

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：現行マスキリングの問題解決に関する研究

現行マスキリング精度管理の精度向上の研究
スキリング外部精度管理のブラインドサンプル導入について

研究要旨

精度管理の目的は、患児の見逃しを防ぎ、スキリング全体の水準の向上を図ることであり、その中核となる外部精度管理検体を用いた精度管理は、スキリング検査施設の水準改善および偽陰性の減少に深く貢献してきたと考えられる。しかし、現在まだ解決すべき2つの問題が残っている。

第1は、「検査水準に問題があるような一部の検査施設では、外部精度管理検体のみを、特に注意を払い検査を実施しているという可能性が考えられる。このような事実があるなら現在のような外部精度管理検体と認識できるシステムでは、真の現状の把握は難しいのではないか？」という問題である。この問題を解決するために、当精度管理センターとしては、外部精度管理検体と認識できない「ブラインドサンプル」の導入が有効であると考えた。ブラインドサンプルを採血機関から検査施設へ送付する方式の精度管理の導入が、現在考えられる最善策であるとし検討を開始した。なお、今回実施した、スキリング検査施設へのアンケートでは、6割の施設がブラインドサンプルを用いた精度管理を有効と考えていた。

第2は、採血時の検体の取り違い、検体の受付登録時および結果報告時の記入ミスなどの不注意によるトラブルの問題であり、既に厚生労働省母子保健課長よりも、新しい効果的な対策を要請されている。これらを予防するためには、バーコードの導入が有効であると考えるが、この実施のためには、予備検討を必要とする問題が多いため、この研究班の研究課題とは別に検討を行うこととした。

ブラインドサンプルの導入については、日本産婦人科医会の協力が不可欠なため、同医会の平原理事に研究協力をお願いした。

研究協力者

鈴木恵美子、渡辺倫子、成瀬浩 ((財)日本公衆衛生協会スキリング精度管理センター)
平原史樹 (横浜市立大学大学院産婦人科学)
原田正平 (国立成育医療センター研究所)
望月孝一 (埼玉県小児医療センター)

外部精度管理検体を用いた精度管理は、検査施設の水準改善・偽陰性の減少に深く貢献してきたと考えられるが、現在、まだ解決すべき問題が残っている。

その一つが、現在のような外部精度管理でよいかという懸念である。最近、経済的な問題から、検査水準の保持向上を十分考慮しないスキリング検査施設の存在が話題になり始め、現実には、経費削減のために日常スキリング検査で決められた手順を省略した施設が報告された。以前から、検体数に比べ、検査担当者や事務担当者の少ない施設の存在は知られており、経済的理由からこのような状況下で業務を行う

目的

わが国の精度管理は、1977年から全国実施された先天性代謝異常症等マス・スキリングと同時に開始され、30年近くにわたり患児の見逃しを防ぎ、スキリング全体の水準の向上を図る目的で実施されてきた。その中核となる

ところでは不注意によるエラーが起りやすい可能性は指摘されていた。

これらの問題のある検査施設で、外部精度管理検体のみを、特別な注意を払い検査を実施しているとしたら、現行の外部精度管理は、真の検査水準を把握しているとは言いがたいという理論は否定できない。

このような問題を解決するためには、現在のような外部精度管理検体のみでなく、一般検体のように見える精度管理検体の使用、つまり、「ブラインドサンプル」と呼ばれる精度管理検体の導入が有効であるといわれている。今年度から、日本産婦人科医会の協力を得て、スクリーニング外部精度管理にブラインドサンプルを導入し、スクリーニングの現状を把握するための研究を開始した。

要旨で述べたが、日本では、採血時・あるいは登録時の不注意により生じる記入ミスについての対策が不十分であり、問題になっている。解決策として、バーコードの導入も必要であるが、多くの病院や産院で既にバーコードが導入されている状況では、スクリーニングシステムにこれを組み込む場合にはかなり複雑な問題を抱えることになる。これについては、本研究班の課題からわけて、別に日本産婦人科医会と検討を行っている。

研究方法

まず、スクリーニング実施施設に関する当センターの資料を基に、一部の問題のある施設の具体的な状況を調査し、精度管理結果に及ぼす影響について検討した。この影響を除く対策を考えた結果、ブラインドサンプルを用いた外部精度管理の重要性を再認識し、ブラインド調査及びブラインド検体を用いた精度管理に関して、内外の実施状況を調べた。

ただ、過去の経験では、精度管理を受ける側より、かなり否定的な意見があったため¹⁾、全てのスクリーニング施設にブラインドサンプル導入についてのアンケートを送り、現時点での

ブラインドテストへの意識調査を行った。また、実際に、外部精度管理検体とわからないようなブラインドサンプルが作製可能か否かも検討した。

結果と考察

1) 一部の問題のある施設とその背景

ELISA 試薬の使用時に、マイクロプレートの中に1列のスタンダードだけを入れてこれで検査が十分出来るとしていた施設があった。この担当者の場合、検査室内での十分な引継ぎがなく、日本マス・スクリーニング学会が主催する技術研修を受ける機会もなかった。なぜ2列以上のスタンダードを入れることが勧められるかも全く理解していなかった。

