

表1：アンケート調査による高ガラクトース血症をきたす対象外疾患

原因不明の一過性高ガラクトース血症
エピメラーゼ欠損症保因者
トランスフェラーゼ欠損症保因者
肝外門脈シャント
静脈管閉鎖遅延（一過性高胆汁酸血症）
シトリン異常症（SLC25A13異常症（NICCD））
新生児（乳児）肝炎
肝内門脈シャント
原因不明の持続性高ガラクトース血症
胆道閉鎖症
Fanconi-Bickel症候群
キナーゼ欠損症保因者
先天性心疾患（ダウン症候群を含む）
持続性高メチオニン血症
Schwachman-Diamond症候群
肝内多発性血管腫

表2：対象外疾患の分類とその鑑別に必要な検査

疾患	必要な検査
1) 肝臓でのガラクトース処理の異常	
ガラクトース代謝関連酵素欠損症保因者	ガラクトース代謝関連酵素活性，肝機能検査（GOT，GPT，LDH，ALP， γ -GTP，総ビリルビン，直接型ビリルビン）
新生児（乳児）肝炎	
胆道閉鎖症	
2) 肝臓へのアクセスの異常	
肝外門脈シャント	総胆汁酸，血中アンモニア，肝機能検査，腹部エコー検査
肝内門脈シャント	
（肝内多発性血管腫を含む）	
静脈管閉鎖遅延	
3) 肝臓での転送の異常	
ガラクトース輸送担体欠損	血糖，尿糖（定性）
（Fanconi-Bickel症候群）	
4) その他	
シトリン異常症	総胆汁酸，血中アンモニア，血中アミノ酸分析
持続性メチオニン血症	ヘパラスチンテスト， α -ヘトプロテイン，肝機能検査
先天性心疾患	
（ダウン症候群を含む）	
Schwachman-Diamond症候群	

表3：精密検査初診時に行うべき検査

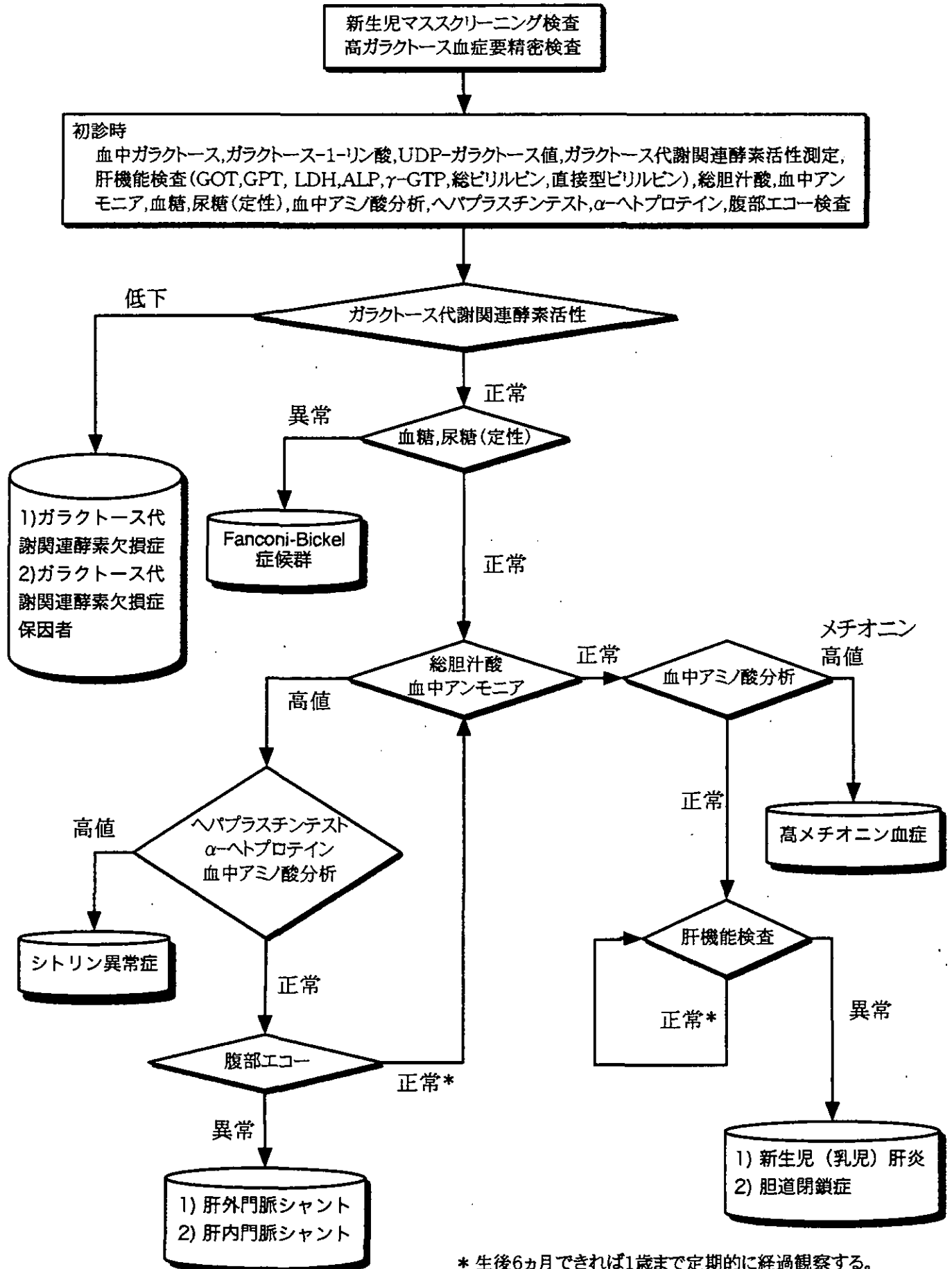
血中ガラクトース，ガラクトース-1-リン酸，UDP-ガラクトース値
ガラクトース代謝関連酵素活性測定
肝機能検査
(GOT, GPT, LDH, ALP, γ -GTP, 総ビリルビン, 直接型ビリルビン)
総胆汁酸
血中アンモニア
血糖
尿糖 (定性)
血中アミノ酸分析
ヘパラスチンテスト
α -ヘトプロテイン
腹部エコー検査*

* 初診時の検査で高胆汁酸血症，高アンモニア血症が認められた場合に実施しても良い。

表4：精密検査対象児のガラクトースおよびガラクトース-1-リン酸値による鑑別診断

1) ガラクトース値>ガラクトース-1-リン酸
肝外門脈シャント
肝内門脈シャント
シトリン異常症
キナーゼ欠損症保因者
先天性心疾患
Schwachman-Diamond症候群
持続性高メチオニン血症
原因不明の持続性高ガラクトース血症
2) ガラクトース値<ガラクトース-1-リン酸
トランスフェラーゼ欠損症保因者
エピメラーゼ欠損症保因者
3) 鑑別不能
新生児 (乳児) 肝炎
静脈管閉鎖遅延
原因不明の一過性高ガラクトース血症

図1: 高ガラクトース血症鑑別診断フローチャート(案)



* 生後6ヵ月できれば1歳まで定期的に経過観察する。

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

マススクリーニングで発見される対象以外の疾患：
Citrin 欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症 69 例の臨床像の検討

