

Ⅱ 資 料

1. 神経芽細胞腫マス・スクリーニング

加茂えり子 白石 廣行 山本 仁
 荒井 富雄 伊藤 友美*

キーワード： 神経芽細胞腫，マス・スクリーニング，6ヵ月児，VMA・HVA

1. はじめに

小児ガンの一種である神経芽細胞腫は、カテコールアミンを産生、分泌する。そのためその代謝産物であるバニルマンデル酸(VMA)、バニル乳酸(VLA)、ホモバニリン酸(HVA)を尿中に多量に排泄するので、VMA等を指標とするマス・スクリーニングが可能である。

宮城県では1985年10月より6ヵ月児を対象にマス・スクリーニングを開始した。1992年3月までに134,568名の検査を行い、16名の患児を発見した。

平成3年度の実施状況と併せ報告する。

2. 検査方法

マス・スクリーニング開始時は宮城県神経芽細胞腫検査事業実施要綱に従い、1次検査はDip法によるVMAの定性検査、2次検査は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によるVMA、VLA、HVAの定量検査を実施していたが、要綱の改正に伴い、1988年7月からは、1次、2次検査ともHPLCによるVMA、VLA、HVAの定量検査を行なっている。検査法については既に報告したので省略する¹⁾。

3. 平成3年度の実施状況

3.1 1次検査状況

表1に今年度の保健所別の1次検査状況を示す。

今年度は、20,680名が受検し、5名の患児を発見した。

受検率は、1990年10月から1991年9月までの届出出生数に対する6ヵ月後の1991年4月から1992年3月までの検査件数の割合で求めた。県内全体の平均受検率は90.3%と年々上昇しているが、各保健所ごとの受検率は最高が95.1%、最低が82.5%とバラツキが見られた。

3.2 各不備の内訳

表2、図1に今年度の各不備の内訳及び月別不備数の変化を示す。

表2のとおり何等かの汚染によりVMA、HVAが分解され、極端な低値を示す「汚染不備」が半数以上を占め、尿濃度が薄いため測定が難しい「薄い不備」が次に多かった。採尿日から受付日まで10日以上経過した「日数経過不備」、採尿日が生後6ヵ月経過していない「6ヵ月未満不備」も全体の約10%程を占めたが、既に報告

しているとおり²⁾年々減少しており保健所の指導の成果であると考えられる。

また、表2、図1に示すとおり、不備件数が10月から2月に著しく増加し、特に「汚染不備」、「薄い不備」が多くなっている。これはこの時期のろ紙の乾燥や採尿方法に問題があると思われるため保護者への指導を再度検討中である。

表1 1次検査状況

保健所	届出出生数 (90.10-91.9)	受検者件数 (91.4-92.3)	受検率 (%)
仙南	776	717	92.4
白石	557	502	90.1
角田	515	425	82.5
岩沼	1,429	1,281	89.6
宮黒	549	522	95.1
塩釜	1,899	1,706	89.8
大崎	1,546	1,350	87.3
岩出山	534	469	87.8
栗原	781	697	89.2
登米	896	822	91.7
石巻	2,341	2,024	86.5
気仙沼	1,092	979	89.7
青葉	2,340	2,162	92.4
太白	2,147	1,980	92.2
若林	1,531	1,386	90.5
宮城野	2,260	2,063	91.3
泉	1,697	1,595	94.0
合計	22,890	20,680	90.3

宮城支所は 青葉保健所に含まれる
 秋保支所は 太白保健所に含まれる

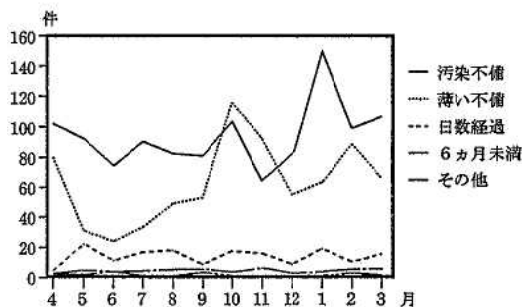


図1 各不備件数の月別変化

* 成人病センター

表2 平成3年度の不備の内訳

月	'91.4	5	6	7	8	9	10	11	12	'92.1	2	3	計 (%)
細菌汚染	102	93	72	92	82	81	104	64	78	150	98	104	1,120(54.4)
薄い不備	79	30	27	36	47	52	110	97	52	58	87	63	738(35.8)
日数経過	5	21	12	16	16	9	16	14	7	17	10	14	157(7.6)
6ヵ月未済	1	3	2	3	4	5	2	6	1	3	5	5	40(1.9)
その他	1	-	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	4(0.2)
合計	188	147	114	147	149	148	232	181	138	228	201	186	2,059

