研 究 事 業

内

タイトル及び研究担当者

容

神奈川県におけるタンデムマス・ス クリーニングの現状

研究担当者

木下洋子、山上祐次、栗原 博 (協会臨床検査部、業務部)

菊池信行、志賀健太郎、海老名奏子 (横浜市立大学附属市民総合医療 センター)

平原史樹、住吉好雄 (横浜市立大学医学部産婦人科) 現行マススクリーニング (MS) をPheは酵素法、MetとLeuはガスリー法により実施していたが、2008年11月より全検体、タンデムマスによる検査に切り替えた。同時にその一部の検体については上記3項目を含めた他のアミノ酸、アシルカルニチンも測定し、有機酸・脂肪酸代謝異常症等のパイロットスタディを開始したので報告する。

2008年11月から2010年5月までの受付検体約11万件のうち、横浜市立大学附属市民総合医療センターから郵送され、同意書が添付されてきた1,803検体を対象とした。

分析機器はAPI3200を使用し、誘導体化法を採用した。内部標準物質にはNSK-AとNSK-B (CIL) を用いた。測定項目とカットオフ値は特殊ミルク情報第42号 (2006年11月) に掲載の項目、数値に準じた。Phe、Met、Leu、Tyrは独自のカットオフ値を設定した。

初回検査を実施した1,803検体のうち10 検体(0.55%)について再採血を依頼し、 再検査を実施した。表に示すように、ほと んどがカットオフ値をわずかに超える程度 であり、再検査時には明らかに正常値を示 していた。しかし1検体(No.7)だけは 初回時からC5-DCカルニチンが高値であ り、再検査時も高値のままであった。精査 機関での精査の結果、グルタル酸血症1型 と判明し治療が施された。

有機酸・脂肪酸代謝異常症等のパイロットスタディを開始したが、MSのごく少数検体が対象であった。再検査の結果も容易に判定可能なものばかりであった。今後、検体が増える見込みであり、再検査の結果、要再々検査にしたり、念のために精査に回す検体がでてくることが予想される。できる限り偽陽性検体を減らし、効率的なスクリーニングを実施するために検査施設においても二次検査手段を構築することが必要であると考える。

表 再採血検体

No.	項目	Cut-off	初回値	再検値
1	Tyr	8	11.11	1. 37
2	C 3 C 3 /C 2	3. 5 0. 25	4. 28 0. 25	0. 47 0. 14
3	C14: 1	0. 4	0. 43	0.06
4	C 5	0. 7	0.72	0. 19
5	C3 C3/C2	3. 5 0. 25	3. 76 0. 28	1. 04 0. 27
6	C 8 C10	0. 3 0. 35	0. 30 0. 48	0. 07 0. 11
7	C 5 - DC	0.3	1.09	1. 02
8	C 0	8	5. 92	23. 48
9	Tyr	8	9. 68	1. 95
10	C 0	8	6. 64	33. 33

Tyr: mg/dL Acylcarnitine: nmol/mL

神奈川県における先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニング ―FT4の有用性とカットオフ値について―

研究担当者

山上祐次、山田幸子、菅原緒美(協会臨床検査部)

安達昌功

(神奈川県立こども医療センター) 平原史樹、住吉好雄

(横浜市立大学医学部産婦人科)

神奈川県では先天性甲状腺機能低下症(CH)マス・スクリーニングで全例に対してTSHとFT4の同時測定を実施している。単位は共に血清単位を用いている。今回はFT4の値を基にFT4の有用性とカットオフ値について検討を行ったので、報告する。

2003~2008年に県下の産科医療機関で出生したスクリーニング結果を対象とした。試薬はTSHが「クレチンTSH栄研」、FT 4 は「エンザプレートN-FT 4」を使用した。 TSHのカットオフ値は、 $15\,\mu$ U/mL以上を要再採血依頼、 $30\,\mu$ U/mL以上を即精査依頼 とした。また、FT 4 のカットオフ値は、 $0.70 \, \text{ng/dL}$ 大満を要再採血依頼、再採血後のカットオフ値も同じとした。即精査基準は設けなかった。

