

厚生科学研究  
(子ども家庭総合研究事業)

マスキ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12年度研究報告書

平成13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	429
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	439
黒田泰弘	

2) 新生児マススクリーニングにおける検査前の精度管理 一見逃し防止勧告案一	443
梅橋豊蔵, 田崎隆二, 福士勝, 梅橋操子, 住吉好雄	

3) 未熟児2回採血により診断の見逃しが防止できた症例に関する全国調査	449
猪股弘明, 上瀧邦雄	

4) 新生児マススクリーニングにおける検査の精度管理	452
福士勝, 三上篤, 本間かおり, 藤田晃三, 辻章夫, 成瀬浩, 渡辺倫子, 稲岡一孝, 梅橋豊蔵, 市原侃	

5) マイクロプレート測定における測定内変動を検出する内部精度管理ツールの開発	460
芦田信之, 稲岡一考, 宮道徹, 中山雅弘, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 辻章夫, 成瀬浩	

6) コンピュータネットワークを用いた精度管理の神経芽細胞腫検査への応用	464
稲岡一考, 中村しのぶ, 美濃孝美, 利根川晶子, 入江明美, 竹島清美, 宮道徹, 中山雅弘, 芦田信之, 福士勝, 宮井潔, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 辻章夫, 成瀬浩	

7) 外部精度管理からみたスクリーニングの問題点	477
成瀬浩, 辻章夫, 鈴木恵美子, 渡辺倫子, 五十嵐優子, 夏井裕子, 橋本延代, 広川亨子, 鶴田悟子	

8) 新生児甲状腺機能異常症における骨成熟の検討	482
松浦信夫, 原田正平, 柴山啓子	

9) マススクリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症の知能予後: 第3回全国調査成績(中間成績)	487
猪股弘明, 黒田泰弘	

10) クレチン症マススクリーニングのフローチャート	490
猪股弘明, 立花克彦, 青木菊麿, 黒田泰弘	

11) 先天性副腎過形成新生児マススクリーニングで要精査となった児の 取り扱いフローチャートの作成	493
立花克彦, 猪股弘明, 青木菊麿, 黒田泰弘	

12) フェニルケトン尿症の治療指針改訂の効果に関する全国調査	497
青木菊麿	
13) 新生児マススクリーニングで高ガラクトース血症として発見された SLC25A13 異常症 (成人発症Ⅱ型高シトルリン血症) の一例	500
松浦里, 内藤悦雄, 伊藤道徳, 横田一郎, 品原久美, 小川由起子, 黒田泰弘, 小林圭子, 佐伯頼武	
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	503
青木継稔	
2) 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 (3)	507
青木菊麿	
3) 高フェニルアラニン血症の鑑別診断における テトラヒドロピオプテリン (BH4) 分析の役割	509
大和田操, 鈴木健, 穴澤昭	
4) 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	511
大浦敏博, 白石広行	
5) 乳幼児期以降の Wilson 病マス・スクリーニング: 3年間のまとめ	513
坂京子, 小林正紀, 一木貴, 杉山成司	
6) 徳島県および香川県におけるウイルソン病スクリーニング検査成績	515
伊藤道徳, 山本千鶴子, 横田一郎, 内藤悦雄, 黒田泰弘, 松原育美, 好井信子, 伊藤進, 大西鐘寿	
7) 小児科専門開業医におけるウイルソン病スクリーニングに関する研究	518
遠藤文夫, 内野高子, 小池恵美子	
8) 秋田市3才児健診におけるウイルソン病マススクリーニングの試み	520
高田五郎	
9) 尿によるウイルソン病マススクリーニング -三歳児健診との連携-	523
重松陽介, 畑郁江	
10) 尿によるウイルソン病のスクリーニングの研究 (第4報) -3歳児検尿を利用したスクリーニングのシステム化について-	527
北川照男, 鈴木健, 大和田操	
11) ウィルソン病確定診断法としての責任遺伝子 ATP7B の直接塩基配列解析法の検討	530
藤田晃三, 野町祥介, 田上泰子, 水嶋好清, 佐藤勇次, 福士勝, 山口昭弘	
12) マススクリーニングにて発見された Wilson 病症例の診断確定までの方略 -一次スクリーニングから診断確定のプロセス-	532
清水教一, 山口之利, 青木継稔	

13) ウィルソン病患者の尿中ヘム代謝産物動態からみた銅代謝変化	535
中山憲司, 市原侃, 寺井格, 中島美知子, 浦口弘子, 林三起子, 山崎由香, 田村正秀 高澤啓, 田村守, 窪田満, 小林邦彦, 長坂博範 鈴木健, 青木継稔	
14) マスクリーニングで発見されたウィルソン病患児(者)の 治療指針(案)の策定に関する研究	540
青木継稔, 清水教一, 山口之利, 藤井秀樹, 中園宏紀	
15) ウィルソン病マスクリーニングの検査有効性の検討	543
三笠洋明, 青木菊麿, 清水教一, 青木継稔	
16) タンデム質量分析計による新生児マスクリーニングの有用性の検討	545
重松陽介, 畑郁江	
17) GC/MS法による新生児先天性代謝異常症スクリーニングの評価	548
吉田一郎, 猪口隆洋, 青木久美子, 田代恭子, 田代さとみ, 城後美佐, 金子明代, 田中正敏	
18) 尿ウレアーゼ法・安定同位体希釈法・GC/MS法によるプロピオン酸血症, 尿素回路異常症, ホモシスチン尿症などの多項目スクリーニング	551
久原とみ子, 大瀬守眞, 大土井千恵, 井上義人, 新家敏弘, 松本勇	
19) 有機酸代謝異常GC/MSスクリーニングにおける尿ろ紙, 血液ろ紙の実用性	554
山口清次, 木村正彦, 付曉巍, 伊賀三佐子, 吉井和子, 遠藤由紀子	
20) 有機酸代謝異常症の全国調査 2	557
高柳正樹	
21) 遺伝性ムコ多糖症マスクリーニングの試験的研究成績と課題	559
折居忠夫, 祐川和子, 岩田晶子, 山田美保, 吉田真弓	
22) 当施設における先天性ムコ多糖症6年間のまとめ	561
田中あけみ	
23) 便色調カラーカード法による胆道閉鎖症のマスクリーニング —栃木県および茨城県方式—	563
松井陽, 須磨崎亮, 大崎牧, 長谷川誠 牧たか子, 桃谷孝之	
III. 総合研究報告	566

## マスキ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

新生児マスキ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各過程の問題点を洗い出し、その予防方策を立てた。未熟児2回採血システムは患児の見逃し防止に有用であることを確認した。本システムの普及、啓発が重要である。新生児スクリーニング検査データ解析・内部精度管理のコンピュータプログラムを使用した検査機関における具体的な精度管理マニュアルを作成した。マイクロプレート測定内変動を検出する内部精度管理ツールを開発した。コンピュータネットワークを用いた精度管理を神経芽細胞腫マスキング検査へ応用した。外部精度管理結果からバーコードシステムの導入を提案した。クレチン症および副腎過形成マスキング検査陽性児の取り扱いフローチャートを作成した。骨成熟、甲状腺エコー検査等による一過性甲状腺機能異常症の早期鑑別法の確立を試みた。フェニルケトン尿症の治療指針改訂が普及し、効果を上げていることおよび新生児マスキング検査で発見され、6歳以上になったクレチン症児の知能指数が標準小児と変わらないことを全国調査で確認した。また、高フェニルアラニン血症の鑑別診断におけるBH4分析の意義およびフェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症の全国調査実施方法に関する研究を行った。昨年に引き続き、ウィルソン病、有機酸代謝異常症、ムコ多糖症、胆道閉鎖症、の4疾患についてパイロット・スタディを実施し、疾患の発見が行われ、それぞれの有用性が確認された。さらに、タンデム質量分析計の新生児マスキングの有用性が検討された。

### 分担研究者

黒田泰弘（徳島大学医学部小児科教授）  
青木継総（東邦大学学長）

### 研究目的

新生児マスキ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。マスキ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。また、効果的なマスキングを実施するためには、現行マスキング法の技術的改良と新しいマスキング法の導入、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キ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. スクリーニング検査前精度管理

1) 未熟児2回採血により診断の見逃しが防止できた症例に関する全国調査

未熟児2回採血により診断の見逃しが防止できた症例の調査を全国52の検査施設に対して行った。回答は42施設（回答率80.8%）より得た。42施設中1施設は未熟児2回採血未施行、11施設は症例の経験なしとの回答であった。先天代謝異常症検査陽性者は16名で、精査の結果、チロジン血症1名、ガラクトキナーゼ欠損症1名が発見された。クレチン症検査陽性者は150名、精査結果51名がクレチン症と診断された。先天性副腎過形成症（CAH）検査陽性者は225名、精査結果1名がCAHと診断された。未熟児2回採血により、診断の見逃しが防止できたと考えられる症例が少なくとも54名存在することが判明した。未熟児2回採血システムは患児の見逃し防止に有用と考えられるので、広く実施される必要があると考えられた。

2) 新生児マスキングにおける検査前の精度管理 一見逃し防止勧告案一

採血する産科医療機関及び検査機関には、一般臨床検体以上に細心の注意と的確な判断が求められる。

本年度は、採血時期、未熟児の2回受検状況、濾紙への採血状況、濾紙血検体の保存状況、採血から受付までの所要時間、再採血頻度、再採血への対応時間等、検体が検査機関で受付される迄の各過程毎に“見逃し防止勧告案”をまとめ、かつ、要点をフローチャートとして示した。