表3 平成3年度のマス・スクリーニング発見症例

		12		13		14		15		16	
生年月日		90.5.5		90.10.21		91.3.7		91.4.5		91.3.20	
性別		女		男		男		女		女	
スクリーニング時		11ヵ月		7ヵ月		6ヵ月		6ヵ月		7ヵ月	
マス・スクリーニング		VMA	HVA	VMA	HVA	VMA	HVA	VMA	HVA	VMA	HVA
	初回	37.6	30.1	106.9	154.6	33.6	25.1	67.0	79.2	18.5	18.5
	2回目	55.2	52.1	68.1	86.2	38.1	31.3	74.7	91.5	27.1	22.3
	3回目	-	-	-	-	-	-	-	-	28.7	33.0
	4回目	-	-	-	-	-	-	-	-	42.6	39.6
精密検査時		42.4	31.0	73.5	71.9	34.6	22.8	58.6	53.1	47.0	35.5
発生部位		後腹膜		骨盤腔		骨盤腔		副腎		骨盤腔	
病期		Ⅲ		Ⅱ		Ⅱ		Ⅱ		Ⅳ S	

(VMA, HVA値: ug/ mgCre)

表4 疑陽性未回収連絡後精密検査
No.16 (女) 平成3年3月20日生

マス・スクリーニング	採尿月日	月齢	VMA	HVA
1回目	平成3年10月23日	7ヵ月	18.5	18.5
2回目	平成4年1月26日	10ヵ月	22.1	16.3
			27.1	22.3
3回目	平成4年3月4日	11ヵ月	11.5	15.2
			28.7	33.0
4回目	平成4年3月23日	12ヵ月	42.6	39.6

(ug/mgCre)

3.3 検査結果

表3に平成3年度のスクリーニングにおける患児発見例を示した。

今年度は5名の患児を発見した。No.16では、VMA, HVAの値が著しい高値を示さず、更に、疑陽性再採尿依頼後の検体が未回収となり、再度の受検指導検査後、精密検査を依頼、患児と診断された。(表4)

このように値が著しい高値を示さないものと、他の要因(食べ物など)による高値との区別や判定には注意が必要であり、疑陽性及び不備の未回収検体の回収も重要であると思われた。

表5 開始からの神経芽細胞腫マス・スクリーニング検査結果

期 間	受検者数 (受検率%)	疑陽性数 (%)	精密検査数	患児数	発見率
1985.10-1986.3	9,523 (65.5%)	891 (9.4%)	3	0	1/28,220
1986.4-1987.3	20,967 (76.2%)	1,131 (5.4%)	10	1	
1987.4-1988.3	20,931 (77.4%)	1,946 (9.3%)	4	0	
1988.4-1988.6	5,019 (79.5%)	565 (11.3%)	3	1	
1988.7-1989.3	15,439	662 (4.3%)	5	3	1/5,581
1989.4-1990.3	21,055 (86.5%)	961 (4.6%)	12	2	
1990.4-1991.3	20,954 (88.6%)	704 (3.4%)	19	4	
1991.4-1992.3	20,680 (90.3%)	496 (2.4%)	17	5	
合 計	134,568	7,356	73	16	1/8,411

受検率%：届出出生数に対する受検者件数の割合
 疑陽性数%：受検者件数に対する疑陽性数の割合

4. 開始からの検査実施状況

マス・スクリーニング開始より7年間の検査結果を表5に示す。1985年10月の開始より134,568名を検査し、16名の患児を発見した。また、患児発見率は1988年の7月の検査方法改正以前は28,220人に1人であったが改正後は検査精度が向上し、5,581人に1人に上昇した。

受検率は開始後から年々上昇し、今年度では90.3%まで上昇した。

一方、東北大学医学部附属病院小児外科の集計によれば、スクリーニング開始以後、医療機関で神経芽細胞腫と確認された患児の中に、未受検者も数名いることが報告されており、今後未受検者（平成3年度、9.7%）の補足も考えていきたい。

5. ま と め

以上のように、本検査では、いくつかの問題点もみられるため解決方法を更に検討していきたい。

参 考 文 献

- 1) 清野 陽子他：宮城県保健環境センター年報8, 49 (1990)
- 2) 加茂えり子他：宮城県保健環境センター年報9, 133 (1991)

2. 1991年・感染症サーベイランス事業 - 病原体検出情報 -

微生物部

キーワード：サーベイランス、検査情報

宮城県結核・感染症サーベイランス実施要綱の規定に従って、本年もほぼこれまでと同様の方法で、病原体の検索を実施した。即ち検査定点で採取された臨床材料よりの病原体の分離・同定を試みた。検査の目的によっては、確認診断に血清学的検索（抗体価測定）を併用したものもある。なお本年の結果を集計するに当たって、年次集計（1991年1月1日～12月31日）と年度集計（1991年4月1日～1992年3月31日）の両者を併記することとした。

