

厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）

マスククリーニングの見逃し等を予防する  
システムの確立に関する研究

平成 11 年度研究報告書

平成 12 年 3 月

主任研究者：黒田泰弘

黒  
田  
泰  
弘

## 目 次

マススクリーニングの見逃し等を予防するシステムの確立に関する研究 (主任研究者 黒田泰弘)

I. 総括研究報告	277
黒田泰弘	

### II. 分担研究報告

1. マススクリーニングの精度保証システムの確立に関する研究 (分担研究者 黒田泰弘)

1) 分担研究総括報告	288
黒田泰弘	

2) 新生児マス・スクリーニングで発見されなかった

メープルシロップ尿症とホモシスチン尿症	292
青木菊麿, 猪股弘明, 立花克彦, 黒田泰弘	

3) 新生児マススクリーニングで発見されなかった

先天性原発性甲状腺機能低下症の全国調査 (平成 11 年度報告)	295
猪股弘明, 青木菊麿, 立花克彦, 黒田泰弘	

4) 新生児マススクリーニングで発見されなかった

症例 (先天性副腎過形成) の検討及びスクリーニングカットオフ値の検討	299
立花克彦, 猪股弘明, 青木菊麿, 黒田泰弘	

5) 新生児スクリーニングにおける検査前の精度管理私案	303
梅橋豊蔵, 田崎隆二, 福士 勝, 梅橋操子 住吉好雄	

6) 新生児マススクリーニングのデータ解析・内部精度管理プログラムの開発 (第 2 報)

ー酵素免疫測定法とマイクロプレート酵素法のデータ解析と内部精度管理ー	308
福士 勝, 荒井 修, 三上 篤, 本間かおり 佐藤勇次, 藤田晃三, 辻 章夫, 成瀬 浩 渡辺倫子, 稲岡一孝, 河地 豊, 山上祐次 梅橋豊蔵	

7) ネットワークによる外部精度管理システムの構築

稲岡一考, 竹島清美, 宮道 徹, 中山雅弘 芦田信之, 西村友裕, 小野塚大介, 福士 勝 宮井 潔, 渡辺倫子, 成瀬 浩	311
---	-----

8) クレチン症スクリーニングの精度管理に関する研究

ー再採血要求率の増加傾向についてー	315
成瀬 浩, 鈴木恵美子, 渡辺倫子, 五十嵐優子 夏井裕子, 橋本延子, 今井秀樹	

9) 軽症クレチン症の診断・治療についての全国調査	318
松浦信夫, 原田正平	

2. 効果的なマススクリーニング事業の実施に関する研究 (分担研究者 青木継稔)

1) 分担研究総括報告	321
青木継稔	

2) HPLC 短時間法の新生児スクリーニングへの応用 -第2報-	325
大和田 操, 福士 勝, 鈴木 健	
3) テトラヒドロピオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症 -新しい疾患概念の確立とマス・スクリーニングにおける問題点-	328
成澤邦明, 呉 繁夫	
4) メープルシロップ尿症: 発見から治療開始までの時間差と予後	332
芳野 信, 徳永泰幸	
5) 新生児マス・スクリーニング実施後のフォローアップ (追跡) に関する研究(2)	335
青木菊麿	
6) ウィルソン病マススクリーニング導入への方略に関する研究	344
青木継稔, 清水教一, 山口之利, 坂本真理子	
7) 札幌市におけるウィルソン病のマススクリーニング	347
藤田晃三, 福士 勝, 野町祥介, 田上泰子 本間かおり, 三上 篤, 佐藤勇次, 船田さゆみ 服部幸子, 加藤誠也	
8) 1~6歳児を対象としたウィルソン病マススクリーニングの検討	349
大浦敏博, 白石広行, 佐藤由紀	
9) 濾紙血セルロプラスミン値の室温放置期間による変化 -乳幼児期以降の症例における検討-	352
坂 京子, 小林正紀, 一木 貴, 杉山成司	
10) 徳島県における乳幼児を対象とした任意ウィルソン病スクリーニング検査	355
伊藤道德, 山本千鶴子, 横田一郎, 内藤悦雄 黒田泰弘, 松原育美, 水野 裕	
11) 小児科専門開業医におけるウィルソン病スクリーニングに関する研究	358
遠藤文夫, 内野高子, 小池恵美子	
12) 秋田市の3才児健診におけるウィルソン病マススクリーニング	359
高橋 勉, 高橋郁子, 高田五郎, 斎藤恭子	
13) 三歳児健診を利用した尿中セルロプラスミン測定による ウィルソン病マススクリーニング	361
重松陽介, 畑 郁江	
14) 尿によるウィルソン病のスクリーニングに関する研究(第3報)	364
北川照男, 鈴木 健, 大和田 操	
15) 尿中セルロプラスミン値測定による Wilson 病マススクリーニング法の確立に関する検討	372
山口之利, 清水教一, 青木継稔	

16) Wilson 病マススクリーニングの有効性に関する検討	374
清水教一, 青木継稔, 三笠洋明	
17) ウィルソン病患者尿中へのヘム代謝産物の動態に関して	377
中山憲司, 市原 侃, 寺井 格, 田村正秀 高澤 啓, 田村 守, 鈴木 健, 山本重則 小川恵美, 長坂博範, 青木継稔	
18) wilson 病マススクリーニングにおける ATP7B 遺伝子解析および 蛋白活性測定的位置づけとその方略に関する検討	382
清水教一, 竹下由紀子, 宇野久仁子, 山口之利 青木継稔, 逸見仁道, 嶋武博之	
19) 簡易尿ウレアーゼ法による有機酸血症のスクリーニング ープロピオン酸血症, メチルマロン酸血症を中心にー	386
久原とみ子, 井上義人, 大土井千恵, 大瀬守眞, 新家敏弘	
20) 試験研究により, 明らかになった GC/MS 新生児代謝異常スクリーニングの長所と短所	389
吉田一郎, 城後美佐, 田代さとみ, 田代恭子 青木久美子, 猪口隆洋, 田中正敏, 廣瀬伸一	
21) 有機酸代謝異常症の全国調査	391
高柳正樹	
22) 血液ろ紙を用いた GC/MS による $\beta$ 酸化異常症スクリーニング法の開発	394
木村正彦, 山口清次	
23) ESI-MS/MS による新生児代謝異常マススクリーニング ーパイロットスタディ地域の拡大と患者検体の分析による知見の蓄積ー	396
重松陽介	
24) 遺伝性ムコ多糖症の試験的スクリーニングの現状と問題点	399
折居忠夫, 祐川和子, 山田美保	
25) 先天性ムコ多糖症の骨髄移植の効果とマススクリーニングの意義	401
田中あけみ	
26) 便色調カラーカード法による胆道閉鎖症のマススクリーニング ー茨城県方式ー	403
松井 陽, 須磨崎亮, 大崎 牧, 長谷川誠 牧たか子, 桃谷 孝之	

マススクリーニングの見逃し等を予防するシステムの確立に関する研究

主任研究者 黒田泰弘（徳島大学医学部小児科教授）

研究要旨

新生児マススクリーニングシステムの精度を維持・管理して見逃しを予防するためにマススクリーニング検査発見漏れの全国調査により採血から治療までの各プロセスについて問題点を分析して予防方策を立てた。とくに新生児スクリーニングにおける検査前の精度管理案をまとめ、検査の内部及び外部精度管理のコンピュータ化を試みた。スクリーニング検査法として Guthrie法、脱水素酵素法とともにHPLC法の有用性を明らかにした。また、ウイルソン病、有機酸代謝異常症、ムコ多糖症、胆道閉鎖症のマススクリーニングの導入について検討した。ムコ多糖症以外ではパイロット・スタディーで患者が発見されたのでマススクリーニング効果について客観的な評価を進める必要がある。

分担研究者

黒田泰弘（徳島大学医学部小児科教授）

青木継稔（東邦大学医学部第二小児科教授）

研究目的

新生児マススクリーニングシステムの精度を維持・管理して見逃し等を予防するためには採血から治療までの個々のプロセスにおけるきめ細かな方針を決めなければならない。マススクリーニングの全検査プロセスにおいて可能な限りコンピュータ処理を行うことは有用であり、このための全国統一ソフトの制作が望まれる。また、効果的なマススクリーニングを実施するためには、現行マススクリーニング法の技術的改良と新しいマススクリーニング法の導入、個人のプライバシー等倫理面へ配慮したフォローアップシステムの構築・運用、より効果的な新しい対象疾患のマススクリーニング事業への導入が絶えず検討されなければならない。

