

B. 研究方法

平成 17 年度

国内外の小児がんデータベースに関する情報収集を行なった。特に、国内の専門家集団（学会等）による腫瘍毎の症例データベースについては、登録方法ならびに登録情報の詳細を調査し、小児慢性特定疾患治療研究事業における悪性新生物登録との照合の可能性を、科学性ならびに倫理性の両面から検討した。また、平成 17 年 4 月に全面施行された個人情報保護に関する法律（関連 5 法を含めて、以下、個人情報保護法と呼ぶ）を踏まえて、法的な側面についても検討を行なった。

平成 18 年度

主に、諸外国の小児がんデータベースならびに population-based の疾患登録の現状調査として、米国、オーストラリア、ニュージーランド、ドイツを訪問し、各国の地域がん登録（population-based のがん登録）と小児がん登録の双方を調査・視察した。米国では、地域がん登録として SEER (Surveillance Epidemiology and End Results Program) IOWA 州がん登録所ならびに Seattle がん登録所 (Seattle-Puget Sound area) を、小児がん登録としては COG (Children's Oncology Group) を訪問調査した。また、オーストラリアでは地域がん登録としては、Queensland 州がん登録 (Queensland Cancer Registry)、NSW 州がん登録 (New South Wales Cancer Registry) を、小児がん登録としては、オーストラリア小児がん登録 (Australian Paediatric Cancer registry) を視察し、ニュージーランドでは、保健省健康情報サービス部ニュージーランドがん登録 (New Zealand Cancer Registry) を視察した。さらに、ドイツではドイツ小児がん登録 (German Childhood Cancer Registry) を訪れ、ドイツ地域がん登録の一つであるラインラント-プファルツ州 (Rhineland-Pfalz) がん登録の担当者も交えて意見交換を行った。

また、各国での疾病登録に対する法整備の状況についての調査も併せて行なった。

平成 19 年度

小児慢性特定疾患治療研究事業において収集された医療意見書データの検討に加え、実際に医療意見書データの収集と中央出力を行なっている地方自治体（保健所ならびに保健センター）への訪問調査を実施し、保有データの精度管理に関する現状の問題点の洗い出しと今後の適正なあり方についての議論を行った。

C. 研究結果

平成 17 年度

現在、国内ある小児がん関連データベースとしては、学会により運営されている疾病登録が 9 登録 (5 学会)、学会の枠を越えて集まった専門家 (委員会) によるものが 1 事業、国 (厚生労働省) と地方自治体による共同事業として運営されているものが 1 登録、県事業として実施されているものが 1 登録であった。(表 1)

これらの各登録については、以下の通りである。

1) 学会による登録事業

日本小児外科学会によって運営されている小児がん登録とは「小児横紋筋肉腫登録」、「小児神経芽腫群腫瘍登録」、「小児肝悪性腫瘍登録」、「小児腎悪性腫瘍登録」、「小児胚細胞腫瘍登録」の主要 5 固形腫瘍の症例登録である。小児外科学会の疾病登録システムは共通しており、全国の小児外科学会員が小児がんの診断を行なった場合に、まず全国 7 地区に区分され設置された地区センターに年に 1 回発症登録を行なう。このデータを学会内の各腫瘍の分析担当委員が全地区の集合データとして解析を行なう。本登録事業では、患者氏名・施設名・性別・生年月日などの個人識別情報が登録されているが、平成 14 年に厚生労働省・文部科学省によって示された「疫学研究に関する指針」ならびに平成 17 年の個人情報保護法を受けて、平成 17 年より保護者に同意を求めることが前提となった。

日本眼科学会による登録としては、1979 年から開始された「網膜芽細胞腫全国登録」がある。登録方法は、全国の主要病院から患者の治療終了時

(診断から約1年)に、カルテから登録票への転記を行ない登録事務局に送付することにより症例が登録される。発症登録(治療終了時の登録)に加え、5年後ならびに10年後の追跡調査も実施している。本登録事業では、具体的な患者氏名は登録されず、患者の姓と名の最初の漢字2文字ずつと、イニシャル2文字ずつと、性別・生年月日・施設名・登録責任者名などが個人識別情報として登録されている。しかしながら、実名を取り扱わず匿名性が確保されていること、ならびに症例登録についてIC取得が一般的になる以前に開始された事業であることなどから、保護者の同意取得を前提とはしていない。

日本放射線腫瘍学会が運営している症例登録は、「JASTRO-DB(ジャストロ・データベース)」と呼ばれるものである。これは、放射線治療を行った腫瘍のすべてを対象とした疾病登録であるが、この中に小児がん症例も含まれる。1991年より研究グループの事業として開始されたが、後に学会の専門小委員会の下部組織として運営されるようになった。

小児の白血病・リンパ腫の症例登録としては、日本小児血液学会による「小児造血器腫瘍疾患登録」がある。これは2006年より開始されたもので、日本小児血液学会が、臨床研究グループである日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)に委託した一次登録事業である。この一次登録のベースには、約200の参加施設を有する臨床研究グループのJPLSG登録があり、臨床研究(治療プロトコル研究)への参加患者はすべて同意のもとJPLSG事務局に登録されるシステムになっている。

日本小児がん学会により運営される「小児がん全数把握登録」は、日本小児血液学会、日本小児外科学会、日本整形外科学会、日本脳神経外科学会、日本眼科学会、日本泌尿器学会、日本婦人科学会との連携により、網羅的に小児がんの罹患を把握する目的にて2005年より開始された小児がんの一次登録である。患者保護者からの同意取得は前提とせず、また同時に一次登録のみを目的としたサーベイランスであり、データベース内での

重複などの検索も予定されていない。

2) その他の登録事業

「日本小児がん全国登録」は、1969年に(財)がんの子供を守る会・治療研究委員会が、日本小児科学会悪性腫瘍委員会の協力を得て開始した登録事業であり、その後、日本小児がん全国登録委員会に改組され、日本小児科学会悪性腫瘍委員会、日本小児外科学会悪性腫瘍委員会、日本眼科学会網膜芽細胞腫全国登録委員会、および小児がん研究会の協力を得、また、(財)がんの子供を守る会の助成中止や日本小児科学会悪性腫瘍委員会の廃止を経て現在に至るといふ。登録の方法は、小児外科学会と同様、全国を7つの地区に分け、小児科と小児外科の地区センターを設置し、地区センターを介して発症登録がされる。対象は、14歳以下の良性腫瘍を含む小児がん症例である。

「小児慢性特定疾患治療研究事業」は、医療費助成制度として1974年に整備され、その後1998年に登録様式を統一することにより、現在514の小児疾患を対象とした登録事業でもあるが、この対象疾患の中に悪性新生物(小児がん)が含まれている。当該登録事業の情報源となる医療意見書の提出の際に、情報の研究への二次利用についての同意を保護者より取得することとなっている。

今回の調査対象事業の中で異色であるのが「青森県小児がん等がん調査事業」である。これは六ヶ所村の核燃料再処理施設に対する青森県民の健康不安を考慮し、平成11年度から青森県によって開始された小児がん登録事業である。調査対象は、青森県内に在住で、かつ平成12年以降に悪性新生物と診断された18歳未満の小児である。保護者の記入票と医師による記入票があり、これらは青森県の調査委員会事務局にて取りまとめられ、データが弘前大学医学部小児科学講座にて集計・解析されている。

平成18年度

1) 小児がん登録システムの整備状況(表2)

全国規模(Nation Wide)の小児がん登録システムの整備状況は、個々別々である。米国では、各州でがん登録に関する個別法を整備し、院内が

ん登録やその他のデータベースとの連携しながら地域がん登録が進められている。しかしながら、全国データとしては、国内全域のがん情報を収集するのではなく、限定エリアの情報のみを中央集計し、そこから統計学的にがん罹患推定値を算出する仕組みである。小児がん登録についても、やはり全国規模のシステムはなく、地域がん登録の中で収集している小児がん統計情報の他には、一部の臨床研究グループ等で実施している症例コホートがあるのみであった。

オーストラリアでは、8つのすべての州で、地域がん登録が公衆衛生法（Public Health Act）の下に整備されていた。この地域がん登録の中で小児がん統計情報も蓄積されているが、さらに、全国小児がん登録システムが一つ整備されており、年間 600～650 症例の新規データを収集している。

