

分担研究課題：新生児マススクリーニングの精度管理体制に関する研究

タンデムマススクリーニングにおける精度管理の現状（2008 年度）

研究要旨

新生児スクリーニングの外部精度管理検体には異常物質としてアシルカルニチンが添加されていないため、タンデムマススクリーニングの外部精度管理としては不十分である。そこで人血液をヘマトクリット 55% に調整し、入手できたアシルカルニチン（C0, C2, C6, C10, C12, C14, C16）およびアミノ酸（Arg, Cit, Tyr）の混合したものを添加して乾燥血液濾紙を作製した。その検体を新生児スクリーニング実施機関 8 施設（パイロット研究を含む）とパイロット研究実施 2 大学で測定した。1）作製した検体の添加量と比べ、実測値が大きく異なった物質があった。2）作製直後と 3 か月保存した検体の測定値に差はなかった。3）測定機種間で測定値の差はなかった。4）測定方法で測定値の差はなかった。5）測定物質により施設間の測定値の変動率が異なった。今回行った検討は、同一の検体を全施設が同時に測定した初めての結果で、C10, C12, Arg 以外の測定値変動率は 20% 以内であったが、これが許容範囲の変動であるのかについては、さらに他のアシルカルニチン（C3, C5, C5DC, C8）を加えた検体を作製し、測定値の変動率を検討する必要がある。

研究協力者

渡辺倫子、鈴木恵美子（日本公衆衛生協会）
富士 勝、野町祥介（札幌市衛生研究所）
鈴木 健、石毛信之（東京都予防医学協会）
山上祐次、木下洋子（神奈川県予防医学協会）
小田切正昭（さいたま市健康科学研究センター）
安片恭子、稲田佳美（ちば県民保健予防財団）
石山 洋（静岡県予防医学協会）
稲岡一考（大阪府立母子保健総合医療センター）
重松陽介（福井大学）
小林弘典（島根大学）
田崎隆二（化学及血清療法研究所）
加藤忠明、松井 陽（国立成育医療センター）

研究分担者

原田正平（国立成育医療センター）

A. 研究目的

現行の新生児スクリーニング外部精度管理検体は、アシルカルニチンが添加されていないため

にタンデムマススクリーニングには対応していない。そこで 1）アシルカルニチンを添加した検体が作製可能であるか、2）作製検体は一定期間の保存可能かについて、また 3）作製検体を各施設で測定し測定値の機器間差、分析方法の差、変動率（施設間差）について検討を行った。4）昨年引き続き、現行の外部精度管理検体に含まれる Phe、Met、Leu のタンデムマスによる測定値が HPLC 法とかい離していないかをみた。

B. 研究方法

1）アシルカルニチンとアミノ酸添加検体の作製
日本赤十字社から譲渡された人血液をヘマトクリット 55% に調整し、アシルカルニチン C0、C2、C6、C10、C12、C14、C16 およびアミノ酸 Arg、Cit、Tyr の混合物を添加して、乾燥血液濾紙を作製した。

2）作製した検体の測定と保存性
検体作製後の測定値と -20℃フリーザーに 100

日間保存後の各施設の測定値を比較した。

3) 作製検体の各施設の測定値の検討

新生児スクリーニング実施機関8施設(パイロット研究を含む)とパイロット研究実施2大学に、検体を作製直後と100日間保存後の2回送付し、それぞれの施設での測定結果の返送をうけ、測定機器間差、分析方法による測定値の差を検討した。

4) HPLC法の測定値との差

現行の外部精度管理検体をタンデムマス法とHPLC法で測定し、Phe、Met、Leu(タンデムマスの場合Leu+Ileu)の各施設測定値の平均を比較した。

C. 研究結果

1) アシルカルニチンとアミノ酸添加検体の作製

作製した検体の添加量と比較し、実測値がC0(+21 nmol/ml)、Arg(-31 nmol/ml)、Tyr(-62 nmol/ml)、で大きく差があった。(表1)

2) 作製した検体の測定と保存性

作製直後の各施設の測定平均値と-20℃フリーザーで100日間保存後の各施設の測定平均値に差はなかった。(表2)

3) 作製検体の各施設の測定値の検討

10施設が使用している機器は、API3000、3200、4000 LC/MS/MS System (Applied Biosystems-A) 6施設、MICROMASS Quattro microAPI, Premier XE(Waters-W) 4施設であり、作製した検体の2回送付で、測定物質により異なるが、機器間差はそれぞれ平均W/A比93.3%、98.3%であり差はなかった(表3)。また誘導体化法測定と非誘導体化法測定による測定値の差もなかった(表4)。

4) HPLC法の測定値との差

2008年4月から12月に送付した外部精度管理検体のタンデムマス法測定値(8施設)の平均とHPLC法測定値(20施設)の平均を毎月比較し、測定値差はPhe0.03~0.31mg/dl、Met0~0.16mg/dlと非常に少なかった(図1)。しかしLeu(Leu+Ileu)については、9ヶ月間の最大値-最小値がHPLC法で0.28mg/dlと測定値が安定しているが、タンデムマス法では誘導体化法測定0.95mg/dl、非誘導

体化法測定1.60mg/dlと差がHPLC法に比べ大きかった。

D. 考察と結論

今回行った検討は、協力施設全てが同一の精度管理用検体を同時に測定した初めての結果であるが、1) 検体作製の妥当性の検討としては、添加量と実測値が大きく異なった物質があり、作製方法の再検討が必要である。また、今回添加していないアシルカルニチンC3,C5,C5DC,C8についても添加した検体を作製すると同時に、精度管理に最も必要な物質の選択をする必要がある。2) 作製した検体は-20℃で100日間保存可能であったが、今後さらに、少なくとも6か月間保存が可能であることが確認できれば、同一ロットの検体で測定値の変化を見ることができ評価しやすいと考えられた。3) 測定物質により測定値の変動率は異なった。(表2)特にC10,C12は各施設が用いているスタンダードにこの物質を含まないために変動率が大きい。これらを標準品として加えた新しいスタンダードが開発されたが、測定コストが上がるために問題がある。各物質の測定値変動率の許容範囲を定めるため、今後、測定回数を重ね測定値の変動率を検討する。4) 昨年、課題として挙げた測定単位は、本年度nmol/mlを使用して実施した。施設からの測定結果もその単位で混乱なく返送されたので、今後もnmol/mlを継続して使用していく。来年度はさらに新しい添加物質を含んだ検体を作製し検討を続ける必要がある。

E. 研究発表

1. 学会発表

1) 渡辺倫子、鈴木恵美子、原田正平、加藤忠明、松井陽: タンデムマススクリーニングにおける精度管理の現状 第35回日本マス・スクリーニング学会、松江、2008。

F. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

表1 作製検体中の添加量と測定値
(作製直後の9施設測定の平均)

添加物質	添加量	無添加検体測定値 (A)	添加検体測定値 (B)	
			(A)	(B)
		nmol/ml		
C0	10	33.18	64.12	30.94
C2	50	16.25	57.02	40.77
C6	0.5	0.06	0.35	0.29
C10	0.25	0.13	0.28	0.15
C12	0.5	0.05	0.58	0.53
C14	0.6	0.10	0.75	0.65
C16	10	0.98	9.23	8.25
Arg	50	6.01	24.96	18.95
Cit	100	14.07	86.67	72.6
Tyr	100	53.23	91.60	38.37