FT 4 の出生体重別濃度についてどのように変動するか検討を行った結果、出生体重は小さくなるにつれて濃度が低くなった。出生体重1,000g以下ではMean \pm SDは0.93 \pm 0.49ng/dL、成熟児である2,500g以上では、2.30 \pm 0.51ng/dLを示した。両者間には明らかな有意差(p<0.05)が認められた。中枢性CHと診断された新生児23例のTSH値は初回及び再採血測定で全て正常値を示したが、FT 4 値は23例ともカットオフ値以下であった。よってFT 4 測定により中枢性CHと診断された。遅発上昇型の原発性CHと診断された10例はTSH、FT 4 値が初回測定では、TSH正常値、FT 4 低値を示し、FT 4 で再採血依頼をした。再採血時ではTSH値が大きく上昇していた。FT 4 で再検査または、低出生体重児の 2 回目採血や他の方法で再採血を行わない限りTSH単独検査では発見できないケースである。

全国的な新生児マス・スクリーニングでは、TSHを基準にして測定している。この 方法は原発性のCHに対しては優れた方法ではあるが、一方中枢性CHやTSH遅発型の CHは見逃される可能性がある。

タイトル及び研究担当者 内 検査にFT4を付加することによりTSH値の結果と合わせて採血医療機関や精査医療機 関への報告が早くなり、また陽性児の判断や治療の指標となりうる。初回受付より FT4を測定することにより原発性CHの発見に加えて中枢性CHもピックアップが可能 となる。加えてFT4を測定していることで生後数目を経てからTSHが上昇する遅発上 昇型の原発性CHを発見することもある。FT 4 値は出生体重の影響が大きい。低出生体 重児は成熟児とは別のカットオフ値の設定が必要と考えられたが、しかし余り細かく設 定するとミスに繋がりかねないので、2,000g未満と以上との2群ぐらいが適切かと思 われた。近年、FT4検査を確認検査として実施する施設が増えてきているのでTSH、 FT4の同時測定の有用性が理解され、全国的に導入されることが切に望まれる。 17-OHP 直接法と抽出法の差異に 先天性副腎過形成症 (CAH) の90%を占める21-水酸化酵素欠損では17-OHPが蓄 ついて 積される。マススクリーニングでは、まずELISA法により乾燥濾紙血液中の17‐OHP 量を測定(直接法)する。95%タイル値以上を示した検体については、エーテル抽出に 研究担当者 て水溶性ステロイドを除いた状態にした試料でELISA法(抽出法)を行い確認検査と 山田幸子、菅原緒美、山上祐次 している。抽出法により疑陽性の多くを除外できるが、未熟児・低出生体重児では非特 (協会臨床検査部) 異的高値を示す事がある。今回、出生体重などの条件を基に、直接法と抽出法での値の 安達昌功 変化を比較して、抽出法の有用性の検討を行った。 (神奈川県立こども医療センター) 栄研化学17-OHP D-ELISA栄研IIで直接法、抽出法を行なっている他県4施設の 平原史樹、住吉好雄

協力提供データ及び、神奈川県のデータにおける、出生体重別、採血日齢別、在胎週数 別について比較検討をした。

図は神奈川県の出生体重別の17-OHP変動値である。出生体重が増えるに従い直接 法と抽出法の値が接近していた。在胎週数別についても同様な傾向を示した。他県4施 設も同様の結果である。採血日齢別については4施設の値からは、これといった傾向を 見出せなかった。

表は、神奈川県での2008年10月から2009年9月までの、直接法と抽出法の両方を行 なった4,858件の相関である。出生体重2,500g以上では良好な相関を示した。

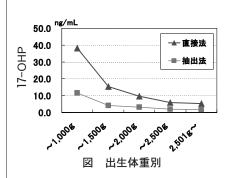


表 直接法と抽出法の相関

(神奈川県) 期間:2008/10/1~2009/9/30

出生体重(g)	N	回帰式	R ²
<1,000	243	y = 0.176x + 3.596	0.357
~1,500	372	y = 0.081x + 2.578	0.462
~2,000	564	y = 0.471x - 1.163	0.632
~2,500	997	y = 0.300x + 0.194	0.584
2,500<	2,682	y = 0.887x - 3.035	0.911