ニュージーランドでは、全国小児がん登録という小児がん罹患把握を主目的としたデータベースシステムは整備されていなかった。しかし、ニュージーランドは人口 400 万人規模の島国であることから、全国民の健康情報がデータベース化されており、この情報を基にさらに様々なデータベース情報を組み合わせることにより、小児がんを含む、悉皆性ならびに信頼性の高い地域がん登録データを保有している。なお、がん登録事業の実施については、個別法（The Cancer Registry Act; 1993）が整備されている。

ドイツでは、地域がん登録が州単位で整備されており、これらは各州のがん登録法に基づいて実施されている。この地域がん登録の中で小児がん統計情報も集積されているが、これとは別にドイツ小児がん登録が設置されている（マインツ大学内）。歴史的にはドイツ小児がん登録事業は古く、最初の地域がん登録法が設置された 1995 年より以前の 1980 年から登録が開始されている。

これらの状況に対し本邦では、地域がん登録について、現段階では地域がん登録法のような個別法の整備はなく、現在 35 道府県 1 市（平成 19 年 5 月 1 日付「地域がん登録の標準化と精度向上に

関する第 2 期事前調査結果報告書」による）での実施に留まっている。また、小児がん患者情報については、小児がん治療施設と成人のがんの治療施設が必ずしも同一ではなく、小児がん治療施設が出張採録の対象となっていない場合などは小児がん患者情報が極端に漏れてしまうことが予測される。このため、現段階では、地域がん登録との連携において小児がん患者のデータを集積することは困難である。一方、全国規模の小児がん登録については、症例登録数から小慢事業における悪性新生物登録がそれに該当すると考えられる。小慢事業は、医療費助成制度の安定化を図る等の目的から平成 17 年 4 月 1 日から児童福祉法の一部改正において定められたが、この法制化によって登録事業がさらにシステムとして整備されるものとはならなかった。

平成 19 年度

小児慢性特定疾患治療研究事業において収集された医療意見書データの検討した結果、保有データの精度管理に関する現状の問題点として、大別して 1) 欠損データの問題と 2) データの正確性の問題があることが明らかとなった。

1) 欠損データの問題

1-1) 地域により、また疾患により、乳幼児医療費助成制度等の他の医療費助成制度の利用みられ、当該事業の対象疾患であっても登録から漏れてしまう状況が見られる。

1-2) 情報の研究利用に対する非同意の割合が極めて高い地域がある問題については、確認調査の結果、誤入力であり、実際には同意を得られていたことが明らかとなった。が、研究利用に関する説明が適正に行われているのか、同意・非同意の意思が登録データに適切に反映されているのか、引き続き調査が必要と考えられる。

2) データの正確性の問題

2-1) 通常小児では発症しない疾患名、具体的には、悪性新生物の登録データ中に「白血病性細網内皮症（Leukemic reticuloendotheliosis）」（別名「有毛細胞白血病（Hairy cell leukemia, HCL）」）の登録が、平成 17 年度にも 11,121 例中

14例あった問題について、入力ミスか診断ミスのいずれかの理由が推察されるが、現段階ではこのようなエラーに対する対応が取られていないことから、登録された診断データの正確性について問題があることが明らかとなった。

2-2) 重複データと思われる症例登録があり、その原因として、自治体による給者番号の付与方法の問題と年度途中での転居等が考えられることが明らかとなった。

D. 考察

データベース構築において、そのデータの信頼性は極めて重要である。この信頼性、すなわち精度をどのように向上し維持するかについては、データベースの仕組みをどのようなものにするかという枠組み議論に依る部分が多い。

これらの仕組みを考える際に、倫理的枠組みの検討として、同意の要不要と個人情報の利用範囲、それに精度管理のバランスの議論が必要となる。同意を要する登録システムにするか、同意不要のシステムとするかについては、悉皆性、登録率ならびにバイアスの有無との関係で検討され、同意が必要とすると被登録者の意思により全数登録は不可能となり、登録率は下がり、集団に偏りがでてしまうことが推測される。同意を不要とすると、被登録者の意思は影響することがなくなり、悉皆性や登録率については登録者（担当医師等）の動機付けや登録の簡便さの工夫等により改善が可能となる。この点のみで考えるならば、罹患情報を広く収集することを目的としている基礎的なデータベースとしては、同意不要のシステムを選択することの方が目的を達成するためには適しているといえる。

一方、同意がなければ長期的なフォローアップによる二次がんや晩期障害といった小児がん特有の重要な問題に取り組むことが不可能となる。長期フォローアップ・データの集積を必要と考えるのであれば、同意を取得しつつ、全数把握に限りなく近く理解と同意が得られる小児がん登録システムを構築することを目指すのも重要であ

る。

また、他の情報源の利用による精度向上の手立てとしては、死亡小票をはじめとした公的データベースとの照会の必要性和、正確な診断情報が得られるよう院内がん登録や病理診断レポートとの照合作業が不可欠であろう。ただし、これらの情報は、氏名等の個人情報が付されている場合が多い。個人が識別できない状態にあるデータベースと個人情報の付されているデータベースの情報との照会については、個人を特定する必要のないデータベースにおいて個人を同定してしまう可能性がでてくる。この点では、個人識別情報の付されているデータベースの情報を匿名化して照会する等、個人情報保護の手立てが必要となるであろう。

ただし、長期データベース構想以外の目的、すなわち精度管理等において当該データベースで必要な照会とは、AのデータがC子さんのものであるということを明らかにすることではなく、Aの症例が他のデータベースのBという症例と同じであるということが確認できることである。したがって、照会の手順を明確に取り決めることにより、個人情報保護に配慮したデータの照会は可能ではないかと考える。

E. 結論

諸外国での疾病登録の状況等の検討から、小児慢性特定疾患治療研究事業に基づく登録システムには特有の問題が多々存在することが明らかとなったが、現在の「医療機関→地方自治体→厚生労働省（成育医療センター研究所内設置の中央データベース）」という登録システム上でのクリーニング作業には限界がある。

これについては、中央データベースがデータクリーニングを行なうために何が必要であるのか？という視点から検討を続け、医療意見書の改良や電子データ入力システムの改良を続けているが、本報告書に示した通り、現段階では十分に問題を解決するに至っていない。そのため、今後は、医療機関への直接のデータ照会によるデータ

クリーニングを可能とするための体制整備等も検討しているところである。

さらに、医療費給付を目的とした福祉事業でもあるということから、社会的要因により登録される対象が制限されるという問題も生じている。すなわち、他の福祉事業とのバランスという観点から、軽症症例が登録(申請)の対象から外れたり、国民の負担バランスという観点から、保護者の所得による制限が設けられたりしている。もちろん、医療費給付事業としては、限られた社会資源(財)の公正な配分を求めることは極めて重要であるが、データベースの科学性の観点からは社会的要因により登録対象が制限されることは大きな問題である。

これらを鑑みると、小児慢性特定疾患治療研究事業という枠組みに縛られず、医学的・科学的に必要な、そして保健政策を evidence に基づいて立案していくために必要な小児難治性疾患のデータベースとして、根本から設計し直すことも考えていかなければならないのではないかと考える。

いずれにしろ、現段階のデータの適正な取扱い方(データの公開の時期や制限等)の検討をすると同時に、データベースとして科学的に正確な情報を提供できるよう改善策を検討していかなければならない。これらは、患者や社会に対する発信情報の影響等を考えると、倫理的にも急務であろう。

最後に、小児慢性特定疾患治療研究事業では、実施主体者である国や地方自治体の責任として、

当該事業における医療費助成が、小児難治性疾患の子ども達の成長発達の過程でどのような利益もしくは効果を生んでいるか否かを正確に把握・評価し、社会資源の公正な配分を進めていくことが重要であると考えます。そのような観点からは、当該データベースの精度を管理することも、データベースに登録されなかった対象疾患の子ども達がどのような状況におかれているか等を把握し、当該事業を評価し、適正な在り方を検討していくことは研究というよりも、事業の役割のひとつと考える。このような公的な業務を進めるにあたり、一研究としての規制を受けている状況が適正であるのかという点について引き続き検討していくと同時に、実施主体(国ならびに地方自治体)のより積極的かつ具体的な対応も期待したいところである。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表 1. 小児がん関連疾病登録

(2006年3月現在)

