

厚生労働科学研究
(子ども家庭総合研究事業)

マスククリーニングの効率的実施及び
開発に関する研究

平成14年度研究報告書

平成15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		7
	黒田泰弘	
II. 分担研究報告		
1. マ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		19
	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(2)		21
	青木菊麿, 猪股弘明, 立花克彦, 加藤忠明, 木下和子	
3) 新生児マススクリーニング追跡調査の同意のあり方		23
	掛江直子, 原田正平, 加藤忠明	
4) マス・スクリーニングで発見された患児の思春期以降の実態調査 調査対象者の検討		31
	青木菊麿, 大和田操, 猪股弘明, 立花克彦, 木下和子	
5) PKU, HPA 患児の神経学的合併症に関する研究 全国調査における設問を踏まえた事前調査		35
	大和田操, 中林啓記, 山崎弘貴	
6) マスクリーニングで発見された義務教育を終えたクレチン症患者の実態調査 (千葉県の成績)		37
	猪股弘明, 皆川真規, 渡辺智之, 大西尚志, 下橋京子, 数川逸郎	
7) 母子愛育会総合母子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成績の解析(第2報): 知能予後について		41
	猪股弘明, 下橋京子, 青木菊麿	
8) マスクリーニングで発見された先天性副腎過形成症患児の成長の検討		44
	立花克彦, 安達昌功, 朝倉由美	
9) マ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		46
	大浦敏博, 小林圭子, 佐伯武頼, 伊藤道徳	
10) 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門脈・下大静脈シャントの検討		51
	黒田泰弘, 内藤悦雄, 松田純子, 森一博, 中川竜二, 枝川卓二, 伊藤道徳	
11) 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(第2報) -		53
	伊藤道徳, 内藤悦雄, 松田純子, 黒田泰弘, 大浦敏博	
12) 軽症クレチン症の病態 - 特に有機化障害の多様性 -		57
	松浦信夫, 大津成之, 柴山啓子	
13) 検査済み新生児乾燥濾紙血液の長期保管・有効利用に関する研究 - 検査済み新生児乾燥濾紙血液の長期保管・有効利用の必要性和 インフォームドコンセント及び適切な採血用濾紙様式の検討 -		60
	福士勝, 三上篤, 本間かおり, 花井潤師, 梅橋豊蔵, 住吉好雄, 成瀬浩, 松田一郎, 黒田泰弘	
14) 検査済み乾燥濾紙血液の管理・有効利用法の研究 - 長期保管・有効利用と検査機関の対応 -		66
	梅橋豊蔵, 田崎隆二, 福士勝, 黒田泰弘, 伊藤道徳, 梅橋操, 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 72
青木継稔
- 2) 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対象疾患とその有用性の検討 . . . 75
重松陽介, 畑郁江
- 3) ムコ多糖症の新生児マススクリーニングに関する研究 特殊抗体を用いた血漿及び尿中
ケタラン硫酸、ヘパラン硫酸、コンドロイチン硫酸及びデルマトン硫酸の測定 77
磯貝光治, 下沢伸行, 近藤直実, 戸松俊治,
加藤 俊, 宮浦修一, 岡村和夫, 田中あけみ,
奥山虎之, 松尾宣武, 折居忠夫
- 4) ムコ多糖症のスクリーニングの実施に関する研究 80
田中あけみ, 梶田知子
- 5) GC/MSによる β 酸化異常症スクリーニング法の検討 82
木村正彦, 長谷川有紀, 山口清次
- 6) ろ紙尿のGC/MSによる新規対象疾患の診断法の開発と新生児スクリーニング試験研究 . . . 84
久原とみ子
- 7) 新生児スクリーニングで発見され、ビタミンB₁₂が著効したメチルマロン酸血症の2例 . . . 87
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, 原千尋, 田中正敏
- 8) 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(第2報) 90
中山憲司, 中島美知子, 深瀬信子, 山崎由香,
林玲子, 市原侃, 齋藤明子, 西村一彦, 桂英二,
鈴木智宏, 加藤芳伸, 澤田幸治, 田村正秀, 窪田満,
小林邦彦, 藤枝憲二, 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
- 9) 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5報) 95
北川照男, 鈴木健, 穴澤昭, 大和田操
- 10) 秋田市における尿を用いたウィルソン病マススクリーニングの試み 99
高田五郎
- 11) 6か月および14か月齢乳児の生尿によるウィルソン病
マス・スクリーニングの基礎的検討 102
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
- 12) ラテックス凝集比濁法を用いた尿中セルロプラスミン自動分析法 106
中山憲司, 齋藤明子, 西村一彦, 桂英二
市原侃, 田村正秀, 神崎節夫, 伊丹均
大竹明彦, 池上潔, 敦賀靖朗

13) ウイルソン病の遺伝子解析結果からみた遺伝子診断法	112
清水教一, 竹下由紀子, 渡辺温子, 逸見仁道, 嶋武博之, 岡田光正, 青木継稔	
14) 3歳児を中心とするWilson病マススクリーニング陽性者の取扱いに関する研究	114
青木継稔, 山口之利, 川越忠信, 藤井秀樹, 清水教一	
15) 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	
ー栃木県における8年間の歩みー	117
松井陽, 須磨崎亮, 長谷川誠, 牧たか子, 桃谷孝之	
16) 札幌市で実施する胆道閉鎖症スクリーニング	120
藤田晃三, 水嶋好清, 西野茂幸, 竹下紀子 花井潤師, 窪田満, 佐々木文章	
3. 神経芽細胞腫マススクリーニング・プログラムの疫学評価	
1) 分担研究総括報告	125
林邦彦	
2) HPLC神経芽腫スクリーニングの効果における文献の批判的吟味	127
西基	
3) 神経芽細胞腫スクリーニング評価のための全国乳児疫学研究	135
林邦彦, 藤田利治, 佐藤俊哉, 祖父江友孝 片野田耕太, 山本圭子, 西基, 武田康久	
4) 神経芽細胞腫スクリーニング評価のための妥当性研究としてのケース・コントロール研究:	
研究計画	141
林邦彦, 藤田利治, 佐藤俊哉, 祖父江友孝 片野田耕太, 山本圭子, 西基	
5) マススクリーニング発見神経芽腫に対する無治療経過観察の有効性と安全性に関する研究	154
林富, 山本圭子, 浜崎豊	
6) 神経芽腫マススクリーニングにおけるDNA ploidyの臨床的意義	157
中川原章, 高安肇	
7) 生物学的特徴による分類を用いた	
神経芽腫マススクリーニングのターゲットの検討	159
山本圭子, 浜崎豊, 窪田正幸	

マスキ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（徳島大学医学部小児科学教室教授）

研究要旨

わが国における小児マスキリーニングの高い水準を維持・向上して小児保健行政の発展に役立てるためにマスキリーニングの効率的実施、新しいマスキリーニングの開発および神経芽腫マスキリーニングの疫学的評価について研究し以下の成果を得た。

1) 国立成育医療センター内に全国規模の追跡調査組織を常設し、小慢事業による医療費助成の申請とその二次調査による追跡調査の実施を提案した。2) 12歳以上のPKU 176例中39例(22%)は治療を中止していた。千葉県16-24歳のクレチン症27名は、ほぼ全員が高等学校以上に就学し、就学状況も同世代の一般人口の割合と変わらなかった。副腎過形成は、思春期前にすでに身長が低い。副腎皮質ステロイド薬の投与量の再検討を要す。3) 新生児マスキリーニング検査済み乾燥血液濾紙の倫理面に十分配慮した管理・有効利用のための説明・同意書の案を作成した。全国の検査済み乾燥血液濾紙を-20℃で20年間、外部委託で保管すると年平均支払料は約190万円と試算された。4) ガラクトース高値の精査にガラクトース/ガラクトース-1-リン酸比、メチオニン高値などが有用である。TSH高値を示し、その後正常化する例、TSH軽度高値が持続する例の多くで有機化障害など甲状腺の器質的異常がみられる軽症クレチン症が見出された。5) 現行の新生児マスキリーニング検査へのタンデム質量分析法の導入を検討し、その有用性を確認した。今後、本法が現行マスキリーニングの一つの検査法として承認されることが望まれる。6) 新しい対象疾患として、ムコ多糖症、有機酸代謝異常症、ウィルソン病、胆道閉鎖症を中心にマスキリーニング方法の開発や基礎的事項、地域におけるシステム・ネットワーク構築およびパイロット・スタディを実施した。さらに、今後治療や発症予防が可能となる疾患のマスキリーニングの必要性を調査した。7) 副腎の悪性新生物による死亡の資料に基づいて神経芽腫HPLCスクリーニングとこれ以外の因子の関与を推定し、神経芽腫の最近の死亡率減少の大部分はHPLCスクリーニングによると考えられた。また、偽陰性例の発生率を考慮すると、12か月にHPLC法での実施が最も優れた方法である。8) 神経芽腫スクリーニング受検者と未受検者の頻度を神経芽腫死亡児とそれ以外の死因での死亡児との間で比較するケース・コントロール研究の研究計画書を作成した。9) 平成7年以降生まれの児における神経芽腫死亡数は累積計78件となった。また、総観察人年は約2,300万人年となり、事前に算出したサンプルサイズをほぼ満たすものとなった。10) スクリーニング検査で発見された神経芽腫患児の無治療経過観察という治療方針の有効性と安全性を検討し、さらに神経芽腫の自然史を明らかにするための多施設共同研究の計画書を作成した。11) 腫瘍のDNAploidyの値(ratio)が1.20未満もしくは1.80以上の群は、諸因子との関連よりdiploidyもしくはtetraploidy群(予後不良群)として良いと思われた。12) 自然退縮・成熟の可能性が予後良好なタイプ1の発見を減少させ、進展して死に到る事もあるが、最も予後不良のタイプ3より予後良好であるとされるタイプ2の腫瘍を現在と同等に発見できるようにマスキリーニング実施時期を決定すべきと考えられた。

