

新生児スクリーニング検査

■検査を指導した先生

- 阿部裕一
国立成育医療研究センター神経内科診療部長
- 石毛美夏
日本大学病院小児科科長・
日本大学医学部小児科准教授
- 今井耕輔
防衛医科大学校小児科学講座教授
- 大石公彦
東京慈恵会医科大学小児科学講座教授
- 鹿島田健一
東京医科歯科大学小児科准教授
- 小林正久
東京慈恵会医科大学小児科学講座准教授
- 齋藤加代子
東京女子医科大学病院ゲノム診療科特任教授
- 杉原茂孝
東京女子医科大学名誉教授
- 谷垣伸治
東京産婦人科医会理事
- 村田光範
東京女子医科大学名誉教授
- 山田正興
東京産婦人科医会会長

(50音順)

(協力)

- 東京都
- 東京産婦人科医会
- 都内精密検査・治療機関

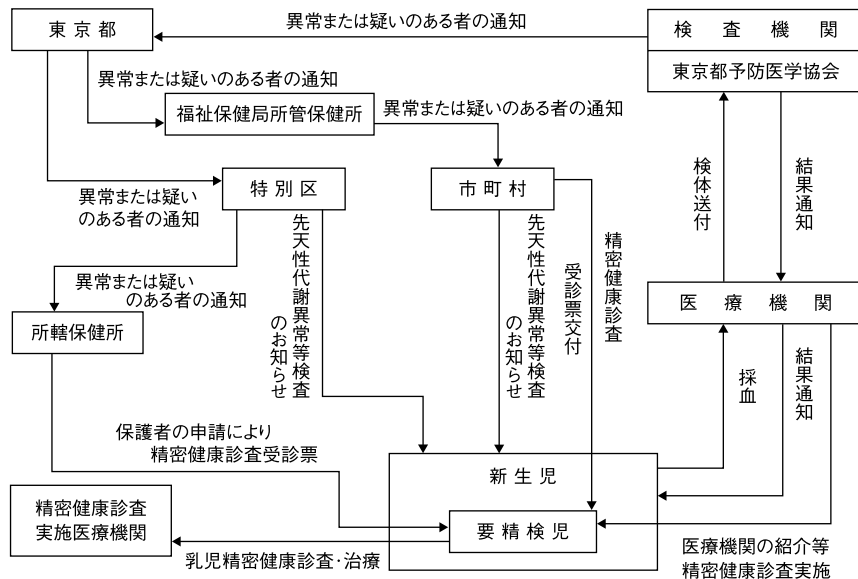
■検査の対象およびシステム

新生児スクリーニング検査は東京都内の新生児を対象に1974(昭和49)年9月から開始した。検査は下図のシステムで実施している。採血医療機関は新生児の血液を乾燥ろ紙血液とし、東京都予防医学協会(以下、本会)に郵送する。検査結果は本会から採血医療機関に報告し、陽性となった新生児は精密健康診査実施医療機関で確定診断され、治療と指導が行われる。検査費用は1977年度から国の公費となり、2001(平成13)年度からは一般財源化により東京都の公費として運用されている。

検査の対象疾患は、開始当初はアミノ酸代謝異常症2疾患であったが、徐々に範囲を広げ、1993年度からはアミノ酸代謝異常症3疾患、糖質代謝異常症1疾患、内分泌疾患である先天性甲状腺機能低下症および副腎過形成症の6疾患となった。

2012年度からタンデムマス法を用いた新しい検査方法の導入により、アミノ酸代謝異常症に2疾患を追加し、新たに7疾患の有機酸代謝異常症、4疾患の脂肪酸代謝異常症を対象として、計19疾患のスクリーニングに拡大された。さらに、2018年度からは脂肪酸代謝異常症に1疾患が追加され、計20疾患のスクリーニングを実施している。

検査システム



新生児の先天性代謝異常症のスクリーニング成績

東京都予防医学協会母子保健検査部

はじめに

新生児スクリーニング検査の対象疾患は、先天性代謝異常症と先天性内分泌疾患(先天性甲状腺機能低下症および先天性副腎過形成症)に大別される。本稿では先天性代謝異常症のスクリーニング検査について述べる。

東京都予防医学協会(以下、本会)は、1974(昭和49)年9月から東京産婦人科医会(以下、医会/旧東京母性保護医協会)の協力を得て、検査費受検者負担により、先天性代謝異常症のスクリーニングを開始した。当初はアミノ酸代謝異常症であるフェニルケトン尿症とホモシスチン尿症の2疾患についてガスリー法によるスクリーニングを行っていた。1976年度からはアミノ酸代謝異常症のメープルシロップ尿症および糖質代謝異常症のガラクトース血症、1977年度からはアミノ酸代謝異常症のヒスチジン血症を対象疾患に追加した。

1977年度にはこの5疾患の検査費が公費化され、都道府県・政令市を実施主体として全国的に実施されるようになった。1993(平成5)年度にはヒスチジン血症がスクリーニング対象疾患から除かれ4疾患となった。

一方、先天性代謝異常症の新しい検査法であるタンデム質量分析計(タンデムマス)を用いた新生児スクリーニング検査(以下、タンデムマス法)によって、アミノ酸代謝異常症5疾患(従来の3疾患を含む)、有機酸代謝異常症7疾患および脂肪酸代謝異常症4疾患の計16疾患について、早期発見が可能であ

ること、見逃し例が極めて少ないこと、早期治療により心身障害の予防または軽減が期待できることが明らかになった。このことから、2011年3月に厚生労働省母子保健課長通達によって本法の導入が推奨された。そのため、東京都では2012年4月からタンデムマス法を正式に導入し、先天性代謝異常症のスクリーニング対象疾患はそれまでの4疾患から一挙に17疾患に拡大した。そして新たに2018年4月から、今までタンデムマス法2次スクリーニング対象疾患(タンデムマス2次対象疾患)と位置づけられてきた脂肪酸代謝異常症のカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII欠損症が追加され、現在18疾患を対象に検査が行われている。

本会は東京都の委託を受け、初めは都立病産院以外の都内の病産院で出生した新生児(都内全出生児のおよそ90%)について、2000年からは都立病産院を含む都内のすべての病産院で出生した新生児のスクリーニングを受託するようになり、現在に至っている。

本稿では、2022(令和4)年度の先天性代謝異常症スクリーニングの実施状況とその成績等について報告する。

スクリーニング方法

スクリーニング対象は都内の病産院で出生した新生児である。検体は新生児のかかとから採血した少量の血液をろ紙に染み込ませて室温乾燥させた乾燥ろ紙血液である。これまで日齢4~6日(生まれた日