最近、日本マス・スクリーニング学会及び学会の研修会に参加する場合でも、旅費は自己負担で場合によっては年休を用いて参加しなければならない施設が増えている。このような制約が増えると、知識や技術の習得に支障の出ることが危惧される。

さらに、小規模の民間検査施設がスクリーニング検査実施の委託を受けた場合には、当初国が決めた検査費用の基準に従わざるを得ず、経済的には赤字を出せないところが多いとのである。このような経済的理由などから、検査技術者なども削減され、検査過程でのダブルチェック、トリプルチェックなどが正しく行われないことも少なくないようである。しかも、外部精度管理の結果で発見漏れなどがあれば、非常に厳しく監督を受けているようである。このような現状では、精度管理センターからの外部精度管理検体のみを、特別に丁寧に扱うということは否定できず、このような施設が多くなれば、施設の水準を知るための方法としてブラインドサンプルの導入が必要であろう。

2) 精度管理とブラインドサンプルについて

わが国では、「検査における精度管理—関係法規」(厚生省精度管理研究会監修)の中で、衛生検査所における検査精度の向上の項で、「定期的

に内部ブラインド調査を行う」という記述がある²⁾。既に、オーストラリア・ニュージーランドでは新生児スクリーニングに対し、日本の外部精度管理方式に準じた外部精度管理が導入されたが、発足後暫くして、「ブラインドサンプル」を外部精度管理に導入している³⁾。

3) スクリーニング施設へのアンケート結果

ブラインドサンプル導入については、当センターとしては、かなり早い時期にその必要性を感じ、日本マス・スクリーニング学会の技術部会でも会員との意見交換を行い、あるいは、アンケートを送付して意見を聞いている。ごく初期には、「その必要性は分かるが技術者の心理的な負担が強いので、もう少し技術者の訓練を行ってから検討してほしい」と言う懸念の声が寄せられたが、その後しばらくして、その方々も、全国の現状を知るために、アンケートをすることに同意された。平成5年度に行ったアンケートでは、賛成が71%だったが、反対意見が、まだ、10%存在していた⁴⁾。

現在の意見調査のため、アンケートを全検査施設(50施設)に送り、全ての施設から回答を得た。その結果は表に示した。「ブラインドサンプル」を用いた精度管理が有効かどうかの質問に関しては64%が賛成であった。アンケートの質問の不備もあったために、わからないと答えた施設が34%あったが、その半数は、「ブラインドサンプル」を用いた精度管理を日本で実施する事に対しては賛成であり、明白な反対は2%であった。現状は、ブラインドサンプル導入に大半は賛成と考えられる。

4) ブラインドサンプルの使用法

ブラインドサンプルを用いた外部精度管理の目的は、言うまでもなく、「各スクリーニング検査施設で、通常検体を処理するのと全く同じやり方で、検体受付・登録、検査・判定、結果報告を行ってもらう」ためである。

具体的には、①外部精度管理検体とわからないような形の「ブラインドサンプル」を作製する。②これを日本産婦人科医会の協力のもと、

適切な採血機関(産科施設)に送り、そこで仮の母親の名前等を記入した後にスクリーニング施設に郵送する。③施設では、検査終了後、直ちに、結果をその採血機関(産科施設)に送付する。④仮に「ブラインドサンプル」が異常値の物質を含んでいれば、再採血要求をその医師にする事になるが、その時点で、これはブラインドサンプルであると告げられる。また、検査物質が全て正常である場合には、検査施設から採血機関(産科施設)に正常としての報告が送られた後で、検体を送った医師から検査施設に対して、x xという母親の名前のある検体はブラインドサンプルであったと通知される。⑤ブラインドサンプルに関しては、その報告内容の詳細と検査結果の通知が医師に届くまでの時間などの情報が、精度管理センターに送られ、評価される。

ただ、スクリーニング検査担当者からは、ブラインドサンプルが「精度管理センターからの外部精度管理検体とわかるのでないか」という意見があり、今回もその点が心配された。これは、重要な点であり、ブラインドサンプルを導入する以上、通常の一般新生児検体と区別がつかない検体の作製が必須である。

そこで、埼玉県立小児医療センターと協力し、当センターにて試作を開始した。現在当センターで作成したブラインドサンプルは、一般新生児検体と見分けが付かないものが出来ているようだが、この点は今後多数のブラインドを作った場合にどうかの実地検査が必要である。

5) 今後の対応と問題点

この研究に関しては、産科の先生方の協力が非常に重要である。日本産婦人科医会平原理事の所属する県で、産科・スクリーニング施設・自治体の入った連絡協議会においてこのブラインドサンプル導入研究を提案し、基本的には賛同が得られたとのことである。

今後、日本マス・スクリーニング学会原田精度管理委員長などを中心に学会での協議を経た上で、早急にパイロットスタディへと移行する

計画である。その後、その結果を解析し、関係機関等と再検討した後、問題が無ければ全国実施の提案へと拡大させてゆく計画である。

また、この準備のため、埼玉県立小児医療センター検査室を見学させていただいたが、まだ、採血状態の悪い血液濾紙検体(血液の重ね塗り、血液量不足)が少なくなかった。正確な検査のためには、より良い検体の確保が重要であり、採血指導についても日本産婦人科医会の協力を得て、適切な情報を定期的に流すことが必要と考える。

文献

1) 成瀬 浩、鈴木恵美子、入江 実他：新生児スクリーニングの精度管理の問題点とその対策 昭和 62 年度厚生省心身障害研究(マス

スクリーニングに関する研究)19-22、1987

2) 精度管理基準研究班：衛生検査所における精度管理の基準に関する研究報告書「検査における精度管理—関係法規」厚生省精度管理研究会 監修、新企画出版社、東京、2002、247-252

3) Dianne Webster: Why Blind Quality Assurance- The HGSA QAP: Neonatal Screening in the Nineties. Bridget Wilcken, Dianne Webster(eds.) Kelvin Press 1991 .278-279

4) 成瀬 浩：現行新生児スクリーニング精度管理の効率化についての関係者の意識調査の結果 平成 5 年度厚生省心身障害研究(マス・スクリーニングシステムの評価方法に関する研究) 219-221、1993

表 ブラインドサンプルを用いた精度管理についてのアンケート結果
(回答数 50/施設数 50)

ブラインドサンプルを用いた精度管理は有効か	
① はい	32 施設 (64%)
② いいえ	1 施設 (2%)
③ わからない・その他	17 施設 (34%)

わからない・その他と回答した 17 施設のうち 7 施設は、関係機関の協力が得られた場合には、ブラインドサンプルを用いた精度管理を日本で実施する事に賛成している。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
田中あけみ、 山岡小百合	メチルマロン酸		血液・尿化学検査、免疫学的検査	日本臨床社	東京	2004	696-699
田中あけみ、 富和清隆	GM1 ガングリオシス、各型	「小児内科」「小児外科」編集委員会	目でみる骨系統疾患	東京医学社	東京	2004	319-323
芳野 信	救急医療における先天代謝異常症-ありふれた徴候の背後に潜むもの	柳澤正義、 市川光太郎	小児科外来診療のコツと落とし穴 5 小児救急	中山書店	東京	2004	94
澤田好伴、 新宅治夫、 山野恒一	フェニルケトン	中原一彦	広範囲血液・尿検査、免疫検査 (第6版)	株式会社日本臨床社	大阪	2004	157-160

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohashi Y, Hasegawa Y, Murayama K, Ogawa M, Hasegawa T, Kawai M, Sakata N, Yoshida K, Yarita H, Imai K, Kumagai I, Murakami K, Hasegawa H, Noguchi S, Nonaka I, Yamaguchi S, Nishino I	A new diagnostic test for VLCAD deficiency using immunohistochemistry	Neurology	62	2209-2213	2004
Fujiwaki T, Yamaguchi S, Tasaka M, Takayanagi M, Isobe M, Taketomi T	Evaluation of sphingolipids in vitreous bodies from a patient with Gaucher disease, using delayed extraction matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry	J Chromatogr B	806	47-51	2004

Tomatsu S, Okamura K, Taketani T, Orii KO, Yamaguchi S, Orii T, Noguchi A et al	Development and testing of new screening method for keratan sulfate in mucopolysaccharidosis IVA	Pediatr Res	55	592-597	2004
Tomatsu S, Nishioka T, Yamaguchi S, Orii T, Kircher SG, Noguchi A et al	Mucopolysaccharidosis IVA: Identification of Mutations and Methylation Study in GALNS Gene	J Med Genet	41 (7)	e98	2004
Tomatsu S, Orii KO, Bi Y, Gutierrez MA, Nishioka T, Yamaguchi S, Kondo N, Orii T, Noguchi A, Sly WS	General Implications for CpG Hot Spot Mutations: Methylation Patterns of the Human Iduronate-2-Sulfatase Gene Locus	Hum Mutat	23 (6)	590-598	2004
Tomatsu S, Filocamo M, Orii KO, Sly WS, Yamaguchi S, Kondo N, Orii T, Noguchi A et al	Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A): identification of novel common mutations in the N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS) gene in Italian patients.	Hum Mutat	24 (2)	187-188	2004
Hori D, Hasegawa Y, Kimura M, Yang YL, Verma IC, Yamaguchi S	Clinical onset and prognosis of Asian children with organic acidemias, as detected by analysis of urinary organic acids using GC/MS, instead of mass screening	Brain & Development	27	39-45	2005
Kaneoka H, Uesugi N, Moriguchi A, Hirose S, Takayanagi M, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Yasuno T, Sasatomi Y, Saito T	Cartitine palmitoyltransferase II deficiency due to a novel gene variant in a patient with rhabdomyolysis and ARF	Am J Kidney Dis	45 (3)	596-602	2005
山口清次	新生児マススクリーニングの新しい動き-- 質量分析の導入による新展開 --	日本医事新報	4175 (2004. 5. 1)	19-25	2004

堀江昭好、安田謙二、渡辺浩、久守孝司、田村明子、福永真紀、西村裕、佐倉伸夫、山口清次	高ガラクトース血症を契機に発見された肝外門脈-体循環シャントの1例	日本小児科学会雑誌	108	425-427	2004
長谷川有紀、山口清次	インフルエンザ脳症に対する先天代謝異常スクリーニングの重要性	小児科	45	1611-1620	2004
長谷川有紀、山口清次	脂肪酸代謝異常スクリーニング	小児科	45	2009-2013	2004
成瀬浩、山口清次	新生児スクリーニングの30年	臨床精神医学	33(11)	1453-1460	2004
山口清次	新しい新生児マススクリーニング：タンデムマスの登場	島根医学	24(3)	171-178	2004
山口清次	有機酸代謝異常スクリーニング-その方法と意義	小児内科	36	1943-1947	2004
Ichinohe A, Matsubara Y, et al	Glycine cleavage system in neurogenic regions.	Eur J Neurosci	19	2365-2370	2004
Shintaku H, Matsubara Y, et al	Long-term treatment and diagnosis of tetrahydrobiopterin-responsive hyperphenylalaninemia with a mutant phenylalanine hydroxylase gene.	Pediatr Res	55	425-430	2004
Kojima K, Matsubara Y, et al	Genetic testing of glycogen storage disease type Ib in Japan: mutation spectrum in the <i>G6PT1</i> gene and a rapid detection method for a prevalent W118R mutation.	Mol Genet Metab	81	343-346	2004
Shao C, Matsubara Y, et al	Linkage and association of childhood asthma with the chromosome 12 genes.	J Hum Genet	49	115-122	2004
Kure S, Matsubara Y, et al	Mild variant of nonketotic hyperglycinemia with typical neonatal presentations: mutational and in vitro expression analyses in two patients.	J Pediatr	144	827-829	2004
Mochizuki S, Matsubara Y, et al	Long-term correction of hyperphenylalaninemia by AAV-mediated gene transfer leads to behavioral recovery in phenylketonuria mice.	Gene Ther	11	1081-1086	2004
Takeda M, Matsubara Y, et al	Collaboration of breast cancer clinic and genetic counseling division for BRCA1 and BRCA2 mutation family in Japan.	Breast Cancer	11	30-32	2004
Kayano S, Matsubara Y, et al	Significant association between nonsyndromic oral clefts and arylhydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT).	Am J Med Genet	130A	40-44	2004

Kanno K, Matsubara Y, et al	Association between nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate and the glutamic acid decarboxylase 67 gene in the Japanese population.	Am J Med Genet	127A	11-16	2004
Hasegawa K, Matsubara Y, et al	Variations in C3, C3a receptor, and C5 genes affect susceptibility to bronchial asthma.	Hum Genet	115	295-301	2004
Hiratsuka M, Matsubara Y, et al	Genotyping of single nucleotide polymorphisms (SNPs) influencing drug response by competitive allele-specific short oligonucleotide hybridization (CASSOH) with immunochromatographic strip.	Drug Metabol Pharmacokin	19	303-307	2004
Kamada F, Matsubara Y, et al	Association of the hCLCA1 gene with childhood and adult asthma.	Genes Immun	5(7)	540-547	2004
Kure S, Matsubara Y, et al	Wild-type phenylalanine hydroxylase activity is enhanced by tetrahydrobiopterin supplementation in vivo: an implication for therapeutic basis of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency.	Mol Genet Metab	83	150-156	2004
Andi Dwi Bahagia Febriani, Akiko Sakamoto, Hiroaki Ono, Nobuo Sakura, Kazuhiro Ueda, Chiyoko Yoshii, Miho Kubota, and Junko Yanagawa	Determination of total homocysteine in dried blood spots using high performance liquid chromatography for homocystinuria newborn screening	Ped Internat	46	5-9	2004
Y Nishimura, G Tajima, A Dwi Bahagia, A Sakamoto, H Ono, N Sakura, K Naito, M Hamakawa, C Yoshii, M Kubota, K Kobayashi, T Saeki	Differential diagnosis of neonatal mild hypergalactosemia detected by mass screening: Clinical significance of portal vein imaging	J Inher Metab Dis	27	11-18	2004

G Tajima, H Yofune, A D Bahagia Febriani, Y Nishimura, H Ono, and N Sakura	A simple and rapid enzymatic assay for the branched-chain α -ketoacid dehydrogenase complex using high performance liquid chromatography	J Inher Metab Dis	27	633-639	2004
Fukao T, Lopaschuk GD, Mitchell GA	Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry	Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acid	70	243-251	2004
Zhang G-X, Fukao T, Rolland M-O, Zabot M-T, Renom G, Touma E, Kondo M, Matsuo N, Kondo N	Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency: T2-deficient patients with Δ mild \pm mutation(s) were previously misinterpreted as normal by the coupled assay with tiglyl-CoA.	Pediatr Res	56	60-64	2004
Longo N, Fukao T, Singh R, Pasquali M, Barrios RG, Kondo N, Gibson KM	Succinyl-CoA: 3-keto acid transferase (SCOT) deficiency in a new patient homozygous for an R217X mutation.	J Inherit Metab Dis	27	691-692	2004
Fukao T, Shintaku H, Kusubae R, Zhang X-Q, Nakamura K, Kondo M, Kondo N	Patients homozygous for the T435N mutation of succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) do not show permanent ketosis.	Pediatr Res	56	858-863	2004
Nagao-Watanabe M, Fukao T, Matsui E, Kaneko H, Inoue R, Kawamoto N, Kasahara K, Nagai M, Ichiki Y, Kitajima Y, Kondo N	Identification of somatic and germ-line mosaicism for a keratin 5 mutation in epidermolysis bullosa simplex in a family of which the proband was previously regarded as a sporadic case.	Clin Genet	66	236-238	2004
Kaneko H, Isogai K, Fukao T, Matsui E, Kasahara K, Yachie A, Seki H, Koizumi S, Arai M, Utunomiya J, Miki Y, Kondo N	Relatively common mutations of the Bloom syndrome gene in the Japanese population.	Int J Mol Med	14	439-442	2004

Asano T, Kaneko H, Terada T, Kasahara Y, Fukao T, Kasahara K, Kondo N	Molecular analysis of B-cell differentiation in selective or partial IgA deficiency.	Clin Exp Immunol	136	284-290	2004
Fukao T, Chen P, Ren J, Kaneko H, Zhang GX, Kondo M, Yamamoto K, Furuichi Y, Takeda S, Kondo N, Lavin MF	Disruption of the BLM gene in ATM-null DT40 cells does not exacerbate either phenotype.	Oncogene	23	1498-1506	2004
吉田一郎	尿素サイクル異常症スクリーニング	小児科	45	2020-2027	2004
矢野正二、吉田一郎	フェニルケトン尿症の治療成績	小児内科	36	1865-1872	2004
T. Shinka, T. Kuhara	Quantification of urinary 5-aminolevulinic acid by gas chromatography-mass spectrometry	J Chromatogr B	806	19-23	2004
Y. Inoue, T. Kuhara	Rapid and sensitive screening for and chemical diagnosis of Canavan disease by gas chromatography-mass spectrometry	J Chromatogr B	806	33-39	2004
Teragaki M, Tanaka A et al.	Fabry disease female proband with clinical manifestations similar to hypertrophic cardiomyopathy.	Jap Heart J	45	685-689	2004
田中あけみ、山野恒一	ムコ多糖症の臨床と病理	病理と臨床	22	45-49	2004
田中あけみ、澤井英明、田中宏幸	4-Methylumbelliferyl 基質による iduronate sulfatase 活性の測定と Hunter 病の出生前診断および保因者診断	Prenatal Diagnosis and Therapy	4	16-17	2004
田中あけみ、坂口知子、戸松俊治、鈴木康之	ムコ多糖症スクリーニング	小児科	45	2027-2034	2004
奥山虎之、田村智英子	内分泌疾患の診療とカウンセラーの資格と責任	ホルモンと臨床	52(2)	79-88	2004
大浦敏博、小林圭子他	新生児マス・スクリーニングを契機に診断された citrin 欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症 (NICCD) 2 症例の臨床経過.	日本マス・スクリーニング学会誌	14	47-52	2004
大浦敏博、岡野善行	シトリン欠損症スクリーニング	小児科	45	2014-2019	2004
大浦敏博	マス・スクリーニング対象外疾患の発見—シトリン欠損症について—臨床的知見	小児内科	36	1923-1927	2004
Yang X., Ohura T. et al	Mutation spectrum of the PCCA and PCCB genes in Japanese patients with propionic acidemia.	Mol Genet Metab	81	335-342	2004

Yang X., Ohura T. et al	Mutation analysis of the MMAA and MMAB genes in Japanese patients with vitamin B12-responsive methylmalonic academia: identification of a prevalent MMAA mutation	Mol Genet Metab	82	329-333	2004
Tazawa Y., Ohura T. et al	Clinical heterogeneity of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: case reports from 16 patients.	Mol Genet Metab	83	213-219	2004
高柳正樹	脂肪酸代謝異常症の診断と治療	日本マススクリーニング学会雑誌	14(3)	9-12	2004
Wada N, Matsuishi T, Nonaka M, Naito E, Yoshino M	Pyruvate dehydrogenase E1 α subunit deficiency in a female patient: evidence of antenatal origin of brain damage and possible etiology of infantile spasms.	Brain Dev	26	57-60	2004
Shintaku H, Kure S, Ohura T, Okano Y, Ohwada M, Sugiyama N, Sakura N, Yoshida I, Yoshino M, Matsubara Y, Suzuki K, Aoki K, Kitagawa T	Long-term treatment and diagnosis of tetrahydrobiopterin-responsive hyperphenylalaninemia with a mutant phenylalanine hydroxylase gene.	Pediatr Res	55	425-430	2004
芳野 信、渡辺順子、中島正幸、片山幸樹、田崎隆二、梅橋豊蔵、Hsiao K-J	ボイトラー試験異常が契機となって診断されたグルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症の男児例	日本マス・スクリーニング学会誌	14	63	2004
芳野 信、徳永泰幸、渡辺順子、吉田一郎、畑 郁江、重松陽介、木村正彦、山口清次	グルタル酸尿症Ⅱ型におけるアシルカルニチンの腎での handling	日本先天代謝異常学会雑誌	20	214	2004
文森明代、吉田一郎、猪口隆洋、市川光太郎、廣瀬伸一、小林圭子、佐伯武頼、芳野 信、田中正敏	シトリン欠損症 (NICCD) における尿中 2-ヒドロキシイソ吉草酸の意義	日本先天代謝異常学会雑誌	20	219	2004
重松陽介	周産期の検体検査とその意味、先天異常検査、先天代謝異常、有機酸代謝。	周産期医学	34(5)	736-738	2004
重松陽介、畑郁江、田中幸枝	タンデム質量分析計による新生児代謝異常マススクリーニング	小児科	45(11) 増刊号	1923-1927	2004

久保田美穂, 吉井千代子, 渡川美弥子, 柳川順子, 濱川以行, 但馬剛, 西村裕, 小野浩明, 佐倉伸夫, 重松陽介	タンデム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5年間のまとめ	日本マス・スクリーニング学会雑誌	14(3)	41-44	2004
Tamamori A, Fujimoto A, Okano Y, Kobayashi K, Saheki T, Tagami Y, Takei H, Shigematsu Y, et al	Effects of citrin deficiency in the perinatal period: feasibility of newborn mass screening for citrin deficiency	Pediatr Res.	56(4)	608-614	2004
木村正彦	有機酸代謝スクリーニング	小児科	45	2003-2008	2004
木村正彦	ミトコンドリア脂肪酸代謝異常症	島根小児科医学会報	16	17-20	2004
Shintaku H, et al	Long-term treatment and diagnosis of tetrahydro biopterin-responsive hyperphenylalaninemia with a mutant phenyl- alanine hydroxylase gene.	Pediatr Res	55(3)	425-430	2004
新宅治夫	BH4 反応性高フェニルアラニン血症	小児内科	36(12)	1873-1879	2004
新宅治夫	BH4 欠乏症の分子遺伝学	日本マス・スクリーニング学会誌	14(1)	9-16	2004
和泉美奈, 山崎弘貴, 大和田操	フェニルケトン尿症における脳波の検討	日本小児科学会雑誌	108(11)	1366-1371	2004
大和田操他	メープルシロップ尿症の追跡調査における栄養学的評価	特殊ミルク情報	第40号	53-59	2004
青木菊麿, 木下和子, 大和田操	新生児マス・スクリーニングで発見された先天性代謝異常症に対する思春期以後のアンケート調査	特殊ミルク情報	第40号	60-69	2004
鈴木恵美子, 吉岡悟子, 辻章夫, 成瀬 浩	神経芽細胞腫マス・スクリーニング外部精度管理結果とその問題点	日本マス・スクリーニング学会誌	14(1)	53-63	2004
原田正平	慢性甲状腺炎 (橋本病)	小児内科	36(10)	1529-1532	2004
原田正平	神経芽細胞種~マススクリーニング「休止」の背景~	チャイルドヘルス	8(2)	139-141	2005
中村伸枝, 兼松百合子, 小川純子, 佐藤浩一, 佐々木 望, 松浦信夫	高校生の生活の満足度 (QOL) 質問紙の検討。一小中学生の生活の満足度との比較一	小児保健研究	63(2)	214-220	2004

堂前有香、中村 伸枝	小学校、中学校における慢性疾患患児 の健康管理の現状と課題－養護教諭を 対象とした質問紙調査から－	小児保健研究	63(6)	692-700	2004
中村伸枝、武田 淳子、伊庭久江、 堂前有香、平賀 ゆかり、香川靖 子、兼松百合子	看護師と養護教諭との連携による学童 と親を対象とした日常生活習慣改善プ ログラムの実施と評価	千葉大学看護学 部紀要	26	1-9	2004
掛江直子	インフォームド・コンセント	臨床看護	30(12)	1791-1794	2004

付 録

厚生労働省科学研究費補助金：子ども家庭総合研究事業
「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」

新しい新生児マススクリーニング対象疾患の概要

診療の手引（案）

この「手引き」には、タンデム質量分析計による「新しい新生児マススクリーニング」の対象疾患について、その概要を説明してあります。

再採血や精密検査が必要とされる新生児について連絡がありました時には、目次に疾患名がアイウエオ順に並んでいますので、ご確認下さい。また、それぞれ説明文を参照して、ご家族に説明をお願いします。

対象疾患やその説明内容は、試験研究の進展に伴い、変更されることがあります。

治療や予後の更に詳しい内容については、試験研究コンサルタント医師にご相談下さい。

分担研究者 福井大学医学部 重松陽介

(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」)

[目次]

(ページ)

アルギニノコハク酸尿症 (アルギニノコハク酸リアーゼ欠損症)	10
イソ吉草酸血症	2
カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ欠損症	6
カルニチントランスポータ異常症	8
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-I (CPT-I) 欠損症	5
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II (CPT-II) 欠損症	5
グルタル酸尿症 I 型	2
グルタル酸尿症 II 型	8
高アルギニン血症 (アルギナーゼ欠損症)	9
高チロシン血症 I 型	11
極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症	6
シトルリン欠損症	11
シトルリン血症 I 型 (アルギニノコハク酸合成酵素欠損症)	10
長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素 (LCHAD) 欠損症 / 三頭酵素 (TFP) 欠損症	7
中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症	7
3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸尿症	3
複合カルボキシラーゼ欠損症	4
プロピオン酸血症	1
3-メチルクロトニルグリシン尿症	4
メチルマロン酸尿症	1

I. 有機酸代謝異常症

「有機酸」とは、アミノ酸などからエネルギーを産生する代謝経路の途中に出来てくる物質です。「有機酸血症」とは、これらの経路に存在する酵素の生まれつきの機能障害のため、「有機酸」が体に蓄積し、脳障害などを来す疾患です。ウイルス感染症罹患時などに、低血糖などの代謝障害で突然死することもあります。有機酸の蓄積を防ぐため、食事のたんぱく質などを最小限に抑え、カロリーを十分に摂るようにし、さらに、有機酸を解毒するカルニチンという薬剤を使って治療します。

[1] プロピオン酸血症

1)原因

バリン、イソロイシンなどのアミノ酸の代謝経路でプロピオニル CoA を代謝する酵素 [プロピオニル CoA カルボキシラーゼ] の遺伝子変異が原因です。蓄積したプロピオニル CoA は、体内でプロピオン酸やプロピオニルカルニチンに変化します。

2)スクリーニング指標と精密検査

プロピオニルカルニチンのアセチルカルニチンに対する比 (C3/C2) が 0.25 以上。
尿の有機酸分析、酵素活性測定、遺伝子解析で診断します。

3)頻度

この新しいスクリーニングでは、約3万人に1人の頻度で見つかっています。そのほとんどが軽症のタイプで、重症型のタイプの頻度は40万人に1人程度と考えられています。

4)症状

軽症～中等症の患児では、脳障害が徐々に進み、乳児期以降に発達の遅れやけいれんなどがみられますが、治療により発症を防ぐことが出来ます。重症の患児では、生後間もなくから、有機酸の急速な蓄積（酸血症）により、呼吸障害や意識障害などの重篤な状態を呈します。

5)治療

治療用特殊ミルクを使用して食事のたんぱく質中の関連アミノ酸を制限し、カロリーを十分に補給し、有機酸を解毒するカルニチンという薬剤を使って治療します。カゼをひいたりして食事が十分に摂れない時には、ブドウ糖の点滴治療などが必要です。重症患児の酸血症に対しては、血液透析などの特別の治療が必要ですが、十分な効果が得られない場合もあります。

[2] メチルマロン酸尿症

1)原因

バリン、イソロイシンなどのアミノ酸の代謝経路でメチルマロニル CoA を代謝する酵素 [メチルマロニル CoA ムターゼ] の遺伝子変異が主な原因です。蓄積したメチルマロニル CoA は、体内でメチルマロン酸やプロピオニルカルニチンに変化します。

この酵素は、ビタミンB₁₂が補酵素であり、ビタミンB₁₂の代謝障害が原因である場合もあります。

2)スクリーニング指標と精密検査

プロピオニルカルニチンのアセチルカルニチンに対する比 (C3/C2) が 0.25 以上
尿の有機酸分析、酵素活性測定、遺伝子解析で診断します。

3) 頻度

この新しいスクリーニングでは、約8万人に1人の頻度で見つかっています。

4) 症状

軽症～中等症の患児では、脳障害が徐々に進み、乳児期以降に発達の遅れやけいれんなどがみられますが、治療により発症を防ぐことが出来ます。また、腎障害も徐々に進行します。重症の患児では、生後間もなくから有機酸の急速な蓄積（酸血症）により、呼吸障害や意識障害などの重篤な状態になります。

5) 治療

治療用特殊ミルクを使用して食事のたんぱく質中の関連アミノ酸を制限し、カロリーを十分に補給し、有機酸を解毒するカルニチンという薬剤を使って治療します。カゼをひいたりして食事が十分に摂れない時には、ブドウ糖の点滴治療などが必要です。重症患児の酸血症に対しては、血液透析などの特別な治療が必要ですが、十分な効果が得られない場合もあります。

酵素障害のタイプによっては、あるいはビタミンB₁₂の代謝障害が原因である場合は、大量のビタミンB₁₂の補充により治療効果が得られます。

[3] グルタル酸尿症Ⅰ型

1) 原因

リジン、トリプトファンといったアミノ酸の代謝経路でグルタリル CoA を代謝する酵素 [グルタリル CoA 脱水素酵素] の遺伝子変異が原因です。蓄積したグルタリル CoA は、体内でグルタル酸やグルタリルカルニチンに変化します。

2) スクリーニング指標と精密検査

グルタリルカルニチンが 0.25 nmol/ml 以上

尿の有機酸分析、酵素活性測定、遺伝子解析で診断します。

3) 頻度

この新しいスクリーニングでは、約8万人に1人の頻度で見つかっています。

4) 症状

乳幼児期に、感染症罹患時などに、大脳基底核病変により脳性麻痺に似た永続性の運動障害を来しますが、治療により発症を防ぐことが出来ます。

5) 治療

治療用特殊ミルクを使用して食事のたんぱく質中の関連アミノ酸を制限し、カロリーを十分に補給し、有機酸を解毒するカルニチンという薬剤を使って治療します。カゼをひいたりして食事が十分に摂れない時には、ブドウ糖の点滴治療などが必要です。

[4] イソ吉草酸血症

1) 原因

ロイシンの代謝経路でイソバレリル CoA を代謝する酵素 [イソバレリル CoA 脱水素酵素] の遺伝子変異が原因です。蓄積したイソバレリル CoA は、体内でイソ吉草酸やイソバレリルカルニチンに変化します。

2) スクリーニング指標と精密検査

イソバレリルカルニチンが 2.0 nmol/ml 以上

尿の有機酸分析、酵素活性測定、遺伝子解析で診断します。

3) 頻度

この新しいスクリーニングでは、まだ見つかっていませんが、約100万人に1人程度の希な疾患と考えられます。

4) 症状

重症の患児では、生後間もなくから有機酸の急速な蓄積（酸血症）により、呼吸障害、造血障害や意識障害などの重篤な状態になり、血液透析などの特別の治療が必要です。軽症～中等症の患児では、乳児期以降、感染症罹患時などに“自家中毒”に似た嘔吐発作を繰り返します。どちらの病型でも、治療により脳障害を防ぐことが出来ます。イソ吉草酸は独特の足蒸れ様の臭いがしますので、発作時には特にこの臭気に気付かれます。

5) 治療

治療用特殊ミルクを使用して食事のたんぱく質中のロイシンを制限し、カロリーを十分に補給し、有機酸を解毒するカルニチンという薬剤を使って治療します。カゼをひいたりして食事が十分に摂れない時には、ブドウ糖の点滴治療などが必要です。

[5] 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸尿症

1) 原因

ロイシンの代謝経路で3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA を代謝する酵素 [3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA リアーゼ] の遺伝子変異が原因です。蓄積した3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA は、体内で3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸や3-ヒドロキシイソバレリルカルニチンに変化します。

2) スクリーニング指標と精密検査

3-ヒドロキシイソバレリルカルニチンが 1.0 nmol/ml 以上

尿の有機酸分析、遺伝子解析で診断します。

3) 頻度

この新しいスクリーニングでは、まだ見つかっていません。非常に希な疾患と考えられます。

4) 症状

重症の患児では、生後間もなくから有機酸の急速な蓄積（酸血症）とともに低血糖や高アンモニア血症がみられ、呼吸障害や意識障害などの重篤な状態になり、血液透析などの特別の治療が必要です。軽症～中等症の患児では、乳児期以降、感染症罹患時などに嘔吐と低ケトン性低血糖発作を繰り返します。どちらの病型でも、治療により脳障害を防ぐことが出来ます。

5) 治療

治療用特殊ミルクを使用して食事のたんぱく質中の関連アミノ酸を制限し、カロリーを十分に補給し、有機酸を解毒するカルニチンという薬剤を使って治療します。カゼをひいたりして食事が十分に摂れない時には、ブドウ糖の点滴治療などが必要です。