

新生児マススクリーニングで発見された症例の追跡調査に関する研究

分担研究者 原田 正平、 国立成育医療センター研究所室長

研究要旨： 小児慢性特定疾患治療研究事業（以下、小慢事業）の対象疾患の中で現行の新生児マススクリーニング（先天性代謝異常等検査事業、以下、MS）の対象となっている疾患の登録精度を高めるための検討を行った。平成19年度はビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症の発生頻度に関する調査、Two-Source Capture-Recapture Method (Two-Source CRM)の有用性の検討、MS以外で発見された対象疾患児に関する研究を行い、平成20、21年度は先天性甲状腺機能低下症MSに影響を与える因子としての周産期のヨード代謝による母体・胎児・新生児甲状腺機能への影響について研究を行った。小慢事業の精度向上のためには、例えばMSといった他の疾患登録システムを情報源としてTwo-Source CRMなどにより解析すること、発見患者数の多い先天性甲状腺機能低下症MSの精度向上を図ることが必要と結論された。

見出し語： 新生児マススクリーニング、Two-Source CRM、先天性甲状腺機能低下症、子宮卵管造影、ヨード代謝

研究協力者：

青木菊麿、母子愛育会総合母子保健センター
研究開発部長

顧 艶紅、国立成育医療センター成育政策科
学研究部流動研究員

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

岩戸純子、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

藤枝憲二、旭川医科大学小児科教授

伊藤道徳、国立療養所香川小児病院副院長

鈴木恵美子、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

大関武彦、浜松医科大学小児科教授

荒田尚子、国立成育医療センター周産期診療部

入江聖子、国立成育医療センター周産期診療部

村島温子、国立成育医療センター周産期診療部

中村知夫、国立成育医療センター周産期診療部

伊藤裕司、国立成育医療センター周産期診療部

左合治彦、国立成育医療センター周産期診療部
大橋俊則、日立化成工業株式会社ライフサイ
エンス部門

A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業（以下、小慢事業）は主治医の医療意見書という、一つの情報源からの疾患登録システムである。その登録精度を高めるためには、複数の情報源と照合を図ることが望ましい。現行の医療意見書には「新生児マススクリーニング以外で発見された」という記載項目があり、新生児マススクリーニング（MS）対象疾患については複数の情報源の利用が想定されている。

従来、MS陽性者については母子愛育会総合母子保健センター特殊ミルク事務局での追跡調査が行われており、そのデータとの照合を効率的に行うことを目的として研究を行った。

B. 研究方法

(平成 19 年度)

1. ビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症の発生頻度に関する調査

母子愛育会総合母子保健センター特殊ミルク事務局に登録されたビオプテリン (BH 4) による負荷試験結果の報告を解析。

2. Two-Source Capture-Recapture Method (Two-Source CRM) の有用性の検討

平成 17~19 年度厚生労働科学研究費補助金 (子ども家庭総合研究事業) 安全・安心な母子保健医療提供体制整備のための総合研究「子どもの病気に関する包括的データベース (難治性疾患に関する疫学研究データベース等を含む) の構築とその利用に関する研究」で開発した Two-Source CRM に基づくプログラムを用いた。

小慢事業に登録された先天性甲状腺機能低下症 (CH) 患児数と母子愛育会総合母子保健センター特殊ミルク事務局に登録された患児数を 2 つの情報源として、平成 6~14 年度に生まれた CH 患者数を推定した。

3. MS 以外で発見された対象疾患児に関する研究

平成 10~18 年度に小慢事業に登録された CH、先天性副腎過形成症 (CAH)、フェニルケトン尿症 (PKU)、楓糖尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症患児の中で「新生児マススクリーニング以外で発見された」と登録された患児の担当医に質問紙調査を行った。

(平成 20、21 年度)

4. 先天性甲状腺機能低下症 MS に影響を与える周産期の母体・胎児・新生児のヨード代謝と甲状腺機能

国立成育医療センター不妊外来を受診した甲状腺疾患の既往のない女性のうち、子宮卵管造影 (HSG) を施行予定の 26 例、SG 既往のあった妊婦 29 例および出生した児 29 例を対象に、前者は施行前後の甲状腺機能を

