽減を目指し、確認検査法について検討する。</p> <p>【方法】 新生児マス・スクリーニングの検体を用いて、ろ紙血中メチルマロン酸濃度を GC/MS 分析により測定する。</p> <p>【結果及び考察】 ろ紙血のコントロール検体を作成して、前処理方法、分析条件について検討を行った。 Std1, 5, 10, 25, 50 μM をシングル測定した結果と検量線を表 1、図 1 に、コントロール検体の測定結果を表 2 に示す。</p> <p><表 1>検量線</p> <table border="1" data-bbox="542 862 1173 1120"> <thead> <tr> <th></th> <th>MMA 面積</th> <th>TA 面積</th> <th>濃度比 MMA/TA</th> <th>面積比 MMA/TA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Std1</td> <td>713</td> <td>41257</td> <td>0.1</td> <td>0.0173</td> </tr> <tr> <td>Std5</td> <td>2722</td> <td>39581</td> <td>0.5</td> <td>0.0688</td> </tr> <tr> <td>Std10</td> <td>6639</td> <td>39251</td> <td>1</td> <td>0.1691</td> </tr> <tr> <td>Std25</td> <td>13806</td> <td>35302</td> <td>2.5</td> <td>0.3918</td> </tr> <tr> <td>Std50</td> <td>17726</td> <td>23366</td> <td>5</td> <td>0.7586</td> </tr> </tbody> </table> <p><表 2>コントロール検体の測定結果</p> <table border="1" data-bbox="542 1220 1396 1444"> <thead> <tr> <th></th> <th>MMA 面積</th> <th>TA 面積</th> <th>面積比 MMA/TA</th> <th>濃度 μM</th> <th>ろ紙血 濃度 μM</th> <th>回収率%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cnt1-1</td> <td>126</td> <td>41162</td> <td>0.0031</td> <td>0.20</td> <td>1.11</td> <td>111.1</td> </tr> <tr> <td>Cnt1-2</td> <td>176</td> <td>42529</td> <td>0.0041</td> <td>0.27</td> <td>1.50</td> <td>150.2</td> </tr> <tr> <td>Cnt50-1</td> <td>5479</td> <td>49938</td> <td>0.1097</td> <td>7.17</td> <td>39.81</td> <td>79.6</td> </tr> <tr> <td>Cnt50-2</td> <td>4429</td> <td>40252</td> <td>0.1100</td> <td>7.19</td> <td>39.93</td> <td>79.9</td> </tr> </tbody> </table> <p><図 1>検量線</p> 		MMA 面積	TA 面積	濃度比 MMA/TA	面積比 MMA/TA	Std1	713	41257	0.1	0.0173	Std5	2722	39581	0.5	0.0688	Std10	6639	39251	1	0.1691	Std25	13806	35302	2.5	0.3918	Std50	17726	23366	5	0.7586		MMA 面積	TA 面積	面積比 MMA/TA	濃度 μM	ろ紙血 濃度 μM	回収率%	Cnt1-1	126	41162	0.0031	0.20	1.11	111.1	Cnt1-2	176	42529	0.0041	0.27	1.50	150.2	Cnt50-1	5479	49938	0.1097	7.17	39.81	79.6	Cnt50-2	4429	40252	0.1100	7.19	39.93	79.9
	MMA 面積	TA 面積	濃度比 MMA/TA	面積比 MMA/TA																																																														
Std1	713	41257	0.1	0.0173																																																														
Std5	2722	39581	0.5	0.0688																																																														
Std10	6639	39251	1	0.1691																																																														
Std25	13806	35302	2.5	0.3918																																																														
Std50	17726	23366	5	0.7586																																																														
	MMA 面積	TA 面積	面積比 MMA/TA	濃度 μM	ろ紙血 濃度 μM	回収率%																																																												
Cnt1-1	126	41162	0.0031	0.20	1.11	111.1																																																												
Cnt1-2	176	42529	0.0041	0.27	1.50	150.2																																																												
Cnt50-1	5479	49938	0.1097	7.17	39.81	79.6																																																												
Cnt50-2	4429	40252	0.1100	7.19	39.93	79.9																																																												
<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>【目的】 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>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 24～25 年度</p>	<p>【方法】</p> <p>1) 北大との共同研究 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スクリーニング検査済みろ紙血を収集し、17-OHP を含めた 5 種のステロイドのデータをタンデム質量分析計により測定し、札幌市のスクリーニングを受検した正常群と比較した。</p> <p>2) 正常群における検討 正常群における 17-OHP 以外の 4 種のステロイドの血中濃度を確認するため、ELISA で 17-OHP が正常だった 983 名について、タンデム質量分析計による測定を行い、男女別、出生体重別 (2000g 以上/2000g 未満)、在胎週数別 (在胎 37 週以上/37 週未満) で 5 種のステロイド測定値の有意差検定を行った。</p> <p>【結果と考察】</p> <p>1) 札幌市外から収集できた患者検体は計 16 名であり、札幌市のスクリーニングで見つかった患者 6 名を含めた計 22 名の測定データを、札幌市のスクリーニングを受検した正常群と比較検討した。</p> <p>2011-2012 年度はカットオフを①在胎週数 37 週以降のとき: 17-OHP\geq4、または 17-OHP\geq3 かつ Ratio I \geq0.2、または 17-OHP\geq3 かつ Ratio II \geq0.1、②在胎週数 36 週以前のとき 17-OHP\geq6、または 17-OHP\geq5 かつ Ratio I \geq0.2、または 17-OHP\geq5 かつ Ratio II \geq0.1 (Ratio I = (17-OHP + 4-AD)/F 、 Ratio II = (17-OHP + 4-AD)x21-DOF/F) としていたが、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。今回 11-DOF/17-OHP 比を検討したところ、患者群は正常群に比べ有意に低値となっており、17-OHP 値、21-DOF 値を組み合わせてこの比をカットオフの指標することで、見逃し無く患者を見つけられる可能性が示唆された。</p> <p>2) 正常群における検討では、5 種のステロイドいずれにおいても、男女別での有意差は無かった。17-OHP と 11-DOF は出生体重 2000g 未満の児で有意に高かった。在胎週数別の比較では、17-OHP、11-DOF および 4-AD において在胎 37 週未満の児で有意に高かった。</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)、遊離サイロキシン (FT4)、尿中のヨード濃度、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>【結果及び考察】 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 56 名 (クレチン症治療中の 37 名 (クレチン症群) 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 19 名 (一過性群)) および母親 42 名 (児がクレチン症治療中の 29 名 (クレチン症群) と、児が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 13 名 (一過性群)) 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、平成 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</p>