事業名	事業主体	登録時ID	管理ID	同意	発症登録	追跡調査
小児横紋筋肉腫登録	日本小児外科学会	氏名	患者コード	有	診断年次	5年後
小児神経芽腫群腫瘍登録	日本小児外科学会	氏名	患者コード	有	診断年次	5年後
小児肝悪性腫瘍登録	日本小児外科学会	氏名	患者コード	有	診断年次	5年後
小児腎悪性腫瘍登録	日本小児外科学会	氏名	患者コード	有	診断年次	5年後
小児胚細胞腫瘍登録	日本小児外科学会	氏名	患者コード	有	診断年次	5年後
網膜芽細胞腫全国登録	日本眼科学会	姓名漢字1文字+イニシヤル2文字ずつ		無	治療終了時	5年後・10年後
JASTRO-DB	日本放射線腫瘍学会	氏名(院内登録)	JASTRO 登録番号	無	初診年次	有
小児造血器腫瘍疾患登録	日本小児血液学会	(JPLSG 番号)	JPLSG 番号	無*	診断時	(検討中)
小児がん全数把握登録	日本小児がん学会	患者登録番号	患者登録番号	無	診断時	無
日本小児がん全国登録	日本小児がん全国登録委員会	氏名	氏名	有	診断年次	有
小児慢性特定疾患治療研究事業	厚生労働省+自治体	氏名(自治体内)	受給者番号	有	診断(申請)時	(治療継続登録年1回)
青森県小児がん等がん調査事業	青森県	氏名	氏名	有	診断時	無

* JPLSG 臨床研究への参加・登録については別途同意あり

表 2. がん登録ならびに小児がん登録の各国の現状

	米国		オーストラリア		ニュージーランド		ドイツ		日本	
	地域がん登録	小児がん登録	地域がん登録	小児がん登録	地域がん登録	小児がん登録	地域がん登録	小児がん登録	地域がん登録	小児がん登録
システムの整備	○	なし ※地域がん登録に含まれる	○	○	○	なし	○	○	△	△
個別法整備状況	○		○	△ 地域がん登録の関連登録として(詳細なデータ収集には毎年 IRB 承認必要)	○	※地域がん登録に含まれる	○	× (詳細なデータを同意の上で収集)	× (法案作成中)	△ (平成 17 年 4 月 1 日から児童福祉法一部改正)
同意取得	なし		なし	なし	なし		なし	あり	なし	一応あり
説明の有無	ネット・リーフレット周知		一部リーフレット周知	なし	なし		あり	あり	なし	一応あり
匿名性	× サンプルング・バイアスは小		○	○	○		○	△ 97%	△	△ 給付登録者が対象
主な ID	社会保険番号		健康保険番号	健康保険番号	保健情報番号		連結可能匿名化番号注1)	連結可能匿名化番号注2)	(氏名、生年月日)	受給者番号
個人情報(氏名)	○		○	○	○		○	○	○	▲注3)
個人情報(住所)	○		○	○	○		○	○	○	▲注3)
個人情報(生年月日)	○		○	○	○		○	○	○	△注4)
生死情報	死亡登録 DB		死亡登録 DB	死亡登録 DB	死亡登録 DB			追跡	人口動態統計(死亡小票)	×
二次(追跡)調査	可能		△ NSW は可能	可能	可能			可能	可能	△
長期フォローアップシステム整備	△ 小児については一部臨床研究グループにて実施		△ NSW についてはパイロット研究を実施	検討中	△ 小児については一部臨床研究グループにて実施		○ 小児については一部臨床研究グループにて実施(小児がん登録と連携しパイロット研究実施中)		×	×

注 1) 複数の手順を踏まねば連結できない。

注 2) 複数の手順を踏まねば連結できない。非同意の場合は連結不可能匿名化。

注 3) 地方自治体までは氏名・住所・生年月日は把握。厚生労働省には匿名。

注 4) 平成 17 年度より厚生労働省でも把握。

分担研究課題：専門医の診断ネットワークシステムを活用した先天代謝異常症の登録システムの稼動および専門医による特殊検査・診断体制維持のための研究

分担研究者 松原洋一 東北大学大学院医学系研究科教授

研究要旨：先天代謝異常症をもつ患者の長期予後とその社会との関わりについて、全国的な症例登録・データベースを確立し、長期的追跡をおこなうためのシステム構築について検討をおこなった。まず、疾患の特殊性を分析することによって長期追跡調査に必要な案件を分析した。次に、先天性代謝異常症を対象とした特殊検査・診断支援体制の現状について検討を行なうことにより、長期追跡システムのためのインセンティブ設定を模索した。すでに症例登録が進行中の国立成育医療センター委託研究「先天代謝異常症の診断ネットワークを介した長期予後追跡システムの構築」における症例登録の現況とその問題点を解析することにより、長期追跡調査に必要な案件を検討した。また、長期的追跡をおこなう前提となる先天代謝異常症に対する全国的な遺伝子診断ネットワークの構築について検討をおこなった。

研究協力者

青木継稔 東邦大学学長
大浦敏博 東北大学准教授
大原 信 国立成育医療センター室長（当時）
小林圭子 鹿児島大学准教授
下澤伸行 岐阜大学教授
杉江秀夫 浜松市発達医療総合センター所長
山口清次 島根大学教授
辻 一郎 東北大学教授
奥山虎之 国立成育医療センター部長
呉 繁夫 東北大学准教授
青木洋子 東北大学助教

A. 研究目的

近年の先天代謝異常症の診療内容は、「救命」から「QOL」の向上へと変化しつつある。このような追跡調査にあたっては、時間軸に沿った評価が重要である、また、罹患頻度が低いため、全国規模でのデータ収集が必要である。本研究の目的は、先天代謝異常症をもつ患者の長期予後とその

社会との関わりについて、全国的な症例登録・データベースを確立し、長期的な視点にたつ追跡システムを構築することにある。また、先天代謝異常症診断のための特殊な検査を長年にわたって無償で提供し、わが国の先天代謝異常症診療を支えている研究施設の有機的なネットワーク構築を検討した。

B. 研究方法

平成 17 年度

先天代謝異常症の研究・診療に長年携ってきた専門家の協力を得て、わが国におけるこれまでの予後調査の経験からその問題点を拾い上げ分析した。とくに、疾患の特殊性を分析し、長期追跡のためのインセンティブ設定を検討するとともに、長期追跡調査に必要な案件を分析した。

平成 18 年度

症例登録が進行中の国立成育医療センター委託研究「先天代謝異常症の診断ネットワークを介した長期予後追跡システムの構築」（主任研究

者：松原洋一）における症例登録の現況とその問題点を解析することにより、長期追跡調査に必要な案件を検討した。

平成 19 年度

わが国における稀少遺伝性疾患にたいする遺伝学的検査の現状を分析し、遺伝学的検査ネットワークを整備・維持するための組織構築をデザインした。

（倫理面への配慮）

本研究は、患者および患者検体を研究対象とするものではなく、また、直接、診療情報・個人情報扱うものではないため、倫理面での問題は無いものと判断される。

C. 研究結果

平成 17 年度

先天代謝異常症診療における特徴として、以下の点が抽出された：1) 1施設での経験症例数は限られており、全国規模での調査が必要、2) 近年の診療上の質の変化、すなわち救命から QOL の向上へ、を追跡項目に反映させる必要がある、3) キャリーオーバー症例が増加しているにもかかわらず、その長期予後・QOL は詳細不明、4) 診断技術の向上に伴って発見された、軽症型・非典型例の予後は不明。とくに、新生児マススクリーニングへのタンデムマス導入に伴って発見される非典型例については、しっかりとしたフォローが必要である、5) 確定診断に専門家による特殊検査（保険診療外）が必要。特殊検査の主なものは、代謝産物の分析、酵素活性測定、遺伝子診断である、6) 治療・フォローに特殊な専門知識が必要、7) 患者にとって医療情報の入手は困難。

つぎに、長期追跡調査に必要な案件として、以下の項目を抽出した：1) 何のためにおこなうのかという研究目的（Research purpose）を明確にする必要がある。単なる統計のための追跡では、問題点を拾い出すことは困難である、2) 登録に対するインセンティブが、主治医に対して、あるいは患者に対して必要である。小児慢特で医療費補助を行なうというインセンティブは、その実効

性を失いつつあり、またキャリーオーバー症例には無効である。新たな「仕掛け」が必要である、3) 患者への情報フィードバックがなければ、自発的な協力を得ることは難しい、4) データ管理・機密保持が重要、5) 短期的および長期的な追跡調査および会席研究の評価が必須。

