

分担研究課題

新生児マススクリーニングの臨床的効果に関する研究

新しい新生児マススクリーニングで発見される疾患に関する 法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業での登録状況

分担研究者 加藤忠明（国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部長）

研究要旨

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」（以下、MS）対象 22 疾患のうち、法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業で対象となっている 19 疾患に関して、実態を把握しようとして試みた。全体的な概況の把握とともに、法制化後新たに対象となったり、細分化されて登録されている 8 疾患を主として解析した。診断に必要な精密検査は比較的多く実施されており、MS で発見された HMG 尿症、グルタル酸尿症 I 型、VLCAD 欠損症は、マススクリーニング以外で発見された患児に比べて、症状や合併症が少ない傾向が認められる等、MS が普及する前の患児がどのような経過であるか現状の一端を把握できた。

見出し語：新生児マススクリーニング、タンデム質量分析、先天性代謝異常、
小児慢性特定疾患治療研究事業、疾病登録

研究協力者

顧 艶紅 国立成育医療センター研究所
成育政策科学研究部流動研究
員
佐藤ゆき 同上
原田 正平 国立成育医療センター研究所
成育医療政策科学研究室長
重松 陽介 福井大学医学部看護学科教授
山口 清次 島根大学医学部小児科教授

小慢事業は 17 年度に法制化されて登録状況が改善された。そこで「タンデムマス導入にともなう新しいスクリーニング対象疾患の治療指針」²⁾に記載している 22 疾患の中で、法制化後の小慢事業で対象となっている 19 疾患に関して、全国的な登録状況を集計した。また、法制化後新たに対象となったり、細分化されて登録されている 8 疾患に関しては、診断確定状況とともに、患児の症状や生活状況を電子データからまとめた。

A. 研究目的

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（以下、MS）の有効性を検証するためには、全国的に導入する前に患児がどのような経過をとっていたかを明らかにしておく必要がある。そこで昨年度までの研究班では、MS によって発見される疾患の中で、小児慢性特定疾患治療研究事業（以下、小慢事業）の対象疾患に関して、主として 16 年度小慢事業までまとめてきた¹⁾。

B. 対象

10～18 年度小慢事業に関して、実施主体である都道府県・指定都市・中核市から厚生労働省に、19 年 12 月までに電子データにより、延べ 968,352 人分の事業報告があった³⁾。

10～15 年度は全ての実施主体からの報告であったが、16 年度は 95 か所中 90 か所から、17 年度は 98 か所中 89 か所から、18 年度は 99 か所中 66 か所からの報告であった。それらのうち先天性代謝異常児の延べ 53,259 人分を対

象とした。

C. 方法

国立成育医療センター研究所のサーバー内に蓄積されている小慢事業のデータベースを基に登録数、及びMSや精密検査の実施状況を集計解析した。

原則として、資料を研究に使用する同意を患児・家族から得ている小慢事業の登録患児のデータを解析した。ただし、17、18年度の非同意者のデータに関しては、疾患名とその人数のみ中央で集計した。なお、17、18年度の先天性代謝異常の非同意率は4.4%であった。

年度によって登録疾患名が異なる症例が同一症例かどうかは、受給者番号や性別、実施主体番号の他、保健所番号、満年齢、発症年月等を参照して判定した。

D. 結果

1. 小慢事業での登録数

「タンデムマス導入にともなう新しいスクリーニング対象疾患の治療指針」²⁾に載っている22疾患の中で、法制化後の小慢事業で対象となる19疾患に関して、その登録人数(10~18年度に一回以上登録された患児数)、及び、その登録延べ人数(10~18年度に登録された医療意見書の全数)を表1に示す。19疾患の合計登録人数は1,194人、延べ人数は3,987人であった。

すでに全国でスクリーニングが実施されているフェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症を除く16疾患の合計登録人数は555人、延べ人数は1,614人であった。

17年度以降の小慢事業では、βケトチオラーゼ欠損症(小慢事業によるICD10:E71.1K)、HMG尿症(E71.1J)、MCAD欠損症(E71.4A)、VLCAD欠損症(E71.4C)、TFP欠損症(E71.4D)、及びTRANS欠損症(E71.4E)の6疾患が新たに対象として追加された。また、10~16年度の対象疾患のうちグルタル酸尿症(E72.3A)は、I型(E72.3A)とII型(E72.3F)に、高チロジン血症(E70.2B)は、I型(E70.2E)とII型(E70.2C)とIII型(E70.2D)に区別して登録されている。なお高チロジン血症II型は2人が登録され、III型の登録者はいなかった。な

表1 新しい新生児マススクリーニング対象疾患に関する小慢事業での登録人数

疾患名 (小慢事業によるICD10) :	登録人数 延べ人数
有機酸代謝異常症	
1) MMA尿症(E71.1H) :	134人 472人
2) プロピオン酸血症(E71.1F) :	58 207
3) βケトチオラーゼ欠損症(E71.1K*) :	0
4) イソ吉草酸血症(E71.1A) :	11 49
5) HMG尿症(E71.1J*) :	11 14
6) MCD(E88.8P) :	28 64
7) グルタル酸尿症I型(E72.3A**) :	12 14
小計	254人 820人
脂肪酸代謝異常症	
8) MCAD欠損症(E71.4A*) :	5人 9人
9) VLCAD欠損症(E71.4C*) :	8 11
10) TFP欠損症(E71.4D*) :	1 2
11) CPT欠損症(E71.3C***) :	29 84
12) TRANS欠損症(E71.4E*) :	1 1
13) グルタル酸尿症II型(E72.3F**) :	12 18
小計	56人 125人
アミノ酸代謝異常症	
14) 高チロジン血症I型(E70.2E**) :	9人 13人
15) シトルリン血症(E72.2D****) :	121 318
16) ASA尿症(E72.2B) :	24 78
小計	15人 409人
17) フェニルケトン尿症(E70.0) :	487人 1889人
18) メープルシロップ尿症(E71.0) :	66 215
19) ホモシスチン尿症(E72.1C) :	86 269
10~16年度の登録疾患名	
グルタル酸尿症(E72.3A) :	40人 113人
高チロジン血症(E70.2B) :	51 147
小計	91人 260人
合計 :	登録人数 1194人、延べ人数 3987人

