

平成16年度厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)  
分担研究報告書

分担研究課題：わが国の21世紀における新生児マス・スクリーニングのあり方に関する研究

札幌市におけるタンデムマスによる新生児スクリーニングシステムの構築

研究要旨

札幌市では2005年4月から2年間、タンデムマスによる新生児マス・スクリーニングを希望者を対象に研究的に実施することになった。本研究の課題として、インフォームド・コンセントの書式、検査法の精度、対象疾患、採血日齢・検査時期の妥当性、治療体制の確立、追跡調査システムの整備などがあげられる。

今回、本研究の開始にあたり、必要と考えられるシステムの変更点を検討した。その結果、①保護者の従来のスクリーニング検査およびタンデムマスによる検査の受検希望を確認できる申込書の作成、②保護者が検査の意義を理解するためのパンフレットの作成、③追跡調査のための医療意見書の研究利用についての同意書の文面の変更、などが必要であった。

研究協力者

野町祥介, 阿部敦子, 花井潤師, 本間かおり,  
田上泰子, 水嶋好清, 福士 勝, 藤田晃三  
(札幌市衛生研究所)  
遠藤一行 (札幌市医師会産婦人科医会)  
窪田 満 (北海道大学 小児科)  
長尾雅悦 (国立病院機構西札幌病院小児科)  
館 睦子, 服部幸子  
(札幌市保健福祉局健康衛生部)

よる多項目新生児マス・スクリーニング検査が普及し、その有用性と有効性が報告されている。これを受けて、札幌市では平成17年4月1日から調査研究の一環として、「タンデムマスによる先天性代謝異常症の新生児マス・スクリーニングのパイロット・スタディ」を実施することになった。

今回、札幌市産婦人科医会、札幌市の新生児マス・スクリーニングにおける代謝異常症精査医療機関、および本研究班の協力のもと、新しい検査体制を検討した。

A. 研究目的

札幌市の新生児マス・スクリーニング受検者のうち、希望者を対象として、研究的にタンデムマスによる検査を実施し、その有効性と有用性を評価するためのシステムを整備する。

なお、これらの検討で、申込書における検査の同意を取得する様式は、「遺伝学的検査におけるガイドライン」(平成15年8月28日:遺伝医学関連学会, 日本遺伝カウンセリング学会, 日本遺伝子診療学会, 日本産科婦人科学会, 日本小児遺伝学会, 日本人類遺伝学会, 日本先天異常学会, 日本先天代謝異常学会, 日本マス・スクリーニング学会, 日本臨床検査医学会, 家族性腫瘍研究会)に準じるものとした。また、追跡調査の実施にあたっては、平成17年4月の児童福祉法改正にともない規定される「小児慢性特定疾患治療研究事業」の「医療意見書の研究利用についての同意書」を、本研究も含めたスクリーニングについての追跡調査の同意を明記するものとして、札幌市の要綱を定めた。

B. 研究方法

札幌市では母子保健対策の一環として、アミノ酸代謝異常症(フェニルケトン尿症, メープルシロップ尿症, ホモシスチン尿症), ガラクトース血症, 先天性甲状腺機能低下症および先天性副腎過形成症の検査を、「札幌市先天性代謝異常症等検査実施要綱」に基づいて実施し、心身障害の防止に大きな成果をあげてきた。

一方、欧米ではここ10数年の間にタンデムマスに

## C. 研究結果と考察

### ① 申込書の様式について

これまで、札幌市では、採血医療機関が保護者から「先天性代謝異常症等検査申込書」を得ることで新生児マス・スクリーニングのための採血を行ない、これと別に札幌市衛生研究所には採血医療機関から市長宛の「依頼書」を添えて送ることで、検査を実施してきた(図1参照)。しかし、遺伝学的検査における倫理的配慮の重要性が高まったことに加え、タンデムマスによる希望者のみを対象とした検査を実施するにあたって、従来の方法においては、(1)札幌市衛生研究所が検査の同意を直接確認できない、(2)保護者の手元に申込書の控えが残らない、(3)検査終了後の検体使用のためのインフォームド・コンセント(以下;IC)の取得方式が十分なものではない(図 1※参照)、などの不備な点が生じた。そこで、図 2 に示す 3 枚複写式の「先天性代謝異常症等検査申込書」を作成した。これによって、検査所は申込書の取得により確実に IC を確認でき、保護者は手元に検査の申込の履歴を残すことができるようになる(図 1)。また、その他に申込書の書面は、新しい検査法(タンデムマス法)による検査の希望の可否、および検査終了後の検体の目的外使用の了承についてのそれぞれ二択式 IC を回収できる様式とし、上記の問題点が改善された。

### ② パンフレットの作成について

これまでの札幌市における新生児マス・スクリーニングでは、母子健康手帳に若干の説明が記載されているが、検査受検時まで保護者が検査の情報に接する機会は限られていた。今回、タンデムマスによる希望者のみを対象とする検査を実施するにあたって、その検査の概要を説明し、保護者らに十分理解いただいた上で申込書に受検の可否を記入していただく必要がある。そこで、(1)母子健康手帳交付時に配布する、(2)区の地域保健課(以下;保健センター)での母親教室、妊産婦健康相談、家庭訪問等のあらゆる指導の機会に本検査の必要性について周知を図り、積極的に検査を受けるよう指導するさいに利用する、(3)産科医療機関での検査への同意取得のための説明に使用する、などの目的のために A5 版 8 ページからなる 4 色刷りのパンフレットを作成した。その内容を以下に示す。

(1) 先天性代謝異常症検査の説明(従来の 6 疾患を

対象とした検査と、タンデムマスによる 20 種類以上の疾患を対象とする希望者のみの検査)

(2) 先天性代謝異常症等検査に関する Q&A

(3) 個人情報の保護について

(4) 追跡調査の概要

(5) 検査終了後の検体の取り扱いについて

(6) 新しい検査法(タンデムマス法)による先天性代謝異常症等検査および対象疾患について

(7) 撤回書(図 3)(新しい検査法による代謝異常症等検査と、検査終了後の検体の目的外使用の 2 つの IC に関するもの)。

撤回書は一度同意したタンデムマスによる検査を自由意志に基づいて撤回できることを可能とするもので、使用時は所定箇所を切り取って、検査所に送るものとした。

### ③ 検体の受付と検査の流れについて

検体の受付と検査の流れを示すフローチャートを図 4 に示す。衛生研究所では、まず郵送された検体について申込書の有無を確認する。申込書が存在しなかった場合、該当採血医療機関に電話で問い合わせを行い、保護者の受検希望の有無を確認する。ここで受検希望が確認できた場合、仮申込書により検査を行なう。確認できなかった場合、検査は中止し、検体は採血医療機関に返却する。次いでタンデムマスによる検査の希望の有無により検体を分別し、希望がある群についてはこれを実施し、希望のない群については通常の 6 疾患のみの検査を実施する。なお仮申込書により検査を行なったものに関しては、正規の申込書が検査所で確認されるまでは、結果の送付を行わないこととする。

### ④ 検査終了後の検体の保管について

検査終了後に目的外使用の IC の得られた検体は 10 年間保管する。これらは連結可能な匿名化により、ムコ多糖症やウィルソン病の検査法の開発などに使用する。また、それ以外の検体は 1 年間保存したのち、適切な方法で破棄する。これらの取り扱いについては札幌市の「先天性代謝異常症等検査実施要綱」において規定する。

### ⑤ 追跡調査の実施方法について

本研究の目的であるタンデムマス法による検査の有用性および有効性を把握するためには、追跡調査

が不可欠である。今回、私たちは通常の先天性代謝異常症等検査と、札幌市で14か月児を対象に実施している小児がんマス・スクリーニングとを合わせて、本研究について追跡調査できるシステムを整備した。すなわち小児慢性特定疾患治療研究事業において受給対象として申請する際に提出する「医療意見書の研究利用についての同意書」(図5)の文面に「また、札幌市で実施する先天性代謝異常、内分泌疾患、悪性新生物のマス・スクリーニング(集団検査)の有効性を検証する研究のための基礎資料として使用される場合があります。」と記載を加えた様式を用いることで、医療意見書に含まれる必要な情報を衛生

研究所で実施する追跡調査に適切に利用できるようにした。その結果、今後「小児慢性特定疾患医療意見書」の利用により、見逃し例や適中率を把握し、事業の有用性や検査法の精度を評価することが可能となる。なお、追跡調査の実施については札幌市の「新生児・乳幼児マス・スクリーニング追跡調査実施要領」により別に定めた。

