

図 1: 調査票

図1は、Microsoft Excelで開かれた調査票のスクリーンショットです。調査票のタイトルは「図1: 調査票」です。調査票の内容は以下の通りです。

1. 以下のように入力欄を設定して、お考えください。

2. (1) の状態は、資金と医療は状態が、考えうる最悪の状態とした場合、どれくらい考えますか。 (●) から、あなたが考えられるまで、横線で記入してください。

3. (2) ~ (8) も同様に考え、記入してください。

4. 調査票の項目は以下の通りです。

(1) 生活不安の状態。

(2) ある時期に入院が繰り返され、退院できず、生活が苦しい。家族が困っています。あなたが実現するための治療費です。家族が困窮することはない。治療は継続して受けます。

(3) 収入不足の状態。

(4) 家族での生活。

(5) 死亡した状態。

(6) 続かないほどの痛みがゆがみ一歩も歩けない。

(7) 小学校就学前に片側の足を腫れかたくなる。

(8) 小学校での勉強で、下駄を履きながら歩いたり、授業中に涙を流したりします。あるいは、他人が少いていることをさげすまったりしましたりします。そのため、勉強が滞っていたり、友達から悪くも敬遠です。

5. 調査票の項目は以下の通りです。

6. 調査票の項目は以下の通りです。

7. 調査票の項目は以下の通りです。

8. 調査票の項目は以下の通りです。

9. 調査票の項目は以下の通りです。

10. 調査票の項目は以下の通りです。

11. 調査票の項目は以下の通りです。

12. 調査票の項目は以下の通りです。

13. 調査票の項目は以下の通りです。

14. 調査票の項目は以下の通りです。

15. 調査票の項目は以下の通りです。

16. 調査票の項目は以下の通りです。

17. 調査票の項目は以下の通りです。

18. 調査票の項目は以下の通りです。

19. 調査票の項目は以下の通りです。

20. 調査票の項目は以下の通りです。

21. 調査票の項目は以下の通りです。

22. 調査票の項目は以下の通りです。

23. 調査票の項目は以下の通りです。

24. 調査票の項目は以下の通りです。

25. 調査票の項目は以下の通りです。

26. 調査票の項目は以下の通りです。

27. 調査票の項目は以下の通りです。

28. 調査票の項目は以下の通りです。

29. 調査票の項目は以下の通りです。

30. 調査票の項目は以下の通りです。

31. 調査票の項目は以下の通りです。

32. 調査票の項目は以下の通りです。

33. 調査票の項目は以下の通りです。

34. 調査票の項目は以下の通りです。

35. 調査票の項目は以下の通りです。

36. 調査票の項目は以下の通りです。

37. 調査票の項目は以下の通りです。

38. 調査票の項目は以下の通りです。

39. 調査票の項目は以下の通りです。

40. 調査票の項目は以下の通りです。

41. 調査票の項目は以下の通りです。

42. 調査票の項目は以下の通りです。

43. 調査票の項目は以下の通りです。

44. 調査票の項目は以下の通りです。

45. 調査票の項目は以下の通りです。

46. 調査票の項目は以下の通りです。

47. 調査票の項目は以下の通りです。

48. 調査票の項目は以下の通りです。

49. 調査票の項目は以下の通りです。

50. 調査票の項目は以下の通りです。

51. 調査票の項目は以下の通りです。

52. 調査票の項目は以下の通りです。

53. 調査票の項目は以下の通りです。

54. 調査票の項目は以下の通りです。

55. 調査票の項目は以下の通りです。

56. 調査票の項目は以下の通りです。

57. 調査票の項目は以下の通りです。

58. 調査票の項目は以下の通りです。

59. 調査票の項目は以下の通りです。

60. 調査票の項目は以下の通りです。

61. 調査票の項目は以下の通りです。

62. 調査票の項目は以下の通りです。

63. 調査票の項目は以下の通りです。

64. 調査票の項目は以下の通りです。

65. 調査票の項目は以下の通りです。

66. 調査票の項目は以下の通りです。

67. 調査票の項目は以下の通りです。

68. 調査票の項目は以下の通りです。

69. 調査票の項目は以下の通りです。

70. 調査票の項目は以下の通りです。

71. 調査票の項目は以下の通りです。

72. 調査票の項目は以下の通りです。

73. 調査票の項目は以下の通りです。

74. 調査票の項目は以下の通りです。

75. 調査票の項目は以下の通りです。

76. 調査票の項目は以下の通りです。

77. 調査票の項目は以下の通りです。

78. 調査票の項目は以下の通りです。

79. 調査票の項目は以下の通りです。

80. 調査票の項目は以下の通りです。

81. 調査票の項目は以下の通りです。

82. 調査票の項目は以下の通りです。

83. 調査票の項目は以下の通りです。

84. 調査票の項目は以下の通りです。

85. 調査票の項目は以下の通りです。

86. 調査票の項目は以下の通りです。

87. 調査票の項目は以下の通りです。

88. 調査票の項目は以下の通りです。

89. 調査票の項目は以下の通りです。

90. 調査票の項目は以下の通りです。

91. 調査票の項目は以下の通りです。

92. 調査票の項目は以下の通りです。

93. 調査票の項目は以下の通りです。

94. 調査票の項目は以下の通りです。

95. 調査票の項目は以下の通りです。

96. 調査票の項目は以下の通りです。

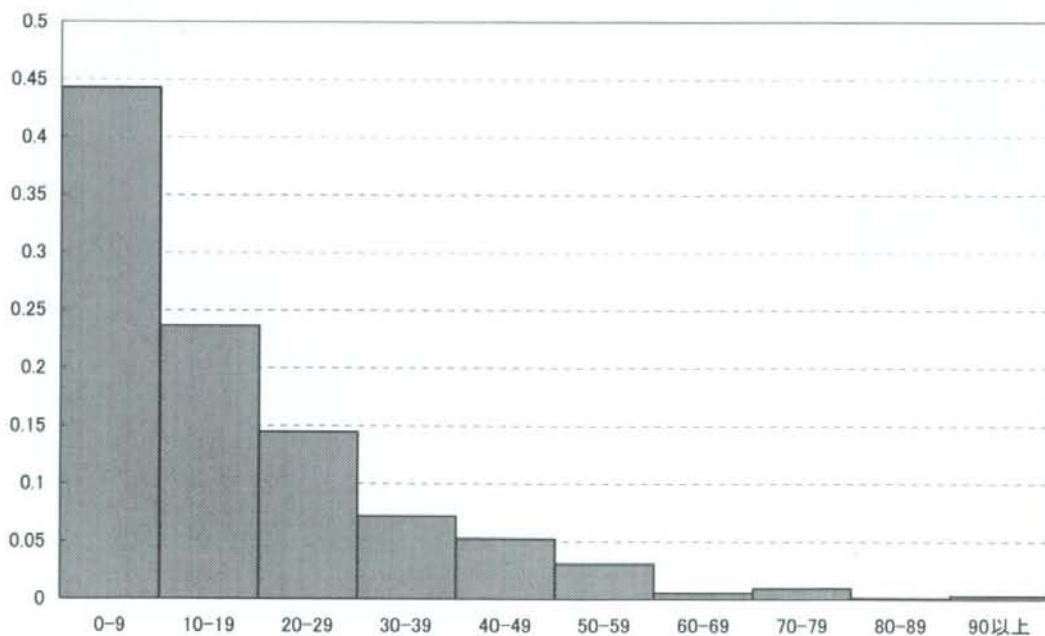
97. 調査票の項目は以下の通りです。

98. 調査票の項目は以下の通りです。

99. 調査票の項目は以下の通りです。

100. 調査票の項目は以下の通りです。

図 2 : ムコ多糖症の QOL



Ⅱ. 分担研究報告書

5. 新生児マススクリーニングの臨床的効果に関する研究

研究分担者 加藤忠明（国立成育医療センター研究所部長）

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

小児慢性特定疾患治療研究事業に登録された、
新しい新生児マススクリーニングで発見されうる疾患

研究分担者 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」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（小慢事業）で対象となっている 19 疾患に関して、その登録状況を解析した。就学前児童に関しては、マススクリーニングで発見されたと医療意見書に記載されたプロピオン酸血症の 11 人、シトルリン血症（主として 2 型のシトルリン欠損症）の 27 人、グルタル酸尿症 I 型の 3 人、中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症の 1 人、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症の 2 人、及びグルタル酸尿症 II 型の 1 人は、マススクリーニング以外で発見された患児に比べて、症状が少ない傾向が認められた。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ので、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。

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

安藤亜希（国立成育医療センター研究所
成育政策科学研究部共同研究員）
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 流動研究員）
竹原健二（同上 リサーチレジデント）