略字：MMA=メチルマロン酸、HMG=3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸、MCD=複合カルボキシル欠損症、MCAD=中鎖アシルCoA脱水素酵素、VLCAD=極長鎖アシルCoA脱水素酵素、TFP=三頭酵素、CPT=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ、TRANS=カルニチンアシルカルニチン転移素酵素、ASA=アルギニンコハク酸

* : 17年度に新たに対象となった6疾患

** : 17年度以降細分化されて登録されている3疾患

*** : CPT1欠損症、及びCPT2欠損症を含む。

**** : シトルリン血症2型(シトルリン欠損症)を含む。

お登録人数に関して、昨年度の研究報告書では、登録保健所名が変更された症例を別症例と数えたが、保健所の統廃合があった場合、同一人でも登録保健所名が変更されることがある。そこで今回は、受給者番号が同一であれば同一人と判定したため、一部の疾患では登録人数が若干減った。

2. 法制化後新たに対象となったり、細分化されて登録されている8疾患の現状

法制化後、 β ケトチオラーゼ欠損症が新たに対象となったが、小慢事業での登録症例はなかった。そこで、法制化後新たに対象となったり、細分化されて登録されている以下の8疾患に関してまとめた。

1) 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸 (HMG) 尿症 (小慢事業による ICD10 : E71.1J、以下同様)

小慢事業に登録された11人中、1人は資料を研究に使用する同意を得られず、また、他の1人も登録されたこと以外の情報を電子データから得られなかった。

上記を除く9人中、2人が新生児期にマススクリーニングで発見されたとの記載があり、2人とも特に症状や合併症の記載は見られなかった。そのうち1人は、生後8か月男児で尿中有機酸分析等が行われていた。しかし他の1人は、以前はガラクトース血症として登録されていた12歳男児であり、17年度にHMG尿症と診断名が変更されていた。

マススクリーニングで発見されたと記載のなかった7人中、特に症状や合併症の記載が見られなかったのは、14歳女児と16歳女児の2人であった。2人とも発症は生後0か月であり、尿の有機酸分析で診断されていた。16年度以前、前者はヒドロキシキヌレニン尿症、3-メチルグルタコン酸尿症、または家族性高コレステロール血症、後者は選択的ビタミンB12吸収不全症、または高フェニルアラニン血症として登録されていた。

マススクリーニングで発見されたと記載のなかった7人中、5人に何らかの症状が見られ、痙攣が3人、運動障害と嘔吐/下痢が各々2人、また、知的障害、成長障害、骨変形、尿路結石が各々1人であった。発症年月齢は、生後0

か月が2人、生後7か月、10か月、1歳4か月が各々1人であり、登録時の年齢は2~18歳であった。尿の有機酸分析は2人のみに行われていた。17年度新規登録例を除く4人は、16年度以前、3-メチルグルタコン酸尿症、グルタル酸尿症、 β -ヒドロキシイソ吉草酸尿症、腎尿細管性アシドーシス、または総胆管拡張症として登録されていた。

2) グルタル酸尿症 I 型 (E72.3A)

小慢事業に登録された12人中、3人(2歳女児2人、1歳女児1人)が新生児期にマススクリーニングで発見されたとの記載があった。3人とも尿の有機酸分析、及び酵素活性測定により診断されていた。痙攣有り、または合併症有りとの記載は見られたが、他の症状有りとの記載は見られなかった。

マススクリーニングで発見されたと記載のなかった9人中8人は、尿の有機酸分析、また一部は酵素活性測定や遺伝子解析により診断されていた。発症年月齢は生後0~15か月、登録時の年齢は1~17歳であった。9人全員に何らかの症状が見られ、運動障害が6人、知的障害が4人、成長障害が3人、痙攣が1人、その他5人、合併症ありが5人であった。

上記12人中9人は、16年度以前も登録され、全員がグルタル酸尿症とされていた。

3) 中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症 (E71.4A)

小慢事業に登録された5人全員、マススクリーニングで発見されたとの記載はなかった。そのうち4人は、尿の有機酸分析、また一部は遺伝子解析により診断されていた。発症年月齢は、3人が生後0か月、2人が1歳であった。5人全員に何らかの症状が見られ、痙攣が4人、嘔吐/下痢が3人、その他2人、合併症ありが2人であった。

5人全員、16年度以前の登録はなかった。

4) 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症 (E71.4C)

小慢事業に登録された8人中、2人(2歳男児と4か月女児)が新生児期にマススクリーニングで発見されたとの記載があった。2人とも酵素活性測定により診断され、特に症状や合併症の記載は見られなかった。2歳児は、16年度以前、6-ホスホグルコン酸脱水素酵素欠乏

症として登録されていた。

マススクリーニングで発見されたと記載のなかった6人中5人は酵素活性測定、4人は遺伝子解析を実施していた。発症時の年月齢は、生後3か月が1人、1歳が2人、2歳と9歳が各々1人、無記入が1人であった。登録時の年月齢は、生後3か月～14歳であった。6人中3人に何らかの症状が見られ、肝腫、知的障害、痙攣、運動障害、嘔吐／下痢、その他が各々1人であった。16年度以前に登録されていた4人は、高チロジン血症、家族性低 β -リポ蛋白血症、グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素欠乏症、Alexander病、またはcystic fibrosisとして登録されていた。

5) 三頭酵素 (TFP) 欠損症 (E71.4D)

小慢事業での登録は1人のみであり、発症は生後11か月、マススクリーニング以外で発見され、遺伝子解析により診断された1歳男児であった。肝腫、痙攣、嘔吐／下痢ありとの記載が見られた。

6) カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ (TRANS) 欠損症 (E71.4E)

小慢事業での登録は1人のみであり、発症は生後0か月、マススクリーニング以外で発見され、診断根拠の記載のない16歳男児であった。痙攣、運動障害、合併症ありと記載されていたが、知能指数90で通常学級に通っていた。