表2 作製した検体の保存による測定値の変化
(10施設による測定値の平均±SDと変動率)

測定物質	n	作製直後測定値 (nmol/ml)			100日間-20℃保存後測定値 (nmol/ml)			
		mean	SD	CV%	n	mean	SD	CV%
C0	24	64.12	4.70	7.3	18	66.58	14.65	22.0
C2	34	57.02	8.57	15.0	26	56.30	9.77	17.4
C6	32	0.35	0.07	20.6	24	0.36	0.06	17.4
C10	34	0.28	0.07	25.8	26	0.29	0.07	24.0
C12	24	0.58	0.13	21.7	16	0.58	0.18	30.4
C14	10	0.75	0.08	10.6	22	0.74	0.11	15.4
C16	34	9.23	1.00	10.8	26	10.10	1.37	13.6
Arg	18	24.96	11.74	47.1	14	23.46	7.15	30.5
Cit	34	86.67	9.48	10.9	26	88.31	9.18	10.4
Tyr	28	91.60	8.17	8.9	24	92.78	9.17	9.9

表3 測定機種による測定値の差
(各施設測定の前平均値)

測定物質	2008年8月測定(9施設)			2008年12月測定(10施設)		
	W	A	W/A%	W	A	W/A%
C0	62.96	64.35	97.8	66.40	66.67	99.8
C2	56.51	57.38	98.5	53.78	59.24	90.8
C6	0.35	0.35	100.0	0.37	0.36	102.8
C10	0.32	0.25	128.0	0.31	0.27	114.8
C12	0.47	0.61	77.0	0.58	0.58	100.0
C14	0.72	0.80	90.0	0.70	0.81	86.4
C16	9.38	9.12	102.9	10.22	8.96	102.8
Arg	15.78	29.54	53.4	19.01	26.80	70.9
Cit	84.50	88.19	95.8	93.65	82.09	114.1
Tyr	88.79	96.41	90.0	93.20	92.20	101.1

W: MICROMASS Quattro micro AP, Quattro Premier XE
A: API3000, API3200, API4000 LC/MS/MS System

(nmol/ml)

表4 測定方法による測定値の差
(各施設測定の前平均値)

測定物質	2008年8月測定(9施設)			2008年12月測定(10施設)		
	Deriv.	Non-deriv.	D/N%	Deriv.	Non-deriv.	D/N%
C0	62.36	69.39	89.9	68.80	59.52	115.3
C2	56.94	57.21	99.5	58.57	51.18	114.4
C6	0.34	0.37	91.9	0.36	0.37	97.3
C10	0.26	0.32	81.3	0.27	0.33	81.8
C12	0.55	0.64	85.8	0.61	0.49	124.5
C14	0.74	0.78	94.9	0.75	0.71	105.6
C16	8.93	9.96	89.7	10.21	8.85	103.7
Arg	18.03	38.82	46.4	21.18	29.15	72.7
Cit	88.30	82.77	106.7	89.03	88.71	102.7
Tyr	91.96	90.94	101.1	94.00	90.34	104.1

(nmol/ml)

Deriv.: 誘導体化法測定
Non-deriv.: 非誘導体化法測定

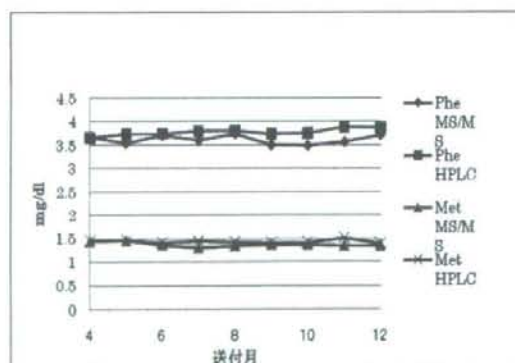


図1 PheとMet

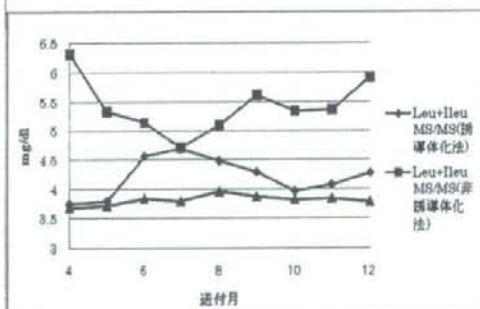


図2 Leu(HPLC)とLeu+Ileu(MS/MS)

外部精度管理検体測定値の比較 2008年4月から12月送付検体

分担研究課題：新生児マススクリーニングの精度管理体制に関する研究

静岡県におけるタンデムマスによる代謝異常検査の進捗状況

研究要旨

静岡県では平成 19 年度からフェニルアラニン、メチオニンおよびロイシンの（以下アミノ酸 3 項目）代謝異常検査を従来の酵素法—アミノ酸分析法からタンデムマス法に変更したところ、同等の要再採血率、精密検査数であったのでその結果を報告する。また平成 20 年 8 月から、静岡県内の 1 出産医療機関の全出生児に対し、従来の代謝異常検査に加えて、有機酸・脂肪酸の新しい代謝異常検査を開始した。さらに県内 12 の総合病院主治医の依頼により主訴が低血糖、成長不良などのハイリスク児に対しても同検査を行っている。これらの状況を報告する。

研究協力者

石山 洋（静岡県予防医学協会）

研究分担者

原田 正平（国立成育医療センター）

A. 研究目的

平成 19 年から開始したタンデムマスによるアミノ酸 3 項目代謝異常検査における要再採血率、精密検査数について、酵素法—アミノ酸分析法と比較検討する。また有機酸・脂肪酸の新しい代謝異常検査を、県内 1 出産医療機関の全出生児および 12 の総合病院におけるハイリスク児に対して試行し、検査の将来性を検討する。

B. 研究方法

1) タンデムマスによるアミノ酸 3 項目代謝異常検査

平成 18 年度検査 34,784 件（酵素法—アミノ酸分析法）と 19、20 年度検査 35,501 および 23,358 件（タンデムマス法）における要再採血率、精密検査数、発見した患児について比較検討した。

2) 有機酸・脂肪酸代謝異常検査

県内 1 出産医療機関の全出生児および 12 の総合病院におけるハイリスク児の検査結果を検討した。

タンデムマス測定条件を図 1 に示した。

C. 研究結果

1) タンデムマスによるアミノ酸 3 項目代謝異常検査

酵素法—アミノ酸分析法およびタンデムマス法による要再採血率、精密検査数（表 1.2）は大きな差がなく、ロイシンについては若干タンデムマス法の再採血率が低くなった。要再採血率、精密検査数の増加などで医療機関、保護者、児への負担増加の恐れがないことがわかった。また同胞のフェニルケトン尿症の児 2 名を早期発見、早期治療ができた。（表 3）

2) 有機酸・脂肪酸代謝異常検査

県内 1 出産医療機関の平成 20 年 8 月からの全出生児 90 名について検査の結果、要再採血 9 名（10.0%）となった。これは抗生剤使用による血中 C5 カルニチン、治療用ミルクの使用によると思われる C6 カルニチンそれぞれの上昇が原因であった。このことは、当該出産医療機関の性質上、抗生剤投薬など治療中の児が多いためであったが、再採血の結果、全例正常となった。