本研究班は、これらの諸課題について検討し、その結果が行政施策に反映されることを目的とする。

研究方法および結果

1. 新生児マススクリーニングで発見されなかった症例の全国調査

新生児マススクリーニングの開始後、現在までにマススクリーニングで発見されなかった先天代謝異

常症はメープルシロップ尿症5例とホモシスチン尿症2例、フェニルケトン尿症1例であった。メープルシロップ尿症4例は間歇型であり、1例は検体不備によるものであった。他は原因不明であった。マススクリーニングで発見されなかった先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）では23例であった。20例は「TSH遅発上昇型」のクレチン症で、2例は産科での検体取り違いによるもので、1例は再採血時の静脈採血で発見された。先天性副腎過形成症（副腎過形成）では8例が発見されなかった。2例はマススクリーニング検査は受けていたが検査が実施されていなかった。1例は同時に採血した血清の17OHP値は高値であった。残りの5例は原因不明であるが濾紙血と血清とでの17OHPのギャップ、遅発上昇等が考えられる。

2. スクリーニング検査前精度管理

1) 新生児スクリーニングにおける検査前の精度管理案

本年度は、採血日齢、未熟児採血ガイドラインの徹底、実際の採血、検体管理、周産期のヨード系消毒剤使用等について、過去の調査・研究からの裏づけを行い「新生児スクリーニングにおける検査前の精度管理私案」としてまとめた。

3. スクリーニング検査の精度管理

1) 新生児マススクリーニングの全国統一のデータ

## 解析・内部精度管理プログラムの開発

昨年度の全国の新生児スクリーニング検査施設のデータ解析と内部精度管理の現状分析、新システム仕様書の作成、システム概要設計と詳細設計に引き続き、今年度は全国統一のプログラムの作成とスクリーニングへの導入・運用試験を実施してその評価を行った結果、全国レベルで使用しうることが確認された。

### 2) ネットワークによる外部精度管理システムの構築

本年度は、測定データを統一データ処理ソフトで解析し、結果を規定形式で検査施設間送信するという、より理想的なシステムに発展させた。加えて対象疾患をスクリーニング全項目に広げ、ホスト局を実際に設置しサービスを開始した。

### 3) クレチン症スクリーニングの再採血要求率の増加傾向について

1998年度の再採血要求率は1994年度に比べ、有意に増加していることがわかった。1年間の内で、再採血要求率が最も高くなる1月から3月をみると、1999年度では2.14%と無視できないレベルであった。

### 4) HPLC短時間法の新生児スクリーニングへの応用

現在新生児マススクリーニングにおいてアミノ酸代謝異常症に対し多く用いられているGuthrie法の欠点を補うために、高速クロマトグラフィ(HPLC)短時間法にてパイロットスタディを10施設にて実施した。本法が一次スクリーニング法として十分に使用可能であることを示した。

## 4. スクリーニング検査後の精度管理

### 1) テトラヒドロピオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症の存在

テトラヒドロピオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症の存在を見出した。本症は、低フェニルアラニン食のみでは血中フェニルアラニン濃度が正常化せずにテトラヒドロピオプテリン(BH<sub>4</sub>)投与に反応するものである。PKUマススクリーニング陽性例の確定診断のために、BH<sub>4</sub>負荷試験において十分な注意が必要であることを示した。

### 2) メープルシロップ尿症の発見から治療開始まで

## の時間差と予後

12例のメープルシロップ尿症の神経学的予後因子の中で発見から治療開始までの時間差がどの程度の重みをもつかを検討した。その結果、生後6ヶ月までのロイシン耐容量が有意の、また治療開始前血中ロイシン値と神経症状持続時間が有意の傾向がある因子と判定されたが、治療時間差には有意差を認めなかった。

### 3) 軽症クレチン症の診断・治療についての全国調査

日本小児内分泌学会評議員80名を対象に、軽症クレチン症の診断・治療に関するアンケート調査を行った。小児内分泌専門医の中でも統一した考え方がなかった。今後、各治療管理施設での共同研究が進められるべきである。

### 4) フォローアップ(追跡調査)に関する研究 —倫理的問題を含めて—

今日まで追跡調査が継続されてきたが、最近個人情報保護の立場から追跡調査が次第に困難になりつつある。そこで、今年度は、これまで追跡調査に協力の得られた医師を対象に、追跡調査の必要性などについてアンケート調査を実施した。その結果、追跡調査の必要性には98%の支持が得られ、同時に個人情報保護への配慮が96%の医師から求められた。

## 5. マススクリーニングの新しい対象疾患

### 1) ウィルソン病

3歳児を中心に1~7歳児を対象に全国9研究協力施設(札幌、秋田、仙台、東京、神奈川、名古屋、福井、徳島、熊本)においてパイロットスタディを実施した。現在までに、濾紙血によるスクリーニングは約7万名に実施され5名の本症患者の発見があり、尿によるスクリーニングは約6万名に実施され3名の患者の発見があった。新生児濾紙血によるスクリーニングが札幌市で約8万3千人名を対象にして実施されたが患者は発見されなかった。発症前診断例の予後調査を実施し、良好な治療成績が見出され、ウィルソン病マススクリーニングの有効性が確認された。

### 2) 有機酸代謝異常症

5施設(千葉、金沢、島根、久留米、福井)において、主に、新生児濾紙尿あるいは原尿を用いて

GC/MS分析法を中心にパイロットスタディが実施された。約3万3千名を検査してメチルマロン酸血症、プロピオン酸血症のほかシトルリン血症などの疾患18例が発見されて有用性が証明された。濾紙血を用いるESI-MS/MS新生児代謝異常マススクリーニングのパイロットスタディ（福井県、広島県、徳島県）の累積検査件数は44,653検体に達した。スクリーニングによりプロピオン酸血症1例が見いだされた。また、血液濾紙を用いたGC/MSによるβ-酸化異常症のスクリーニング法を開発検討し、微量な検体を用いた簡便な脂肪酸分析が行い得ることを示した。

### 3) ムコ多糖症

2施設（岐阜、大阪）において乳児早期から6カ月児尿を用いて、DMB法（ジメチルメチレンブルーの呈色反応）でパイロットスタディを実施した。1993年10月から1999年12月までで1次スクリーニング総数は108,173検体、陽性は1,877検体（1.7%）。2次スクリーニングは1,436検体（1436/1877=77%）について行い、DMB法で陽性となった85検体はウロン酸法で再検したが、全て陰性であった。未だパイロットスタディによる患者の発見に至っていない。

### 4) 胆道閉鎖症

便色調カラーカード法によりパイロットスタディが実施された。茨城県では、1999年度から県の事業として、本症のマススクリーニングを開始した。回収総数15,665枚で2名の胆道閉鎖症患児が発見され、手術が実施された（生後70日と生後75日）。

## 考察

発見漏れの全国調査の結果から新生児マススクリーニングで発見されない原因として2つが考えられる。1つは病型が軽症である場合であり、もう1つは採血、検査等マススクリーニング検査システムの過程に何らかの問題がある場合である。

メープルシロップ尿症の間歇型、TSH遅発上昇型クレチン症、17OHP遅発上昇型副腎過形成をすべてスクリーニング陽性とするには大幅なカットオフ値の引き下げが必要であり、それには偽陽性の大幅

な増加を伴い、実際的ではないと考えらる。むしろ、マススクリーニング指標の遅発上昇型あるいは軽度高値型による発見漏れ症例の存在を周知させることが重要と考えられる。また、同胞に患者がいる場合はマススクリーニングで正常であっても精査すべきであろう。

マススクリーニング検査システムの過程の何らかの問題による発見漏れ例の防止および早期発見対策としては次のことが考えられる。①産科では、濾紙に名前を記入してから採血する、②検査センターでは、検査台帳などの記入時に誤記しない、③スクリーニングで異常高値にも関わらず精査で全く正常であった場合は、検体取違えの有無を検討する、④発見漏れ例を経験したら、同日測定内の異常者との取違えを検討する、⑤初診時の甲状腺エコー検査がクレチン症の発見漏れ防止に有効であることを認識する。

