

厚生科学研究
(子ども家庭総合研究事業)

マスクリーニングの効率的実施及び
開発に関する研究

平成13年度研究報告書

平成14年3月

主任研究者 黒田泰弘

目 次

マススクリーニングの効率的実施及び開発に関する研究	(主任研究者 黒田泰弘)	
I. 総括研究報告		93
	黒田泰弘	
II. 分担研究報告		
1. マススクリーニングの効率的実施に関する研究	(分担研究者 黒田泰弘)	
1) 分担研究総括報告		103
	黒田泰弘	
2) 全国規模の新生児マス・スクリーニング情報管理システムの構築 (1)		107
	青木菊麿, 猪股弘明, 立花克彦, 木下和子	
3) 発見された患児の思春期以降の実態調査, フェニルケトン尿症の治療状況を中心として		109
	青木菊麿, 猪股弘明, 立花克彦, 木下和子	
4) マス・スクリーニングで発見されたアミノ酸代謝異常症の長期予後成績: 東京都の経験		111
	大和田操, 中林啓記	
5) 母子愛育会総合母子保健センターにおけるクレチン症マススクリーニングの 全国追跡調査6年間('94~'99)の成績		113
	猪股弘明, 和田京子, 青木菊麿	
6) 21-水酸化酵素欠損症女児の成長および性腺機能の検討		116
	立花克彦, 朝倉由美, 安達昌功, 前坂機江	
7) マススクリーニングで発見される対象以外の疾患: SLC25A13 遺伝子異常 (Citrin 欠損) による新生児肝内胆汁うっ滞症の実態調査		119
	大浦敏博, 小林圭子, 佐伯武頼, 伊藤道德	
8) 新生児マススクリーニングで発見される対象外疾患に関するアンケート調査 - ガラクトース血症の対象外疾患と精密検査受診時の検査について -		124
	伊藤道德, 松田純子, 黒田泰弘, 大浦敏博	
9) 新生児マススクリーニングで発見される対象外疾患に関する検討 - 高ガラクトース血症で発見された持続性高胆汁酸血症患児における SLC25A13 遺伝子変異の検討 -		128
	黒田泰弘, 松田純子, 伊藤道德, 森一博, 中川竜二	
10) 軽症クレチン症の病因, 分類へ向けて事実の積み重ね: TSH 受容体機能喪失性遺伝子変異の病態を中心に		130
	松浦信夫, 柴山啓子, 原田正平	
11) 検査済み乾燥濾紙血液の倫理面に配慮した管理・有効利用法の研究 - 検査済み乾燥濾紙血液の保管・管理に適した採血用濾紙の検討 -		133
	福士勝, 三上篤, 本間かおり, 梅橋豊蔵, 成瀬浩, 住吉好雄, 黒田泰弘	
12) 検査済み乾燥濾紙血液の倫理面に配慮した管理・有効利用法の研究 - 検査機関における検査済み乾燥濾紙血液の保管・管理の実態 -		137
	梅橋豊蔵, 田崎隆二, 黒田泰弘, 福士勝, 梅橋操子, 住吉好雄	

2. 今後導入すべき新しいマススクリーニング方法および新しい対象疾患に関する研究

(分担研究者 青木継稔)

1) 分担研究総括報告	142
青木継稔	
2) 北海道における3歳児健診を利用したウィルソン病スクリーニング	145
中山憲司, 中島美知子, 浦口弘子, 山崎由香, 林三起子, 林玲子, 市原侃, 久保亜希子, 加藤芳伸, 澤田幸治, 田村正秀, 寺井格, 窪田満, 小林邦彦, 宮本晶恵, 藤枝憲二, 野町祥介, 水嶋好清, 実吉孝幸, 木村浩男, 藤井千恵子, 斉藤勝衛, 白坂亜紀, 影久真美, 鈴木健, 青木継稔	
3) 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	153
高田五郎	
4) 東京小児科医会の協力による幼小児Wilson病スクリーニング	155
北川照男, 鈴木健, 大和田操	
5) 新生児ろ紙血液を用いたウイルソン病スクリーニングのまとめと, 総セルロプラスミン測定ELISAを用いた1才2か月尿スクリーニングの基礎的検討	158
藤田晃三, 野町祥介, 中澤恵実理, 田上泰子, 水嶋好清, 尾崎恒一, 福士勝, 山口昭弘	
6) DHPLCを用いたWilson病の遺伝子変異スクリーニングに関する検討	162
清水教一, 竹下由紀子, 山口之利, 青木継稔	
7) Wilson病マススクリーニングシステム確立に向けての方略に関する研究	164
山口之利, 清水教一, 青木継稔	
8) ムコ多糖症のスクリーニングの実施に関する研究	166
田中あけみ, 梶田知子	
9) 遺伝性ムコ多糖症マススクリーニングの試験的研究と今後の方向性について	168
折居忠夫, 祐川和子, 鈴木真弓, 近藤直実	
10) 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 ー実施上の問題点とその対策ー	170
松井陽, 須磨崎亮, 長谷川誠, 牧たか子, 桃谷孝之	
11) ろ紙尿の簡易ウレアーゼ法による新生児スクリーニング試験研究 ープロピオン酸血症と高乳酸血症の検出感度, 特異性についてー	172
久原とみ子	
12) GC/MSによる新生児スクリーニングで発見された ホモシスチン高値をともなうメチルマロン酸血症	174
吉田一郎, 猪口隆洋, 青木久美子, 田代恭子, 城後美佐, 金子明代, 松本かおり, 田中正敏	

13) 有機酸・脂肪酸代謝異常スクリーニングの検討：		
	日本人患者の発症形態と予後の調査	177
	山口清次, 堀大介, 玉置由子, 長谷川有紀, 木村正彦	
14) タンデム質量分析計による新生児マススクリーニングの展開		180
	重松陽介, 畑郁江	
3. 神経芽細胞腫スクリーニング・プログラムの疫学的評価	(分担研究者 林邦彦)	
1) 分担研究総括報告		182
	林邦彦	
2) 人口動態統計・死亡票による評価		184
	林邦彦, 武田康久, 西基, 山本圭子, 片野田耕太	
3) HPLC による神経芽腫マス・スクリーニングの神経芽腫死亡率低下に対する寄与		189
	西基	

マススクリーニングの効率的実施及び開発に関する研究

主任研究者 黒田泰弘（徳島大学医学部長・医学部小児科学教室教授）

研究要旨

本研究班は、マススクリーニング検査事業の効率的実施、新しいマススクリーニングの開発等によって小児マススクリーニングの高い水準を維持・向上して小児保健行政に役立てることを目指して研究を進めた。平成13年度の研究成果を以下にまとめる。

1) クレチン症の追跡調査で35%の検査センターの協力が得られなかった。新生児マススクリーニング事業を一般財源化後もその精度と有効性を保ちつつ展開するためには今後、追跡調査機関を国立成育医療センター内に常設することを検討すべきである。2) 新生児マススクリーニングで発見されたPKUでは、12歳以降、66.4%が治療あるいは経過観察されていたが、就職により治療の中断が増加した。「時間がない」、「医療費の負担が大きい」等が理由であった。患者を取り巻く環境の改善、保護者と医療従事者の連携、患者同志の触れ合い、友人の理解等が大切である。13歳以上の副腎過形成では、二次性徴の早発傾向は著明でなかったが、身長は平均に比して低かった。月経不順は、対照と差がなかった。3) 新生児マススクリーニング検査によって発見される高ガラクトース血症を伴う血管異常と成人型シトルリン血症では、血清総胆汁酸の増加がみられた。シトルリン血症では、複数の検査項目が陽性であったり、初回検査と再検とで陽性項目が異なった。軽度高TSH血症例の中には、治療を要する症例が見出された。4) 検査済み乾燥血液濾紙の倫理面に配慮した管理・有効利用法について検討し、血液濾紙バンクの設置を目指すために実態調査を行った。検体の保管期間と保管条件は、自治体によってかなり異なっていた。保存機関は、1年間は、全施設で、5年間以上は、24%であった。保管条件は、1年間は、-20℃が28%、4℃が24%、室温が48%であった。3年間では-20℃が7%、4℃が11%、室温が24%であった。5) 先天性代謝異常マススクリーニング検査におけるタンデム型質量分析法の有用性を検討し、その導入を目指すためにパイロットスタディーを行った。約12万の新生児の中からプロピオン酸血症5例、メチルマロン酸血症2例、成人型シトルリン血症3例、PKU 1例、MCAD 2例を発見した。6) ウイルソン病、胆道閉鎖症等のマススクリーニングの実施を目指すとともにムコ多糖症などリソソーム病のマススクリーニングについても検討した。ウイルソン病では、3歳児健診時の採尿に加えて小児科医会の協力を得て3~5歳の外来患者からも採尿するシステム作りを試みた。7) 平成7年~11年の人口動態統計死亡票に基づく解析により神経芽細胞腫スクリーニング受検群における死亡の減少が確認された。

分担研究者

黒田泰弘

（徳島大学医学部長・医学部小児科学教室教授）

青木継稔

（東邦大学学長・医学部第二小児科学教室教授）

林邦彦

（群馬大学医学部保健学科教授）

研究目的

わが国の新生児マススクリーニング検査事業は、既に世界最高水準に到達している。今後、わが国は、マススクリーニング検査事業の効率的実施のための研究、新しいマススクリーニングの開発研究等によってわが国の高い水準を維持・向上し、さらに世界の