16年度以前の登録状況は不明であった。

7) グルタル酸尿症II型 (E72.3F)

小慢事業に登録された12人中、資料を研究に使用する同意を得られたのは10人であった。全員マススクリーニングで発見されたとの記載はなく、10人中9人は尿の有機酸分析、または酵素活性測定、または遺伝子解析により診断されていた。

10人中、特に症状や合併症の記載が見られなかったのは、発症が生後12か月、登録時年齢16歳の男児1人のみであった。

10人中、9人に何らかの症状が見られ、成長障害6人、運動障害5人、肝腫と嘔吐／下痢が各々3人、骨変形と知的障害と痙攣と特異顔貌が各々2人、尿路結石と眼科的異常が各々1人、その他1人、合併症あり5人であった。発症年月齢は生後0か月が5人、2～5か月が

2人、1歳と2歳が各々1人、登録時の年齢は0～18歳であった。

上記10人中6人は、16年度以前も登録され、全員がグルタル酸尿症とされていた。

8) 高チロジン血症I型 (E70.2E)

小慢事業に登録された9人全員が、血中・尿中アミノ酸分析、または酵素活性測定、または遺伝子解析により診断されていた。そのうち12歳男児1人のみがマススクリーニングで発見されたと記載され、成長障害と肝腫があり、通常学級に通っていた。

マススクリーニングで発見されたと記載のなかった8人の発症時の年月齢は、生後0か月が4人、また1か月、3か月、6か月、3歳が各々1人、登録時の年齢は1～16歳であった。8人中7人に何らかの症状が見られ、成長障害、肝腫、運動障害、嘔吐／下痢が各々2人、骨変形、知的障害、特異顔貌が各々1人、合併症ありが2人であった。知的障害がなく、学齢期に達した5人の患児は全員、通常学級に通っていた。

上記9人中7人は、16年度以前も登録され、全員が高チロジン血症とされていた。

E. 考察

今後、MSが全国的に普及した場合にその有効性を検証するため、普及前の患児がどのような状況か、17年度に法制化後の小慢事業の登録内容をまとめた。法制化に伴い、先天性代謝異常の医療意見書は、マススクリーニングの有無を明記させ、また患児の生年月日や受診医療機関名を厚生労働省に報告する仕様になっている。したがって、16年度までまとめた昨年度までの研究¹⁾に比べて正確な解析が可能であった。

現行マススクリーニング対象疾患を除くMS対象疾患の小慢事業での登録延べ人数は1,614であり、昨年度の報告数1,360人に比べて増加した¹⁾。その中で、17年度以降に追加された脂肪酸 β 酸化異常症等、表1中に「*」または「**」を付した疾患を主として解析した。これらをもつ登録患児の多くは、血中・尿中アミノ酸・有機酸分析、酵素活性測定、または遺伝子解析により診断され、診断に必要な精密検査を実施されていたので、MSが普及する

前の患児がどのような経過であるのか現状の一端を把握できたと考えられる。

HMG 尿症の 1 人、グルタル酸尿症 I 型の 3 人、及び VLCAD 欠損症の 2 人の 0~2 歳児は MS で発見され、尿中有機酸分析または酵素活性測定により診断、登録されていた。これらの患児は、マススクリーニングで発見との記載のなかった患児に比べて、症状や合併症が少ない傾向が認められた。MS の有効性の一端を示していると考えられる。

17 年度に新規対象疾患となった HMG 尿症と VLCAD 欠損症の一部の患児では、16 年度以前、その当時対象疾患とされていた別の疾患名で登録されていた。受け持ち患児を小慢事業の対象にして医療費助成を受けさせたいという主治医の願いと共に、16 年度以前の小慢事業の限界を示すものである。

しかし小慢事業は、比較的重症な各種の先天性代謝異常症に関して全国的な登録を毎年実施しており、その電子データは比較的容易に解析可能である。今後も小慢事業を継続して症例数を増やし、また、必要な場合は質問紙調査を行うことにより、より正確な実態が把握されるので、新技術による新生児マススクリーニングの有用性を判定するのに役立つと考えられる。

F. 結論

1) MS で発見された HMG 尿症の 1 人、グルタル酸尿症 I 型の 3 人、及び VLCAD 欠損症の 2 人の 0~2 歳児は、マススクリーニング以外で発見された患児に比べて、症状や合併症が少ない傾向が認められた。

2) 今後も小慢事業を継続することにより、新技術による新生児マススクリーニングの有用性を判定するのに役立つと考えられる。

資料

1) 加藤忠明、顧艶紅、原田正平他：新しい新生児マススクリーニングで発見される疾

患に関する小児慢性特定疾患治療研究事業での登録状況。平成 18 年度厚生労働科学研究「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」報告書：24~27、2007

2) 特殊ミルク共同安全開発委員会編集：「タンデムマス導入にともなう新しいスクリーニング対象疾患の治療指針」。特殊ミルク情報第 42 号別冊：1~40、2007

3) 加藤忠明、柳澤正義、別所文雄他：平成 17、18 年度小児慢性特定疾患治療研究事業の全国登録状況。平成 19 年度厚生労働科学研究「法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究」報告書、印刷中、2008

G. 研究発表

1. 論文発表

加藤忠明、原田正平、掛江直子、顧艶紅、佐藤ゆき：小児慢性特定疾患治療研究事業（先天性代謝異常、及び神経・筋疾患）における非継続症例の経過に関する実態調査。小児科臨床。印刷中。

2. 学会発表

顧艶紅、加藤忠明、原田正平、重松陽介、山口清次：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」対象疾患の小児慢性特定疾患治療研究事業における登録状況及び予後に関する二次調査。第 49 回日本先天代謝異常学会、山形、11 月 15-16 日、2007。

