

分担研究課題：タンデムマスによるスクリーニングの効果の検討

大阪市地域におけるタンデムマススクリーニングの状況  
（8年間のパイロットスタディを踏まえて）

研究要旨

大阪市では2001年11～2009年3月までの約8年間に、市内の10医療機関の協力を得てタンデムマス（MS/MS）による新生児マス・スクリーニングのパイロットスタディを実施し54,039件の検査を行った。また、2009年4月より大阪市では従来の先天性代謝異常等検査項目に有機酸代謝異常症および脂肪酸酸化異常症等の疾患を追加してMS/MSによる新生児マス・スクリーニング検査を開始し、10月までに14,776件の検査を行った。両期間を合わせたMS/MSによる検査数は68,815件であり、要精密検査数は有機酸代謝異常症として6例、アミノ酸代謝異常症として1例で、その疑疾患名はプロピオン酸血症／メチルマロン酸血症、複合カルボキシラーゼ欠損症／メチルクロトニルグリシン尿症／ヒドロキシメチルグルタル酸血症、ホモシスチン尿症であった。最終診断では1例がB<sub>12</sub>反応性メチルマロン酸血症と診断された。

研究協力者

酒本 和也（財大阪市環境保健協会）  
大竹 治美（財大阪市環境保健協会）  
井上 勝昭（財大阪市環境保健協会）  
藤本 昭栄（大阪市立大学医学部小児科）  
岡野 善行（大阪市立大学医学部小児科）  
山野 恒一（大阪市立大学医学部小児科）  
重松 陽介（福井大学医学部看護学科）

パイロットスタディ期間は大阪市内の「MS/MS法による新しい新生児マス・スクリーニング」のパイロットスタディ協力医療機関で出生した新生児の内、保護者の同意が得られた新生児54,039件の濾紙血を検体とした。

2009年4月以降は大阪市内の医療機関で出生した新生児の内、保護者より検査申込みがあった新生児14,776件の濾紙血を検体とした。

2) 方法

パイロットスタディ期間のMS/MS検査は福井大学にて行った。測定処理条件は、2001年11月から2007年は誘導体化法<sup>1)</sup>、2008年以降からは非誘導体化法<sup>2)</sup>により測定された。

2009年4月以降のMS/MS検査は大阪市環境保健協会が以下に記す装置・試薬および検査法で実施した<sup>3)</sup>。検査項目と正常基準値は特殊ミルク情報別冊治療指針<sup>4)</sup>を参考にした。

① 大阪市環境保健協会 MS/MSシステム

- 質量分析計：TQD（Waters社）
- 送液ポンプ：Binary HPLC Pump 1525 μ（Waters社）

A. 研究目的

大阪市では2001年11月より2009年3月までMS/MSによる新生児マス・スクリーニングのパイロットスタディを行い、2009年4月からは従来の先天性代謝異常等検査項目に有機酸代謝異常症8種類および脂肪酸酸化異常症8種類の疾患を追加したMS/MSによる新生児マス・スクリーニング検査を大阪市行政の事業として開始したので、この両期間における検査成績について検討した。

B. 研究方法

1) 対象

- サンプラー：2777C Sample Manager  
(Waters社)
  - 解析ソフト：MassLynx V4.1 (Waters社)
- ② 内部標準試薬
- Labeled Amino Acid Standards NSK-A-OP  
(Cambridge Isotope Laboratories, Inc)
  - Labeled Carnitine Acid Standards NSK-B-OP  
(Cambridge Isotope Laboratories, Inc)
- ③ 移動相
- アセトニトリル：水=8：2 (蟻酸：0.1%)
- ④ Hb固定液
- メタノール：アセトン：水=7：7：2
- ⑤ 測定処理 (非誘導体化法)
- 1) サンプリング：濾紙血検体 (1/8インチ)
  - 2) 固定：固定液10 $\mu$ l 室温15分+37 $^{\circ}$ C15分
  - 3) 抽出：抽出液 (100倍希釈内部標準液/98%メタノール) 100 $\mu$ l分注後振とう30分
  - 4) 分取：抽出液全量を別のマイクロプレートへ移す
  - 5) 濾紙くずを沈殿：遠心 (3000rpm 5min)
  - 6) 分析：抽出液10 $\mu$ lをインジェクト
  - 7) スキャンモード：MRMモード
  - 8) 移動相流量タイムプログラム

時間 (min)	流速 (ml/min)
0.0	0.25
0.2	0.03
1.35	0.70
1.60	0.25
2.00	0.25

(倫理面への配慮)

大阪市でパイロットスタディを行うにあたって、大阪市立大学医学部の倫理委員会の指導を得て、倫理面について十分に配慮して実施し、検体や結果報告書などの保存については個人情報の保護に十分配慮している。

C. 研究結果

2001年11月より2008年3月までのパイロットスタディの実施検体数は54,039で64件 (0.12%) の

再採血依頼であった。要精密検査数は3件 (0.01%) で、その疑疾患名はプロピオン酸血症/メチルマロン酸血症であった。最終診断では1例がB<sub>12</sub>反応性メチルマロン酸血症と診断された。(表1、2) この患者の検査結果は、初回採血 (生後4日) C3：9.7nmol/ml (カットオフ値：3.6nmol/ml) C3/C2：0.70 (カットオフ値：0.25)、尿有機酸分析 (生後16日) メチルマロン酸：1,196 $\mu$ g/mgCr (10 $\pm$ 12)、メチルクエン酸：125 $\mu$ g/mgCr (12 $\pm$ 3) であった。

2009年4月から10月までの実施検体数は14,776で再採血の依頼数は104件 (0.76%)、要精密検査数は4件 (0.03%) で、その疑疾患名は複合カルボキシラーゼ欠損症/メチルクロトニルグリシン尿症/ヒドロキシメチルグルタル酸血症、ホモシスチン尿症であった。最終診断では全件正常と診断された。(表1、2)

表1. 年度別検査数

年度	MS/MS 実施件数	要再採血 件数	要精密 検査数	患児数
2001/10月 から	3,032	2	0	0
2002	5,582	6		
2003	7,206	5	0	0
2004	7,286	5	0	0
2005	7,248	5	1	0
2006	7,173	18	0	0
2007	8,000	16	1	0
2008	8,512	7	1	1*
パイロット 小計	54,039	64 (0.12%)	3	1
2009 4~10月	14,776	104 (0.76%)	4	0
合計	68,815	170	7	1

\*B<sub>12</sub>反応性メチルマロン酸血症

2006年にパイロットスタディ協力医療機関以外で出生した新生児において生後7ヵ月で発症し生後約1年を経過した時期に島根大学でグルタル酸尿症I型と診断された症例<sup>9)</sup>があった。後日主治医の依頼により、この患者の新生児期の濾紙血液を島根大学で測定したところグルタル酸尿症の指標物であるC5DCが1.36nmol/ml (カットオフ値：0.25nmol/ml) と基準値から大きく逸脱していた。

#### D. 考察

福井大学でのパイロットスタディ期間と当検査室のマス・スクリーニング期間では当検査室の方がイソ吉草酸血症、グルタル酸尿症 I 型、全身性カルニチン欠乏症、高チロシン血症 I 型の再採血率が高くなっているがグルタル酸尿症 I 型と全身性カルニチン欠乏症については福井大学より遊離カルニチン (C0) は低値で、グルタリルカルニチン (C5DC) は高値傾向を示していた。また、福井大学ではイソ吉草酸血症、高チロシン血症 I 型の二次検査として前者では濾紙血中イソバレリグリシンを、後者では濾紙血中サクシニルアセトンの測定を実施していることに起因する<sup>6)</sup>。

MS/MS 検査で発見された B<sub>12</sub> 反応性メチルマロン酸血症の患児はビタミン B<sub>12</sub> の投与を受け、発育、発達ともに良好な経過を得ている。一方、急性発作で発見されたグルタル酸尿症 I 型の患児は診断時には筋緊張低下・ジストニア・発達遅滞等の典型的症状を示しており、新生児期に MS/MS によるマススクリーニングで早期発見と治療がなされていれば、発症の回避あるいは予後が改善された可能性がある。MS/MS 検査は患者の予後を改善する非常に有用な方法と考えられた。

#### E. 結論

今回の検討で見られた施設間での測定値の変動および再採血率の項目差は、使用する内部標準や機器の違いに起因すると考えられ基準値や精度管理等において問題点が残されてはいるが、有機酸・脂肪酸代謝異常症の発症前診断に極めて有用な方法であると考えられた。

#### F. 謝辞

パイロットスタディに協力していただいた医療機関の先生方、ならびに濾紙血中のアシルカルニチン測定を行って下さいました島根大学医学部小児科虫本雄一先生、小林弘典先生、山口清次先生に深謝致します。

#### 引用文献

- 1) 重松陽介, 布瀬光子, 畑 郁江, 他: Electro spray Tandem Mass Spectrometry による有機酸およびアミノ酸代謝異常症の新生児マススクリーニング. 日本マス・スクリーニング学会誌, Vol.8 No.1: 13-20, 1998.
- 2) 重松陽介, 畑 郁江: 非誘導体化試料調整によるタンデムマス・スクリーニング. 日本マス・スクリーニング学会誌, Vol.19 No.1: 11-17, 2009.
- 3) 重松陽介, 畑 郁江: タンデム質量分析新生児マススクリーニングのピットフォール. 日本マス・スクリーニング学会誌, Vol.15 No.1: 13-18, 2005.
- 4) 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: 5, 2007.
- 5) 青天目信, 荒井 洋, 田川哲三, 他: 線条体壊死で発症したグルタル酸尿症 I 型の 1 例. 特殊ミルク情報, 第44号別冊: 13-15, 2008.
- 6) 重松陽介: タンデムマスによるマススクリーニングの効果に関する研究. 「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」. 平成16~18年度総合研究報告書: 18-22, 2007.

表2. タンデムマス検査における要再採血検体の疑疾患名 (2001～2009年10月)

	福井大学でのパイロットスタディー											大阪市マス・スクリーニング
	誘導体化法						非誘導体化法					合計
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009年4月～10月			
プロピオン酸血症 メチルマロン酸血症	5	1	2	2	2	3	1	16	10			
カルニチントランスポータ異常症						4	10	1	15		14	
グルタル酸尿症II型			1	2	1	7			11		0	
CPTII欠損症 トランスロカーゼ欠損症						3	1	1	5		0	
複合カルボキシラーゼ欠損症 メチルクロトニルグリシン尿症 ヒドロキシメチルグルタル酸血症	2					1		1	4		5	
MCAD欠損症			2	1	1				4		0	
シトリン欠損症		1	1			1		1	4		6	
グルタル酸尿症I型							2	1	3		17	
CPTI欠損症								1	1		0	
高チロシン血症I型					1				1		15	
イソ甘草酸尿症											17	
VLCAD欠損症											3	
メープルシロップ尿症											10	
フェニルケトン尿症											5	
ホモシスチン尿症											2	
合計	2	6	5	5	5	18	16	7	64		104	

分担研究課題：タンデムマスによるスクリーニングの効果の検討

## 島根大学で行っているタンデムマス・スクリーニング研究状況

### 研究要旨

我々は2005年4月からタンデムマスによる新生児マス・スクリーニング（タンデムマス法）のパイロットスタディーを行っている。2009年は18,997名を検査し、これまでに延べ112,276名をスクリーニングした。今年度は軽症メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症を各1症例発見し、累計21名の陽性患者を発見した。また、スクリーニング結果を契機に母体の3-MCC欠損症が1例診断された。

今後の普及へ向けて、各施設間での検査法・基準値の標準化と、確定診断、フォローアップ体制の整備が必要である。一方、現状ではスクリーニング陽性患者の確定診断に必要な化学分析や酵素診断、遺伝子解析などのほとんどが一部の研究者の手によって提供されており、スクリーニング事業に必要な迅速性や安定した検査の供給が達成しにくい状況である。また、各疾患はいずれも稀少疾患であることから、患者が発見できても適切な診断と治療、および遺伝カウンセリングなどをトータルに提供することが困難である。スクリーニングを拡大するにあたり、スクリーニング陽性新生児を速やかに支援出来るシステムを構築する必要がある。

### 研究協力者

小林 弘典、虫本 雄一、長谷川有紀、  
山口 清次（島根大学小児科）  
坂本 修（東北大学医学部小児科）  
大浦 敏博（仙台市立病院小児科）  
重松 陽介（福井大学看護学科・小児科）

科施設にパイロットスタディーへの参加を呼びかけて希望のあった施設を対象とした。これらの施設で出生した児のうち保護者の同意を得られた場合にタンデムマスによるアミノ酸分析とアシルカルニチン分析を行った。分析検体は現行スクリーニングで使用済みとなった検体を各スクリーニング施設の協力を得て島根大学小児科に転送した。

### A. 研究目的

島根大学でタンデムマスによるパイロットスタディーを行い、我が国における疾患頻度を前方視的に調査するとともに、発見される患者の予後や生育歴についても調査する。また、タンデムマス法を行う際の技術的、実務的な諸問題を抽出し、今後の普及に向けて解決策を検討する。

### B. 研究方法

2005年4月から研究を開始している。参加施設は愛媛県、岡山県、山口県、神戸市については県内の特定の施設、宮城県、島根県では県下の全産

### C. パイロット研究結果と考察

#### (1) パイロット研究成果について

2005年4月～2009年12月末までに112,276名をスクリーニングし、23名の患者を発見した。その内訳は、有機酸代謝異常症では軽症メチルマロン酸血症（MMA）7例、古典型MMA 1例、軽症プロピオン酸血症（PPA）4例、3-メチルクロトニルCoAカルボキシラーゼ（MCC）欠損症1例、イソ吉草酸血症（IVA）1例、脂肪酸代謝異常症では極長鎖アシルCoA脱水素酵素（VLCAD）欠損症 2例、中鎖アシルCoA脱水素酵素（MCAD）

欠損症 1例、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1 (CPT-1) 欠損症 1例、アミノ酸代謝異常症ではシトルリン血症 1型 (CIT-1) 2例、フェニルケトン尿症 (PKU) 3例であった。このうち古典型MMAとCIT-1はスクリーニング前発症であり、救命できたものの障害を残した。

軽症MMAおよび軽症PPAはPCCB遺伝子に変異を認めたPPAの1症例を除いてすべて2-9ヶ月の間に尿中有機酸分析における所見が消失している。これらの軽症例では異常所見が一過性、もしくは治療が不要な場合も多いと予想される。軽症例の自然歴の追跡と、スクリーニングにおける今後の位置付けについては議論を要する。

脂肪酸代謝異常症については多くは生活・食事指導により急性発症なく経過している。VLCAD欠損症のうち1例では軽度発達障害を疑われる症例があるが、低血糖発作等との関連は明らかでなく、引き続き経過観察が必要である。

## (2) 再検時の脂肪酸代謝異常症の見逃しの可能性について

脂肪酸代謝異常症は出生後哺乳が確立する前の異化亢進時期が最も異常を検出しやすく、哺乳が確立されて十分なカロリーが供給されると診断が困難になる。さらに長鎖アシルカルニチンは出生後次第に値が低下することが知られており、再検時にはこれらの要素を十分に考慮して判断を行う必要がある。我々はマススクリーニングで発見されたVLCAD欠損症例について経時的に分析を行った。ろ紙血では完全に基準値内になってしまう場合であっても、血清の分析を組み合わせることによって診断が可能であることが確認出来た。これらの事からGA2やCPT-2、CACT欠損症、TFP欠損症、VLCAD欠損症などについては血清分析を組み合わせた検査も必要と考えた。現状では血清分析は検体採取法や郵送法に課題を残すが、今後にもさらに検討する必要がある。

## (3) 対象疾患の診断支援システムについて

タンデムマス法によって発見される疾患はいず

れも稀少疾患であり、各疾患について十分な知識や経験を有する医師は少ない。我々は迅速な確定診断法を確立するために皮膚繊維芽細胞や末梢血リンパ球を用いたin vitro prove assay法の確立や化学診断のみでは確定診断が困難な脂肪酸代謝異常症を中心とした遺伝子解析による診断のシステム構築を試みた。皮膚繊維芽細胞を用いたin vitro prove assayは診断精度に優れるものの判定までの時間が長い。リンパ球によるin vitro probe assayは迅速性や患児への侵襲性の面で利点があるが、現状では長鎖脂肪酸代謝異常症やグルタル酸血症2型の様に化学診断が容易ではない疾患についての診断精度が十分とはいえず、今後の改良が課題である。今後もスクリーニング陽性新生児を速やかに精査できるシステムを構築する必要がある。

## (4) 遺伝カウンセリング体制の整備の必要性について

児のMSを契機に母体の3-MCC欠損症が診断された症例を経験した。児のスクリーニング結果から母体の疾患が発見される可能性は他の対象疾患でも報告があるが、保護者もしくは医療者であってもその可能性について十分な認識を持っている事が少なく、この様な症例が発生した際に十分な遺伝カウンセリングが提供できる準備が必要である。また、タンデムマス法で対象とする疾患は遺伝性疾患でもある。これらの疾患に対する遺伝カウンセリングの需要も今後高まる事が予想されるが、現状ではこれらの領域における整備がほとんどなされていない。タンデムマス法の全国への普及に併せて整備する必要がある。

## (5) タンデムマス法の普及に向けての技術的課題

現在、タンデムマス法は全国の数施設で行われているが、非誘導体化、誘導体化法の違いはもとより、MRMモードでの測定の有無、内部標準の濃度や抽出法、移動相の組成などが各施設間で異なる。それにより施設間で使用している診断指標やそれらの基準値も異なっており、施設間での比

較や統一した基準値などの議論を困難にしている。タンデムマス法の普及に向けて、今後は精度管理や施設間比較、異なる施設間でのコンサルト体制、効率的な対象疾患の取捨選択を念頭に置いて、ユニバーサルな分析方法の開発を行う必要があると考える。

#### D. 結論

- 1) 島根大学ではこれまでに86,459名の新生児をスクリーニングし、19例の患者を発見した。
- 2) 発症後に診断された2例を除いて、予後は良好であり、スクリーニングによる効果が期待さ

れる。

- 3) 今後の普及へ向けて、対象疾患の診断支援体制や遺伝カウンセリングへの情報の整理などが重要と考えられた。

#### E. 論文発表

- 1) 小林弘典, 虫本雄一, 山口清次: ESI-MS/MSと培養線維芽細胞を用いたin vitro probe acylcarnitine profiling assayによる脂肪酸β酸化能の評価. JSBMS letters 34(2): 21-26, 2009

分担研究課題：タンデムマスによるスクリーニングの効果の検討

九州地区を中心としたタンデムマスによるパイロットスタディ状況（第5報）

研究要旨

九州地区では平成18年8月から熊本県全域を対象にしたパイロットスタディを開始し、その後順次対象地域を拡大した。実施地域は平成21年12月までに熊本県、宮崎県、福岡市、香川県、佐賀県の各全域、沖縄県（琉球大学のみ）、神戸市（1産科医療機関）となっている。本研究での検査同意率（保護者）は熊本県・佐賀県99%、福岡市59%、宮崎県45%（概数）、香川県90%（概数）であり、香川県は90%台を順調に保つようになった。また、福岡市は前年より8%程度上昇し、宮崎県も5%程度上昇した。

検査実績として平成21年12月末までに131,518名（累計）をスクリーニングし、42名を陽性報告した。この中で、3MCC欠損症が2例、プロピオン酸血症が2例、CPT-1欠損症1例、グルタル酸血症1型1例、シトルリン血症1型1例、PKU1例、VLCAD欠損症1例、MCAD欠損症疑い1例の合計10例が患者（疑い例含む）と診断された。発見頻度は疑い例も含め1/13,152となり、平成20年度の全国での発見頻度1/8,800と比べ低い状況であった。

診断された11例は全て専門医療機関で管理中であり、現在の経過は良好とのことである。今までのスクリーニングから、受検率の地域差については香川県が上昇したものの他の2地域は殆ど横ばいであり、対策が必要であること、陽性者の把握とその後の診断状況を正確に把握するためには今以上の連携が必要であると思われた。

研究協力者

田崎 隆二（財団法人化学及血清療法研究所）  
武田 聖子（財団法人化学及血清療法研究所）  
藤田 春雄（財団法人化学及血清療法研究所）  
中村 公俊（熊本大学大学院医学薬学研究部小児科学分野）  
三淵 浩（熊本大学大学院医学薬学研究部小児科学分野）  
遠藤 文夫（熊本大学大学院医学薬学研究部小児科学分野）  
梅橋 豊蔵（熊本保健科学大学）

対する有効性の確認と産科医療機関、精密診査・治療機関、検査機関、さらに自治体を含めた体制の中での問題点の把握、それに対する対策について検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. 測定に用いた装置並びに試薬、分析方法  
平成16年度分担研究報告書に記載した装置、試薬、分析方法を用いた。

カットオフ値については分担研究者である重松教授のデータを基に、適宜変更して試験を行った。

2. スクリーニングシステムについて

基本的なシステムは平成17年度～19年度分担研究報告書の内容と同じである。

3. 対象地域

スクリーニングの対象地域は順次拡大し、平成

A. 研究目的

九州地区を中心として、より多くの新生児をスクリーニングできる体制を整え、対象疾患である患者の発見頻度調査並びに早期発見・早期治療に



20年末までに熊本県（全域）、福岡市（全域）、佐賀県（全域）、宮崎県（全域）、香川県（全域）、沖縄県（琉球大学）、神戸市（1産科医療機関）の5自治体、2医療機関となった。平成21年度の新たな拡大は行わなかった。

#### 4. 再検査と検査結果の報告

再検査は前年度と同様に、各測定項目でカットオフ値を超えた場合に再採血（専用様式）を依頼した。検査結果報告書（病院用・保護者用）も熊本県、福岡市、佐賀県については前年同様の結果報告書を発行（郵送）し、委託（公費負担6疾患）自治体以外の宮崎県、香川県、沖縄県、神戸市の各担当施設には結果一覧表をE-mailを利用して送付した。尚、この内容には個人情報含まれていない。

再採血については濾紙血液のみとし、血清試料等の要求は産科医療機関には行っていない。

#### 5. 検査検体の受け渡し

検査対象となる濾紙血液検体は、委託（公費負担6疾患）自治体である熊本県、福岡市、佐賀県については受け付けた当日に検査を開始し、それ以外の地域は宮崎県と香川県が検査機関によるガスリー濾紙からの1スポット切り離し、琉球大学と神戸市の産科医療機関がガスリー検査用とは別に採血して提供（郵送）する方式で前年どおりとした。

### C. 研究結果

#### 1. スクリーニング成績

##### 1) 検査数、再採血率、陽性数

平成21年1月から12月末までの年間検査数は48,001件であり、平成20年同期間と比べ4,580件増加した。再採血率363件（0.76%）、陽性報告数は21名、その内2名が患者と診断された。再採血項目はC5高値が全体の17%（53件）、C0が基準未滿となった例21%（64件）、Tyrosine高値が21%（65件）、C14:1高値例18%（56件）、C8、C10の同時高値例が14%（44件）、C16、C18:1同時高値例が9%（27件）となり、この6項目で全体の85%を占めた。スクリーニング開始からの累計では

検査数131,518件、再採血数1,123件（再採血率0.85%）、陽性報告数48名、患者確定数は10名となり、発見頻度は1/13,152であった。

最終診断された患者の内訳は①3MCC欠損症2例（熊本県、宮崎県）、②CPT-1欠損症1例（香川県）、③プロピオン酸血症2例（熊本県）、④グルタル酸血症I型1例（宮崎県）、⑤古典型シトルリン血症1例（宮崎県）、⑥VLCAD欠損症1例（熊本県）、⑦PKU1例（熊本県）、⑧MCAD欠損症疑い1例（福岡市）の合計10例である。

確定（疑い例1）された患者の自治体毎頻度は熊本県で1/11,074、宮崎県1/4,192、香川県1/15,934、福岡市1/14,901となり、佐賀県、その他の地域では確定例はなかった。発見された4地域の中では宮崎県が高い頻度であった。

#### 2) 発見例の治療経過概要

治療経過については平成20年度報告書のとおりである。平成21年に発見されたプロピオン酸血症1例とPKU1例、VLCAD欠損症1例は熊本大学小児科にて治療管理され、MCAD欠損症疑い例は福岡大学小児科にて管理中である。

### D. 考察

平成21年度は昨年度と同一地域でのパイロットスタディを継続したが、福岡市で前年度より8%、宮崎県では5%程度検査同意率が上昇した。上昇した理由は福岡市の場合、今まで同意率の低かった公的医療機関での同意率が大きく上がったことが最も大きな要因であった。しかし、今回はこの上昇理由についての詳細な分析を行っておらず、次年度の取組みとしたい。只、福岡市で分娩取り扱い数の多い民間産科医療機関の約10施設（該当者数：4,262名）で全く未受検の状態であり、何らかの受検勧奨が必要と思われた。宮崎県の場合は、その理由は明らかではなかった。

今年度初めて見つかったVLCAD欠損症は分娩時には問題がなかったものの、日齢2で低血糖、乳酸アシドーシスが認められ、高カリウム血症から不整脈、心停止を起こして熊大小児科に緊急入院となった児であった。そのため、厳密な意味で

のスクリーニング発見例ではないものの、日齢2での検査を行った結果、C14:1がカットオフ値の約10倍であり、その後の治療や診断に生かされたものであった。このことから、本スクリーニングを実施する検査機関としても、迅速な対応ができる環境を整えておく必要性が認められた。現在の週5日検査体制を週6日体制に変更することも考えなければならない。

自治体、産科医療機関、精密診査・専門治療機関との連携については対象地域が委託自治体であれば自治体への報告も含め、概ね順調に進んでいるが、委託外自治体を対象としたスクリーニングの場合は当該地域の受託検査機関で一旦事務処理を経るために、余分な郵送期間が必要なこと、タンデムマス・スクリーニング実施機関には検体番号しか情報が分からないことで陽性者の追跡や診断情報等、把握するのに時間を要する点もあり、

今後システム全体について見直しも含め、検討が必要と思われた。

## E. 研究発表

### 学会発表

- 1) 中村公俊, 服部希世子, 田崎隆二, 松本志郎, 三淵 浩, 遠藤文夫: 九州・四国地区におけるタンデムマススクリーニングの現状, 第36回日本マス・スクリーニング学会, 2009.8.21-8.22 (札幌市)
- 2) 田崎隆二, 武田聖子, 藤田春雄, 中村公俊, 三淵 浩, 遠藤文夫, 梅橋豊蔵: タンデムマス・スクリーニングの全国展開上の問題点, 何故, 有料化なのか, 第36回日本マス・スクリーニング学会第31回技術部会, 2009.8.21-8.22 (札幌市)

分担研究課題：タンデムマスによるスクリーニングの効果の検討

## 新生児マススクリーニングにおけるタンデムマス法の有効性

### 研究要旨

当施設では、タンデムマス (MS/MS) とガスマス (GC/MS) を用いて先天性代謝異常症スクリーニング化学診断の試験研究を施行している。これまで代謝異常症疑いの患児 (リスク児) を中心に2,110例を分析し、メチルマロン酸血症3例をはじめ9疾患20症例を化学診断した。これらのうち、3ヶ月時発症メチルマロン酸血症1例、無症候性プロピオン酸血症2例、1歳3ヶ月時発症と無症候性の3-メチルクロトニル-CoAカルボキシラーゼ (MCC) 欠損症2例の新生児期保存ガスリーろ紙血をMS/MS分析した。5症例とも各疾患の診断マーカーカルニチンに異常高値を認めた。また、メープルシロップ尿症 (MSUD) 患児の同胞1例について、1生日から経時的にMS/MS分析を行った結果、1生日目よりろ紙血中マーカーアミノ酸に異常高値を認めた。今回の検討により、少なくともこれら4疾患に関して新生児早期での発症前発見の可能性が強く示唆され、MS/MS法による新生児マススクリーニングの有効性ならびに早期開始の必要性が確認された。同時に発症前の無症状例や軽症型などを含め、スクリーニング陽性者に対するフォローアップ体制の確立が必要と考えられた。

### 研究協力者

田代 恭子、猪口 隆洋、渡邊 順子、青木久美子、稲場 美佐、井上かおり、柳内 千尋、松石豊次郎 (久留米大学医学部 GC/MS医学応用研究施設、小児科)

MS/MS法は重松らの方法に準じ、Waters Quattro Premier LC/MS/MSを用いてろ紙血中のアミノ酸、アシルカルニチンを分析した。GC/MS法は松本、久原らの方法に準じAgilent 5973、5975B GC/MSを用いて尿中の代謝産物を一斉分析した。

### A. 研究目的

ろ紙血MS/MS法と尿GC/MS法のセット質量分析法を用いて先天性代謝異常症をスクリーニング化学診断し、わが国の新生児マススクリーニングにおける質量分析法、とりわけMS/MS法の有効性ならびに有用性を検討した。

なお、MS/MS法およびGC/MS法による新生児スクリーニング試験研究は、久留米大学医学部倫理委員会で承認され、各医療機関で文書を用いた説明により保護者から得られたインフォームドコンセントに基づくものである。

### B. 研究方法

久留米大学病院はじめ他の医療機関より分析依頼を受けたリスク児を中心に、MS/MS分析とGC/MS分析を同時に行うセット質量分析法を用いて先天代謝異常症のスクリーニング化学診断を行った。

### C. 研究結果

2004年6月から2009年12月までにリスク児を中心に、2,110検体 (うち2009年は622検体) をスクリーニングし、疑い例を含め9疾患20症例を化学診断した。内訳は、メチルマロン酸血症3例、プロピオン酸血症3例、MSUD2例、MCC欠損症2例、イソ吉草酸血症1例、シトリン欠損症4例、

CPT II 欠損症、カルニチン／アシルカルニチントランスロカーゼ欠損症疑い 3 例、短鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症 1 例、中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症疑い 1 例である。これらの中で新生児期採取の保存ガスリーろ紙血が入手可能であった 3 ヶ月時発症メチルマロン酸血症 1 例、無症候性プロピオン酸血症 2 例、1 歳 3 ヶ月時発症 MCC 欠損症 1 例、無症候性 MCC 欠損症 1 例の計 5 例のガスリーろ紙血を MS/MS 分析した結果、それぞれの診断マーカーカルニチンにカットオフ値を超える異常高値を認めた。また、姉が MSUD と診断された同胞 1 例について、1 生日から経時的に MS/MS 分析を行った。1 生日のろ紙血より、バリン、[ロイシン+イソロイシン] に異常高値を認めたため、2 生日目より特殊フォーミュラの投与を開始し、タンパク制限を行った。2 歳現在、神経学的後遺症は認めておらず、臨床経過は良好である。

#### D. 考察

当施設施行のセット質量分析法で化学診断した 3 疾患 5 症例の新生児期保存ガスリーろ紙血を後方視的に MS/MS 分析した結果、5 症例とも各診断マーカー物質に異常値を認め、新生児早期での発症前発見が十分可能であることが確認された。また、MSUD は、5 生日以前においても発症前発見が可能であることが示唆された。

発症前発見はスクリーニングの最も重要な要素であり、これまでの我々の経験は、新生児マススクリーニングにおいて、質量分析法とりわけ MS/MS 法の有効性が確認されたと同時に早期開始の必要性を強く示唆するものである。また、今

後 MS/MS スクリーニングが本格的に開始されると、軽症型や一過性を含む良性型および発症前の無症状例が増加することが予測される。スクリーニングの本格実施前に、これら特に無症状例に対する対処（指導、治療、検査方針等）に関するガイドラインの設定などフォローアップ体制の確立が望まれる。

#### E. 結論

MS/MS 法を用いた新生児マススクリーニングの有効性ならびに早期開始の必要性が確認された。同時に軽症型や良性型を含む無症状例、特に発症前無症状例に対するフォローアップ体制確立の必要性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- 1) 柳内千尋, 田代恭子, 青木久美子, 松下優美, 稲場美佐, 井上かおり, 猪口隆洋, 松石豊次郎: タンデムマスによる新生児マススクリーニング有効性の検討. 第36回日本マス・スクリーニング学会, 2009.8.21. (札幌)

#### H. 知的所有権の取得状況

なし

## Ⅱ. 分担研究報告書

3

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

研究分担者 原田正平（国立成育医療センター研究所室長）

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

研究分担者 原田正平（国立成育医療センター研究所室長）

研究要旨

タンデムマスを導入した新しい新生児マススクリーニングの実現可能性を高めるため、1) 現行新生児マススクリーニング・システム全体の精度保証のためのブラインドサンプル導入、先天性代謝異常等検査実施要綱に関する記述的分析、濾紙血の利用説明と同意書の標準化にむけての調査、2) タンデムマススクリーニングにおける精度管理検体などの作成を行った。現行新生児マススクリーニングの質的向上には、ブラインドサンプル導入の全国展開、実施要綱や説明と同意書の標準化が必要であると考えられた。タンデムマススクリーニングの精度管理には、米国疾病予防管理センター（CDC）の精度管理検体と新生児スクリーニング研究開発センターで作製中の精度管理検体を利用可能なことが明らかとなった。

研究協力者

鈴木恵美子（日本公衆衛生協会）  
竹原 健二（国立成育医療センター研究所リサーチレジデント）  
加藤 忠明（国立成育医療センター研究所部長）  
芳野 信（久留米大学小児科教授）  
渡辺 倫子（日本公衆衛生協会）  
花井 潤師（札幌市衛生研究所係長）  
福士 勝（札幌市衛生研究所課長）  
小田切正昭（さいたま市健康科学研究センター）

A. 研究背景

平成19年度から日本公衆衛生協会・新生児スクリーニング研究開発センターと国立成育医療センターによる共同研究として、ブラインドサンプル導入による現行の新生児マススクリーニングの質的向上およびタンデムマススクリーニングにおける精度管理体制の確立を検討してきた。

平成21年度は現行精度管理体制の役割として、新生児マススクリーニング全体の精度保証を行うための前提条件となる、先天性代謝異常等検査実施要綱の標準化と濾紙血の利用説明と同意書の標準化にむけての調査を新たに行った。

またタンデムマススクリーニングの精度管理体

制の確立のために、米国疾病予防管理センター（CDC）の精度管理検体と新生児スクリーニング研究開発センターで作製中の精度管理検体について、利用可能かどうか検討を加えた。

B. 研究方法

1) 現行新生児マススクリーニング・システム全体の精度保証

(1) ブラインドサンプル導入

平成17年9月からのパイロット研究と同様の方法を継続。日本産婦人科医会代表（横浜市立大学大学院、平原史樹教授）との協議によりパイロット研究の了解を得て実施。現行の外部精度管理評価とは全く切り離す。協力医療機関から一般新生児検体と区別のつかない「ブラインドサンプル」を、一般検体と一緒にスクリーニング検査施設に送付し、正常異常の判定と測定値、受付から報告までの情報を集約（実施は2～3回/年）。

(2) 先天性代謝異常等検査実施要綱に関する記述的分析

スクリーニング実施主体の都道府県・政令市等に、各自治体が作成した先天性代謝異常等検査実施要綱などの関連資料提供を依頼。平成20

年10月から開始し、最終的に64自治体中63自治体から関連資料を収集。

全資料を読み込み、スクリーニングに関わる195項目を抽出。その中から研究協力者3名が重複項目などを除外して180項目に絞った。さらに180項目から、平成12年に国（厚生省）から各自治体に通知された実施要綱等に記載されていた33項目を抜き出し、各自治体の資料に記載されているかを調査して記載率を算出した。

### (3) 濾紙血の利用説明と同意書の標準化にむけての調査

平成21年8、9月の時点で、タンデムマススクリーニングを試験運用または導入している18施設から、「説明書と同意書」の提供を受け、その記載項目を分析した。

### 2) タンデムマススクリーニングにおける精度管理方法の検討

#### (1) 自家製の精度管理検体作成

新生児スクリーニング研究開発センターにおいて、アシルカルニチン12種類（C0、C2、C3、C4、C5、C5DC、C6、C8、Cc10、C12、C14、C16）、アミノ酸（Phe、Leu、Ileu、Met、Cit）を加えた検体作成し、タンデムマススクリーニング実施9施設（パイロット研究を含む）およびパイロット研究実施3大学で測定した。

また平成20年8月12日に作製した検体を、 $-20^{\circ}\text{C}$ で400日間保存した検体についても測定した。

アミノ酸検体については、通常の外部精度管理検体についても、タンデムマスで測定した。

#### (2) 米国疾病予防管理センター（CDC）の精度管理検体

札幌市衛生研究所において、通常的新生児マススクリーニング検体、CDCからの精度管理プログラム用検体（4濃度、年2回）、タンデムマス安定同位体内標物質について、測定値を解析した。

#### (3) さいたま市健康科学研究センターでは、別個に前述の自家製精度管理検体とCDCからの管理検体を測定して、タンデムマスの測定条件な

ど検討した。

内部標準物質は、CIL（Cambridge Isotope Laboratories）社から販売されているNSK-Bキット（B）ならびにNSK-B-OPキット（BO）を用いた。

## C. 研究結果

### 1) 現行新生児マススクリーニング・システム全体の精度保証

#### (1) ブラインドサンプル導入

平成17年に2施設で開始し、平成21年度には4施設が新たに参加して13施設となった。

平成21年7月までに12施設に対し67検体を送付し、見逃しは平成20年3月の1件のみで、それ以降は問題なく実施されている。

検体受領から結果報告までの日数の最頻値は、平成20年度の通常検体の8日に対し、ブラインドサンプル（異常値）では5日、正常値では13日であった。

#### (2) 先天性代謝異常等検査実施要綱に関する記述的分析

受検手続きや採血時に関する項目では、保護者への検査説明や、ろ紙などの管理、採血に適した日齢、検体の送付方法などの項目が記載されている自治体の割合は80～90%であった。それに比べ、ろ紙への血液の塗布方法や採血の際に考慮すべき、哺乳不良のものといった事項が記載されていた自治体は60～70%と低い値を示した。

検査方法や対象疾患に関する項目、検査に関連する費用やそれぞれの対象疾患の測定方法などの項目は、95%以上の自治体で記載されていたが、精密検査を受けるために医療機関を紹介することなどの迅速な対応をとることについて、記載している自治体は約70%にとどまった。患者台帳の作成、外部精度管理の実施については、それぞれ48%、49%であった。

事業の目的や検査対象者、検査機関など施設に関する定義、事業の広報や普及活動については73～94%の自治体で記載されていた。一方、

関係機関の役割や検査機関として満たしておくべき事項、里帰り出産など対象者の移動への対応などについては、10～20%台であった。

### (3) 濾紙血の利用説明と同意書の標準化にむけての調査

資料提供を依頼した18施設のうち11施設から資料の提供を受けた。

入手できた資料の少なくとも1資料で記載されている以下の10項目についてその内容を分析した。

- 1) 現行6疾患に関する説明：11資料の全てで記載されている。
- 2) 現行6疾患以外(その他)の疾患：対象疾患名を具体的に記載(N=6)、対象疾患群名称(有機酸、脂肪酸代謝異常、ファブリー病など)のみ(N=5)
- 3) 新しい検査法に関する説明：‘タンデムマス’と言う具体的表記(N=6)、それ以外(N=5)
- 4) 個人情報の保護：全ての資料に記載あり
- 5) 検査費用に関する説明：全資料に記載あり
- 6) NBSのシステムに関する説明：システム全体に関する説明(N=1)、検査施設に関する説明(N=3)、記載なし(N=6)
- 7) 検査済み濾紙血の保管：保管期間明示(N=2、5年、10年)、研究上必要なときに保管するとの記載(N=1)、記載なし(N=8)
- 8) 検査申込書及び同意書：全資料で収載(N=11)
- 9) 同意の撤回：撤回書あり(N=3)、撤回に関する説明のみあり(N=2)、撤回に関する記載なし(N=6)
- 10) 検査に関するQ&A：あり(N=4)、なし(N=7)

### 2) タンデムマススクリーニングにおける精度管理方法の検討

#### (1) 自家製の精度管理検体作成

作製した検体を12施設に送付し、測定を行った。複数検体の測定値/目標値%は、各施設n=5で2回測定し、-26%～+41%、n=5の1

回測定で-30%～+48%、-31%～+57%の範囲であった。400日間保存した検体の測定結果は、Cit、Tyrは作製直後、100日間保存の測定値より約15nmol/ml低下し、C14は15nmol/ml上昇した。C0、C2、C6、C10、C12、C16は変化がなかった。

アミノ酸値は、HPLC法とタンデムマス法の各施設測定平均の差は、Phe0.58～0mg/dl(平均0.26mg/dl)、Met0.16～0mg/dl(平均0.06mg/dl)であり、一定の範囲で推移している。

#### (2) 米国疾病予防管理センター(CDC)の精度管理検体

精度管理指標は新生児初回検体の平均値、CDCのQC検体、内標物質ピーク高の平均値などを用いたが、検体の測定結果のばらつき、内部標準試料による感度のばらつき、さらに、CDCのQC試料による絶対値の信頼性とばらつきを確認することができた。

#### (3) さいたま市健康科学研究センター

内部標準物質との比較をすると、誘導体化法では、C5DCにおいてB:0.20、BO:0.46、C12においてB:1.54、BO:2.30で測定値の差が大きかった。一方で、その他の物質はほぼ同じ数値で、±14%以内だった。

誘導体化法と非誘導体化法を比較すると、BおよびBOにおいて、誘導体化法が非誘導体化法に比較して低い数値を示した物質は、C2、C8、C10だった。誘導体化法が非誘導体化法に比較して高い数値を示した物質は、C0、C3、C4、C5、C6、C12、C14、C16だった。

## D. 考察

平成17年から開始されたブランドサンプル導入は、徐々に参加施設が増加し、平成21年には46施設中13施設となっている。平成21年中は見逃しはなく、各地域でのスクリーニング体制や実施要綱の見直しにつながるなど、スクリーニング全体の精度保証という観点から有用と考えられた。

各自治体の先天性代謝異常等検査実施要綱などの関連資料に記載されている項目は、平成20年段



階での厚生省通知内の項目だけをとっても、記載率にばらつきがあった。今後は全資料から抽出された180項目について掲載率を調査し、先天性代謝異常等検査実施要綱の標準化を図ることが重要であると考えられた。

説明書、同意書については、いずれの資料も現行検査の6疾患に関する説明、検査費用、個人情報に関する説明は収載されていた。新しい検査法の対象疾患の記載については資料毎に多様であった。また、検査済み濾紙血の長期保存については明示されていない例が多かった。

こうしたことから、タンデムマス等新しい検査法、新しい対象疾患の導入を契機に、先天性代謝異常等検査実施要綱とともに、説明書、同意書の標準化する良い機会と考えられた。

タンデムマススクリーニングの精度管理には、米国疾病予防管理センター（CDC）の精度管理検体と新生児スクリーニング研究開発センターで作製中の精度管理検体ともに、大きな問題無く測定は可能であった。

今後は適切なカットオフ値の設定など、臨床現

場との連携による、外部精度管理の運用体制の検討が必要と考えられた。

#### E. 結論

現行新生児マススクリーニングの質的向上には、ブラインドサンプル導入の全国展開、実施要綱や説明と同意書の標準化が必要であると考えられた。タンデムマススクリーニングの精度管理には、米国疾病予防管理センター（CDC）の精度管理検体と新生児スクリーニング研究開発センターで作製中の精度管理検体を利用可能なことが明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

別掲（個別に掲載）

#### H. 知的所有権の取得状況

なし

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

## 新生児マススクリーニング・システム全体の精度保証のための 先天性代謝異常等検査実施要綱に関する記述的分析

### 研究要旨

2001年度に新生児マススクリーニングが一般財源化され、その実施方法が実施主体である自治体に委ねられるようになった。ところが、近年、自治体によって実施方法が異なっていることや、精密検査対象者の追跡が不十分であるなど、新生児マススクリーニングの目的が損なわれかねない実態が指摘されてきた。そこで我々は、各自治体が作成している先天性代謝異常等検査の実施要綱や実施要領、マニュアルといった資料を収集し、記載されている事項の記述的な分析をおこなった。その結果、一般財源化以前の厚生省（当時）通知に載っていた事項についてすら、多くの自治体の関連資料に記載されていないという実態が明らかになった。全国的に実施方法やそのもととなる実施要綱などの関連資料の内容を見直す必要があることが示唆された。

### 研究協力者

- 竹原 健二（国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部リサーチレジデント）  
鈴木恵美子（日本公衆衛生協会新生児スクリーニング研究開発センター）  
渡辺 倫子（日本公衆衛生協会新生児スクリーニング研究開発センター）  
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部長）  
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）

### 研究分担者

- 原田 正平（国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部室長）

### A. 研究目的

各自治体が作成した先天性代謝異常等検査の実施要綱や実施要領、マニュアルといった資料（以下、関連資料）に記載されている事柄を把握することを目的に研究を実施した。今回はその中から、

最後に国から出された2000年の通知<sup>1),2)</sup>に記載された事項について、各自治体の関連資料への記載の有無を記述的に分析したので報告する。

### B. 研究方法

関連資料の提供依頼は、2008年の10月から12月と、2009年の10月から12月の二度にわたって郵送にておこなわれた。まず、2008年に新生児マススクリーニングの実施主体である64の自治体すべて（47都道府県と17の指定都市）に関連資料の提供を依頼し、40の自治体から協力を得た。次に2009年には、まだ関連資料が提供されていない24の自治体にのみ依頼をし、23の自治体から協力を得て、最終的に64の自治体のうち、63の自治体の関連資料を収集した。

提供された資料のうち、実施要綱と実施要領、マニュアルもしくは手引きにあたる文書のみを分析対象とし、以下の手順でデータ化した。まず、すべての関連資料を読み、1つ以上の自治体の関連資料に記載されていた195項目を抽出した。次に、この195項目について、他の項目と重なりが

