

201312007A

厚生労働科学研究費補助金

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

乳幼児の疾患疫学を踏まえたスクリーニング及び健康調査
の効果的実施に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡 明

平成26（2014）年3月

目次

I. 総括研究報告

乳幼児の疾患疫学を踏まえたスクリーニング及び健康調査の効果的実施に関する研究

研究代表者 岡 明……………1

II. 分担研究報告

1. 神経芽腫マススクリーニング - 特に休止後の神経芽腫発生の変化について -

研究分担者 池田 均……………17

2. 人口動態統計から見た小児の副腎腫瘍死亡の推移 (1999-2012年データ)

研究分担者 中村 好一……………25

3. 3歳児検尿の効果的方法と腎尿路奇形の早期発見

研究分担者 本田 雅敬……………33

3-1. 効率的・効果的な乳幼児腎疾患スクリーニングに関する研究

静岡県3歳児検尿モデル地区の実施上の問題点と開始に向けて

研究協力者 和田 尚弘……………47

3-2 3歳児検尿の効果的方法と腎尿路奇形の早期発見

研究協力者 田中 亮二郎……………51

3-3. 先天性腎尿路異常患者における検尿スクリーニングの検討

尿中アルブミン/クレアチニン比ならびに試験紙法の感度について

研究協力者 濱田 陸……………55

3-4. 3歳児検尿における尿中蛋白クレアチニン比・アルブミンクレアチニン比
(試験紙法)の疫学研究

研究協力者 松山 健……………63

3-5. 4ヶ月健診腎エコー・スクリーニングの有用性の検討

研究協力者 松村 千恵子……………69

3-6. 濾紙血によるクレアチニン測定信頼性の検討	
「濾紙血を用いた新生児のクレアチンスクリーニング検査研究」の予備研究	
	研究協力者 上村 治……73
3-7. CAKUTへの早期介入の必要性のエビデンスの分析	
	研究協力者 柳原 剛……77
4. 10ヶ月健診での効果的な聴覚スクリーニング法の検討	
	研究分担者 坂田 英明…81
5. 乳幼児の視覚スクリーニングに関する研究	
	研究分担者 仁科 幸子…85
6. 乳幼児健診における「育てにくさ」に寄り添う母子保健に関する研究	
	研究代表者 岡 明……93
Ⅲ. 資料	103
Ⅳ. 研究成果の刊行に関する一覧表	127
Ⅴ. 研究成果の刊行物・別冊	131

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
乳幼児の疾患疫学を踏まえたスクリーニング及び健康診査の効果的実施に関する研究班
総括研究報告書

乳幼児の疾患疫学を踏まえたスクリーニング及び健康診査の効果的実施に関する研究

研究代表者： 岡 明 東京大学医学部小児科
研究分担者： 本田 雅敬 東京都立小児総合医療センター腎臓内科
池田 均 獨協医科大学小児外科/小児腫瘍
中村 好一 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
坂田 英明 目白大学保健医療学部耳鼻咽喉科学
仁科 幸子 国立成育医療研究センター 感覚器形態外科部・眼科

研究要旨 乳幼児健診とスクリーニング事業について、全国的に標準化可能な効果的方法を提案することを目的として研究を行った。

1. 神経芽腫早期診断に向けたスクリーニングのあり方：2004年の乳児神経芽腫マススクリーニング（MS）休止後の発生数とその特徴、また神経芽腫による死亡数の変化を調査検討した。発生数および死亡数ともに休止後も顕著な変化は認められないが、MS休止の影響についてはさらに詳細な観察の必要もあると判断した。
2. 3歳児検尿の効果的方法と腎尿路奇形の早期発見：健診での先天性腎尿路奇形（congenital anomaly of the kidney and urinary tract, 以下、CAKUT）の早期発見を目的として①3歳児健診の地域での標準化モデル事業②CAKUTの試験紙法の感度の検討③尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン濾紙法の検討④4ヶ月健診腎エコーの検討⑤新生児濾紙血によるクレアチニン測定⑥CAKUT早期介入のエビデンスについて研究を行なった。
3. 新生児期と乳幼児健診での効果的な聴覚スクリーニング：新生児聴覚スクリーニング普及率は低下傾向にあり、乳幼児健診での聴覚評価は不十分な精度が問題である。乳幼児健診での聴覚スクリーニングとしては音刺激への条件詮索が可能な10か月が適切であると考え、同時期を対象とした音源への詮索反応を含めたアンケート項目を作成するとともに、新生児スクリーニングの実施の有無についても保護者に調査を行った。
4. 乳幼児健康診査における眼の疾病及び異常の有無のスクリーニング：乳幼児健診における視覚スクリーニングに関する全国実態調査を実施するとともに、健診での視覚検査の現状の問題点と改善策を検討した。視覚スクリーニングの初回実施時期を早期に改変すること、実施方法の再検討を行うこと、各時期における簡便で有効な視覚スクリーニング法のマニュアル化と普及が必要と考えられた。
5. 乳幼児健診における「育てにくさ」に寄り添う母子保健に関する研究：「健やか親子21」の課題の一つである「子どもの心の安らかな発達の促進と育児不安の軽減」への取り組みとして、従来の虐待・要保護の概念よりも広い「育てにくさ」の視点での保護者への問いかけを行うことにより、より有効な育児支援と、虐待予防が可能であると考えられた。また、妊娠—出産—産褥—育児期を通じた育児支援として、特定妊婦からその後の医療、保育、教育機関までを通じた連携を行うことにより、社会として子どもを育てる環境作りが重要であり、そうした視点を基に母子保健活動を行うことが重要である。
6. 新生児の動脈血酸素飽和度測定による先天性心疾患のスクリーニングについては、海外での研究にて、低侵襲・簡便であり、高精度の方法として認知され、標準的方法として普及しつつある。今後、その実施上の課題について実情調査を行い、実施に向けた調査検討を行う必要がある。

A. 研究目的

乳幼児健診とスクリーニング事業の有効性について、下記の項目について評価し、全国的に標準化可能な効果的方法を提案することを目的として研究を行った。

1 神経芽腫早期診断に向けたスクリーニングのあり方：2004年の乳児神経芽腫マスキング(MS)休止後、子ども家庭総合研究事業において1歳以降のMSの有効性が検討された。その結果を踏まえMS休止後の発生数とその特徴、また神経芽腫による死亡数の変化や自治体レベルのMSの実施状況等を全国レベルで調査し、神経芽腫診断の今後のあるべき姿に関して指針を得る。

2 3歳児検尿の効果的方法と腎尿路奇形の早期発見：疫学的には、学校検尿は腎炎の発見を主目的とするが、3歳児健診では、小児期腎不全の原因の約60%を占める先天性腎尿路奇形(congenital anomaly of the kidney and urinary tract, 以下、CAKUT)の早期発見を目的の一つとするべきだが、現行の3歳児検尿はCAKUT発見に十分に寄与できていないことが明らかになった。

それを受けて、昨年度、特別研究(H24-特別指定-016:研究代表者本田雅敬)を行い、3歳児健診の検尿の実態、CAKUT発見のための感度も検討した。それを踏まえて一つは全国一律の標準化のためのモデル的事業およびCAKUT発見のための新たな方法論の確立を目指し、下記の内容を研究した。

1. 3歳児健診の検尿の標準化モデル
2. CAKUTの試験紙法の感度の検討
3. 尿中 β 2ミクログロブリン(BM)濾紙法の検討
4. 4ヶ月健診腎エコーの検討
5. 新生児濾紙血によるクレアチニン測定
6. CAKUT早期介入のエビデンス