分担研究者

黒田泰弘 (徳島大学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キ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、マスキリーニング検査事業の効率的実施、新しいマスキリーニングの開発、神経芽腫マスキリーニングの疫学的・臨床的評価等によって小児マス

クリーニングの高い水準を維持・向上して世界の小児マスキューニングをリードしなければならない。そこで、本研究班では、平成13年度から15年度の3年間で次の研究を実施して小児保健行政に役立てる。1) 新生児マスキューニング事業の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キュ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) 新生児マスキュ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、新生児マスキュ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キュ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キュ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キュ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キュ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キュ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。

研究方法及び結果

(1) マスキュ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キューニング情報管理システムおよび情報管理拠点施設の構築について調査検討した。全国規模の追跡調査を円滑化するために、1) 追跡調査機関は、国立成育医療センター内に常設すること、2) 発見された患児の診断が確定されしだい小慢事業での医療費助成を申請し、その二次調査により追跡調査を実施すること、小慢事業申請の際に主治医名も中央に登録されることを提案した。

新生児マスキューニングで発見された患児の思春期以降の実態調査を実施した。発見された大多数のPKUとクレチン症の患児は、思春期以降も正常に成長発達していた。しかし、12歳以上のPKU

176例中39例(22%)は治療を中止していた。千葉県16-24歳のクレチン症27名は、ほぼ全員が高等学校以上に就学し、就学状況も同世代の一般人口の割合と変わらなかった。副腎過形成は、思春期前にすでに身長が低かった。

新生児マスキューニング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調査検討した。検査済み乾燥血液濾紙の有効利用の許可を保護者から得るための説明・同意書の案を作成した。全国の検査済み乾燥血液濾紙を-20℃で20年間、外部委託で保管すると年平均支払料は約190万円と試算された。

新生児マスキューニング検査で発見された検査対象外疾患および軽症クレチン症の実態調査を実施した。ガラクトース/ガラクトース-1-リン酸比、メチオニン高値などが精査に有用であった。新生児期にTSH高値を示し、その後正常化する例、TSH軽度高値が持続する例の多くで有機化障害など甲状腺の器質的異常がみられ、軽症クレチン症と診断した。

(2) 今後導入すべき新しいマスキューニング方法および新しい対象疾患に関する研究

新生児濾紙血を用いたタンデム質量分析計(TMS)による新しい新生児マスキューニング法を確立するためにパイロットスタディを実施した。約16万人の新生児のスクリーニングによりPKU2例を含むアミノ酸代謝異常症7例、有機酸代謝異常症10例、脂肪酸酸化異常症4例を見出した。

今後導入すべき新しいマスキューニング対象疾患についてパイロットスタディを実施した。ムコ多糖症は、1か月児尿のパイロットスタディが開始され、6か月児尿約6万検体のスクリーニングにて1例が発見された。有機酸代謝異常症および脂肪酸β-酸化異常症は、新生児尿、濾紙尿、血清あるいは濾紙血を検体として、GC/MS、TMSを用いて有機酸代謝異常(プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症など)、β-酸化異常症(アシルCoA脱水素酵素欠損症、グルタル酸尿症など)が発見された。

ウィルソン病は、3歳児を中心とする尿セルロプラスミン測定によるマスキューニングのパイロットスタディを実施した。尿中セルロプラスミン測定法により3例の本症患児が発見された。また、確定診断法や治療基準案(治療指針)を示した。

胆道閉鎖症は、栃木県、茨城県のほか、札幌市においても松井らの開発した便色カラーカード法によるスクリーニングが開始された。2001年から岩手も加わり、合計74,938名にマスキューニングが実施され多くの患児が発見されている。

(3) 神経芽細胞腫スクリーニング・プログラムの疫学評価

副腎の悪性新生物による死亡の資料から、A: 1979-84年出生群、B: 1985-88年出生群、C: 1989-92年出生群の3群の1-4歳での死亡率を計算した。C群の死亡率はA群の約半分となっていた。一方、HPLCでスクリーニングされた児の割合は、A: 0%、B: 22%、C: 78%となった。HPLCスクリーニングとこれ以外の因子の寄与を連立方程式を解くことで推定すると、前者は50%、後者は8%と計算され、最近の死亡率減少の大部分はHPLCスクリーニングによると考えられた。また、偽陰性例の発生率を対象年齢(6か月・12か月)や方法(HPLC・TLC)で比較すると、12か月・HPLCで実施しているドイツの方法が(先に出された論文では、発生率の低い地域を対照とし、かつ真陽性例と偽陰性例を合算して受検群と見なすという操作によって、スクリーニングの効果が出にくくなっていたが)実際には最も優れた方法であった。

生後6か月の神経芽細胞腫スクリーニングが神経芽細胞腫死亡に与える影響を調べることを目的として、神経芽細胞腫スクリーニング受診者と未受診者の頻度を神経芽細胞腫死亡児とそれ以外の死因での死亡児との間で比較するケース・コントロール研究の研究計画書を作成した。研究計画では、1995年1月~2000年12月に日本で生まれ6か月生存した乳児を対象コホートとし、神経芽細胞腫により死亡したすべての児をケース群とする。コントロール群は、2000年~2001年に神経芽細胞腫以外の死因で死亡した児であり、ケースごとに生まれた生年、性別および地域をマッチングして2人を無作為に選択する。両群について、生後6か月時の神経芽細胞腫スクリーニング受診の有無を、1)各都道府県、政令指定都市のスクリーニング受診者リスト、2)小児慢性特定疾患意見書、3)マススクリーニング陽性患者予後調査を用いて調査する。ケース群が80人ないし60人である場合、スクリーニングの神経芽細胞腫死亡に対する効果がオッズ比で0.5ないし0.4であるならば、これを統計学的に検出できる研究計画であることを確認した。

平成7年以降に生まれた全乳児を対象とし、曝露事象として受検者リストによる受検の有無を、結果事象として人口動態調査死亡票で特定された神経芽細胞腫死亡を観察することとした。今年度に新たに目的外使用許可が得られた平成12年、平成13年の人口動態調査での死亡を加え、平成7年以降生まれの児における神経芽細胞腫死亡数は累積計78件

となった(ただし6か月未満死亡を除く)。また、総観察人年は約2,300万人年となり、事前に算出したサンプルサイズをほぼ満たすものとなった。今後、厚生労働省母子保健課と各都道府県の協力を得て、受検者リストによる受検・未受検の同定確認をおこない、受検群と未受検群の比較を行う。

神経芽腫マススクリーニングによって我が国の神経芽腫発生率が上昇し、腫瘍の生物学的特徴からマス発見例と臨床診断の進展例とが異なるサブグループに属し、マス発見例の一部は自然退縮・成熟すると考えられるようになった。本研究は一定の条件により選択したマス発見例を無治療で観察し、定められた基準により必要と判断された場合に治療介入を行い、また無治療観察後に手術によって摘出された腫瘍を検討することにより、無治療経過観察という治療方針の有効性と安全性を検討し、さらに神経芽腫の自然史の一端を明らかにしようとするものである。本年は多施設共同研究の計画書を作成した。

1995年9月より2000年12月の約5年間に千葉県がんセンター生化学研究部に送付され、2000年度予後調査アンケートの回答を得た神経芽細胞腫555例を対象とした。INSS、島田の分類、生物学的因子(N-myc, trkA, DNA Ploidy)そして予後の関連を解析検討した。特にDNA Ploidyの値(ratio)と他の因子の関係よりDiploidyとAneuploidyの境界ラインとなるratio値を探った。その結果、ratioが1.20未満もしくは1.80以上の群は、諸因子との関連よりdiploidyもしくはtetraploidy群(予後不良群)として良いと思われた。ploidy ratioが1や2付近の症例はdiploidy, mitosisの影響を受けたtetraploidyとして良いが、今回の解析でratioの数値を評価する具体的な指標を得た。

