

令和5年度衛生研究所研究課題内部評価検討会議結果報告書

- 1 開催年月日 令和5年7月27日（木）
- 2 開催場所 衛生研究所 多目的ホール
- 3 評価方法 下記の基準により評価した。
 - (1) 事前評価
 - 5 独創性・貢献度等が高く、是非採択した方が良い
 - 4 採択することが妥当である
 - 3 採択することが概ね妥当である
 - 2 検討若しくは見直しをする必要がある
 - 1 採択すべきではない
 - (2) 中間評価
 - 5 独創性・貢献度等が高く、是非継続した方が良い
 - 4 継続することが妥当である
 - 3 継続することが概ね妥当である
 - 2 検討若しくは見直しをする必要がある
 - 1 中止すべきである
 - (3) 中間評価（期間延長）
 - 5 独創性・貢献度等が高く、是非期間延長した方が良い
 - 4 期間延長することが妥当である
 - 3 期間延長することが概ね妥当である
 - 2 検討若しくは見直しをする必要がある
 - 1 中止すべきである
 - (4) 事後評価及び追跡評価
 - 5 計画以上の成果が得られ、今後の発展性が認められた
 - 4 計画以上の成果が得られた
 - 3 計画どおりの成果が得られた
 - 2 計画に近い成果が得られた
 - 1 僅かな成果しか得られなかった

4 評価結果

(1) 事前評価、中間評価、中間評価（期間延長）

区分	課題番号	研究課題名	総合評価
事前	05-01	千葉県内で分離されたV a n B型バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)の分子疫学的解析方法の検討	4.2
	05-02	ジビエ(イノシシ及びシカ)におけるE型肝炎ウイルス、SFTSウイルス及びオズウイルスの浸潤状況の調査	3.4
	05-03	ヒトアデノウイルスF i b e r 遺伝子型同定のためのPCR法の検討	3.6
	05-04	温泉水を使用する入浴施設におけるレジオネラ属菌に有効な消毒剤の検討	3.7
	05-05	千葉県H I V・性感染症(S T I)検査事業における検査結果を加味したS T I発生動向の評価について	3.8
	05-06	市町村における歯科保健事業の効果的な取り組みに関する研究(成人歯科健康診査の未実施市町村の減少、受診率の向上)	3.7
中間	02-01	COVID-19の流行を踏まえて千葉県保健医療計画に精緻な情報を加えるための疫学研究	3.6
	03-04	有機フッ素化合物の簡易検査法の確立と実態調査	3.6
期間延長	21-02	病原細菌の細菌学的・系統学的解析	3.8
	03-03	LC-MS/MSを用いた麻痺性貝毒及びふぐ毒の一斉分析法の確立	3.7

事前評価課題6課題のうち、05-01、05-05、05-06の3課題が令和5年度の重点研究課題として選定された。

(2) 事後評価

課題番号	研究課題名	研究期間	総合評価
30 - 04 H30 重点	LC/MS/MSによる健康危機発生時の農薬一斉分析法の確立	令和元年度～ 令和4年度	3.0
<p><研究の概要></p> <p>加工食品に化学物質が意図的に混入され、それを喫食した消費者に健康被害が発生する事案については、頻度は高くないものの今後も発生する可能性が考えられる。中でも農薬は比較的入手が容易なことから原因物質になりやすいと考えられ、健康危機事案が発生した際には農薬の混入の可能性も考慮し検査を行う必要がある。</p> <p>そこで、当研究では加工食品に高濃度で農薬が混入された健康危機事案への迅速な対応を目的としてLC-MS/MSを用いた一斉分析法を検討し、加工食品16種類について、平成25年3月26日付事務連絡「加工食品中に高濃度に含まれる農薬等の迅速検出法について」の性能評価基準を参考に性能評価を実施した。</p> <p>また、市場流通している農薬を加工食品に混入させて、健康危機事案発生時を想定したモデル検体を調製し、検出可能かどうかを確認した。</p> <p><研究成果></p> <p>1 対象農薬の検討</p> <p>食品に混入されうる農薬として、富士フイルム和光純薬(株) ポジティブリスト制度対応農薬混合標準液PL-7-2、PL-8-1、PL-14-2、PL-15-1、PL-16-2に含まれる139農薬の一斉分析メソッドを使用していたが、さらにPL-17-2の29農薬を追加することで、LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ、Ⅱに対応可能な168農薬を対象とした。</p> <p>2 前処理方法の検討</p> <p>事務連絡に記載された迅速検出法と比較して、QuEChERS法は有機溶媒の使用量が少ないこと、減圧濃縮を省略でき手技がより簡便であることから、健康危機事案発生時に、より迅速な対応が可能と考え採用した。</p> <p>QuEChERS法で抽出後ヘキサン脱脂を行い、20倍希釈により精製する方法を採用し、レトルトカレーを用いて1併行で添加回収試験を実施したところ、回収率50-200%以内の農薬は109農薬であった。回収率が範囲外となった農薬は酸性農薬が多かったという特徴から、ギ酸含有アセトニトリルを使用することで酸性農薬の回収率の向上を、また固相抽出ミニカートリッジで精製することでマトリクスの軽減を図った前処理方法(STQ法)を採用した。また機器が高感度分析を可能としたことから、機器へのマトリクス汚染を予防する目的で、STQ法ガイドブックに記載された方法よりさらに10倍希釈の工程を追加し、マトリクスの軽減を図った。</p> <p>3 性能評価</p> <p>回収率、併行精度、評価濃度の確認について、性能パラメータの適否及びすべてに適合</p>			

した農薬数は表1のとおりであった。検討した16種の加工食品では138～157農薬が事務連絡の性能評価に適合した。加工食品のうち最も適合農薬が多かったものは乳児用うどんでは157であり、最も少なかったものはカップラーメンの138であった。選択性を評価するため、16種類の加工食品のブランク溶液を測定した結果、野沢菜漬物からフルフェノクスロンが、事務連絡に記載されている添加濃度のピーク面積の1/3以上の面積で検出されたため、選択性を確認できなかった。その他のブランク試料においては、対象農薬に対する妨害ピークはなかった。

4 健康危機事案モデル検体による検討

実際に加工食品に農薬が混入した事例を想定し、市場流通農薬を用いて、喫食者が健康を害するおそれのある濃度の農薬が混入されると想定した検体を3併行で調製し分析した。喫食者が健康を害するおそれのある濃度は、市場流通農薬に含まれる成分のARfDから20kgの小児が200g喫食し毒性があるとされる濃度の1/10となる濃度として求めた。市場流通農薬として、クロチアニジン 0.008% 、メパニピリム 0.020% 含有する農薬A、ブロマシル 0.90% 、メコプロップ 0.20% 含有する農薬Bを採用した。農薬Aはクロチアニジン濃度を、農薬Bではブロマシル濃度を優先し各農薬のARfDの1/10となるよう、添加濃度をクロチアニジンが 6mg/kg 、メパニピリムが 15mg/kg 、ブロマシルが 20mg/kg 、メコプロップが 4.4mg/kg とした。

クロチアニジン、メパニピリム、ブロマシル、メコプロップについて、回収率、併行精度、評価濃度のS/N比が性能評価と同様に適合しているかどうか判断し、適否について表2に示した。性能評価で適合しなかった農薬と加工食品の組み合わせについてはN/Aで表記した。クロチアニジン、メパニピリムについてはすべての食品で、ブロマシルでは15食品で、メコプロップでは3食品で評価基準に適合した。

メコプロップではほかの農薬成分と比較して適合する食品が少なかったが、原因として、メコプロップがNegativeモードによる測定のためにMSにおいて感度が取れなかったためと推測された。

またクロチアニジンやメパニピリム、ブロマシルにおいて、いずれの食品においても性能評価時よりピークの形状が良好となった。実際の健康危機事案に即してARfDから添加濃度を決定したため性能評価の添加回収と濃度が異なり比較できないが、前処理方法での希釈倍率を性能評価時よりもさらに100倍希釈したことで、食品由来のマトリクスがより除去され、どの食品もピーク形状が改善されたと考察された。実際の健康危機事案の場合に前もって濃度を予測することは困難だが、希釈倍率を大きくすることでマトリクスの影響が減少するため、分析効率を改善させるのに有用であると考えられる。

5 まとめ

今後の課題として、今回の検討で性能評価不適となった農薬のパラメータの再検討、より夾雑成分を除去可能となるよう、前処理方法の改善が挙げられる。また分析困難な農薬については一斉分析法ではなく個別の分析法を再検討することで健康危機事案には対応可能であると想定している。

本試験法は多くの農薬成分を一斉分析可能である点、健康危機事案モデルにおいてもお

おむね分析可能であった点から、健康危機事案発生時のスクリーニング検査法として有用であると考えられた。

R 4 年報掲載後、標準作業手順書として制定する。

課題番号	研究課題名	研究期間 (変更前期間)	総合 評価
31-01	リアルタイムPCR法を利用した食中毒菌の検査法の検討について	令和2年度～ 令和4年度	3.0

<研究の概要>

現在の千葉県内保健所における細菌性食中毒検査方法では、下痢原性大腸菌（市販の免疫血清に凝集がないもの）・エルシニア・エロモナス・プレシオモナス等については、保健所での検査に加えて衛生研究所での確認検査を実施するため、結果判明までに日数を要し、迅速な行政処分への障害となっている。

本研究では、衛生研究所における下痢原性大腸菌等の検査方法について、リアルタイムPCR法での検討を行い、検査日数の短縮をはかることで、より迅速な行政処分が可能となることを目的とする。

<研究の成果>

既報によるマルチプレックスリアルタイムPCR法改良することで、病原遺伝子の検出がより効率的に検出できる系を作成した。22遺伝子をターゲットにして5つのグループに分け検出できるように組み合わせを決定した。

- ①過去の日本における食中毒発生件数で上位を占めるカンピロバクター属菌（ジェジュニ及びコリ）、腸炎ビブリオ、サルモネラ属菌をメジャー菌種用として同一のプライマーセットにまとめた。
- ②発生件数が同様に上位であり、潜伏時間等の疫学情報に類似点が多いウェルシュ菌・黄色ブドウ球菌等を同一のプライマーセットにまとめた。
- ③マイナー菌種及びDECを3つのプライマーセットのまとめたことで、既報と比較して、少ないプライマーセットでのスクリーニングが可能となり、保健所検査課での検査の負担軽減が期待できると考えられた。

課題番号	研究課題名	研究期間 (変更前期間)	総合 評価
03-06 R3 重点	肥満、糖尿病等と咀嚼習慣等の関係について	令和4年度	3.2
<p><研究の概要></p> <p>1 目的 肥満、糖尿病等と咀嚼習慣等を明らかにして、特定保健指導等に活用できる情報を提供することを目的に行った。</p> <p>2 方法</p> <p>(1) 肥満、糖尿病と特定健診の歯科保健に係る標準的な質問項目6問の関係 横断研究では、平成30年度及び令和元年度の肥満、糖尿病の有無に対して、特定健診の歯科保健に係る標準的な質問項目6問（①習慣的な喫煙、②早食い、③夕食後2時間以内の就寝、④習慣的な間食、⑤朝食の欠食、⑥咀嚼困難）の回答を「あり」、「なし」に2値化し、男女別に「なし」に対する「あり」の年齢階級別オッズ比と Mantel-Haenszel 推定量を求めた。また、平成30年度及び令和元年度の肥満該当の有無、糖尿病の有無にそれぞれ分けて従属変数とし、6問の質問項目と年齢階級を独立変数とし、男女別に多変量ロジスティック回帰分析（尤度比による変数減少法）を行った。 縦断研究では、平成30年度に肥満なし者で令和元年度に肥満ありになった者と令和元年度も引き続き肥満なし者となった者との間で行った。同様に、平成30年度に糖尿病なし者で令和元年度に糖尿病になった者と令和元年度も引き続き糖尿病者なし者となった者との間で行った。分析は横断研究と同様である。</p> <p>(2) 特定健診の歯科保健に係る標準的な質問項目6問における咀嚼とそれ以外の項目との関係 咀嚼困難の有無と生活習慣との関係をみるために、平成30年度及び令和元年度の質問項目①習慣的な喫煙、②早食い、③夕食後2時間以内の就寝、④習慣的な間食、⑤朝食の欠食について、⑥咀嚼困難の「あり」、「なし」で男女別に集計し、双方をχ^2検定で比較した。</p> <p>(3) BMI と特定健診の歯科保健に係る標準的な質問項目6問の関係 平成30年度及び令和元年度の質問項目6問の回答を「あり」、「なし」とし、3分類したBMI（日本肥満病学会の判定基準に基づき25以上、25未満18.5以上、18.5未満に3分類）を性・年齢階級別に①習慣的な喫煙、②早食い、③夕食後2時間以内の就寝、④習慣的な間食、⑤朝食の欠食、⑥咀嚼困難を「あり」、「なし」にそれぞれ分けてχ^2検定、Bonferroni 法による多重比較検定で比較した。</p> <p>(4) BMI 2値と特定健診の歯科保健に係る標準的な質問項目6問の関係 横断研究では、平成30年度にBMI 18.5以上となった者と18.5未満となった者に対して、特定健診の歯科保健に係る標準的な質問項目6問（①習慣的な喫煙、②早食い、③夕食後2時間以内の就寝、④習慣的な間食、⑤朝食の欠食、⑥咀嚼困難）の回答を「あり」、「なし」に2値化し、男女別に「なし」に対する「あり」の年齢階級別オッズ比と Mantel-Haenszel 推定量を求めた。また、平成30年度にBMI 18.5以上となった</p>			

者と18.5未満となった者を従属変数とし、6問の質問項目と年齢階級を独立変数とし、男女別に多変量ロジスティック回帰分析（尤度比による変数減少法）を行った。

縦断研究では、平成30年度にBMI 18.5以上で令和元年度にBMI 18.5未満になった者と令和元年度も引き続きBMI 18.5以上となった者との間で行った。分析は横断研究と同様である

<研究の成果>

1 肥満、糖尿病と特定健診の歯科保健に係る標準的な質問項目6問の関係

①習慣的な喫煙があり、②早食いがあり、③夕食後2時間以内の就寝があり、④習慣的な間食があり、⑤朝食の欠食があり、⑥咀嚼困難があるは、肥満、糖尿病の有意な危険因子が認められた。

2 特定健診の歯科保健に係る標準的な質問項目6問における咀嚼とそれ以外の項目との関係

男女ともに、咀嚼困難ありの者は、習慣的な喫煙あり者率、夕食後2時間以内の就寝あり者率、習慣的な間食あり者率、朝食の欠食あり者率が咀嚼困難なしの者と比べて有意に高かった。

3 BMIと特定健診の歯科保健に係る標準的な質問項目6問の関係

習慣的な喫煙においては、男性の高い年齢階級でBMI 18.5未満の習慣的な喫煙あり該当者率が高く、女性のほとんどの年齢階級でBMI 18.5未満の習慣的な喫煙あり該当者率が高かった。早食いにおいて、男女のすべての年齢階級でBMI 25以上の早食いあり該当者率が高かった。夕食後2時間以内の就寝において、男女のほとんどの年齢階級でBMI 25以上の夕食後2時間以内の就寝あり該当者率が高かった。習慣的な間食において、男女のほとんどの年齢階級でBMI 25以上の習慣的な間食あり該当者率が高かった。朝食の欠食については、男性の高い年齢階級でBMI 18.5未満の朝食の欠食あり該当者率が高く、女性の高い年齢階級でBMI 25以上の朝食の欠食あり該当者率が高かった。咀嚼困難において、男女の高い年齢階級でBMI 18.5未満の咀嚼困難あり該当者率が高かった。

4 BMI 2値と特定健診の歯科保健に係る標準的な質問項目6問の関係

習慣的な喫煙があり、咀嚼困難がありに有意なやせ因子が認められた。

5 市町村等への研究成果の公表等

(1) 第70号千葉県衛研年報に掲載した。

(2) 報告書及び結果の概要を踏まえた市町村関係者の対応をホームページで公表するとともに、市町村等に配布した。

(3) 令和4年度「食育における歯科口腔保健の推進のための研究」の分担報告書を公表予定。

課題番号	研究課題名	研究期間 (変更前期間)	総合 評価
04-05	水質基準項目ナトリウム及びカルシウム、マグネシウム等（硬度）の一斉分析におけるIC法とICP-MS法の測定値の比較	令和4年度～ 令和5年度	3.2
<p><研究の概要></p> <p>水質基準項目のナトリウム及びその化合物（以下、「ナトリウム」）及びカルシウム、マグネシウム等（硬度）について、告示法ではイオンクロマトグラフによる一斉分析法（以下、「IC法」）や誘導結合プラズマ質量分析装置による一斉分析法（以下、「ICP-MS法」）等が規定されている。当所ではIC法を採用し、ICP-MS法は検討中である。</p> <p>超純水にナトリウム標準液を添加した検討において、IC法による測定値（原液試料）とICP-MS法による測定値（原液試料、10倍希釈試料）を比較したところ、ICP-MS法による原液試料の測定値はIC法より低かったが、10倍希釈試料の測定値はIC法と同程度であった。超純水を用いたナトリウム添加試料において希釈の有無により測定値に差が生じたことから、水道水を用いた場合、常在成分がナトリウム及び硬度に干渉し、ICP-MS法の測定値（原液試料）がIC法の測定値（原液試料）より低くなる可能性が考えられた。</p> <p>そこで、検討中であったICP-MS法を確立後、水道水を用いてIC法及びICP-MS法による測定値を比較し、他の水質基準項目との関連やICP-MS法の操作方法及び測定条件等を検討することによりICP-MS法の測定値に影響を及ぼす要因を追求し、対策を検討する。</p> <p><研究の成果></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ICP-MS法の妥当性評価の実施 <p>水道水質検査方法の妥当性評価ガイドラインに従い、検量線及び添加試料の評価を実施した。</p> <p>ガスモードは、アルゴンガスのみを使用するNoガスモード、マトリックスおよびプラズマ起因の多原子イオンを低減化する水素ガスモードおよびヘリウムガスモードがある。この3種類のガスモードを使用し、各元素の測定を告示法に従い実施した。</p> <p>ナトリウム、カルシウム及びマグネシウムのすべての元素で、いずれのガスモードにおいても検量線及び添加試験の評価目標値を満たした。</p> <p>今年度、妥当性評価済みのICP-MS法を第2法とする標準作業書を制定し、今後の水質検査や外部精度管理業務に活用することとしたい。</p> <p>千葉県衛研年報第70号2021年掲載「ICP-MSを用いた飲用水中のナトリウム及び硬度の一斉分析における妥当性評価」</p>			

(3) 追跡評価

課題番号	研究課題名	研究期間 (変更前期間)	総合 評価
29-05 H29 重点	千葉県東総地域における日本脳炎ウイルス 抗体保有調査	平成30年度～ 令和4年度	3.6
<p><研究の概要></p> <p>1 目的</p> <p>2015年に千葉県で発生した生後10か月の日本脳炎患者事例を受け、千葉県小児科医会と千葉県医師会は、生後6か月での日本脳炎ワクチンの接種を推奨した。本研究では、患者発生地域における早期接種と標準的接種の児について調査し、早期接種推奨前後での接種開始時期の変化および感染防御免疫の獲得とその維持について検討した。</p> <p>2 方法</p> <p>2015年の患児を診療した第二種感染症指定医療機関の協力を得て、2018年10月から2020年3月までの間に同病院を受診した児のワクチン接種歴と接種時期を調査し、検体として血清を採取した。ワクチン接種時期の調査は、本研究で得られたデータと厚生労働省地域保健・健康増進事業報告を参照し比較した。血清中の中和抗体価はフォーカス計測法により測定し、ワクチン接種回数、接種量、接種後経過日数について検討した。</p> <p>3 結果</p> <p>ワクチン接種群89例、未接種群65例、合計154例の検体を得た。初回接種年齢の割合は、2015年度までは全国、千葉県、研究対象者で差はなかったが、2016年度以降、研究対象者、千葉県、全国の順に早期接種児の割合が高かった。ワクチン接種回数別の抗体保有率は、未接種2%、1回接種87.5%、2回接種95.1%、3回接種100%だった。2回接種群において、ワクチン量が半量だった児の抗体価が通常量接種児の抗体価よりも有意に低かった。</p> <p>4 結論</p> <p>本研究の対象地区では、早期接種推奨前と比較して3歳未満の接種児が有意に多かったことが明らかとなり、早期接種推奨の効果が示唆された。そして、早期接種でも標準接種と同等の抗体価を得られることを確認できた。また、ワクチン未接種児の抗体陽性率が高かったことから、日本脳炎罹患リスクの高い地域では、早期接種のさらなる推進が重要と考えられた。本研究では、早期接種後の長期経過による抗体価の減衰は認めなかったが、対象地域が流行地域であることから、早期接種完了児に病原体暴露によるブースターが起り、抗体価を維持できた可能性が残る。</p> <p><研究の成果（令和3年度事後評価以降の成果）></p> <p>以下の論文が掲載された。</p> <p>日本脳炎ワクチン早期接種推奨後の中和抗体価について</p>			

追立のり子^{1,2)}、北澤克彦³⁾、小川知子^{1,4)}、佐藤眞一¹⁾

1) 千葉県衛生研究所

2) 千葉県市原健康福祉センター

3) 地方独立行政法人総合病院国保旭中央病院小児科

4) 千葉大学大学院医学研究院分子ウイルス学教室

責任著者連絡先：〒290-0082 市原市五井中央南 1-2-11 千葉県市原健康福祉センター

追立のり子 日本公衆衛生雑誌 2023; 70(4): 243-251. doi:10.11236/jph.22-001