研究要旨

我々は高度の脂肪肝を伴う新生児肝炎（NH）症例の中にシトルリン血症 2 型（CTLN2）の原因遺伝子である SLC25A13 遺伝子の異常を見出し既に報告した。現在まで 107 例の患児で遺伝子異常が発見され SLC25A13 の産物である citrin の欠損が乳児期肝内胆汁うっ滞症の新しい原因として確立された。今回、遺伝子診断された citrin 欠損患児の主治医にアンケートを行ない、回答のあった 69 例の臨床像について検討を行なった。新生児マススクリーニング陽性を契機に受診した症例が 27 例存在していた。その内 23 例がガラクトースもしくはメチオニン高値で受診していた。残りの症例の大部分は黄疸、淡黄色便を主訴に NH が疑われ生後 1～4 ヶ月の間に受診していた。検査結果では高胆汁酸血症、凝固能低下、低蛋白血症が特徴的であった。血中アミノ酸を測定した 65 例中 53 例で異常がみられ、特にシトルリン、メチオニンが著増していた。組織学的には脂肪肝が全例で認められた。MCT フォーミュラ、乳糖除去ミルク、脂溶性ビタミン等が使用され、ほとんどの症例は 1 歳までに肝機能は回復していたが、肝不全に進行し生体肝移植が行なわれた症例が 2 例、CTLN2 を発症した症例が 1 例存在した。NH の中で脂肪肝が疑われる症例においては本症を念頭において鑑別診断する必要がある。一部に肝不全に進行する症例があり必ずしも予後は良好ではない。将来 CTLN2 を発症する危険性もあり慎重な経過観察が必要である。

研究協力者

大浦敏博

（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野）

小林圭子、佐伯武頼

（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科分子病態生化学）

伊藤道徳

（国立療養所香川小児病院）

床症状も極めて多彩で、その長期予後（CTLN2 発症機構などを含めて）も不明であり早急にその臨床像を明らかにし治療・予防法を確立する必要がある。今回我々は citrin 欠損症の病態解明や治療・予防法開発のための基礎データを収集することを目的に NICCD 症例のアンケート調査を行なった。

研究目的

SLC25A13 遺伝子は成人発症 II 型シトルリン血症（CTLN2）の責任遺伝子としてクローニングされた。その後我々は原因不明の新生児肝炎例において SLC25A13 遺伝子の変異を検出し、SLC25A13 遺伝子の産物である citrin の欠損により新生児肝内胆汁うっ滞症が引き起こされることを報告した¹⁾²⁾。これらの症例はいずれも新生児肝炎様症状、高度の肝内胆汁うっ滞、脂肪肝を呈しており SLC25A13 異常に起因する新たな病態と考え Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) と命名した³⁾⁴⁾⁵⁾。NICCD は臨

研究方法

鹿児島大学にて SLC25A13 遺伝子異常が検出された症例を対象に、その主治医にアンケート用紙を送付した。今回は回答の得られた 69 例について新生児マススクリーニング（NBS）陽性群と陰性群に大別してその臨床像を検討した。

研究結果

1) NBS 陽性率、性差、生下時体重

69 例中 NBS 陽性者は 27 名（39%）であった。男女比は 29：38 と性差はみられない。69 例中同胞例が 5 組存在した。出生時体重の平均値は NBS

陽性例で 2545 ± 303 g、陰性例で 2617 ± 336 g と明らかに低値であった。

2) 新生児マススクリーニング歴

NBS が陽性であった 27 症例の精密検査項目を表 1 にまとめた。ほとんどの症例で高ガラクトースもしくは高メチオニンを指摘され精密検査となっている (23 例)。また同時に異なる複数の項目で陽性になる症例があることも特徴であった。フェニルアラニン、メチオニン、ガラクトースの 3 項目が同時に陽性となった症例も 1 例存在した。

3) NBS 陰性例の主訴

NBS が正常であった 42 例の内、81% (34 例) の症例が黄疸、淡黄色便を主訴として来院し、臨床的には新生児肝炎、胆道閉鎖症などが疑われていた。その他の来院時の主訴としては不活発、感冒症状、痙攣 (低血糖)、皮下出血、肝腫大、腹部膨満 (低蛋白血症) などがあげられている。42 例全例が生後 5 ヶ月以内に受診しており、2 ヶ月が 16 例と最も多かった。

4) 血液生化学一般検査

表 2 に主な血液生化学的検査データの平均値を示す。生化学的検査でもっとも特徴的であったのは総胆汁酸 (TBA) の上昇であり、測定されたほとんどの症例において 100nmol/ml 以上に著増していた。また、直接ビリルビンの上昇、低蛋白血症、HPT の低下が多くの症例でみられ、高度の肝障害の存在が示唆された。しかし、トランスアミナーゼは概ね 100IU/L 以下で推移していた。アンモニア値は $80\text{-}160 \mu\text{g/dl}$ 程度の軽度上昇に留まっていた。NBS 陽性例では多くの症例でガラクトースが測定されているが平均 44mg/dl と著増していた。NBS 陽性群と陰性群の間では有意な差は認めない。

5) アミノ酸分析

主なアミノ酸値の結果を表 3 に示す。NBS 陽性群、陰性群共にスレオニン、シトルリン、メチオニン、チロシン、リジン、アルギニンの上昇が特徴的であるが、とりわけシトルリン、メチオニンは正常の 10-20 倍に著増していた。各アミノ酸とも NBS 陽性群でより高値であった。

6) 特記すべき症状

69 例中特記すべきは 3 例において肝不全に進行し、生体肝移植が行なわれていることである。2 例は 1 歳までに肝不全に陥り⁷⁾、1 例は 16 才で

CTLN2 を発症し移植が行なわれた⁷⁾。ガラクトース高値の症例では 5 例において白内障が指摘されている。低血糖が 14 例で指摘されており内 7 例は元気がない、痙攣、ケトン性低血糖症などの症状を伴っていた。その他、原因不明のチロシン血症 (5 例)、体重増加不良 (8 例)、精神発育遅延 (2 例)、高乳酸血症 (1 例) などの記載があった。

7) 治療法

表 4 に栄養法のまとめを示す。NBS 陽性例では全例特殊ミルクによる治療が行なわれていた。中でも乳糖除去ミルクが 18 例と最多であった。NBS 正常例では MCT フォーミュラが 19 例と最多であった。一方特殊ミルク未使用症例も 16 例存在していた。

表 5 に使用薬剤を示した。いずれの群でも脂溶性ビタミンと利胆剤が多く用いられている。特に、NBS 陰性例において脂溶性ビタミンは 37 例 (88%) に、ウルソは 27 例 (64%) と頻用されていることが明かとなった。また、凝固因子の低下に対する FFP 投与、サイトメガロウイルス感染症の診断でのガンマグロブリンの投与、肝不全に対する G-I 療法などが NBS 正常例で多く用いられていた。

8) 予後

肝機能障害はほとんどの症例で 6 ヶ月頃には改善し、遅くとも 1 歳までには正常化している。しかし、69 例中 3 例は経過中肝不全、CTLN2 発症などにより生体肝移植を実施された。この 3 例はいずれも 1 ヶ月以降に発見された症例であった。また、発育遅延が 2 例で報告されているが本症によるものかどうかは不明であった。

考察

前年度に引き続き NICCD 症例 69 例のアンケート調査をもとに NICCD 症例の臨床像を解析した。69 例中 27 例 (39%) がマススクリーニングを契機に発見されており、マス・スクリーニング陽性例の鑑別診断の際には必ず NICCD を念頭におかなくてはならない。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。残りの 42 症例は 1 ヶ月以降に黄疸、淡黄色便を主訴に受診する

ことが多い。これらの症例は NICCD と診断される前は原因不明の新生児肝炎、チロシン血症、ウイルス性肝炎などと診断されていた。原因不明の脂肪肝を伴う肝内胆汁鬱滞症に遭遇した場合は NICCD を念頭におき、血中アミノ酸分析、ガラクトース、アンモニア、血糖などの測定を行わなければならない。