12 の総合病院から依頼のハイリスク児 80 名に対する検査でも、要再採血 11 名（13.8%）とやはり高率となった。同様に抗生剤、治療用ミルク使

用による血中C5 または C6 カルニチンの増加等が原因と思われた。また複数のアミノ酸濃度が軽度上昇している例も数例みられた。

再採血の結果、フリーカルニチン低下状態の児1名が要経過観察となった。原因不明突然死1名の死後採血例もあったが、カルニチン分画が不明確で、原因究明には結びつかなかった。

D. 考察と結論

タンデムマスによるアミノ酸3項目代謝異常検査は検査開始後、2年近く経過、従来の検査法と要再採血率、精密検査数が同等で良好な成果を示している。この3項目代謝異常検査に限って考えても、良好な検査効率、酵素法—アミノ酸分析法より安価なランニングコストとあいまって、タンデムマス法は従来の酵素法-アミノ酸分析法よりも優れた検査方法であると結論できた。

有機酸・脂肪酸代謝異常検査については、検査開始から日が浅いため検体数が僅かで、患児の発見もない。しかし原因不明の低血糖などを主訴とする児の主治医にとって、有機酸・脂肪酸代謝異常症の可能性を否定できることは臨床で大きなメリットになっていると思われた。今後も各医療機関主治医との連携を継続し、データの集積を続けていきたい。

E. 研究発表

特になし

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

図1 タンデムマス測定条件

質量分析計	アプライドバイオシステムズ API3200
HPLC	島津製作所製 プロミネンス
溶媒	アセトニトリル:0.1%ぎ酸 = 4 : 1
標準物質	ケンブリッジ・アイソトープ製 SetA SetB
前処理	誘導体化法

表1 酵素法—アミノ酸分析法およびタンデムマスによるアミノ酸3項目代謝異常検査要再採血率

年度	検査方法	Phe	Met	Leu
H18	酵素法アミノ酸分析法	0.12%	0.05%	0.25%
H19	タンデムマス	0.08%	0.06%	0.11%
* H20	タンデムマス	0.06%	0.07%	0.05%

Phe: フェニルアラニン Met: メチオニン

Leu: ロイシン

検査検体数

H18 34,784件 H19 35,501件

* H20.11/30 まで 23,358件

表2 酵素法—アミノ酸分析法およびタンデムマスによるアミノ酸3項目代謝異常検査要精密検査数

年度	検査方法	Phe	Met	Leu
H18	酵素法アミノ酸分析法	11件	1件	1件
H19	タンデムマス	6件	1件	1件
* H20	タンデムマス	5件	3件	0件

表3 タンデムマス法で発見されたフェニルケトン尿症患児

症例	全血中フェニルアラニン濃度	備考
1例目 日齢7 在胎週37出生 1,836g	16.6mg/dl	**平成17年度発見 アミノ酸分析法で 13.7mg/dl
2例目 日齢3 在胎週38出生 2,860g	11.3mg/dl	平成20年度発見 症例1の同胞

**平成17年度タンデムマス導入検討中に発見
フェニルアラニン カットオフ値=2mg/dl 全血値

分担研究課題：新生児マススクリーニングの精度管理体制に関する研究

タンデムマススクリーニング導入時の課題
—精度管理の問題点：CDCのQAプログラムの評価—

研究要旨

タンデムマススクリーニングにおける精度管理システムとして、米国疾病予防管理センター（CDC）で実施している Newborn Screening Quality Assurance Program（NSQAP）に参加し、その有用性を確認した結果、NSQAPは無料でどの施設でも参加できるとともに、測定結果の報告、集計結果の報告はほぼすべてが Web 上で行うことができる。また、NSQAPでは内部精度管理としてのQCと外部精度管理としてのPTが用意されており、QCやPTにより自施設の測定値の信頼性を確認できるとともに、QCサンプルをコントロール検体として利用することで、日常の内部精度管理を実施することが可能であり、今後、タンデムマススクリーニング実施施設において、標準精度管理システムとして積極的に導入すべきと考える。

研究協力者

花井潤師、野町祥介、福士 勝、矢野公一
（札幌市衛生研究所）

（<http://www.cdc.gov/labstandards/nsqap.htm>）で公開される。

なお、タンデムマススクリーニング以外に、T4、TSH、17-OHP、IRT、Galの新生児スクリーニングの検査項目の測定が可能となっている。

A. 研究目的

タンデム質量分析器（タンデムマス）を用いたマススクリーニングにおける精度管理システムとして、米国疾病予防管理センター（CDC）で実施している Newborn Screening Quality Assurance Program（NSQAP）に参加し¹⁾、その有用性を確認することを目的とした。

B. 研究方法

NSQAPではQuality Control（QC）とProficiency Testing（PT）が用意されているが、QCでは6か月に1回（4濃度）、PTでは3か月に1回（5検体）検体が送付される。

タンデムマススクリーニングの検査項目としては、QCではアミノ酸6種類（Phe, Leu, Met, Tyr, Val, Cit）、アシルカルニチン12種類（C0, C2, C3, C4, C5, C5DC, C6, C8, C10, C14, C16, C18）、PTではアミノ酸6種類（Phe, Leu, Met, Tyr, Val, Cit）、アシルカルニチン13種類（C0 high, C2, C3, C3DC, C4, C5, C5DC, C6, C8, C10, C14, C16, C18）となっている。

結果はホームページの専用サイト（<https://wwwn.cdc.gov/nsqap/Public/default.aspx>）で入力し、集計結果は年に4回、Web上

C. 研究結果

（1）NSQAP

2007年末現在、56カ国が参加しており、アメリカ国内の施設を除いて、QCには319検査施設、PTには334施設が参加していた（表1）。

（2）QC

内部精度管理の指標として、各検体2重測定の日分のデータを報告するが、検査方法別（表2）に平均、標準偏差などとして集計された。

QC検体は、合計30血液スポットが送付されることから、タンデムマススクリーニングのルーチン検査における内部精度管理のコントロール検体として1年間を通して利用可能であった¹⁾。

（3）PT

外部精度管理として、濃度および判定結果について、専用サイト上で結果を入力することにより報告するが、当所の陽性検体の報告結果を表3に示した。誤った結果については個別にメールでの連絡があるが、3年間で偽陽性、偽陰性例はなかった。また、全体集計では偽陽性率、偽陰性率などが報告された（表4）。

D. 結語

CDCのNSQAPは無料でどの施設でも参加できるとともに、測定結果の報告、集計結果の報告はほぼすべてがWeb上で行うことができる。また、NSQAPでは内部精度管理としてのQCと外部精度管理としてのPTが用意されており、QCやPTにより自施設の測定値の信頼性を確認できるとともに、QCサンプルをコントロール検体として利用することで、日常の内部精度管理を実施することが可能である。また、わが国で実施しているタンデムスクリーニングを含めたすべての新生

児スクリーニング検査項目の精度管理が可能であり、今後、タンデムマススクリーニング実施施設において、標準精度管理システムとして積極的に導入すべきと考える。

E. 文献

- 1) 花井潤師, 本間かおり, 野町祥介 他: 札幌市におけるタンデム質量分析計によるマス・スクリーニングのためのデータ処理システム (2) 検査データ処理と内部精度管理, 日本マス・スクリーニング学会誌, 16(1), 79-84, 2006.