表1 東京都における先天性代謝異常検査の対象疾患と判定基準

検査法	スクリーニング対象疾患	再採血を依頼する基準値	直接精密検査を依頼する暫定基準値	
タンデムマス法	アミノ酸代謝異常症 5疾患	フェニルケトン尿症 (PKU)	Phe > 180μmol/L (LC/MS/MS)	Phe > 360μmol/L (LC/MS/MS)
		高フェニルアラニン血症 (HPA)		
		メープルシロップ尿症 (MSUD)	Leu+Ile > 350 かつ Val > 250μmol/L かつ Leu > 267μmol/L (LC/MS/MS)	Leu > 457.8μmol/L (LC/MS/MS)
		ホモシスチン尿症 (HCU)	Met > 80μmol/L (LC/MS/MS)	Met > 268.4μmol/L (LC/MS/MS)
		シトルリン血症 I 型 (Cit I)	Cit > 100μmol/L (LC/MS/MS)	Cit > 200μmol/L (LC/MS/MS)
	アルギニノコハク酸血症 (ASA)	Cit > 100μmol/L かつ ASA > 1.5μmol/L (LC/MS/MS)	Cit > 200μmol/L かつ ASA > 5.0μmol/L (LC/MS/MS)	
	有機酸代謝異常症 7疾患	プロピオン酸血症 (PA)	C3/C2 > 0.25 かつ C3 > 3.60 nmol/mL	C3/C2 > 0.25 かつ C3 > 8.00 nmol/mL
		メチルマロン酸血症 (MMA)		
		イソ吉草酸血症 (IVA)	C5 > 1.00 nmol/mL	C5 > 5.00 nmol/mL かつ抗生剤未使用を確認
		グルタル酸血症 I 型 (GA-I)	C5-DC > 0.25 nmol/mL	(未定)
		複合カルボキシラーゼ欠損症 (MCD)		
		3-メチルクロトニルグリシン尿症 (MCCD)	C5-OH > 1.00 nmol/mL	C5-OH > 2.00 nmol/mL
		3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症 (HMG)		
	脂肪酸代謝異常症 5疾患	中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症	C8 > 0.30 nmol/mL かつ C8/C10 > 1.00	C8 > 0.60 nmol/mL かつ C8/C10 > 1.40
		極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症	C14:1 > 0.40 nmol/mL かつ C14:1/C2 > 0.013	C14:1 > 0.40 nmol/mL かつ C14:1/C2 > 0.020
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I (CPT-I) 欠損症		C0/(C16+C18) > 100	C0/(C16+C18) > 100 かつ C0 > 100nmol/mL かつ C16 < 1.0nmol/mL	
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II (CPT-II) 欠損症		(C16+C18:1) /C2 > 0.40 かつ C14/C3 > 0.41	(C16+C18:1) /C2 > 0.40 かつ C14/C3 > 0.41	
三頭酵素 / 長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素 (TFP/LCHAD) 欠損症		C16-OH > 0.050 かつ C18:1-OH > 0.050 nmol/mL	(未定)	
2次スクリーニング対象疾患	アミノ酸代謝異常症 1疾患	シトルリン欠損症	Cit > 40μmol/L	Cit > 200μmol/L
	有機酸代謝異常症 1疾患	β-ケトチオラーゼ欠損症 (3-KT)	C5-OH > 0.60 かつ C5:1 > 0.09 nmol/mL	(未定)
	脂肪酸代謝異常症 2疾患	カルニチントランスポーター異常症 (CTD)	C0 < 8.00 nmol/mL	C0 < 6.00 nmol/mL
		グルタル酸血症 II 型 (GA-II)	C8 > 0.30 nmol/mL かつ C10 > 0.50 nmol/mL	C8 > 0.30 かつ C10 > 1.00 nmol/mL で, C4~C18, C14:1, C18:1 が 全般に上昇
酵素法	糖質代謝異常症 1疾患	ガラクトース血症	ガラクトース 8.0 mg/dL 以上	ガラクトース 20.0mg/dL 以上
		ガラクトース-1-リン酸 25.0 mg/dL 以上	(未定)	
		ガラクトース-1-リン酸-ウリジルトランスフェラーゼ活性 蛍光発色なし	(未定)	
		UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ活性 蛍光発色なし	(未定)	

(注) Phe= フェニルアラニン, Leu= ロイシン, Ile= イソロイシン, Val= バリン, Met= メチオニン, Cit= シトルリン, ASA= アルギニノコハク酸, C0= 遊離カルニチン, C2= アセチルカルニチン, C3= プロピオニルカルニチン, C5= イソバレルルカルニチン, C5:1 = チグリルカルニチン, C5-DC= グルタルカルニチン, C5-OH= 3ヒドロキシイソバレルルカルニチン, C8= オクタノイルカルニチン, C10= デカノイルカルニチン, C14= ミリスチルカルニチン, C14:1= ミリストレイルカルニチン, C16= パルミトイルカルニチン, C16-OH= 3ヒドロキシパルミトイルカルニチン, C18= ステアロイルカルニチン, C18:1= オレイルカルニチン, C18:1-OH= 3ヒドロキシオレイルカルニチン
LC/MS/MS: 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法

表2 初回採血検体の検査方法

(2022年度)

対象疾患	検査項目	初回検査	確認検査	2次検査	
アミノ酸代謝異常症	アミノ酸	タンデムマス法*	タンデムマス法*	LC/MS/MS法* ²	
有機酸代謝異常症	アシルカルニチン	タンデムマス法*	タンデムマス法*	LC/MS/MS法* ² , GC/MS法* ³	
脂肪酸代謝異常症	アシルカルニチン	タンデムマス法*	タンデムマス法*		
糖質代謝異常症 (ガラクトース血症)	ガラクトース (Gal)	酵素法	酵素法		
	ガラクトース-1リン酸 (Gal-1-P)				
	ガラクトース-1-リン酸- ウリジルトランスフェラーゼ活性	ポイトラー法	ポイトラー法		ポイトラー法
	UDP-4-エピメラゼ活性				エピメラゼ法

(注) *: タンデム質量分析法, *2: 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法, *3: ガスクロマトグラフィー/質量分析法

を0日とする)の間に採血するとされてきた。しかし2021年10月の郵便法改定によって普通郵便の翌日配達が無効となり、検査施設への郵送検体到着の遅れが生じたため、日本マスキング学会では日本産婦人科医会を通じて日齢4日(生後96時間以上、120時間未満)の採血を推奨している¹⁾。各病産院は乾燥ろ紙血を本会代謝異常検査センター宛てに郵送する。本会では受領した検体の状態や血液量などを確認してから検査を行う。

2022年度の先天性代謝異常症スクリーニングの対象疾患は、アミノ酸代謝異常症5疾患、有機酸代謝異常症7疾患、脂肪酸代謝異常症5疾患のタンデムマス法1次スクリーニング対象疾患(以下、タンデムマス1次対象疾患)17疾患、および糖質代謝異常症(ガラクトース血症)1疾患の計18疾患である。表1に先天性代謝異常検査の対象疾患ごとの指標と再採血を依頼する基準値および直接精密検査を依頼する暫定基準値を示す。なお、表1に記載のあるタンデムマス2次対象疾患の4疾患は、タンデムマス1次対象疾患と指標が同じであることから発見され得る疾患である。

初回採血検体(初回検体)の検査方法を表2に示す。アミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、および脂肪酸代謝異常症の17疾患の初回検査はすべてタンデムマス法で行い、アミノ酸とアシルカルニチン(遊離カルニチンを含む)を測定する。初回検査でア