参考までに本研究の実施のため新規作成もしくは変更が必要であった書類および、検査上の手順等を表にまとめた。

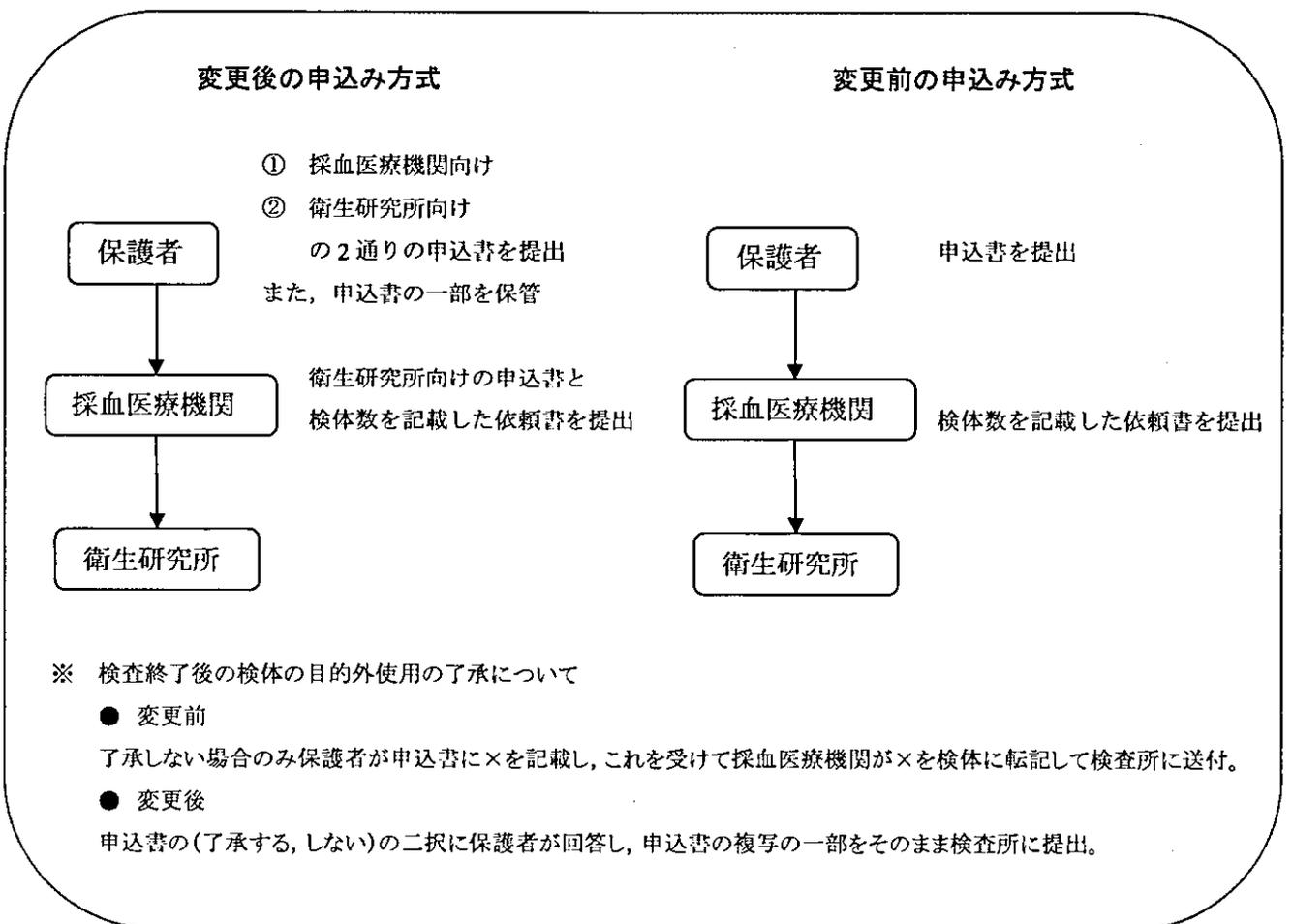


図1 タンデム・マス法による試験研究開始にともない改訂される申込書の流れ

(保護者控用)

この用紙は同時に必要となる重要な用紙です。大切に保管しておきましょう

## 先天性代謝異常症等検査申込書

平成 年 月 日

医療機関名 \_\_\_\_\_ 院長様  
札幌市長様

「先天性代謝異常症等検査と新しいマス・スクリーニング試験研究のお知らせ」を読み、医療機関から十分な説明を受け、了解しましたので先天性代謝異常症等検査を申し込みます。

保護者署名: \_\_\_\_\_

連絡先住所: 〒 \_\_\_\_\_

電話番号 ( ) - \_\_\_\_\_

赤ちゃんの生年月日: 平成 年 月 日

以下の項目に○で囲んで下さい

- 「新しい検査法による先天性代謝異常症等検査」について  
さらに20項目以上の検査を対象とした「新しい検査法による先天性代謝異常症検査」を、今回一緒に受けることを・・・  
 希望します                       希望しません
- 検査を納めた検体の他の研究等への利用について  
検査終了後10年間、札幌市衛生研究所において血液検体を保管し、他の検査法の開発や、検査法の改良などの研究に用いられることを・・・  
 了承します                       了承しません

本人情報の保護には十分に配慮しています。また、上記の項目に同意いただけなかった場合であっても、無病者や受検の方が不利を受けることはありません。

新しい検査法（タンデムマス）によるスクリーニングの試験研究への参加を撤回される方へ

先天性代謝異常症等検査の申込みの時に同意していた以下の2点については、いつでも、自由意志に基づいて、撤回することができます。  
また、このことによって不利益な取り扱いは受けることはありません。

- ① 新しい検査法による検査の希望
- ② 検査済み検体の他の研究等への利用

これらの同意を撤回される場合は、下記に署名の上、該当部分を切り取って以下の住所へ送付して下さい。なお、撤回書が届いた時点で、すでに検査が実施されていたり、他の研究に利用されていた場合には、関連するデータはすべて消去いたします。

### 撤回書の提出先

〒003-8505 札幌市白石区菊水9条1丁目 札幌市衛生研究所  
新生児スクリーニング室 (Tel 011-841-7672)