出生体重が1,500g以下(特に1,000g以下)の児については、採血日齢が増加しても 陽性となる率が高いので、体重別の値を考慮し、成熟児とは別のカットオフ値の設定が 必要と考えられる。また、現行の試薬でも出生体重2,500g以上なら直接法のみのスク リーニングは可能だと思われた。

データを供与して頂いた、(財) ちば県民保健予防財団、(財) 群馬県健康づくり財 団、(財) 栃木県保健衛生事業団及び(財) 新潟県保健衛生センターに深謝申し上げま

神奈川県におけるメタボリック症候 群の予防に関する研究

(横浜市立大学医学部産婦人科)

研究担当者

杤久保修(協会循環器病予防部) 中越加奈子、櫻井 希 (横浜市立大学医学部)

蒲浦光正 (協会産業保健部) 三角政子 (協会健康創造室)

生活習慣のなかで特にメタボリック症候群に関して生活習慣を是正することにより、 その効果的な予防法を確立するための研究を行う。中央診療所内生活習慣病外来におい てメタボリック(内臓脂肪)外来を開設、メタボリック(内臓脂肪)コースを受診者に 提供しその効果の判定を行う。なお、栄養調査や各種測定機器についての解析や、効果 判定等の分析については横浜市立大学医学部大学院情報システム予防医学と共同で実施 する。

タイトル及び研究担当者 内 作業環境測定におけるサンプリング 感性性物質であり、ヒトに対して発がん性があるとされるホルムアルデヒドについ 法、分析法および評価に関する研究 │ て、平成21年2月から平成22年9月までの間、医療機関23ヵ所や製造業6ヵ所延べ29ヵ 所について、従来法である固体捕集法 – 高速液体クロマトグラフ法(HPLC法)と、簡 ~ホルムアルデヒド測定における検 知管法と固体捕集法―高速液体クロ 易測定法である検知管法(DT法)との比較を行ったので報告した。 マトグラフ (HPLC) 法の比較検討~ 1) 作業環境の現状 29ヵ所でホルムアルデヒドの作業環境測定を実施したところ、第Ⅱ管理区分(改善 努力)と第Ⅲ管理区分(要改善)が20ヵ所と全体の約7割を占めた。特に医療関係で 研究担当者 太田 聡 は病理検査室、製造関係では塗装作業場で第Ⅲ管理区分になることが多く、環境改善 張江正信 の難しさが知られた。 高田百合子 2) D T 法の妥当性の検討 芦田敏文 塗装作業場を除いた医療機関など延べ23ヵ所におけるHPLC法とDT法の測定値を (協会環境科学部) 比較した結果、両者の関係にほぼ良好な相関 (R²=0.80) が得られ、簡易測定法である検知管法の妥当性を検証することができ た。さらに、B測定点で両法の同時測定を実施し、データを再解析した結果、両者の 相関の相関は(R²=0.83)と若干向上した。 -方、ホルムアルデヒドが少量混入しているメラミン樹脂系塗料やエナメル系塗料 を使用する塗装作業場では両者の間には良好な相関が得られなかった。共存物質が多 い塗装作業場での検知管法は、混合溶剤の妨害を受けやすく、さらなる改良が必要で あることがわかった。 TR個人サンプラー(PM4)の測定 粉じん測定において、日本で広く利用されているTRサンプラーの測定精度を検証 し、方式の異なるサイクロンサンプラー(米国方式)やRESPICONサンプラー(欧州 精度に関する検討 方式) との比較測定を実施したので報告した。 研究担当者 1) TRサンプラーに接続する吸引ポンプとしてAC-2000を選定すると、採じん量が 12mg程度まで増えても、流量変動は±1.0%以内となり、延べ25時間以上の稼働に対 張江正信 坂牧直盛 しても、流量変動は±2.0%以内と僅かであることが判明した。 2) 読取り限度 $1\mu g$ の電子天秤(MX-5)を用いると、適切な秤量日の設定によりブラ 昔田敏文 (協会環境科学部) ンクろ紙(T60A20 25 $mm\phi$)の秤量誤差を $5\mu g$ 以内に抑えることが可能と考えら れた。 3) TRサンプラーとアルミニウムサイクロンの現場比較では、両者の間に良好な相関 (R2=0.953) が得られ、分級方式が異なっても測定値はほぼ一致することがわかっ 4) RESPICONと両サンプラーの高濃度域での比較では、粉じん濃度が約2.5mg/m3以 上になると、TRサンプラーで得られた値はRESPICONよりも若干高めの値となり、 アルミニウムサイクロンの値はRESPICONよりも低めの値がとなった。 成人心電図のデジタル処理の検討 成人心電図のファイリングシステムの導入は1998年度に人間ドックをターゲットに開 始した。しかし、この時点では判読支援機能も現在とは比較にならず、オンラインでの 研究担当者 運用も機能面・価格面で折り合わず、オフライン型のファイリングに特化した運用を続 竹中志津子、間島勝徳 けてきた。 昨今、X線検査に関わる画像診断・ファイリングのシステム化が先行して構築されて いる。今回、それに融合させる形で、施設検診・巡回健診の成人心電図検査の判読支 援・ファイリングシステムを追加し、運用することについて検討をはじめた。