表1に検査定点別にまとめ、月毎の検体数を示した。検査材料のほとんどは、定点No.1の内科医院と、定点No.2の小児科医院（いずれも仙台市内）で採取された。その他の定点には4医療機関が含まれるが、これらは全て総

合病院（仙台市内2ヶ所、その他の市町2ヶ所）であった。

表2、図1に、臨床診断名（検査項目）別にまとめ月毎の検体数を示した。従来に比べてインフルエンザ様疾患の検体数が大幅に減少しているが、定点No.2の医療機関がWHOの呼吸器ウイルスセンター（国立仙台病院内に設置）の協力機関となり、保健環境センターへの検査依頼が無くなったことによる。

図2に、感染性胃腸炎からの起因菌検出状況を示した。1991年1月から12月までの期間でみると、起因菌の検出率は26.3%（21/80）を示し、前年同期とほぼ同様（27.6% 27/98）であったが、サルモネラ属の検出が減少し、下痢原性大腸菌の増加が目される。

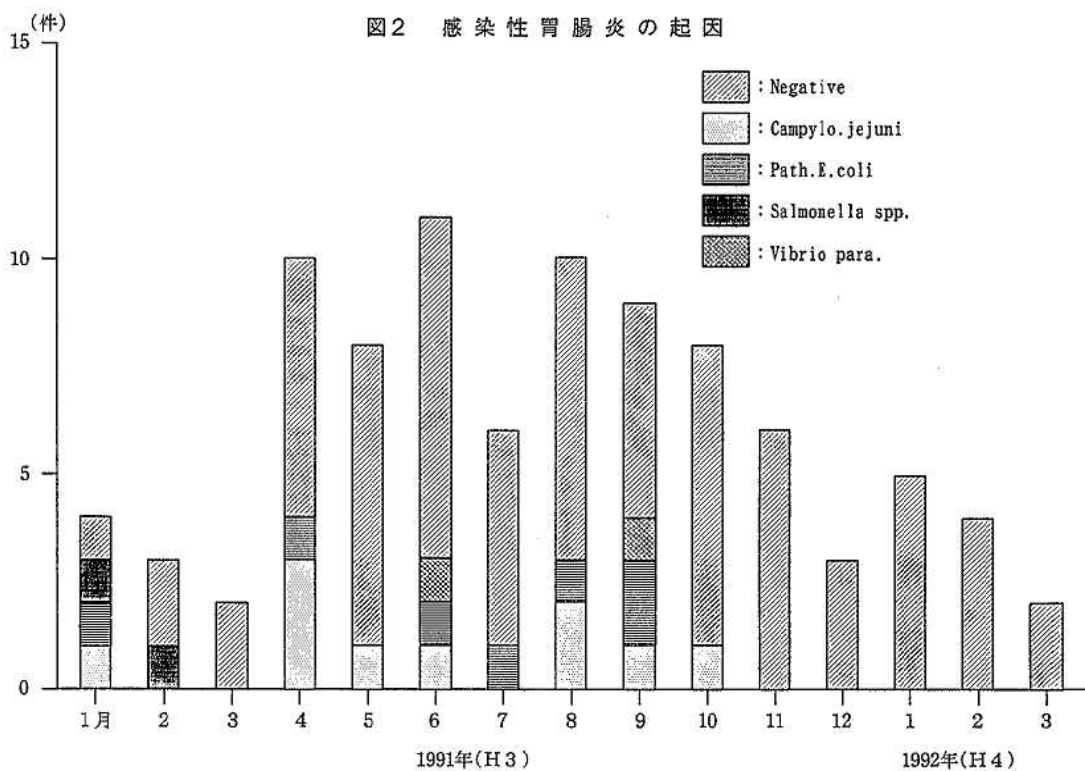
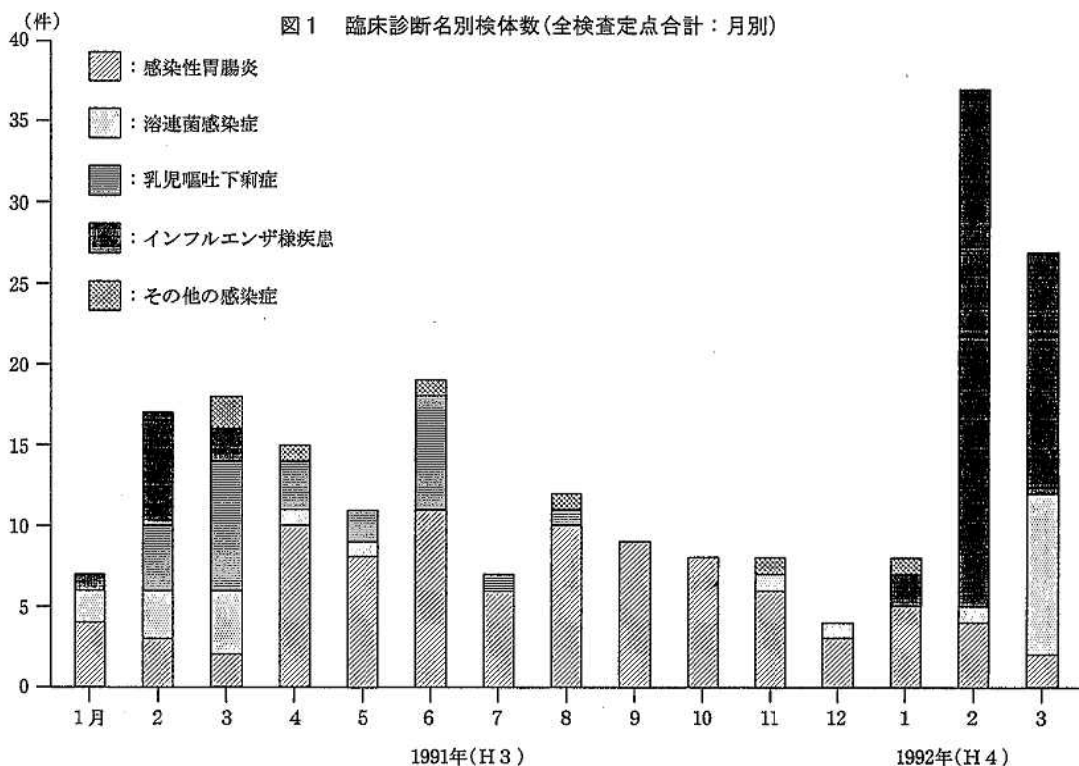
表1 検査定点別検体数（1991. 1. 1～1992. 3. 31）