ミノ酸代謝異常症が疑われた場合には、タンデムマス法による確認検査および液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法(以下、LC/MS/MS法)による2次検査を行う。初回検査で有機酸代謝異常症と脂肪酸代謝異常症が疑われた場合には、タンデムマス法による確認検査を行い、場合によってはLC/MS/MS法またはガスクロマトグラフィー/質量分析法(以下、GC/MS法)による2次検査を行う。なお、アミノ酸代謝異常症の2次検査法は2017年度までは高速液体クロマトグラフィー法(HPLC法)で行っていたが、2018年度からLC/MS/MS法へ変更し、より精度の高い検査を行っている²⁾。

ガラクトース血症は2016年度から検査方法の運用を変更し、新たに確立したポイトラー法の半定量法³⁾を導入した。初回検査は、酵素法によりガラクトースとガラクトース-1-リン酸の定量検査を行う。初回検査で陽性を示した検体の確認検査は酵素法を行い、さらに2次検査にガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ活性の強弱を検査するポイトラー法の半定量法、およびUDP-ガラクトース-4-エピメラゼ活性の有無を確認するエピメラゼ法を行う。哺乳不良児では、初回検査として酵素法に加えポイトラー法の半定量法を行う。

再採血検体の検査は、いずれも確認検査と同様の検査を行う。

スクリーニング成績

[1] スクリーニング成績

2022年度の採血医療機関としての登録病産院数は368施設で、このうちの237施設(64.4%)からスクリーニング検体が送付された。

検体受付時の確認において、検査に不相当と判断された検体数は47件で、その内訳は採血日数不足(日齢0から2日での採血)2件、採血量不足15件、その他(採血から受付までの日数超過など)30件であった。これら47件すべてで取り直しが実施され、

新たに送付された検体を用いて検査が行われた。

2022年度のスクリーニング成績を表3に示した。初回検査数は84,296件で、2021年度に比べて5,254件減少した。再採血を依頼した数は141件(0.167%)で、その内訳はアミノ酸代謝異常症検査17件(0.020%)、有機酸代謝異常症検査85件(0.101%)、脂肪酸代謝異常症検査22件(0.026%)、糖質代謝異常症(ガラクトース血症)検査17件(0.020%)であった。精密検査を依頼した数は延べ42件(0.050%)であり、初回検査時に精密検査となった数が18件

表3 先天性代謝異常症のスクリーニング成績

(2022年度)

項目	初回検査数	再採血依頼数 (%)	精密検査依頼数 (%)		対象疾患発見数 (%)	発見数内訳
			初検時	再検時		
アミノ酸代謝異常症	84,296	17 (0.020)	1 (0.001)	2 (0.002)	2 (0.002)	フェニルケトン尿症 2
有機酸代謝異常症	84,296	85 (0.101)	4 (0.005)	12 (0.014)	3 (0.004)	プロピオン酸血症 2 グルタル酸血症 I 型 1
脂肪酸代謝異常症	84,296	22 (0.026)	13 (0.015)	8 (0.009)	5 (0.006)	中鎖アシルCoA脱水素酵素 (MCAD) 欠損症 1 極長鎖アシルCoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症 3 カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I 欠損症 1
糖質代謝異常症 (ガラクトース血症)	84,296	17 (0.020)	0 (0.000)	2 (0.002)	1 (0.001)	ガラクトース血症 IV 型 1
合計		141 (0.167)	18 (0.021)	24 (0.028)	11 (0.013)	

表4 確認された疾患のスクリーニング時検査結果

(2022年度)

症例	性別	出生時体重 (g)	初回採血日齢	初回検査結果	再採血検査結果	診断名
1	女	3,300	5	Phe; 831.8 μ mol/L	—	PKU
2	男	2,948	4	C3; 4.98nmol/mL, C3/C2; 0.26	C3; 4.59nmol/mL, C3/C2; 0.70	PA
3	女	3,130	4	C14:1; 1.31nmol/mL, C14:1/C2; 0.127	—	VLCAD 欠損症
4	男	2,980	4	Gal; 8.2mg/dL, Gal-1-P; 7.1mg/dL ポイトラー法; 蛍光あり, エピメラーゼ法; 蛍光あり	Gal; 17.7mg/dL, Gal-1-P; 3.1mg/dL ポイトラー法; 蛍光あり, エピメラーゼ法; 蛍光あり	ガラクトース血症 IV 型
5	男	3,658	4	C14:1; 2.21nmol/mL, C14:1/C2; 0.111	—	VLCAD 欠損症
6	男	2,884	4	C8; 0.93nmol/mL, C8/C10; 2.18	—	MCAD 欠損症
7	女	2,896	4	Phe; 206.2 μ mol/L	Phe; 696.5 μ mol/L	PKU
8	男	3,295	4	C3; 17.55nmol/mL, C3/C2; 2.01	—	PA
9	男	2,808	5	C5DC; 2.32nmol/mL	—	GA- I
10	女	2,503	5	C0/(C16+C18); 260.74	—	CPT- I
11	男	2,920	4	C14:1; 0.29nmol/mL, C14:1/C2; 0.023	—	VLCAD 欠損症
12	男	2,470	5	Cit; 141.5 μ mol/L, ASA; 検出されず	Cit; 304.7 μ mol/L	シトリン欠損症
13	男	3,010	4	C0; 4.45nmol/mL	—	CTD

(0.021%) で再採血から精密検査となった数は24件(0.028%)であった。なお、後述するスクリーニング時点でタンデムマス2次対象疾患を疑った1例は医療機関へ情報提供による対応をしたためスクリーニングの陽性数からは除外している。これら精密

検査の内、タンデムマス1次対象疾患またはガラクトース血症として診断された症例は11例であった。その内訳はフェニルケトン尿症2例、プロピオン酸血症2例、グルタル酸血症I型1例、中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症1例、極長鎖アシ

表5 先天性代謝異常症の年度別スクリーニング成績

(1974~2022年度)

