ISSN 2187-2651

調査研究ジャーナル
Chiba Survey Research Journal

2019 April
Vol.8
No.1

CONTENTS

巻頭言

Ⅰ 調査研究報告

■総　　説　遺伝性腫瘍症候群；リンチ症候群と予防医学
稲田 麻里 ほか

■Original Articles　Evaluation of Two Currently Available Kits for Latent Tuberculosis Infection Screening, QuantiFERON-TB Gold in Tube and T-Spot.TB
Mizue Tsuyuzaki et al.

■実践報告　生化学自動分析装置LABOSPECT008αの基本的検討
中臺 有紀 ほか

■実践報告　接触者健診におけるクォンティフェロン®TBゴールド検査の判定保留について再検査による検討
岡田 奈生 ほか

■実践報告　ガラクトース血症スクリーニングにおけるプレートリーダーを用いたガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ活性測定の検討
松下 冴子 ほか

■実践報告　新生児マススクリーニングに新しい検査対象疾患(カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-Ⅱ欠損症)を追加するために行った試験研究結果報告
廣田 美和 ほか

Ⅱ 紙上採録　2018年度サマーセミナー

講演 1. 学校現場におけるLGBTへの理解と対応について　はる

講演 2. 本当に知っていますか？タバコのこと
～受動喫煙の危険性、新型タバコの問題点、喫煙する脳の仕組みなど～　丸山 恵梨子

Ⅲ 2018年度県民公開講座

講演. 大切なもの　渡辺 徹

Ⅳ 統計にみる千葉県民の健康状態

千葉県民の健康状態 ー循環器疾患(心疾患)ー

[投稿規定]

公益財団法人 ちば県民保健予防財団
Chiba Foundation for Health Promotion & Disease Prevention

巻　頭　言

谷 上 典 幸
公益財団法人ちば県民保健予防財団
専務理事

私の友人に、健康おたくともいえるくらい疾病予防や健康づくりに関心があり、専門家のような豊富な知識を持ち、日ごろの生活でそれを実践し、人間ドックは毎年欠かさず受診する、という人がいます。他方、職場の健康診断は十年以上受けていない、バリウムは便秘になるからしない、内視鏡は苦しそうなので絶対にしない、という徹底抗戦タイプの人もいます。

平成 26 年に内閣府が行った世論調査では、がん検診を受けない理由として、「受ける時間がない」、「費用がかかり経済的にも負担になる」、「がんであると分かるのが怖い」が上位となっており、市町村等からの補助により安価に受診できること、がんは早期に発見されれば治る病気であること等が、まだ十分に理解・浸透されていないことが伺えます。

昨年 9 月に千葉市の幕張メッセで開催された「2018 年度がん征圧全国大会記念シンポジウム」でも、「受診者の減少を食い止める」がテーマとなり、国や検診機関、自治体、専門家が、それぞれの立場や経験を踏まえて講演やディスカッションを行いました。

こうした関係者の一丸となった取組により、がん検診受診率は年々上昇しています。しかし、依然として多くのがん検診で目標としている 50%に届かず、更なる取組が必要となっていることは皆さんもご存知のとおりです。

新聞等の報道によりますと、がんの早期発見分野において、近年新しい診断手法の開発が急ピッチで進められているようです。血液や尿など体液に含まれる物質を解析することで、がんの疑いを発見する方法を、医療機関、大学、民間企業などが競って研究を進めており、早期の実用化を目指しているとのことです。精度面やコスト面などクリアしなければならない課題は多々あるとは思いますが、実用化されればがんの早期発見に役立つことから、大きな期待が寄せられています。

しかし、こうした先端的な検査技術が実用化された場合、簡便に検査をすることができるようになったことで、「いつでも検査できるから」と安易に考え、かえって検診受診率を低下させることになるかもしれません。

2020 年頃には上記の技術が実用化されるのではないかという報道もあり、健康に関心のある人にも、無関心な人にも、受診行動に何らかの影響を与えることになるものと思われます。

また、将来的には、がん検診のあり方自体を大きく変えていく可能性もあります。がん検診を特定健康診査や一般健康診断と同時に行ったり、献血のついでにがん検診を受けたり、といったことが起こってくるかもしれません。

近年の医療技術の進歩は目覚しいものがあり、全国トップクラスの受診者数を誇る検診機関である当財団においては、こうした検査・診断技術の進歩や社会の変化に的確に対応し、今後も県民の健康づくりに貢献していくことが期待されていると考えています。

2019 年 4 月

目　次

巻頭言……1

Ⅰ. 調査研究報告

総説　遺伝性腫瘍症候群;リンチ症候群と予防医学　■稲田麻里 ほか……4

Original Articles　Evaluation of Two Currently Available Kits for Latent Tuberculosis Infection Screening, QuantiFERON-TB Gold in Tube and T-Spot.TB　■Mizue Tsuyuzaki, et al.…… 15

実践報告　生化学自動分析装置LABOSPECT008αの基本的検討　■中臺有紀 ほか…… 24

実践報告　接触者健診におけるクォンティフェロン®TBゴールド検査の判定保留について再検査による検討　■岡田奈生 ほか…… 30

実践報告　ガラクトース血症スクリーニングにおけるプレートリーダーを用いたガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ活性測定の検討　■松下冴子 ほか…… 34

実践報告　新生児マススクリーニングに新しい検査対象疾患(カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-Ⅱ欠損症)を追加するために行った試験研究結果報告　■廣田美和 ほか…… 40

Ⅱ. 紙上採録　2018年度サマーセミナー

講演1. 学校現場におけるLGBTへの理解と対応について　■はる…… 46

講演2. 本当に知っていますか？タバコのこと～受動喫煙の危険性、新型タバコの問題点、喫煙する脳の仕組みなど～　■丸山恵梨子…… 54

Ⅲ. 2018年度県民公開講座

講演. 大切なもの　■渡辺徹…… 68

Ⅳ. 統計にみる千葉県民の健康状態

千葉県民の健康状態　ー循環器疾患(心疾患)ー…… 70

[投稿規程]

公益財団法人ちば県民保健予防財団　調査研究ジャーナル　投稿規定…… 80

Ⅰ. 調査研究報告

総　説　遺伝性腫瘍症候群;リンチ症候群と予防医学　■稲田麻里　ほか……4

Original Articles　Evaluation of Two Currently Available Kits for Latent Tuberculosis Infection Screening,QuantiFERON-TB Gold in Tube and T-Spot.TB

■Mizue Tsuyuzaki, et al.・15

実践報告　生化学自動分析装置 LABOSPECT008 α の基本的検討

■中臺有紀　ほか……24

実践報告　接触者健診におけるクォンティフェロン®TB ゴールド検査の判定保留について再検査による検討　■岡田奈生　ほか……30

実践報告　ガラクトース血症スクリーニングにおけるプレートリーダーを用いたガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ活性測定の検討

■松下冴子　ほか……34

実践報告　新生児マススクリーニングに新しい検査対象疾患（カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-Ⅱ欠損症）を追加するために行った試験研究結果報告　■廣田美和　ほか……40

総説

遺伝性腫瘍症候群；リンチ症候群と予防医学

稲田麻里[1]、野村文夫[1,2]、山口和也[1]、中川由紀[1]、林 學[1]

Hereditary Cancer Syndrome: Lynch Syndrome and Preventive Medicine

Mari Inada[1], Fumio Nomura[1,2], Kazuya Yamaguchi[1], Yuki Nakagawa[1] and Manabu Hayashi[1]

近年、遺伝性腫瘍症候群の病態理解が深まり、散発性がんと異なる対応が求められるようになった。リンチ症候群は、頻度の高い遺伝性腫瘍症候群の一つで、かつては非ポリポーシス性遺伝性大腸がんと呼称されていたが、大腸以外の臓器での発がん率も高く、また原因遺伝子の特定を受けて、リンチ症候群の名称が用いられるようになった。リンチ症候群では、サーベイランスによる大腸がん罹患率・死亡率の大幅な抑制が示され、また化学予防として、アスピリンにより、リンチ症候群におけるがん発生抑制効果があることが報告されている。リンチ症候群に対して免疫チェックポイント阻害剤の有効性が高いことが示され、治療法選択においても重要な情報となった。リンチ症候群を診断し、適切なサーベイランスや予防対策へとつなげていくことは、がん発症者のみならず血縁未発症者にとっても有益であり、診断を担う窓口や適切な健診・サーベイランス体制の整備が求められている。

（調査研究ジャーナル2019;8(1):4-14）

キーワード：遺伝性腫瘍症候群、リンチ症候群、サーベイランス、化学予防、免疫チェックポイント阻害剤

1. はじめに

本邦においては、人口の高齢化の影響もあり、今や二人に一人は、がんに罹患する時代となった。多くのがんは、生活習慣、環境因子、加齢など様々な影響により、細胞に遺伝子変異が蓄積して発生すると考えられる。現在がんゲノム医療として導入が進んでいる“がん細胞”の遺伝子を分析しその情報をもとに治療法の選択を行う検査では、多くは後天的に獲得された遺伝子変異が拾い上げられてくる。しかしながら、全がん症例の約5-10%程度は、生殖細胞系列（生まれ持った細胞）の病的遺伝子変異（病的バリアント）が、がん発生に大きく関与していることが知られ、近年、生殖細胞系列の遺伝子変異と発がんに関する研究が進み、遺伝性腫瘍症候群として理解が深まってきている[1)]。

遺伝性腫瘍症候群では、若年発症、同時性・異時性発がん、多臓器の重複がんを合併しやすい傾向などがあり、散発性がんとは異なる対応が必要である。遺伝性腫瘍症候群として、よく知られるものに遺伝性乳がん卵巣がん（Hereditary Breast and Ovarian Cancer; HBOC）が挙げられ、次いで頻度の高い遺伝性腫瘍症候群がリンチ症候群である。

リンチ症候群は、大腸がんをはじめ子宮内膜がんなどの発生リスクが高まる遺伝性腫瘍症候群であるが、かつては遺伝性非ポリポーシス大腸がん（Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer; HNPCC）と呼称されていた。名称、疾患概念や診断基準が変遷したことなどにより、臨床現場では、リンチ症候群の扱いをめぐり、少なからず混乱が見受けられる。本稿では、リンチ症候群の疾患概念とその変遷、そして現在の臨床における診断・対処法の概説とともに、予防医学における意義も踏まえ最新の知見を紹介する。

[1]公益財団法人ちば県民保健予防財団
[2]千葉大学医学部附属病院マススペクトロメトリー検査診断学・遺伝子診療部
連絡先：〒261-0002　千葉市美浜区新港32-14
公益財団法人ちば県民保健予防財団
稲田麻里
（E-mail: m-inada@kenko-chiba.or.jp）
（Received 13 Dec 2018 / Accepted 15 Jan 2019）

2. リンチ症候群の概要と名称

2-1. リンチ症候群の概要

リンチ症候群は、常染色体優性遺伝形式をとる疾患で、大腸のみならず、子宮、胃、小腸、胆道系、膵臓、卵巣など、様々な臓器の発がん頻度が高く、また若年での発生が知られている。大腸がんにおいては0.7–3.8%がリンチ症候群であると報告され[2–6]、欧米では一般人口の250人から3,000人に1人がリンチ症候群の原因遺伝子に病的バリアントを保有しているとされる[7–11]。日本では数万人以上がリンチ症候群であると推察されるが、リンチ症候群に関する日本からの報告はまだ少なく、日本におけるリンチ症候群の実態解明のため、“リンチ症候群の拾い上げ及び遺伝子診断に関する多施設共同研究”が、AMED（日本医療開発機構）により採択され、埼玉県がんセンターの赤木究先生を中心に2018年現在進行中である。

2-2. リンチ症候群の歴史と名称の変遷

1913年ミシガン大学の病理学者Aldred S. Warthin医師が、胃がん、子宮内膜がん、大腸がんなどの多発する家系をcancer fraternityとして報告したのが、現在リンチ症候群家系として知られる最初のものであった[12]。その後1966年、Henry T. Lynch医師によって、同様の表現系を認める二つの大家系の調査が行われ、常染色体優性遺伝形式をとることが報告され、遺伝性腫瘍症候群としての疾患概念が確立した[13]。

1990年アムステルダムで行われた国際研究グループによって、家系内の発がん歴から診断するアムステルダム基準Ⅰ（表1）が作られ、この基準を満たすものを、遺伝性非ポリポーシス大腸がん（HNPCC）と呼ぶことが提唱され、臨床家の間ではHNPCCの名称が広く知られるようになった。しかし、大腸以外の臓器にさまざまな悪性腫瘍が発生する本疾患の特徴を踏まえ、HNPCCの名称ではふさわしくないと考えられるようになり、報告者のLynch医師の名にちなんでリンチ症候群の名称が用いられるようになった。

更に近年、遺伝子解析が進むに従って、リンチ症候群の定義として、次項に述べる原因遺伝子が特定されたものをリンチ症候群とする傾向にあり、既往歴や家族歴からリンチ症候群が疑われるが原因遺伝子の特定に至らないものは、Lynch-like syndrome, suspected Lynch syndromeやFamilial Colorectal Cancer Type Xといった名称で、リンチ症候群以外の遺伝性腫瘍症候群として扱われるようになってきている。ただし、未だにリンチ症候群とHNPCCを同義で扱っている文献も見られ、名称や定義が統一されていない現状があり、病態理解普及の妨げになっている。

3. リンチ症候群の原因遺伝子とその働き

リンチ症候群の原因遺伝子として、1993年以降、第3番染色体上の*MLH1*、第2番染色体上の*MSH2*、*MSH6*、第7番染色体上の*PMS2*などが次々に同定された。これらの遺伝子はミスマッチ修復（MMR）遺伝子とよばれる遺伝子群に属し、DNA複製時に生じる塩基のミスマッチ、挿入・欠失等を修復する働きを担っているMMRタンパクをコードしている。

リンチ症候群では、生殖細胞系列のMMR遺伝子群の一つに病的バリアントを有しており、野生型の

表1　アムステルダム基準Ⅰ（1990年）

少なくとも3人の血縁者が病理学的に確認された大腸がんに罹患しており、以下を満たしている
1　1人の罹患者は他の2人に対して第1度近親者である
2　少なくとも連続する2世代で罹患している
3　少なくとも1人の大腸がんは50歳未満で診断されている
4　家族性大腸腺腫症が除外されている

対立遺伝子が後天的に不活化することでDNAミスマッチ修復機能が低下・欠損し、このためにDNAに高頻度に変異が蓄積され、細胞のがん化を誘発すると考えられる。

近年、*MSH2*遺伝子の上流に隣接する*EPCAM*遺伝子の後半部分が欠損することにより、*MSH2*遺伝子が不活化され、ミスマッチ修復機構に影響を与えていることが報告された。リンチ症候群の1–3%程度は、*EPCAM*遺伝子に病的バリアントを持つとされる[14]。その他、稀ではあるが、生殖細胞系列の*MLH1*遺伝子のプロモーター領域における異常メチル化を原因とするとの報告も見られる[15]。

4. リンチ症候群の臨床像

4-1. 遺伝子変異と臨床像

リンチ症候群の原因遺伝子に病的バリアントを持つ遺伝子変異保持者では、大腸がんだけでなく、様々な悪性腫瘍の発生率が高まり、大腸がん以外では、子宮内膜がん、胃がん、卵巣がん、膵臓がん、尿路系がん、胆道がん、脳腫瘍、皮脂腺腫瘍、小腸がんなどがリンチ症候群関連腫瘍として扱われている[16]。欧米より報告されているリンチ症候群関連腫瘍の70歳までの発症リスク、平均発症年齢は、(表2)の通りである。原因遺伝子の種類によりがん発生リスクが異なることが示されている[17]。

また同一家系でも世代を下るに従って、発症する腫瘍の種類や頻度が変化していることや地域差があることが報告され、遺伝的素因のみならず、生活習慣・環境因子（食事、生活習慣、喫煙、アルコール量、肥満度など）が影響を与えていると推察される。日本では、リンチ症候群における胃がんや胆道系がんの頻度が比較的高く、大腸がん、子宮内膜がんと共に、その対策が課題とされる[18]。

4-2. リンチ症候群における大腸がんの特徴

リンチ症候群の大腸がんは、散発性がんと比べて、臨床病理学的な特徴に違いがあることが知られている。若年発症、多発性（同時性、異時性）が見られる他に、発生部位の違いが知られ、リンチ症候群では、右側結腸（盲腸、上行結腸、横行結腸）に発生する頻度が高いとされる。近年*MSH6*が原因遺伝子の場合には左側結腸に見られる傾向があることも報

表 2　リンチ症候群関連がんの生涯（70 歳）発症リスク

	原因遺伝子	MLH 1 or MSH2		MSH6		PMS2	
がん	一般人口での発症率	発症率	発症平均年齢（歳）	発症率	発症平均年齢（歳）	発症率	発症平均年齢（歳）
結腸	4.5%	52-82%	44-61	10-22%	54	15-20%	61-66
子宮内膜	2.7%	25-60%	48-62	16-26%	55	15%	49
前立腺	11.6%	～30%	59-69	～30%	59-69	NR	NR
卵巣	1.3%	MLH1:11-20% MSH2:15-24%	45 43	MSH6:データが少なく、発症率増加の有無は不確定 PMS2:データが少なく、発症率増加の有無は不確定			
胃	<1%	6-13%	56	≦3%	63	*	70-78
胆道系	<1%	1-4%	50-57	NR	NR	*	NR
尿路	<1%	1-7%	54-60	<1%	65	*	NR
小腸	<1%	3-6%	47-49	NR	54	*	59
脳	<1%	1-3%	-50	NR	NR	*	45
皮脂腺	<1%	1-9%	NR	NR	NR	NR	NR
膵臓	<1%	1-6%	NR	NR	NR	NR	NR

*これら全部を合わせたリスクは70歳までに6%,　NR: not reported

（NCCNガイドライン　version1.2018　文献14より改変引用）

告されているが[19]、リンチ症候群の約6-8割を占める*MLH1*もしくは*MSH2*が原因遺伝子の場合では、右側結腸での発生頻度が高い。病理学的には、改訂ベセスダガイドラインにおいて、①腫瘍内リンパ球浸潤（tumor infiltrating lymphocytes: ITL）、②髄様増殖、③粘液がん・印環細胞様分化、④クローン様リンパ球反応（Crohn's-like lymphocytic reaction）の4項目がMSI-H大腸がんの特徴として挙げられている。病理組織像から、下記に述べるミスマッチ修復機構欠損（dMMR）やリンチ症候群を疑うことも重要であると考えられている[20]。組織像では悪性度の高い印象を受けるが、病態としては、散発性がんと比較して転移が少なく予後が良好とされる[21]。

5. リンチ症候群の診断

5-1. 診断の流れ

大腸癌研究会(Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum)による遺伝性大腸癌診療ガイドライン（2016年版）[22]では、3段階での診断法を掲げている（図1）。第一次スクリーニングは、家族歴・既往歴での疑い症例の拾い上げであり、アムステルダムⅡ基準（表3）や、改定ベセスダガイドライン（表4）が用いられる[16]。

第二次スクリーニングでは、第一次スクリーニングでの拾い上げ症例を対象に、ミスマッチ修復（MMR）機構の状態を見る検査として、後述するマイクロサテライト不安定性検査やMMRタンパクに対する免疫組織学的検査を行う。第三段階では、確定診断となる生殖細胞系列の遺伝子検査を行う。

5-2. マイクロサテライト不安定性検査（MSI検査）

MMR機能の指標として用いられる検査に、マイクロサテライト不安定性検査（Microsatellite Instability; MSI検査）がある。塩基の繰り返し配列部位（例えばCACACACAなどやAAAAAAAなど）は、マイクロサテライトと呼ばれ、MMR機能が低下している場合、反復回数に変化が生じやすいことが知られている。繰り返し配列数の変化（microsatellite instability；MSI)の多少を計測し、MMR機能を予測するものである。反復回数のばらつきの大きいものは、マイクロサテライト不安定性が高い（high frequency of MSI; MSI-H）と判断され、MMR遺伝子の機能が低下していると予測される。MMR遺伝子に変異があるリンチ症候群症例のがん組織では、8-9割と非常に高い頻度でMSI-Hが見られる[23]。

5-3. 免疫組織化学的検査（IHC検査）

MMR遺伝子である*MLH1*，*MSH2*，*MSH6*，*PMS2*の産物に対する各抗体を用いて腫瘍組織におけるMMRタンパクの発現量を見るものである。MSI検査とMMRタンパクに対するIHC検査の結果の一致率は9割ほどと高く、リンチ症候群のスクリ-ニングにお

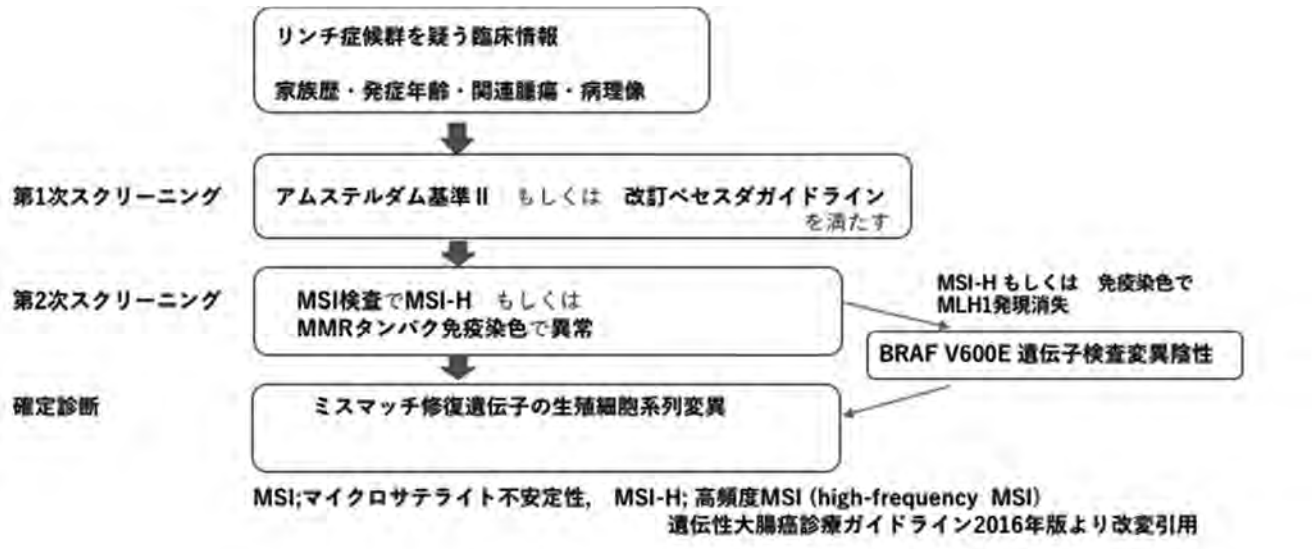


図１　リンチ症候群の診断手順

けるIHC検査の偽陰性率は5-10%と報告されている。MSI検査に比較して簡便であり、また原因遺伝子を推定することもできるため、本邦でも行う施設が増えている。

5-4. ミスマッチ修復機構欠損

MSI検査で高度不安定性MSI-Hが見られたり、MMRタンパクに対する免疫染色でMMRタンパクの発現低下が見られる状態は、ミスマッチ修復機構欠損deficient MMR (dMMR) と呼ばれる。欧米の報告では、全大腸がん例の10-15%は、MSH-Hもしくは MMRタンパク免疫染色に異常を認めるdMMRとされるが、日本においては欧米より頻度がやや低く6–7%と報告されている[24]。

腫瘍組織でのdMMR は、リンチ症候群に特異的なものではなく、リンチ症候群以外では、体細胞におけるMLH1遺伝子のプロモーター領域のメチル化を原因とするものが最も多い[25]。米国からの報告では、MSI-H腫瘍のうち、約16%がリンチ症候群であったとされる[26]。dMMRにおいて、リンチ症候群か散発性大腸がんであるかを鑑別する方法として、*BRAF*遺伝子検査が有用であることがわかっている。*BRAF* V600Eの体細胞変異は、散発性MSI-Hの大腸がん症例の約40%に見られるが、リンチ症候群ではほとんど認められないことが知られており[27]、*BRAF* V600E変異が見られた場合には、リンチ症候群である可能性がほぼ否定され、遺伝学的検査を行わないことが推奨されている。遺伝性大腸癌診療ガ

表 3 アムステルダム基準Ⅱ (1999年)

少なくとも3人の血縁者がHNPCC関連腫瘍(大腸がん、子宮内膜がん、腎盂・尿管がん、小腸がん)に罹患しており、以下を満たしている。
1　1人の罹患者はその他の2人に対して第1度近親者である
2　少なくとも連続する2世代で罹患している
3　少なくとも1人のがんは50歳未満で診断されている
4　腫瘍は病理学的にがんであることが確認されている
5　家族性大腸腺腫症が除外されている

表 4　改訂ベセスダガイドライン(2004 年)

以下の項目のいずれかを満たす大腸がん患者には、腫瘍のMSI検査が推奨される。
1　50歳未満で診断された大腸がん
2　年齢に関わりなく、同時性あるいは異時性大腸がんあるいはその他のリンチ症候群関連腫瘍*がある
3　60歳未満で診断されたMSI-Hの組織学的所見**を有する大腸がん
4　第1度近親者が1人以上リンチ症候群関連腫瘍に罹患しており、そのうち一つは50歳未満で診断された大腸がん
5　年齢に関わりなく、第1度あるいは第2度近親者の2人以上がリンチ症候群関連腫瘍と診断されている患者の大腸がん

＊　リンチ症候群関連腫瘍：大腸がん、子宮内膜がん、胃がん、卵巣がん、膵がん、胆道がん、小腸がん、腎盂・尿管がん、脳腫瘍、皮脂腺腫や角化棘細胞腫　(ガイドライン作成当時は、HNPCC関連腫瘍の名称が用いられていたが、現在は、リンチ症候群関連腫瘍として置き換えられて、表記されることが多い。)

＊＊　MSH－Hの組織学的所見：腫瘍内リンパ球浸潤、クローン様リンパ球反応、粘液がん・印環細胞がん様分化、髄様増殖

イドライン（2016年版）の診断ガイドライン図表にも明記されている（図1）。

近年、dMMRであるか否かが、治療法の選択における重要な情報となってきている。これまでMSI検査は家族性非ポリポージス大腸がんの診断を目的とする場合に限って保険償還が可能であったが、2018年12月に保険適応が拡大され、局所進行もしくは転移が認められた標準的治療が困難な固型がんの薬剤治療方針の決定に際しても保険診療として実施することが可能となった。したがって、今後は一定の割合でリンチ症候群症例が拾い上げられてくることとなると推察される。

5-5. 遺伝学的検査

最終的にリンチ症候群であるかを確定するために、生殖細胞系列の遺伝子検査が行われる。遺伝子検査実施前後には、適切な遺伝カウンセリングを受けることが必要である。遺伝子検査は、血液を用いて行われ、ミスマッチ修復遺伝子、*MSH2*、*MLH1*、*MSH6*、*PMS2*やその近傍に位置するEPCAM遺伝子における変異の有無を検査する。

遺伝性腫瘍の診断手法として、これまでは一般的に、疑われる各原因遺伝子の変異の有無を個別に検査する方法がとられてきたが、次世代シークエンサーの開発により、高速に大量の遺伝子解析が比較的低コストで行えるようになったため、近年は、複数の遺伝子を同時に解析する多遺伝子パネル検査が導入され、米国ではすでに多遺伝子パネル検査が主流となっている。多遺伝子パネル検査の導入により、原因遺伝子の特定される割合は、これまでの約1.5倍に増加し、また遺伝性腫瘍症候群間での原因遺伝子のオーバーラップが見られることも明らかになってきた。例えば、リンチ症候群疑い症例に対して、多遺伝子パネルにて検査を行ったところ、病的バリアントが同定された症例の内、約3割が他の遺伝性腫瘍症候群の原因遺伝子における病的バリアントで、そのうちの約2割は、遺伝性乳がん卵巣がんの原因遺伝子である*BRCA1*/*BRCA2*の病的バリアントであったことが報告されている[28]。

5-6. ユニバーサルスクリーニング

家族歴や発症年齢を基とする第一次スクリーニング基準（アムステルダム基準Ⅱや改定ベセスダガイドライン）では、リンチ症候群の25-70％ほどが見過ごされる可能性があるとの報告もあり[3,29]、欧米のガイドラインでは、全大腸がん症例や全子宮内膜がん症例に対して、MSI検査やMMRタンパクに対する免疫染色を行うユニバーサルスクリーニングが提唱されている[30,31]。費用対効果の面からもユニバーサルスクリーニングが推奨されている[32]。

日本では、保険適応の問題もあり、現状では、全大腸がん症例にMSI検査を行うユニバーサルスクリーニングの実施は難しい状況のため、家族歴や血縁者への遺伝学的検査を軸にリンチ症候群の拾い上げを行うことは次善の策と考えられる。しかし、上述のように保険適応が拡大されたことを受けて、これまでとは異なる経緯でリンチ症候群の診断に至る症例の増加が予想される。

5-7. 血縁者診断

リンチ症候群は、常染色体優性遺伝の形式をとるために、親から子へは50％の確率で病的バリアントが受け継がれる。また子と同様、第1度近親者と呼ばれる親・兄弟姉妹も、50％の確率で、病的バリアントを共有している可能性がある。

遺伝学的検査によりMMR遺伝子に病的バリアントが見つかり、リンチ症候群と診断された場合、血縁者に対しても遺伝学的検査が推奨される[33]。下記に述べるサーベイランスや化学予防の有用性が示され、治療法選択においても有用な情報となりうるため、個人にとっての有益性と医療効果の観点から、米国では積極的に血縁者診断を推奨している。しかし血縁者診断に際しては、遺伝カウンセリングを通して個別に慎重な対応が必要で、まずは発端者と、ご家族へお伝えするか否か、またその方法につき検討し、その後、血縁者の遺伝カウンセリングを行っていくこととなる。

血縁者の診断を行う場合には、血液検体を用いて、既に家系内で診断された方（発端者）の病的バリアントの部位のみの解析を行う。このため、発端者が

最初に行ったリンチ症候群に関連する遺伝子の網羅的解析とは違い、時間・費用共に抑えられたより簡便な検査となる。

6. サーベイランス

リンチ症候群症例に於いては、適切なサーベイランスにより、大腸がんの罹患率と死亡率が減少することが報告されている[34,35]。3年間隔の内視鏡サーベイランスにより、大腸がんによる死亡が、65%抑制されることが報告され[36]、検査間隔を1年とすることにより、さらなる効果が期待されている[37,38]。リンチ症候群の大腸腺腫は、若年（40歳未満）発症で、MSI-Hを示すことがあり、通常の腺腫より小さくても異型度が高く、がん化までの期間が短いと考えられている[36]。このため、腺腫性病変の発見時には、大きさにかかわらず積極的な内視鏡的摘除が求められている。

婦人科系がん・尿路系がんに対するサーベイランス方法に関しては、十分なエビデンスは得られていないが、欧州の専門家グループにより推奨されるサーベイランス方法や検査の開始時期の目安が提唱されている[39]。遺伝性大腸癌診療ガイドライン（2016年版）[22]にも、同サーベイランス方法が掲載されている（表5）。

7. リンチ症候群における治療法選択：術式・リスク低減手術・化学療法

7-1. リンチ症候群大腸癌に対する術式選択

リンチ症候群の大腸がんに関する後方視的コホート研究では、大腸部分切除後の異時性大腸がんの累積発生率は、10年：16%、20年：41%、30年：62%であり、切除する腸管が長くなるにつれて異時性大腸がんのリスクは低減することが報告されている[40]。リンチ症候群の大腸予防切除に関しては、発がん抑制における有用性は指摘されているが、リンチ症候群では生涯の大腸がん発生リスクが100%ではなく、大腸がんを発生しない変異保持者が少なからず存在することから、ほぼ100%大腸がんを発生する家族性大腸腺腫症に於いて予防的大腸切除術が推奨されるのと違い、一律に予防的大腸切除を勧めることはできないと考えられている。

7-2. 子宮内膜がん・卵巣がんに対するリスク低減手術

予防的子宮全摘術と卵巣卵管摘出術により、リンチ症候群において、それぞれ子宮がん、卵巣がんの発生が大幅に抑制されることが報告されている[41]。欧米では、大腸がん手術時に、これらの予防的手術を同時に行うことも選択肢として考えられているが、近年の前方視的研究では、予防的切除を選択しなかったリンチ症候群の子宮内膜がんの10年生存率98%、卵巣がんの10年生存率89%と比較的予後が良好であることが示されており[42]、予防的手術の選択に際しては、原因遺伝子の種類による浸透率も考慮しながら、個別症例での検討が必要とされている。

7-3. 免疫チェックポイント阻害剤

リンチ症候群を含むdMMR（ミスマッチ修復機構

表5　リンチ症候群の主な関連腫瘍に対するサーベイランスの目安

部位	検査方法	検査開始年齢	検査間隔
大腸	大腸内視鏡検査	20-25歳	1-2年
子宮・卵巣	経膣超音波、子宮内膜組織/細胞診、CA125	30-35歳	半年-1年
胃・十二指腸	上部消化管内視鏡検査	30-35歳	1-2年
尿路	検尿・尿細胞診	30-35歳	1-2年

（遺伝性大腸癌診療ガイドライン2016年版より改変引用）

欠損）固形がんに対して、免疫チェックポイント阻害剤の有用性が報告された[43,44]。免疫チェックポイント阻害剤は、がん細胞における免疫反応抑制の調節機構を阻害することにより、免疫機構による攻撃によって抗腫瘍効果を発揮する薬剤であり、遺伝子変異が蓄積したがんにおいて、その効果を発揮しやすい。免疫チェックポイント阻害剤の一つである抗PD-1抗体薬ペムブロリズマブの、MSI-H大腸がん症例に対する画期的な第一報となった研究では、対象となったMSI-H大腸がん症例の多くはリンチ症候群症例であった。Complete Response（CR）21%、Partial Response（PR）33%で、CR群では、その多くは効果が持続し治療不要となったことが報告された[44]。もう一つの抗PD-1抗体薬ニボルマブは、前化学療法が奏功しなかったdMMRもしくはMSI-H大腸がんにおいて、31%に腫瘍縮小効果が見られ、Disease Control Rate（DCR）は69%であったと報告された[45]。

米国では、2017年5月FDAにより、ペンブロリズマブがMSI-HもしくはdMMRがんにおいて、臓器を問わず承認され、ニボルマブは、2017年8月にMSI-H もしくはdMMR大腸がんに対して承認されている。本邦においても、ペムブロリズマブが2018年12月現在、“標準治療の終了した後に局所進行又は転移が認められた固形がん”で、MSI-Hを示すものに対して、保険収載予定となっている。リンチ症候群の進行がん患者においては、臓器にかかわらず薬剤選択肢として、免疫チェックポイント阻害剤が候補に挙がることとなる。

7-4. 化学予防

リンチ症候群における化学予防として、アスピリンの有効性が報告されている。リンチ症候群の関連腫瘍と大腸腺腫の発生率に関し、アスピリン（600mg/day）の予防効果を評価するための二重盲検試験（CAPP2試験）が行われ、長期（少なくとも2年）のアスピリン内服により、有意に大腸がんおよびその他のリンチ関連腫瘍の発生が抑制されたことが示された[46]。55.7月のfollow up期間で、大腸がん発生は約60%（hazard ratio, 0.41）、リンチ関連腫瘍発生は約55%（hazard ratio, 0.45）抑制され、また重篤な有害事象は認めなかったことが報告されている[46]。CAPP2試験のサブ解析では、プラセボ群においてBMI（body mass index）が30kg/m^{2}以上は、大腸がんの危険因子として抽出されたが、アスピリン投与群においては認められず、肥満者においては、よりアスピリンの効果が期待できる可能性が示された。

現在、アスピリンの至適容量と至適投与期間を評価するためのCAPP3試験が進行中である。アスピリン低用量（100mg）での有効性が判明した場合には、予防的内服をより検討しやすくなると考えられる。

8. おわりに

リンチ症候群を適切に認識し、診断及びサーベイランスや管理につなげることは、予後の改善を含め、がん診療に大きく貢献すると期待される[47]。米国健康政策の指針Healthy People 2020では、全大腸がん症例でリンチ症候群に対する遺伝学的検査の機会の提供、そしてリンチ症候群の患者およびそのご家族が発がんリスクを知ることにより利益を享受できることを目標の一つとして掲げている。医療経済学的視点からも、適切な診断とサーベイランスによる早期発見と予防医学的対応が求められている。日本でのリンチ症候群の認知は、まだまだ十分とは言えないため、より多くの方に疾患を理解してもらうことが当面の課題である。また同時に適切な診断スクリーニングを行うための遺伝外来や、サーベイランス管理の受け皿となるリスクに応じた健診体制の整備が求められている。

ちば県民保健予防財団では、遺伝カウンセリング外来を開設し、健診および地域医療機関受診者の中で、遺伝学的検査を考慮すべき対象者に窓口を開いている。また、遺伝性腫瘍症候群診断確定者およびハイリスク群の方々に対しては、サーベイランスの立案、提供そして経過観察を包括的に行う体制を構築中である。その体制を通して、がんの先制予防医療へとつながる道筋を作っていきたいと考えている。

9. 利益相反

開示すべき利益相反はない。

文献

1) Lu KH, Wood ME, Daniels M, et al. American society of clinical oncology expert statement: collection and use of a cancer family history for oncology providers. J Clin Oncol 2014;32(8):833-40.