	1991 (H3)												1992 (H4)			1991年 1月～12月	'91年4月 ～'92年3月
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
No.1 (H内科小児科)	1	1	4	6	5	9	4	7	3	5	2	3	7	36	16	50	103
No.2 (N小児科)	6	16	12	8	6	9	3	4	6	3	5	1	1	11		79	57
その他 (4病院)	.	.	2	1	.	1	.	1	.	.	1	.	1	.	.	6	5
全 定 点 合 計	7	17	18	15	11	19	7	12	9	8	8	4	8	37	27	135	165

表2 臨床診断名別検体数（1991. 1. 1～1992. 3. 31）

	1991 (H3)												1992 (H4)			1991年 1月～12月	'91年4月 ～'92年3月
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
感 染 性 胃 腸 炎	4	3	2	10	8	11	6	10	9	8	6	3	5	4	2	80	82
溶 連 菌 感 染 症	2	3	4	1	1	1	1	.	1	10	13	15
乳 児 嘔 吐 下 痢 症	.	4	8	3	2	7	1	1	26	14
インフルエンザ様疾患	1	7	2	2	32	15	10	49
そ の 他*	.	.	2	1	.	1	.	1	.	.	1	.	1	.	.	6	5
合 計	7	17	18	15	11	19	7	12	9	8	8	4	8	37	27	135	165

*その他： 脳炎・脳症……………2
 ウイルス性心筋炎……………2
 好酸球増多症……………1
 溶血性尿毒症……………1



3. 新生児マス・スクリーニング

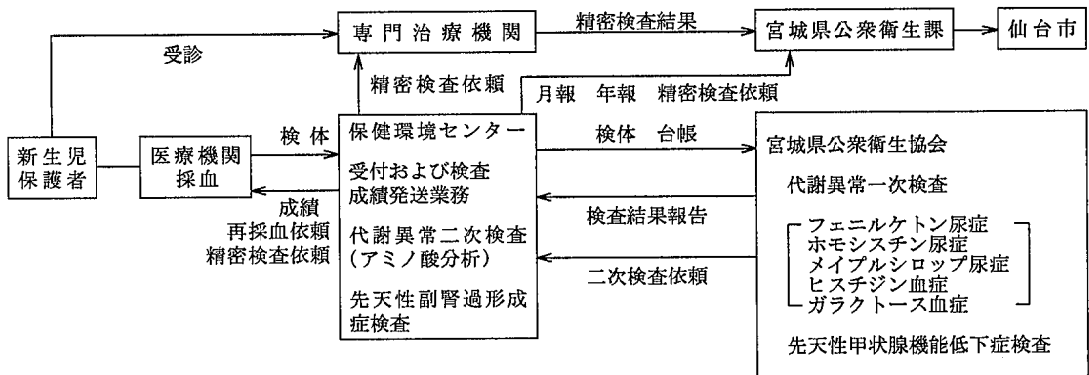
白石 廣行 荒井 富雄 近野寿美枝
伊藤 友美*

キーワード：宮城県，マス・スクリーニング，CAH

県内医療機関で出生し、保護者が検査を希望する新生児23,417名について、7疾患の検査を実施した。検査事業システムを図1に示した。先天性代謝異常症（フェニルケトン尿症，ホモシスチン尿症，メイプルシロップ尿症，ヒスチジン血症，ガラクトース血症）の一次検査及び先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）検査は宮城県公衆衛生協会に委託している。検査受付，名簿作成，検査結果の発送，再採血依頼のための関係機関との連絡，