3 新生児期と乳幼児健診での効果的な聴覚スクリーニング：新生児スクリーニング普及率は低下傾向にあり、乳幼児健診での聴覚評価は不十分な精度が問題である。新生児スクリーニングの普及への課題、10か月健診時の有効な方法の開発、地域格差の改善策について検討する。

4 乳幼児健診での効果的な視覚スクリーニング：3歳児健康診査における眼の疾病及び異常の有無の診察での眼異常の有効な検出法は確立しておらず、重症疾患の発見の遅れが問題となっている。乳幼児健診での有効なスクリーニングの時期・方法について研究し、小児科や他科と連携した効率的な健診体制を提案する。

5 乳幼児健診における「育てにくさ」に寄り添う母子保健に関する研究：健やか親子21では「子どもの心の安らかな発達の促進と育児不安の軽減」の取り組みが明記されており、それに対応した子どもの心と育児不安対策に向けて必要とされる乳幼児健診での継続的支援の在り方を検討し、小児医学、産科学、幼児教育などの視点から、改めて乳幼児健診での有用な取り組みと指標を設定する。特に「健やか親子21」では、「育児を楽しみながら子どもの豊かな心の成長を育むための取組」が求められており、これまでの育児不安や育児ストレスと並んで、保護者にとっての「育てにくさ」を質問することによって、地域保健での育児支援につなげる方法を検討する。

6 新生児の動脈血酸素飽和度測定による先天性心疾患のスクリーニング：新生児期に早期発見が必要な先天性心疾患の早期発見を目的として、分娩施設退院前の動脈血酸素飽和度測定が、対応の遅れが致死的となる心疾患のスクリーニングとして有用性を検討する。

B. 研究方法

1 神経芽腫の発生と特徴と死亡に関する検討(池田、中村)

1. 1 小児がん関連の全国的登録事業について(池田)：マスキングの実施前後にわたって長期に継続実施されている登録事業である日本小児外科学会「小児の外科的悪性腫瘍全国集計」を用い、神経芽腫登録数、マスキング発見例および非マスキング発見例の登録数の年次変化、および特に非マスキング発見例の小児人口比の年次変化を検討した。神経芽腫の特徴に関しては、予後と関連する因子のうちデータが利用可能な病期、MYCN増幅、DNA ploidyについて年次変化を検討した。

1. 2 自治体におけるマスキング実施の現状について（池田）：現在、自治体によるマスキングは札幌市のみであり、生後 18 ヶ月児を対象としたマスキングの報告内容に関し言及した。

1. 3 人口動態統計（死亡）のデータ解析について（中村）：現行の第 10 回国際疾病分類 [ICD-10th] 使用開始年の 1999 年から使用可能な最新年である 2012 年までの人口動態統計のデータはについて、神経芽腫を含む C74.9（副腎の悪性新生物、その他）として、C74（副腎髄質、副腎皮質を含む副腎の悪性新生物全体）の性別と年齢別（0 歳、1 歳、2 歳、3 歳、4 歳、5～9 歳、10～14 歳）に示されたデータを使用した。

2 3 歳児検尿の効果的方法と腎尿路奇形の早期発見（本田）

2. 1 3 歳児健診の検尿の標準化モデル

1) 静岡県モデル地区の実施方法：学校腎臓検診 B 方式に準じた一次・二次検尿（尿蛋白基準（±）に統一）、かかりつけ医による三次検診（検査項目を指定）、紹介基準を満たした児に対して超音波検査を含めた専門病院受診・診断である。施行モデルとして、専門病院がある県庁所在市、人口約 15 万人で総合病院のある B 市、人口が少なく医師数、病院も少ない C 地区の 3 地区での実施を選定した。

2) 神戸市のモデル地区の実施方法：神戸市の 3 歳児健診における尿検査のデータを入手し、腎尿路奇形を含めた腎疾患の診断体制の有用性を検証した。

2. 2 CAKUT の試験紙法の感度の検討：東京都立小児総合医療センター、あいち小児保健医療総合センター、静岡県立こども病院、国立成育医療研究センターに定期受診中の CKD ステージ 2 以上の CAKUT 患児の尿を集め、検討する事にした。保存用検体にて以下を測定し各々の検査異常陽性率を算出した。

1) 試験紙法尿中蛋白/クレアチニン比（マルチスティック PRO 10LS® SIMENS）

2) 試験紙法尿中アルブミン/クレアチニン比（クリニテックマイクロアルブ・クレアチニンテスト® SIEMNS）

3) 尿中アルブミン（免疫比濁法 SRL）、尿中クレアチニン（酵素法 SRL）、 α 1-マイクログ

ロブリン（ラテックス凝集免疫法 SRL）

2. 3 尿中 BM 濾紙法の検討

測定法はシーメンス製 ELISA 法 β 2 MG 測定キットによる、ろ紙中 BM の定量（同時にクレアチンの定量も行う）を行った。対象を板橋区の 3 歳児 2,000～3,000 名とし、ろ紙と東京都予防医学協会への返信用封筒ならびに検査主旨の説明文書を準備し、板橋区の保健所から 3 歳児の家庭に検尿用の容器を送る際に同封してもらった。検査値が異常を示した者には異常値のデータと解説の文書、そして受診医療機関名を記載し返信した。

2. 4 4 ヶ月健診腎エコーの検討

昨年度の厚生労働科学特別研究事業（H24-特別-指定-016）において、4 ヶ月健診腎エコーのスクリーニング指標が示された。千葉県山武市をモデル地区として、介入試験による研究計画「山武市乳児健診（3～4 ヶ月児）腎エコーの先天性腎尿路異常早期発見における有用性の検討」を作成し上記の基準にしたがって、2013 年 10 月 8 日より腎エコー健診を開始した。

2. 5 新生児濾紙血によるクレアチニン測定
あいち小児保健医療総合センター腎臓科に入院した児 100 例を対象とし、タンデムマスと同様の手法でクレアチニンを抽出し、LC MS/MS で定量した。

2. 6 CAKUT 早期介入のエビデンス：

文献検索システム（PubMed および医中誌 Web）を用いて検索を行った。

3 新生児期と乳幼児健診での効果的な聴覚スクリーニング（坂田）：現在の母子健康手帳では、聴覚に関する 9～10 か月の保護者の記録に簡単な項目があるのみで、両側難聴の健診スクリーニングとしては十分な内容とはいえない。このため、項目数を増やし、音源への詮索反応を含めてどのような質問が適切かを検討した。10 か月時における聴覚認知・行動発達の特徴として音源と事象の関連づけが進み、音源に対する空間的な詮索反応の定着が認められることを考慮した。また、クロスチェックとして行動観察的検査法に使用する簡易で適切な方法を検討した。

4 乳幼児健診での効果的な視覚スクリーニング（仁科）

4. 1 乳幼児健診における視覚スクリーニン

グに関する全国実態調査

全国 1742 市区町村に対して、書面にて視覚スクリーニングの実態（乳幼児健診の実施時期、視覚スクリーニングの有無、様式、担当者、実施方法、事後処理）に関するアンケート調査への協力を依頼した。調査内容は、実施時期を 2 週間、1 ヶ月、3～4 ヶ月、6～7 ヶ月、9～10 ヶ月、1 歳、1 歳 6 ヶ月、2 歳、3 歳、4 歳、5 歳、6 歳に区分し、それぞれ健診及び視覚スクリーニング実施の有無、様式（集団健診・個別健診）、担当者（保健師、小児科医、産科医、眼科医、視能訓練士、その他）、実施方法（視覚に関する問診、チェックリスト、視診、固視・追視検査および眼位検査、red reflex 法、視力検査、屈折検査、両眼視機能検査、その他）、要精密検査の小児に対する事後処理（眼科受診を勧める、受診結果を書面で確認、その他）について選択肢より回答する形式として調査した。また、視覚スクリーニングに関する問題点や気づいた点、視覚スクリーニングに関する情報として希望する内容について自由記述形式にて調査した。