治療では多くの症例で特殊ミルクが使用されていた。高ガラクトース血症患者には乳糖除去ミルクが適応であるが、Naito ら⁸⁾は肝機能改善後日齢 56 に普通ミルクを投与したところ再び高ガラクトース血症、高シトルリン血症、肝機能障害を来した症例を報告している。NICCD において乳糖は増悪因子であると考えられ、ガラクトース値に関わらず乳糖除去ミルクに変更すべきと考えられる。また、胆汁鬱滞が高度な期間は脂溶性ビタミン、脂肪酸の欠乏が生ずる為、脂溶性ビタミン、MCT 強化ミルクを投与するのは理にかなっているものと考えられる。一方、生後 1 ヶ月以降に発見された症例では特殊ミルク未使用例も 16 例存在し、特殊ミルク投与が長期予後に有用であるかどうかは未だ明らかではない。

今回まとめた 69 例の内 2 例は 1 歳前に肝不全に陥り生体肝移植が行なわれており NICCD の予後は必ずしも良好でないことが明かとなった。また 1 例は一旦改善後 16 歳で CTLN2 を発症している。今後残りの 66 例も将来 CTLN2 を発症する危険性があり、注意深い経過観察をすると共に必要に応じて遺伝カウンセリングを行ない、家族の不安に対して適切に対処することが望まれる。

Citrin 欠損症のヘテロ保因者は 69 人に 1 人と高頻度であり、ホモ接合体の頻度も 2 万人に一人と計算される。しかし、実際に CTLN2 として発症するのはおよそ 10 万人に一人であり、必ずしも全員が発症する訳ではないと想像される。すなわち何らかの代償機構により NICCD が一旦軽快し見かけ上健康となり、数年～数 10 年後代償不全に陥り CTLN2 を発症するのであろう (図 1)。今

後、CTLN2 の治療法の開発はもちろん、発症しない為の予防法の確立が急務である。

文献

- 1) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al: Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia. *Human Genetics* 108: 87-90, 2001.
- 2) Tazawa Y, Kobayashi K, Ohura T, et al: Infantile cholestatic jaundice associated with adult-onset type II citrullinemia. *J Pediatrics*;138:735-40, 2001
- 3) Ohura T, Tazawa Y, Kobayashi K et al.: Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: Clinical features of 14 patients. *Am J Hum Genet* 69 Suppl: 217, 2001
- 4) Yamaguchi N, Kobayashi K, Yasuda T, et al: Screening of SLC25A13 mutations in early and late onset patients with citrin deficiency and in the Japanese population: Identification of two novel mutations and establishment of multiple DNA diagnosis methods for nine mutations. *Hum Mutat* 19:122-30, 2002
- 5) Ohura T, Kobayashi K, Daiki A, et al.: 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.* 162: 317-322, 2003
- 6) Tamamori A, Okano Y, Ozaki H, et al: Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: severe hepatic dysfunction in an infant requiring liver transplantation. *Eur J Pediatr* 161: 609-613, 2002
- 7) Tomomasa T, Kobayashi K, Kaneko H, et al: Possible clinical and histologic manifestations of adult-onset type II citrullinemia in early infancy. *J Pediatr* 138: 741-743, 2001
- 8) Naito E, Ito M, Matsuura S.: Type II citrullinaemia (citrin deficiency) in a neonate with hypergalactosaemia detected by mass screening. *J Inherit Metab Dis* 25 : 71-76, 2002

表1: 精密検査対象項目

精密検査対象となった陽性項目	症例数
Galactose	7 例
Methionine	5 例
Phenylalanine	4 例
Gal & Met	9 例
Phe & Met	1 例
Phe, Met & Gal	1 例

NBS: Newborn Screening

表2: 血液生化学検査結果

	NBS (+)	NBS (-)	Reference range
T. Bil (mg/dl)	6.03 ± 2.6	7.58 ± 3.2	0.2-1.2
D. Bil (mg/dl)	2.92 ± 1.3	3.84 ± 1.8	0-0.7
γ-GTP (IU/L)	291 ± 136	185 ± 88	1-49
ALT (IU/L)	45.4 ± 36	63.7 ± 40	3-28
TBA (nmol/ml)	259 ± 11	245 ± 68	11-28
T.P. (g/dl)	4.64 ± 0.54	5.08 ± 0.8	5.1-6.8
HPT (%)	37.4 ± 19.0	44.1 ± 21	> 70
Gal (mg/dl)	44.3 ± 32.6	—	< 4
NH3 (μg/dl)	120 ± 42.5	103 ± 54	< 75

NBS: Newborn Screening

表3: アミノ酸分析結果

	NBS (+)	NBS (-)	Reference range
Threonine	9.97 ± 3.3	5.25 ± 2.8	0.78-1.82
Citrulline	10.2 ± 6.1	5.12 ± 4.5	0.09-0.65
Methionine	5.83 ± 3.9	3.80 ± 5.2	0.20-0.48
Tyrosine	4.88 ± 2.7	3.47 ± 3.1	0.62-1.70
Phenylalanine	2.00 ± 2.4	1.01 ± 0.55	0.69-1.85
Lysine	6.31 ± 2.2	5.05 ± 2.7	1.49-2.97
Arginine	4.66 ± 2.1	3.51 ± 2.2	0.49-1.72

表4: 治療法 (その1)

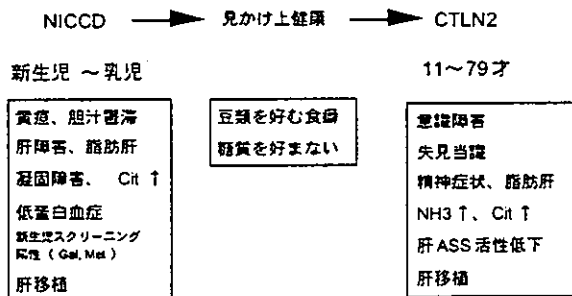
	NBS (+) n=27	NBS (-) n=42
特殊ミルク		
乳糖除去	18	4
MCT強化	4	19
蛋白除去	3	3
Phe, Tyr 除去	1	5
低 Met	3	1
糖原病治療乳	0	1
未使用	0	16
経腸栄養剤	1	5

NBS: Newborn Screening

表5: 治療法 (その2)

	NBS (+) n=27	NBS (-) n=42
脂溶性ビタミン	13	37
ウルソ	4	27
フェノバル	1	12
FFP	2	3
タウリン	1	4
γ-グロブリン	0	4
G-1療法	0	4

図1: Citrin 欠損症の適応・代償と代償不全



NICCD: Neonatal Intrahepatic Cholestasis caused by Citrin Deficiency

CTLN2: Citrullinemia type 2

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

軽症クレチン症に関するコンセンサスガイドラインの作成

研究要旨

軽度から中等症の先天性甲状腺機能低下症（軽症クレチン症）の標準的診療のために、日本小児内分泌学会の評議員にアンケート調査を行い、コンセンサスガイドライン（試案）を作成した。すなわち、スクリーニング陽性者の中で精密検査時に直ちに治療開始とならなかった軽症クレチン症（未確定）は、生後6ヶ月未満の場合は血清TSH値10mIU/L以上、12ヶ月の時点で5mIU/L以上であれば甲状腺ホルモン補充療法を開始し、4歳以降に治療を中止して「病型診断」を行う。その際、TRH負荷試験のTSH頂値が24mIU/L以上を甲状腺機能低下症と診断し、思春期まで治療を継続する。病因診断で器質的異常が明らかとなった場合は、一生にわたる治療を行う。病型は明らかでないが、TRH負荷試験で過剰反応を認めた場合は、思春期が完成し成長が止まった時点で、再度、TRH負荷試験を行い、それ以降の治療継続について検討する。今後、この試案について専門医の同意を求めると予定である。