代謝異常症二次検査（アミノ酸分析）及び先天性副腎過形成症（CAH）検査は従来どおり当センターで行った。

平成3年度の検査結果を表1～3に示した，フェニルケトン尿症1例，ヒスチジン血症4例，クレチン症8例及び先天性副腎過形成症3例の患児を発見し，現在東北大学医学部付属病院小児科で治療中である。また採血不良等の理由による不備検体は36件で回収率は100%であった。



- 検査法 代謝異常一次検査 : ガスリー法（栄研，フジレビオ社製）
: ボイトラー法（ペーリンガー山之内社製）
: ペイゲン吉田法（栄研製）
代謝異常二次検査 : アミノ酸分析
甲状腺機能低下症検査 : 酵素免疫抗体法（フジレビオ社製）
副腎過形成症検査 : 酵素免疫抗体法（チバコーニング社製）

図1 検査事業システムフローチャート

表1 検査結果（平成3年度）

対象疾患	総検体数	陰性数	再採血依頼数	要精密検査数
フェニルケトン尿症	23,421	23,415	5	1
ホモシスチン尿症	23,446	23,415	29	3
メイプルシロップ尿症	23,426	23,417	9	0
ヒスチジン血症	23,421	23,413	5	4
ガラクトース血症	23,509	23,409	92	8
先天性甲状腺機能低下症	23,967	23,373	554	40
先天性副腎過形成症	23,480	23,406	64	10

表2 検体不備の内訳（平成3年度）

理由	件数
血液量不足	14 (6)
生後4日以前の採血	3 (1)
採血後10日以上経過	14 (9)
ろ紙の汚染等	5 (3)
計	36 (19)

* 成人病気センター

() : 仙台市分で内書きである。

表3 陽 性 例

氏名	性	出生月日	採血月日	検査結果	疾患名
M. O	♂	91. 8. 1	91. 8. 6 8.10	P h e 値 10mg/dl 15mg/dl	フェニルケトン尿症 *
M. T	♀	91. 4. 8	91. 4.13 4.22	H i s 値 10mg/dl ウロカニン酸無 10mg/dl ウロカニン酸無	ヒスチジン血症 *
Y. K	♂	91. 7.16	91. 7.22 7.27	H i s 値 6mg/dl ウロカニン酸無 6mg/dl ウロカニン酸無	ヒスチジン血症
. M	♀	91.11.19	91.11.24 11.28	H i s 値 8mg/dl ウロカニン酸無 10mg/dl ウロカニン酸無	ヒスチジン血症 *
H. K	♂	92. 2. 6	92. 2 11 2.18	H i s 値 8mg/dl ウロカニン酸無 10mg/dl ウロカニン酸無	ヒスチジン血症 *
H. M	♂	91. 3.25	91. 3.31 4. 9	T S H 値 13.5 μ U/ml 20.7 μ U/ml	クレチン症 *
Y. S	♀	91. 5. 1	91. 5.14 6. 5	T S H 値 14.5 μ U/ml 160 μ U/ml以上	クレチン症
. U	♀	91. 6. 5	91. 6.11 6.18	T S H 値 42.4 μ U/ml 38.0 μ U/ml	クレチン症
S. O	♂	91. 6.12	91. 6.18 6.25	T S H 値 41.9 μ U/ml 40.6 μ U/ml	クレチン症 *
K. S	♀	91. 8.14	91. 8.19 8.23	T S H 値 15.8 μ U/ml 12.7 μ U/ml	クレチン症
E. N	♀	91. 8.22	91. 8.27 9. 3	T S H 値 21.4 μ U/ml 23.0 μ U/ml	クレチン症
A. Y	♀	91.11.27	91.12. 2	T S H 値 101.1 μ U/ml	クレチン症 *
N. W	♂	92. 1.20	92. 1.25 1.30	T S H 値 13.4 μ U/ml 16.2 μ U/ml	クレチン症
K. O	♀	91. 6.27	91. 7. 2	17-OHP値 67.7ng/ml (直接法) 17-OHP値 29.9ng/ml (抽出法)	先天性副腎過形成症 (単純男性型)
A. H	♀	91.11.18	91.11.24	17-OHP値 80ng/ml以上 (直接法) 17-OHP値 21.6ng/ml (抽出法)	先天性副腎過形成症 (単純男性型)
M. I	♂	92. 2. 1	92. 2. 7 2.10	17-OHP値 80ng/ml以上 (直接法) 17-OHP値 80ng/ml以上 (抽出法) 17-OHP値 80ng/ml以上 (直接法) 17-OHP値 80ng/ml以上 (抽出法)	先天性副腎過形成症 * (塩喪失型)