ないかなど、項目の精査を3名の研究者でおこない、180項目に絞った。今回は、集計に用いた180項目の中から、2000年に出された国からの通知に記載されている事項と合致すると考えられた33項目を抜き出し、それぞれの項目に関する記載がある自治体の数とその割合を集計した。

それぞれの自治体の関連資料に、説明の詳細さや文章の多少にかかわらず、その項目に関して「何らかの記載がされていた場合」には“1”、「まったく記載がされていなかった」場合には“0”を割り当てた。データ化に際して、それぞれの自治体を必ず2名の研究者が担当することや、作業を各自が独立しておこなうように留意した。入力されたデータをもとに、担当した2名のうちどちらか1名でもその項目について「記載されている」と回答した場合は「記載されている」とし、2名のいずれもが「記載されていない」としたものを「記載されていない」とした。この過程において、担当した2名の間で回答に大きな違いが見られた項目については判断基準の確認などをおこなった。なお、本研究では自治体が作成した公的な資料を分析対象としているため、個人情報に対する倫理的な配慮は特に必要ではないと考えた。

### C. 結果

受検手続きや採血時に関する項目では、保護者への検査説明や、ろ紙などの管理、採血に適した日齢、検体の送付方法などの項目が記載されている自治体の割合は80～90%であった。それに比べ、ろ紙への血液の塗布方法や採血の際に考慮すべき、哺乳不良のものといった事項が記載されていた自治体は60～70%と低い値を示した（表1）。

検査方法や対象疾患に関する項目についてはすべての自治体の関連資料に記載されていた。また、検査に関連する費用やそれぞれの対象疾患の測定方法などの項目は、95%以上の自治体で記載されていることが明らかになった。ところが、精密検査を受けるために医療機関を紹介することや、異常時には保護者にも連絡をするなどの迅速な対応をとることについて、記載している自治体は約70

%にとどまった。患者台帳の作成について記載している自治体は48%であった。さらに、外部精度管理の実施については記載している自治体は、わずか49%であり、内部精度管理も含め、精度管理に関して何らかの言及をしている自治体は56%に留まっていた（表2）。

事業の目的や検査対象者については、すべての自治体の関連資料に記載されていた。また、検査機関など施設に関する定義については94%、事業の広報や普及活動については73%の自治体で記載されていた。一方、関係機関の役割や検査機関と

表1. 受検手続きおよび採血時に関する項目の記載状況

	n	%
検体の送付	58	92.1%
採血から送付までの時間	56	88.9%
ろ紙などの使用する資材の管理や供給	54	85.7%
採血に適した時期(日齢)	53	84.1%
保護者への検査説明および申込書の徴収	53	84.1%
再採血(再採血要求をされたもの)への対応	51	81.0%
採血時に考慮すべき対象	45	71.4%
ろ紙への塗布方法	44	69.8%
2000g以下(未満)の児の取り扱い	42	66.7%
哺乳不良児の取り扱い	38	60.3%

表2. 受検時やその後の対応に関する項目の記載状況

	n	%
検査方法	63	100.0%
対象疾患	63	100.0%
検査結果の医療機関への報告	62	98.4%
異常時に採血医療機関に対して迅速な対応をすること	60	95.2%
費用	60	95.2%
測定方法	59	93.7%
検査結果の県への報告	58	92.1%
検体の受け取りから検査実施までの時間	50	79.4%
異常時に保護者に対しても連絡など迅速な対応をすること	46	73.0%
治療医療機関への紹介	40	63.5%
精度管理	35	55.6%
外部精度管理	31	49.2%
患者台帳の作成	30	47.6%
予後の定期的な把握・ケア・指導	7	11.1%

表3. 事業の概要やその他の留意すべき項目の記載状況

	n	%
事業の目的	63	100.0%
検査対象者	63	100.0%
施設の定義	59	93.7%
事業の広報・普及活動	46	73.0%
※受託検査機関との連携・役割	2	66.7%
プライバシーへの最大限の配慮	34	54.0%
関係機関の役割	17	27.0%
検査機関として選定されるために満たしておくべき要件	13	20.6%
里帰り出産などで産後に転出した子どもの扱い	10	15.9%

※受託検査機関との連携・役割の項目については、受託検査機関が設置されている3つの自治体を分析対象とした

して満たしておくべき事項、里帰り出産など対象者の移動への対応などについては、10～20%台の値を示し、多くの自治体の関連資料から抜けていることが示された（表3）。

#### D. 考察と結論

今回の報告で扱った33項目のうち、すべての自治体の関連資料に明記されていた項目は、検査の目的、検査対象者、検査方法、対象疾患のわずか4項目であった。90%以上の自治体に記載されていた項目も、検査費用に関することや、採血医療機関に検査結果を通知することなど、7項目が増えるにとどまった。

新生児マススクリーニングの事業費は2001年度に一般財源化されてはいるが、この事業の目的を考えると、一般財源化以前の実施方法を最低ラインとして、各自治体で実状にあった方法に改善することが期待されていると考えられる。しかし本研究により、その最低ラインと考えられてきた事項ですら、多くの自治体の関連資料に記載されていないという実態が明らかになった。もちろん、実施主体である自治体が、この研究の実施のために提供した資料以外にも、まだ独自のマニュアルなどを有していることや、別様式の文書に記載されていて、それらに準拠して実施されている可能性は否定できない。しかしながら、関連資料の集計に際しては、ある自治体について本研究担当者2名のうち、どちらか1名以上がその項目について何らかの記載がされていると判断した場合、その記載内容の質や量については問わずに「記載さ

れている」として扱っている。そのため、本研究で示した「記載されている」とした割合は、実効性を伴った記載割合よりもやや高めに集計されている可能性がある。こうした集計上の限界があるにもかかわらず、多くの項目が低い値を示したことは、全国的に実施方法やそのもととなる実施要綱などの関連資料の内容を見直す必要があることを示唆している。

わが国の新生児マススクリーニングは、現行の6疾患を対象としたものから、タンデムマス法を用いた新しい新生児マススクリーニングへの移行が段階的に進められてきており、該当の自治体では関連資料の改訂が必要になってくる。そのタイミングを利用して、より充実した関連資料へと改訂されるように、モデルとなる標準的実施要綱の作成が求められていると考えられる。

#### 文献

- 1) 厚生省児童家庭局長通知. 先天性代謝異常検査等の実施について. 児発第414号. 2000.
- 2) 厚生省児童家庭局母子保健課長通知. 先天性代謝異常検査等の実施について. 児母衛第27号. 2000.

#### E. 研究発表

なし

#### F. 知的所有権の取得状況

なし