---

撤回書

札幌市長様  
私は、試験研究である「新しい検査法による先天性代謝異常症検査」を平成 年 月 日に申込みましたが、これを撤回します。  
平成 年 月 日

お子様氏名: \_\_\_\_\_ 年 月 日生まれ  
保護者氏名(姓・名): \_\_\_\_\_ (白書)  
住所: \_\_\_\_\_

---

撤回書

札幌市長様  
私は、先天性代謝異常症等検査の検査済み検体の研究利用を、平成 年 月 日に了承しましたが、これを撤回します。  
平成 年 月 日

お子様氏名: \_\_\_\_\_ 年 月 日生まれ  
保護者氏名(姓・名): \_\_\_\_\_ (白書)  
住所: \_\_\_\_\_

8

図2 申込書

図3 撤回書

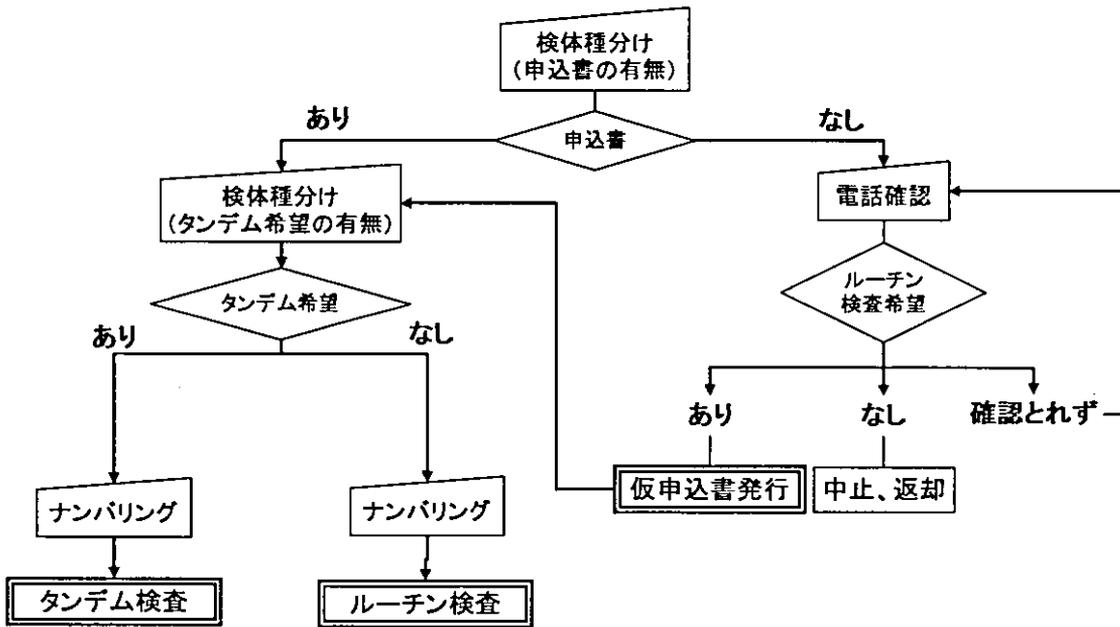


図4 受付のフローチャート

様式第3号

小児慢性特定疾患医療意見書の研究利用についての同意書

年 月 日

(あて先) 札 幌 市 長

住 所 \_\_\_\_\_

受診者氏名 \_\_\_\_\_

保護者氏名 \_\_\_\_\_

私は、小児慢性特定疾患医療受診券の交付申請にあたり、提出した医療意見書が小児慢性特定疾患治療研究の基礎資料として使用されることに同意します。

＜同意のお願い＞  
小児慢性特定疾患治療研究事業は、特定の小児の慢性疾患の治療研究を推進するため、患者さんの治療に係る医療費の自己負担分を公費で補助する制度です。  
申請書に添付された医療意見書は、この事業の対象となるかどうかの判定に用いられると同時に、当該疾患の研究のための基礎資料として使用されます。  
また、札幌市で実施する先天性代謝異常、内分泌疾患、悪性新生物のマススクリーニング（集団検査）の有効性を検証する研究のための基礎資料として使用される場合があります。このことに同意された上で、小児慢性特定疾患治療研究事業の申請を行ってください。  
なお、医療意見書の取用にあたっては、プライバシーの保護に十分配慮し、研究以外の目的には一切使用されることはありません。

備考 この様式に準じないときは、この様式に準じた別の様式を用いることができる

図5 小児慢性特定疾患医療意見書の研究利用についての同意書

表 タンデム・マス法による試験研究開始にあたっての整備事項一覧

	名称	新規・変更の内訳	用途・変更内容など
要綱・要領等	札幌市 新生児代謝異常症等検査実施要綱	変更	札幌市の新生児マス・スクリーニングの概要を規定。申込書の扱い、検体の保管方法、結果票の様式を変更。
	札幌市 新生児代謝異常症等検査実施要領	変更	産科医療機関向けの説明。特に申込書の使用法を中心に変更する。
	札幌市 タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの研究実施要領	新規	タンデム・マスによる新生児マス・スクリーニング試験研究の実施概要、各機関の役割を規定する。
	新生児・乳幼児マス・スクリーニング追跡調査実施要領	新規	新生児マス・スクリーニング、タンデム・マスによる試験研究、および小児がんマス・スクリーニングによる検査が適切に実施され、母子保健施策として有効に機能しているかを検証することを目的として行なう追跡調査の実施内容を規定する。
	札幌市 新生児・乳児マス・スクリーニング連絡会議運営要領	変更	札幌市のスクリーニング事業を円滑に運営し、かつそのシステムの向上を計るための検査機関、小児科医、産科医等による会議の実施を規定。タンデム・マスによる研究を協議の対象に含める。
	小児慢性特定疾患治療研究事業実施要綱	変更	「小児慢性特定疾患医療意見書の研究利用についての同意書」の様式を平成 17 年の法整備に合わせて、意見書の情報の一部を追跡調査で使用できるように変更する。
マス・スクリーニング検査の実務書類等	パンフレット	新規	保護者向けの「先天性代謝異常症等検査と新しいマス・スクリーニング試験研究のお知らせ」。タンデム・マスによる試験研究、対象疾患等を説明。また、検査終了後の検体の用途を明記する。
	先天性代謝異常症等検査申込書	変更	3 枚複写式として、一部を検査所が回収。タンデム・マスによる検査の受検希望と、検査終了後の検体の目的外使用の IC を同時に確認できる。
	撤回書	新規	保護者が自由意志により一度申し込んだ検査や使用済み検体の利用許可を撤回するために使用。上記パンフレットの末尾に添付する。
	検体送付用黄色封筒	変更	採血医療機関からの検体郵送用の封筒。「申込書をセットでお送り下さい」の注意を明記する。
	新しい新生児マス・スクリーニング対象疾患の手引き	新規	疾患概念等の説明。当該研究班で作成したものを採血医療機関と保健センターに配布する。
	採血手順カード	変更	採血医療機関に正しい採血手順を紹介するために配布。タンデム・マスによる試験研究の欄を新設する。
	ポスター「新時代の新生児マス・スクリーニング」	新規	研究班作成のもの。試験研究「新しい検査法による先天性代謝異常症等検査」の開始に伴い、市内の産科医療機関と保健センターにポスターを配布し、啓蒙を図る。
	新生児マススクリーニングの手引き	変更	精査時に、乳児精密健康診査受検票を発行する保健センターの担当職員向けの手引き。タンデム・マスによる試験研究に関する項目を追加する。
	結果票	変更	採血医療機関および保護者宛てに送付している検査結果を記載したもの。現行の様式に、タンデム・マスによる検査結果を記載する「その他の代謝異常症」欄を加える。
検査概要	パンフレットの配布	新規	保健センターで母子健康手帳交付時にパンフレット（および申込書）を配布する。
	検体の受付	変更	タンデム・マスによる検査の希望のあるものとないものに分けて、受付を行なう。なお申込書がなかった場合、該当医療機関に確認し、検査の同意がある場合、申込書が送られるまで仮申込書で検査を実施する。
	札幌市衛生研究所スクリーニング・システム	変更	新生児マス・スクリーニングの検体情報を登録し、成績発行等を行なうシステム。タンデム・マス検査の希望の有無、タンデム・マスによる測定結果のデータ等を登録できるように変更する。
	通常の検査実施対象	変更	申込書が添付された検体を対象に実施。アミノ酸代謝異常症に関しては現行の HPLC 法を、一定の併用期間を経たのちタンデム・マス法に変更する。
	タンデム・マスによる検査	新規	申込書により受検の希望が確認された検体を対象に実施する。
	検査結果発行	変更	検査終了検体のうち仮申込書により検査を実施したものを除いて発行する。
	検体の保存方法	変更	検査終了後の目的外利用の了承の得られた検体については 10 年間保管する。他の検体は 1 年間保管する。

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金（こども家庭総合研究事業）  
分担研究報告書

分担研究課題：タンデムマスによるマススクリーニングの効果に関する研究

タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニング法の検討  
ーアミノ酸代謝異常を中心としてー

研究要旨

現在日本で実施されているアミノ酸代謝異常症の新生児スクリーニング法、即ち、ガスリー法、酵素法および HPLC 法に変えて、欧米ではタンデム質量分析計（以下 MS/MS と略す）が導入され、新生児期に突然死を誘発する中鎖脂肪酸代謝異常症などを含む有機酸代謝異常症の新生児スクリーニングが同時に行われ、乳児死亡や障害児の発症予防の上で成果を上げていることは周知のことである。今回、我々は MS/MS を用いた血中アミノ酸および有機酸測定法について基礎的な検討を行い、2,3 の知見を得たので、アミノ酸分析の検討結果を中心に報告する。

研究協力者

鈴木 健（東京都予防医学協会部長）  
石毛信之（東京都予防医学協会主査）  
北川照男（東京都予防医学協会理事長）  
大和田操（女子栄養大学大学院教授）  
重松陽介（福井大学看護学科教授）  
山口清次（島根大学小児科教授）

ならびに正常対照の新生児濾紙血液の採取については、研究目的を十分に説明し、了承を得てから行った。

C.研究結果

福井大学医学部重松教授から供与されたアメリカ CDC 標準濾紙血液のアミノ酸測定結果を図 3 に示した。スキャンモードについてニュートラルモードと RMR モードの各々の方法を比較した結果、ニュートラルモードでは Leu, Met, Phe および Cit が理論値よりやや低値を示す傾向にあった。一方、MRM モードでは Met, Phe, Cit はニュートラルモードと同様に低値を示す傾向にあったが、Leu では若干高い値を示した。しかし、Val では MRM モードで理論値よりも約 2.5 倍、ニュートラルモードでも約 1.5 倍ほど高値を示した。