新生児マススクリーニング検査システムでは、検査前精度管理に関する情報のほとんどを検査機関が知りえる立場にあるので、精度管理上の対応が必要と思われる情報については、それぞれの産科医療機関に提供しなければならない。本年度作成した私案は、適正な新生児スクリーニングが実施される上で、検査機関が検査前精度管理を徹底する際利用できるように構成した。しかし、本案にまとめた指針が遵守されることが最も重要であり、教育・啓発がなされねばならない。

マススクリーニング検査システムの各過程において可能なかぎりコンピュータ化して患児の発見漏れを予防することは本研究の重要課題の1つである。本年度は、全国の新生児マススクリーニング検査施設のデータ解析と内部精度管理のプログラムを作成してマススクリーニングへの導入・運用試験を実施して全国レベルで使用できることを確認した。さらに、検査施設間のスクリーニング専用ネットワークを構築して、測定データを統一データ処理ソフトで解析した結果を規定形式で送信する理想的なシステムに発展させた。この一連のコンピュータ化により検査過程における高度で迅速な内部および外部精度管理が実施されることが期待できる。また、最近、増加傾向がみられるクレチン症スクリーニングの再

採血要求率の原因分析にも有用であろう。

先天代謝異常症（新生児濾紙血を用いてPKU、メープルシロップ尿症、ホモシチン尿症をマススクリーニング）は、全国の多くの施設において一次スクリーニング法としてGuthrie法が採用されて、二次スクリーニング法にHPLC法を導入している。HPLC法は一次スクリーニング法としても有用であることが示された。新生児マススクリーニング検査法の一つとしてGuthrie法、脱水素酵素法とともに承認されることが望まれる。

テトラヒドロピオプテリン（BH4）欠乏症をPKUと鑑別するためにBH4負荷試験を行うが、フェニルアラニン水酸化酵素欠損症の中にもBH4に反応する症例が存在するので鑑別疾患の際に注意を要す。また、メープルシロップ尿症など重篤な症状を呈する疾患では確定診断・治療開始が迅速に行われなければならない。検査機関、採血機関および精密検査・治療機関の緊密な連携・システム整備が重要である。

本研究で軽症クレチン症の診断・治療については、小児内分泌専門医の中でも統一した考え方がないことが明らかとなった。それぞれの施設で管理する症例の長期経過（身体発育、知能発達）を比較検討することで、Evidence-Based Medicineを実践するための、適切な診断・治療基準を導き出すことが可能と考えられる。そのためには、今後、各治療管理施設での共同研究が進められるべきであろう。

最近、個人情報保護の立場から、従来実施されてきた先天代謝異常症等の追跡調査が困難になりつつある。今後は倫理的な面から個人情報を保護しながら、どのような方法で追跡調査するかが重要な課題である。とくに、全国レベルにおける追跡調査体制の確立が急務といえよう。

ウィルソン病は、幼児期を中心に血液および尿によるスクリーニングパイロット・スタディが全国9施設で実施され、約13万名の検査にて約10名の患者の発見があった。また、本症スクリーニングの有用性が示された。スクリーニング時期をいつにするのか、検体は尿にするのか血液にするのかなど最終の詰めが必要である。有機酸代謝異常症は、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症のほかにも多くの代

謝異常の発見があり、新生児尿によるスクリーニングの有用性が示唆された。また、新生児濾紙血を用いるESI-MS/MS法でもプロピオン酸血症が発見された。発見された患児の治療効果等を考慮してどのような形でスクリーニングするかさらなる検討を要する。ムコ多糖症は、新生児尿、1か月児尿あるいは6か月尿のいずれかで行うが、パイロットスタディにおける患者の発見に努めることが重要である。6か月児尿については、10万検体のパイロットスタディが実施されたが患者の発見はなかった。リソソーム膜蛋白質抗体を用いるスクリーニング法についても検討されるべきであろう。胆道閉鎖症スクリーニングは簡便な方法であり、今直ちに導入することも可能であると考えられる。全自治体での導入の前段階として実施自治体と非実施自治体とでマススクリーニングの効果を比較すべきであろう。

## 結論

新生児マススクリーニング検査における発見漏れの原因として軽症例である場合とスクリーニング検査システムの過程に何らかの問題がある場合とが考えられる。発見漏れ防止のために前者の場合にはカットオフ値の低下とそれに伴う再検率の上昇とのバランスについて検討しなければならない。後者の場合にはスクリーニング検査システムの各過程の精度管理を強化しなければならない。また、新しいマススクリーニングあるいは新しいマススクリーニング検査法を導入するに当たっては有効性、費用/効果分析など事前の十分な検討が不可欠である。

## 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Chen SL, Ito M, Saijo T, Naito E, Kuroda Y: Molecular genetic analysis of pyridoxine-nonresponsive homocystinuric sibilings with differnt blood methionine levels during the neonatal period. J Med Invest 46: 186-191, 1999
- 2) Inomata H, Matsuura N, Tachibana K, Kusuda S, Fukushi M, Umehashi H, Suwa S, Niimi



- H, Fujieda K (Working Group on Congenital Hypothyroidism of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology and the Japanese Society for Mass-screening): Guideline for Neonatal Mass-screening for Congenital Hypothyroidism. *Clin Pediatr Endocrinology* 8: 51-55, 1999
- 3) Kotani T, Umeki K, Yamamoto I, Maesaka H, Tachibana K, Ohtaki S: A novel mutation in the human thyroid peroxidase gene resulting in a total iodide organification defect. *J Endocrinol* 160: 267-273, 1999
  - 4) Hishinuma A, Takamatsu J, Ohyama Y, Yokozawa T, Kanno Y, Kuma K, Yoshida S, Matsuura N, Ieiri T: Two novel cysteine substitutions (C1263R and C1995S) of thyroglobulin cause a defect in intracellular transport of thyroglobulin in patients with congenital goiter and the variant type of adenomatous goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 1438-1444, 1999
  - 5) Yamaguchi Y, Aoki T, Arashima S, Ooura T, Takada G, Kitagawa T, Shigematsu Y, Shimada M, Kobayashi M, Itou M, Endo F: Mass screening for Wilson's disease: results and recommendations. *Pediatr Int*, 41: 405-408, 1999
  - 6) Uchino T, Matsuda I, Endo F: The long-term prognosis of congenital portosystemic venous shunt. *J Pediatr*, 135: 254-256, 1999
  - 7) Ikeda S, Sera Y, Yoshida M, Izaki T, Uchino S, Endo F, Ohmuraya M, Beppu T: Successful coil embolization in an infant with congenital intrahepatic portosystemic shunts. *J Pediatr Surg*, 34: 1031-1032, 1999
  - 8) Ikeda S, Sera Y, Ohshiro H, Uchino S, Uchino T, Endo F: Surgical indications for patients with hyperammonemia. *J of Pediatr Surg*, 34: 1012-1015, 1999
  - 9) Saito T, Okabe M, Hosokawa T, Kurasaki M, Hata A, Endo F, Nagano K, Matsuda I, Urakami K, Saito K: Immunohistochemical determination of the Wilson Copper-transporting P-type ATPase in the brain tissues of the rat. *Neurosci Lett*, 266: 13-16, 1999
  - 10) Ikeda S, Sera Y, Yoshida M, Ohshiro H, Uchino S, Seguchi S, Endo F: Reversibility of hyperintense globus pallidus on T1-weighted MRI following surgery for a portosystemic shunt in an 8-year-old girl. *Pediatr Radiol*, 29: 449-450, 1999
  - 11) Shimadzu M, Matsumoto H, Matsuura T, Kobayashi K, Komaki S, Kiwaki K, Hoshida R, Endo F, Saheki T, Matsuda I: Novel mutations of the ornithine transcarbamylase (OTC) gene in OTC deficiency. *Hum Mut. Suppl* 1: S5-7, 1998
  - 12) Iwata S, Sukegawa K, Kokuryu M, Tomatsu S, Kondo N, Iwasa S, Orii T: Glycosaminoglycans in neonatal urine *Arch Dis Child* (in press)
  - 13) Peng H, Shinka T, Inoue Y, Mitsubuchi H, Ishimatsu J, Yoshino M, Kuhara T: Asymptomatic  $\alpha$ -ketoaciduria detected during a pilot study of neonatal urine screening. *Acta Paediatr*, 88: 911-914, 1999
  - 14) Kuhara T, Shinka T, Inoue Y, Xia Z, Ohse M, Yoshida I, Inokuchi T, Yamaguchi S, Takayanagi M, Matsumoto I: Pilot study of gaschromatography-mass spectrometric screening of newborn urine for inborn errors of metabolism after treatment with urease. *J. Chromatogr. B.731*: 141-147, 1999
  - 15) Shinka T, Inoue Y, Peng H, Xia Z, Ohse M, Kuhara T: Urine screening of five-day-old newborns: metabolic profiling of neonatal galactosuria. *J. Chromatogr. B. 732*:

- 469-477, 1999
- 16) Kuhara T, Ohse M, Ohdoi C, Ishida S: Differential Diagnosis of Homocystinuria by Urease-treatment, isotope-dilution and gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. B* (in press), 2000
  - 17) Shigematsu Y, Hata I, Kikawa Y, Mayumi M, Tanaka Y, Sudo M, Kado N: Modifications in electrospray tandem mass spectrometry for a neonatal screening pilot study in Japan. *J Chromatr B Biomed Sci App* 731: 97-103, 1999
  - 18) Kure S, Hou DC, Ohura T, Iwamoto H, Suzuki S, Sugiyama N, Sakamoto O, Fujii K, Matsubara Y, Narisawa K: Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 135: 375-378, 1999
  - 19) Nagasaki Y, Matsubara Y, Takano H, Fujii K, Senoo M, Akanuma J, Takahashi K, Kure S, Hara M, Kanagane Y, Saito I, Narisawa K: Reversal of hypopigmentation in phenylketonuria mice by adenovirus-mediated gene transfer. *Pediatric Res* 45: 465-73, 1999
  - 20) Yoshino M, Aoki K, Akeda H, Hashimoto K, Ikeda T, Inoue F, Ito M, Kawamura M, Kohno Y, Koga Y, Kuroda Y, Maesaka H, Murakami-Soda H, Sugiyama N, Suzuki Y, Yano S, Yoshioka A: Management of acute metabolic decompensation in maple syrup urine disease: A multicenter study. *Pediatr Int*, 41: 132-137, 1999
  - 21) Hai P, Shinka T, Inoue Y, Mitsubuchi H, Ishimatsu J, Yoshino M, Kuhara T: Asymptomatic  $\alpha$ -amino adipic aciduria detected during a pilot study of neonatal urine screening. *Acta Paediatr* 88: 911-914, 1999
  - 22) Shimizu N, Nakazono H, Takeshita Y, Ikeda C, Fujii H, Watanabe A, Yamaguchi Y, Hemmi H, Shimatake H, Aoki T: Molecular analysis and diagnosis in Japanese patients with Wilson's disease. *Pediatr Int* 41: 409-413, 1999
  - 23) Shimizu N, Yamaguchi Y, Aoki T: Treatment and management of Wilson's disease. *Pediatr Int* 41: 419-422, 1999
  - 24) Ohura T, Abukawa D, Shiraishi A, Yamaguchi A, Arashima S, Hiyamuta S, Tada K, Iinuma K: Pilot study of screening for Wilson disease using dried blood spots obtained from children seen at outpatient clinics. *J Inhe Metab Dis* 22: 74-80, 1999
  - 25) Kimura M, Yamamoto T, Yamaguchi S: A personal computer-based system for interpretation of gas chromatography mass spectrometry data in the diagnosis of organic acidemias. *Ann Clin Biochem* 36: 671-672, 1999
  - 26) Kimura M, Yamamoto T, Yamaguchi S: Automated metabolic profiling and interpretation of GC/MS data for organic acidemia screening: a personal computer-based system. *Tohoku J exp Med* 188: 317-334, 1999
  - 27) Kimura M, Yamaguchi S: Screening for fatty acid beta oxidation disorders Acylglycine analysis by electron impact ionization gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromat B* 731: 105-110, 1999
  - 28) Fujiwaki T, Yamaguchi S, Sukegawa K, Taketomi T: Application of delayed extraction matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry for analysis of sphingolipids in tissues from sphingolipidosis patients. *J Chromat B* 731: 45-52, 1999
  - 29) Aoki T: Feature Articles: Wilson's disease and Menkes disease. *Pediatrics International*,

- 41: 403-404, 1999
- 30) Suzuki M and Gitlin JD: Intracellular localization to the Menkes and Wilson's disease proteins and their role in intracellular copper transport. *Pediatr Int* 41: 436-442, 1999
- 31) 黒田泰弘, 伊藤道徳 (1999) 新生児マススクリーニング見逃し例とその対策. *小児科* 40: 1628-1636.
- 32) 猪股弘明: 先天性甲状腺機能低下症に対する新生児マススクリーニング(質疑応答). *日本医事新報* 3906: 111-112, 1999
- 33) 猪股弘明: 先天性甲状腺機能低下症に関する最新知識. *小児内科* 31: 1247-1251, 1999
- 34) 猪股弘明, 松浦信夫, 立花克彦, 楠田聡, 福士勝, 梅橋豊蔵, 諏訪城三, 新美仁男, 藤枝憲二 (クレチン症マススクリーニング・ガイドライン作成委員会): 先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングのガイドライン (1998年版). *日本マススクリーニング学会誌* 9: 15-18, 1999
- 35) 立花克彦, 檜作和子, 安達昌功, 山上祐次, 諏訪城三: 先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングにおける濾紙血のとり違えに迅速に対応できた1事例. *日本マススクリーニング学会誌* 9: 51-53, 1999
- 36) 風張幸司, 大山宜秀, 風張真由美, 柴山啓子, 横田行史, 亀谷徹, 小杉眞司, 松浦信夫: Sodium/Iodide Symporter遺伝子異常を認めたヨード濃縮障害による先天性甲状腺機能低下症の1例. *ホルモンと臨床* 47: 863-867, 1999
- 37) 柴山啓子, 大山宜秀, 横田行史, 風張真由美, 風張幸司, 菱沼昭, 家入蒼生夫, 松浦信夫: チログロブリン遺伝子のミスセンス変異によりチログロブリン転送異常をきたした先天性甲状腺腫の1例. *ホルモンと臨床* 47 (増刊号): 64-68, 1999
- 38) 久原とみ子: 有機酸の代謝異常. *臨床検査* 44: 57-67, 2000
- 39) 重松陽介: Tandem mass spectrometerによるアミノ酸および有機酸代謝異常症のスクリーニング. *小児科* 40: 1233-1237, 1999
- 40) 祐川和子, 三笠洋明, 岩田晶子, 折居忠夫, 近藤直実, 久繁哲徳: ムコ多糖症マススクリーニングの導入に求められる条件の検討. *日本マススクリーニング学会誌* 8: 47-51, 1998
- 41) 原田直樹, 芳野 信, 徳永泰幸, 吉田一郎, 猪口隆洋, 村上浩子, 荒牧修一, 桑野 聡, 古賀靖敏, 秋田幸大: 先天代謝異常症の出生前診断とその問題点. *周産期医学* 29: 1163-1167, 1999
- 42) 芳野 信: 高アンモニア血症. *小児内科*, 31: 605-608, 1999
- 43) 大浦敏博, 虻川大樹, 白石宏行, 多田啓也, 山口昭弘, 荒島真一郎, 冷牟田修一, 飯沼一字: 1-6才児を対象としたウイルソン病マススクリーニングの検討. *日本マス・スクリーニング学会誌* 8: 7-12, 1998
- 44) 松原洋一, 藤井邦裕, 赤沼 順, 侯 殿晶, 高橋和俊, 呉 繁夫, 鈴木洋一, 成澤邦明. 「糖・アミノ酸代謝異常の遺伝子診断」 *Mebio* 16: 61-66, 1999
- 45) 松原洋一, 長崎 裕, 藤井邦裕, 高野英昭, 成澤邦明. 「フェニルケトン尿症」 *日本遺伝子治療学会編「遺伝子治療開発研究ハンドブック」* エヌ・ティー・エス出版 931-934, 1999
- 46) 清水教一, 竹下由紀子, 藤井秀樹, 山口之利, 逸見仁道, 嶋武博之, 青木継稔: Wilson病における効果的なATP7B遺伝子変異同定の方略に関する研究, ARMSを用いて. *Biomedical Research on Trace Elements* 10: 205-206, 1999
- 47) 清水教一, 岡田麻里, 富士川善直, 山口之利, 加藤尚之, 鈴木和夫, 青木継稔: Wilson病症例に対するtetrathiomolybdate (TTM)の除銅機構に関する検討. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 12: 71-73, 1999
- 48) 清水教一, 富士川善直, 岡田麻里, 山口之利, 加藤尚之, 青木継稔: Wilson病のTTM療法.