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。母児の両方のヨードデータが得られたスクリーニング陽性例32名（クレチン症群8名+一過性群24名）について、母ヨードと児ヨードには相関が認められた。

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。

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：
太田優、斎藤翔太、
吉永美和

研究期間：
平成21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のデータをまとめると共に、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】
18MS開始後7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（表1）。
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2名の新規申請者が確認された（表2）。18MSでの偽陰性例が1例（症例①）および、18MSを受検せず発病した例が1例（症例②）であった。これら2例はいずれもINSS病期4であり、症例①はN-myc増幅の進行例であった。

<表1>

期間	初回検査数	要精密検査数	患者数
2006年4月-2012年3月	62,286	28	13
2012年4月-2012年12月	7,253	3	1
全 体	69,539	31	14

<表2>

症例	発病時期	INSS病期	18MS受検時 (µg/mg Cre)
①	3歳3か月	4	VMA:9.3, HVA:17.2
②	4歳3か月	4	受検なし

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

研究担当者：
手塚美智子、花井潤師

研究期間：
平成24～26年度

【目的】
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。

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、予後などを調査し、今後実施する予定のスクリーニングの有効性の検証のための基礎データを収集する。

【方法】
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)平成17年度以降の追跡調査結果を元に、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、手術日時、肝移植術施行者数などを調査する。

	<p>2)平成24年度から改訂された全国統一便色調カードを用いたスクリーニングについて、便色調番号の回答数や精査数、発見数などを集計し、旧カードのものと比較する。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。</p> <p>【結果】 ※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ったが、平成23年度の新規登録患者数は0であった。 ※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>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】 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。</p> <p>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>【方法】 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> <p>(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。</p> <p>(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</p> <p>(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。</p> <p>【結果及び考察】 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が、CD3測定のためのELISAキットの作成が完了していないため、研究を進めることができなかった。</p>