2) Chika N, Eguchi H, Kumamoto K, et al. Prevalence of Lynch syndrome and Lynch-like syndrome among patients with colorectal cancer in a Japanese hospital-based population. Jpn J Clin Oncol 2017;47(2):108-17.

3) Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26(35):5783-8.

4) Buchanan DD, Clendenning M, Rosty C, et al. Tumor testing to identify lynch syndrome in two Australian colorectal cancer cohorts. J Gastroenterol Hepatol 2017;32(2):427-38.

5) Julie C, Tresallet C, Brouquet A, et al. Identification in daily practice of patients with Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer): revised Bethesda guidelines-based approach versus molecular screening. Am J Gastroenterol 2008;103(11):2825-35; quiz 2836.

6) Perez-Carbonell L, Ruiz-Ponte C, Guarinos C, et al. Comparison between universal molecular screening for Lynch syndrome and revised Bethesda guidelines in a large population-based cohort of patients with colorectal cancer. Gut 2012;61(6):865-72.

7) Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, et al. Prevalence and penetrance of major genes and polygenes for colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2017;26(3):404-12.

8) Salovaara R, Loukola A, Kristo P, et al. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. J Clin Oncol 2000;18(11):2193-200.

9) Terdiman JP. HNPCC: an uncommon but important diagnosis. Gastroenterology 2001;121(4):1005-8.

10) de la Chapelle A. The incidence of Lynch syndrome. Fam Cancer 2005;4(3):233-7.

11) Song W, Gardner SA, Hovhannisyan H, et al. Exploring the landscape of pathogenic genetic variation in the ExAC population database: insights of relevance to variant classification. Genet Med 2016;18(8):850-4.

12) Warthin A. Hereditary with reference to carcinoma. Arch Intern Med 1913;12 546-55.

13) Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, et al. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. Arch Intern Med 1966;117(2):206-12.

14) Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. Nat Genet 2009;41(1):112-7.

15) Castillejo A, Hernandez-Illan E, Rodriguez-Soler M, et al. Prevalence of MLH1 constitutional epimutations as a cause of Lynch syndrome in unselected versus selected consecutive series of patients with colorectal cancer. J Med Genet 2015;52(7):498-502.

16) Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004;96(4):261-8.

17) National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in Oncology, Genetics/Familial High-Risk Assessment:Colorectal (version1.2018).

18) Tanakaya K, Yamaguchi T, Ishikawa H, et al. Causes of cancer death among first-degree relatives in Japanese families with Lynch syndrome. Anticancer Res 2016;36(4):1985-9.

19) Terui H, Tachikawa T, Kakuta M, et al. Molecular and clinical characteristics of MSH6 germline variants detected in colorectal cancer patients. Oncol Rep 2013;30(6):2909-16.

20) Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, et al. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. Gastroenterology 2007;133(1):48-56.

21) Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. N Engl J Med 2006;354(26):2751-63.

22) 大腸癌研究会. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン.東京:金原出版. 2016.

23) Aaltonen LA, Peltomaki P, Mecklin JP, et al. Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. Cancer Res 1994;54(7):1645-8.

24) Ishikubo T, Nishimura Y, Yamaguchi K, et al. The clinical features of rectal cancers with high-frequency microsatellite instability (MSI-H) in Japanese males. Cancer Lett 2004;216(1):55-62.

25) Kane MF, Loda M, Gaida GM, et al. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. Cancer Res 1997;57(5):808-11.

26) Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, et al. Microsatellite Instability is associated with the presence of Lynch syndrome pan-cancer. J Clin Oncol 2018:JCO1800283.

27) Koinuma K, Shitoh K, Miyakura Y, et al. Mutations of BRAF are associated with extensive hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas. Int J Cancer 2004;108(2):237-42.
28) Yurgelun MB, Allen B, Kaldate RR, et al. Identification of a variety of mutations in cancer predisposition genes in patients with suspected Lynch syndrome. Gastroenterology 2015;149(3):604-13 e20.
29) Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. JAMA 2012;308(15):1555-65.
30) Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. Genet Med. 2009;11(1):35-41.
31) Balmana J, Balaguer F, Cervantes A, et al. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2013;24 (Suppl 6):vi73-80.
32) Di Marco M, D'Andrea E, Villari P. Universal screening of Lynch syndrome is ready for implementation. Genet Med. 2018.
33) Hampel H, de la Chapelle A. How do we approach the goal of identifying everybody with Lynch syndrome? Fam Cancer 2013;12(2):313-7.
34) Dove-Edwin I, de Jong AE, Adams J, et al. Prospective results of surveillance colonoscopy in dominant familial colorectal cancer with and without Lynch syndrome. Gastroenterology 2006;130(7):1995-2000.
35) de Jong AE, Hendriks YM, Kleibeuker JH, et al. Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. Gastroenterology 2006;130(3):665-71.
36) Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gastroenterology 2000;118(5):829-34.
37) Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol 2015;110(2):223-62; quiz 263.
38) Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-society Task Force on colorectal cancer. Am J Gastroenterol 2014;109 (8):1159-79.
39) Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. Gut 2013;62(6):812-23.
40) Parry S, Win AK, Parry B, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. Gut 2011;60(7):950-7.
41) Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. N Engl J Med 2006;354(3):261-9.
42) Moller P, Seppala T, Bernstein I, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. Gut 2017;66(3):464-72.
43) Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. Science 2015;348(6230):69-74.
44) Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017;357(6349):409-13.
45) Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2017;18(9):1182-91.
46) Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. Lancet 2011;378(9809):2081-7.
47) Miesfeldt S, Feero WG, Lucas FL, et al. Association of patient navigation with care coordination in an Lynch syndrome screening program. Transl Behav Med 2018;8 (3):450-5.

Review Article

Hereditary Cancer Syndrome: Lynch Syndrome and Preventive Medicine

Mari Inada[1], Fumio Nomura[1,2], Kazuya Yamaguchi[1],
Yuki Nakagawa[1] and Manabu Hayashi[1]

- Abstract -

Our understanding of hereditary cancer syndromes has increased with the rapid advancement of genetic analysis techniques. Methods for diagnosis, treatment, and management of hereditary cancers are different from those for sporadic cancers. Lynch syndrome (LS) is one of the most common hereditary cancer syndromes. It was initially called hereditary non-polyposis colon cancer, HNPCC, but recently the term "LS" has been preferentially used, primarily because of the increased risk of extra colonic cancers as well as colorectal cancer (CRC). Most recently, LS has been strictly defined as cases in which a pathogenic variant of mismatch repair genes is found. Surveillance for patients with LS by colonoscopy is known to reduce mortality and morbidity of CRC. For chemoprevention, long-term administration of aspirin reportedly reduces the risk of CRC and other LS-associated cancers. It has been shown that LS-associated tumors respond well to immune checkpoint inhibitors, indicating that diagnosis of LS plays an important role in decisions regarding treatment. Accurate diagnosis of LS, together with proper cancer surveillance and preventive management, improves health outcome in patients with cancer and their relatives. Currently, we are in the process of establishing appropriate navigation to genetic counseling and genetic-oriented healthcare for potential patients with genetic cancer and their relatives at the Chiba Foundation for Health Promotion and Disease Prevention.

(Chiba Survey Res J 2019;8(1):4-14)

Keyword: Hereditary Cancer Syndrome, Lynch syndrome, Surveillance, Chemoprevention, Immune checkpoint inhibitors

[1] Chiba Foundation for Health Promotion & Disease Prevention
[2] Division of Clinical Mass Spectrometry and Clinical Genetics, Chiba Univ. Hospital

Original Articles

Evaluation of Two Currently Available Kits for Latent Tuberculosis Infection Screening, QuantiFERON-TB Gold in Tube and T-Spot.TB

Mizue Tsuyuzaki[1], Hidetoshi Igari[2],Nao Okada[1],Ryo Tayama[1], Kaoru Oka[1], Kiminori Suzuki[1] and Takehiko Fujisawa[1]

Background: Interferon Gamma Release Assays (IGRAs) kits used for the diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI) are QuantiFERON®-TB Gold in Tube (QFT-GIT) and T-Spot® TB (TSPOT). IGRAs are valuable tests for the diagnosis of LTBI in immunosuppressive conditions. However, in the survey of serial QFT-GIT showed considerable variation especially in the borderline zone around the interferon-γ cut-off value. The objective of this study is to compare the concordance rate between the two IGRAs, for LTBI diagnosis in patients with immunosuppressive conditions and in health care workers (HCWs) as controls.

Methods: In a cross-sectional study, QFT-GIT and TSPOT were concurrently conducted. A total of 438 patients with immunosuppressive conditions, mainly consisted of rheumatoid arthritis and kidney transplantation, and 321 HCWs as controls were analyzed. We adopted an interferon-γ value of >=0.2 IU/mL and <0.7 IU/mL as the borderline zone in this study.

Results: The positive rates of QFT-GIT and TSPOT in the immunosuppressive conditions were 8.2% and 6.8%, respectively, and there was no significant difference. The positive rates of HCWs were 3.4% and 4.0%, respectively, and there was no significant difference. The positive rate of TSPOT was 35.7% when the value of interferon γ was 0.35 - 0.69 IU/mL in the immunosuppressive conditions. When the value of interferon γ was >=0.7 IU/mL was applied, the TSPOT positive rate was 86.4%. The negative rates of QFT-GIT and TSPOT in the immunosuppressive conditions were 86.8% and 90.2%, respectively, and there was a significant difference (P <0.05). The negative rates of QFT-GIT and TSPOT of HCWs were 96.6% and 95.3%, respectively, and there was no significant difference. Negative rate of TSPOT with an interferon-γ value of <0.2 IU/mL was 97.8% in the immunosuppressive conditions and 98.0% in the HCWs.

Conclusion: The diagnosis of both interferon-γ release assays were quite similar in terms of positive rate. However, consistency of QFT-GIT and TSPOT was limited in the borderline zone, especially in cases of immunosuppressive conditions. Thus, it would be necessary to make a judgement decision in a careful manner. On the other hand, QFT-GIT negative of the interferon-γ value <0.2 IU/mL was almost completely consistent with TSPOT negative.

(Chiba Survey Res J 2019;8(1):15-23)

Keywords: QuantiFERON-TB Gold in Tube, T-Spot.TB, Reproducibility, Evaluation consistency

1. INTRODUCTION

Interferon-γ release assays (IGRAs) have been introduced for the diagnosis of latent tuberculosis (TB) infection (LTBI). LTBI treatment has been an important tactic for TB control in Japan[1]. Active TB is believed to develop due to reactivation of LTBI[2-4]. Especially, immunosuppressive conditions like rheumatoid arthritis, end-stage renal disease (ESRD), hemodialysis (HD), organ transplantation, etc., present increased risks for the development of active TB[5].

[1]Chiba Foundation for Health Promotion and Disease Prevention
[2] Division of Infection Control, Chiba University Hospital
Correspondence to : Hidetoshi Igari
Division of Infection Control, Chiba University Hospital
1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-8670, Japan
(E-mail: hide306@gmail.com)
(Received 14 Dec 2018 / Accepted 18 Feb 2019)

Therefore, accurate diagnosis of LTBI, followed by therapy, is recommended for patients with immunosuppressive conditions[6]. IGRAs have also been used for health checks of health care workers (HCWs), as they would have more opportunities to contact active TB patients.

LTBI is defined as a state of persistent immune response to stimulation by *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tuberculosis*) antigens without evidence of clinically manifested active TB according to World Health Organization Guidelines[7]. IGRAs estimate the cell-mediated immune response to TB-specific antigens like ESAT-6 and CFP-10. Currently, two IGRAs, QuantiFERON®-TB Gold in Tube (QFT-GIT) (Cellestis/Qiagen, Carnegie, Australia) and T-Spot®.TB (TSPOT) (Oxford Immunotec, Abingdon, United Kingdom), are available [8-10].

The clinical characteristics of IGRAs have recently been analyzed. The reproducibility and variability of QFT-GIT in serial examinations have been discussed [11-15]. Several studies revealed the poor reproducibility of QFT-GIT in repeated tests, and especially around the interferon-γ cut-off value of 0.35 IU/mL[11,16,17]. We hypothesized that concurrently conducted TSPOT would show a kind of QFT-GIT reproducibility, and would provide information associated with QFT-GIT variability.

The objective of this study was to compare the concordance rate of the two IGRAs, QFT-GIT and TSPOT, for LTBI diagnosis in patients with immunosuppressive conditions and HCWs.

2. Methods

This study is a cross-sectional analysis and data were collected during one year and three months from May 2013 to August 2014 at Chiba Foundation for Health Promotion and Disease Prevention (CFHPD) and National Hospital Organization Chiba-East Hospital (CEH) in Japan. A total of 438 patients under immunosuppressive conditions and 321 HCWs were analyzed. Characteristics of the subjects are described in Table 1. Details of the underlying immunosuppressive

Table. 1 Characteristics of subjects

	n	m/f	Age yr ; median (IQR)
Immunosuppressive condition	438*	180/258	58 (44-70)
CKD stage 3**	67	23/44	70 (59-79)
ESRD*** including HD	75	46/29	57 (40-72)
Renal transplantation	97	60/37	46 (38-58)
Collagen vascular diseases	266	74/192	63 (50-71)
Diabetes mellitus	124	71/53	61 (46-72)
HCWs	321	95/226	37 (29-47)

IQR = Interquartile Range
CKD = chronic kidney disease
ESRD = end stage renal disease
HD = hemodialysis
HCWs = health care workers
* Some patients had two or more comorbidities; therefore, the total was not equal to the sum of the number of comorbidities.
**CKD G3, cases of estimated glomerular filtration rate (eGFR) >=30, and eGFR <59 mL/min/1.73m^3
***ESRD, cases of eGFR rate <30 mL/min/1.73m^3

diseases were chronic kidney disease (CKD) G3 (estimated glomerular filtration rate (eGFR): eGFR >=30, and eGFR <59mL/min/1.73m^3), ESRD (eGFR <30mL/min/ 1.73m^3) including HD, renal transplantation, collagen vascular diseases (CVD) and diabetes mellitus (DM). The number of subjects were 67, 75, 97, 266 and 124, respectively. Some patients had several comorbidities, and therefore the total number of all immunosuppressive conditions was greater than 438.

Peripheral venous blood samples, collected for QFT-GIT and TSPOT, were transported to the laboratory at CFHPD at appropriate temperature within 8 hours, processed, and judged according to the manufacturers' instructions. T-cell Xtend was not used for preparing peripheral blood mononuclear cells for TSPOT.

QFT-GIT was interpreted according to the supplier's instructions. Interferon-γ value was calculated by subtracting interferon-γ in negative control from interferon-γ in TB antigens, with a value of >= 0.35 IU/mL being considered a positive result. If the interferon-γ value was <0.35 IU/mL and mitogen control was >= 0.5 IU/mL, the test was interpreted as negative. If the interferon-γ value was <0.35 IU/mL and mitogen control was <0.5 IU/mL, the test was interpreted as indeterminate.

TSPOT was also scored according to the supplier's instructions. Spot-forming cells (sfc) were counted by a medical technologist. The number of spots was scored as positive if either antigen was >= 6, and negative if it was =<5. Tests were considered as indeterminate if sfc in positive control were <20, or sfc in the negative well exceeded 10.

We adopted the interferon-γ values of >=0.2 IU/mL and <0.7 IU/mL as defining the borderline zone[18].

Patients and HCWs volunteered to participate in the study and provided written consent following written and oral descriptions of the study. This study was approved by the Institutional Review Board of CEH (Approval date: 6/3.2013. Approval number: 022) and Review Board of CFHPD (Approval date: 10/1.2013. Approval number: 010), and was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Table. 2 Positivity rate in QFT and TSPOT, and consistency

	N	QFT-GIT	(%)	[95%CI]	TSPOT	(%)	[95%CI]	p value*	κ statisitics	[95%CI]
Immunosuppressive condition	438**	36**	(8.2)	[6.0-11.2]	30**	(6.8)	[4.8-9.6]	ns	0.71	[0.58-0.83]
CKD G3***	67	6	(9.0)	[4.2-18.2]	10	(14.9)	[8.3-25.3]	ns	0.58	[0.28-0.88]
ESRD**** including HD	75	7	(9.3)	[4.6-18.0]	4	(5.3)	[2.1-12.9]	ns	0.71	[0.40-1.02]
Renal transplantation	97	7	(7.2)	[3.5-14.2]	3	(3.1)	[1.1-8.7]	<0.05	0.58	[0.22-0.95]
Collagen vascular diseases	266	16	(6.0)	[3.7-9.5]	14	(5.3)	[3.2-8.6]	ns	0.65	[0.44-0.85]
Diabetes mellitus	124	12	(9.7)	[5.6-16.2]	10	(8.1)	[4.4-14.2]	ns	0.80	[0.61-0.99]
HCWs	321	11	(3.4)	[1.9-6.0]	13	(4.0)	[2.4-6.8]	ns	0.57	[0.33-0.81]

QFT-GIT = QuantiFERON®-TB Gold in Tube
TSPOT = T-Spot®.*TB*
CI = confidence interval
CKD = chronic kidney disease
ESRD = end stage renal disease
HD = hemodialysis
HCWs = health care workers
ns = no significant difference
* comparison between QFT and TSPOT by McNemar's test
** Some patients had two or more comorbidities; therefore, the total was not equal to the sum of the number of comorbidities.
***CKD G3, cases of eGFR >=30, and eGFR <59 mL/min/1.73m^3
****ESRD, cases of eGFR <30 mL/min/1.73m^3

3. Statistical analysis

The data were entered into Excel 2016 (Microsoft, Redmond, WA, USA) and transferred to JMP® Pro 13.0.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) for statistical analysis. Chi-square test or Fisher's exact test was used to compare categorical variables. McNemar's test was used to compare the paired proportions in IGRAs. Agreement between QFT-GIT and TSPOT was quantified using κ statistics. A P-value <0.05 was considered statistically significant.

4. Results

The positivity rates in QFT-GIT and TSPOT under immunosuppressive conditions were 8.2% and 6.8%, respectively, with no significant difference. The κ statistics value was 0.71 (95% confidence interval (CI): 0.58-0.83). The positivity rates in QFT-GIT and TSPOT in HCWs were 3.4% and 4.0%, respectively, with no significant difference. The κ statistics value was 0.57 (95% CI: 0.33-0.81) (Table 2).

The negativity rates in QFT-GIT and TSPOT under immunosuppressive conditions were 86.8% and 90.2%, respectively, with significant difference (P <0.05). The κ statistics value was 0.56 (95% CI: 0.44-0.69). The negativity rates in ESRD and DM were significantly higher in TSPOT in comparison with QFT-GIT. The negativity rates in QFT-GIT and TSPOT in HCWs were 96.6% and 95.3%, respectively, with no significant difference. The κ statistics value was 0.52 (95% CI: 0.28-0.76) (Table 3).

The TSPOT positivity rate was analyzed according to QFT-GIT categories. The QFT-GIT results were assigned to five groups according to QFT-GIT diagnosis and interferon-γ value. The TSPOT negativity rate in QFT-GIT negative of <0.2 IU/mL was extremely high in both immunosuppressive conditions and HCWs, 97.8% and 98.0%, respectively (Table 4) (Table 5).

The TSPOT positivity rate in QFT-GIT positive of >=0.7 IU/mL was 86.4% under immunosuppressive conditions. That of 0.35-0.69 IU/mL was 35.7%, which was significantly lower (P <0.01). The TSPOT positivity rate in QFT-GIT negative of 0.2-0.34 IU/mL was up to 40.0%. That of <0.2 IU/mL was 0.5%, which was significantly lower (P <0.01) (Table 4).

The TSPOT positivity rate in QFT-GIT positive of >=0.7 IU/mL was 42.9% in HCWs, and that of 0.35-0.69 IU/mL was 100%. There was no significant difference. The TSPOT positivity rate in QFT-GIT negative

Table. 3 Negativity rate in QFT and TSPOT, and consistency

	N	QFT-GIT	(%)	[95%CI]	TSPOT	(%)	[95%CI]	p value*	κ statisitics	[95%CI]
Immunosuppressive condition	438**	380**	(86.8)	[83.3-89.6]	395**	(90.2)	[97.0-92.6]	<0.05	0.56	[0.44-0.69]
CKD G3***	67	53	(79.1)	[67.9-87.1]	55	(82.1)	[71.3-89.4]	ns	0.43	[0.16-0.70]
ESRD**** including HD	75	64	(85.3)	[75.6-91.6]	70	(93.3)	[85.3-97.1]	<0.05	0.59	[0.30-0.88]
Renal transplantation	97	88	(90.7)	[83.3-95.0]	91	(93.8)	[87.2-97.1]	ns	0.64	[0.35-0.93]
Collagen vascular diseases	266	236	(88.7)	[84.4-92.0]	244	(91.7)	[87.8-94.5]	ns	0.45	[0.27-0.62]
Diabetes mellitus	124	102	(82.3)	[74.6-88.0]	109	(87.9)	[81.0-92.5]	<0.05	0.65	[0.47-0.84]
HCWs	321	310	(96.6)	[94.0-98.1]	306	(95.3)	[92.4-97.1]	ns	0.52	[0.28-0.76]

QFT-GIT = QuantiFERON®-TB Gold in Tube
TSPOT = T-Spot®.*TB*
CI = confidence interval
CKD = chronic kidney disease
ESRD = end stage renal disease
HD = hemodialysis
HCWs = health care workers
ns = no significant difference
* comparison between QFT and TSPOT by McNemar's test
** Some patients had two or more comorbidities; therefore, the total was not equal to the sum of the number of comorbidities.
***CKD G3, cases of eGFR >=30, and eGFR <59 mL/min/1.73m^3
****ESRD, cases of eGFR <30 mL/min/1.73m^3

of 0.2-0.34 IU/mL was 16.7% in HCWs, and that of <0.2 IU/mL was 1.3%, which was significantly lower (P <0.01) (Table 5).

We also conducted the same analysis on another TSPOT positivity cut-off of 8 sfc, which was defined as positive by CDC diagnostic criteria[19]. The TSPOT positivity rate in QFT-GIT positive of >=0.7 IU/mL was 77.3% under immunosuppressive conditions, and that of 0.35-0.69 IU/mL was 28.6%, which was significantly lower (P <0.01). The TSPOT positivity rate in QFT-GIT negative of 0.2-0.34 IU/mL was 10.0%, and that of <0.2 IU/mL was 0.3%, a significantly lower value (P <0.01) (Table 4). The TSPOT positivity rate in QFT-GIT positive of >=0.7 IU/mL was 28.6 % in HCWs, and that of 0.35-0.69 IU/mL was 25%. The difference was not significant. The TSPOT positivity rate in QFT-GIT negative of 0.2-0.34 IU/mL was 8.3%, and that of <0.2 IU/mL was 1.0%, which was significantly lower (P <0.01) (Table 5).

5. Discussion

This study conducted QFT-GIT and TSPOT concurrently, and analyzed the consistency of the results of both IGRAs. The positivity rates of QFT-GIT and

Table. 4 TSPOT diagnosis on QFT-GIT results in immunosuppressive condition

QFT-GIT			TSPOT diagnosis							
			Negative		Positive				Indeterminate	
Diagnosis	interferon-γvalue (IU/mL)	n	sfc <=5	(%)	sfc >=6	(%)	sfc >=8	(%)		(%)
Negative	<0.2	370	362	(97.8)	2	(0.5)	1	(0.3)	6	(1.6)
	0.2-0.34	10	6	(60.0)	4	(40.0)	1	(10.0)	0	(0.0)
Positive	0.35-0.69	14	9	(64.3)	5	(35.7)	4	(28.6)	0	(0.0)
	>=0.7	22	3	(13.6)	19	(86.4)	17	(77.3)	0	(0.0)
Indeterminate		22	15	(68.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(31.8)

TSPOT = T-Spot®.*TB*
QFT-GIT = QuantiFERON®-TB Gold in Tube
sfc = spot-forming cell
N/A = not analyzed
Number of sfc >=8 is a positive criterion of CDC guidelines (Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection - United States, 2010.)
Number of sfc >=6 is a positive in Japanese diagnostic criterion

Table. 5 TSPOT diagnosis on QFT-GIT results in health care workers

QFT-GIT			TSPOT diagnosis							
			Negative		Positive				Indeterminate	
Diagnosis	interferon-γvalue (IU/mL)	n	sfc <=5	(%)	sfc >=6	(%)	sfc >=8	(%)		(%)
Negative	<0.2	298	292	(98.0)	4	(1.3)	3	(1.0)	2	(0.7)
	0.2-0.34	12	10	(83.3)	2	(16.7)	1	(8.3)	0	(0.0)
Positive	0.35-0.69	4	0	(0.0)	4	(100)	1	(25.0)	0	(0.0)
	>=0.7	7	4	(57.1)	3	(42.9)	2	(28.6)	0	(0.0)
Indeterminate		0	-	N/A	-	N/A	-	N/A	-	N/A

TSPOT = T-Spot®.*TB*
QFT-GIT = QuantiFERON®-TB Gold in Tube
sfc = spot-forming cell
N/A = not analyzed
Number of sfc >=8 is a positive criterion of CDC guidelines (Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection - United States, 2010.)
Number of sfc >=6 is a positive in Japanese diagnostic criterion

TSPOT were 8.2% and 6.8% in immunosuppressive conditions, and 3.4% and 4.0% in HCWs, respectively. The positivity rate did not demonstrate significant difference in either group. The consistency of positive diagnosis was excellent in immunosuppressive conditions and fair in HCWs in consideration of the κ statistics of 0.71 and 0.57, respectively. The negativity rates of QFT-GIT and TSPOT were 86.8% and 90.2% in immunosuppressive conditions and 96.6% and 95.3% in HCWs, respectively. The negativity rate of TSPOT was significantly higher than that of QFT-GIT in immunosuppressive conditions (P <0.05). The negative diagnosis was fairly consistent in both immunosuppressive conditions and HCWs in consideration of the κ statistics of 0.56 and 0.52, respectively. There were 22 cases of indeterminate in QFT-GIT in immunosuppressive conditions, which was a significantly higher rate compared to the 13 cases in TSPOT. Indeterminate cases were diagnosed as either negative or indeterminate the other IGRA (Table 4). Generally, the more frequent indeterminate resulted in the less frequent negative diagnosis in QFT-GIT under immunosuppressive conditions.

The variability in serial QFT-GIT examination has been discussed[11-15]. A study revealed a reversion rate of 64.8% in repeating QFT-GIT in HCWs[14]. Poor reproducibility of QFT-GIT in repeated tests, especially around an interferon-γ cut-off value of 0.35 IU/mL, has been shown [11,16,17]. This range, >=0.2 IU/mL and <0.7 or 0.8 IU/mL, is called a borderline zone. We hypothesized that concurrently conducted TSPOT would be a kind of QFT-GIT reproducibility, and would provide information associated with QFT-GIT variability. We adopted >=0.2 IU/mL and <0.7 IU/mL as a borderline zone in this study, categorizing it into 5 groups in combination with QFT-GIT diagnosis (Table 4). Patients under immunosuppressive conditions are at higher risk of developing active TB if they are in the condition of LTBI[5]. HCWs would have more opportunities to contact active TB patients and acquiring TB infection, possibly develop active TB, and transmit TB further to other people. Our subjects in this study were recommended to undergo IGRAs to confirm their own LTBI conditions. Therefore, accurate LTBI diagnosis was expected from their IGRAs.

QFT-GIT negative restricted to an interferon-γ value of <0.2 IU/mL was almost completely consistent with TSPOT negative both in immunosuppressive conditions and HCWs. The negative predictive value (NPV) has been shown to be very high in IGRAs [20]. The clinical merit driven by IGRAs is the negative result, which leads to excellent NPV. The consistency of negative results from both IGRAs, restricted to an interferon-γ value of <0.2 IU/mL in QFT-GIT, represents very useful information. IGRAs are immune-mediated examinations; therefore, there still remains the possibility of false negative, especially in immunosuppressive conditions [21].

Analysis of the TSPOT results in the QFT-GIT borderline zone in immunosuppressive conditions showed that the positivity rates in QFT-GIT negative and positive were 40% and 35.7%, respectively. Although the number of subjects was small, 10 and 14, respectively, we still cannot conclude that TSPOT reproducibility is sufficient in this borderline zone. The TSPOT positivity rate increased to 86.4% in QFT-GIT positive of >=0.7 IU/mL. TSPOT reproducibility was confirmed to some extent in the outer region of the borderline zone.

The number of HCWs with an interferon-γ value of >=0.2 IU/mL was 23, and their TSPOT positivity rate ranged from 16.7 to 100%. As the number of subjects was small, we cannot provide sufficient data for TSPOT reproducibility. When we adopted CDC criteria, the diagnosis was positive for sfc >= 8 in TSPOT, and TSPOT reproducibility became limited even more[19]. The median age of HCWs was 37 years, younger than the subjects with immunosuppressive conditions, who had a median age of 58 years. The reliability of IGRAs positivity, usually expressed as the true positive rate, is decreased in low TB prevalence groups. The positive

predictive value (PPV) is very low, and IGRAs lack high accuracy for the prediction of active tuberculosis[20,22]. Therefore, we make a clinical diagnosis to decide whether LTBI treatment should be recommended in consideration of additional information the confirmation of exposure to active TB, the risk factors associated with developing active TB when being in conditions of LTBI, and the risk of transmitting *M.tuberculosis* when developing active TB.