Ⅱ. 分担研究報告書

6. 新生児聴覚スクリーニングに関する研究

分担研究者 三科 潤（東京女子医科大学母子総合医療センター准教授）

分担研究課題
新生児聴覚スクリーニングに関する研究

本邦における新生児聴覚スクリーニングの普及度に関する検討

分担研究者 三科 潤（東京女子医科大学母子総合医療センター 准教授）

研究要旨

本邦における新生児聴覚スクリーニングの普及度を調査する目的で、全都道府県における分娩取扱機関のうち、883 機関を対象にスクリーニング実施に関する調査を行った。また、新生児聴覚スクリーニング実施により難聴児の早期発見・早期支援が可能になったので、早期療育機関における新生児聴覚スクリーニングによる発見例の調査により、間接的にではあるが、スクリーニングの普及度を検討した。本邦の主な早期療育機関である難聴幼児通園施設（23 機関）および聾学校幼稚部（97 校）の調査の結果、平成 18 年に指導を行った 0 歳児は 517 名で、この内スクリーニングで発見された児は 62%（323 名）であった。また、スクリーニングにより発見された児の補聴器装用開始時期は平均 5.3 か月であり、スクリーニングなし例の 13～36 か月に比して著明に早期であった。

研究協力者

高田 哲 神戸大学保健学科 教授
福島邦博 岡山大学耳鼻咽喉科 講師
御牧信義 倉敷成人病センター 小児科部長
木島照夫 都立大塚ろう学校 教諭
菅原仙子 都立大塚ろう学校 教諭
南村洋子 都立大塚ろう学校 非常勤講師

娩機関を対象に新生児聴覚スクリーニング実施に関する調査を行った。

一方、早期療育機関における在籍児のうち、新生児聴覚スクリーニングにより発見された児の割合によっても、間接的にスクリーニングの普及度が推定できる。

A. 目的

本邦に於いては、新生児聴覚スクリーニングの実施は産科医療機関の裁量に任されており、そのデータ収集のシステムはない。このため、スクリーニングの普及度は公的機関では把握されておらず、普及度を把握するためには全産科医療機関を対象に調査を実施する必要がある。平成 18 年 1 月に実施された日本産婦人科医会の定点調査では分娩取扱機関の約 60%において新生児聴覚スクリーニングが行われていた。今回の調査では、定点機関に、総合周産期母子医療センター、および地域周産期母子医療センターを加えた 883 分

B. 方法

分娩取扱機関として、総合周産期母子医療センター58 施設、地域周産期母子医療センター210 施設、日本産婦人科医会定点調査機関である、公立病院 152 施設、私立病院 159 施設、診療所 294 施設の計 883 施設を対象に、郵送法にて新生児聴覚スクリーニング実施に関する調査を行った。調査項目は、新生児聴覚スクリーニング実施の有無、スクリーニングの方法、検査担当者、出生児中のスクリーニング受検児の割合、要再検例の紹介先、地域における乳児の難聴の診断・療育システム等である。

早期療育機関調査としては、本邦の主たる難聴

児療育機関である、難聴幼児通園施設 25 施設、聾学校幼稚部 97 校を調査対象とし、郵送法にて調査を行った。調査項目は、療育の対象児の定員および現員、現在指導中の難聴児の年齢別例数、このうちの新生児聴覚スクリーニングで発見された児数、スクリーニング例中の重度難聴例数、スクリーニング有無別来所月齢、スクリーニング有無別補聴器装用開始月齢、年齢別重複障害児数、年齢別人工内耳手術者数、指導法について、地域での新生児聴覚スクリーニングの問題点、地域でのスクリーニングと当該機関との関連、等である。

C. 結果

分娩取扱機関調査は集計中である。

早期療育機関調査の結果は、難聴幼児通園施設 25 施設中 23 施設(96%)、聾学校幼稚部 99 校中 97 校(97%)の回答を得た。

1) 難聴幼児通園施設は 23 施設中 20 施設、87%でスクリーニング例療育の経験があった。聾学校幼稚部では 97 校中 82 校、85%でスクリーニング例教育の経験があった。

2) 平成 18 年度の難聴幼児通園施設および聾学校幼稚部における乳幼児指導数

難聴幼児通園施設の療育数（外来指導を含む）は、0 歳児 124 名、1 歳児 177 名、2 歳児 164 名、3 歳児 127 名、4 歳児 147 名、5 歳児 114 名の計 853 名であり、このうち新生児聴覚スクリーニングにより発見された児は、0 歳児 78 名(63%)、1 歳児 94 名(53%)、2 歳児 65 名(40%)、3 歳児 41 名(32%)、4 歳児 26 名(18%)、5 歳児 16 名(14%)の計 853 名(38%)であった。

聾学校の指導数は 0 歳児 393 名、1 歳児 450 名、2 歳児 569 名、3 歳児 618 名、4 歳児 619 名、5 歳児 561 名の計 3,210 名であり、このうち新生児聴覚スクリーニングによる児は 0 歳児 245 名(62%)、1 歳児 191 名(43%)、2 歳児 170 名(30%)、3 歳児 146 名(24%)、4 歳児 74 名(12%)、5 歳児 55 名(10%)の計 881 名(27%)であった。

両機関で療育するゼロ歳児 517 名の 62% (323

名)がスクリーニングにより発見された児であった。

3) 重度難聴児への補聴器装用開始時期

聴覚スクリーニングにより発見された重度難聴児への補聴器装用開始時期は平均 5.3 か月であり、スクリーニングなしの場合は 13~36 か月、平均 25.5 か月であった。

4) 地域におけるスクリーニング・診断・療育機関の連携体制

難聴児早期発見のための、各機関の連携体制に関しては、地域差が認められた。

D. 考察

新生児聴覚スクリーニングにより発見された児の指導数は平成 14 年、16 年の調査時に比して、著明に増加しており、特に 0 歳は 517 名中の 62% (323 名) に達していた。

早期療育の一つのメルクマールとされる補聴器装用開始月齢は、スクリーニング例では平均 5.3 か月で、スクリーニングを受けなかった児の平均 25.5 か月に比して著明に早期であり、スクリーニングの効果が示された。

早期発見例の受け入れ態勢に関する調査結果では、現体制で担当地域内の指導児数増加のため人員不足、或いは余裕はないが、他に受け入れ先がないため、受けざるを得ないとする施設が増加しており、スクリーニングによる指導児数増加のため指導者不足の施設が前回調査時より増加していた。