* 仙台市

4. 医薬品の検査結果（平成3年度）

清野 陽子 白取 博志 菊池 格

1. はじめに

例年、不良医薬品の製造、流通を防止するため、県内で製造又は流通している医薬品について、収支検査を実施している。

平成3年度は、流通品について、フロセミド製剤のフロセミド定量、イブプロフェン製剤のイブプロフェン定量、並びに錠剤及び丸剤等の崩壊度試験を実施した。

また、県内製造品である化粧品については、パラオキシ安息香酸エステル（パラベン）類の確認試験を実施した。

2. 方法

2.1 フロセミド製剤

試料の前処理は、ほぼ医薬品製造承認書記載の方法に準じ、フロセミドの定量は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC法）で行った。HPLC条件及びクロマトグラムを図1に示した。

フロセミド 60ppm

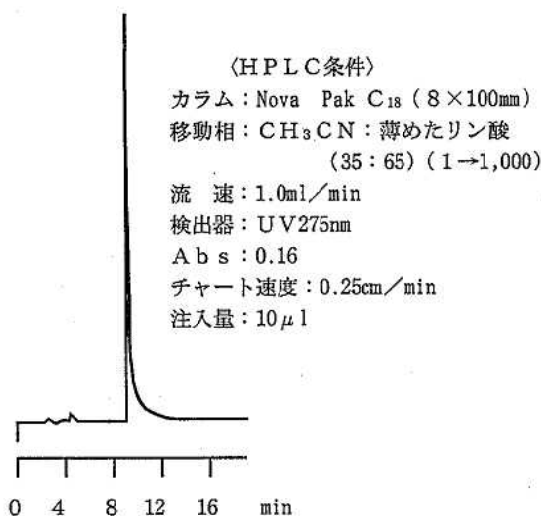


図1 フロセミドの高速液体クロマトグラム

2.2 イブプロフェン製剤

試料の前処理は、ほぼ医薬品製造承認書記載の方法に準じ、イブプロフェンの定量は、HPLC法で行った。HPLC条件及びクロマトグラムを図2に示した。

イブプロフェン 5,000ppm

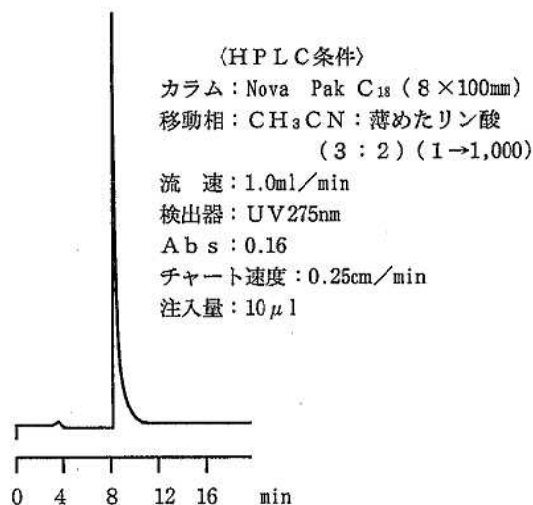


図2 イブプロフェンの高速液体クロマトグラム

2.3 崩壊度試験

第十二改正日本薬局方の方法に従い、崩壊度試験を実施した。

2.4 パラベン類

化粧品配合成分の簡易迅速分析法^{*1)}に従い、HPLC法によりパラベン類の確認試験を実施した。HPLC条件及びクロマトグラムを図3に示した。

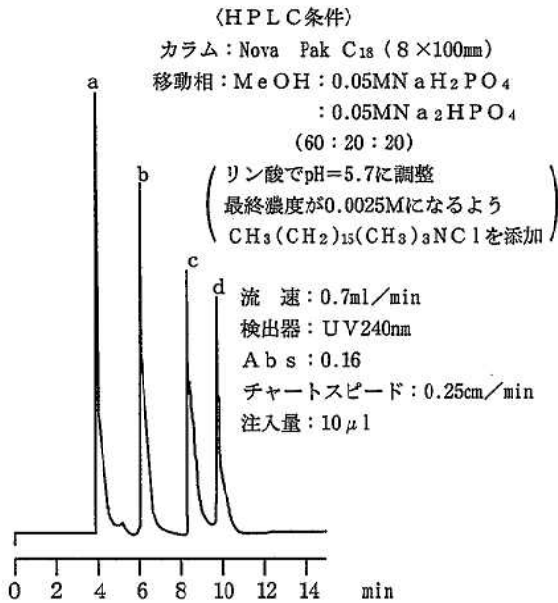


図3 パラベン類の高速液体クロマトグラム

- a : パラオキシ安息香酸メチル 50ppm
b : パラオキシ安息香酸エチル 50ppm
c : パラオキシ安息香酸イソプロピル 50ppm
d : パラオキシ安息香酸プロピル 50ppm