ペアレントイオンによる脂肪酸代謝異常症の指標であるアシルカルニチンの測定結果は図 4 に示すように、C3 および C16 で理論値より低い値を示していたが、その他は CDC の標準値とほぼ同様な値を示した。

我々の施設で作成している標準濾紙血液のスキャンモード別のアミノ酸測定結果は、ニュートラルモードでは何れのアミノ酸も理論値の 70% 程度の低い値を示していた。

MRM モードでは Met, Phe および Leu+Leu はニュートラルモード同様に理論値の 70% 程度の低い値を示したが、Val では CDC 標準濾紙血液の結果と同様に約 1.5 倍ほど高い値を示した。

モード別タンデム質量分析計およびイオン交

A.研究目的

今回の研究は、現行の新生児スクリーニングで使用されている濾紙血液を用いた MS/MS によるアミノ酸および脂肪酸代謝異常症の指標物質であるアシルカルニチン測定法およびブチル化による濾紙血液検体の前処理法を検討するとともに、検体の大量処理システムについて検討することを目的とした。

B.研究方法および対象

MS/MS によるアミノ酸分析に用いる濾紙血液の前処理法のブチル化の手順を図 1 に、測定条件を表 1 に示した。今回の検討では、ブチル化反応後の蒸発乾固を充分にする目的で、図 1 にある従来の 63°C30 分を 63°C60 分に延長して行った。

HPLC 法による分析は、図 2 に示す従来より我々施設で用いている条件により行った。

今回検討に用いた検体は、フェニルケトン尿症 9 例、メーブルシロップ尿症 2 例、ホモシチン尿症 2 例、および新生児 419 例を対象とした（表 2）。

（倫理面への配慮）

PKU、メーブルシロップ尿症およびホモシチン尿症患者

換カラム HPLC 法による新生児濾紙血液アミノ酸測定値は、これまでの検討結果と同様な傾向を示しており、特にMRMモードにおけるValの測定値がHPLC法による測定値の約2倍の高値を示した。

また、同時に行ったタンデムマスおよびHPLC法による新生児濾紙血液の各アミノ酸測定結果のうち、Pheの測定結果を図6に示した。HPLC法によるコントロール群のPhe測定値は $0.89 \pm 0.20 \text{mg/dL}$ であるのに対して、タンデムマスの測定値は $0.68 \pm 0.30 \text{mg/dL}$ であった。これに対してPKU患者群は図5に示すようであり、患者を含めたこれらの重相関係数は $r^2=0.907$ と良好な結果であった。

Metの測定結果は、Pheの場合と同様に殆ど乖離もみられず、重相関係数 $r^2=0.931$ と良好な結果であった。

図6にLeu+iLeuの測定結果を示したが、Phe, Metの場合と比較すると重相関係数は $r^2=0.501$ とやや低い傾向にあり、この結果からスクリーニングを行なう場合、Leu+iLeuのcut-off値を考慮しなければならないと考えられた。この点については今後更に検討を行なう予定である。

新生児濾紙血液419例のペアレントイオンによるアシルカルニチンの各炭素数別コンポーネント測定結果についてみると、C3, C6, C18:1, C18:1OHなどでは標準偏差値が高く、バラつきの見られるものがあり、この点についても今後更に検討を重ねたいと考える。

#### E. 結論

- 1) タンデムマスによる新生児および代謝異常症患者濾紙血液のアミノ酸、アシルカルニチンの測定を行った。
- 2) スキャンモードによって測定値に差がみられ、Leu、特にValにおいて著しい差が見られた。
- 3) タンデムマスによる新生児濾紙血液のアミ

ノ酸測定を行った場合、PheおよびMet測定値はHPLC測定値と比較して70%程度のやや低い濃度を示していたが、その相関係数は良好であった。一方、Leu+iLeuの場合、一部乖離するものがあり、相関係数もやや不良と思われ、今後更に検討が必要と思われた。

謝辞：今回の検討に際して札幌市衛生研究所福士および阿部先生、化血研田崎先生、並びにウォーターズMike Morris博士にご助言・ご協力を頂きましたことを深謝致します。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Suzuki K, Owada M, Kitagawa T.: Study on new screening method for Fabry's disease. J Japanese Soc. for mass-screening 2002, 12(2), 25.

2. Owada M, Suzuki K, Fukushi M, Yamauchi K, Kitagawa T.: Mass screening for Wilson's disease by measuring urinary holoceruplasmin. J Pediatr. 2002, 140: 614-616

##### 2. 学会発表

1. 鈴木 健、石毛信之、穴沢 昭、大和田操、北川照男：わが国におけるタンデム質量分析の基礎と導入稼動への技術的対応。

日本マス・スクリーニング学会誌、2003、13：(2)、23

2. 鈴木 健、石毛信之、大和田操、大橋十也、衛藤義勝、北川照男：LC-MS/MSを用いたFabry病スクリーニング法の研究。日本先天代謝異常学会雑誌2003、19(2)、117.

図 1. 東京都予防医学協会における MS/MS 分析用検体前処理法 (ブチル化)

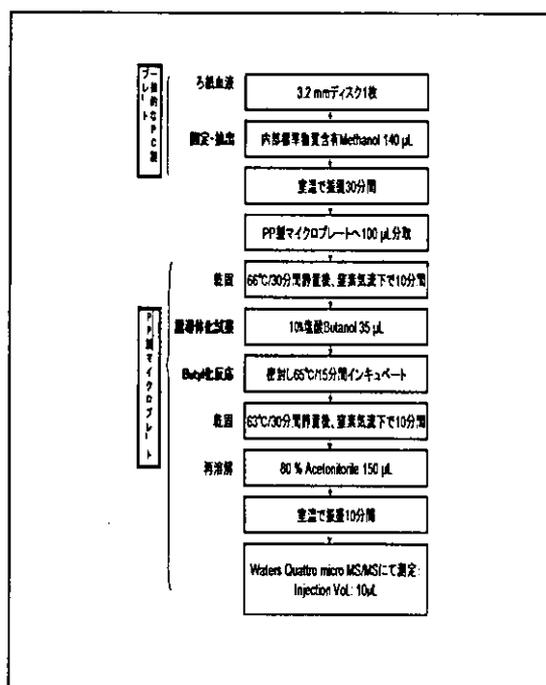


表 1. MS/MS 分析測定条件

LC条件		
移動相	: 80% ACN	流速 : 20 μL/min
MS/MS条件		
Source	: ESI+	Acquisition: 2.2 min/sample
Ion	: [M +H] <sup>+</sup>	
測定物質	スキャンモード	スキャン範囲(m/z)
中性アミノ酸、酸性アミノ酸	MRM	132.2 ~ 263.7
	Neutral Loss of 102 Da	120.0 ~ 275.0
塩基性アミノ酸	MRM	132.2 ~ 263.7
	Neutral Loss of 119 Da	180.0 ~ 260.0
	Neutral Loss of 161 Da (Arg)	220.0 ~ 250.0
アシルカルニチン	Precursor of 85 Da	200.0 ~ 510.0

図 2. イオン交換 HPLC 分析検体前処理法

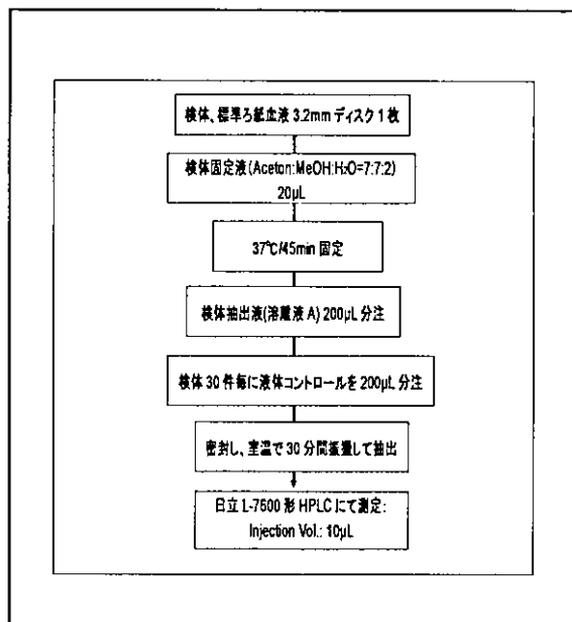


表 2. 対象

1. 先天性アミノ酸代謝異常症	
フェニルケトン尿症	9 例
メープルシロップ	2 例
ホモシスチン	2 例
2. 正常対照	
新生児	419 例

図 3. CDC Newborn Screening Quality Program の  
濾紙血液のアミノ酸測定結果

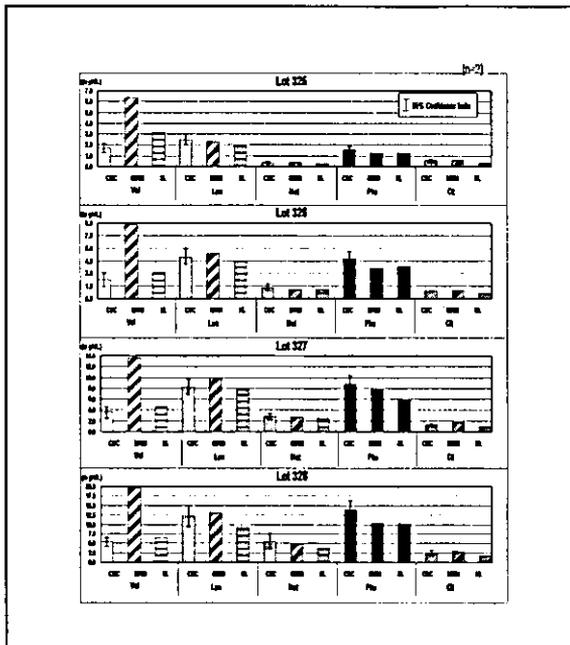


図 4. CDC Newborn Screening Quality Assurance Program の  
濾紙血液のアミノカルニチン測定結果

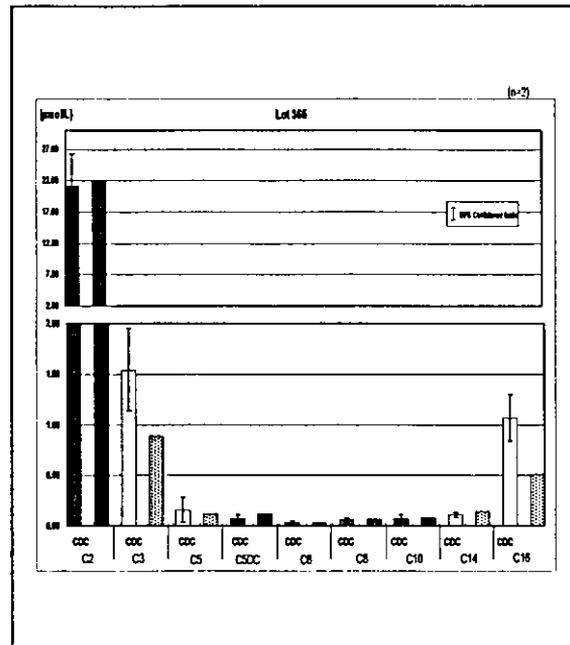


図 5. MS/MS と HPLC 法の  
フェニルalanin測定結果の比較

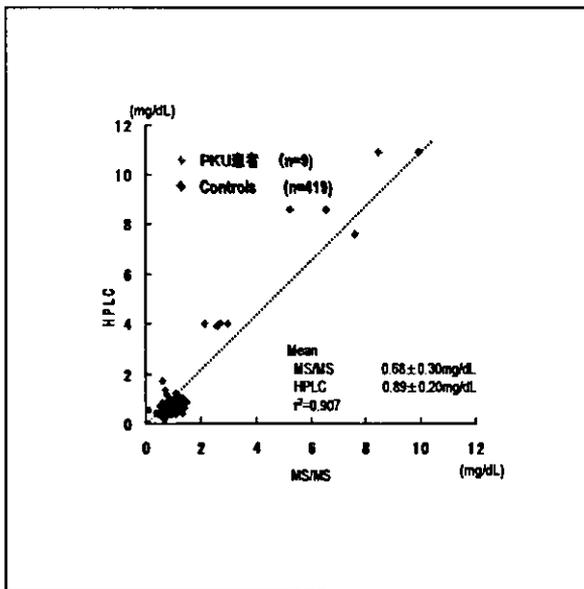
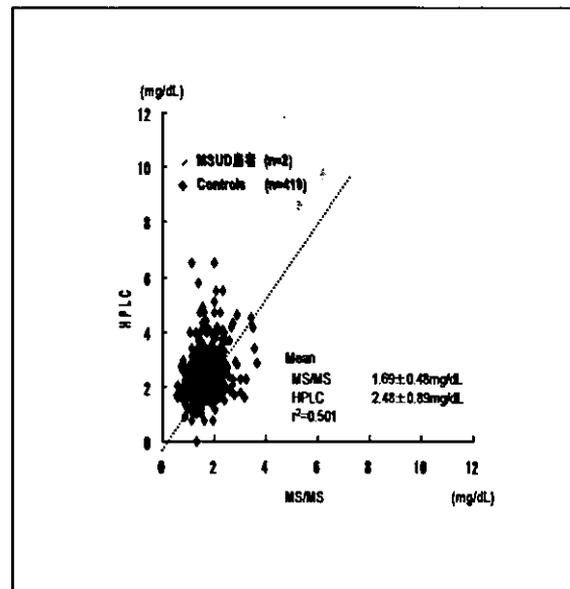


図 6. MS/MS と HPLC 法の  
ロイシン+イソロイシン測定結果の比較



平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
分担研究報告書

分担研究課題：タンデムマスによるマススクリーニングの効果に関する研究

タンデムマスによる全身性カルニチン欠乏症の診断経験

研究要旨

5歳女児。2歳時上気道炎罹患時にライ症候群様の脳症を起こした。意識障害、肝機能障害、高アンモニア血症をみとめ、人工呼吸管理を要した。尿有機酸分析で非ケトン性ジカルボン酸尿が認められた。アシルカルニチン分析は施行されていなかった。輸液と1-カルニチン内服で軽快した。その後1-カルニチン内服は続けられ、5歳時、減量中止にともない嘔吐と高アンモニア血症をきたした。1-カルニチン再開により、アンモニアは正常化した。血液ろ紙アシルカルニチン分析では遊離カルニチンと、発症当時の血液ろ紙、および尿アシルカルニチン分析を行い、遊離カルニチンの分画排泄率が4.3%（正常0.6-2.0%）、5歳時（1-カルニチン内服中）の分画排泄率は38.3%と亢進していた。以上から、全身性カルニチン欠乏症（カルニチントランスポーター欠損症）と診断した。本症は、化学診断ができ、また、治療可能であるためマススクリーニングの重要な疾患の一つである。

研究協力者

木村正彦、小林弘典、長谷川有紀、山口清次  
（島根大学小児科）  
南弘一、吉川徳茂（和歌山県立医科大学小児科）

A. 研究目的

全身性カルニチン欠乏症（カルニチントランスポーター欠損症）は細胞膜のカルニチン転送機構の障害により、血中や組織中のカルニチン欠乏状態を引き起こし、心筋症や突然死をきたす遺伝性疾患である。今回、急性脳症で発症し、タンデムマススペクトロメトリーにより全身性カルニチン欠乏症（カルニチントランスポーター欠損症）と診断された症例を経験した。症例を報告し、タンデムマススペクトロメトリーの有用性を考察する。

B. 症例報告

5歳6ヶ月の女児。

2歳時、上気道炎罹患中、意識障害をきたした。肝腫大がみられ、GOT 73 IU/L, GPT 74 IU/L, LDH 690 IU/L, NH<sub>3</sub> 270 μg/ml と肝機能障害をみとめ、Reye 症候群を疑われた。人工呼吸管理も要した。尿有機酸分析で非ケトン性ジカルボン酸尿が認められた。遊離脂肪酸分析は異常をみとめなかった。アシルカルニチン分析は施行されていなかった。輸液と1-カルニチン 1000 mg/日 を内服して軽快、その後1-カルニチン内服は続けられ、無症状で正常発達であった。5歳時から減量され、中止後3週間でNH<sub>3</sub> 390 μg/ml, CK 620 IU/L まで上昇し、嘔吐と不機嫌をきたした。1-カルニチン再開により、アンモニアは正常化した。5歳6ヶ月時（1-カルニチン 800 mg/日内服中）、血液ろ紙アシルカルニチン分析では遊離カルニチンは 11.4 μM および他のアシルカルニチンも

低めであった。病歴からカルニチントランスポーター欠損症を疑い、発症当時の血液ろ紙、および尿アシルカルニチン分析を行い、遊離カルニチンの分画排泄率が4.3%（正常0.6-2.0%）と増加していた(1)。5歳6ヶ月時（1-カルニチン 800 mg/日内服中）の血清と尿の遊離カルニチンから計算した分画排泄率は38.3%であった（表1）。以上から、カルニチントランスポーター欠損症と診断した。

C. 考察および結論

本症例は急性期にはアシルカルニチン分析は施行されていなかったため、診断にいたらなかった。急性脳症を呈し、尿有機酸分析においても脂肪酸代謝異常が疑われた。カルニチントランスポーター欠損症では血中のカルニチンの低下と尿中への排泄の亢進を証明することで診断される。タンデムマススペクトロメトリーでの血清、あるいは血液ろ紙と尿のアシルカルニチン分析により可能である。カルニチントランスポーター欠損症は、化学診断が可能で、また治療可能であるためマススクリーニングの重要な疾患の一つである。

文献

1. 大浦敏博 全身性カルニチン欠損症とカルニチン療法 小児科 1999;40:1042-1048.

D. 研究発表

論文発表

1. 木村正彦 有機酸代謝スクリーニング 小児科 2004;45:2003-2008.
2. 木村正彦 ミトコンドリア脂肪酸代謝異常症 島根小児科医会会報 2004;16:17-20.

学会発表

1. 木村正彦、長谷川有紀、山口清次 安定同位体希釈法を用いた GC/MS によるろ紙血中極長鎖脂肪酸の検討 第 47 回日本先天代謝異常学会、栃木、2004 年 11 月

表1 カルニチン分画排泄率

	カルニチン投与量	血中 (nmol/ml)	尿中 (nmol/mgCr)	分画排泄率 (%)
2歳0ヶ月	1000 mg/日	8.0	173	4.3
5歳6ヶ月	800 mg/日	11.8	2286	38.3
		対照 (10-90)		対照 (0.6-2.0%)

分画排泄率 = (尿中遊離カルニチン X 血清クレアチニン / 血中遊離カルニチン X 尿中クレアチニン) X 100

分担研究課題：新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究

タンデムマスにおける血液ろ紙分析の後方視的検討

研究要旨：今回、我々は 2000-2004 年に当施設の GC/MS 分析によって診断、もしくは疾患を疑われた症例のうち血液ろ紙を得たものについてタンデムマス分析し、同法のマス・スクリーニングにおける有用性と課題を検討した。メチルマロン酸血症は 19 例について検討した。良性メチルマロン酸血症は一例あったがいずれのパラメーターでも検出不能であった。古典的メチルマロン酸血症であっても著しい低栄養であった際は C3 の値だけでは疾患を検出することが出来なかった。C3/C2、C3/C16 などの比をとるとカットオフを越えた。1ヶ月時発症のプロピオン酸血症の男児例では C3 が高値を示し、日齢 4 のマルチプルカルボキシラーゼ欠損症の男児例では C3 および C5OH の高値として異常が検出された。イソ吉草酸血症においては安定期の検体を検討したが C5 1.44  $\mu\text{M}$  とカットオフを下回っていた。また、脂肪酸代謝異常症については MCAD 欠損症、TFP 欠損症について検討した。いずれも急性期の GC/MS 分析で脂肪酸代謝異常症を疑われた症例である。タンデムマスにおける分析ではより詳細な情報が得られ、いずれも化学診断が可能であった。GC/MS で検出される symptomatic な患者についてはタンデムマスでもほぼ同等の検出が可能であった。しかしながら軽症例や治療開始例については正常範囲を超えないこともあるため、それぞれの特性を十分理解し相補的に活用することが肝要と考えられた。

研究協力者

小林弘典、長谷川有紀、木村正彦、山口清次  
(島根大学医学部小児科)  
重松陽介 (福井大学医学部看護学科)

A 研究目的

GC/MS によって診断もしくは疾患を疑われた症例をタンデムマスによってアシルカルニチン分析を行い、同法のマススクリーニングにおける有用性と課題を検討する。

B 研究方法

2000 年から 2004 年の間に島根大学小児科で GC/MS 分析によって診断した症例のうち、血液ろ紙検体を得たものについてタンデムマスでアシルカルニチン分析を行い、後方視的に検討した。

C 研究結果

(1) メチルマロン酸血症について

メチルマロン酸血症については 19 例について検討し、パラメーターは C3 (プロピオニルカルニチン) を用いた。これまでの報告同様に、軽症型の 1 例では異常を検出できなかった。また、低栄養状態であり低カルニチン血症であった症例では C3 単独では正常範囲にあったが、C3/C2、C3/C16 などのパラメーターを検討したところ高値を示した。

(2) プロピオン酸血症について

1ヶ月女児例について検討した。GC/MS では 3-OH-propionate, methylcitrate の上昇を認め、アシルカルニチン分析では C3 5.97  $\mu\text{M}$  (<4.0  $\mu\text{M}$ ) と高値をとった。

(3) マルチプルカルボキシラーゼ欠損症について  
日齢 4、代謝性アシドーシスで発症した男児

について検討した。通常、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症は 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase の障害により上昇する C5-OH (イソバレリルカルニチン) がパラメーターとされる。本症例でも C5-OH  $3.57 \mu\text{M}$  ( $<1.0 \mu\text{M}$ ) と高値を示した。さらに急性期の本症例では propionyl-CoA carboxylase の障害で上昇する C3 も  $8.49 \mu\text{M}$  ( $<4.0$ ) と上昇していた。

#### (4) イソ吉草酸血症について

日齢5に GC/MS 分析で 3-OH-isovalerate, isovaleryl-glycine の上昇により診断された女児例について、蛋白制限下の安定期の検体を用いて分析した。同時期の尿 GC/MS 所見では 3-OH-isovalerate のピークは正常範囲内にとどまっていたが、アシルカルニチン分析でも C5 (イソバレリルカルニチン)  $1.44 \mu\text{M}$  ( $<2.0$ ) と正常範囲にとどまった。蛋白制限下ではアシルカルニチン分析が正常を示す可能性がある。

#### (5) TFP 欠損症について

日齢2の女児。日齢4で死亡したが、尿 GC/MS 分析で低ケトン性ジカルボン酸尿、OH-ジカルボン酸尿により脂肪酸代謝異常症が疑われた。アシルカルニチン分析では C14-OH, C16-OH, C18-OH, C18:1-OH の上昇がみられ、TFP 欠損症の化学診断に至った。

#### (6) 中鎖アシル Co-A 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症について

9ヶ月時に ALTE 様の症状で発症した男児例について検討した。急性期では C8  $5.97 \mu\text{M}$  ( $<0.3$ ) と異常高値を示した。後方視的に新生児マススクリーニングに使用したろ紙血を測定してたところ C8  $0.62 \mu\text{M}$  と高値を指摘できた。

### D 結論

1) GC/MS で診断されうる有症状患者についてはタンデムマスによる分析でもほぼ同等に疾患の検出が可能であった。ただし、これまでも言及されているように、軽症型や治療後の例では異常を示さない事がある事がわ

かった。

2) 脂肪酸代謝異常症ではタンデムマスが特に有用であった。また、急性期では GC/MS でも非ケトン性ジカルボン酸尿、OH-ジカルボン酸尿を示し、タンデムマスの診断支援にも有用であると考えられる。

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
分担研究報告書

分担研究課題：タンデムマスによるスクリーニングの効果に関する研究

スクリーニング技術の確立と熊本県でのパイロットスタディ

研究要旨

数年後にタンデム質量分析計による有機酸代謝異常症並びに脂肪酸酸化異常症のスクリーニングを開始するという条件の基に、先ず熊本県内の一部施設を対象としたパイロットスタディの実施に向けた準備を熊本大小児科と共同で行った。検体の前処理技術や分析技術については分担研究者である重松教授に指導を仰ぎ、基礎検討を行った。途中タンデム質量分析計や附属する HPLC で機械的なトラブルが発生したが解決し、平成 17 年 3 月から一部の施設を対象としたパイロットスタディを開始することとした。

研究協力者

氏名：田崎隆二<sup>1)</sup>、藤田春雄<sup>1)</sup>、武田聖子<sup>1)</sup>、木脇弘二<sup>2)</sup>、三淵 浩<sup>2)</sup>、中村公俊<sup>2)</sup>、請園なぎさ<sup>2)</sup>、遠藤文夫<sup>2)</sup>、梅橋豊蔵<sup>3)</sup>

所属：1) 財団法人化学及血清療法研究所 2) 熊本大学大学院医学薬学研究部小児科学分野 3) 熊本保健科学大学

A. 研究目的

タンデム質量分析計による新生児スクリーニングを行うにあたり、分析装置の設定、検査技術の確立並びに熊本県内でのパイロットスタディをスタートさせるための準備を終了させること。