4. 2 乳幼児健診に有効な視覚スクリーニング法の検討

視覚に関する問診、チェックリスト、視診に加え、固視・追視検査および眼位検査、red reflex 法、年齢に応じた種々の視力検査、屈折検査、両眼視機能検査（立体視検査）の導入によって視覚スクリーニングの有効性が増すことが期待できる。年齢別に各種スクリーニング法の効率的な組み合わせを検討した。

国立成育医療センター眼科に受診した乳幼児に対し、種々の検査とともに、新しいフォトレフラクション法による屈折検査機器（エミリーA09、プラスオプテイクス社）を試用し、屈折スクリーニング法の導入の可否について検討した。

5 乳幼児健診における「育てにくさ」に寄り添う母子保健に関する研究(岡)：「健やか親子 2 1」として母子保健に関連し「子どもの心の安らかな発達の促進と育児不安の軽減」についての取り組みとしての子どもの心と育児不安対策や児童虐待対策が規定されている。その中で特に妊娠—出産—産褥—育児期にかけての見守りと、新たな育児支援という観点の提示、

産科小児科など医療機関と保健施設の連携などが強調されている。こうしたこれまでの議論を踏まえて、現状で必要とされる視点や対応について検討し、今後「健やか親子 2 1」の目標を達成するために重要なポイントを提案した。

方法として、小児科、産婦人科、保育の専門家によるワーキンググループにて、「育てにくさ」についての地域の乳幼児健診での取り組みや保護者へのアンケート調査をもとに検討した。また、妊娠—出産—産褥—育児期を通じての支援については、産婦人科の立場から特定妊婦などのハイリスク妊娠の問題について、保育機関（保育所、幼稚園、認定こども園）・教育機関との連携強化については、保育の立場から検討した。

6 新生児の動脈血酸素飽和度測定による先天性心疾患のスクリーニング(岡)

動脈血酸素飽和度測定を用いた新生児の重症先天性心疾患の診断についての海外での臨床試験の結果を検討し、その実用性を含めて文献的に検討した。

(倫理面への配慮) 3 歳児検尿の効果的方法と腎尿路奇形の早期発見および新生児期と乳幼児健診での効果的な聴覚スクリーニングについては、研究者の所属機関での倫理委員会にて研究経計画を承認の上で、各研究計画で規定されたものについては文書による同意を得て行った。

C. 研究結果

1 神経芽腫の発生と特徴と死亡に関する検討(池田、中村)

1. 1 小児がん関連の全国的登録事業について(池田)：年別の神経芽腫登録数、マススクリーニング発見例、非マススクリーニング発見例の登録数は、マススクリーニングが休止された 2004 年以降の年間登録数は 100 例前後で推移しており、2010 年までは一部の自治体により自主的に継続されているマススクリーニングによる発見例がわずかながら散見される。

非マススクリーニング発見例の対人口比の登録数は、1970年代において登録率の向上を反映し徐々に増加し、1980年以降は全国的なマススクリーニング実施後の1990年代に至ってもほぼ

一定である。しかし、マスキング休止後の2004年以降、特に休止後3年を経過した2007年以降は1990年代に比べわずかながら高値をとる傾向が認められた。これを1971年-1979年の9年間、および1980年以降は8年ごとに区切ってそれぞれの平均値を比較すると、1971年-1979年と1980年-1987年の平均、および1996年-2003年と2004年-2011年の平均の間には有意な差を認めた（それぞれ $p=0.005$ 、 $P=0.027$ 、Mann-Whitney検定）。

1. 2 神経芽腫の特徴：病期については、分布（割合）の年次変化を検討し、神経芽腫の病期は1985年のマスキング開始後にI、II症例の割合が増加したが、2004年以降は再び減少に転じた。しかし、2004年以降の病期分布はマスキングの施行されていない1970年代から1980年代前半の分布に比べて予後良好な病期I、II、IVS症例の割合が多い傾向を認めた。

予後不良因子であるMYCN増幅、DNA diploidy/tetraploidyについて非マスキング発見例における割合については際立った変化には乏しいが、特にMYCN増幅例の割合は2004年のマスキング休止以降にやや減少する傾向があるように窺われた。

1. 3 自治体におけるマスキング：

2014年現在、札幌市においては公費マスキングが実施され、2006年4月から実施時期を生後18ヵ月に変更し、2011年3月までに13例の神経芽腫が発見されている（長 祐子、他：日本小児血液・がん学会雑誌、49(3):298-303, 2012）。13例の病期(INSS)は1、2の他に3期が4例含まれ、MYCN増幅例はないが、1例が進行例に進展したと報告されている。一方、マスキング受検前に発症する例があること、またマスキングが陰性と判断された後にMYCN増幅例として発症した症例（偽陰性例）が2例経験されたことも同報告に述べられている。

1. 3 人口動態統計（死亡）のデータ解析について（中村）：観察した14年間の0歳から14歳の性・年齢別副腎の悪性新生物死亡数は合計560人（年平均43人）の死亡が計上されていた。男310人、女250人で性比（男/女）は1.24であった。年次別に見ると2009年が56人で最

も多く、次いで2000年の50人で、最も少なかったのは2008年の18人であった。0歳と1歳ではそれほど高くなく、2歳で上昇し、3歳ないし4歳でピークがあり、それ以降は低下している。2009年に一時的な死亡数の上昇が観察されたが、全体としては低下傾向にあるのかもしれない。これを年齢別に観察した結果では、一定の傾向はない。死亡率の年次推移でも死亡数の年次推移と大きく異なるものではなかった。

4歳までの副腎の悪性新生物による累積死亡数を、1999～2003年（神経芽腫マスキング実施中）出生コホートと、2004～2008年（マスキング休止後）出生コホート別で見ると、2つのコホート間での差はなかった。1999～2003年出生コホートと2004～2008年出生コホートの年齢別死亡率では、3歳の結果は、マスキングを受けたコホートよりも受けないコホートの方が死亡率が高かったが、他の年齢では大きな違いは見られなかった。出生年別コホートでは、マスキング休止後に生まれたコホートで5～9歳で休止前出生コホートと比較して死亡率の上昇が観察された。

2 3歳児検尿の効果的方法と腎尿路奇形の早期発見(本田)

2. 1 3歳児健診の検尿の標準化モデル

1) 静岡の3地区の医師会、保健センター、行政に対し、3歳児健診の検尿の見直しに至った経緯、3歳児健診の検尿の意義、今回の検診の流れを説明し、質疑応答と実施の課題を検討した。

①一次検尿：陽性基準では、尿蛋白（±）に加え、尿潜血・尿糖も施行することとした。

②二次検尿：一部の尿蛋白（+）以上を陽性としていた地区では二次検尿数が増加することも予想され、現場負担増等につき二次検尿数を比較検討する予定である。

③かかりつけ医への受診とフォロー状況の把握：三次検診用紙を統一化し、医療機関受診時に記載していただくこと、そしてその結果を行政・保健センター側が回収し、フォロー状況を把握するシステムとした。個人情報の扱いにはさらなる徹底を周知するとして同意された。検査として、尿蛋白陽性者に尿蛋白、尿クレアチニン、尿 β_2 ミクログロブリン