新生児マススクリーニングに貢献しなければならない。このような視点から本研究班では、次の研究を実施する。1) 新生児マススクリーニング事業が一般財源化後もその精度と有効性を保ちつつ展開するために全国規模の新生児マススクリーニング情報管理システムおよび情報管理拠点施設の基準等を研究し、情報管理システムの構築を目指す。2) 新生児マススクリーニングで発見された患児の主として思春期以降の実態を調査研究し、新生児マススクリーニングの真の効果を評価する。3) 高ガラクトース血症を伴う門脈下大静脈シャント等血管異常、成人型シトルリン血症など新生児マススクリーニング検

査によって発見される対象外疾患、軽症クレチン症等への対応策を立て、診断・治療の標準化を目指す。4) 検査済み乾燥血液濾紙の倫理面に配慮した管理・有効利用法について研究し、血液濾紙バンクの設置を目指す。5) 先天性代謝異常マススクリーニング検査におけるタンデム型質量分析法の有用性を検討し、その導入を目指す。6) ウィルソン病、胆道閉鎖症等のマススクリーニングの実施を目指すとともにムコ多糖症などリソソーム病の乾燥血液濾紙を用いるマススクリーニングについても検討する。また、現在から未来にかけて小児期にマススクリーニングすべき疾患について統一した方法・プログラム等のガイドラインを作成する。7) 神経芽細胞腫スクリーニングの有効性、スクリーニング実施時期の妥当性、過剰診断によるリスクおよびスクリーニング・プログラムの保健医療経済性について評価する。

研究方法および結果

1. マスクリーニングの効率的実施に関する研究

新生児マススクリーニング検査で発見された患児の追跡調査結果の分析、アンケート調査、症例検討等により次のような結果を得た。

1) 新生児マススクリーニング事業を一般財源化後もその精度と有効性を保ちつつ展開させるためには今後、追跡調査機関を国立成育医療センター内に常設することを検討すべきである。2) 新生児マススクリーニングで発見されたPKUは、12歳以降、66.4%が治療あるいは経過観察されていたが、就職により治療の中断が増加した。「時間が無い」、「医療費の負担が大きい」等が理由であった。13歳以上の副腎過形成では、二次性徴の早発傾向は著明でなかったが、身長は平均に比して低かった。月経不順は、対照と差がなかった。3) 新生児マススクリーニングで発見される高ガラクトース血症を伴う血管異常と成人型シトルリン血症では、血清総胆汁酸の増加がみられた。シトルリン血症では、複数の検査項目が陽性であったり、初回検査と再検とで陽性項目が異なった。軽度高TSH血症例の中には、治療を要する症例が見出された。4) 検査済み乾燥血液濾紙の保管期間と保管条件は、自治体によってかなり異なっていた。保存機関は、1年間は、全施設で、5年間以上は、24%であった。保管条件は、1年間は、-20℃が28%、4℃が24%、室温が48%であった。3年間では-20℃が7%、4℃が11%、室温が24%であった。

2. 今後導入すべきマススクリーニング方法および新しい対象疾患に関する研究

1) タンデム質量分析計による新生児濾紙血を用いたマススクリーニング法

PKU、メープルシロップ尿症(MSUD)、ホモシスチン尿症の3種アミノ酸代謝異常症および新しいマススクリーニング対象疾患として有機酸代謝異常症・脂肪酸酸化異常症・尿素サイクル代謝異常症等の疾患をタンデム質量分析計(TMS)を用いるスクリーニング方法の有用性を検討し、将来的に現行の3種アミノ酸代謝異常症にも応用できると思われる。

2) 今後導入すべき新しいマススクリーニング対象疾患に関する研究

新しい対象疾患として、(1) ウィルソン病、(2) ムコ多糖症、(3) 有機酸代謝異常症・脂肪酸酸化異常症、(4) 胆道閉鎖症について、マススクリーニング方法の基礎的検討およびパイロットスタディを行った。ウィルソン病は、幼児血を用いてセルロプラスミン(Cp)を指標としてスクリーニングする方法が最適とされるが幼児の採血上の困難さがあり、3~5歳児を中心とする幼児尿を用いるスクリーニング・パイロットスタディを開始した。ムコ多糖症は、6カ月児尿を用いたDMB法により岐阜県を中心に142,894検体のスクリーニングが行われ1例のHunter病がスクリーニングされた。治療効果を考慮すると、より早期(例・新生児期)に濾紙血を用いてマススクリーニングする方法が話題となり、今後検討課題となった。有機酸代謝異常症・脂肪酸酸化異常症は、GC/MS法およびTMS法によりパイロットスタディおよび基礎的検討が行われた。プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症など治療可能な有機酸代謝異常症が比較的多く発見された。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は、栃木県および茨城県でパイロットスタディが進められ成果を挙げていた。

3. 神経芽細胞腫スクリーニング・プログラムの疫学評価

神経芽細胞腫マススクリーニングの効果を疫学的に検証するためのサンプル・サイズ計算、平成7年以降生まれの新生児を対象に人口動態統計・死亡票に基づき実施されている全国前向き追跡研究についての中間解析(平成11年末までの神経芽細胞腫死亡)、およびHPLC法マススクリーニング効果と治療の時代的効果の代数的な分離の試算を実施した。

観察対象コホートを受診群と未受診群に分け、各群の神経芽細胞腫死亡を比較することにより、マススクリーニングの効果を疫学的に検出するためには、検出力0.9とするとき2,328万人年の総観察人年が必要であった。また、平成7年~平成11年の人口動態統計死亡票に基づく中間解析の結果、確定できた総観察人年は、95.4万人年であった。平成11年末までの神経芽細胞腫死亡は、受診者群で15件、未受診者

群で9件、受診確認中の例が7件であり、6か月以降における神経芽細胞腫瘍の死亡率は、受診者群で0.181/10万人年(95%信頼区間0.089~0.272)、未受診群で0.727/10万人年(0.252~1.202)であった。また、神経芽細胞腫の死亡の年代推移に基づき、HPLC法導入の効果と、治療の年代効果を、代数的に分離し推定することも試みられ、HPLC法を使用したマススクリーニングによる減少の割合は約50%、それ以外の因子による減少は約8%と推定された。

考察および結論

わが国で新生児マス・スクリーニングが全国規模で開始されてから既に20年が経過し、スクリーニングの情報管理システムの在り方はますます重要な課題となっている。スクリーニングには様々な分野の情報管理が必要とされるが、その中でも発見された症例の長期に及ぶ追跡調査は特に重要である。それは発見例の健全育成の立場からであり、それを達成することがスクリーニング本来の課題であり、最終的な目標であるからである。この問題に対して、これまでは厚生省心身障害研究班を中心にして研究事業による追跡調査が実施されてきたが、恒久的な体系によるものではなく、しかもこのような追跡調査そのものが個人情報保護の問題などから次第に困難になりつつあるのが現状である。新生児マス・スクリーニングは国の事業として発足しており、今後の追跡調査は国立の組織が中心になって恒久的な体系として実施されていくことが望ましいと考えられる。その場合に、先天性代謝異常症は発見頻度が比較的少ないので全国レベルでの追跡体制を基本とし、クレチン症と21-OHDは発見頻度が比較的高いので都道府県単位で情報収集を行い、中央での集計や必要な情報の伝達が可能であることが望ましいと考えられる。また、調査結果の解析は機械的には出来ず、国立の組織内に専門委員会等を設置して専門医の点検・修正を行うことが必要である。

新生児マス・スクリーニングが開始されて初期に発見された症例は既に思春期から青年期に達している。PKUは食事療法を生涯継続することが基本とされているが、これまでの経験によると学童期から思春期に至り次第に治療されなくなる傾向が増してくる。そこで現在母子愛育会で追跡調査されている症例について、1990年以前にスクリーニングで発見された12歳以上の症例を対象に、現時点での治療状況を集計してみたところ、66.4%が治療あるいは経過観察されていた。治療が中止されていく割合は年長になるに従って高くなる傾向がみられた。高校あるいは大学を卒業して就職すると、治療が中断

されてしまう傾向が増加してくる。その理由は通院する時間がない、医療費の負担が大きい、などである。このような状況になっても継続的に医療が受けられるシステムを確立していくことが必要であると考えられる。

また、中学生以上になったPKUおよびMSUDを対象として治療方法とその効果について評価した。そして、血中アミノ酸濃度を許容域に保つことが長期予後に良い効果を与えること、乳児期から治療を行っているためか、厳しい食事療法であるものの、患児の精神的、情緒的な偏りを生じないことが明らかにされた。保護者、医療従事者、年長児では患者自身をも含めた密接でしかも独善的でない連携が、スクリーニングで発見された患児の予後を良くするために必須であると結論される。

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精密検査となる新生児において多くの対象外疾患が見いだされているが、現在までその診断のための標準的なプロトコールは作成されておらず、それぞれの主治医が種々の情報に基づいて診断のための検査を行っているのが現状である。今回の調査結果をふまえて、高ガラクトース血症精密検査時の標準プロトコールを作成する必要がある。

また、マススクリーニング陽性例の鑑別診断の際には新生児肝内胆汁うっ滞症を念頭に置く必要がある。特に、ガラクトースとメチオニンなど異なる複数の項目で陽性となる場合や、初回と再検時の陽性項目が異なるなど、予想外の結果が出た場合には注意が必要である。胆汁うっ滞は比較的長期間続くが、アミノ酸異常は一過性であり、シトルリンなどが低値であっても原因不明の胆汁うっ滞、脂肪肝症例は本症を疑うべきであろう。治療は乳糖除去ミルク、MCT含有ミルク、脂溶性ビタミン投与が有効である。

マススクリーニングの実施に伴い、典型的なクレチン症以外に、軽度高TSH血症を呈する疾患ないしは病態が存在することが明らかとなった。しかし、このような症例に対する標準化された診断・治療法の指針はなく、対応に混乱のみられることもある。軽度高TSH血症を呈する症例には器質的なクレチン症で治療を要する例もあると考えられる。マススクリーニングの効果的な実施のため、軽度高TSH血症を呈する症例の診断および治療法を標準化し、混乱を解消する必要がある。