小児科 40: 1246-1250, 1999

- 49) 山口清次、木村正彦：GC/MS技術を応用した微量尿分析による有機酸代謝異常の多疾患診断・スクリーニング。小児科 40: 1226-1232, 1999
- 50) 伊賀三佐子、木村正彦、山口清次：乳幼児の突然死と先天代謝異常症。小児科 40: 1743-1751, 1999
- 51) 伊賀三佐子、木村正彦、山口清次：新生児有機酸代謝異常スクリーニングの検査時期の検討。日本医用マス・スクリーニング学会誌 9 (3): 31-37, 1999
- 52) 山口清次、木村正彦：先天代謝異常に伴う新生児死亡とその対策。周産期医学 29: 1483-1490, 1999
- 53) 山口清次：先天代謝異常と突然死：その病態。小児科診療 63: 400-407, 2000
- 54) 田中あけみ、梶田知子、藤本昭栄、新宅治夫、一色 玄：尿濾紙を用いた先天性ムコ多糖症のスクリーニング：コンドロイチナーゼA/C消化・DMB-マイクロプレート法。日本マス・スクリーニング学会誌 8(1)：29-35, 1998
- 55) 牧 たか子、須磨崎 亮、松井 陽：胆道閉鎖症のマススクリーニング。小児外科 31: 242-246, 1999
- 56) 青木継稔、山口之利、大石 悟、清水教一：遺伝性銅代謝異常—ウイルソン病とメンケス病—。JJPEN 20(2): 87-94, 2000
- 57) 坂本真理子、山口之利、青木継稔、Gitlin JD: 遺伝性銅代謝異常症と細胞内銅代謝機構の最近の進歩。小児科41(2): 225-234, 2000
- 58) 青木継稔：ウイルソン病治療と患者QOL。日本医事新報, 3939: 26-32, 1999 (10月23日)
- 59) 青木継稔：Wilson病の薬物療法。薬事新報, 2090: 17-25, 2000
- 60) 坂本真理子、山口之利、青木継稔、Gitlin JD: 細胞内銅濃度変化のATP-7Aの細胞内局在に及ぼす影響について。Biomed Res Trace Element 10(3): 203-204, 1999
- 1) Kuroda Y, Chen SL, Ito M: Neonatal mass screening for homocystinuria is not always reliable. 4th Meeting of the International Society for Neonatal Screening, Stockholm, Sweden, June 13-16, 1999.
- 2) Matsuura N, Fujieda K, Shinohara N, Fukushima M, Suwa S, Tachibana T: Congenital primary and secondary hypothyroidism by TSH and T4(FT4) screening in Kanagawa prefecture and Sapporo city. 4th Meeting of the International Society for neonatal screening, Stockholm, Sweden, 13-16 June, 1999
- 3) Matsuura N, for the Committee of guideline for congenital hypothyroidism of Japan Society for Pediatric Endocrinology (JSPE) and Mass-Screening(JSMS): New guideline for diagnosis and treatment of congenital hypothyroidism in Japan: The necessity for low cut-off levels of TSH for early diagnosis and treatment. 4th Meeting of the International Society for neonatal screening, Stockholm, Sweden, 13-16 June, 1999
- 4) Orii T, Sukegawa K, Yamada M, Iwata S, Kondo N: Early diagnosis of mucopolysaccharidoses. 5th International symposium on mucopolysaccharide and related disease, Vienna, March 18-21, 1999
- 5) Shimizu N: A pilot study for mass-screening system of Wilson disease in Japan. 4th Meeting of the International Society for Neonatal Screening, Stockholm, June 1999
- 6) Shigematsu Y: Newborn screening for metabolic disorders using electrospray tandem mass spectrometry : modification in Japan. The 4th Meeting of the International Society for Neonatal Screening. Stockholm, Sweden, 1999.6.
- 7) Ohie T, Kimura M, Fu X-W, Iga M, Ryoike Y, Yamaguchi S: Application of tert-butyl dimethylsilyl derivatization of

## 2. 学会発表

- urinary metabolites for rapid, simplified screening method by GC/MS. 4th Meeting of International Society for Neonatal Screening, Stockholm, June 13-16, 1999
- 8) Kuhara T, Shinka T, Inoue Y, Ohse M, Yoshida I, Inokuchi T, Yamaguchi S, Kimura M, Takayanagi M, Matsumoto I: High-risk and low-risk screening for inborn errors of metabolism by GC/MS analysis of urine in Japan. 4th Meeting of International Society for Neonatal Screening, Stockholm, June 13-16, 1999
- 9) 内山智明、横田行史、松浦信夫、田上泰子、富士 勝、鈴木 健、重松陽介：急性肝不全を呈した高メチオニン血症の一例 - 新生児マススクリーニングを契機に発見された特異なアミノ酸代謝異常合併例。第42回日本先天性代謝異常学会，鹿児島，平成11年11月
- 10) 重松陽介、畑 郁江、藤沢和郎、木川芳春、真弓光文、高柳正樹、松浦信夫：カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1異常症のアシルカルニチン分析と新生児マススクリーニングへの応用。第42回日本先天性代謝異常学会，鹿児島市，平成11年11月
- 11) 松浦信夫、多田 裕、近藤直実、中村好一：母乳中のダイオキシン曝露が乳児甲状腺機能に及ぼす影響-厚生省「母乳中の内分泌かく乱物質物質と乳児の健康に関する研究」報告-。第33回日本小児内分泌学会，大宮市，平成11年9月
- 12) 柴山啓子、大山宣秀、横田行史、風張幸司、風張真由美、松浦信夫、菱沼 昭、家入蒼 生夫：Thyroid Transcription Factor-2遺伝子異常を認めた先天性甲状腺機能低下症の例。第33回日本小児内分泌学会，大宮市，平成11年9月
- 13) 柴山啓子、大山宣秀、横田行史、風張真由美、風張幸司、松浦信夫、古館専一。遺伝性甲状腺機能低下症ラットrdwにおける母子の甲状腺機能低下症が仔の発育に及ぼす影響の検討。第72回日本内分泌学会総会，横浜市，平成11年5月
- 14) 猪股弘明：（教育講演）新生児マススクリーニング対象疾患のガイドライン；先天性甲状腺機能低下症。第33回日本小児内分泌学会、大宮、1999年9月
- 15) 上瀧邦雄、猪股弘明、安田敏行、新美仁男：新生児マススクリーニングで発見されたヨード濃縮障害の1例-超音波検査の有用性。第33回日本小児内分泌学会，大宮，1999年9月
- 16) 猪股弘明：（シンポジウム）新生児マススクリーニング対象疾患の薬物療法；先天性甲状腺機能低下症の治療基準。第27回日本マススクリーニング学会，名古屋，1999年9月
- 17) 上瀧邦雄、猪股弘明、安田敏行、新美仁男：精検時TSHの正常化を認め、診断に超音波検査が有用であったヨード濃縮障害の1例。第27回日本マススクリーニング学会，名古屋，1999年9月
- 18) 伊藤道徳，山本千鶴子，横田一郎，西條隆彦，内藤悦雄，大東いずみ，陳淑麗，黒田泰弘，松原育美，元木宏：徳島県における乳幼児期ウイルソン病スクリーニング検査。第27回日本マス・スクリーニング学会，名古屋，10月
- 19) 大瀬守眞，代島茂樹，久原とみ子：ウレアーゼ法による尿代謝物 GC/MS分析における前処理の自動化。第24回日本医用マススペクトル学会年会，尼崎1999年9月
- 20) 新家敏弘，井上義人，大瀬守眞，久原とみ子：ウレアーゼ尿処理GC/MS分析法によるメチルマロン酸尿症の化学診断。第27回日本マススクリーニング学会，名古屋，1999年10月
- 21) 久原とみ子，大瀬守眞，吉田一郎，猪口隆洋，山口清次，松本 勇：GC/MS法による化学診断法の先天代謝異常症のマススクリーニングへの応用。第26回日母産婦人科学会，東京，1999年10月
- 22) 新家敏弘，井上義人，大瀬守眞，久原とみ子：石川県におけるGC/MSを用いた新生児代謝異常症スクリーニング試験研究報告。第20回北陸先天異常研究会学術集会，金沢，1999年11月
- 23) 清水教一，山口之利，荒島真一郎，大浦敏博，北川照男，大和田操，春木英一，重松陽介，坂京子，伊藤道徳，遠藤文夫，青木継稔：Wilson

- 病マススクリーニング・システム構築に関する検討. 第102回日本小児科学会総会, 東京, 1999年4月
- 24) 清水教一, 竹下由紀子, 藤井秀樹, 青木継稔, 逸見仁道, 嶋武博之: ARMS法を用いた日本人Wilson病症例におけるATP7B遺伝子変異スクリーニングに関する検討. 第3回ウイルソン病研究会, 東京, 1999年5月
- 25) 清水教一, 富士川善直, 岡田麻里, 山口佳世, 竹下由紀子, 中園宏紀, 山口之利, 逸見仁道, 嶋武博之, 青木継稔: 治療抵抗性の神経型Wilson病症例の臨床症状および遺伝子変異に関する検討. 第41回小児神経学会, 東京, 1999年5月
- 26) 清水教一, 竹下由紀子, 藤井秀樹, 逸見仁道, 嶋武博之, 青木継稔: Wilson病における効果的なATP7B遺伝子変異同定の方略に関する研究, ARMSを用いて. 第10回日本微量元素学会, 東京, 1999年7月
- 27) 清水教一, 山口之利, 森田嘉一, 橋詰直孝: 3歳児を中心とした尿中活性型セルロプラスミン値の検討. 第27回日本マス・スクリーニング学会, 名古屋, 1999年10月
- 28) 清水教一, 山口之利, 荒島真一郎, 高田五郎, 大浦敏博, 北川照男, 黒田泰弘, 青木継稔: Wilson病マススクリーニング・システム確立に関する研究. 第46回日本小児保健学会, 札幌, 1999年10月
- 29) 清水教一, 宇野久仁子, 竹下由紀子, 逸見仁道, 嶋武博之, 青木継稔: Wilson病症例におけるATP7B遺伝子変異とATPase活性の関連に関する検討. 第42回日本先天代謝異常学会総会, 鹿児島, 1999年11月
- 30) 山口之利, 清水教一, 青木継稔, 有馬正高: ウイルソン病友の会, 設立後の経緯, 第3報. 第102回日本小児科学会学術集会1999, 4月, 東京
- 31) 山口之利, 山口佳世, 清水教一, 青木継稔, 高橋 啓, 加藤尚之, 郷司克己: 肝臓細胞障害が軽度であった15歳Wilson病の1例; 第42回日本先天代謝異常学会1999, 11月, 鹿児島
- 32) 山口清次, 木村正彦, 伊賀三佐子, 付曉巍, 和田真紀: GC/MSを用いた代謝異常スクリーニング: 効果的な新生児マススクリーニング支援. 平成10年度厚生科学研究(子ども家庭総合事業)「マススクリーニングの見逃し等を予防するシステムの確立に関する研究」班会議, 東京, 1999年2月
- 33) 三浦勤, 石川悠加, 石川幸辰, 南良二, 木村正彦, 山口清次: カルニチン投与中にみられたバルプロ酸による副作用を呈したDRPLA児の1例. 第1回日本小児神経学会北海道地方会, 札幌, 1999年3月
- 34) 伊賀三佐子, 木村正彦, 領家由子, 山口清次: SIDS, ALTE およびALTE 様症状をきたした患者における有機酸分析所見. 第102回日本小児科学会, 東京, 1999年4月
- 35) 大家隆晴, 付曉巍, 伊賀三佐子, 木村正彦, 山口清次: tert-butyl dimethylsilyl 誘導体化の有機酸代謝異常マススクリーニングへの応用: trimethylsilyl 誘導体化との比較. 第24回日本医用マススペクトル学会, 尼崎, 1999年9月
- 36) 付曉巍, 伊賀三佐子, 木村正彦, 山口清次: GC/MSを用いる有機酸代謝異常スクリーニング法の検討: 尿ろ紙からの $\alpha$ ケト酸の検出. 第27回日本マス・スクリーニング学会, 名古屋, 1999年10月
- 37) 伊賀三佐子, 付曉巍, 木村正彦, 山口清次: GC/MSによる新生児マススクリーニング試験研究: 島根地方における3年間の結果. 第27回日本マス・スクリーニング学会, 名古屋, 1999年10月
- 38) 重松陽介, 田中幸枝, 須藤正克: ESI-MS/MS マスクリーニング法の改良. 第24回日本医用マススペクトル学会, 尼崎, 1999年9月
- 39) 重松陽介, 畑 郁江, 藤澤和郎, 木川芳春, 眞弓光文, 田中幸枝, 須藤正克: ESI-MS/MSによる新生児代謝異常マススクリーニングの再検討. 第27回日本マス・スクリーニング学会, 名古屋, 1999年10月

- 40) 重松陽介, 畑 郁江, 藤澤和郎, 木川芳春, 眞弓光文, 須藤正克: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1異常症のアシルカルニチン分析と新生児マススクリーニングへの応用. 第42回日本先天代謝異常学会, 鹿児島, 1999年11月
- 41) 芳野 信: 先天代謝異常症の成人期の問題点 西部臨床小児科懇話会 1999.6.9(福岡市)
- 42) 山口之利, 大石 悟, 富士川善直, 清水教一, 青木継稔, 榎本俊行, 渡辺 学, 中村順哉, 大原関利章, 加藤尚之; 肝臓癌を合併したWilson病における肝組織内微量元素含有量の検討. 第10回日本微量元素学会1999, 7月, 東京
- 43) Kuhara T: Chemical Diagnosis of Inherited Metabolic Disorders in Japan -GC/MS analysis of urinary metabolites-. 第27回日本マススクリーニング学会, 名古屋, 1999年10月
- 44) 牧 たか子, 須磨崎 亮, 大崎 牧, 長谷川誠, 桃谷 孝之, 松井 陽: 茨城県による胆道閉鎖症のマススクリーニング. 第26回日本胆道閉鎖症研究会, 前橋, 1999年11月
- 45) 梶田知子, 田中あけみ, 一色 玄: 先天性ムコ多糖症のスクリーニング: コンドロイチナーゼA/C消化法のろ紙尿と原尿との比較. 第26回日本マス・スクリーニング学会, 仙台, 1998年10月
- 46) 田中あけみ, 瀬戸俊之, 梶田知子, 藤本昭栄, 藤丸睦子, 新宅治夫, 楠田 聡, 一色 玄: 先天性ムコ多糖症のマス・スクリーニングと早期診断. 第102回日本小児科学会, 東京, 1999年4月

マススクリーニングの見逃し等を予防するシステムの確立に関する研究

分担研究：マススクリーニングの精度保証システムの確立に関する研究

分担研究者 黒田泰弘（徳島大学医学部小児科教授）

### 研究要旨

新生児マススクリーニングシステムの精度を維持・管理して見逃しを予防するために発見漏れ例の調査をし、採血から治療までの各プロセスについて問題点を分析して予防方策を立てた。とくに内部及び外部精度管理のコンピュータ化を試みた。1. マススクリーニングで発見されなかった先天代謝異常症はメープルシロップ尿症5例とホモシスチン尿症2例であった。メープルシロップ尿症4例は間歇型であり、1例は検体不備によるものであった。他は原因不明であった。マススクリーニングで発見されなかった先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）は23例であった。20例は「TSH遅発上昇型」のクレチン症で、2例は産科での検体取り違いによるもので、1例は再採血時の静脈採血で発見された。先天性副腎過形成症では8例が発見されなかった。2例はマススクリーニング検査は受けていたが検査が実施されていなかった。1例は同時に採血した血清の17OHP値は高値であった。残りの5例は原因不明であるが濾紙血と血清とでの17OHPのギャップ、遅発上昇等が考えられる。2. 採血日齢、未熟児採血ガイドラインの徹底、実際の採血、検体管理、ヨード系消毒剤使用等について産科医に提供するための「新生児スクリーニングにおける検査前の精度管理（案）」をまとめた。3. マススクリーニング検査のデータ解析及び内部精度管理処理プログラムの全国レベルでの統一化を図るためにプログラムの作成とスクリーニングへの導入・運用試験を実施し、全国レベルで使用しうることを確認した。さらにコンピュータ通信を応用したスクリーニング専用ネットワークを構築し、測定データを統一データ処理ソフトで解析し、結果を規定形成で送信するというより理想的なシステムに発展させた。4. 軽症クレチン症の診断・治療についてアンケート調査を行った。小児内分泌専門医の中でも統一した考え方がなかった。今後、各治療管理施設での共同研究が進められるべきである。