年度	初回検査数	再採血依頼数	精密検査依頼数	対象疾患発見数	確認された疾患の内訳
1974~1980	415,861	1,790	108	59	PKU 5 ; HIS 54
1981~1985	559,138	1,357	174	89	PKU 2 ; HPA 3 ; HCU 1 ; HIS 73 ; GAL- II 2 ; GAL- III 8 ; [H-MET 2 ; ARG 1]
1986~1990	497,485	904	137	85	PKU 5 ; HPA 4 BH4 1 ; MSUD 1 ; GAL- II 5 ; GAL- III 10 ; HIS 59 ; [H-MET 1 ; Cit I 1]
1991~1995	463,719	667	79	46	PKU 9 ; HPA 6 ; HIS 21 ; HCU 2 ; GAL- II 1 ; GAL- III 7 ; [H-MET 1]
1996~2000	463,087	522	52	16	PKU 4 ; HPA 5 ; BH4 1 ; GAL- III 6 ; [H-MET 1]
2001~2005	470,316	893	67	22	PKU 1 ; HPA 6 ; BH4 1 ; MSUD 3 ; GAL- II 1 ; GAL- III 9 ; GAL- IV 1
2006~2010	491,918	794	81	15	PKU 3 ; HPA 4 ; MSUD 2 ; GAL- I 1 ; GAL- II 2 ; GAL- III 3
2011~2015	503,899	935	151	38	PKU 8 ; HPA 3 ; MSUD 2 ; HCU 1 ; PA 9 ; MMA 1 ; GA- I 1 ; MCCD 3 ; MCAD 欠損症 2 ; VLCAD 欠損症 2 ; TFP/LCHAD 欠損症 1 ; GAL- III 3 ; GAL- IV 2 ; シトリン欠損症* 2 ; CTD* 4 ; CPT- II 欠損症* 3 [H-MET 2]
2016	101,652	258	27	9	PKU 2 ; MSUD 2 ; PA 2 ; MCAD 欠損症 1 ; VLCAD 欠損症 2 ; CTD* 1 ; GA- II* 1
2017	98,456	86	21	8	HCU 1 ; MCCD 2 ; MCAD 欠損症 1 ; VLCAD 欠損症 4 ; シトリン欠損症* 1 ; CTD* 1
2018	95,832	120	29	10	PA 2 ; MMA 1 ; MCCD 1 ; VLCAD 欠損症 4 ; CPT- II 欠損症 1 ; GAL- III 1 ; シトリン欠損症* 1
2019	93,480	89	36	16	MSUD 1 ; Cit I 1 ; PA 2 ; MMA 2 ; MCCD 1 ; MCAD 欠損症 1 ; VLCAD 欠損症 5 ; GAL- III 1 ; GAL- IV 2 ; シトリン欠損症* 1
2020	89,202	112	32	9	PKU 1 ; PA 2 ; MMA 1 ; IVA 1 ; MCCD 1 ; CPT- II 欠損症 1 ; GAL- III 2
2021	89,550	124	27	15	ASA 1 ; PA 2 ; MMA 1 ; GA I 1 ; MCCD 2 ; MCD 欠損症 1 ; VLCAD 欠損症 6 ; GAL- II 1
2022	84,296	141	42	11	PKU 2 ; PA 2 ; GA I 1 ; MCAD 欠損症 1 ; VLCAD 欠損症 3 ; CPT- I 欠損症 1 ; GAL- IV 1
計	4,517,891	8,792	1,063	448	PKU 42 ; HPA 31 ; BH4 3 ; MSUD 11 ; HCU 5 ; Cit I 1 ; ASA 1 ; PA 21 ; MMA 6 ; IVA 1 ; GA- I 3 ; MCD 1 ; MCCD 10 ; MCAD 欠損症 6 ; VLCAD 欠損症 26 ; CPT- I 欠損症 1 ; CPT- II 欠損症 2 ; TFP/LCHAD 欠損症 1 ; HIS 207 ; GAL- I 1 ; GAL- II 12 ; GAL- III 50 ; GAL- IV 6
				2次対象疾患 17	* シトリン欠損症 6 ; * CTD 7 ; * GA- II 1 ; * CPT- II 欠損症 3 (二次対象疾患期間の2012-2017年度)
				対象外疾患 9	[H-MET 7 ; Cit I 1 ; ARG 1]

(注) PKU=フェニルケトン尿症; HPA=高フェニルアラニン血症; BH4=ビオプテリン欠乏症; MSUD=メーブルシロップ尿症; HCU=ホモシスチン尿症; Cit I =シトルリン血症I型; ASA=アルギニンコハク酸尿症; PA=プロピオン酸血症; MMA=メチルマロン酸血症; IVA=イソ吉草酸血症; GA-I=グルタル酸血症I型; GA-II=グルタル酸血症II型; MCCD=3-メチルクロトニルグリシン尿症; MCD=複合カルボキシルーゼ; 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/LCHAD=三頭酵素/長鎖3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素; HIS=ヒスチジン血症; GAL-I=ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症; GAL-II=ガラクトキナーゼ欠損症; GAL-III=UDPガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症; GAL-IV=ガラクトースタロターゼ欠損症; CTD=カルニチントランスポーター異常症; CPT-I=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼI; CPT-II=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII; MET=メチオニン血症; ARG=アルギニン血症;

H- = 高; *はタンデムマス法2次対象疾患; []は対象外疾患

<対象疾患の推移>

1974~1975年度	2疾患	; フェニルケトン尿症, ホモシスチン尿症
1976年度	4疾患	; フェニルケトン尿症, ホモシスチン尿症, メーブルシロップ尿症, ガラクトース血症
1977~1993年度	5疾患	; フェニルケトン尿症, ホモシスチン尿症, メーブルシロップ尿症, ガラクトース血症, ヒスチジン血症
1993~2011年度	4疾患	; フェニルケトン尿症, ホモシスチン尿症, メーブルシロップ尿症, ガラクトース血症
2012~2017年度	17疾患	; 表1のタンデムマス法1次スクリーニング対象疾患(16疾患)とガラクトース血症(1疾患)
2018年度~	18疾患	; 表1のタンデムマス法1次スクリーニング対象疾患(17疾患)とガラクトース血症(1疾患)

ルCoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症3例, カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼI欠損症1例, ガラクトースムタローゼ欠損症(ガラクトース血症IV型)1例であった。また, シトルリン高値でアミノ酸代謝異常症検査の精密検査となった1例は, 精密検査の結果, タンデムマス2次対象疾患のシトルリン欠損症と診断された。さらに, スクリーニング時点でタンデムマス2次対象疾患のカルニチントランスポーター異常症(以下, CTD)を疑った1例が本症と診断された。2022年度出生の児で先天性代謝異常症と診断された合計13例(タンデムマス1次対象疾患:11例, 2次対象疾患:2例)のスクリーニング時の検査結果は表4に示すとおりである。

精密検査の診断症例12例(スクリーニング時点でタンデムマス2次対象疾患を疑ったCTDは除く)以外の30例のうち, 3例は3-メチルクロトニルグリシン尿症の保因者, 19例は正常と診断され, 8例は現時点(2023年10月)で未確定である。その結果, 本スクリーニングの2022年度の1次対象疾患に対する陽性的中率は現時点で28.6%であった。

[2] スクリーニング開始からの成績

本会が1974年にスクリーニングを開始してから2022年度までの年度別スクリーニング成績を表5に示した。なお, 2021年度以前の年報時には診断が確定していなかった精密検査対象者が2022年度に診断がついた場合, 表5, 表6および下記疾患数に追加している。そのため, 2021年度以前の年報と一致しない場合があるがご留意いただきたい。現在までに発見されたスクリーニング対象疾患数は448例で, その内訳はフェニルケトン尿症42例, 高フェ

表6 先天性代謝異常症の発見頻度

(1974~2022年)				
疾患		初回検査数	発見数	発見頻度
アミノ酸代謝異常症	フェニルケトン尿症	4,517,891	42	1/107,569
	高フェニルアラニン血症	4,517,891	31	1/145,738
	ビオプテリン欠乏症	4,517,891	3	1/1,505,964
	メープルシロップ尿症	4,517,891	11	1/410,717
	ホモシスチン尿症	4,517,891	5	1/903,578
	シトルリン血症I型	1,057,775	1	1/1,057,775
	アルギニノコハク酸尿症	1,057,775	1	1/1,057,775
糖質代謝異常症		I型	1	1/4,501,685
	ガラクトース血症	II型	12	1/375,140
		III型	50	1/90,034
		IV型	6	1/750,281
有機酸代謝異常症	プロピオン酸血症	1,057,775	21	1/50,370
	メチルマロン酸血症	1,057,775	6	1/176,296
	イソ吉草酸血症	1,057,775	1	1/1,057,775
	グルタル酸血症I型	1,057,775	3	1/352,592
	3-メチルクロトニルグリシン尿症	1,057,775	10	1/105,778
	複合カルボキシラーゼ欠損症	1,057,775	1	1/1,057,775
脂肪酸代謝異常症	MCAD欠損症	1,057,775	6	1/176,296
	VLCAD欠損症	1,057,775	26	1/40,684
	CPT-I欠損症	1,057,775	1	1/1,057,775
	CPT-II欠損症	452,360	2	1/226,180
	TFP/LCHAD欠損症	1,057,775	1	1/1,057,775
合計			241	1/8,783
タンデムマス法2次対象疾患				
	シトルリン欠損症	1,057,775	6	1/176,296
	カルニチントランスポーター異常症	1,057,775	7	1/151,111
	グルタル酸血症II型	1,057,775	1	1/1,057,775
	CPT-II欠損症*	605,415	3	1/201,805
2次を含めた合計			258	1/7,573