つぎに、専門医による特殊検査・診断支援体制の現状について以下のような項目が指摘された：1) 遺伝性疾患にたいする診断は、これまで研究の一環として診断提供されてきたが、もはや研究ではなく、人材・費用が確保できないため、研究室での診断サービス維持が困難になりつつある、2) 頻度が低くまた遺伝生化学的検査には熟練を要するため、一般の臨床検査室への意向は困難である、3) 医療として位置づけられておらず、保険未収載なため、商業的な魅力がない。

したがって、これら特殊検査を今後も維持していくためには、それを提供する研究室への経済的・人的支援が必要と考えられる。

平成 18 年度

先行する成育医療センター委託研究「先天代謝異常症の診断ネットワークを介した長期予後追跡システムの構築」では、図 1 のような研究デザインによって運用が開始されている。すでに、平成 18 年 11 月末時点で 275 例が登録を開始している。その疾患内訳は、ウィルソン病 101 例、有機酸代謝異常症・脂肪酸代謝異常症 75 例、シトリン欠損症 43 例、糖原病 35 例、ペルオキシソーム病 2 例、ムコ多糖症 19 例である。

登録依頼に当たってもっとも効果的な手段は、患者会との連携であった。この点に関しては、研究班が発行する患者さん向けのニュースレターが大きな役割を果たしていた。このニュースレターでは、各疾患群についての医療情報のほか、研究者紹介、患者からの寄稿など医療者側と患者側の協調関係を前面にすえており、各種疾患の長期追跡にあたって参考にするべき点と考えられる。

全国的な規模での患者の症例登録・予後調査では、「登録の悉皆性」および「追跡の悉皆性」を十分に確保することが大きな課題である。成育医

療委託研究における有機酸代謝異常症・脂肪酸代謝異常症登録症例を検討したところ、2003～2005年の間に把握された新規発症患者は120名であった。このうち症例登録の同意があった69例のなかには新生児期に発症し死亡した症例や重篤な後遺障害を持つ症例の登録がきわめて少ないことが判明した。このような登録症例の偏りは、疾患の全体像を把握する上で大きな障害となる。この問題を解決するためには、登録の同意がない症例についても、倫理的に許諾される範囲でデータベースに情報を載せていく必要があると思われる。さらに、米国のNational Death Indexのように、国家的な視野ですべての国民の死亡データを一元的に集計・管理するシステムを確立することがのぞまれる。

平成19年度

平成15年に、本研究協力者の松原らが厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」の分担研究でおこなった「遺伝性疾患の診断サービスについての現状調査」では、以下のような結果が得られている。

- 1) 検査対象疾患数は、のべ569件（126施設）。
- 2) 遺伝学的検査提供施設の90%は、検査費用を研究室で負担していた。
- 3) 診断サービス提供の中止を考えている研究室が、26%存在した。その理由としては、①検査施行に必要な人員が確保できない、②もはや研究対象ではなくなった、③検査費用を負担することができない、が多かった。
- 4) 検査提供施設の43%では、すでに診断サービス提供を中止してしまった検査が存在した。その理由として①検査施行に必要な人員が確保できない、②もはや研究対象ではなくなった、が多かった。
- 5) 診断サービスを中止した検査を別の施設や検査会社に移管したものは、31%にすぎなかった。
- 6) 診断サービスの継続に当たって、費用負担を現状でよいと考える回答は4%に過ぎず、高度先進医療の適用、健康保険収載、受益者負担を望む

回答が多かった（各62%、44%、38%、複数回答可）。また、施設・人員についても現状でよいと考える回答は6%だけで、全国ネットワーク構築による役割分担、中央検査センターの設立、民間検査会社への移管を望む回答が多かった（各60%、44%、33%、複数回答可）。

以上の結果を集約すると、これまで研究の一環として遺伝学的検査を提供してきた研究室も、財政的・人的支援がないため、臨床サービスを維持していくことが困難となってきた現状が浮き彫りにされる。このままでは、わが国における遺伝性疾患に対する遺伝学的検査の多くが存続の危機にさらされると考えられる。

一部の施設では高度先進医療として遺伝学的検査を提供しているが、患者さん自身が遠方からその施設を受診する必要があること、また、多くの遺伝性疾患の遺伝学的検査はその稀少性ゆえに高度先進医療への申請そのものがなされていないことなどから、この現況を補完するには至っていない。

そこで、先天代謝異常症を含む稀少遺伝性疾患の全国的な診断検査ネットワークシステムについて検討した。まず、集約的な検査センターそのものを新たに構想することは、わが国の医療行政の現状に鑑みて、とくに財政面で実現困難と考えられる。また、実務的にも各疾患を熟知している必要があり、中央検査センターですべてを扱うことは難しい。したがって、既存の研究室の持つ検査提供能力を有機的にネットワーク化することが、国内における先天代謝異常症の診断・検査を維持していくためにもっとも実現可能な方策ではないかと考えられる。そこで、図2に示すようなセンターの設置を構想した。

この構想におけるセンターは、それ自体が遺伝学的検査を実施するのではなく、遺伝学的検査を希望する医療機関と、その遺伝学的検査を提供している研究室の間をコーディネートする役割を果たす。医療機関は、従来のように遺伝学的検査実施施設を自ら探し出して交渉する必要はなく、センターに連絡するだけでよい。一方、検査を受

諾する研究室は煩雑な連絡事務作業をセンターに委ねることができる。検査結果は、センターを通じて医療機関側に伝えられ、このプロセスを通じて遺伝学的検査の精度管理や報告書書式の標準化を行うことも可能となる。血液検体の輸送やDNA抽出に関しては、商業的検査会社の既存のネットワークを活用することで全国的なサービス提供が可能である。遺伝学的検査の費用については、現状では受益者負担とし、医療機関が患者さんと協議の上何らかの形で負担していただく必要があると考えられる。

D. 考察

わが国における先天代謝異常症の登録システムを構築するためには、従来にない新しい追跡システムを構築する必要があると思われる。特殊検査を提供している施設を支援して拠点化し、全国的なネットワーク化をおこなうことによって、追跡システム構築に活用できるのではないかと考えられる。また、従来にないインセンティブの設定や、患者の主体的な参加などの新しい「仕掛け」を設ける必要がある。

わが国における小児疾患の包括的データベースを構築し、後年の疫学的評価に耐えうるデータを収集するに当たっては、行政や医療側だけが主体となるのではなく、患者会などを中心とした、患者が主体的に参加する仕組みを設けることが有益と考えられる。また、「悉皆性」を確保するためには、個別のインフォームドコンセントを必須とする現行の登録方法では限界があると思われる。

先天代謝異常症を含む稀少遺伝性疾患に対する遺伝学的検査の提供については、米国政府の遺伝子検査特別委員会（Task Force on Genetic Testing）が出した報告書（Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States, 1997）でもかなりのページを割いてその情報普及

と存続、質の保証が検討されている。情報普及については、「稀少疾患の症状や徴候を訴える患者に遭遇する医師が、・・・どこに臨床診断・検査診断の援助を仰げばよいのかを知り、さらに、稀少疾患の検査を行う検査施設を捜し出すことができるようにしなければならない」と記されている。わが国においても、このようなインフラ整備が急務である。

上述の米国では、遺伝性疾患の遺伝学的検査が医療保険によってカバーされている。わが国では、遺伝性疾患の遺伝学的検査そのものが保険診療として認められておらず、このような側面についても解決を図っていく必要がある。本報告書で提案したネットワークは、既存の遺伝学的検査提供施設を活用するものであり、わが国における現行の医療体系の中では実現性が高いものと考えられる。

E. 結論

先天代謝異常症患者の長期追跡調査をおこなうためのシステム構築について検討をおこなうとともに、専門医による特殊検査・診断体制維持について検討を行なった。また、先天代謝異常症の全国的な遺伝学的検査ネットワークシステム構想を提案した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