### 研究協力者

青木菊麿	(女子栄養大学)
芦田信之	(大阪大学医学部保健学科)
猪股弘明	(帝京大学市原病院小児科)
梅橋豊藏	(化学及血清療法研究所)
住吉好雄	(横浜市愛児センター)
立花克彦	(神奈川県立こども医療センター)
辻 章夫	(昭和大学薬学部)
成瀬 浩	(東京総合医学研究所)
福士 勝	(札幌市衛生研究所)
松浦信夫	(北里大学医学部小児科)

### 研究目的

新生児マススクリーニングシステムの精度を維持・管理して見逃し等を予防するためには採血から治療

までの個々のプロセスにおけるきめ細かな方針を決めなければならない。またマススクリーニングの全検査プロセスにおいて可能なかぎりコンピュータ処理を行うことは有用であり、このための全国統一ソフトの制作が望まれる。

そこで、本分担研究班は、発見漏れ例の全国調査による原因の徹底分析に基づいて新生児マススクリーニング諸機関で必要な、①検査前精度管理のための統一基準の作成、②検査の精度管理としてデータの解析・内部精度管理処理システム及び判定・連絡システムのコンピュータプログラムの開発、③検査後精度管理のための統一基準とフローシートの作成、



④迅速な確定診断・治療開始のための統一基準の作成を実施し、統合的な精度保証システムを確立することを目的とする。

## 研究方法および結果

### 1. 新生児マススクリーニングで発見されなかった症例の全国調査

#### 1) 新生児マススクリーニングで発見されなかったメープルシロップ尿症とホモシスチン尿症

新生児マス・スクリーニングで発見されなかった先天性代謝異常症の全国調査を行った。検査機関または自治体65施設、医療機関1,368施設に対する一次調査で症例の経験のありとの返信が3施設からそれぞれメープルシロップ尿症2例、ホモシスチン症1例の報告があった。その他これまでの治療乳を通じた調査、報告書などからの調査に基づいて、メープルシロップ尿症間歇型4例、ホモシスチン尿症2例がスクリーニングでは異常はなかったが後になって発病し、診断された症例であった。その他メープルシロップ尿症1例は検体不足でロイシンの測定が行われずに発見漏れとなった症例であった。

#### 2) 新生児マススクリーニングで発見されなかった

##### 先天性原発性甲状腺機能低下症の全国調査

昨年度から新生児マススクリーニングで発見されなかった先天性原発性甲状腺機能低下症（クレチン症）の全国調査を行っており、昨年度に報告した14例のうち2例の追加調査を行い、新たに9例およびニアミス例を見出した。昨年度の「欠損性」例での検体取違えは否定的であり、年長児例での後天性である可能性も否定された。今年度の9例は全例「TSH遅発上昇型」のクレチン症であった。同胞が本症であったのが3例あり、2例はそれが発見動機であった。未熟児が3例あった。ニアミス例では初診時の甲状腺エコーが発見漏れ防止に有効であった。昨年度と総計して、23例が発見された。「TSH遅発上昇型」のクレチン症が20例(87%)と最多で、病型確定している70%がホルモン合成障害性であった。初回スクリーニングは陽性であったのが5例あった。

#### 3) 新生児マススクリーニングで発見されなかった症例（先天性副腎過形成）の検討及びスクリ

### ーニングカットオフ値の検討

昨年度の全国調査で把握できた、マススクリーニングで発見されなかった先天性副腎過形成症（副腎過形成）6例について、発見されなかった理由をさらに追求するため、追加調査を行った。1例では、マススクリーニングの17OHP測定値が基準範囲内であるにもかかわらず、同時に採取した血清の17OHP値が高値であった。大幅なカットオフ値の引き下げは偽陽性の大幅な増加を伴い、実際的ではないと考えられた。

### 2. スクリーニング検査前精度管理

#### 1) 新生児スクリーニングにおける検査前の精度管理私案

新生児マススクリーニング検査においては、Guthrie が考案した簡便な濾紙採血法が採用されているが、本採血法は特殊な採血法であり、手技・管理・迅速性等、一般の検体検査以上に十分な検査前の精度管理が必要である。本年度は、採血日齢、未熟児採血ガイドラインの徹底、実際の採血、検体管理、周産期のヨード系消毒剤使用等について、過去の調査・研究からの裏づけを行い「新生児スクリーニングにおける検査前の精度管理私案」としてまとめた。

### 3. スクリーニング検査の精度管理

#### 1) 新生児マススクリーニングのデータ解析・内部精度管理プログラムの開発 - 酵素免疫測定法とマイクロプレート酵素法のデータ解析と内部精度管理 -

新生児スクリーニングの精度保証システム確立の一環として、新生児マススクリーニングの検査法として用いられている酵素免疫測定法とマイクロプレート酵素法のデータ解析及び内部精度管理処理プログラムの全国レベルでの統一化を図った。昨年度の全国の新生児スクリーニング検査施設のデータ解析と内部精度管理の現状分析、新システム仕様書の作成、システム概要設計と詳細設計に引き続き、今年度はプログラムの作成とスクリーニングへの導入・運用試験を実施してその評価を行った結果、全国レベルで使用しうることが確認された。

#### 2) ネットワークによる外部精度管理システムの構

## 築

マス・スクリーニング検査においても、内部・外部精度管理は、ますます重要性を増してきた。各都道府県・政令指定都市で、同一レベルのスクリーニングを実施するためには、各施設でのカットオフ値の設定に細心の注意が必要となる。我々は、コンピュータ通信を応用したスクリーニング専用ネットワークを構築し、正常検体の測定値分布を施設間で比較するという「マス・スクリーニング独自の精度管理法」の確立に関する研究を継続的に行ってきた。本年度は、測定データを統一データ処理ソフトで解析し、結果を規定形式で送信するという、より理想的なシステムに発展させた。加えて対象疾患をスクリーニング全項目に広げ、ホスト局を実際に設置しサービスを開始した。

### 3) クレチン症スクリーニングの精度管理に関する

#### 研究 - 再採血要求率の増加傾向について -

外部標準検体を用いての新生児スクリーニング（先天代謝異常症、クレチン症、副腎過形成の正確度をみる精度管理については、1999年1月から12月の見逃しは副腎過形成で1検体だが、記入の誤りは先天代謝異常3件、クレチン症1件副腎過形成2件あった。この問題の対応が必要である。また近年、クレチン症について、スクリーニング施設より定期的に報告されている再採血要求率が、増加する傾向にあるので、この問題の分析を行った所、1998年度の再採血要求率は1994年度に比べ、有意に増加していることがわかった。1年間の内で、再採血要求率が最も高くなる1月から3月をみると、1999年度では2.14%と無視できないレベルであった。この増加に、地域差が存在するか否か、その他詳しい現状の分析が重要である。また、この件は、環境ホルモンによる、甲状腺機能低下と関係があるという可能性もあるので、原因追求も重要である。

### 4. スクリーニング検査後の精度管理

#### 1) 軽症クレチン症の診断・治療についての全国調査

日本小児内分泌学会評議員80名を対象に、軽症クレチン症の診断・治療に関するアンケート調査を行い、62名（77.5%）から回答を得た。クレチン

症マススクリーニングで要精密検査（精検）となった児の取り扱いについて、各質問項目への最多の回答はそれぞれ以下の通りであった。1) 無治療で経過観察すると判断する精検時の血清TSH値：30.9%が $10\mu\text{U/ml}$ と回答。2) 経過観察中の治療開始基準となる血清TSH値：3ヵ月時では33.3%が $10\mu\text{U/ml}$ 、6ヵ月時43.3%が $10\mu\text{U/ml}$ 、1歳時41.7%が $5\sim 10\mu\text{U/ml}$ 、2歳時36.8%が $5\sim 10\mu\text{U/ml}$ と回答。3) l-T4（チラヂンS）による初期治療量は、47.5%が $5\mu\text{g/kg/日}$ と回答。4) 病型診断の時期は、27.6%が5、6歳時と回答。5) 病型診断時の検査項目は70%以上がほぼ共通していたが、ヨード唾液血清比は約半数の施設で選択されなかった。