There are some limitations to this study. As the TB incidence rate in Japan has fallen to 13.3/100,000 (2017 data), approaching the level of a TB low-incidence country, the IGRA positivity rate was not so high. The number of IGRA positive subjects was small in this study. Nienhaus et al. commented on the rationale for QFT-GIT retests in HCWs in consideration of the high reversion rate[11]. There is no gold standard for LTBI diagnosis, and therefore our discussion is limited. TSPOT confirmation for QFT-GIT positive in the borderline zone could be discussed upon further study.

Our study analyzed two IGRAs in immunosuppressive conditions and HCWs. The consistency of QFT-GIT and TSPOT, a kind of TSPOT reproducibility of QFT-GIT, was limited in the borderline zone. However, QFT-GIT negative of an interferon-γ value <0.2 IU/mL was almost completely consistent with TSPOT negative. This finding is useful information for TB control tactics in consideration of the excellent NPV of IGRAs.

6. Conflicts of interest

None declared.

7. Acknowledgement

This work was supported by Chiba Foundation of Health Promotion and Disease Prevention.

References

1) Prevention committee and treatment committee of the Japanese society for tuberculosis. Treatment guidelines for latent tuberculosis infection. Kekkaku 2014;89;21-37.

2) Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α-neutralizing agent. N Engl J Med 2001;345:1098-104.

3) Keystone EC, Papp KA, Wobeser W. Challenges in diagnosing latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. J Rheumatol 2011;38:1234-43.

4) Wallis RS, Broder MS, Wong JY, et al. Granulomatous infection diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. Clin Infect Dis 2004;38:1261-5.

5) Landry J, Menzies D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? Int J Tuberc Lung Dis 2008;12:1352-64.

6) Watanabe A, Matsumoto T, Igari H, et al. Risk of developing active tuberculosis in rheumatoid arthritis patients on adalimumab in Japan. Int J Tuberc Lung Dis 2016;20:101-8.

7) World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. 2015.

8) Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. Autoimmun Rev 2008;8:147-52.

9) Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med.2007;146:340-54.

10) Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM, et al. Comparison of two interferon-γ assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:618-27.

11) Nienhaus A, Ringshausen FC, Costa JT, et al. IFN-γ release assay versus tuberculin skin test for monitoring TB infection in healthcare workers. Expert Rev Anti Infect Ther 2013;11:37-48.

12) Pai M, Joshi R, Dogra S, et al. Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay.

Am J Respir Crit Care Med 2006;174:349-55.

13) Joshi M, Monson TP, Joshi A, et al. IFN-γ release assay conversions and reversions. Challenges with serial testing in U.S. health care workers. Ann Am Thorac Soc 2014;11:296-302.

14) Slater ML, Welland G, Pai M, et al. Challenges with QuantiFERON-TB Gold assay for large-scale, routine screening of U.S. healthcare workers. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:1005-10.

15) Joshi M, Monson TP, Woods GL. Use of interferon-gamma release assays in a health care worker screening program: experience from a tertiary care centre in the United States. Can Respir J. 2012; 19:84-88.

16) Tagmouti S, Slater M, Benedetti A, et al. Reproducibility of interferon gamma (IFN-γ) release Assays. A systematic review. Ann Am Thorac Soc 2014;11:1267-76.

17) Schablon A, Nienhaus A, Ringshausen FC, et al. Occupational screening for tuberculosis and the use of a borderline zone for interpretation of the IGRA in German healthcare workers. PLoS One 2014;9:e115322.

18) Ringshausen FC, Nienhaus A, Costa JT, et al. Within-subject variability of Mycobacteriu-tubercuosis-specific interferon-gamma responses in German health care workers. Clin Vaccine Immunol 2011;18:1176-82.

19) Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection-United States, 2010. 〈https://www.cdc.gov/mmwr/ preview/ mmwrhtml/rr5905a1.htm〉 (Accessed July 6 2017)

20) Diel R, Goletti D, Ferrara G, et al. Interferon-γ release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2011;37:88-99.

21) Pai M, Denkinger CM, Kik SV, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. Clin Microbiol Rev 2014;27:3-20.

22) Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, et al. Predictive value of interferon-γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2012;12:45-55.

原著

潜在性結核感染症スクリーニングのために現在利用可能な2つのキット、QuantiFERON-TB Gold in TubeおよびT-Spot.TBの評価

露崎みづ枝[1]、猪狩英俊[2]、岡田奈生[1]、田山 亮[1]、岡 馨[1]、鈴木公典[1]、藤澤武彦[1]

―要旨―

【背景】潜在性結核感染症(LTBI)の診断に使用されるインターフェロン-γ遊離試験(IGRA)キットは、QuantiFERON®-TB Gold in Tube(QFT-GIT)とT-Spot®TB(TSPOT)がある。IGRAは、免疫不全状態におけるLTBIの診断のための重要な検査である。 しかし、一連のQFT-GITの調査では、特にインターフェロン-γカットオフ値を中心としたボーダーラインゾーンでの変動性が明らかになった。この研究の目的は、免疫不全状態の患者と医療従事者のLTBI診断について、2つのIGRAの一致率を比較することである。

【方法】QFT-GITとTSPOTを同時に実施した横断研究である。 主に慢性関節リウマチおよび腎臓移植からなる免疫不全状態の合計438人の患者、および321人の医療従事者(HCW)について分析した。本研究では、境界域としてインターフェロン-γの値0.2IU/mL以上0.7IU/mL未満を採用した。

【結果】免疫不全状態におけるQFT-GITとTSPOTの陽性率は、それぞれ8.2%と6.8%であり有意差はなかった。医療従事者の陽性率は、それぞれ3.4%と4.0%であり有意差はなかった。インターフェロンγの値が0.35-0.69IU/mLでのTSPOTの陽性率は35.7%だった。0.7IU/mL以上でのTSPOT陽性率は86.4%であった。免疫不全状態でのQFT-GITとTSPOTの陰性率はそれぞれ86.8%と90.2%であり有意差があった(P<0.05)。 医療従事者のQFT-GITとTSPOTの陰性率は、それぞれ96.6%と95.3%で、有意差はなかった。インターフェロン-γ値0.2IU/mL未満のTSPOT陰性率は、免疫不全状態で97.8%、医療従事者で98.0%であった。

【結論】二つのIGRAの診断は、陽性率の点で類似していた。QFT-GITと TSPOTの一貫性は、境界域ではあまり良く無かった。特に免疫不全状態の場合は、総合的かつ慎重に判断する必要がある。 しかし、QFT-GIT陰性のインターフェロン-γの値が0.2IU / mL未満ではTSPOT陰性とほぼ一致した。

(調査研究ジャーナル2019;8(1):15-23)

キーワード: QuantiFERON-TB Gold in Tube、T-Spot.TB、再現性、一貫性の評価

[1]公益財団法人ちば県民保健予防財団
[2]千葉大学医学部附属病院　感染制御部

実践報告

生化学自動分析装置LABOSPECT008αの基本的検討

中臺有紀[1]、髙松友子[1]、田中千鶴[1]、島﨑有里[1]、
井上美鈴[1]、安片恭子[1]、石野 彰[1]、藤澤武彦[1]

Fundamental study of automatic biochemical analyzer, LABOSPECT008α

Yuki Nakadai[1], Tomoko Takamatsu[1], Chizuru Tanaka[1], Yuri Shimazaki[1],
Misuzu Inoue[1], Kyoko Yasukata[1], Akira Ishino[1] and Takehiko Fujisawa[1]

【目的】当財団の生化学検査室では、測定機器の取り扱いが簡便になることや検査精度の向上が期待される日立自動分析装置LABOSPECT008αを新規導入することとなった。今回の検討では、その基本性能の評価を行うことが目的である。
【方法】同時再現性・日差再現性・検出限界・直線性・相関性の5つの性能について検討を行った。
【結果】同時再現性および日差再現性では、変動係数が3%以下と良好であった。検出限界、直線性については低濃度から測定範囲上限まで良好な結果が得られた。相関性についても、相関係数0.977以上と良好な相関性が得られた。
【結論】今回の基本的検討の結果より、本機器は当財団検査室で使用可能であると考えられ、今後の検査の効率化が期待される。

（調査研究ジャーナル2019;8(1):24-29）
キーワード：LABOSPECT008α、性能評価、日立自動分析装置7700形、生化学検査

1. はじめに

臨床検査において、検体検査数は人口の高齢化により増加傾向にある。それに伴い、検査の迅速化や作業の効率化の必要性が高まっている。当財団の生化学検査は、これまで日立自動分析装置7700形を使用していた。機器更新に伴い、測定機器の取り扱いが簡便になることや検査精度の向上が期待される日立自動分析装置LABOSPECT008αを新規導入することとなった。

新機器を導入するにあたって、測定システムが臨床検査データの信頼性の高い結果を得られることが保証されている必要がある[1)]。今回、我々は日立自動分析装置LABOSPECT008αの導入前に日常検査法の妥当性を確認することを目的に、酵素・脂質・含窒素・電解質他33項目についてその基本性能の評価を実施したので報告する。

[1]公益財団法人ちば県民保健予防財団
連絡先：〒261-0002　千葉市美浜区新港32-14
公益財団法人ちば県民保健予防財団
中臺有紀
（E-mail: yu-nakadai@kenko-chiba.or.jp）
（Received 17 Dec 2018 / Accepted 28 Jan 2019）

2. 材料および検討方法

2-1. 使用機器

測定機器は日立自動分析装置LABOSPECT008α、対照機器として日立自動分析装置7700形を使用した。

2-2. 試料および使用試薬

試料として、当検査室で検査を終了した血液検体の残余血清50検体を用いた。各測定試薬の測定条件はメーカー指定の添付文書に従い測定した（表1）。また、再現性では2濃度の精度管理試料QAPトロールⅠX,ⅡX（シスメックス）、イムノクエストARC-SⅠ,SⅡ(ニットーボーメディカル)、RPRコントロール（極東製薬）を使用した。

なお本研究は、公益財団法人ちば県民保健予防財団倫理審査委員会の承認（承認番号：29-19、承認日：平成29年10月23日）を受けたうえで理事長の許可を得て実施したものである。

2-3. 検討方法

検討方法として、今回は5つの性能について検討を行った[2)]。

(1)同時再現性および日差再現性

同時再現性は、精度管理試料QAPトロールⅠX,ⅡX、イムノクエストARC-SⅠ,SⅡ、RPRコントロールを用いて、それぞれ20回連続測定を行った。日差再現性は、精度管理試料をそれぞれ二重測定し、これを10日間（合計20回）行った。平均値（X）、標準偏差（SD）から変動係数（CV）を求めることで同時再現性及び日差再現性を検討した。

(2)検出限界

10段階希釈試料を作製し、二回ずつ測定した。今回は、Blankの測定平均値の+2.6SDと各希釈系列の測定値の-2.6SDが重ならない最小の系列の濃度を検出限界とした。

(3)直線性

高濃度と低濃度それぞれの10段階希釈試料を作製し、10濃度ずつ二重測定を行った。

(4)相関性

残余血清50本を用いて、日立自動分析装置7700形との相関性を確認した。

3. 結果

(1)同時再現性および日差再現性

同時再現性は、2濃度においてCVがほとんどの項目で3%以内と良好な結果が得られた。しかし、低濃度におけるTTTのCVは4.38％、ZTTのCVは3.52%となった（表2)。これは、両項目とも測定値が小さく、小数点第一位までの測定としているため、SDが大きくなったと考えられる。

日差再現性は、同時再現性と同じく2濃度ともTTT、ZTT以外の項目ではCVが3%以内となり良好な結果であった。しかし、低濃度におけるTTTのCVが5.50%と大きくなってしまった（表3)。理由としては、同時再現性と同様のことが考えられる。

(2)検出限界

Blankの測定値から算出された濃度域と、各希釈試料の測定値から算出された濃度域が重ならない最小濃度を算出した（表4)。いずれも良好な結果となった。

(3)直線性

日立自動分析装置LABOSPECT008αによる直線性については、すべての項目で試薬添付文書に書かれている測定範囲上限付近までほぼ良好な直線性を示した（表5)。また、低濃度の希釈試料においてはすべての項目で良好な直線性が得られた。

(4)相関性

残余血清で日立自動分析装置LABOSPECT008αと日立自動分析装置7700形の相関性を確認した結果、

表１ 測定試薬と試薬メーカー

項目	測定試薬	メーカー	項目	測定試薬	メーカー
AST	ラボフィットAST	関東化学	T-BIL	シカリキッドT-BIL	関東化学
ALT	ラボフィットALT	関東化学	D-BIL	シカリキッドD-BIL	関東化学
HDL	クオリジェントHDL	積水メディカル	LAP	N-A LAP-L	ニットーボーメディカル
LDL	クオリジェントLDL	積水メディカル	LDH	ラボフィットLD	関東化学
CHO	クオリジェントCHO	積水メディカル	βリポ	クリニメイト β-L試薬	積水メディカル
TG	クオリジェントTG	積水メディカル	Ca	Ca-AL	セロテック
γGT	ラボフィットγ-GT	関東化学	IP	N-A L IP-H	ニットーボーメディカル
ALP	シカリキッドALP	関東化学	TTT	チモール試液 HR Ⅱ	富士フィルム和光純薬
UN	N-A BUN-L	ニットーボーメディカル	ZTT	ZTT-HRワコー-B	富士フィルム和光純薬
CRE	N-A L CRE-K	ニットーボーメディカル	Fe	クイックオートネオFe	シノテスト
UA	N-A UA-L	ニットーボーメディカル	UIBC	クイックオートネオUIBC	シノテスト
TP	クオリジェントTP	積水メディカル	CRP	N-A LA CRP	ニットーボーメディカル
ALB	クオリジェントALB	積水メディカル	ASO	N-A LA ASO	ニットーボーメディカル
AMY	シカフィットAMY	関東化学	RF	N-A LA RF-K	ニットーボーメディカル
ChE	シカフィットChE	関東化学	RPR	メディエース RPR	極東製薬
			Na, K, Cl	比較電極液	積水メディカル

表 2 日立自動分析装置 LABOSPECT008 αの同時再現性

N=20	AST (U/L)		ALT (U/L)		HDL (mg/dL)		LDL (mg/dL)		CHO (mg/dL)	
	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X
X	40.3	109.4	28.9	94.2	35.27	103.17	54.0	107.7	111.4	259.4
SD	0.46	0.5	0.3	0.5	0.19	0.37	0.0	0.5	0.8	0.7
CV (%)	1.14	0.45	1.04	0.51	0.55	0.36	0.00	0.44	0.71	0.28
N=20	TG (mg/dL)		γGT (U/L)		ALP (U/L)		UN (mg/dL)		CRE (mg/dL)	
	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X
X	107.3	245.3	27.1	89.7	200.1	451.4	15.80	43.27	1.023	4.546
SD	0.4	1.2	0.2	0.5	1.1	1.7	0.23	0.28	0.005	0.010
CV (%)	0.40	0.50	0.81	0.53	0.56	0.38	1.47	0.65	0.45	0.21
N=20	UA (mg/dL)		TP (g/dL)		ALB (g/dL)		AMY (U/L)		ChE (U/L)	
	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X
X	5.28	8.81	5.185	7.244	3.138	4.491	102.1	244.5	213.5	334.6
SD	0.08	0.05	0.012	0.020	0.020	0.024	0.2	1.0	1.3	1.5
CV (%)	1.45	0.57	0.23	0.28	0.63	0.54	0.21	0.42	0.60	0.45
N=20	T-BIL (mg/dL)		D-BIL (mg/dL)		LAP (U/L)		LDH (U/L)		βリポ (mg/dL)	
	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X
X	1.117	4.182	0.340	2.273	56.5	169.1	163.5	386.2	254.3	482.7
SD	0.006	0.015	0.005	0.010	0.5	0.7	0.7	1.4	1.9	4.6
CV (%)	0.50	0.35	1.47	0.44	0.88	0.41	0.41	0.36	0.74	0.95
N=20	Ca (mg/dL)		IP (mg/dL)		TTT (K.U.)		ZTT (K.U.)		Fe (μg/dL)	
	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X
X	8.73	11.45	3.50	7.66	0.82	2.32	2.91	3.73	100.4	214.9
SD	0.05	0.05	0.00	0.05	0.04	0.04	0.10	0.10	0.5	0.5
CV (%)	0.52	0.43	0.00	0.65	4.38	1.72	3.52	2.80	0.49	0.22
N=20	UIBC (μg/dL)		CRP (mg/dL)		ASO (IU/mL)		RF (IU/mL)		RPR (R.U.)	
	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	ARC-S Ⅰ	ARC-S Ⅱ	ARC-S Ⅰ	ARC-S Ⅱ	陰性	陽性
X	175.6	137.4	0.460	3.992	259.37	426.22	36.17	92.55	0.01	2.12
SD	0.8	0.9	0.005	0.022	2.33	2.89	0.36	0.54	-	0.05
CV (%)	0.46	0.66	1.08	0.56	0.90	0.68	0.99	0.58	-	2.26
N=20	Na (mmol/L)		K (mmol/L)		Cl (mmol/L)					
	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X				
X	141.02	153.15	4.040	5.951	97.13	109.98				
SD	0.44	0.25	0.023	0.012	0.36	0.25				
CV (%)	0.31	0.17	0.56	0.21	0.37	0.23				

表 3　日立自動分析装置 LABOSPECT008αの日差再現性

10days	AST (U/L)		ALT (U/L)		HDL (mg/dL)		LDL (mg/dL)		CHO (mg/dL)	
	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X
X	39.6	109.2	28.7	95.5	34.81	100.00	55.2	109.8	109.7	257.1
SD	0.6	0.9	0.5	0.7	0.27	0.37	0.5	0.7	0.6	1.0
CV (%)	1.47	0.80	1.66	0.78	0.78	0.37	0.86	0.62	0.58	0.40
10days	TG (mg/dL)		γGT (U/L)		ALP (U/L)		UN (mg/dL)		CRE (mg/dL)	
	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X
X	106.6	245.2	26.7	90.1	198.2	444.4	15.70	43.13	1.015	4.474
SD	0.7	1.1	0.5	0.7	1.6	1.7	0.20	0.25	0.005	0.014
CV (%)	0.69	0.44	1.72	0.78	0.82	0.39	1.26	0.59	0.49	0.31
10days	UA (mg/dL)		TP (g/dL)		ALB (g/dL)		AMY (U/L)		ChE (U/L)	
	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X
X	5.15	8.52	5.081	7.147	3.143	4.462	101.9	246.4	218.4	337.3
SD	0.05	0.06	0.024	0.018	0.031	0.035	0.7	1.2	1.3	1.4
CV (%)	0.97	0.67	0.48	0.25	0.99	0.79	0.69	0.48	0.60	0.43
10days	T-BIL (mg/dL)		D-BIL (mg/dL)		LAP (U/L)		LDH (U/L)		βリポ (mg/dL)	
	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X
X	1.082	4.079	0.332	2.165	51.4	153.0	158.6	376.8	243.1	487.9
SD	0.007	0.009	0.005	0.012	0.5	0.9	0.9	1.9	2.5	2.4
CV (%)	0.60	0.23	1.54	0.54	0.95	0.57	0.58	0.51	1.05	0.49
10days	Ca (mg/dL)		IP (mg/dL)		TTT (K.U.)		ZTT (K.U.)		Fe (μg/dL)	
	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X
X	8.81	11.46	3.51	7.64	0.91	2.42	2.80	3.69	100.1	214.6
SD	0.05	0.07	0.02	0.05	0.05	0.04	0.08	0.09	0.4	0.9
CV (%)	0.57	0.58	0.62	0.62	5.50	1.48	2.99	2.47	0.44	0.40
10days	UIBC (μg/dL)		CRP (mg/dL)		ASO (IU/mL)		RF (IU/mL)		RPR (R.U.)	
	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	ARC-S Ⅰ	ARC-S Ⅱ	ARC-S Ⅰ	ARC-S Ⅱ	陰性	陽性
X	180.5	141.3	0.440	3.896	254.90	419.90	35.78	86.41	0.04	2.32
SD	1.6	1.2	0.005	0.011	1.48	1.95	0.39	0.25	-	0.05
CV (%)	0.88	0.83	1.24	0.29	0.58	0.46	1.08	0.29	-	2.06
10days	Na (mmol/L)		K (mmol/L)		Cl (mmol/L)					
	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X	QAP Ⅰ X	QAP Ⅱ X				
X	141.30	153.20	4.108	5.986	95.95	108.70				
SD	0.46	0.40	0.014	0.012	0.59	0.46				
CV (%)	0.32	0.26	0.33	0.21	0.61	0.42				

表 4 日立自動分析装置 LABOSPECT008αの検出限界

項目名	検出限界	項目名	検出限界
AST(U/L)	2.3	T-BIL(mg/dL)	0.056
ALT(U/L)	2.8	D-BIL(mg/dL)	0.030
HDL(mg/dL)	0.40	LAP(U/L)	0.9
LDL(mg/dL)	1.0	LDH(U/L)	2.7
CHO(mg/dL)	2.0	βリポ(mg/dL)	4.9
TG(mg/dL)	1.0	Ca(mg/dL)	0.100
γGT(U/L)	2.5	IP(mg/dL)	0.100
ALP(U/L)	3.6	TTT(K.U.)	0.10
UN(mg/dL)	0.81	ZTT(K.U.)	0.10
CRE(mg/dL)	0.019	Fe(μg/dL)	3.4
UA(mg/dL)	0.10	UIBC(μg/dL)	6.4
TP(g/dL)	0.141	CRP(mg/dL)	0.021
ALB(g/dL)	0.054	ASO(IU/mL)	7.89
AMY(U/L)	1.0	RF(IU/mL)	2.28
CHE(U/L)	11.4	RPR(R.U.)	0.27

表 5 日立自動分析装置 LABOSPECT008αの直線性上限

項目名	直線性上限	項目名	直線性上限
AST(U/L)	2,110	T-BIL(mg/dL)	33.6
ALT(U/L)	2,360	D-BIL(mg/dL)	33.8
HDL(mg/dL)	351	LAP(U/L)	2,500
LDL(mg/dL)	580	LDH(U/L)	2,610
CHO(mg/dL)	1,000	βリポ(mg/dL)	1,750
TG(mg/dL)	2,120	Ca(mg/dL)	22
γGT(U/L)	2,510	IP(mg/dL)	46.1
ALP(U/L)	2,700	TTT(K.U.)	9.1
UN(mg/dL)	300.01	ZTT(K.U.)	20
CRE(mg/dL)	66.2	Fe(μg/dL)	1,070
UA(mg/dL)	113	UIBC(μg/dL)	880
TP(g/dL)	10.9	CRP(mg/dL)	39.4
ALB(g/dL)	12.2	ASO(IU/mL)	1,035
AMY(U/L)	3,230	RF(IU/mL)	530
CHE(U/L)	1,700	RPR(R.U.)	8

表 6 日立自動分析装置 LABOSPECT008αと日立自動分析装置 7700 形の相関性

項目名	回帰式	相関係数	項目名	回帰式	相関係数
AST	Y=1.023X-0.6	1.000	LAP	Y=1.159X-1.4	0.999
ALT	Y=1.008X+1.2	1.000	LDH	Y=1.056X-5.4	0.994
HDL	Y=1.058X-1.67	1.000	βリポ	Y=0.960X+21.5	0.999
LDL	Y=1.038X-1.5	1.000	Ca	Y=0.941X+0.45	0.977
CHO	Y=1.008X+0.5	0.999	IP	Y=0.985X+0.12	0.999
TG	Y=0.998X+1.2	1.000	TTT	Y=0.990X-0.30	0.995
γGT	Y=0.983X+0.9	1.000	ZTT	Y=0.978X-0.33	0.998
ALP	Y=1.031X-2.2	1.000	Fe	Y=1.002X+0.9	1.000
UN	Y=1.006X+0.31	1.000	UIBC	Y=0.987X-2.7	1.000
CRE	Y=1.030X-0.016	1.000	CRP	Y=1.061X-0.028	1.000
UA	Y=1.013X+0.22	0.999	ASO	Y=0.952X+2.80	1.000
TP	Y=0.990X+0.265	0.996	RF	Y=0.973X+3.06	0.997
ALB	Y=0.980X+0.133	0.994	RPR	Y=0.966X-0.01	0.995
AMY	Y=1.053X-3.3	0.996	Na	Y=1.009X-1.32	0.981
CHE	Y=0.979X+0.1	0.998	K	Y=0.996X-0.027	0.999
T-BIL	Y=1.015X-0.003	0.999	Cl	Y=1.050X-4.26	0.979
D-BIL	Y=0.945X-0.016	0.993			

X：日立自動分析装置 7700 形

Y：日立自動分析装置 LABOSPECT008α

すべての項目で回帰式の傾きが0.94～1.16、相関係数が0.98～1.00となり、良好な相関性が得られた（表6）。

4. 考察

同時再現性および日差再現性では、ほとんどの項目においてCVが3%以下と良好な結果となったが、低濃度におけるTTTとZTTのCVが3%を超えてしまった。これは、測定値が小さく、小数点第一位までの測定であることにより、SDが大きくなったためだと考えられる。試薬添付文書においてTTTおよびZTTの同時再現性でCVは4%以内である。また、生理的変動に基づく精密さの限界値（CV_A）は、TTTが11.6%、ZTTが3.9%となっている。CV_Aが5%を超える項目に関しては、許容限界誤差は5%を上限とすることが望ましいが、今回のように基準範囲が低濃度であり、0濃度に近い管理試料を用いて実施した場合は、CV_Aを許容誤差範囲とする[3)]。したがってTTT、ZTTの精度は良好といえる。検出限界、直線性については低濃度から測定範囲上限まで良好な結果が得られた。日立自動分析装置7700形との相関性についても、全33項目において相関係数0.977以上と良好な相関性が得られ、測定値の再現性や精度は十分確保できると考えられる。

今回、日立自動分析装置7700形から日立自動分析装置LABOSPECT008αへの変更に伴い、測定試薬やキャリブレーターもほとんどの項目で専用試薬へと変更となった。このため、検査精度だけではなく、日立自動分析装置7700形との相関も重要視する必要があったが、すべての項目で良好な結果が得られた。

以上の結果より、本機器は当財団検査室で使用可能であると考えられ、多検体・多項目の迅速で精確な測定により、今後の検査の効率化が期待される。

5. 利益相反

開示すべき利益相反はない。

文献

1) 日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会. 定量測定法に関するバリデーション指針. 臨床化学. 2011;40:149-57.
2) 日常検査法の性能試験法マニュアル作成委員会. 日常検査法の性能試験法マニュアルVer.1.3. 日本臨床検査自動化学会会誌. 2002;27:7-35.
3) 日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会. 生理的変動に基づいた臨床化学検査36項目における測定の許容誤差限界. 臨床化学. 2006;35:144-53.

実践報告

接触者健診におけるクォンティフェロン®TBゴールド検査の判定保留について再検査による検討

岡田奈生[1]、鈴木公典[1]、露﨑みづ枝[1]、田山 亮[1]、石野 彰[1]、安片恭子[1]、猪狩英俊[2]

Significance of Retesting of QuantiFERON®TB Gold In-Tube Test in Tuberculosis Contacts Individuals with Gray Zone Results

Nao Okada[1], Kiminori Suzuki[1], Mizue Tsuyuzaki[1], Ryo Tayama[1], Akira Ishino[1], Kyoko Yasukata[1] and Hidetoshi Igari[2]

【目的】クォンティフェロン®TBゴールド検査（QFT）を実施し、判定保留となった被検者の再採血による再検査結果から判定保留域の重要性を検討する。
【方法】対象者83人について、QFT再検査結果から陽性群、判定保留群、陰性群に分け、初発患者の喀痰塗抹検査結果や接触した集団のQFT陽性率などを比較した。
【結果】対象者83人の再検査結果は、陽性10人（12.1%）、判定保留29人（34.9%）、陰性44人（53.0%）であった。初回検査値の平均値は、陽性群0.27 IU/mL、判定保留群0.19 IU/mL、陰性群0.16 IU/mLで有意差が認められ、初回検査での測定値が高いほど再検査で陽性となる割合が高い傾向がみられた。3群において初発患者の感染性の高さやQFT陽性率15%以上の集団の割合に有意差を認めなかった。
【結論】今回の検討では、初回検査での測定値が高いほど再検査で陽性となる割合が高い傾向がみられた。陽性の見逃しを減らすためには、感染の可能性が高いと考えられる場合には再検査の実施が重要と考えられた。

（調査研究ジャーナル2019;8(1):30-33）
キーワード：接触者健診、クォンティフェロン®TBゴールド、判定保留、再検査

1. はじめに

クォンティフェロン®TBゴールド検査（以下QFT）はインターフェロンγをターゲットとした感度、特異度の高い検査法であり[1)]、結核診断の補助検査として、接触者健診や臨床現場における結核との鑑別検査などに用いられている。QFTの判定基準は、陽性、陰性、判定不可となっているが、その他に結核の中まん延国である日本においては、感染者の見逃しの可能性を小さくするため独自に設定されている判定保留域がある[1)]。判定保留は臨床症状や感染源の排菌状況、接触期間などを考慮し、再検査や経過観察を行い総合的に判断する。結核感染の可能性が低いと考えられる場合には陰性と同様に扱うとされている。しかし、接触者健診において1つの集団でQFT陽性率が15 %以上であった場合など、感染の可能性が高いと考えられる場合には陽性と同様に扱うとされている[2)]。

今回、接触者健診においてQFTを実施し、判定保留となった被検者の再採血による再検査結果から判定保留域の重要性について検討する。

2. 対象および方法

2015年4月から2018年3月までの間に接触者健診において結核患者との最終接触から2～4ヶ月後に実施されたQFTが判定保留であった者で、再採血による再検査を行った83人を対象とした。この83人については千葉県内の所属する保健所に対して追加調査を行った。

QFT再検査の結果により陽性群、判定保留群、陰性

[1]公益財団法人ちば県民保健予防財団
[2]千葉大学医学部附属病院感染制御部
連絡先：〒261-0002　千葉市美浜区新港32-14
公益財団法人ちば県民保健予防財団
岡田奈生
（E-mail: na-okada@kenko-chiba.or.jp）
（Received 14 Dec 2018 / Accepted 1 Feb 2019）

群に分け、接触者の年齢、最終接触から検査までの期間、接触した初発患者の胸部エックス線検査および喀痰塗抹検査、QFT検査・再検査の刺激抗原値、接触した集団のQFT陽性率および集団の人数について検討した。また、判定保留となった初回QFT値を群別に5段階(0.10～0.14、0.15～0.19、0.20～0.24、0.25～0.29、0.30～0.34 IU/mL)に分け検討した。さらに再検査後の治療の有無についても検討した。

統計学的分析については、連続量は一元配置分散分析、離散量はカイ二乗検定を使用し、有意水準を5%に設定した。統計解析にはJMP® Pro 13.0.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を使用した。

QFTは当施設にて行い、手順及び判定基準は検査法に添付されている添付文書に従った。

尚、本研究は当財団の倫理審査委員会の承認(承認日:平成30年8月23日、承認番号:30-14)を得て行った。

3. 結果

接触者と初発患者の背景を表1に示す。接触者の平均年齢は45.9歳、中央値は45歳（16～79歳）であった。初回のQFT実施時期は、最終接触から平均92.6日、68～120日後に実施されていた。再検査は最終接触から平均136.8日、96～205日後に実施され、初回検査と再検査の検査間隔は、平均44.2日であった。

再検査の結果は、陽性群10人（12.1%）、判定保留群29人（34.9%）、陰性群44人（53.0%）であった。各群の平均年齢は、陽性群40.7歳、判定保留群53.3歳、陰性群42.2歳で、判定保留群はその他の群と有意差を認めた（P ＝0.007）。初回検査と再検査の検査時期、検査間隔は、いずれも有意差を認めなかった。胸部エックス線検査上空洞を有する者の割合、病巣の拡がり2以上の者の割合に有意差を認めなかった。初発患者の喀痰塗抹検査が3＋であった