早期の指導児数が増加しているにもかかわらず、指導機関側の整備は不十分である。早期指導体制の充実が早急に必要である。

スクリーニングで発見された乳児への早期の指導は、母子・父子関係の確立支援が中心になるが、その実施には聴覚障害全般への知識・理解が不可欠であり、療育・教育の専門家を中心に、医療・福祉・教育が一体となって家族支援を行える体制づくりが必要である。また、従来 of 支援の携帯に加え、家庭訪問支援は非常に効果的で、家族

からも好評であり、今後拡充の必要がある。

E. 結論

全都道府県における分娩取扱機関のうち、883機関を対象に新生児聴覚スクリーニング実施に関する調査を行った。

また、難聴児の主な早期支援機関である、難聴幼児通園施設及び聾学校幼稚部を対象に、療育児数、早期療育等に関する調査を行った。この結果、平成18年に両機関で療育を行ったゼロ歳児517名の62%はスクリーニングにより発見された児であった。スクリーニングにより発見された児の補聴器装用開始時期は平均5.3か月であり、スクリーニングなし例の25.5か月に比して著明に早期であった。

難聴児早期発見のための、各機関の連携体制に関しては、地域差が認められた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 三科潤：新生児聴覚スクリーニングの現状と今後の課題 小児保健研究 66(1):3-9,2007
- 2) 三科潤：新生児聴覚スクリーニング -現状と今後の課題- 小児科診療 70(4): 687-691, 2007

2. 学会発表

- 1) 三科潤：新生児聴覚スクリーニングの聴覚障害児早期支援主要機関への影響. 第52回日本未熟児新生児学会. 2007.11.26. 高松
- 2) 三科潤：新生児聴覚スクリーニングの効率的実施および早期支援とその評価に関する研究. 子ども家庭総合研究事業公開シンポジウム. 2007.3.9. 東京

H. 知的財産権の出願・登録

なし

分担研究課題：新生児聴覚スクリーニングに関する研究

岡山県新生児聴覚検査事業の現状と今後の課題

研究要旨

平成 13 年 7 月～平成 19 年 12 月までの 6 年 6 ヶ月間に岡山県新生児聴覚検査事業（以下、本事業）として対象新生児 84,205 人のうち、保護者から同意の得られた 83,091 人(98.7%)に対し、自動聴性脳幹反応（以下、自動 ABR）による聴覚スクリーニングを行った。スクリーニング初回検査で、1,796 人（2.16%）が、確認検査では 431 人（0.52%）が要再検と判定された。精密検査で聴覚障害と診断されたのは 83,091 人中 112 人（0.11%）であり、そのうち両側性聴覚障害 50 人（0.06%）に対し、早期療育が開始された。

平成 20 年 4 月、本事業の実施主体が県から市町村に移行するが、市町村の判断による事業廃止、スクリーニングカバー率低下が懸念される。また各市町村データの収集・管理・分析の統一の実施の仕組みを新設する必要があると考えられた。

研究協力者

御牧信義（倉敷成人病センター）

A. 研究目的

本研究は平成 13 年 7 月から平成 19 年 12 月までの 6 年 6 ヶ月間に行った岡山県新生児聴覚検査事業の成績と課題を示し、平成 20 年 4 月に行われる県から市町村への実施主体移行の影響を推定することを目的とする。

B. 研究方法

本事業を円滑に実施する事を目的とした岡山県新生児聴覚検査事業推進協議会で策定した実施指針および手引きに基づき、新生児聴覚検査事業を行った。具体的な方法は以下の通りである。

1. スクリーニング機器は自動 ABR を使用する。
2. スクリーニングは分娩入院中の新生児を対象とし、概ね生後 1 週間以内に行われる入院スクリーニングと助産所、本事業非参加の産科医療機関、および県外での里帰り出産の県内在住新生児を対象にし、概ね生後 1 ヶ月以内に指定医療機関への外来通院により実施される外来スクリーニングで構成する。
3. スクリーニングは 44 産科医療機関に委託し実施する。

4. 本研究の対象は、44 スクリーニング機関で出生した全新生児であり、その全員の保護者に対し、本事業研究への同意を紙面で求めた。
5. スクリーニングは初回検査と確認検査とし、初回検査で両耳とも Pass の場合、パスと判定しスクリーニングを終了する。それ以外の場合、確認検査を行い、両耳とも Pass の場合は最終的にパスと判定し、そうでない場合は要再検と判定し、精密検査対象例とする。
6. 里帰り出産時などを対象とした外来スクリーニングは 3 小児科医療機関で実施する。
7. 精密検査を円滑に実施するため、県内の地理的条件等を加味した岡山県独自の基準で選定した 14 耳鼻咽喉科医療機関で精密検査を行う。
8. 療育機関は難聴乳幼児通園施設 岡山かなりや学園を指定する。
9. 本事業研究に対する保護者の同意を書面で求める。
10. スクリーニング費用のうち半額は公費補助とし、もう半額は受益者負担とする。
11. 精密検査対象例に対し保健師による個別訪問を実施する。

C. 研究結果

スクリーニング実施数：

平成13年7月～平成19年12月の6年6ヶ月間に、スクリーニング機関で出生したスクリーニング対象新生児84,205人のうち保護者から紙面による本事業への検査同意の得られた83,091人(98.7%)に対し、分娩入院中に自動ABRによる聴覚スクリーニングを行った。スクリーニングを希望しないのは1,035人(1.25%)、スクリーニングは希望するが岡山県が指定した事項に同意しないのは79人(0.10%)であった。実スクリーニング数を人口動態統計に基づく出生数で除したスクリーニングカバー率(%)は平成14、15、16、17、18年度はそれぞれ68.4%、74.4%、74.1%、77.4%、78.7%であった。