新生児スクリーニング検査済み乾燥濾紙血液の管理・有効利用において、個人情報保護の観点から、検査済み乾燥濾紙血液の利用条件と管理しやすい採血用濾紙の様式について検討した。今後は採血時のインフォームドコンセントにおいて、現行スクリー

ニング検査以外の目的で一定期間保存され、濾紙血中のタンパク、ペプチド、ホルモン等の検査による新しいスクリーニングの開発や遺伝子解析による疾患の確定診断等に利用される可能性があること、それを拒否しても現行スクリーニング実施の間に不利益を被ることがないこと等の説明を盛り込んだ検査申込書の作成が必要である。

TMS法は、現在世界各国で導入されつつある。PKU, MSUD, ホモシスチン尿症のわが国現行アミノ酸代謝異常症を含めて、治療可能なプロピオン酸血症やメチルマロン酸血症などの有機酸代謝異常症、脂肪酸酸化異常症、尿素サイクル代謝異常症およびその他のアミノ酸代謝異常症も発見が可能である。機器・装置が高価であるが、各スクリーニングセンターの導入により価格低下も予測されること、大量検体が自動的に迅速に処理されることによりスクリーニングが安価に行われることが可能となる。近い将来、Guthrie法やHPLC法に代わって応用される可能性が高い方法であろう。

ウィルソン病マススクリーニングは、今年度から3歳児を中心とする乳児尿を用いて、尿中Cp測定を指標として検討することとした。活性型Cp測定とポリクローナル抗体によるCp測定が行われた。活性型Cp測定キット提供会社の経営上の理由による提供停止の通告があり、今後のELISA法測定用のCp抗体の作製に着手する必要がある。尿中Cp測定によるウィルソン病患児の発見の実績があり、今後3年間のパイロットスタディ成績が期待される。さらに、遺伝子診断によるスクリーニング法の検討も重要である。

ムコ多糖症に対しては、骨髄移植を可能な限り早期に実施し中枢神経障害発症予防が必要であり、さらに、米国を中心に酵素補充療法が開発され治療の進展が期待される。DMB法の新生児尿あるいは1カ月児尿の検討、あるいは他の方法の開発の必要性など新たな展開となってきている。

有機酸代謝異常症および脂肪酸酸化異常症のマススクリーニングについては、新生児尿を中心にGC/MS法、新生児濾紙血によるTMS法が研究され、さらに、パイロットスタディが進められてプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症などの治療可能な疾患が数多く発見されてきた。近年、世界的にPKUなどのアミノ酸代謝異常症も新生児濾紙血を用いるTMS法にてマススクリーニングすることが可能である。他のアミノ酸代謝異常症、尿素サイクル代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸酸化異常症など幅広い先天代謝異常症のマススクリーニングにもTMS法が普及しつつあり有用であるとされる。今後は、TMS法の導入を検討する必要がある。

胆道閉鎖症マススクリーニングは、松井らにより開発された便色調カラーカード法を用いて栃木・茨城両県にて実施した。本症は、生後60日以内に手術することが大切であるとされる。したがって、母子健康手帳にカラーカードを差し込んで配布し、1カ月検診時に担当医に持参する方法が優れていると結論された。ただし、遅発例が約15%存在することがあり、1カ月児健診時における発見率は約85%ということになる。本法は安価で簡便である。早急なる全国実施が望まれる。

神経芽細胞腫マススクリーニングの全国前向き研究で確定された観察人年は、954万人年であった。受診群の未受診群に対する死亡率比は、0.249 (0.109~0.568) であり、現在受診の有無を確認中である7例がすべて受診していたと仮定した場合でも、0.381 (0.176~0.824) であった。しかしながら、全観察が4年間以下と短いこと、また未だ総観察人年は必要最小観察人年の41% (954人年/2,328人年) であることから、今後の継続観察が必要であることが明らかとなった。

算出された必要最小サンプル・サイズからは、人口動態統計・死亡票により平成14年末までの死亡の確認が必要と考えられた。

健康危険情報

なし。

研究発表

1. 論文発表

- 1) Abukawa D, Ohura T, Iinuma K, Tazawa Y: Undescribed subset of neonatal intrahepatic cholestasis associated with multiple hyperaminoacidemia. *Hepatology Research* 21: 8-13, 2001.
- 2) Tazawa Y, Kobayashi K, Ohura T, Abukawa D, Nishinomiya F, Hosoda Y, Yamashita M, Nagata I, Kono Y, Yasuda T, Yamaguchi N, Saheki T: Infantile cholestatic jaundice associated with adult-onset type II citrullinemia. *J Pediatr* 138: 735-40, 2001.
- 3) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Nishi I, Abukawa D, Sakamoto O, Iinuma K, Saheki T: Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia. *Human Genetics* 108: 87-90, 2001
- 4) Ookawara T, Matsuura N, Oh-ishi T, Okazaki M, Kizaki T, Suzuki K, Hitomi Y, Ohno H: Serum extracellular superoxide dismutase in pediatric patients with various diseases as judged by ELISA. *Res Com Mol Path Pharm*

- 107: 291-296, 2000.
- 5) Matsuura N, Uchiyama T, Tada H, Nakamura Y, Kondo N, Morita M, Fukushi M: Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid function in infants born in Japan - Report from research on environmental health. *Clin Pediatr Endocrinol* 10: 1-6, 2001.
 - 6) Matsuura N, Uchiyama T, Tada H, Nakamura Y, Kondo N, Morita M, Fukushi M: Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid function in infants born in Japan - The second report from research on environmental health. *Chemosphere* 45: 1167-1171, 2001.
 - 7) Hishinuma A, Ohyama Y, Kuribayashi T, Nagakubo N, Namatame T, Shibayama K, Arisaka O, Matsuura N, Ieiri T: Polymorphism of the polyalanine tract of thyroid transcription factor-2 gene in patients with thyroid dysgenesis. *Eur J Endocrinol* 143: 385-389, 2001.
 - 8) Misu Y, Jian Shi-Xu, Yokota Y, Shibata M, Shinohara O, Kameya T, Matsuura N: Clinicopathological features of pediatric functional adrenocortical carcinoma diagnosed by Weiss criteria; An analysis of four cases. *Clin Pediatric Endocrinol* 10: 141-146, 2001.
 - 9) Seto T, Kono K, Morimoto K, Inoue Y, Shintaku H, Matsuoka O, Yamano T, Tanaka A. Brain magnetic resonance imaging in 23 patients with mucopolysaccharidoses and the effect of bone marrow transplantation. *Ann. Neurol.* 50: 79-92 (2001)
 - 10) Owada M, Suzuki K, Fukushi M, Yamauchi K, Kitagawa T: Mass screening for Wilson's disease by measuring urinary holoceruloplasmin. *J Pediatr* 140: 2002 (in press).
 - 11) Yamaguchi S, Iga M, Kimura M, Suzuki Y, Shimozawa N, Fukao T, Kondo N, Tazawa Y, Orii T: Urinary organic acids in peroxisomal disorders: A simple screening method. *J Chromatography B* 758: 81-86, 2001.
 - 12) Fu XW, Kimura M, Iga M, Yamaguchi S: GC/MS Screening for organic acidemias using dried urine filter paper: Determination of α -ketoacids. *J Chromatography B* 758: 87-94, 2001.
 - 13) Fukao T, Watanabe H, Orii KE, Takahashi Y, Hirano A, Kondo T, Yamaguchi S, Aoyama T, Kondo N: Myopathic form of very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: Evidence for temperature-sensitive mild mutations in both mutant alleles in a Japanese girl. *Pediatr Res* 49: 227-231, 2001.
 - 14) Sasaki M, Iwata H, Sugai K, Fukumizu M, Kimura M, Yamaguchi S: A severely brain-damaged case of 3-hydroxyisobutyric aciduria. *Brain & Develop* 23: 243-245, 2001.
 - 15) Kimura M, Yoon HR, Wasant P, Takahashi Y, Yamaguchi S: A sensitive and simplified method to analyze free fatty acids in children with mitochondrial beta oxidation disorders using gas chromatography/mass spectrometry and dried blood spots. *Clin Chim Acta* 2002 (in press).
 - 16) Kuhara T: Diagnosis of inborn errors of metabolism using filter paper urine, urease treatment, isotope dilution and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B* 758: 3-25, 2001.
 - 17) Kuhara T, Ohse M, Inoue Y, Yorifuji T, Sakura N, Mitsubuchi H, Endo F, Ishimatu J: Gas chromatographic-mass spectrometric newborn screening and diagnosis of propionic acidemia by targeting methylcitrate in dried filter-paper urine samples. *J Inher Metab Dis* 2002 (in press).
 - 18) Inoue Y, Kuhara T: A Rapid and Sensitive Method for Prenatal Diagnosis of Propionic Acidemia Using Stable Isotope Dilution GC-MS and Urease Pretreatment. *J Chromatogr B* 2002 (in press).
 - 19) Shinka T, Inoue Y, Ohse Y, Ito A, Ohfu M, Hirose S, Kuhara T: Rapid and sensitive detection of urinary 4-hydroxybutyric acid and its related compounds by GC/MS in a patient with succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *J Chromatogr B* 2002 (in press).
 - 20) 立花克彦, 猪股弘明, 青木菊麿, 黒田泰弘, 山上祐次, 市嶋正夫: 新生児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(21水酸化酵素欠損症)症例の検討(全国調査)及びスクリーニング17OHPカットオフ値の検討. *日本マス・スクリーニング学会誌* 11: 47-52, 2001.
 - 21) 猪股弘明: 小児内分泌疾患の診断基準・治療のガイドラインUPD A T E. 新生児マススクリーニングで見いだされる高TSH血症. *ホルモンと*