B. 研究方法

1. 測定に用いた装置並びに試薬、分析方法について

測定装置：Micromass（英国）Quattro micro API  
（販売会社：日本 Waters）

標準物質：Amino acid reference standards(set-A),  
Free Carnitine and Acylcarnitine reference std(set-B)  
Cambridge Isotope Laboratories(CIL,英国)

試薬：1) アセトニトリル（Fisher Scientific）高速液体クロマトグラフィー用 2) メタノール（関東化学）高速液体クロマトグラフィー用 3) 蒸留水（関東化学）高速液体クロマトグラフィー用 4) 1-ブタノール（Aldrich） 5) アセチルクロライド（Aldrich）

器具：1) 96well plate（ポリプロピレン）コーニング 2) 96well plate（ポリスチレン）ベクトンディッキンソン

精度管理用血液濾紙：米国 CDC 供与（福井大学

医学部重松教授より分与）

分析のためのサンプル前処理方法：

福井大学医学部重松教授の方法に準じて行った。具体的には直径 1/16inch 濾紙を 1 枚パンチし、96well マイクロプレート（丸底ポリスチレン製）に入れ、内部標準物質入りの抽出用メタノール溶液を 120  $\mu$ l 添加し、Plate mixer にて 30 分軽く振とうした。（専用のプレートカバーでフタをし、輪ゴムで留める）次に抽出液 100  $\mu$ l を別の 96well マイクロプレート（丸底ポリプロピレン）に移し、55°C のプレートヒーターで蒸発乾固させる。この間に、ドラフト内で塩酸ブタノールを調整しておく。この塩酸ブタノールを 35  $\mu$ l ずつマイクロペットに入れて、69°C に調整したカラムオープン内で 36 分間反応させてブチルエステル化を行った。次に 45°C のプレートヒーターで蒸発乾固を行い、80%アセトニトリルを 150  $\mu$ l 添加し振とう後、家庭用ラップを二重に被せ、テープで固定し、HPLC 用 Autosampler にセットした。

重松教授の方法を少し変えた点は以下のとおりである。ブチルエステル化のための反応は HPLC 用カラムオープンが温度の安定性が良かった為これを用いることにしたが、プレート内部の液温が 65°C に上昇し、反応を 15 分間行わせるためにはプレートを入れてから 36 分間が必要であった。

HPLC 及びタンデム質量分析計の分析条件：

移動相溶媒：80%アセトニトリル、ポンプ流量：20  $\mu$ l/min、サンプル注入量：10  $\mu$ l、分析時間：2 分、分析メソッド：MRM

2. 熊本大学小児科における準備

熊本大学小児科では平成 16 年 7 月にタンデム質量分析計による新生児の先天代謝異常症スクリーニングのプロジェクトチームを編成し、以下の内容について準備を進めた。

1) 学内の倫理委員会への申請 2) 学内の先端医療支援経費の申請 3) 協力産科医療機関の選定並びに施設責任者への協力依頼と同意取り付け 4) 熊本市医師会・小児科医会・産婦人科医会並びに協力施設への説明会の実施 5) 基本的なスクリーニングシステムの確立 6) 一般向けの広報として、地方新聞社が発行している月刊誌へ新しいスクリーニングとしての特集記事を掲載した。

## C. 研究結果

### 1. 基礎検討結果

1) アシルカルニチン及びアミノ酸の同時再現性  
アミノ酸は Phenylalanine, Isoleucine+Leucine, Methionine, Citrulline の 4 項目について患者濾紙血液を用いて行った。結果は CV12.1%, 2.7%, 5.9%, 5.1% と一部 10% を超えたものの実用上問題はなかった。アシルカルニチンでは同じく患者濾紙血液を用い、C3 (Propionylcarnitine), C3/C2 比をみた。その結果、CV4.7%, CV5.8% と良好であった。

2) アシルカルニチン及びアミノ酸の日差再現性  
CDC 供与の精度管理用血液濾紙を用い 8 日間の日差再現性を確認した。その結果、アミノ酸 6 項目では CV3.7%~9.2%。アシルカルニチンでは 11 項目で 4.9%~15.9% と低い濃度のものを含むため多少変動が見られた。

### 3) 正確性の評価

CDC 供与の精度管理用血液濾紙には平均値と上限・下限値が表示されている。この濾紙を用い、本装置での正確性を確認した。測定項目は C2, C3, C4, C5, C6, C8, C10, C14, C16 の 9 項目で、その結果、8 日間 16 回の測定において、連続して表示の上・下限を外れた項目は C5, C6 の 2 項目で C5 は下限以下に、C6 は上限以上として測定された。

### 4) 確定患者による検出有無の確認

プロピオン酸血症と確定された 2 例（一例は軽症型）の血液濾紙で 8 日間測定し、他の正常検体から間違いなく検出できるか確認したところ、C3 値並びに C3/C2 比の 2 項目とも設定したカットオフ値で明瞭に正常群と区別可能であった。（カットオフ値は重松教授のデータを使用）

### 5) アミノ酸における HPLC との相関性

既定の新生児スクリーニングで使用している

HPLC におけるアミノ酸測定値とタンデム質量分析計での測定値について、その相関性をみた所、Phenylalanine で  $r=0.989, y=0.933x-0.134$  (アミノ酸濃度 0.5mg/dl から 8mg/dl) Isoleucine+Leucine で  $r=0.993, y=0.773X+0.298$  (アミノ酸濃度 1mg/dl から 14mg/dl) Methionine で  $r=0.994, y=1.079x-0.05$  (アミノ酸濃度 0.1mg/dl から 6.8mg/dl) Tyrosine では  $r=0.967, y=0.894x-0.09$  (アミノ酸濃度 1mg/dl から 4.4mg/dl) と良好な相関がみられたが、全体的にタンデム質量分析計での測定値が低めであった。

## 2. 前処理等に関する検討結果

### 1) 蒸発乾固に用いる器具の検討

本分析における前処理で、蒸発乾固工程は最初の 55℃ とブチルエステル化後の 45℃ での 2 回必要である。この工程はなるべく短時間に 96well をむらなく乾燥させる必要があるが、その際のプレートの高さ調整には手動式のサポートジャッキを用いることで楽に調整が可能であった。

### 2) 抽出メタノール溶液の移し替え

内部標準物質を溶かしたサンプル抽出用メタノールをポリエチレン製のマイクロプレートからポリプロピレン製のものに移し替える作業は、マイクロピペットで 1 個 1 個行うとメタノールの蒸発により既定量採るのが難しく、また時間的なロスも多くなるため 8 連式のマイクロピペットを用いるようにした。この方法だと最後の列まで一定量を移し替えることが可能であった。只、将来的には多量検体を処理するために自動分注システムを導入することが望ましいと思われた。

### 3) ブチルエステル化の温度及び時間設定

ブチルエステル化は 65℃ 15 分とされているが、最初用いていた恒温器では指定温度になった後、ドアを開閉することで温度ムラと指定温度の一定化が難しかった為、HPLC 用のカラムオープンを用いて正確な温度と作用時間を設定することとした。温度はマイクロプレートの well 内溶液を温度センサーで測定し、プレートを入れて何十分間反応させるべきかを検討した。その結果、温度設定を 69℃ とし 36 分間が必要であった。

## 3. 熊本大学小児科での取り組み

### 1) 保護者向け同意書の作成

産科医療機関における保護者の同意を得るための同意書を作成した。尚、学内の先端医療支援経費申請において「先端医療倫理委員会」の開催を希望し、説明と同意についての妥当性について承認を求めた。

## 2) 協力産科医療機関の選定と協力依頼

熊本県内でパイロットスタディをスタートさせるに当たり、協力してもらえ医療機関の選定を次の条件で行った。①年間出生数が多い②出来るだけ熊本市内の施設③陽性者の素早い診察が可能となるよう熊本大小児科から距離的に近い施設。この条件を満たす施設として熊本市内の産科医療機関3施設並びに熊本大附属病院産科の合計4施設とした。

## 3) 協力施設に対する説明会の実施

パイロットスタディの趣旨に賛同した施設に対し、平成16年11月18日に福井大学医学部重松教授並びに熊本大小児科スタッフによる講演会を開催した。本講演会には産科、小児科の医師及び多数のコ・メディカルが参加した。

## 4) 小児科医会・産婦人科医会に対する説明会

熊本での小児科及び産婦人科の地方学会において教育講演の形式で化血研のスタッフ、熊本大小児科スタッフで説明を行った。複数の産科施設からパイロットスタディへの強い興味が示された。