3. 結 果

表1に検査結果を示した。検体はすべて試験項目に適合していた。

表1 医薬品収去検査結果

医薬品名	検査項目	検査件数	分析項目数	不適合件数
フロセミド製剤	フロセミド定量	5	1	0
イブプロフェン製剤	イブプロフェン定量	7	1	0
錠 剤	崩壊度試験	12	1	0
カプセル剤	崩壊度試験	1	1	0
丸 剤	崩壊度試験	4	1	0
化粧品	パラベン類確認試験	2	4	0
計		31		0

参 考 文 献

- 1) 厚生省薬監第53号, 昭和63年8月26日

5. オンカラム注入法による揮発性有機塩素化合物の分析法

水質部 氏家 愛子 氏家 顕*

1. はじめに

現在当初では、ガスクロマトグラフの更新に伴って、従来の充填カラムを使用した分析からメガボアカラム、キャピラリーカラムを使用した分析に移行しつつある。地下水中のトリクロロエチレン、テトラクロロエチレン等の分析についても例外ではなく、今年度の更新を契機に、充填カラムとほぼ同等に扱うことが可能なメガボアカラムを使用して、全量注入方式のスプリットレス注入法およびオンカラム注入法による分析法を検討した。

2. 方法

2.1 装置

ガスクロマトグラフ：ヒューレットパカード社製 5890シリーズII (ECD)

ガスクロマトグラフ用カラム：DB-1 (0.53mm×30m, 膜厚5 μ m, J&W社製), DB-624 (0.53mm×30m, 膜厚3 μ m, J&W社製)

インテグレーター：ヒューレットパカード社製 3396

2.2 試薬

標準原液：

a；揮発性有機塩素化合物混合標準液(溶媒抽出法用, 1, 1, 1-トリクロロエタン0.4 μ g/ml, 四塩化炭素0.1 μ g/ml, トリクロロエチレン1.5 μ g/ml, テトラクロロエチレン0.4 μ g/ml)(関東化学)

b；有機ハロゲン化合物混合標準原液(溶媒抽出法用, クロロホルム10mg/ml, プロモジクロロメタン2.5mg/ml, ジブromokロロメタン4mg/ml, プロモホルム20mg/ml, トリクロロエチレン15mg/ml, テトラクロロエチレン4mg/ml, 1, 1, 1-トリクロロエタン4mg/ml)(関東化学)

a標準液はn-ヘキサン(残農用300)で200倍, 100倍, 25倍に希釈して使用した。b標準液は10⁵倍に希釈して, リテンションタイムの確認に使用した。

n-ヘキサン：残農用300(和光純薬製)

2.3 分析条件

2.3.1 オンカラム注入法

カラム：DB-624

カラム温度：45°C(4分)→80°C(5分)

昇温速度 10°C/分

カラム入口圧：20Kpa(4分)→40Kpa(0分)→70Kpa(2.5分)

昇圧速度 1 段目 5 Kpa/min, 2 段目 15 Kpa/min

注入口温度：オープントラックON(カラム温度+3°C)

検出器温度：200°C

メイクアップガス流量：50ml/min

2.3.2 スプリットレス注入法

カラム：DB-1

カラム温度：60°C(4分)→80°C(2分)

昇温速度 20°C/分

注入口温度：200°C

検出器温度：200°C

カラム入口圧：70Kpa

セプタムパーシ流量：3ml/min

メイクアップガス流量：100ml/min

2.4 試料採取びんの洗浄保存

試料採取びん(共栓付250mlガラスびん)は、従来からn-ヘキサン(残農用300)で洗浄後, 120°Cで1時間加熱処理し, 使用直前にもう一度, 120°Cで1時間加熱処理して使用している。この過程を簡便化するため, ヘキサン洗浄後130°Cで2時間加熱処理し, デシケータ内で放冷後, 1本ずつびんをポリ袋に入れ, バキュームシーラーを用いて袋内の空気を吸引, シールをして保管した。

3. 結果

3.1 分析条件について

オンカラム注入法およびスプリットレス注入法のクロマトグラムを図1, 2に示した。カラムDB-1は, トリクロロエチレンとプロモジクロロメタンが分離せずピークが重なった。DB-624については, 8物質の分離は良かった(図1)。