Table1. Program Service

Disorder	Participants	
	Proficiency Testing	Quality Control
Phenylketonuria	236	184
Galactosemia	91	70
Maple Syrup Urine Disease (Leu)	150	99
Homocystinuria	139	96
Tyrosinemia	155	105
Maple Syrup Urine Disease (Val)	129	88
Citrullinemia	129	91
FAO, AA, OA Disorders (MS/MS)	157	111
Galactose-1-Phosphate Uridyltransferase Deficiency	80	Not Offered
Congenital Hypothyroidism	201	198
Congenital Adrenal Hyperplasia	118	81
Cystic Fibrosis (IRT)	75	57
Biotinidase Deficiency	80	Not Offered
Sickle Cell Disease & Other Hemoglobinopathies	75	Not Offered

Table2. Number of Samples Tested in Quality Control in Foreign Laboratories

Method	Phe	Leu	Met	Val	Cit	Acylcarnitine
Bacterial Inhibition Assays	20	20				
Fluorometric Manual	60					
Fluorometric Cont Flow, Kit	76					
Colorimetric	90					
PerkinElmer Neonatal Kit	305					
Neo-Genesis Accuwell	30					
Ani Labsystems	59					
Bio-Rad Quantase	79					
MP Biomedicals Enzyme Assay	10					
Interscientific Enzyme	30	19				
Astoria-Pacific	20					
HPLC	49	20	20	20		
Derivatized - MS/MS Non-kit	696	678	649	609	610	762
Non-derivatized - MS/MS Non-kit	138	69	67	60	58	90
Derivatized - MS/MS PE NeoGram MS2 Kit	288	294	279	268	274	292
Non-derivatized - MS/MS PE NeoGram MS2 Kit	39	39	40	40	40	40
TecnoSuma UMTEST	30					
Other	40					
Total	2059	1139	1055	997	982	1184

PE: Perkin Elmer

Table 3. Proficiency Testingでの陽性報告結果

	C4	C5DC	C6	C8	C10	C14	C16	Phe	Leu	Met	Val	Cit	Gal
2006/08	4.55	0.81	2.86	21.42	4.97	2.89	15.71	6.14	8.61	2.78	11.64	2.81	26.30
2006/10	6.77	0.48	1.17	9.77	1.73	3.13	15.00	5.61	6.36	2.97	8.15	2.40	29.40
2007/02	4.97	0.84	1.15	8.22	1.41	3.05	15.07	6.94	8.97	3.75	5.14	1.87	22.70
2007/05	5.08	0.89	1.99	15.78	3.65	2.19	13.52	7.84	7.23	3.66	5.99	3.12	36.40
2007/08	7.74	1.01	1.53	11.56	1.59	5.53	22.05	7.67	8.04	3.88	6.49	2.42	26.50
2007/10	6.04	2.07	1.37	12.38	2.69	3.28	16.70	6.85	8.18	3.21	5.52	2.97	28.00
2008/01	7.41	3.31	1.73	13.96	3.57	3.69	19.05	7.41	8.89	3.67	6.12	2.97	30.50
2008/08	5.35	2.04	1.47	19.46	3.80	3.67	16.56	6.54	8.15	2.37	4.64	2.97	28.60
2008/10	9.26	0.05	1.88	4.00	3.44	4.71	31.07	8.47	12.17	3.73	6.83	3.67	24.00
カットオフ値	1.0	0.2	0.2	0.3	0.5	0.8	8.0	2.5	3.5	1.0	3.0	1.0	6.0

Table 4. Summary of Proficiency Testing Errors by Foreign Laboratories

Disease	Positive Specimens Assayed (N)	False-Negative Errors (%)	Negative Specimens Assayed (N)	False-Positive Errors (%)
Phenylketonuria	668	0.4	2672	3.6
Maple Syrup Urine Disease (Leu)	590	0.5	1375	1.2
Homocystinuria	367	0.3	1468	0.4
Tyrosinemia	312	1	1563	0.1
Maple Syrup Urine Disease (Val)	512	0.6	1312	1.3
Citrullinemia	328	1.2	1638	1.6
C3 Screen	287	1.4	1228	1.2
C4 Screen	662	1.7	1521	2.1
C5 Screen	509	1.4	1584	1.1
C5DC Screen	396	1.5	1532	0.6
C6 Screen	383	0.5	1672	0.6
C8 Screen	418	0.5	1516	1.3
C10 Screen	379	1.3	1512	0.9
C14 Screen	378	1.1	1528	0.7
C16 Screen	382	1.8	1577	0.5
Galactosemia	675	0.9	783	0.8
GALT Deficiency	143	0.7	738	0
Biotinidase Deficiency	522	1.5	788	0.6
Hypothyroidism	1313	1	835	1.7
Congenital Adrenal Hyperplasia	197	2	572	0.9
Cystic Fibrosis (IRT)	237	0.4	1193	0.4

分担研究課題：新生児マススクリーニングの精度管理体制に関する研究

採血部位と採血方法によるアミノ酸及びガラクトースのデータ検討

研究要旨

平成 19 年度に採血部位と採血方法のアンケートをおこなった、愛知県、札幌市、埼玉県の結果を用いて、タンデムマス法（LC/MS/MS）と酵素法及び HPLC 法の検査方法別に、採血部位と採血方法の違いによる Phe、Leu、Met、Gal のデータを分析し、酵素法と HPLC 法の有意差を検討した。その結果、有意差が認められたのは、HPLC 法（愛知県）では、正常新生児の足趾外側縁部と手背採血の比較では、Phe、Met、Leu、採血ろ紙への直接採血と毛細管使用の比較では、Phe、Met に有意差が認められ、酵素法（埼玉県）では、正常新生児の足趾外側縁部と手背採血の Met、Leu、Gal に有意差が認められた。今後、タンデムマス法の検討が必要である。

研究協力者

河地豊（愛知県健康づくり振興事業団）
福士勝（札幌市衛生研究所）
藤倉かおり（札幌市衛生研究所）
望月孝一（埼玉県小児医療センター）

研究分担者

原田正平（国立成育医療センター）

LC/MS/MS 法、ガラクトース値は酵素法で測定した。

C. 研究結果

1) 採血部位によるデータ値（表 1）

正常新生児の Phe 値の Mean±SD は、LC/MS/MS 法では、足趾外側縁部採血 50.4±9.5nmol/ml、手背採血 50.7±9.5nmol/ml、HPLC 法では、足趾外側縁部採血 0.6±0.2mg/dl、手背採血 0.7±0.1mg/dl、酵素法では、足趾外側縁部採血 0.9±0.2mg/dl、手背採血 0.9±0.2mg/dl であった。低出生体重児の Phe 値の Mean±SD は、LC/MS/MS 法では、足趾外側縁部採血 49.9±9.1nmol/ml、手背採血 49.7±6.4nmol/ml、HPLC 法では、足趾外側縁部採血 0.6±0.1mg/dl、手背採血 0.7±0.1mg/dl であった。