(注) * 2次対象疾患期間(2012-2017年度)のCPT-II欠損症の成績

ニルアラニン血症31例, ビオプテリン欠乏症(悪性フェニルケトン尿症)3例, メープルシロップ尿症11例, ホモシスチン尿症5例, シトルリン血症I型1例, アルギニノコハク酸尿症1例, ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症(ガラクトース血症I型)1例, ガラクトキナーゼ欠損症(ガラクトース血症II型)12例, UDPガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症(ガラクトース血症III型)50例, ガラクトースムタローゼ欠損症(ガラクトース血症IV型)6例, プロピオン酸血症21例, メチルマロン酸血症6例, イソ吉草酸血症1例, グルタル酸血症I型3例, 3-メチルクロトニルグリシン尿症10例, 複合カルボキシラーゼ欠損症1例, 中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症6例, 極長鎖アシルCoA

脱水素酵素欠損症26例, カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅠ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Ⅱ欠損症2例, 三頭酵素/長鎖3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素欠損症1例, ヒスチジン血症207例(現在は対象疾患から除外)であった。

タンデムマス2次対象疾患は17例で, その内訳は, シトルリン欠損症6例, カルニチントランスポーター異常症7例, グルタル酸血症Ⅱ型1例, カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ欠損症3例であった。カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ欠損症は2018年度からタンデムマス1次対象疾患となったため, それ以前に発見された3例を2次対象疾患として算入し, 表5, 表6においても同様の扱いとした。また, シトルリン血症Ⅰ型1例が1986年に発見されているが, 発見時点では対象外疾患であったため, 表5では対象外疾患に算入し, 表6の対象疾患発見数には算入していない。

現在のスクリーニング対象疾患の発見頻度を表6に示した。1次対象疾患の発見頻度は8,783人に1人の割合であり, タンデムマス2次対象疾患であるシトルリン欠損症, カルニチントランスポーター異常症, グルタル酸血症Ⅱ型および1次対象疾患導入以前に発見されたカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ欠損症を含めた全体の発見頻度は7,573人に1人の割合であった。

[3] スクリーニング受検率の推移について

2022年度の受検率は89.4% (2022年度初回検査数84,296/2022年東京都出生数94,334) で, 過去5年間(2017~2021年度)の受検率はそれぞれ90.3%, 89.4%, 88.5%, 86.1%, 93.9%であった。

精度管理について

本会では正しいスクリーニングを行うために次のような精度管理を行っている。

[1] 内部精度管理

1. 同一の検査法による再測定の実施(確認検査)

先天性代謝異常症検査全般において, 異常を示し

た検体は同一の検査法で再測定を行っている。

2. 同一の検体を用いて, 初回検査とは異なる検査法の実施(2次検査)

アミノ酸代謝異常の検査では, タンデムマス法で異常を示した検体についてLC/MS/MS法で2次検査を行い, 有機酸代謝異常の検査では, タンデムマス法で異常を示した一部の検体についてLC/MS/MS法, GC/MS法で2次検査を行う。ガラクトース血症の検査では, 酵素法で陽性となった検体についてポイトラー法およびエビメラゼ法で2次検査を行う。

3. 基準値平均法による管理

先天性代謝異常症検査全般において, 検査日, 項目別に, 異常値を除いた測定値の平均を算出する基準値平均法を用いて精度管理を行っている。

4. 管理検体による管理

アミノ酸代謝異常症, 有機酸代謝異常症, 脂肪酸代謝異常症およびガラクトース血症の検査では, 検査試薬キット添付のろ紙血液管理検体(コントロール検体)を用いて, X-R管理図法などで精度管理を行っている。

5. 内部標準物質を用いた管理

タンデムマス法ならびにLC/MS/MS法では毎測定時に内部標準物質の信号強度を記録し, 個々の検体の測定時に突発的な信号強度変動の有無を確認している。

[2] 外部精度管理

タンデムマス・スクリーニング普及協会(以下, TMS協会)と米国CDCが実施している, 技能試験(PT試験: 未知濃度が添加されたろ紙血液検体の測定)および精密度試験(QC試験: 既知濃度が添加されたろ紙血液検体の測定)に参加している。TMS協会はおのおの年3回と年1回, CDCはおのおの年3回と年2回の試験を実施している。両者の精度管理において, 本会は2022年度も優良な検査機関としての高い評価を受けた。

[3] 新生児マススクリーニング検体作製法に関する動画製作

検査材料としているろ紙血液検体は、採血医療機関において正しく作成されることで、検査数値の信用性が担保される。そこで、2020年度にその周知を目的とした動画「新生児マススクリーニング検体作製の方法と注意点」を作成した。これを本会ホームページ上に公開⁴⁾し、採血医療機関における教育ツールとして活用いただいている。

新生児マススクリーニング関連疾患の分析

本会では、新生児スクリーニング検査を開始した当初から、医療機関からの依頼により、スクリーニング陽性例の精密検査および患児の治療や経過観察などのフォローアップ検査などを無償で行ってきた。2012年度のタンデムマス法の導入による対象疾患の拡大等により、依頼数が激増した。これらの検査を継続的に運用するために有償化での実施を検討し、関係医療機関等のご理解を得るよう努め、2017年度から検査費用を依頼元である医療機関に負担いただくこととした。なお、本分析は東京都内の医療機関からの依頼にのみ対応している。

検体は、ろ紙血液、血清、尿、髄液等である。医療機関は、事前に専用のメールアドレスで検査依頼を連絡し、所定の書式の検査依頼書を同封した検体を郵便、宅配便等で本会に送付する。検査結果は検体受領後、おおむね2週間以内に郵送で報告する。依頼方法等の詳細については、本会ホームページで紹介している⁵⁾。なお、2021年1月より尿中有機酸分析の受託を休止している(2023年10月現在)。また、2021年9月から副腎過形成症検査法をELISA-抽出法1項目からLC/MS/MS法5項目へ変更を行った。

2022年度の受託実績は以下の通りである。依頼医療機関数(診療科ごとの集計)は延べ45施設であり、総検体数は1,846件であった。検体種類

別の件数は、ろ紙血液954件(51.7%)、血清879件(47.6%)、尿等13件(0.7%)であった。検査項目別の件数は、アミノ酸分析831件(45.0%)、タンデムマス分析835件(45.2%)、ガラクトース検査111件(6.0%)、副腎過形成症検査60件(3.3%)、その他9件(0.5%)であった。

新生児マススクリーニング関連疾患の分析開始からの依頼検査目的別集計の考察

前項で述べたように、2017年度より有償による検査受託を開始し、さまざまなニーズの検査依頼に対応する体制を整えた⁵⁾。

今回、2017年度から2022年度に受託した依頼検査目的を①NBS要精査例②罹患者の経過観察③臨床検体④その他の4つに分類し集計した。それぞれの検査の意義は、①生化学的検査による診断補助や発症度合いの把握等②疾患特異的に上昇する検査項目値の変動の確認等③“低血糖”“代謝性アシドーシス”“高アンモニア血症”等の臨床所見を呈した乳幼児において先天性代謝異常症を疑うまたは否定する目的等④NBS要精査となり未診断のまま経過観察を行う等である。なお、検査依頼申込書に検査目的

図1 年度別依頼検査目的の変化

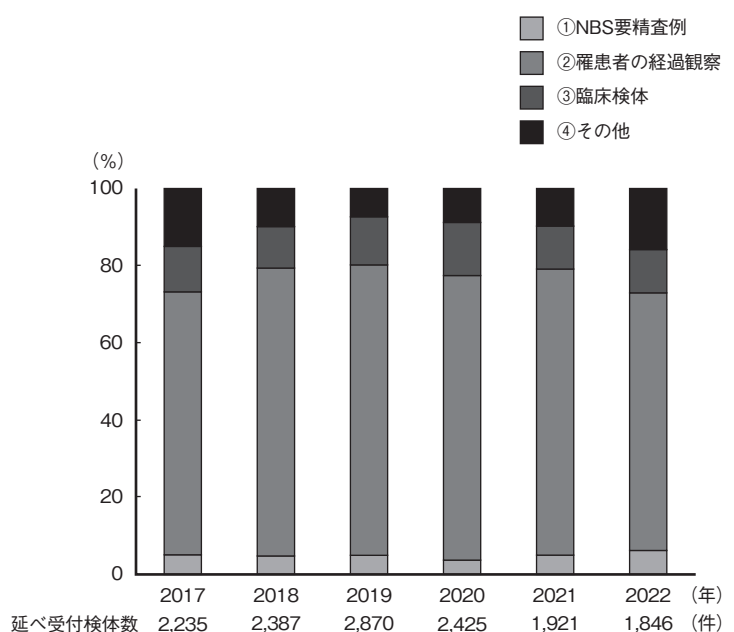
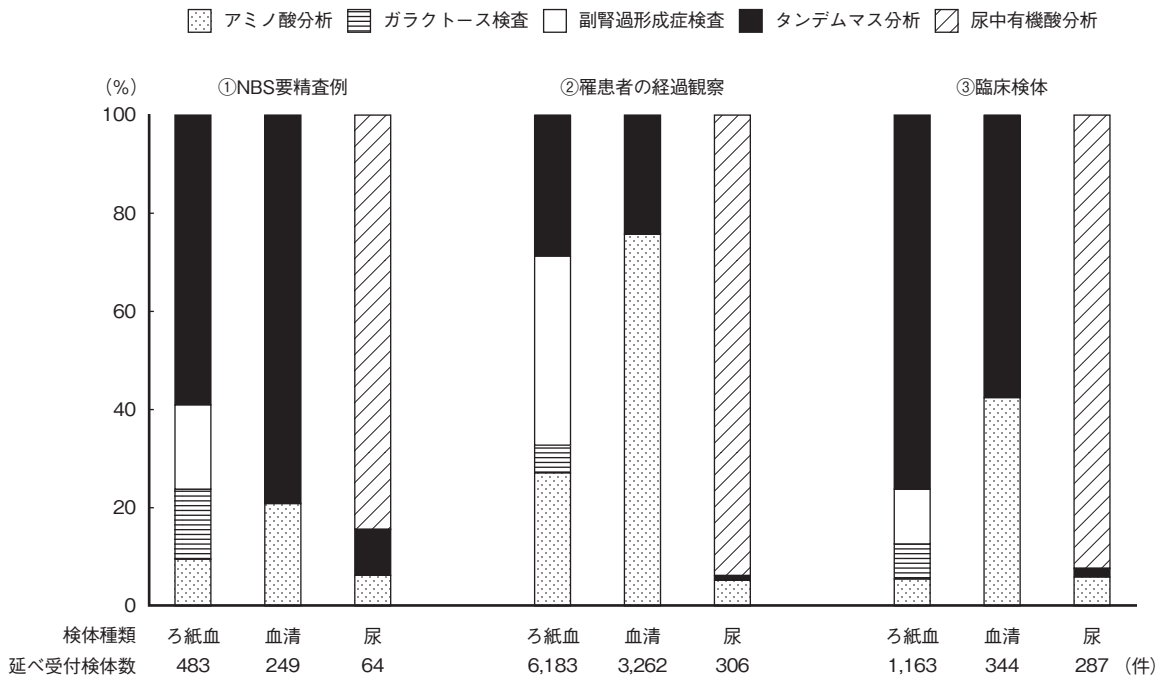


図2 依頼検査目的における検体種類の変化



の記載があった検体を集計の対象とし、複数回答があった検体もあるため延べ件数での表記とした。

図1に年度別依頼検査目的の変化を示した。この集計結果から、解析した6年間で2019年度をピークに年々受付検体数の減少傾向が認められたが、受付検体数に占める依頼検査目的別の割合に大きな変化は見られず、②罹患者の経過観察が約70%と大半を占め、③臨床検体、④そのほかがそれぞれ約10%、①NBS要精査例が約5%と続いた。次に図2に各依頼検査目的における検体種類別(ろ紙血・血清・尿)の検査項目(アミノ酸分析・ガラクトース検査・副腎過形成症検査・タンデムマス分析・尿中有機酸分析)の割合を示した。①NBS要精査例と③臨床検体では比較的傾向が似ており、ろ紙血・血清ともにタンデムマス分析の検査依頼が最多であった。タンデムマス分析では、主に遊離および各種アシルカルニチンの測定を行っている。数種類のアシルカルニチンの異常値のプロファイルによってさまざまな有機酸・脂肪酸代謝異常症が疑われる。なお、ほとんどの脂肪酸代謝異常症では、血清タンデムマス分析(アシルカルニチン分析)が有用であることは広く知

られている。表3(P131)に示したように、有機酸・脂肪酸代謝異常症を疑った要精査例は他の疾患群よりも多いので、図2の①NBS要精査例における検査項目にタンデムマス分析が占める割合が多く反映されたと考えられた。また、両疾患の急性期の症状として“低血糖”、“高アンモニア血症”があり、有機酸代謝異常症が疑われる臨床所見としては“代謝性アシドーシス”があげられることから、③臨床検体においてもタンデムマス分析の占める割合が最多となったと考えられた。

一方、尿検体については①～③のいずれも尿中有機酸分析(現在は休止中)の依頼が80%以上を占めたが、①NBS要精査例では、タンデムマス分析の割合が他の依頼目的よりも若干多く見られた。この原因は、2次対象疾患のCTDをNBS時に疑って医療機関へ情報提供したためと推測された。CTDを疑う場合、精密検査時に遊離カルニチンクリアランス分析(血清と尿中の遊離カルニチン値をクレアチニン値で補正した比率)を施行することで尿中への遊離カルニチンの排泄割合を評価することができる。これは本症の化学診断の重要な手がかりとなるので、

診療ガイドラインで本検査を施行することが定められている⁶⁾。

次に②罹患者の経過観察では、ろ紙血の検査依頼が多く、アミノ酸分析、タンデムマス分析、副腎過形成症検査が30～40%前後の割合を占めた。血清では、他の検査目的とは違いアミノ酸分析の検査依頼が多かった。これはNBS開始当初からの対象疾患で、先天性代謝異常症の中で診断された患者数が最多であるフェニルケトン尿症（以下、PKU）罹患者の定期フォローの検体が多く依頼されたことに起因すると考えられた。PKUの治療は近年、薬剤投与による治療も発展し、新薬も市販されているが、治療の基本は、放置すると血中に高濃度となるフェニルアラニン（以下、Phe）を治療目標値以下に保つため、食事中のタンパク摂取制限を行い、Phe以外の必須アミノ酸を補うためのPhe除去ミルクを摂取することである⁷⁾。新生児期やマターナルPKU（挙児希望または妊娠中のPKU女性患者）では、Pheの厳格な摂取制限による管理により、Phe値を治療目標値以下とすることが必要ある。このような時、至急でのろ紙血や血清アミノ酸分析を頻回に施行することで、治療方針決定までにかかる時間を最小限にすることが可能となり、本会と精密医療機関との緊密な連携によってPKU患者の治療成績とQOLの向上が実現される⁷⁾。

今回解析をした新生児マススクリーニング（以下、NBS）関連疾患の分析の検査目的を通じ、われわれNBS検査施設の役割は、NBSによって罹患者の疑い例を早期に精密医療機関へ導き罹患者の発見をするだけでなく、その後の診断から罹患者の経過観察、治療効果のモニタリングまでを支援することであると再確認された。この検査体制を持続し、さらに発展させていくことが本事業の目指すところであり、検査を通じて今後も小児医療、公衆衛生向上に貢献し続けたいと考える。

新規事業導入のための試験研究の実施—拡大新生児スクリーニングの試験研究成績（第2報）

〔1〕背景

2022年版の年報で「ライソゾーム病有償検査事業の導入のための試験研究」を開始したことを報告し、2023年版の年報ではその成績を報告した上で対象疾患を拡大した「拡大新生児スクリーニングの試験研究」として多施設共同研究の開始について紹介した。2024年度版年報では、以下に「拡大新生児スクリーニングの試験研究」の2023年3月までの成績を報告する。

近年、公費新生児スクリーニング（以下、公費NBS）20疾患の新生児スクリーニング対象疾患に加えて、治療法の開発・発達によって治療可能な疾患

図3 拡大新生児スクリーニング試験研究体制（3者共同研究契約）

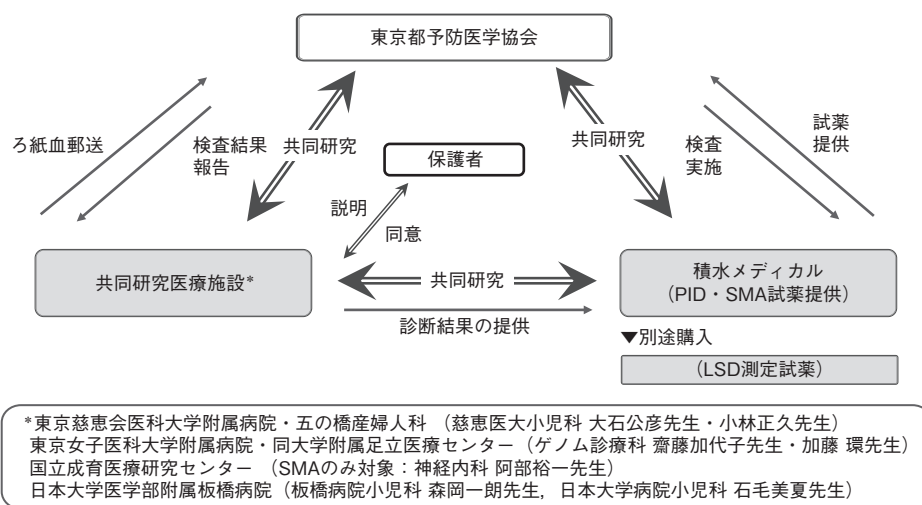


表7 拡大新生児スクリーニング対象疾患の検査項目と試験研究における暫定カットオフ値のまとめ

(2022年度)

対象疾患	検査項目	検査法	暫定カットオフ値
ライソゾーム病 (LSDs)	ボンベ病 (PD)	α -グルコシダーゼ活性値	1.5 (μ mol/L/hr)
	ファブリー病 (FD) (男児のみ対象)	α -ガラクトシダーゼ活性値	1.5 (μ mol/L/hr)
	ムコ多糖症 I 型 (MPS1)	α -L-イズロニダーゼ活性値	1.7 (μ mol/L/hr)
	ムコ多糖症 II 型 (MPS2)	イズロン酸-2-スルファターゼ活性値	2.0 (μ mol/L/hr)
原発性免疫不全症 (PID)	重症複合免疫不全症 (SCID)	TREC 増幅数	6.7 (copies/ μ L)
	B細胞欠損症 (BCD)	KREC 増幅数	6.7 (copies/ μ L)
脊髄性筋萎縮症 (SMA)	SMN1 増幅数		668 (copies/ μ L)

表8 拡大新生児スクリーニング試験研究における要精査例とその診断結果

(2022年度)

	LSDs				PID		SMA
	PD	FD	MPS1	MPS2	SCID	BCD	
精査数	0	1	2	1	2	1	3
診断	—	偽欠損	保因者:1 正常:1	偽欠損	正常:2	母親が潰瘍性大腸炎治療中:免疫抑制剤内服	血液ガス測定用のヘパリン処理毛細管による採血
患者数	0						

が増加し、新生児早期に治療が開始されることでより高い治療効果が期待されるようになった。同時に簡便な検査法が開発されたので、公費NBSと同様に新生児のろ紙血を用いたNBSの実施体制整備が求められてきた。2023年7月時点で、全国のおよそ6割の地域で新規対象疾患のNBS、すなわち拡大新生児スクリーニング(拡大NBS)検査が実施されているが、検査費用は希望者が負担する体制(有償検査)である。しかし、栃木県・佐賀県では検査費用が全額公費負担となっているほか、熊本県をはじめ数地区で検査費用の一部公費補助がなされており⁸⁾、公費実施への機運が高まりつつある。

[2] 試験研究の対象疾患について

上記のライソゾーム病(以下、LSDs)とは、細胞内小器官のライソゾームに含まれる加水分解酵素の障害によって細胞中に脂質や糖質が蓄積する疾患群で、50疾患以上が報告されている。症状は心疾患や

脳血管障害、運動発達遅滞、骨変形などさまざまな臓器障害が生じる。

また、LSDsに加えて、2007年頃から厚生労働省研究班を中心に研究がなされてきた原発性免疫不全症(以下、PID)についてもNBSの実施が急拡大している。特に2020年のロタウイルスワクチンの定期接種化を契機として本症が極めて注目されている。PIDは、生まれつき細菌やウイルスに対する抵抗力が低下して感染症を繰り返し、重症化・長期化に至る疾患で、生命の危険を生じることもある。生ワクチンであるBCGワクチンやロタウイルスワクチンを接種すると、重篤な副作用を生じる場合があるため、これらの予防接種を受ける前に診断が必要とされている。発症頻度は5万人に1人で、重症型では造血肝細胞移植を行わないと生命予後は1年未満といわれている。

さらに、PIDと同時に検査可能な脊髄性筋萎縮症

(以下、SMA)のNBSも急速に広がっている。SMAは、生まれてから徐々に全身の筋力低下が進行する神経性の疾患で、呼吸筋の力も弱くなるため、生涯にわたる人工呼吸管理が必要となる。発症頻度は、新生児期から乳児期に発症する重症型は2万人に1人、乳児期以降に発症するSMAは10万人に1~2人とされる。重症のI型は人工呼吸器をつけない場合には2歳までに90%以上が死亡するといわれているため、新生児早期に診断し、筋力低下が進行する前、生後1ヵ月以内に髄注、経口薬、遺伝子治療による治療を開始することが望まれる。

LSDs, PID, SMAのいずれの疾患も、明らかな症状がある例と、症状が明らかではない例があり、症状が明らかでない場合には臨床的に診断することは極めて難しく、NBSを受検してはじめて早期診断、治療に結びつけることが可能となる。そこで本試験研究の対象疾患は、LSDs 4疾患(ポンペ病、ファブリー病、ムコ多糖症I型、ムコ多糖症II型)とPIDのうち重症複合免疫不全症(以下、SCID)、B細胞欠損症(以下、BCD)、そしてSMAの合計7疾患とした。

[3] 対象と方法

図3に本試験研究の概要を示した。共同研究医療施設は東京慈恵会医科大学附属病院グループ(本院+五の橋産婦人科)、東京女子医科大学附属病院(本院ならびに同足立医療センター)、日本大学医学部附属板橋病院、国立成育医療研究センターである。多施設共同の試験研究ではあるが、個々の医療施設ならびに定量PCR検査試薬(後述)を提供する積水メディカルと個別に共同研究契約を締結し、個別に医療施設と本会の倫理審査で承認を得た上で本研究を実施した。なお、国立成育医療研究センターではSMAのみを対象とし、日本大学医学部附属板橋病院では小児科のみの試験研究参加となった。これらの施設で2022年7月から2023年3月までに出生した新生児ろ紙血検体1,073件を試験研究の対象とした。検査法は、LSDsはタンデム質量分析法(NeoLSD MS/MS 6plex + I2S試薬：レビティジャパン製)を用いてろ紙血中のライソゾーム酵素活性を測定し、

SCID, BCD, SMAでは定量PCR法(NeoSMAAT T/K/S：積水メディカル製)を用いてろ紙血中の各疾患に特異的な遺伝子断片TREC/KRECおよびSMN1遺伝子の増幅数(コピー数)を測定した。表7に本会の拡大新生児スクリーニング対象疾患と検査法等をまとめた。

[3] 結果と考察

新生児1,073例の中で要精査例は9例(0.84%)あったが、対象とする7疾患の罹患児はなかった。要精査例の内訳を表8に示した。これらの要精査例は出生病院である共同研究医療施設で速やかに精査がなされた。その結果、採血時の手技的な偽陽性例に加えて、偽欠損例と迅速に診断され、検査精度と要精査から診断に至るまでの連携体制が確認された。

[4] 試験研究後の体制について

拡大新生児スクリーニングの対象となるのは、公費NBS導入後に病態の詳細が判明し、有効な診断法、治療法、治療薬が開発され、早期治療による予後改善が大きく期待される疾患である。診断法の開発と同時にNBSとして導入可能な効率がよい検査法が開発されたため、拡大NBSを実施する地域が急増している。

東京都においては、本試験研究の成果を元に2023年4月から東京都内の全産科医療施設を対象とした拡大スクリーニングを有償で開始した。その詳細・成績については2025年度版で報告する予定である。

NBSは世界的に行われている極めて公益性の高い事業であり、最も成功した公衆衛生事業の一つと考えられている。東京都における拡大NBSは現時点では本会が主体となった有償検査として実施せざるを得ないが、東京都全域で出生する新生児を対象とする検査であれば、その多大な公益性の観点からも新生児の検査機会が均等となる公費実施が望ましいことは論をまたない。都内の精査ならびに治療施設の強力な連携体制を整備して実績を重ねた上で、東京都、東京都医師会、東京産婦人科医会、東京小児科医会をはじめとした関係各所と調整を進め、公費による検査実施体制の構築を目指す。

おわりに

先天性代謝異常症のスクリーニングが順調に行われていることは非常に喜ばしく、ご協力いただいた関係の方々へ深く感謝の意を表したい。

2022年度は公費NBSが開始されて46年目を迎え、タンデムマス法が正式に導入されて11年目となり、東京都においては新たなNBS体制が産声を上げる年度となった。本会の拡大NBSホームページに掲げたテーマ「失わずにすむ命を救う」⁹⁾は、拡大NBSだけでもNBS全体だけでもなく、本会が取り組む予防医学事業全般に通じる大きなミッションと認識している。本会では、東京都内で出生した新生児とその家族が安心して過ごせるよう、科員一同、危機管理体制も充実させた上で、安定・確実、精度が高い検査、そして新規のNBS対象疾患への対応など積極的に継続して取り組み続けたい。

(文責 石毛信之)

文献

- 1) 日本マススクリーニング学会：郵便法改正の問題点と新生児マススクリーニングへの影響および日本マススクリーニング学会の対応について。2021, https://www.jsms.gr.jp/download/Yubin_Hokaisei_taitou_2021.pdf [2023年11月14日]
- 2) 石毛信之, 渡辺和宏, 長谷川智美, 小西 薫, 世良保美, 石毛美夏: LC/MS/MSによる新生児マススクリーニングの二次検査法の有効性. 日本先天代謝異常学会雑誌 34: 183, 2018.
- 3) 間下充子, 長谷川智美, 石毛信之, 世良保美, 望月孝一, 大和田 操: ボイトラー法における簡便な蛍光強度測定法の検討. 日本マススクリーニング学会誌 27: 83, 2017.
- 4) 東京都予防医学協会: 新生児マススクリーニング検体作製の方法と注意点. 2021, <https://Vimeo.com/504252102> [2023年11月14日]
- 5) 東京都予防医学協会: 新生児マススクリーニング関連疾患の分析依頼. 2021, https://www.yobouigaku-tokyo.or.jp/baby/medical_page_analysis.html [2023年11月14日]
- 6) 日本先天代謝異常学会: 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019. 診断と治療社, 東京, 228, 2019
- 7) 日本先天代謝異常学会: 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019. 診断と治療社, 東京, 11, 2019
- 8) 日本マススクリーニング学会: 拡大スクリーニングの実施状況(新生児スクリーニングの対象疾患以外のスクリーニング). 2023, <https://www.jsms.gr.jp/contents04-02.html> [2023年11月14日]
- 9) 東京都予防医学協会: 拡大新生児スクリーニング検査. 2023, <https://www.yobouigaku-tokyo.or.jp/baby/optional/> [2023年11月14日]