図1

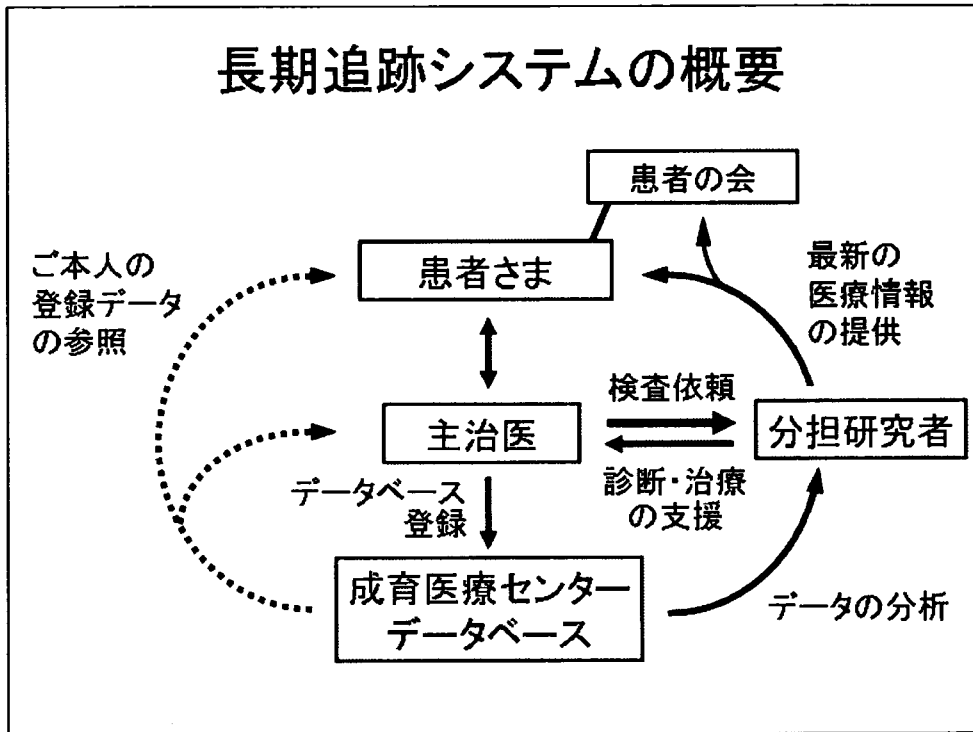
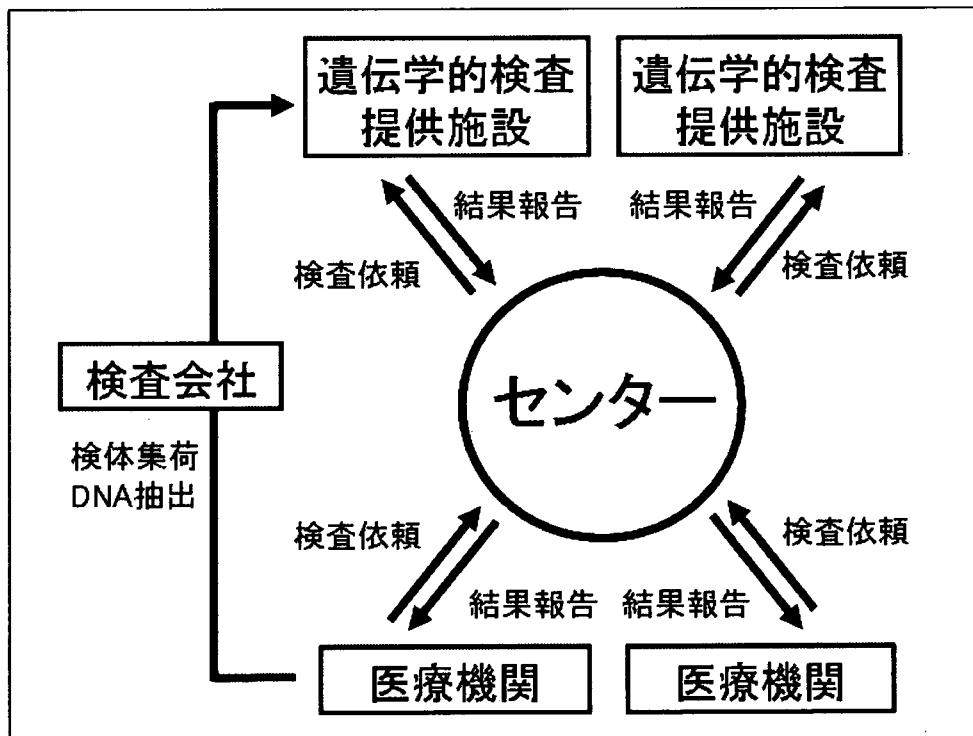


図2



分担研究課題：新しい新生児・乳幼児マススクリーニング対象疾患の
登録・追跡・解析・情報提供システムの構築に関する研究

分担研究者 山口清次（島根大学医学部教授）

研究要旨：新生児スクリーニングにタンデムマス導入が検討されている。導入されるとアミノ酸血症のみならず有機酸・脂肪酸代謝異常も一斉にスクリーニングできるようになる。有機酸・脂肪酸代謝異常では、安定している時は無症状で感染などを契機に急性発症するポテンシャルを持っているといわれているが、その自然歴は十分に明らかにされていない。一部で行なわれているタンデムマス・パイロットスクリーニングで発見された患者の臨床経過を調査した。また、インフルエンザ脳症患者の代謝スクリーニングを行って、その臨床的意義を検討した。その結果、タンデムマスによる新生児スクリーニングでは、日本で少なくとも 1 万人に 1 人の頻度で異常が発見されること、新生児スクリーニングで発見された患者は発症してから診断された患者よりも明らかに予後が良いこと、インフルエンザ脳症のような原因不明の小児疾患の背景疾患として代謝異常がかくれている可能性のあることがわかった。スクリーニングで発見される稀少疾患の登録システム構築は生活指導、治療法向上および原因不明の小児疾患の病態解明にも役立つ。今後小児の健全な成長を保障するために、スクリーニング、疾患登録、長期追跡システムのためのデータベース構築の意義は大きい。

A. 研究目的

新生児スクリーニングにタンデムマス導入が検討されている。アミノ酸血症のみならず有機酸・脂肪酸代謝異常も一斉にスクリーニングできるようになる。現行の対象疾患であるアミノ酸代謝異常は放置するとやがて発育、発達障害が出てくる。一方、有機酸・脂肪酸代謝異常では、安定している時は無症状で感染などを契機に急性発症するポテンシャルを持っているといわれているが、その自然歴は十分に明らかにされていない。体質の一部とみなしてよいケースもありうる。またインフルエンザ脳症などのような現在病態の明らかにされていない小児疾患との関わりがあるかもしれない。そこで一部で行なわれているタンデムマス・パイロットスクリーニングをしている施設でネットワークを作り、タンデムマススクリーニングで発見された患者の臨床

経過を調査した。また発症してから診断された患者の発症時期、発症形態を調査した。さらにインフルエンザ脳症のケースのスクリーニングをして有機酸・脂肪酸代謝異常との関わりを検討した。さらに発症してから診断された患者とタンデムマス・スクリーニングで発見された患者の予後について比較検討した。

B. 研究方法

1) タンデムマスによるパイロットスタディー
平成 17～19 年度

2001 年～2007 年の間に、島根大学、福井大学、札幌市衛生研究所、東京都予防医学協会、熊本化学及血清療法研究所（化血研）の 5 カ所で行なってきたタンデムマス・パイロット研究で発見され転帰の調査できた患者 42 例を対象とした。

表 1 に示すような臨床経過調査票を作成して、

主治医を対象にアンケート調査をした。

2) 発症後診断

平成 17～19 年度

2001 年～2007 年の間に、発症してから島根大学で診断した患者を対象に、主治医に対してアンケート調査した。このうち予後調査のできた 139 例を検討した。島根大学では GC/MS による尿中有機酸分析、タンデムマスによる血中アシルカルニチン分析等によって診断した。調査は表 1 に示す調査票を用いた。

3) インフルエンザ脳症患者の代謝スクリーニング

平成 17～18 年度

原因の明らかになっていないインフルエンザ脳症患者で、島根大学にスクリーニングを依頼された 128 例について検討した。比較するためにインフルエンザ以外の脳症患者の代謝スクリーニング結果についても検討した。