2) 採血方法によるデータ値（表 2）

正常新生児の Phe 値の Mean±SD は、LC/MS/MS 法では、ろ紙に直接採血 50.0±9.4nmol/ml、毛細管を使用して塗布 47.5±8.8nmol/ml、HPLC 法では、ろ紙に直接採血 0.7±0.1mg/dl、毛細管を使用して塗布 0.6±0.1mg/dl、酵素法では、ろ紙に直接採血 0.9±0.2mg/dl。低出生体重児の Phe 値の Mean±SD は、LC/MS/MS 法では、ろ紙に直接採血 50.0±9.3nmol/ml、毛細管を使用して塗布 47.9±9.4nmol/ml、HPLC 法では、ろ紙に直接採血 0.6±

A. 研究目的

平成 19 年度に実施した採血手技と採血方法についての新生児マススクリーニング検査アンケート結果を用いて、愛知県、札幌市、埼玉県のアミノ酸値及びガラクトース値のデータを、採血部位と採血方法、それぞれで区分して分析した。

B. 研究方法

平成 19 年度に実施したアンケート結果に基づき、正常新生児及び低出生体重児での、採血部位と採血方法の違いによる測定値への影響について比較した。各データ値の対象は、愛知県 2008 年 4 月～11 月受付の 1,038 件、アミノ酸値は HPLC 法で測定。埼玉県は、2008 年 10 月～11 月受付の 1,600 件を追加し、アミノ酸とガラクトース値は酵素法で測定した。札幌市は、2006 年 12 月～2007 年 11 月受付の 16,190 件でアミノ酸値は

0.1mg/dl、毛細管を使用して塗布 0.6 ± 0.2 mg/dl であった。

3) 有意差

$P \leq 0.05$ を有意差ありとしたとき、酵素法における採血部位の違いは、正常新生児の Phe が、 $p > 0.4517$ で有意差なし、他項目は $p < 0.001$ で有意差が認められた。HPLC 法の採血部位の違いは、正常新生児では、Phe、Met、Leu 共に $p < 0.001$ で有意差を認めたが、低出生体重時では、3項目とも、 $p > 0.08$ で有意差は認めなかった。採血方法の違いでは、HPLC 法で測定した結果、正常新生児では、Phe と Met は $p < 0.02$ で有意差があり、Leu では、 $p > 0.086$ で有意差は認めなかった。

D. 考察と結論

正常新生児では、大部分の項目において有意差

が認められたが、一部の検査項目で有意差が認められなかった。しかし、この酵素法と HPLC 法の測定値の差は、有意差こそあるが、実際の値としては非常に小さく、臨床的に問題にならないと考える。高感度のタンデム法については、まだ解析できていないため、引き続き評価する必要がある。

E. 学会発表

- 1) 河地豊、福士勝、藤倉かおり、望月孝一、原田正平：採血手技によるマススクリーニング検査データの検討（第一報）：第35回マス・スクリーニング学会、島根、2008

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

採血部位によるデータ値

表1

検査項目	ろ紙採血部位	地域	出生体重2000g以上				出生体重2000g未満			
			Mean*	±	SD*	(n)	Mean*	±	SD*	(n)
Phe	足趾の外側縁部 (かかと)	札幌市	50.4	±	9.5	(10558)	49.9	±	9.1	(60)
		埼玉県	0.9	±	0.2	(730)				
		愛知県	0.6	±	0.2	(247)	0.6	±	0.1	(30)
	手背	札幌市	50.7	±	9.5	(289)	49.7	±	6.4	(11)
		埼玉県	0.9	±	0.2	(870)				
		愛知県	0.7	±	0.1	(729)	0.7	±	0.1	(20)
Met	足趾の外側縁部 (かかと)	札幌市	21.9	±	4.6	(10558)	19.9	±	5.4	(60)
		埼玉県	1.0	±	0.6	(730)				
		愛知県	0.2	±	0.1	(248)	0.1	±	0.0	(30)
	手背	札幌市	21.2	±	4.1	(289)	21.3	±	5.2	(11)
		埼玉県	1.1	±	0.3	(870)				
		愛知県	0.1	±	0.1	(729)	0.1	±	0.1	(20)
Leu	足趾の外側縁部 (かかと)	札幌市	242.0	±	58.5	(10558)	245.0	±	72.2	(60)
		埼玉県	3.8	±	0.9	(730)				
		愛知県	1.2	±	0.3	(248)	0.8	±	0.3	(30)
	手背	札幌市	252.8	±	64.2	(289)	279.8	±	51.4	(11)
		埼玉県	3.7	±	0.9	(870)				
		愛知県	1.0	±	0.2	(729)	0.8	±	0.4	(20)
Total-Gal	足趾の外側縁部 (かかと)	札幌市	1.8	±	1.8	(10558)	1.1	±	1.1	(60)
		埼玉県	1.4	±	1.4	(730)				
		愛知県	1.7	±	1.6	(289)	1.9	±	1.5	(11)
	手背	札幌市	1.7	±	1.6	(289)	1.9	±	1.5	(11)
		埼玉県	1.3	±	1.3	(870)				
		愛知県	1.8	±	1.6	(1984)	1.8	±	1.9	(95)

Mean*±SD*の札幌市: nmol/ml, 埼玉県と愛知県: mg/ml

ろ紙採血方法によるデータ値

表2

検査項目	ろ紙採血方法	地域	出生体重2000g以上				出生体重2000g未満			
			Mean*	±	SD*	(n)	Mean*	±	SD*	(n)
Phe	採血用ろ紙に直接採血	札幌市	50.0	±	9.4	(9200)	50.0	±	9.3	(58)
		埼玉県	0.9	±	0.2	(1600)				
		愛知県	0.7	±	0.1	(498)	0.6	±	0.1	(50)
	毛細管を使用して塗布	札幌市	47.5	±	8.8	(671)	47.9	±	9.4	(16)
		愛知県	0.6	±	0.1	(89)	0.6	±	0.2	(39)
		札幌市	50.4	±	9.6	(2968)	50.6	±	9.8	(93)
Met	採血用ろ紙に直接採血	札幌市	22.0	±	4.6	(9200)	20.0	±	5.4	(58)
		埼玉県	1.1	±	0.5	(1600)				
		愛知県	0.1	±	0.1	(498)	0.1	±	0.0	(50)
	毛細管を使用して塗布	札幌市	20.7	±	4.1	(671)	20.9	±	4.6	(16)
		愛知県	0.1	±	0.0	(89)	0.1	±	0.0	(39)
		札幌市	21.6	±	4.4	(2968)	19.9	±	4.4	(93)
Leu	採血用ろ紙に直接採血	札幌市	242.8	±	58.9	(9200)	244.4	±	73.4	(58)
		埼玉県	3.7	±	0.9	(1600)				
		愛知県	1.0	±	0.2	(498)	0.8	±	0.3	(50)
	毛細管を使用して塗布	札幌市	239.0	±	58.2	(671)	262.2	±	53.4	(16)
		愛知県	1.0	±	0.2	(89)	1.0	±	0.3	(39)
		札幌市	242.5	±	58.9	(2968)	247.0	±	64.5	(93)
Total-Gal	採血用ろ紙に直接採血	札幌市	1.9	±	1.8	(9200)	1.1	±	1.1	(58)
		埼玉県	1.4	±	1.3	(1600)				
		愛知県	1.6	±	1.6	(671)	1.5	±	1.4	(16)
	毛細管を使用して塗布	札幌市	1.6	±	1.6	(671)	1.5	±	1.4	(16)
		埼玉県	1.7	±	1.6	(2968)				
		愛知県	1.7	±	1.6	(2968)	1.9	±	1.9	(93)