ンを必須検査とし、費用増や文書料については今後の検討課題とした。

④かかりつけ医での三次検診：検査を最低限とし、紹介基準・今後のフォローも1ページ内に見やすくするため、A4サイズ1枚の報告書とした。検査は、必須の尿検査と任意の血液検査、血圧測定とした。

2) 神戸市では、平成25年度は、神戸市こども家庭局こども企画育成部こども家庭支援課との打ち合わせを行い、神戸市医師会公衆衛生委員会で討議した。

2. 2 CAKUT の試験紙法の感度の検討

研究代表者施設(東京都立小児総合医療センター)の倫理審査委員会の承認を得た。現在患者登録を進めている最中であり、測定を行う予定でいる。

2. 3 尿中 BM 濾紙法の検討

平成26年度から実施予定である。

2. 4 4ヶ月健診腎エコーの検討

2014年1月までに4ヶ月健診児84名(男45, 女39)(4.0±0.4ヶ月)に腎エコーを施行した。スクリーニング基準陽性者は、腎長径-2.5SD(42mm)未満1名(1.2%)2腎(右40.2mm, 左39.7mm)で、左右差99%タイル(8mm)以上1名(1.2%)8.3mm(左58.4, 右50.1)であった。水腎症は明らかな腎杯拡張伴うSFU2度1例であった。左腎孤立性嚢胞(2cm)が1例あった。スクリーニング基準を満たしたものは、84名中4名4.8%であったが、左右差の1名はフォローされなかった。両側低形成腎が疑われた左右腎長径-2.5SD未満の例、腎嚢胞、水腎症の各一例は経過観察中である。

2. 5 新生児濾紙血クレアチニン

CKD患者とコントロールとしてクレアチニンの同位体で作成した2標本(0.5mg/dL、1.0mg/dL)を用い、マススクリーニングと同様の手順で抽出を行い、タンデムマスでクレアチニンを測定した。血清クレアチニンの酵素法での実測値と濾紙から測定した値を比較した。100例行う予定で、現在53検体を測定し、現時点では良好な相関が得られた。

2. 6 CAKUT 早期介入のエビデンス

1) CAKUT全般：ACEI・ARBはESRDへの進行を阻止することはできないが、進行を遅らせることはできた。

2) VUR：男児は幼児期後期以降VURも自然治癒し、無治療でも予後良好なことが多い。一方有熱性尿路感染症(UTI)を繰り返す場合はESRDにいたる危険性が高く、感染をコントロールが重要であった。VURの内視鏡治療・手術に関しては、一般的には腎機能予後に与える影響には有意差はないが、手術することによってUTIの発症を抑えるとする報告が優勢であった。膀胱機能障害を伴うVURに対しては膀胱拡大も併用した術式を要し、膀胱機能を改善させることによって腎機能予後は良好となった。

3) 先天性水腎症、巨大尿管症：分腎機能が低下例は手術にて機能回復が期待できる。ただし、片側性でESRDに至るケースは少ない。両側性あるいは単腎に発生した場合急激に腎不全を来すことがあり、緊急手術の適応となる。胎児エコーで見逃される水腎症が存在(間欠性水腎症)し、経過中に腎機能低下を来すことがあり健診での発見が期待される。

4) 後部尿道弁(PUV)、下部尿路通過障害：重症例では母体内で既に腎機能障害が生じ早期介入にても予後不良な一群が存在した。出生後の診断例は早期手術を重要とする論文が多かった。

3 新生児期と乳幼児健診での効果的な聴覚スクリーニング(坂田)

質問項目は、従来のものに加えて、言語聴覚、発達の点からと新生児聴覚スクリーニングの受診歴なども加味し検討し以下とした。

- 1) 大きな音に対するはっきりとした反応
- 2) ふとした物音や、小さな音、小声に対してははっきりとした反応
- 3) 歌や音楽(映像のないもの)が流れると声を出したり、ふと聞き入ったり、ご機嫌がよくなったりするか。
- 4) すこし聞こえがよくないのではないかと気になることがあるか。
- 5) 子どもから見えないところから、声(普通の大きさ)をかけるとパッと振り向くか。
- 6) 産科で難聴の検査、新生児聴覚スクリーニングを受けたか。(結果、未受診の場合にはその理由)

聴力検査法は、簡易で音源は複合音で高周波数が反応がよく、音圧は40dBとした。再生器を耳元30cm以内で視覚野からは見えない場所で音を出し音への振り向き(条件詮索反応)を観察する。

4 乳幼児健診での効果的な視覚スクリーニング(仁科)

乳幼児健診における視覚スクリーニングに関しては、実際の運用がどの様に行われているかはその状況は不明であり、今回全国実態調査をまず行った。現在市区町村からの回答について健診実施時期ごとに区分して視覚スクリーニングの有無と方法について集計・解析している。スクリーニングの実施方法には予想以上にバラつきがあり、また健診の現場から視覚スクリーニングに関する問題点や気づいた点、情報の希望について多数の意見が寄せられている。内容を詳細に検討中であるが、第一に眼科検査の特殊性のためスクリーニングの実施方法や判定基準、事後処理に関して種々の問題点が挙げられている。

5 乳幼児健診における「育てにくさ」に寄り添う母子保健に関する研究(岡)：

5.1 育てにくさに寄り添う母子保健

「健やか親子21」では、地域保健活動を育児支援という観点から見直し、親子関係、特に親子の心の状態に注目している。この育児支援の視点で具体的な支援につなげるにあたり、小枝・秋山等が近年提案している「育てにくさ」の概念を追加することを提案した。これにより、何らかの育児の援助が必要な家庭に広く支援を行うことが可能となるものと考えられる。「育てにくさ」は、単に母の育児ストレスや育児不安というだけでなく、児の特性、母の精神状態、母と児の相互関係を含む家庭環境などいくつかの要因が重なり合っていることもあり、単一の要因だけにとらわれない調査が必要となる。例えば、「育てにくさ」は、発達障害などの児の発達特性と相互に関連するだけでなく、児童虐待にも直接的に関係する。また、保護者の要因として、核家族化と少子化の中で子育ての経験の乏しさ、あるいは保護者の精神疾患なども挙げられる。さらには、親子の性格や相互関係も要因としては重要であり、家庭環境としてひとり親、経済状況等も直接的に関わってくる。こうした「育てにくさ」を気軽に相談できる相談窓口が身近にあることが求められており、乳幼児健診はほぼ全員の児が受診をし、保健師などの専門職が対応できる良い機会であることから、相談窓口として最も重要である。

乳幼児健診での「育てにくさ」の発見には問診票に「育てにくいと感じますか?」という設問を加えて保護者の気づきを促し、その後の健診時に保健師が問診を行い内容を尋ねる。健診終了後のスタッフ検討会で、事後相談の案内が必要と判断されれば案内の連絡をする等、その後の対応につなげる体制が重要である。

期待される効果として、親子関係の樹立と愛着関係の形成、発達障害の早期発見、児童虐待の防止、親・家族の「子育て力」を育む等が期待される。

5.2 妊娠—出産—産褥—育児期を通じての育児に焦点を当てた支援について

平成21年に特定妊婦が規定されたが、その現状の把握と今後の有効な活用が重要である。産婦人科医療機関による1か月健診までのフォローとその後の支援の継続性が不明であり、特定妊婦支援をその後の支援につなげるための指標を作成することが有用である。