研究協力者

原田正平（池田町立病院小児科）
松浦信夫（北里大学医学部小児科）
柴山啓子（同上）

研究目的

新生児スクリーニングの導入により先天性甲状腺機能低下症（以下、クレチン症）の早期発見・早期治療は比較的容易となり、その長期経過は良好なものとなっている。一方、スクリーニング開始前に臨床的に発見されたクレチン症頻度約1：6,300に比べ、スクリーニングによる発見頻度は先進国では約1：3,000～3,500とされている。この頻度の差は、臨床症状だけでは発見できないような、軽度から中等度の甲状腺機能低下症がその半数を占めていることを意味している。さらに、わが国でクレチン症として治療を受けている乳幼児は約1：2,000と推計され¹⁾、一過性甲状腺機能低下症の長期治療やごく軽度の甲状腺機能低下症が相当数含まれていることを示唆している。

こうした新生児、乳児期に軽度から中等度の甲状腺機能低下症を示す児は、スクリーニング開始当初から極軽症クレチン症²⁾、代償性甲状腺機能低下症³⁾、あるいは先天性高TSH血症（持続型）⁴⁾、乳児一過性高TSH血症⁵⁾といった様々な呼称が当てられ、治療の必要性について様々な対応がなされてきた。

1998年のクレチン症診療のガイドライン⁶⁾にお

いて、精密検査時の血清TSHが30mIU/L以上（ないしFT4 1.5 ng/dl以下）について治療を勧められたことにより、おおむねこのTSH値が治療開始の最低基準値となっていたが、30mIU/L未満の症例については、治療せずに経過観察とするTSH値やチラーゼンスの治療量、再評価ないし病型診断の時期、病型診断方法など全ての点で、小児内分泌専門医の中においても統一された見解はなかった⁷⁾。

わが国でのクレチン症の発見頻度については、専門医が大部分の症例を自ら管理しているか相談を受けている地域においても、かなりの地域差を認め、軽度から中等症のクレチン症に関する統一した診療指針（ガイドライン）が作られていないことが、こうした現場での混乱を招いており、最終的にはスクリーニングの効率そのものを低下させている恐れもある。

一方、神経芽細胞種スクリーニングの「休止」は、新生児スクリーニングが公費によって継続されるためには、過剰治療や不十分な治療といった「負」の要因も極力少なくし、国民の福祉の向上に明らかに寄与していることを、常に国民に周知すべき事が必要なことを、我々スクリーニング関係者に教訓として与えたと言える。

この教訓から明らかのように、軽度から中等症の甲状腺機能低下症の診療ガイドライン作りは、クレチン症マススクリーニングを維持していく上で緊急の課題であり、その第一歩として、エキス

パートの意見を集めたコンセンサスガイドラインの試案を作成した。

方法

日本小児内分泌学会の評議員 76 名を専門医の代表とし、以下の項目に関するアンケート用紙を 2003 年 12 月末に送り、2004 年 2 月末までに 48 名 (63.2 %) から回答を得た。

項目：1. この病態の名称・呼称、2. 定義；6ヶ月未満で治療開始とする血清 TSH 値、無治療で経過観察とする血清 TSH 値、12ヶ月以降で治療開始とする血清 TSH 値、4歳以降での TRH 負荷試験での TSH 頂値、3. 病型診断の項目；TRH 負荷試験、TRH 負荷試験時の内因性 TSH による T3 分泌刺激の有無、放射性ヨード甲状腺摂取率および放出試験、シンチグラフィー、血清サイログロブリン値、4. 治療（甲状腺ホルモン補充療法）の必要性、5. 思春期前後までの経過観察の方法。

結果

1. この病態の名称・呼称

「軽症クレチン症」19名、「持続性高 TSH 血症」11名、「境界型クレチン症」8名、「代償性クレチン症」0名、「その他」6名。

「その他」としては、軽症（型）先天性甲状腺機能低下症、軽症原発性甲状腺機能低下症、潜在型クレチン症、クレチン症（境界型）が例示された。

先天性甲状腺機能低下症を「クレチン症」と表記すること自体に関する疑義がコメントされた。クレチン症に相当する英語表現の cretinism は、ヨード欠乏症に起因する先天性甲状腺機能低下症に用いられてきた経緯があり、欧米ではその他の病因も含めた表現としての congenital hypothyroidism が一般的な表記となっている。我が国では慣習的に先天性甲状腺機能低下症全体の表記とし「クレチン症」が多用されていることも、留意すべきである。

2. 定義

「主に新生児スクリーニングで発見され、血清 TSH 値が基準値以上（注 1-1、1-2）であるが、血清甲状腺ホルモン値が基準内に留まっている病態で、最終的に 4 歳以降に行った病型診断または更に思春期年齢に達した時点で行った TRH 負荷試験で、血清 TSH の頂値が基準値以上の過剰反応（注 2）を示す病態と定義する。すなわち、最終診断は病型診断時、時には思春期年齢までできない症例も存在する。最終病型診断までの間の

症例は軽症クレチン症（未確定）と診断して治療する。」

1) 以上の定義に、基本的に「同意」31名、「条件付き同意」9名、「不同意」4名。

後天性甲状腺機能低下症の除外を明記すべきとのコメントがあった。

2) 注 1-1：生後 6 ヶ月未満での血清 TSH 値が 10 mIU/L 以上は治療、5~10mIU/L は経過観察とする；「同意」30名、「条件付き同意」13名、「不同意」3名。

おおむね精密検査時に血清 TSH 値が 30 mIU/L 未満の場合、無治療で経過観察し、10 mIU/L 以上が持続する場合、遅くとも生後 6 ヶ月までには治療開始とすることについてコンセンサスが得られた。

加える条件としては、甲状腺ホルモン (FT4) 値が基準値内でも相対的低値（例えば 1.5ng/dl 未満）であることが挙げられた。また、5~10 mIU/L の場合は、TRH 負荷試験を行って判断するとのコメントがあった。

また精神運動発達遅延などの症状の有無も条件とすべきとのコメントもあった。

3) 注 1-2：生後 12 ヶ月以後も血清 TSH 値が 5 mIU/L 以上なら治療を行う；

「同意」28名、「条件付き同意」12名、「不同意」6名。

加える条件としては、前項と同様に FT4 低値、TRH 負荷試験で TSH 過剰反応、精神運動発達遅延などの症状の有無が挙げられた。

4) 注 2：4 歳以降での TRH 負荷試験での TSH 頂値が 24 mIU/L 以上の場合 (8, 9)。

「同意」32名、「条件付き同意」8名、「不同意」6名。

TRH 負荷試験の頂値については、症例を蓄積して再検討が必要との意見が多くあった。

3. 病型診断

治療を開始した場合、長期にわたる治療が必要かどうか、どこかの時点で評価する必要がある。その点に関するコンセンサスを以下のように表記した。

「軽症クレチン症の多くは甲状腺ホルモン合成障害、TSH 受容体遺伝子異常などの器質的疾患が含まれていることが明らかとされている。そのため、4 歳以降に治療を中止し病型診断を行うことが必須であり、以下の検査が必要である。」

この点に関し、早期に甲状腺超音波検査により異所性甲状腺が鑑別診断されていない場合、軽症クレチン症に相当する病態として異所性甲状腺が

最も多いことがコメントされた。

また、検査時期として生後2～3歳を挙げるものもあった。

1) TRH 負荷試験により甲状腺機能低下症が持続しているかを判定する(基準値は注2を用いる)。

「同意」43名、「不同意」4名。

TRH 負荷試験の標準化に関するコメントがあった。

2) TRH 負荷試験時の内因性 TSH による T3 分泌刺激の有無の評価。前値と 120 分値の差である $\Delta T3$ または $\Delta FT3$ を測定する(甲状腺ホルモン合成障害や TSH 受容体機能喪失遺伝子異常の評価に有用。参考値 $\Delta T3$ 25ng/ml または $\Delta FT3$ 0.6 pg/ml 以上)。