## 考察

新生児マススクリーニングで発見されない原因として2つが考えられる。1つは病型が軽症である場合であり、もう1つは採血、検査等マススクリーニング検査システムの過程に何らかの問題がある場合である。

メープルシロップ尿症の間歇型は新生児期のスクリーニングでは異常が認められず、症例数が比較的多いことから、スクリーニングの方法を検討する必要があると考えられる。更に臨床の間でもスクリーニングを受けているからということで鑑別診断から除外することがないように注意すべきである。

クレチン症の発見漏れ例の防止および早期発見対策としては次のことが考えられる。①産科では、濾紙に名前を記入してから採血する、②検査センターでは、検査台帳などの記入時に誤記しない、③スクリーニングで異常高値にも関わらず精査で全く正常であった場合は、検体取違えの有無を検討する、④発見漏れ例を経験したら、同日測定内の異常者との取違えを検討する、⑤一部のホルモン合成障害性や異所性の本症では、TSH遅発上昇型を呈することがあるので、臨床医はマススクリーニングの限界を認識しておく、⑥同胞にクレチン症がある場合は精査する、⑦初診時の甲状腺エコー検査が発見漏れ防止に有効であることを認識する。

副腎過形成の発見漏れ例では、濾紙血での測定値が実際の $17\text{OHP}$ 値を反映しなかった可能性は否定

できない。すなわち、現在の濾紙血17OHP濃度の測定では、血清17OHPが高値であるにもかかわらず発見されない症例が存在する可能性も示唆され、今後さらに検討を要する。マススクリーニングで発見されない2番目の理由として、それらの症例ではスクリーニング時の17OHP値が実際にあまり高値ではない可能性が考えられる。しかし、スクリーニング時濾紙血17OHP低値の例をすべてスクリーニング陽性とするには大幅なカットオフ値の引き下げが必要であり、それには偽陽性の大幅な増加を伴い、実際的ではないと考えられる。むしろ、クレチン症の場合と同じく、17OHP遅発上昇型あるいは軽度高値の本症症例の存在を周知させることも重要と考えられる。

新生児マススクリーニング検査システムでは、検査前精度管理に関する情報のほとんどを検査機関が知りえる立場にあるので、精度管理上の対応が必要と思われる情報については、それぞれの産科医療機関に提供しなければならない。本年度作成した案は、適正な新生児スクリーニングが実施される上で、検査機関が検査前精度管理を徹底する際利用できるように構成した。しかし、本案にまとめた指針が遵守されることが最も重要であり、教育・啓発がなされねばならない。

マススクリーニング検査システムの各過程において可能な限りコンピュータ化して患児の発見漏れを予防することは本研究の重要課題の1つである。本年度は、全国の新生児マススクリーニング検査施設のデータ解析と内部精度管理のプログラムを作成

してマススクリーニングへの導入・運用試験を実施して全国レベルで使用できることを確認した。さらに、検査施設間のスクリーニング専用ネットワークを構築して、測定データを統一データ処理ソフトで解析した結果を規定形式で送信する理想的なシステムに発展させた。この一連のコンピュータ化により検査過程における高度で迅速な内部および外部精度管理が実施されることが期待できる。また、最近、増加傾向がみられるクレチン症スクリーニングの再採血要求率の分析にも有用であろう。

本研究で軽症クレチン症の診断・治療については、小児内分泌専門医の中でも統一した考え方がないことが明らかとなった。それぞれの施設で管理する症例の長期経過（身体発育、知能発達）を比較検討することで、Evidence-Based Medicineを実践するための、適切な診断・治療基準を導き出すことが可能と考えられる。そのためには、今後、各治療管理施設での共同研究が進められるべきであろう。

## 結論

新生児マススクリーニング検査における発見漏れの原因として軽症例である場合とスクリーニング検査システムの過程に何らかの問題がある場合とが考えられる。発見漏れ防止のために前者の場合にはカットオフ値の低下とそれに伴う再検率の上昇とのバランスについて検討しなければならない。後者の場合にはスクリーニング検査システムの各過程の精度管理を強化しなければならない。

分担研究：マススクリーニングの精度保証システムの確立に関する研究

新生児マススクリーニングで発見されなかったメープルシロップ尿症とホモシスチン尿症

研究要旨

新生児マス・スクリーニングで発見されなかった先天性代謝異常症の全国調査を行った。検査機関または自治体65施設、医療機関1,368施設に対する一次調査で、症例の経験のありとの返信が3施設からそれぞれメープルシロップ尿症2例、ホモシスチン症1例の報告があった。その他これまでの治療乳を通じた調査、報告書などからの調査に基づいて、メープルシロップ尿症間歇型4例、ホモシスチン尿症2例がスクリーニングでは異常はなかったが後になって発病し、診断された症例であった。その他メープルシロップ尿症1例は検体不足でロイシンの測定が行われずに発見洩れとなった症例であった。このようにメープルシロップ尿症間歇型は新生児期のスクリーニングでは異常が認められておらず、症例数が比較的多いことから、スクリーニングの方法を検討する必要があると考えられ、更に臨床の場でもスクリーニングを受けているからということで鑑別診断から除外することがないように注意するべきであると考えられた。

研究協力者

青木菊麿 (女子栄養大学)  
猪股弘明 (帝京大学市原病院小児科)  
立花克彦 (神奈川県立こども医療センター)  
黒田泰弘 (徳島大学)

研究目的

先天性代謝異常症の新生児マス・スクリーニングは昭和52年から全国規模で実施されるようになり、発見された症例の早期治療開始により大きな成果を上げている。しかし、新生児期のスクリーニングの結果は正常であって、後に発病する症例が少数ではあるが発見されるようになり、スクリーニングの費用・便益の立場からもその原因を究明する必要がある。その実態を調査し、可能であれば発見洩れを防ぐ方法を検討する必要があると考えられる。今回の全国調査からスクリーニングの見逃し例を調査し、その結果を報告する。

研究方法

新生児マス・スクリーニングで発見されなかった先天性代謝異常症の全国調査として、検査機関または自治体65施設、医療機関1,368施設に対して一次調査を実施し、それに基づいて2次調査を実施した。その他、従来から母子愛育会で行っていた追跡調査での治療乳を通じて確認された症例、特殊ミルク情報誌、その他の資料に報告された症例などを検討した。治療乳については、それまで使用されていなかった治療乳の使用を開始した医療機関に問い合わせを行い、症例の存在を確認した。

研究結果

1. 新生児マス・スクリーニングで発見されなかったメープルシロップ尿症

今回の調査およびこれまでの追跡調査などから、メープルシロップ尿症5例が新生児期のスクリーニングでは異常はなかったが、その後臨床症状、検査所見などから以下の4例が後にメープルシロップ尿症と診断されていた。更に1例のメープルシロップ尿症はスクリーニングの不備で発見洩れとなった症例であった。

(1) 症例 2歳9ヶ月女児(1980年1月28日生)  
主訴：精神運動発達遅延。生後1年頃から運動発達の遅れが見られ、つかまり立ち16ヶ月でその後退行が見られ、来院時歩行不能、つかまり立ちも不能であった。精査入院時の血清アミノ酸分析ではロイシン448.0 ( $\mu\text{mol/l}$ ) (正常値56-178)、イソロイシン238 (28-84)、バリン525 (128-283)であり、塩酸サイアミン投与で血清アミノ酸は正常化したことから、サイアミン反応性と診断された。皮膚繊維芽細胞の $\alpha$ -ケト酸脱炭酸能は正常対照のロイシン9.9%であった。

(2) 症例 2歳女児(1985年10月18日生)  
新生児マス・スクリーニングでロイシン1.0mgで正常であった。1歳で脳性麻痺と診断されている。2歳のとき精査の目的で来院したが、表情に乏しく、周囲への関心も少なく、立位で尖足位をとることがあった。診察時オムツを開けたときにやや甘い不快な刺激臭があり、メープルシロップ尿症を疑って血清アミノ酸分析を行ったところ、ロイシン2.3mg、イソロイシン1.2mg、バリン4.1mgであった。

(3) 症例 1987年生、詳細不明。初回のスクリ