## 2. スクリーニング検査の精度管理

### 1) マイクロプレート測定における測定内変動を検出する内部精度管理ツールの開発

マイクロプレートは、試験管を用いた測定に代わって普及してきた。マイクロプレートによる測定の精度管理を行うためにプレートの上下左右で、いくつかのグループ化をおこない、グループ間で有意差があるか、さらに、連(偏り)や傾向(トレンド)があるか等の統計的手法による検討をおこない、測定の異常に警告を発する精度管理ツールの開発を行った。

### 2) 新生児マススクリーニングにおける検査の精度管理

陽性例の見逃し防止にポイントをおいて、本研究で開発している「新生児スクリーニング検査データ解析・内部精度管理のコンピュータプログラム」を使用した検査機関における具体的な精度管理マニュアルを作成した。

### 3) コンピュータネットワークを用いた精度管理の神経芽細胞腫検査への応用

我々はマス・スクリーニングに適したコンピュータ・ネットワークを用いた精度管理を考案しその有用性を示した。本年度は、この新しい精度管理法の対象を神経芽細胞腫マス・スクリーニングに拡大し、加えて人間工学的アプローチから誤りの発生を予防するシステムの設計を試みた。

### 4) 外部精度管理からみたスクリーニングの問題点

(財)東京顕微鏡院マス・スクリーニング精度管理センターによる正確度テストの今年度の結果は、2月現在で、見逃しが7件である。平成10年度の5、11年度の0に比較し増加している。

本年度より、当センターは、神経芽細胞腫スクリーニングに関する精度管理を実施している。現状の分析と、技術レベルの評価のために、現在までに、7回各種の精度管理検体(試料)を送付した。幾つかの施設の分析に問題があることが推測される。

## 3. スクリーニング検査後の精度管理

### 1) 高ガラクトース血症の鑑別診断

最近、新生児期高ガラクトース血症の原因の一つとして報告された成人発症II型高シトルリン血症の病因遺伝子SLC25A13遺伝子異常症の1例を経験した。高ガラクトース血症でマススクリーニング陽性となる症例は非常に多く、これらの疾患を系統的に

鑑別していくことは非常に重要である。

### 2) クレチン症マススクリーニングのフローチャート

これまでに公表された新生児クレチン症マススクリーニングのシステム、ガイドラインなどに基づいて、スクリーニング段階から診断、治療、管理にいたるフローチャートを作成した。

### 3) 先天性副腎過形成新生児マススクリーニングで要精査となった児の取り扱いフローチャートの作成

専門医を受診させるまでの間のとりあえぬの対応の一助とすることを旨として、マススクリーニングで発見されたCAH児の取り扱いフローチャート案を作成した。

### 4) 新生児甲状腺機能異常症における骨成熟の検討

マススクリーニングで発見されたクレチン症患者の診断・治療状況の調査と共に、一過性甲状腺機能異常症が適切に管理されているかも検証するシステムの確立が求められている。今回、スクリーニング要精査者の骨成熟を解析したところ、重症クレチン症と、治療を要した一過性甲状腺機能低下症、一過性低T4血症との鑑別に有用であった。

### 5) フェニルケトン尿症の治療指針改訂の効果に関する全国調査

マススクリーニングで発見されたPKU児の十数年の追跡調査によると、血中フェニルアラニン値の高い症例が増加し、知能指数(IQ)との間に逆相関することが認められるようになった。そのため1995年に治療基準が改定され、血中フェニルアラニン値の維持範囲が一層厳しく定められた。そのような治療基準の変更に対する治療効果を確認するために、追跡調査データから治療指針改訂前後の血中フェニルアラニン値を比較したところ、治療基準改訂後は有意に血中フェニルアラニン値が低下していたことが確認された。

### 6) マススクリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症の知能予後：第3回全国調査成績(中間成績)

新生児マススクリーニングで発見され、6歳以上となったクレチン症のIQにつき第3回の全国調査を行った。前回調査と同じ地域を比較のために対象とした。今回の症例は平均1989年生れで、前回より9年後の症例である。1) 64症例のIQは $101.5 \pm 13.5$ で、標準小児や患児の同胞と有意な差はなく、良好な結果であった。前回よりも言語性IQは有意に上昇、全尺度と動作性IQも有意差はないが上昇していた。2) 前回の調査成績よりも、初診日齢は有意に早まっていた。初期治療量も増加していた。3) 前回に認められた、初診時の甲状腺機能や病型との影響は認

められなかった。

#### 4. 現行マススクリーニング対象疾患に関するスクリーニングから治療開始までの間の問題点と対策および長期管理上の問題点とその対策

##### 1) 高フェニルアラニン(Phe)血症の鑑別診断におけるBH4分析の意義

遺伝性高Phe血症児に対してBH4負荷試験を行い、血中Phe値の変動を測定するほか、BH4を分析測定することにより、BH4反応性Phe水酸化酵素欠損症を鑑別する必要性を見出した。

##### 2) 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

最近になって追跡調査に伴う個人情報の問題がクローズアップされ、一部の自治体から患児の個人情報保護の立場から情報提供拒否のところが年々増加傾向にある。このような状況下での追跡調査のあり方、追跡調査のシステムのあり方を提言した。

##### 5. マススクリーニングの新しい対象患者に関する研究

###### 1) ウィルソン病のマススクリーニング

3歳児を中心として1~7歳児を対象に全国10研究協力施設(北海道,札幌,秋田,仙台,東京,神奈川県,名古屋,福井,徳島・香川,熊本)においてパイロット・スタディを継続実施した。現在までに、採血によるスクリーニング(新生児を除く)は約10万名強に実施され6名のウィルソン病患者が発見された。尿によるスクリーニングは、約9万名を超えて実施され、4名の本症患者が発見された。東京都,秋田,福井などにて、3歳児検尿を用いた本症マススクリーニングシステムを構築してパイロット・スタディが開始された。一方、本症患者尿を用いたスクリーニング法として尿中ヘム代謝産物の総ポルフィリン濃度とコプロポルフィリン濃度の異常増加があり、Roter症候群様のパターンの存在が確認された。また、本症確定診断法としての責任遺伝子ATP7B解析を65家系にて実施し、56家系(86.2%)に異常が見出された。さらに、ウィルソン病マススクリーニングの一次スクリーニングから診断確定までの方略、マススクリーニングにて発見されたウィルソン病患者の治療指針(案)等についての研究成果・提言を行った。

###### 2) 有機酸代謝異常症マススクリーニング

今年度も5施設(千葉,金沢,福井,島根,久留米)において有機酸代謝異常症のスクリーニング法の開発やパイロット・スタディが実施された。有機酸代謝異常症の全国調査に引き続き生命予後並びに生活の質について調査を行った。1990年以降に出生した10歳時点における生命予後は、メチルマロン酸血症ビタミンB12反応型100%,不反応50%,

プロピオン酸血症70%であった。生活の質を標点尺度法にて検討すると、メチルマロン酸血症ビタミンB12反応型,ホロカルボキシラーゼ欠損症では良好であり、メチルマロン酸血症ビタミンB12不反応型やプロピオン酸血症では低いレベルを示した。

タンデム質量分析計を用いて新生児濾紙血を分析する大量検体測定システムの開発を行った。約85,000新生児濾紙血から、プロピオン酸血症4例,メチルマロン酸血症1例,II型シトルリン血症1例を発見した。さらに軽症型プロピオン酸血症とメチルマロン酸尿症および脂肪酸酸化異常症のスクリーニングも可能とした。

GC/MSによる有機酸代謝異常のスクリーニングの検討を継続した。新生児尿,新生児濾紙血などにより基礎的検討を行い、予想をはるかに上回るプロピオン酸血症,メチルマロン酸血症,オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症,シトルリン血症,各種アミノ酸代謝異常症などの発見を可能とした。また、GC/MS/SIM法にて血中遊離脂肪酸分析を行い、 $\beta$ 酸化異常症診断への応用も可能とした。

###### 3) ムコ多糖症マススクリーニング

6カ月児尿を中心とする岐阜県の乳幼児を対象にDMB(ジメチルメチレンブルーの呈色反応)法にてパイロット・スタディを継続した。総検体数126,732名,一次スクリーニング陽性1.9%,再検した者は一次陽性者の77%であり,二次スクリーニング陽性例(DMB法157名,CPC/カルバゾール法1名)であった。1名が発見され,Hunter症候群と診断された。岐阜県におけるムコ多糖症発生頻度は、5万~6万人に1人と推定している。田中(大阪)は、一次陽性率3.0%,二次陽性率0.31%としたが7,829名の乳児尿から患者の発見に至っていない。

###### 4) 胆道閉鎖症マススクリーニング

便色調カラーカード法を用いる胆道閉鎖症マススクリーニングを本年度は、栃木県と茨城県において実施した。栃木県では今までに99,179名が受検(85.6%)し、感度81.8%,特異度100%,陽性適中率15.5%,陰性適中率100%であり、患児9例中8例が生後60日以内に手術を受け7例で黄疸消失した。茨城県では、1カ月児26,235名(38.1%),2カ月児19,704名(28.5%)が受検し6名の患児が見出された。カードの母子手帳添付,1カ月健診担当医によるカード回収,迅速な陽性児への対応などのシステムを作り全国的に実施できる方法と結論した。

#### 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MSUD,クレチン症,CAH等で見られるように病型が軽症である場合およ

び血中のスクリーニング指標の上昇が遅れる場合であり、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。

前者の場合には、スクリーニング時のスクリーニング指標値が実際にあまり高値ではない。しかし、スクリーニング時、濾紙血の指標が正常を示す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、たとえ、スクリーニング検査を受けていてもこのような発見できないスクリーニング指標の遅発上昇型あるいは軽度高値の症例が存在することを臨床医に周知させることが重要と考えられる。一方、後者の場合にはその原因を除くための対策が立てられ、かつ、実施されねばならない。

平成10年度の本研究班の報告によれば、出生体重2,000g以下の未熟児については、2回採血のガイドラインはあるが41.5%の施設で守られていない。特に公的医療機関においてその傾向が強かった。さらに、本年度の研究は、未熟児2回採血により、見逃しが防止できた症例が少なくとも54名存在することを明らかにした。未熟児2回採血システムは、患児の見逃し防止に有用と考えられる。そこで、採血時期、未熟児の2回受検状況、濾紙への採血状況、濾紙血検体の保存状況、採血から受付までの所要時間、再採血頻度、再採血への対応時間等、検体が検査機関で受付される迄の各過程毎に“見逃し防止勧告案”をまとめ、かつ、要点をフローチャートとして示した。

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。本研究班では、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。本年度は、このコンピュータプログラムを使用した検査機関における具体的な精度管理マニュアルを作成した。また、この新しい精度管理法の対象を神経芽細胞腫マススクリーニングに拡大し、見逃し防止システムの設計を試みた。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。その他、バーコードシステムの導入および、マイクロプレート測定における測定内変

動を検出する内部精度管理ツールも見逃し防止に有用であり、さらなる検討が必要である。

現在マススクリーニングで発見された高ガラクトース血症患児の診断プロトコールは確立されておらず、主治医がその経験に基づいて行っているにすぎない。今後新生児マススクリーニングで高ガラクトース血症で発見された症例を適切に診断・治療して聞くためには、高ガラクトース血症患児の診断・治療プロトコールを作成していくことが重要である。

クレチン症とCAHは先天性代謝異常と違って、発見頻度が高く、また、ホルモン剤の投与によって治療できるので患者は必ずしも小児内分泌専門医の下で診断・治療・管理されていない。マススクリーニング陽性児は、専門医の診断・治療を受けることが望ましい。そこで専門医を受診させるまでの間の対応の一助とすることを目指してクレチン症およびCAHの取り扱いフローチャートを作成した。このフローチャートは、マススクリーニングシステムが有効に機能するための精度保証にも役立つことが期待できる。

クレチン症として治療されている間に治療を要しなくなる一過性甲状腺機能異常症が長年にわたって治療され続けていたことが報告された。骨成熟とスクリーニング時、精査時の超音波検査などを含んだ甲状腺機能検査の組み合わせにより一過性甲状腺機能異常症を早期に鑑別することも可能と考えられるので、今後の検討によってガイドラインを補足する必要もあろう。

マススクリーニング対象疾患の診断および治療基準は追跡調査研究によって改定されている。1995年にはPKUの治療基準が、血中フェニルアラニン値をより厳しくコントロールするものに改定された。追跡調査データから改定後の血中フェニルアラニン値は、有意に低下していたことが明らかになった。基準、ガイドライン等は、作成あるいは改定することも大切であるが、それを普及させることにも努力を払わなければならない。新生児マススクリーニングで発見され、6歳以上になったクレチン症児も、長年にわたる追跡調査結果に基づく診断・治療法の改善によって標準小児や同胞と有意な差はなく発育・発達している。

PKU・高Phe血症のなかにBH4反応性Phe水酸化酵素欠損症という新しい疾患概念が発見された。大変に画期的な発見であり、世界の注目を浴びた。この疾患は低Phe食のみでは血中Phe濃度が正常化しないためBH4投与が有効とされる。古典的PKUや遺伝性高Phe血症（低Phe食が著効）との鑑別が重要であり、PKUマススクリーニング陽性例の確定診断のためBH4負荷試験を行う必要を示唆した。ま

た、60例以上のPKU・遺伝性高Phe血症に対するBH4負荷試験を実施し、血中Phe値の変動とBH4の分析測定することが重要であると結論した。PKU一次スクリーニング陽性例については、確定診断されるまでは先ず低Phe食を開始して速やかにBH4負荷試験を実施することが推奨されることになった。

最近の多くの自治体における患児の個人情報保護の立場から情報提供が不可能であるとの事由から追跡管理が困難となってきている。マススクリーニングがさらに発展し国民に受け入れられるためには、さらなる追跡調査が重要となり国際間の比較・技術開発あるいは治療基準の見直しなどにも極めて大切であることは周知の事実である。本研究班の存続の必要があり、行政との連携のもとに、国、都道府県および医療機関との協力をを行い追跡調査を実施すべきである。

3歳児を中心とする乳幼児期（一部学童を含む）に、(a) 濾紙血・血液、(b) 原尿、を用いてスクリーニングの基礎的検討およびパイロット・スタディを実施した。いずれも、セルロプラスミンを指標としたスクリーニング法であり、低セルロプラスミン血性ウィルソン病（本症の約2~3%が血中セルロプラスミン値正常を示すことがある）をスクリーニングするものであり、方法論は確立されている。3歳を中心とする幼児期は、採血が極めて困難であることが指摘され、現在、尿を用いる方法が最も有用であると結論した。費用便益、費用効率においてもスクリーニングの有用性が久繁らにより数年前に示された。発症頻度はPKUの2.5~3.0倍と高く、有効な治療法・発症予防法があり是非スクリーニングの導入を推奨する。

新生児濾紙血を用いたタンデム型質量分析法は、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、高アンモニア血症、脂肪酸酸化異常症のほかにアミノ酸代謝異常症もスクリーニング可能であり、今後の新生児マススクリーニング方法が従来法からタンデム型質量分析法に変わるかも知れないと推測する。高価な機器であるが多くの施設が利用することによりコストの削減が可能とされる。GC/MSによっても尿濾紙、血液濾紙においてもスクリーニング可能との報告がなされた。今後において、タンデム型質量分析法、GC/MS法のいずれで行うか、どこでどのようにスクリーニングを行うかのシステムの検討、費用便益、スクリーニングの評価などの基礎的研究等を実施するとともに、さらに数多くのパイロット・スタディを実施する必要がある。

岐阜県において、幼児尿を用いての本症マススクリーニングのパイロット・スタディを地道に行ってきた。本研究班最終年度、総検体数126,732名のパ

イロット・スタディにて、ようやくHunter病が1例発見された。大変に嬉しいニュースであった。大阪府においてはまだ、発見されていない。今後の課題として、(a) 治療時期を考慮したスクリーニング時期の検討、(b) 治療法開発や治療指針の検討、(c) パイロット・スタディを行い症例発見に努めること、(d) 費用便益などについて詳細に検討する必要がある。

便色調カラーカードを用いる胆道閉鎖症のマススクリーニングは簡便かつ安価で有用であり、本研究班の研究成果のなかで直ちにマススクリーニングを導入してもよいと判断されるものである。現在、栃木県と茨城県において実施され、パイロット・スタディが蓄積されてきており、多くの本症患者が発見され生後60日以内に手術され良好な成績も得られている。手術時期を逃さずに、早期発見することが患者やその家族のQOLを向上させる有用な手段である。勿論、手術にて治癒しない例も存在するため、肝移植を考慮した費用便益やスクリーニングの評価が大切である。今後の重要な検討課題である。

## 結論

新生児マススクリーニング検査の見逃しを予防するためには、IT等を駆使した見逃し予防システムの構築とともに追跡調査結果に基づいたマススクリーニングシステムの見直しが重要である。新しいマススクリーニングの開発導入によって早期治療および早期療育の機会ができる限り多くの子どもに提供されるべきである。

## 健康危険情報

なし。

## 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sun M, Hattori S, Kubo S, Awata H, Matsuda I, Endo F: A Mouse model of renal tubular injury of tyrosinemia type 1: Development of de Toni fanconi syndrome and apoptosis of renal tubular cells in Fah/Hpd double mutant mice. *J Am Soc Nephrol* 11: 291-300: 2000
- 2) Tomoeda T, Awata H, Matsuura T, Matsuda I, Ploechl E, Milovac T, Boneh A, Scott CR, Danks DM, Endo F: Mutations in the 4-Hydroxyphenylpyruvic Acid Dioxygenase Gene Are Responsible for Tyrosinemia Type III and Hawkinsinuria. *Mol Genet Metabol* 71: 506-510: 2000

- 3) 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* 742: 59-70, 2000.
- 4) Fu X-W, Iga M, Kimura M, Yamaguchi S: Simplified screening for organic acidemia using GC/MS and dried urine filter paper: a study on neonatal mass screening. *Early Hum Develop* 58: 41-55, 2000
- 5) Ohie T, Fu X-W, Iga M, Kimura M, Yamaguchi S: Gas chromatography-mass spectrometry with tert-butyl dimethylsilyl derivatization: use of the simplified sample preparations and the automated data system to screen for organic acidemias. *J Chromat B* 746: 63-73, 2000
- 6) Iga M, Kimura M, Ohura T, Kikawa Y, Yamaguchi S: Rapid, simplified and sensitive method for screening fructose-1,6-diphosphatase deficiency by analyzing urinary metabolites in urease/ direct preparations and gas chromatography-mass spectrometry in the selected-ion monitoring mode. *J Chromat B* 746: 75-82, 2000.
- 7) Iwata S, Sukegawa K, Kokuryu M, Tomatsu S, Kondo N, Iwasa S, Orii T: Glycosaminoglycans in neonatal urine. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 82: F78, 2000
- 8) Owada M, Aoki K, Kitagawa T: Taste of preferences and feeding behaviour in children with phenylketonuria on a semisynthetic diet. *Eur J Pediatr* 159: 846-850, 2000
- 9) 黒田泰弘: わが国における新生児マス・スクリーニングのあゆみ. *小児科診療* 39: 1293-1302, 2000
- 10) 石田志門, 磯谷治彦, 古川恵三, 久原とみ子: 巨赤芽球性貧血を合併したホモシスチン尿症の1例. *日本内科学会雑誌* 89: 2528-2530, 2000
- 11) 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
- 12) 東条恵, 郡司哲己, 山口清次, 清水信雄, 古賀靖敏, 埜中征哉: 正常発達をしている乳児期発症軽症型グルタル酸尿症II型の1例. *脳と発達* 32: 163-168, 2000
- 13) 山口清次: 有機酸(先天代謝異常). *日本臨床別冊(領域別症候群シリーズ29) 神経症候群IV*: 398-409, 2000
- 14) 山口清次: 新生児とその異常代謝・内分泌異常, *新女性医学体系* 31, p329-339, 2000. 中山書店
- 15) 山口清次, 玉置由子, 木村正彦: ミトコンドリアβ酸化異常症の病態と臨床的特徴. *小児科* 42: 70-82, 2001
- 16) 内山智明, 横田行史, 松浦信夫, 福士勝, 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1例: 新生児マススクリーニングを契機に発見された, 特異なアミノ酸異常合併例. *日本マススクリーニング学会雑誌* 10: 53-58, 2000
- 17) 内山智明, 横田行史, 大山宜秀, 柴山啓子, 松浦信夫, 小池明美, 原田正平, 福士勝, 藤田晃三: 新生児TSH, FT4同時スクリーニングで発見される先天性中枢性甲状腺機能低下症. *日本マス・スクリーニング学会誌* 10: 35-42, 2000
- 18) 原田正平, 松浦信夫: マス・スクリーニングで発見された軽症クレチン症の診断・治療についての全国調査. *日本マス・スクリーニング学会誌* 10: 43-50, 2000
- 19) 伊藤道徳: 先天代謝異常のマス・スクリーニング ホモシスチン尿症-1; 疫学的データを含む現在までの流れと現状での問題点. *小児科診療* 39: 1329-1333, 2000
- 20) 柴山啓子, 大山宜秀, 横田行史, 風張幸司, 風張真由美, 菱沼昭, 家入蒼生夫, 松浦信夫: 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1例. *ホルモンと臨床* 48(増刊号): 83-86, 2000
- 21) 西村真理子, 横田行史, 風張幸司, 大津成之, 松浦信夫: マス・スクリーニングで一過性高TSH血症と初期診断され, 思春期に異所性甲状腺によるクレチン症と診断された1例. *日本マス・スクリーニング学会誌* 10: 51-54, 2000
- 22) 清水教一, 青木継稔: D-ペニシラミン負荷試験. *小児内科* 32: 719-720, 2000
- 23) 清水教一, 山口之利, 竹下由紀子, 藤井秀樹, 渡辺温子, 山口佳世, 小山美佐子, 逸見仁道, 嶋武博之, 加藤尚之, 青木継稔: Wilson病の確定診断法に関する検討. *Biomed. Res Trace Elements* 11: 341-342, 2000
- 24) 大浦敏博, 坂本修, 小川英伸, 森本哲司, 勝島史夫, 藤本昭栄, 遠山ゆり子, 植田ヤイ子, 阿部義隆, 加藤一夫, 飯沼一字: ガラクトース血症マス・スクリーニングを契機に発見されたFanconi-Bickel症候群の一例. *日本マス・スクリーニング学会誌* 10: 41-46, 2000
- 25) 猪股弘明: 負荷試験の実際; TRH負荷試験. *小*

- 児内科 32: 621-622, 2000
- 26) 猪股弘明: 内分泌のマスクリーニング, 先天性甲状腺機能低下症[疫学的データを含む現在までの流れと現状での問題点]. 小児科診療 63: 1349-1354, 2000
- 27) 中山憲司, 高澤啓, 市原侃, 寺井格, 長坂博範, 小川恵美, 山本重則, 鈴木健, 青木継稔, 田村守, 田村正秀: ウイルソン病患者尿中のヘム代謝産物の動態に関して. ポルフィリン 9: 28, 2000
- 28) 北川照男: 新生児期から学童期までの検診の根拠. 公衆衛生 65: 19-27, 2001
- 2. 学会発表**
- 1) Yamaguchi S, Iga M, Kimura M, Fukao T, Shimozawa N, Suzuki Y, Kondo N, Orii T: Study of urinary organic acids of patients with peroxisomal disorders. 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Cambridge, Sep. 2000
- 2) Takusa Y, Fukao T, Kimura M, Uchiyama A, Takahashi Y, Orii KE, Kondo N, Yamaguchi S: Clear genotype/phenotype correlation of very-long-chainacyl-CoA dehydrogenase deficiency observed in five Japanese patients. 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Cambridge, Sept. 2000
- 3) Iga M, Kimura M, Fu X-W, Kikawa Y, Ohura T, Yamaguchi S: Simple and sensitive screening for fructose-1,6-disphosphatase deficiency using GC/MS. 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Cambridge, Sep. 2000
- 4) Yoon H-R, Paik MJ, Kim KR, Yamaguchi S, Rinaldo P: Simultaneous analysis of plasma hydroxy and free fatty acids in fatty acid  $\beta$ -oxidation disorders using GC/NPD. 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Cambridge, Sept. 2000
- 5) Shigematsu Y, Fujisawa K, Hata I, Mayumi M, Tanaka Y, Sudo M: Newborn screening by tandem mass spectrometry; results of pilot study and retrospective analysis in Japan. VII International Congress of Inborn Errors of Metabolism, Cambridge, Sep. 2000
- 6) Shimizu N: Mass-screening for Wilson disease, newborns versus selective. VIII International Congress of Inborn Errors of Metabolism (invited speaker of workshop), Cambridge, Sept. 2000
- 7) Kuroda Y: Establishment of a nation-wide follow-up system in neonatal screening program in Japan. Sino-Japan Neonatal Screening Forum - 2000 Shanghai, Shanghai, Oct. 31, 2000
- 8) Yamaguchi S, Fu X-W, Iga M, Kimura M: Present situation of high risk screening for organic acidemias using GC/MS. Sino-Japan Neonatal Screening Forum - 2000 Shanghai, Shanghai, Oct. 31, 2000
- 9) Yang YL, Zhan YH, Jian YW, Xu Y, Pan H, Bao XH, Yamaguchi S, Fu XW, Tagami Y, Hanayi J, Fukushi M, Qi Y, Wang LD: A clinical investigation for organic aciduria and urea cycle defects. Sino-Japan Neonatal Screening Forum - 2000 Shanghai, Shanghai, Oct. 31, 2000
- 10) Fu X-W, Iga M, Kimura M, Yang YL, Wu XR, Sharma R, Verma IC, Yamaguchi S: An experience of high risk screening for organic acidemias by GC/MS using dried urine filter paper transported from abroad. Sino-Japan Neonatal Screening Forum - 2000 Shanghai, Shanghai, Oct. 31, 2000
- 11) Shigematsu Y: Neonatal screening using tandem mass spectrometry - Japanese experiences. Sino-Japan Neonatal Screening Forum - 2000 Shanghai, Shanghai, Oct. 31, 2000
- 12) Naruse H: International Society For Neonatal Screening. Sino-Japan Neonatal Screening Forum - 2000 Shanghai, Shanghai, Oct. 31, 2000
- 13) Watanabe N, Suzuki E, Hashimoto N, Tuji A, Naruse H: Quality control in neonatal screening. Sino-Japan Neonatal Screening Forum - 2000 Shanghai, Shanghai, Oct. 31, 2000
- 14) Shimizu N, Yamaguchi Y, Aoki T: Mass-screening for Wilson disease. Sino-Japan Neonatal Screening Forum - 2000 Shanghai, Shanghai, Oct. 31, 2000
- 15) Sukegawa K, Orii T: Mass screening for mucopolysaccharidoses. Sino-Japan Neonatal Screening forum - 2000 Shanghai, Shanghai, Oct. 31, 2000
- 16) Inomata H, Nakajima H, Aoki K, Tachibana K, Kuroda Y: Congenital primary

- hypothyroidism undetected by neonatal screening in Japan. Sino-Japan Neonatal Screening Forum - 2000, Shanghai, Oct. 31, 2000
- 17) 木村正彦, 山口清次: GC/MS を用いた血液ろ紙中脂肪酸分析による脂肪酸β酸化異常症の診断. 第103回日本小児科学会学術集会, 和歌山, 2000年4月
- 18) 伊賀三佐子, 木村正彦, 大浦敏博, 木川芳春, 山口清次: ケトン性低血糖症の病因へのアプローチ: FDPase 欠損症の迅速な生化学診断. 第103回日本小児科学会学術集会, 和歌山, 2000年4月
- 19) 付曉巍, 木村正彦, 伊賀三佐子, 山口清次: GC/MS による有機酸代謝異常スクリーニング: 尿ろ紙搬送の基礎的検討. 第103回日本小児科学会学術集会. 和歌山, 2000年4月
- 20) 清水教一, 山口之利, 青木継稔: 尿中 ceruloplasmin 値測定による Wilson 病マススクリーニングシステム構築に関する研究. 第103回日本小児科学会学術集会, 和歌山, 2000年4月
- 21) 山口之利, 鈴木真理子, 清水教一, 青木継稔, 玉井浩, 有馬正高: 「ウイルソン病友の会」活動の概要, 患者や家族支援のために. 第103回日本小児科学会学術集会, 和歌山, 2000年4月
- 22) 瀬戸俊之, 田中あけみ, 森本恭子, 服部英司, 新宅治夫, 松岡収, 山野恒一: 先天性ムコ多糖症 23 症例の頭部MRI所見と骨髄移植の効果. 第103回日本小児科学会, 和歌山, 2000年4月
- 23) 中山憲司, 高澤啓, 市原侃, 寺井格, 長坂博範, 小川恵美, 山本重則, 鈴木健, 青木継稔, 田村守, 田村正秀: ウイルソン病患者尿中のヘム代謝産物の動態に関して. 第28回ポルフィリン研究会, 東京, 2000年5月
- 24) 田中あけみ, 瀬戸俊之, 山野恒一: 先天性ムコ多糖症スクリーニングの有用性について. 第24回日本臨床遺伝学会, 大阪, 2000年5月
- 25) 瀬戸俊之, 田中あけみ, 服部英司, 新宅治夫, 森本恭子, 松岡収, 山野恒一: 先天性ムコ多糖症 3 症例の骨髄移植: MRI 所見から見た脳に対する治療効果. 第42回日本小児神経学会, 大阪, 2000年6月
- 26) 清水教一, 山口之利, 竹下由紀子, 藤井秀樹, 渡辺温子, 山口佳世, 小山美佐子, 逸見仁道, 嶋武博之, 加藤尚之, 青木継稔: Wilson 病の確定診断法に関する検討. 第11回日本微量元素学会, 名古屋, 2000年6月
- 27) 藤井秀樹, 山口之利, 清水教一, 青木継稔: D-ペニシラミン投与による尿中銅排泄量の変化に関する検討, D-ペニシラミン負荷試験の判定と有用性について. 第11回日本微量元素学会, 名古屋, 2000年6月
- 28) 清水教一, 竹下由紀子, 中園宏紀, 池田周子, 藤井秀樹, 逸見仁道, 嶋武博之, 青木継稔: 重篤な肝障害を呈した Wilson 病症例の遺伝子変異に関する研究. 第17回日本小児肝臓病研究会, 名古屋, 2000年7月
- 29) 黒田泰弘: 特別講演 現行マススクリーニングの問題点と今後の展望. 第28回日本マススクリーニング学会. 東京, 2000年9月
- 30) 山口清次: シンポジウム 有機酸代謝異常症スクリーニング. 第28回日本マススクリーニング学会. 東京, 2000年9月
- 31) 清水教一: シンポジウム Wilson 病マススクリーニング・システム確立に関する検討. 第28回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 2000年9月
- 32) 久原とみ子, 大瀬守眞, 大土井千恵, 井上義人, 新家敏弘: 尿, ろ紙尿の簡易ウレアーゼ・GC/MS 法による迅速な代謝異常スクリーニング. 第28回日本マススクリーニング学会, 東京, 2000年9月
- 33) 木村明美, 大竹明, 村山圭, 吉田孝子, 小林啓二, 佐々木望, 重松陽介, 小川恵美, 高柳正樹, 向後利昭, 山本重則: 繰り返す無呼吸発作で発症した中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症が強く疑われる1女児例. 第28回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 2000年9月
- 34) 堀川洋子, 小野浩明, 佐倉伸夫, 濱川以行, 重松陽介: タンデム型質量分析計によるスクリーニングで発見されたプロピオン酸血症の一乳児例. 第28回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 2000年9月
- 35) 重松陽介, 畑郁江, 藤澤和郎, 眞弓光文, 田中幸枝, 須藤正克: ESI-MS/MS 新生児代謝異常マススクリーニングースクリーニング地域の拡大と患者検体分析による知見の蓄積. 第28回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 2000年9月
- 36) 成瀬浩, 鈴木恵美子, 渡辺倫子, 五十嵐優子, 夏井裕子, 橋本延代: 我が国のマス・スクリーニング精度管理システムの一部変更. 第28回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 2000年9月
- 37) 成瀬浩: 小児自閉症の早期療育の必要性と早期発見のためのスクリーニング法. 第28回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 2000年9月
- 38) 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 五十嵐優子, 夏井裕子, 橋本延代, 成瀬浩: 新生児マス・スクリーニング精度管理の結果. 第28回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 2000年9月
- 39) 成瀬浩: 神経芽細胞腫スクリーニング精度管理の実施に関する方針について. 第28回日本マス・

- スクリーニング学, 東京, 2000年9月
- 40) 山口之利, 清水教一, 青木継稔: 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検討. 第28回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 2000年9月
- 41) 藤井秀樹, 清水教一, 山口之利, 青木継稔: ウイルソン病診断におけるD-ペニシラミン負荷試験の有用性に関する検討. 第28回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 2000年9月
- 42) 竹下由紀子, 清水教一, 宇野久仁子, 青木継稔, 逸見仁道, 嶋武博之: 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. 第28回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 2000年9月
- 43) 祐川和子, 岩田晶子, 山田美保, 近藤直実, 折居忠夫: シンポジウム 遺伝性ムコ多糖症早期診断システムの開発. 第28回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 2000年9月
- 44) 小川英伸, 小島加奈子, 勝島由利子, 藤原幾鷹, 大浦敏博, 飯沼一宇: マススクリーニングで発見され初診時甲状腺機能低下状態にあったがその後補充療法を中止している症例の検討. 第28回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 2000年9月
- 45) 大浦敏博, 坂本修, 飯沼一宇, 白石広行, 泉沢淳子, 氏家恭子, 佐藤由紀, 野町祥介, 福士 勝: ウイルソン病スクリーニングを契機に診断された発症前ウイルソン病の成人例. 第28回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 2000年9月
- 46) 野町祥介, 田上泰子, 水嶋好清, 佐藤勇次, 藤田晃三, 福士勝, 山口昭弘, 窪田満, 長坂博範, 荒島真一郎, 大浦敏博: ウイルソン病患者における責任遺伝子ATP7Bの変異解析. 第28回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 2000年9月
- 47) 猪股弘明, 青木菊麿, 立花克彦, 黒田泰弘: 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10, 11年度全国調査成績. 第28回日本マススクリーニング学会, 東京, 2000年9月
- 48) 立花克彦, 猪股弘明, 青木菊麿, 黒田泰弘, 山下祐次, 市嶋正夫: 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例の検討及びスクリーニングカットオフ値の検討. 第28回日本マススクリーニング学会, 東京, 2000年9月
- 49) 中山憲司, 市原侃, 寺井格, 中島美知子, 浦口弘子, 林三起子, 山崎由香, 新井純理, 田村正秀, 窪田満, 小林邦彦, 鈴木健, 青木継稔: 北海道におけるウイルソン病スクリーニングの基礎的検討 - 尿中セルロプラスミン測定値について -. 第28回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 2000年9月
- 50) 山崎薫, 穴澤昭, 鈴木健, 大和田操, 北川照男: 尿による3歳児健診受診児のWilson病のスクリーニングの試み. 第28回日本マス・スクリーニング学会誌, 東京, 2000年9月
- 51) 鈴木健, 山崎薫, 穴澤昭, 大和田操, 北川照男: 尿によるWilson病のスクリーニング法の検討. 第28回日本マス・スクリーニング学会誌, 東京, 2000年9月
- 52) 付曉巍, 伊賀三佐子, 木村正彦, 山口清次, 楊艶玲, 呉希如, Sharma R, Verma IC: 外国から尿ろ紙搬送された検体を用いた GC/MS による有機酸代謝異常ハイリスクスクリーニングの経験. 第28回日本マススクリーニング学会, 東京, 2000年9月
- 53) 猪股弘明, 中島博徳, 青木菊麿, 立花克彦, 黒田泰弘: 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35例の解析. 第34回日本小児内分泌学会, 福岡, 2000年9月
- 54) 大瀬守眞, 久原とみ子: ウレアーゼ法による尿中代謝物のGC/MS分析における前処理の自動化(第2報). 第25回日本医用マススペクトル学会年会, 広島, 2000年9月
- 55) 久原とみ子, 大土井千恵, 大瀬守眞: GC/MS法によるDihydropyrimidinedehydrogenase, Dihydropyrimidinase欠損症の発症前化学診断. 第25回日本医用マススペクトル学会年会, 広島, 2000年9月
- 56) 新家敏弘, 井上義人, 久原とみ子: ジカルボン酸尿症患者におけるアシルカルニチン分析. 第25回日本医用マススペクトル学会年会, 広島, 2000年9月
- 57) 付曉巍, 木村正彦, 伊賀三佐子, 山口清次: 尿ろ紙を用いた GC/MS による $\alpha$ -ケト酸をふくむ有機酸分析の基礎的検討: 外国からのハイスクリーニングの経験. 第25回日本医用マススペクトル学会年会, 広島, 2000年9月
- 58) 伊賀三佐子, 木村正彦, 付曉巍, 山口清次: 尿中有機酸の比を用いたプロピオン酸血症とマルチプルカルボキシラーゼ欠損症の鑑別. 第25回日本医用マススペクトル学会年会, 広島, 2000年9月
- 59) 木村正彦, 山口清次: GC/MS を用いた脂肪酸 $\beta$ 酸化異常症スクリーニング: 尿中アシルグリシン分析, 血中遊離脂肪酸分析法による診断. 第25回日本医用マススペクトル学会年会, 広島, 2000年9月
- 60) 藤脇建久, 山口清次, 祐川和子, 武富保: DE MALDI-TOF/MSのスフィンゴリピドーシス診

- 断への応用. 第25回日本医用マススペクトル学会年会, 広島, 2000年9月
- 61) 山口清次, 伊賀三佐子, 木村正彦, 深尾敏幸, 下沢伸行, 鈴木康之, 近藤直実, 田沢雄作, 折居忠夫: ペルオキシゾーム病における GC/MS 尿中有機酸所見. 第25回日本医用マススペクトル学会年会, 広島, 2000年9月
- 62) 芳野信, 徳永泰幸, 猪口隆洋, 吉田一郎, 重松陽介, 加藤裕久: 複合アシル-CoA脱水素反応障害の1例: リボフラビンがアシルカルニチンプロファイルに与える効果. 第25回日本医用マススペクトル学会年会, 広島, 2000年9月
- 63) 重松陽介, 畑郁江, 藤澤和郎, 田中幸枝, 須藤正克: 質量分析計によるアシルカルニチン分析で見える代謝異常症. 第25回日本医用マススペクトル学会年会, 広島, 2000年9月
- 64) 井上義人, 新家敏弘, 大瀬守眞, 井原健二, 芳野信, 久原とみ子: 3-メチルクロトニル-CoAカルボキシラーゼ欠損症の家族検索により得られた新知見. 第43回日本先天代謝異常学会, 東京, 2000年10月
- 65) 伊賀三佐子, 木村正彦, 大浦敏博, 横内かおり, 堀川玲子, 山口清次: 糖尿病における尿中 glycerol-3-phosphate の測定意義. 第43回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 2000年10月
- 66) 田草雄一, 深尾敏幸, 高橋幸利, 折居健二, 近藤直実, 土井俊明, 安保 亘, 藤岡英樹, 廣瀬伸一, 木村正彦, 内山温, 山口清次: 極長鎖アシルCoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症の日本人3症例の遺伝子解析: 遺伝子型/臨床型の検討. 第43回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 2000年10月
- 67) 山口清次, 木村正彦, 東浩一, 猪口隆洋, 吉田一郎, Ruitter JPN, IJlst L, Wanders R: カルニチン・アシルカルニチントランスロカーゼ欠損症の日本人症例. 第43回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 2000年10月
- 68) 木村正彦, 山口清次, 鈴木康之: 微量血液を用いたペルオキシゾームスクリーニング: GC/MS/SIM による簡便な極長鎖脂肪酸分析. 第43回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 2000年10月
- 69) 徳永泰幸, 芳野信, 吉田一郎, 重松陽介: 複合アシル-CoA脱水素反応障害: L-カルニチンが血清アシルカルニチンプロファイルに及ぼす効果. 第43回日本先天代謝異常学会, 東京, 2000年10月
- 70) 竹下由紀子, 清水教一, 逸見仁道, 嶋武博之, 青木継稔: 重篤な臨床症状を呈したWilson病の遺伝子変異に関する研究. 第43回日本先天代謝異常学会, 東京, 2000年10月
- 71) 大浦敏博, 田澤雄作, 西育美, 小林圭子, 虻川大樹, 飯沼一字, 佐伯武頼: 特異なアミノ酸異常, 脂肪肝を伴った新生児肝炎例におけるSLC25A13遺伝子異常-成人発症II型シトルリン血症の小児期の病態. 第43回日本先天代謝異常学会, 東京, 2000年10月
- 72) 瀬戸俊之, 服部英司, 新宅治夫, 倭和美, 多田明央, 松岡收, 山野恒一, 田中あけみ: 先天性ムコ多糖症3症例の各臓器における骨髄移植の治療効果. 第43回日本先天代謝異常学会, 東京, 2000年10月
- 73) 清水教一, 山口之利, 青木継稔: Wilson病マスキングの有効性に関する研究. 第47回日本小児保健学会, 高知, 2000年11月
- 74) 伊賀三佐子, 木村正彦, 付曉巍, 大浦敏博, 山口清次: 低血糖発作によって乳児突然死を起こす可能性のある先天性糖新生系異常症のスクリーニング法の確立: 尿を用いたフルクトース-1,6-ジホスファターゼ欠損症の迅速診断. 第7回日本SIDS学会, 東京, 2001年2月
- 75) 澤岡恵子, 山崎薫, 池田なほみ, 畑野洋二郎, 穴澤昭, 鈴木健, 大和田操: 尿による3歳児ウィルソン病スクリーニングの検討. 第35回予防医学技術研究集会, 仙台, 2001年2月

#### 知的財産権の出願・登録状況

なし。

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各過程の問題点を洗い出し、その予防方策を立てた。未熟児2回採血システムは患児の見逃し防止に有用であることを確認した。本システムの普及、啓発が重要である。新生児スクリーニング検査データ解析・内部精度管理のコンピュータプログラムを使用した検査機関における具体的な精度管理マニュアルを作成した。マイクロプレート測定内変動を検出する内部精度管理ツールを開発した。コンピュータネットワークを用いた精度管理を神経芽細胞腫マススクリーニング検査へ応用した。外部精度管理結果からバーコードシステムの導入を提案した。クレチン症および副腎過形成マススクリーニング検査陽性児の取り扱いフローチャートを作成した。骨成熟、甲状腺エコー検査等による一過性甲状腺機能異常症の早期鑑別法の確立を試みた。フェニルケトン尿症の治療指針改訂が普及し、効果を上げていることおよび新生児マススクリーニング検査で発見され、6歳以上になったクレチン症児の知能指数が標準小児と変わらないことを全国調査で確認した。

研究協力者

青木菊麿	(女子栄養大学小児保健学)
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	(神奈川県労働福祉協会)
立花克彦	(神奈川県立こども医療センター)
辻 章夫	((財)東京顕微鏡院)
成瀬 浩	((財)東京顕微鏡院)
福士 勝	(札幌市保健福祉局生活衛生部)
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. スクリーニング検査前精度管理

1) 未熟児2回採血により診断の見逃しが防止できた症例に関する全国調査

未熟児2回採血により診断の見逃しが防止できた症例がどの程度存在するかを調査するため、全国52の検査施設に対し、出生体重2000g以下、初回採血がカットオフ値以下、2,500g以上あるいは生後1カ月に達した時点での2回目採血においてカットオフ値以上の値を示した例数、精査後の診断に関するアンケート調査を行った。回答は42施設（回答率80.8%）より得た。42施設中1施設は未熟児2回採血未施行、11施設は症例の経験なしとの回答であった。該当する児は391例であった。内訳は先天代謝異常症検査陽性者が16名（フェニルケトン尿症（PKU）1名、メープルシロップ尿症（MSUD）1名、ホモシスチン尿症（HSU）5名、ガラクトース血症（GAL）9名）。精査の結果、チロジン血症1名、ガラクトキナーゼ欠損症1名が発見された。クレチン症検査陽性者は150名、精査結果51名がクレチン症と診断された。先天性副腎過形成症（CAH）検査陽性者は225名、精査結果1名がCAHと診断された。精査結果不明例を除くと、検査陽性者のうちの疾患

適中率は、全体、先天代謝異常症、クレチン症、CAHの順に、15.2、15.4、38.1、0.5%であった。未熟児2回採血により、診断の見逃しが防止できたと考えられる症例が少なくとも54名存在することが判明した。未熟児2回採血システムは患児の見逃し防止に有用と考えられるので、広く実施される必要があると考えられた。

## 2) 新生児マススクリーニングにおける検査前の精度管理 ー見逃し防止勧告案ー

新生児マススクリーニングの検査前精度管理においては、産科医療機関と検査機関との連携が重要であり、殊に検査機関が産科医療機関に対し精度管理上必要と思われる情報を適宜フィードバックし、改善に向けて相互協力していく姿勢が必要である。また本マススクリーニング検査に使用している検体は濾紙血液という特殊なものであり、検体管理という観点から、採血する産科医療機関及び検査機関には、一般臨床検体以上に細心の注意と的確な判断が求められる。本年度は、昨年度報告した検査前精度管理私案をベースとして、採血時期、未熟児の2回受検状況、濾紙への採血状況、濾紙血検体の保存状況、採血から受付までの所要時間、再採血頻度、再採血への対応時間等、検体が検査機関で受付される迄の各過程毎に“見逃し防止勧告案”をまとめ、かつ、要点をフローチャートとして示した。

## 2. スクリーニング検査の精度管理

### 1) マイクロプレート測定における測定内変動を検出する内部精度管理ツールの開発

マイクロプレートは、試験管を用いた測定に代わって普及してきた。マイクロプレートによる測定の精度管理を行う上で、同じ検体をいくつかのプレートで測って測定間誤差を調べることは容易であるが、同一プレートに同じ検体をいくつか入れて測定内変動を測ることは実用的ではない。そこで、マイクロプレート上ウェルの行と列（通常8行12列）のうち、検体部分の結果（吸光度または濃度）を読み取り、行間または列間における分散分析、各行および各列の平均値の有意差、行および列での連続点の存在、プレートの上下左右で、いくつかのグループ化をおこない、グループ間で有意差があるか、さらに、連（偏り）や傾向（トレンド）があるか等の統計的手法による検討をおこない、測定の異常に警告を発する精度管理ツールの開発を行った。

