

201410011A

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
(成育疾患克服等総合研究事業)

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

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡 明

平成27(2015)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診査の効果的实施に関する研究

研究代表者 岡 明 …… 1

II. 分担研究報告

1. 神経芽腫マスキューニング - 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 …… 27

2. 人口動態統計から見た小児の神経芽腫死亡の推移 (1999-2012 年データ)

研究分担者 中村 好一 …… 35

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 …… 43

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

静岡県における 3 歳児検尿モデル地区での運用開始後の現状

研究協力者 和田 尚弘 …… 53

3-2 3 歳児検尿の効果的方法と腎尿路奇形の早期発見に関する研究

神戸市における 3 歳児検尿による先天性腎尿路奇形早期発見の試み

- 中間報告 -

研究協力者 田中 亮二郎 …… 55

3-3. 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

スクリーニング方法の検討

研究協力者 高橋 昌里 …… 57

3-4. 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関する研究

研究協力者 濱田 陸 …… 59

3-5. 4ヶ月児健診における腎エコー・スクリーニングの有用性の検討	研究協力者 松村 千恵子…65
3-6. 濾紙血によるクレアチニン測定の信頼性の検討 「濾紙血を用いた新生児のクレアチニンスクリーニング検査研究」	研究協力者 上村 治……69
3-7. 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 基準値作成のための疫学研究	研究協力者 松山 健……73
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……85
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……89
6. 乳児股関節脱臼の普遍的スクリーニング体系の再構築に関する研究	研究協力者 朝貝 芳美……97
Ⅲ. 資料	101
Ⅳ. 研究成果の刊行に関する一覧表	109
Ⅴ. 研究成果の刊行物・別冊	115

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
研究協力者： 朝貝 芳美 信濃医療福祉センター整形外科

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：神経芽細胞腫検査事業（以下、マスキング：MS）休止後の神経芽腫の発生状況を、昨年度に引き続き日本小児外科学会「小児の外科的悪性腫瘍全国集計」の公開データを利用し検討した。MS以外で発見された神経芽腫の対人口比登録数は、2004年MS休止以降有意に高値を示したが、相対的に早期の病期I、II、IVS症例が多く、予後不良因子であるMYCN遺伝子増幅例は少ない傾向を認めた。また我が国からMS終了後に欧文誌に発表されたMSに関する文献を検討した。MS終了後の神経芽腫が含まれる副腎の悪性新生物の死亡動向を人口動態統計にて観察したところ、2009年のみに死亡数の上昇が観察されたが、この年以外は死亡数や死亡率の上昇は観察されなかった。さらに人口動態統計小票を用いて、神経芽腫が含まれる副腎、後腹膜、縦隔の悪性新生物の死亡動向を観察したが、同様の結果であった。2009年の死亡数の上昇は他の要因によるものであることが推察され、結果としてMS休止による死亡数/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/率の上昇があるため、今後の観察も必要であると判断した。

2. 3歳児検尿の効果的方法と腎尿路奇形の早期発見：各自治体の3歳児健康診査の検尿方法や事後の流れも一定せず、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, CAKUT)の早期発見に十分に寄与できていないことから、本研究班では静岡県、神戸市、秋田市をモデルとして25年度に作成した共通マニュアルでの運用を開始し、中間報告としてシステムは順調に運用されており、二次検尿による要精検者は一次のみの場合の10-30%に減少した。このモデルが日本全国で使用でき、検尿の判定方法、CAKUT発見の重要性、腎機能の異常値の判断、超音波検査の必要性などの啓発にも十分役立つことが確認できた。CAKUT発見のためのその他の手段として1) 試験紙の尿中タンパク/クレアチニン比，尿中アルブミン/クレアチニン比の有用性の検討、2) 4ヶ月健診で全例超音波を行うモデル(千葉県)の有用性。3) 早期に腎機能障害の小児を発見するための、新生児タンデムマス法による新生児の血清クレアチニン値を測定する方法の開発を行い、有用性を確認した。また、3歳の尿検査の基準値を作成し、結果として尿中タンパク/クレアチニン比は0.15g/gで変わらないが、 β_2 ミクログロブリン/クレアチニン比は0.34から0.5 μ g/gへの変更が必要であった。

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：先天性難聴の発見の遅れは言語発達などに大きな影響を及ぼす。我が国の新生児聴覚スクリーニング(NHS)の検査普及率は全国で約73%にとどまっており、言語の臨界期はおおよそ1歳であることを考慮すると難聴の早期発見、早

期療育の点からは、受診率の高い10か月健診が重要となる。本研究班では10か月時点での聴覚障害の早期発見や早期療育のために、条件詮索反応聴力検査(Conditioned Orientation Response audiometry:COR)を改法した簡易条件詮索反応聴力検査を用い、さいたま市の10か月健診受診児を対象として検討を行った。また、NHSの受診の有無、意識調査を行った。NHSをさらに普及させるとともに、乳児健診では10か月健診が重要であると考えられる。

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:25年度に本邦における乳幼児健診・3歳児の眼の検査の実態を調べ問題点を検討するため、全国の市区町村に対し、乳幼児健診における視覚スクリーニングに関するアンケート調査を実施し、26年度はその結果の集計分析を行った。視覚スクリーニング実施率は3歳98.8%、1歳6ヵ月69.9%、3~4ヵ月64.2%が高率であるが、3ヵ月未満は7.7%と低い。担当者は小児科医と保健師が主で、眼科医、視能訓練士の関与は4歳が高率だが4.2%、16.7%で、3歳未満は1%以下であった。方法として3歳未満は問診と視診が主で、固視追視・眼位検査の実施率が20~66%と低い。3歳児視力検査実施率は71.6%、屈折・両眼視機能検査の導入は10%未満であった。事後処理で眼科との連携に問題を抱えていることが明らかとなった。重症眼疾患の早期発見のため乳幼児期の視覚スクリーニングの標準化が急務であり、年齢に応じた効果的なスクリーニング法の導入や事後処理に眼科医・視能訓練士の関与が重要と考えられた。視覚スクリーニング法を取り上げ乳幼児健診への導入の可否と有効性につき検討を加えた。今後、小児科・他科と連携した効率的な健診体制を提案していきたい。

5. 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:昨年度は文献的な検討を行ったが、本年度は米国ですでに実施されているプログラムの提供を受け、我が国での実施可能性を検討したが、簡便であり取り入れることが可能であると考えられた。

6. 乳児股関節脱臼の普遍的スクリーニング体系の再構築に関する研究:乳児股関節脱臼の健診のスクリーニングに統一された方法がなく、二次検診への紹介率も地域によりばらつきがみられる。しかし、歩行開始後に診断され治療に難渋する例が全国で年間100人をこえており、生後からの乳児股関節脱臼予防啓発と健診を再構築し、二次検診以降の地域にあった診断治療ネットワークを構築する必要がある。諸外国のスクリーニング項目も参考に「乳児股関節健診の推奨項目と二次検診への紹介」を作成し、関連学会の承認を得て、全国で統一したスクリーニングができるように小児科医と保健師を中心に周知を行った。乳児股関節脱臼の発生予防には生後からのオムツの当て方や抱き方などの扱い方が重要であり、妊産婦向けの予防のためのパンフレットも作成した。今回の推奨項目を用いたパイロット研究を信濃医療福祉センターで実施し、約10%が整形外科で二次検診を受けることになった。二次検診を担当する整形外科医の協力を得るために「整形外科医のための乳児股関節二次検診の手引き」を作成するとともに、二次検診後の紹介ネットワークを各地域の実情に合わせて構築した。今後さらに、推奨項目を用いたパイロット研究を実施し、従来のスクリーニング方法との比較検討が必要である。

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 $\beta 2$ 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 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。