Mean*±SD*の札幌市: nmol/ml, 埼玉県と愛知県: mg/ml

分担研究課題：新生児マススクリーニングの制度管理体制に関する研究

新生児マススクリーニング検査後の濾紙血の保管と目的外使用に関する意識調査
－ バイオバンク化に向けての提言 －

研究要旨

新生児マススクリーニング検査後の濾紙血の目的外使用と長期保管に関する意識調査を一般市民、患者の会（PKU 親の会）、5 群の医療職の合計 7 群を対象に行った。その結果、一般市民で同検査を知っているのは 27% にすぎなかった。また検査後の濾紙血の目的外使用や長期保存に関しても賛成の比率は他群に比べ、低い傾向があったが、反面、反対の比率も低かった。いっぽう、一般市民以外の群では、目的外使用と濾紙血の長期保管のいずれについても賛成が主流を占め、反対は少なかった。以上から、濾紙血の目的外使用と長期保管は汎社会的に受容されると考えられるが、反面、一般市民に対する本事業に関する啓発の推進と目的外使用のルール作りと濾紙血の保存期間・条件等の統一化が必要と考えられる。

研究協力者

藤井智恵子¹、芳野 信¹、佐藤ゆき²、原田正平²、
掛江直子²、顧 艶紅²、加藤忠明²、新宅治夫³、
大和田 操⁴、梅橋豊蔵⁵

¹久留米大学小児科、²国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部、³大阪市立大学大学院発達小児医学分野、⁴女子栄養大学大学院小児栄養学、⁵熊本保健科学大学衛生技術学科

A. 研究目的

新生児マススクリーニング（以下、「NBS」と略）検査後濾紙血の活用に関する指針作りのための基礎資料として、一般市民、患者（PKU 親の会）および医療職の間に、検査後濾紙血の活用に関する意識を調査、比較すること。

B. 研究方法

一般市民、PKU 親の会会員、総合病院医療職員、専門病院職員、小児科医、産婦人科医、日本マススクリーニング学会会員の計 7 群を対象に英国版質問紙を参考に日本版質問紙を作成し、以下の 7 項目の設問からなるアンケート調査を行った。NBS について知っているか、NBS は必要であるかの背景要因に関する質問と、使用済み濾紙血について、設問 1. NBS の維持や技術向上への活用、設問 2. 個人の特定への利用、設問 3. 自分と家族のための健康問題調査や医学研究、設問 4. 社会

のための健康問題調査や医学研究、設問 5. 自分と家族のための長期保存、設問 6. 社会のための長期保存。

C. 研究結果

各群別の回答の結果は表 1～3 のとおりであった。NBS 検査に対する認知度は、一般市民の 72.1% が知らないと回答した。濾紙血の目的外使用と長期保存のいずれについても、すべての群で肯定的意見が主流を占め否定的意見は少数であった。また一般市民では賛成がほかの群に比べ約 6% から 13% 少なかったが、その反面、反対意見も少なかった。

D. 考察

一般市民はすべての設問で賛成も少なかった反面、反対も少なかった。これは一般市民の NBS に対する認識の低さに由来すると考えられる。今後、画像媒体を用いるなどの方法により積極的な情報提供が必要であろう。

いっぽう、目的外使用、長期保存についてはすべての群で賛成意見が主流を占め、反対意見は少数であり、汎社会的に容認されるものと考えられる。この状況を踏まえ、今後、目的外使用のルール作りと濾紙血の保存期間・条件（温度）の早急な統一化が必要と思われる。また、情報保護のためには、使用済み血液濾紙を利用する際に二次元

バーコード（現在バイオバンクジャパンにおいて利用）などでサンプル管理を行うなど、今後の具体的な検討が必要である。

D. 結論

すべての設問に関して、一般市民とそれ以外で多少の意識の差異はあるが、概ね肯定的であった。しかし、一般市民の間ではNBSに関する認識はまだ不十分のため、今後も引き続き本事業に対する啓発が必要である。また、使用済み濾紙血の目的外使用およびバイオバンク化についてはそのシステム、方法の標準化が今後の検討課題である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 芳野 信：新生児マススクリーニング検査後の濾紙血の保管と目的外使用に関する意識調査－小児科医と産婦人科医への調査－。厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）平成19年度総括・分担研究報告書 p41-48.
- 2) 芳野 信：新生児マススクリーニング検査済み乾燥濾紙血液検体の長期保存と目的外使用に関する研究。厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）平成19年度総括・分

担研究報告書 p49-77.

2. 学会発表

- 1) 藤井智恵子、芳野 信、佐藤ゆき、原田正平、掛江直子、顧 艶紅、加藤忠明、新宅治夫、大和田 操、梅橋豊：新生児マススクリーニング検査後の濾紙血の保管と目的外使用に関する意識調査－バイオバンク化へ向けて－。第452回 日本小児科学会九州地方会（福岡）
- 2) 藤井智恵子、芳野 信、佐藤ゆき、原田正平、掛江直子、顧 艶紅、加藤忠明、新宅治夫、大和田 操、梅橋豊：新生児マススクリーニング検査後の濾紙血の保管と目的外使用に関する意識調査－バイオバンク化へ向けて－。第35回 日本マススクリーニング学会 2008. 8. 29-30（松江）
- 3) 芳野 信、藤井智恵子、佐藤ゆき、原田正平、掛江直子、顧 艶紅、加藤忠明、新宅治夫、大和田 操、梅橋豊：新生児マススクリーニング検査後の濾紙血の保管と目的外使用に関する意識調査－バイオバンク化へ向けて－。第53回 日本人類遺伝学会 2008. 9.（横浜）

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表1 調査対象群とその属性

	一般市民	PKU親の会員	久大医療職	成育医療センター職員	小児科医	産婦人科医	MS学会会員
平均年齢 (歳, M±SD)	42.1±11.5	45.1±12.5	40.0±12.4	37.8±11.2	50.6±13.3	50.3±10.3	48.4±10.3
男性総数	523 (50.7%)	38 (20.9%)	240 (37.0%)	116 (33.0%)	242 (63.0%)	229 (87.1%)	153 (58.2%)
女性総数	507 (49.2%)	144 (79.1%)	408 (62.7%)	236 (67.0%)	142 (37.0%)	34 (12.9%)	110 (41.8%)

表2 回答(1)