タイトル及び研究担当者

子宮頸がん車検診における採取器具 1. はじめに 変更に伴う試行について

研究担当者

加藤ちづ代、坂野みどり 堀真須子、宮川潤、菅原隆 高見眞理子、岡島弘幸 藏本博行、飯田萬一 (細胞診センター・婦人検診部)

杉本直子、岩見美子

内 容

子宮頸がん車検診実施検討会において細胞採取の細胞量不足が問題となり、平成23年 度より採取器具の変更を決定した。変更に際し新たな採取器具による試行が実施され、 一部液状化検体細胞診(LBC)を併用したので併せて報告する。

採取器具は「綿棒」に替えて「サーベックスブラシ・コンビ:以下CbC」が採用され た。車検診受診者は20歳代から70歳以上と年齢層に幅があり、閉経以降の高齢者が多 い。CbCが採用された理由は全ての年代に適応し、一回の採取で腟部・頸管の細胞採取 が可能なことであった。一方で細胞採取量の増加が期待される半面、厚い塗抹や固定不 良、採取後の出血やそれによる問合せの増加が懸念された。細胞診の判定精度は適切な 細胞採取と塗抹や固定の状態に大きく関わってくる。そこでLBCの利点である①採取細 胞のすべてを回収し保存され、塗抹量不足の場合は標本の再作成が可能なこと。②直接 塗抹スライドで固定不良となったとしてもLBCでは乾燥のない均一に塗抹された良好な 標本が得られること。③保存容器内で出血状態を色(赤みの付いた状態)で確認できる ことを考慮し、LBCの併用実施となった。

2. 対象および方法

- - ・平成23年1月11日~2月18日の期間中の受診者1563件(16日分)
 - ・LBC併用は790件(前半8日分)
- ②検診現場の対応方法
 - ・綿棒に替えてCbCを使用。CbCのブラシ中心部を頸管に挿入し時計方向に2回転 させて細胞を採取する。
 - ・受診者には文書とオリエンテーションにて採取器具と出血等の説明を実施。
 - ・LBC併用分は、細胞採取したCbCでスライドに直接塗抹後、保存容器にCbCの先 端部分(外れる様になっている)を入れ検査室に搬入。
- ③LBC標本作製方法

検査室にて保存容器内の出血状態を確認後『TACASシステム』にて作製。

4)顕微鏡検査

- ・細胞診判定は直接塗抹標本(C法)とTACAS標本(T法)の両者の差を比較し、 結果は総合判定とした。
- ・標本評価の細胞量はC法では綿棒採取での基準としている扁平上皮細胞8000個に 満たない標本に暫定的に適正(境界)、不適正(判定可─採取医師に報告)を設 定し、不適正(判定不能)のみ再検とする同様の区分で評価した。T法は扁平上 皮細胞の占める割合が直径13mm円形の全面、1/2以上、1/4以上、1/4未満で評 価した。
- ・塗抹、固定状態は細胞が不明瞭になる部分が25%以下であれば良好、75%以上を 不良とし、その間を中間状態としてカウントした。