## 5) 一般に対する広報活動

地方新聞社が毎月発行している医療関連の専門誌に特集号としてタンデムマスの記事を掲載し、一般へのPRを行った。

## D. 考察

化血研においては平成16年3月にタンデム質量分析計本体を設置し、その他の設備や操作法についての説明などを受けた後に、分析のための準備をスタートさせた。夏頃から本格的な測定を実施したが、タンデム質量分析計において安定した結果を得るためには、メンテナンスが非常に重要であった。本装置は血液濾紙を抽出して得られたサンプルをHPLCのAutosamplerを使い、分離のためのカラムを通さず、ダイレクトに質量分析装置へ注入する。このため、思ったよりも短期間に試料導入部が汚れ、更に内部のRF-lens等も徐々に汚れてくる。このため感度低下現象が起こるが、この現象が発生する前に定期的なメンテナンスが必要となる。現在のところ、試料が最初に導入されるSample Coneの洗浄についてはユーザー側で簡単に洗浄が出来る構造となっているが、それ以上の内部にまで及ぶ洗浄はメーカーでの対応が必要である。また、装置が再現性のある安定した状態にあるかを判断するためには、日常の内部精度管理が不可欠である。

現在、この内部精度管理用のコントロール濾紙は米国CDC作製のものを、分担研究者である重松教授から分与頂いているが、更に本スクリーニングが国内で普及するためには、既存のスクリーニング対象疾患用に日本公衆衛生協会精度管理センターが有料で供給しているような、国内での製造・供給が強く望まれる。

## E. 結論

平成16年度からタンデムマスによる新しい疾患のスクリーニングのパイロットスタディを、熊本県の一部の施設を対象として実施する目的で準備を進めた。その結果、小児科医会・産婦人科医会の協力並びに対象施設の同意が得られ、平成17年3月から有機酸代謝異常症・脂肪酸酸化異常症の19疾患についてパイロットスタディを開始できる体制を整えた。

今後、熊本大学の先端医療支援経費として申請した対象数を含め、更に協力施設を拡大して本スタディの評価を行う予定である。

## Ⅱ. 分担研究報告書

### 3. 現行マスキングの問題解決に関する研究

分担研究課題：現行マスキリーニングの問題解決に関する研究

分担研究者 原田 正平 国立成育医療センター研究所室長

## 研究要旨

現行マスキリーニング（MS）が開始され約 30 年が経過し、平成 13 年度には一般財源化が行われた。しかし、その後の様々な形でスクリーニング事業の劣悪化を懸念させる出来事が続いていることから、1) スクリーニング検査機関のパフォーマンスモニタリング、2) 外部精度管理の質的向上のためブラインドサンプルを導入の検討、3) スクリーニング検査機関の施設基準見直し、4) 現行 MS で発見された患児の長期追跡による治療成績、生活の満足度（QOL）、保険加入上の問題点について調査を行うことで、現行 MS の問題の解決を図った。その結果、継続的に新生児 MS の質改善をおこなうマネイジメントサイクルを形成するためには、地域協議会あるいは連絡会議を設置するよう都道府県・指定都市に強く働きかけるべきこと、検査機関での人材の育成やモニタリングへの積極的協力など意識の変革が必要であること、保険加入上の差別的状況を改善すべきこと、長期の追跡調査体制を確立すべき事など問題点が明らかとなったので、外部精度管理におけるブラインドサンプルの導入も含め、継続的質改善活動を次年度以降も行う予定とした。

## 研究協力者

掛江 直子（国立成育医療センター研究所 成育保健政策科学研究室長）

新宅 治夫（大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学 助教授）

福士 勝（札幌市衛生研究所 保健科学課課長）

大和田 操（女子栄養大学 教授）

佐々木 望（埼玉医科大学小児科 教授）

鈴木恵美子（(財)日本公衆衛生協会スクリーニング精度管理センター 主任）

な外部委託や外部精度管理への疑念、また追跡調査への非協力など、スクリーニング事業の劣悪化を懸念させる材料に事欠かない。

そこで現行 MS で生じている問題（生命保険加入拒否、個人情報保護を理由とした追跡調査への非協力など）の調査、精度管理の実態調査、スクリーニング検査機関（以下、検査機関）の施設基準値の作成、発見された患者の長期的 QOL（生活の質）調査などにより、現行 MS の問題点を明らかにし、その解決方法を探ることを目的として研究を行った。

## A. 研究目的

現行マスキリーニング（MS）が開始され約 30 年が経過し、平成 13 年度には「制度創設後相当の年数が経過し都道府県・指定都市の経常的な事務として同化・定着していることから、地方分権推進委員会の第二次勧告の趣旨に沿って」という理由で一般財源化が行われた。しかし、その後の実態は、経費節減の名の下の安易

## B. 研究方法

### 1) スクリーニング検査機関のパフォーマンスモニタリング

検査機関を対象として、地域でのコンサルタント医師名及び有無、アンケート調査の今後の継続方法、精密検査日齢などのアンケート調査を行った。

## 2) フェニルケトン尿症 (PKU) をもつこども の保険加入状況調査

PKU親の会の協力を得て、簡易保険加入状況についてアンケート調査を行った。

## 3) 検査機関の施設基準の見直し

文献的検索により従来の施設基準を明らかとした。その後、全国の主な検査機関の責任者に集ってもらい、従来基準の適合率などを討議した。

## 4) 現行MSで発見された先天性代謝異常症の 長期追跡

母子愛育会総合母子保健センター（以下、母子愛育会）での特殊ミルク事業の一環として行ってきた、MS追跡調査対象例の中で、10歳以上の先天性アミノ酸代謝異常症（PKU、高フェニルアラニン血症（HPA）、メープルシロップ尿症（MSUD）及びホモシスチン尿症（HUD））の治療を担当している小児科医に対し、治療状況のアンケート調査を行った。

## 5) 現行MSで発見された患者の長期的QOL 調査

先天性甲状腺機能低下症（CH）患者の小児慢性特定疾患治療研究事業医療意見書を提出した医療施設、母子愛育会で行ってきたMSで発見されたCH患者全国追跡調査の調査票送付施設、日本小児内分泌学会員の在籍する医療施設から対象施設を選定し、中学生以上のCH患児の有無と調査への協力の可否について一次調査を行う。対象症例がいて協力可能な施設へ、生活の満足度に関する質問紙、現在の服薬・管理状況調査など調査紙を送付し、自記式調査票による二次調査を行う。

## 6) 外部精度管理にブラインドサンプルを導入 する際の問題点に関する検討

外部精度管理検体と認識できない「ブラインドサンプル」を産科医から一般検体とともに送付する手順について、日本産婦人科医会の協力を得て、実現可能かどうかシミュレーションを開始する。また、検査施設のブラインドサン

プルに対する認識の程度について調査する。

## （倫理面への配慮）

PKU患者の簡易保険加入状況調査に当たっては、自記式調査票を患者宅に郵送し、匿名として回答を返送する形式をとり、対象者の人権擁護を行った。とくに「親の会」の協力を得ることで、本調査が患者・保護者の益となることの周知を行った。また、文科省・厚労省の疫学調査に関する指針（平成14年6月17日）に基づいて行い、大阪市立大学医学部倫理委員会の承認を受けている。

新たに行うCH患者のQOL調査にあたっては、上記同様、匿名とした自記式調査票を自宅に持ち帰り、回答を返送する形式を取り、対象者の人権擁護を行った。特に、中高校生の患者の場合には、まず保護者への説明文書で調査への了解を得て、保護者の判断で調査への協力を断ることが可能となるよう、配慮を行っている。また、国立成育医療センターの倫理委員会の承認を得ている。

## C. 研究結果

1) 検査機関からは49施設中43施設（87.8%）から回答があり、平成15年度の検査実施総数は966,327件（全体の84.4%）であった。

専門医との連携が全くない施設が14施設（32.6%）あった。

また、継続的調査には大部分が賛同したが、マネジメントサイクルを確立するために必要なCheck-Actionの部分を担当する中央監視機関（例えば、国立成育医療センター）の役割に関する認知度が低く、検査機関のパフォーマンスモニタリングを公開評価することには消極的な傾向がみられた。

2) PKUの子どもの簡易保険に加入状況調査には204通の有効回答（回答率60%）が寄せられた。加入を試みたことのない40家族を除いた164家族中57家族（28%）は一度以上、加入を拒否されていた。郵便局の学資保険では、加入