繰り返し精度は表1に示したとおり, スプリットレス注入法よりオンカラム注入法の方がよく, 変動係数が0.4~2.1%と満足のいく結果が得られた。

3.2 試料採取びんについて

ポリ袋にシールして入れた後, 3ヶ月経過した採取びんに, n-ヘキサン(残農用300)10mlをいれて壁面をよく洗い, この液の2 μ lをガスクロマトグラフに注入した(図3)。

3ヶ月経過後のびんでもほとんど室内空気からの汚染は認められず, 6ヶ月経過後のものもほぼ同じ結果であった。

*現 医療法人本多友愛会仙南病院

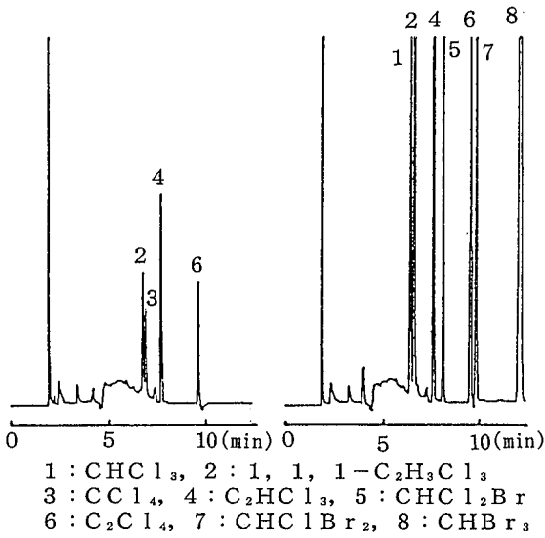


図1 オンカラム注入法によるクロマトグラム

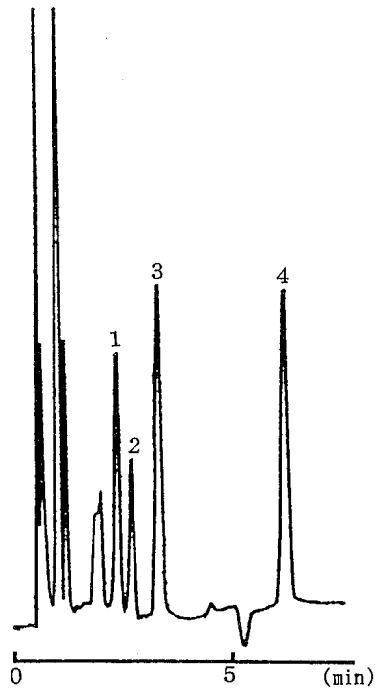


図2 スプリットレス注入法によるクロマトグラム

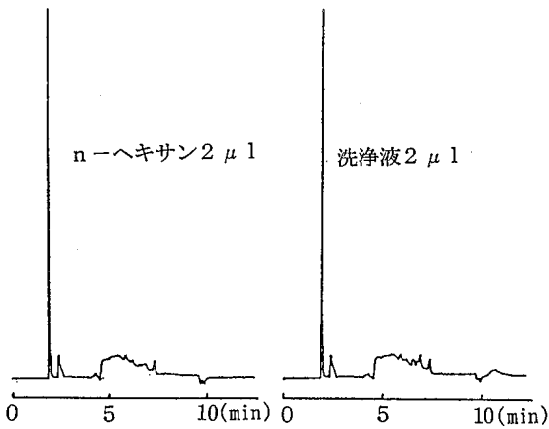


図3 試料採取びん(3ヶ月経過後)の洗浄液のクロマトグラム

4. ま と め

以上のことから、トリクロロエチレン等の分析は、DB-624 (0.53mm i.d.×30m, 膜厚 $3 \mu\text{m}$) のカラムを使用し、オンカラム注入法により、精度よく分析できると考えられる。

また、試料採取びんについても、上記の方法でまとめて準備することによって、ルーチン業務に係わる時間的制約を少なくすることができると考えられる。

表1 スプリットレス注入法およびオンカラム注入法の繰り返し精度

(注入量 $2 \mu\text{l}$, n=6)

	スプリットレス注入法		オンカラム注入法					
	濃度 (ng/ml)	変動係数	濃度 (ng/ml)	変動係数	濃度 (ng/ml)	変動係数	濃度 (ng/ml)	変動係数
$1,1,1-\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}_3$	2	6.3%	2	2.1%	4	1.2%	16	0.8%
CCl_4	0.5	6.0%	0.5	1.7%	1	1.3%	4	0.5%
C_2HCl_3	7.5	3.3%	7.5	0.4%	15	0.7%	60	0.5%
C_2Cl_4	2	6.7%	2	1.1%	4	0.8%	16	0.6%