多様性のある神経芽腫のうち、マススクリーニング検査によって利益をうける腫瘍のタイプを明らかにするため、月齢6か月以上の神経芽腫235例を腫瘍の生物学的特徴(DNA PloidyとN Myc増幅の有無)により分類した。マススクリーニング発見例には、自然退縮・成熟の可能性がある予後良好なタイプ1が3/4を占め、急速に進展し最も予後不良なタイプ3はなく、進展して死に到る事もあるが、タイプ3より予後良好であるとされるタイプ2が1/4をしめた。タイプ2腫瘍はマス発見では早期例が多くすべて生存、臨床診断では進展例が多く1/3が死亡しており、マススクリーニング検査の利益を受け得る腫瘍(マススクリーニング検査のターゲット)と思われた。マススクリーニングの方法の改善

として、タイプ1の発見を減少させ、タイプ2の腫瘍を現在と同等に発見できるよう実施時期を検討すべきと考えられた。ただし、用いた分類法については、他の生物学的特徴も含めてさらに検討する必要がある。

考察及び結論

(1) マスクリーニングの効率的実施に関する研究

近年、マスクリーニング検査で発見された患児のプライバシー保護の理由で全国規模の追跡調査に協力が得られない自治体が増加している。マスクリーニング事業の一般財源化もこれに拍車をかけている。マスクリーニング検査を実施する以上は発見された患児にとっても追跡調査は不可欠である。特に、発見頻度が低いPKUなど先天性代謝異常は患児数が少なく、各自治体毎の追跡調査はあまり有用ではなく全国規模の調査が是非とも必要である。そこで、追跡調査機関を国立成育医療センター内に常設し、発見された患児の診断が確定されしだい小慢事業での医療費助成を申請し、その二次調査により全国追跡調査を実施すること、さらに、小慢事業申請の際に主治医名も中央に登録することを提案した。全国規模の追跡調査機関の設置が一日も早く望まれる。

新生児マスクリーニングが開始されて25年が過ぎた。発見された患児の思春期以降には、治療中止、怠業、就学・就職、結婚、妊娠・出産、生命保険加入拒否、配偶者への影響など多くの問題がある。本実態調査でもPKUの治療中止例が22%いることが明らかになった。発見された患児の思春期以降の支援体制の構築が望まれる。また、副腎過形成患児は思春期以前から身長が低いことが明らかになった。マスクリーニング発見患児への副腎皮質ステロイド薬の過剰投与が考えられる。投与量の再検討が望まれる。

新生児マスクリーニング検査済み乾燥血液濾紙は、精度保証、疫学研究、検査法の確立、見逃し例のチェック、個人の臨床医学研究、新しいマスクリーニング検査の有効性の確認などのための貴重な試料である。しかし、自治体によって異なるが、大部分の自治体では5年以内に廃棄している。今まで廃棄されていた臍帯と胎盤が臍帯血移植に有効利用されている例もある。採血時にインフォームドコンセントを得て検査済み乾燥血液濾紙を連結可能な匿名化状態で20年間、冷凍保存する倫理面に十分配慮した管理・有効利用法の確立が望まれる。

ガラクトース血症のマスクリーニング検査で心血管異常、シトリン欠損症など検査対象外疾患が発見される。また、治療が必要な軽症クレチン症が見逃される可能性がある。ガラクトース高値が見出されたとき及びTSHの一過性高値あるいは持続性軽度高値が見出されたときの精査のガイドライン作成が望まれる。

(2) 今後導入すべき新しいマ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

TMS法は現行のPKU、MSUDなどのアミノ酸代謝異常症のほか、尿素サイクル異常症、有機酸代謝異常症および脂肪酸酸化異常症のマスクリーニングに有用であり、近い将来、Guthrie法やHPLC(高速液体クロマトグラフィー法)に変わって導入される必要がある。TMS装置は比較的高価であるが大量の検体処理を迅速かつ安価に処理することが可能であることが明らかである。世界各国においてはTMSが広く普及しつつある。

ムコ多糖症は、骨髄移植や酵素補充療法(I・I型)が有効であり、可能な限り早期発見が必要である。新生児期におけるマスクリーニング法が検討されている。有機酸酸化異常症および脂肪酸酸化異常症のスクリーニングは、新生児期か1か月か、それともハイリスク児のみを対象とするか、濾紙血か尿か、GC/MSかTMSか、結論を出す必要があるが、これらの疾患に対するマスクリーニングの意義は大きい。ウイルソン病は、セルロプラスミンを指標としてスクリーニングする方法が確立されている。本来、血液検体を用いるとよいが、新生児期は生理的低セルロプラスミン血症状態にあるためスクリーニング時期として不適切である。乳幼児の採血上の困難さがあり、現在、3歳児を中心に尿セルロプラスミン測定によるパイロットスタディを進めざるをえない。胆道閉鎖症マスクリーニングは、行政的に早期実施の必要性を答申しており、栃木県と茨城県について最近、札幌市と岩手県も本スクリーニングを導入した。

結論として、1・2か月児の胆道閉鎖症マスクリーニング、3歳児を中心とするウイルソン病マスクリーニングは行政的に早く導入することが可能と考える。有機酸代謝異常症は、TMSが新生児マスクリーニングに導入されることにより実現の可能性が高い。ムコ多糖症についてはさらに検討が必要であろう。

(3) 神経芽細胞腫スクリーニング・プログラムの疫学評価

神経芽腫スクリーニングに関する分担研究班では、昨年度のスクリーニング・プログラムの疫学評価に加えて本年度は臨床面からの評価を計画した。疫学研究では、神経芽腫による最近の死亡率減少の大部分はHPLCスクリーニング検査によるものであり、現時点では、生後

1 2か月時にHPLC法でスクリーニングするのが最も優れていると考えられた。今後、さらに、神経芽腫スクリーニング受検者と未受検者の頻度を神経芽腫死亡児とそれ以外の死因での死亡児との間で比較するケース・コントロール研究等により評価する予定である。

臨床面からはマススクリーニング検査で発見された患児を一定の条件により選択し、その患児を無治療で観察して定められた基準により必要と判断された場合に治療介入を行う。また、無治療観察後に手術によって摘出された腫瘍の生物学的特徴を検討する。これらのことにより無治療経過観察の方針の有効性と安全性を検討し、さらに神経芽腫の自然歴を明らかにすることによって神経芽腫マススクリーニング検査を評価することを計画している。

今後、HPLCマススクリーニング検査による神経芽腫の死亡率減少効果と過剰発見とのバランスをどこで取るか、すなわち、いつスクリーニングするかを決定することが最も大切である。