6. 乳児股関節脱臼健診の再構築と予防活動の推進: 乳児股関節脱臼一次健診の再構築のための簡便で主観の入りにくい乳児股関節健診推奨項目を決定して、一次健診でのスクリーニング方法を統一し、診断が遅れて治療に難渋する例を減少させる。また、乳児股関節脱臼発生予防の視点に立った育児法を啓発する。さらに乳児股関節健診推奨項目を用いたパイロット研究を実施するとともに、二次検診担当の整形外科医のための手引きの作成し、今後二次検診後

の紹介ネットワークを構築する。

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) : マスクリーニ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、マスクリーニング発見例および非マスクリーニング発見例の登録数の年次変化、および特に非マスクリーニング発見例の対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クリーニング実施の現状について (池田) : 現在、自治体によるマスクリーニングは札幌市のみであり、生後18ヵ月児を対象としたマスクリーニングの報告内容に関し言及した。

1. 3 わが国から欧文誌に発表されたデータの検討 (池田) : 研究者は2008年にわが国から欧文誌に発表されたデータをマスクリーニングの効果に関して肯定的なデータと否定的なデータに分け報告したが、新たに2008年以降に欧文誌に発表されたマスクリーニングに関する論文をについて検討した。

1. 4 神経芽腫による死亡者数の動向について (中村) : わが国の人口動態統計 (死亡) のデータを解析した。観察期間は1999年から2012年で、神経芽腫を含まれるC74.9 (副腎の悪性新生物、その他) について、性別、年齢別 (0歳、1歳、2歳、3歳、4歳、5~9歳、10~14歳) のデータを解析した。人口動態統計で用いられている各年の性・年齢別人口を用いて死亡率を計算した。

さらに、1999年から2012年のわが国の人口動態統計小票のデータを解析し、神経芽腫が含まれているC74.9 (副腎の悪性新生物、副腎、部位不明)、C38.1 (心臓、縦隔及び胸膜の悪性新生物、前縦隔悪性腫瘍)、C38.2 (心臓、縦隔及び胸膜の悪性新生物、後縦隔悪性腫瘍)、C38.3 (心

臓、縦隔及び胸膜の悪性新生物、縦隔)、C48.0 (後腹膜及び腹膜の悪性新生物、後腹膜)の性別、年齢別死亡数を解析した。

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歳児検尿の標準化モデル

1) 静岡県モデル地区の実施方法:一次・二次検尿、かかりつけ医による三次健診、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・診断を県庁所在市A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地区で実施した。

2) 神戸市のモデル地区の実施方法:神戸市(東灘区、灘区、中央区、兵庫区、長田区、須磨区、垂水区、西区、北区の区役所)で行われた3歳児検診で標準化モデルを実施した。

3) 秋田市のモデル地区の実施方法:一次二次検尿での陽性者には、尿蛋白定量、尿 β 2ミクログロブリン定量、尿クレアチニン定量、血清クレアチニン値、血圧測定を行った。一次検尿から、その後の診断まで記載式マニュアルに保健師、かかりつけ医、専門医(診断医)が記入し、保健センターへ返送し、最終診断名を含め調査した。

2.2 CAKUTの試験紙法の感度の検討:4施設に定期受診中のCKDステージ2以上のCAKUT患児の尿を集め、①試験紙法尿中蛋白/クレアチニン比、②試験紙法尿中アルブミン/クレアチニン比、③尿中アルブミン、④尿中クレアチニン、⑤ α 1-マイクログロブリンについて測定し、検査異常陽性率を算出した。

2.3 尿中ミクログロブリン(BM)濾紙法の検討:測定法はシーメンス製ELISA法 β 2MG測定キットにより、ろ紙中BMの定量(同時にクレアチニンの定量も行う)を行なう。

2.4 4か月健診腎エコーの検討:24年度の厚生労働科学特別研究事業での4か月健診腎エコーのスクリーニング指標に基づき、千葉県山武市をモデル地区として、2013年10月8日より腎エコー健診を開始した。スクリーニング陽性者をさんむ医療センター小児外科に紹介した。

2.5 新生児濾紙血によるクレアチニン測定
1) 濾紙血と血清クレアチニンの妥当性の検討: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、男女、年齢、疾患問わず計100検体を採取し、血清クレアチニン値と濾紙クレアチニン値の相関を評価した。

2) 濾紙血を用いた新生児のクレアチニンスクリーニング検査研究:愛知県、三重県の産婦人科4施設で男各25検体で行った。

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)を用いて検索を行い検討した。

2.7 尿中タンパク/クレアチニン(P/C)比・アルブミン/クレアチニン比の基準値の作成:学校検尿事業において定められた容器で持参した早朝第一尿の余剰検体にて、尿中蛋白、尿中アルブミン、尿中クレアチニン、尿中 β 2ミクログロブリン、尿中P/C比、尿中 α 1ミクログロブリンを測定した。

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):対象はさいたま市(年間約10000人出生、10か月健診受診率93%の三医師会:大宮区・岩槻区・浦和区)で10か月健診を受診した児とする。期間は平成26年4月から8月で協力医療機関は51施設。質問紙回収は1747例、質問紙と簡易条件詮索反応聴力検査が1129例である。本研究では、

- ① 10か月健診時に、新生児聴覚スクリーニング検査の受診の有無、その後の経過、意識調査などを質問紙にて行う。
- ② 誰でも実施可能な行動観察を指標とした簡易聴力検査の確立を目的とする。

①の質問項目は、従来の健診で使用されているものに、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の項目を追加して作成した。

行動観察を指標とした簡易聴力検査はこれまでの研究から、乳児の音に対する感度の時期と乳児の音源に対する選好性は生後7か月から12か月が妥当とされている。乳児の音源に対する選好性から音源は複合音とした。実際の音響再生器を耳元10cm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。この際一人は被検者の前で絵

本などにより意識をそちらに向かせる事が重要となる。

音響機器：市販音響再生器

提示音：3kHz（あるいは同周波数帯域の刺激音）が含まれる複合音

提示レベル：40dBHL 相当の刺激音

推奨：視覚報酬（光源）と組み合わせて使用できること

録音：編集された波形データ（wave ファイル等）を再生できること

検査場所：可能な限り静寂な部屋（ただし防音室などでなくてよい）

検査者：医師、看護師、臨床検査技師等（原則検査法や判定は簡便であり方法と判定に習熟すれば誰でも可）

検査方法：左右耳元で2回ずつ計4回行う。

判定方法：左右どちらか一方または両方が2回とも pass しなければ要再検査とし精密検査機関に紹介とする。

4 乳幼児健診での効果的な視覚スクリーニング(仁科)

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：平成 25 年度に全国 1742 市区町村に対して実施した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の結果を集計分析した。

4.2 乳幼児健診に有効な視覚スクリーニング法の検討：乳児期から用いられてきた視覚に関する問診、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（眼底からの反射をみる方法）、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、重症度別に、各種スクリーニング法の有効性を検討した。国立成育医療センター眼科に受診した乳幼児に対し、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）、新しい眼底スクリーニング検査法であるデジタルメデイカルスコープ（VersaCam, NIDEK）を試用し、乳幼児健診に

おける導入の可否について検討した。また、重症眼疾患による低視力児に対し、新しい拡大読書器（ONYX Deskset HD, Freedom Scientific）を試用し、保有視機能のスクリーニングと活用について検討した。

5 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)

米国での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スクリーニングプログラムの提供を受け、我が国での実施可能性について検討した。

6 乳児股関節脱臼の普遍的スクリーニング体系の再構築に関する研究(朝貝)

6.1 乳児股関節一次健診の再構築と予防活動の推進：我国で従来行われてきたスクリーニング項目の中から、諸外国のスクリーニング項目も参考に主観の入りにくい項目を選択し、「乳児股関節健診の推奨項目と二次検診への紹介」を作成し関連学会、関連団体、行政に周知する。産科医、保健師に予防パンフレットを周知する。

6.2 乳児股関節健診の推奨項目を用いたパイロット研究：信濃医療福祉センターにて実施し、二次検診への紹介率等を評価する。実施期間は平成 24 年 12 月～26 年 12 月。対象は 1460 例。

6.3 二次検診を担当する整形外科医のための手引き：学会の承認の元に資料を作成し周知する。

6.4 乳児股関節脱臼紹介可能施設（三次施設）：全国を 8 つのブロックに分け、それぞれの地域で担当者を決め、地域ごとに二次検診後に整形外科医が診断治療に困った例を紹介できる乳児股関節脱臼紹介可能施設（三次施設）を選択する。

（倫理面への配慮） 前向き研究については、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)

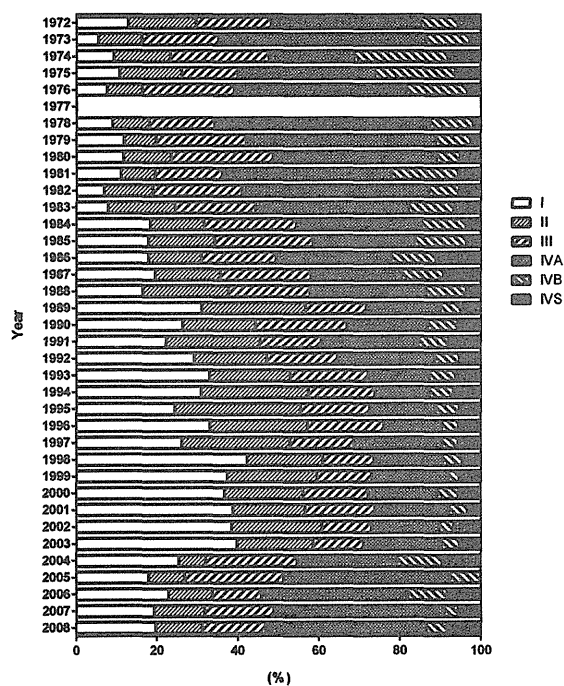
1.1 マスクリーニング休止後の神経芽腫

の発生（池田）：年別の神経芽腫登録数、マスキング（MS）および非 MS 発見例の登録数は、マスキングが休止された 2004 年以降は 100 例前後で推移している（表 1：本稿末部参照）。非 MS 発見例について、0-14 歳の小児人口 10 万人当たりの登録数の年次変化（表 2：本稿末部参照）は、1970 年代において徐々に増加し、1980 年以降は全国的な MS 実施後の 1990 年代に至ってもほぼ一定である。MS 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。1971 年-1979 年と 1980 年-1987 年の平均、および 1996 年-2003 年と 2004 年-2012 年の平均の間には有意な差を認めた（それぞれ $p=0.005$ 、 $P=0.021$ 、Mann-Whitney 検定）。

1. 2 神経芽腫の特徴

病期分布（割合）の年次変化を検討した（図 1）。

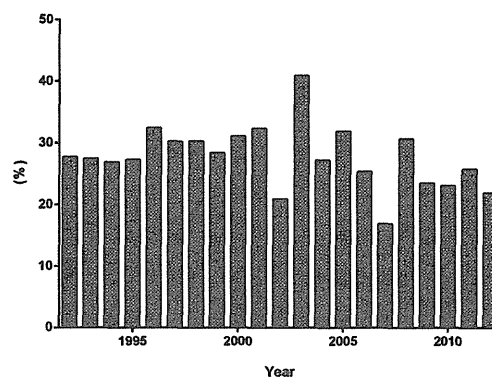
図 1 神経芽腫登録例の病期分布



1985 年の MS 開始後に早期の I、II 期症例が増加したが、MS 休止後の 2004 年以降は再び減少に転じた。2004 年以降の病期分布は MS 未施行の 1970 年代から 1980 年代前半に比べ予後良好な病期 I、II、IVS 症例の割合が多い傾向を認めた。また、予後不良因子である MYCN 増幅、DNA diploidy/tetraploidy の非 MS 発見例については特に際立った変化には乏しいが、MYCN 増

幅例の割合は 2004 年の MS 休止以降に減少する傾向が窺われた（図 2）。

図 2 非 MS 発見例における MYCN 増幅例の割合



1. 3 わが国から欧文誌に発表されたデータの検討

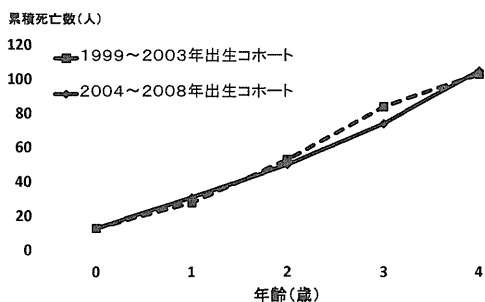
2008 年以降 MS に関連しわが国から欧文誌に発表された Katanoda (J Epidemiol 19:266-270, 2009)、Hisashige (Global J Health Sci 6:94-106, 2014)、Nishi (J Tumor 1:62-65, 2013) らからの報告では、神経芽腫による死亡率が MS により減少しないとする報告と減少するとする報告の両者があり、一方、神経芽腫の頻度については 1 歳未満の非進行例が有意かつ大幅（相対比 4.88 倍）に増加することがあらためて確認された。Arakawa は MS 発見例の経過観察で、退縮消失した腫瘍では再発がないこと、および腫瘍が残存した場合にも悪性化や転移の徴候はみられないことを報告している (J Pediatr 165:855-857, 2014)。

1. 4 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・年齢別副腎では合計 573 人（男 317 人、女 256 人、年平均 44 人）の死亡が計上されていた。年次別に見ると 2009 年が 56 人で最も多く、次いで 2000 年の 50 人であった。最も少なかったのは 2008 年と 2012 年の 31 人であった。性・年齢別死亡率は、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。性別の死亡数の年次推移では、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。2009 年の死亡数の上昇は 0 歳女、1 歳男、3 歳女、5～9 歳（特に女）で観察されているが、一定の傾向はない。1 歳では 2006 年の上昇（両性）、2 歳では 2000 年、2001 年、2006 年の上昇、3 歳で

は2004年の上昇（女）、4歳では2011年の上昇、等が特徴的で、一定の傾向は見られていない。性別の死亡率の年次推移は死亡数の年次推移と大きく異なるものではなかった。

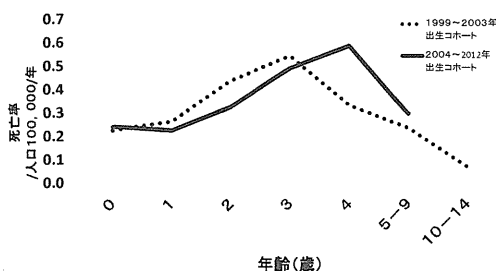
1999～2003年出生コホートと2004～2008年出生コホートの副腎の悪性新生物による年齢別死亡率では、3歳でマスキングを受けたコホートよりも受けないコホートの方が死亡率が高かったが、他の年齢では大きな違いは見られなかった（図3）。

図3 累積死亡数、副腎の悪性新生物（0～4歳、出生コホート別、男女計）



1999～2003年と2004～2012年生まれコホートの死亡率では、MS休止後に生まれたコホートで4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（図4）。

図4 副腎の悪性新生物死亡率 出生コホート別、男女計

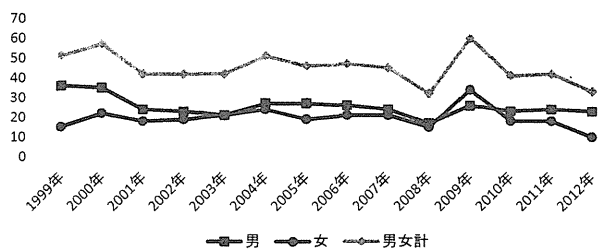


1. 5 人口動態統計小票（死亡）の解析

観察した14年間の0歳から14歳の性・年齢別副腎、後腹膜、縦隔の悪性新生物死亡数は合計631人（年平均45人、男356人、女275人）で、年次別に見ると2009年が60人で最も多く、次いで2000年の57人であった。死亡数の年次推移は、2009年に女児と全体で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。死亡率の年次推移は死亡

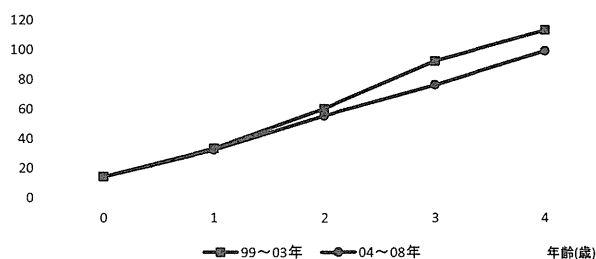
数の年次推移と大きく異なるものではなかった。

図5 副腎、後腹膜、縦隔 悪性新生物死亡数（1999～2012年、0～14歳、性、暦年別）



4歳までの神経芽腫（副腎、縦隔、後腹膜の悪性新生物）による累積死亡数は、1999～2003年（神経芽腫MS実施中）出生コホートと2004～2008年（MS休止後）出生コホート間での大きな差はなかった。

図6 累積死亡数 副腎、後腹膜、縦隔 悪性新生物（0～4歳、出生コホート別）



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

①各地区での実態

表3 静岡県3地域でのモデル施行の実態

	検診者数	検尿率	一次尿蛋白陽性率	二次検尿受診率	二次蛋白尿陽性率	精密検診受診率
		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
A	2791	93	11	73	21	100
B	570	81	4	63	11	100
C	168	94	9	93	11	100

②尿蛋白陽性率の推移

保健師用マニュアルにおける尿蛋白判定の影響をマニュアル使用前と比較するため、検尿判定を目視で行っているA市とC地区における尿蛋白陽性率の推移を見た。A市では、ここ数年尿蛋白陽性率が徐々に上昇していたが、新シ

システムとなった平成 26 年度は急上昇した。一方、C 地区では逆に陽性率が低下した。

③ 費用

A 市において、平成 25 年度の 3 歳児検尿異常の年間総額は 7310 円×408 名=2,982,480 円と計算され、新システムを施行した平成 26 年度では 832,840 円となり、平成 25 年度の 28%にあたると推算された。

④ 施行後の意見

新システムに関して、「家族からの不満・フォローチャートの流れなどに大きな混乱はなかった」などの意見がでた。保健師用に作成配布した尿試験紙判定のマニュアルに関して、「尿蛋白(±)の基準がわかりやすくなった」、「明るい場所である必要性が理解でき、電気スタンドが設置された」と好評であった。

2) 神戸市

上半期間中の対象者は、6094 名で、一次検尿を受けたものは 5922 名であった。一次検尿で異常を指摘されたものが 566 名、二次検尿でも異常を指摘されたものが 182 名であった。このうち実際精密検査をうけたものは 129 名(71%)で、専門医療機関への紹介対象は 29 名あった。12 名は専門医療機関を受診し、2 名が片側水腎症(I°)を指摘され、そのうち 1 名は両側膀胱尿管逆流(III°)が判明した。1 名はネフローゼ症候群と診断された。

3) 秋田市

受検者数 721 名で、CAKUT の診断は片側腎盂拡大 1 名(尿蛋白±陽性者)であった。また、左腎盂拡大が以前より指摘されている児は、検尿での異常を認めなかった。精査施行例において、尿蛋白定量値は尿蛋白(-)群で 8.25mg/dl に対し(±)群で 11.5mg/dl であったが、P/C 比では差をみとめなかった。

2.2 CAKUT の試験紙法の感度の検討

小児の慢性腎臓病(CKD)患者の検体を第1回 2014年3月53名分、第2回2014年12月43名分収集した。第1回の内訳は、男児36名、女児17名、年齢中央値10.5歳、腎機能別ではCKDステージ1; 1名、ステージ2; 26名、ステージ3; 22名、ステージ4; 4名、ステージ5; 0名であった。検査陽性率(感度)はCKDステージ2ならびに3において算出した。

表4 CKDステージ2患児検体での検査陽性率

尿蛋白定性	31%
尿中P/C比定量	40%
尿中P/C比試験紙	50%
尿中BM/C比定量	46%
尿中アルブミン/C比定量	56%
尿中アルブミン/C比試験紙	88%

表5 CKDステージ3患児検体での検査陽性率

尿蛋白定性	41%
尿中P/C比定量	58%
尿中P/C比試験紙	44%
尿中BM/C比定量	86%
尿中アルブミン/C比定量	59%
尿中アルブミン/C比試験紙	95%

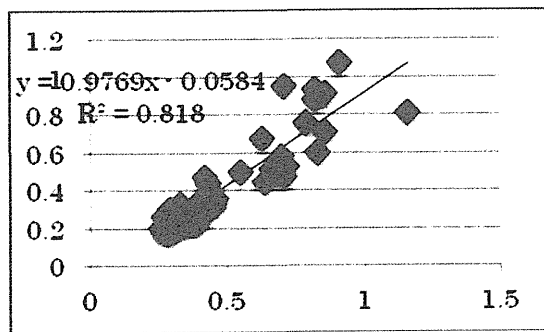
2.3 4か月健診腎エコーの検討

2013年10月より2014年12月にかけて、305名に4か月健診にて腎エコーを施行した。うち月齢7ヶ月以上の14名および他院にてフォロー中の女児1名を除く290名(男157、女133)を対象とした。健診時月齢 3.5 ± 0.1 ヶ月(3.2~6.4ヶ月)で、290名の腎エコー計測データは左腎長径 52.4 ± 4.5 mm(39.7~66.0mm)、-2.5SD 41.2mm、右腎長径 52.7 ± 4.4 mm(40.2~64.2mm)、-2.5SD 41.8mm、左右差 99%タイル 8.0mm(0~9.3mm)であり、平成24年度厚生労働科学特別研究における基準値設定と合致していた。290名580腎のSFU gradeは2度(右0、左5)、3度(右1、左3)、4度0であった。スクリーニング陽性者は9名(3.1%)で、内訳は①両腎長径42mm未満1名、②SFU3度1名、③SFU3度+左右差3名、④左右差1名、⑤SFU2度+著明な腎杯拡張または上部尿管拡張2名、⑥左腎嚢胞1名であった。

2.4 新生児濾紙血クレアチニン

1) あいち小児保健医療総合センター腎臓科に入院した児より濾紙検体を採取し、マスキングと同じ方法で抽出後にタンデムマスでクレアチニン値を測定し、通常酵素法実測値と比較した。100検体を採取し、このうちクレアチニンが著しく高値(クレアチニン 2.0 mg/dL以上)の児(7人)を外して、血清クレアチニン値(酵素法)と濾紙法による全血クレアチニン値の相関を比較し、良好な相関を確認した。

図7 濾紙血タンデムマス法によるクレアチニン値（縦軸）と通常法（横軸）の相関



2) 愛知、三重の産婦人科4施設で、正常新生児での濾紙血クレアチニン測定(200検体予定)を行っている。

2.5 CAKUT 早期介入のエビデンス

1) CAKUT 全般について：どの報告も腎機能が低下し始めると外科的治療を行っており、外科的治療群と無治療/内科的治療の比較研究は見つからなかった。有熱性尿路感染症(UTI)を繰り返す、尿蛋白が多い症例、初診時腎機能が低下している患者は予後が悪かった。内服薬(ACEI・ARB)は末期腎不全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) 膀胱尿管逆流(VUR)について：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UTIを繰り返す場合は末期腎不全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、高度VURは早期治療によって予後改善とするものからVURの治療は意味がないとするものまであったが、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が必要になるが、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、巨大尿管症について：分腎機能が低下している場合には手術することによって機能の回復が期待できる。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し、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)、下部尿路通過障害について：重症例では出生前に腎機能障害が生じ予後不良であるが、出生後に診断例は早期に手術することが大事とする論文が多かった。

2.6 尿中P/C比・アルブミン/C比の基準値作成：全体で1817症例(男児：918例、女児899例)の、尿中P/C比、尿中アルブミン/C比、BM/C比、 $\alpha 1$ ミクログロブリン/C比の97.5%tileはそれぞれ、0.122g/gCr、34.9mg/gCr、0.383 μ g/mgCr、4.30 μ g/mgCrであった。それぞれの50%tileは0.049g/gCr、9.7mg/gCr、0.122 μ g/mgCr、1.51 μ g/mgCrであった。

表6(各項目(尿中蛋白クレアチニン比、アルブミンクレアチニン比、 $\beta 2$ ミクログロブリンクレアチニン比、 $\alpha 1$ ミクログロブリンクレアチニン比)の各学年での基準値(LMS法)および実際の陽性率(本稿末部参照)に尿中P/C比、アルブミン/C比、BM/C比、 $\alpha 1$ ミクログロブリン/C比の、実測での97.5%tile、LMS法を用いた97.5%tile、およびLMS法を用いた実際の陽性率を示す。

これにより基準値としては、尿中P/C比：0.15g/gCr、アルブミン/C比：30mg/gCr、BM/C比：0.35 μ g/mgCrおよび3歳は0.50 μ g/mgCr、 $\alpha 1$ ミクログロブリン/C比：35 μ g/mgCr及び3-5歳は45 μ g/mgCrとし、後2者は今回新たに設定したものとなっている。表7(新基準値での陽性率：本稿末部参照)に、この基準での陽性となる率を示した。

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)

3.1 質問紙での回答

- 大きな音に対する反応はあるか。
はい99%、はっきりと言えない1%、いいえ0%
- 小さな音への詮索反応はあるか。
はい91%、はっきりと言えない9%、いいえ0%
- 歌や音楽での機嫌がよくなるか。
はい95%、はっきりと言えない5%、いいえ0%
- 聞こえが良くないと気になるか。
はい2%、はっきりと言えない5%、いいえ0%
- 見えない所からの声かけで振り向くか。
はい90%、はっきりと言えない10%、いいえ0%
- 新生児聴覚スクリーニング(NHS)を受けたか。
はい73%、わからない12%、いいえ15%

7. NHS 後要再検査で精密検査に行ったか。
 行った4%、行かなかった96%

8. NHSの結果の母子手帳への記載は。
 シール44%、記述27%、わからない29%

9. NHSを受けなかった理由は。(重複回答)
 産科でしていなかった27.5%
 知らなかった64.9%
 産科でしていたが受けなかった9.8%
 知っていたが大丈夫だと思った18.1%
 検査費用が高いと思った20.7%

3. 2 行動観察を用いた簡易聴力検査

左右2回ともpassが997例88.3%であった。
 左右いずれかが2回とも要再検査が61例5.4%、
 左右2回とも要再検査が19例1.7%であった。
 また落ち着かないなど検査不可による判定不
 能が52例4.6%であった。10か月健診により要
 再検査となり当院を受診したのは20例25%あ
 った。精密検査はDPOAEで行い、不可の場合は
 ABRとした。結果は中耳炎による伝音難聴が9
 例、耳垢充満による伝音難聴が1例、一側感音
 難聴が1例であった。

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

総計1384市区町村(回収率79.4%)から回
 答を得た。自由記述式アンケートでは、意見の
 記載あり650件(47.0%)、情報希望の記載
 あり394件(28.5%)であった。乳幼児健診・
 視覚スクリーニング実施状況

1) 乳幼児健診の実施時期、視覚スクリー
 ニングの有無を集計した。乳幼児健診・視
 覚スクリーニング実施状況については、3
 歳児における実施率は健診、視覚スクリー
 ニングともに98.8%と高率であった。3
 歳未満の視覚スクリーニングは3~4か
 月、1歳6か月に多いが60~70%
 である。3か月未満の視覚スクリーニ
 グは極めて少なく、重症眼疾患の発見
 の遅れの一因となっていると考えら
 れる。

2) 視覚スクリーニングの担当者集団健
 診は保健師・小児科医が主体で、個別健
 診は小児科医、産科医が主体である。1
 歳6か月までは特に小児科医の比率が
 高かった。その他には内科医、看護
 師、保護者、支援学校教員、養護教
 員などが

含まれていた。

図8 視覚スクリーニングの担当者

実施時期	比率(%)						N
	保健師	小児科医	産科医	眼科医	視能訓練士	その他	
2週間	66.6%	100.0%	-	-	-	-	N=3
1ヵ月	5.6%	93.5%	36.4%	0.9%	-	2.8%	N=107
3~4ヵ月	77.8%	88.1%	2.4%	0.9%	0.9%	3.1%	N=889
6~7ヵ月	62.3%	82.3%	2.6%	0.7%	-	3.9%	N=305
9~10ヵ月	52.1%	87.0%	4.0%	0.4%	0.2%	3.4%	N=501
1歳	76.0%	73.1%	1.0%	1.0%	-	16.3%	N=104
1歳6ヵ月	88.2%	81.7%	0.8%	0.5%	0.5%	3.4%	N=968
2歳	97.4%	41.1%	-	0.7%	-	21.2%	N=151
3歳	89.5%	70.0%	0.9%	3.4%	11.2%	35.3%	N=1367
4歳	79.2%	41.7%	-	4.2%	16.7%	37.5%	N=24
5歳	77.9%	51.5%	-	2.9%	8.8%	29.4%	N=68
6歳	23.8%	42.9%	-	14.3%	-	52.4%	N=21

一方、眼科医の比率は5%未満ときわめて
 低かった。眼科医、視能訓練士の関与は
 4歳が最も高率だが4.2%、16.7%で、
 3歳未満は1%以下であった。視能訓練
 士の比率は3, 4, 5歳健診で比較的高
 いが8~17%であった。今後の課題と
 して、年齢に応じた効果的なスクリー
 ニング法の導入には、眼科医・視能訓
 練士の関与が重要と考えられる。

3) 実施方法3歳未満は問診と視診が
 主体で、固視追視・眼位検査の実施率
 は20~66%と低い。アメリカ小児眼
 科学会で小児科医に対し推奨されて
 いるred reflex法(眼底からの反射を
 みる方法)は1%未満と極めて低か
 った。重症眼疾患の早期発見のため
 に、乳児期の眼疾患の有効なスク
 リーニング法の導入が急務と考えら
 れる。

3歳児における視力検査実施率は71.6%
 と不十分で、屈折や両眼視検査の導
 入は10%未満と低かった。3歳児に
 おける視覚スクリーニング法の再検
 討と標準化が課題と考えられる。

図9 実施方法(複数回答可)

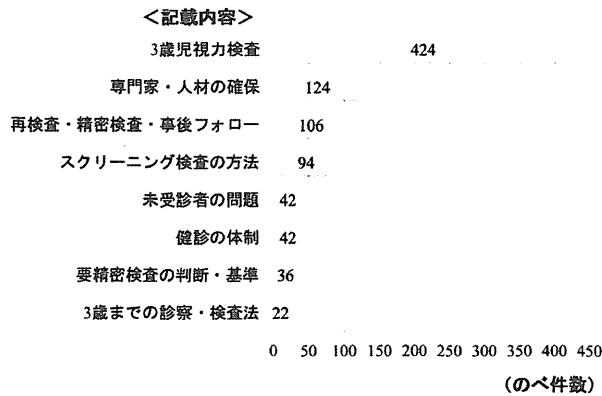
実施時期	問診	眼位検査	視診	固視追視 眼位検査	Red reflex	視力	屈折	両眼視	比率(%)	
									その他	N
2週間	66.6%	-	66.6%	100%	-	-	-	-	-	N=3
1ヵ月	55.1%	7.5%	77.6%	49.5%	-	-	-	-	1.9%	N=107
3~4ヵ月	83.6%	8.3%	83.9%	66.0%	0.3%	0.1%	-	-	1.8%	N=889
6~7ヵ月	74.4%	9.2%	82.6%	48.9%	0.7%	0.3%	-	-	1.3%	N=305
9~10ヵ月	75.8%	8.2%	88.6%	44.9%	0.4%	0.4%	-	-	1.6%	N=501
1歳	73.1%	8.7%	87.5%	43.3%	1.0%	-	-	-	2.0%	N=104
1歳6ヵ月	92.8%	14.0%	83.0%	31.8%	0.4%	4.3%	0.6%	-	0.7%	N=968
2歳	81.3%	11.9%	54.3%	19.9%	0.7%	4.0%	-	-	2.0%	N=151
3歳	94.7%	46.5%	74.8%	34.2%	1.6%	71.6%	7.7%	5.4%	6.7%	N=1367
4歳	83.3%	29.2%	54.2%	54.2%	-	45.8%	12.5%	8.3%	-	N=24
5歳	79.4%	22.1%	51.5%	32.4%	-	39.7%	5.9%	-	1.5%	N=68
6歳	42.9%	4.8%	52.4%	9.5%	-	81.0%	-	-	-	N=21

4) 事後処理については全体として要
 精密検査の小児に約20%は眼科受診
 を勧めていないという結果で、再検
 査などの対応を行えているのかどう
 か不明である。また受診結果の確
 認が不十分であり、事後フォロー、
 眼科医・医療機関と

の連携に問題があることが明らかとなった。

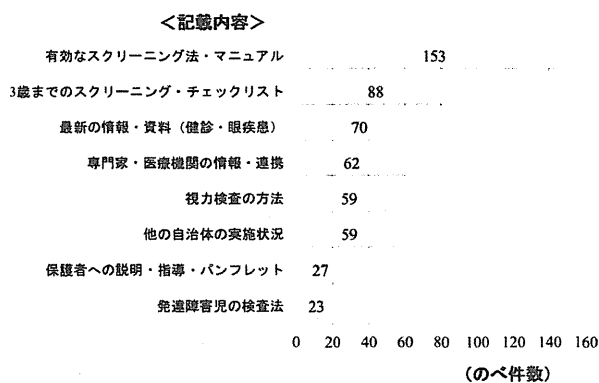
5) 視覚スクリーニングに関する問題点等の意見が数多く記載され、最も多かったのが3歳児視力検査について、次いで専門家・人材の確保、再検査・事後フォロー、スクリーニング検査の方法についてであった。

図10 意見：記載あり650件 (47.0%)



6) 情報の希望として最も多かったのが有効なスクリーニング法・マニュアルの希望であり、次いで3歳までのスクリーニング法、健診や眼疾患に関する最新の情報・資料である。専門家・医療機関の情報の希望も多数寄せられた。

図11 情報の希望：記載あり394件 (28.5%)



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 0～3歳における乳幼児健診

本邦の最近の視覚障害児の統計によると、0歳からの視覚障害が大部分を占め、先天素因による疾患が半数以上を占めている。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を大きく左右し、生後2週もしくは1カ月の時期の乳幼児健診に視覚スクリーニングを導入しないと、発見が遅れ予後不良となる。よって、視覚スクリーニングの初回実施時期を、

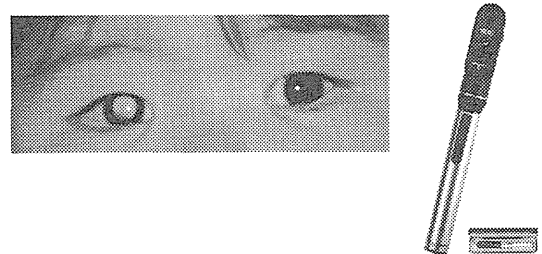
早期(生後1ヵ月～遅くとも3ヵ月)に改変することが必要と考えられる。

一方0～3歳における乳幼児健診で検出すべき対象となる重症眼疾患の頻度は1万人に1人程度であり、3歳児眼科検診の対象疾患である弱視の頻度(約2～3%)に比べて著しく低い。専門家以外でも実施可能な、簡便で効率的なスクリーニング法の導入が不可欠である。

第二に簡便で有効な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る。

具体的には視覚に関する問診やチェックリストの再検討を行い、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(図12)。

図12 直像鏡によるred reflex test



② 新しい眼底スクリーニング検査法

眼底疾患は、眼科医以外には早期発見が難しいことが問題である。新しい眼底スクリーニング検査法であるデジタルメディカルスコープは、手持ち式、非散瞳下で簡便に眼底撮影が可能であり、眼科医でなくとも乳児期からの眼底スクリーニングを行うことが可能と考えられた。しかし、眼底スクリーニング検査のため、さらに安価で簡便な眼底カメラの開発と普及が望まれる。加えて簡便に周辺部まで撮影できる広画角カメラの開発が望まれる。

③ 3歳児健康診査における眼の検査

現行は、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。しかし自覚的な視力検査の可能率、実施時期、実施方法、判定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た。実施法の標準化とマニュアル作成・普及が必要と考えられる。

視覚スクリーニングの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

入が挙げられる。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 を用いると立体視の有無が簡便に判定でき、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。

④ フォトレフラクション法による屈折検査

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で、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）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、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が、高度の屈折異常、眼瞼異常、斜視、固視不良の顕著な例では測定困難であり誤差が大きかった。

国外では既に本機器をはじめ種々の屈折検査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。本邦の乳幼児健診、3歳児健康診査における眼の検査においても屈折スクリーニング検査の導入が望まれるが、さらに費用対効果の検討も必要と考えられる。

⑤ 重症眼疾患による低視力児の検査法

重症眼疾患による低視力児に対し、新しい拡大読書器（ONYX Deskset HD, Freedom Scientific）（図13）を用いて、保有視機能のスクリーニングと活用について検討した。本機器は低年齢児に対しても操作が容易であり、高画質で拡大率も高いため、保有視機能を早期に鋭敏に検査することが可能であった。

5 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（SpO₂）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。

米国では SpO₂ による Critical Congenital Heart Disease の早期発見プログラムがすでに開始されているおり、今回 National Children's Medical Center の協力を得て “Congenital Heart Disease Screening Program” の詳細を検討した。このプログラムでは Critical Congenital Heart Disease は新生児施設退院までに診断することを目標として、小児の専門家のいない分娩施設でも実施が可能なスクリーニングをマニュアルに基づいて実施している。すでにエビデンスに基づいて至適な感度、特異度のある Cut-off 値として SpO₂ >95%あるいは右上下肢の SpO₂ の差異 >3% が確立されており、産科新生児用のマニュアルも使用されており、我が国でも導入が可能であると考えられた。

6 乳児股関節脱臼の普遍的スクリーニング体系の再構築に関する研究(朝貝) :

6. 1 関連学会、団体への周知：関連学会の機関誌等に乳児股関節健診の再構築の必要性について執筆した。また小児科関連学会の乳幼児健診委員会の承認の下で、健診方法に関するナレーション入りのスライドを日本小児科学会HP会員のページに掲載した。

6. 2 健診推奨項目を用いたパイロット研究：脱臼4例0.3%、亜脱臼10例0.7%、白蓋形成不全44例3%であった。開排制限あるいは健診項目2つ以上で2次検診に紹介する例は142例10%となった。脱臼・亜脱臼に対して感度は100%、特異度は94%。False-positive率は6.4%、脱臼・亜脱臼に関するFalse-negative率は0%。白蓋形成不全に対するFalse-negative率は14%であった。

6. 3 二次検診を担当する整形外科医のための手引き：二次検診を実施する整形外科医向けの「整形外科医のための乳児股関節二次検診の手引き」を作成し日本整形外科学会HP会員専用のページに掲載した。

6. 4 乳児股関節脱臼紹介可能施設（三次施設）：二次検診後の紹介ネットワークを各地域ごとに構築し、乳児股関節脱臼紹介可能施設（三次施設）を日本整形外科学会HP会員専用のページに掲載した。

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、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MS発見例の対人口比はMS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、MSの休止後は病期の進行例の割合が増加したが、予後の良い病期I、II、IVS症例の割合がなお多く、また予後不良因子であるMYCN増幅例は休止後に減少傾向にあることも窺われた。非MS症例の対人口比登録数がMS開始前の1980年から、全国の実施後の1990年代を通じてほぼ一定であったことから、2004年以降の高値がMS休止の直接の結果とは考えにくく、予後良好神経芽腫の診断例が増加したことを反映する現象とも解釈される。

1999年から2012年までの人口動態統計および人口動態統計小票を用いて検討では、神経芽腫が含まれる副腎、後腹膜、縦隔の悪性新生物の死亡動向はMS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。したがって、大勢としてMS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。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、今後も観察を行った上で、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歳児検尿の標準化モデル

今回神戸市、静岡県、秋田市で統一された3歳時検尿のフローチャートに従ってモデル的に運用を開始し、全体としてシステムの運用は順調であった。今回のスクリーニングはCAKUT

の発見を目的で尿蛋白検査のみを必須とし、潜血は各自治体に任せましたが、結果的に尿潜血検査もすべての地域で行われていた。

一次検尿陽性率は静岡では6.5-12.0%(3地区)神戸市では9.3%、秋田では9.8%であった。二次検尿受診率は静岡では63-93%、神戸では71%であり、この後要精検者はでは全体の1.9%、1.3%、0.6%で、神戸では2.9%であった。精密検査に回った率は静岡では100%、神戸市では71%であった。以前の我々の検討では二回測定による蛋白陽性率は0.05-0.6%(平成24年度特別研究、H24-特別-指定-016)と推測していたが、今回の結果では0.5-1.0%程度と推測できる。静岡でも神戸でも精密検査異常者が必ずしも異常として専門医療機関を受診しておらず、その点の今後の対策が必要と思われる。

今回モデル地域事業では蛋白尿の試験紙の見方などを統一し、またかかりつけ医での検査も統一したので、保健師からも好評で、かかりつけ医にもCAKUT発見の重要性の理解が進むなど一定の効果は得られた。静岡県ではこの健診システムによる費用効果を検討し、平成25年度の28%に減少できると計算している。

2.2 CAKUTの早期発見

1) CAKUTにおける試験紙法の感度：現行の蛋白定性よりも、尿中P/C/比試験紙や尿中アルブミン/C比試験紙が優れている可能性が示された。今後2回目の測定結果と合わせ統計解析を行うとともに、健常集団と比較し特異度を含め、スクリーニング検査としての可能性を考察する。

2) 4か月健診腎エコーの検討：腎エコーはCAKUTの発見に最も優れており、スクリーニング基準により将来末期腎不全になる可能性がある両側低形成腎や両側高度VURなどを発見できた。今後さらにスクリーニング基準の妥当性を検討していく必要があるが、尿蛋白では異常を指摘されない疾患等においても腎エコーはCAKUTの発見に有用であった。今回のモデル地区では、腎エコーに対する保護者の受け入れは良好で、短時間で施行できた。スクリーニング基準を明確に設定することにより、一般小児科医・臨床検査技師による施行も可能であり全国への普及の手がかりになると考えられる。

3) 新生児濾紙血クレアチニン：クレアチニンスクリーニングにおいては正常児と異常児の値の差が小さく高精度が必要であり、今回の結果はこれに耐えうるものであると考えた。また今回の手法は濾紙の抽出から結果の測定に至るまで、現在行われているタンデムマスによる新生児マススクリーニングと同様の手法で行っており、現在のスクリーニングに今回のクレアチニンスクリーニングを加えた場合も新たなコストはほとんど必要ないという利点がある。濾紙血クレアチニン測定の手法が確立し、正常新生児で測定したが、濾紙血クレアチニン値の中央値は0.204 (0.179-0.229) であり、これは Boer らが過去に報告している同日齢の血清クレアチニン基準 0.45mg/dL の約半分であり、新生児のヘマトクリットが約 50%程度と仮定すると、今回の測定結果は合理的であると考えた。今後 CAKUT やその他の CKD の発見に有用かの検討を行う。

4) 尿中 BM 濾紙法の検討：今回キットを開発して、有効性を確認する予定だったが、現時点では適切なキットがなく実施が困難であった。今後、測定可能なキットを開発する予定である。

2. 2 CAKUT 早期介入のエビデンス

CAKUT の早期介入のエビデンスに関して疾患により対応が異なる。スクリーニングで早期に発見され、早期介入・早期治療が必要となる疾患としては後部尿道弁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た。また、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。腎機能低下をすでに起こしているあるいは起こしそうな患者は手術をするために、介入の効果のエビデンスは存在しなかった。一方、手術ではなく薬剤 (ACEI・ARB) の投与により末期腎不全への進行は阻止することはできないが、遅らせることはできると考えられる。予後が不良の症例に ACEI・ARB を早期から投与することにより、蛋白尿の減少が得られることはエビデンスとして見られ、腎不全の進行を遅らせる可能性は考えられる。

2. 3 検尿の基準値の検討

基準値については、尿P/C比は成人と同様に0.15 (g/gCr) を採用し、尿アルブミン/C比はKDIGOのガイドラインや日本の成人のCKDガイドラ

インの30 mg/gCr、BM/Cは3歳は0.5 μ g/mgCr、それ以外は0.3 μ g/mgCrを基準値とした。今回の検討で以前の3歳の検討より尿BM/C比の基準を0.34から0.50 μ g/mgCrとした。今回の定性の検査では尿蛋白+/-でも実測の15-30mg/dl (84例中51例) で、陰性になる事が多く、機械の精度などの検討も今後必要である。

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)

補聴器の進歩や人工内耳の登場で、先天性聴覚障害の早期発見、早期療育はますます重要な課題となった。我が国では新生児聴覚スクリーニング (NHS) が開始され約15年が経過したが現在の普及率は約73%で全新生児が検査されていないことには問題がある。一方、難聴の早期療育と言語発達を考慮する場合、適切な乳幼児健診での発見時期はの点から生後10か月の健診が重要となる。現在の母子健康手帳での項目があるのみで、難聴の早期発見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どのような質問が適切かを検討したが、質問紙からは従来の健診と有意な差は得られなかった。また、NHSの受診率は73%で、母子手帳への健診結果の記載は未統一でNHSを受診したが結果がわからなかったものが29%であった。NHSを受けなかった理由として知らなかったが64.9%で周知に課題が残っていた。

月齢における聴覚認知・行動発達の特徴として、生後半年では詮索反応は出現しにくい。さらに1歳を過ぎると自我の出現により同様に詮索反応は出現しにくいと言われている。したがっ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挙げられる10ヶ月健診がもっとも適切であると考えられる。

現在小児の難聴診断では条件詮索反応聴力検査 (Conditioned Orientation Response audiometry: COR) が生後6か月頃から2歳頃までの聴力検査として行われており、今回検討した簡易条件詮索反応聴力検査は所要時間約2分、検査は誰でも可能、費用は一般の音響機器 (音声再生器) と音源のみであること、体動や落ち着かないなどの理由で検査が不可であったのが4.6%であったことから検査方法としては有意義である可能性が高い。徳島県が独自に1歳

半健診で導入している事例などをみると試験的に導入される可能性がないわけではない。使用する機器の性能については、少なくとも低／高周波数帯域の二つを検査周波数帯として分けて検査することが必要であるが今回は高周波数帯域とした。音刺激としてはホワイトノイズ、純音、帯域音、複合音などなにを使用するかであるが、先行研究で乳児期は複合音に対する反応がよいことが知られている。以上のことを鑑み、音源として使用するのはhighpass filterをかけた複合音（3000Hz）40dB が適当と考えられた。

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 全国の市区町村に対し、乳幼児健診における視覚スクリーニングに関するアンケート調査を行った結果から、重症眼疾患の早期発見のため乳幼児期の視覚スクリーニングの標準化が急務であり、年齢に応じた効果的なスクリーニング法の導入や事後処理に眼科医・視能訓練士の関与が不可欠と考えられた。今後の課題として①年齢に応じた効果的な視覚スクリーニング法の確立・標準化（問診、チェックリスト、検査法の改良、マニュアル作成と普及）、②3歳児健診における視覚スクリーニング法の見直し（視力検査の実施法、屈折検査、両眼視機能検査の導入）③新生児～生後3ヵ月の重症眼疾患のスクリーニング（red reflex法および簡便な眼底スクリーニング法の導入）④発達障害児への対応（個別健診の体制）⑤健診体制（眼科医や視能訓練士との連携、人材の確保と研修、保護者の啓蒙、事後フォロー、等が挙げられた。

4. 2 乳幼児健診に有効な視覚スクリーニング法として、生後2週もしくは1ヵ月の時期の乳幼児健診に視覚スクリーニングを導入し、発見が遅れ予後不良となる疾患を早期発見する必要がある。問診等の再検討に加えて、視診におけるチェックポイント、固視・追視、眼位検査、red reflex法の健診に導入が有用である。また、眼科医でなくとも乳児期の眼底検査が可能となるデジタルメディカルスコープによる眼底スクリーニング検査、3歳児健康診査における実施法の標準化とマニュアル作成・普及が必要と考えられる。

両眼視機能検査の導入も、立体視の有無を判

定し、早期治療が必要な弱視や恒常性斜視の発見に有用であり、フォトレフラクション法も散瞳せずに簡便に屈折スクリーニングを行える方法として今後、費用対効果について検討する必要があると考えられた。新しい拡大読書器（ONYX Deskset HD, Freedom Scientific）は、低視力児の保有視機能を鋭敏に検査する際に有用であった。

5 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、すでにメタアナリシスを含めてすでに十分な研究が実施され、その精度についての検討や実現性などについても十分なエビデンスが蓄積されている。それを踏まえて本スクリーニングは米国ではRecommended Uniform Screening Panelとして、全国的に実施が拡大してきている。

すでに米国では産婦人科新生児のスタッフ用にマニュアルが作成されており、我が国への導入は可能であると判断された。

6 乳児股関節脱臼の普遍的スクリーニング体系の再構築に関する研究(朝貝)

6. 1 関連学会、団体への周知：乳児股関節脱臼は減少し、健診や整形外科の日常診療でも扱うことが激減したが、消滅した疾患ではない。一次健診での乳児股関節脱臼のスクリーニング方法は統一されておらず、日本整形外科学会が承認したスクリーニング方法もなかった。発育性とともに関節形成不全であり、生後すぐからのおむつの当て方、扱い方などの予防が重要である。

6. 2 健診推奨項目を用いたパイロット研究：信濃医療福祉センターでのパイロット研究の結果では、脱臼・亜脱臼に関するFalse-negative率は0%であったが、約10%の例が二次検診に紹介されることになった。今後、パイロット研究を各地で実施し、従来スクリーニング方法との比較検討が必要である。

6. 3 二次検診を担当する整形外科医のための手引き：二次検診紹介例を診療する整形外科医に対する啓発として「整形外科医のための乳児股関節二次検診の手引き」を作成し学会の承認を得て周知を行っている。

E. 結論

1. 神経芽腫マスキリング休止後の発生状況については、マスキリ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リング休止（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歳児検尿の効果的方法と腎尿路奇形の早期発見については、本研究班のプロトコールによるモデル地区での運用は比較的順調であり、また要精検者を減らすことから結果的に費用も抑えることは可能で、静岡の検討では約4分の1に削減されていた。なお効果に関してはなお長期の経過観察が必要である。CAKUTの早期発見に関しては3歳でのアルブミン/Cの試験紙法の有用性は今回得られたが、疑陽性の検討が必要である。4か月児の超音波スクリーニングはCAKUTの発見にも優れ有用であり、費用として一人当たり数千円程度と計算された。新生児血中クレアチニンのタンデムマスによるマスキリングは費用もほとんどかからないため、実現性が高いと思われる。今後、実現可能性とCAKUT発見の有用性の検討が必要である。さらに、今回早期介入のエビデンスについても疾患に分けて文献的に検討した。最後にすでに全都道府県担当部署や医師会にフローチャートを配布したが、その効果は様々な問い合わせからも見られている。ただし、尿中BM/Cのデータの変更が必要であり、今後その対策が必要である。

3. 効果的な聴覚スクリーニングとして、現在の指こすり等の検査は明確な基準がなく難聴の早期発見には偽陽性、偽陰性が多い。難聴の早期発見のための時期は条件詮索が可能な10か月が適切であると考えられ、簡易条件詮索反応聴力検査は所要時間約2分、検査は誰でも可能、費用は一般の音響機器（音声再生器）と音源のみであることから10か月健診での検査方法としては有意義である可能性がある。

新生児聴覚スクリーニングは受診率が十分とは言えず、一般への周知が重要である。また、母子手帳への結果記載も今後議論されること

が望ましい。

4. 全国の市区町村に対し乳幼児健診における視覚スクリーニングに関するアンケート調査を実施した。重症眼疾患の早期発見のため乳幼児期の視覚スクリーニングの標準化が急務であり、実施時期や実施方法の再検討、各年齢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。

年齢に応じた効果的なスクリーニング法の導入や事後処理には眼科医・視能訓練士の関与が重要と考えられ、小児科・他科と連携した効率的な健診体制を構築する必要がある。

5. 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、低侵襲・簡便であり、標準的方法として普及しつつある。今後、米国のマニュアルを取り入れて、我が国でも新生児が出生後に退院するまでに、早期に発見をする必要がある重症の先天性心疾患をスクリーニングする体制を作る必要がある。

6. 乳児股関節脱臼スクリーニングの一次健診の方法を統一し、整形外科医が行う二次検診さらには専門の診断治療ができる施設まで、それぞれの地域にあった診断治療のネットワークを構築する必要がある。今後、乳児股関節脱臼予防パンフレットを用いて、オムツの当て方や扱い方を周知し予防活動を行うことが重要である。乳児股関節脱臼は予防可能であり、歩行開始後に診断された例では治療に難渋する。健診を受けていながら歩行開始後まで診断されない例が増えていることの危機感を共有する必要がある。

F. 研究発表（2013/4/1～2015/3/31 発表）

1. 論文発表

[雑誌]

1. Hayashi T, Inuzuka R, Shindo T, Hirata Y, Shimizu N, Oka A. Hyaluronic acid concentration in Fontan circulation: Correlation with hepatic function and portal vein hemodynamics. *Pediatr Cardiol* 2014;35:608-15
2. Fumoto S, Hosoi K, Ohnishi H, Hoshina H, Yan K, Saji H, Oka A. Chimerism of buccal membrane cells in a monochorionic