「同意」27名、「条件付き同意」11名、「不同意」9名。

症例蓄積による基準値の明確化、有用性のエビデンス、保険診療上の収載、などが必要とコメントされた。

3) 放射性ヨード (I 123) 甲状腺摂取率および放出試験によるヨード有機化障害の判定。放出率 10% 以上を陽性とする。

「同意」32名、「条件付き同意」9名、「不同意」6名。

陽性判定基準値も含め、パークロレイトまたはロダンカリ放出試験の標準化が必要とのコメントが多くよせられた。

例えば、甲状腺摂取率が頂値となった時に放出試験を行うのが望ましく、一般的に行われる3時間値では頂値でないことも多いこと、20%以上を確実例とするのが妥当、などのコメントがよせられた。

4) 甲状腺シンチグラムによる異所性甲状腺の判定については、「同意」36名、「条件付き同意」5名、「不同意」6名。

異所性甲状腺は、甲状腺超音波検査(カラードップラー法も含み)、MRI や CT でも診断が可能となっており、甲状腺シンチグラムそのものが必要かどうかのコメントが多くよせられた。

5) 血清サイログロブリン値、

「同意」43名、「条件付き同意」2名、「不同意」2名。

一回測定であれば精密検査時に行う。TRH 負荷試験時の前値、120 分値の変動を $\Delta T3$ と同様に検討する。

4. 治療

「軽症クレチン症の治療については議論の多い

ところである。治療は不要であるとの考え⁸⁾、明らかな有効性があり治療は必要であるとの考え^{9~11)}、有効性または未治療の弊害は明らかではないが治療すべきであるとの考え^{12~15)}が報告されている。本研究班としては治療を行うとの考えで指針を出す。」という提言についての回答は、以下の通りであった。

「同意」33名、「条件付き同意」12名、「不同意」2名。

軽度の甲状腺機能低下症であっても治療することについては、概ね同意が得られたが、その条件については、いくつかのコメントがよせられた。

FT4 値を条件に入れる、現在のところ治療の有用性に関する明らかなエビデンスが得られていないことをインフォームドコンセントし、患者家族の「治療しないで経過観察を受ける」という選択肢も、治療開始後もどこかの視点で「再評価」をする、などのコメントである。

5. 経過観察

1) 病型診断時に治療継続となった場合

「明らかな器質的異常が存在する症例は一生にわたり治療を行う。病型は明らかではないが TRH 負荷試験で過剰反応を示した症例は、思春期が完成し成長が止まった時点(多くは高校卒業時頃)に再度 TRH 負荷試験を行い、治療継続の可否を決めることを勧める」という提言についての回答は以下の通りである。

「同意」40名、「条件付き同意」6名、「不同意」1名。

2) 病型診断時に治療が中止された場合

TRH 負荷試験で正常反応示した症例は(その後)未治療で経過を見るが、思春期に達したとき再受診して甲状腺機能検査等を受けることを勧める」という提言についての回答は以下の通りである。

「同意」37名、「条件付き同意」6名、「不同意」3名。

思春期までの経過観察の方法について、いくつかのコメントがよせられた。

病型診断以後、あまり間隔が空きすぎると、診療録などが保存されていない恐れもあり、再受診する意義についてのエビデンスがあることが望ましい。また、経過中に軽度の TSH 刺激による結節性甲状腺腫出現との報告もあり、甲状腺腫に注意しながらの、年 1 回程度の経過観察が必要とのコメントもよせられた。

まとめ

我が国で新生児マススクリーニングで発見されたクレチン症の診療については、1998年に日本マス・スクリーニング学会と日本小児内分泌学会共同のガイドラインが示された⁶⁾。その中で、治療開始基準としては、精密検査時の血清TSHが30mIU/L以上(ないしFT4 1.5 ng/dl以下)が示されたが、30mIU/L未満の症例の取り扱いについては、その後の調査で、小児内分泌専門医の中でも統一された意見の無いことが明らかとされた⁷⁾。

さらに最近の、猪股らのクレチン症マススクリーニングの全国追跡調査¹⁶⁾によると、精密検査時(初診時)の血清TSH値10mIU/L未満で29.5%が治療開始されていたが、10~15mIU/Lでは21.7%、15~20mIU/Lで36.8%、20~30mIU/Lで40.0%、30~50mIU/Lで84.2%、50mIU/L以上で91.8%であった。

このように、一過性甲状腺機能低下症との鑑別のために無治療で経過観察することなく、治療を優先することがガイドライン⁶⁾で勧告されているはずの、中等度から重度の甲状腺機能低下症であっても、直ちに治療が始められない例が10~15%程度もあることは、精密検査時に軽度から中等度の甲状腺機能低下症を示した場合の取り扱いが明確でないことが一因であると考えられる。

そこで小児内分泌専門医のコンセンサスとして、新生児マススクリーニングで高TSH血症を指摘された「スクリーニング陽性者」の中で、精密検査時の血清TSHが30mIU/L以上(ないしFT4 1.5 ng/dl以下)については、治療を優先することを再度強調した上で、30mIU/L未満の症例については、次のような条件で治療を開始することを提言する。

なおスクリーニング陽性者の診療にあたっては、小児内分泌専門医が診療することが望ましく、直接の診療が困難であっても専門医との相談によって管理されていることが前提条件となる。

すなわち生後6ヶ月未満の場合は血清TSH値10mIU/L以上、12ヶ月の時点で5mIU/L以上であれば甲状腺ホルモン補充療法を開始し、4歳以降に治療を中止して「病型診断」を行う。

生後6ヶ月未満で血清TSH値が5~10mIU/Lの場合は、生後12ヶ月まで無治療で経過観察し、5mIU/L未満とならない場合に治療を考慮する。

4歳以降の「病型診断」では、TRH負荷試験でTSH過剰反応を認めた場合に甲状腺機能低下症と診断し、思春期まで治療を継続する。「過剰反応」の定義としては、暫定的にTSH頂値が24 mIU/L

以上とするが、今後のデータ集積・分析が必要である。

それ以外の病因診断としては、TRH負荷試験時の内因性TSHによるT3分泌刺激の有無、放射性ヨード甲状腺摂取率および放出試験、シンチグラフィ、血清サイログロブリン値を必須項目として、異所性甲状腺、甲状腺低形成、甲状腺ホルモン合成障害(ヨード有機化障害、サイログロブリン合成障害、ヨードサイロニン転送異常)、TSH受容体機能喪失性遺伝子異常症などの鑑別を行う。

病因診断で器質的異常が明らかとなった場合は、一生にわたる治療を行う。病型は明らかでないが、病型診断時のTRH負荷試験で過剰反応を認めた場合は、思春期が完成し成長が止まった時点で、再度、TRH負荷試験を行い、それ以降の治療継続について検討する。

病型診断時にTRH負荷試験で正常反応を示した場合、その後は、無治療で経過観察とするが、思春期に達したときに、再度、甲状腺機能検査を受けることを勧める。また、経過中に明らかな甲状腺腫を認めたときには早期受診するよう勧める。

以上のように、乳児期に顕在性甲状腺機能低下症と診断できずに、血清TSH値軽度高値が持続する症例については、暫定的に「軽症クレチン症(未確定)」と診断病名をつけ、一定の基準で甲状腺ホルモン補充療法を行うことを原則とするコンセンサスガイドラインが作成できた。

今後は、病型診断時も明らかな器質的疾患が診断できずに、かつ軽度の甲状腺機能低下症が持続することが明らかになった症例については、軽症クレチン症と呼称し、その病因についてデータを集積し、また主治医、保護者の意向によって無治療で経過観察となった症例については、出来る限り臨床データを集積し、治療の必要性についてのエビデンスを将来的に得られるよう計画すべきであろう。それにより、このコンセンサスガイドラインが、エビデンスに基づく真のガイドラインに書き換えられることが期待できる。