### 2) 新生児マススクリーニングにおける検査の精度管理

新生児マススクリーニングの精度管理は、採血機関、検査機関、精査機関が連携し総合的に行われなければならない。検査機関における精度管理としては、検体の受付・登録、検査の実施、検査結果の判定、陽性者の精査機関への受診勧奨までのすべての業務が対象となる。また、検査機関の検査における責任体制の明確化も必要である。そこで、陽性例の

見逃し防止にポイントをおいて、本研究で開発している「新生児スクリーニング検査データ解析・内部精度管理のコンピュータプログラム」を使用した検査機関における具体的な精度管理マニュアルを作成した。

### 3) コンピュータネットワークを用いた精度管理の神経芽細胞腫検査への応用

マス・スクリーニング検査が行政的に全国規模で開始され二十数年が経過した。現在では、マス・スクリーニング検査の重要性が広く認識され、見逃しを防止するシステムの確立が急務とされている。わが国のマス・スクリーニング検査は、都道府県・指定都市が実施主体であり、それぞれ特定の検査機関を有している。これら複数の検査施設間で同一レベルのマス・スクリーニング検査を実施するためには、内部・外部精度管理システムの充実が極めて重要となる。我々はマス・スクリーニングに適した新しい精度管理法として、コンピュータ・ネットワークを用いた精度管理を考案しその有用性を示した。本年度は、この新しい精度管理法の対象を神経芽細胞腫マス・スクリーニングに拡大し、加えて人間工学的アプローチから誤りの発生を予防するシステムの設計を試みた。

### 4) 外部精度管理からみたスクリーニングの問題点

厚生省は、1977年の新生児スクリーニングの開始と同時に、精度管理の実施を決定し、現在まで継続して行なっている。今年度より、（財）東京頭微鏡院 マス・スクリーニング精度管理センターがその業務を委託され、従来の精度管理業務を引継ぎ、さらに機構を強化する事となった。従来の業務の1つとして、全国のスクリーニング施設に対し、外部精度管理検体を用いての正確度テストを行ない、発見もれにつながる問題の検討を行った。また、本年度より、厚生省の指示により、当センターは、神経芽細胞腫スクリーニングに関する精度管理を実施する事になった。

正確度テストの今年度の結果は、2月現在で、見逃しが7件である。平成10年度の5、11年度の0と比較し増加している。種々な要因が関係していると思われるが、職員、特に新任職員の研修が強化される必要が考えられる。また、今年度に見られた、外部標準検体の登録入力ミスは、種々の問題の原因となりうるものであり、この対策として、バーコードシステムの導入が必要である。

本年度より、当センターは、神経芽細胞腫スクリーニングに関する精度管理を実施する事になり、日本マス・スクリーニング学会技術部会の神経芽細胞腫スクリーニング担当委員と協力して、現状の分析と、技術レベルの評価のために、現在までに、7回各種の精度管理検体（試料）を送付した。まだ、データの解析中であるが、幾つかの施設の分析に問題があることが推測される。分析の継続とともに、

これらの施設に対する対応法を検討中である。

### 3. スクリーニング検査後の精度管理

#### 1) 高ガラクトース血症の鑑別診断

マススクリーニングで高ガラクトース血症として精密検査となる症例においてガラクトース代謝関連酵素異常症以外に、門脈-大循環シャントなど多くの疾患が報告されているが、原因不明として経過観察されている症例も多い。最近、新生児期高ガラクトース血症の原因の一つとして報告された成人発症II型高シトルリン血症の病因遺伝子SLC25A13遺伝子異常症の1例を経験した。高ガラクトース血症でマススクリーニング陽性となる症例は非常に多く、これらの疾患を系統的に鑑別していくことは非常に重要である。

#### 2) クレチン症マススクリーニングのフローチャート

これまでに公表された新生児クレチン症マススクリーニングのシステム、ガイドラインなどに基づいて、スクリーニング段階から診断、治療、管理にいたるフローチャートを作成した。このマススクリーニングが有効に機能するための精度保証にも役立つことと考える。

#### 2) 先天性副腎過形成新生児マススクリーニングで要精査となった児の取り扱いフローチャートの作成

先天性副腎過形成のマススクリーニングは患児の早期発見・早期治療に多大の成果を上げている。しかし、本症患児の診断は必ずしも容易ではなく、又治療もマニュアルどおり行い得ない場合も多い。従って、マススクリーニングで要精査となった児は、可及的速やかに、本症に精通した小児内分泌専門医の診断・治療を受けることが望ましい。しかし、地域によっては、また児の状態によっては、これが必ずしも容易ではない場合もあると考えられる。そのため、専門医を受診させるまでの間のとりあえずの対応の一助とすることを旨として、取り扱いフローチャート案を作成した。この案は暫定的なものであり、今後、実際の症例に適応できるかを検討し、改訂する必要がある。

#### 3) 新生児甲状腺機能異常症における骨成熟の検討

クレチン症マススクリーニングの精度保証システムとしては、スクリーニング時だけでなく、精密検査（精検）後のフォローアップ時の追跡調査体制が保証されていることも必要である。すなわち、クレチン症患児の診断・治療状況の調査と共に、一過性甲状腺機能異常症が適切に管理されているかも検証するシステムの確立が求められている。今回、スクリーニング要精検者の骨成熟を解析したところ、重症クレチン症と、治療を要した一過性甲状腺機能低下症、一過性低T4血症との鑑別に有用であった。現行のガイドラインでは、精検時および3歳以降に勧められている病型診断時の診断指針は明示されて

いるが、その間に治療を要しなくなるような一過性甲状腺機能異常症の取り扱いの明確な指針はない。骨成熟とスクリーニング時、精検時の超音波検査などを含んだ甲状腺機能検査の組み合わせにより、一過性甲状腺機能異常症を早期に鑑別することも可能と考えられることから、十分なエビデンスを集めた上でガイドラインを補足することが望まれる。

#### 4) フェニルケトン尿症の治療指針改訂の効果に関する全国調査

フェニルケトン尿症に対しては、スクリーニング開始時に暫定的治療基準が設定されており、血中フェニルアラニン値の維持範囲が定められていたが、その後数十年の追跡調査によると、血中フェニルアラニン値の高い症例が増加し、知能指数との間に逆相関することが認められるようになった。そのため1995年に治療基準が改定され、血中フェニルアラニン値の維持範囲が一層厳しく定められた。そのような治療基準の変更に対する治療効果を確認するために、追跡調査データから治療指針改訂前後の血中フェニルアラニン値を比較したところ、治療基準改訂後は有意に血中フェニルアラニン値が低下していたことが確認された。

#### 5) マススクリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症の知能予後：第3回全国調査成績（中間成績）

新生児マススクリーニングで発見され、6歳以上となったクレチン症の知能指数(IQ)につき第3回の全国調査を行った。前回調査と同じ地域を比較のために対象とした。今回の症例は平均1989年生れで、前回より9年後の症例である。1) 64症例のIQは $101.5 \pm 13.5$ で、標準小児や患児の同胞と有意な差はなく、良好な結果であった。前回よりも言語性IQは有意に上昇、全尺度と動作性IQも有意差はないが上昇していた。2) 前回の調査成績よりも、初診日齢は有意に早まっていた。初期治療量も増加していた。3) 前回に認められた、初診時の甲状腺機能や病型との影響は認められなかった。4) まだ中間集計で、例数が少ないので、今後は小児内分泌学会マススクリーニング委員会において、広地域の小児科の協力を要請して、症例・同胞の例数を増やして行きたい。

### 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MSUD、クレチン症、CAH等で見られるように病型が軽症である場合およびスクリーニング指標の上昇が遅れる場合であり、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。

前者の場合には、それらの症例ではスクリーニング時のスクリーニング指標値が実際にあまり高値ではない。しかし、スクリーニング時濾紙血指標低値

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。むしろたとえ、スクリーニング検査を受けていてもこのような発見できないスクリーニング指標の遅発上昇型あるいは軽度高値の症例が存在することを臨床医に周知させることが重要と考えられる。一方、後者の場合にはその原因を除くための対策が立てられ、かつ、実施されねばならない。

平成10年度の本研究班の報告によれば、出生体重2,000g以下の未熟児については、2回採血のガイドラインはあるが41.5%の検査施設から守られていないとの回答があり、特に公的医療機関においてその傾向が強かった。さらに、本年度の研究は、未熟児2回採血により、診断の見逃しが防止できた症例が少なくとも54名存在することを明らかにした。未熟児2回採血システムは、患児の見逃し防止に有用と考えられる。そこで昨年度報告した検査前精度管理私案をベースとして、採血時期、未熟児の2回受検状況、濾紙への採血状況、濾紙血検体の保存状況、採血から受付までの所要時間、再採血頻度、再採血への対応時間等、検体が検査機関で受付される迄の各過程毎に“見逃し防止勧告案”をまとめ、かつ、要点をフローチャートとして示した。

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。本研究班では、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。本年度は、このコンピュータプログラムを使用した検査機関における具体的な精度管理マニュアルを作成した。また、この新しい精度管理法の対象を神経芽細胞腫マススクリーニングに拡大し、見逃し防止システムの設計を試みた。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。その他、バーコードシステムの導入および、マイクロプレート測定における測定内変動を検出する内部精度管理ツールも見逃し防止に有用であり、さらなる検討が必要である。

現在マススクリーニングで発見された高ガラクトース血症患児の診断プロトコールは確立されておらず、主治医がその経験に基づいて行っているにすぎない。今後新生児マススクリーニングで高ガラクトース血症で発見された症例を適切に診断・治療して聞くためには、高ガラクトース血症患児の診断・治療プロトコールを作成していくことが重要である。

クレチン症とCAHは先天性代謝異常と違って、発見頻度が高く、また、ホルモン剤の投与によって治療できるので患者は必ずしも小児内分泌専門医の下で診断・治療・管理されていない。マススクリーニング陽性児は、専門医の診断・治療を受けることが望ましい。そこで専門医を受診させるまでの間の対応の一助とすることを目指してクレチン症およびCAHの取り扱いフローチャートを作成した。このフローチャートは、マススクリーニングシステムが有効に機能するための精度保証にも役立つことが期待できる。

クレチン症として治療されている間に治療を要しなくなる一過性甲状腺機能異常症が長年にわたって治療され続けていたことが報告された。骨成熟とスクリーニング時、精査時の超音波検査などを含んだ甲状腺機能検査の組み合わせにより一過性甲状腺機能異常症を早期に健別することも可能と考えられるので、今後の検討によってガイドラインを補足する必要もあろう。

マススクリーニング対象疾患の診断および治療基準は追跡調査研究によって改定されている。1995年にはPKUの治療基準が、血中フェニルアラニン値をより厳しくコントロールするものに改定された。追跡調査データから改定後の血中フェニルアラニン値は、有意に低下していたことが明らかになった。基準、ガイドライン等は、作成あるいは改定することも大切であるが、それを普及させることにも努力を払わなければならない。新生児マススクリーニングで発見され、6歳以上になったクレチン症児も、長年にわたる追跡調査結果に基づく診断・治療法の改善によって標準小児や同胞と有意な差はなく発育・発達している。

## 結論

新生児マススクリーニング検査の見逃しを予防するためには、IT等を駆使した見逃し予防システムの構築とともに追跡調査結果に基づいたマススクリーニングシステムの見直しが重要である。

## 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における検査前の精度管理 —見逃し防止勧告案—

#### 研究要旨

新生児マススクリーニングの検査前精度管理においては、産科医療機関と検査機関との連携が重要であり、殊に検査機関が産科医療機関に対し精度管理上必要と思われる情報を適宜フィードバックし、改善に向けて相互協力していく姿勢が必要である。また本マススクリーニング検査に使用している検体は濾紙血液という特殊なものであり、検体管理という観点から、採血する産科医療機関及び検査機関には、一般臨床検体以上に細心の注意と的確な判断が求められる。今回は、昨年度報告した検査前精度管理私案をベースとして、採血時期、未熟児の2回受検状況、濾紙への採血状況、濾紙血検体の保存状況、採血から受付までの所要時間、再採血頻度、再採血への対応時間等、検体が検査機関で受付される迄の各工程毎に“見逃し防止勧告案”をまとめ、かつ、要点をフローチャートとして示した。

#### 研究協力者

梅橋豊蔵、田崎隆二（化学及血清療法研究所）  
福士勝（札幌市保健福祉局生活衛生部）  
梅橋操子（銀杏学園短期大学）  
住吉好雄（神奈川県労働福祉協会）

体管理を中心とした検査前の精度管理は、極めて重要となる。この検査前精度管理<sup>1),2),3),4),5),6),7)</sup>について、見逃しを最小限に留めるための勧告案をまとめる。

#### 研究目的

新生児マススクリーニングの目的は、多くの一般新生児の中から早期発見・早期治療が可能な特定の疾患について、異常もしくは異常が疑われる子どもを早期に発見し、治療に結びつけることにある。スクリーニングは限られた時期に、限られた条件のもとで実施されるので完全ではないが、条件範囲においては、当然見逃しが無いように総合的な精度管理が必要である。殊に、本スクリーニング検査で使用している検体は乾燥濾紙血液という特殊なものであり、受検対象である新生児は出生時体重が500g台の超未熟児から正常体重の児まで、また、哺乳状況、発育状況、健康状況等はじめ、出産時の状態により被検者の条件が大きく異なっている。しかも、実際のスクリーニング検査における患者検体は、検査値が明らかに異常を示すものばかりでなく、軽微な異常を示すに留まるものもある。このようなことから、一般の臨床検査以上に総合的な精度管理が必要である。中でも、採血から検査されるまでの課程における検

#### 新生児スクリーニングにおける検査前の精度管理 —見逃し防止勧告案—

##### 1. 採血

##### 1) 採血時期

##### (1) 一般新生児

- ①原則として日齢4～6で採血する。
- ②日齢3以前の採血は、原則不可とする。
- ③哺乳不良児の初回採血は、原則として日齢4～6で行い、哺乳が良くなった時点で2回目の採血を行う。

[メモ] 全国の採血日齢実態調査によると、日齢4が17.5%、日齢5が64%、日齢6が11.1%、日齢7が3%となっており、約93%が日齢4～6に採血されている。また、日齢4採血率が30%を超える自治体が約25%ある。日齢4～8の各採血日間におけるアミノ酸、TSH、17-OHPの測定値に有意差は認められない。

日齢3以前に採血した場合、哺乳量の少ない乳児でアミノ酸濃度が十分に上昇していないことによる見逃しの危険性があること、また、日齢2～3ではTSHが高めの傾向が見られること等もあるため避

けるべきである。但し、先天性副腎過形成症、楓糖尿症、ガラクトース血症等の特定疾患が懸念される場合は、この限りでない。

## (2) 未熟児<sup>8)</sup>

①2,000g以下の低出生体重児は、原則として日齢4～6で初回採血する。

②更に、生後1か月か体重が2,500gに達した時のうち、どちらか早い時点で再採血する。

③出生体重が、2,001g以上の児の採血については、成熟児と同様に行う。

[メモ] 未熟児のフォローアップを行った結果では、2回採血が守られなかった未熟児が41.5%あり、その内の36%は1,600g以下の未熟児であった。また、この2回採血システムが守られていないのは、特定の医療機関に多いことが確認された<sup>5)</sup>。未熟児の場合、ネガティブフィードバック機構未成熟によるTSH遅発上昇クレチン症等もあることから、検査を2回実施とする本ガイドラインの遵守は極めて重要である。

## (3) ハイリスク児

①出生直後から嘔吐、痙攣、意識障害、哺乳不良等の異常症状を呈したハイリスク新生児の中には、先天性副腎過形成症、ガラクトース血症、楓糖尿症等が含まれている可能性が考えられるので、早期に臨時採血する。

②更に、その後定時採血する。

## 2) 採血の時間帯

(1) 哺乳後2時間後くらいが最適である。

(2) 皮下の血液循環が良くなっている沐浴後が望ましい。

## 3) 採血のための器材

### (1) 採血濾紙

①新生児スクリーニング用採血濾紙は、直径11mmの円が4つ印刷された専用濾紙を使用する。(指定スクリーニング検査機関に請求)

②採血濾紙は、湿度の高い場所や直射日光を避けて保管する。

[メモ] 採血濾紙は変質しにくい材質であり使用期限はないが、受領後1年以内くらいには使用した方が良い。シミや汚れのついたものは使用しない。

### (2) 採血器具

穿刺に用いる器具は、ランセット、注射針、メス等が用いられるが、ディスクのランセットが最も一般的に使用される。

## 4) 採血の仕方

### (1) 採血濾紙の準備と採血児の照合確認

①採血に入る前に、予め濾紙に採血回数(初回、再、

再々採血)、医療機関名・コード、母親氏名(ベビ一名)、ベビの性別、出生日、出生時体重、在胎週数、採血日、哺乳開始日、哺乳状態等の必要事項を全て記入する。

②採血にあたっては、必ず予め必要事項を記入した濾紙の氏名と新生児側の氏名を照合・確認する。

(二重確認が必要)

[メモ] 濾紙への氏名等必要事項記入にあたっては、カルテと新生児を良く確認の上、記入漏れの無いように注意すること。記入後の濾紙と新生児側の照合・確認には、2人によるダブルチェックもしくは濾紙→新生児側、新生児側→濾紙のダブルチェックを行う。また、同姓もあるので、必ずフルネームで確認する。特に、同時に複数児を採血する場合は、絶対に取り違いが起こらないように1名ずつ確実に照合・確認を行う。

### (2) 採血部位の消毒

①アルコール綿で、穿刺部位を中心にできるだけ広範囲に消毒する。

②穿刺部位のアルコールが乾いてから穿刺する。

[メモ] ヨードチンキ等の他の消毒剤は検査値への影響が考えられるので避けること。

### (3) 採血(穿刺)部位の選択と穿刺<sup>9)</sup>

①穿刺採血部位として、足底(踵)穿刺採血と手背静脈採血があるが、一般的な採血方法は足底(踵)採血である。

②踵の穿刺部位は、踵骨を避けて、踵の外側部または内側部を穿刺する(日本母性保護産婦人科医会では外側部を推奨している)。

③踵の後部及び中央部採血では踵骨髄炎、深部血管や神経の損傷、或いは瘢痕形成による歩行障害などの合併症を引き起こす恐れがあり、避けるべきである。

④2～3mmの深さに穿刺する。ランセット穿刺の時は、ランセットの肩の部位までしっかり穿刺する。穿刺が浅いと採血量が不足となるので、十分な深さの穿刺が肝要である。

### (4) 血液採取と採血量

①穿刺部位を中心に、足踵全体から血液を集めるように軽く絞る要領で血液の玉を作る。採血時に足を保持する時は、心臓より高く上げないようにする。

②採血濾紙に印刷されている4つの円に十分量の血液を採取する。

③濾紙への血液塗布は、表からでも裏からでも構わないが、必ず片方から血液が裏面まで円一杯十分になるまでしみこませる。

④一度血液を付けた濾紙の部位に更に重ねて塗布し