医療サイドでは、特定妊婦は分娩後1月までは産婦人科が対応し、その後は小児科および母の主治医が対応することとなる。医療・保育と行政が協力した途切のない支援のためには、適切な引き継ぎ体制が不可欠となる。要対協等を活用した積極的な虐待ネグレクトの予防を、育児支援の観点から積極的に進めることが必要である。

5.3 保育機関(保育所、幼稚園、認定こども園)・教育機関との連携強化と育児支援の中での役割強化

保育機関・教育機関と児童相談所や市町村が情報を共有する体制は十分ではない。また保育教育機関が虐待防止を含む育児支援に積極的な連携と関与を求める体制作りも課題となっている。

6 新生児の動脈血酸素飽和度測定による先天性心疾患のスクリーニング(岡)

新生児期の先天性心疾患では、胎児循環系である動脈管が生後生理的に閉鎖することによって、重篤なショック状態や虚脱に至ることがあり、その様な重症になりえる先天性心疾患については、状態悪化前に早期に診断を行い外科的な対応などをすることが予後の上で極めて重要である。一見無症状である新生児に対して動脈血酸素飽和度を非侵襲的にパルスオキシ

メーターにて測定し、臨床的なチアノーゼとして気付かれないレベルの酸素飽和度の低下を認識して直ちに治療が必要となる先天性心臓疾患を早期発見する臨床研究が海外にてなされてきている。そうした臨床試験をまとめた最近のシステムティックレビューでは、13 研究での約 23 万人の新生児でのスクリーニング結果から、パルスオキシメーターにより重症先天性心疾患を同定する感度は 76.5%と十分に高いとの結論に至っている (Lancet 2012;379:2459)。また、同法による特異性は 99.9%で、偽陽性率は 0.14%であり、十分な精度であった。

スクリーニングとして実施するに当たっての研究もなされており、親による検査の心理的受け入れが良好なこと、実施施設での人員増などは不要で負担としては十分に対応が可能であること、費用対効果についてもプラスであることが報告されている (Curr Opin Cardiol 2013 ; 28:92 にまとめて記載あり。)

D. 考察

1 神経芽腫の発生と特徴と死亡に関する検討 (池田、中村)

今回の検討に用いた日本小児外科学会の「小児の外科的悪性腫瘍全国集計」は、他腫瘍の登録数およびその対人口比をみると、1980 年以降は特に腎芽腫の対人口比の登録数がほぼ一定であることから、全国集計の登録率は 1980 年以降、ほぼ一定に推移しているものと判断された (未発表データ)。したがって登録数ならびにその人口比の年次変化の推移に関する解析は意味あるものと考えた。

非マススクリーニング発見例の対人口比はマススクリーニングの休止以降、若干、高値であることが示された一方、神経芽腫の特徴については、マススクリーニングの休止後は病期の進行例の割合が増加したが、マススクリーニング施行前に比して予後の良い病期 I、II、IVS 症例の割合がなお多い傾向にあること、また MYCN については休止後に増幅例の割合が減少傾向にあることも窺われた。

1999 年から 2012 年までの人口動態統計を用いて小児の副腎の悪性新生物死亡を観察したが、神経芽腫マススクリーニングが休止となった 2004 年を挟んで大きな変化は認められない。

大勢としてマススクリーニング休止の影響が死亡統計上観察されるほど大きなものとはなっていないと考えることができる。一方で、2009 年の死亡数の上昇や、2004 年以降に出生したコホート集団で 4 歳の死亡率が以前と比較して上昇していることなどもあり、マススクリーニング休止の影響に関する判断は、慎重に判断した方が良いのかもしれない。

2 3 歳児検尿の効果的方法と腎尿路奇形の早期発見 (本田)

2. 1 3 歳児健診の検尿の標準化モデル

地域のかかりつけ医や病院との連携が重要であり、今回 3 歳児健診の検尿モデル地区での実施上の問題点が学校腎臓検診にも応用でき有用性があると思われる。静岡県において 3 歳児健診の検尿をモデル地区で、コストベネフィットも考慮した効率の良い検尿システムを確立し、そして全県レベルでの標準化を目指し、全国への標準化の可能性を検討していきたい。今後、神戸市や秋田市などを含めてモデル的運用を開始し、各都道府県で行政、医師会、専門医での委員会を立ち上げるなどして適切に専門医を受診するシステムが必要と考えられる。すでに確立している学校検尿システムと一体化した対策委員会の立ち上げが望ましい。

2. 2 CAKUT の早期発見

CAKUT の早期発見は 3 歳児健診の検尿について、今のモデルでも 50%程度しか発見できないと考えられ、今後その課題を解決するために新生児期濾紙血によるクレアチニン測定、3 歳健診の検尿における尿中 BM 濾紙法、市販されている試験紙法 (P/C、アルブミン/クレアチニン) の測定などの導入の検討を行っている。

腎超音波検査は、両側低形成腎、多発腎瘢痕を有する高度 VUR、一側腎無形成、特に対側低形成腎を合併して末期腎不全に早期例の発見、閉塞性腎症の手術適応例の発見等に有用であることはすでに確立されている。今回のモデル地区での施行において、腎エコーに対する保護者の受け入れは良好で、短時間で施行できおり、小児科医の健診終了後に腎エコーを施行するという流れに支障は生じなかった。スクリーニング陽性者の事後処置も支障はなかった。

新生児濾紙血クレアチニンに関しては、酵素法と濾紙法にかなりの誤差があり、感度を上げ

る必要がある。これは今後解決できると思われ、測定の実現性は高いと考えられた。

CAKUT の早期介入のエビデンスに関しては様々な疾患が含まれており、それぞれに異なる対応が必要であることが分かった。早期介入・早期治療が必要となる疾患としてはPUVを初めとした下部尿路閉塞性疾患と分腎機能が低下している水腎症、間欠性水腎症があげられ、有熱性のUTIを繰り返すVURや閉塞性尿路疾患も手術や内視鏡治療の適応となる。実際の医療現場ではUTIが見逃され発見時に腎機能障害が進行している症例もあり対象に加えらるべき疾患群と考える。CAKUT に対して、ACEI・ARBはESRDへの進行を阻止することはできないが、遅らせることはできると報告されており、予後不良が予測される例に早期投与を行い、ESRDへの進展を遅らせることが期待される。

3 新生児期と乳幼児健診での効果的な聴覚スクリーニング(坂田)

新生児聴覚スクリーニングが開始され約12年が経過したが現在の普及率は約70%である。難聴の早期療育を考慮する場合、1歳を過ぎると言語の可塑性が低下する点を考慮し適切な健診時期は生後10か月の健診が望ましい。

また月齢における聴覚認知・行動発達の特徴として、詮索反応は生後半年では出現しにくく、1歳を過ぎると自我の出現により再び出現しにくいと言われている。音源と事象の関連づけが進み、音源に対する空間的な詮索反応の定着が挙げられる10か月健診がもっとも適切であると考えられる。

現在の母子健康手帳での記載は、両側難聴のための健診スクリーニングとしては十分な内容とはいえない。このため、項目数を増やして、音源への詮索反応を含めて構成することとした。

クロスチェックとして行動観察的検査法を取り入れ、使用する機器の性能を検討した。低/高周波数帯域の二つを検査周波数帯として分けて検査できることが必要で、音刺激としては先行研究で乳児期に反応が良いことが明らかとなった複合音を用いた。簡易であり誰でも可能である

次年度はこれらのアンケートおよび簡易聴力検査を約5000人から10000人規模で実施し

その有用性を検討する予定である。

4 乳幼児健診での効果的な視覚スクリーニング(仁科)