健康危険情報

なし。

研究発表

1. 論文発表

- 1) Y. Asakura, K. Tachibana, M. Adachi, S. Suwa, and Y. Yamagami : Hypothalamo-pituitary hypothyroidism detected by neonatal screening for congenital hypothyroidism using measurement of thyroid-stimulating hormone and thyroxine Acta Paediatrica 91:172-177, 2002
- 2) Toshihiro Ohura, Keiko Kobayashi, Daiki Abukawa, Yusaku Tazawa, Jun-ichiro Aikawa, Osamu Sakamoto, Takeyori Saheki, Kazuie Iinuma: A novel inborn error of metabolism detected by elevated methionine and/or galactose in newborn screening: Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. Eur J Pediatr 2003 (in press)
- 3) Ohnishi H, Inomata H, Watanabe T, Wataki K, Sato H, Sanayama K, Noda H, Yasuda T, Niimi H.: Clinical utility of thyroid ultrasonography in the diagnosis of congenital hypothyroidism. Endocrine Journal 49(3); 293-297, 2002
- 4) Naito E, Ito M, Matsuura S, Yokota, Saijo T, Ogawa Y, Kitamura S, Kobayashi K, Saheki T, Nishimura Y, Sakura N, Kuroda Y. Type II citrullinaemia (citrin deficiency) in a neonate with hypergalactosaemia detected by mass screening. J Inherit Metab Dis 25(1):71-6, 2002
- 5) Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Ogawa Y, Kuroda Y. Diagnosis and molecular analysis of three male patients with thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency. J Neurol Sci 15; 201 (1-2): 33-37, 2002
- 6) Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Matsuda J, Ogawa Y, Kitamura S, Takada E, Horii Y, Kuroda Y. Thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase deficiency in two patients caused by a point mutation (F205L and L216F) within the thiamine pyrophosphate binding region. Biochem Biophys Acta 9; 1588(1):79-84, 2002
- 7) Ogawa Y, Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Shinahara K, Kuroda Y. Three novel SURF-1 mutations in Japanese patients with Leigh syndrome. Pediatr Neurol 26(3): 196-200, 2002
- 8) Yokota I, Satomura S, Kitamura S, Taki Y, Naito E, Ito M, Nishio K, Kuroda Y. Association between vitamin d receptor genotype and age of onset in juvenile Japanese patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 25(7):1244, 2002
- 9) Takeshita Y, Shimizu N, Yamaguchi Y, Nakazono H, Saitou M, Fujikawa Y, Aoki T: Two families with Wilson disease in which siblings showed different phenotypes. J Hum Genet 47: 543-547, 2002
- 10) T. Kitagawa, K. Suzuki, M. Owada. : New Mass-screening Methods for Wilson Disease and Fabry Disease. J Korean Soc Inherited Metabolic Disease 2002, 2:(1), 68-71.
- 11) Owada M, Suzuki K, Fukushi M, Yamauchi K, Kitagawa T. : Mass screening for Wilson's disease by measuring urinary holoceruloplasmin. J Pediatr 2002, 140: 614-616
- 12) 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*, 316: 117-121, 2002.
- 13) Takusa Y, Fukao T, Kimura M, Uchiyama A, Abo W, Tsuboi Y, Hirose S, Fujioka H, Kondo N, Yamaguchi S: Identification and Characterization of Temperature-Sensitive Mild Mutations in Three Japanese Patients with Nonsevere Forms of Very-Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *Mol Genet Met* 75: 227-234, 2002.
- 14) 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 cultured skin fibroblasts from sphingolipidosis patients. *Brain & Development* 24: 170-173, 2002.
- 15) Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, Tanaka Y, Sudo M, Sakura N, Tajima T, Yamaguchi S: Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. *J Chromat B*, 776: 39-48, 2002.
- 16) Fujiwaki T, Yamaguchi S, Tasaka M, Sakura N, Taketomi T: Application of delayed extraction-matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry for analysis of sphingolipids in pericardial fluid, peritoneal fluid and serum from Gaucher disease patients. *J Chromat B*, 776: 115-123, 2002.
- 17) Suzuki Y, Iai M, Kamei A, Tanabe Y, Chiba S, Yamaguchi S, Zhang Z, Takemoto Y, Shimozawa N, Kondo N: Peroxisomal acyl CoA oxidase deficiency. *J Pediatr* 140: 128-130, 2002.
- 18) Tamaoki Y, Kimura M, Hasegawa Y, Iga M, Inoue M, Yamaguchi S: A survey of Japanese patients with mitochondrial fatty acid β -oxidation and related disorders as detected from 1985 to 2000. *Brain & Development* 24: 675-680, 2002.
- 19) T. Kuhara, M. Ohse, Y. Inoue, T. Yorifuji, N. Sakura, H. Mitsubuchi, F. Endo, J. Ishimatsu: Gas chromatographic-mass spectrometric newborn screening and diagnosis of propionic acidemia by targeting methylcitrate in dried filter-paper urine samples. *J. Inher. Metab. Dis.* 25: 98-106, 2002.
- 20) Y. Inoue, T. Kuhara: Rapid and sensitive method for prenatal diagnosis of propionic acidemia using stable isotope dilution GC-MS and urease pretreatment. *J. Chromatogr. B.* 776: 71-77, 2002.
- 21) T. Shinka, Y. Inoue, M. Yoshino, H. Kakinuma, H. Takahashi, T. Kuhara: Two cases of benign methylmalonic aciduria detected during a pilot study of neonatal urine screening. *J. Chromatogr. B.* 776: 65-70, 2002.
- 22) M. Ohse, M. Matsuo, A. Ishida, T. Kuhara: Screening and diagnosis of β -ureidopropionase deficiency by gas chromatographic mass spectrometric analysis of urine. *J. Mass Spectrom.* 37: 954-962, 2002.
- 23) T. Kuhara: Diagnosis and monitoring of inborn errors of metabolism using urease-pretreatment of urine, isotope dilution, and gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. B.* 781: 497-517, 2002.
- 24) Tanaka A, Kimura M, Hoang TNL, Takaura N, Yamano T: Molecular analysis of the α -N-acetylglucosaminidase gene in seven Japanese patients from six unrelated families with mucopolysaccharidosis IIB (Sanfilippo type B), including two novel mutations. *J Hum Genet* 47: 484-487, 2002
- 25) Sato S, Maeda N, Watanabe H, Tano Y, Inoue Y, Shimoyama Y, Tanaka A: Multiple iridociliary cysts in patients with mucopolysaccharidoses. *Br J Ophthalmol* 86: 933-934, 2002
- 26) Yorifuji T, Kawai M, Muroi J, Mamada M, Kurokawa K, Shigematsu Y, Hirano S, Sakura N, Yoshida I, Kuhara T, Endo F, Mitsubuchi H, Nakahata T. Unexpectedly high prevalence of the mild form of propionic acidemia in Japan: presence of a common mutation and possible clinical implications. *Hum Genet* 111(2): 161-5, 2002.
- 27) Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, Tanaka Y, Sudo M, Sakura N, Tajima T, Yamaguchi S.

- Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. *J Chromatogr B*. 776: 39-48, 2002.
- 28) 朝倉由美、安達昌功、立花克彦：新生児甲状腺機能におよぼすヨード過剰の影響。日本小児科学会雑誌 106:644-649,2002
- 29) 立花克彦：先天性副腎過形成症（21 水酸化酵素欠損症）診断および治療ガイドライン。小児科臨床 55 増刊号:1221-1228,2002
- 30) 朝倉由美、前坂機江、安達昌功、立花克彦：21-水酸化酵素欠損症女児の成長および性腺機能の検討 ホルモンと臨床 50: 1171-1175, 2002
- 31) 猪股弘明：妊婦・新生児スクリーニング検査一有用性の再評価一、先天性甲状腺機能低下症。産科と婦人科 69（増刊）:202-205,2002
- 32) 猪股弘明：内分泌疾患診療マニュアル。先天性甲状腺機能低下症。日本医師会雑誌 127.12（特別号）:194-195,2002
- 33) 猪股弘明：小児の診療と指導のガイドラインと使い方、先天性甲状腺機能低下症ガイドライン。小児科臨床 55(増刊号)1213-1219,2002
- 34) 内藤悦雄：アコニターゼ。ミトコンドリアとミトコンドリア病 日本臨床（増刊）60: 133-134, 2002.
- 35) 内藤悦雄：Leigh 脳症 母系遺伝性 Leigh 脳症。ミトコンドリアとミトコンドリア病 日本臨床（増刊）60: 437-440, 2002.
- 36) 内藤悦雄、小川由紀子：Leigh 脳症 複合体 IV 欠損症—SURF1 遺伝子変異。ミトコンドリアとミトコンドリア病 日本臨床（増刊）60: 446-449, 2002.
- 37) 内藤悦雄：ピルビン酸デヒドロゲナーゼ複合体欠損症。ミトコンドリアとミトコンドリア病 日本臨床（増刊）60: 751-754, 2002.
- 38) 5) 内藤悦雄：ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症。ミトコンドリアとミトコンドリア病 日本臨床（増刊）60: 755-758, 2002.
- 39) 清水教一：Wilson 病。日本臨床 60（増刊号 4）: 433-436, 2002
- 40) 清水教一、竹下由紀子、渡辺温子、逸見仁道、嶋武博之、岡田光正、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検討。Biomed Res Trace Elements 13: 284-285, 2002
- 41) 竹下由紀子、清水教一、逸見仁道、嶋武博之、岡田光正、青木継稔：本邦における Wilson 病遺伝子診断に関する研究。Biomed Res Trace Elements 13: 286-287, 2002
- 42) 青木継稔、清水教一、竹下由紀子：Wilson 病遺伝子異常の臨床と治療。細胞 34: 583-586, 2002
- 43) 水嶋好清、荒井修、花井潤師、藤田晃三、服部幸子、館睦子、館石宗隆、後藤史郎、佐々木文章、松井陽：札幌市における胆道閉鎖症マススクリーニング、日本マス・スクリーニング学会誌 12（1）, 23-28, 2002.
- 44) 野町祥介、中澤恵実理、田上泰子、水嶋好清、尾崎恒一、藤田晃三：総セルロプラスミン測定 ELISA を用いた乳幼児期生尿によるウイルソン病マス・スクリーニングの基礎的検討、札幌市衛生研究所年報 29:57-61, 2002
- 45) 北川照男、鈴木健：マススクリーニングの問題点と今後の展望。東京小児科医会報 2002, 21:(1), 4-11.
- 46) 山口清次、村田幸治、大家隆晴：低血糖きたす新しい疾患概念：高インスリン／高アンモニア血症症候群。臨床と研究 79（7）:1221-1226, 2002.
- 47) 山口清次：ミトコンドリアβ酸化系酵素の概要。日本臨床増刊4、ミトコンドリアとミトコンドリア病 60: 88-93, 2002.
- 48) 木村正彦、山口清次：カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ欠損症。日本臨床増刊4、ミトコンドリアとミトコンドリア病 60: 714-716, 2002.
- 49) 長谷川有紀、山口清次：極長鎖アシル-CoA デヒドロゲナーゼ欠損症。日本臨床増刊4、ミトコンドリアとミトコンドリア病、60: 717-721, 2002.
- 50) 田草雄一、山口清次：中鎖アシル-CoA デヒドロゲナーゼ欠損症。日本臨床増刊4、ミトコンドリアとミトコンドリア病 60: 722-725, 2002.
- 51) 瀬島齊、山口清次：短鎖アシル-CoA デヒドロゲナーゼ欠損症。日本臨床増刊4、ミトコンドリアとミトコンドリア病 60: 726-729, 2002.
- 52) 内山温、山口清次：長鎖3-ヒドロキシアシル-CoA デヒドロゲナーゼ欠損症。日本臨床増刊4、ミトコンドリアとミトコンドリア病 60: 730-733, 2002.
- 53) 木村正彦、山口清次：短鎖3-ヒドロキシアシル-CoA デヒドロゲナーゼ欠損症。日本臨床増刊4、ミトコンドリアとミトコンドリア病 60:

- 734-737, 2002.
- 54) 深尾敏幸、山口清次：3-ケトアシル-CoA チオラーゼ欠損症。日本臨床増刊4、ミトコンドリアとミトコンドリア病 60: 738-742, 2002.
- 55) 田草雄一、山口清次：グルタル酸尿症2型。日本臨床増刊4、ミトコンドリアとミトコンドリア病 60: 743-746, 2002.
- 56) 内山温、山口清次：三頭酵素欠損症。日本臨床増刊4、ミトコンドリアとミトコンドリア病 60: 747-750, 2002.
- 57) 山口清次：有機酸代謝異常：脳性有機酸血症を中心に。日本臨床増刊、神経症候群-てんかん症候群-VI: 162-168, 2002
- 58) 田中あけみ：先天性代謝異常症に対する骨髄移植の効果：小児科 43: 199-204, 2002
- 59) 田中あけみ：ムコ多糖症：小児科学 第2版 白木和夫、前川喜平 監修 pp.305-310, 2002
- 60) 堀川洋子、西村裕、小野浩明、佐倉信夫、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1乳児例：日児誌 107: 70-73, 2003；
- 61) 青木継稔：銅欠乏症とその臨床の実際。日本医師会誌、129:617-620, 2003。
山口之利、山口佳世、川下尋子、二瓶浩一、四宮範明、青木継稔：長期経静脈・経腸栄養と微量元素異常。小児科、43:625-632, 2002.
- 62) 青木継稔、山口之利：Wilson病に対する亜鉛療法。小児科、43:1623-1630, 2002.
2. 学会発表
- 1) Toshihiro Ohura, Yusaku Tazawa, Keiko Kobayashi, Daiki Abukawa, Osamu Sakamoto, Kazuie Iinuma, Takeyori Saheki: A novel inborn error of metabolism detected by elevated methionine and/or galactose in newborn screening: Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. 5th Meeting of the International Society for Neonatal Screening. Genova, Italy, June 2002
- 2) Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Matsuda J, Ogawa Y, Shinahara K, Kitamura S, Takada E, Horii Y, Kuroda Y: Thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase deficiency in two patients caused by a point mutation (F205L and L216F) within the thiamine pyrophosphate binding region. 52st The American Society of Human Genetics, Baltimore, USA, Oct 15-19, 2002
- 3) Naito E, Ogawa Y, Ito M, Yokota I, Saijo T, Matsuda J, Kitamura S, Kuroda Y: Three novel SURF1 mutations in Japanese patients with Leigh syndrome associated with cytochrome c oxidase deficiency. 9th International Child Neurology Congress Beijing, China, Sep 20-25, 2002
- 4) Shigematsu Y, Hata I, Tanaka Y, Sudo M, Sakura T, Ito M, Yorifuji T. Target diseases in newborn screening by tandem MS in Japan. 5th Meeting of the International Society for Neonatal Screening, Genova, Italy. 2002, 6.
- 5) Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, Tanaka Y, Sudo M. Electrospray tandem mass spectrometry for newborn screening: A pilot study in Japan. The 18th International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Kyoto, 2002, 11. Clin Chem Lab Med 40(Special Suppl): S62. 2002.
- 6) Tanaka A, Seto T, Takaura N, Yamano : Natural courses of seventeen Japanese patients with mucopolysaccharidosis type II (MPS II) and the effect of BM on the brain in two MPS II patients. VIIth International Symposium on Mucopolysaccharide and Related Diseases. Paris, 2002年6月
- 7) Takaura N, Yagi T, Maeda M, Ogawa Y, Nanba E, Ohshima A, Matsuda J, Suzuki Y, Yamano T, Tanaka A : Gene therapy for the brain of GM1 gangliosidosis murine model by intravenous administration of β -galactosidase gene in adenovirus vector. 第8回 日本遺伝子治療学会、東京、2002年7月
- 8) T. Shinka: GC/MS Technology for diagnosis of IEM. 4th HUGO Pacific Meeting & 5th Asia-Pacific Conference on Human Genetics, Thailand, 2002年10月
- 9) Yamaguchi S: Screening for inherited disorders of organic and fatty acids using gas chromatography-mass spectrometry and filter paper samples. The 18th International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Symposium, Kyoto, October 2002
- 10) Yamaguchi S: Clinical onset and prognosis of organic acidemias and mitochondrial β

- oxidation disorders. China-Japan Medical Conference 2002, Beijing, November 2002
- 11) 大西尚志、猪股弘明、野田弘昌、皆川真規、新美仁男、中島博徳、真山和徳、佐藤浩一、佐々木望：カラードブラ超音波法およびMRIによる異所性甲状腺の描出。第30回日本マス・スクリーニング学会、東京、2002年9月
 - 12) 猪股弘明、下橋京子、青木菊麿：クレチン症マススクリーニングの全国追跡調査の成績（194～199）。第30回日本マス・スクリーニング学会、東京、2002年9月
 - 13) 大西尚志、猪股弘明、野田弘昌、皆川真規、新美仁男、中島博徳、真山和徳、佐藤浩一、佐々木望：先天性甲状腺機能低下症の画像診断に関する研究。第36回日本小児内分泌学会、広島、2002年10月
 - 14) 大西尚志、猪股弘明、野田弘昌、皆川真規、新美仁男、中島博徳、真山和徳、佐藤浩一、佐々木望：異所性甲状腺の画像診断に関する研究。第45回日本甲状腺学会、浜松、2002年11月
 - 15) 大浦敏博、小林圭子、伊藤道徳、黒田泰弘、佐伯武頼、飯沼一宇：新生児マススクリーニングを契機に発見された Citrin 欠損症 25 例の臨床像の検討。第45回日本先天代謝異常学会総会、神戸、2002年11月
 - 16) 玉森明子、岡野善行、藤本昭栄、田上泰子、小林圭子、佐伯武頼、大浦敏博他：乳児期シトリン欠損症（NICCD）の新生児マススクリーニングの可能性。第45回日本先天代謝異常学会総会、神戸、2002年11月
 - 17) 蓮桃子、大澤麻記、北中幸子、三木裕子、大浦敏博、小林圭子、佐伯武頼他：ケトン性低血糖をきたしたシトリン欠損症の一小児例。第45回日本先天代謝異常学会総会、神戸、2002年11月
 - 18) 大浦敏博、小林圭子、伊藤道徳、黒田泰弘、佐伯武頼、飯沼一宇：新生児マススクリーニングを契機に発見された Citrin 欠損症 17 例の臨床像の検討。第30回日本マス・スクリーニング学会総会、東京、2002年9月
 - 19) 大浦敏博、小林圭子、伊藤道徳、黒田泰弘、佐伯武頼、坂本修、飯沼一宇：新生児マススクリーニングを契機に発見された Citrin 欠損症 25 例の臨床像の検討。第47回日本人類遺伝学会総会、名古屋、2002年11月
 - 20) 内藤悦雄、伊藤道徳、横田一郎、黒田泰弘：複合体 IV 欠損を伴う Leigh 脳症患児における SURF1 遺伝子解析 第44回日本小児神経学会総会（平成14年6月27～29日、仙台）
 - 21) 内藤悦雄、伊藤道徳、横田一郎、西條隆彦、松田純子、小川由紀子、北村聖子、小谷裕美子、堀井由博、高田栄子、黒田泰弘：チアミンピロリン酸結合部位にアミノ酸変異（F205L, L216F）を有したビタミンB1反応性ピルビン酸脱水素酵素異常症の2例。第45回日本先天代謝異常学会、神戸 2002年11月
 - 22) 小谷裕美子、伊藤道徳、松田純子、横田一郎、東田好広、森健治、内藤悦雄、黒田泰弘、髄鞘化遅延を伴ったメチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症と考えられる1例。第45回日本先天代謝異常学会、神戸 2002年11月
 - 23) 小谷裕美子、伊藤道徳、松田純子、横田一郎、東田好広、森健治、内藤悦雄、黒田泰弘、髄鞘化遅延を伴ったメチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症と考えられる1例。第30回日本マス・スクリーニング学会、2002年9月
 - 24) 内藤悦雄、伊藤道徳、松浦里、横田一郎、松田純子、小谷裕美子、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乳児例。第54回中国四国小児科学会 島根 2002年11月
 - 25) 但馬剛、小野浩明、西村裕、佐倉伸夫、浜川以行、吉井千代子、久保田美穂、重松陽介。タンデム型質量分析計による新生児マス・スクリーニング広島県におけるパイロットスタディ（第3報）。第53回中国四国小児科学会。広島市。2001, 11. 日児誌。106(6):783-784, 2002.
 - 26) 依藤亨、河井昌彦、室井純子、俣田光和、黒川啓二、中畑龍俊、重松陽介、佐倉伸夫、吉田一郎、久原とみ子。日本人軽症プロピオン酸血症の遺伝子解析。第105回日本小児科学会学術集会。名古屋市。2002, 4. 日児誌, 106(2):204, 2002.
 - 27) 重松陽介、平野聡子、畑郁江、田中幸枝、須藤正克。ESI-MS/MSによるハイリスク・スクリーニングの有用性と問題点。第27回日本医用マススペクトル学会年会。久留米市。2002, 9. プログラム・抄録集。54, 2002.
 - 28) 重松陽介、平野聡子、畑郁江、田中幸枝、岡野善行、佐倉伸夫、伊藤道徳。シンポジウム-有機酸・脂肪酸代謝異常症のマススクリーニング：タンデム質量分析計による新生児代謝異常症マススクリーニングの経験。第30回日本マス・スクリーニング学会、東京。2002, 9. 日本マススク

- リーニング学会雑誌. 12(2): 26, 2002.9.
- 29) 但馬剛, 西村裕, 坂本明子, 小野浩明, 佐倉伸夫, 重松陽介, 山口清次. 高速液体クロマトグラフィ (HPLC) 法による有機酸・脂肪酸代謝異常症の酵素診断. 第30回日本マス・スクリーニング学会, 東京. 2002, 9. 日本マススクリーニング学会雑誌. 12(2): 47, 2002.9.
- 30) 深尾敏幸, 佐倉信夫, 久保徹夫, 山家宏宣, 間敦子, 山口清次, 河野芳功, 重松陽介, 近藤直実, ミトコンドリア・アセトアセチル-CoA チオラーゼ欠損症日本人症例の解析-遺伝子型は間欠期検査所見に反映される-. 第45回日本先天代謝異常学会, 神戸市. 2002, 11. 日本先天代謝異常学会雑誌. 18(2): 149, 2002.
- 31) 重松陽介, 平野聡子, 畑 郁江, 中井昭夫, 田中幸枝, 須藤正克, 但馬剛, 佐倉伸夫, 山口清次, 高柳正樹. タンデム質量分析計によるカルニチンサイクル異常症・脂肪酸酸化異常症の化学診断の問題点. 第45回日本先天代謝異常学会, 神戸市. 2002年11月11. 日本先天代謝異常学会雑誌. 18(2): 158, 2002.
- 32) 玉森晶子, 岡野善行, 藤本昭栄, 田上泰子, 重松陽介, 畑郁江, 小林圭子, 佐伯武頼, 山野恒一, 尾崎元, 佐倉信夫, 西村裕, 佐藤亨, 五十嵐昇, 亀山順治, 大浦敏博, 山口修一, 清水貴士, 乾幸治, 酒井規夫, 大橋敦. 乳児期シトルリン欠損症 (NICCD) の新生児マススクリーニングの可能性. 第45回日本先天代謝異常学会, 神戸市. 2002年11月. 日本先天代謝異常学会雑誌. 18(2): 171, 2002
- 33) 重松陽介, 平野聡子, 畑 郁江, 中井昭夫, 田中幸枝, 須藤正克, 岡野善行, 藤本昭栄, 佐倉信夫, 伊藤道徳, 依藤亨, 小林圭子, 佐伯武頼. タンデム質量分析マススクリーニングにおけるシトルリン高値の鑑別診断-2型シトルリン血症を中心に-. 第45回日本先天代謝異常学会, 神戸市. 2002年11月
- 34) 日本先天代謝異常学会雑誌. 18(2):178, 2002.重松陽介. タンデム質量分析法による新生児マススクリーニング. 第53回北陸質量分析談話会, 福井. 2002年8月
- 35) 重松陽介. 新生児マススクリーニング・パイロット研究: 福井県での6年間の結果報告. 第30回福井県小児保健協会学術集会. 福井. 2003年2月
- 36) 田中あけみ, 高浦奈津子, 瀬戸俊之, 新宅治夫, 山野恒一: ムコ多糖症Ⅱ型13症例の臨床像と自然歴について, 第105回 日本小児科学会, 名古屋, 2002年4月
- 37) 田中あけみ, Hoang Thi Ngoc Lan, 松本雅彦, 服部英司, 新宅治夫, 岡野善行, 高浦奈津子, 山野恒一: 大阪市大小児科における出生前診断の10年, 第26回 日本遺伝カウンセリング学会, 長崎, 2002年5月
- 38) 田中あけみ, Hoang Thi Ngoc Lan, 寺柿政和, 秋岡要, 山野恒一: リスク者スクリーニング: 肥大型心筋症患者スクリーニングにより発見されたファブリ病の1家系, 第30回 日本マス・スクリーニング学会, 東京, 2002年9月
- 39) 田中あけみ, Hoang Thi Ngoc Lan, 寺柿政和, 秋岡要, 山野恒一: 肥大型心筋症患者スクリーニングにより発見されたファブリ病の1家系, 第45回日本先天代謝異常学会, 神戸, 2002年11月
- 40) 高浦奈津子, 田中あけみ, 松岡敏子, Hoang Thi Ngoc Lan, 清水教一, 玉井浩, 山野恒一: Wilson病に Sanfilippo 症候群 B型が合併した一症例と α -N-acetylglucosaminidase 遺伝子の遺伝子解析, 第45回 日本先天代謝異常学会, 神戸, 2002年11月
- 41) 田中あけみ, 高浦奈津子, 瀬戸俊之, 山野恒一: 日本人ムコ多糖症の各病型頻度と臨床像および治療について: 当科における臨床経験より, 第8回日本ライソソーム病研究会, 東京, 2002年11月
- 42) 久原とみ子, 大瀬守眞, 大土井千恵: プリン, ピリミジン代謝異常症の迅速・高精度化学診断. 第27回日本医用マスペクトル学会年会, 久留米, 2002年9月.
- 43) 井上義人, 新家敏弘, 大瀬守眞, 大土井千恵, 増山宏明, 伊川廣道, 三淵 浩, 久原とみ子: 肝腎移植前後の原発性高尿酸血症Ⅰ型患者に対するモニターリング法の検討. 第27回日本医用マスペクトル学会年会, 久留米, 2002年9月.
- 44) 新家敏弘, 井上義人, 久原とみ子: ウレアーゼ処理尿・GC/MS分析法による γ -ヒドロキシ酪酸の定量分析. 第30回日本マススクリーニング学会, 東京, 2002年9月.
- 45) 大瀬守眞, 井上義人, 石田明人, 松尾雅文, 横田啓, 東 光太郎, 久原とみ子: 尿・ウレアーゼ処理・GC/MS法による新生児スクリーニング試験研究で発見された無症状の β -ureidopropionase欠損症の第1例. 第45回日本先天代謝異常学会, 神戸,

2002年11月.

- 46) 大土井千恵, 久原とみ子, 鈴木孝治: 簡易ウレアーゼ法・安定同位体希釈法・GC/MS法による2, 8-ジヒドロキシアデニン結石症の化学診断. 第275回日本小児科学会北陸地方会, 福井, 2002年6月.
- 47) 玉置由子, 長谷川有紀, 木村正彦, 山口清次: SIDSと関連づけられているミトコンドリアβ酸化異常症患者の実態. 第8回日本SIDS学会, 大阪, 2002年2月
- 48) 長谷川有紀, 田草雄一, 内山温, 木村正彦, 重松陽介, 深尾敏幸, 近藤直実, 山口清次: 日本人極長鎖アシルCoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症患者の臨床像: 10例の検討. 第105回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2002年4月
- 49) 山口清次, 今井準三, 高橋幸利, 鈴木康之: 無症候性キサントレン酸尿症の2例. 第105回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2002年4月
- 50) 堀大介, 長谷川有紀, 伊賀三佐子, 木村正彦, 山口清次: 有機酸代謝異常スクリーニングの海外協力の経験. 第105回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2002年4月
- 51) 山口清次: 有機酸・脂肪酸代謝異常症のマス・スクリーニング. 第30回日本マス・スクリーニング学会シンポジウム, 東京, 2002年9月
堀大介, 長谷川有紀, 木村正彦, 山口清次: 発症してから診断された有機酸血症患者の予後調査. 第30回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 2002年9月
- 52) 木村正彦, 山口清次: 微量血液検体を用いた簡便なペルオキシゾーム病のスクリーニング法の検討. 第30回日本マス・スクリーニング学会, 東京, 2002年9月
- 53) 長谷川有紀, 伊賀三佐子, 木村正彦, 重松陽介, 山口清次: GC/MSとタンデムマスを用いた羊水分析による有機酸血症の出生前診断. 第27回日本医用マススペクトル学会年会, 久留米, 2002年9月
- 54) Enkhesaikhan P, 木村正彦, 長谷川有紀, 深尾敏幸, 太田明, 古川正強, 山口清次: ETFβ欠損によるグルタル酸尿症2型の1例: 日本人2家系目. 第45回日本先天代謝異常学会, 神戸, 2002年11月
- 55) 山口清次, 木村正彦, 長谷川有紀, 三春範夫, 佐倉伸夫, Ruiter JPN, Ijyst 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出生前診断の経験. 第45回日本先天代謝異常学会, 神戸, 2002年11月
- 56) 木村正彦, 長谷川有紀, 山口清次: 脂肪酸β酸化異常症スクリーニングのための3-ヒドロキシ脂肪酸分析法の検討. 第45回日本先天代謝異常学会, 神戸, 2002年11月
- 57) 田坂勝, 藤脇建久, 祐川和子, 武富保, 山口清次: MALDI-TOFMSを用いたスフィンゴリピドーシス診断の試み. 第45回日本先天代謝異常学会, 神戸, 2002年11月
- 58) 清水教一, 山口之利, 青木継稔: Wilson病マススクリーニング・システムの検討, 方法と施行時期に関するまとめ. 第105回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2002年4月
- 59) 竹下由紀子, 清水教一, 逸見仁道, 嶋武博之, 青木継稔: 変性高速液体クロマトグラフィーによるWilson病遺伝子変異スクリーニングの検討. 第105回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2002年4月
- 60) 齊藤美雪, 中園宏紀, 竹下由紀子, 清水教一, 山口之利, 青木継稔: 同胞間にて異なった病型および発症年齢を呈したWilson病の一家系. 第105回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2002年4月
- 61) 山口之利, 藤井秀樹, 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状況. 第105回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2002年4月
- 62) 山口之利, 清水教一, 青木継稔: Wilson病マススクリーニング実施に向けて, 方法と施行時期に関するまとめ. 第6回ウイルソン病研究会学術集会, 東京, 2002年5月
- 63) 竹下由紀子, 清水教一, 逸見仁道, 嶋武博之, 青木継稔: Wilson病の遺伝子診断に関する検討, 効率の良い方略とその位置づけについて. 第6回ウイルソン病研究会学術集会, 東京, 2002年5月
- 63) 竹下由紀子, 清水教一, 逸見仁道, 嶋武博之, 青木継稔: 神経型・肝神経型Wilson病に対する遺伝子診断の方略. 第44回日本小児神経学会総会, 仙台, 2002年6月
- 64) 清水教一, 竹下由紀子, 山口之利, 青木継稔: 神経型および肝神経型Wilson病の早期診断に関する検討. 第44回日本小児神経学会総会, 仙台, 2002年6月
- 65) 清水教一, 竹下由紀子, 渡辺温子, 逸見仁道, 嶋武博之, 岡田光正, 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検討.

- 第13回日本微量元素学会，木更津，2002年7月
- 66) 竹下由紀子，清水教一，逸見仁道，嶋武博之，岡田光正，青木継稔：本邦におけるWilson病遺伝子診断に関する研究．第13回日本微量元素学会，木更津，2002年7月
- 67) 竹下由紀子，清水教一，逸見仁道，嶋武博之，岡田光正，青木継稔：重篤な肝障害を呈したWilson病症例のATP7B遺伝子変異に関する検討（第二報）．第19回日本小児肝臓病研究会，土浦，2002年7月
- 68) 清水教一，竹下由紀子，山口之利，四宮範明，青木継稔：Wilson病マススクリーニング・システムにおける一次スクリーニング法の検討，方法と施行時期に関するまと．第49回日本小児保健学会，神戸，2002年10月
- 69) 竹下由紀子，清水教一，四宮範明，青木継稔：Wilson病マススクリーニングにおける遺伝子診断の位置づけに関する研究，第49回日本小児保健学会，神戸，2002年10月
- 70) 清水教一，竹下由紀子，山口之利，四宮範明，青木継稔：Wilson病の予後に関する検討，早期（発症前）診断の重要性について．
- 71) 竹下由紀子，清水教一，逸見仁道，嶋武博之，四宮範明，青木継稔：R778L変異を有するWilson病症例に関する検討．第45回日本先天代謝異常学会，神戸，2002年11月
- 72) 中山憲司，市原侃，寺井格，中島美知子，浦口弘子，山崎由香，林三起子，林玲子，窪田満，小林邦彦，実吉孝幸，木村浩男，藤井千恵子，斎藤勝衛，白坂亜紀，影久真美，鈴木健，青木継稔，田村正秀：教育講演・北海道における3歳児健診を利用したウイルソン病スクリーニング．第12回LECラット研究会大会，名古屋，2002年5月

知的財産権の出願・登録状況
なし。

マスキ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：マスキ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（徳島大学医学部小児科学教室教授）

研究要旨

わが国における小児マスキリーニングの高い水準を維持・向上して小児保健行政の発展に役立てるためにマスキリーニングの効率的実施について研究し以下の成果を得た。

1) 国立成育医療センター内に全国規模の追跡調査組織を常設し、小慢事業による医療費助成の申請とその二次調査による追跡調査の実施を提案した。2) 発見された大多数のPKUとクレチン症の患児は、思春期以降も正常に成長発達している。しかし、治療中止、怠業、就学・就職、結婚、生命保険加入、配偶者への影響など多くの問題を抱えている。12歳以上のPKU 176例中39例（22%）は治療を中止していた。千葉県16-24歳のクレチン症27名は、ほぼ全員が高等学校以上に就学し、就学状況も同世代の一般人口の割合と変わらなかった。副腎過形成は、思春期前にすでに身長が低い。副腎皮質ステロイド薬の投与量の再検討を要す。3) ガラクトース高値の精査にガラクトース/ガラクトース-1-リン酸比、メチオニン高値などが有用である。TSH高値を示し、その後正常化する例、TSH軽度高値が持続する例の多くで有機化障害など甲状腺の器質的異常がみられる軽症クレチン症が見出された。精査のガイドラインの作成が望まれる。4) 新生児マスキリーニング検査済み乾燥血液濾紙の倫理面に十分配慮した管理・有効利用のための説明・同意書の案を作成した。全国の検査済み乾燥血液濾紙を-20℃で20年間、外部委託で保管すると年平均支払料は約190万円と試算された。

研究協力者

青木菊麿 (女子栄養大学小児保健学)
伊藤道德 (国立療養所香川小児病院)
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 (日本大学駿河台病院小児科)
加藤忠明 (国立成育医療センター)
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)
福士 勝 (札幌市保健福祉局健康衛生部)
松浦信夫 (北里大学医学部小児科)

研究目的

わが国の新生児マスキ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、マスキリーニング検査事業の効率的実施、新しいマスキリーニングの開発、神経芽腫マスキリー

ニングの疫学的・臨床的評価等によって小児マスキリーニングの高い水準を維持・向上して世界の小児マスキリーニングをリードしなければならない。そこで、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して小児保健行政に役立てる。1) 新生児マスキリーニング事業の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キ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) 新生児マスキ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、新生児マスキ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キ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。