を施行後 24 週まで、また後者の母児のヨード代謝を含む甲状腺機能について検討した。

(倫理面への配慮) 小慢登録者については、登録時に研究目的の使用について同意書が得られている者のみを対象とした。また電子化された情報は氏名、生年月日、住所などの個人情報を含んでいない。不妊外来受診者については、国立成育医療センター倫理委員会で審査を受け承認が得られている (受付番号 258)。

C. 結果と考察

1. ビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症の発生頻度に関する調査

BH 4 反応性高フェニルアラニン血症は平成 7 年度から報告され、これまで 32 例登録された。同じ期間の BH 4 欠乏症は 8 例であった。

BH 4 反応性高フェニルアラニン血症は新しい疾患単位と位置づけられつつあり、BH 4 を治療薬として承認を得ることが今後の課題である。

2. Two-Source Capture-Recapture Method (Two-Source CRM) の有用性の検討

平成 6~14 年度の推定 CH 患者総数は年度順に 597、617、583、647、923、808、997、1065、1031 人であり、小慢登録率は 36.6~45.9% であった。また地域別の小慢登録率も 26.9~75.6% と著しい差が見られた。

Two-Source CRM に基づくプログラムは、悉皆登録がなされていない疾患の発症数推測には有用な手段であり、CH 以外の疾患でも応用可能と考えられた。

3. MS 以外で発見された対象疾患児に関する研究

CH 患児が最多 (有効回答 154 例) であり、中枢性甲状腺機能低下症 19 例、発見漏れの恐れの高い症例 6 例、TSH 遅発上昇例または軽度甲状腺機能低下症疑い 65 例などであ

った。他の対象疾患では見逃し例などはなかった。

今後、二次調査によりMS以外で発見されたCH患児の詳細の解析による、MSの体制整備が必要と考えられた。

4. 先天性甲状腺機能低下症MSに影響を与える周産期の母体・胎児・新生児のヨード代謝と甲状腺機能

HSGによる高濃度のヨード負荷は検査後24週以上継続し、その後妊娠した場合、胎児・新生児にもヨード過剰状態をきたした。

甲状腺疾患の既往の無い女性でも、HSG施行後半年はヨード過剰による潜在性甲状腺機能低下症の恐れがあり、食事からのヨード制限などの対策が必要と考えられた。

D. 研究発表

1) Gu YH, Kato T, Harada S, Sato Y, Kakae N.: Medical aid program for chronic pediatric diseases of specified categories in Japan: current status and future prospects. *Pediatr Int.* 2008 Jun;50(3):376-87.

2) Gu YH, Kato T, Harada S, Inomata H, Saito T, Aoki K.: Seasonality in the incidence of congenital hypothyroidism in Japan: gender-specific patterns and correlation with temperature. *Thyroid.* 2007 Sep;17(9):869-74.

3) Gu YH, Harada S, Kato T, Inomata H, Aoki K, Hirahara F.: Increased incidence of extrathyroidal congenital malforma-

tions in Japanese patients with congenital hypothyroidism and their relationship with Down syndrome and other factors. *Thyroid.* 2009 Aug;19(8):869-79.

4) Gu YH, Kato T, Harada S, Inomata H, Aoki K.: Time Trend and Geographic Distribution of Treated Patients with Congenital Hypothyroidism Relative to the Number of Available Endocrinologists in Japan. *J Pediatr.* 2010 Mar 12. [Epub ahead of print]

5) 原田正平: ヨード含有消毒剤による新生児甲状腺機能低下症. *小児内科* 2007;39(5):709-712

6) 原田正平: クレチン症の頻度・クレチン症をきたす疾患の内容. *ホルモンと臨床* 2007;55(6):537-543

7) 原田正平: マス・スクリーニング発見例先天性甲状腺機能低下症. *小児科診療* 2007;70(10):1696-1701

8) 原田正平: 新生児内分泌疾患マス・スクリーニング後の診断のてびきとピットフォールー先天性甲状腺機能低下症ー. *ホルモンと臨床* 2008;56(9):881-886

9) 原田正平: 先天性甲状腺機能低下症. *小児内科* 2008;40(11):1767-1771

10) 原田正平: 新生児マススクリーニングで再検査が必要といわれ、心配です. *周産期医学* 2009;39(増刊号):725-727

11) 原田正平: 先天性甲状腺機能低下症. *日本臨牀* 2010;68(1):127-130