4.1 乳幼児健診における視覚スクリーニングに関する全国実態調査：視覚スクリーニングについての調査は現在、集計・解析を進めているが、予想以上にバラつきがあるとともに、眼科検査の特殊性に関係した問題点が挙げられている。今後、スクリーニングの年齢ごとに有効なスクリーニング法のマニュアル化が必要と思われる。今後視覚スクリーニングの必須な時期、各時期に行うべき簡便で有効なスクリーニングの的確な実施方法・判定基準・事後処理のマニュアル化を進め、現場の理解を得て普及させることが課題と考えられる。さらに、今回の実態調査結果を公表して小児科・他科と連携した効率的な健診体制を提案することが重要である。

4.2 乳幼児健診に有効な視覚スクリーニング法の検討

1) 早期の視覚スクリーニングの必要性について：本邦の最近の視覚障害児の統計では、0歳からの視覚障害が大部分を占め、先天異常などの先天素因による疾患が半数以上を占めている。できるだけ早く発見して適切に対処する必要があるが、依然として発見の遅れにより十分な視力の得られない患児が多い。治療手段のない疾患でも、対応により患児の視機能の活用と全身の発達につながるため、早期の視覚スクリーニングが非常に重要である。外観・異常徴候の視診、固視・追視検査(視反応)、眼位検査(斜視の有無)、red reflex法(眼底からの反射をみる方法)を的確に実施することが、重症眼疾患のスクリーニングに有用であることが示唆される。

2) 0~3歳における乳幼児健診：視覚が未発達で感受性の高い時期のため、重症眼疾患であればあるほど早急に発見することが視力予後大きく左右する。第一に視覚スクリーニングの初回実施時期を、早期(生後1ヵ月~遅くとも3ヵ月)に改変することが必要と考えられる。簡便で効率的なスクリーニング法の導入が不可欠であり、マニュアル化と普及が必要と考えられる。従来から導入されてきた視覚に関する問診やチェックリストの再検討、

外観・異常徴候の視診におけるチェックポイント、固視・追視、眼位検査、red reflex 法（眼底からの反射をみる方法）の実施方法と判定基準を明確に示し、健診に導入することが、重症眼疾患の早期検出に寄与すると考えられる。

3) 3 歳児健康診査における眼の検査：現行の 3 歳児健康診査における眼の検査は、一般に問診に加えて家庭での一次検診、保健所の二次検診に片眼ずつの視力検査（0.5 以上）を導入しているが、方法は全国一律ではなく、弱視の見逃しにもつながる種々の問題点が指摘されている。精度を高める簡便で有効な方法として、第一に両眼視機能検査の導入、特に左右眼分離の赤緑もしくは偏光眼鏡を必要としない近見立体視検査 Lang stereo test を用いると、早期治療の対象となる中等度以上の弱視や恒常性斜視を検出することができる。第二に屈折スクリーニング検査の導入として非散瞳下の簡便な屈折スクリーニング法としてフォトレフラクション法による他覚的屈折検査が有用と考えられる。

4) フォトレフラクション法による屈折検査：新しい屈折検査機器は、普通瞳孔にて半暗室で 1m の距離をとって両眼同時に簡便に測定が可能である。乳児から測定が可能であり、屈折度数、瞳孔径、瞳孔間距離、眼位を迅速に測定・記録することができるため、乳幼児期全般の視覚スクリーニングに適すると考えられる。眼科医や視能訓練士以外でも本機器の操作方法、判定方法に習熟すれば十分に活用できると思われる。国外では既に本機器を用いた大規模な弱視スクリーニングが行われており、その効果に関する報告が散見されるが、本邦の乳幼児健診、3 歳児健康診査における眼の検査への導入の可否については費用対効果の検討も必要と考えられる。

5 乳幼児健診における「育てにくさ」に寄り添う母子保健に関する研究(岡)

5. 1 育てにくさに寄り添う母子保健：「健やか親子 21」に基づく母子保健を含む施策の中で、課題 4「子どもの心の安らかな発達の促進と育児不安の軽減」について問題提起と新たな指標等についての提言を行った。小枝・秋山等が近年提案している「育てにくさ」の概念を適応し、従来の育児不安や育児ストレスでは把

握できない児の要因、保護者の要因、親子の相互関係を含む家庭環境などが、保護者からの訴えとして把握することが可能であり、今後乳幼児健診の中で活用されるべきであることを指摘した。乳幼児健診にて「育てにくいと感じますか？」という設問を問診票に加え、保健師による内容の把握と、健診終了後のスタッフ検討会での評価から事後指導へとつなげる流れによって、早期から適切なアドバイスや指導を行う。

5. 2 妊娠—出産—産褥—育児期を通じての育児に焦点を当てた支援について：妊娠—出産—産褥—育児期を通じての育児に焦点を当てた心の問題の観点からのケアシステムの構築として、特に特定妊婦への関わりを有効な育児支援へとつなげることが大きな課題である。母子保健、特に地域として 1 人の児あるいは 1 家族について、情報を継続的に関係部署に伝えられる体制作りが重要である。社会からの働きかけが重要な家庭においては、特定妊婦の時点での産科情報が、その後の児の育児支援に引き継がれることは極めて重要である。また乳児全戸訪問事業では、生活状況を現場で把握が可能であり、その情報をどの様にその後の育児支援に引き継ぐかについても、現時点では残された課題であり、今後担当部署を越えた連携が必要である。

5. 3 保育機関（保育所、幼稚園、認定こども園）・教育機関との連携強化と育児支援の中での役割強化：妊娠—出産—産褥—育児期を通じた育児支援の中でも、保育園あるいは幼稚園などが情報共有の一端を担うことは必須である。さらに、「育てにくさ」の視点を入れることにより、保育園や幼稚園においても、さらに広く育児支援の家庭を見出し、地域保健関係者と連携することが重要であると考えられた。

6 新生児の動脈血酸素飽和度測定による先天性心疾患のスクリーニング(岡)

海外でのパルスオキシメーターによる重症新生児心疾患のスクリーニングについては、すでに十分な研究が施行されており、その精度についての検討や実現性などについても、基本的な検証はここ数年の間に十分なエビデンスが蓄積されていると言える。それを踏まえて本スクリーニングは米国では Recommended Uniform

Screening Panel の中に加えられており、全国的に実施が拡大してきている。

実際に施行する上での課題として下記の点が挙げられている (Pediatrics 2013;132:e185)。

- 1) 機材の選定
- 2) スクリーニング結果の関係者への報告基準
- 3) 医療関係者および家族へ教育
- 4) 事後健診の費用

今後米国で現在検討されている課題について調査を行い、我が国での実施可能性についてさらに検討する必要がある。

E. 結論

1. 神経芽腫マスキング休止後の発生状況については、マスキング事業の再開を積極的に考慮すべき必要性を示す結果は得られなかったと考えられるが、引き続き慎重に検討を行う必要がある。また、神経芽腫に対するマスキング休止 (2004年) による死亡数/率の上昇はないと考えるのが合理的であるとの判断に至ったが、2009年の死亡数/率の上昇などがあるため、さらに詳細な観察の必要もあると判断した。

2. 3歳児健診の標準化した検尿についてモデル地区での運用のための準備を行った。モデル地区で、コストベネフィットも考慮した効率の良い検尿システムを確立し、標準化を目指す。現状では地域により運用がかなり異なり、各地域での今後の課題抽出が必要である。CAKUTの早期発見に関しては、3歳での尿中BM/Cの濾紙法やP/C、アルブミン/クレアチニンの試験紙法の有用性を今後も検討するとともに、4ヶ月児の超音波スクリーニングを試行した。また、新生児血中クレアチニンのタンデムマスによるマスキングも実現性が高いと思われた。早期介入のエビデンスを検討し、PUV、進行する間欠性水腎症、有熱性UTI等は早期発見がESRDへの進行を抑える意味で重要であった。更にACEI・ARBの使用は、ESRDへの進行を遅くすることが可能であり有効である。

3. 乳幼児健診での聴覚スクリーニングとしては、音源への詮索反応を含めたアンケート項目を作成した。難聴の早期発見のための被検児の

時期としては条件詮索が可能な10か月が適切であると考えられる。

4. 乳幼児健診における視覚スクリーニングに関する全国実態調査を実施するとともに、0~3歳における重症眼疾患の検出、3歳児健康診査における眼の検査での弱視の検出について現状の問題点と改善策を検討した。視覚スクリーニングの初回実施時期を早期に改変すること、実施方法の再検討を行うこと、各時期における簡便で有効な視覚スクリーニング法のマニュアル化と普及が必要と考えられた。

5. 従来の虐待、あるいは要保護の概念よりも広い「育てにくさ」の視点での保護者への質問を行い、より有効な育児支援と、虐待予防が可能であると考えられる。妊娠—出産—産褥—育児期を通じた育児支援として、特定妊婦からその後の保育、教育機関までを通じた連携を行うことにより、社会として子どもを育てる環境作りが重要である。

6. 新生児の動脈血酸素飽和度測定による先天性心疾患のスクリーニングは、海外での研究にて、低侵襲・簡便であり、高精度の方法として認知され、標準的方法として普及しつつある。今後、その実施上の問題についてさらに調査検討を行う必要がある。

参考文献

1. 小枝達也, 秋山千枝子, 橋本創一, 他. 「育てにくさ」に寄り添う支援マニュアル 子どもの育てにくさに困った親をどうサポートすべきか. 東京: 診断と治療社, 2009
2. 小枝達也, 秋山千枝子, 橋本創一, 他. 育てにくさをもつ子どもたちのホームケア 家族ができる取組と相談のタイミング. 東京: 診断と治療社, 2012

F. 研究発表 (2013/4/1~2014/3/31 発表)

1. 論文発表

[雑誌]

1. 池田 均 外科臨床研究の現況: 小児外科 - グループ研究による神経芽腫の標準治療の確立と新規治療の開発 -. 日外会誌 114

- 臨時増刊号 2013; 3: 45-46
2. 本田雅敬, 他 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン V 降圧薬 循環器病の診療と治療に関するガイドライン 2012. 2013; 167-188
 3. 本田雅敬 小児CKD患者のCKD患者の移行医療 日小児腎不全会誌. 2013; 33: 5-9
 4. 本田雅敬 [学校検尿 2013] 学校検尿システム堅持に向けて 学校保健との関連から小児科臨床. 2013; 66: 797-804
 5. 石倉健司, 上村治, 伊藤秀一, 和田尚弘, 服部元史, 大橋靖雄, 濱崎祐子 田中亮二郎, 中西浩一, 本田雅敬 小児保存期CKD患者の末期腎不全への進行の解明: 小児CKD患者を対象とした患者登録システムの確立と長期予後の解明のための調査研究の結果 日小児腎不全会誌, 2013; 33: 82
 6. 濱崎祐子, 上村治, 伊藤秀一, 和田尚弘, 服部元史, 大橋靖雄, 石倉健司, 本田雅敬, 田中亮二郎, 中西浩一 本邦小児保存期慢性腎臓病患者における成長の実態 (2011年度調査の結果) 日小児腎不全会誌, 2013; 33: 92
 7. 板橋淑裕, 佐藤裕之, 松井善一, 坂井幸子, 青木裕次郎, 本田雅敬, 幡谷浩史, 石倉健司, 坂井智行, 宍戸清一郎 腹膜透析管理されていた患児における生体腎移植後の体重変化の検討 日小児腎不全会誌, 2013; 33: 93-95
 8. 寺野千香子, 坂井智行, 長谷幸治, 篠塚俊介, 奥田雄介, 原田涼子, 長岡由修, 濱田陸, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬, 笠原群生 固有腎機能維持を目的に先行的肝移植を行った原発性高尿酸血症の10歳女児 日小児腎不全会誌, 2013; 33: 159-161
 9. 服部元史, 佐古まゆみ, 金子徹治, 永井明, 芦田明, 五十嵐徹, 伊丹儀友, 上田善彦, 太田敏之, 後藤芳充, 里村憲一, 平松美佐子, 伊藤秀一, 上村治, 佐々木聡, 波多江健, 幡谷浩史, 藤枝幹也, 吉村仁志, 秋岡祐子, 石倉健司, 濱崎祐子, 大橋靖雄, 本田雅敬 2006年~2011年末までの期間中に新規発生した20歳未満の小児末期腎不全患者の実態調査報告 日小児腎誌, 2013, 26): 154-164
 10. 仁科幸子, 若山暁美, 三木淳司, 内海隆, 羅錦營, 林孝雄, 白井千恵, 大月洋, 宮田学, 佐藤美保, 三村治, 木村亜紀子, 菅澤淳, 中村桂子, 不二門尚: 3D立体映像の視聴に関する実態調査: 多施設共同研究. 日本眼科学会雑誌 2013; 117(12): 971-982.
 11. 仁科幸子: 小児眼科手術と麻酔. 眼科手術 2013; 26(4): 521.
 12. 仁科幸子: 小児眼科の最近の話題. 日本眼科学会雑誌 2013; 117(5): 415-417.
 13. 伊藤里美, 仁科幸子: 就学前のロービジョンケア. あたらしい眼科 2013; 30(4): 431-435.
 14. 窪野玲央, 高瀬博, 横井匡, 仁科幸子, 東範行, 望月學: 免疫抑制状態の小児に生じた水痘帯状疱疹ウイルスによる壊死性網膜炎の一例. 眼科臨床紀要 2013; 6(7): 585-588.
 15. 杉山沙織, 小川佳子, 大出尚郎, 仁科幸子, 山田昌和: 周期性内斜視術後に間欠性外斜視を呈した成人の1例. 眼科臨床紀要 2013; 6(12): 979-982.
 16. Shishido S, Satou H, Muramatsu M, Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Asanuma H, Aikawa A Combination of pulse methylprednisolone infusions with cyclosporine-based immunosuppression is safe and effective to treat recurrent focal segmental glomerulosclerosis after pediatric kidney transplantation. Clin Transplant. 2013; 27: E143-50
 17. Yata N, Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Saito M, Keneko T, Kitagawa T. Reference ranges for serum cystatin C measurements in Japanese children by using 4 automated assays. Clin Exp Nephrol. 2013; 17: 872-876
 18. Nagai T, Uemura O, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M Creatinine-based