		一般市民 N=1030	PKU親の 会 会員 N=182	久大医療 職職員 N=851	成育医療セ ンター職員 N=355	小児科 医師 N=390	産婦人科 医師 N=267	MS学会 会員 N=263	全体 N=3138
NBSについて 知っている	はい	26.6	93.4	84.3	82.0	99.0	99.3	99.2	52.5
	いいえ	72.1	6.0	14.7	17.7	0.8	0.4	0.8	26.7
NBSは必要 である	賛成	70.7	99.5	85.7	88.4	97.9	97.4	98.9	84.0
	反対	0.7	0	0.8	9.6	0.3	0.4	0.4	12.1
1. MS技術 の維持や向 上のため使 用	賛成	53.8	81.3	66.8	73.2	86.2	87.4	90.1	61.6
	反対	2.7	0.5	1.5	2.0	2.6	5.6	3.8	2.4
2. 個人の特 定への利用	賛成	72.8	78.6	82.3	80.2	85.9	87.9	83.3	70.5
	反対	1.8	1.1	1.8	2.8	2.3	5.2	2.3	1.9

数字は全て%で表示

表3 回答(2)

		一般市民 N=1030	PKU親の 会 会員 N=182	久大医療 職職員 N=851	成育医療セ ンター職 員 N=355	小児科 医師 N=390	産婦人科 医師 N=267	MS学会 会員 N=263	全体 N=3138
3.健康問題調査 や医学研究(自 分・家族の為)	賛成	63.1	78.6	76.5	76.3	80.8	72.3	81.4	64.5
	反対	3.6	2.2	2.9	2.5	4.1	7.9	0.4	3.4
4.健康問題調査 や医学研究(社 会の為)	賛成	52.7	69.8	70.5	73.2	74.6	72.3	79.1	58.5
	反対	8.2	4.4	3.8	3.9	7.4	10.5	0.4	6.0
5-1.自分と自分 の家族のための 長期保存につ いて	賛成	66.7	79.7	79.1	81.7	80.8	80.1	79.8	75.4
	反対	3.4	2.7	2.9	1.4	4.4	6.4	6.1	3.8
5-2.社会のため の長期保存につ いて	賛成	59.7	70.9	76.0	75.5	77.5	77.2	80.6	62.7
	反対	4.3	2.7	3.2	2.5	5.0	8.2	5.3	4.1

数字は全て%で表示

分担研究課題：新生児マススクリーニングの精度管理体制に関する研究

先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングの新規ガイドライン作成の検討

研究要旨

先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングが 1979 年に開始され、約 30 年が経過した。その全国一斉の開始にあたっては、当時の厚生省研究班がスクリーニング及び診療の指針（ガイドライン）を作成し、その方法が標準とされた。その後の医学・医療の進歩により 1998 年版ガイドラインが作成され現在に至っている。この 2 回のガイドライン作成は、ともに専門家の討議により行われたが、その後、Evidence-based Medicine (EBM) が世界的に普及し、ガイドライン作成にも一定の手順が必要とされている。そこで今回我々は、過去 10 年間の先天性甲状腺機能低下症に関する論文を Medline および医学中央雑誌から検索し、それぞれ約 1,100 件、約 1,000 件抽出した。これらに Cochrane Library からの主要論文を加えた中から、さらに重要と考えられる論文を 350 件程度採択し、構造化抄録作成、アブストラクト・テーブル作成、エビデンスレベルの決定など、ガイドライン作成を進める予定である。

研究分担者

原田正平（国立成育医療センター研究所室長）

研究協力者

南谷幹史（帝京大学ちば総合医療センター小児科准教授）

杉原茂孝（東京女子医科大学東医療センター小児科教授）

猪股弘明（いのまたこどもクリニック院長）

結果などから、「先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングのガイドライン（1998 年版）」（日本小児科学会雑誌、102: 817~819、1998）が作成され、わが国の現行 CH スクリーニングはこのガイドラインに準拠して行われている。

一方、欧米ではわが国と同様に、2000 年前後にガイドラインが改定されたが、米国では 2006 年 Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. (Pediatrics. 2006 Jun;117(6):2290-303) が新たに出されるなど、その後の最新のエビデンスが活用されつつある。

A. 研究目的

1979 年に全国的に公費により開始された先天性甲状腺機能低下症 (congenital hypothyroidism, CH) の新生児マススクリーニング (mass-screening, MS) は、開始当初、「先天性甲状腺機能低下症の早期発見方法の確立について」(日本内分泌学会雑誌、56: 1000~1004、1980) および「マススクリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症の治療指針（暫定案）」(日本小児科学会雑誌、84: 754~755、1980) に従い行われた。

その後、当時の厚生省研究班により継続的に行われたスクリーニング陽性者の長期追跡調査の

1990 年代から根拠のある医療 (Evidence-based Medicine, EBM) が世界の潮流となり、従来、その領域の専門家の意見により作成されてきた診療指針 (ガイドライン) も、多数の文献を網羅的に検索し、一定の基準により取捨選択したのち、それらの重要度を評価してエビデンスの程度を決めていく systematic review を経た作成手法が標準とされてきている。

わが国でも EBM の普及の結果、医療情報サービス事業 Minds (マインズ) による、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」(医学書院) が

発刊され、その手順に基づいたガイドライン作成が勧められるようになった。

そこで、1998年版のガイドラインを作成した日本小児内分泌学会マススクリーニング委員会（MS委員会）を通して、日本小児内分泌学会理事会および日本マス・スクリーニング学会理事会の賛同を得て、先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングのEBMに基づいた新規ガイドライン作成を目的として研究を開始した。

B. 研究方法

「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」に示されている作成手順のフローチャートに従い以下の手順で検討を行った。

1. 作成の目的（テーマ）・対象・利用者の明確化
2. 作成主体（団体）の決定
3. 作成計画の立案
4. 作成委員の選定
5. 当該テーマの現状の把握
6. クリニカル・クエスションの作成
7. 文献検索
8. 文献選択—採用と不採用
9. 文献の批判的吟味とアブストラクト・フォームの作成（アブストラクト・フォームとは、書誌事項、構造化抄録、アブストラクターのコメントからなる）
10. アブストラクト・テーブルの分類
11. エビデンスのレベル分類
12. 推奨の決定
13. 外部評価と試行
14. 公開
15. 診療ガイドラインの有効性の評価
16. 改訂

C. 研究結果

本年度は1～8まで以下のごとく研究を進めた。

1. 作成の目的（テーマ）・対象・利用者の明確化

わが国で行われている先天性甲状腺機能低下症の新生児マススクリーニングに関わる全領域についてのガイドライン策定を目指すこととした。

すなわち、スクリーニング陽性者が、医療機関を精密検査（精検）のために受診した際の診療ガイドラインに限らず、スクリーニングに関する普及啓発から産科医療機関での採血、検体送付、スクリーニング検査医療機関での受付以降の全行程、精検連絡体制、精検医療機関での診療、その後の長期追跡調査体制、スクリーニング全体の評価、改善に至るまでの全領域について検討することとした。

また利用者はスクリーニングに関わる全専門職種（行政も含む）とし、可能であれば普及啓発を目的として、一般市民向けの簡易版作成も考慮する。

2. 作成主体（団体）の決定

前述したように、既存の1998年版ガイドライン作成の主体となった、日本小児内分泌学会および日本マス・スクリーニング学会が作成主体となることが、両学会の理事会で承認された。

3. 作成計画の立案

MS委員会で1998年版ガイドライン作成の責任者であった猪股委員と本研究班の研究分担者である原田委員が、作成計画立案をするよう指名され、分担研究班の一課題として検討を進めることとなった。