スクリーニング成績：

83,091人に対する初回検査で1,796人(2.16%)が要再検と判定された。確認検査では、431人(0.52%)が再び要再検と判定され、精密検査を受けた。

精密検査成績：

精密検査受検例431人中88人(24.4%)は聴覚正常と判定された。聴覚障害は431人中112人(20.4%、両側50人、片側62人)であった。聴覚障害出現率はスクリーニング総数83,091人中112人(0.11%)で、両側50人(0.06%)、片側62人(0.07%)であった。聴覚閾値の境界例など精密検査後の経過観察例は102人、未受診は82人、死亡4人であった。

スクリーニング偽陰性例と進行性・遅発性難聴例：

岡山かなりや学園の検討では県内の難聴児が概ね把握可能であるが、聴覚スクリーニングの偽陰性例はないと推定された。スクリーニングパス後に発見された進行性難聴あるいは遅発性難聴は数例あり、現在も経過観察中である。

療育状況(平成17年7月時点)：

最新の療育状況集計である平成17年7月時点の難聴児は91人であった。このうち両側性聴覚障害が確定した38人のうち、軽度聴覚障害4人、難聴以外の重複障害1人、県外移住1人の計6人を除く32人は生後3～11ヶ月(平均生後4.8ヶ月)に補聴器装用を開始し療育を開始した。32人のうち人工内耳手術の実施および予定例は2人であり、7人が人工内耳手術を希望していた。療育を行わなかった両側性聴覚障害5人中4人は経過中に聴覚閾値が低下し補聴器装用がなくなった例

で、残りの1人は高度難聴の他、神経系奇形を合併しており、補聴器を装用せず経過観察中である。なお片側難聴の53人は全員、補聴器を装用せずに経過観察中である。

D. 考察

実スクリーニング数を人口動態統計に基づく出生数で除したスクリーニングカバー率は平成14、15、16、17、18年度はそれぞれ68.4%、74.4%、74.1%、77.4%、78.7%とほぼ頭打ち状態であった。つまり残りの1/4弱の新生児は本事業での聴覚スクリーニングを受けていない。その理由で最も多いのは県外への里帰り分娩と考えられた。新生児聴覚スクリーニングの全国的な実施状況についての732の日本産婦人科医学会定点医療機関、226の病院、130の大学病院対象としたアンケート調査で分娩取扱機関の68%が聴覚スクリーニングを実施していたと報告されており、岡山県外への里帰り出産児も出生した地域で新生児聴覚スクリーニングを受けている可能性はあるが、この点の確認は今後の課題である。

以上、先天難聴の早期発見と早期療育が示されたが、本研究のデータは6年6ヶ月間と全国で最も長期間の、かつ全県体制での新生児聴覚スクリーニング事業成績であり、全国における今後の本事業の拡大に資するものと考えられる。

平成20年4月、実施主体が県から市町村に移行する。本事業のうち精密検査および療育体制には今回の移行による変更点はない。これに対しスクリーニングおよび保健師活動は影響を受けることが懸念される。

移行によるメリットは、移行前は県がスクリーニング結果の報告を受けた後、県から市町村の地域保健所に連絡されることで初めて始動していた精密検査対象児への保健師訪問が、移行後は直接、市町村がデータを把握可能となるため、訪問開始がよりスピードアップすると考えられる。

今後、懸念される点は、1)各市町村が本事業を今後も存続するか、2)スクリーニングカバー率低下を如何に防ぐか、3)各市町村のスクリーニングデータを県がどのように収集し、分析・管理するか、4)県での分析結果を遅滞なく各市町村にフィードバックし得るかどうか等であり、移行後も綿密なフォローアップが必要である。

E. 結論

以上、本事業により、県内での先天難聴の早期発見とその後の早期療育が実施可能であることが示された。この成績は各地域での新生児聴覚スクリーニングシステム構築に示唆を与えるものである。実施主体の市町村への移行が本事業に与える影響を今後も調査することが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

御牧信義. 岡山県における新生児聴覚スクリーニング事業の現況と問題点. 日本マススクリーニング学会誌 17:29-35;2007

御牧信義、天野るみ、福留富美子、宮地なぎさ. 自動聴性脳幹反応による新生児聴覚スクリーニング機器の比較 -- ALGO と MB11 with BERaPhone ---. 臨床脳波 49:695-700; 2007.

2. 学会発表

第43回日本新生児周産期医学会総会
演題名：「周波数帯域別聴力検査装置CochleaScanによる新生児聴力精密検査の検討」
倉敷成人病センター小児科 御牧 信義、天野るみ

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究課題：新生児聴覚スクリーニングに関する研究

早期発見後の聴覚障害幼児に対する介入方法とその成果

研究要旨

新生児聴覚スクリーニングを受けて、早期介入が可能となったグループではどのような言語発達になっているのかを確認する目的で、小学校就学直前での語彙数を検討したところ、早期介入が可能であった聴覚障害児は、小学校入学時点の語彙数で、それ以外の児と比較してより多くの語彙を習得していた。

研究協力者

福島邦博（岡山大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科）

どであった。それぞれの語彙カウント数を元に student t 検定を用いて、平均値の検定を行った。

A. 研究目的

新生児聴覚スクリーニングを受けて、早期介入が可能となったグループではどのような言語発達になっているのかを確認する目的で、小学校就学直前での語彙数を確認した。

C. 研究結果

結果を図に示す（図 1）E 群でカウントされた語彙数は、平均 2119.9 ± 726 語であり、L 群でカウントされた語彙数は、平均 1322.5 ± 713 語であった。2 群間には統計学的に有意な差が認められた。

B. 研究方法

平成 14 年度から 17 年度までの 4 年間にかなりや学園を卒園した児童 26 人のうち発達障害のために検査施行不可能であった 2 例、知能検査を拒否した 1 例と、難聴の原因が伝音難聴であった 1 例の計 4 例を除いた 22 例を対象にした。このうち、1 歳までの早期介入例は 9 例（E グループ）あり、それ以後に介入が始まった。後期介入例（L グループ）は 13 例であった。ちなみに、除外 4 例はすべて後期介入例であった。こうした児で、表出された言葉を療育者が実際にノートに記録し、その数をカウントすることによって、卒園直前の時点までで調査した。E グループの定義は、スクリーニングでの検出例ないし 0 歳代での療育開始例とし、その内訳は、高度難聴 8 例、中等度難聴 1 例であった。補聴方法別では、補聴器使用例 2 例、人工内耳使用例 7 例であった。一方、L グループの定義は、E 以外の児で、その中には高度・重度難聴 8 例、軽・中等度難聴 5 例であった。軽度難聴児が含まれるので補聴器装用例が多く、8 例に対して、人工内耳装用例 5 例であった。E グループは、過去 2 年以内のケースがほとんど