表 1 接触者と初発患者の背景

		全体	陽性	判定保留	陰性	P 値
		83 (100%)	10 (12.1%)	29 (34.9%)	44 (53.0%)	
年齢	平均±SD	45.9±16.0	40.7±14.6	53.3±13.8	42.2±16.3	0.007
	中央値 (range)	45 (16-79)	40.5 (21-69)	54 (27-79)	38.5 (16-78)	
初回検査(日)	平均±SD	92.6±15.8	81.8±13.0	93.9±17.0	94.1±14.9	NS
	中央値 (range)	91 (68-120)	76 (69-106)	91 (68-118)	95 (70-120)	
再検査(日)	平均±SD	136.8±27.5	132.8±30.0	133.0±24.8	140.2±28.8	NS
	中央値 (range)	132 (96-205)	131.5 (98-197)	130 (96-181)	138.5 (100-205)	
検査間隔	平均±SD	44.2±21.0	51.0±23.8	39.1±17.1	46.1±22.4	NS
	中央値 (range)	41 (7-91)	47 (27-91)	36 (14-79)	41 (7-91)	
胸部エックス線所見	空洞あり	61 (73.5%)	8 (80.0%)	19 (65.5%)	34 (77.3%)	NS
	空洞なし	17 (20.5%)	2 (20.0%)	8 (27.6%)	7 (15.9%)	
	不明	5 (6.0%)	0 (0.0%)	2 (6.9%)	3 (6.8%)	
病巣の広がり	広がり 2 以上	70 (84.4%)	10 (100.0%)	23 (79.3%)	37 (84.1%)	NS
	広がり 1	8 (9.6%)	0 (0.0%)	4 (13.8%)	4 (9.1%)	
	不明	5 (6.0%)	0 (0.0%)	2 (6.9%)	3 (6.8%)	
喀痰塗抹結果	－	10 (12.0%)	0 (0.0%)	7 (24.1%)	3 (6.8%)	NS
	±	13 (15.7%)	1 (10.0%)	4 (13.8%)	8 (18.2%)	
	1+	7 (8.4%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	6 (13.6%)	
	2+	28 (33.8%)	6 (60.0%)	10 (34.6%)	12 (27.3%)	
	3+	23 (27.7%)	2 (20.0%)	7 (24.1%)	14 (31.8%)	
	不明	2 (2.4%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	
1 回目の QFT 値	平均±SD	0.18±0.07	0.27±0.06	0.19±0.06	0.16±0.06	0.000
	中央値 (range)	0.17 (0.10-0.34)	0.26 (0.20-0.34)	0.20 (0.11-0.32)	0.14 (0.10-0.34)	
接触者群の陽性率	＜15%	59 (71.1%)	7 (70.0%)	22 (75.9%)	30 (68.2%)	NS
	≧15%	14 (16.9%)	3 (30.0%)	3 (10.3%)	8 (18.2%)	
	不明	10 (12.0%)	0 (0.0%)	4 (13.8%)	6 (13.6%)	
接触者群(人数)		1.0-78.0	5-78	1-66	1-66	
	不明	10	0	4	6	

者の割合に有意差を認めなかった。

初回検査のQFT値の平均は、陽性群0.27 IU/mL、判定保留群0.19 IU/mL、陰性群0.16 IU/mLであり、有意差を認めた（P ＜0.001）。対象者の約7割が集団のQFT陽性率が15%未満であり、陽性群においてQFT陽性率が15%以上は3割で、陽性が陽性率15%以上の集団に有意に多いということはなかった。陽性群の再検査のQFT値は0.37～1.69の範囲にあった。

陽性群10人の初回のQFT値の内訳は、0.20～0.24 IU/mLが3人、0.25～0.29 IU/mLが3人、0.30～0.34 IU/mLが4人であり、0.10～0.14 IU/mLおよび0.15～0.19 IU/mLの範囲では0人であった（表2）。判定保留群では0.20～0.24 IU/mL、陰性群では0.10～0.14 IU/mLの割合が最も多かった。

再検査後の治療では潜在性結核感染症として治療は計8人（陽性群7人、判定保留群1人）、活動性結核の治療者はいなく、治療無しが73人（陽性群3人、判定保留群27人、陰性群43人）、不明が2人（判定保留群1人、陰性群1人）であった。

4. 考察

QFTの判定保留は感染源との接触状況や排菌状況などの感染リスクを考慮し、再検査や経過観察等を行い総合的に判断するとされている。判定保留の意義を考えるために初発患者との最終接触から数カ月後の検査で判定保留となったものに再検査を行い検討した。感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引きでは、高感染率集団（例えば、QFTの陽性率が15%以上など）では初発患者との最終接触から6カ月後にもQFTの再検査が推奨されている[2)]。また、再検査後の結果の取扱いについて明確な基準はなく、背景や臨床症状などから総合的に判断されている。

対象者83人の再採血による再検査結果は、陽性10人（12.1%）、判定保留29人（34.9%）、陰性44人（53.0%）であり、約半数は再検査で陰性となるものの、約10%が陽性となった。初発患者の喀痰塗抹結果と病型については再検査結果との関連性は認められなかった。ただ初回検査値の平均値は、陽性群0.27 IU/mL、判定保留群0.19 IU/mL、陰性群0.16 IU/mLであり、平均値は陽性群が有意に最も高くなっていた。そこで初回検査の測定値を5段階に区分し、検査結果を当てはめたところ、陽性例ではすべて初回検査値が0.20 IU/mL以上で、初回検査値が高いほど再検査で陽性となる割合が多い傾向がみられた。

小向ら[3)]は、再検査による陽性の結果はQFT陽性率が15%以上の集団に有意に多いと報告しているが、今回の検討では対象者の約7割がQFT陽性率15%未満の集団であり、また陽性率15%未満の集団からも陽性例が認められている。さらに陽性の結果はQFT陽性率15%以上の集団に多いことは示せなかった。

今回の検討では、初発患者の感染性が高いほど、あるいはQFT陽性率が15%以上の集団において再検査で陽性者が多くなるということは認められなかった。従って陽性の見逃しを減らすためには、感染の可能性が高いと考えられる場合に再検査の実施が重要と考えられる。

本研究では、症例数が少ないことや初発患者や接触者の背景について十分な情報を得ることができなかったことから限界があったと考える。また、各群の平均年齢に差があったことについても症例数が少ないこともあり十分に検討が出来なかった。

QFTの第4世代キットであるQuantiFERON®TB ゴールド プラス（QFT-Plus）が体外診断用医薬品と

表 2 群別の初回 QFT 値

		0.10～0.14 IU/mL	0.15～0.19 IU/mL	0.20～0.24 IU/mL	0.25～0.29 IU/mL	0.30～0.34 IU/mL	計
判定保留	陽性	0（0.0%）	0（0.0%）	3（30.0%）	3（30.0%）	4（40.0%）	10
	判定保留	10（34.5%）	4（13.8%）	11（37.9%）	2（6.9%）	2（6.9%）	29
	陰性	24（54.5%）	9（20.5%）	8（18.2%）	1（2.3%）	2（4.5%）	44
計		34	13	22	6	8	83

して2018年2月5日に承認され、6月1日に販売が開始された。QFT-Plus[4]では判定基準が一部変更されており、日本でも世界基準に統一された。すなわち陽性と陰性の間にあった判定保留はなくなり、カットオフ値0.35 IU/mLを境に陽性と陰性に判定されるようになった。またQFTは2018年12月末に販売終了となるため、QFT-Plusへ移行後においてはQFTの判定保留域に相当する0.1～0.34値を示したものがその後どのような経過をたどるか注意していきたい。

5. 利益相反

開示すべき利益相反はない。

謝辞

本稿を作成するにあたり、調査にご協力いただきました千葉県保健所の皆様に深謝いたします。

文献

1) 日本結核病学会予防委員会.インターフェロンγ遊離試験使用指針.結核2014;89:717-25.
2) 厚生労働科学研究（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」研究代表者:（公財）結核予防会結核研究所長石川信克.「感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き」（改訂第5版）.2014.3
3) 小向潤,松本健二,廣田理,他.接触者健診におけるクォンティフェロン®TBゴールド判定保留の取扱い.結核2013;88:301-4.
4) 株式会社キアゲン.インターフェロンγ遊離試験 QuantiFERON®TB ゴールド プラス　添付文書.2018年2月作成（第1版）

実践報告

ガラクトース血症スクリーニングにおけるプレートリーダーを用いたガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ活性測定の検討

松下冴子[1]、安片恭子[1]、廣田美和[1]、稲田佳美[1]、山本仁美[1]、石野 彰[1]、藤澤武彦[1]

Study of Galactose-1-Phosphate Uridyltransferase Activity Measurements by Using the Plate Reader for Screening of Galactocemia

Saeko Matsushita[1], Kyoko Yasukata[1], Miwa Hirota[1], Yoshimi Inada[1], Hitomi Yamamoto[1], Akira Ishino[1] and Takehiko Fujisawa[1]

【目的】新生児のガラクトース血症スクリーニングとして、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ（galactose-1-phosphate uridyltransferase；GALT）活性の有無を確認するボイトラー法により検査を行っている。この方法として、反応液を濾紙に染み込ませて肉眼で判定するスポット法を採用してきた。しかし、使用する濾紙の製造が中止されたため、プレートリーダーを用いてGALT活性を蛍光強度（fluoresence intensity；FI値）として測定する蛍光強度測定法が推奨されているので検討した。
【方法】2017年7月から2017年12月までの間に当財団でスクリーニングを終了し、正常と判定された新生児濾紙血液検体558検体と陽性検体4検体を対象としてFI値を測定した。
【結果】正常検体は陽性検体に比べてFI値が有意に高かった（P <0.01）。蛍光強度測定法はスポット法と同様の測定結果が得られた。
【結論】蛍光強度測定法は、スポット法に代わり日常的に実施出来る有用な検査法である。今後は精度管理を含め更なる検討を試みたい。

（調査研究ジャーナル2019;8(1):34-39）
キーワード：ガラクトース血症、ボイトラー法、スポット法、蛍光強度測定法

1. はじめに

当財団では、新生児の先天性代謝異常等検査事業を千葉県及び千葉市から委託されており、その事業の一環としてガラクトース血症のスクリーニングを1977年（昭和52年）から実施している。現在、当該スクリーニングを行っている対象者は年間約4万5千人である。

ガラクトース（galactose；Gal）の代謝経路において先天的な酵素の欠損または活性の低下があり、血中のGalまたはガラクトース-1-リン酸（galactose-1-phosphate；Gal-1-P）が高値となる場合をガラクトース血症と総称している。本症は、酵素欠損の部位によって、Ⅰ型：ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ（galactose-1-phosphate uridyltransferase；GALT）欠損症、Ⅱ型：ガラクトキナーゼ（galactokinase；GALK）欠損症、Ⅲ型：ウリジン-2-リン酸-ガラクトース-4-エピメラーゼ（uridine-diphosphate-galactose-4-epimerase；GALE）欠損症の3種類の疾患が知られている[1)]。中でも、Ⅰ型ガラクトース血症は古典型ガラクトース血症とも称され、哺乳開始後1～2週間以内に食欲不振・嘔吐・下痢等の症状が出現し、肝脾腫・黄疸・感染症（大腸菌増殖による髄膜炎・敗血症等）が起こり、劇症型では死に至る。亜急型では、白内障・腎機能障害・身体発育遅延・知能障害等をきたす。しかし、乳児期早期からGalを含む乳糖を食事から除去することにより劇的に症状は改善され、白内障や知能障害を防ぐことが可能となる。このⅠ型ガラクトース血症のスクリーニングとして、Gal値を測定する酵素法及び

[1]公益財団法人ちば県民保健予防財団
連絡先：〒260-0002　千葉市美浜区新港32-14
公益財団法人ちば県民保健予防財団
松下冴子
（E-mail: s-matsushita@kenko-chiba.or.jp）
（Received 11 Dec 2018 / Accepted 12 Feb 2019）

GALT活性の有無を確認するボイトラー（Beutler；Beu）法が使用されている。

当財団では、酵素法6mg/dL未満且つBeu法陰性（GALT活性有）を正常としている。至急連絡基準値は、酵素法6mg/dL以上且つBeu法陽性（GALT活性無～微弱）であり、再検査を行わずに要精密検査とし、精密検査医療機関を受診するよう電話連絡を行う。酵素法6mg/dL未満且つBeu法陽性の場合は、採血後の血液濾紙の保存状態が悪い場合（高温多湿の場所に保管、保管期間が長い）や乾燥不十分による偽陽性が考えられるため、再検査としている。また、グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症など、グルコース代謝関連酵素の異常が存在する場合にもBeu法陽性となる場合がある。

Beu法は、試薬中のGal-1-P及びウリジン-2-リン酸グルコース（uridine-diphosphate-glucose；UDP-G）が赤血球中の GALTの作用によりグルコース-1-リン酸（glucose-1-phosphate；G-1-P）を生じ、更に他の酵素の作用により最終的にリボース-5-リン酸に変換される際、試薬中のニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate；NADP）が還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（reduced form of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate；NADPH）となる。このNADPHが蛍光を発するため、365nm紫外線ランプの下で濾紙に染み込ませた反応液の蛍光の有無を肉眼で見ることにより、GALT活性の有無を確認することが出来る（以下、スポット法）。これには、専用の濾紙DE-81（Whatman）が使用されている。しかし、2014年にその濾紙の製造が中止され、同等の感度を示す代替濾紙が見当たらないため[2]、肉眼での判定が困難となっている。

現在、肉眼ではなくプレートリーダーを用いてGALT活性を蛍光強度（fluoresence intensity；FI値）として測定する方法（以下、蛍光強度測定法）が、間下らにより藤本らの方法[3]を簡略化した、Beu法における簡便な蛍光強度測定法[4,5]として日本マススクリーニング学会で推奨されているため、当財団において検討を行った。

2. 対象

2017年7月から2017年12月までの間に当財団でスクリーニングを終了し、正常と判定された新生児濾紙血液検体558検体と陽性検体4検体を対象とした。

3. 方法

日齢4～6の新生児から採血濾紙（PKU-S：東洋濾紙株式会社）により採取された血液（以下、検体）を用いてBeu法における蛍光強度測定法を行った。試薬は、新生児マススクリーニングハンドブック[6]に準じて自家調整したBeu試薬を用いた（表1）。また、Beu試薬からGal-1-Pを除いた試薬を盲検用として使用した。

検体を直径1/8インチのディスク状にパンチャーを用いて切り取り、96ウェルU字マイクロプレートに直接入れ、Beu試薬100μLを分注し、37℃で一定

表 1 ボイトラー試薬の組成

（100 テスト相当：1 検体/100μL）

試薬	濃度（mM）	容量 （mL）
Gal-1-P	27.0	0.40
UDP-G	9.5	0.20
NADP	6.6	0.60
Tris酢酸Buffer（pH 8.0）	750.0	2.00
EDTA	27.0	0.03
Saponin	1 %	0.80
蒸留水		6.00
		計 10.03

時間反応させた。96ウェルマイクロプレート（平底黒）に精製水を200μL入れ、37℃で反応後の溶液50μLを加えマイクロミキサーMX2（FINE PCR）で振とうさせた。蛍光マイクロプレートリーダMTP-601F（コロナ電気株式会社）では、フィルターは励起波長（EX）365nm、蛍光波長（EM）450nmを使用し、測定感度×10でFI値を測定した。解析ソフトは、新生児スクリーニングデータ処理システム（株式会社システム・ケイ）を使用した[7]。

（1）蛍光強度測定法における酵素反応時間の検討

Beu法の検査における直径1/8インチのディスク状の検体1枚を酵素源とした37℃での酵素反応時間は、2～4時間とされている[6]。蛍光強度測定法における当財団での酵素反応時間を決定するために、正常検体20検体と陽性検体2検体を用いて、37℃での反応時間1～4時間における各FI値を測定した。

（2）蛍光強度測定法における判定基準範囲の検討

正常検体558検体と陽性検体4検体を用いて、方法（1）で決定した37℃での酵素反応時間においてFI値を測定して統計計算を行い、蛍光強度測定法における判定基準範囲の検討を行った。

（3）スポット法と蛍光強度測定法における測定結果の比較検討

製造中止前に購入し保管しておいた濾紙DE-81と、当財団において代替濾紙として使用している濾紙No.2（ADVANTEC）を用いて[2]、方法（2）で使用した全ての検体についてスポット法を行い、蛍光強度測定法におけるFI値との比較検討を行った。

尚、本研究は当財団の倫理審査委員会の承認（平成29年10月23日、承認番号29-18）を得て行った。

4. 結果

（1）蛍光強度測定法における酵素反応時間の検討

正常検体のFI値は4時間まで直線的に増加し、陽性検体は変動しなかった（図1）。また、反応時間2～4時間における正常検体のFI値は、陽性検体に比べて有意に高かった（$P<0.01$）。反応時間4時間は3時間に比べてFI値が減少する検体が僅かに存在したことから、正常検体と陽性検体を明確に区別出来る3時間での反応が適していると判断し、当財団での酵素反応時間とした。

（2）蛍光強度測定法における判定基準範囲の検討

蛍光強度測定法におけるFI値のヒストグラムを図2に示した。正常検体のFI値の平均値（mean）±標準偏差（SD）は377.7±75.6、陽性検体のFI値は88.0±4.8であり、正常検体は陽性検体に比べてFI値が有意に高かった（$P<0.01$）。正常検体のFI値の平均値-3SDは150.9であることから、当財団ではFI値150以上を正常とし、判定基準範囲とした。

（3）スポット法と蛍光強度測定法における測定結果の比較検討

製造中止の濾紙DE-81を用いたスポット法において、正常検体は蛍光有でBeu法陰性、陽性検体は蛍光無～微弱でBeu法陽性と判定された（図3a）。代替濾紙No. 2を用いたスポット法においては、正常検体558検体中497検体が蛍光有でBeu法陰性、61検体は蛍光が弱く判定が困難な検体であった。陽性検体は蛍光無～微弱でBeu法陽性と判定された（図3b）。蛍光が弱く判定が困難な61検体のFI値は264.3±59.8であり、その全ての検体のFI値が判定基準範囲の150以上であったことから（図4、表2）、Beu法陰性の正常と判定された。

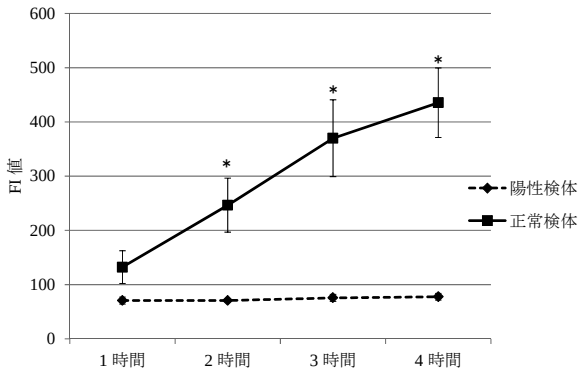


図 1 酵素反応時間の検討

5. 考察

製造中止の濾紙DE-81を用いたスポット法において蛍光有でBeu法陰性と判定された検体の中には、濾紙No. 2を用いたスポット法においては蛍光が弱く判定が困難であり、測定者間差が生じる検体が存在した。蛍光強度測定法では、蛍光の有無がFI値として数値化され、測定者間差が生じることはない。また、蛍光強度測定法は濾紙DE-81を用いたスポット法と同様の測定結果が得られることが分かった。スポット法はその簡易性から有用な検査法であったが、2014年に濾紙DE-81の製造が中止され、同等の感度を示す代替濾紙が見当たらないため[2]、従来のスポット法から蛍光強度測定法に切り替えることは今後のスクリーニングに必須である。

今回の検討結果により、蛍光強度測定法は濾紙DE-81を用いたスポット法に代わり日常的に実施出来る有用な検査法であると考えられた。しかし、各施設でスポット法から蛍光強度測定法に切り替える

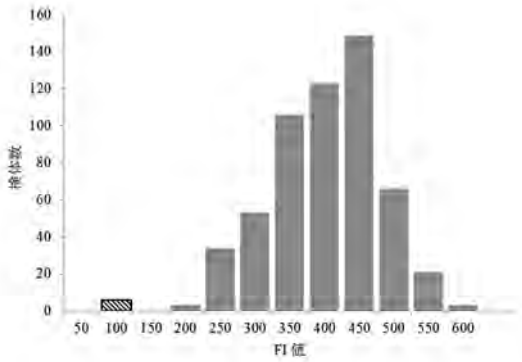
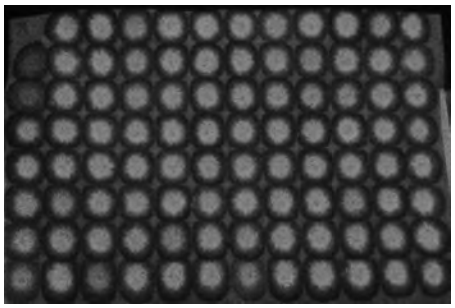
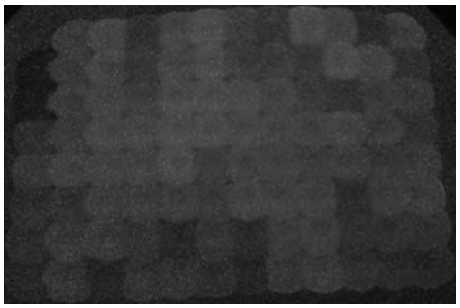


図 2 蛍光強度測定法のヒストグラム



(a)濾紙 DE-81 における蛍光の確認検体例



(b)濾紙 No.2 における蛍光の確認検体例

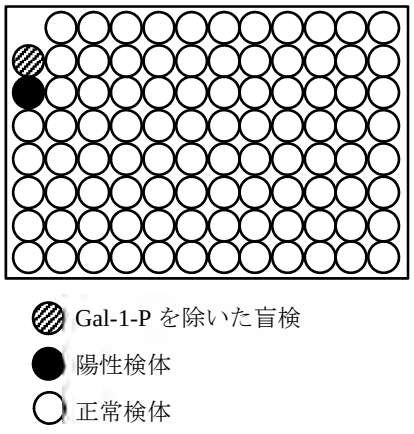


図 3 スポット法における蛍光の確認検体例

にあたり、幾つか課題がある。蛍光強度測定法はFI値を測定しているため、環境や機器により数値が大きく変動すると考えられる。そのため、各施設において酵素反応時間と判定基準範囲の検討を行う必要がある。また、ガラクトセミア・テスト（ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社）として販売されていたBeu試薬が2003年に製造中止となって以降は全国的に自家調整のため[6]、精度管理を徹底する必要がある。

今回実施した方法では、37℃で反応後の溶液50μLを蛍光強度測定法に用い、余った溶液50μLを代替濾紙No. 2を用いたスポット法に用いて、蛍光強度測定法と代替濾紙No. 2を用いたスポット法を同時に実施することが可能である。以上により現段階では、蛍光強度測定法と代替濾紙No. 2を用いたスポット法を同時に実施することが望ましいと考える。

現在、日本マススクリーニング学会技術部会において、Beu法における精度管理濾紙血液の作成やメーカーによる試薬の製造販売が検討されている[8]。スクリーニングの円滑な実施のためにも、今後の動向に注視して更なる検討を試みたい。

6. 利益相反

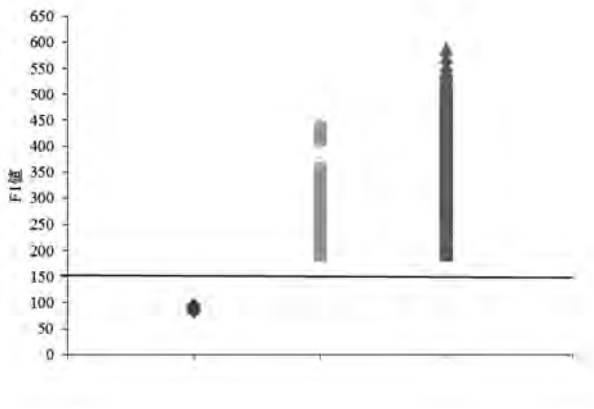
開示すべき利益相反はない。

文献

1) 成瀬浩,松田一郎,編.新生児マススクリーニングハンドブック.東京:南江堂.1989;89-99.

2) 間下充子,渡辺和宏,世良保美,他.ボイトラー法に用いる濾紙の検討.日本マススクリーニング学会誌学術集会抄録号2014;24(2):70(186).

3) Fujimoto A, Okano Y, Miyagi T, et al. Quantitative Beutler test for newborn mass screening of galactosemia using a



陽性検体 n=4　正常検体（判定困難） n=61　正常検体 n=558

図 4 蛍光強度測定法における FI 値

表 2 蛍光強度測定法における FI 値

	FI値（mean±SD）
陽性検体	88.0±4.8
正常検体（判定困難）	264.3±59.8
正常検体	377.7±75.6

fluorometric microplate reader. Clinical Chemistry 2000; 46:806-10.

4) 間下充子,長谷川智美,世良保美,他.ボイトラー法の蛍光強度測定法の検討.日本マススクリーニング学会誌学術集会抄録号2015;25(2):73(209).

5) 間下充子,長谷川智美,石毛信之,他.ボイトラー法における簡便な蛍光強度測定法の検討.日本マススクリーニング学会誌2017;27(1):83-9.

6) 成瀬浩,松田一郎,編.新生児マススクリーニングハンドブック.東京:南江堂.1989;240-4.

7) 日本マススクリーニング学会技術部会・精度管理委員会編.「新生児マススクリーニング検査とその精度管理」－検査の進め方、データ解析、精度管理－（プログラムソフト付き）.札幌:株式会社システム・ケイ.2004改訂第2版.

8) 日本マススクリーニング学会・技術部会.平成29年度第2回運営委員会会議内容.日本マススクリーニング学会誌2018;28(1):131-4.

実践報告

新生児マススクリーニングに新しい検査対象疾患（カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ - Ⅱ欠損症）を追加するために行った試験研究結果報告

廣田美和[1]、安片恭子[1]、稲田佳美[1]、山本仁美[1]、石野彰[1]、
藤澤武彦[1]、村山圭[2]、山本重則[3]、髙柳正樹[4]

Report on the Pilot Study which has Carried out to Add Carnitine Palmitoyltransferase-Ⅱ Deficiency to Newborn Screening

Miwa Hirota[1], Kyoko Yasukata[1], Yoshimi Inada[1], Hitomi Yamamoto[1], Akira Ishino[1], Takehiko Fujisawa[1], Kei Murayama[2], Shigenori Yamamoto[3] and Masaki Takayanagi[4]

【目的】新生児マススクリーニングに導入検討段階にある、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-Ⅱ（CPT2）欠損症を検査対象疾患にすることを目的に行った試験研究の報告。
【方法】現在行っているタンデムマス法に、CPT2欠損症に対する指標を追加して検査を行い、陽性（精密検査）率、発見患児数について検討した。結果が陽性判定となった場合は、精査医療機関である千葉県こども病院もしくは下志津病院への受診を依頼した。
【結果】平成27年9月1日～29年8月31日の2年を研究期間とし、スクリーニング検査実施数85,382人、陽性者は4人で、精査結果内訳は正常3人、CPT2欠損症疑い1人であった。
【結論】平成30年4月から千葉県、千葉市によりCPT2欠損症を正式に新生児マススクリーニング検査に追加することが決定した。本研究での陽性率は日本マススクリーニング学会が推奨する陽性率に一致し、問題なく導入できると思われた。これによりタンデムマス法によるCPT2欠損症検査が全国基準に沿って実施可能となった。

（調査研究ジャーナル2019;8(1):40-43）
キーワード：CPT2欠損症、新生児マススクリーニング、一次対象疾患、タンデムマス、突然死

1. はじめに

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-Ⅱ（以下CPT2）欠損症は、長鎖脂肪酸β酸化系の異常症で、1989年に新生児発症型が、その後1992年に乳幼児型が報告されている。CPT2は、カルニチン回路の3酵素（CACT・CPT1・CPT2）の一つである。カルニチン回路は長鎖脂肪酸をミトコンドリア内に取り込むのに必要であり、この部位に障害をきたすとミトコンドリア内の長鎖脂肪酸のβ酸化ができず、脂肪酸β酸化をおもなエネルギーとしている心臓、骨格筋の破綻から心肥大、不整脈、横紋筋融解が生じ、肝臓での脂肪酸代謝ができないことから低血糖を呈する。常染色体劣性遺伝形式をとり、日本での頻度は26万人に1人と推測されている[1)]。

千葉県で昭和52年より開始した先天性代謝異常等検査（新生児マススクリーニング）は、アミノ酸代謝異常症、糖質代謝異常症、内分泌疾患を対象に、bacterial inhibition assay（BIA）法やenzyme immuno assay（EIA）法等のマイクロプレート法で検査を行ってきた。その後、平成20年度からは、アミノ酸代謝異常症の検査法をタンデムマス法に変更した。タンデムマス法は、タンデム型質量分析計という高感度の機器を用いた分析法で、一度の分析で多項目の検査が可能となる。平成24年度からは、アミノ酸代謝異常症3疾患、糖質代謝異常症1疾患、内分泌疾患2疾患の6

[1]公益財団法人ちば県民保健予防財団
[2]千葉県こども病院代謝科
[3]独立行政法人国立病院機構下志津病院小児科
[4]帝京平成大学健康医療スポーツ学部看護学科
連絡先：〒260-0002　千葉市美浜区新港32-14
公益財団法人ちば県民保健予防財団
廣田美和
（E-mail: mi-hirota@kenko-chiba.or.jp）
（Received 7 Jan 2019 / Accepted 14 Feb 2019）

疾患に、新たにタンデムマス法によりアミノ酸代謝異常症2疾患、有機酸代謝異常症7疾患、脂肪酸代謝異常症4疾患を追加し、新生児マススクリーニング対象疾患が6疾患から19疾患に拡大された（表1）。新たに追加された13疾患以外に、タンデムマス法にて発見可能でありながら、基準値の設定や見逃し等の理由により、9疾患が導入検討段階とする「二次対象疾患」に位置付けられ、その中に今回検討を行ったCPT2欠損症が含まれていた。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「新生児マススクリーニングのコホート体制、支援体制、および精度向上に関する研究」による全国での調査の結果、CPT2欠損症による死亡例の報告があり[2)]、その頻度は予想以上に高いと推測されることから、早急に当該疾患を新生児マススクリーニングの対象疾患（一次対象疾患）にすることが望まれている。千葉県においても、CPT2欠損症を一次対象疾患にすることを目的に試験研究を行ったので報告をする。

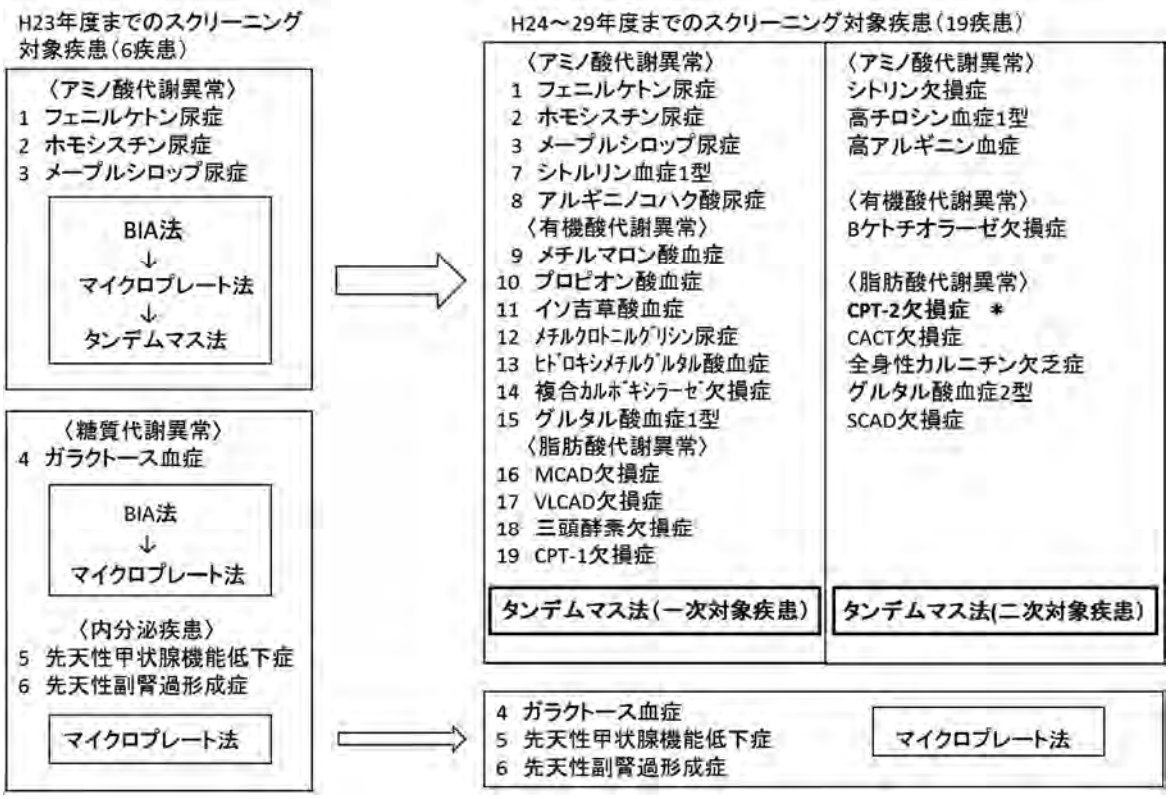
2. 対象と期間

試験研究期間は平成27年9月1日から29年8月31日までの2年間とした。期間中に千葉県にて出生した新生児のうち、マススクリーニングを希望した保護者からの本試験研究への同意が得られた新生児を対象に検査を行った。尚、本研究については、行政機関（千葉県、千葉市）、千葉県産科婦人科医学会の承諾と、精密検査医療機関である千葉県こども病院（倫理審査委員会　平成26年7月23日付　承認番号：2014-07-16）、独立行政法人国立病院機構下志津病院（倫理審査委員会　平成26年7月18日付　承認番号：H26’-7）、またスクリーニング検査機関である公益財団法人ちば県民保健予防財団（疫学・臨床倫理審査委員会　平成26年10月3日付　受付番号：036）それぞれの倫理委員会において承認を得て実施をした。

3. 方法と機材

試験研究開始に先立ち、新生児マススクリーニングの申し込みがある千葉県内の全採血医療機関（産

表 1　先天性代謝異常等(新生児マススクリーニング)検査対象疾患



科施設等）に、「現在千葉県にて施行されている新生児マススクリーニングに新しい検査対象疾患を追加するための試験研究」に関する依頼文書（代表：元千葉県こども病院副院長　髙柳正樹）、実施プロトコール、保護者配布用説明書・同意書を送付し、研究の趣旨を理解したうえでの協力をお願いした。

検査はタンデム型質量分析計（タンデムマス）を用いたアシルカルニチン分析でのアシル基のプロフィールから本症のスクリーニングを行った。機器はAPI3200（AB SCIEX社製）を使用した。

新生児の足踵外側部から専用の採血ろ紙に採血を行った後、乾燥させたろ紙血液を3mmのディスク状に打ち抜き、標準物質の含まれた検査試薬で血液を一定時間溶出させる。溶出液の上澄を取り、タンデムマスにて分析を行い、血液中のC16（パルミトイルカルニチン）、C18:1（オクタデセノイルカルニチン）、C2（アセチルカルニチン）を測定した。基準値は以下に示す。

① C16≧3.00 & (C16+C18:1)/C2≧0.62 (H27.9.1～28.10.31)
② C16≧3.00 & (C16+C18:1)/C2≧0.50 (H28.11.1～29.8.31)

基準値を超えた場合は陽性判定とし、精密検査医療機関として千葉県こども病院と独立行政法人国立病院機構下志津病院を指定し、精密検査の受診依頼を行った。

4. 結果

スクリーニング検査の実施施設数は136施設、実施数は85,382人で、千葉県にて先天性代謝異常等検査を受けた新生児の95.4%であった。

陽性者数/検査数は、基準値①の期間は1/50,738人で陽性率は0.002%、基準値②の期間は3/34,644人で陽性率は0.009%であった（表2）。全期間を併せると、4/85,382人で陽性率は0.005%となった。H30.9.29現在で、陽性（要精密検査）者の精査結果内訳は、正常が3人とCPT2欠損症疑いが1人である。

5. まとめ

これまでCPT2欠損症が新生児マススクリーニングの一次対象疾患とならなかった要因の一つとして、検査指標の精度等によるものがある。今回、千葉県では厚労省研究班により開発された新たな指標を用いて、試験研究を行った。試験研究開始のH27.9.1～28.10.31の間は、福井大学小児科で作成された基準値[3] ①を採用してスクリーニングを行った。その結果は50,738人中、陽性数は1人で陽性率は0.002%であった。1年に一度、全検査項目の基準値の見直しを行っており、その際にCPT2欠損症については一部変更をして、H28.11.1～29.8.31の期間は②を採用した。結果は34,644人中、陽性数は3人で陽性率は0.009%であった。タンデムマスの特性から基準値は統計学的手法により、施設ごと、疾患ごとに設定することが重要である[4] と日本マススクリーニング学会から報告されている。また、適正な再採血率・精査率を検討するに当たり、疾患の発見頻度と陽性適中率（PPV）から推定する方法が推奨されている[3]。文献ではPPVが1～10%が適切とされ、CPT2欠損症の頻度は26万人に1人と考えられているので、発見頻度が約20万人に1人の疾患と仮定すると、適正な精査（陽性）率は0.005～0.05%となる（表3）[4]。基準値②での陽性率は0.009%であり、これに合致している。

陽性者4人の精密検査結果の内訳は、正常3人、CPT2欠損症疑い1人であった。この1人については、追跡調査を継続する予定である。

平成29年9月に厚労省から出された「新生児マススクリーニング検査の対象疾患にCPT2欠損症を追加することが適当である」との通知を受け、千葉県及び千葉市はCPT2欠損症を平成30年4月から正式に新生児マススクリーニングに追加することを決定した。

千葉県で行った試験研究では、設定した基準値及び陽性率は適切であったので、問題なく導入できると考えられる。

試験研究終了後、新たな指標の検討がされ、日本マススクリーニング学会によってその有用性が確認された。このことにより、現在は新しい指標を追加

してスクリーニング検査を実施している。

尚、本論文の研究の一部は、平成29年度（第56回）千葉県公衆衛生学会において発表をした。

6. 利益相反

開示すべき利益相反はない。

文献

1) 深尾敏幸.カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-Ⅱ(CPT2)欠損症.タンデムマス・スクリーニングガイドブック.東京:診断と治療社 2013:126-7.

2) 高柳正樹.CPT2酵素欠損症と突然死の関連について.厚生労働省科学研究費補助金　成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業　新生児マススクリーニングのコホート体制、支援体制、および精度向上に関する研究.平成27年度　総括・分担報告書平成28(2016)年3月;(2/2冊分担報告書):43-5.

3) 重松陽介,畑郁江,稲岡一考.タンデムマス・スクリーニングにおける非誘導体化分析.日本マス・スクリーニング学会誌.2011;21(3):13-8.

4) 花井潤師,吉永美和,高橋広夫,他.タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値（2）:患者データ、再採血率、精査率から考える.日本マス・スクリーニング学会誌.2013;23(1):61-7.

表 2 カットオフ値別の陽性率

カットオフ値	陽性数／検査数	陽性率
①C16≧3.00 & (C16+C18:1)/C2≧0.62 (H27.9.1 ～ 28.10.31)	1 / 50,738	0.002%
②C16≧3.00 & (C16+C18:1)/C2≧0.50 (H28.11.1 ～ 29.8.31)	3 / 34,644	0.009%

表 3 発見頻度と陽性率から推定した陽性適中率

			再採血率・精査率											
			0.001%	0.002%	0.005%	0.01%	0.02%	0.05%	0.1%	0.2%	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%
疾患名	発見頻度	A / B	1	2	5	10	20	50	100	200	500	1000	2000	5000
	1/1,000	100							100%	50%	20%	10%	5%	2%
クレチン症	1/2,000	50						100%	50%	25%	10%	5%	2.5%	1%
	1/5,000	20					100%	40%	20%	10%	4%	2%	1%	
神経芽細胞腫	1/10,000	10				100%	50%	20%	10%	5%	2%	1%		
先天性副腎過形成症	1/20,000	5			100%	50%	25%	10%	5%	2.5%	1%			
プロピオン酸血症	1/50,000	2		100%	40%	20%	10%	4%	2%	1%				
メチルマロン酸血症	1/100,000	1	100%	50%	20%	10%	5%	2%	1%					
グルタル酸血症1型	1/200,000	0.5	50%	25%	10%	5%	2.5%	1%						
イソ吉草酸血症	1/500,000	0.2	20%	10%	4%	2%	1%							
アルギニノコハク酸尿症	1/1,000,000	0.1	10%	5%	2%	1%								

Ⅱ. 2018 年度サマーセミナー
紙上採録

千葉県内の養護教諭を対象に子どもたちの健康について考える「サマーセミナー」。2018 年度は 8 月 20 日に千葉市民会館で開催した。

講演 1 では NPO 法人 JASH 日本性の健康協会のはる先生に「学校現場における LGBT への理解と対応」、講演 2 では Smoke-Free World の丸山恵梨子先生から「本当に知っていますか？タバコのこと～受動喫煙の危険性、新型タバコの問題点、喫煙する脳の仕組みなど～」という演題でご講演いただき、好評をいただいた。

講演1. 学校現場における LGBT への理解と対応　■はる ……46

講演2. 本当に知っていますか？タバコのこと～受動喫煙の危険性、新型タバコの問題点、喫煙する脳の仕組みなど～　■丸山恵梨子 ……54

紙上採録　2018年度サマーセミナー　講演1

学校現場におけるLGBTへの理解と対応

NPO法人JASH日本性の健康協会
代表理事　はる

1. LGBTの捉え方と世界の流れ

LGBTとは、レズビアン、ゲイ、バイセクシュアル、トランスジェンダーの頭文字をとった言葉である。日本語に訳すと、Lのレズビアンは女性同性愛者、Gのゲイは男性同性愛者、Bのバイセクシュアルは両性愛者、Tのトランスジェンダーは性別違和となっている。

たとえば、レモンや梅干を見ると、多くの方は酸っぱさをイメージして自然と唾液が出てくると思う。「唾液を出すのをやめてください」と言われたからといって、止められないだろう。恋愛感情を持つこともそれに似ており、思考することではなく感じることだ。「誰かを好きになるのをやめてください」と言われても、止められるものではない。

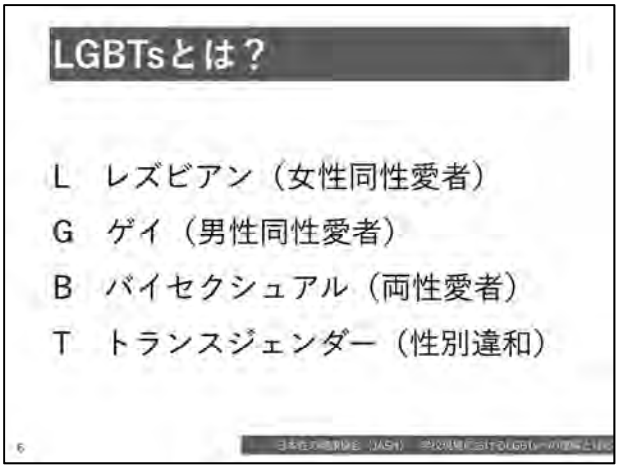
人にはそれぞれ色々な感じ方があるのだから、人が感じることを否定するのではなく、どうやって一緒に暮らしていくかを考えていけたらと思う。

色々な価値観がある中で、海外ではLGBTに関する法律も変わってきている。遡ってみると、1989年に、デンマークでパートナーシップ法が制定され、2000年にはオランダで同性婚ができるようになり、2015年6月にはアメリカ合衆国全体で同性婚が合法化された。

同性愛に肯定的な地域は北米や南米などだが、アジア圏でも変化は起きている。台湾では2017年に「同性婚を認めないのは、法の下の平等や結婚の自由に反する」という判決が出され、2019年5月までに同性婚が合法化されることとなった。

このように、世界的には同性婚が認められるなどのLGBTに肯定的な法律がある国がある一方、同性愛が違法とされ、死刑やムチ打ちなどの刑罰が課される国もある。

日本では、同性愛に対しての結婚に関する法及びパートナーシップ法について、現在も国レベルのものはない。しかし、地域によってはパートナーシッ



図表 1

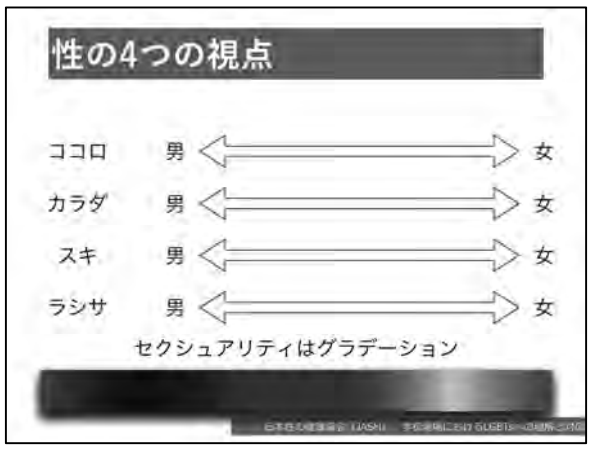
プ条例が制定され、「LGBT支援宣言」という形で性的マイノリティの支援に取り組む自治体がある。また企業でも、福利厚生や出張の際の配慮など、LGBTの社員への対応を実施しているところがある。

とはいえ、日本の街中で同性カップルが一緒にいる光景はほぼ見ないし、テレビ等でも全く出てこないことが多い。そして、LGBTについて学ぶ機会は、大人も子どももほとんどないのが現状だ。

性同一性障害に関しては、ドラマ「3年B組金八先生」の中で上戸彩さんが演じたことで広く知られるようになった。その当時、学校現場では「性同一性障害は良くても、同性愛までは受け入れ難い」という意見も出ていた。

では、今の教育現場ではどういった方針が出されているかというと、2015年に文部科学省が「性同一性障害に係る児童生徒に対するきめ細かな対応の実施等について」という方針をとりまとめ、学校において適切な対応ができるよう周知を促している。方針には、「悩みや不安を受け止める必要性は、性同一性障害に係る児童生徒だけでなく、いわゆる『性的マイノリティ』とされる児童生徒全般に共通するものである」と記載されている。

例えば、性別違和を感じている児童生徒が自認の性の制服を着たいと申し出た際、従来は学校から「病院で性同一性障害の診断書をもらってきなさい」と言われることがあったかもしれない。しかし、この方針では「診断書の有無に関わらず対応が必要」とされている。「自分は性同一性障害なのかもしれない」という生徒には、「では病院に行きなさい」というのではなく、きめ細かく話を聞く対応が必要なのだ。



図表 2

「地域や学校の中でLGBTへの対応を行うと、それに対する反発が怖い」という意見もあるが、国からもLGBTへの理解を深め相談体制の充実を図るよう方針が出されていることを知っていただき、ご協力いただけたらと思う。

2. セクシュアリティの多様性について

統計によれば、日本の人口の約5～10％はLGBT。つまり、20人に1人くらいはLGBTということになる。日本の四大名字である佐藤、鈴木、高橋、田中の合計は約5%だそうだが、これらの名字の人と一度も出会ったことがないという人はいないだろう。同じ確率で、LGBTが学校に一人もいないということはまずあり得ない。当たり前のことだが、LGBTも同じ人間だ。そして、LGBTの人は、おそらく既に皆さんと一緒に暮らし、学校や職場で一緒に笑ったり泣いたりしているのだ。

ここで改めてLGBTについてもう少し詳しく説明しておきたい。

「タラコと梅の2択だとしたら、好きなおにぎりはどちらか？」と2択で質問されたら、あなたはどう答えるだろう。皆さんの中には、タラコも梅も好きで選べない人もいるかもしれない。しかし、実際にはおにぎりの具は2種類ではない。タラコも梅も嫌いでおにぎりはツナマヨしか食べないという人もいるかもしれないし、そもそもお米は食べないという人もいるだろう。

セクシュアリティ（性のあり方）に関しても同様で、あたかも男と女の2択しか無いように思われがちだが、そうではない。さらにLGBTについても先ほど説明した4つのみで分類できるわけではなく、色々な視点からみてみると様々に異なってくる。

一つの参考として、性を「ココロ」、「カラダ」、「スキ」、「ラシサ」という4つの視点で分解して示したのが図表2である。

「ココロ」というのは、自分の性をどう思っているかということ。男と女のどちらかと思っている人もいれば、半々に感じている人や迷いがある人、そ

もそも男女は関係ないと思っている人など色々である。

「カラダ」については、「性別なんて体を見れば一発でわかる」と思っている人もいるが、実際には、人間は色々な状態で産まれてくる。目や耳の形や大きさが違うように生殖器や染色体が異なって生まれてくる人もいるため、カラダも男と女の2択ではない。

「スキ」の項目は、恋愛対象として男性が好きか、女性が好きかという視点だが、そのどちらにも当てはまらない人もいる。

「ラシサ」はジェンダーとも言われ、社会的な性であるとか、性役割という意味だ。女らしくあれ、男らしくしろと言われるたびに、「なぜ、こんなことに従わなければならないのだろう」と悩んでいる生徒もいるだろう。

この4項目はそれぞれに独立したグラデーションとなっているため、組み合わせはたくさんある。

そもそも、恋愛対象や心の性、「ラシサ」などは、強要や拘束されるようなものではない。みんな自由に生きていけたらいいねという観点があるはずだ。

LGBTだけを特別対応するのはおかしいのではないかという批判の声もあるが、LGBTの問題だけに限る話ではない。セクシュアリティは他にも色々ある。「Xジェンダー」といって男女に限定しない心の性のあり方もあれば、「アセクシュアル」といって性的欲求の無い人や、「アロマンティック」といって恋愛感情を抱かない人も世の中にはいる。このようにLGBT以外にも多様なセクシュアリティがある。「LGBT」では4つのセクシュアリティだけしか表されていないと指摘されることもあり、「LGBTs」や「LGBTQ」、「LGBT +」など多様な表現がなされている。

近年、「SOGI(Sexual Orientation and Gender Identity、ソジ)」という、すべての人が持つ性的指向・性自認を表す言葉が使われ出したように、多数派を含めた誰もがより生きやすいようにしようという話と捉えていただきたい。

人は実に多様であることを知ることで、人に辛い思いをさせず、自分も相手もより生きやすい社会となる。そうしていくための一つの視点にセクシュアリティも含まれて欲しいと思う。

3. 気持ちと言葉　～知ることの重要さ～

LGBT、セクシュアリティ、Xジェンダーなど、たくさんの言葉があって難しいと思う人もいるだろう。そこで、なぜたくさんの言葉が必要で、それを大事にして欲しいかについて述べておきたい。

たとえば学校の中でも、「愛って何？」、「好きって何？」という会話があるかもしれない。「愛」や「好き」にも色々あり、いざ質問されると答えられない人は多いと思う。

質問が、「ひょうたんって何？」であったとしよう。ひょうたんには形があるとはいえ、世界には実に様々なひょうたんがあり、日本のひょうたんとは全く違う丸い形のひょうたんもあれば、ただ長いひょうたんもある。私の思っているひょうたんとあなたの思っているひょうたんが全く異なることがあり得る。

LGBTのシンボルとして6色のレインボーつまり虹があるが、国によって虹が2色に見えたり7色に見えたり様々に異なるそうだ。「愛」や「好き」という言葉についても同じで、メディア等ではあたかも共通の「愛」や「好き」があるかのように取り上げているが、実際には一人ひとり違うものだと思う。だから、同じ「愛」について語り合っているのに話が全くかみ合わず、理解できないことがある。

ネットがある今の時代、自分のセクシュアリティに不安を感じた時、調べることが可能だ。しかし、言葉を知らなければ検索するのも難しく、結局、「自分は何なのだろう」と混乱したままになってしまうことが多い。逆に、言葉を知っていれば、そこから調べて知識を得て、自分を表現したり、仲間を見つけたりできる。

セクシュアリティはいつ揺らぐかわからない。子どもの頃からLGBTだったという人もいれば、出産・子育てが終わってから自分の性が揺らいできたという人もいる。そのような時に、LGBTに関する様々言葉を知り、「自分と同じ人がいる」と仲間を見つけてつながることができれば、気持ちはずっと

楽になれる。

また、呼ばれ方一つで受け取る側の感じ方が違うという意味でも、言葉は大切である。レズビアンの場合、「レズ」とは呼ばれたくない人が多い。「私はLGBTに理解があるよ」と言っていても、「レズ」という言葉を使っていたら、先の発言を疑われるだろう。しかし、「レズビアン」もしくは「ビアン」という言葉を使えば、「この人は、こういう呼び方を知ってくれているのだな」と信頼度が増す。LGBTへの理解を示したいのであれば、やはり言葉を大切にして欲しい。

図表3で、良くない呼び方として「ホモ」、「オカマ」、「オネェ系」などを挙げたが、アイデンティティは人によって異なる。自分を「オカマ」や「オネェ系」と呼んでいる人もいるので、その人の呼び方を尊重して使うのが良いと思う。正解は無いのだ。しかし、無難な呼び方はあるため、それは知っておいて欲しい。

気持ちを伝えることはただでさえ難しいだけに、言葉は大切なのだ。

4. カミングアウトとそのサポート

「カミングアウト」とは、自分の意志でセクシュアリティを伝えることである。

それと混同されやすいものとして「アウティング」がある。こちらは、自分の意志に反して知られてしまうことだ。簡単に言えば、バラされてしまうことなので、二つの意味は全く違う。

カミングアウトは例えるなら、底が見えない暗闇の中で、上から垂れ下がった１本のロープにしがみついている状態から、手を放して飛び降りるようなことだ。手を放して落ちたらどうなるか、とても怖い。「私は同性愛者です」、「私はトランスジェンダーです」など、5秒もかからないその一言を言うために、LGBTの人の多くは非常に悩み苦しむ。

私の場合は、カラダもココロもラシサも男性だが、恋愛対象が男性だ。「自分はゲイだ」と言えるようになるまでには、とても多くの時間と作業を要した。

昔は、自分が同性愛者であることを考えたくもなく、親にも申し訳ないと思っていたし、「ゲイ」という言葉を口にするのも怖かった。そこで私は、「はる」という別の存在をつくり、「はるは同性愛者。しかし、前田という本名の自分は異性愛者で、将来は親の期待どおりに結婚をして子どもをもつのだ」と自分の中で整理をつけていた。

しかし、LGBTに関する色々な活動にふれ、たくさんの人と出会うと、親にもきちんと伝えて知って欲しいと思うようになり、5年ほど前にカミングアウトした。

LGBTであっても、養子などで子どもをもつ人は今後増えていくと思うが、自分は今のところ、親に孫の顔を見せることはできないと思っている。カミングアウトした際には、親にもそのことを伝えたが、父は「気にしてないよ。自分らしく生きなさい」と言ってくれた。

そんな父でも、私に隠れて涙をぬぐったように感じた瞬間があり、私自身もこの時のことを語っていて涙してしまう今の自分に戸惑いながら話をしている。

中には、カミングアウトによって家族関係が壊れてしまったという人もいる。私の場合は両親が優しく受け止めてくれたが、「ロープを離して飛び降りたら死んでしまうかもしれない」、「受け入れてもらえなかったら一人で生きていこう」と思いつつのカミングアウトだった。そんな恐ろしさを感じることなく、カミングアウトできる世の中になって欲しいと願っている。

そのためには、カミングアウトされる側の人も、心の準備が必要かと思う。そこで、カミングアウト

図表 3

された時の対応も提案しておきたい。

まずは、カミングアウトされたらまず「教えてくれてありがとう」と言ってあげて欲しい。あなたに知って欲しくて話した人は、その一言でとても安心できるだろう。

次は、話を聞いた上での正直な気持ちを伝えてくれたら嬉しい。「わかった」、「うん、大丈夫」などの言葉で話を打ち切られてしまうと、何も言えなくなってしまうので、「驚いたけれど、もっとよく知りたい」、「助けになれるなら何かしたい」といった言葉を一言添えて、「私達の関係はこれからも続く」という話ができれば良いと思う。

先ほど、自分のカミングアウト体験を話した際、私は涙ぐんでしまったが、中にはサラッと言える生徒もいる。さらには「LGBTに生まれて幸せ」という人もいる。話をするときは、決めつけずに聞くことも大切である。

また、カミングアウトをされたら、自分だけでなんとかしなければとは思わないで欲しい。「アウティングとなってしまうのでは」と考える先生もいるだろうが、たとえば制服を変えたいといった話であれば「私だけでは解決できないから、○○先生にも話して協力してもらっても良いかな？」といったように確認をした上で対応して欲しいと思う。「家族にだけは絶対に知られたくない」と望む生徒がいても当然であるから、アウティングしないことはもちろん重要だ。

さらに、生徒と一緒に学びながら進んでいく姿勢も大切である。生徒の中には、時間をかけてたくさん知識を得た上でカミングアウトする子もいるが、カミングアウトされる側はわからないことも多いだろう。「この本を読んだんだね。先生にも貸してくれない？」と言ってみるなどして、一緒に学びながら対応していくのも良いと思う。

5. LGBTの生きづらさと相談しづらさ

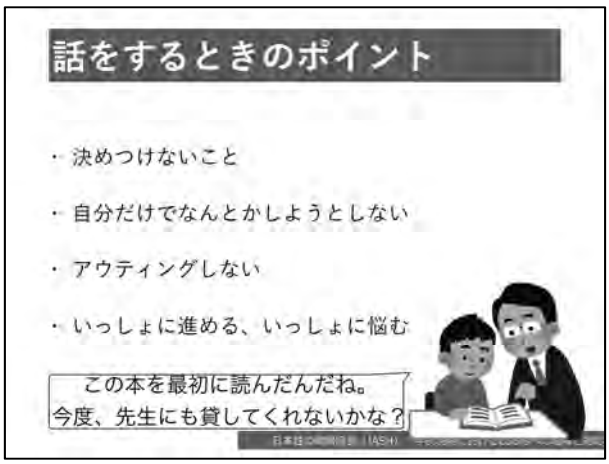
カミングアウトがどれくらい難しいことなのかが示された統計がある。

図表6は「いのち リスペクト。ホワイトリボン・キャンペーン」というプロジェクトが、2013年に実施した調査結果である。これによれば、LGBTの出生時の戸籍上の性別が男子の場合、約半分の生徒が誰にも言えずにいる状況にある。

カミングアウトは絶対に必要というわけではない。かといって、相談されないから問題もないのかというわけでもない。LGBTに悩む生徒は「いない」のではなく「言えていない」だけなのだ。生徒だけでなく教師や保護者など、身近な大人の中にもLGBTの人はいるはずなのだが、出会える機会はまず無い。

メディアではLGBTを笑いのネタにしているので、教師の中にまで「おまえらホモかよ」であるとか、「戦国時代の武将もホモだった」などと言って笑いをとる人がいる。多くの生徒は、それが人を傷つけることであり、そんなことで笑ってはいけないということを知らないまま笑っている。そんな中、LGBTの生徒は「自分も笑わないとバレてしまう」

図表 4



図表 5

と思い、心の中では傷つきながら一緒に笑ったりしている。そういうネタを注意する人もいなければ、発言した人は「ホモネタはみんなにウケる」と感じ、LGBTの生徒を含めたみんなが「身近にLGBTはいない」と思い込み、悪循環が進んでしまう。

LGBTの生徒たちは他にも、小さな頃から様々な違和感や辛さを抱えながら生きている。「もっと男らしくしなさい」といった言葉で傷つく人もいれば、いつも自分のことを「僕」や「俺」と言っているのに、「女の子は『私』という言葉を使って作文を書きなさい」と指導されて辛い思いをする「女子」生徒もいる。「同性婚はよくても、子どもをもつことはどうか」という意見があると、いつか子どもをもちたいLGBTの生徒たちは、将来の夢や未来を否定されることになって悩む。

自分を隠して悩み続けている生徒はフラストレーションがたまってしまい、学校を休みがちとなって勉強ができなくなり、進学意欲もなくなり、就職も考えられず、最悪自殺を考えることがある。若者の自殺未遂経験を調べた近年の調査では、「異性愛ではない」と答えた人の自殺未遂率は異性愛者に比べ6倍高かったと報告されている。

どこかの段階で「あなたはおかしくないんだよ」と伝えることができれば、変えられることだと思う。

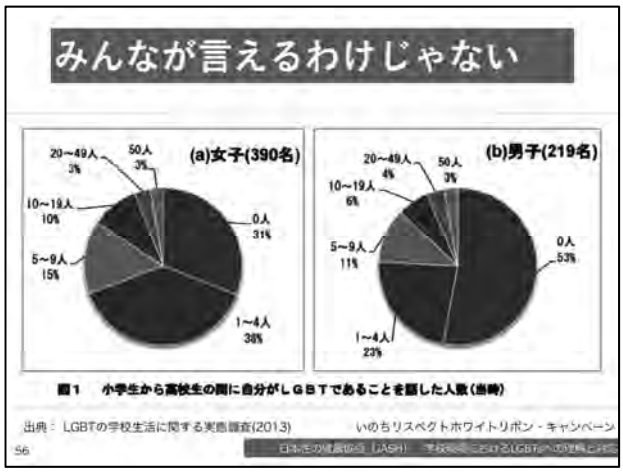
「LGBTの生徒とはどんな子か？」という質問を受けることがあるが、それは全くわからない。ホモネタで笑わせている本人がLGBTである可能性すらある。「LGBTかもしれない生徒がいるから対応する」のではなく、生徒みんなにLGBTについての知識をもってもらい、LGBTを差別してはいけないという認識をもたせる教育が必要だ。

6. 環境づくりと具体的なサポート

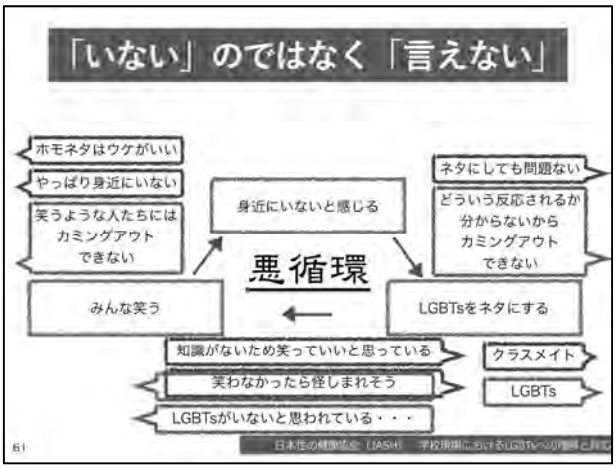
なぜ「助けて」と言えないのかと思う人もいるだろうが、「何でも相談してね」と言ってもらったからといっても、相談するのは簡単なことではない。相談しやすい環境をつくるには、相談できない主な理由（図表9）を解消していくことが必要だ

一つ目の「どんな相談をして良いかわからない」に対しては、たとえばどんな迷いや悩みを相談してよいのか、具体例を挙げておくのが効果的である。この時、「制服に抵抗や違和感があるかも」や「同性を好きになったかも」といったように「かも」という言葉を付けておくと、生徒は相談しやすくなる。

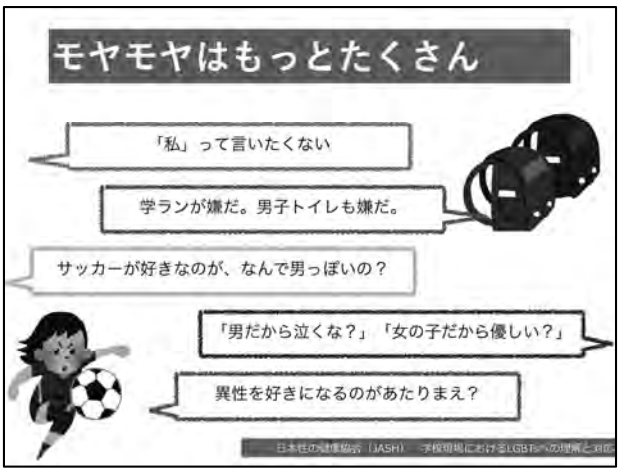
二つ目としては、「どんな対応をされるのだろう



図表 6



図表 7



図表 8

か？」に対しては、「秘密は守ります」などの言葉の他に、過去の相談事例などを紹介しておくと良い。

三つ目の「話を聞いてくれる人はどんな人？」に対しては、対応する部屋の前に多様な性についてのポスターを貼ったり、LGBTを理解するための本を置いたりしておくと、「相談しやすい先生が対応してくれるんだな」と感じてもらえると思う。また、「LGBTの友達も普通にいるよ」といった話が気さくにできる先生であれば、なお相談しやすい。

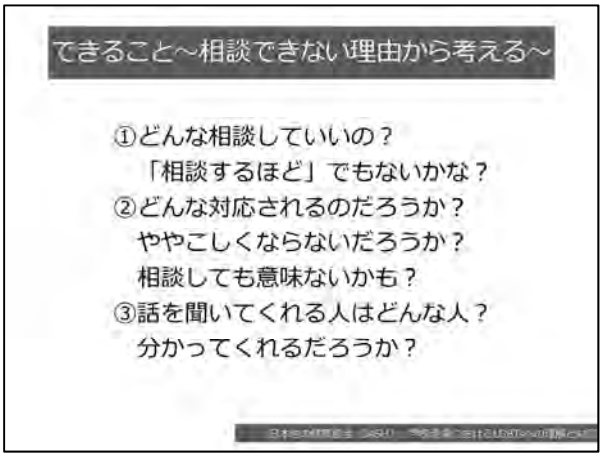
相談を受ける方は、何よりも言葉を意識して使うことが肝心だ。世の中では今も何かと「男らしく」、「女らしく」という言葉が使われがちだが、「人としてどうあるべきか」というところに立ち返れば、違う言い方ができる。たとえば、「男なんだからはっきり言いなさい」ではなく、「言いたいことがあるならはっきり言いなさい」という言葉でも指導できるはずだ。

多くの人が「普通はこうだ」、「みんなはこうだ」という言い方をしがちだが、皆さんには是非、世の中には色々な人がいることを教えて欲しい。「同性を好きになる人もいるよ」であるとか、「結婚しないのも自由だよ」などの一言があれば、「この先生は、色々な価値観をもっている」と感じ、生徒も相談しやすくなると思う。

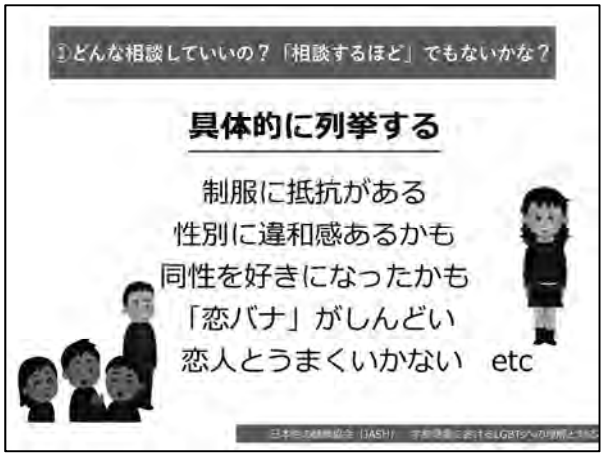
さらに、ホモネタの笑いなど、LGBTに否定的な言動があった場合は、いきなり叱るのではなく、まずは気づかせることができればいいなと思う。それが悪いことだとわかっていない生徒がいたら、「それで嫌な気持ちになる人もいるんだよ」であるとか、「キモイって、それはどうしてそう思うの？」という言葉から対話を始め、「悪口になるんだよ。言っちゃいけないんだよ」とシンプルに伝える。

私がおすすめしているのは、想像させる方法である。「先生の友達にもLGBTの人がいるけれど、大事な友達だよ」といった言い方をすれば、「先生の大事な友達の悪口を言って、先生を悲しませてしまった」と反省してくれることもあり得る。

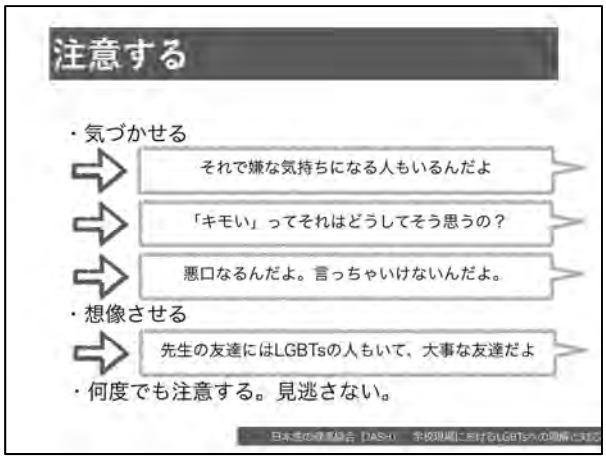
また、LGBTへの理解を目に見える物を使ってメッセージを送るという方法もある（図表12）。「レインボーグッズ」といって、LGBTを肯定する意味の6色のレインボーカラーをあしらった旗やポスターがあるので、保健室等にそれを貼ったり、図書室等にLGBTの本を置くことも、LGBTへの理解と対応のために学校でできる一つである。



図表 9



図表 10



図表 11

7. 連携することの重要性

LGBTの生徒を孤独にさせないために、「つながる、つなげる」ということは非常に大事なことだ。生徒も教師も、辛い時は一人で頑張らずに誰かに相談して欲しい。

「よりそいホットライン」という無料で電話相談できるサポートセンターの中にはLGBTや性に関する話の専用窓口がある。そのサービスを紹介するチラシやカードを学校に置いておくのも良いと思う。

私は、自分のセクシュアリティがわからなくなった時、実際にLGBTの人たちに会ってみて、その人達は決しておかしな人達ではなく、同じように話ができて笑い合える仲間なのだとわかり、とても気が楽になった。「自分って気持ち悪い。自分のような人間は他に誰もいない」と思っている生徒にとって、同じような仲間に会えることは何より心強い。

図表 12

最近は、LGBTに関するイベントや出会いの場が増えている。千葉県内はまだ少ないが、私の団体では2018年から船橋にも安心して話せる出会いの場を設けている。

また、LGBTの就職をサポートしてくれる団体もある。性別に違和感があると、「ゲイバーで働くとか、ニューハーフになるしかない」と思ってしまう生徒もいるが、当たり前に進学して就職できることを伝えて欲しい。

自分のセクシュアリティに不安を感じている人や、LGBTへの対応に悩む人は多く、カミングアウトする側も、される側も様々な不安を抱えている。しかし、知ることで価値観が変わり、不安が解消されることはある。ぜひ色々なイベントや出会いの場に参加し、LGBT当事者たちの生の声を聞き、共に語り合ってみて欲しい。

はる先生の略歴

1989年生まれ　青森出身　東北大学法学部卒。
NPO法人JASH日本性の健康協会代表理事。
LGBTsだけでなく、LGBTsもAllyもいっしょに過ごせる空間を増やしていきたいと池袋で恋愛や性のことも含めて、話したり、考えたりする会を開催している。
2018年からは船橋での展開もスタート。
養護教諭など学校関係者向けには、「教育現場におけるLGBTサポート研修」を実施している。講演実績多数。

紙上採録　2018年度サマーセミナー　講演2

本当に知っていますか？タバコのこと
～受動喫煙の危険性、新型タバコの問題点、喫煙する脳の仕組みなど～

Smoke-Free World
代表　丸山　恵梨子

私は、以前の職場で受動喫煙の被害にあった経験からタバコ問題に関心を持ち始め、2004年にタバコ問題に対するいくつかの市民団体に出会い、その繋がりから2006年に講演活動を始めた。2007年には講演活動を目的としSmoke-Free Worldを立ち上げ今に至る。

タバコは、吸う本人そしてその煙を吸わされる周りの人の健康にも良いものではない。しかし、「タバコを吸っている人がダメだ。」とか「タバコを売っている人が悪い。」ということを私は伝えているのではない。大切なことは、『吸う・吸わないに関わらず、全ての人がタバコに対する真実を正しく知ること』と考えている。『知識は行動を変える』：正しい知識があれば、正しい判断ができ、正しい行動へと繋がると信じている。聴いてくださる皆様のお役に立つ情報・事実を提供・共有し、これからの皆様の人生にお役立て頂ければ幸いである。

本日の講演内容は、主催である財団からリクエスト頂いたテーマ『受動喫煙』と『新型タバコ』をメインとし、新型タバコの問題点について更に知識を深めるため、ニコチンビジネスとニコチン依存症についての解説、併せて喫煙の害、禁煙方法、禁煙サポートについても述べていきたい。

■受動喫煙に対する2018年（平成30年）の動き－法律の変化・条例制定

2018年は、受動喫煙対策の法律・条例の動きが大きい年となった。国レベルでは受動喫煙防止策を強化するための健康増進法（2003.5施行）の改正案が可決され（2018.7）、東京都では受動喫煙防止条例が可決（2018.6）、「東京都子どもを受動喫煙から守る条例」が施行されている（2018.4）。奈良県香芝市の受動喫煙防止条例、広島県福山市の「子ども及び妊婦を受動喫煙から守る条例」も2018年4月に施行された。また、昨年（2017年）12月、我が千葉県では、千葉市が罰則付きでの受動喫煙防止条例（※）を制定することを発表している。

※2018年7月に本条例案の概要が発表。2018年9月に千葉市議会本会議で全会一致で可決。

■受動喫煙とは

では、なぜこのように法レベルで受動喫煙防止が施されるのか。言うまでもなくそれは受動喫煙が有害であり人命を奪うものだからである。受動喫煙は

単なる迷惑で済まされる問題ではない。

受動喫煙とは、火のついたタバコの先から立ち上る煙：副流煙と、喫煙者本人が吐き出した煙：呼出煙の両方を吸わされることであり、二次喫煙、Second-hand smoke（SHS） とも言う。（※講演ではここで、受動喫煙の例として家庭内で喫煙した時の煙の広がりの映像を放映。）

受動喫煙による健康被害は医学的にも科学的にも既に明らかであり、諸外国ではタバコのパッケージに受動喫煙に関する警告表示も施され（図1・2）、その事実をテレビコマーシャルを通し警告している国もある。

■タバコの煙の有害物質

タバコの煙には約4000種類以上の化学物質が含まれ、その内約200種類は有害物質（その内、発ガン性物質・発ガン物質は約70種類）と報告されている。ブラジルのタバコパッケージには、「喫煙時、あなたはヒ素・ナフタリンなどネズミやゴキブリ用の駆除剤と同じものを吸入している。」という警告表示もある。喫煙はこれらの有毒物質を体内に入れることと同義であり、受動喫煙によっても同様にそれが起こる。

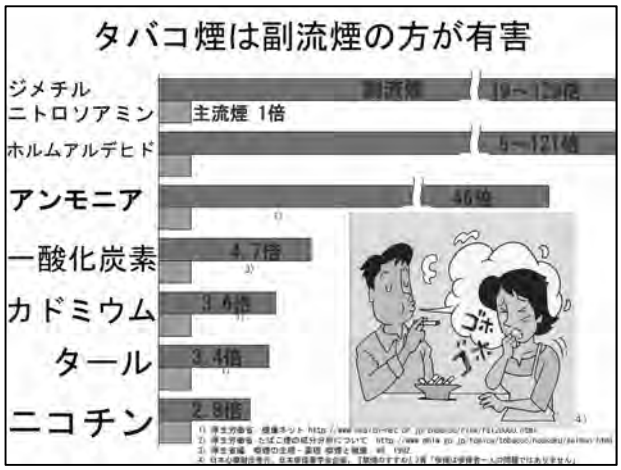
また、喫煙者本人が吸いこむ主流煙より、副流煙の方が有害物質の濃度が高い。この原因は、各煙が発生する燃焼温度の違いにある。主流煙が900度で発生した煙であるのに対し、副流煙は600度で発生した煙で、ここに300度の差がある。副流煙は主流煙に比べ不完全燃焼であるため、有害物質の濃度が主流煙より高いのである（図3）。

■受動喫煙による健康被害

タバコ煙の三大有害物質はニコチン・タール・一酸化炭素であるが、非喫煙者も受動喫煙によってこれら全てを吸いこむ。ニコチン（『毒物及び劇物取締法』の対象物である毒物）を吸いこめば、その作用によって血管収縮（⇒一時的な血流の滞り）や、心拍数・血圧の上昇（⇒心臓への負担増）が非喫煙者にも起こり、タール（発ガン性物質・発ガン物質）を吸いこめば、喫煙者と同様に非喫煙者もガン罹患リスクは上昇する。『発ガン物質』とは、『正常な細胞の染色体に入りこみ、その細胞をガン化させ、ガン細胞を発生させる物質』であるが、喫煙（能動喫煙）によって発ガン物質を取り込んでも、受動喫煙

図表 1

図表 2



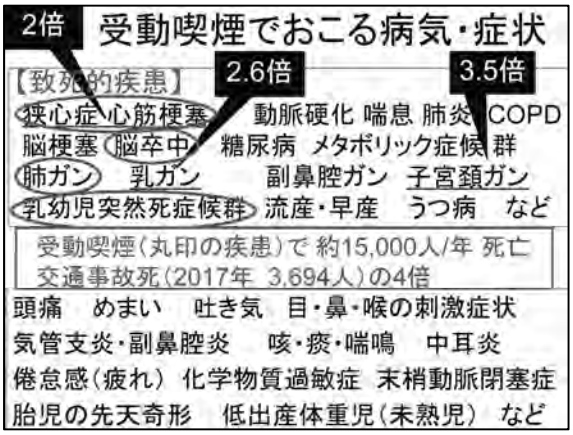
図表 3

によってそれを取り込んでも、体内に発ガン物質が入ることに変わりはないため、受動喫煙でもガンに罹患することは当然の事実である。既に、肺がん、鼻のがん（鼻副鼻腔がん）、大腸がん、膵臓がん、乳がん、膀胱がん、子宮がん、子宮頸がん、白血病、脳腫瘍は、受動喫煙で起こることが医学的に明らかとなっている。私達の身体は全て細胞で構成されており、発ガン物質によってどの細胞でもガン化される可能性があるため、タバコは肺がんだけでなく全身のガンの原因となる。

また、タバコの煙に含まれる発ガン物質は、国際がん研究機関（IARC）においても、最も危険とされるグループ1（ヒトに対する発ガン物質。動物実験と疫学調査で充分な証拠あり。）に位置し、同グループにはアスベスト等も属している。すなわち、タバコの煙が存在する空間は、アスベストを使用した建物同様、立入禁止にしなければならない危険レベルということである。

2016年に厚生労働省の研究班は、受動喫煙による日本での死亡者は約15,000人/年に上るとの推計を発表した。これは受動喫煙被害による虚血性心疾患、脳卒中、肺がん、乳幼児突然死症候群の合計死亡者数である。ただ、受動喫煙による致死的疾患はこれら以外にも存在するため、この推計約15,000人/年に含まれていない受動喫煙による犠牲者がいることを我々は認識しなければならない（図4）。

次に、喫煙者と同居している子供達の多くに見られる代表的な疾患としては、喘息、気管支炎、アレルギー、中耳炎などがある。最近の研究では、受動喫煙があると食物アレルギーになる率が6割増えるという報告もある。ペットも受動喫煙の害を受ける。タバコの害は喫煙者本人に留まらないことが問題である（図5）。



図表 4

図表 5

■三次喫煙（Third-hand smoke）とは

タバコを吸い呼出煙を白いティッシュに吹き付けると、その部分が茶色に染まる。（※講演ではその映像を放映。）これがタールを含む有害物質であるが、喫煙者は自身の身体にこれらを取り込み、呼出煙としてそれを吐き出し、同時にタバコの先から立ち上る副流煙にもそれらは含まれている。喫煙が行われれば、これら有害物質がその空間に残留し、壁、天井、家具、床などにも付着する。それにより、目の前でタバコを吸われなくても、喫煙が行われた空間にいれば健康被害が起こる。このように喫煙が行われた室内や車内に残留煙や付着した有害物質を取り込むことを『三次喫煙（Third-hand smoke）』といい、この健康被害も明らかとなっている。

■大気中のPM2.5濃度から見る受動喫煙被害の実態

ここで、受動喫煙被害の大きさを大気中のPM2.5濃度の測定値から見ていきたい。

『PM』とは微小粒子状物質（Particulate matter）のことであり、その粒径が2.5μm（2.5mmの1/1000）以下のものを総称してPM2.5という。これは石炭や石油だけでなく草木などを燃やしても発生し、タバ

コの煙（タバコの葉を燃やす）にも多く含まれている。PM2.5は非常に小さいため肉眼では確認はできず、血管や呼吸器系にまで入り込み循環器系や呼吸器系疾患の原因となるため、大気汚染物質として基準値が設けられている。

世界保健機関（WHO）のPM2.5濃度の基準値は、年平均 10μg/㎥以下・日平均25μg/㎥以下であり、日本の環境省は、年平均 15μg/㎥以下・日平均35μg/㎥以下と定めている（図6）。

屋外のPM2.5濃度の例として、2018年8月18日の千葉市の宮野木JCT傍、船橋市の日の出（東関東自動車道沿い）、日比谷の交差点、甲州街道（首都高速4号線新宿線下の道沿い）を挙げてみたい。これらの地点は交通量が多いことから、排ガスも多くPM2.5濃度の数値も高いと予想される場所である。しかし、実際は各地とも基準値内（1μg/㎥～14μg/㎥の間）であった。また、大気汚染が深刻な中国の北京のPM2.5濃度の平均値は同日13.0μg/㎥であった。一方で、1ヶ月前の2018年7月3日の北京は652μg/㎥という非常に高い平均値であった（図6）。（測定結果の出典：環境省のそらまめ君http://soramame.taiki.go.jp/DataMap.php）

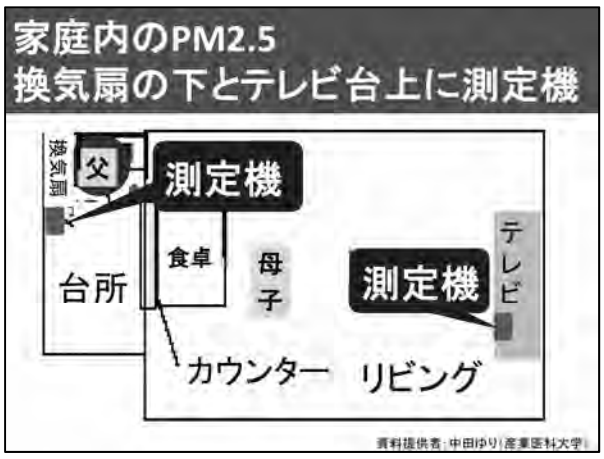
■換気扇の下でタバコを吸っても受動喫煙を防止できない

では、家庭内において換気扇の下で喫煙をした場合、室内のPM2.5濃度はどうなるであろうか。換気扇を稼働し、その下でご主人に喫煙してもらい、測定機を換気扇下の台所の作業台（A地点）と喫煙場所から一番離れた場所（リビングのテレビ台―B地点）に置いて調べた（図7）。結果は、A地点では150μg/㎥に達し、B地点では高い時で50μg/㎥となった（図8）。いずれも環境基準値を超え、図6で提示した屋外の測定結果より空気が汚染されていた。なお、測定時にB地点より喫煙場所に近い位置にいらしたご家族（奥様とお子様）は、B地点の測定値より高いPM2.5濃度の空気を吸いこんでいたと考えられる。稼働した換気扇の下で喫煙しても、受動喫煙を防止できないことがわかる。（資料提供者：産業医科大学 中田ゆり）

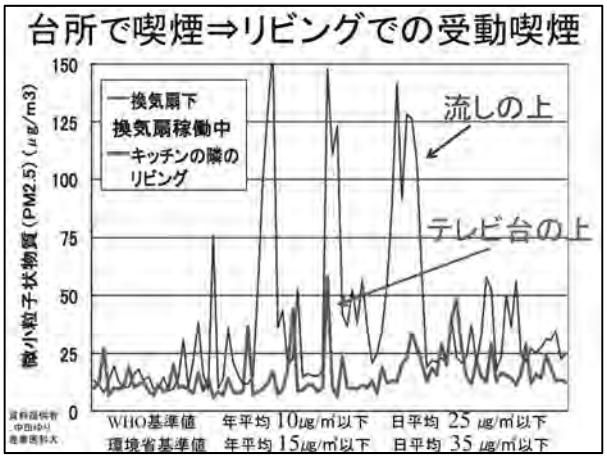
■空気清浄機や喫煙室による受動喫煙防止は困難

空気清浄機を使用しても受動喫煙の防止はできない。また、喫煙室を設けても、残念ながら受動喫煙

図表 6



図表 7



図表 8

対策として完全なゴールにはならない。なぜなら、喫煙室の扉の開閉や人の出入りによってタバコの煙は禁煙区域に流出し、扉の隙間からもタバコの煙は漏れているからである。また、喫煙室のある建物の空調が禁煙区域と共通の場合は、ダクトを通じて喫煙室のタバコの煙が禁煙空間に流れ込むことも分かっている。（※講演ではここで、喫煙室から人が出る際に一緒に流出する煙の映像を放映。映像提供：産業医科大学 大和浩教授）

■たった1本のタバコでも重大な環境汚染源

ご主人がタバコを吸う部屋を喫煙室とし、その部屋に隣接するリビングを禁煙とする家庭でも測定を行った（図9）。結果は、ご主人の喫煙部屋のPM2.5濃度は700μg/m³（基準値（日本）の年平均の46.6倍、日平均の20倍）を超え、タバコの煙は扉の隙間からリビングに侵入し、リビングの測定機の値も200μg/m³近く（基準値（日本）の年平均の13.3倍、日平均の5.7倍）まで到達した（図10）。たった1本のタバコであっても環境をここまで劣悪にさせる威力を持っているのである。そして、言うまでもなく扉で仕切る対策は受動喫煙対策としては無効である。（資料提供：産業医科大学 大和浩教授）

■ベランダ喫煙でも受動喫煙被害

ベランダ喫煙も測定したところ、ベランダ内のPM2.5濃度は250μg/m³を超え、サッシを閉めていたが室内の測定機の数値も連動して上昇した。サッシが動くのは僅かな隙間があるためであるが、この隙間にタバコの煙は入り込み室内に侵入するのである。またベランダ喫煙により発生したタバコの煙は近隣の住宅に流れ、周囲に受動喫煙被害を与えている。（資料提供：産業医科大学 大和浩教授）

■屋外の喫煙所でも受動喫煙被害

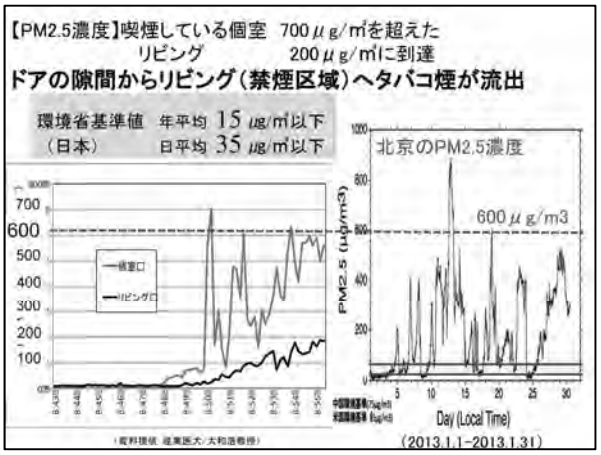
屋外に喫煙所が設置されたある公共機関（事例：空港）でもPM2.5濃度を測定した。屋外の喫煙所から3m、10m、17m離れた三か所に測定機を設置した。結果は、3m地点で100μg/m³に到達し、10m地点でも基準値を越え、17m地点でも風向きによっては43μg/m³近くに達した。喫煙所があれば、受動喫煙はその周囲で必ず起こり、屋外の喫煙所は広範囲に亘って受動喫煙を起こす原因となっていることがわかる。（資料提供：産業医科大学 大和浩教授 ※講演ではここで、煙の広がる範囲を体感して頂くため、25メートルの長さのロープをステージ前から客席内通路にて伸ばし示した。）

補足：屋内の全面禁煙化により屋外に喫煙所を移動することは、禁煙化を進める上で通る道であろう。ただその場合、人の動線に極力重ならない場所を選ぶ必要がある。但し、忘れないで頂きたいのは『最も望ましいのは敷地内禁煙であり屋外喫煙所は暫定的な対策に過ぎない』ということである。

■喫煙できる飲食店内のPM2.5濃度の実態

最後に、喫煙できる飲食店内のPM2.5濃度の測定

図表 9



図表 10

結果を紹介したい。測定した店内の写真からは、空気は澄んでいて空気環境は良好に見える（図11）。しかし、屋外から測定機を稼働させ店内に入った途端、店内での数値は385μg/㎥に上がり、高い時で560μg/㎥を超えた。平均値は371μg/㎥（基準値（日本）の年平均の24.7倍、日平均の10.6倍）であった。PM2.5は非常に小さく目には見えないため、店内の空気は汚染されていない様に写真からは見えるが、実際は基準値を大幅に超え、屋外の空気（基準値内）より店内は汚染されていた。タバコの煙が目には見えなくても受動喫煙は起きており、その臭いを感じた時には受動喫煙の被害に遭っているのである。（資料提供:産業医科大学　大和浩教授）

■完全な受動喫煙防止策は禁煙

では、どうしたら受動喫煙を完全に防止できるのか。換気扇、空気清浄機、別室で吸う、喫煙室を設ける、屋外で吸う…等、様々な方法であっても、それらのPM2.5濃度の測定結果から分かるように、いずれも完全には受動喫煙を防止できなかった。

しかし、唯一受動喫煙を完全に防止できる方法が存在する。しかも、それはすぐに、ただで、誰にでもでき（特別な技術も機械も要らない）、そして確実な方法である。それは『禁煙』である。世界保健機関（WHO）も2007年に「全面禁煙こそ、人々の健康を守る唯一立証された手段」と告知している。禁煙こそ世界が既に出した答えであり、もはや公共の場の禁煙化はグローバルスタンダードである。実際、多くの国と地域が罰則付きで公共の場の喫煙を規制している（図12）。日本は残念ながら、まだその法整備がなされていない国の一つである。

■新型タバコ―『電子タバコ』と『加熱式タバコ』

次に、新型タバコについて説明したい。電子タバコ、新型タバコ、加熱式タバコ…など様々な名称があるが、まず分類をしておきたい。

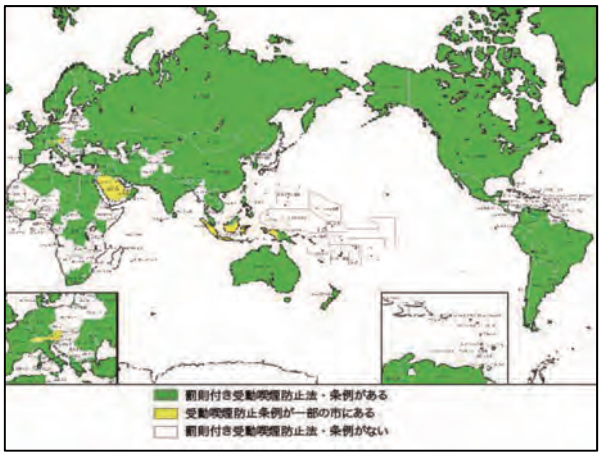
『新型タバコ』は、主に『電子タバコ』と『加熱式（別名：加熱式非燃焼（heat not burn:HNB））タバコ』の二つに分けられる。この二つを総称して『新型タバコ』と呼ぶのが現在の区分の中では最も一般的である（図13・14）。

■電子タバコについて

電子タバコ【通称：ベイプ（VAPE)】は、その形や使い方（口で吸う）が紙巻きタバコに似ており、かつ、火ではなくて電気を使うため『電子タバコ』と呼ばれているが、タバコ葉を使用していないため『タバコ』ではない。よって、未成年者であっても使用できてしまう。

これは、様々なフレーバーリキッドを熱し発生したエアロゾル（aerosol）を吸う商品である。エアロゾルとは、気体中に分散して浮遊する液体及び固体の微粒子の総称で、蒸気（気体）ではない。その液体分散系の例としては、湯気・霧・雲・殺虫剤スプレー等、固体分散系の例としては、タバコの煙の粒子部分・ちり等がある。

図表 11



図表 12

電子タバコ専用のリキッドには、フルーツ系（オレンジ、レモン等）・デザート系（チョコレート、バニラ等）、飲料系等のフレーバーが存在し、そのリキッドをカートリッジに垂らし電気（バッテリー）で熱して使用する。バッテリーとカートリッジが分かれているタイプもあれば、一体化した使い捨てタイプもある。輸出入ではこのリキッドはアロマに分類されている。

重要な点は、専用リキッドに『ニコチン』が含まれているかどうかという点である。電子タバコのリキッドには『ニコチン非配合』と『ニコチン配合』が存在しており、ニコチン非配合リキッドであれば、アロマを吸うような使用となるが、ニコチン非配合と表記しつつもニコチンが配合されているリキッドも摘出されており注意が必要である。ニコチン配合リキッドの場合、日本では医薬品として薬機法（旧薬事法）の規制対象となり、同様に使用する機械も医薬機器と扱われ規制対象となる。現在の日本では、ニコチン配合リキッドは禁止されており製造販売は行われていない。

■電子タバコの危険性

タバコに属さない『電子タバコ』の安全性はどうなのか。ニコチン入りリキッド使用の場合は、ニコチン自体が毒物であるためそもそも安全ではない。なお、専用リキッドの主成分は、プレピレングリコール、グリセリンなどであるが、プロピレングリコールは加熱によって発ガン性物質に変化することが報告されている。実際に、電子タバコユーザーから検出された物質には、タバコ特有の発ガン性物質やニコチン代謝物があり、これらは紙巻きタバコユーザーからも検出されている。その検出量と比較すると、電子タバコの方が少量のものもあるが、実際にこの量の低減が健康被害の低減につながる暴露量かどうかの科学的な根拠はない。許容量のない物質の場合ごく少量であっても安全とは言えないからである（図15）。

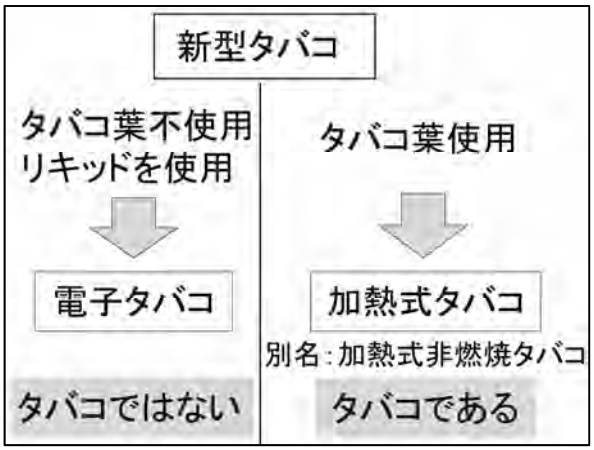
また、電子タバコの使用が、喫煙へと繋がる可能性があることも懸念される。なお、海外では、電子タバコのバッテリーの爆発による死亡事故の報告も挙がっている。

■加熱式タバコについて

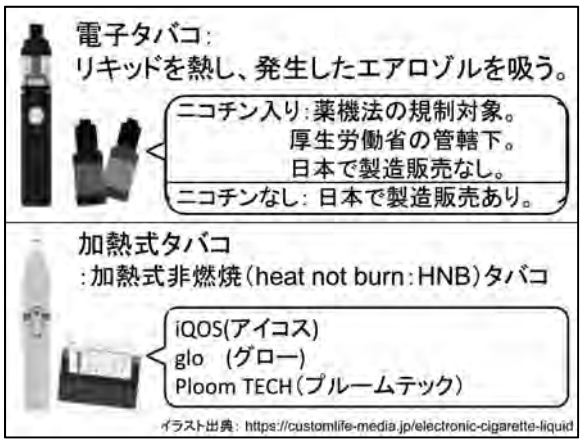
加熱式タバコは、タバコの葉を使用した製品であるため、紙巻きタバコ同様『タバコ』であり、国内ではたばこ事業法の規制対象である。よって、加熱式タバコのタバコスティック及びタバコカプセルの箱にも、紙巻きタバコと同じ警告文が明記されている。

加熱式タバコには、現在、アイコス（iQOS）・グロー（glo）・プルームテック（Ploom TECH）の3種類がある。日本で最初に発売された加熱式タバコはiQOSであった。

iQOS（製造元：フィリップモリス）は、紙巻タバコの半分くらいの長さの『タバコスティック』を専用カートリッジに入れ、加熱板に差し込み、300



図表 13



図表 14

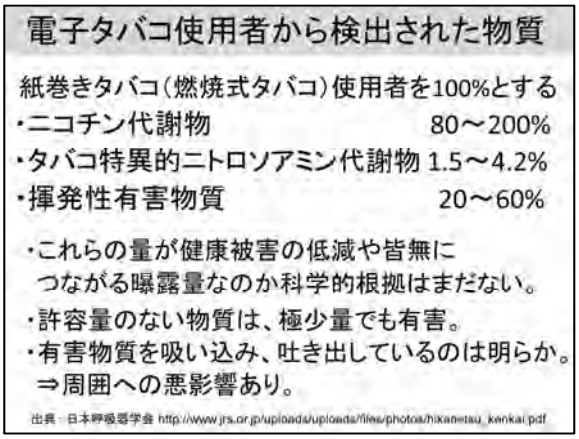
度に熱した時に発生するエアロゾルを吸い込むものである（図16）。

glo（製造元：ブリティッシュ・アメリカン・タバコ）もiQOSと似た仕組みである。ただ、専用カートリッジの形（紙パックジュースのような箱型）がiQOS（ペン型）と異なっている（図17）。

Ploom TECH（製造元：日本たばこ産業株式会社）は、iQOSやgloのようなタバコスティックではなくタバコカプセルを使用する。タバコカプセルを専用カートリッジに入れ、カートリッジに既に入っているリキッドを30度で熱して発生させたエアロゾルをこのタバコカプセルの中に通過させ、それを吸い込む。リキッドを使用している点から電子タバコに類似するが、タバコカプセルでタバコ葉を使用しているため、Ploom TECHもタバコとみなされる（図18）。

■加熱式タバコの危険性

コンビニ等に置かれている加熱式タバコ各種のパンフレット（フリー冊子）を見ると、「紙巻きたばこの煙と比べて有害性成分の量を約90%カットすることが実証されています。」等と載っているため、「加熱式タバコにした方が害を減らせるのでは？」と思う方もいるかもしれない。しかし、iQOSを例に取ると、その横には非常に小さい文字で「図表および『有害性成分の量を約90%カット』の表現は本製品の健康に及ぼす悪影響が他製品と比べて小さいことを意味するものではありません。」と記載されている。つまり「90%カットと言っているが、紙巻タバコに比べて害が小さいわけではない。」と書いてあるのである。gloやPloom TECHのパンフレットにも同様の内容が小さな文字で記されている。さらに隣のページには「iQOSにリスクがないというわけではありません。たばこ関連の健康リスクを軽減させる一番の方法は、紙巻たばこもiQOSも両方や



図表 15

図表 16

図表 17

図表 18

めることです。」とある。加熱式タバコであっても、タバコの有害性から回避できないのである。

実際に、加熱式タバコのエアロゾルには有害物質が含まれている。有害物質を摂取する点では、加熱式タバコも紙巻きタバコと変わらない。アセナフテン（殺虫剤などに使われている多芳香環炭化水素物）は、加熱式タバコのエアロゾルに紙巻タバコの煙の約3倍含まれていることが報告されている。

また、図19にある一部の有害物質の含有量を比較すると、紙巻タバコの煙より加熱式タバコの方が若干少ないが、許容量のないものは僅かであっても危険であり、果たしてこの量が健康被害の低減に繋がる暴露量であるかと言えばその保証はない。少ないから安全とは言い切れないからである（図19）。

■加熱式タバコによる受動喫煙被害

加熱式タバコでも受動喫煙被害は発生する。加熱式タバコ使用者は、ニコチンを含む前述した有害物質等を吸引し、体内でそれら全てを吸収せず呼気に含み吐き出している。それを周囲が吸い込むことで受動喫煙被害は起こる。（※講演ではここで、iQOSを吸って呼出されたエアロゾルの映像を放映。その動画はこちら → http://www.tobacco-control.jp/iQOS_170518.m4v　資料提供者：産業医科大学 大和浩教授）

■加熱式タバコの問題点1～5

1.安全性を確かめる長期的な試験等行われないまま販売されている。2.加熱式タバコから発生するエアロゾルは水蒸気（気体・無害）ではなく、ニコチン入り有機化合物であり、発ガン性物質を含んでいる。3.ニコチンが含まれているため、紙巻きタバコから加熱式タバコに変えてもニコチン依存症は続き、禁煙したことにはならない。4.喫煙者が吸い込んだ有害物質は呼気にも含まれ、周囲に拡散し受動喫煙を起こす。5.加熱式タバコのパンフレットの文言にあるような害の『見えない化・無臭化』の動きは、むしろ有害性を分かりにくくさせており悪質と言える。

■なぜタバコ会社は加熱式タバコを開発したのか―ニコチンビジネスの存在

加熱式タバコの有害性・危険性については、今後、その販売と消費が長期化するにつれて新たな報告が出てくることと思われる。それらを知り進めることも大切であるが、それ以上に大切なことは、『なぜ、タバコ会社が加熱式タバコを開発したのか』、その真の目的を知っておくことである。

タバコ会社は、喫煙者のために加熱式タバコを作ったのではない。受動喫煙の危険性が広く周知した社会において、これからもタバコを売り続け自分達の『ニコチンビジネス』を存続させるために開発し販売したのである。現に、iQOSを製造するフィリップモリスは、将来的に紙巻きタバコの製造販売を止めることを発表し（2016年11月）、2018年1月には、英国のいくつかの新聞に以下のような内容の広告を掲載している。「私達の新年の抱負　私達はタバコをやめる（中略）私達の野望は、英国でタバコの販売をやめることである。（中略）喫煙者がとることのできる最善の行動は、喫煙をやめることである。しかし、多くの人々は喫煙を続けるだろう。これこそが、私達がタバコを電子タバコや加熱式タバコといったタバコ製品に置き換えることが必要だと思う理由である。（中略）やめることができない人にとっては、喫煙を続けるよりも良い選択肢がある。（以下略）」

本当に『タバコをやめることが最善の行動だ』と言うのならば、加熱式タバコの製造販売も中止すべ

加熱式タバコ1本中のエアロゾルと
紙巻きタバコ1本中の煙に含まれる主な成分の比較

	紙巻タバコ（μg）	加熱式タバコ（μg）	比率（%）
ニコチン	361	301	84
ホルムアルデヒド（発ガン物質）	4.3	3.2	74
アクロレイン（劇物）	1.1	0.9	82
ベンズアルデヒド（香料等に使用される刺激性物質）	2.4	1.2	50

この量が健康被害の低減につながる曝露量である保証はない。安全とは言い切れない。有毒物質を摂取していることは変わらない。出典：武田薬品web https://takeda-kenko.jp/yakuhou/feature/smoke/vol01.html Auer R, et al. JAMA Intern Med. 177(7): 1050-1052. 2017.

図表 19

きである。しかし、フィリップモリスはそうは言っていない。喫煙者に対して「喫煙をやめた方が良い」と言いつつも、新型タバコ（電子タバコと加熱式タバコ）へ置き換えることを勧めている。タバコの害が判明し規制が進んでも、タバコの製造を止めず加熱式タバコまで開発してタバコを売り続けようとするタバコ会社は、現在の紙巻きタバコユーザーを禁煙させず、新型タバコユーザーに変えようと必死なのであろう。それは、他の誰でもないタバコ会社自身の存続と、簡単に金儲けができる彼らのニコチンビジネスの継続のためなのである。

■なぜニコチンビジネスは儲かるのか

タバコは一度吸い始めたらやめにくいように作られている商品であり、その主因はタバコの葉に含まれるニコチンの依存性にある。タバコを数本吸えばニコチンの作用で人はニコチン依存症になり、タバコを簡単にはやめることは困難となる（図20）。そして、平均で40分に一回はタバコを吸うようになる。よって、喫煙者がいる限りタバコは必ず売れ、ニコチンの力を使ったこの商品は、自動的に社会に巨大集金システムを構築し得るのである。この美味しいビジネスこそニコチンビジネスである。タバコの葉はまさにお金儲けの魔法の草と言えよう。

ニコチンの薬理作用によってニコチン依存症になるから、吸う人がいて、吸う人がいるから買う人がいて、買う人がいるから作る人がいる。そして、このサイクルの中に、税金・政治・メディアが絡んでニコチンビジネスは社会に存在している。タバコの害が判明しても、簡単にタバコが無くならない・無くせない理由にはこのような背景がある（図21）。

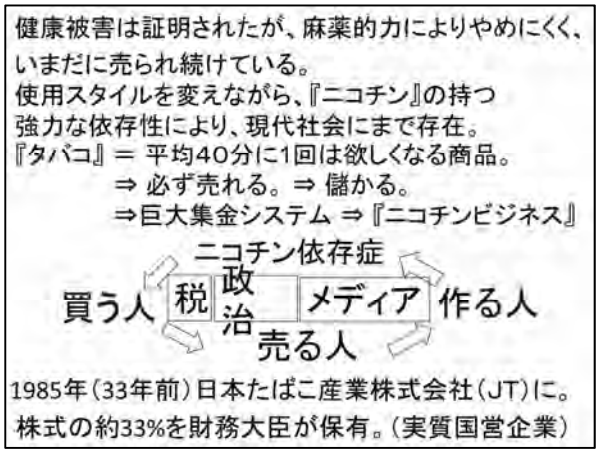
■タバコ問題は、健康問題のみならず社会問題

そもそも、日本にタバコが入ってきたのは室町の終わり頃で、江戸時代には庶民の間にも広がった。

明治時代に入ると、日本政府は国家財源確保のため、タバコの製造販売を全て国の管理下とし大量生産を始める。（明治31（1898）年に葉煙草専売法制定、明治37（1904）年に煙草専売法制定。）その後、昭和24（1949）年に日本で唯一タバコを製造販売する会社：日本専売公社が誕生する。国主導でタバコの製造販売をした理由は、タバコ葉が強力な依存性物質のニコチンを含み、タバコが簡単に儲けることを可能とする商品だからであった。喫煙者だけでなく国もニコチンに依存していったのである。日本専売公社は、1985年に民営化され日本たばこ産業株式会社になったが、現在もその株式の33%は財務大臣が保有しており、実質国営企業のままと言っても過言ではない。

ニコチンの持つ依存性の力は強く、健康被害が証明されてもその麻薬的力によってやめにくく、タバコはタバコ葉の使用スタイルを変えながら（タバコ葉→キセル→パイポ→葉巻→紙巻きタバコ→加熱式タバコ）現代社会にまで存在し、ニコチンビジネスの存在と共に今も売られている。このような点から、タバコ問題とは、単なる健康問題ではなく、社会問題の一つであると言える。健康問題だけであったら、既にタバコは世の中から無くなっていただろう。

図表 20



図表 21

ただ、世界的に見ても何百年と続いてきたタバコであるが、1960年代に喫煙の害が明らかとなり、1970年代に受動喫煙の害が指摘され始め、この約50年でタバコに対する規制は世界各地で進んできた。正しい知識によって人類は行動を変えてきたのである。

※ニコチン依存症の仕組み、喫煙の害、禁煙方法についての講話内容は、文字数の関係で割愛。

■喫煙者への本当の優しさとは

禁煙を成功された方の多くが、健康面での改善、生活の質の向上（時間・お金の更なる有効活用）などを実感されるが、その喜びを一言で表現するならば『タバコがなくても生きていける自由を取り戻せたこと』であろう（図22）。

禁煙（『卒煙』《煙から卒業する》とも表現する）成功に導くものは、本人の健康を心から願ってくれる人の支えや応援であり、喫煙者に灰皿を差し出すことは本当の優しさではない。吸いにくい環境を整え、タバコに対する正しい情報を喫煙者に提供し続けることが大切である。そして、喫煙行動の本質はニコチン依存による行動であるから、喫煙者に対する批判、叱責は望ましくない。周囲は、喫煙者が能動喫煙と受動喫煙の両方においてタバコの犠牲になっていることを理解し、『あなたの身体が心配であること、禁煙が難しいのはあなたが悪いのではなくニコチンが原因であって、意志の強さや弱さはあまり関係ないこと、禁煙を楽にできるための薬や病院（禁煙外来）もあるということ』を伝えて欲しい。

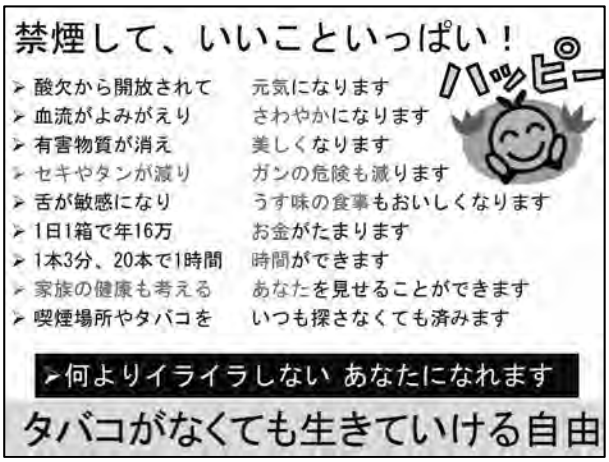
また、ニコチン依存症は、治らない疾患ではないが再発しやすい疾患である。周囲の人は禁煙に失敗はつきものと心得て、何があっても『愛をもって粘り強く諦めないこと』が大切である（図23）。

■まとめ

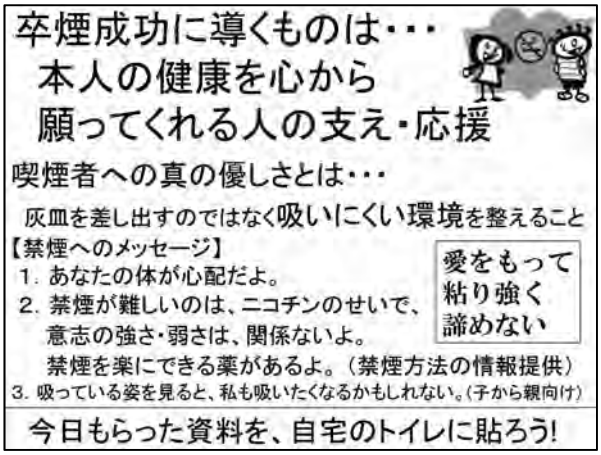
受動喫煙は最も身近な公害であり人災である。受動喫煙問題は人命に関わる公衆衛生上の問題であるため、きちんとしたルール＝規制が必要となる。飲酒運転やシートベルト着用に罰則が与えられていると同様に、命に関わる受動喫煙問題もマナーだけには頼れないのである。

タバコ会社はマナー論と分煙を訴えているが、それこそタバコ産業が存続するためのテクニックであることを私達は見抜かなければいけない。タバコ産業が主張する「吸う人、吸わない人の共存を」は一見すれば正当な意見に聞こえるが、既に吸う人と吸わない人は共存できている。ただ、誰もタバコの煙とは共存できないのである。

電子タバコも加熱式タバコも安全ではなく、受動喫煙を与える可能性がある。そして、能動喫煙・受動喫煙の有害性が明白となっても、ニコチンビジネスがあるから今もタバコは売られている。この仕組みを知り、前述したスパイラル（図21）に巻き込まれないように賢い選択をして頂きたい。タバコ会社の本質を見抜く力を身に付けておいて欲しい。



図表 22



図表 23

「吸う人の権利もある」という声もあるかもしれないが、喫煙の本質はニコチン依存症であり本人の自由意思による行動ではない。本当の『権利』とは、タバコを吸わずニコチンに縛られないで『自由に生きていける権利』ではないだろうか。

喫煙は、健康・人命に関わる受動喫煙を生み出す行為であるため、今後も喫煙に対する規制はより強まっていくと予想される。これは、タバコに対する正しい知識によって人類がが行動を変えてきただけのことであり、『喫煙規制が強まること』は窮屈な社会になるのではなく『全ての人に安全で健康に生きていける可能性が広がる社会』になることである。

『知識は行動を変える』今日得た知識をプラスされて、益々健康でお幸せな人生を送って頂ければ幸いである。

（講演時間：1時間8分。本紙上採録は2018年8月20日の講演を基に丸山先生が執筆したものであり、実際の講演内容を一部割愛しての掲載となります。ご了承ください。）

■サイトの紹介

武田薬報web
新型タバコだから大丈夫？～基礎知識編～
https://takeda-kenko.jp/yakuhou/feature/smoke/vol01.html
新型タバコだから大丈夫？～禁煙実践編～
https://takeda-kenko.jp/yakuhou/feature/smoke2/vol01.html

丸山恵梨子先生の略歴（2019年2月現在）

大学卒業後、2000年4月に金融関係の会社に就職。自席で喫煙できる職場であったため、職場の受動喫煙で健康被害に遭いタバコ問題に対する意識を持ち始める。

2004年１月（会社員時代)、タバコ問題に関する市民団体：タバコ問題首都圏協議会（MASH）とタバコ問題を考える会・千葉（TMKC）に出会う。

2005年3月、職場の受動喫煙から自分の健康を守るため退職。その後、小中高生向けのプロ家庭教師を仕事とし、タバコ問題における活動を継続。市民団体の運営メンバーとして、シンポジウムなどの企画・運営・司会業も行うようになる。

2005年～2010年、タクシー全面禁煙をめざす会の事務局長として、タクシーの禁煙化に向けて活動。
2007年5月、世界禁煙デー（5月31日）記念イベントSmoke-Free Walk（初回）を、外国人留学生らと共に中心メンバーとして企画・運営。

2006年､所属団体のタバコ問題を考える会・千葉（TMKC）が、千葉県健康福祉部から喫煙防止健康教室の業務委託を受け、それを機に同会の教育部会講師となり、メンバー（医師･歯科医師・薬剤師等）と千葉県内の幼稚園・保育園・小中学校をまわる（～2008年度)。

この経験から､「『タバコ問題』とは、単に『禁煙』のことではなく、また『タバコを吸う人が悪い』ということでもない。吸わない・吸うに関係なく、全ての人が『タバコ』という薬物について正しく知ることから始まる。」と考えるようになる。

2007年､『知識は行動を変える』をモットーに、講演活動を目的としてSmoke- Free Worldを設立。
現在も、行政機関（各地保健センター等)、教育機関（小中学校・高等学校・大学等)、医療従事者向け研修会等で、タバコの真実や健康問題だけでなく社会問題である『タバコ問題』に関する啓発活動・情報提供を、聴講者に合わせ幅広く行っている。

2014年、企業で社員（大人）向けの講演も開始。喫煙及び受動喫煙に関することの他、職場禁煙化による会社のメリット、職場の喫煙対策に関する法律も含む講演を行っている。
2018年、企業（例：製造業メーカー）の社員への禁煙支援を行う禁煙コンサルティング業務を開始。禁煙プロジェクトの企画や社員への禁煙サポート等を行っている。

Ⅲ. 2018 年度県民公開講座

県民の皆様に健康について楽しく学んでいただくことを目指した県民公開講座。2018 年度は 11 月 28 日に千葉市文化センターで開催した。

2018 年度健康づくり標語コンテストの表彰式が行われた後、俳優の渡辺徹さんによる講演「大切なもの」の講演を行った。講演概要を次ページで紹介する。

講演. 大切なもの　　■渡辺徹 ……68

2018年度県民公開講座　講演

大切なもの

俳優
渡辺徹氏

舞台を中心に幅広いジャンルでご活躍され、近年では複数の大学で教鞭も執られている渡辺徹さんに「大切なもの」と題してご講演いただいた。渡辺さんは数年前に大病を経験され、その経験を基に全国各地で健康の大切さについて講演されている。講演ではご自身の健康のことだけでなく、病気によって改めて気づいた家族との絆や、健診の大切さをお話しいただいた。また、30年以上に渡る俳優人生における経験や、著名人も含めた様々な人との出会いについても話が及び、講演参加者は熱心に聞き入っていた。

渡辺徹氏のプロフィール

1981年に人気テレビドラマ『太陽にほえろ！』の『ラガー刑事』役でデビュー。
その後も歌手や俳優として、舞台、テレビ、ラジオ、映画などで活躍。
プライベートでは1987年に女優の榊原郁恵さんと結婚。
近年も舞台を中心にしながらあらゆるジャンルで活躍する。

Ⅳ. 統計にみる千葉県民の健康状態

千葉県民の健康状態　―循環器疾患（心疾患）―　……70

千葉県民の健康状態　―循環器疾患（心疾患）―

調査研究部

Health Status in Chiba　—Circulatory Disease (Heart Disease)—

Dept. Survey and Research

キーワード：心疾患、心筋梗塞、心不全、年齢調整死亡率、標準化死亡比、保健所管内、市町村

1. はじめに

当財団調査研究部では、県民の健康状態の地域特性を明らかにすることを目的として、主な死因別死亡の実態について保健所管内及び市町村を単位とする統計を報告している。

2013年4月発行の第1回目「悪性新生物」に始まり、「脳血管疾患」、「心疾患」、「結核」など様々な死因について、県民の健康状態を報告してきた。今回は、循環器疾患のうち、死因の第2位である「心疾患」について過去5年間の現状を報告する。

血液を全身に送り出す心臓の状態が悪くなる心疾患は、日本人の死因ではがんに次いで2番目に多い。千葉県の「人口動態統計の概況」によると、2017年の死因順位の第1位は悪性新生物（17,222人、死因構成割合29.2％）、第2位は心疾患（9,347人、15.8％）、第3位は脳血管疾患（4,706人、8.0％）となっており、全国と同様心疾患による死亡数は、悪性新生物（がん）に続き第2位である。過去20年の主な死因の年次推移を見てみると、脳血管疾患は減少傾向にあるといえるが、悪性新生物と共に心疾患は増加傾向にある。

また、人口10万対の粗死亡率は、2017年152.2で、全国平均164.3を下回っている。しかし、2015年の三大死因における都道府県別にみた人口10万対の年齢調整死亡率では、千葉県の男性は81.0（全国平均65.4）で全国1位、女性は41.3（全国平均34.2）で全国3位と高い状況であり、三大死因のうち男女とも全国平均を上回るのは心疾患のみで、千葉県においては心疾患対策は重要な課題である。

今回は、心疾患（高血圧性を除く）全体（以下、心疾患）と、その主な構成死因である急性心筋梗塞、不整脈及び伝導障害、心不全について2012～2016年の5年間の死亡状況について取りまとめた。2014年の本誌Vol.3 No.1において報告した2008年から5年間の同疾患の統計と比較し分析を行い、県及び県内各市町村における実態の基礎資料として活用されることを望む。

2. 方法と用語の定義

2-1. 集計対象と人口

2-1-1. 資料の出典

死因別死亡数は人口動態統計（厚生労働省）[1]および千葉県衛生統計年報[2]の値を用いた。人口は、全国値については統計局発行「推計人口年齢（5歳階級）、男女、月別人口―総人口、日本人人口」[3]、県及び市町村については千葉県総合企画部統計課「千葉県年齢別・町丁字別人口調査における登録人数」[4]を用いた。

2-1-2. 対象年次

単年度における市町村単位では人口規模の差が大きいため、原則として、2012（平成24）年から2016（平成28）年の5年間の累計算出を行った。

2-1-3. 対象部位

循環器系の疾患の分類として、死因簡単分類に記載されている心疾患、急性心筋梗塞、不整脈及び伝導障害、心不全とした。

2-2. 集計方法

2-2-1. 死亡数

対象年の和（5年間の死亡数）とした。

2-2-2. 粗死亡率（人口10万対）

対象年の死亡数を、同期間中の人口で除し、人口10万人当たりに換算した。

2-2-3. 年齢調整死亡率（人口10万対）

地域別に、粗死亡率を比較すると、各地域の年齢構成に差があるため、高齢者の多い地域では高くなり、若年者の多い都市部では低くなる傾向がある。このような年齢構成の異なる地域間で死亡状況の比較ができるように年齢構成を調整し、そろえた死亡率が年齢調整死亡率である。この年齢調整死亡率を用いることによって、年齢構成の異なる集団について、年齢構成の相違を気にすることなく、より正確に地域比較や年次比較をすることができる。年齢調整死亡率は、当該年の人口動態統計死亡数を当該年の人口で除した年齢階級別粗死亡率及び基準人口（昭和60年の国勢調査人口を基に補正した日本人モデル人口）を用いて、次式で求められる。

$$\frac{\Sigma\left\{\begin{array}{l}(\text{地域の年齢階級別死亡率})\times\\(\text{基準人口におけるその年齢階級の人口})\end{array}\right\}}{\Sigma(\text{基準人口における年齢階層別人口})}\times 10\,\text{万}$$

2-2-4. 標準化死亡比（SMR：Standardized Mortality Ratio）

千葉県全体を標準地域とし、標準地域での年齢階級別死亡率を、対象地域の年齢階級別人口に乗じて、その地域の期待死亡数を求め、実際に観察した死亡数と、この期待数との比に100を乗じた値を標準化死亡比として示した。

$$\frac{\begin{array}{c}(\text{ある期間にその地域で観察された}\\\text{死亡数の総和})\end{array}}{\Sigma\left\{\begin{array}{l}(\text{千葉県の年齢階級別死亡率})\\\times(\text{その地域の年齢階級別人口})\end{array}\right\}}\times 100$$

標準化死亡比は、基準死亡率（人口10万対の死亡数）を対象地域に当てはめた場合に、計算により求められる期待される死亡数と実際に観察された死亡数とを比較するものである。平均を100としており、標準化死亡比が100より大きい場合は千葉県の平均より死亡率が高いと判断され、100より小さければ死亡率が低いと判断される。

2-2-5. 75歳未満年齢調整死亡率

75歳以上の死亡を除き壮年期の死亡の状況を把握するために、2-2-3に示した年齢調整死亡率の計算において、死亡数、人口ともに75歳未満までの値を用いて算出した。

3. 結果

１）千葉県

平成29年度人口動態統計特殊報告[5]における「三大死因における都道府県別にみた年齢調整死亡率（人口10万対）」では、心疾患は男性81.0、女性41.3で、男性は1位千葉、2位岩手、3位愛媛、女性は1位愛媛、2位和歌山、3位千葉で男女とも高くなっている。

心疾患の主な構成死因をみると、急性心筋梗塞は千葉県男性17.3、女性6.5、全国男性16.2、女性6.1、不整脈及び伝導障害は千葉県男性26.7、女性11.9、全国男性10.6、女性5.4、心不全は千葉県男性21.1、女性14.5、全国男性16.5、女性12.4であり、急性心筋梗塞は全国との差が小さかったが、不整脈及び伝導障害、心不全は全国との開きが大きかった。これは、前回2014年の本誌Vol.3 No.1の報告と同様であった。

また、今回当財団で算出した2012～2016年の5年間における75歳未満年齢調整死亡率（人口10万対）は、千葉県が29.1に対し全国は25.0、急性心筋梗塞は千葉県6.8、全国6.9、不整脈及び伝導障害は千葉県10.3、全国4.1、心不全は千葉県6.1、全国4.8であり同様の傾向であった。

２）保健所管内別

保健所別の年齢調整死亡率をみると、総数で最も高いのは、心疾患は山武、急性心筋梗塞は船橋、不整脈及び伝導障害は安房、心不全は君津、最も低いのは心疾患では松戸、急性心筋梗塞は習志野、不整脈及び伝導障害は君津、心不全は市川が最も低かっ

た。男性では、心不全は山武、それ以外の疾患は総数と同じ地域が最も高く、急性心筋梗塞は野田、それ以外の疾患は総数と同じ地域が最も低かった。女性においては、全ての疾患で総数と同じ地域と同じ傾向にあった。

75歳未満年齢調整死亡率をみると、総数において夷隅が心疾患および心不全で最も高くなり、柏は最も低くなった。

３）市町村

市町村別の年齢調整死亡率の高い地域、低い地域は表1に示すとおりであるが、その値をみると、心疾患では総数の最高104.2、最低45.1、男性の最高152.0、最低57.5、女性の最高64.0、最低32.7であり、最低値に対し最高値は男女ともに約2倍の開きがあった。急性心筋梗塞では、総数の最高25.4、最低4.1、男性の最高36.2、最低5.4、女性の最高16.8、最低1.0であり、最低値に対し最高値は総数と男性で6.7倍、女性は約17倍であった。不整脈及び伝導障害では、総数の最高42.9、最低4.2、男性の最高63.8、最低5.2、女性の最高30.2、最低2.8であり、いずれも最低値に対し最高値は10倍以上の値であった。心不全については、総数の最高75.3、最低9.2、男性の最高104.4、最低9.6、女性の最高46.1、最低8.6であり、最高値と最低値の差は男性が女性の2倍以上であった。

75歳未満年齢調整死亡率では、最高値と最低値の比は年齢調整死亡率よりも大きい傾向であり、また市町村間の差が大きかった。

4. まとめ

心臓の周囲に巡っている冠動脈が血栓で完全に詰まってしまい、心臓を動かしている筋肉に酸素や栄養素が届かなくなり、心臓が停止してしまう急性心筋梗塞は、リスクを高める生活習慣の改善だけでなく、万一発症した場合に迅速に治療できるかどうかが生死を分ける。今回の結果により年齢調整死亡率の市町村格差が大きいことが伺える。また、2018年の本誌Vol.7 No.1「悪性新生物（総数）の市町村別、標準化死亡比」と比較するとSMRが110を越える市町村が特定の地域に多いことも伺える。その原因が何か、どのような対策が必要になるのか、県、市町村で対策を講じておくことが不可欠ではないかと考える。

「平成29年度人口動態調査」[1]によると、心疾患による死亡数は20.5万人、全死因の15.3％であり、日本人の死因ではがんに次いで2番目に多い。また年齢調整死亡率（人口10万人対）をみると63.7で、そのうち急性心筋梗塞が占める割合が17.1％、心不全が39.5％、不整脈及び伝導障害 が14.7％となっている。

千葉県における心疾患全体の年齢調整死亡率をみると、2010年に厚生労働省で調査した都道府県別年齢調整死亡率より、数値（2010年　男性84.6、女性45.3）は改善しているが、都道府県別の順位では男性6位→1位、女性7位→3位と順位を上げており、生活習慣の改善を促すような対策が他県に比較して不十分といえるかも知れない。

2008年4月より始まった特定健診・特定保健指導では、循環器疾患対策に注目し、40～74歳までの公的医療保険加入者全員を腹囲、BMI、血糖、血中脂質(中性脂肪及びHDLコレステロール)、血圧、喫煙習慣の有無から危険度により階層化を行い、ハイリスク者に食生活・運動習慣等の改善についての保健指導を実施している。このような危険因子をもつ多くの人々が病気の方向に向かわせないといった発症予防対策により、一定の効果が上がってきたと感じる。

しかし、心疾患を発見するための重要な検査である心電図検査が詳細項目となり、対象者が大幅に減少してしまったことは否めず、2018年度からの第3期特定健診では、心電図の実施基準を改正し、対象者の範囲が改善され実施数が大幅に増加している。

一方、当財団が千葉県A市で2015年から実施してきた「特定健診におけるモデル事業」では、3年間にわたり特定健診受診者全員に心電図を実施し、新しい基準との比較検討を行ったが、その結果心電図検査において「要精密検査・要医療」と判断された受診者の約4割が第3期の新基準でも該当しない結果となった。このようなことから、新基準とは別に、5歳刻みで心電図検査を実施するなど、もう一歩踏

みこんだ対策も必要であろう。

喫煙問題も大きな心疾患対策のひとつである。健康日本21の中で、心疾患を含む循環器疾病対策は、⑴高血圧、⑵喫煙、⑶耐糖能異常、⑷多量飲酒、⑸高脂血症への対策が基本となる、としている。厚生労働省「国民栄養の現状」（国民栄養調査結果）[6]では、現在習慣的に喫煙している者の割合は、17.7％であり、男女別にみると男性 29.4％、女性7.2％で、この10年間でみると、いずれも有意に減少しているが、近年は横ばい状態である。また、今後若年層への新型タバコの影響も憂慮される。年齢階級別にみると、30～40代男性、40代女性で他の年代よりもその割合が高く、男性の約40％、女性の約12％が習慣的に喫煙している。

「喫煙と健康　喫煙の健康影響に関する検討会報告書」（通称「たばこ白書」）[7]では、日本人における喫煙者本人への影響（能動喫煙）による健康影響について、心疾患の大部分を占めている虚血性心疾患は、「因果関係を推定する証拠が十分（確実）：レベル1」とし、また、「厚生労働省 生活習慣病予防のための健康情報サイト」では、「虚血性心疾患のリスクは、禁煙後2-4年後には約35％減少する」、「禁煙は性別・年齢・喫煙による病気の有無を問わず、すべての人々に大きくかつ迅速な健康改善をもたらす（1990年の米国公衆衛生総監報告（A Report of the Surgeon General））」と記載している[8]。オリンピック・パラリンピック競技大会では、千葉県は東京都についで多い8競技の会場となる県でもあり、2020年に向けて積極的な喫煙対策、受動喫煙対策を推進していただきたい。

日本では、「団塊の世代」が2007年以降に順次60歳を超え、2025年には全て75歳以上となり、これからますます少子高齢化が進んでいく。千葉県は平均年齢が低く（平成27年46.0歳、低いほうから9位）、死亡率（人口千対）も9.1と低い順位であるが、高齢化が急速に進んでいる。このような現状を踏まえ、千葉県では、2013年に「健康ちば21（第2次）」を策定し、総合目標として「健康寿命の延伸」をかかげ、生活習慣病の発症予防と重症化防止」を施策の4つの柱のひとつとしている。各市町村においても、健康診断から得られる情報を分析・評価することにより、限られた医療資源を効果的に投入し、生活習慣病予防対策が展開されることを希望する。

文献

1）厚生労働省.人口動態調査「死亡数・性・年齢（5歳階級）・（死因簡単分類）別」（H24～28）
2）千葉県.「千葉県衛生年報」（H24～28）
3）総務省統計局.推計人口年齢（5歳階級）,男女,月別人口―総人口,日本人人口」（H24～28）
4）千葉県総合企画部統計課.「千葉県年齢別・町丁字別人口」（H24～28）
5）厚生労働省.平成29年度人口動態統計特殊報告
6）厚生労働省.平成29年「国民健康・栄養調査」
7）厚生労働省. 平成28年喫煙と健康　喫煙の健康影響に関する検討会報告書
8）厚生労働省:生活習慣病予防のための健康情報サイト〈https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/tobacco/t-08-001.html〉（2019/2/19アクセス）

表１　心疾患及びその関係分類疾患の年齢調整死亡率・75歳未満年齢調整死亡率の高い地域及び低い地域（2012～2016年）

				心疾患【高血圧を除く】		急性心筋梗塞		不整脈及び伝導障害		心不全	
				年齢調整死亡率	75歳未満年齢調整死亡率	年齢調整死亡率	75歳未満年齢調整死亡率	年齢調整死亡率	75歳未満年齢調整死亡率	年齢調整死亡率	75歳未満年齢調整死亡率
総数	保健所		最高	山武保健所	夷隅保健所	船橋市保健所	船橋市保健所	安房保健所	安房保健所	君津保健所	夷隅保健所
			最低	松戸保健所	柏市保健所	習志野保健所	野田保健所	君津保健所	君津保健所	市川保健所	柏市保健所
	市町村	高値	1	芝山町	鋸南町	四街道市	四街道市	鋸南町	鋸南町	芝山町	芝山町
			2	九十九里町	芝山町	船橋市	船橋市	白子町	南房総市	君津市	横芝光町
			3	鋸南町	長南町	木更津市	袖ケ浦市	南房総市	長南町	山武市	御宿町
			4	神崎町	横芝光町	一宮町	木更津市	長柄町	匝瑳市	横芝光町	山武市
			5	長柄町	九十九里町	袖ケ浦市	勝浦市	匝瑳市	館山市	御宿町	君津市
		低値	5	白井市	四街道市	栄町	成田市	芝山町	芝山町	館山市	四街道市
			4	習志野市	白井市	白井市	佐倉市	四街道市	袖ケ浦市	松戸市	大多喜町
			3	我孫子市	我孫子市	佐倉市	栄町	袖ケ浦市	四街道市	市川市	匝瑳市
			2	浦安市	浦安市	酒々井町	酒々井町	君津市	木更津市	東庄町	東庄町
			1	流山市	流山市	浦安市	浦安市	木更津市	君津市	匝瑳市	一宮町
男性	保健所		最高	山武保健所	夷隅保健所	船橋市保健所	船橋市保健所	安房保健所	安房保健所	山武保健所	夷隅保健所
			最低	松戸保健所	柏市保健所	野田保健所	野田保健所	君津保健所	君津保健所	市川保健所	柏市保健所
	市町村	高値	1	芝山町	芝山町	船橋市	船橋市	鋸南町	鋸南町	芝山町	芝山町
			2	鋸南町	鋸南町	四街道市	四街道市	長柄町	南房総市	君津市	横芝光町
			3	長柄町	いすみ市	木更津市	木更津市	白子町	館山市	酒々井町	山武市
			4	白子町	銚子市	袖ヶ浦市	袖ケ浦市	南房総市	匝瑳市	山武市	君津市
			5	九十九里町	勝浦市	一宮町	勝浦市	匝瑳市	多古町	横芝光町	いすみ市
		低値	5	四街道市	栄町	白井市	長柄町	四街道市	銚子市	松戸市	白井市
			4	白井市	白井市	鴨川市	神崎町	芝山町	袖ケ浦市	市川市	東庄町
			3	我孫子市	我孫子市	栄町	浦安市	袖ケ浦市	四街道市	東庄町	大多喜町
			2	浦安市	流山市	浦安市	睦沢町	君津市	木更津市	匝瑳市	匝瑳市
			1	流山市	浦安市	長柄町	栄町	木更津市	君津市	館山市	一宮町
女性	保健所		最高	山武保健所	市原保健所	船橋市保健所	船橋市保健所	安房保健所	安房保健所	君津保健所	君津保健所
			最低	松戸保健所	松戸保健所	習志野保健所	海匝保健所	君津保健所	君津保健所	市川保健所	船橋市保健所
	市町村	高値	1	九十九里町	長南町	四街道市	四街道市	長南町	長南町	芝山町	御宿町
			2	長南町	鋸南町	船橋市	睦沢町	鋸南町	鋸南町	君津市	横芝光町
			3	芝山町	九十九里町	長南町	白子町	南房総市	睦沢町	御宿町	君津市
			4	神崎町	睦沢町	一宮町	船橋市	匝瑳市	南房総市	横芝光町	山武市
			5	横芝光町	横芝光町	東庄町	長南町	館山市	香取市	山武市	八千代市
		低値	5	酒々井町	旭市	富津市	大網白里市	君津市	旭市	南房総市	東庄町
			4	我孫子市	我孫子市	八千代市	佐倉市	芝山町	横芝光町	市川市	白子町
			3	浦安市	浦安市	佐倉市	南房総市	木更津市	四街道市	東庄町	印西市
			2	流山市	酒々井町	浦安市	印西市	四街道市	君津市	匝瑳市	栄町
			1	習志野市	流山市	酒々井町	酒々井町，御宿町 大多喜町	袖ケ浦市	袖ケ浦市，芝山町	鋸南町	睦沢町，長柄町 鋸南町

保健所管内別、心疾患及びその関係分類疾患の標準化死亡比

図 1 習志野保健所

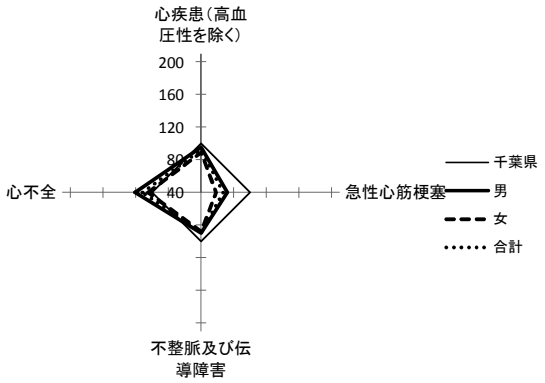


図 2 市川保健所

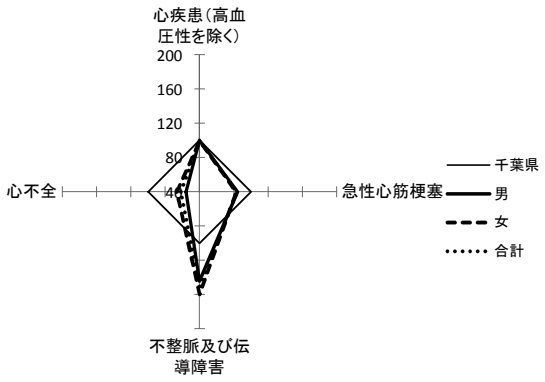


図 3 松戸保健所

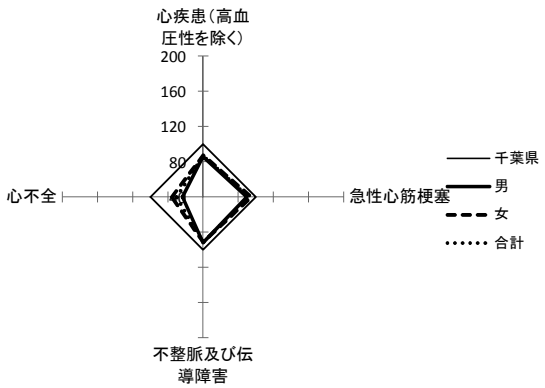


図 4 野田保健所

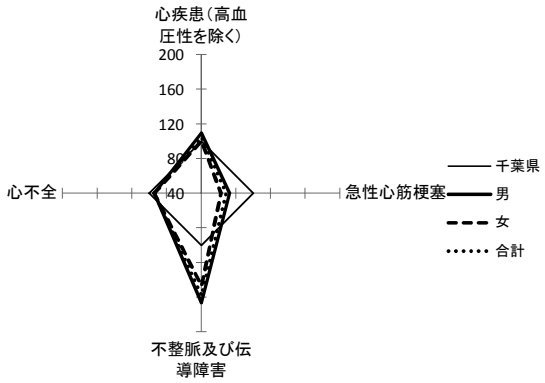


図 5 印旛保健所

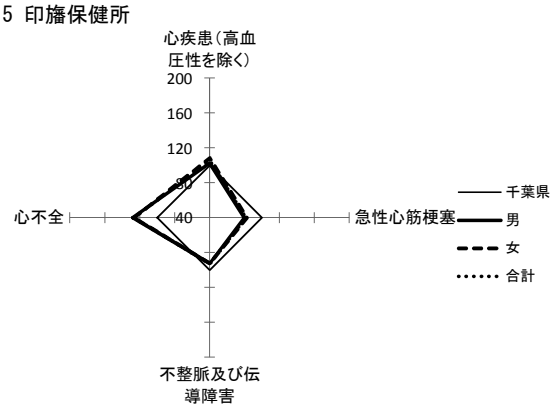


図 6 香取保健所

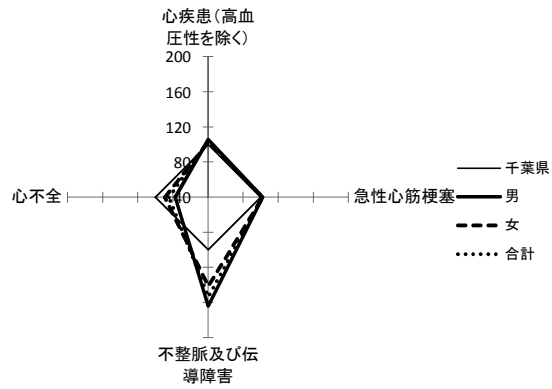


図 7 海匝保健所

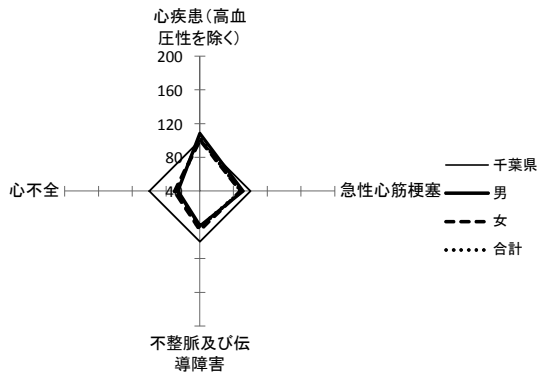
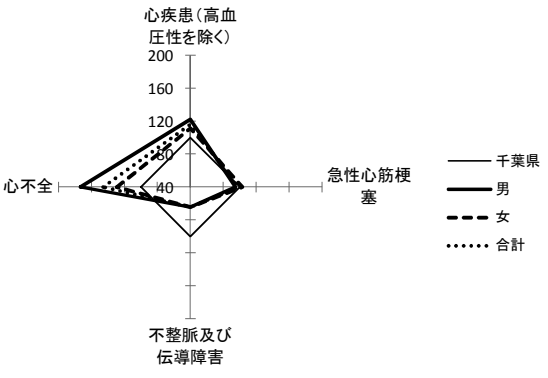


図 8 山武保健所



保健所管内別、心疾患及びその関係分類疾患の標準化死亡比（続き）

図 9 長生保健所

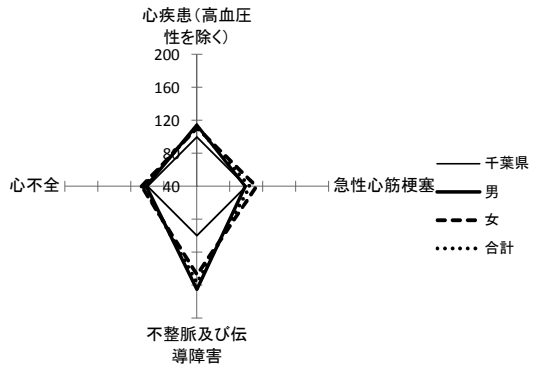


図 10 夷隅保健所

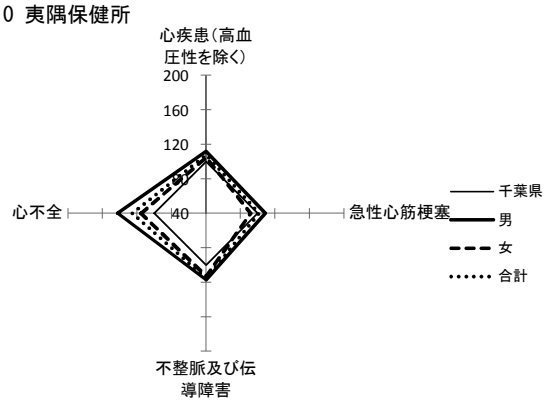


図 11 安房保健所

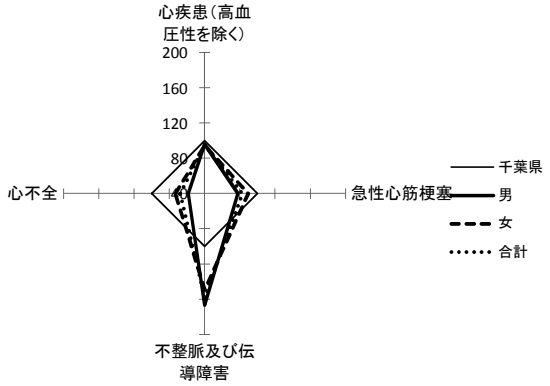


図 12 君津保健所

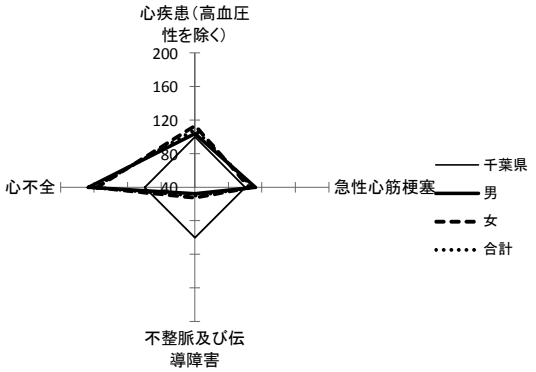


図 13 市原保健所

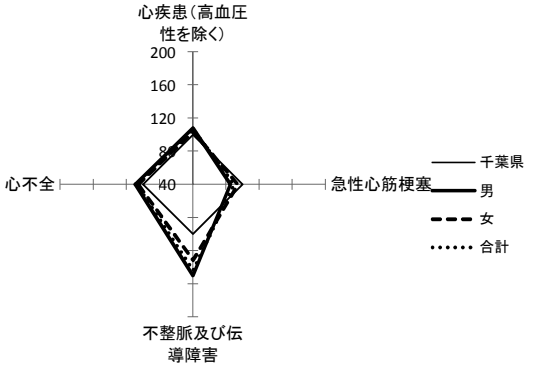


図 14 千葉市保健所

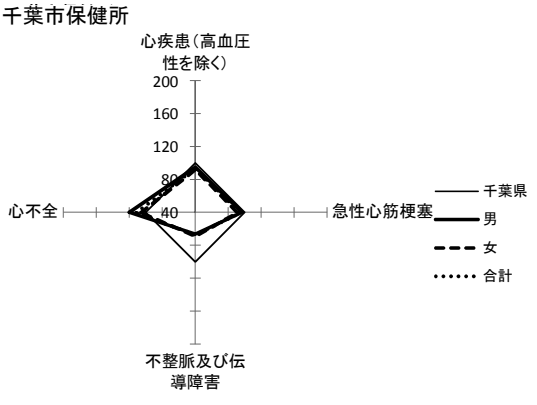


図 15 船橋市保健所

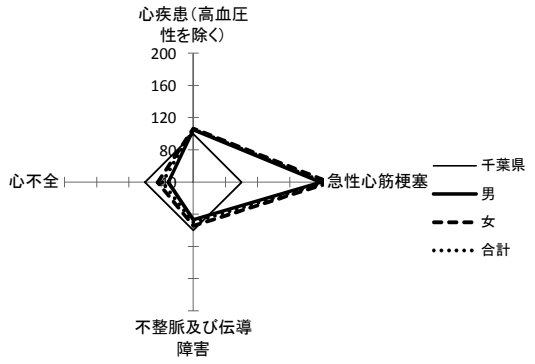
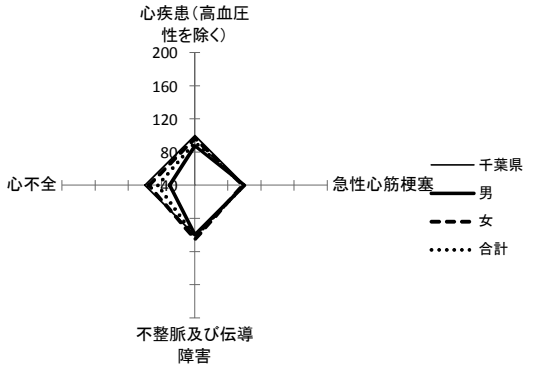
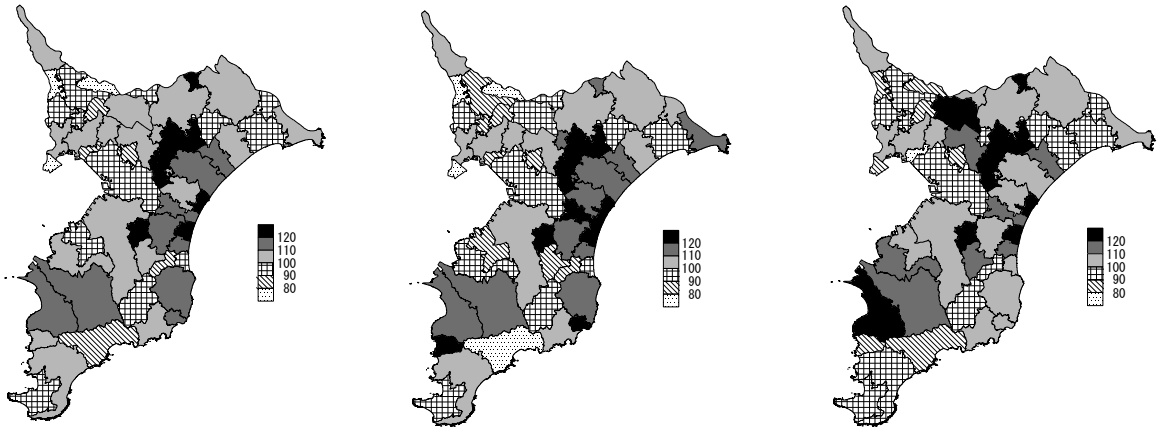


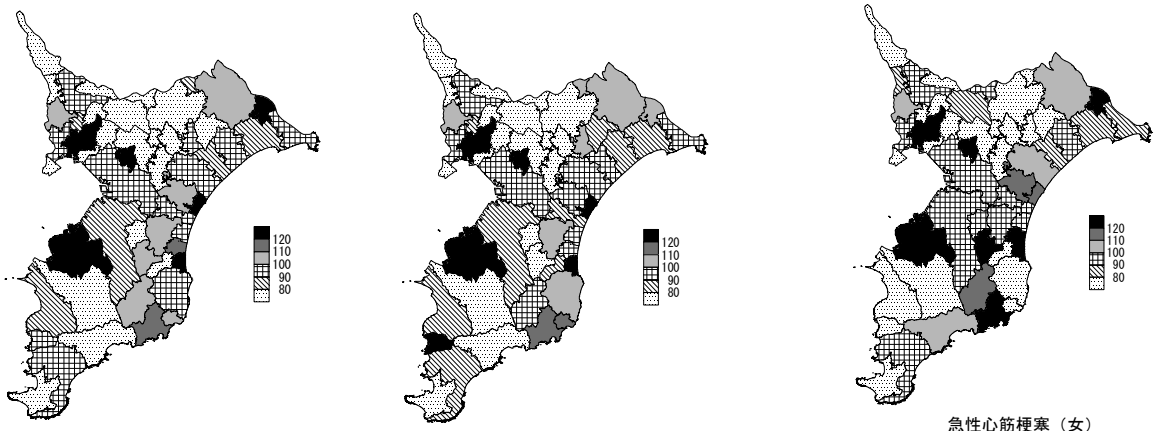
図 16 柏市保健所





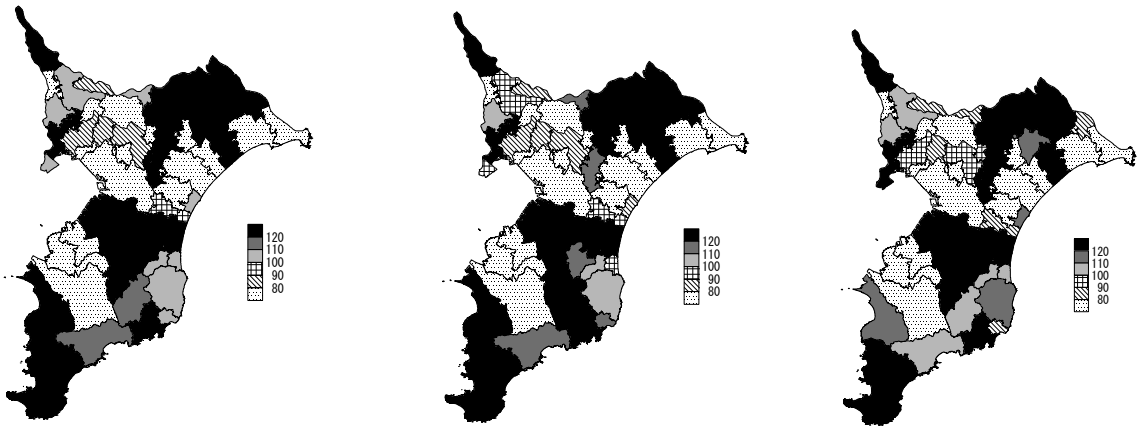
心疾患【高血圧性を除く】（総数）　心疾患【高血圧性を除く】（男）　心疾患【高血圧性を除く】（女）

図 17　市町村別、標準化死亡比　－心疾患【高血圧を除く】－



急性心筋梗塞（総数）　急性心筋梗塞（男）　急性心筋梗塞（女）

図 18　市町村別、標準化死亡比　－急性心筋梗塞－



不整脈及び伝導障害（総数）　不整脈及び伝導障害（男）　不整脈及び伝導障害（女）

図 19　市町村別、標準化死亡比　－不整脈及び伝導障害－

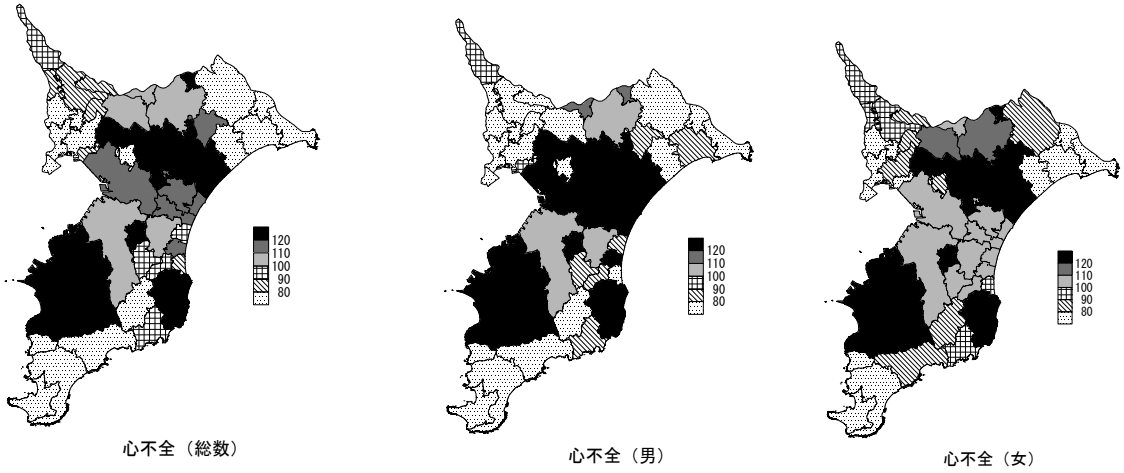


図 20　市町村別、標準化死亡比　－心不全－

投稿規定

公益財団法人ちば県民保健予防財団
調査研究ジャーナル 投稿規定 ……80

公益財団法人ちば県民保健予防財団 調査研究ジャーナル 投稿規定

１．研究報告掲載の目的と編集方針

１）本財団の目的である、「結核をはじめとする感染症、がんその他生活習慣病等の予防に関する支援並びに健康の保持増進に関する調査研究及び普及啓発を行い、もって公衆衛生と福祉の向上に寄与する」の具体的な活動として、研究成果を広く県内外の研究者・実践者に時宜を得て提供することを目的とする。

２）特に、学会誌等に発表するまでには至らないが、研究報告として記録に残すことにより今後の研究等で引用ができることが望ましい研究報告や、継続する研究の中間報告の発表の場として、研究歴の少ない職員でも積極的に投稿できる場を提供する。しかし、研究報告として一定の水準を保つため、投稿論文は査読審査を経ることとする。

２．投稿資格

筆頭著者は原則としてちば県民保健予防財団の役職員とし、「投稿承諾書」（様式 1）により共著者全員が投稿を承諾していることとする。ただし、依頼原稿についてはこの限りではない。

３．論文の採否・掲載

１）調査研究は、医学研究における倫理規定を遵守していなければならない。

（１）人を対象とした研究はヘルシンキ宣言（2013年10月修正）の精神に則り、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年12月22日、文部科学省・厚生労働省）等を遵守して行われるものでなければならない。

（２）動物を用いた研究についても「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」（平成18年文部科学省）等を遵守し、動物実験委員会等の承認を受けたものでなければならない。

２）論文掲載の採否は、査読者の意見を参考にし、事業年報等編集委員会（以下、編集委員会）が決定する。審査の結果、編集方針に従って原稿の加筆、削除、書き直しなどを依頼することがある。

３）投稿論文は、他の学会誌等に掲載されていないものであり、かつ投稿中でないものに限る（二重投稿の禁止、同時投稿の禁止）。

４．執筆要綱

１）原稿の区分

総説、原著、短報、症例、実践報告、資料とし、その概要と字数は下表のとおりとする。

総説（Review Articles）	特定の主題についてのこれまでの知見や研究業績の総括	12,000字以内
原著（Original Articles）	独創性・新規性があり、かつ科学的に価値ある事実を含むもの	10,000字以内
短報（Brief Reports）	原著論文としてはまとまらないが報告に値するもの	3,000字以内
症例（Case Reports）	臨床的に価値のある症例等に関する報告	6,000 字以内
実践報告（Practical Solutions）	公衆衛生の向上に関わる実践活動の報告	6,000 字以内
資料（Research & Field Notes）	記録にとどめる価値のある資料や情報	6,000 字以内

※図表は400字を目安とする。

２）投稿原稿

（１）原稿は原則として和文もしくは英文とし、コンピュータソフト（MS Word 等）にて作成する。

（２）横書き、新かなづかいのわかりやすい口語体を用いる。

（３）表はコンピュータソフト（Excel 等）で作成し、画像化しない。

（４）線画の解像度は 600dpi 以上、写真の解像度は 300dpi 以上とする。

（５）プリント原稿は A4 に、余白を上下左右 2.0×2.0cm とり、フォントサイズはタイトル 12 ポイント、要旨、本文は 10.5 ポイント、本文は 40 字×50 行の 1 段組み、数字、英字、英文抄録は半角文字にて原稿を作成する。

（6）医学用語は日本医学用語辞典（第 3 版、2007、日本医学会）、医学中央雑誌医学用語シソーラス（第 7 版、2001、医学中央雑誌刊行会）、呼吸器学用語集（第 4 版、2006、社団法人日本呼吸器学会）などを参照する。
（7）略語は最初に用いるときに必ず略さず書き定義する（例：関節リウマチ(Rheumatoid arthritis；RA)）。なお、論文タイトルは略語を用いてはならない。要旨中で用いる場合も定義したうえで用いる。
（8）原稿はプリント原稿（正 1 部・副 2 部）と CD 等に保存した電子データを提出する。その際、使用機器、使用ソフト名、保存ファイル名をラベルに明記する。

3）論文の構成
（1）原稿の区分、論文タイトル、著者名、所属機関名、著者への連絡先（E-mail アドレスも明記する）、キーワード（5 項目以内）、ランニング・タイトルを記載する。
（2）英文で表題、著者名、所属を記載する。
（3）和文要旨を 400 字以内で記載する。併せて、200 語以内の英文要旨及びキーワードの英訳をつける。ただし、実践報告、資料については英文要旨及びキーワードの英訳を省略することができる。総説以外の要旨は目的（Objectives）、方法（Methods）、結果（Results）、結論（Conclusion）に分けて見出しをつける。
（4）本文
①本文は、原則として、緒言（序、はじめに等）、研究対象・方法（研究方法、調査方法等）、結果（成績、研究結果等）、考察、結語（おわりに等、省略可）、謝辞（必要な場合）、利益相反、文献の順に、区分を設けて記述する。
②図表は本文中に書きこまず、別に図・写真の説明、表、図・写真を作成し、図の文字、数字、記号はそのまま掲載可能な明瞭で十分な大きさのものとする（原則としてカラー不可）。
③図表等は図１、表１、写真１等の番号を付け、本文中に朱書きで挿入希望位置を明示する。
④「人を対象とする医学系研究」に該当する場合は、倫理審査を受けた委員会の名称、承認日と承認番号を本文の「研究対象・方法」の中に記載する。
（5）利益相反
本文の後に「自己申告による利益相反(COI)申告書」（様式 2）の内容を記載する。
①利益相反がない場合、以下の定型文を入れる。
開示すべき利益相反はない。
②利益相反がある場合、「自己申告による利益相反(COI)申告書」（様式 2）の項目に係らず利益相反のある著者名とする。定型文は以下のとおりである。
本論文に関する利益相反は以下のとおりである。
例 1）健康花子（○○製薬）
例 2）健康花子（○○製薬、株式会社□□）、保健太郎（株式会社××）
（6）文献の記載方法
①文献は本文に引用された順に番号（上付き）をつけ、末尾に一括し記載する。
②共著者 3 名以内（4 名以上は、和文誌は他、英文誌は et al とする）．表題．雑誌名（医学中央雑誌及び PubMed の記載に従う）．年（西暦）；巻：頁（開始頁と終了頁）の順に記載する。

和文誌	堀益靖,北口聡一,大江美紀,他.縦隔原発混合性胚細胞腫瘍の 1 症例.日呼吸会誌 2011;49:44-8.
英文誌	Denlinger LC, Sorkness RL, Lee WM, et al. Lower airway rhinovirus burden and the seasonal risk of asthma exacerbation. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:1007-14.
単行本	武藤敬,小山信一郎,堀江孝至.び慢性汎細気管支炎.太田保世,川上義和編.呼吸器病学.東京:中外医学社.1990;165-71.
単行本	Rall TW. Central nervous system stimulants (continued) : The xanthines. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, ed. The Pharmacological Basis of Therapeutics.6th ed. New York: Macmillan.1980;595-607.
ガイドライン	日本呼吸器学会医療・介護関連肺炎（NHCAP）診療ガイドライン作成委員会．医療・介護関連肺炎（NHCAP）診療ガイドライン.2007;21-4.

③新聞記事の場合は、新聞名、記事が掲載された日付、朝夕刊の別、記事のタイトルを記載する。

新聞記事	千葉日報、2012 年 4 月 10 日、「県民健康・栄養調査　成人男性 3 人に 1 人肥満、20 代女性の喫煙が急増」

④Web ページ（インターネットの閲覧・オンライン文献）
作成者、Web ページのタイトル、アドレス（URL)、アクセスした日付を記載する。

オンライン文献	「俗字の字典」〈http://hp.vector.co.jp/authors/VA000964/html/zokuji.htm〉（2002/10/27 アクセス） 厚生労働省：平成 22 年国民健康・栄養調査結果の概要 〈http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000020qbb-att/2r98520000021c0o.pdf〉（2012/04/13 アクセス）

５．校正
著者校正は初校の 1 回とする。

６．著作権
本誌に掲載された論文の著作権は、公益財団法人ちば県民保健予防財団に帰属する。論文に他人の図表を転載する場合には、著作権の所有者より転載許可を受け、そのコピーを提出する。

７．利益相反の申告
本誌への投稿に際し、著者全員が「自己申告による利益相反（COI）申告書」（様式 2）により利益相反に関する自己申告を行わなければならない。ただし、利益相反の有無は掲載採用の判定に影響しない。

８．別刷
投稿論文の著者が、別刷を希望した場合、30 部まで無料とする。それ以上の場合は 50 部単位とし、その費用は著者の負担とする。著者校正時に申し込むこと。

９．原稿の提出先・問合せ先
〒261-0002　千葉市美浜区新港 32-14
公益財団法人ちば県民保健予防財団　調査研究部調査分析課
TEL: 043-246-8606

附則
１．この投稿規定は平成 24 年 5 月 22 日に制定する。
２．平成 25 年 7 月 25 日一部改正
３．平成 27 年 4 月 25 日一部改正
４．平成 27 年 9 月 2 日一部改正
５．平成 29 年 12 月 4 日一部改正

（様式１）

投稿承諾書

ちば県民保健予防財団事業年報等編集委員会御中

論文題名：

著者名（筆頭者から全員の氏名を記載して下さい）

私は本論文の共著者として投稿することを認めます。なお、本論文が、調査研究ジャーナルに採用された場合、当該論文の著作権を公益財団法人ちば県民保健予防財団に委譲することを承諾いたします。

筆頭著者(自署) 承諾日 年 月 日

共著者

氏名(自署) 承諾日 年 月 日

氏名(自署) 承諾日 年 月 日

氏名(自署) 承諾日 年 月 日

氏名(自署) 承諾日 年 月 日

氏名(自署) 承諾日 年 月 日

氏名(自署) 承諾日 年 月 日

氏名(自署) 承諾日 年 月 日

氏名(自署) 承諾日 年 月 日

氏名(自署) 承諾日 年 月 日

（様式２）

自己申告による利益相反(COI)申告書

著者名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

論文題名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

（投稿時から遡って過去１年以内で発表内容に関係する企業・組織または団体との COI 状態を記載し、筆頭著者が取り纏めて論文投稿時に提出して下さい。）

項目	該当の状況	有であれば、著者名：企業名などの記載
①報酬額 1つの企業・団体から年間100万円以上	有 ・ 無	
②株式の利益 1つの企業から年間100万円以上、あるいは当該株式の5%以上保有	有 ・ 無	
③特許使用料 1つにつき年間100万円以上	有 ・ 無	
④講演料 1つの企業・団体から年間合計50万円以上	有 ・ 無	
⑤原稿料 1つの企業・団体から年間合計50万円以上	有 ・ 無	
⑥研究費・助成金などの総額 1つの企業・団体から研究経費を共有する所属部局（講座、分野あるいは研究室など）に支払われた年間総額が200万円以上	有 ・ 無	
⑦奨学(奨励)寄付金などの総額 1つの企業・団体からの奨学寄付金を共有する所属部局（講座、分野あるいは研究室など）に支払われた年間総額が200万円以上	有 ・ 無	
⑧企業などが提供する寄附講座 企業や団体が提供する寄附講座に所属している場合	有 ・ 無	
⑨旅費、贈答品などの受領 1つの企業・団体から年間5万円以上	有 ・ 無	

（本 COI 申告書は論文掲載後 2 年間保管されます）

申告日：　　年　　月　　日

記名（自署）＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

編 集 委 員

藤 澤 武 彦（理事長）
鈴 木 公 典（副理事長、総合健診センター長）
谷 上 典 幸（専務理事）
片 桐 克 美（常務理事、健診事業部長）
中 野 厚 夫（常務理事、事務局長）
角 南 祐 子（常務理事、総合健診センター副センター長）
河西十九三（総合健診センター顧問）
片 岡 勝 美（総務部長）
小　海　誠（調査研究部長）
細　野　透（情報管理部長）
杉 山 園 美（画像診断部長）
橋 本 秀 行（診療部長）
國 友 史 雄（診療部産業保健等担当部長）
山 口 和 也（診療部診療科部長）
中 川 由 紀（診療部診療科部長）
徳 田 敦 子（診療部健診・ドック科部長）
山 地 治 子（診療部健診・ドック科部長）
高野かおり（看護部長）
安 片 恭 子（検査部長）

2019 年 3 月 31 日現在

調査研究ジャーナル 2019 第8巻 第1号

2019年4月25日発行
発行人　藤 澤 武 彦
編　集　事業年報等編集委員会
（編集事務担当:調査研究部調査分析課）
発　行　公益財団法人ちば県民保健予防財団
〒261-0002 千葉市美浜区新港32番地14
TEL 043-246-8606
FAX 043-246-8640
ﾎｰﾑﾍﾟｰｼﾞ https://www.kenko-chiba.or.jp
印　刷　株式会社千代田
〒266-0026 千葉市緑区古市場町474番253

調査研究ジャーナル
Chiba Survey Research Journal 2019 Vol.8 No.1
公益財団法人ちば県民保健予防財団