C. 研究結果

1) 有機酸代謝異常の発症時期と発症形態

2001 年～2007 年の間に、島根大学小児科で生化学診断した有機酸・脂肪酸代謝異常患者のうち発症形態の明らかな 88 名の発症時期と発症形態を図 1 に示す。診断時期に関して、生後 1 ヶ月以内の新生児期に診断されたのは 44 例(50%)、このうちスクリーニングで発見されたのは 13 例であった。新生児期に何らかの症状が出たのは 31 例で、このうち死亡例は 16 例であった。有機酸血症で 41%、脂肪酸代謝異常で 10%であった。脂肪酸代謝異常症の 90%は新生児期を過ぎてから発症するといえる。すなわち新生児スクリーニングの効果に関しては、脂肪酸代謝異常の方が有機酸血症以上に期待できることを示す。

2) 脂肪酸代謝異常の発症時期と発症形態

図 2 に示すように、脂肪酸代謝異常患者で発症形態と転帰のわかっている 29 例のうち、新生児期に発症したのは 4 例(14%)であった。マススクリーニングで発見されたのは 2 例であった。新生児期に発症した 4 例のうち 2 例死亡した。1 ヶ月

以降に診断された患者は 23 例あり、このうち急性脳症など急性発症は 18 例でこのうち死亡が 5 例、後遺症が 5 例であった。さらに 2 歳以降に骨格筋症状で発症した 4 例に関しては知能は正常であった。何らかの症状が出たのは 29 例中 25 例であったが、死亡例は 7 例、後遺症は 5 例であった。

3) 新生児スクリーニングで発見された患者と発症後に診断された患者の予後の比較

2001 年～2007 年にタンデムマスによるパイロットスクリーニングで発見された症例と、発症後に診断された有機酸・脂肪酸代謝異常患者のうち転帰の明らかな症例を表 2 にまとめ比較した。新生児スクリーニングで発見された患者 42 例のうち、有機酸代謝異常 29 例中正常発達は 23 例(79%)、障害を残した例が 4 例、死亡例は 2 例であった。さらに脂肪酸代謝異常では 13 例全例が正常な発達をしていた。

一方、発症してから診断された患者 139 例をみると、有機酸代謝異常 110 例のうち正常発達は 36 例(33%)、後障害 48 例(43%)、および死亡例は 26 例(24%)であった。さらに脂肪酸代謝異常 29 例では、正常発達 15 例(52%)、後遺症 6 例(20%)、死亡例が 8 例(28%)であった。

すなわち全体では、正常発達しているのは新生児スクリーニングで発見された患者 42 例中 36 例(86%)、発症後診断群では 139 例中 51 例(37%)であった。すなわち新生児スクリーニングで発見された患者の予後が良いという結果であった。

4) インフルエンザ脳症の代謝スクリーニング

インフルエンザ脳症の代謝スクリーニングの結果を表 3 に示す。インフルエンザ脳症として紹介された患者とそれ以外の急性脳症としてスクリーニング依頼された患者の結果を比較のためあげた。インフルエンザ脳症 128 例のうち 9 例(7%)が有機酸・脂肪酸代謝異常が疑われた。一方それ以外の急性脳症では 189 例中 24 例(13%)に代謝異常が疑われる所見が見られた。すなわちインフルエンザ脳症の一部に背景疾患として先天代謝異常を持っている可能性が示された。

D. 考察

世界的に新生児スクリーニングにタンデムマスが導入されつつある。タンデムマスが導入されると、アミノ酸血症のほかにも有機酸・脂肪酸代謝異常がスクリーニングできるようになる。有機酸・脂肪酸代謝異常は、ふだんは正常と変わらぬ生活をしながら、感染などのストレスを契機に急性発症して死亡したり障害を残す可能性がある。後天的なストレスから免れて無症状で生涯を過ごす人も少なくないと予想されている。タンデムマスによってこのようなポテンシャルをスクリーニングされた小児が、その後どのような経過をとるのかを継続的に追跡することは、生活環境の整備、あるいは稀少疾患の治療向上に役立つ。

本研究によって以下の点が明らかになった。①タンデムマススクリーニングによって日本では少なくとも1万人に1人以上の頻度で異常が発見される、②新生児スクリーニングで発見された患者の予後は発症後に診断された患者に比べ明らかに良好である、③タンデムマスで発見された患者は必ずしも発症しない可能性がある、④インフルエンザ脳症にも背景疾患として代謝異常が隠れている可能性がある。

小児データベース構築事業の今後の課題として以下の点があげられよう。①タンデムマススクリーニングで発見される疾患の日本人小児での頻度、②タンデムマスで発見された患者が発症する確率、③タンデムマスで発見されるような稀少疾患に対する適切な対応、生活指導、治療法の向上、④インフルエンザ脳症、SIDS などの原因不明の小児疾患の病態解明へのタンデムマススクリーニングの意義などである。

今後タンデムマスの普及とともに、これまで珍しい疾患と考えられてきた有機酸・脂肪酸代謝異常の発見される患者数は増えるであろう。タンデムマスで発見された患者の登録システムを充実して、自然歴を明らかにしてゆくことが不可欠となる。このことが患者の QOL、治療法向上、および母子保健の増進につながる。

E. 結論

タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングによって発見された患者は、発症してから診断された患者よりも明らかに予後が良いこと、一方、タンデムマスによるスクリーニングの普及とともに、本来発症しなくてすんでいた患者まで発見する可能性もあることも明らかになった。さらにインフルエンザ脳症など原因不明の小児疾患の発症病態の解明にも貢献するであろう。小児のデータベース構築の意義は大きい。

F. 健康被害情報

該当なし

G : 研究発表

1. 論文発表

[2005]

- 1) 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.
- 2) Toriumi Y, Murata K, Taketani T, Uchiyama A, Ohie T, Yamaguchi S: A case of hyperinsulinism/hyperammonaemia syndrome: usefulness of the oral protein tolerance for the evaluation of treatment. *Eur J Pediatr* 164: 182-183, 2005.
- 3) Hasegawa Y, Iga M, Kimura M, Shigematsu Y, Yamaguchi S: Prenatal diagnosis for organic acid disorders using two mass spectrometric methods, gas chromatography mass spectrometry and tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B*. 25: 823(1):13-7. 2005.
- 4) 山口清次: 新生児マススクリーニング実施の要点. *周産期医学* 35: 1209-1212, 2005.
- 5) 長谷川有紀, 山口清次: 先天代謝異常— 有機酸・脂肪酸代謝異常患者に対する感染時の

対応— 小児科臨床 58(12): 2480-2484, 2005.

[2006]

- 1) 山口清次: SIDS 様症状で発症する先天代謝異常と診断へのアプローチ. 日本 SIDS 学会雑誌 6(1):15-24, 2006 (2月)
- 2) 山口清次, 小林弘典: 検診・検査後の対応とその評価: 先天性脂肪酸代謝異常症. 小児科臨床 59: 643-651, 2006 (4月)
- 3) 山口清次: SIDS と先天代謝異常症. 母子保健情報 (特集) 乳幼児突然死症候群 (SIDS) — その歴史と現状 — (編集 仁志田博司), 53: 39-45, 2006.
- 4) 山口清次: タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの新時代. 小児保健研究 65 (6) : 725-732, 2006 (11月).
- 5) 北川照男, 松田一郎, 多田啓也, 大浦敏明, 大和田操, 青木菊麿, 山口清次, 高柳正樹, 重松陽介, 大浦敏博: 有機酸代謝異常症および脂肪酸代謝異常症の治療ガイドラインの検討専門委員会報告 (平成 18 年度特殊ミルク改良開発部会). 特殊ミルク情報 42: 28-53, 2006 (11月).

[2007]

- 1) Kobayashi H, Hasegawa Y, Endo M, Purevsuren J, Yamaguchi S: ESI-MS/MS study of acylcarnitine profiles in urine from patients with organic acidemias and fatty acid oxidation disorders. *J Chromat B* 855: 80-87, 2007 (Aug).
- 2) Kobayashi H, Hasegawa Y, Endo M, Purevsuren J, Yamaguchi S: A retrospective ESI-MS/MS analysis of newborn blood spots from 18 symptomatic patients with organic acid and fatty acid oxidation disorders diagnosed in infancy or in childhood. *J. Inherited Met. Dis.* 30: 606 (doi:10.1007/s10545-007-0642-7), 2007.
- 3) Uematsu M, Sakamoto O, Sugawara N, Kumagai N, Morimoto T, Yamaguchi S,

Hasegawa Y, Kobayashi H, Ihara K, Yoshino M, Watanabe Y, Inokuchi T, Yokoyama T, Kiwaki K, Nakamura K, Endo F, Tsuchiya S, Ohura T: Novel mutations in five Japanese patients with 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *J Hum Genet* 52: 1040-1043, 2007 (Oct).

- 4) 山口清次: 新生児代謝異常マススクリーニング. 周産期医学 (増刊) 母子保健 910-911, 2007 (4月)
- 5) 大日康史, 菅原民枝, 山口清次: タンデムマス法を用いた新生児マススクリーニングの費用対効果分析. マススクリーニング学会雑誌 17(3) : 27-34, 2007 (12月)

2. 学会発表

[2005]

- 1) Yamaguchi S: Significance of Early Detection of Organic and Fatty Acid Disorders Using Mass Spectrometry (GC/MS and Tandem MS): Current Trend in Newborn Mass Screening. 3th Vietnam Diabetes and Endocrinology Meeting (Special Lecture), Hue, 2005 (4月)
- 2) Yamaguchi S: Clinical Picture and Approach to Organic and Fatty Acid Disorders. 6th Vietnam Pediatric Meeting (Symposium of Inborn Errors of Metabolism), Hanoi, 2005 (4月)
- 3) Yamaguchi S: Significance of newborn mass screening for fatty acid disorders to prevent children from sudden infant death or acute encephalopathy of unknown origin. 6th Vietnam Pediatric Meeting (Special Lecture), Hanoi, 2005 (4月)
- 4) Yamaguchi S, Hasegawa Y, Kobayashi H, Uchida Y, Yotsumoto Y, Takahashi A, Kimura M, Tajima G, Sakura N, Fukao T, Takayanagi M, Shigematsu Y: Survey of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation

- Disorders (FAODs) in Japanese. 6th International Congress on Fatty Acid Oxidation, Egmond aan Zee, The Netherlands, 2005 (6月)
- 5) Yamaguchi S, Hasegawa Y, Kobayashi H, Yotsumoto Y, Kimura M, Toshiyuki Fukao T, Shigematsu Y: Clinical and Molecular Aspects of VLCAD Deficiency and Glutaric acidemia Type II in Japanese, 42st Annual symposium of SSIEM, Paris, France, 2005 (September)
- 6) Hasegawa Y, Iga M, Kimura M, Shigematsu Y, Yamaguchi S: Reliable prenatal diagnosis of organic acidemias simultaneously, using GC/MS and ESI/MS/MS. 1st Congress of the Asian Society for Pediatric Research. Tokyo, 2005 Nov.
- 7) 長谷川有紀: 前児の疾患が確定されなかった有機酸代謝異常症の出生前診断: その倫理. 第3回中国四国出生前医学研究会、高松、2005 (1月)
- 8) 山口清次: SIDS 様の症状で発症する先天代謝異常: 有機酸・脂肪酸代謝異常の重要性. 日本 SIDS 学会特別講演、盛岡、2005 (3月)
- 9) 山口清次: 日常診療における代謝疾患の重要性とアプローチ. 第103回日本小児科学会福島地方会. 福島、2005 (6月)
- 10) 山口清次: 新生児マススクリーニングの新しい動き. 第21回徳島小児内分泌代謝研究会、高松、2005 (7月)
- 11) 小林弘典、木村正彦、長谷川有紀、四本由郁、山口清次: タンデムマスによる先天代謝異常診断精度の検討: 尿中有機酸分析所見との比較. 第108回日本小児科学会 東京、2005年4月
- 12) 四本由郁、長谷川有紀、内田由里、小林弘典、木村正彦、山口清次: グルタル酸血症2型日本人患者の臨床像と病因の検討. 第108回日本小児科学会 東京、2005年4月
- 13) 中川勝博、川名修一、長谷川有紀、木村正彦、山口清次: Fast-GC/MS法と保持指標を用いた有機酸分析における分析時間短縮法. 第30回医用マススペクトル学会 大阪、2005年9月
- 14) 小林弘典、長谷川有紀、木村正彦、山口清次: タンデムマスでの血中アシルカルニチン分析によるカルニチン欠乏症の診断評価. 第30回医用マススペクトル学会 大阪、2005年9月
- 15) 小林弘典、長谷川有紀、山口清次: 脂肪酸・有機酸代謝異常症のタンデムマスによる代謝解析. 第30回医用マススペクトル学会 大阪、2005年9月
- 16) 長谷川有紀、小林弘典、伊賀三佐子、木村正彦、重松陽介、山口清次: 有機酸代謝異常症の出生前診断: 異なる2種類の質量分析による羊水診断の検討. 第50回日本人類遺伝学会、倉敷、2005年9月
- 17) 小林弘典、遠藤充、長谷川有紀、山口清次: タンデム・マスによる新生児マス・スクリーニングの試験研究をはじめの問題点. 第33回日本マス・スクリーニング学会 久留米、2005年10月
- 18) 小林弘典、長谷川有紀、木村正彦、山口清次: 原発性及び2次性カルニチン欠乏症のタンデムマスによる診断アプローチ. 第48回日本先天代謝異常学会 熊本、2005年11月
- 19) 四本由郁、小林弘典、長谷川有紀、木村正彦、山口清次: グルタル酸血症2型患者17例の臨床像と病因の検討. 第48回日本先天代謝異常学会 熊本、2005年11月
- 20) 山口清次、重松陽介: タンデムマスによる新生児スクリーニングの近未来. 第48回日本先天代謝異常学会 熊本、2005年11月
- 21) 藤岡弘季、新宅治夫、松本謙太郎、重松陽介、山口清次、山岡小百合、山野恒一: タンデムマス分析にて診断されたグルタル酸血症I型の1女児例. 第48回日本先天代謝異常学会 熊本、2005年11月

- 22) 四本由都、長谷川有紀、小林弘典、内田由里、山口清次：タンデムマスによる新生児代謝異常スクリーニングの検討。第50回日本未熟児新生児学会 名古屋，2005年12月

[2006]

- 1) 小林弘典、長谷川有紀、遠藤 充、山口清次：乳児期以降に診断された先天代謝異常症の新生児血液ろ紙でのタンデムマス所見の検討。第109回日本小児科学会学術集会。金沢，2006年4月
- 2) 南 弘一、神波信次、田村 彰、泉 鉉吉、木岡直美、柳川敏彦、小林弘典、木村正彦、山口清次、吉川徳茂：急性脳症で発生した全身性カルニチン欠損症の1例。第109回日本小児科学会学術集会。金沢，2006年4月
- 3) 西尾夏人、荒木来太、黒田文人、堀澤 徹、北野裕之、上野康尚、堀田成紀、久保 実、重松陽介、山口清次：重症型で発症した極長鎖アシルCoA 脱水素酵素欠損症の兄弟例。第109回日本小児科学会学術集会。金沢，2006年4月
- 4) Yamaguchi S: Sudden infant death and inherited metabolic disease. 9th SIDS International Conference (Symposium: Genetic Risk Factors for SUD), Yokohama, June 1-4, 2006.
- 5) Kobayashi H, Hasegawa Y, Endo M, Yamaguchi S: Evaluation of urinary acylcarnitines for differential diagnosis of cases showing blood carnitine deficit in tandem MS screening. The 10th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Chiba, 2006.
- 6) Jamiyan Purevsuren, Hasegawa Y, Kobayashi H, Endo M, Yamaguchi S: Metabolic screening of children with influenza-associated encephalopathy by organic acid analysis using GC/MS. The 6th Meeting of the International Society for Neonatal Screening. Awaji, 2006.
- 7) Endo M, Kobayashi H, Hasegawa Y,

Yamaguchi S: Retrospective tandem MS analysis of newborn blood spots from patients with organic and fatty acid disorders who became symptomatic and diagnosed in infancy or childhood. The 6th Meeting of the International Society for Neonatal Screening. Awaji, 2006

- 8) Hasegawa Y, Kobayashi H, Endo M, Jamiyan Purevsuren, Yang Y, Verma IC, Nguyen NT, Yamaguchi S: Experience of high-risk screening for inborn metabolic disease by GC/MS and tandem MS using dried urine and/or blood filter papers transported from Asian Countries. The 6th Meeting of the International Society for Neonatal Screening. Awaji, 2006

[2007]

- 1) Yamaguchi S: Study on organic and fatty acid disorders in Shimane University. East China Metabolic Meeting, Shanghai, 2007 (May)
- 2) Yamaguchi S: Newborn screening in Japan: Restructuring for the new era. 6th Asia-Pacific Regional Meeting International Society for Neonatal Screening (Plenary Lecture), Singapore, 2007 (Aug).
- 3) Kobayashi H, Hasegawa Y, Endo M, Purevsuren J, Yamaguchi S: ESI-MS/MS study of acylcarnitine profiles in Urine from patients with organic acidemias and fatty acid oxidation disorders. 6th Asia-Pacific Regional Meeting International Society for Neonatal Screening, Singapore, 2007 (Aug).
- 4) 山口清次：わが国の新しい新生児マススクリーニングの体制作り。第109回日本小児科学会ワークショップ、京都、2007 (4/21)
- 5) 山口清次：大きく変わろうとしている新生児マススクリーニング。第43回周産期新生児医学会（教育講演）、東京、2007 (7月)
- 6) 山口清次：タンデムマス導入を機に進める新

図 1. 有機酸代謝異常症の発症時期と予後 (島根大学小児科: 2001~2007年)

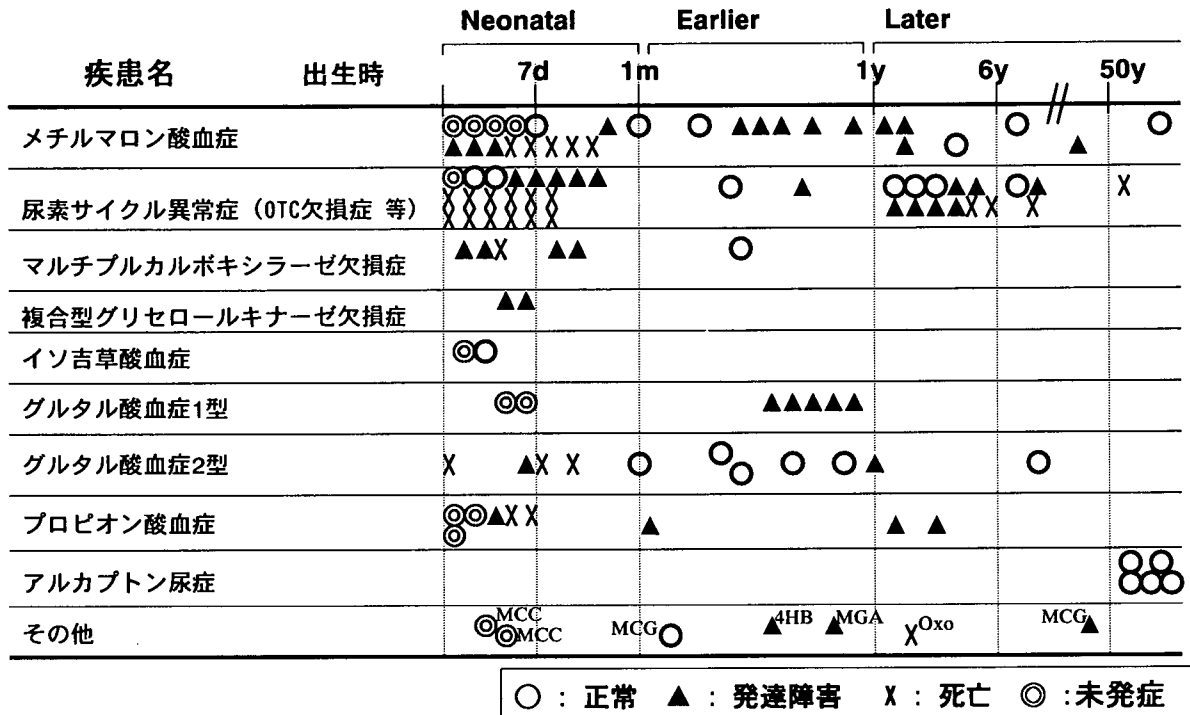


図 2. 脂肪酸代謝異常症の発症時期と初発症状、転帰 (島根大学小児科: 2001~2007)

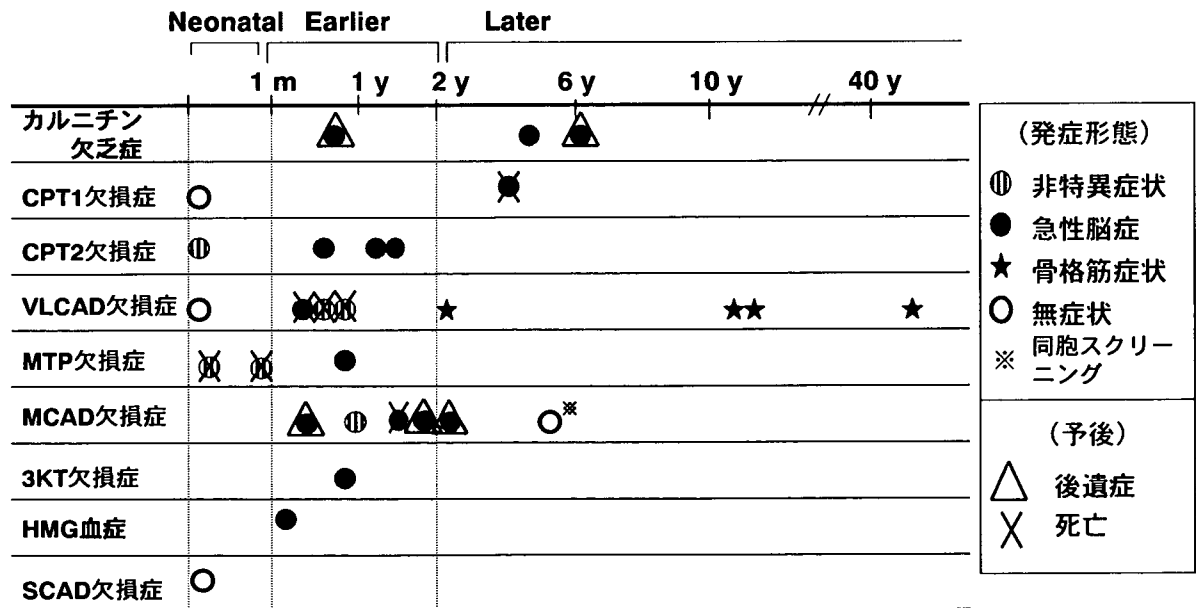


表1. 追跡調査票 (記入例)

新しい新生児スクリーニング(タンデムマス) 施設名(スクリーニング):

調査年

2005 年

で発見された患者調査<追跡>

発見年	a) 診断名 b) 番号(登録年) c) イニシャル(姓名)・性 d) 年齢(各年12月末時点) e) 診療機関(都道府県)	発育状況 (測定月) ※ 評価月はなるべく誕生日近く	発達状況 (測定月) ※ 評価月はなるべく誕生日近く	エピソード 異常所見 治療状況など
(例) 2003	a) βケトチオラーゼ欠損症 b) 2003-01 c) YS(女) d) 3y4m e) 松江赤十字病院 (島根)	(測定日: 8 月) ■正常範囲 □ 低身長 □ やせ □肥満 身長 92 cm 体重 14 kg	(測定日: 8 月) □正常範囲 ■軽度遅れ □重度遅れ □ その他の問題 <コメント> ・自閉傾向あり	□異常(なし・あり) <臨床所見・治療状況など> ・インフルエンザ脳症 ・自家中毒発作3回 ・生体肝移植(7月ころ) ・カルニチン投与
	a) b) c) d) e)	(測定日: 月) □正常範囲 □ 低身長 □ やせ □ 肥満 身長 cm 体重 kg	(測定日: 月) □正常範囲 □やや遅れ □重度遅れ □ その他の問題 <コメント>	□異常(なし・あり) □エピソード(なし・あり) <臨床所見・治療状況など>
	a) b) c) d) e)	(測定日: 月) □正常範囲 □ 低身長 □ やせ □ 肥満 身長 cm 体重 kg	(測定日: 月) □正常範囲 □やや遅れ □重度遅れ □ その他の問題 <コメント>	□異常(なし・あり) □エピソード(なし・あり) <特記すべき臨床所見>
	a) b) c) d) e)	(測定日: 月) □正常範囲 □ 低身長 □ やせ □ 肥満 身長 cm 体重 kg	(測定日: 月) □正常範囲 □やや遅れ □重度遅れ □ その他の問題 <コメント>	□異常(なし・あり) □エピソード(なし・あり) <特記すべき臨床所見>