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）

後の小児慢性特定疾患治療研究事業（以下、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、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²⁾。17 年度に法制化された小慢事業では、その後、登録人数が増えたので、今回は、症例数を増やして解析した。17 年度以降はスクリーニングの有無が医療意見書に記載されているので、その有無別に小慢事業での登録状況を検討した。

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。昨年度は、「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」¹⁾ に載っている 22 疾患の中で、法制化

B. 対象

10～19 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、20 年 8 月までに電子データによる事業報告があった先天性代謝異常児の延べ 57,734 人分を対象とした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 93 か所から、17

年度は 98 か所中 94 か所から、18 年度は 99 か所中 87 か所から、19 年度は 99 か所 52 か所からの報告であった。

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である。ただし、17～19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可能であった。17～19年度の先天性代謝異常の非同意率は 3.4% (延べ 10,249 人中 350 人) 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、生年月日や性別、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. 結果と考察

1. 小慢事業での登録人数

「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」¹⁾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る 19 疾患に関して、その登録人数 (10～19 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 (10～19 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 1,333 人、延べ人数は 4,568 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 633 人、延べ人数は 1,888 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 5 人、III 型は 2 人が登録されていた。

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 血症 (E71.1H) :	148 人	541 人
2) プロピオン酸血症 (E71.1F) :	64	241
3) β ケトチオラーゼ欠損症 (E71.1K*) :	3	3
4) イソ吉草酸血症 (E71.1A) :	13	53
5) HMG 尿症 (E71.1J*) :	13	17
6) MCD (E88.8P) :	28	73
7) グルタル酸尿症 I 型 (E72.3A**) :	13	22
小計	283 人	950 人
脂肪酸代謝異常症		
8) MCAD 欠損症 (E71.4A*) :	8 人	14 人
9) VLCAD 欠損症 (E71.4C*) :	13	22
10) TFP 欠損症 (E71.4D*) :	2	4
11) CPT 欠損症 (E71.3C***) :	36	100
12) TRANS 欠損症 (E71.4E*) :	2	2
13) グルタル酸尿症 II 型 (E72.3F**) :	18	31
小計	79 人	173 人
アミノ酸代謝異常症		
14) 高チロジン血症 I 型 (E70.2E**) :	13 人	21 人
15) シトルリン血症 (E72.2D****) :	140	396
16) ASA 尿症 (E72.2B) :	24	86
小計	177 人	503 人
17) フェニルケトン尿症 (E70.0) :	539 人	2141 人
18) メープルシロップ尿症 (E71.0) :	71	242
19) ホモシスチン尿症 (E72.1C) :	92	297
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) :	52	149
小計	92 人	262 人
合計 :	登録人数 1,333 人、延べ人数 4,568 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 = 複合カルボキシルゼ欠損症、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

*** : CPT 1 欠損症、及び CPT 2 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。

2. 小慢事業での登録状況

1) メチルマロン酸血症

研究目的に資料を使用することに非同意の1人を除くメチルマロン酸(MMA)血症147人に関して、MSの有無別、就学前後別の小慢事業での登録状況を表2に示す。

半数以上の患児に知的障害、痙攣、成長障害のいずれかの症状が見られた。就学年齢の患児では、MS以外で発見された63人中22人が特別支援教育を受けていたが、MS(で発見された)症例は4人全員が通常学級に通っていた。

4年前に行なった同様の報告に比べて⁴⁾、小慢事業での登録数は増加し、通常学級に通う頻度からはMSの効果の可能性もある。

しかし、症状の発現頻度からはMS効果判定はできない。前報の生活実態調査では、MMA8人中6人は生後12日以内に発病していた。小慢事業の医療意見書の「マスキングで発見(有、無)」の解釈にかかってくるため、小慢事業からMSの効果判定することは難しい。

2) プロピオン酸血症

非同意の1人を除くプロピオン酸血症63人の小慢事業での登録状況を表3に示す。就学前の患児では、MS以外で発見された16人中7人に何らかの症状が見られたが、MS症例11人全員に特に症状はなかった。

MSで発見された患児の経過は比較的良好である。しかし、これら軽症型の患児がどの程度の医学的管理を必要とするかは今後の検討が必要である。

3) β ケトチオラーゼ欠損症

9~17歳の3人が小慢事業に登録され、全員、MS以外で発見され、特に症状の記載はなかった。比較的年長児で、間欠期であるためと推測される。

4) イソ吉草酸血症

4~18歳の13人が小慢事業に登録され、全員、MS以外で発見されていた。知的障害有りは4人、痙攣有りは4人、成長障害有りは2人、これらのいずれか有りは5人、いずれも無しは8人であった。就学状況では、6人が通常学級、2人が特別支援学校に通っていた。

5) 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸尿症

小慢事業に登録された13人中、研究に同意を得られたのは11人であった。そのうちMS症例は12歳児1人のみであり、特に症状の記載はなく、通常学級に通っていた。年齢からは、一般の新生児マスキングで発見された症例

の可能性がある。

MS以外で発見された0~18歳児10人中、知的障害有りは2人、運動障害有りは3人、痙攣有りは3人、成長障害3人、肝腫2人、これら何らかの症状有りは8人、いずれも無しは2人であった。就学状況の記載のあった4人全員が通常学級に通っていた。

6) 複合カルボキシラーゼ欠損症

0~19歳の28人が小慢事業に登録され、全員、MS以外で発見されていた。知的障害有りは8人、痙攣有りは14人、成長障害有りは11人、肝腫有りは4人、これらのいずれか有りは21人、いずれも無しは7人であった。就学状況では、9人が通常学級、5人が特別支援学校に通っていた。

7) グルタル酸尿症 I 型

小慢事業に登録された13人中、MS症例は3人(3歳女児2人、2歳女児1人)であった。痙攣有りは2人、その内1人はその他の症状有りとされていたが、他の症状の記載はなかった。また、特に症状無しは1人であった。以下のMS以外で発見された患児に比べて、症状が少ない傾向が認められ、MSの有効性の一端を示している。

MS以外で発見された10人は、1~18歳であった。10人全員に何らかの症状が見られ、知的障害有りが6人、運動障害有りが6人、痙攣有りが2人、成長障害有りが4人、下痢、肝腫、特異顔貌有りは各々1人、その他の症状有りが6人であった。就学状況では、3人が通常学級、3人が特別支援教育を受けていた。

8) 中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症

小慢事業に登録された8人中、MS症例は2歳女児1人のみであり、特に症状有りの記載はなかった。MSの効果を示す可能性が考えられる。

MS以外で発見された7人は、1~8歳であった。7人全員に何らかの症状が見られ、知的障害有りが1人、痙攣有りが5人、成長障害有りが1人、その他の症状有りが2人であった。

9) 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症

小慢事業に登録された13人中、MS症例は2人(3歳男児、2歳女児)であった。2人とも特に症状有りの記載はなかった。MSの効果を示す可能性が考えられる。

MS以外で発見された0~15歳児11人中、知的障害有りは1人、運動障害有りは3人、痙攣有りは1人、成長障害2人、肝腫2人、その他の症状有りは4人、これら何らかの症状有りは9

人、いずれも無しは 2 人であった。就学状況の記載のあった 6 人全員が通常学級に通っていた。

10) 三頭酵素欠損症

1~3 歳の 2 人が MS 以外で発見され登録されていた。1 人は痙攣、肝腫等の記載がみられたが、他の 1 人には症状はみられなかった。

11) カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損症

1~18 歳の 36 人が小慢事業に登録されていた。状況が不明である非同意の 1 人を除き、全員、MS 以外で発見されていた。知的障害有りは 7 人、運動障害有りは 4 人、痙攣有りは 12 人、成長障害有りは 4 人、肝腫有りは 5 人、これらのいずれか有りは 23 人、いずれも無しは 12 人であった。就学状況では、23 人が通常学級、4 人が特別支援教育を受けていた。

12) カルニチンアシルカルニチン転移素酵素欠損症

MS 以外で発見されていた 2 人 (0 歳男児、16 歳男児) が登録され、いずれも痙攣等の症状を有し、16 歳児は通常学級に通っていた。

13) グルタル酸尿症 II 型

0~19 歳の 18 人が小慢事業に登録されていた。状況が不明である非同意の 2 人を除き、MS 症例は、2 歳男児 1 人のみであり、特に症状有りの記載はなかった。MS の効果を示す可能性が考えられる。

MS 以外で発見された 15 人は全員に何らかの症状がみられ、知的障害有りは 6 人、運動障害有りは 7 人、痙攣有りは 4 人、成長障害 8 人、肝腫 7 人、その他の症状有りは 5 人であった。就学状況では、4 人が通常学級、2 人が特別支援教育を受けていた。

14) 高チロジン血症 I 型

小慢事業に登録された 13 人中、MS 症例とされたのは 12 歳男児 1 人のみであり、成長障害と肝腫がみられるものの通常学級に通っていた。年齢からは、一般の新生児マススクリーニングで発見された症例の可能性はある。

MS 以外で発見された 1~16 歳児 12 人中、知的障害有りは 2 人、運動障害有りは 4 人、痙攣有りは 2 人、成長障害 2 人、肝腫 5 人、その他の症状有りは 3 人、これら何らかの症状有りは 10 人、いずれも無しは 2 人であった。就学状況の記載のあった 6 人全員が通常学級に通っていた。

15) シトルリン血症 (主として 2 型のシトルリン欠損症)

非同意の 1 人を除くシトルリン血症 139 人の小慢事業での登録状況を表 4 に示す。特に症状のみられなかった就学前の患児は、MS 症例では 27 人中 16 人、MS 以外で発見された症例では 55 人中 14 人であり、前者に有意に多かった ($p < 0.01$)。

MS で発見された患児の経過は比較的良好である。しかし、これら軽症型の患児がどの程度の医学的管理を必要とするかは今後の検討が必要である。

16) アルギニノコハク酸尿症

小慢事業に登録された 24 人中、MS 症例は 5 人いた。そのうち 9 歳男児は、知能指数 25、運動障害、痙攣、眼科的異常、骨変形、尿路結石等があり、訪問教育を受けていた。9 歳女児は特に症状がみられず通常学級に通っていた。10 歳女児は知的障害、肝腫等を有し、特別支援学級に通っていた。13 歳女児は 7,8 歳時の眼科的異常の記載のみあった他は症状がみられず通常学級に通っていた。17 歳男児はその他の症状があるとの記載はあるものの通常学級に通っていた。年齢からは、一般の新生児マススクリーニングで発見された症例が含まれる可能性がある。

MS 以外で発見された 0~17 歳児 19 人中、知的障害有りは 11 人、運動障害有りは 5 人、痙攣有りは 7 人、成長障害 10 人、肝腫 9 人、眼科的異常 3 人、その他の症状有りは 4 人、これら何らかの症状有りは 16 人、いずれも無しは 3 人であった。就学状況では、3 人が通常学級、5 人が特別支援教育を受けていた。

E. 結論

1) MS で発見されたプロピオン酸血症、及びシトルリン血症の患児の経過は比較的良好であった。しかし、これら軽症型の患児がどの程度の医学的管理を必要とするかは今後の検討が必要である。

2) MS で発見された、グルタル酸尿症 I 型の 3 人、中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症の 1 人、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症の 2 人、及びグルタル酸尿症 II 型の 1 人は、マススクリーニング以外で発見された患児に比べて、症状が少ない傾向が認められた。

3) 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) 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

2) 加藤忠明、顧艶紅、佐藤ゆき他：新しい新生児マスキュ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。厚生労働科学研究「タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マスキューニング体制の確立に関する研究」報告書：137～141、2008

3) 加藤忠明、藤本純一郎、別所文雄他：平成18、19年度小児慢性特定疾患治療研究事

業の全国登録状況。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、2009

4) 加藤忠明、原田正平、重松陽介、山口清次：新技術による新生児マスキュ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全国登録状況。厚生労働科学研究「わが国の21世紀における新生児マスキューニングのあり方に関する研究」報告書：20～30、2005

表2 メチルマロン酸血症147人の小慢事業での登録状況（非同意1人を除く）

	最終登録時の年齢	知的障害有	痙攣有	成長障害有	左記どれか有	左記全て無	就学状況
MS症例 7人	0～5歳3人	1人	1人	2人	2人	1人	・・・
	8～19歳4人	1人	2人	3人	3人	1人	通常学級4人
非MS症例 140人	0～6歳77人	35人	21人	37人	52人	25人	・・・
	6～18歳63人	26人	18人	25人	39人	24人	注)

注) 通常学級34人、特別支援学校12人、特別支援学級8人、訪問教育2人、就学猶予2人、不明5人

表3 プロピオン酸血症63人の小慢事業での登録状況（非同意1人を除く）

	最終登録時の年齢	知的障害有	痙攣有	成長障害有	左記どれか有	左記全て無	就学状況
MS症例 14人	0～5歳11人	0人	0人	0人	0人	11人	・・・
	7～12歳3人	1人	1人	1人	3人	0人	通常学級2人、特別支援学級1人
非MS症例 49人	0～6歳16人	6人	1人	5人	7人	9人	・・・
	6～18歳33人	23人	14人	11人	26人	7人	注)

注) 通常学級16人、特別支援学校3人、特別支援学級12人、訪問教育1人、不明1人

表4 シトルリン血症（主として2型のシトルリン欠損症）139人の小慢事業での登録状況

（非同意1人を除く）

	最終登録時の年齢	知的障害有	痙攣有	成長障害有	肝腫	左記どれか有	左記全て無	就学状況
MS症例 42人	0～5歳27人	2人	1人	8人	5人	11人	16人	・・・
	6～17歳15人	2人	1人	4人	4人	8人	7人	注1)
非MS症例 97人	0～5歳55人	10人	8人	24人	19人	41人	14人	・・・
	6～19歳42人	12人	11人	12人	10人	31人	11人	注2)

注1) 通常学級11人、特別支援学級1人、不明3人

注2) 通常学級29人、特別支援学校4人、特別支援学級2人、不明7人

表1 生活アンケート用紙

平成20年6月

: 一つだけ選んでチェックしてください。 : 複数の項目にチェックしても構いません。
 ()には、数字や文字を記入してください。

- 1) お子様は現在何歳ですか (歳) 性別：男子、女子 体重は (kg)
 「学校に通われている方」のみ、その種類を下記から選んでください。
通常学校の通常学級、特別支援学校、特別支援学級、その他 ()
- 2) 病気を発病したのは？ (歳 か月 日頃) 病名：()
 受診している医療機関名と担当医師名は ()
- 3) 何の検査によって診断されましたか
新生児（タンデムマス）スクリーニング、尿の有機酸分析、酵素活性測定、
遺伝子解析、その他 ()、不明
- 4) 身体障害者手帳はお持ちですか？ いいえ、はい（等級は 級）
- 5) 療育手帳はお持ちですか？ いいえ、はい（最重度、重度、中度、軽度）
- 6) お子様の日常生活の状況はどうですか？
障害はない、軽度障害がある（軽い遅れなど）、かなり重い障害がある
- 7) 病院を受診する頻度は
月に数回、月1回、2～3か月に1回、4～6か月に1回、年1～2回
 *1回の通院に要する時間は？（片道およそ 時間 ）
- 8) 病院での通常の診療内容は、医師の診察、検査、内服薬の処方、リハビリ、注射、
生活指導、治療内容 ()
- 9) 病気の経過はいかがですか？ 病状は安定している、 やや進行しているように思う
時々発作が起こる、 不安定で悪くなっている
- 10) カルニチン（エルカルチン）を服用していますか？ いいえ、はい（1日 mg）
- 11) ケトアシドーシスは経験しましたか？ いいえ、はい（今までおよそ 回）
- 12) 肝移植を行いましたか？ いいえ、はい 予定されている
- 13) 乳幼児医療費助成制度（マル乳）を利用していますか？ いいえ、はい、不明
- 14) 小児慢性特定疾患治療研究事業に申請していますか？ いいえ、はい、不明
「はい」にチェックされた方へのみお尋ねします。
 自己負担限度額いっぱい支払っていますか？ いいえ、はい、不明
- 15) 保険や補助等を差し引いた実際の自己負担額、交通費等はどの程度になりますか？
 医療費の自己負担額（およそ月 円）
 通院にかかる交通費（およそ月 円）
 病気に関連するその他の費用（およそ月 円、その内訳は)
- 16) ご家族の中に同じ病気の方はいますか？ いない、いる（お子様との関係は)
- 17) その他、生活の中で困っていること、心配なこと（例えば、お子様が病気にかかられたことによるご家族の生活への影響等）、病気について知りたいことや要望等をご自由にお書きください。

ご記入いただきどうもありがとうございました。

表2 メチルマロン酸血症 8例

症例	調査時の体重(kg)	発病月齢/日齢	確定診断の検査	発病から治療開始までの期間	日常生活の障害 障害者手帳(等級) 療育手帳(重症度)	ケトアシド ーシンス経験 数(回)	療育の状況	カルニチン 服用量 (mg/日)
1) 2歳 女児 ^{注1)}	11	12日	酵素 遺伝子	1日以内	軽度の障害 なし なし	なし	福祉センターで運動と 心理の指導	1200
2) 2歳 男児 ^{注1)}	13.5	11日	遺伝子	1日以内	なし なし なし	2	特になし	1000
3) 2歳 男児 ^{注2)}	9	3日	尿 酵素 遺伝子	不明	かなり重い障害 あり(1級) なし	2	特になし	量不明
4) 3歳 男児 ^{注3)}	12	7カ月	尿 酵素 遺伝子	1ヶ月	かなり重い障害 あり(1級) なし	なし	肢体不自由施設と聾 学校の指導	1500
5) 4歳 男児 ^{注1)}	15	46日	尿 酵素 遺伝子	1日以内	軽度の障害 なし あり(中度)	1	療育園	1500
6) 5歳 男児 ^{注3)}	15	2日	尿	4日	かなり重い障害 なし あり(重度)	1	3歳より1学年下の保育 園	1500
7) 5歳 男児 ^{注3)}	17	3日	尿	1日以内	軽度の障害 あり(3級) あり(中度)	3	2歳: 肢体不自由施設 3歳: 知的障害児クラス 4歳: 幼稚園	1800
8) 7歳 男児 ^{注1)}	24	1日	尿 酵素 遺伝子	2日	軽度の障害 なし 3~6歳まで(軽度)	不明	通常学級と 特別支援学級	3000

注1) 肝移植既往あり

注2) 肝移植既往なし、時々発作あり、2歳で死亡

注3) 肝移植既往なし

注4) 肝移植既往なし、時々発作あり、15歳で死亡

表3 プロピオン酸血症 4例

症例	調査時の体重(kg)	発病月齢/日齢	確定診断の検査	発病から治療開始までの期間	日常生活の障害 障害者手帳(等級) 療育手帳(重症度)	ケトアシド ーシンス経験 数(回)	療育の状況	カルニチン 服用量 (mg/日)
9) 1歳 男児 ^③	11.3	1ヶ月	尿	1ヶ月	なし なし なし	5	特になし	量不明
10) 5歳 女児 ^③	17.5	未発症	尿 酵素 遺伝子	1ヶ月	なし なし なし	なし	保育園	400
11) 15歳 男児 ^④	57	2日	酵素	不明	軽度の障害 なし あり(軽度)	10	中学より 特別支援学級	1500
12) 26歳 女児 ^③	42	9カ月	尿	5ヶ月	なし なし なし	1	高卒、アルバイト	900

表4 イソ吉草酸血症 2例

症例	調査時の体重(kg)	発病月齢/日齢	確定診断の検査	発病から治療開始までの期間	日常生活の障害 障害者手帳(等級) 療育手帳(重症度)	ケトアシド ーシンス経験 数(回)	療育の状況	カルニチン 服用量 (mg/日)
13) 1歳 女児 ^③	9	未発症	タンデムマス 尿 酵素	不明	なし なし なし	なし	特になし	量不明
14) 5歳 女児 ^③	17	5日	尿	不明	なし なし なし	新生児期に 回数不明	特になし	600

表5 グルタル酸尿症Ⅱ型 1例

症例	現在の体重(kg)	発病月齢/日齢	確定診断の検査	発病から治療開始までの期間	日常生活の障害 障害者手帳(等級) 療育手帳(重症度)	ケトアシド ーシンス経験 数(回)	療育の状況	カルニチン 服用量 (mg/日)
15) 8歳 男児 ^③	30	3ヶ月	タンデムマス	2週間	軽度の障害 あり(3級) なし	なし	特になし	300

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

有機酸・脂肪酸代謝異常児の家族の生活実態調査

研究要旨

有機酸・脂肪酸代謝異常児の家族の生活実態を明らかにして今後の新しい新生児マススクリーニングの有効性を検証することを目的とした。「有機酸・脂肪酸代謝異常 医師と家族のシンポジウム」に参加した 15 組の患児家族を対象として質問紙調査を実施し、またシンポジウムでの「プロピオン酸血症・メチルマロン酸血症の患者の会」からの発表をまとめた。疾患ごとの人数は MMA 8 人、PA 4 人、イソ吉草酸血症 2 人、GA II 1 人であった。障害の程度は、日常生活に障害なし、もしくは軽度の障害が 12 人であり、比較的軽かった。家族の経済的負担も乳幼児医療費助成制度や小児慢性特定疾患治療研究事業により軽減されていた。しかし、将来への不安や病気の情報の少なさから家族の精神的負担は大きかった。8 人は生後 12 日以内に発症し、タンデムマスの結果が通常判明する前の発症であった。早期に適切な治療を開始するためにはタンデムマスでの診断確定は意義が高いので、結果を早く伝えられるシステムが重要と考えられる。また当該疾患に関連のある症状が認められた場合、タンデムマスなどを利用して早めに診断することも重要であり、タンデムマスの健康保険適応が望まれる。

見出し語：タンデムマススクリーニング、小児慢性特定疾患治療研究事業、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、グルタル酸尿症 II 型

研究協力者

安藤亜希（国立成育医療センター研究所
成育政策科学研究部 共同研究員）

研究分担者

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）

原田正平（同上
成育医療政策科学研究室長）

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 流動研究員）

竹原健二（同上 リサーチレジデント）

柏木明子（ひだまりたんぼぼ（プロピオン酸血症とメチルマロン酸血症患者の会
代表）

研究代表者

山口清次（島根大学医学部小児科教授）

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や家族がどのような生活状況にあるのか実態を明らかにしておく必要がある。

平成 20 年 6 月 14 日に国立成育医療センターにおいて、プロピオン酸血症・メチルマロン酸血症の患者の会「ひだまりタンポポ」（以下、親の会）が主催となり、厚生労働科学研究「タンデムマスの新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究」班が共催となり、「有機酸・脂肪酸代謝異常 医師と家族のシンポジウム」が開催された。このシンポジウムには、メチルマロン酸血症（以下、MMA）、プロピオン酸血症（以下、PA）、イソ吉草酸血症、グルタル酸尿症 II 型（以下、GA II）の 4 疾患の患児家族 15 組が参加した。その患児の親に対して質問紙調査を実施し、患

児家族の生活状況を把握して、今後の新しい新生児マススクリーニングの有効性を検証することすることを目的とした。

また、今回のシンポジウムでは親の会から、発症時の様子や治療開始までの経過が発表された。この発表内容を質問紙調査結果と合わせて報告する。

B. 対象

平成 20 年 6 月 14 日に国立成育医療センターにおいて開催された「有機酸・脂肪酸代謝異常 医師と家族のシンポジウム」に参加した 15 組の患児家族を対象として、当日、質問紙調査を実施した。疾患ごとの人数は MMA 8 人、PA 4 人、イソ吉草酸血症 2 人、GA II 1 人であった。

C. 方法

質問紙調査項目は、1) 年齢、性別、体重、通学状況、2) 発病月齢/日齢、病名、受診医療機関、3) 確定診断の検査内容、4) 障害者手帳所持の有無及び等級、5) 養育手帳所持の有無および重症度、6) 日常生活への障害の程度、7) 病院受診頻度、通院時間、8) 診療内容、9) 病気の経過、10) カルニチン服用の有無及び服用量、11) ケトアシドーシスの経験の有無及び回数、12) 肝移植及び予定の有無、13) 乳幼児医療費助成制度（以下、マル乳）の利用状況、14) 小児慢性特定疾患治療研究事業（以下、小慢事業）の申請状況、自己負担限度額、15) 医療費、通院にかかる交通費、その他実際の自己負担額、16) 家族歴、17) 生活の中で困っていること、心配なこと、病気について知りたいことや要望など自由記載であった（表 1）。

また親の会の発表から、発病時の症状、治療開始までの期間と経過、療育の状況を集計した。

D. 結果

疾患ごとに各症例を表 2, 3, 4, 5 にまとめた。

1. 調査時点の年齢および発病月齢/日齢

調査時点の年齢は 2 歳以下 5 人、3~6 歳 6 人、7~8 歳 2 人、15 歳 1 人、26 歳 1 人であった。

発病月齢/日齢は 12 日以内 8 人、1~3 ヶ月 3 人、7~9 ヶ月 2 人、未発症 2 人であった。

2. 確定診断の検査および治療開始までの期間

確定診断の検査は尿の有機酸分析 11 人、酵素

活性 8 人、遺伝子解析 7 人、タンデムマス 2 人であった。

発症から治療開始までの期間は 1 日以内 4 人、2 日 1 人、4 日 1 人、2 週間 1 人、1 ヶ月 3 人、5 ヶ月 1 人、不明 4 人であった。

3. 発病時の症状

親の会の発表による発病時の経過から症状を抜き出して集計した結果を以下に示す。（重複回答あり）

- 1) 哺乳力低下 4 人、体重増加不良 1 人
- 2) 傾眠傾向 2 人、意識障害 1 人、活気低下 1 人
- 3) 呼吸窮迫症状 2 人、呼吸困難 1 人、無呼吸 1 人
- 4) 高アンモニア血症 3 人、代謝性アシドーシス 3 人
- 5) 嘔吐 3 人
- 6) 発熱 2 人、微熱 1 人
- 7) 振戦 2 人、痙攣 1 人
- 8) 脱水症状 2 人
- 9) チアノーゼ 2 人
- 10) 心疾患合併(卵円孔開存および肥大型心筋症の PA 1 人、生後 5 日に心臓手術予定であった詳細不明な心疾患の MMA 1 人) 2 人
- 11) 定頭の遅れ 1 人、筋緊張低下 1 人
- 12) 汎血球減少合併 (PA) 1 人
- 13) 低血糖 1 人
- 14) 頻脈 1 人

4. 病状および障害の程度、治療

病状は安定 11 人、安定とやや進行の両方に記入あり 1 人 (PA)、時々発作あり 3 人 (イソ吉草酸血症、死亡例の MMA と PA) であった。

日常生活の障害は障害なし 6 人、軽度の障害 6 人、かなり重い障害 3 人であった。

未発症が 2 人いた。1 人はタンデムマスで発見されたイソ吉草酸血症であった。もう 1 人は PA で卵円孔開存、心筋症があり、入院中に主治医の判断で尿検体をガスクロマトグラフィー質量分析法 (ガスマス検査) へ提出して判明した症例であった。

治療に関しては、障害の程度にかかわらず全例がカルニチンを服用していた。

5. 受診頻度および通院時間

受診頻度は月数回3人、月1回7人、2~3ヶ月に1回5人であり、通院時間(片道)は平均47.5分(10分から120分)、不明1人であった。

6. 乳幼児医療費助成制度および小児慢性特定疾患治療研究事業

死亡例を除いた13人においてマル乳利用あり9人、利用なし4人(5歳、7歳、8歳、26歳)であり、小慢事業申請あり11人、申請なし2人(2歳、26歳)であった。

7. 経済的負担

医療費の自己負担は月平均2,298円(0~15,000円)であった。入院時は1回5~10万など、入院時には負担が増加する旨の記載もあった。通院にかかる交通費は月平均1,125円(400~2,800円)であったが、入院時は毎日面会のため数万円など、負担の増加が見られた。その他の費用としては月平均5,611円であり、その内訳は低蛋白食品、チューブ代、胃瘻ケア、注入用品、眼科受診などであった。

8. 自由記載

自由記載の内容を集計した結果を示す。

- 1) 将来への不安4人(軽症や未発症でも今後発作を起こす可能性があること、学校生活、進学問題、20歳以降の医療費に対する不安など)
- 2) 病気の情報が欲しい3人(シンポジウムの開催希望、専門医の意見を聞きたいなど)
- 3) 早い段階での療育の必要性3人
- 4) タンデムマスの全国導入希望1人
- 5) 日常生活のケア(薬、ミルクなど)における家族の負担1人(家族で分担し、父親の仕事へ影響あり)
- 6) 専門医のいない病院に対する不安1人(入院の判断が母親次第)
- 7) 特に困っていることはない1人
- 8) 医療費・交通費の負担増加傾向がある1人
- 9) 周囲の理解が必要1人
- 10) 治験への参加検討1人

E. 考察

1. 対象疾患について

本研究の対象である4疾患は、「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」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っている19疾患の中に含まれる¹⁾。また、本研究の対象人数は、平成17年度小慢事業における登録人数とほぼ比例し、各疾患のそれぞれ1割以上を占めていた²⁾。以上の点から今回の質問紙調査は、新しいスクリーニング対象疾患の患児家族の生活状況を把握する貴重な資料であると考えられる。また、従来、医療機関からみた患児の発達歴などについてはまとめられていたが、患児の親自身への生活実態調査は初の試みであり、患児家族のQOLを知る上で本調査結果をまとめる意義は大きい。

2. 障害の程度について

日常生活に障害なし、もしくは軽度の障害が12人であり、障害の程度は軽い症例が多くみられた。調査時点の年齢は、1歳から6歳の幼児が11人と、低年齢児が多かった。年齢の低さが病気の重症度にも関係している可能性もあるが、重症度に関わらず全例カルニチンを服用しており、MMAの4人で肝移植をしているなど早期治療の影響も考えられる。また、療育に関しては、就学前であり学校生活の様子は不明であったが、療育園や肢体不自由児施設での指導を受けている症例がみられ、早期療育が必要な症例も多いであろう。

3. 家族の負担について

対象症例は乳幼児が多かった為、ほぼ全ての症例でマル乳を利用し、また小慢事業に申請していた。そのため、経済的負担は比較的軽度に抑えられていると考えられる。しかし、同時に20歳以降での経済的負担を心配する声もあった。受診頻度も月1回程度が多く、負担はそれほど多くないが、入院時には小児であるため、家族の面会の必要性から臨時的負担増加があった。さらに、日々の食生活の管理の重要性から低蛋白食品の負担があげられる。障害の程度によっては、胃チューブでミルクや薬の注入管理をしている患児もいて、日常生活のケアにおいて家族の負担があった。また、将来への不安や病気の情報を求める意見が多く、精神的な負担は大きいと考えられる。

4. タンデムマスについて

8人(MMA6人、PA1人、イソ吉草酸血症1人)は発病月齢/日齢が生後12日以内と早かった。この結果からは、生後4、5日目にスクリーニング検査を実施しても、結果が判明する前に発症する患児が多いことを示している。MSで診断できる意義は高いが、早期からの治療が必要である。また、タンデムマスの結果が早く出ればその診断が早期治療に結びつくので、結果を早く伝えられるシステムが重要である。

発症した場合、血液検査を行えば高アンモニア血症などから何らかの代謝異常であろうと予測はでき、透析などの治療を開始されているが、真の診断名がいつ確定されたのかは不明である。中には治療開始まで1ヶ月から5ヶ月かかっている症例も4人いて、そのような場合、ことに診断確定にタンデムマスは有効である。

発病時の症状として哺乳力低下、意識障害(傾眠傾向)、呼吸障害、発熱、神経障害(振戦、痙攣)、嘔吐などが比較的多く認められた。このような症状が認められた場合に代謝異常症を念頭に置き、タンデムマスを利用して早めに結果を得ることを徹底することが患児を効果的に発見できると考えられる。また、救急外来などでもタンデムマスにより結果を得ることが可能になると良いので、健康保険適応が望まれる。

今回の調査で2人はタンデムマスで発見されていた。1人はイソ吉草酸血症で未発症の軽症例であった。未発症の段階から早期治療によりケトアシドーシス発作などを未然に防止することで良好な予後が期待される一方、不必要な治療および家族の不安を招くことも危惧される。もう1人のタンデムマス発見例はGAIIで兄が生後9ヶ月で突然死していたことからタンデムマス検査を行い発見された症例であり、新生児スクリーニングでの利用ではなく生後3ヶ月での検査であった。しかし、このような家族歴がある場合にも新生児期にタンデムマスを利用する価値はあると考えられる。

F. 結論

1) 調査対象者の障害の程度は比較的軽く、家族の経済的負担もマル乳や小慢事業により軽減されていた。しかし、将来への不安や病気の情報の少なさから家族の精神的負担は大きい。

2) 生後12日以内の発症が8人と比較的多く、

タンデムマスの結果が判明する前に発症している可能性もあるが、早期に適切な治療を開始するためにはタンデムマスでの診断確定は意義が高いので、診断結果を早く伝えられるシステムが重要である。

3) タンデムマス対象疾患に関連する症状があった場合にタンデムマスなどを利用して早めに結果を得ることを徹底することも重要であり、タンデムマスの健康保険適応が望まれる。

資料

1) 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

2) 加藤忠明、倉辻忠俊、柳澤正義、他：平成17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；6～34、2008

表1 生活アンケート用紙

平成20年6月

: 一つだけ選んでチェックしてください。 : 複数の項目にチェックしても構いません。
()には、数字や文字を記入してください。

- 1) お子様は現在何歳ですか (歳) 性別：男子、女子 体重は (kg)
「学校に通われている方」のみ、その種類を下記から選んでください。
通常学校の通常学級、特別支援学校、特別支援学級、その他 ()
- 2) 病気を発病したのは？ (歳 か月 日頃) 病名：()
受診している医療機関名と担当医師名は ()
- 3) 何の検査によって診断されましたか
新生児（タンデムマス）スクリーニング、尿の有機酸分析、酵素活性測定、
遺伝子解析、その他 ()、不明
- 4) 身体障害者手帳はお持ちですか？ いいえ、はい（等級は 級）
- 5) 療育手帳はお持ちですか？ いいえ、はい（最重度、重度、中度、軽度）
- 6) お子様の日常生活の状況はどうですか？
障害はない、軽度障害がある（軽い遅れなど）、かなり重い障害がある
- 7) 病院を受診する頻度は
月に数回、月1回、2～3か月に1回、4～6か月に1回、年1～2回
*1回の通院に要する時間は？（片道およそ 時間 ）
- 8) 病院での通常の診療内容は、医師の診察、検査、内服薬の処方、リハビリ、注射、
生活指導、治療内容 ()
- 9) 病気の経過はいかがですか？ 病状は安定している、 やや進行しているように思う
時々発作が起こる、 不安定で悪くなっている
- 10) カルニチン（エルカルチン）を服用していますか？ いいえ、はい（1日 mg）
- 11) ケトアシドーシスは経験しましたか？ いいえ、はい（今までおよそ 回）
- 12) 肝移植を行いましたか？ いいえ、はい 予定されている
- 13) 乳幼児医療費助成制度（マル乳）を利用していますか？ いいえ、はい、不明
- 14) 小児慢性特定疾患治療研究事業に申請していますか？ いいえ、はい、不明
「はい」にチェックされた方へのみお尋ねします。
自己負担限度額いっぱい支払っていますか？ いいえ、はい、不明
- 15) 保険や補助等を差し引いた実際の自己負担額、交通費等はどの程度になりますか？
医療費の自己負担額（およそ月 円）
通院にかかる交通費（およそ月 円）
病気に関連するその他の費用（およそ月 円、その内訳は ）
- 16) ご家族の中に同じ病気の方はいますか？ いない、いる（お子様との関係は ）
- 17) その他、生活の中で困っていること、心配なこと（例えば、お子様が病気にかかれたことによるご家族の生活への影響等）、病気について知りたいことや要望等をご自由にお書きください。

ご記入いただきどうもありがとうございました。

表2 メチルマロン酸血症 8例

症例	調査時の体重 (kg)	発病月齢/日齢	確定診断の検査	発病から治療開始までの期間	日常生活の障害		ケトアシドーシス経験数(回)	療育の状況	カルニチン服用量 (mg/日)
					障害者手帳(等級)	療育手帳(重症度)			
1) 2歳 女児 ^(注1)	11	12日	酵素遺伝子	1日以内	軽度の障害 なし なし	なし	福祉センターで運動と心理の指導	1200	
2) 2歳 男児 ^(注1)	13.5	11日	遺伝子	1日以内	なし なし なし	2	特になし	1000	
3) 2歳 男児 ^(注2)	9	3日	尿 酵素遺伝子	不明	かなり重い障害 あり(1級) なし	2	特になし	量不明	
4) 3歳 男児 ^(注3)	12	7カ月	尿 酵素遺伝子	1ヶ月	かなり重い障害 あり(1級) なし	なし	肢体不自由児施設と聾学校の指導	1500	
5) 4歳 男児 ^(注1)	15	46日	尿 酵素遺伝子	1日以内	軽度の障害 なし あり(中度)	1	療育園	1500	
6) 5歳 男児 ^(注3)	15	2日	尿	4日	かなり重い障害 なし あり(重度)	1	3歳より1学年下の保育園	1500	
7) 5歳 男児 ^(注3)	17	3日	尿	1日以内	軽度の障害 あり(3級) あり(中度)	3	2歳: 肢体不自由児施設 3歳: 知的障害児クラス 4歳: 幼稚園	1800	
8) 7歳 男児 ^(注1)	24	1日	尿 酵素遺伝子	2日	軽度の障害 なし 3~6歳まで(軽度)	不明	通常学級と特別支援学級	3000	

注1) 肝移植既往あり

注2) 肝移植既往なし、時々発作あり、2歳で死亡

注3) 肝移植既往なし

注4) 肝移植既往なし、時々発作あり、15歳で死亡

表3 プロピオン酸血症 4例

症例	調査時の体重 (kg)	発病月齢/日齢	確定診断の検査	発病から治療開始までの期間	日常生活の障害 障害者手帳(等級) 療育手帳(重症度)		ケトアシドーシス経験数(回)	療育の状況	カルニチン服用量 (mg/日)
9) 1歳男児 ^{注3)}	11.3	1ヶ月	尿	1ヶ月	なし なし なし	なし	5	特になし	量不明
10) 5歳女児 ^{注3)}	17.5	未発症	尿 酵素 遺伝子	1ヶ月	なし なし なし	なし	なし	保育園	400
11) 15歳男児 ^{注4)}	57	2日	酵素	不明	軽度の障害 なし	10	10	中学より 特別支援学級	1500
12) 26歳女児 ^{注3)}	42	9カ月	尿	5ヶ月	なし あり(軽度) なし なし なし	1	1	高卒、アルバイト	900

表4 イソ吉草酸血症 2例

症例	調査時の体重 (kg)	発病月齢/日齢	確定診断の検査	発病から治療開始までの期間	日常生活の障害 障害者手帳(等級) 療育手帳(重症度)		ケトアシドーシス経験数(回)	療育の状況	カルニチン服用量 (mg/日)
13) 1歳女児 ^{注3)}	9	未発症	タンデムマス 尿 酵素	不明	なし なし なし	なし	なし	特になし	量不明
14) 5歳女児 ^{注3)}	17	5日	尿	不明	なし なし なし	新生児期に 回数不明	なし	特になし	600

表5 グルタル酸尿症II型 1例

症例	現在の体重 (kg)	発病月齢/日齢	確定診断の検査	発病から治療開始までの期間	日常生活の障害 障害者手帳(等級) 療育手帳(重症度)		ケトアシドーシス経験数(回)	療育の状況	カルニチン服用量 (mg/日)
15) 8歳男児 ^{注3)}	30	3ヶ月	タンデムマス	2週間	軽度の障害 あり(3級) なし	なし	なし	特になし	300

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

研究分担者 高田 哲（神戸大学大学院保健学研究科教授）

分担研究課題

新生児聴覚スクリーニングに関する研究

研究分担者 高田 哲（神戸大学大学院保健学研究科教授）

研究要旨

全国の 70% の以上の分娩施設で新生児聴覚スクリーニングが実施されるようになり、欧米での報告例と同様に約 1,000 人に 1 人の割合で両側難聴例が発見されていた。その結果、早期療育施設では乳児期からの療育例が増加し、1 歳未満で療育を開始した子どもの 60% 以上を新生児聴覚スクリーニング例が占めるようになってきた。県全体の支援システムが整備されている岡山県などの場合には、早期発見・療育例の就学時点での言語獲得は良好で、事業実施主体が市町村に移行した後も大きな混乱はなかった。しかし、全国的にみれば、スクリーニングに関するデータ収集、管理、分析の実施主体が統一されておらず、早期療育システムの整備も都道府県による格差が大きい。今後の課題として（1）乳児期からの一貫した教育を実施するための施設・教育体制の整備と言語評価システムの確立、（2）都道府県レベルにおける聴覚スクリーニング情報の一元化と管理体制の確立、（3）診断、療育、教育及び家族支援に携わる看護師、保健師、医師、教員らのシステム全体に関する理解の促進、があげられた。

研究協力者

御牧信義（倉敷成人病センター小児科）

三科 潤（前東京女子医科大学母子総合医療センター）

福島邦博（岡山大学医学部耳鼻咽喉科）

木島照夫（都立大塚ろう学校「きこえとことば」相談支援センター）

菅原仙子（同上）

南村洋子（同上）

中井 靖（川崎医療短期大学医療保育科）

庄司和史（信州大学）

下垣佳代子（パルモア病院小児科）

ングは、全国の分娩施設で急速に普及してきている。私たちが行った分娩施設を対象としたサンプル調査では 2005 年の 60% から 2008 年には 71 % へと実施施設が増加していた。これまでのスクリーニング事業の結果から、わが国においても早期療育の必要な両側聴覚障害例の発生頻度は約 1,000 人に一人と推定されている。一方、平成 20 年度からは新生児聴覚スクリーニングが市町村事業となった。スクリーニングに関するデータ収集、管理、分析が不十分なままに導入が進みつつあり、フォローアップ体制の整備など様々な課題が生じてきている。

A. 研究背景

欧米における中等度以上の両側聴覚障害の発生頻度は約 1,000 人に 1 人と報告されている。1999 年に自動聴性脳幹反応（AABR:ALGO2）が初めてわが国に紹介されて以後、新生児聴覚スクリーニ

B. 研究方法

全国の分娩施設を対象に新生児聴覚スクリーニング実施状況を調査するとともに（三科ら）、平成 13 年から平成 20 年 3 月までの岡山県での聴覚スクリーニング事業結果をまとめた（御牧ら）。

また、スクリーニング事業の進展にともなうて生じてきた課題について、早期療育機関を対象とする調査、各都道府県からの聞き取り調査から分析を行った。さらに、乳幼児の言語評価のための音声解析ソフトの開発を進めるとともに、看護師、保健師、医師、教員らを対象としたガイドブック作成を開始した。

C. 研究結果

1. 実施体制の現状

90%以上の分娩施設でスクリーニングを実施している都道府県が12県に達し、医師会が中心となった体制整備もみられるようになった。平成20年度に新たに手引きを作成した三重県の体制を図1に示した。2回のスクリーニング検査において両側聴覚障害が疑われた場合には、生後3ヵ月までに精密医療機関で精査が行われ、両側難聴と診断された時は、生後6ヵ月までに補聴器装用を含む療育が豊学校幼児部と連携して開始される。精密検診の促進、家族の不安軽減のために保健師の在宅訪問が実施されている。一方、全国調査の結果より、産科診療所における検査担当者は、助産師69%、看護師88%であることが判明した。

2. 早期療育機関での乳幼児例の増加

早期療育は、全国の豊学校95校、難聴児通園施設25園が中心となっている。これらの施設では、1歳未満の療育対象児が2002年に255人であったのが、2006年には520人と急速に増加した。これらの増加の主因は、聴覚スクリーニング例が94人から、323人と急増したことと考えられた。スクリーニングでの発見例での補聴器装着は平均5.3ヵ月とスクリーニング以外の発見例での平均25.5ヵ月と比べ、有意に短かった。

3. 従来の聴覚健診事業との関係

従来の3歳児健診事業においては、質問紙及びささやき声等の識別によって聴覚健診が実施されている。A県では23,169人の3歳児健診対象者のうち、21,923人に同検査を実施し、そのうち184人を要精検と判定した。184人のうち医療機関を受診した153人中2人のみが中等度両側性難

聴で、言語・発達障害19人、中耳炎などの耳疾患が36人（滲出性中耳炎14人）と診断された。

4. 早期発見が治療・療育体制に及ぼす影響

スクリーニングによる早期発見例では6ヵ月頃より、補聴器の装着が試みられ、音環境への適応、家族への支援が実施されている（図2）。約1年間の試行により、補聴器のみでは十分な効果が得られない場合には、2歳前後に人工内耳手術がなされるようになってきた。

5. 乳幼児の言語評価のための音声解析ソフトの開発

乳児期から療育を開始する例の増加に伴い、有意語の獲得前後の時期から言語評価を行うことが必要となってきた。そのため、従来の周波数分析などの手法では限界が生じると予想される。音声リズム、抑揚、音程、話速等を含めた音声性質はプロソディと呼ばれている。プロソディ解析用ソフトを神戸大学工学研究科と共同開発することを目指し、健常乳幼児を対象としたパイロットスタディを開始した（表1）。

D. 考察

スクリーニングの有用性への理解とともに新生児聴覚スクリーニングの普及は進んできたが、家族への経済的負担は増加している。従来の3歳児健診での聴覚検査は、進行性難聴、中耳炎などの耳疾患、言語発達障害の発見には有用だが、新生児スクリーニングとは異なる目的を持つと考えられた。一方、新生児聴覚スクリーニングは都道府県（市町村）ごとに異なった仕組みで実施されているためデータベースの蓄積が不十分で、有効性の評価やシステムの改善が極めて難しくなっている。また、療育施設での乳幼児の増加により、療育環境整備や乳幼児に対応する新しい言語指導法の開発が必要となってきている。特別支援教育制度への移行に伴い、今後は、通常学級、通常学校での教育を希望する子どもたちへの対応についても考える必要がある。これらの状況を考慮し、新生児聴覚スクリーニングとフォローアップ体制に関する専門職向けガイドブック作成を