文献

- 1) 原田正平、他：Capture-Recapture Methodを用いて推計した先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)の発見頻度。厚生労働科学研究難治性疾患克服事業「小児難治性疾患登録システムの構築に関する研究(平成15年度報告書)」
- 2) 藤本茂紘、他：極軽症クレチン症と思われる3症例。厚生省心身障害研究「マススクリーニン

グに関する研究」昭和 58 年度研究報告書、p.112-113、1983

3) 村田光範、他：マス・スクリーニングで発見された代償性甲状腺機能低下症の問題点。厚生省心身障害研究「マススクリーニングに関する研究」昭和 58 年度研究報告書、p.115-116、1983

4) 藪内百治、他：先天性高 TSH 血症（持続型）の臨床経過について。厚生省心身障害研究「マススクリーニングに関する研究」昭和 59 年度研究報告書、p.154-157、

5) 藪内百治、他：乳児一過性高 TSH 血症の長期予後。厚生省心身障害研究「マススクリーニングに関する研究」昭和 60 年度研究報告書、p.132-133、

6) 猪股弘明、他：先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングのガイドライン（1998 年版）、日児誌、102:817-819、1998

7) 原田正平、他：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 10:43-49、2000

8) Chu JW et al. : The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. J Clin Endocrinol Metab 86: 4591-4599, 2001

9) Cetinkaya E et al. : Height improvement by l-thyroxine in subclinical hypothyroidism. Pediatr Internatinal 45: 534-537, 2003

10) Meiser C et al.: TSH-controlled l-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel thyroid study). J Clin Endocrinol Metab 86: 4860-4866, 2001

11) McDeemott MT et al.: Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. J Clin Endocrinol Metab 86: 4585-4590, 2001

12) Daliva AL et al.: Three-year follow-up of borderline congenital hypothyroidism. J Pediatr 136: 53-56, 2000

13) Rapaport R: Congenital hypothyroidism: expanding the spectrum. J Pediatr 136: 10-12, 2000

14) Calaciura F et al.: Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. J Clin Endocrinol Metab 87: 3209-3214, 2002

15) Alberti L et al.: Germline mutations of TSH receptor gene as cause of nonautoimmune subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 87: 2549-2555, 2002

16) 猪股弘明、他：クレチン症マススクリーニングの全国追跡調査成績（1994～1999 年度）。日本マス・スクリーニング学会誌 13:27-32、2003

分担研究：マスキングの効率的実施に関する研究

検査済み新生児乾燥濾紙血液の長期保存・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存・有効利用のための説明と同意 -

研究要旨

平成13年度から平成14年度に行った、検査済み乾燥濾紙血液の保存管理と利用状況の実態調査及び長期保存のための条件、期間、コストの検討、長期保存に適した採血用濾紙の様式の検討、長期保存と有効利用のためのインフォームドコンセントの取得に必要な要件の検討結果を基に、保護者への説明文書と同意書の案を作成した。

なお、今回の説明文書と同意書の案の作成にあたっては、昨年度、掛江らが本研究班で報告した「新生児マスキング追跡調査の同意のあり方」で示された追跡調査に係る説明文書案と同意書案を考慮した。

説明文書に含まれる項目は、スクリーニングの目的、検査の方法、結果の報告と陽性時の対応、費用、追跡調査、検査後の検体の長期保存、保存検体の研究等での目的外利用とその手続き及びスクリーニングに関する問合せ先に加えて、検査、追跡調査、検体の長期保存、研究等での目的外利用を拒否しても不利益を被ることがないこととした。

承諾書に含まれる項目は、検査申し込み先（採血医療機関と検査実施自治体の長）、記載年月日、検査実施・長期保存・目的外利用の承諾に関する文書とその選択欄、児と母の氏名、児の生年月日、保護者氏名、保護者住所及び退院後の連絡先とした

さらに、新生児スクリーニングのインフォームドコンセントを確実に実施するためには、実施主体の自治体毎に関係機関からなる協議会等を組織し、関係者が共通のルールに基づいて保護者や患児への対応を図ることが重要と考えられた。

研究協力者

福士 勝 (札幌市保健福祉局)
梅橋豊蔵 (財団法人化学及血清療法研究所)
梅橋操子 (熊本保健科学大学保健科学部)
本間かおり, 花井潤師 (札幌市衛生研究所)
原田正平 (池田町立病院)
住吉好雄 (神奈川県労働福祉協会)
松田一郎 (江津湖療育園)
黒田泰弘 (徳島大学医学部)

それが一定の条件下で研究等に有効利用されることについてもインフォームドコンセントがとられるようにするため、保護者にとって分かりやすい説明書（検査案内書）及び記載しやすい同意書（検査申込書）の試案を作成する。

研究方法

保護者からインフォームドコンセントをとるための採血時に必要な説明書（検査案内書）と同意書（検査申込書）の試案の作成にあたっては、平成13年度及び14年度の本研究班で行った研究成果^{1, 2, 3, 4)}を基に、平成14年度の本研究班の掛江らの追跡調査の同意のあり方に関する研究報告⁵⁾を考慮して検討した。

研究目的

従来の新生児マスキングで行われているインフォームドコンセントに加えて、検査済みの乾燥濾紙血液が長期保存されること、

研究結果

1) 検査の説明の主体と方法

新生児マススクリーニングは母子保健事業の一環として心身障害の発生予防を目的に、都道府県及び政令指定都市が行う保健サービスの一つであり、検査に関する説明責任は一義的にはその自治体にあると考えられる。また、検査のための濾紙への採血は対象となる新生児が出生した医療機関で行われることから、当該医療機関では採血時に適切な説明を行い、受検の同意を得なければならない。

自治体が行う検査の説明の機会は、保健所及び保健センターが行う妊婦を対象とした母親教室等の健康教育や健康相談における説明や母子健康手帳への記載により確保されている。また、採血医療機関における採血時の説明は、各自治体で作成した検査案内書により採血医療機関において行われている。

2) 検査案内書(案)

現在各自治体で使用されている検査案内書は自治体ごとに若干の相違はあるものの、スクリーニングの目的、検査方法、結果の報告と陽性時の対応、費用、検査希望しない場合でも不利益を被ることがないこと、スクリーニングに関する問合わせ先等はほぼ記載されていた。

そこで、今回作成した検査案内書(案)には以下の項目を含むこととし、別紙1にその様式を記載した。

①スクリーニングの目的・有用性と検査の勧め

②検査の方法と対象疾患

適切な採血日、採血方法、採血量、検体の送付先、検査対象疾患を記載した。

③検査結果の報告と陽性時の対応

再採血の可能性、精密検査の場合の連絡方法と受診方法、治療、正常の場合の連絡方法を記載した。

④検査費用及び精密検査・治療のための費用

検査費用は自治体が負担、採血料は保護者が負担、精密検査費用及び治療の費用は(自治体名を記載)が行う乳幼児医療助成、小児慢性特

定疾患治療研究事業による医療助成を申請することにより、医療費の給付助成を受けることができることを記載した。

⑤追跡調査の必要性和その承諾を得る手続き

新生児スクリーニング協議会等があり、組織的な追跡調査が可能な自治体の場合と新生児スクリーニング協議会等がなく、組織的な追跡調査ができない自治体の場合のそれぞれについて記載した。

⑥検査済み検体の長期保存の目的と有用性と その承諾を得る手続き

検体の長期保存の目的、方法、期間及び希望しない場合の廃棄方法を記載した。

⑦保存検体の研究等での目的外利用の必要性 と有用性とその承諾を得る手続き

⑧検査の申込と検査・追跡調査・検体の長期保存・研究等での目的外利用等を拒否しても不利益を被ることがないこと

検査の承諾は「先天性代謝異常等検査申込書」に必要事項を記入し自筆で署名すること、予後等の追跡調査、検査後の検体の保存、保存検体の調査研究等への利用は任意であることから、承諾しない場合は「先天性代謝異常等検査申込書」の下段の3項目にチェックすること。これらの承諾をしなくても子供の検査、治療等にならぬ不利益が生じることはないこと、承諾した場合であっても後でいつでも撤回することができることを記載した。