- 臨床 49: 887-891, 2001.
- 22) 猪股弘明：小児疾患の診断治療基準，先天性甲状腺機能低下症. 小児内科33 (増刊)：214-215, 2001.
- 23) 猪股弘明：新生児クレチン症マス・スクリーニングの現状と問題点. 日児誌 105: 1191-1194, 2001.
- 24) 和田京子，猪股弘明：新生児マススクリーニング対象疾患の見直された治療法，クレチン症. 小児科 42: 1897 - 1903, 2001.
- 25) 和田京子，猪股弘明：クレチン症のマススクリーニング陽性者の取扱い. 小児内科 33: 1623-1626, 2001.
- 26) 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. ホルモンと臨床 49: 1141-1145, 2001.
- 27) 大浦敏博：マス・スクリーニングを契機に発見される対象以外の疾患. 日本小児科学会雑誌 105: 1198-1201, 2001.
- 28) 大浦敏博，虻川大樹，相川純一郎，坂本修，飯沼一字，田澤雄作，小林圭子，佐伯武頼：Citricin欠損症（臨床）：新生児マススクリーニングを契機に発見されたCitricin欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症：9症例の臨床像の検討. 日本マス・スクリーニング学会誌 11: 23-27, 2001.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 野町祥介，中澤恵実理，野呂奈津子，田上泰子，水嶋好清，尾崎恒一，藤田晃三，福士勝，山口昭弘，堤裕幸，窪田満：札幌市における新生児ウィルソン病マス・スクリーニングの実施成績と見逃し例について. 札幌市衛生研究所年報 28: 40-44, 2001
- 32) 青木継稔，清水教一，山口之利：Wilson病の長期治療と問題点. 小児内科 33: 921-928, 2001.
- 33) 山口之利，加藤尚之，藤井秀樹，清水教一，青木継稔：Wilson病の食事療法における微量元素の検討 - 飲料水を中心に，第2報 - . Biomed Res Trace Elements 12: 291-292, 2001.
- 34) 青木継稔，黒田泰弘：新生児マス・スクリーニングの現状と今後の動向. 日本小児科学会雑誌，105; 1178-1179, 2001.
- 35) 青木継稔：新生児・乳幼児における新しいマス・スクリーニング対象疾患について. 日本小児科学会雑誌 105; 1202-1206, 2001.
- 36) 青木継稔：Wilson病の薬物治療. 内分泌・代謝系疾患の薬物治療，山内俊一監修，山岡桂子編，シリーズ・病態生理と薬物治療(2), P116-122, 薬事新報社，東京，2001.
- 37) 清水教一：ウイルソン病. 小児内科 33: 1278-1282, 2001.
- 38) 清水教一：Wilson病のマス・スクリーニング. 小児科診療 64: 1580-1581, 2001
- 39) 清水教一：Wilson病. 小児内科 33 (増刊)：172-173, 2001.
- 40) 鈴木健，大和田操，穴澤昭，松本勝，北川照男：尿セルロプラスミン測定によるWilson病スクリーニング法の検討. 日本小児科学会雑誌 105: 846-852, 2001.
- 41) 田中あけみ：遺伝性疾患の患者親の会と医師との係わりについて - 「日本ムコ多糖症親の会」の発足と発展 Cytomolecular Genet. 6: 16, 2001
- 42) 祐川和子，折居忠夫，近藤直実：ムコ多糖症早期診断システム. 日本マス・スクリーニング学会誌 11: 5-11, 2001.
- 43) 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.
- 44) 重松陽介，平野聡子，畑郁江，藤澤和郎，中井昭夫，田中幸枝，須藤正克：タンデム質量分析計を用いた新生児代謝異常マススクリーニング - スクリーニング地域拡大と患者検体分析による知見の蓄積. 日本マス・スクリーニング学会雑誌 11: 57-67, 2001.
- 45) 松井陽：胆道閉鎖症. 周産期医学 31 (増刊号)：539-540, 2001.

2. 学会発表

- 1) Ohura T, Tazawa Y, Kobayashi K, Abukawa D, Nagata I, Sumazaki R, Kohno Y, Sakamoto O, Iinuma K, T. Saheki.: Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: Clinical features of 14 patients. The American Society of Human Genetics. 51st Annual Meeting, San Diego, California, October 2001
- 2) Takeshita Y, Omura I, Shimizu N, Hemmi H, Shimatake H, Aoki T: Molecular analysis for Wilson disease patients with severe phenotype. 8th International Conference on Wilson Disease and Menkes Disease, Leipzig, Germany, April 2001
- 3) Watanabe A, Shimizu N, Nakazono H,

- 3) Watanabe A, Shimizu N, Nakazono H, Yamaguchi Y, Hemmi H, Shimatake H, Aoki T: An infantile case of Wilson disease. 8th International Conference on Wilson Disease and Menkes Disease, Leipzig, Germany, April 2001
- 4) Shimizu N, Yamaguchi Y, Aoki T: Mass-screening for Wilson disease. 8th International Conference on Wilson Disease and Menkes Disease, Leipzig, Germany, April 2001
- 5) Yamaguchi Y, Shimizu N, Yamazaki T, Kato N, Tamai H, Arima M, Aoki T: The domestic circle of Wilson disease. 8th International Conference on Wilson Disease and Menkes Disease, Leipzig, Germany, April 2001
- 6) Takeshita Y, Shimizu N, Hemmi H, Shimatake H, Aoki T: Molecular analysis for sibling cases of Wilson disease with different phenotype. The 23rd International Congress of Pediatrics, Beijing, China, Sept. 2001.
- 7) Watanabe A, Uno K, Shimizu N, Hemmi H, Shimatake H, Aoki T: The study of copper induced ATPase activity for inborn error of copper metabolism. The 23rd International Congress of Pediatrics, Beijing, China, Sept. 2001.
- 8) Shimizu N, Takeshita T, Nakazono H, Watanabe A, Hemmi H, Shimatake H, Aoki T: Molecular diagnosis for Wilson disease in Japan. The 23rd International Congress of Pediatrics, Beijing, China, Sept. 2001.
- 9) Yamaguchi S, Kimura M, Iga M, Fu X, Hori D: Screening for organic acidemias and beta-oxidation defects using GC/MS and dried filter paper. 4th Asia Pacific Regional Meeting of the International Society on Neonatal Screening, Manila, Philippines, October, 2001.
- 10) Hori D, Fu XW, Iga M, Kimura M, Yang Y, Verma IC, Yamaguchi S: Clinical survey and comparison of organic acidemias in Japanese and Asian patients for development of an efficient screening system. 4th Asia Pacific Regional Meeting of the International Society on Neonatal Screening, Manila, Philippines, October, 2001.
- 11) 朝倉由美, 安達昌功, 立花克彦, 前坂機江: 21 水酸化酵素欠損症女児の性腺機能の検討. 第35 回日本小児内分泌学会, 東京, 2001年10月
- 12) 猪股弘明: (シンポジウム) 新生児マス・スクリーニングの現状と今後の動向. 新生児クレチン症マススクリーニングの現状と問題点, 第104回日本小児科学会学術集会, 仙台, 2001年5月
- 13) 猪股弘明: (シンポジウム) 内分泌疾患のマススクリーニングの現状と将来展望. 新生児マススクリーニングで発見されたクレチン症の知能発達予後. 第74回日本内分泌学会学術総会, 横浜, 2001年10月
- 14) 猪股弘明: ミニレクチャー/クレチン症マススクリーニングの現状と未来: 知能予後と治療. 第29回日本マス・スクリーニング学会, 横浜, 2001年10月
- 15) 上瀧邦雄, 猪股弘明: 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. 第29回日本マス・スクリーニング学会, 横浜, 2001年10月
- 16) 大浦敏博, 田澤雄作, 小林圭子, 虻川大樹, 長田郁夫, 須磨崎亮, 河野由美, 坂本 修, 飯沼一字, 佐伯武頼: Citrin欠損による肝内胆汁うっ滞症: 14例の臨床像の解析. 第44回日本先天代謝異常学会, 久留米, 2001年11月
- 17) 大浦敏博, 田澤雄作, 小林圭子, 虻川大樹, 坂本修, 佐伯武頼, 飯沼一字: マススクリーニングを契機に発見されたCitrin欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症: 8症例の臨床像の検討. 第29回日本マス・スクリーニング学会, 神奈川, 2001年10月
- 18) 大浦敏博: マス・スクリーニングを契機に発見される対象以外の疾患. シンポジウム 新生児マス・スクリーニングの現状と今後の動向. 第104回日本小児科学会学術集会, 仙台, 2001年5月
- 19) 大浦敏博, 田澤雄作, 西育美, 小林圭子, 虻川大樹, 坂本修, 飯沼一字, 佐伯武頼: 新生児マススクリーニングを契機に発見された成人発症2型シトルリン血症. 第104回日本小児科学会学術集会, 仙台, 2001年5月
- 20) 田澤雄作, 大浦敏博, 虻川大樹, 飯沼一字, 長田郁夫, 河野由美, 神崎晋, 高田五郎, 白木和夫, 今野多助, 小林圭子, 佐伯武頼: 成人期発症シトルリン血症II型の小児期臨床像: 12例の要約. 第104回日本小児科学会学術集会, 仙台, 2001年5月
- 21) 虻川大樹, 大浦敏博, 飯沼一字, 田澤雄作, 小林圭子, 佐伯武頼: 成人期発症シトルリン血症II型の小児期臨床像: 乳児早期胆汁うっ滞性黄疸. 第104回日本小児科学会学術集会, 仙台, 2001年5月
- 22) 松浦里, 内藤悦雄, 伊藤道徳, 横田一郎, 品原久美, 小川由紀子, 黒田泰弘, 小林圭子, 佐伯武頼: 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遺伝子異常症(成人発症II型シトルリン血症)の一例. 第29回

- 日本マス・スクリーニング学会，横浜，2001年10月
- 23) 内藤悦雄，伊藤道徳，松浦里，横田一郎，西條隆彦，小川由紀子，北村聖子，小林圭子，佐伯武頼，黒田泰弘：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遺伝子異常症の1例. 第44回日本先天代謝異常学会，久留米，2001年11月
- 24) 松浦信夫，多田裕，近藤直実，中村好一，藤田晃三，福士勝：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に関する研究. 第104回日本小児科学会学術集会，仙台，2001年5月
- 25) 大津成之，横田行史，大山宜秀，風張幸司，風張真由実，松浦信夫：小児期発症Graves病における抗甲状腺剤治療中の高Creatine Kinase (CK) 血症の検討. 第74回日本内分泌学会学術総会，横浜，2001年6月
- 26) 菱沼昭，大山宜秀，栗林武男，長久保成実，柴山啓子，有阪治，松浦信夫，家入蒼生夫：甲状腺形成異常症患者に認められた甲状腺転写因子TTF-2 遺伝子アラニン反復配列のポリモルフィズムと機能解析. 第74回日本内分泌学会学術総会，横浜，2001年6月
- 27) 柏木好，野渡正彦，佐藤雅彦，横田行史，松浦信夫，百溪尚子：新生児甲状腺機能亢進症の発症が予想される児に対する補充-抑制療法の試み. 第37回日本新生児学会・学術総会，横浜，2001年7月
- 28) 柴山啓子，大山宜秀，菱沼昭，家入蒼生夫，松浦信夫：機能喪失型のTSH受容体遺伝子変異(R450H) を認めた先天性甲状腺機能低下症の1例. 第44回日本甲状腺学会，沖縄，2001年11月
- 29) 忍田暁子，柴山啓子，松浦信夫：先天性甲状腺機能低下症ラットrdwにおける脳組織中の α -tubulin 発現の検討. 第44回日本甲状腺学会，沖縄，2001年11月
- 30) 松浦信夫，柴山啓子，横田行史，大山宜秀：甲状腺機能低下症の母親から生まれた遅発性新生児甲状腺機能亢進症の1例. 第44回日本甲状腺学会，沖縄，2001年11月
- 31) 野町祥介，田上泰子，水嶋好清，尾崎恒一，藤田晃三，福士勝，山口昭弘，堤裕幸，窪田満：札幌市における新生児期のウィルソン病マス・スクリーニング. 第29回日本マス・スクリーニング学会，横浜，2001年10月
- 32) 下田牧子，山口之利，竹下由紀子，清水教一，宇野拓，江川裕人，木内哲也，上本伸二，田中紘一，岡田郷，井上成彰，金子堅一郎，青木継稔：治療抵抗性に肝不全が進行した若年発症Wilson病の1例. 第5回ウイルソン病研究会，東京，2001年5月
- 33) 竹下由紀子，清水教一，逸見仁道，嶋武博之，青木継稔：異なった臨床病型を呈したWilson病同胞例. 第5回ウイルソン病研究会，東京，2001年5月
- 34) 山口之利：“8th International Conference on Wilson disease and Menkes disease” 報告. 第5回ウイルソン病研究会，東京，2001年5月
- 35) 竹下由紀子，清水教一，逸見仁道，嶋武博之，青木継稔：異なった病型を呈したWilson病同胞例の臨床症状および遺伝子変異に関する検討. 第104回日本小児科学会学術集会，仙台，2001年5月
- 36) 清水教一，山口之利，青木継稔：Wilson病マス・スクリーニングの意義と施行時期に関する検討. 第104回日本小児科学会学術集会，仙台，2001年5月
- 37) 下田牧子，宇野拓，山口之利，清水教一，江川裕人，上本伸二，田中紘一，岡田郷，金子堅一郎，青木継稔：若年発症し治療抵抗性であった肝型Wilson病の1例. 第104回日本小児科学会学術集会，仙台，2001年5月
- 38) 山口之利，藤井秀樹，清水教一，青木継稔，加藤尚之，山崎大治，玉井浩，有馬正高：「ウイルソン病友の会」活動の概要および患者アンケートによる食事療法の検討. 第104回日本小児科学会学術集会，仙台，2001年5月
- 39) 清水教一，山口之利，青木継稔：神経症状を呈したWilson病症例の予後に関する検討. 第43回日本小児神経学会総会，岡山，2001年6月
- 40) 竹下由紀子，清水教一，逸見仁道，嶋武博之，青木継稔：神経症状を呈したWilson病症例の遺伝子変異に関する検討. 第43回日本小児神経学会総会，岡山，2001年6月
- 41) 山口之利，加藤尚之，藤井秀樹，清水教一，青木継稔：Wilson病の食事療法における微量元素の検討. 第12回日本微量元素学会，東京，2001年7月
- 42) 清水教一，山口之利，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29回日本マス・スクリーニング学会 / 第24回技術部会（シンポジウム），横浜，2001年10月
- 43) 大村育子，館野昭彦，清水教一，竹下由紀子，青木継稔，逸見仁道，嶋武博之：全血および濾紙血を用いたWilson病の遺伝子診断に関する研究. 第44回日本先天代謝異常学会，久留米，2001年11月
- 44) 清水教一，竹下由紀子，逸見仁道，嶋武博之，青木継稔：DHPLC（変性高速液体クロマトグラフィ）を用いたWilson病の変異スクリーニングに関する検討. 第44回日本先天代謝異常学会，久留米，2001年11月
- 45) 竹下由紀子，清水教一，逸見仁道，嶋武博之，青木継稔：同胞間で異なった臨床病型を呈した

- Wilson病家族例. 第44回日本先天代謝異常学会, 久留米, 2001年11月
- 46) 山口之利, 清水教一, 藤井秀樹, 山崎大治, 玉井浩, 青木継稔: Wilson病における食事療法の検討. 第2報. 第44回日本先天代謝異常学会 (シンポジウム), 久留米, 2001年11月
- 47) 山口之利, 清水教一, 玉井浩, 青木継稔: 「ウイルソン病友の会」活動の概要. 第48回日本小児保健学会, 東京, 2001年11月
- 48) 竹下由紀子, 清水教一, 山口之利, 青木継稔: Wilson病マスキングにおける一次スクリーニングから診断確定までの方略に関する検討. 第48回日本小児保健学会, 東京, 2001年11月
- 49) 清水教一, 竹下由紀子, 山口之利, 青木継稔: Wilson病マスキングの施行意義に関する検討. 第48回日本小児保健学会, 東京, 2001年11月
- 50) 鈴木健, 大和田操, 穴澤昭, 北川照男: 尿中ceruloplasmin測定によるWilson病スクリーニングの意義と問題点. 第44回日本先天代謝異常学会, 横浜, 2001年11月
- 51) 瀬戸俊之, 服部英司, 新宅治夫, 倭和美, 多田明央, 松岡収, 山野恒一, 田中あけみ: ムコ多糖症4症例に対する骨髄移植の各臓器についての治療効果. 第14回近畿小児科学会, 大阪, 2001年3月
- 52) 田中あけみ, 瀬戸俊之, 新宅治夫, 藤丸陸子, 高浦奈津子, 山野恒一: 患者親の会と医師との係わりについて: 日本ムコ多糖症親の会の活動より. 第14回近畿小児科学会, 大阪, 2001年3月
- 53) 磯貝光治, 祐川和子, 岩田晶子, 鈴木康之, 船戸道徳, 近藤直実, 折居忠夫: 乳児期ムコ多糖症マスキングの試験研究で発見されたムコ多糖症II型の1例. 第104回日本小児科学会, 仙台, 2001年5月
- 54) 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
- 55) 田草雄一, 深尾敏幸, 折居健治, 高橋幸利, 安保亘, 藤岡英樹, 廣瀬伸一, 内山温, 近藤直実, 山口清次: (ワークショップ) 成人型極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症日本人症例の遺伝子型と臨床的重症度の検討. 第104回日本小児科学会学術集会, 仙台, 2001年5月
- 56) 山口清次, 伊賀三佐子, 根宜由実, 木村正彦, 鈴木康之, 下沢伸行, 深尾敏幸, 近藤直実, 田沢雄作, 折居忠夫: ペルオキシソーム病の簡便スクリーニング: 特徴的な尿中有機酸所見. 第104回日本小児科学会学術集会, 仙台, 2001年5月
- 57) 長谷川有紀, 金井理恵, 瀬島斉, 木村正彦, 羽根田紀幸, 朴永東, 吉岡章, 八木秀男, 藤村吉博, 山口清次: 日本人Upshaw-Schulman 症候群の1家系: 同胞例の長期にわたる治療経過. 第104回日本小児科学会学術集会, 仙台, 2001年5月
- 58) Enkhsaikhan Purevjav, 木村正彦, 田草雄一, 深尾敏幸, 土屋美加子, 大浦敏博, 成澤邦明, 山口清次: グルタル酸尿症2型: 日本人ETF α サブユニット欠損症2例の遺伝子解析. 第104回日本小児科学会学術集会, 仙台, 2001年5月
- 59) 大竹明, 木村明美, 村山圭, 長坂博範, 小林順高柳正樹, 山本重則, 重松陽介, 山口清次, 佐々木望: 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104回日本小児科学会学術集会, 仙台, 2001年5月
- 60) 藤脇建久, 山口清次, 佐倉伸夫, 武富保: DEMALDI-TOF/MSを用いたGaucher病患者の心嚢液, 腹水, 血清中のスフィンゴ脂質分析. 第26回日本医用マスペクトル学会, 東京, 2001年9月
- 61) 山口清次, 今井準三, 高梨幸利, 鈴木康之: 正常発達しているキヌレニナーゼ欠損症の2例: 生化学診断, 酵素診断, 家族検索. 第26回日本医用マスペクトル学会, 東京, 2001年9月
- 62) 木村正彦, 長谷川有紀, 中川勝博, 梶田光春, 渡辺一功, 山口清次: GC/MSを用いた4-hydroxybutyric acidの簡便な測定法の開発. 第26回日本医用マスペクトル学会, 東京, 2001年9月
- 63) 堀大介, 付曉巍, 伊賀三佐子, 木村正彦, 山口清次, 楊艶玲, Iswar Verma: 有機酸血症の診断時期と予後の調査: 日本とアジアの患者比較. 第29回日本マス・スクリーニング学会, 横浜, 2001年10月
- 64) 重松陽介, 平野聡子, 畑郁江, 中井昭夫, 田中幸枝, 山口清次, 高柳正樹: タンデム質量分析による先天代謝異常ハイリスク・スクリーニング. 第44回日本先天代謝異常学会, 久留米, 2001年11月
- 65) 城後美佐, 吉田一郎, 猪口隆洋, 青木久美子, 田代恭子, 金子明代, 岩永里香子, 木村正彦, 山口清次, 田中正敏: 新生児先天代謝異常スクリーニングにおける尿中グリセロール検出の意義. 第44回日本先天代謝異常学会, 久留米, 2001年11月
- 66) 長谷川有紀, 伊賀三佐子, 木村正彦, 重松陽介, 山口清次: 有機酸代謝異常症の出生前診断: GC/MSとタンデムマスによる羊水分析の経験. 第44回日本先天代謝異常学会, 久留米, 2001年11月
- 67) 木村正彦, 長谷川有紀, 山口清次: 血液ろ紙中

- メチルマロン酸測定法の検討. 第44回日本先天代謝異常学会, 久留米, 2001年11月
- 68) 廣瀬伸一, 米谷美奈子, 田中美樹, 中村公紀, 木村正彦, 山口清次, 吉田一郎, 時枝啓子, 坪平千鶴, 満留昭久: 電子伝達フラビタン蛋白脱水素酵素遺伝子のゲノム構造と日本人遅発型グルタル酸尿症II型での新規遺伝子異常. 第44回日本先天代謝異常学会, 久留米, 2001年11月
- 69) プレヴジャブ エンヘサイハン, 木村正彦, 田草雄一, 土屋美加子, 深尾敏幸, 大浦敏博, 山口清次: ETF α サブユニット欠損症によるグルタル酸尿症2型の日本人2症例の病因解析. 第44回日本先天代謝異常学会, 久留米, 2001年11月
- 70) 但馬剛, 西村裕, 小野浩明, 佐倉伸夫, 重松陽介, 木村正彦, 山口清次: タンデム型質量分析計による新生児マス・スクリーニングで発見された中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症の1例. 第44回日本先天代謝異常学会, 久留米, 2001年11月
- 71) 大竹明, 原嶋宏子, 村山圭, 長坂博範, 佐々木望, 重松陽介, 高柳正樹, 山口清次, 蒔田芳男: 父性片親性ダイソミーが成因と考えられる中鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症の1女児例. 第44回日本先天代謝異常学会, 久留米, 2001年11月
- 72) 百井 亨, 田中里江子, 重松陽介, 山口清次: 極長鎖脂肪酸アシルCoA脱水素欠損症の20歳女性. 第44回日本先天代謝異常学会, 久留米, 2001年11月
- 73) 井上義人, 久原とみ子: ウレアーゼ法を用いたプロピオン酸血症の迅速, 簡便な出生前診断法. 第26回日本医用マスペクトル学会年会, 東京, 2001年9月
- 74) 芳野信, 吉田一郎, 新家敏弘, 井上義人, 久原とみ子, 松本勇: SLC25A13遺伝子変異による新生児胆汁鬱滞症候群におけるチロジン代謝異常. 第26回日本医用マスペクトル学会年会, 東京, 2001年9月
- 75) 久原とみ子: 先天性代謝異常症の診断支援を目的とした全自動GC/MS装置の開発. 金沢医科大学ハイテクリサーチセンター公開シンポジウム, 金沢, 2001年10月
- 76) 大瀬守眞, 大土井千恵, 井上義人, 久原とみ子, 佐倉伸夫, 依藤亨, 川口千晴, 高橋幸博, 三瀧浩, 遠藤文夫: ろ紙尿のGC/MS分析によるプロピオン酸血症のスクリーニング, 診断, モニタリング. 第29回日本マスキリーニング学会, 神奈川, 2001年10月
- 77) 新家敏弘, 井上義人, 久原とみ子: ウレアーゼ処理・GC/MS分析法によるガラクトース尿の解析. 第29回日本マスキリーニング学会, 神奈川, 2001年10月
- 78) 新家敏弘, 井上義人, 伊藤晃, 鶴沢礼実, 大府正治, 廣瀬伸一, 満留昭久, 甲斐恵里香, 久原とみ子: ウレアーゼ処理・GC/MS分析法による4-ヒドロキシ酪酸尿症の化学診断. 第44回日本先天代謝異常学会, 久留米, 2001年11月
- 79) 依藤亨, 重松陽介, 佐倉伸夫, 吉田一郎, 久原とみ子, 河井昌彦, 室井純子, 儘田光和, 黒川啓二, 中畑龍俊: 日本人軽症プロピオン酸血症の遺伝子解析: common mutationの同定. 第44回日本先天代謝異常学会, 久留米, 2001年11月
- 80) 久原とみ子, 井上義人, 大土井千恵, 大瀬守眞, 新家敏弘: 尿, ろ紙尿のウレアーゼ法・安定同位体希釈法・GC/MS法による効果的な高アンモニア血症の迅速鑑別診断. 第44回日本先天代謝異常学会, 久留米, 2001年11月
- 81) 久原とみ子: ガスクロマトグラフィー・質量分析法 (GC/MS) を用いる先天性代謝異常症の診断システムの構築. 第247回ガスクロマトグラフィー研究会特別講演会, 東京, 2001年12月
- 82) 重松陽介, 平野聡子, 畑郁江, 藤澤和郎, 眞弓光文, 須藤正克, 佐倉伸夫, 伊藤道徳, 黒田泰弘: タンデム質量分析計による新生児マスキリーニング-広域パイロットスタディ. 第104回日本小児科学会, 仙台, 2001年5月
- 83) 重松陽介, 平野聡子, 畑郁江, 中井昭夫, 田中幸枝, 須藤正克: ESI-MS/MSによる新生児マス・スクリーニングとハイリスク・スクリーニングの展開. 第26回日本医用マスペクトル学会, 東京, 2001年9月
- 84) 重松陽介, 平野聡子, 畑郁江, 中井昭夫, 眞弓光文, 田中幸枝, 須藤正克: タンデム質量分析計・新生児代謝異常マスキリーニングにおける対象疾患とカットオフ値の検討. 第29回日本マス・スクリーニング学会, 横浜, 2001年10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効率的実施及び開発に関する研究

分担研究：マススクリーニングの効率的実施に関する研究

分担研究者 黒田泰弘（徳島大学医学部長・医学部小児科学教室教授）

研究要旨

マススクリーニング検査事業の効率的実施によって小児マススクリーニングの高い水準を維持・向上して小児保健行政に役立てることを目指して研究を進めた。本年度の研究成果を以下にまとめる。1) 新生児マススクリーニング事業を一般財源化後もその精度と有効性を保ちつつ展開させるためには今後、追跡調査機関を国立成育医療センター内に常設することを検討すべきである。2) 新生児マススクリーニングで発見されたPKUは、12歳以降、66.4%が治療あるいは経過観察されていたが、就職により治療の中断が増加した。「時間がない」、「医療費の負担が大きい」等が理由であった。13歳以上の副腎過形成では、二次性徴の早発傾向は著明でなかったが、身長は平均に比して低かった。月経不順は、対照と差がなかった。3) 新生児マススクリーニングで発見される高ガラクトース血症を伴う血管異常と成人型シトルリン血症では、血清総胆汁酸の増加がみられた。シトルリン血症では、複数の検査項目が陽性であったり、初回検査と再検とで陽性項目が異なった。軽度高TSH血症例の中には、治療を要する症例が見出された。4) 検査済み乾燥血液濾紙の保管期間と保管条件は、自治体によってかなり異なっていた。保存機関は、1年間は、全施設で、5年間以上は、24%であった。保管条件は、1年間は、-20℃が28%、4℃が24%、室温が48%であった。3年間では-20℃が7%、4℃が11%、室温が24%であった。

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)
梅橋豊蔵	(化学及血清療法研究所)
大浦敏博	(東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野)
大和田操	(日本大学小児科)
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)
松浦信夫	(北里大学医学部小児科)
福士勝	(札幌市保健福祉局生活衛生部)

研究目的

わが国の新生児マススクリーニング検査事業は、既に世界最高水準に到達している。今後、わが国は、マススクリーニング検査事業の効率的実施のための研究、新しいマススクリーニングの開発研究等によってわが国の高い水準を維持・向上し、さらに世界の新生児マススクリーニングに貢献しなければならない。このような視点から本分担研究班では、平成13年度から15年度の3年間で次の研究を実施する。1) 新生児マススクリーニング事業が一般財源化後もそ

の精度と有効性を保ちつつ展開するために全国規模の新生児マススクリーニング情報管理システムおよび情報管理拠点施設の基準等を研究し、情報管理システムの構築を目指す。2) 新生児マススクリーニングで発見された患児の主として思春期以降の実態を調査研究し、新生児マススクリーニングの真の効果を評価する。3) 高ガラクトース血症を伴う門脈下大静脈シャント等血管異常、成人型シトルリン血症など新生児マススクリーニング検査によって発見される対象外疾患、軽症クレチン症等への対応策を立て、診断・治療の標準化を目指す。4) 検査済み乾燥血液濾紙の倫理面に配慮した管理・有効利用法について研究し、血液濾紙バンクの設置を目指す。

研究方法および結果

1) 全国規模の新生児マス・スクリーニング情報管理システムの構築
新生児マス・スクリーニング情報管理システムの今後の在り方について追跡調査に協力した医師822名にアンケート調査した。その中で特に追跡調査に対する恒久的な組織の在り方が重要であり、現在の母子愛育会からしかるべき国立の機関に移行させる

ことを検討する時期であるとの考えが多く寄せられた。

2) 発見された患児の思春期以降の実態調査，フェニルケトン尿症の治療状況を中心として

新生児マス・スクリーニングで発見されたフェニルケトン尿症（PKU）の12歳以後の治療状況を追跡調査資料から分析した。66.4%が治療あるいは経過観察されていたが，加齢とともに治療が中断されていく症例が増加していく傾向がみられた。その理由は，通学・就職などによる通院の困難性や，治療費の経済的理由によるものであった。男子と女子を比較すると，女子の方が治療中断率は低い傾向であった。

3) マス・スクリーニングで発見されたアミノ酸代謝異常症の長期予後成績：東京都の経験

新生児スクリーニングで発見され，早期治療を開始して中学生以上に達したPKUおよび高フェニルアラニン血症（HPA）15例，並びにメープルシロップ尿症（MSUD）3例を対象として実態調査を行った。中学生8名（男子2，女子6）および高校生7名（男子3，女子3）のPKU/HPAにおける過去1年間の血中フェニルアラニン濃度が1995年に改訂された新しい治療基準における維持範囲をこえていたのは，コンプライアンスが悪い遠隔地在住の男子例（中学生）および10歳まで他医で管理されていた女子例（中学生）の2例のみであり，その他全例が良いコントロール状況であった。

MSUD 3例の血中ロイシン値も治療指針における維持濃度を保っており，中学生になってからは急性発作を認めていなかった。

4) 母子愛育会総合母子保健センターにおけるクレチン症マススクリーニングの全国追跡調査6年間（'94～'99）の成績

新生児マススクリーニングで発見されたクレチン症の全国追跡調査は，母子愛育会総合母子保健センターで1994年度から行われている。1999年度までの6年間の調査成績を解析した。調査に協力している検査センターは35/54（64.8%）であった。調査票もまとめて報告されている地域連携方式は2地域だけであった。診断名は定義に基づいて調査票の成績から修正した。6年間の総数はクレチン症1,293例（修正前1,111），一過性甲状腺機能低下症320例（同312），一過性高TSH血症499例（同972），クレチン症疑い147例（同159），正常893例（同584）不明381例，全総数は3,457例であった。一過性高TSH血症との報告の51%はデータを見ることによって修正された。初診日齢は6年間とも20日前後と横ばいであった。

5) 21-水酸化酵素欠損症女児の成長および性腺機能の検討

神奈川県立こども医療センターで加療され，13歳以上に達した21-水酸化酵素欠損症（21-OHD）女児26名を対象とし，成長及び性腺機能を検討した。塩喪失型22例の二次性徴出現（乳房：Tanner II）年齢と初経の年齢は， 9.7 ± 1.8 歳， 12.6 ± 1.1 歳で，日本人女児平均と差は認められず，二次性徴の早発傾向は著しくなかった。その時の身長および最終身長はいずれも平均に比べ低く，二次性徴出現以前より発育が抑制されている事が示唆された。単純男性型も含め初経から3年以上経過した23例中，規則正しい月経周期が認められたのは13例，不順のものは10例であった。コントロールと月経不順の間に統計的に有意な関連は認められなかったが，月経不順はコントロール良好な16例中5例，不良な7例中5例に認められ，コントロール不良例に月経周期不全を認めることが多かった。デキサメサゾンに変更後コントロールが改善して月経が規則的になった例や，逆に，コントロール悪化に伴って，尿中ゴナドトロピンプロファイルで過去に認められていたLHサージが認められなくなった例があった。

6) 新生児マススクリーニングで発見される対象外疾患に関するアンケート調査：ガラクトース血症の対象外疾患と精密検査受診時の検査について

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精密検査となった新生児に対する精密検査標準プロトコルの作成を目的として，ガラクトース血症の対象外疾患と精密検査受診時の検査についてのアンケート調査を行った。高ガラクトース血症で精密検査となる新生児では，原因不明の一過性高ガラクトース血症が最も多いものの，多くの治療を必要とする対象外疾患患児が見いだされていた。また，精密検査受診時に行われている検査では，肝機能検査はほとんどすべての施設で実施されているものの，対象外疾患の診断に有用と考えられる，総胆汁酸測定，血中アミノ酸分析や腹部エコー検査を初診時から行っている施設は肝機能検査に比べて少なかった。

7) マススクリーニングで発見される対象以外の疾患：SLC25A13遺伝子異常（Citrin欠損）による新生児肝内胆汁うっ滞症の実態調査

SLC25A13遺伝子異常が確認された新生児肝内胆汁うっ滞症（NICCD）61例に対してアンケート調査を行ない，41名より回答を得た。その内，新生児マススクリーニングを契機に発見された17名につき解析した。最終的に精密検査対象となった検査項目では，ガラクトース，メチオニン両者が同時に陽性となったものが6名と最多であった。続いて頻度が

高いのはメチオニン，ガラクトースでありそれぞれ4名ずつであった。複数項目での陽性や初回と再検時の陽性項目が異なるなどの特徴がみられた。生化学的検査では γ GTP，総胆汁酸の著増が特徴であった。測定したほとんどの症例（9/10）で，Hepaplastin testが低下していた。アミノ酸分析では16例中14例において異常がみられ，シトルリン，メチオニンが著増していた。全例特殊ミルクによる治療が行なわれていた。主なものは乳糖除去ミルク（11例），低Metミルク（3例），MCTミルク（3例），蛋白除去ミルク（3例）であった。脂溶性ビタミンは約半数に投与されていた。現時点（最年長22才）では，肝不全やII型シトルリン血症を発症したものはなく，短期的予後は良好であった。

8) 新生児マススクリーニングで見発見される対象外疾患に関する検討：高ガラクトース血症で見発見された持続性高胆汁酸血症患児におけるSLC25A13遺伝子変異の検討

新生児マススクリーニング検査で高ガラクトース血症のため精密検査となり，持続性に高胆汁酸血症，軽度の肝機能障害を認める3症例において頻度の高い5種類のSLC25A13遺伝子異常の有無を検討した。これら3例では今回検討した遺伝子変異は認められず，他の原因による持続性高胆汁酸血症，軽度の肝機能障害である可能性が高いと考えられた。この3症例のうち1例は初診時の腹部エコー検査では見いだされなかった門脈の低形成が存在することが，その後のエコー検査で明らかとなり，これが新生児期高ガラクトース血症，持続性高胆汁酸血症，軽度の肝機能障害の原因であると考えられた。

9) 軽症クレチン症の病因，分類へ向けて事実の積み重ね：TSH受容体機能喪失性遺伝子変異の病態を中心に

クレチン症マススクリーニング検査で軽度高TSH血症を示し，TSH不応症が疑われたクレチン症の1例のTSH受容体遺伝子の解析を行い，発症原因と思われる遺伝子変異を認めた。

10) 検査済み乾燥濾紙血液の倫理面に配慮した管理・有効利用法の研究：検査済み乾燥濾紙血液の保管・管理に適した採血用濾紙の検討

倫理面に配慮した検査済み乾燥濾紙血液の管理と利用法を関係学会及び政府の指針を基に検討するとともに，管理しやすい採血用濾紙の様式についても我国と海外の現行の様式を比較検討した。検査済み乾燥濾紙血液の調査研究への利用においては，実施主体である各自治体が「マス・スクリーニングの施行に関するガイドライン」（日本マス・スクリーニング学会編集）及び，「ヒトゲノム・遺伝子解析研

究に関する指針」（文部科学省・厚生労働省・経済産業省策定）に基づいて適切な措置をすることにより，これまで保管されていたものも含めて有効利用が可能となることが明らかとなった。

11) 検査済み乾燥濾紙血液の倫理面に配慮した管理・有効利用法の研究：検査機関における検査済み乾燥濾紙血液の保管・管理の実態

先天性代謝異常検査等における検査済み乾燥濾紙血液の倫理面に配慮した管理と有効利用という観点から，全国の先天性代謝異常等検査受託検査機関を対象として，検査済み濾紙血液の保管管理状況等についてアンケート調査を実施した。検査済み乾燥濾紙血液は検査後1年間は全施設で保管されているが，その後は2年間保管61%，3年間保管41%となっており，5年間以上保管の施設が24%あった。保管条件は，1年間時点では-20℃保管が28%，4℃保管が24%，室温保管が48%であり，3年間時点では-20℃保管が7%，4℃保管が11%，室温保管が24%，保管無しが59%という状況であった。一方，検査済み濾紙血液を自施設での検討等に使用したことがあるとしたのは22%であり，主治医等からの依頼により外部機関に提供したことがある施設は34%であった。廃棄方法としては，加工処理無しでの医療廃棄物として外部委託が48%，焼却30%の順であった。検査済み濾紙血液の保管管理，利用状況等は検査機関によりまちまちであり，年間検査数との関係でも一定の傾向は見られなかった。

考察および結論

わが国で新生児マス・スクリーニングが全国規模で開始されてから既に20年が経過し，スクリーニングの情報管理システムの在り方はますます重要な課題となっている。スクリーニングには様々な分野の情報管理が必要とされるが，その中でも発見された症例の長期に及ぶ追跡調査は特に重要である。それは発見例の健全育成の立場からであり，それを達成することがスクリーニング本来の課題であり，最終的な目標であるからである。この問題に対して，これまでは厚生省心身障害研究班を中心にして研究事業による追跡調査が実施されてきたが，恒久的な体系によるものではなく，しかもこのような追跡調査そのものが個人情報保護の問題などから次第に困難になりつつあるのが現状である。新生児マス・スクリーニングは国の事業として発足しており，今後の追跡調査は国立の組織が中心になって恒久的な体系として実施されていくことが望ましいと考えられる。その場合に，先天性代謝異常症は発見頻度が比較的少ないので全国レベルでの追跡体制を基本とし，クレチン症と21-OHDは発見頻度が比較的高いので都

道府県単位で情報収集を行い、中央での集計や必要な情報の伝達が可能であることが望ましいと考えられる。また、調査結果の解析は機械的には出来ず、国立の組織内に専門委員会等を設置して専門医の点検・修正を行うことが必要である。

新生児マス・スクリーニングが開始されて初期に発見された症例は既に思春期から青年期に達している。PKUは食事療法を生涯継続することが基本とされているが、これまでの経験によると学童期から思春期に至り次第に治療されなくなる傾向が増してくる。そこで現在母子愛育会で追跡調査されている症例について、1990年以前にスクリーニングで発見された12歳以上の症例を対象に、現時点での治療状況を集計してみたところ、66.4%が治療あるいは経過観察されていた。治療が中止されていく割合は年長になるに従って高くなる傾向がみられた。高校あるいは大学を卒業して就職すると、治療が中断されてしまう傾向が増加してくる。その理由は通院する時間がない、医療費の負担が大きい、などである。このような状況になっても継続的に医療が受けられるシステムを確立していくことが必要であると考えられる。

また、中学生以上になったPKUおよびMSUDを対象として治療方法とその効果について評価した。そして、血中アミノ酸濃度を許容域に保つことが長期予後に良い効果を与えること、乳児期から治療を行っているためか、厳しい食事療法であるものの、患児の精神的、情緒的な偏りを生じないことが明らかにされた。保護者、医療従事者、年長児では患者自身をも含めた密接でしかも独善的でない連携が、スクリーニングで発見された患児の予後を良くするために必須であると結論される。

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精密検査となる新生児において多くの対象外疾患が見いだされているが、現在までその診断のための標準的なプロトコールは作成されておらず、そ

れぞれの主治医が種々の情報に基づいて診断のための検査を行っているのが現状である。今回の調査結果をふまえて、高ガラクトース血症精密検査時の標準プロトコールを作成する必要がある。

また、マススクリーニング陽性例の鑑別診断の際にはNICCDを念頭に置く必要がある。特に、ガラクトースとメチオニンなど異なる複数の項目で陽性となる場合や、初回と再検時の陽性項目が異なるなど、予想外の結果が出た場合には注意が必要である。胆汁うっ滞は比較的長期間続くが、アミノ酸異常は一過性であり、シトルリンなどが低値であっても原因不明の胆汁うっ滞、脂肪肝症例は本症を疑うべきであろう。治療は乳糖除去ミルク、MCT含有ミルク、脂溶性ビタミン投与が有効である。

マススクリーニングの実施に伴い、典型的なクレチン症以外に、軽度高TSH血症を呈する疾患ないしは病態が存在することが明らかとなった。しかし、このような症例に対する標準化された診断・治療法の指針はなく、対応に混乱のみられることもある。軽度高TSH血症を呈する症例には器質的なクレチン症で治療を要する例もあると考えられる。マススクリーニングの効果的な実施のため、軽度高TSH血症を呈する症例の診断および治療法を標準化し、混乱を解消する必要がある。

新生児スクリーニング検査済み乾燥濾紙血液の管理・有効利用において、個人情報保護の観点から、検査済み乾燥濾紙血液の利用条件と管理しやすい採血用濾紙の様式について検討した。今後は採血時のインフォームドコンセントにおいて、現行スクリーニング検査以外の目的で一定期間保存され、濾紙血中のタンパク、ペプチド、ホルモン等の検査による新しいスクリーニングの開発や遺伝子解析による疾患の確定診断等に利用される可能性があること、それを拒否しても現行スクリーニング実施の間に不利益を被ることがないこと等の説明を盛り込んだ検査申込書の作成が必要である。

分担研究：マスキリーニングの効率的実施に関する研究

全国規模の新生児マス・スクリーニング情報管理システムの構築（1）

研究要旨

わが国で新生児マス・スクリーニングが全国規模で開始されてから既に20年が経過し、スクリーニングの情報管理システムの在り方はますます重要な課題となっている。スクリーニングには様々な分野の情報管理が必要とされるが、中でも発見された症例の長期に及ぶ追跡調査は特に重要である。それは発見例の健全育成の立場からであり、それを達成することがスクリーニング本来の課題であり、最終的な目標であるからである。この問題に対して、これまでは厚生省心身障害研究班を中心にして研究事業による追跡調査が実施されてきたが、恒久的な体系によるものではなく、しかもこのような追跡調査そのものが個人情報保護の問題などから次第に困難になりつつあるのが現状である。新生児マス・スクリーニングは国の事業として発足しており、今後の追跡調査は国立の組織が中心になって恒久的な体系として実施されていくことが望ましいと考えられる。その場合に、先天性代謝異常症は発見頻度が比較的少ないので全国レベルでの追跡体制を基本とし、クレチン症と副腎過形成症は発見頻度が比較的高いので都道府県単位で情報収集を行い、中央での集計や必要な情報の伝達が可能であることが望ましいと考えられる。

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)
木下和子 (母子愛育会)

研究目的

新生児マス・スクリーニングに必要な情報管理の中でも、特に重要な課題は発見された症例の長期に及ぶ追跡調査であり、そのためのどのようなシステムを構築していくかが本研究の目的である。

研究方法

以前から実施されてきた厚生省心身障害研究及び厚生科学研究による追跡調査に関する研究を実施してきたが、これらの資料を中心にアンケート調査などを含めて検討することを研究方法とする。

研究結果

表に示す如く、全国レベルでの追跡調査の必要性は十分に求められているところである。また、追跡調査の実施組織としては国(厚生労働省)とする意見が各自治体とするよりも多い傾向が伺われるが、母子愛育会でこれまで通りとする意見も多い。国で管理するとなれば、然るべき組織を求めていく必要があるが、現状では発足間近の国立成育医療センターが候補として十分に考えられるところである。その

場合にスクリーニング対象の疾患単位での専門委員会組織が必要であり、さらには都道府県単位の研究者も参画して各地域の症例についての必要な情報の収集を図ることも必要である。将来において都道府県レベルも含めて一つの体系として完成されれば、わが国のスクリーニングに対する情報管理システムは十分にその力を発揮できるものと考えられる。

考察

新生児マス・スクリーニングで発見された症例の長期追跡調査は厚生省心身障害研究班及び厚生科学研究班の中の研究課題の一つとして今日まで継続されてきたが、今後の長期にわたる継続を考えると追跡調査の対策体系としては不十分なものである。

現在実施されている追跡調査体系は、昭和55年12月に発足した特殊ミルク協同安全開発事業の事務局が置かれている母子愛育会特殊ミルク事務局でこれまで継続してきた。追跡調査を開始する場合に、最初の情報源は各地域の検査センターからのスクリーニング陽性例の報告である。最近の動向として検査センターからの報告が得られなくなった大きな理由は、個人情報保護に関する条例が各自治体で施行されるようになったことが考えられる。基本的人権の観点からは、個人情報保護は重要であり、個人に関わるプライバシー保護の重要性は当然のことである。特に医療に関する個人情報の保護については、特に

留意する必要があると考えられる。

医療に関する情報は各症例の診療から得られる情報であるが、様々な医療分野においてこれらの情報は研究資料として活用されることがあり、それが医療の向上や医学の進歩に役立ってきたことは事実である。むしろ症例に対する医療で得られた治療データ、あるいは治療に関する情報は、症例個人のためではなく、社会のために、あるいは人類のために利益となることとして活用されるべきものであると考えられている。したがって症例から得られる治療情報には、プライバシー保護の重要性とともに公衆衛生的な立場での重要性が含まれていることになる。特に新生児マス・スクリーニングは心身障害発生予防の観点から国の施策として実行されているものであり、発生頻度などを知ることが勿論であるが、発見された症例が障害をとまわずに健全育成されていくことが最大の課題である。そのためにはどのよ

うな治療を選択したらよいか、それを常に念頭に置く必要がある。また、スクリーニングに対する費用便益の問題の検討も重要であり、正しい費用便益を求めるためには追跡調査が不可欠となる。医療の立場での考え方と行政の考え方にはかなりの相違があることになる。スクリーニングで発見された症例のためになることがスクリーニングを実施する上での最大の課題であり、そのためには何を選択すればよいか、考え直す時期であろう。

結論

新生児マス・スクリーニング情報管理システムの今後の在り方について検討した。その中で特に追跡調査に対する恒久的な組織の在り方が重要であり、現在の母子愛育会からしかるべき国立の機関に移行させることを検討する時期であると考えられる。

表：追跡調査の在り方に関する意見

	あり	なし	無回答
追跡調査の必要性	92%	1%	1%
全国調査の必要性	92%	5%	3%
自治体単位調査の必要性	53%	38%	9%
追跡調査の実施組織			
国（厚生労働省）が管理する	58%	30%	12%
各自治体で管理する	18%	63%	19%
母子愛育会で管理する	52%	33%	15%

追跡調査に協力した医師822名へのアンケート調査(回答率51%)の一部を示す