研究方法及び結果

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構築について調査検討した。全国規模の追跡調査を円滑化するために、1) 追跡調査機関は、国立成育医療センター内に常設すること、2) 発見された患児の診断が確定されしだい小慢事業での医療費助成を申請し、その二次調査により追跡調査を実施すること、小慢事業申請の際に主治医名も中央に登録されることを提案した。

新生児マススクリーニングで発見された患児の思春期以降の実態調査を実施した。発見された大多数のPKUとクレチン症の患児は、思春期以降も正常に成長発達していた。しかし、12歳以上のPKU 176例中39例(22%)は治療を中止していた。千葉県の16-24歳のクレチン症27名は、ほぼ全員が高等学校以上に就学し、就学状況も同世代の一般人口の割合と変わらなかった。副腎過形成は、思春期前にすでに身長が低かった。

新生児マススクリーニング検査で発見された検査対象外疾患および軽症クレチン症の実態調査を実施した。ガラクトース/ガラクトース-1-リン酸比、メチオニン高値などが精査に有用であった。新生児期にTSH高値を示し、その後正常化する例、TSH軽度高値が持続する例の多くで有機化障害など甲状腺の器質的異常がみられ、軽症クレチン症と診断した。

新生児マススクリーニング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調査検討した。検査済み乾燥血液濾紙の有効利用の許可を保護者から得るための説明・同意書の案を作成した。全国の検査済み乾燥血液濾紙を-20℃で20年間、外部委託で保管すると年平均支払料は約190万円と試算された。

考察及び結論

近年、マススクリーニング検査で発見された患児のプライバシー保護の理由で全国規模の追跡調査に協力が得られない自治体が増加している。マススクリーニング事業の一般財源化もこれに拍車をかけて

いる。マススクリーニング検査を実施する以上は発見された患児にとっても追跡調査は不可欠である。特に、発見頻度が低いPKUなど先天性代謝異常は患児数が少なく、各自治体毎の追跡調査はあまり有用ではなく全国規模の調査が是非とも必要である。そこで、追跡調査機関を国立成育医療センター内に常設し、発見された患児の診断が確定されしだい小慢事業での医療費助成を申請し、その二次調査により全国追跡調査を実施すること、さらに、小慢事業申請の際に主治医名も中央に登録することを提案した。全国規模の追跡調査機関の設置が一日も早く望まれる。

新生児マススクリーニングが開始されて25年が過ぎた。発見された患児の思春期以降には、治療中止、怠業、就学・就職、結婚、妊娠・出産、生命保険加入拒否、配偶者への影響など多くの問題がある。本実態調査でもPKUの治療中止例が22%いることが明らかになった。発見された患児の思春期以降の支援体制の構築が望まれる。また、副腎過形成患児は思春期以前から身長が低いことが明らかになった。マススクリーニング発見患児への副腎皮質ステロイド薬の過剰投与が考えられる。投与量の再検討が望まれる。

ガラクトース血症のマススクリーニング検査で心血管異常、シトリン欠損症など検査対象外疾患が発見される。また、治療が必要な軽症クレチン症が見逃される可能性がある。ガラクトース高値が見出されたとき及びTSHの一過性高値あるいは持続性軽度高値が見出されたときの精査のガイドライン作成が望まれる。

新生児マススクリーニング検査済み乾燥血液濾紙は、精度保証、疫学研究、検査法の確立、見逃し例のチェック、個人の臨床医学研究、新しいマススクリーニング検査の有効性の確認などのための貴重な試料である。しかし、自治体によって異なるが、大部分の自治体では5年以内に廃棄している。今まで廃棄されていた臍帯と胎盤が臍帯血移植に有効利用されている例もある。採血時にインフォームドコンセントを得て検査済み乾燥血液濾紙を連結可能な匿名化状態で20年間、冷凍保存する倫理面に十分配慮した管理・有効利用法の確立が望まれる。

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

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（2）

研究要旨

新生児マス・スクリーニングで発見された症例の追跡調査は、1977年から今日まで母子愛育会で継続されてきたが、これまでは厚生省心身障害研究などの研究事業として実施されてきた。しかし母子愛育会での追跡調査は恒久的な調査機関として認定されたものではなく、研究事業である。今後は何らかの恒久的組織において継続的に実施していくことが望まれている。昨年度は発足間近の国立成育医療センターがその候補として望まれることを報告したが、成育医療センター研究所に新設される成育政策科学研究部において追跡調査を実施していくことが決定されている。人材として追跡調査を実施するためには、医師（小児科医）、疫学調査担当者、倫理問題の専門家などの参加が予想されている。

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)
加藤忠明 (国立成育医療センター)

共同研究者

木下和子 (母子愛育会)

研究結果

最近の傾向として各自治体の個人情報保護条例などによって、追跡調査そのものが次第に困難になりつつあり、平成12年度の追跡不能の割合（40.4%）は平成13年度には50%を越えるようになり、全国の出生児の約半数以上から発見される症例に対する新たな追跡調査が不可能となっている。一方で、スクリーニング事業は国家事業として開始されたものである故に、國が責任を持って管轄すべきである、という意見が強いことから、国立生育医療センターでの追跡調査システムの構築を検討してきた。

国立成育医療センターは国立小児病院が発展して平成14年3月に発足した国立の医療センターであり、従来の小児病院と異なり成人に達した小児疾患の治療にまで対象が拡大されている。また成育医療に必要な調査・研究を推進すると謳っている。これからの新生児マス・スクリーニングで発見された症例の追跡調査、それに基づく様々な情報のフィードバックを行っていく上で最適の施設と考えられる。新生児マス・スクリーニングに関する情報管理の恒久的な組織としての条件を備えていると考えられる。

追跡調査には、調査対象者からのインフォームド・

研究目的

スクリーニングを実施する場合、様々な分野の情報管理とその活用が必要とされるが、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、最終的な目標と考えられるからである。そのためどのような追跡調査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母子愛育会における遺跡調査、厚生科学研究による研究結果などの資料を中心に検討していくことを研究方法とする。

コンセントを受けることが必要である。しかし、平成14年6月に示された文部科学省・厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」では次のように記載されている。即ち、「疫学研究の方法および内容、研究対象者の事情その他の理由により、これによることができない場合には、倫理審査委員会の承認を得て、研究期間の長の許可を受けたときに限り、必要な範囲で、研究対象者からのインフォームド・コンセントを簡略化すること若しくは免除することまたは他の適切なインフォームド・コンセント等の方法を選択することができる」と記載されている。その為には研究対象者に対しての危険を含まないこと、不利益にならないこと、などが細則として述べられている。追跡調査は調査対象者の利益につながるものであり、個人情報の保護を周知徹底すれば、容易に実施することができる調査であると考えられる。

追跡調査を成育医療センターに移管するためには様々な準備、周到な調査、組織作りが求められる。早急な移管を焦らずに、時間をかけて実施すべきと考えられる。さらにスクリーニングを実施している各地域の自治体の理解と協力が得られるようにすべきである。

研究結果

成育医療センター成育政策科学研究部内に新生児マス・スクリーニングで発見された症例の追跡調査部門を設置することが承認されつつある。成育医療センター内に追跡調査事務局が設置されれば、現在母子愛育会内に蓄積されている過去二十数年のデータを順次移管していくことを検討している。

追跡調査を実施・管理していくための人員は成育政策科学研究部内で検討していくこととなるが、追跡調査の情報管理にはスクリーニング各分野の疾患別専門医の意見が必要とされるので、それぞれの専門委員会のようなものを設置して追跡調査の分析・

検討などを加えていく必要がある。

考察

追跡調査を実施していくためには、追跡の手がかりとなる情報の入手が必要になる。昨今の個人情報保護の立場からは情報入手作業が困難になりつつあるが、この問題を解決するためには現状では追跡調査に関する家族の同意を求めるほかに手段はないと考えられる。追跡調査に関する同意をどの時点で求めるかについて、今後の検討課題になるが、母子手帳交付時、妊娠経過中の産科外来、出産後、スクリーニングの採血時、スクリーニング結果の陽性により専門医療機関を受診する際、などであろう。倫理的な問題を検討していく上で、専門的な立場の意見が必要になる。今後の検討課題である。

結論

新生児マス・スクリーニングで発見された症例の追跡調査を実施する機関を、現在の母子愛育会から成育医療センター研究部に移行させることを検討してきたが、そのような方向で現在検討中である。

文献

- 1) 青木菊麿、他：新生児マス・スクリーニングで発見された症例のフォローアップシステムの再検討。特殊ミルク情報、2002、38号、21～23。
- 2) 猪股弘明、和田京子、青木菊麿：小児慢性特定疾患の登録・管理・評価に関する研究。平成13年度厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）報告書（第2／7）（主任研究者：黒田泰弘）マス・スクリーニングの効率の実施及び開発に関する研究、同上、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。