出血状態はT法において、検診日ごとでみると最低2.4%~最高23.8%で計67件 (8.5%) に認め、C法ではそのうち22件 (2.8%) が赤血球多く固定状態が良好といえ ない要因となった。また検診後の出血による受診者からの問合せは3件あり、すべて月 経前後の出血と判断された。C法での固定状態は、良好と言えない中間状態296件と不 良標本11件で計307件(19.6%)に認め、検診日毎では2.0%~37.0%の幅がみられた。 不良要因は閉経婦人の乾燥が65.1%を占め、次いで多量の白血球や赤血球の混在、細胞 の重なりであった。不良標本11件はT法併用で、T法すべて良好標本として判定され

細胞塗抹量では、適正(境界)が19件(1.2%)、不適正(判定可)1件(0.1%)、不 適正(判定不能)3件(0.2%)にみられた。判定不能の3件はT法併用であり、この うち2件は月経時の血液のため細胞がスライドに塗抹されなかった。1件は乾燥と細胞 剥離であった。T法では溶血作用や細胞保存性があり3件とも適正評価となった。境界 標本中の7件も残り検体で作製のT法の細胞量より少量となり、塗抹手技の不安定さを 窺わせた。

細胞採取量では、T法で細胞の占める割合が全面、1/2以上、1/4以上、1/4未満で あった頻度は87.2%、9.6%、2.2%、1.1%でC法では適正量を満たしていたが、T法で 1/2未満で減少が明らかな標本は $0.0\%\sim10.8\%$ で26件(3.3%)にあり、採取者による 差として認めた。

細胞診判定結果では、要再検者28件(1.8%)、要精検者14件(0.9%)で、要再・精 検率2.7%は過去の要再・精検率平均1.1%に対して増加がみられた。

タイトル及び研究担当者	内	容
	が重要と思われた。CbCによる細胞採取は終少なく、細胞量不足の改善と要再精検率のよる。しかしこれからの子宮がん検診に求め	説明と受診後の出血者への声かけのフォロー
腹部超音波検査について		肖化器領域において、放射線被爆や苦痛もな
研究担当者 黒川 香(東京女子医科大学) 櫻井 諭(神奈川県予防医学協会)	に依存することと、超音波検診について全国 有効性の評価も行なわれていない実情がある。この程、日本消化器がん検診学会超音波管向上を目指し、がん検診としての精度評価で実施基準、判定基準」(平成23年9月刊行予とを目指している。超音波検査関連の他学会等)に働きかけ、今後様々な発表及び討論がこの「実施基準」の中の「記録断面」「記数」と比較し、さらに現在進められている可検討を開始した。また「判定基準」についてゴリー分類」を用いて表示され、生活習	部会委員会では、腹部超音波がん検診の質の を可能とするために「腹部超音波がん検診の 5定)を作成し、この基準を広く普及するこ 会(日本超音波医学会・日本超音波検査学会
	していきたい。	
液状処理細胞診(TACAS)の有効性 研究担当者 蔵本博行(婦人検診部) 岩見美子、杉本直子 加藤ちづ代、菅原隆、飯田萬一 (細胞診センター)	application for the screening of cervica TACAS—子宮頸がん検診への応用)と題しする。目的:細胞診の新しい液状処理法が子宮頸がた。対象および方法:対象は神奈川県予防医学が担当した連続1,000例である。綿棒とCytた細胞材料を、製造会社の規格に従っていて、製造会分類に則った。結果: 1)細胞は標本の円形観察野に均等に分布に変合分類に則った。 結果: 1)細胞は標本の円形観察野に均等に分布について、観察イクロメーターで計測したところ、従来であった。 3)扁平上皮細胞の採取量について、観察1/4>であった頻度はそれぞれ58.8%、264)細胞採取量1/4>例30例(3%)の細胞、基準の「不適正」例に相当したが、3例採取されていた。 5)細胞採取に当たっての出血頻度は5%でた。 6)微生物による炎症所見の観察は容易である。	小の程度は、白血球の顆粒球核を顕微鏡のマ法とのそれぞれ500個の比較で5%の縮小率 高上の占拠が全面、1/2≦、1/4≦ならびに 5.2%、12.0%ならびに3.0%であった。 数を算定したところ5,000未満で、ベセスダ (0.3%)を除いて頸管・化生細胞が適正に であったが、細胞観察に障害とはならなかっ