4. 作成委員の選定

MS委員会および日本マス・スクリーニング学会の関連委員会（精度管理委員会、技術・システム検討委員会、技術部会など）の構成員が最終的には参加することとし、当面の作業部会委員として、猪股委員、原田委員に加え、東京都のCHスクリーニングの指導医である杉原茂孝委員、千葉県のスクリーニングデータをまとめている南谷幹史委員の4名体制で実務を行うこととした。

5. 当該テーマの現状の把握

「先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングのガイドライン（1998年版）」および「新生児マ

ス・スクリーニング検査システムの手引」(日本マス・スクリーニング学会誌、第8巻 Supplement2、1998)により現行のスクリーニングは実施されている。

6. クリニカル・クエスチョンの作成

前述のガイドライン、手引の発行後、CHスクリーニングに関する問題点として、潜在性甲状腺機能低下症の取り扱い、様々なヨード含有剤による偽陽性者増加、カットオフ値の標準化、至適な甲状腺ホルモン補充療法、長期追跡調査体制の再構築、検査済み濾紙血の保管と目的外使用など様々な課題が論議されている。

そのため個別のクリニカル・クエスチョンを作成するのではなく、CHスクリーニング全体に関する過去10年間にわたる文献検索を行うこととした。

7. 文献検索

文献検索以後の作業について、わが国の診療ガイドライン作成支援に実績のある財団法人国際医学情報センター(International Medical Information Center, IMIC)と委託契約を結び、文献検索以後の研究支援を受けることとした。

(新生児または先天性)×甲状腺機能低下症で検索をかけるとMedlineで約1,100件、医学中央雑誌で約1,000件となり、次いでマスキングを検索項目とし、またはエビデンスレベルの高いものに限定するなどの絞り込み作業により、それぞれ約600件、約300件となった。

8. 文献選択—採用と不採用

最終的な絞り込みの結果、Medlineから549件、医学中央雑誌から226件が抽出された。これらに加え、EBMの代表的エビデンスの集まりであるCochrane Libraryから45件を抽出した。

これら文献について、IMICの作成したインターネット上の文献データベースにアクセスし、作業部会委員4名でそれぞれタイトルと抄録を査読し、フルテキストを取り寄せるための文献採

択を図った。

その結果、全799件中、採択で一致したもの129件、除外で一致したもの259件、意見がわれているもの411件となった。

平成20年度はここまでの作業が終了した。

D. 考察と結論

日本小児内分泌学会と日本マス・スクリーニング学会の協働作業による、先天性甲状腺機能低下症マスキングの新規ガイドライン作成が進められている。わが国で作られた最後のガイドラインである1998年版は、専門家(エキスパート)の意見を集約したものであったが、その後のEBMの普及などを背景として、今回は「Minds診療ガイドライン作成の手引き2007」に示されている、現在の標準的なガイドライン作成手順に従って行うこととした。

平成20年度は過去10年間の先天性甲状腺機能低下症に関する主要799論文からの、絞り込みの作業を進めた。

この種のガイドライン作成にあたっては経験的に、300~350件程度のフルテキストを取り寄せて、全文を査読し、構造化抄録を作り、それぞれのエビデンスレベルを判定することになる。

平成21年度は構造化抄録作成、アブストラクトテーブル作成、エビデンスレベルの決定など、順次作業を進め、ガイドライン本文の執筆、可能であればピアレビューを経て一般公開までを予定している。

E. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

Ⅱ． 分担研究報告書

4． 新生児マススクリーニングの費用対効果に関する研究

研究分担者 大日康史（国立感染症研究所主任研究官）

分担研究課題

新生児マススクリーニングの費用対効果に関する研究

ムコ多糖症の QOL 評価

研究分担者 大日康史（国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官）

研究要旨

【目的】ムコ多糖症における新生児スクリーニングの費用対効果分析に必要な QOL 評価を行う。

【方法】ムコ多糖症の QOL を一般市民に対して Rating Scale 法を用いて調査する。ムコ多糖症を含め計 8 問を温度計で尋ねた。

【結果】平均は 0.149、標準偏差は 0.159 であった。

【考察】IQALY あたりに社会が負担できる上限額は日本では 600～700 万円とされているために、ムコ多糖症の治療に費やすことのできる医療費は、年間平均 513～599 万円がその上限と推測された。

研究協力者

菅原民枝

（国立感染症研究所感染症情報センター）

A. 研究目的

医療・保健分野での費用対効果分析では、効果を測定するために QOL 評価が重要になっている。本年は 3 年計画の 2 年度に当たるのでムコ多糖症における新生児スクリーニングにおける費用対効果分析に必要な、ムコ多糖症の QOL 評価を行う。

B. 研究方法

QOL を測定する方法には、いくつか種類があり、また調査対象者も一般市民か患者かによる。

本研究調査は 2008 年 4 月上旬に全国において調査会社とモニター契約を結んだ 2,750 世帯を対象に実施した。標本抽出は、地域と年齢群によって層化した二層化無作為抽出とした。対象を無作為に 5 群に分けて、各郡先の 8 問の並びを変えた。

ムコ多糖症の QOL を測定する方法として、Rating Scale 法を用いて一般市民を対象に調査する。

ムコ多糖症の状態は「ある時期に発達が遅れだし、歩けなくなり、言葉を失い、難聴が進んでいきます。骨が変形するため低身長です。症状がよくなっていくことはなく、寿命は 10 年～15 年です。」とした。

他にも参照のために

「意識不明の状態」

「死亡した状態。」

「眠れないほどの強いかゆみが一週間続く。」

「寝たきりの状態。」

「車椅子での生活。」

「小学校就学前に片側の耳の聴力を失う。」

「小学校での勉強で、不注意な間違いをしたり、授業中に席を立ったりします。あるいは、他の人がしていることをさげざったりじゃましたりします。そのために勉強が遅れていたり、友達ができにくい状態です。」

の計 8 問を温度計で尋ねた（図 1 参照）。

分析は頻度分布、記述統計量とする

C. 研究結果

調査票は 2,137 世帯から回収した(回収率 77.7%)。頻度分布は図 2 に示されている。平均は 0.149、標準偏差は 0.159 であった。

D. 考察

本研究ではムコ多糖症における新生児スクリーニングの費用対効果分析を行うに際しての必要なパーツとしてその QOL を求め、0.145 とする結果を得た。

今回は、患者あるいはその家族ではなく一般市民を対象に実施した。これは倫理的な配慮と、適応といった心理学的な作用を避けるためであるが、逆に病態の説明が十分であったかという点に関しては疑問が残る。

その限界を配慮しつつも、回答者の 45% が 0.1 以下と回答していること、また指数的に高い QOL の頻度が低下していることから、その重症感は伝わっていると思われる。

1QALY あたりに社会が負担できる上限額は

日本では 600~700 万円とされている¹⁾。したがってムコ多糖症の治療に費やすことのできる医療費は、年間平均 513~599 万円がその上限となる。

参考文献

[1] 大日康史、菅原民枝「1 QALY 獲得に対する最大支払い意思額に関する研究」『医療と社会』, vol.16(2), pp.157-165.2006.

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし