

# 調査研究ジャーナル

## Chiba Survey Research Journal

2020 October  
Vol.9  
No.1

### CONTENTS

#### 巻頭言

#### I 調査研究報告

- 総 説 内視鏡による対策型胃がん検診の課題  
中川 由紀 ほか
- 総 説 結核感染診断におけるQuantiFERON®TB ゴールドプラス検査  
—特徴と臨床的有用性—  
鈴木 公典

#### II 論文・学会発表等

論文発表等  
学会発表等

#### III 研究助成

調査研究事業  
ちば県民保健予防基金

[投稿規定]



# 巻 頭 言

細 野 透

公益財団法人ちば県民保健予防財団

常務理事・情報管理部長

「事業場における治療と仕事の両立支援のためのガイドライン」の改訂版が、平成 31 年 3 月に厚生労働省から出されました。

このガイドラインによると、年間約 85 万人が新たにがんと診断され、このうちの約 3 割が就労世代（20～64 歳）であると言われております。また、国立がん研究センターがん情報サービスの統計によると、この就労世代のがん罹患数も年々増えております。

平成 22 年国民生活基礎調査に基づく推計によると、がん治療のため、仕事を持ちながら通院している人は約 32.5 万人おり、疾病の診断技術や治療方法の進歩により、かつては「不治の病」と言われていたがんなどの疾病においても生存率が向上し、「長く付き合う病気」に変化してきています。

がんサバイバーである自分の経験を振り返りますと、がんと診断された時点で「自己の死」そして「残した家族への不安」に加え、治療終了前での失職も視野に入れながらの闘病生活を送っていたことは事実です。しかしながら、私の場合は幸運にも治療後の結果が良好だったことに加え、復職に向けての職場環境にも恵まれていたことによって、皆様のおかげで上手く復帰することが出来ました。しかし、私が入院していたとき、同じ病気で同室へ入院していた 40 歳位の男性のところへは、ある日突然、彼の勤務先の社長がお見舞いに来て「病気が治るまでは一旦退職して治ったら復職してね」と促していました。闘病中の本人も仕方なく承諾していましたが、カーテン越しにいた私は、「傷病手当金はどうなるのか」と考えつつ、これが社会の厳しい現実なのだと感じた一瞬でもありました。

このような経験を経た私は、大手企業・中小企業を問わず、「がんになっても安心して働ける職場」を目指した制度が義務化され、病気になっても就労継続を希望する誰もが、治療と仕事の両立が出来る社会を作っていただきたいと強く望みます。

具体的には、厚生労働省が提案している「時間単位の年次有給休暇制度」「傷病休暇・病気休暇制度」「時差出勤制度」、更には「短時間勤務制度」等があれば、通院して治療しながらの勤務にもかなりの援助になりますし、事実、私も利用させていただき助かりました。

今後、この「事業場における治療と仕事の両立支援のためのガイドライン」が多くの企業で採用され、働きながらがんの継続治療ができる社会になって行くことを懇願いたします。

2020 年 10 月

# 目 次

巻頭言	1
I. 調査研究報告	
総説 内視鏡による対策型胃がん検診の課題	■中川由紀 ほか 4
総説 結核感染診断における QuantiFERON®TB ゴールドプラス検査—特徴と臨床的有用性—	■鈴木公典 9
II. 論文・学会発表等	
1. 論文発表等	22
2. 学会発表等	26
III. 研究助成	
1. 「調査研究事業」の概要	34
2. 調査研究事業内容	34
3. 「ちば県民保健予防基金」の概要	40
4. ちば県民保健予防基金助成事業の内容	40
[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	52

# I. 調査研究報告

総説 内視鏡による対策型胃癌検診の課題	■中川由紀 ほか……………	4
総説 結核感染診断における QuantiFERON®TB ゴールドプラス検査—特徴と臨床的有用性—	■鈴木公典……………	9

総説

## 内視鏡による対策型胃がん検診の課題

中川由紀<sup>1</sup>、山口和也<sup>1</sup>

### Endoscopic Screening for Reduction of Gastric Cancer Mortality

Yuki Nakagawa<sup>1</sup>, Kazuya Yamaguchi<sup>1</sup>

対策型胃がん検診の目的は胃がんによる死亡者の減少である。「対策型検診のための胃内視鏡検診マニュアル 2015 年度版」に準じた体制が構築できた市町村から、上部消化管内視鏡検査が対策型検診として順次、導入されている。検診として導入する際の注意すべき点として以下の事項が挙げられる。1. 検査における胃内の粘液の洗浄および吸引、2. 胃体部のひだとひだとの間が見えるまでの十分量の送気、3. 網羅的な撮影記録、4. ダブルチェックの実施等である。診療と異なり、内視鏡検診では多人数を短時間の観察で実施しなければならず、その際の侵襲と障害の可能性を最小化するため、呼吸抑制の危険がある鎮静剤の使用は禁止している。また、その精度管理には関係者の役割分担が欠かせない。

(調査研究ジャーナル 2020;9(1):4-8)

キーワード: 対策型検診、胃内視鏡、胃がん、精度管理

#### 1. はじめに

厚生労働省の人口動態統計によると、戦後から1980年ころまで、死因の第一位は脳血管障害であった。以降は悪性新生物が第一位であり、その中でも胃がんは上位を占めていたため、胃がんによる死亡減少が、国としての重要課題となった。その為、救命可能な段階での胃がんの早期発見を目的とした機器開発、検査法および診断学が進歩した。

上部消化管診療に内視鏡検査が導入された当初は、胃エックス線検査を補助する位置づけであったが、その機器の進歩に伴い必要不可欠な検査となり、経過観察およびスクリーニング検査目的にも使われるようになった。近年、対策型胃がん検診としても導入されるようになった。本稿では導入に伴う現状の課題、考慮すべき点に関して私見を含めて解説する。

#### 2. がん検診

対策型がん検診の目的は早期発見によるがん死亡の減少であり、わが国のがん対策の重要な施策の一つである。2012年6月に閣議決定されたがん対策推進基本計画では、すべての市区町村が精度管理・事業評価を実施するとともに、科学的根拠に基づいたがん検診を実施すること、5年以内の受診率50%の達成を目標とすることが記載されている。また、がん検診は、健康増進法に基づいて市区町村が実施する健康増進事業として位置づけられており、その実施にあたっては、国際的に標準化された手順で作成された国立がん研究センターによる「有効性評価に基づく検診ガイドライン」<sup>1)</sup>や、厚生労働省「がん検診のあり方に関する検討会」での検討等を踏まえて作成された「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」<sup>2)</sup>に準拠することが求められている。

#### 3. 胃がん検診

従来、バリウムによる胃エックス線検診の胃がん死亡率減少効果の科学的根拠があることから対策型検診として推奨されてきた。しかし、近年の高濃度

<sup>1</sup>公益財団法人ちば県民保健予防財団  
総合健診センター 消化器内科  
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  
総合健診センター 消化器内科  
中川由紀  
(E-mail: yu-nakagawa@kenko-chiba.or.jp)  
(Received 27 May 2020 / Accepted 24 Jun 2020)

バリウム導入やデジタル化などにより精度の向上があるものの、放射線被ばくの問題、受診率の伸び悩みや読影医の高齢化と人材不足などから、今後の普及拡大は難しく、新たな検診システムの導入が検討されてきた。その有望な選択肢が、胃内視鏡をスクリーニング検査とすることである。すでに胃内視鏡検査による胃がん検診は地域の医師会が中心となって実施が始まっている。しかし検診として導入するには以下のような注意すべき点がある。検査時の胃内の粘液の洗浄および吸引、胃体部のひだとひだとの間が見えるまでの十分量の送気、網羅的な撮影記録、ダブルチェックの実施等である。

#### 4. 対策型内視鏡検診の開始

「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」2005年度版<sup>3)</sup>では、胃がん死亡率減少効果の有無を判断する科学的根拠が不十分であるため、対策型検診として推奨できないと判断されていた。しかし「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」2014年度版<sup>1)</sup>では、「胃がん死亡率減少効果を示す相応の科学的根拠があり、対策型検診および任意型検診に推奨する」との判断が示された。その根拠となったのが日韓の研究である。わが国ではHamashimuraらが鳥取県で行われたコホート研究における6年間の追跡で、胃エックス線検診受診群に比し、胃内視鏡検診受診群の胃がん死亡率が67%低かったと報告している<sup>4)</sup>。また、韓国ではChoらが16,902,631人のデータを解析し、胃内視鏡検診による57%の死亡率減少効果を明らかにした<sup>5)</sup>。2014年度版ガイドラインでは、対策型検診として胃エックス線検査と同程度のグレードで推奨され、この提言をもとに、厚生労働省「がん検診のあり方に関する検討会」で議論の結果、2016年度から対策型検診として実施することが可能となった。従来のエックス線検診は集団検診が主体であったが、内視鏡検診は個別検診で行われる為、精度管理、検査体制、安全管理体制など新たな実施体制を構築することが必要となった。そこで日本消化器がん検診学会でマニュアルを作成することとなった。内視鏡検診の標準化を目的として、平成27年度厚生労働省科学特別研究事業「対策型検

診としての胃内視鏡検診等の実施にかかる体制整備のための研究」に基づき「対策型検診のための胃内視鏡検診マニュアル2015年度版」<sup>6)</sup>が作成された。平成28年2月に改正された厚生労働省「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」において、内視鏡検診実施にあたりこのマニュアルを参考にすることとの記載がある。2017年には南江堂より市販版<sup>7)</sup>が出版された。実際の検診を運用するにあたり、同指針は方針の決定とマニュアルの完成は大いに助けとなった。「対策型検診のための胃内視鏡検診マニュアル2015年度版」を参考にし、準備のできた市町村から順次、対策型内視鏡検診が導入されている。

#### 5. 対策型内視鏡検診の注意すべき点、検診マニュアルの特徴

検診としての内視鏡検査に馴染みが少ない臨床医にとって、十分に理解すべきこととして、ダブルチェックが必須であること、鎮静剤を禁止することであり、これらは大きな特徴である。ダブルチェックは、胃内視鏡検診の精度を一定に保つために必須である。猪俣ら<sup>8)</sup>は専門医以外の医師が内視鏡検査を行った場合に精度が低下することを報告している。胃内視鏡検診には技量の異なる医師が参加することから、両者の技量の差を標準化するために行う。先行して胃内視鏡検診を導入した地域からも、ダブルチェックを行うことにより、見逃しの回避や、不要な生検を減少できたことが報告されている<sup>9,10)</sup>。

#### 6. 胃がん検診の精度管理

がん検診の基本的な考え方を述べる。がん検診はがん死亡率を減少させることが目的である。成果を上げる前提として、有効ながん検診を正しく実施する必要がある、次の段階で、高い受診率達成により死亡率が減少する。

我が国のがん検診には、市区町村が主体となり行う対策型検診と、人間ドックなどの任意型検診がある。対策型検診においては、対象になる人々が確実に利益を受けるために、有効性の確立したがん検診を選択する事が必須である。さらに不利益を最小化

し、利益が不利益を上回ることが条件となる。

有効性の科学的根拠が確立している検診であっても、精度管理を正しく行わなければ死亡率減少は望めない。どのような検診でも不利益は必発であり、感度・特異度が100%の検診法は存在せず、偽陽性・偽陰性が必ず発生する。利益を最大化し、不利益を最小化することではじめてがん検診の効果が得られるもので、精度管理の仕組みが不可欠である。

## 7. 検査医の要件

検査医の要件は、各地域の実情に応じた検査医資格認定の基準を定められる。参加する医師の資格として、日本消化器がん検診学会認定医と日本消化器内視鏡学会専門医の両方の資格を有することが理想的であるが、取得を前提とする事は実際には困難である。しかし、適切な教育プログラムと精度管理対策を実施することにより、検査医の知識、技量の質を改善することが可能である。

## 8. 読影体制

胃内視鏡検診の精度を一定に保つためには、ダブルチェックは必須である。検診に参加する医師に一定の技量が要求されるものの、必ずしも専門医とは限らない。技量の異なる医師が参加することから、技量の差を補い標準化するためにダブルチェックを行う。

検査医は、検診の内視鏡画像を読影委員会に提出し、読影委員会で内視鏡画像をダブルチェックする。ダブルチェックを担当するメンバーは原則、日本消化器がん検診学会認定医、日本消化器内視鏡学会専門医の資格を持つ医師が担当する。ダブルチェックは、検査医が専門医か否かに関わらず、必ず行うべきである。

検査医が認識できなかった病変をダブルチェックで拾い上げるために、検査画像は、記録された全画像をダブルチェックへ提出する必要がある。近年は、内視鏡プロセッサから直接、あるいはコンバーターで変換後にデジタルデータのまま、記録メディアに記録が可能となっている。紙プリントや、フィルムの提出ではなく、記録メディアでの提出が中心

となる。インターネットを介してデータを送るシステムは設備投資に現状はコストがかかり、公的資金を用いて検診システムが行われていく中ではかなりのコスト減が達成されなければ実用的では無い。

病変を正しく拾い上げるためには、網羅性の高い画像が要求されるため、検査医の技量を改善するためにも、画像について定期的な点検を行う必要がある。画像点検では、画像の網羅性、画像の条件、内視鏡操作による物理的粘膜損傷の程度、空気量、画像のコマ数、前処置などを評価する。生検を行った場合には、生検の妥当性を評価する。生検後の出血による受診者への不利益に配慮し、生検は最小限にとどめるべきである。がんを疑う場合はもちろん積極的に生検すべきであるが、検診では生検すべきではない病変として、胃底腺ポリープ、タコイボびらん、黄色種、静脈瘤、十二指腸潰瘍がある。内視鏡検診では、生検率を上げればがん発見率は高くなる可能性はある一方で、生検後出血など合併症のリスクや経済性から適切なレベルが求められる。

画像点検の評価結果は、検査医にフィードバックされ、評価で指摘された点についての改善に努める。画像点検では、指摘された点について改善がみられているか否かを定期的に評価し、改善が見られない場合には、繰り返し助言する。

## 9. 鎮静剤について

検診の不利益の一つに偶発症がある。偶発症調査は、日本消化器がん検診学会<sup>11)</sup>、日本消化器内視鏡学会<sup>12)</sup>から集計が報告されている。日本消化器がん検診学会の検診を対象とした胃内視鏡検査の報告では死亡例は0であるが、日本消化器内視鏡学会の生検を含む観察の上部消化管内視鏡検査の報告では死亡例が13とある。検診は症状の無い健康な方が対象となっているため、不利益を最小化しなければならない。不利益の中でも最も重大な事象である死亡例の発生は絶対に避けなければならない。鎮静剤に起因すると思われる呼吸抑制は、観察のみの内視鏡検査からも偶発症として発生している。対策型内視鏡検診としては、鎮静剤は使用禁止としている。



## 10. 最後に

対策型検診は、有効な検査方法を正しく行うことで死亡率を減少することが可能となる。精度管理には関係者の方々の役割分担と協力が必要不可欠である。

## 11. 利益相反

開示すべき利益相反はない。

## 文献

- 1) 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター. 有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン2014年度版. 東京. 2015.
- 2) 厚生労働省. がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針. 平成20年3月31日付け健第0331058号厚生労働省健康局長通知別添. 2008.
- 3) 平成17年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班（主任研究者 祖父江友孝）. 有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン. 東京. 2006.
- 4) Hamashima C, Shabana M, Okada K, et al. Mortality reduction from gastric cancer by endoscopic and radiographic screening. *Cancer Sci* 2015; 106: 1744-9.
- 5) Cho B. Evaluation of the validity of current national health screening programs and plans to improve the system. (in Korean) *Seoul: Seoul University* 2013: 741-58.
- 6) 日本消化器がん検診学会対策型検診のための胃内視鏡検診マニュアル作成委員会編. 対策型検診のための胃内視鏡検診マニュアル 2015年度版. 2016.
- 7) 日本消化器がん検診学会対策型検診のための胃内視鏡検診マニュアル作成委員会編. 対策型検診のための胃内視鏡検診マニュアル. 東京: 南江堂. 2017
- 8) 猪俣芳文, 加藤勝章, 島田剛延, 他. 偽陰性率から見た内視鏡検査の精度管理の問題点および対策についての検討. *日本消化器がん検診学会誌* 2009; 47: 542-51.
- 9) 小越和栄, 成澤林太郎, 加藤俊幸, 他. 新潟市住民に対する胃がん内視鏡検診. *ENDOSCOPIC FORUM for digestive disease* 2010; 26: 5-16.
- 10) 大野健次, 高島一郎, 西村元一, 他. 多施設胃内視鏡検診における金沢市方式（3次レフリー読影）の検討—ダブルチェックの精度管理について. *日本消化器がん検診学会雑誌* 2014; 52: 715-22.
- 11) 渋谷大助, 松浦隆志, 加藤勝章, 他. 平成28年度胃がん検診偶発症アンケート調査報告 日本消化器がん検診学会委員会報告. *日本消化器がん検診学会雑誌* 2019; 57: 1231-40.
- 12) 古田隆久, 加藤元嗣, 伊藤進, 他. 消化器内視鏡関連の偶発症に関する第6回全国調査報告—2008年より2012年までの5年間. *Gastroenterol Endosc* 2016; 58: 1466-91.

## Endoscopic Screening for Reduction of Gastric Cancer Mortality

Yuki Nakagawa<sup>1</sup>, Kazuya Yamaguchi<sup>1</sup>

### -Abstract -

Population-based gastric cancer screening aims to reduce the number of deaths associated with gastric cancer. According to the “Quality Assurance Manual of Endoscopic Screening for Gastric Cancer in Japanese Communities,” endoscopy has been introduced in municipalities that are able to provide checkups. There is a key point to note when introducing endoscopy as a technique for medical examination. As part of the examination, cleaning and suction of mucus in the stomach, air fed between the folds of the stomach body portion is visible, and exhaustive photography recording ensures the implementation of “double-check” technique. Unlike medical practice, it is necessary to minimize the harm caused by endoscopy during a medical checkup. The use of sedatives, which result in a risk of respiratory suppression, is prohibited. To control quality, it is necessary to ensure cooperation among professionals involved in endoscopic screening.

(Chiba Survey Res J 2020;9(1):4-8)

**Keywords:** population-based cancer screening, gastric endoscopy, gastric cancer, quality control

---

<sup>1</sup> Chiba Foundation for Health Promotion and Disease Prevention, Department of Gastroenterology

---

# 結核感染診断における QuantiFERON®TB ゴールドプラス検査 —特徴と臨床的有用性—

鈴木公典<sup>1</sup>

## QuantiFERON®TB Gold Plus for Tuberculosis Infection Diagnosis: Characteristics and Clinical Usefulness

Kiminori Suzuki<sup>1</sup>

結核の根絶を図るには、潜在性結核感染症の早期診断と治療による活動性結核への進行阻止が重要である。結核感染の補助診断に用いられるインターフェロン $\gamma$ 遊離試験は、クオンティフェロン®TB ゴールド(QFT-3G)から QuantiFERON®TB ゴールド プラス(QFT-Plus)に切り替わった。QFT-Plus で加わった特徴は CD4<sup>+</sup>T細胞だけでなく CD8<sup>+</sup>T細胞(CD8)の細胞性免疫反応の誘導が可能になったことである。その結果、QFT-Plus は高い特異度を保ちながら、特にヒト免疫不全ウイルス感染症などの免疫低下者においても検出感度が高くなり、すでにシステマティックレビューでも QFT-3G に比した検出感度の高さは評価されている。また接触者健診においても、QFT-3G より有意に結核感染検出率が高いことや CD8 の働きから最近の結核感染の事例を推測できるという報告がある。

(調査研究ジャーナル 2020;9(1):9-19)

キーワード: インターフェロン $\gamma$ 遊離試験、QuantiFERON®TB ゴールドプラス、クオンティフェロン®TB ゴールド、CD8<sup>+</sup>T細胞、感度

### 1. はじめに

世界では全人口77億人の約4分の1がすでに結核に感染しているといわれており、2017年の新規発症は約1,000万人、日本では2018年の結核罹患率は人口10万対12.3である<sup>1)</sup>。結核の根絶を図るには、結核菌に感染しても発病していない状態である潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection: LTBI) の段階での早期診断と治療により、活動性結核への進行を防ぐことが重要である。

結核感染の補助診断として用いられるインターフェロン $\gamma$ 遊離試験 (interferon-gamma release assay: IGRA) には、クオンティフェロン®TB ゴールド (QuantiFERON®TB Gold In-Tube:QFT-3G)

と T-SPOT®.TB(T-SPOT)があり、さらに新しく QuantiFERON®TB ゴールド プラス (QuantiFERON®TB Gold Plus:QFT-Plus) が欧州で2015年、米国で2017年に販売が開始された。日本での販売開始は2018年6月1日であり、QFT-3Gは同年12月末で販売終了、第4世代のQFT-Plusに切り替わっている。

QFT-Plusは、QFT-3Gの高い特異度を維持しつつ CD4<sup>+</sup>T細胞 (以下CD4) に加えてCD8<sup>+</sup>T細胞 (以下CD8) の反応シグナルを捉えることにより、臨床的にさらに有用な検査法となることを目指して開発された。本稿では、QFT-Plusの特徴、特に結核感染診断における臨床的有用性の改善点について概説する。

<sup>1</sup>公益財団法人ちば県民保健予防財団  
連絡先: 〒261-0002 千葉県美浜区新港 32-14  
公益財団法人ちば県民保健予防財団  
鈴木公典

(E-mail: kim-suzuki@kenko-chiba.or.jp)

(Received 21 Jul 2020 / Accepted 3 Aug 2020)

### 2. QFT-Plus の測定原理

#### 2-1. 測定原理<sup>2,3)</sup> (図1)

結核は、結核菌の感染によって起こる感染症である。マクロファージは体内に入った結核菌を食食し、その抗原情報をT細胞に提示することにより、結果

としてT細胞は感作される。結核感染者の血液を結核菌特異抗原とともに培養すると、血液中の感作T細胞からインターフェロン-ガンマ (IFN- $\gamma$ ) が産生される。産生されたIFN- $\gamma$ を酵素結合免疫吸着測定 (enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA) 法を用いて測定することにより、結核菌感染の有無を診断する。結核菌特異抗原のESAT-6 (6-kDa early secreted antigenic target) およびCFP-10 (10-kDa culture filtrate protein) は、結核菌群と *M.kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum* など一部の非結核性抗酸菌には存在するが、すべてのBCG (Bacille de Calmette-Guérin) 株と *M. avium complex* など大部分の非結核性抗酸菌には存在しない。このためBCG接種の影響を受けずに、結核菌感染を診断することが可能となる。

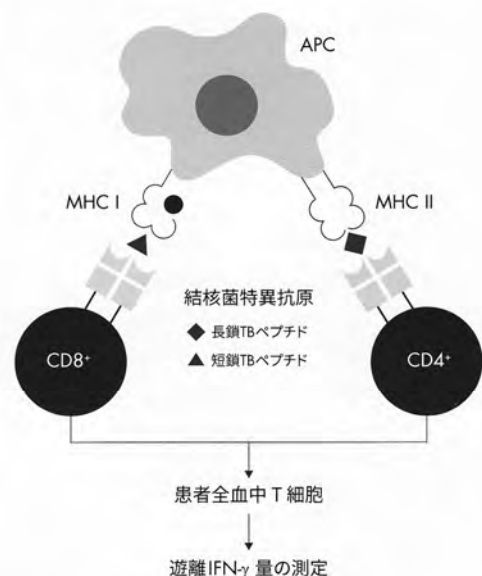


図1 QFT-Plus の測定原理 (文献3より改変)

CD4の免疫応答では、抗原提示細胞 (APC)により結核菌刺激抗原の長鎖ペプチドであるESAT-6、CFP-10はAPC表面に存在する主要組織適合遺伝子複合体 MHCクラスIIを介してCD4<sup>+</sup>T細胞に提示される。結核に感染していた場合、感作CD4<sup>+</sup>T細胞からこれらの長鎖ペプチドが刺激となってIFN- $\gamma$ 等のサイトカインが産生される。これは、QFT-3Gと同じ原理である。

CD8の免疫応答では、APCによりCD8<sup>+</sup>T細胞を刺激するCFP-10の短鎖ペプチドはMHCクラスIを介してCD8<sup>+</sup>T細胞に提示され、感作CD8<sup>+</sup>T細胞からも同様にIFN- $\gamma$ 等のサイトカインが産生される。QFT-PlusはCD4<sup>+</sup>T細胞のみならずCD8<sup>+</sup>T細胞の免疫応答シグナルも利用していることになる。

## 2-2. 2種類の抗原チューブ

QFT-Plusキットには2種類の抗原チューブ (採血管)、TB1とTB2が含まれている。TB1チューブにはCD4の細胞性免疫反応を誘導するペプチドが入っているのに対し、TB2チューブにはTB1チューブのペプチドに加えて、CD8の細胞性免疫反応を誘導する別のペプチドも入っている。

## 2-3. 結核におけるCD8の役割

CD4<sup>+</sup>とともにCD8は結核菌に対する免疫応答に重要な役割を果たしている<sup>5,6)</sup>。実際にCD8は結核菌抗原による刺激後にin vitroでIFN- $\gamma$ を産生する免疫応答を開始できることが確認されている<sup>7,8)</sup>。

結核菌に特異的に反応するCD8はLTBI患者および活動性結核患者において検出されているが、さらに活動性結核とLTBIでその免疫応答に差があり、活動性結核患者に高頻度に認められ、最近の結核菌暴露との関連性があるとの報告がある<sup>5,6,9,10)</sup>。HIV(human immunodeficiency virus; ヒト免疫不全ウイルス)と重感染した結核では、CD4数が低下した例で結核菌特異的CD8のIFN- $\gamma$ 産生が観察され<sup>11)</sup>、幼児の結核でも同様であった<sup>12)</sup>。

## 2-4. TB2 が CD8 の免疫応答を検出していることの実証<sup>13)</sup> (表1)

CFP-10の長鎖ペプチドを認識するCD4クローンとCFP-10の短鎖ペプチドを認識するCD8クローンを用意し、各クローンを定めた各濃度で調整後、その液をTB1チューブ、TB2チューブに添加し反応させQFT-PlusのELISAで測定した。その結果CD4クローンはTB1、TB2両方に対して細胞数の増加に比例した免疫応答を示した。一方、CD8クローンはTB1に対してはわずかな免疫応答であるが、TB2に対しては圧倒的に高い免疫応答を示し特異的であった。以上からTB2はCD8応答に特異的であることを実証した。

## 3. QFT-Plus の特徴および変更点<sup>2)</sup>

QFT-PlusのQFT-3Gに対する特徴および変更点は以下の4点である。1. CD4の他、CD8のシグナルも利用しており、そのため抗原チューブが2種類となり、チューブ数の合計が3本から4本に増加。2. チ

ューブが世界共通となった。3. 採血から培養まで検体保存時間が延長できるオプションが追加され、測定操作の柔軟性が向上した。4. 判定基準が世界と同じになった。

以下、項目毎に説明する。

3-1. CD8 のシグナルを捉えるためチューブが 4 本に増加 (表 2)

QFT-3Gが陰性コントロール、TB抗原、陽性コントロールの計3本のチューブであったのに対し、QFT-Plusでは陰性コントロール、TB1抗原、TB2抗原、陽性コントロールの計4本のチューブとなった。これは既述のように抗原がTB1、TB2と2種類に増え

ているからである。陰性コントロールと陽性コントロールは両キットで役割は同じである。

QFT-3G の TB 抗原チューブには ESAT-6、CFP-10、TB(tuberculosis)7.7 のペプチドが、QFT-Plus の TB1 チューブには ESAT-6、CFP-10 の長鎖ペプチドが内壁にコーティングされ、TB7.7 はなくなった。TB1 チューブの INF- $\gamma$  値は CD4 のシグナルによるものである。

TB2 チューブには TB1 チューブと同様に長鎖ペプチドの他に CFP-10 の短鎖ペプチドが内壁にコーティングされている。この短鎖ペプチドに反応して CD8 から INF- $\gamma$  が産生される。従って、TB2 からの INF- $\gamma$  は CD4 と CD8 の免疫応答の和である。

表 1 CD4 クローンおよび CD8 クローンの TB1 チューブ、TB2 チューブに対する免疫応答 (文献 13 より改変)

T-cell型	クローン	QFT-Plus チューブ	IFN- $\gamma$ 値 (IU/mL)							
			細胞数2.5K	5K	10K	20K	40K	60K	80k	100K
CD4	D160	TB1	1.3	2.19	5.56	>10	n/d	n/d	n/d	n/d
	38.1#1	TB2	1.08	2.73	5.69	>10	n/d	n/d	n/d	n/d
CD8	D481	TB1	0.04	0.04	0.06	0.07	n/d	n/d	n/d	n/d
	C10	TB2	0.1	0.15	0.88	1.26	n/d	n/d	n/d	n/d
	D432	TB1	n/d	n/d	n/d	0.12	0.24	0.22	0.33	0.51
	H12	TB2	n/d	n/d	n/d	36	73	149	254	266
	D480	TB1	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	0.53	0.98
	F6	TB2	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	179	149


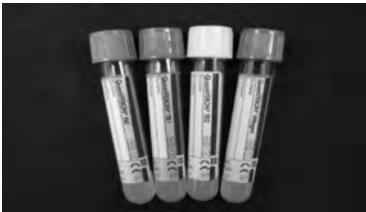
K=10<sup>3</sup> 細胞数 (K/mL)

n/d : 実施せず

IFN- $\gamma$  値が10IU/mLより大きい場合は10倍または100倍希釈で測定した。

CD4クローンはTB1、TB2両方に対して用量依存的な免疫応答を示し、CD8クローンはTB1に対してはわずかな免疫応答で、TB2に対しては圧倒的な高い免疫応答を示した。

表2 QFT-3GとQFT-Plusの違い

	QFT-3G		QFT-Plus	
抗原	ESAT-6 CFP-10(長鎖ペプチド) TB7.7	TB1 ESAT-6 CFP-10(長鎖ペプチド)	TB2 ESAT-6 CFP-10(長鎖ペプチド+短鎖ペプチド)	
免疫応答	CD4	CD4	CD4 と CD8	
チューブ (採血管)				
チューブの減圧	日本仕様の減圧 (低い)		世界共通の減圧	
保存時間 (1本採血、2~8°C)	32 時間		48 時間	

### 3-2. チューブが世界共通

QFT-3G用チューブとQFT-Plus用チューブの減圧度は異なっている。QFT-3G用チューブは、日本用の特別仕様で日本の採血法に合わせて減圧度が調整されており、駆血帯をしたまま採血する。一方、QFT-Plus用チューブは、世界共通仕様で日本の採血法に合わせて減圧度が調整されていなく、駆血帯を外して採血する。駆血帯をしたままだと多く採血されてしまうことになる。

従って、QFT-Plusにおける採血法として、QFT-3Gの採血時に用いていた採血ホルダーによる直接採血では、血液量が過剰となる場合があるので推奨されていない。翼状針あるいはシリンジを用いた直接静脈穿刺により、被検者の血液を各QFT-Plusチューブに1mLずつ採取する。シリンジを使用して採血する場合は、シリンジに採血後、直ちにそれぞれのQFT-Plusチューブに分注する。

### 3-3. QFT-Plus 採血法の追加オプション（ヘパリンリチウム採血管による1本採血法）

この方法は、ヘパリンリチウム真空採血管1本に5mL以上の血液を採取して採血管を転倒混和後3時間以内に冷蔵保存する。2~8℃で48時間保存できる。その後冷蔵保存された検体を室温に戻し、さらに十分転倒混和してQFT-Plusチューブに1mLずつ分注するため培養開始まで2時間の許容時間がある。

検査する側にとっては、採血から培養開始まで計53時間に検体保存時間が延長でき、測定操作の柔軟

性が向上している。

### 3-4. 判定基準（表3）

この表はQFT-Plusの判定基準であるが、カットオフ値は0.35 IU/mLで、QFT-3Gの「判定保留」は陰性となり世界と同じ判定基準となった。

原則として、Nil（陰性コントロール）値が8IU/mL以下ではTB1とTB2のどちらか0.35 IU/mL以上ならば陽性である。Nil値が8IU/mL以下、Mitogen（陽性コントロール）値が0.5 IU/mL以上で、TB1値およびTB2値が0.35IU/mL未満、あるいは0.35IU/mL以上かつNil値の25%未満ならば陰性となる。Nil値が8IU/mLより高値ならば判定不可となる。

### 4. 感度・特異度

日本においてQFT-PlusはQFT-3Gに対する一致率で対外診断用医薬品として承認を得ている。QFT-Plusは米国で承認を得たときのデータでは感度94.09%（398/423）、特異度97.3%（713/733）である<sup>14)</sup>。QFT-3Gの日本のデータでは感度93.7%（89/95）、特異度93.8%（150/160）であり、判定保留を陰性とするの特異度98.8%（158/160）である<sup>15)</sup>。両検査は、特異度を高く保ちつつも感度はあまり変わらない。

2016年から2018年におけるQFT-Plusの感度、特異度に関する報告では、活動性結核患者に対する感度は87.9%<sup>16)</sup>、95.8%<sup>17)</sup>、98.9%<sup>18)</sup>で、低リスクの医療関係者やリスクのない一般健常人に対する特異

表3 結果の解釈<sup>2)</sup>

Nil 値 (IU/mL)	TB1 値 (IU/mL)	TB2 値 (IU/mL)	Mitogen 値 (IU/mL) ①	結果	解釈
8.0 以下	0.35 以上かつ Nil 値の 25%以上	不問	不問	陽性	結核感染を疑う
	不問	0.35 以上かつ Nil 値の 25%以上			
8.0 を超える <sup>②</sup>	0.35 未満、あるいは 0.35 以上かつ Nil 値の 25%未満		0.5 以上	陰性	結核感染していない
	不問		0.5 未満	判定不可	結核感染の有無について判定できない

① QFT Mitogen（場合によっては QFT TB 抗原）の応答は、通常マイクロプレートリーダーの測定範囲外であっても、これは試験結果に影響はない。10IU/mL を超える値は、解析ソフトでは>10IU/mL と報告される。

② Nil 値が 8.0IU/mL を超える場合は、測定範囲外である可能性があり、判定不可とする。

度は97.2%<sup>16)</sup>、99.0%<sup>19)</sup>、97.0%<sup>19)</sup>、98.1%<sup>18)</sup>である。

実際、特異度は高いが、感度は80%台の報告もあり、QFT-3Gに比べて高いのか、また感度の点でどのような臨床的有用性があるのか定かでない。

## 5. 臨床的有用性の検討

そこで各種疾患等の条件下における報告を検討した。

### 5-1. HIV 感染者

HIVはCD4を徐々に破壊し、CD4数が少なくなると、HIV陽性者は結核菌を含め他の多くの病原体に感染しやすくなる。Telisingheら<sup>20)</sup>は、HIV感染者、HIV非感染者におけるQFT-Plusの感度を調べるために結核とHIVの有病率が高いザンビアで研究した。対象は活動性肺結核108例、平均年齢32歳、男性76例、HIV陽性68例、BMI (Body Mass Index ; 体格指数) 18.5未満55例であった。さらに同様のコホートにおけるQFT-3Gを用いた過去の研究<sup>21)</sup>と比較した。

その結果、症例数も少なくQFT-PlusとQFT-3Gの直接比較ではないが、QFT-Plusの感度は、QFT-3G

に比較してHIV感染の影響を受けず、被検者のCD4数低下の影響を受けにくいとことが示された(表4)。また、TB1が陰性あるいは判定不可でもTB2は陽性を示した例があった(表5)。QFT-Plusでは刺激抗原に対するCD4のシグナルのほか、CD8のシグナルが関与しているため、CD4数が低下してもQFT-3Gに比較して感度を維持していると考えられる。

### 5-2. 関節リウマチ患者

関節リウマチは免疫を介した炎症性疾患であり、免疫抑制薬で治療される。治療を受けているリウマチ患者は、活動性結核を発症するリスクが高い一種の免疫抑制状態にあるため、LTBIの正確な診断が推奨される。

猪狩ら<sup>22)</sup>は関節リウマチ患者においてQFT-Plusを用いたLTBI検出の検討を行った。対象は154例、年齢の中央値66.5歳、男性18%、メトトレキサート76%、ステロイド64%、生物製剤53%で治療中であった。QFT-Plusの陽性率は9.7% (15/154) であった。同様なコホートにおいて、松村ら<sup>23)</sup>のQFT-3Gを用いた検討では、対象230例、年齢の中央値64歳で、陽性率は8.3% (19/230) で、QFT-Plusの方が

表4 QFT-3G と QFT-plus の感度の比較 (文献 20, 21 より改変)

感度	QFT-3G n=112	QFT-Plus n=108
HIV 陽性	63%	85%
HIV 陰性	84%	80%
CD4 細胞数/ $\mu$ l		
<100	23%	50%
100-199	70%	91%
200-349	74%	85%
$\geq$ 350	88%	92%

HIV 感染の有無が不明あるいは CD4 細胞数が未測定などの被検者は含まれていない。

HIV 陽性の場合、QFT-3G 63%に対して QFT-Plus では 85%であり、CD4 細胞数/ $\mu$ l が<100 では、QFT-3G 23%に対し QFT-Plus では 50%である。

表5 QFT-Plus における TB1 と TB2 の判定 (文献 20 より改変)

	TB2			計
	陽性	陰性	判定不可	
TB1				
陽性	84	0	0	84
陰性	3	11	0	14
判定不可	3	0	7	10
計	90	11	7	108

TB1 が陰性の 3 例、判定不可の 3 例は、TB2 では陽性である。

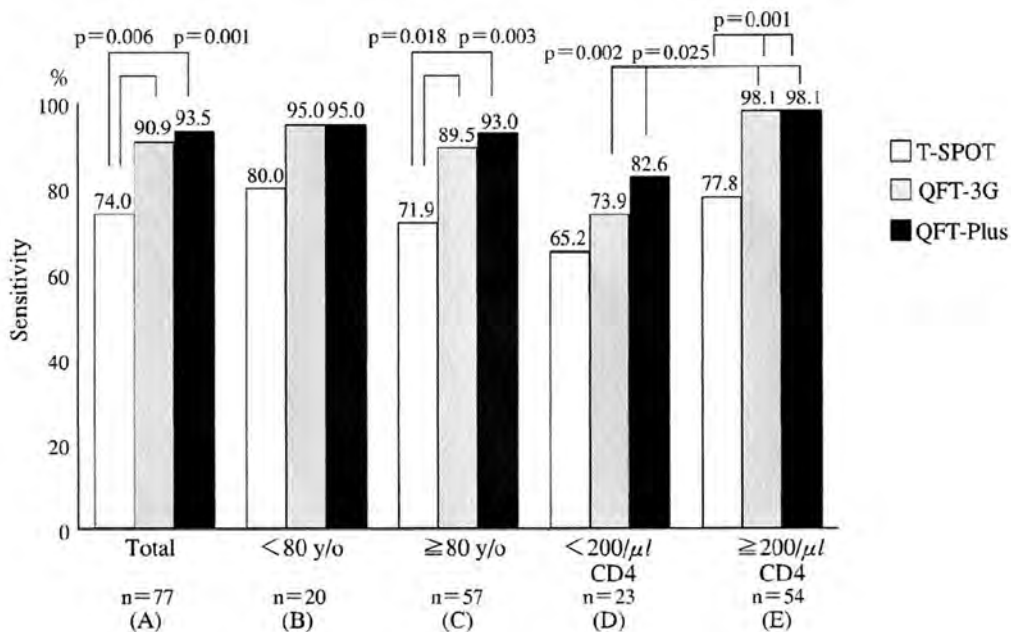


図2 活動性結核患者においてQFT-plus、QFT-3G、T-SPOTの1対1の感度の比較<sup>26)</sup>  
 A、C、E群においてQFT-Plus、QFT-3GはT-SPOTより感度は有意に高い

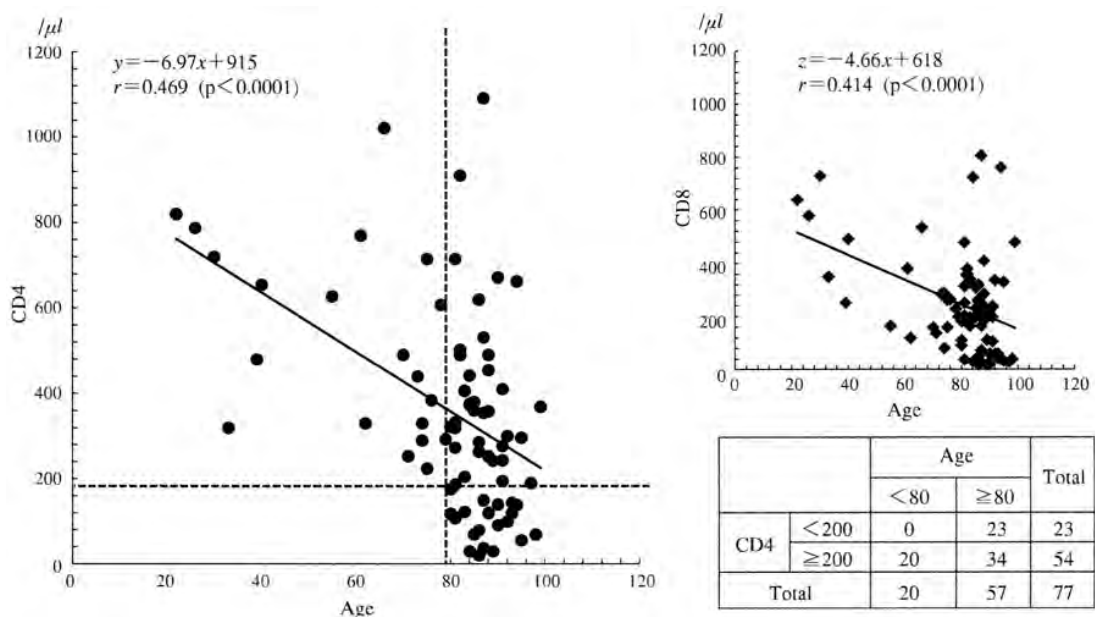


図3 活動性結核患者における年齢と末梢血CD4値、CD8値の関係<sup>26)</sup>

- a) CD4値と年齢間には有意な負の相関を認め、加齢とともにCD4値は低下した。
- b) CD8値と年齢間には有意な負の相関を認め、加齢とともにCD8値は低下したが、CD4値に比べてその低下率は緩慢であった。
- c) 80歳未満でCD4値が200未満の患者の比率は0%であるのに対し、80歳以上でCD4値が200未満の免疫機能低下症例は40.4% (23/57)と多かった。



高かった。

QFT-Plusは免疫が抑制されている患者に対する結核感染の検出に関してQFT-3Gに比べて機能が改善されているといえる。

### 5-3. 高齢者

年齢が高くなるほど結核既感染率は高くなり、IGRAの陽性率も増加していくが、一方で時間経過とともにIGRAの反応は低下する<sup>24)</sup>。

Chienら<sup>25)</sup>は長期療養施設の高齢者229例、年齢の中央値80歳、男性117例(51.1%)にQFT-3GとQFT-Plusを同時に実施し比較している。これによると陽性はQFT-3Gでは66例(28.8%)、QFT-Plusでは74例(32.3%)であった。特に75歳以上ではQFT-Plusの陽性率はQFT-3Gより有意に高く、TB2の陽性例はTB1の陽性例より多かった(表6)。QFT-3Gでは高齢になるほど陽性率が下がるが、QFT-Plusではほぼ変わらなく維持できていることになる。

さらに、QFT-3G、QFT-Plusがともに陽性の66例について2週間後に再検したところ、QFT-Plus陽性者は全例が陽性となり、QFT-3G陽性者は7例陰転化し、その差は有意であった。QFT-Plusの再検査の内訳は、TB1、TB2ともに陽性が53例、TB1のみ陽性が4例、TB2のみ陽性が9例で、TB1、TB2のふたつの抗原で再現性が向上されたものと考えられる。再測定により再現性のある陽性例をDefinite LTBIとして、QFT-3GとQFT-Plusの感度を定義した場合、QFT-3Gの感度は89.4%、QFT-Plusの感度は100%で有意に高かったとしている。

### 5-4. 活動性肺結核患者

活動性肺結核においてQFT-Plus、QFT-3G、T-SPOTの感度を直接比較検討したものである<sup>26)</sup>。対

象者が全員のA群、80歳以上のC群、末梢血のCD4値が200/ $\mu$ L以上のE群においてQFT-Plus、QFT-3GはT-SPOTより感度は有意に高い(図2)。また、加齢とともにCD4値、CD8値は低下し、特にCD4値は低下し、IGRAの感度も低下している(図2,3)。症例数が増えれば80歳以上(C群)あるいはCD4値が200/ $\mu$ L未満(D群)の高リスクの活動性肺結核においてQFT-Plusの感度がQFT-3Gより高くなる可能性があると考えられ、CD4値が低下するような高齢者ではQFT-Plusの有用性が期待される。

ここで1、2、3、4についての報告をまとめると、HIV感染者、リウマチ患者、高齢者に関する報告ではQFT-Plusの方がQFT-3Gより感度は高いといえる。つまり、HIV感染者、リウマチ患者、高齢者のように免疫機能が低下している対象者では、QFT-Plusの方がQFT-3Gより性能が優位であることが示されている。これは、CD4に加えCD8の免疫応答も検出可能となり、免疫機能低下によるQFT-3Gの感度低下を補っていると考えられる。

### 5-5. 接触者健診

#### 5-5-1. イタリア

Barcelliniら<sup>27)</sup>は、18歳以上でツベルクリン反応5mm以上の接触者にQFT-PlusとQFT-3Gを同時に実施した。対象は119例、年齢の中央値38歳、男性が63例(52.9%)、欧州生まれ以外が61例(51.3%)、BCG接種歴ありが82例(78.8%)、免疫低下(HIV感染等)ありが11例(9.2%)であった。両検査とも陽性が56例、QFT-3G陰性・QFT-Plus陽性が12例で、QFT-3G陽性56例、QFT-Plus陽性68例であった(表7)。QFT-Plusの内訳ではTB1陽性66例、TB2陽性66例であった。両者の不一致例の12例はすべてQFT-3G陰性・QFT-Plus陽性であった。

さらに種々の要因においてQFT-PlusとQFT-3Gと

表6 年齢別におけるQFT-3GとQFT-Plusの陽性率の比較(文献25より改変)

年齢(歳)	QFT-3G			QFT-Plus					
	陽性			陽性					
	No.	No.	(%)	計		TB1		TB2	
			No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	
60-64	9	5	(55.6)	3	(33.3)	3	(33.3)	3	(33.3)
65-74	34	11	(32.4)	11	(32.4)	11	(32.4)	10	(29.4)
75-84	108	31	(28.7)	37	(34.3)	26	(24.1)	36	(33.3)
≥85	78	19	(24.4)	23	(29.5)	21	(26.9)	20	(25.6)

を比較している。年齢、性別、生まれた国、初発患者の塗抹結果、初発患者との接触時間、初発患者との接触の濃厚さ（眠るときに別の家なのか同居しているのか、同居しているとすると同じ部屋なのかどうか）などにおいて単変量分析や多変量分析を行っている。その結果、初発患者との接触時間(12時間超)、初発患者との濃厚さ（同居を別居と比較）のリスク要因は、GFT-Plus陽性者と強く関連していた。またTB2値とTB1値の差はTB2によるCD8刺激をあらわしており、その差が0.6より大きい18例（26%）では欧州生まれの人および初発患者に対して有意に密接であることを示していた。つまり、QFT-PlusはQFT-3Gより接触者健診のスクリーニングに有効で、またTB2値とTB1値の差はCD8刺激の程度を意味し、結核菌暴露の増加と関連するため、最近感染した人を同定できる可能性を示している。

5-5-2. 日本

接触者健診420例においてQFT-3GとQFT-Plusの直接比較検討<sup>28)</sup>では、対象者は平均年齢42.3歳で、全例、初発患者とは濃厚接触だが、同居していた例は少なく多くは職場での接触であった。

両検査とも陽性が23例、両検査とも陰性が389例

で、QFT-3G陰性・QFT-plus陽性が8例、QFT-3G陽性・QFT-Plus陰性が1例であった。陽性率は、QFT-3Gでは5.7%、QFT-Plusでは7.4%で、有意差があった。判定不可は1例もなかった。LTBIのゴールドスタンダードはないものの、QFT-3G陰性・QFT-Plus陽性が8例あり、そのなかの5例のTB2値はTB1値より高く、さらに4例はTB2のみ陽性であった。このことからQFT-PlusはQFT-3Gより有用性が高く、TB2の役割が大きい検査法と考えられた。

5-6. 種々の条件下

Pietermanら<sup>29)</sup>が、オランダとベルギーの16の臨床検査機関で、種々の条件下におけるQFT-PlusとQFT-3Gの比較検証を行った（表8）。対象は1,031例で、結核感染における鑑別診断、接触者健診、免疫療法前のスクリーニングなどである。この検証研究の目的は、TB2が最近のLTBIを検出できるかを評価することで、TB2値とTB1値の差が0.6より大きい場合は本当にCD8刺激反応を示しているかを検証している。各条件において、例数、QFT-Plusの陽性数、TB2値とTB1値の差が0.6より大きい例数、その割合などで分析している。

その結果、QFT-PlusとQFT-3Gとの一致率は95%

表7 接触者健診における GFT-Plus と QFT-3G の検査結果（文献 27 より改変）

QFT-3G	QFT-Plus				TB1、TB2 ごとの陽性結果	
	陰性	陽性	TB1 陽性	TB2 陽性		
陰性	63	12	10①	10②		
陽性	56	56	56	56		
合計	119	68	66	66		

① 2例は TB1 のみ陽性 ② 2例は TB2 のみ陽性

表8 陽性例のうち TB2-TB1>0.6 例の割合（文献 29 より改変）

対象	TB2-TB1>0.6	陽性結果内の割合 (%)
結核感染における鑑別診断	7	(17)
接触者健診	18	(33)
免疫療法前のスクリーニング	2	(11)
医療関係者の定期検査（半年毎） <sup>1)</sup>	3	(33)
その他 <sup>2)</sup>	2	(15)
不明	4	(33)
計	36	

- 1) 結核施設、菌に汚染された物品を取り扱う
- 2) 移民のスクリーニング、ホームレスなど

接触者健診、医療関係者の定期検査の群では、他の群に比較し、TB2-TB1>0.6 の陽性者中の割合が有意に高い(P=0.029)

以上でよく相関するが、QFT-Plusを検査しても最近結核に暴露されたかどうかを指摘することはできなかった。しかし、接触者健診群および結核施設や結核菌に汚染された可能性の強い物品を取り扱う施設の群では、他の群と異なり、TB2値とTB1値の差が0.6より大きい場合、最近の結核感染と関連していると考えられた。

5、6のまとめとして、接触者健診において同一症例にQFT-3G、QFT-Plusを同時に行った場合、QFT-Plusの方が統計的にも有意に陽性率が高いという報告が出てきている。また、CD8の働きから、結核の感染のなかでも最近の結核感染をTB2とTB1の差から評価できるという報告があり、QFT-3Gより有用性が高いと考えられる。

### 5-7. 最近の感度、特異度に関する報告

Sotgiuらはシステマティックレビューを行い、診断精度研究のバイアスリスク評価ツールQADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies; QADAS) を用いてQFT-3Gと比較したQFT-Plusの結核診断精度を評価している<sup>30)</sup>。2015年から2018年までの15の報告から、QFT-Plusは活動性結核に対する感度では0.94 (TB1に対しては 0.91、TB2に対しては0.95)、一般健常人に対する特異度では0.96、LTBIに対しては感度0.91、特異度0.95としている。ただ、HIV感染または他の免疫機能低下者を対象にした報告の診断性能は評価されていない。そうとしても本論文の結論としては、実際の临床上において結核感染の検出についてQFT-Plusの感度はQFT-3Gより高く、それは主にTB2への反応に関連していると報告されている。

### 6. まとめ

QFT-Plusの最大の特徴はCD4だけではなくCD8の細胞性免疫反応を誘導することができるようになったことである。その結果、QFT-Plusは高い特異度を維持したまま、CD8の働きから临床上特にHIV感染症でCD4細胞数が減少した者、その他の免疫低下者、高齢者においてはQFT-3Gよりも感度が上昇し、システマティックレビューでも同様に評価されている。また接触者健診においてもQFT-3Gより有意に結核感染検出率が高いという報告があり、さらに

CD8の働きから最近の結核感染の事例を検出できる可能性が出てきている。

QFT-Plusの新たな臨床的意義を示す論文は今後も公表されると考えられ、結核感染診断におけるQFT-Plusの有効かつ適正な使用が明らかになると期待される。

### 7. 利益相反

開示すべき利益相反はない。

### 文献

- 1) 結核の統計2019.東京：公益財団法人結核予防会.2019.
- 2) 株式会社キアゲン.QuantiFERON®TB ゴールド プラス添付文書.2019年3月改訂 (第2版) .
- 3) 株式会社キアゲン.Sample to Insight Figure1.QFT-Plus IGRAテクノロジー.
- 4) Boom WH, Canaday DH, Fulton SA, et al. Human immunity to *M.tuberculosis*: T cell subsets and antigen processing. *Tuberculosis* 2003;83:98-106.
- 5) Rozot V, Vigano S, Mazza-Stalder J, et al. Mycobacterium tuberculosis-specific CD8+T cells are functionally and phenotypically different between latent infection and active disease. *Eur J Immunol* 2013;43:1568-77.
- 6) Rozot V, Patrizia A, Vigano S, et al. Combined use of Mycobacterium tuberculosis-specific CD4 and CD8 T-cell responses is a powerful diagnostic tool of active tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2015;60:432-7.
- 7) Turner J, Dockrell HM. Stimulaion of human peripheral blood mononuclear cells with live Mycobacterium bovis BCG activates cytolytic CD8+T cells in vitro. *Immunology* 1996;87:339-42.
- 8) Brookes RH, Pathan AA, McShane H, et al.CD8+T cell-mediated suppression of intracellular Mycobacterium tuberculosis growth in activated human macrophages. *Eur J Immunol* 2003;33:3293-302.
- 9) Day CL, Abrahams DA, Lerumo L, et al. Functional capacity of Mycobacterium tuberculosis-specific T cell responses in humans is associated with mycobacterial load. *J Immunol* 2011;187:2222-32.
- 10) Nikolova M, Markova R, Drenska R, et al. Antigen-specific CD4-and CD8-positive signatures in different phases of Mycobacterium tuberculosis infection. *Diagn Mi*

- crobiol Infect Dis 2013;75:277-81.
- 11) Chiacchio T, Petruccioli E, Vanini V, et al. Polyfunctional T-cells and effector memory phenotype are associated with active TB in HIV-infected patients. *J infect* 2014;69:533-45.
  - 12) Lancioni C, Nyendak M, Kiguli S, et al. CD8<sup>+</sup>T cells provide an immunologic signature of tuberculosis in young children. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:206-12.
  - 13) Allen NP, Swarbrick G, Gansler M, et al. Characterization of specific CD4 and CD8 T-cell responses in QuantiFERON-TB Gold Plus TB1 and TB2 tubes. *Tuberculosis* 2018;113:239-41.
  - 14) QuantiFERON-TB Gold Plus(QFT-Plus)Package Insert 1095849 Rev.02 August 2017(US版).
  - 15) 株式会社キアゲン.クオンティフェロンTBゴールド添付文書.2017年1月改訂(第11版).
  - 16) Barcellini L, Borron E, Brown J, et al. First independent evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance. *Eur Respir J* 2016;47:1587-90.
  - 17) Hoffmann H, Avsar K, Göres R, et al. Equal sensitivity of the new generation QuantiFERON-TB Gold plus in direct comparison with the previous test version QuantiFERON-TB Gold IT. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:701-3.
  - 18) Takasaki J, Manabe T, Morino E, et al. Sensitivity and specificity of QuantiFERON-TB Gold Plus compared with QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT.TB on active tuberculosis in Japan. *J Infect Chemother* 2018;24:188-92.
  - 19) Moon HW, Gaur RL, Tien ST, et al. Evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus in health care workers in a low-incidence setting. *J Clin Microbiol* 2017;55:1650-7.
  - 20) Telisinghe L, Amofa-Sekyi M, Maluzi K, et al. The sensitivity of the QuantiFERON-TB® Gold Plus assay in Zambian adults with active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2017;21:690-6.
  - 21) Raby E, Moyo M, Devendra A, et al. The effects of HIV on the sensitivity of a whole blood IFN-gamma release assay in Zambian adults with active tuberculosis. *PLOS ONE* 2008;3:c2489.
  - 22) Igari H, Ishikawa S, Nakazawa T et al. Lymphocyte subset analysis in QuantiFERON-TB Gold Plus and T-SPOT.TB for latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis. *J Infect Chemother* 2018;24:110-6.
  - 23) Matsumura R, Igari H, Nakazawa T, et al. Comparative utility of interferon- $\gamma$  release assay, QuantiFERON®TB-GIT and T-SPOT®.TB in rheumatoid arthritis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016;20:1546-53.
  - 24) 加藤誠也,太田正樹,末永麻由美,他.日本におけるインターフェロン $\gamma$ 遊離試験の年代別陽性率に関する検討. *結核* 2017;92:365-70.
  - 25) Chien JY, Chiang HT, Lu MC, et al. QuantiFERON-TB Gold Plus is a more sensitive screening tool than QuantiFERON-TB Gold in-tube for latent tuberculosis infection among older adults in long-term care facility. *J Clin Microbiol* 2018;56:e00427-18.
  - 26) 福島喜代康,久保亨,金子祐子,他.活動性肺結核における新規QuantiFERON®TB ゴールドプラスと既存IGRAsの比較検討. *結核* 2018;93:517-23.
  - 27) Barcellini L, Borroni E, Brown J, et al. First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening. *Eur Respir J* 2016;48:1411-19.
  - 28) 岡田奈生,露崎みづ枝,鈴木公典,他.接触者健診における同一対象者でのクオンティフェロンTB ゴールド検査とQFT-Plus検査の比較検討. *結核* 2018;93:335.
  - 29) Pieterman ED, Liqui Lung FG, Bax A, et al. A multicentre verification study of the QuantiFERON®-TB Gold Plus assay. *Tuberculosis* 2018;108:136-42.
  - 30) Sotgiu G, Saderi L, Petruccioli E, et al. QuantiFERON TB Gold Plus for the diagnosis review and meta-analysis. *J Infect* 2019;79:444-53.

## QuantiFERON®-TB Gold Plus for Tuberculosis Infection Diagnosis: Characteristics and Clinical Usefulness

Kiminori Suzuki<sup>1</sup>

### -Abstract -

Early diagnosis and treatment of latent tuberculosis (TB) infections are crucial to prevent progression to active TB. The QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT-3G) interferon- $\gamma$  release assay used as a diagnostic aid for TB infection has been switched to QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus). The main feature of QFT-Plus is its ability to induce a cellular immune response of not only CD4<sup>+</sup> T cells but also CD8<sup>+</sup> T cells (CD8). Thus, QFT-Plus retains high specificity and, due to the action of CD8, is more clinically sensitive than QFT-3G, especially in immunocompromised individuals such as those with human immunodeficiency virus infection. A systematic review has also concluded that QFT-Plus shows higher sensitivity than QFT-3G. Furthermore, it has been reported that the detection rate of TB infection with QFT-Plus is significantly higher than that of QFT-3G in contact examinations and that recent cases of TB infection can be detected by the action of CD8.

(Chiba Survey Res J 2020;9(1):9-19)

**Keywords:** Interferon-gamma release assay, QuantiFERON®-TB Gold Plus,  
QuantiFERON®-TB Gold In-Tube, CD8<sup>+</sup> T cell, Sensitivity

---

<sup>1</sup> Chiba Foundation for Health Promotion & Disease Prevention

---



## Ⅱ. 論文・学会発表等

1. 論文発表等 .....	22
2. 学会発表等 .....	26

1. 論文発表等

2019年度に職員が論文発表をしたものをまとめた。

「発表者」欄の斜字体は異団外の共同発表者である。

著書・学術論文等の題名 (共著等含む)	掲載雑誌等の名称及び発行 または発表の年月	発表者
Development and validation of the simultaneous measurement of estrone and 17-beta-estradiol in serum by LC-MS/MS for clinical laboratory applications	Medical Mass Spectrometry. 2019;3(1):19-29.	<i>Satoh M, Miyabayashi Y, Seimiya M, Kazami T, Ishige T, Yoshida T, Nishimura M, Matsushita K, Shozu M, Nomura F</i>
遺伝性腫瘍症候群；リンチ症候群と予防医学	調査研究ジャーナル. 2019;8(1):4-14.	稲田麻里、野村文夫、山口和也、中川由紀、林學
Evaluation of two currently available kits for latent tuberculosis infection screening, QuantiFERON-TB Gold in Tube and T-Spot.TB	調査研究ジャーナル. 2019;8(1):15-23.	Tsuyuzaki M, <i>Igari H</i> , Okada N, Tayama R, Oka K, Suzuki K, Fujisawa T
生化学自動分析装置 LABOSPECT008 α の基本的検討	調査研究ジャーナル. 2019;8(1):24-9.	中基有紀、高松友子、田中千鶴、島崎有里、井上美鈴、安片恭子、石野彰、藤澤武彦
接触者健診におけるクオンティフェロン®TBゴールド検査の判定保留について再検査による検討	調査研究ジャーナル. 2019;8(1):30-3.	岡田奈生、鈴木公典、露崎みづ枝、田山亮、石野彰、安片恭子、猪狩英俊
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	調査研究ジャーナル. 2019;8(1):34-9.	松下冴子、安片恭子、廣田美和、稲田佳美、山本仁美、石野彰、藤澤武彦
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	調査研究ジャーナル. 2019;8(1):40-3.	廣田美和、安片恭子、稲田佳美、山本仁美、石野彰、藤澤武彦、 <i>村山圭、山本重則、高柳正樹</i>
Anti-FIR Δ exon2, a splicing variant form of PUF60, autoantibody is detected in the sera of esophageal squamous cell carcinoma	Cancer Sci. 2019;110(6):2004-13.	<i>Kobayashi S, Hiwasa T, Ishige T, Rahmutulla B, Kano M, Hoshino T, Minamoto T, Shimada H, Nomura F, Matsubara H, Matsushita K</i>
Positivity rate of interferon-γ release assays for estimating the prevalence of latent tuberculosis infection in renal transplant recipients in Japan	J Infect Chemother. 2019;25(7):537-42.	<i>Igari H, Akutsu N, Ishikawa S, Aoyama H, Otsuki K, Hasegawa M, Maruyama M, Tsuyuzaki M, Suzuki K, Saigo K</i>
Identification of conjugation positions of urinary glucuronidated vitamin D3 metabolites by LC/ESI-MS/MS after conversion to MS/MS-fragmentable derivatives	Biomed Chromatogr. 2019;33:e4538.	<i>Yoshimura Y, Hibi R, Nakata A, Togashi M, Ogawa S, Ishige T, Satoh M, Nomura F, Higashi T</i>
Evaluation of analytical factors associated with targeted MEFV gene sequencing using long-range PCR/massively parallel sequencing of whole blood DNA for molecular diagnosis of Familial Mediterranean fever	Clin Chim Acta.2019;495:562-9.	<i>Ishige T, Itoga S, Kawasaki K, Utsuno E, Beppu M, Sawai S, Nishimura M, Ichikawa T, Nomura F, Matsushita K</i>



著書・学術論文等の題名 (共著等含む)	掲載雑誌等の名称及び発行 または発表の年月	発表者
Variation in interferon- $\gamma$ production between QFT-Plus and QFT-GIT assays in TB contact investigation.	Respiratory Investigation. 2019;57(6):561-5.	Tsuyuzaki M, <i>Igari H</i> , Okada N, Suzuki K
ヒトの健康を、人類進化を考慮した遺伝的要因、社会的要因から考える	千葉医学.2019;95(4):103-8.	羽田明
Attitudes of clinical geneticists and certified genetic counselors to genome editing and its clinical applications: A nation-wide questionnaire survey in Japan	J Hum Genet.2019;64:945-54.	<i>Taguchi I, Yamada T, Akaishi R, Imoto I, Kurosawa K, Nakatani K, Nomura F, Hamanoue H, Hyodo M, Murakami H, Yoshihashi H, Yotsumoto J, Kosugi S</i>
石綿肺がん	調査研究ジャーナル. 2019;8(2):88-97.	國友史雄
A simple method for sequencing the whole human mitochondrial genome directly from samples and its application to genetic testing	Sci Rep.2019;9:17411.	<i>Yao Y, Nishimura M, Murayama K, Kuranobu N, Tojo S, Beppu M, Ishige T, Itoga S, Tsuchida S, Mori M, Takayanagi M, Yokoyama M, Yamagata K, Kishita Y, Okazaki Y, Nomura F, Matsushita K, Tanaka T</i>
Multiplex PCR and multicolor probes melting for the simultaneous detection of five UGT1A1 variants	Anal Biochem. 2019;587:113448.	<i>Ishige T, Itoga S, Kawasaki K, Sawai S, Nishimura M, Nomura F, Matsushita K</i>
Medical mass spectrometrist (MMS) training and certification: A key step to expanding routine clinical mass spectrometry usage in Japan	Clinical Mass Spectrometry. 2020;15:13-5.	Nomura F, <i>Nakanishi T, Igarashi K, Yamaguchi S, Setou M, Niwa T</i>
Post-transcriptional regulation of BRG1 by FIR $\Delta$ exon2 in gastric cancer	Oncogenesis.2020;9(2):26.	<i>Ailiken G, Kitamura K, Hoshino T, Satoh M, Tanaka N, Minamoto T, Bahityar R, Kobayashi S, Kano M, Tanaka T, Kaneda A, Nomura F, Matsubara H, Matsushita K</i>
Handheld flow meter improves COPD detectability regardless of using a conventional questionnaire: A split-sample validation study	Respirology.2020;25(2):191-7.	Fujita M, <i>Nagashima K, Takahasi S, Suzuki K, Fujisawa T, Hata A</i>
An in-house centrifugation and membrane filtration technique for identifying microorganisms from positive blood culture bottles with high identification rates using matrix-assisted laser desorption ionization-Time-of-flight mass spectrometry: A preliminary report	J Infect Chemother. 2020;26(3):266-71.	<i>Tsuchida S, Murata S, Miyabe A, Satoh M, Takiwaki M, Matsushita K, Nomura F</i>
メタボローム解析の臨床検査応用	SRL 宝函. 2020;40(4):4-11.	野村文夫、佐藤守、稲田麻里

## ○論文発表等の概要

### Variation in interferon- $\gamma$ production between QFT-Plus and QFT-GIT assays in TB contact investigation

Mizue Tsuyuzaki, Hidetoshi Igari<sup>1</sup>, Nao Okada, Kiminori Suzuki  
Respiratory Investigation.2019;57(6):561-5.

【Background】 Individuals with recent contact with active tuberculosis (TB) patients were screened for latent tuberculosis infection (LTBI) considering their greater relative risk for developing active TB. QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) assay offers two TB-specific antigen tubes (TB1 and TB2). TB2 is designed to elicit both CD4 and CD8 T-cell responses. This mechanism could lead to increased sensitivity as compared to the QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) assay. Our objective was to compare the LTBI diagnostic capability of QFT-Plus with that of QFT-GIT. 【Methods】 A total of 412 TB contacts (median age 44 years) were prospectively enrolled. We conducted both QFT-Plus and QFT-GIT assays concurrently. We also analyzed production of interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) in response to TB-specific antigens. 【Results】 The positivity rates in QFT-Plus and QFT-GIT were 7.5% (95% confidence interval (CI), 5.4-10.5) and 5.8% (CI, 3.9-8.5), respectively, showing a significant difference ( $P < 0.05$ ). The median (inter-quartile range [IQR]) of IFN- $\gamma$  [QFT-Plus]/IFN- $\gamma$  [QFT-GIT] was 1.41 (1.00-2.00). QFT-Plus produced 1.4 times IFN- $\gamma$ . 【Conclusions】 QFT-Plus revealed significantly higher positivity rate compared with QFT-GIT, which might be attributed to increased IFN- $\gamma$  production. The cut-off in both QFT-Plus and QFT-GIT was 0.35 IU/mL. These effects might result in the higher positivity rate in QFT-Plus.

<sup>1</sup> Division of Infection Control, Chiba University Hospital

### ヒトの健康を、人類進化を考慮した遺伝的要因、社会的要因から考える

羽田明

千葉医学.2019;95(4):103-8.

健康の決定要因は、「生物としての個体」における遺伝子、細胞、生活習慣などのミクロレベルから、マクロレベルに向かって「個人の社会経済因子」である社会的ネットワーク、所得、職業・就労状況、さらに「環境としての社会」である地球環境、公衆衛生施策、職場環境、社会資本などの大きく分けて3層からなる構造を考えると理解しやすい。ミクロレベルの遺伝子に関して、2007年のヒトゲノム計画によってヒトゲノムの解読が終わるまで、その具体的な関与が明らかになった疾患はごく限られていたが、その後の急激なゲノム医学研究の進展により、すべての疾患において必要不可欠の知見を提供してきた。このゲノム医学研究の成果を疾患の予防、治療、さらに健康増進に応用する取り組みは重要である。私たちはこれまで川崎病の発症に関与する遺伝子を明らかにし、その役割から治療薬候補を考え、実際の臨床治療で新しい治療法を提案することができた。一方、健康における要因をレセプトデータ、所得、収入、居住地などを統合したビッグデータから明らかにするという取り組みも行ってきた。

### Medical mass spectrometrist (MMS) training and certification: a key step to expanding routine clinical mass spectrometry usage in Japan

Fumio Nomura, Toyofumi Nakanishi<sup>1</sup>, Kazuo Igarashi<sup>2</sup>, Seiji Yamaguchi<sup>3</sup>, Mitsutoshi Setou<sup>4</sup>, Toshimitsu Niwa<sup>5</sup>  
Clinical Mass Spectrometry.2020;15:13-5.

Mass spectrometry (MS) is increasingly used in clinical medicine in Japan. In contrast to the successful application of MS in clinical microbiology, the adoption of MS-based assays for routine testing in clinical chemistry is very slow. In order to promote the significant benefits that MS platforms bring to laboratory medicine and patient care, the Japanese Society for Biomedical Mass Spectrometry (JSBMS) initiated a medical mass spectrometrist (MMS) certification program in 2013. As of Dec 2018, 308 persons from various medical specialties have been certified. We believe that they will play significant roles for expanding routine clinical MS usage in Japan.

<sup>1</sup> Department of Clinical Pathology, Osaka Medical College, Osaka, Japan

<sup>2</sup> Association of Medicinal Analysis, Hyogo, Japan

<sup>3</sup> Department of Pediatrics, Shimane University Faculty of Medicine, Shimane, Japan

<sup>4</sup> International Mass Imaging Center and Department of Cellular and Molecular Anatomy, Hamamatsu University School of Medicine, Shizuoka, Japan.

<sup>5</sup> Shubun University, Aichi, Japan

### Handheld flow meter improves COPD detectability regardless of using a conventional questionnaire: A split-sample validation study (簡易スパイロメーターの使用によるCOPD検出の妥当性の評価)

藤田美鈴、長島健悟<sup>1</sup>、高橋翔<sup>2</sup>、鈴木公典、藤澤武彦、羽田明  
Respirology.2020;25:191-7.

【目的】 COPDスクリーニングのツールとして、International Primary Care Airway Group questionnaire (IPAG)などの質問票が開発されているが、その正確性は十分ではない。本研究は、COPDの検出の正確性の向上を目指し、簡易スパイロメーター (handheld flow meter (HFM)) の有用性を評価することを目的とする。【方法】 解析対象者は、2014年にいすみ市で実施された肺がん結核検診に参加した40歳以上の住民2,008人である。対象者は、ランダムに、モデル作成用サンプル (n=1,007) とモデル評価用サンプル (n=1,001) に割り付けた。モデル作成用サンプルでロジスティック回帰分析を行い、COPD検出のための2つの新しいスコアリングシステムを作成した。1つは、HFMのみによるスコア (以後、sHFM)、もう一つは、HFMとIPAGによるスコア (以下、sIPAG+HFM) である。モデル評価用サンプルで、Decision curve analysisを実施し、さらに、感度、特異度の計算を行った。【結果】 Decision curve analysisにより、sHFMとsIPAG+HFMの純利益がIPAGスコアに比べて高いことが明らかになった。さらに、感度は3つのスコア間で有意な差は認められないものの、sHFMとsIPAG+HFMの特異度はIPAGスコアに比べて有意に高かった。一方、sHFMとsIPAG+HFMの純利益は以

通っており、感度と特異度には有意な差は認められなかった。【考察】本研究により、COPDの検出の正確性の向上にHFMが有用であることが明らかとなった。一方、sHFMを使用した場合には、IPAGスコアによる追加の正確性の向上はほとんど期待できないことが明らかとなった。

<sup>1</sup>統計数理研究所医療健康データ科学研究センター

<sup>2</sup>東京慈恵医科大学臨床研究支援センター

#### メタボローム解析の臨床検査応用

野村文夫、佐藤守<sup>1</sup>、稲田麻里

SRL 宝函.2020;40(4):4-11.

質量分析法をはじめとする各種解析技術の進歩の結果、近年メタボロミクス研究が進展している。いわゆるオミックス情報の中でも、メタボロームは最も表現型に近いと考えられるので、メタボローム解析は各種病態の解明や疾患関連バイオマーカー探索に活用されている。本稿ではオミックスにおけるメタボロミクス、メタボローム解析技術について概説した後に、その臨床検査応用の現状と可能性そして商業ベースで依頼可能な項目の実際などに関して、消化器系の悪性腫瘍、特に大腸がんと膵がんを中心に述べた。メタボローム解析結果は例えばうつ病、慢性疲労症候群などにおける客観的な指標となり得ることが本邦の研究者により報告されているようにほとんどすべての臨床領域での活用が始まっている。しかし、研究室レベルの成果を実際の臨床検査として利用できるようにするためには検体採取条件、検体取扱いと測定系の標準化とハーモナイゼーションを推し進めることも不可欠である。

<sup>1</sup>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

2. 学会発表等

2019 年度に職員が筆頭として学会発表を行ったものをまとめた。

「発表者」欄の斜字体は俱団外の共同発表者である。

月日	講演・学会名	演題名・内容	発表者名
2019年 5月31日 ～6月2日	第97回日本消化器内視鏡学会総会	千葉県内 6 市共通の対策型胃内視鏡検診開始前画質テストの現況	山口和也、中川由紀、稲田麻里
6月7・8日	第94回日本結核病学会総会	QuantiFERON <sup>®</sup> TB ゴールドプラス検査導入の経験	岡田奈生、露崎みづ枝、猪狩英俊、鈴木公典、藤澤武彦
6月7・8日	第58回日本消化器がん検診学会総会	千葉県 K 町において大腸がんリスク検査を行うことでの大腸がん検診受診増加への試み (第二報)	山口和也、中川由紀、稲田麻里、渡邊綾子
		地域大腸がん検診精密検査結果と測定値からカットオフ値を検討する	山口和也、中川由紀、稲田麻里、渡邊綾子
6月7～9日	第60回日本臨床細胞学会総会春期大会	平成 28 年度肺癌検診喀痰細胞診の成績と発見された癌の解析	田口明美、金親久美、藤澤武彦、柴光年、渋谷潔、中島崇裕、吉野一郎
6月8・9日	第108回日本消化器内視鏡学会関東支部例会	千葉県内 8 市共通の対策型胃内視鏡検診開始前画質テストの現況	山口和也、中川由紀、稲田麻里
6月15日	第25回日本家族性腫瘍学会学術集会	検診・健診施設における家族性・遺伝性腫瘍に対する取り組み	稲田麻里、野村文夫、渡邊綾子、斎藤智子、佐藤菜那、橋本秀行、山口和也、河西十九三、藤澤武彦
7月13日	第27回日本乳癌学会学術総会	乳癌検診受診者を対象とした遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)の検討 ～問診票による high risk 群の抽出について～	橋本秀行、齋藤智子、野村文夫、山崎直樹、横溝十誠、宮内充
8月2日	臨床遺伝 2019 in Sapporo (第43回日本遺伝カウンセリング学会学術集会・第26回日本遺伝子診療学会合同学術集会)	健診(検診)施設における遺伝性腫瘍・家族性腫瘍拾い上げの試み	野村文夫、稲田麻里、橋本秀行、渡邊綾子、齋藤智子、佐藤菜那、藤澤武彦
9月29日	第79回日本消化器がん検診学会関東甲信越支部地方会	千葉県における胃内視鏡検診の現状とこれから	山口和也、中川由紀、稲田麻里
11月 16・17日	第58回日本臨床細胞学会秋期大会	喀痰検診が契機で発見された肺腺癌の腫瘍径による細胞像の解析	田口明美、金親久美、藤澤武彦、柴光年、渋谷潔、中島崇裕、吉野一郎
11月 16・17日	日本放射線技術学会第66回関東支部研究発表大会	低線量胸部 CT 軟部条件に対する Vision Model-based Reconstruction の有用性	佐藤昌弘、岩元興人、杉山園美
11月 21～24日	第57回日本消化器がん検診学会大会	地域大腸がん検診の不利益最小化を目指したカットオフ値の検討	山口和也、中川由紀、稲田麻里
11月21日	第27回日本消化器関連学会週間	消化器系遺伝性腫瘍症候群の拾い上げとリスク層別化健診への試み	稲田麻里、野村文夫、渡邊綾子、佐藤菜那、山口和也、中川由紀、藤澤武彦
2020年 2月 27・28日	第54回予防医学技術研究会議	某市の特定健診における成人眼検診の報告	石橋利沙、長谷部勉、柳瀬加那、大輪孝子、稲田正貴、安片恭子、角南祐子、藤澤武彦

## ○学会発表等の概要

## 千葉県内 6 市共通の対策型胃内視鏡検診開始前画質テストの現況

第 97 回日本消化器内視鏡学会総会

山口和也、中川由紀、稲田麻里

【目的】千葉県内 6 市共通の対策型胃内視鏡検診開始前画質テストの現況を報告する。【対象と方法】千葉県の 6 市において対策型胃内視鏡検診について当センターが画質テストおよび、ダブルチェックを行うこととなった。検診開始前の、参加医師毎に内視鏡画質を向上させる取り組みを紹介する。【結果】検診開始前に、各医師会で検診参加予定者全員参加の説明講習会を開催し、良い内視鏡画像記録法を説明した。医師毎に内視鏡画像を提出いただき評価し、改善の余地がある場合には改善点を指摘し、改善後に再度提出いただき評価する事を繰り返した。平成 29 年度開始 2 市で、改善の余地があり再提出を必要としたのは 2 市計 139 名中 28.1%の医師であった。改善点を指摘し再提出いただき、及第点に達する画像が記録できるようになった後に、実際の対策型胃内視鏡検診に参加いただいた。平成 30 年度 4 市が加わった。平成 30 年度から加わった市での説明会では先行 2 市の結果を示し、重要ポイントを強調した。平成 30 年度開始 4 市では再提出が必要な医師は 4 市計 207 名中 14.0%に抑えることができた。【結語】医師会での説明会、講習会でポイントを強調することで内視鏡画像の質の向上が可能である。

## QuantiFERON®TB ゴールド プラス検査導入の経験

第 94 回日本結核病学会総会

岡田奈生、露崎みづ枝、猪狩英俊<sup>1</sup>、鈴木公典、藤澤武彦

【目的】QFT-3G における専用採血管と 1 本採血の陽性率の比較と、QFT-Plus における前回報告した先行研究と導入後の成績の比較をする。【対象と方法】2017 年 4 月から 2018 年 7 月までに当財団において QFT-3G 検査を実施した 6,510 検体を対象とした。対象者は群別に分類し、専用採血管で採血された 2,267 検体 (17~27°C で 16 時間内保存) と 1 本採血で採血された 4,243 検体 (2~8°C で 32 時間内保存) の検査結果を比較した。また 2018 年 7 月に開始した QFT-Plus の 404 名と先行研究 420 名の検査結果を比較した。【結果】QFT-3G における専用採血管と 1 本採血の検査結果は、接触者群では専用採血管で採血された検体(6.4%)と 1 本採血で採血された検体(7.2%)とは同様な陽性率となった。医療従事者群でも同様な傾向であった。QFT-Plus における 404 名の検査結果は、陽性 27 名(6.7%)、TB1 陰性・TB2 陽性が 8 名、TB1 陽性・TB2 陰性が 2 名、TB1・TB2 とも陽性が 17 名で、先行研究では陽性率 7.0%、TB1 陰性・TB2 陽性 5 例であり同様な傾向であった。【考察】接触者群と医療従事者群において、専用採血管で採血された検体と 1 本採血された検体がそれぞれ同様な陽性率を示すことから、ヘパリンリチウム採血管を用いた新仕様は十分に使用可能と考えられる。QFT-Plus の検査結果は先行研究と同様な傾向であった。

<sup>1</sup>千葉大学医学部附属病院感染制御部

## 千葉県 K 町において大腸がんリスク検査を行うことでの大腸がん検診受診増加への試み (第二報)

第 58 回日本消化器がん検診学会総会

山口和也、中川由紀、稲田麻里、渡邊綾子

【背景】千葉県 K 町は、大腸がん検診受診率が 6.6%と、県の平均 12.0%を下回っていた。大腸がんのリスク検査として GTA-446 測定検査が近年報告された。がん検診を受診する習慣のない住民に対し検査し、リスクがあればお知らせすることで次回のがん検診受診を勧奨することをモデル事業として行うこととなった。【目的】大腸がんリスク (GTA-446)検査受診時に工夫を加えることでの大腸がん検診受診動向を調査する。【方法】特定健診等受診者を対象に、GTA-446 を測定。大腸がん検診の受診有無を問わず受診可能とした。平成 29 年度は胃がん検診受診の際に便潜血検査キットを配布していたのを、平成 30 年度は特定健診の際、説明を追加し、便潜血検査キットを配布するようにした。【結果】平成 30 年度、特定健診にあわせた大腸リスク検査は 975 人が受診。大腸がん検診受診者は 1,082 人であり、前年比 378 人 (54%) の増加であった。大腸リスク検査と大腸がん検診を合わせて受診していたのは 513 人であり、前年比 279 人(119%)の増加であった。【結語】特定健診に合わせ大腸がんリスク検査を行い、便潜血検査キット配布を行い、大腸がん検診受診者の増加につながった。

## 地域大腸がん検診精密検査結果と測定値からカットオフ値を検討する

第 58 回日本消化器がん検診学会総会

山口和也、中川由紀、稲田麻里、渡邊綾子

【背景】当財団では大腸がん検診便ヘモグロビン濃度のカットオフ値はメーカー推奨値 100ng/mL を用いてきた。【目的】精密検査結果と測定値からカットオフ値を検討する。【対象】2013 年度から 2017 年度に当財団の地域大腸がん検診受診者 392,599 人のうち、要精密検査判定後精密検査結果を把握することができ、かつ便ヘモグロビン濃度と照合がついた 17,540 例。【方法】採便は二日法。金コロイド法カットオフ値 100ng/mL。カットオフ値を 140、180、220 とした時の要精密検査率、がん発見数、偽陰性進行がん数、感度、特異度を計算した。【結果】カットオフ値 100ng/mL では要精密検査率 6.6%、精密検査受診率 79.0%、がん発見数 550 であった。カットオフ値 140、180、220 とすると、要精密検査率は 5.5、4.9、4.5%、がん発見数は、478、434、399、偽陰性進行がん数は、6、10、12。感度は 0.86、0.78、0.73。特異度は 0.26、0.40、0.49 であった。【考察】従来の要精密検査率 5%未満を目安とすると、カットオフ値は 180ng/mL。また、カットオフ値を 220ng/mL としても偽陰性進行がんは少数であった。【結語】カットオフ値は 180、220ng/mL としても差し支えない可能性がある。

### 平成 28 年度肺癌検診喀痰細胞診の成績と発見された癌の解析 第 60 回日本臨床細胞学会総会春期大会

田口明美、金親久美、藤澤武彦、柴光年<sup>1</sup>、渋谷潔<sup>2</sup>、中島崇裕<sup>3</sup>、吉野一郎<sup>4</sup>

【目的】肺癌検診喀痰細胞診の発見率向上を目的に、平成 28 年度の喀痰検診の成績と発見された癌を解析した。【対象と方法】平成 28 年度の 21 市町村の喀痰集検 A 群と千葉市個別喀痰検診 B 群について、受診者の高危険群比率（喫煙指数 600 以上）、要精検率、肺癌の発見率、細胞判定（D/高度異型、E/悪性）・病期・癌確定までの期間、肺以外の癌を解析した。また肺癌 IA 期の異型細胞の解析を行った。【結果】A 群/B 群の結果は、受診者数：4,124/2,941、高危険群比率：66.9%/81.7%（ $P < 0.001$ ）、要精検率：0.29%/0.58%（ $P = 0.088$ ）、肺癌発見率 10 万対比：145（6）/204（6）（ $P = 0.571$ ）、細胞判定：D1,E5/D1,E5、I 期肺癌：50.0%（小細胞癌と上皮内扁平上皮癌の 2 重癌-IA 1、腺癌 AD-IA 1、扁平上皮癌 SCC-IB 1）/50.0%（SCC-IA 2, AD-IA 1）、肺癌確定期間 1 年以内：83.3%（不明 1）/100.0%、肺以外の癌：下咽頭癌 1/食道癌 1。細胞像では胸部 CT 検査無所見 SCC の核濃染小型異型扁平上皮細胞や、小型 AD の核小体著明な小型異型腺細胞が特徴的であった。【まとめ】喀痰検診では高危険群比率の高い受診者群で要精検率・肺癌発見率の高い傾向があった。また異型細胞の特徴に留意することで、胸部 CT 検査無所見 SCC のみならず小型 AD の検出も可能であった。

<sup>1</sup> 国保直営総合病院君津中央病院 呼吸器外科

<sup>2</sup> 千葉大学医学部附属病院 成田赤十字病院肺がん治療センター

<sup>3</sup> 千葉大学大学院医学研究院 診断病理学

<sup>4</sup> 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器病態外科学

### 千葉県内 8 市共通の対策型胃内視鏡検診開始前画質テストの現況

第 108 回日本消化器内視鏡学会関東支部例会

山口和也、中川由紀、稲田麻里

【目的】千葉県内 8 市共通の対策型胃内視鏡検診開始前画質テストの現況を報告する。【対象と方法】千葉県の 8 市において対策型胃内視鏡検診について当センターが画質テストおよびダブルチェックを行うこととなった。検診参加予定全医師に内視鏡画像を提出いただき評価し、改善の余地がある場合には改善点を指摘し、改善後に再度提出いただき評価する事を繰り返した。【結果】検診開始前に各医師会で説明講習会を開催し良い内視鏡画像記録法を説明した。平成 29 年度開始 2 市の画質テストで再提出を必要としたのは 2 市計 139 名中 28.1%であった。平成 30 年度参加 4 市での説明会では先行 2 市の結果を示し重要ポイントを強調した。再提出が必要な医師は 4 市計 207 名中 14.0%であった。平成 31 年度開始 2 市においても同様に準備を進めている。【結論】説明会、講習会でポイントを強調することで内視鏡画像の質の向上が可能である。

### 検診・健診施設における家族性・遺伝性腫瘍に対する取り組み 第 25 回日本家族性腫瘍学会学術集会

稲田麻里、野村文夫<sup>1</sup>、渡邊綾子、齋藤智子、佐藤菜那、橋本秀行、山口和也、河西十九三、藤澤武彦

【背景と目的】家族性・遺伝性腫瘍においても、予防医学的な観点の重要性がより認識されるようになってきている。例えば、米国の健康政策 Healthy People 2020 では、遺伝性乳がん卵巣がん（HBOC）やリンチ症候群の発症者およびその血縁者が、遺伝学的検査結果に基づく医療介入等を通して、がん罹患リスクの低減を図れることを目標の一つとしている。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、家族性・遺伝性腫瘍の可能性のある方の拾い上げと、診断、サーベイランスの組み立てから提供までの包括的な遺伝医療体制の構築を試みており、開設から現在に至るまでの取り組みを報告する。【対象と方法】2015 年に遺伝外来を開設し、当初は乳腺外来受診中の HBOC 疑い症例を対象とし、2017 年より、消化管内視鏡検査受診者を中心に、遺伝性腫瘍に関する問診票の配布を導入し、対象疾患を広げ、リンチ症候群（LS）、遺伝性びまん性胃がん（HDGC）、家族性膵臓癌（FPC）などの各種ガイドライン上、遺伝学的検査を考慮すべき対象者に遺伝外来の案内を行った。また地域医療機関からの、遺伝学的検査対象者の受け入れも行った。遺伝学的検査の結果、病的バリエーション陽性者、及び既往歴家族歴より発がんリスクの高いと考えられる受診者に対しては、包括的なサーベイランスの提案と継続的な経過観察を行っている。【結果と考察】2019 年 1 月時点で、遺伝外来受診者数の累計は 56 例である。内訳は、HBOC 疑い 33 例、LS 疑い 16 例、HDGC 疑い 3 例、FPC 疑い 4 例。遺伝学的検査施行例は 23 例で、LS の pathogenic variant 陽性 3 例、VUS 6 例を認めた。HBOC もしくは LS 既診断紹介症例も併せて、現時点で 15 名の方が当院でのサーベイランスプログラムを利用している。検診・健診施設において、ハイリスク者の拾い上げ、および家系のリスクに応じた生涯対応型のサーベイランスに至るまで、包括的遺伝医療提供の試みを継続したい。

<sup>1</sup> 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

### 乳癌検診受診者を対象とした遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)の検討～問診票による high risk 群の抽出について～

第 27 回日本乳癌学会学術総会

橋本秀行、齋藤智子、野村文夫、山崎直樹、横溝十誠<sup>1</sup>、宮内充<sup>2</sup>

【目的】わが国で発見される乳癌の 5～10%は遺伝性と考えられ、遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)がその多くを占めている。HBOC の乳癌は、トリプルネガティブという非常に悪性度の高い乳癌が多く、早期に発見するためには、通常のマンモグラフィや超音波検査の単独検診では難しく、MRI を含めた検診方法や間隔、開始年齢を含めたリスク別の対応が必要と考えられる。今回、当施設で実施した乳癌検診対策型検診受診者を対象に NPO 法人 日本 HBOC コンソーシアムが提唱している HBOC チェック項目に該当する人数および検診結果を把握し、当施設の遺伝外来を含む県内の遺伝カウンセリング体制の充足度や次世代の乳がん検診に対する方向性を検討した。【方法】対象は 2018 年 4 月から 11 月までに当施設が実施した対策型乳癌検診受診者(自覚症状

のない市町村住民が対象)89,577名である。方法は日本HBOCコンソーシアムが提唱している『HBOCを拾い上げるために有用な問診票』に記載されている項目のうち家族歴に関連する代表的3項目(1)40歳未満で乳癌の発症(2)卵巣癌の発症(3)乳癌発症が3名以上、について受診時にチェックしてもらい、該当者の人数と割合、年齢の分布、要精査数、要精検率を家族歴のない受診者(コントロール群)と比較した。【結果】全受診者89,577名(平均58歳)中、(1)40歳未満で乳癌は1,183名(全体の1.3%)、(2)卵巣癌は1,588名(1.8%)、(3)3名以上乳癌は223名(0.2%)であった。(1)(2)(3)にひとつでもチェックのある人数(家族歴群)は2,821名(3.1%)であり(平均58歳)、コントロール群と比べて年齢的な差異を認めなかった。3項目の全てにチェックのあった人数は7名(0.008%)、(1)(2)は83名(0.09%)、(1)(3)は58名(0.06%)、(2)(3)は18名(0.02%)であった。要精検率の比較では、マンモグラフィ検診4.6%(97/2,077)、超音波検診2.3%(17/744)であり、コントロール群との統計学的有意差は認めなかった。【考察】自覚症状のない乳がん検診受診者の約3%にHBOCの可能性のある家族歴が存在し、少なくともこの数字に対応できるような遺伝カウンセリング体制の構築が急務であると考えられる。2018年4月より開始した問診票を使用しているため、学術総会では、10万人を超える受診者のデータおよび検診結果(がん発見率および乳がんの特徴(サブタイプ、臨床病期等)を合わせて報告したいと考えている。

<sup>1</sup>川上診療所

<sup>2</sup>(株)プレストサービス

### 健診(検診)施設における遺伝性腫瘍・家族性腫瘍拾い上げの試み

臨床遺伝2019 in Sapporo (第43回日本遺伝カウンセリング学会学術集会・第26回日本遺伝子診療学会 合同学術集会)

野村文夫、稲田麻里、橋本秀行、渡邊綾子、齋藤智子、佐藤菜那、藤澤武彦

【背景と目的】健診・検診においてもゲノム情報の活用が求められる時代と考えられるので、公益財団法人ちば県民保健予防財団では2016年10月に遺伝外来を開設し、先ず遺伝性腫瘍の拾い上げを開始している。原則未発症者を対象とする健診機関における遺伝性腫瘍の有効かつ適切な拾い上げのアプローチを検討することを目的とした。【対象と方法】1) 2018年4月から11月までに当施設が実施した対策型乳癌検診受診者(自覚症状のない地域住民検診受診者)89,577名(平均年齢58歳)を対象に、遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)の代表的な家族歴、すなわち①40歳未満での乳癌発症者、②年齢を問わず卵巣癌の発症者、③乳癌発症者が3名以上、について検診受診時に保健師のサポートを得ながら回答して頂いた。2) 2017年7月～2019年1月に当施設における上下部消化管内視鏡検査受検者計12,205名に担当看護師が当遺伝外来の紹介をしながら遺伝性腫瘍に関する問診表を配布した。【結果と考察】1) 乳癌検診受診者89,577名のうち、家族歴において①40歳未満発症乳癌例あり1,183名(1.3%)、②卵巣癌患者あり、1,588名(1.8%)、③乳癌発症者3名以上は223名(0.26%)であった。①②共に該当は83名(0.09%)、①③は58名(0.06%)、②③は18名(0.02%)、少なくとも1項目でも該当した方は2,821名(3.1%)に達した。2)消化管内視鏡検査受

検者へ配布した問診表結果から、各種ガイドラインにおいて遺伝学的検査も含めた遺伝性腫瘍の精査の対象となり得るケースが71例拾い上げられた。がん検診は遺伝性腫瘍拾い上げの入り口になると考えられるが、未発症検診受診者とその家族に対する十分な配慮が必要である。当財団における取組みをご紹介します。

### 千葉県における胃内視鏡検診の現状とこれから

第79回日本消化器がん検診学会関東甲信越支部地方会

山口和也、中川由紀、稲田麻里

千葉県の一部の地域において個別胃X線検診の代替として内視鏡検診が行われていた。「対策型検診のための胃内視鏡検診マニュアル2015年度版」が発行され、ダブルチェックが必須となるなど、マニュアルに準拠した内視鏡検診は、2017年より千葉市、船橋市、四街道市、大網白里市、2018年より市川市、柏市、松戸市、市原市、浦安市で開始された。ダブルチェック体制の構築が最大の課題であった。いくつかの課題を解決し現在にいたる。現在内視鏡検診を導入できていない地域は、検査医数が少なく、診療と検診業務の医療資源の割り振りが課題であり。今後広域化をはかり、市町村の境界を越えて県単位で検査医の偏在に対する対策を、現在各地区で検討中であり、内視鏡検診が今後も広がることが予想される。

### 喀痰検診が契機で発見された肺腺癌の腫瘍径による細胞像の解析

第58回日本臨床細胞学会秋期大会

田口明美、金親久美、藤澤武彦、柴光年<sup>1</sup>、渋谷潔<sup>2</sup>、中島崇裕<sup>3</sup>、吉野一郎<sup>4</sup>

【目的】肺癌検診喀痰細胞診では肺門部早期扁平上皮癌のみならず、当施設では肺腺癌も検出されている。そこで喀痰検診で発見された肺腺癌の腫瘍径の大きさ別に、喀痰細胞診の細胞像を解析した。【対象と方法】1995～2008年の喀痰細胞診C・D・E(中等度異型・高度異型・癌)判定から検出された肺腺癌40例を対象とした。腫瘍径が明らかな症例をS(～2cm)・M(2～3cm)・L(3cm～)の3群に分類し、蓄痰標本1枚に出現した異型細胞の形態学的な特徴について比較検討を行った。【結果】腫瘍径が確認できた症例数:S群12例/M群7例/L群8例、異型細胞の平均出現数:S群17/M群84/L群165、高度異型以上の平均出現数:S群7/M群58/L群136、核クロマチンの不均等分布:S群30.9%/M群66.0%/L群81.7%、核縁の肥厚:S群48.0%/M群45.9%/L群79.2%、核小体の出現頻度:S群65.7%/M群52.4%/L群68.6%、大型集塊の出現頻度:S群0%/M群35.0%/L群46.7%であった。【まとめ】腺癌の腫瘍径が小さいほど異型細胞の核所見は弱く、出現数は少ない傾向が認められた。また異型細胞の出現様式については、小型腺癌で孤立性の出現傾向が認められ、腫瘍径が大きくなるにしたがい大型集塊の出現頻度の高率化が認められた。

<sup>1</sup>国保直営総合病院君津中央病院 呼吸器外科

<sup>2</sup>千葉大学医学部附属病院 成田赤十字病院肺がん治療センター

<sup>3</sup>千葉大学大学院医学研究院 診断病理学

<sup>4</sup>千葉大学大学院医学研究院 呼吸器病態外科学

## 低線量胸部 CT 軟部条件に対する Vision Model-based Reconstruction の有用性

日本放射線技術学会第66回関東支部研究発表大会

佐藤昌弘、岩元興人、杉山園美

【目的】低線量胸部CTにおいてはHybrid-IRを用いたノイズ低減技術が広く用いられており、肺野条件については先行研究等でその有用性が示されている。一方で、軟部条件に対しては分解能の低下やテクスチャの変化などが指摘されている。Vision Model-based Reconstruction (VMBR) は、画像の視認性を担保する Vision Model を組みこんだ逐次近似処理であり、従来課題のあった軟部条件の画質向上が期待される。そこで VMBR の特性を把握し、低線量胸部CTに適用することを目的として検討を実施した。【方法】装置は SCENARIA View (日立製作所社製) を用い、軟部条件における FBP、Hybrid-IR、VMBR の各処理について MTF ( $\Delta 100\text{HU}$ ) と、NPS の測定を実施した。また Catphan CTP515 低コントラストモジュールおよび人体ファントムを用いた視覚評価を行った。【結果】MTF の測定結果について、VMBR の 10% MTF は、同程度のノイズ低減率となる Hybrid-IR と比べ 1 割以上向上し、中等度の強度までは FBP と同等もしくは上回る結果となった。NPS の測定結果について、VMBR は Hybrid-IR に比べ低周波領域でのノイズ低減率が大きく、FBP に近い形状を保つことが確認された。視覚評価においても VMBR が Hybrid-IR に対して視認性・均一性などの面で高い結果を示し、軟部条件において分解能やテクスチャを保ちながら画質が向上できる可能性が示唆された。【考察】VMBR は、Hybrid-IR と比較してテクスチャや空間分解能を維持したノイズ低減が可能で、低線量CTにおける軟部条件の画質改善に有用である

## 地域大腸がん検診の不利益最小化を目指したカットオフ値の検討

第57回日本消化器がん検診学会大会

山口和也、中川由紀、稲田麻里

【背景】大腸がん検診の不利益のなかでも、偽陰性が着目されても、偽陽性は重要視されてこなかった。他にも特異度を高く、要精密検査率を低くすることで不利益が減少する。【目的】不利益最小化を目指したカットオフ値を検討する。【対象】2013年度から2017年度に当財団の地域大腸がん検診を受診し、要精密検査判定後精密検査結果を把握することができ、かつ便へモグロビン濃度と照合がついた17,576例。【結果】カットオフ値100ng/mLでは要精密検査率6.6%、精密検査受診率79.0%、がん発見数550。うち進行がんは115。カットオフ値140、180、220、260、300、500とすると、要精密検査率は5.3、4.9、4.5、4.3、4.0、3.4%。がん発見数は、478、434、399、373、345、279。偽陰性進行がん数は、6、10、12、16、22、31であった。【考察】カットオフ値を段階的に500まで上げた場合、要精密検査率は低下し、特異度が上昇する。がん発見数は減少し、偽陰性進行がんも増加する。不利益最小化を目指す前提として、有効性は保たなくてはならない。カットオフ値を変えた際の偽陰性となる進行がん数をどこまで許容できるかは、明確な基準を設定しづらいが、進行癌の1割とすると、偽陰性進行がん数が12である、カットオフ値220がひとつの目安と考える。【結語】カットオフ値を220とした際

には、多くの進行癌を発見する利益を担保しつつ、かつ不利益を減少できる。

## 消化器系遺伝性腫瘍症候群の拾い上げとリスク層別化健診への試み

第27回日本消化器関連学会週間

稲田麻里、野村文夫<sup>1</sup>、渡邊綾子、佐藤菜那、山口和也、中川由紀、藤澤武彦

【目的】全癌症例のうち5%ほどが遺伝性腫瘍症候群と考えられており、検診・健診受診者の中にも一定数存在すると推測される。該当者を拾い上げ、適切なサーベイランスを行うなど予防医学的な対応が求められている。当施設では、遺伝外来を開設し、血縁者も含めた遺伝カウンセリングと、必要に応じて遺伝学的検査の実施、及びリスクを考慮した健診プログラムの提供を試みており、これまでの取り組みを報告する。【方法】2015年10月に遺伝外来を開設し、2017年8月より消化管内視鏡検査受診者を中心に、遺伝性腫瘍に関する問診票の配布を導入し、リンチ症候群(LS)、遺伝性びまん性胃がん(HDGC)、家族性絨毛膜癌(FPC)などを含めて拾い上げを行った。各種ガイドライン上、遺伝学的検査を考慮すべき対象者に、遺伝外来の案内を行い、同時に近隣医療機関の遺伝学的検査対象者の受け入れも行った。遺伝学的検査で病的バリエーション陽性者、および既往歴家族歴より発がんリスクが高いと推定される受診者に対しては、遺伝外来を通して、サーベイランスの立案・各種検査の提供、および継続的な受診勧奨を行っている。【成績】2019年1月末までで、3,052名に遺伝性腫瘍問診票が配布され、回収された1,212名中、遺伝学的検査対象者は71名、うち15名が遺伝外来を受診された。地域医療機関からの紹介患者も含めて、遺伝外来受診者数の累計は56名。その中で消化器系遺伝性腫瘍症候群の内訳は、LS疑い16例、HDGC疑い3例、FPC疑い4例。遺伝学的検査実施者19名中、LS確定診断例が3例、病的意義不明が6例であった。LS既診断サーベイランス目的紹介3例と併せて計12例が、当財団のサーベイランスプログラムを受けている。【結論】遺伝性腫瘍症候群に対する包括的遺伝医療の提供を通して、リスクに応じた健診体制の検討を継続していきたい。

<sup>1</sup>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

## 某市の特定健診における成人眼検診の報告

第54回全国予防医学技術研究会

石橋利沙、長谷部勉、柳瀬加那、大輪孝子、稲田正貴、安片恭子、角南祐子、藤澤武彦

【目的】特定健診が導入され眼底検査を受診する機会が少なくなった。そこで、某市と協力し、住民健診での眼疾患の現状把握を行った。【方法】2015~2017年度の3年間、特定健診受診者を対象に成人眼検診を追加実施した。また、精密検査を実施した医療機関に結果の提供を依頼し、その結果を集計した。【結果】成人眼検診の対象者4,114名の内、1,411名(34%)が要精密検査となった。精密検査の結果、緑内障関連の疾患と判定されたのは343名、白内障・白内障疑いと判定されたのは488名であった。そのうち、既に緑内障関連の既往があったものは93名、白内障



の既往があったものは 196 名であり、緑内障関連疾患では約 3 倍、白内障では約 2 倍、新たな有所見者を発見することができた。失明に繋がる緑内障関連疾患に焦点を当てると、343 名の内、第三期特定健診の詳細健診の該当者は 143 名であった。【考察】新たな有所見者を多く発見できた理由として、特定健診が導入されたことにより眼底検査を受診する機会が減り、定期的な検査を実施しない間に自覚症状のない眼疾患が放置されてしまったと考えられる。第三期特定健診の詳細健診の条件に当てはめると、緑内障関連疾患では 200 名が非対象となり眼疾患の早期発見には繋がらないことが分かった。特定健診を利用して、詳細健診の条件に左右されず、定期的に成人眼検診又は眼底検査のみでも受診できる機会があれば早期発見・早期治療に繋がると思われる。



## Ⅲ. 研究助成

1. 「調査研究事業」の概要 .....	34
2. 調査研究事業内容 .....	34
3. 「ちば県民保健予防基金」の概要 .....	40
4. ちば県民保健予防基金助成事業の内容 .....	40

### 1. 「調査研究事業」の概要

「調査研究事業」とは、千葉県民の健康保持増進や疾病予防等に貢献するため本県における健康課題等に関する調査研究に助成する事業である。事業の実施にあたって県内の研究機関等から研究課題を公募しており、選考の基準として当財団の健診等を通じて県民の健康づくりに寄与できるような研究等を対象としている。2019年度は26件の応募があり、2019年6月28日に調査研究事業選考会における厳

正なる審査により前年度からの継続申請3件と2019年度に新規で申請のあった3件、合計6件に対し調査研究事業への助成金交付が決定された。

### 2. 調査研究事業内容

交付した団体及び調査研究事業は以下のとおりである(所属は申請当時のもの)。報告書を次頁以降に掲載する。

No.	事業名	申請者所属	代表者
1	千葉出生コホート調査を基盤とした小児肥満・メタボリックシンドロームのリスク因子に関する研究	千葉大学予防医学センター	櫻井健一
2	慢性閉塞性肺疾患(COPD)のスクリーニングのための呼気ガス成分分析を含むバイオマーカー探索研究	千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科	川田奈緒子
3	胃癌検診におけるAI(artificial intelligence)を用いた2次読影支援機能の開発	千葉大学大学院医学研究院 消化器内科学	加藤直也
4	千葉県におけるロコモティブシンドローム、サルコペニアの発生、進行のリスク因子に関する前向きコホート研究	千葉大学国際教養学部 千葉大学大学院医学研究院 整形外科	山口智志
5	IoT活用による、歩行・姿勢・ロコモティブシンドローム分析と身体活動量測定による介護予防リスク低減の評価	千葉大学予防医学センター 社会予防医学研究部門	武藤 剛
6	特定地区における優勢分布結核菌株の特定	千葉県衛生研究所 細菌研究室	中村正樹

※No.6は研究期間延長のため、報告書は次号に掲載予定。

# 1. 千葉出生コホート調査を基盤とした小児肥満・メタボリックシンドロームのリスク因子に関する研究

千葉大学予防医学センター 櫻井健一

## 目的

子宮内での胎児の環境因子が小児期及び成人期の肥満・メタボリックシンドロームを含む生活習慣病と関連することが示されている。特に出生体重や妊娠中の母体体重増加などは成長後の健康状態に寄与することが疫学調査により示されている。このような現象の機構として、胎児期の環境因子が引き起こすエピジェネティックな変化が想定される。本研究では母体栄養状態などの胎児期環境因子が出生児の体格やエピジェネティックな状態に与える影響を明らかにすることを目的とする。

## 内容

対象：千葉大学予防医学センターが行なっている出生コホート研究（Chiba Study of Mother and Child Health: C-MACH）の参加者（母親）及びその児を対象とした。C-MACH は妊娠初期の女性を対象として2014年2月から2015年6月までリクルートを行い、約400組の参加を得ている。

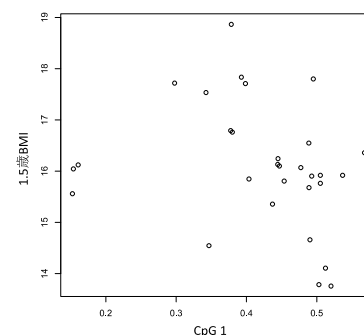
調査項目：妊娠中の生活環境に関する質問票、血液・尿、及び承諾を得られた参加者からは便を採取した。質問票から妊娠中の母体の体格に関するデータを取得した。妊娠中の母体栄養状態の指標として妊娠中体重増加量を用いた。また出産時には新生児の体格指標の取得に加え、臍帯組織及び臍帯血を採取した。臍帯 DNA メチル化解析：採取した臍帯より DNA を抽出し、Infinium MethylationEPIC BeadChip（Illumina 社）を用いてゲノムワイドに DNA メチル化を評価した。メチル化状態の評価は Illumina GenomeStudio TM ソフトを用い、 $\beta$  値（0: メチル化なし、1: 全てメチル化）により行なった。今回使用したチップ上には約85万のプロンプが存在しているため、以下の条件により対象とするプロンプを抽出した。1) プロンプの  $\beta$  値の標準偏差が 0.1 以上、2) 肥満関連遺伝子近傍に位置する、3) プロンプの 5 塩基以内に SNP

が存在しない。

上記検討で抽出されたプロンプについて、1.5 歳における BMI との関連をスピアマンの順相関係数を用いて評価する。

## 結果

昨年度までの検討により母体妊娠中の体重増加量と相関するプロンプが女兒において複数認められた。これらのプロンプにつき 1.5 歳時点での BMI との相関を検討したところ、一つのプロンプにおいて相関を認めた（図 1）。一方で、母体妊娠中体重増加量は 1.5 歳時点での BMI とは相関を認めなかった。



## 考察

臍帯における肥満関連遺伝子の DNA メチル化と妊娠中の体重増加量および 1.5 歳時点での BMI との関連を検討した。妊娠中の体重増加量は臍帯における複数の DNA メチル化と関連することが明らかとなった。また、複数のものが同一の肥満関連遺伝子上に存在した。このうちの 하나가 1.5 歳時点での BMI と相関することが示され、臍帯の DNA メチル化が小児期の体格の予測因子となる可能性がある。一方で、妊娠中の体重増加量は 1.5 歳の BMI と相関を示さなかったことより、臍帯の DNA メチル化と関連する他の因子の影響を考慮する必要がある。本研究の限界として臍帯を用いており、肥満を担う組織の検討は行っていないことがあるが、胎児期の環境因子が小児期の肥満に影響を与える機序を考える上での基礎的な知見となると考えられる。

## 2. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) のスクリーニングのための呼気ガス成分分析を含むバイオマーカー探索研究

千葉大学医学部附属病院呼吸器内科 川田奈緒子

### 目的

慢性閉塞性肺疾患（以下 COPD）は喫煙を背景とする進行性の気流閉塞をきたす疾患で、わが国でも推定患者 530 万人以上とされるが治療を受けている患者は 10%に満たない。この原因には本疾患の国民への認知度や受診率の低さとともに、診断基準である呼吸機能検査（スパイロメトリー）のプライマリケア医における実施率が低いことが指摘されているが、スパイロメトリーの実施には設備投資が必要で簡便でない。本研究では、患者の呼気から簡便に複数回得られる呼気ガス成分を分析し、呼気ガスを他の臨床項目と組み合わせることにより COPD の早期診断や病態把握、病勢評価のための指標となるか、更に経時的な変化の指標となるかを検討することを目的とした。

### 内容

**2018 年度:** COPD の患者の呼気から簡便に得られる呼気中のガス成分を分析することにより、呼気成分が COPD の早期診断や病態把握の指標となるか検証した。COPD 患者の臨床項目（症状、呼吸機能、画像等）との関連を検討した。

当院外来通院中の COPD 患者または疑いの 78 検体を対象として、呼吸機能検査、胸部 CT 検査に加え、呼気ガスを採取した。呼気ガスは、当科外来診察室にて呼気サンプルバック（約 2L）を用いて採取後、測定機関へ搬送した。サンプルバックよりサンプル量 0.2mL 程度を取り出し高感度ガス分析装置（ブレスマス®）を用いて質量数ごとの信号強度を測定した。有機ガスをはじめとするその他の約 200 種類にわたる質量数の項目における特徴を検証した。次に各臨床項目（呼吸機能や胸部画像所見等）との比較を行った。また、質量数が 200 を超える成分についても検出が予想されたため一部の検体について、より高感度の質量分析計での測定（GC-MS）を使用）も行い、ガス成分の詳細な同定を試みた。

**2019 年度:** 上記の項目が急性増悪時の病勢評価や経時的変化の指標となるかを検証した。1 年間の経過観察中に COPD 患者の各臨床項目の変化や増悪との関連、また、胸部 CT を用いて COPD 単独群と喘息要素をもつ COPD との比較検討を行った。

### 結果

対象者の平均年齢は 71 歳、全員に喫煙歴を認め、平均 1 秒量は 1.9L、平均 1 秒率は 55%、対標準 1 秒量は 67%であった。患者呼気に含まれる質量数 200

までの微量ガス成分のうち、質量数 51、59 付近の質量数をもつガス成分の信号強度と、1 秒量、1 秒率、% 1 秒量の間に関連（ $r = -0.3, P < 0.05$ ）を認めた。これらの項目は肺活量（VC）や%VC との関連は認めなかった。また、肺気腫の割合（LAV%）と 59、30 台前半の質量数をもつガスの信号強度と関連を認めた（ $r = 0.4, P < 0.001$ ）。COPD 増悪の有無の 2 群の群間比較では、32、34 付近の質量数をもつガスの信号強度で群間差を認めた（ $P < 0.05$ ）。また、GC-MS での測定では、プロパンやアルカン系の物質に COPD の有無について有意差を認めた。

呼気ガス分析で得られた結果と各臨床項目（自覚症状スコア、喘息合併の有無、呼吸機能検査、胸部 CT 所見、増悪の有無）の検討のため、胸部 CT を用いて COPD 単独患者 50 例と喘息要素をもつ COPD 患者 29 例を対象に症状、呼吸機能、画像所見、増悪頻度について 2 年間追跡した。喘息要素をもつ群は、エントリー時の重症度が高く、増悪頻度が高かった。CAT、呼吸機能検査は両群とも有意な変化は認めなかったが、気腫性病変は両群ともに増加した。末梢血管面積は COPD 群で増加、喘息要素をもつ群で低下した。気道壁厚の割合は COPD 群のみで増加し、喘息要素をもつ群では有意な変化を認めなかった。

一方、経時的な呼気ガス測定を行えた 32 症例では、上記質量数信号値変化と閉塞性換気障害の変化との間に明らかな関連を認めなかった。

### 考察

COPD の診断や重症度評価は呼吸機能検査にて行われている。今回の結果より、COPD 患者の呼気ガスにおける質量分析は疾患の重症度や気腫性変化の程度を示す指標となる可能性があると考えられた。また、胸部 CT を使用した 2 年間の観察で、COPD 患者では気腫性病変、気道病変、末梢血管病変が一律に変化しないこと、喘息要素をもつ COPD 患者群は COPD 単独群とは異なる構造変化、経時的変化をとることを示した。本結果は吸入剤をはじめとする両者の治療反応性の違いにもつながる可能性がある。以上の結果より、呼気ガスや画像項目は COPD の診断や病型評価のバイオマーカーとなる可能性があると考えられた。また、今回の結果から得られた候補物質としてアルカン系有機化合物等を考えたが、COVID-19 流行によるエアロゾル発生の懸念から測定が困難となった。収束次第、高感度の質量分析器（GC-MS）を併用し測定予定としている。

### 3. 胃癌検診におけるAI(artificial intelligence)を用いた 2次読影支援機能の開発

千葉大学大学院医学研究院消化器内科学 加藤直也、松村倫明、大浦弘嵩  
公益財団法人ちば県民保健予防財団 山口和也

#### 目的

AI (artificial intelligence : 人工知能) の進歩はここ数年著しく、医療分野への導入もさまざまな分野で進められている。

胃癌は現在日本人の罹患数2位の癌であり、2017年の癌死亡数においても3位と上位である。しかしながら罹患数は上位であるものの、早期に発見されれば治癒が得られる腫瘍であるとされ、早期発見の有用性が極めて高い癌の一つである。わが国では、長年にわたり胃部X線検査を用いた胃癌検診が普及していたが、近年内視鏡の技術・診断能の向上も影響し、胃部X線検査から内視鏡検査に検診がシフトする傾向にある。内視鏡検査は近年画質が著しく向上した他、病理診断のための生検が可能であるなど胃部X線検査より優れている点が多いものの、未だ早期胃癌の発見・診断は、胃の炎症などの影響から時として難しく見落とされる症例が少なからず存在している。そこで今回我々は、胃癌検診の2次読影にAIの技術を導入し、胃癌の見落としをなくすためのAI読影支援システムの開発を行い、その有用性を検証する。

#### 内容

2014年9月から2019年1月までに当施設および協力施設で上部消化管内視鏡検査を実施し、新規に病変を指摘され生検もしくは内視鏡治療により組織学的所見が確認された861例を対象とした。胃内の通常光の静止画像(色素散布像含む)のうち病変が確認されるもの、もしくは病変の有無に関わらず不適切画像と判定されるものを症例データとして抽出した。これらの画像に病変(癌、腺腫、粘膜下腫瘍、悪性リンパ腫、胃底腺ポリープ、過形成性ポリープ、良性びらん、潰瘍、潰瘍癒痕、黄色腫)の有無、腫瘍肉眼型(隆起型、平坦型、陥凹型)、不適切画像該当の有無およびパターン(ぶれ、粘膜への粘液付着、露出異常)についてアノテーションを実施した。得られたデータを学習させた読影支援システムを新規に開発し、検証を行った。

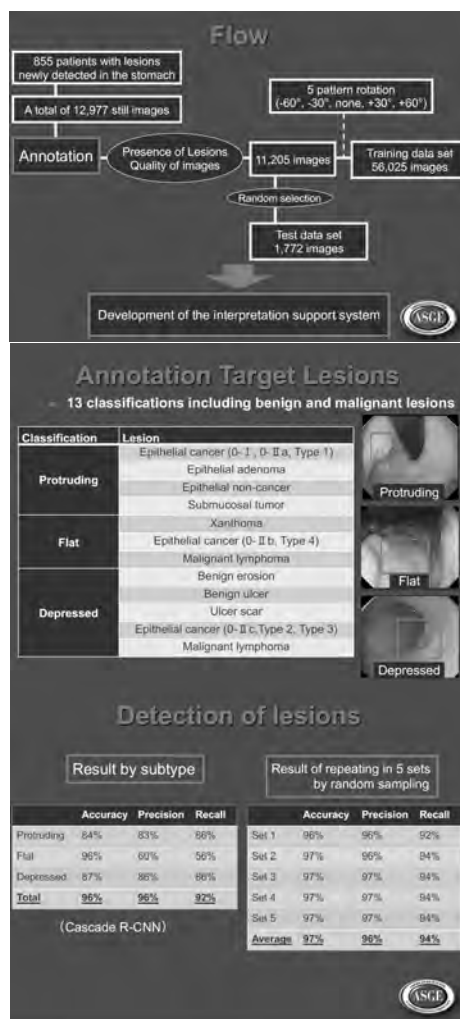
#### 結果

合計11,333枚の静止画が症例データとして抽出された。このうちランダムに抽出した9,848枚に対し、5パターンの回転(-60°、-30°、無し、+30°、+60°)をかけた5セット計49,240枚を学習データとした。症例データより学習データ画像を除いた1,485枚を検証データとして用いた。病変検出精度

を検証した結果、5セットの平均で正解率97%、適合率96%、再現率94%(Cascade R-CNN)であった。不適切画像の検出についての正解率は、ぶれ73%(Dense Net 121)、粘液付着79%(Dense Net 121)、露出異常74%(Support vector machine:SVM)であった。

#### 考察

今回構築したシステムの病変検出精度は良好であり、対策型検診における病変の見落としを減少させる可能性がある。加えて不適切画像の検出も良好であり、検診の内視鏡画像の質の向上と均てん化に繋がらう。



(Oura H, et al. DDW2020 Topic Forum)

## 4. 千葉県におけるロコモティブシンドローム、サルコペニアの発生、進行のリスク因子に関する前向きコホート研究

千葉大学国際教養学部 山口智志

### 目的

超高齢社会を迎えた我が国では、要支援、要介護となる原因の約1/4は、運動器の問題である。よって、運動器の健康の維持は健康寿命の延伸に必須である。

本研究の目的は、千葉県御宿町における10年間の前向きコホート研究により、ロコモティブシンドローム、サルコペニアの発生、進行のリスク因子を明らかにすることである。

### 内容

本研究は、2019年度より開始した千葉県御宿町における10年間の前向きコホート研究である。計画の概要は、以下の通りである。

対象：40歳以上の御宿町住民（総人口7,523名、40歳以上人口5,929名）。

年次計画：2019年度から2021年度の3年間で、ベースライン調査を行う。3年間で1,000名の検診を目標とする。その後、住民は3年に1回、ロコモ度テストを含む検診を繰り返す。

検査項目：特定検診における検査項目（年齢、性別、合併症、基本チェックリストなど）の他、ロコモ度テスト、筋肉量測定、質問票によるヘルスリテラシー、食習慣、運動習慣などの調査を行う。また共同研究施設の勝浦整形外科でX線を撮影し脊柱/下肢の病変を評価する。

研究初年度の本年度は、検診システムを確立するために参加者のリクルート体制（住民向け説明会、検診会場の送迎など）、検診体制（所要時間、人員など）を整備した。また目標参加者数の25%にあたる250名の検診を行う予定とした。

### 結果

参加者募集および研究の周知のため、御宿町で住民説明会を5回行った。また町内会制度を活用し、

参加募集チラシを3回配布した。周知は成功し、250名予約枠を上回る応募を得た。

参加者の負担を最小化するため、インターネットおよび電話での検診予約システムとタクシーによる乗り合い送迎システムを作成した。予約取得から健診参加まで、高齢者でも参加しやすい健診体制を構築した。

検診は、2019年10月から11月の6日間にかけて行った。全ての検診結果は、施行直後に整形外科医による説明を行った。参加者は250名、男性77名、女性173名、平均年齢69.9±8.7歳だった。参加者の約60%がロコモに該当した。また、男性の18%、女性の24%が筋肉量で測定したサルコペニアに該当した。

### 考察

住民コホート研究における第一の課題は、参加者の確保である。本研究では、御宿町役場と連携し、町全域での説明会と参加募集チラシの配布を行った。その結果、予定された250名の募集を達成した。今後も町民への周知活動を継続し、来年度以降の募集に繋げる予定である。

参加者の平均年齢は69.9±8.7歳であり、そのうち60%がロコモに該当した。これは、過去の報告と同等の頻度だった。今年度は研究初年度だったため、参加者は健康意識の高い層だった可能性がある。今後2年間で行うベースライン調査で1,000名の参加者を予定している。ベースライン調査終了時点で改めてロコモ、サルコペニアの頻度およびそれらに関連する因子の検討を行う予定である。

御宿町は高齢化率が47%と高く、千葉県の27%と比べ高率である。本研究の結果は、御宿町のみならず、高齢化率が徐々に高まる千葉県の健康増進計画の策定に資する重要な情報となる。



## 5. IoT活用による、歩行・姿勢・ロコモティブシンドローム分析と身体活動量測定による介護予防リスク低減の評価

千葉大学予防医学センター社会予防医学研究部門 武藤剛

### 目的

本研究の目的は、高齢者のフレイル・ロコモティブシンドローム予防に資する外出・歩行行動を推進するIoTシステムやデバイスについてその親和性(feasibility)や効果を検証することである。海外の先行研究では、65歳以上高齢者を対象にセルフモニタリングデバイスを使用して、歩数や身体活動量の増加や転倒予防をめざす歩き方の補正等が試みられている(Straiton 2018, Muchna 2018)が、わが国でのエビデンスは乏しい。またデバイスによる個人フィードバックを超えた0次予防として、外出や歩行活動を推進する(自然と外出し歩く機会を増やす)ような社会環境づくりに関するエビデンスは世界的にも得られていない。本研究は2年間でその端緒となるパイロット検証を行うことを目的とする。

### 内容

2年計画の1年目として、千葉県松戸市の狭隘路地が多い住宅地エリア(半径1km)に、実験的に4週間、7人乗り電動カート(グリーンスローモビリティ:最高時速15km/h)を1台走行させ、地域住民高齢者の外出行動の変化をGPSによる客観的位置情報測定によって測定した。走行前1週間と走行中(走行開始3週目)1週間の2期間、地域高齢者(n=56)の外出行動を定量解析した。GPS(i-gotU GT-600)を用い花里真道准教授、吉田紘明助教の技術支援を得た。Date:日時 Latitude:緯度 Longitude:経度 Altitude:高度(GPS高度) Speed:最高速度(m/h) Course:度(直前のポイントより見た北から時計回りの度) Type:-1はPOIの記録点、Distance:直前ポイントからの距離(m)のログ変数を収集し、日時、緯度、経度、最高速度を分析に用いた。ログデータを地理情報システム(GIS)で解析した。GISソフトはArcGIS Pro 2.4(Esriジャパン)、QGIS 3.4(オープンソースソフトウェア)、Python 3.6.8(オープンソースプログラミング言語)を使用した。GISでは、対象者ごとの行動範囲面積を算出した。行動範囲面積は、先行研究により行動経路面積(km<sup>2</sup>)DPA(Daily Path Area)で計算した。GPSログ抽出データを当該市内に限定し、2期間の天候を調整(降雨

のない日に限定)した。実施にあたり千葉大学大学院医学研究院倫理委員会の審査承認を得た(千大医研233号2019-2659)。



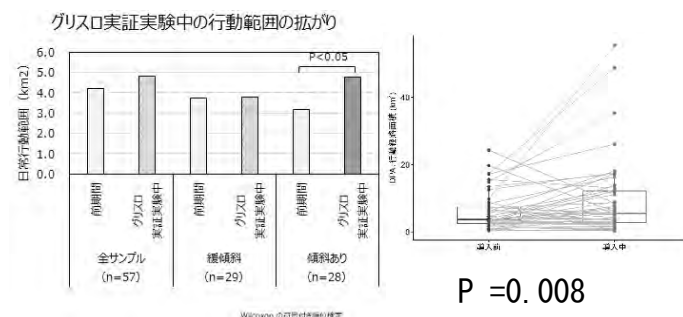
GPS デバイス



キャリングベルト

### 結果

全サンプル分析で、導入中の行動範囲(DPA)は導入前に比し約1.4倍広がった。性で層別化すると、導入中の男性の行動範囲(DPA)は約1.9倍広がった。年代による層別分析では、前期高齢者の行動範囲(DPA)が約1.9倍広がった。居住地域周辺の傾斜による層別分析では、自宅周辺50mの傾斜が8%以上と、自宅周囲に坂がある高齢者の行動範囲(DPA)は約2.0倍広がりをみせ、投入効果が大きかった。



### 考察

本実証分析で、閉じこもりがちな地域高齢者も含め、特に男性の前期高齢者で自宅周囲に坂がある者ほど本介入による外出行動と範囲の広がりに効果がある可能性が示唆された。運行ルートまでの距離が遠い対象者で行動範囲がより広がるなど、知人の呼びかけによる外出行動促進といった間接的な効果による広範な行動が地域全体に対する潜在意識下の健康推進行動としてあらわれた可能性が示唆される。2年目ではセルフモニタリングデバイスと組み合わせたフレイル・ロコモティブ予防実証を計画する。

### 3. 「ちば県民保健予防基金」の概要

「ちば県民保健予防基金」は千葉県民の公衆衛生向上、健康増進を目的とした、結核等感染症・がん・生活習慣病などの疾病対策や予防活動を支援するために毎年度、交付を行っている。

2019年度は31件の応募があり、当財団基金審査委員会における厳正なる審査により10件の事業への助成金交付が決定した。2019年4月19日に交付式を行い、その後は懇談会を開き、それぞれの事業内容を説明していただいた。



交付式



交付式後の懇談会

### 4. ちば県民保健予防基金助成事業の内容

交付した団体及び事業名は以下のとおりであり、各団体からの事業報告書を次頁以降に掲載した(所属は申請当時のもの)。

区分	事業名	申請者所属	代表者
I-1	養護教諭のフィジカルアセスメント用チェックリスト開発と効果検証	千葉大学医学部附属病院 総合診療科	鋪野紀好
I-2	小中学校への健康教育出前授業 ～Matsudo Child to Community Project (まちっこプロジェクト)～	一般社団法人松戸市医師会	東 仲宣
I-3	産業歯科保健啓発事業	一般社団法人千葉県歯科医師会	砂川 稔
I-4	食育健康料理教室	公益社団法人千葉県栄養士会	杉崎幸子
I-5	コミュニティ健康支援活動「健康屋台」	千葉大学総合安全衛生管理機構	潤間 励子
I-6	生活習慣病防止事業	特定非営利活動法人生活習慣病防止 に取り組む市民と医療者の会	篠宮正樹
II-1	クロマチンリモデリングに関わる核内 蛋白質を標的としたがん治療・予防薬 の開発研究	千葉大学大学院薬学研究院 分子細胞生物学研究室	山口直人
II-2	子どものメディア機器過剰使用の要因 および健康影響に関する研究	千葉大学予防医学センター	山本 緑
II-3	免疫チェックポイント阻害療法の応用 による肺移植後拒絶反応の予防	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器病態外科学	海賓大輔
III-1	第3回・第4回千葉免疫不全・自己炎 症診療ネットワーク	千葉県こども病院 アレルギー・膠原病科	井上祐三朗

区分：I 健康づくり・普及啓発活動、II 研究活動、III 保健予防に関する会議開催等活動

# I-1. 養護教諭のフィジカルアセスメント用チェックリスト開発と効果検証

千葉大学医学部附属病院総合診療科 鋪野紀好

## 目的

学校において適切な救急処置を行うために、養護教諭には緊急度・重症度の判断が求められている。複数配置を採用している学校もあるものの、ほとんどの養護教諭は単独で多くの学童の対応を行う現状がある。その結果、実施すべき適切なフィジカルアセスメントが欠落してしまう事例もある。この問題を解決するために、本事業では養護教諭のフィジカルアセスメント用チェックリストを開発することを目的とした。医療においても、周術期のチェックリスト導入が効果を挙げているように、保健室でもチェックリストを導入することで、患児対応の安全性を向上することに寄与すると考えられる。さらに開発したチェックリストの効果測定を実施し、保健室から健康づくりを行う事業とする。

## 内容

### ①フィジカルアセスメント用チェックリスト開発

千葉県養護教諭会調査研究委員会と協働して、養護教諭が保健室で活用できるフィジカルアセスメント用チェックリストを開発した。チェックリストは保健室で高頻度に遭遇する症候である、咽頭痛・腹痛・頭痛の3つについて開発した。チェックリストに沿ってフィジカルアセスメントを行うことで、高頻度疾患ならびに重篤な疾患についてスクリーニングできることを目的とした。チェックリストは効率的で簡便な内容とした。またチェックリストに記載するフィジカルアセスメントに関連するデモンストラーションビデオを作成し、的確な実施ができるようにした。

### ②開発したチェックリストの効果測定

千葉県養護教諭会に所属する養護教諭を対象とし、データ取得を行った。測定項目として、チェックリストによるアセスメントと医療機関での最終診断の照合、保健室での対応（教室復帰、保健室休養、早退、病院受診）、重大イベント発生率を調査した。ま

た、チェックリスト導入前・後でアンケートを実施し、フィジカルアセスメントに対する自身や実施状況について調査した。

## 成果

チェックリストの効果検証については、咽頭痛の疾患のスクリーニングについて実施した。作成したチェックリストの例を図1に示す（千葉県養護教諭会ホームページでダウンロード可能）。調査期間は2019年12月の3週間とし、計381枚のデータを収集した。期間内に重大イベント発生はなかった。重篤な疾患のスクリーニング項目へのチェックがあったのは147例（38.6%）あった。さらに、2項目以上チェックがあった場合（39例）のうち、15例が医療機関を受診し、その最終診断は溶連菌感染症が6例、インフルエンザが4例、感冒が5例であった。

アンケートでは、咽頭痛に関する重篤な疾患をスクリーニングする手技の自信と実施頻度について5段階リッカート尺度（1：ほとんど～ない、5：かなり～である）を用いて調査した。手技の自信は2.5から3.2、実施頻度は2.9から3.7へ有意な増加を認めた（それぞれ $P < 0.05$ ）。自由記載アンケートからも「チェックシートと動画教材により、必要な項目について学ぶことができた」「様々な疾患を見逃さないための安心感があつた」「自信を持ってフィジカルアセスメントを実施できた」という記載が多く挙がっており、チェックリストを導入することで学習機会が増加し、手技自体の自信が増加したと推察された。



図1 チェックリストの例

## I-2. 小中学校への健康教育出前授業 ～Matsudo Child to Community Project (まちっこプロジェクト)～

一般社団法人松戸市医師会健康啓発委員会 市場卓

### 目的

限りある医療資源を有効活用するために一般市民に対する健康教育は必要不可欠である。普段は医療者との接点がない人々に対しても効果的な健康教育法を模索した結果、子供に健康教育を行いその内容を子供から周囲の大人に伝えてもらうという方法に思い至った。そこで松戸市医師会ではH27年度からMatsudo Child to Community Project (以下本PJ)と名付けた事業を行っている。本PJでは市内小中学校で健康教育授業を行い、その内容を周囲の大人に伝えることと授業内容に関するインタビューを行うことを宿題としている。宿題により、授業を受けた子供だけでなくその家族や近隣住民全体の健康意識を高めることが本PJの目的である。

### 内容

授業実施状況は表1の通りである。現在「命の尊さ」と「認知症」をテーマとしたプログラムがある。「命の尊さ」の授業ではがんに関する基本的な知識を教え、がん治療におけるアドバンス・ケア・プランニングの重要性や在宅医療についても解説している。「認知症」の授業では基本的な知識の他に認知症者と非認知症者の共生が大切という考えを伝えている。またどちらの授業でも「障害により不便はあっても、不幸ではない状況は作り出せる。そのためには周囲の協力が必要」というメッセージを伝えている。また「命の尊さ」の授業では、授業内容を基にしたグループワーク型授業も行っている。

### 成果

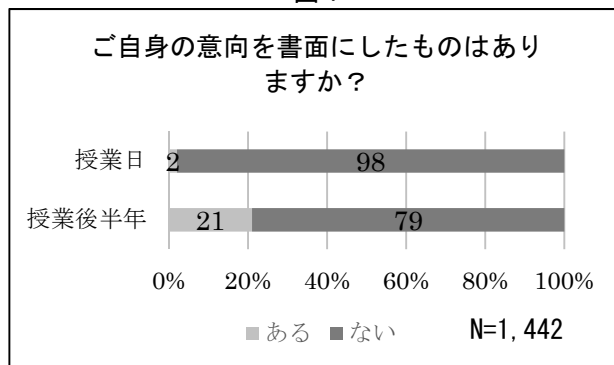
本PJの効果を検証するための保護者に対するアンケートでは授業前後でリビング・ウィルの作成率が上昇するという結果が出ている(図1)。本PJには介護事業所職員・民生委員・地域包括支援センター職員など多職種がグループワーク型授業のファシ

リテーターとして参加している。同じ事業に取り組むことにより所謂「顔の見える関係づくり」が進み、臨床医療現場におけるスムーズな連携に寄与している。一方、最近は教育界からもがん教育・認知症教育の必要性が唱えられており、学校外の専門職にも授業を担うことが求められている。本PJはその先駆けであり、他地域の参考になるものである。また本PJは子供達が周囲の大人に授業内容を伝えることが鍵となっており「子供たちの力で地域はもっとつながりあえる」という副題をつけている。子供達の働きが地域の役に立ち、そのことを子供達自身が実感できれば、子供達の更なる成長に役立つものになる。医療界と教育界の両者にとって意義ある事業と考えている。

表1

	実施校数	受講者数
H27年度	3校	1,014人
H28年度	7校	1,250人
H29年度	15校	1,878人
H30年度	14校	1,737人
R1年度	22校	3,567人

図1



### I-3. 産業歯科保健啓発事業

一般社団法人千葉県歯科医師会 地域保健委員会 稲葉洋

#### 目的

最近における職域の健康管理の問題は、広範かつ多様化しており、地域における産業歯科医の任務はますます重要なものとなってきている。

事業所などから歯科の健診依頼がきた場合、歯科医師として我々がすべきこととして、健康保険法や健康増進法に基づいた健康の維持増進を目的とした推奨の努力義務である一般的な「歯科健康診査（歯周病健診）」なのか、事業所内で塩酸や硫酸などを含めた身体に有害な化学物質を使用している業務に従事している労働者がいる為、労働安全衛生法で実施義務となっている「歯科特殊健康診断」なのか把握する必要がある。千葉県歯科医師会では平成30年度、新しい健診票と「産業歯科保健マニュアル初めの歯科特殊健康診断」を刊行、歯科特殊健康診断の対応がスムーズに進められるように会員向けの講習会を開催した。さらに、産業歯科医の資質の向上と産業歯科衛生の普及向上を図ることを目的とする。

#### 内容

- 1) 事業所向け歯科特殊歯科健診に関する啓発用ポスター・チラシを作成する。
- 2) 歯科特殊健診に関する研鑽資料としてDVDを作成し公開する。
- 3) 啓発用ポスター・チラシを関係機関に配布する。
- 4) 関係機関並びに関連組合を訪問し健診の重要性和実施方法について説明する。

#### 成果

- 1) 関係機関への啓発訪問にて、歯科特殊健診の実施に法令義務がある事を再認識して頂き、関連組合や事業所等への周知と歯科健診実施へ助力して頂ける事となった。その為、事業所において労働環境並びに労働者の健康管理への意識向上と改善に努めることが期待できる。
- 2) 労働者の就労による口腔内に発生する疾患の有

無と労働環境整備に助力することにより、職場での疾患予防と不必要な不安の解消ができる。

- 3) 上記のような理由で、労働者の身体および心身の負担の軽減に繋がるとともに、より良い労働環境にすることにより労働者の労働意欲並びに作業効率の向上が期待でき、医療費の削減にも繋がるものとする。
- 4) 各地区の歯科医師会にて、実施方法や詳細を定めて頂き依頼に対し即時対応いただける様に準備が整い、また産業歯科健診に協力して頂ける歯科医師が増加した。
- 5) 事業所からの問い合わせや実施依頼も増加しており、県下での健診実施件数は増加している。

#### 【平成31年度作成啓発用ポスター・ちらし】



#### 【啓発用ポスター・ちらし（配布先）】

配布先	枚
産業衛生協議会役員会	20
千葉労働局	1020
産業講習会（千葉県歯科医師会主催）	20
千葉産業保健総合支援センター	220
千葉県労働基準協会連合会	510
東京労働基準協会連合会、安全衛生研修センター	440
千葉県鍍金工業組合	40

## I - 4. 食育健康料理教室

公益財団法人千葉県栄養士会 杉崎幸子

### 目的

生活習慣病の発症予防・重症化予防、高齢期のフレイル予防は、健康寿命の延伸を目指す事業である。健康で生涯を過ごすためには、子どものころからの正しい健康づくりや自ら食を選択する能力を身につけることが必要である。

そこで保護者とともに参加する「食育と健康づくりの料理教室」を実施して健康増進を図る。また人生100歳時代を迎え、フレイルを予防し健康な生活を送る基礎となる望ましい食生活の実践を目指し「健康づくり料理教室」を行い、減塩や食物繊維を増やす食事の啓蒙を図る。本会は県民が健康な人生を送ることを目的として料理教室を開催した。

### 内容

本事業は、統一メニューでいずれの会場で参加しても同じ知識を得られるように企画した。実施時期は10月から12月で、県内15か所で開催し1会場当たり平均18名が参加した。本会会員5名が事前準備、講師、会場設営、運営を担当し調理実習、試食、講和を行い、延べ276名に食事の大切さを指導した。

1)「食育と健康づくり教室」は、船橋、鎌ヶ谷、千葉2か所の4会場で開催し、参加した子どもの内、料理への興味を持ったのは3年生37.2%、4年生25.6%であった。料理作りに参加でき、親子で料理を作る機会となり好評であった。無理なくたっぷりと野菜摂取のできる、県内の産物を使った料理作りは、食育の実践活動となった。

2)「健康づくり料理教室」は、浦安、市川、松戸、成田、富里、八千代、船橋、銚子、袖ヶ浦、市原、千葉の11会場で、参加者は70歳代40.9%、次いで60歳代が28.9%であった。塩分控えめのメニューは自らの健康と家族の健康に役立ち、身近に入手できる食材で作しやすいメニューであると好評であった。フレイル予防や認知症予防の講和で、日々の食事の大切さを伝えることができた。

### 成果

千葉県で生産される食材の認識を高め、地産地消への取り組みの理解が図れ、手軽に料理にできるメニューは、日々の食事作りが健康な食生活につながり、健康づくりへの意識高揚に効果があった。

講話により、生活習慣病予防や介護予防などに興味を持ち、フレイル予防のために日々の食事作りの大切さへの意識に繋がり、健康寿命の延伸に対しての今後の効果が期待できる。

子どもたちに、料理への取り組みが身近なものとなって、健康のための食の大切さを理解し、生涯を健康に過ごす力を身につけるために効果があった。

参加者のまた参加したい、参考になったとの意見から、健康増進に寄与できる事業と評価が得られた。

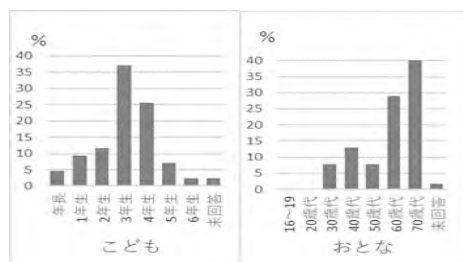


図1 学年・年代区分

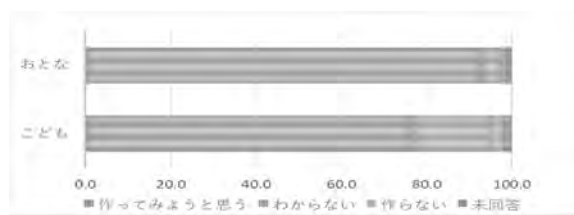


図2 料理作成意識



講話風景 鎌ヶ谷保健福祉センター

## I-5. コミュニティ健康支援活動「健康屋台」

千葉大学総合安全衛生管理機構 潤間 励子

### 目的

2015年6月より、千葉市美浜区にある千葉大学サテライトキャンパス美浜を中心に、高洲団地、高浜団地、稲毛市民ギャラリー、千葉市美術館で、健康相談会「健康屋台」を月1回のペースで開催してきた。

「健康屋台」は主に、高齢化が進む千葉県内の団地住民の健康支援を目的としている。健康測定、健康相談、歯科相談といった医療職が提供するサービスに加えて、学生によるアート活動、健康講話、体操、マッサージといったアクティビティを追加し、住民の参加促進と地域コミュニティ形成による健康増進効果も同時に狙っている。

### 内容

2019年度は、定例開催①千葉市美浜区UR都市機構高洲第一団地集会所（団ちば健康屋台）5回②千葉大学柏の葉キャンパスシーズホール（柏の葉健康屋台）3回③千葉大学サテライトキャンパス美浜（サテキャン健康屋台）3回を開催した。また、臨時開催として、①市立稲毛中学での稲毛中学健康屋台②千葉市美術館における「美術館で縁日気分」への参加③立山黒部アルペンルートでの室堂健康屋台④いすみ医療センターでの千葉大学医学研究院次世代型健康長寿ホルモンアカデミー寄附講座との共催でのいすみ医療センター健康屋台の4回を開催した。

健康測定（血圧、自律神経機能検査）、園芸福祉活動（植物を利用したアクティビティ）、保健師による健康相談、歯科医師による歯科相談、コーヒーを飲みながらの茶話会を一つのパッケージとして、開催ごとに、臨時の催し（ロコモチェック、薬剤師によるお薬相談、健康講話など）も行った。

### 成果

実施期間で、定例開催に延べ人数で約120名の地域住民の皆様に参加頂いた。また、臨時開催では、

市立稲毛中学の生徒の皆さん80名にスタッフとして参加して頂いたほか、千葉市美術館では、約80名の千葉市民の皆様、いすみ医療センターでは、50名のいすみ市・大多喜町・岬町の住民の皆様、室堂健康屋台では101名の観光客の皆様にご参加頂いた。特に、立山室堂では、何人もの千葉県から見えた観光客の方にご参加頂いたことは、感慨深かった。

このように、多くの住民、高齢者の方々と交流を深めていった一年だったが、終盤になり、台風での開催中止があり、2020年に入り、新型コロナウイルス感染症の流行により、現在（2020年4月）は、開催が困難となっている。

今後は、インターネット、SNS、ロボットなどを利用して、同様の取り組みを開発して行きたいと考えている。



健康測定の様子



園芸福祉活動

## I-6. 生活習慣病防止事業

特定非営利活動法人生活習慣病防止に取り組む市民と医療者の会理事長 篠宮正樹

### 目的

当会（愛称：小象の会）は2005年の設立以来、糖尿病・高血圧・高脂血症・肥満症など生活習慣病の発症と進行を防止するため、市民と医療者が相互に交流し関連団体と連携して、各種の調査・広報・啓発普及活動を行うとともに、病気の予防・抑制のための生活改善の指導など実践的事業を通じて健康の増進を図り、以って千葉県民はじめ広く国民の福祉の向上に寄与することを目的に活動してきた。

### 内容

1 調査・情報事業（ホームページの運営等）：ホームページを作成し、維持管理して、小象トピックス、お知らせ、小象ニュース、小象ブログを設けて、会員や一般県民の皆さんに発信している。千葉日報に連載中の「小象の『元気！で行こう』」に加え、全ての会報や小象の糖尿病通信、医療情報も掲載している。①当会の存在及び活動の様子を広く市民・県民に理解してもらい、②当会の会員・賛助会員への加入を呼び掛け、③当会の実施する行事に参加と協力を呼び掛け、④患者及び予備群の人向けに『糖尿病通信』第8号を11月に1,000部作成・配布し、⑤千葉日報の「小象の『元気！で行こう』」（2019年度は4月3日付第13回～3月26日付第52回までの連載）を役員・会員で執筆している。

2 講演会の開催事業：専門家によるタイムリーなテーマのフォーラム（6月にプラザ菜の花、2月に千葉市民会館小ホールにて開催）に、市民と医療者・教育者の皆さんに参加してもらい、生活習慣病防止の啓発に努めた。さらに、学校・団体の依頼を受けて県内小・中・高校・団体へ出向き児童・生徒に生活習慣病に関する講話を行った。6月15日第26回フォーラム講演「なぜ、運動は必要か？運動療法の実際」（千葉市医師会理事・中村真人先生）に90名、2月15日第27回フォーラム特別講演「医学の進歩と老化への挑戦」（とちぎメディカルセンター名誉院

長・村野俊一先生）、同講演「災害に備える」（松戸市立総合医療センター地域医療連携局長・田代淳先生）に65名（コロナウィルス感染症の関係で例年より参加者が減少）が参加した。

3 連携・協力事業：①ZOZO マリンスタジアムの球場バックスクリーン電光掲示板を使用して、試合前にやさしい言葉で生活習慣病防止をアピール、②試合前に球場ゲート付近のブースで、希望者に自己血糖測定補助・脚年齢・血管年齢等の測定を行い、医療者が相談に応じ助言、③千葉県糖尿病協会と共催で「市民のための糖尿病教室」（11月17日松戸市森のホール）を開いた他、関係団体の行事に協力した。

4 会報誌発行业務：当会の事業特にフォーラムの内容を収録した会報誌を年に2回発行し、会員や関係者・団体に配布した。第27号（6月1日発行）と第28号（12月1日発行）を各2,000部発行した。

### 成果

1 調査・情報事業：ホームページを充実させて、当会の理解者・応援者を増やしている。  
2 講演会等開催事業：生活習慣病への理解を深め、予防治療に心掛ける人たちを増やしている。  
3 連携・協力事業：運動・休養・栄養の大切さを知り、生活習慣病予防の重要性を啓発している。  
4 会報誌発行业務：当会の理解者・応援者を増やし、会の輪を広げている。



講演会の風景



## Ⅱ-1. クロマチンリモデリングに関わる核内蛋白質を標的とした がん治療・予防薬の開発研究

千葉大学大学院薬学研究院分子細胞生物学研究室 山口直人

### 目的

がんの発生や悪性化には様々なシグナル伝達経路が関わっており、種々のチロシンキナーゼは抗がん剤の重要な標的となっている。チロシンキナーゼによるタンパク質チロシンリン酸化はシグナル伝達上流である細胞膜とその直下で起こり、その下流のシグナルの多くはタンパク質セリン/スレオニンリン酸化によって仲介されることが知られている。しかしながら、申請者は、細胞膜から遠くシグナル伝達下流に位置する細胞核を含む細胞内小器官や細胞内構造体でもチロシンリン酸化が起こっていることを見出してきた。そこで、本事業では、クロマチンリモデリングや細胞分裂機能に関わる新規チロシンリン酸化シグナルを明らかにすることを目的とする。

### 内容

モノクローナル抗リン酸化チロシン抗体を用いて、c-Abl チロシンキナーゼの核内および Src 型チロシンキナーゼの分裂期紡錘糸上の基質候補タンパク質をそれぞれ精製し、液体クロマトグラフィー質量分析機によるホスホプロテオーム解析を行った。得られた新規基質候補タンパク質群の中から、c-Abl の基質として basic helix-loop-helix 型 転写制御因子 transcription factor 12 (TCF12)、そして Src 型チロシンキナーゼの基質として微小管結合タンパク質 protein regulator of cytokinesis1 (PRC1)と動原体局在化アストリン結合タンパク質 kinastrin/small kinetochore-associated protein (kinastrin/SKAP)を選び、チロシンリン酸化部位とチロシンリン酸化による機能解析を行い、新規シグナル伝達系を見出した。

### 成果

((TCF12))ヒト結腸癌細胞株 HCT116 に TCF12 を発現させた後、DNA を染色して共焦点レーザー顕微鏡観察を行うと、核内でクロマチン凝縮領域が明瞭に認

められた。そして、ヘテロクロマチンのエピジェネティック修飾であるヒストン H3 の 9 番目のリジン残基のトリメチル化 (H3K9me3) の変化を免疫染色法にて観察したところ、TCF12 の発現により H3K9me3 の顕著な亢進が見られた。次に、c-Abl 阻害剤 imatinib を処理すると、TCF12 による H3K9me3 誘導を抑制した。更に、TCF12 のチロシン残基をフェニルアラニンに置換した非リン酸化型変異体 YF を作製し発現させたところ、野生型に比べてクロマチン凝縮が抑制された。以上より、c-Abl による TCF12 のチロシンリン酸化は H3K9me3 を増加させ、クロマチンリモデリングの一種であるヘテロクロマチン化の促進に関わることが判明した。

((PRC1 と kinastrin))PRC1 と kinastrin のチロシンリン酸化部位をフェニルアラニンに置換した非リン酸化型変異体 YF、そしてグルタミン酸に置換したチロシンリン酸化模倣変異体 YE をそれぞれ作製した。PRC1-YF と kinastrin-YF 変異体は Src 型チロシンキナーゼによるチロシンリン酸化を抑制した。そして、PRC1-YE および kinastrin-YE は分裂期紡錘糸から乖離した。以上より、PRC1 と kinastrin はどちらもチロシンリン酸化を受けて紡錘糸形成/細胞分裂を促進させる可能性があることが分かった。

## II-2. 子どものメディア機器過剰使用の要因および健康影響に関する研究

千葉大学予防医学センター 山本緑

### 目的

青少年のスマートフォン（スマホ）保有やインターネット使用時間は増加傾向にあり、インターネット嗜癖（依存）とそれに伴う健康障害への対策が喫緊の課題となっている。低年齢の子どもにおけるメディア機器やインターネットの使用も近年急速に増加し、睡眠不足による健康への影響やインターネット依存につながる可能性が懸念されている。しかし、低年齢層の子どもにおけるインターネット使用の背景要因に関する学術的研究はほとんど行われていない。本研究では、4～8歳児におけるメディア機器使用と就寝との関係、およびメディア機器過剰使用に関わる要因として家庭環境との関わりを調べた。

### 内容

環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」追加調査として、千葉ユニットセンター調査参加児家庭 5,068 件に対して 2018 年 12 月に実施した郵送質問票調査の回答 1,909 件を分析した。

### 成果

#### 1) 子どものメディア機器使用状況

スマホを使用している子どもが 68% と最も多く、タブレット、携帯ゲーム機を使用している子どもはいずれも 38% であった。低年齢の子どもほど、早期から機器を操作している傾向が認められた。

#### 2) メディア機器使用時間と就寝時刻

就寝時刻が遅いほど、男児はいずれの機器も、女児はスマホの使用時間が長い傾向が認められた（図 1）。

#### 3) メディア機器過剰使用と関連する要因

スマホ、携帯ゲーム機を使用している子どものうち、スマホでは 4～6%、携帯ゲーム機では 2～9% が週 14 時間（日平均 2 時間）を越えて使用していた。これを過剰使用と定義し、関連する要因を多変量ロジスティック回帰分析により探索した。その結果、スマホについては、自分の機器を持っていること、早期（3 歳未満）から自分で操作し始めたこと、両親のスマホ使用時間が長いことと強い関連が認められた。携帯ゲーム機については、男児に過剰使用が多く、母

親のスマホ使用時間が長いことと関連が認められた（表 2）。

図 1 就寝時刻別にみたメディア機器使用時間

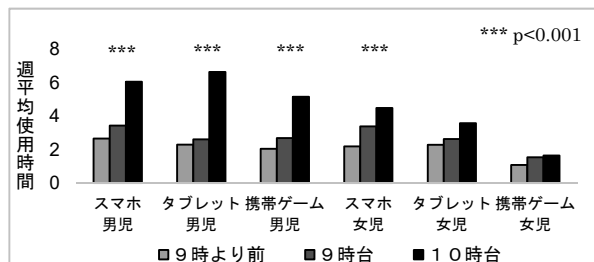


表 1 機器使用時間が多い子どもの割合

機器	使用時間 (時間/週)	割合 (%)	
		男児%	女児%
スマホ (n=1,275)	≤ 7	82.8	86.5
	7.1-14	11.3	9.7
	>14	5.9	3.8
携帯ゲーム (n=705)	≤ 7	71.5	86.5
	7.1-14	19.2	11.5
	>14	9.4	2.1

表 2 機器過剰使用 (>週 14 時間) のオッズ比

	スマホ	携帯ゲーム
男児	ns	4.4
自分の機器を所有	10.8	ns
機器を自分で操作		
し始めた年齢 ≤1 歳	18.1	ns
2 歳	4.9	ns
(5 歳と比較) 3 歳	3.5	ns
4 歳	ns	ns
母親スマホ高使用*	8.9	3.4
父親スマホ高使用*	4.5	ns

母親の年齢と学歴、児の性別と年齢で調整 ns: 関連なし

\* 使用時間で三分位に区分し、低使用群と比較

本研究により、低年齢児においてメディア機器の使用時間と就寝の遅れとに関連が見られること、およびスマホ過剰使用の要因として、子どもが自由に使える環境、早期から子どもに機器を操作させること、親の利用時間が長いこととの関連が見出された。児のメディア機器過剰利用を防ぐためには親への教育的アプローチが必要であり、その効果を上げるためにはこれらの要因への対処が重要と考えられる。

今後さらに、子どものメディア機器利用と健康・発達との関連について研究を進める計画である。

## II-3. 免疫チェックポイント阻害療法の応用による肺移植後拒絶反応の予防

千葉大学大学院医学研究院呼吸器病態外科学 海寶大輔

### 目的

肺移植は他の固形臓器移植と比較して予後不良であり、その最大の要因である慢性拒絶反応(CLAD)の病態は解明されておらず、治療法も確立していない。本事業の目的は、肺移植後の拒絶反応の予防に向けた免疫チェックポイント分子の関与および免疫寛容誘導の探索・研究である。免疫チェックポイント分子の研究にあたり、近年発展の著しい癌免疫療法の機序に着目した。肺移植においてこれまで拒絶反応に関する免疫チェックポイント分子に関連した研究はほとんど存在しない。

### 内容

拒絶反応への免疫チェックポイント分子の関与を調べるために、C57BL/10とC57BL/6を用いたマイナー抗原ミスマッチマウス皮下気管移植モデルを用いて、C57BL/6からC57BL/6へと気管を移植するisograftをコントロール群として、ドナーC57BL/10からマイナー抗原ミスマッチのレシピエントC57BL/6に移植するモデル(ミスマッチ群)を作成し、レシピエントへのマウス抗PD-L1抗体投与の有無(抗PD-L1抗体投与あり群、なし群)による拒絶反応の変化をday0, 14, 28で評価した(図1)。病理標本はHE染色、trichrome染色を行い、拒絶反応は気管の閉塞率で評価した。[閉塞率=1-(気管内腔面積/気管軟骨外周内の面積)]

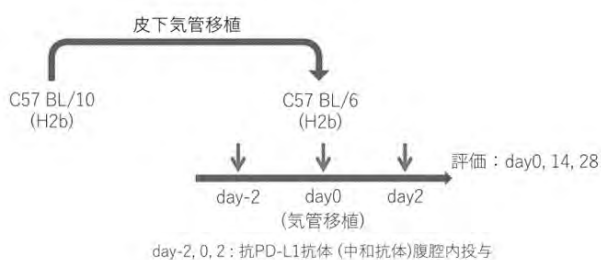


図1. マイナー抗原ミスマッチマウス皮下気管移植モデル

### 成果

コントロール群ではほぼ気管閉塞を認めなかったが、ミスマッチ群では day14, day28 とともに気管閉塞を起こしており、拒絶反応を認めた(図2)。HE染色の所見では、内腔への炎症細胞の浸潤を認めた。閉塞率は day14 に比較して、day28 ではさらに高値であった。ミスマッチ群の中でも、抗PD-L1抗体投与あり群では、さらに気管閉塞が増悪しており、抗PD-L1抗体投与なし群と比較して、day14, day28 とともに有意に閉塞率が高値であった( $P=0.035$ ,  $P=0.025$ ) (図3)。trichrome染色では線維化が進んでいる所見を認めた(図2)。拒絶反応への免疫チェックポイント分子の関与が示唆された。

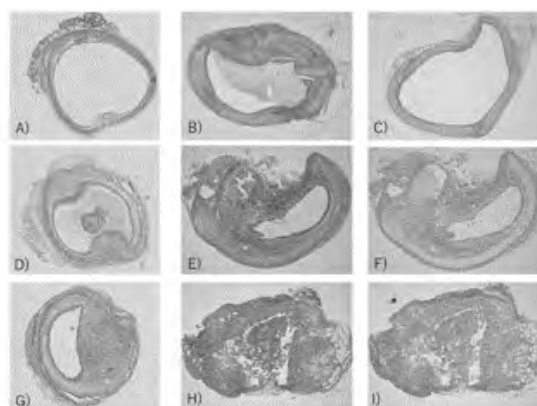


図2. 皮下移植気管の病理所見

図2. A) day0, B) コントロール群 day14, C) コントロール群 day28, D) ミスマッチ群/抗PD-L1抗体投与なし day14, E) F) ミスマッチ群/抗PD-L1抗体投与なし day28 [F) trichrome染色], G) ミスマッチ群/抗PD-L1抗体投与あり day14, H) I) ミスマッチ群/抗PD-L1抗体投与あり day28 [I) trichrome染色]

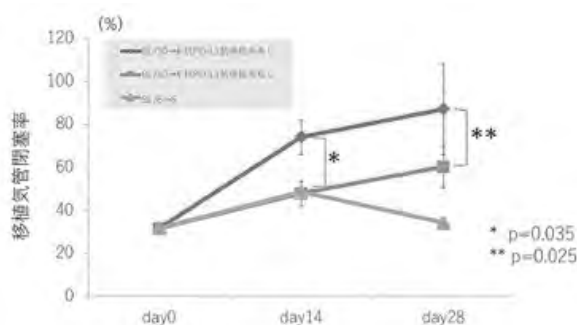


図3. 各群別の移植気管閉塞率の推移

## Ⅲ-1. 第3回・第4回千葉免疫不全・自己炎症診療ネットワーク

千葉県こども病院アレルギー・膠原病科 井上祐三朗

### 目的

原発性免疫不全症・自己炎症性疾患は、免疫に関わる何らかの分子の異常による疾患群である。従来は小児期に発症する希少難病と考えられていたが、近年では、患者数が予想よりも多く、また成人発症の症例もあることがわかってきている。

原発性免疫不全症・自己炎症性疾患の診断のためには遺伝学的検査が必要であるが、千葉県内の診療に携わる多くの医療者は、遺伝医療の知識が少なく、学習の場が必要と考えられる。

本事業の目的は、これまで連携がとられていなかった、原発性免疫不全症および自己炎症性疾患の診療に関わる小児膠原病・小児血液・小児感染・成人膠原病・成人血液・遺伝医療の専門家の中で、情報共有と診療連携を行うことを目的とした、「千葉免疫不全自己炎症診療ネットワーク」の会議を開催することである。

### 内容

本事業の計画では、会議を2回開催することを予定していた。しかしながら、新型コロナウイルス流行拡大のため、2回目の会議（第4回千葉免疫不全自己炎症診療ネットワーク、2020年2月20日開催予定）の講演の準備は行ったが、会議当日に中止を決定した。

1回目の会議（第3回千葉免疫不全自己炎症診療ネットワーク、2019年7月24日開催、ハロー貸会議室千葉駅前、参加者：26人）は、原発性免疫不全症の一つである「重症複合免疫不全症」を含めた新たな新生児スクリーニングをテーマとして、以下の講演をおこなった。

#### 1. 4月から始まった！新たなライソゾーム病スクリーニングの現状

千葉県こども病院新生児未熟児科 主任医長  
鶴岡智子

#### 2. 4月から始まった！重症複合免疫不全症スクリ

### ーニングの現状

千葉県こども病院アレルギー・膠原病科  
主任医長 井上祐三朗

#### 3. 新生児マススクリーニング 過去・現在・未来 帝京平成大学健康医療スポーツ学部理学療法学科 教授 高柳正樹



高柳正樹先生講演

### 成果

#### 1) 異なる専門分野の医療者間の交流の意義

本事業では、これまで交流が少なかった a)小児科と成人科、b)異なる専門性（膠原病、感染、血液、遺伝）の連携を図ることができた。

#### 2) 重症複合免疫不全症新生児スクリーニング・診療体制の構築

2019年4月から、千葉県において、重症複合型免疫不全症の新生児スクリーニングを開始している。本ネットワークの講演会において、新たな新生児スクリーニング事業について議論を行い、スクリーニング後の診療連携について、検討を行うことができた。

# 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	52
------------------------------------	----

## 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（〇〇製薬）  
例2) 健康花子（〇〇製薬、株式会社□□）、保健太郎（株式会社××）
- (6) 文献の記載方法
- ①文献は本文中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」 < <a href="http://hp.vector.co.jp/authors/VA000964/html/zokuji.htm">http://hp.vector.co.jp/authors/VA000964/html/zokuji.htm</a> > (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 < <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000020qbb-att/2r98520000021c0o.pdf">http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000020qbb-att/2r98520000021c0o.pdf</a> > (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

鈴木公典（副理事長、総合健診センター長）

杉山園美（画像診断部長）

角南祐子（常務理事、総合健診センター副センター長）

橋本秀行（診療部長）

羽田明（調査研究センター長）

山口和也（診療部消化器担当部長）

河西十九三（総合健診センター顧問）

伊藤由美（看護部長）

小海誠（調査研究部長）

安片恭子（検査部長）

藤田美鈴（調査研究部主席研究員）

2020年9月1日現在

## 調査研究ジャーナル 2020 第9巻 第1号

2020年10月27日発行

発行人 藤澤武彦

編集 調査研究ジャーナル編集委員会

（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 千葉県美浜区新港32番地14

TEL 043-246-8606

FAX 043-246-8640

ホームページ <https://www.kenko-chiba.or.jp>

印刷 株式会社千代田

〒266-0026 千葉県緑区古市場町474番253