D. 考察

今回の検討では、難聴の早期発見と、その後引き続き早期介入を行うことによって、難聴児が小学校への就学時点で、より多くの語彙を獲得できる可能性を示唆している。より多くの語彙は、その後の学校生活をより有益に過ごすことの基盤と成りうる。小学校入学時点では、約 2000 語程度の語彙が必要であるとも言われており、早期介入群では、平均的にこれをクリアできる可能性がある。しかし、その一方で、この研究には多くの限界が伴っている。母親が語の総数をカウントするという方法自体は、この年齢までになると多くの労力を伴い、また不正確である。さらに、こうして確認された表出語彙が良好であるからといって、必ずしも言語のその他の側面、すなわち統語や、語用の発達がどのような状況にあるのかということは確認できない。従って、こうした評価を可能とする、様々な側面を多様に評価できる標準的な検査法の確立が望ましく、特に就学前後の言語力を正しく評価できる手法の確立が臨床的な目的からも望ましい。また、今

回の検討では、補聴器や人工内耳など、補聴方法ごとには特に調整を行わなかった。より高度な難聴児では人工内耳の使用によってより速やかな言語発達が見られることがあり、E群では人工内耳の使用者の比率が高かったため、その影響を受けていた可能性がある。しかし、新生児スクリーニングで発見された児の場合ほど、補聴効果の限界が早期から認められ、その後に人工内耳を希望する頻度が比較的高い印象がある。手術の可否を無作為に割り付けるわけには行かないので、こうした補聴方法の影響を排除するためには、やはりより大きな集団を対象とした疫学的研究が必須であるものとする。

E. 結論

早期介入が可能であった聴覚障害児は、小学校入学時点の語彙数で、それ以外の児と比較してより多くの語彙を習得していた。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. Kunisue K, Fukushima K, Kawasaki A, Maeda Y,

Nagayasu R, Kataoka Y, Kariya S, Fukutomi Y, Takami H, Nishizaki K. Comprehension of abstract words among hearing impaired children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007 71(11):1671-1679.

2. Fukushima K et al. Pilot study of Universal Newborn Hearing Screening in Japan: District based screening program in Okayama *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007 in printing

3. Fukushima K et al Developmental dysgraphia with profound hearing impairment: Intervention by auditory methods enabled by cochlear implant *Auris Nasus Larynx* 2007 in printing

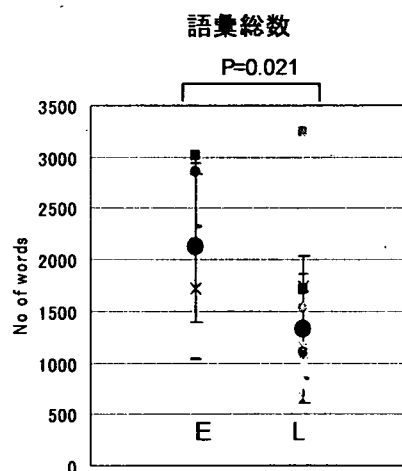
2) 学会発表

平成19年度

第107回 日本耳鼻咽喉科学会総会教育セミナー「言語発達遅滞とその療育」

平成19年度

聴覚医学会講習会「新生児聴覚スクリーニング後の精密聴力検査」



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
重松陽介	タンデム質量分析計を用いた新生児代謝異常症マススクリーニング	丹羽利充	最新プロテオミクス・メタボロミクス(細胞工学別冊)	秀潤社	東京	2007	166-172

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
Kobayashi H, Hasegawa Y, Endo M, Purevusuren J, Yamaguchi S	ESI-MS/MS study of acylcarnitine profiles in urine from patients with organic acidemias and fatty acid oxidation disorders.	J Chromatogr B	855	80-87	2007
Kobayashi H, Hasegawa Y, Endo M, Purevusuren 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 either in infancy or in childhood	J Inheret Metab Dis	30	online	2007
小林弘典、遠藤充、長谷川有紀、山口清次	先天代謝異常症13例における新生児期ろ紙血を用いたタンデムマス分析による後方視的検討	日本小児科学会雑誌	111(9)	1155-1159	2007
Yamada K, Fukao T, Zhang G, Sakurai S, Ruitter JPN, Wanders RJA, Kondo N	Single-base substitution at the last nucleotide of exon 6 (c.671G>A), resulting in the skipping of exon 6, and exons 6 and 7 in human Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) gene	Mol Genet Metab.	90	291-297	2007
Sakurai S, Fukao T, Haapalainen AM, Zhang G, Yamada S, Lilliu F, Yano S, Robinson P, Gibson MK, et al.	Kinetic and expression analyses of seven novel mutations in mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2): Identification of a K_m mutant and an analysis of the mutational sites in the structure.	Mol Genet Metab.	90	370-378	2007
Fukao T, Zhang G, Aoki Y, Arai T, Teramoto T, Kaneko H, Sugie H, Kondo N.	Identification of Alu-mediated, large deletion-spanning introns 19-26 in PHKA2 in a patient with X-linked liver glycogenosis (hepatic phosphorylase kinase deficiency).	Mol Genet Metab.	92	179-182	2007