⑨スクリーニングに関する問合わせ先。

検査の申込と採血、検査結果、病気に関すること、検体の保存、保存検体の調査研究等への利用に関すること、予後等の追跡調査に関することも3項目に分類した。

3) 検査申込書(同意書)案

検査申込時の同意書に必要な項目は下記のとおりとし、別紙2にその様式を記載した。なお、この申込書は3枚複写とし、採血医療機関、保護者、検査機関がそれぞれ保存する。

また、昨年度報告した採血ろ紙のバーコードを検査申込書にも貼付することにより、採血・

受付時の検体確認の徹底、保存検体の照合が容易となる。

①記載年月日

申込者が自筆で記載すること。

②あて先

採血を行う医療機関名を記載すること。

③申込者（保護者）氏名、住所、電話番号

「申込者が自筆で記載すること。」

④検査申込

「先天性代謝異常症等検査のお知らせ」を読み、理解しましたので、先天性代謝異常等の検査をお願いします。」を記載する。

⑤その他の記載事項

a) 保護者氏名、b) 新生児の生年月日、c) 現住所等の検査結果等の連絡先、住所、電話番号、d) 退院後の連絡先が現住所と異なる場合の住所、電話番号を記載すること。

⑥予後等の追跡調査に関する同意

精検となった場合の追跡調査に同意しない場合は、「追跡調査の対象となることを希望しません」の項目をチェックすること。

⑦検査後の検体の保存

検査終了後に検体を長期間保存することを同意しない場合は、「検体の保存の対象となることを希望しません」の項目をチェックすること。

⑧保存検体の調査研究等への利用

検査終了後の保存検体を調査研究に利用することを同意しない場合は、「調査研究の対象となることを希望しません」の項目をチェックすること。

考察

現行の新生児マススクリーニングでは検査を受けることについてインフォームドコンセントが取られている。しかしながら、検査済み検体の保存、その調査研究への有効利用及び追跡調査に関しては検査申込時に明確な説明が行われておらず、インフォームドコンセントも取られていないのが現状であった。

今回作成した検査案内(案)と検査申込書(案)に基づいて検査の実施主体である自治体がそれぞれの状況に応じて作成することにより、検体の長期保存と有効利用が可能となる。また、追跡調査が自治体毎に適切に実施されることになれば、匿名状態でその情報を全国調査機関に提供することにより有効活用が図られることになる。

いずれにしても、新生児スクリーニングのインフォームドコンセントを確実に実施するためには、実施主体の自治体毎に関係機関からなる協議会等を組織し、関係者がそれぞれの役割を分担し共通のルールに基づいて保護者や患児への対応を図っていかねばならないと考える。

文献

- 1) 福士 勝 他：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「マススクリーニングの効率的実施に関する研究」，2002；133-136
- 2) 梅橋豊蔵 他：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「マススクリーニングの効率的実施に関する研究」，2001；137-141
- 3) 福士 勝 他：平成 14 年度厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）報告書「マススクリーニングの効率的実施に関する研究」，2002；60-65
- 4) 梅橋豊蔵 他：平成 14 年度厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）報告書「マススクリーニングの効率的実施に関する研究」，2002；66-69
- 5) 掛江直子，原田正平，加藤忠明：平成 14 年度厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）報告書「マススクリーニングの効率的実施に関する研究」，2002；23-30

先天性代謝異常等検査のお知らせ

生まれたときには健康のように見える赤ちゃんの数千人に1人くらいが、先天性代謝異常症や先天性甲状腺機能低下症、先天性副腎過形成症、といった病気をもっています。これらの病気は、治療しないままにすると、お子様が成長するに従って知的障害や発達障害などがあらわれる心配があります。しかし、早期に発見し、適切な治療と経過観察を行えば、正常な発達が期待できます。

そこで（自治体名を記載）では、生まれたばかりの赤ちゃんの血液をほんの数滴とって検査をすることにより、このような病気の疑いのあるお子様を見つける「新生児スクリーニング」を実施しています。以下の説明をお読みいただき、是非検査を受けられることをお勧めします。

検査の方法

赤ちゃんが生まれて4日目から7日目に、出産した医療機関（または転院先医療機関）で赤ちゃんの足の裏から極少量の血液（5～6滴程度）を検査用のろ紙にとって検査機関（各自治体の指定検査機関名を記載）に送ります。

現在、下記の6疾患の検査で行われています。

- ① フェニルケトン尿症
- ② メイプルシロップ尿症
- ③ ホモシスチン尿症
- ④ ガラクトース血症
- ⑤ 先天性甲状腺機能低下症
- ⑥ 先天性副腎過形成症

検査結果の報告と検査結果が陽性的場合

この検査は微量の血液で行う検査のため、1回の検査では必ずしも正確な結果が出ないことがあります。そのような場合は主治医を通じて連絡してもう一度採血をさせていただき、再度検査を行うこともありますのでご了承ください。

検査機関の検査の結果、いずれかの病気が疑われた場合は、その病気を専門としている小児科医による詳しい検査（精密検査）を受けて、正確な診断をしていただくこととなります。このような場合は（各自治体の精検連絡担当部門名を記載）から精検の連絡をいたしますので、案内に従って速やかに受診してください。なお、検査結果がすべて正常であった場合は、採血を担当した医療機関の1ヶ月検診時にその結果をお知らせします。

診断の結果によっては症状がでていなくても治療が必要となりますので、担当の小児科医から治療方針を説明いたします。これらの病気は放置すると重症化し、赤ちゃんの生命にかかわることもあります。適切な治療により正常な発達が期待できます。

また、小児科医は治療しながらその効果を確認し、その後の治療方針を決めるために、お子様の経過観察をいたします。

検査費用

この検査のための検査料金は（自治体名を記載）が負担しますが、採血等に要する費用は自己負担となります。ただし再検査のための2回目の採血時には費用の負担はありません。

また、精密検査に要する費用は（自治体名を記載）が行っている乳幼児医療助成により自己負担分の給付を受けることができます。さらに、万が一病氣と診断されても、小児慢性特定疾患治療研究事業による医療助成を申請することにより、医療費の給付助成を受けることができます。この事業は慢性の病氣を持つ子どもの育成を助け、経済的・社会的支援を提供することにより患者家族の負担を軽減するとともに、子どもの慢性の病氣の診断や治療方法を向上させるための研究を行うものです。

予後等の追跡調査

〔新生児スクリーニング協議会等があり、組織的な追跡調査が可能な自治体の場合〕

新生児スクリーニングでは、その検査法、診断・治療法の有効性や費用効果等の継続的な評価により、システムの改良や診断、治療方法の改善を図っていくことが必要です。これらの結果は病氣をもつお子様のより早期の発見、より適切な診断・治療に役立てていくことができます。このような改善を行っていくために、（自治体名を記載）では新生児スクリーニング協議会が中心となって精密検査を受けたお子様の検査、診断、治療、予後等の情報を収集・解析する追跡調査を行っていますのでご協力いただきますようお願いいたします。

また、これらの調査結果は個人情報を除いて、全国調査機関である国立成育医療センター研究所に送付され、より詳細な集計・解析・評価が行われます。

〔新生児スクリーニング協議会等がなく、組織的な追跡調査ができない自治体の場合〕

新生児スクリーニングでは、その検査法、診断・治療法の有効性や費用効果等の継続的な評価により、システムの改良や診断、治療方法の改善を図っていくことが必要です。これらの結果は病氣をもつお子様のより早期の発見、より適切な診断・治療に役立てていくことができます。このような改善を行っていくために、（自治体名を記載）では、検査費用の項目に記載した小児慢性特定疾患治療研究事業により主治医から提出していただくお子様の治療や経過観察の検査結果などが記載された医療意見書をもとに、精検を受けたお子様の予後等の情報を収集・解析する追跡調査を行っています。また、これらの調査結果から個人情報を除いた医学情報が厚生労働省（実務は国立成育医療センター研究所）に送付され、より詳細な集計・解析・評価が行われることとなります。

検査後の検体の保存

（検査機関名等）ではろ紙に採血した検体を、この検査の精度の維持・向上や新たな新生児スクリーニング対象疾患等の調査研究に利用するため、個人情報の保護に十分配慮（連結可能な匿名化）して（ ）年間保存します。ただし、保存されることを希望されない場合は（自治体名を記載）の文書保存基準等により（ ）年間保存した後、個人情報の漏洩がない方法で焼却等により廃棄します。

保存検体の調査研究等への利用

(検査機関名等の検体保存機関名を記載)で保存しているろ紙に採血した検体を新たな新生児スクリーニング対象疾患の調査研究を目的として使用する場合は、(倫理審査委員会又は新生児スクリーニング協議会等の自治体付設の機関名を記載)でその研究実施について承認を得て、開始前に研究の目的、期間、期待される効果、利用予定の対象保存検体等について(自治体名を記載)の広報誌やインターネットホームページ等でお知らせします。

また、完全に匿名化した状態で保存された検体については、現行スクリーニング対象疾患の検査精度の向上や疫学的調査等に使用することがあります。

[この他に実際に調査研究のために利用することを決定している場合は以下の文書を付記すること。]

(研究名を記載)のために上記6疾患の検査以外に検体を利用することがあります。

[研究の目的、期間、期待される効果も記載すること]

この検査をうけるには

この新生児スクリーニングを希望される場合は、「先天性代謝異常等検査申込書」に必要事項を記入し、自筆で署名して、出産される医療機関に提出してください。

また、万が一病気が見つかった場合の予後等の追跡調査、検査後の検体の保存、保存検体の調査研究等への利用については任意ですので、希望されない方は「先天性代謝異常等検査申込書」の下段にチェックをしてください。もしご協力いただけなくてもお子様の検査、治療等になんら不利益が生じることはありませんので、ご安心下さい。また、いったんご協力いただいた場合でも、お気持ちが変わられたときはいつでも撤回することができます。その場合は下記までお問合せください。

問合せ先

- ① 検査の申込と採血、検査結果、病気に関することは、出産又は採血される医療機関の医師にお問合せください。
- ② 検体の保存、保存検体の調査研究等への利用に関することは、(自治体母子保健主管課及び検査機関名等の該当機関名を記載)にお問合せください。(住所、電話番号、メールアドレス等を付記する)
- ③ 予後等の追跡調査に関しては主治医及び(新生児スクリーニング協議会事務局等の該当機関名を記載)にお問合せください。(住所、電話番号、メールアドレス等を付記する)

別紙2 検査済み新生児乾燥濾紙血液の長期保存・有効利用及び追跡調査の同意を得るための検査申込書(案) (3枚複写とし、1枚目は保護者控とし、2枚目は採血医療機関、3枚目は検査機関が保存する)

先天性代謝異常等検査 申込書 (同意書)

平成 年 月 日記載

_____ 病院・医院 御中
 _____ 都道府県知事・ _____ 市長 様

保護者氏名 _____
 住 所 _____
 電話番号 _____

「先天性代謝異常症等検査のお知らせ」を読み、理解しましたので、先天性代謝異常等の検査をお願いします。

母氏名	
新生児氏名	
新生児生年月日	平成 年 月 日
現住所 (検査結果の連絡先)	住所： 電話番号：
退院後の連絡先 (現住所と異なる場合)	住所： 電話番号：

○予後等の追跡調査に関する承諾

精検となった場合の追跡調査についてご協力いただける場合はこのまま申込書を提出してください。追跡調査の対象となることを希望されない場合は下記の□をチェックしてください。

追跡調査の対象となることを希望しません

○検査後の検体の保存

検査が終了後も検体を（ 年間）保存することにご協力いただける場合はこのまま申込書を提出してください。検体を保存する対象となることを希望されない場合は下記の□をチェックしてください。なお、希望されない場合でも（自治体名を記載）の規定により（ 年間）は保存されます。

検体の保存の対象となることを希望しません

○保存検体の調査研究等への利用

検査終了後の保存検体を調査研究に利用することにご協力いただける場合はこのまま申込書を提出してください。調査研究の対象となることを希望されない場合は下記の□をチェックしてください。

調査研究の対象となることを希望しません

分担研究報告書

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（東邦大学医学部）

研究要旨

平成 13-15 年度厚生労働科学研究費補助金「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、徳島大学医学部教授）の分担研究「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」として研究を 3 年間実施し、以下の結論を得た。

(1) 今後導入すべき新しいマススクリーニング法として、タンデム質量分析計（TMS）による新生児濾紙血を用いた新しいマススクリーニング法が有用である。TMS 法は現行のフェニルケトン尿症（PKU）、メープルシロップ尿症（MSUD）、ホモシスチン尿症（HCU）を含めた多くのアミノ酸代謝異常症のみならず、尿素サイクル代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸β酸化異常症のマススクリーニングに有用であり、近い将来、ガスリー（Guthrie）法や高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法に代って導入すべき方法であろう。

(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は、①ムコ多糖症、②有機酸代謝異常症、③ウィルソン病、④胆道閉鎖症、⑤その他、について実施した。便色調カラーカード法による胆道閉鎖症マススクリーニングは、極めて有用であり、直ちに導入可能であろう。3～5 歳児の尿中セルロプラスミン（Cp）測定によるウィルソン病マススクリーニングは、パイロットスタディを実施し、ウィルソン病患者の発見が可能と結論し、導入可能と判断した。尿による本症マススクリーニングによって数例の患児が発見されている。

有機酸代謝異常症は、プロピオン酸血症・メチルマロン酸血症など治療可能な疾患が含まれマススクリーニング導入する必要がある。ムコ多糖症は、酵素補充療法や骨髄移植法など有効な治療法の導入により QOL の向上が図れるため、マススクリーニング導入すべき疾患であるが、方法論を再検討する必要がある。その他、他のライソゾーム病のスクリーニングの必要性を示唆した。

研究協力者

藤田晃三、福士 勝（札幌市衛生研究所）
本間 寛、中山憲司（北海道立衛生研究所）
高田五郎、高橋 勉（秋田大学医学部小児科）
北川照男、鈴木 健（東京都予防医学協会）
青木継稔、清水教一、山口之利（東邦大学医学部第二小児科）
折居忠夫（中部学院大学人間福祉部）
田中あけみ（大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学）
重松陽介（福井医科大学医学部看護学科）
久原とみ子（金沢医科大学総合医学研究所 人類遺伝学部門生化学）
山口清次（島根大学医学部小児科）
吉田一郎（久留米大学医学部小児科・医学教育）
松井 陽（筑波大学医学部臨床医学系小児科）

1. 研究目的

厚生労働省の掲げる健やか親子 21 の課題 3「小児保健医療水準を維持・向上させるための環境整備」を実践させるために、新生児、乳幼児などの小児期に様々な疾患の早期発見・早期治療を目的としたマススクリーニング事業を行うことは極めて有意義である。現行の新生児マススクリーニング事業は、昭和 52（1977）年に開始され、現在までに多くの患児が発見され大きな実績と効果を挙げ、わが国のスクリーニング事業・スクリーニング技術は高い水準を保持し世界をリードしている。本研究は、新生児や乳幼児などの小児期に国民の健康増進、保健・医療・福祉の向上のために、さらに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を行うものである。