- equations to estimate glomerular filtration rate in Japanese children aged between 2 and 11 years old with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2013; 17: 877-881
19. Ikezumi Y, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kaneko T, Uemura O Establishment of a normal reference value for serum beta2 microglobulin in Japanese children: reevaluation of its clinical usefulness. *Clin Exp Nephrol.* 2013; 17:99-105
 20. Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M Creatinine-based equation to estimate the glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* ,2013. 2. [Epub ahead of print]
 21. Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Nakazato H, Sasaki S, Honda M, Yoshikawa N Two-Year Outcome of the ISKDC Regimen and Frequent-Relapsing Risk in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.*2013; 8: 756-762
 22. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Ito S, Kaneko T, Honda M Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28:765-771
 23. Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 2345-2355
 24. Nagaoka Y, Ishikura K, Hamada R, Miyagawa T, Kono T, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M Severe posterior reversible encephalopathy syndrome resolved with craniectomy. *Pediatr Int .* 2013; 55: 644-646
 25. Honda M, Iijima K, Ishikura K, Kaneko K. The problem of transition from pediatric to adult healthcare in patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS): a survey of the experts. *Clin Exp Nephrol.* 2014 (in press)
 26. Takenouchi T, Nishina S, Kosaki R, Torii C, Furukawa R, Takahashi T, Kosaki K. Concurrent deletion of *BMP4* and *OTX2* genes, two master genes in ophthalmogenesis. *Eur J Med Genet.* 2013, 56(1): 50-53.
 27. Yokoi T, Toriyama N, Yamane T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Development of a premacular vitreous pocket. *JAMA Ophthalmol.* 2013, 131(8): 1095-1096.
 28. Nakayama Y, Yokoi T, Nishina S, Okuyama M, Azuma N. Electroretinography and spectral-domain optical coherence tomography detection of retinal damage in shaken baby syndrome. *J AAPOS.* 2013, 17(4): 411-413.
 29. Morimoto N, Ogiwara H, Miyazaki O, Kitamura M, Nishina S, Nakazawa A, Maekawa T, Morota N. Gorham-Stout syndrome affecting the temporal bone with cerebrospinal fluid leakage. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013, 77(9): 1596-1600.
 30. Azuma N, Ito M, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S. Visual outcomes after early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2013, 131(10): 1309-1313
- [書籍]
なし
2. 学会発表
1. 池田 均 「外科臨床研究の現況：小児外科：神経芽腫のグループ研究と臨床研究」、第10回臨床研究セミナー、第113回日本外科

- 学会定期学術集会、2013. 4. 11-13(13)、福岡
2. 池田 均「小児がんのグループ研究による標準治療の確立」、第3回壬生Oncologyセミナー、2013. 5. 15、獨協医科大学、栃木
 3. 仁科幸子. 診断のポイント. 第36回日本眼科手術学会 教育セミナー“未熟児網膜症の診断と治療”, 福岡, 2013. 1
 4. 仁科幸子. 小児の斜視. 第95回富山大学眼科臨床カンファレンス, 富山, 2013. 1
 5. 仁科幸子. 小児眼科診療のポイント. 第3回高知県眼科女性医師の会, 高知, 2013. 2
 6. 仁科幸子. 小児の斜視・弱視. 第1回ORCA, 名古屋, 2013. 4
 7. 横井匡、鳥山直樹、山根敬浩、中山百合、仁科幸子、東範行. Swept-source OCTによる黄斑前硝子体ポケットの形成過程の検討. 第117回日本眼科学会総会, 東京, 2013. 4
 8. 中山百合、横井匡、仁科幸子、奥山真紀子、東範行. Shaken Baby Syndromeにおける眼底出血好発部位の検討. 第117回日本眼科学会総会, 東京, 2013. 4
 9. 仁科幸子. 小児の斜視. 福井県眼科医会学術講演会, 福井, 2013. 5
 10. 仁科幸子、横井匡、中山百合、東範行、松岡健太郎、中澤温子. 胎生血管系遺残に網膜芽細胞腫を発症した1例. 第38回日本小児眼科学会総会, 広島, 2013. 7
 11. 横井匡、中山百合、仁科幸子、東範行. 小児眼底疾患におけるSwept-Source OCTの有用性. 第38回日本小児眼科学会総会, 広島, 2013. 7
 12. 仁科幸子. 幼小児の前眼部診療. 日本眼科医会第66回生涯教育講座:前眼部アップデート, 東京, 2013. 7
 13. 仁科幸子. 幼小児の前眼部診療. 日本眼科医会第66回生涯教育講座:前眼部アップデート, 神戸, 2013. 7
 14. 仁科幸子. 幼小児の前眼部診療. 日本眼科医会第66回生涯教育講座:前眼部アップデート, 名古屋, 2013. 8
 15. 仁科幸子. 幼小児の前眼部診療. 日本眼科医会第66回生涯教育講座:前眼部アップデート, 福岡, 2013. 8
 16. 仁科幸子. 小児眼疾患の診かた. 第2回西濃眼科ゼミナール, 大垣, 2013. 9
 17. 仁科幸子. 小児斜視患者に対する ORTe の使用経験. 第 67 回日本臨床眼科学会ランチョンセミナー“進化を遂げた次世代の視機能検査・訓練装置～3D Visual Function Trainer-ORTe”, 横浜, 2013. 11
 18. 仁科幸子. 小児の神経眼科. 第 67 回日本臨床眼科学会インストラクションコース“やさしい神経眼科”, 横浜, 2013. 11
 19. 仁科幸子. 白内障と緑内障. 日本眼科学会専門医制度第59回講習会 プライマリ・ケア・シリーズ 55 “乳幼児の診察”, 横浜, 2013. 11
 20. 仁科幸子. 斜視と弱視. 東京都眼科医会卒後研修会, 東京, 2013. 11
 21. 仁科幸子. 乳幼児の前眼部診療. 平成 25 年度第 2 回滋賀県眼科医会学術集談会, 大津, 2013. 12
 22. 仁科幸子. 小児白内障手術. 第 37 回日本眼科手術学会, 京都, 2014. 1
 23. 岡 明 乳幼児健診の発達の診かたと「育てにくい子ども」へのアプローチ 調布市小児科医会 平成 25 年 11 月 20 日 東京
 24. Okita H, Nakazawa A, Tanaka Y, Hojo H, Okamatsu C, Takimoto T, Kamijyo T, Fukushima T, Tajiri T, Ikeda H, Nakagawara A, Japan Neuroblastoma Study Group. Composite neuroblastoma with histologically and biologically distinct components: a report from Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG). The 45th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, September 25-28, 2013, Hong Kong
 25. Hishiki T, Kuroda T, Tajiri T, Yoneda A, Tokiwa K, Muraji T, Sugito K, Matsumoto K, Kumagai M, Soejima T, Takimoto T, Takahashi H, Kamijo T, Matsumoto A, Hara J, Ikeda H, Nakagawara A, Japan Neuroblastoma Study Group. Review of surgical treatment in patients enrolled in the JNBSG high-risk neuroblastoma clinical trial (a phase II study of multidisciplinary approach to establish standard treatment for advanced neuroblastoma) - A report from Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG). The 45th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, September 25-28, 2013, Hong Kong
 26. Nishina S. Retinoblastoma vs. Retinal

- Dysplasia. Invited speaker of the Symposium “Difficult Problems Non-Strabismus Symposium”, AAPOS&SNEC joint meeting, Singapore, 2013.7
27. Nishina S, Yokoi T, Nakayama Y, Ui M, Tanaka M, Azuma N. Analysis of retinal structure and function in eyes with optic nerve hypoplasia. AAPOS&SNEC joint meeting, Singapore, 2013.7
28. Nakayama Y, Tanaka M, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Structure and function of the fovea region in eyes with peripapillary staphyloma. The 8th APVRS Congress, Nagoya, Japan, 2013.12
29. Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Detailed structure of optic disc pits

examined by swept-source OCT. The 8th APVRS Congress, Nagoya, Japan, 2013.12

G. 健康危険情報

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

なし。

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

Ⅱ. 分担研究報告