Fukao T, Kursula P, Owen EP, Kondo N.	Identification and characterization of a temperature-sensitive R268H mutation in the human succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) gene.	Mol Genet Metab	92	216-221	2007
Fukao T, Zhang G, Rolland M-O, Zobot M-T, Guffon N, Aoki Y, Kondo N.	Identification of an Alu-mediated tandem duplication of exons 8 and 9 in a patient with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency.	Mol Genet Metab	92	375-378	2007
Uematsu M, Sakamoto O, Sugawara N, et al.	Novel mutations in five Japanese patients with 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency.	J Hum Genet	52	1040-1043	2007
Aoki J, Yasuno T, Sugie H, Kido H, Nishino I, Shigematsu Y, Kanazawa M, Takayanagi M, Kumami M, Endo K, Kaneoka H, Yamaguchi M, Fukuda T, Yamamoto T	A Japanese adult form of CPT II deficiency associated with a homozygous F383Y mutation.	Neurology.	69	804-806	2007
Sakamoto O, Ohura T, Takayanagi M, et.al.	Mutation and haplotype analyses of the MUT gene in Japanese patients with methylmalonic acidemia	J Hum Genet	52(1)	48-55	2007
藤浪綾子, 高柳正樹, 山本重則, 小川恵美, 小川真司, 金澤正樹, 阿部博紀, 大竹明	本邦における Carnitine palmitoyltransferase I(CPT I) 欠損症の臨床像について	小児科臨床	60	2115-2120	2007
高柳正樹, 長坂博範, 村山圭, 藤浪綾子	救急外来における先天代謝異常症	小児科	48	211-220	2007
Montano AM, Sukegawa K, Kato Z, Carrozzo R, Di Natale P, Christensen E, Orii KO, Orii T, Kondo N, Tomatsu S.	Effect of 'attenuated' mutations in mucopolysaccharidosis IVA on molecular phenotypes of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase.	J Inherit Metab Dis.	30(5)	758-767	2007
Ochiai T, Suzuki Y, Kato T, Shichino H, Chin M, Mugishima H, Orii T.	Natural history of extensive Mongolian spots in mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a survey among 52 Japanese patients.	J Eur Acad Dermatol Venereol.	21(8)	1082-1085	2007

Tomatsu S, Vogler C, Montano AM, Gutierrez M, Oikawa H, Dung VC, Orii T, Noguchi A, Sly WS.	Murine model (Galns(tm(C76S)slu)) of MPS IVA with missense mutation at the active site cysteine conserved among sulfatase proteins.	Mol Genet Metab.	91(3)	251-258	2007
Montano AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T.	International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease.	J Inherit Metab Dis.	30(2)	165-174	2007
Tomatsu S, Montano AM, Gutierrez M, Grubb JH, Oikawa H, Dung VC, Ohashi A, Nishioka T, Yamada M, Yamada M, Tosaka Y, Trandafirescu GG, Orii T.	Characterization and pharmacokinetic study of recombinant human N-acetylgalactosamine-6-sulfatase sulfatase.	Mol Genet Metab.	91(1)	69-78	2007
Kato T, Kato Z, Kuratsubo I, Ota T, Orii T, Kondo N, Suzuki Y.	Evaluation of ADL in patients with Hunter disease using FIM score.	Brain Dev.	29(5)	298-305	2007
Ohashi T, Sakuma M, Kitagawa T, et al	Influence of antibody formation on reduction of globotriaosylceramide (GL-3) in urine from Fabry patients during agalsidase beta therapy.	Mol Genet Metab	92	271-273	2007
北川照男	Fanconi型腎性くる病を伴う肝腎型高チロジン血症をめぐって.	小児内科	39	1421-1429	2007
北川照男	糖尿病と私 —学童糖尿病検診の経験から—	肥満と糖尿病	6	533-536	2007
鈴木健、笹島薫、大和田操、他	尿によるウィルソン病スクリーニング法の研究	日本マス・スクリーニング学会誌	17(1)	21-26	2007
Shigematsu Y, Hata I, Tanaka Y	Stable-isotope dilution measurement of isovalerylglycine by tandem mass spectrometry in newborn screening for isovaleric acidemia.	Clin Chim Acta	386 (1-2)	82-86	2007
重松陽介、畑郁江、眞弓光文、田中幸枝、小林圭子、佐伯武頼	タンデム質量分析法によるシトリン欠損症の新生児マススクリーニング: 新生児期濾紙血アミノ酸ではスクリーニング困難な患者の存在	日本マス・スクリーニング学会誌	17(1)	43-48	2007
重松陽介	広がりはじめたタンデムマス・スクリーニングの現況	日本マス・スクリーニング学会誌	17(3)	19-24	2007

野町祥介, 太田 優, 坂上絵理奈 他	タンデム質量分析計による新生 児マス・スクリーニングの試験研 究－2006年度(2年目)実施成績 －	札幌市衛生研究所年 報	34	29-36	2007
野町祥介, 仲島知美, 櫻田美樹 他	タンデム質量分析計による非誘 導体化法アミノ酸・アシルカルニ チン一斉分析 現行のプチル誘 導体化法との比較	札幌市衛生研究所年 報	34	37-47	2007
三科 潤	新生児聴覚スクリーニングの現状 と今後の課題	小児保健研究	66(1)	3-9	2007
三科 潤	聴覚スクリーニング検査 ー現状 と今後の課題ー	小児科診療	70(4)	687-691	2007
御牧信義	岡山県における新生児聴覚スク リーニング事業の現況と問題点	日本マス・スクリー ニング学会誌	17	29-35	2007
御牧信義、天野るみ、 福留富美子、宮地なぎ さ	自動聴性脳幹反応による新生児 聴覚スクリーニング機器の比較 --- ALGO とMB11 with BERAphone ---	臨床脳波	49	695-700	2007
Kunisue K, Fukushima K, Kawasaki A, Maeda Y et.al	Comprehension of abstract words among hearing impaired children.	Int J Pediatr Otorhinolaryngol	71(11)	1671- 1679	2007
Kuratsubo I, Suzuki Y, Orii KO, Kato T, Orii T, Kondo N.	Psychological Status of Patients with Mucopolysaccharidosis Type II and their Parents.	Pediatrics International	In press		2008
加藤忠明、原田正平、 掛江直子、顧艶紅、佐 藤ゆき	小児慢性特定疾患治療研究事業 (先天性代謝異常、及び神経・筋 疾患)における非継続症例の経過 に関する実態調査	小児科臨床	印刷中		2008