

# 新生児スクリーニング検査

## ■検診を指導した先生

青木基彰  
東京産婦人科医会副会長

大橋克洋  
東京産婦人科医会副会長

大和田操  
女子栄養大学大学院教授

落合和彦  
東京産婦人科医会副会長

北川照男  
日本大学名誉教授

税所純敬  
東京医科歯科大学

下澤和彦  
東京医科歯科大学講師

杉原茂孝  
東京女子医科大学教授

豊浦多喜雄  
東京医科歯科大学講師

正岡直樹  
東京産婦人科医会常務理事

町田利正  
東京産婦人科医会会長

村田光範  
東京女子医科大学名誉教授

(協力)  
東京都  
東京産婦人科医会  
都内精密検査・治療機関

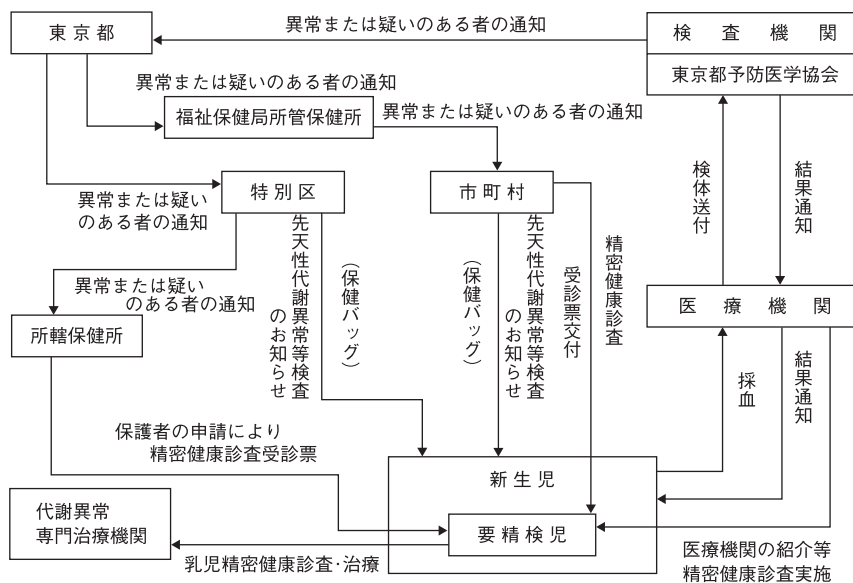
## ■検査の方法とシステム

検査は、東京都内の新生児を対象に、1974(昭和49)年9月から実施された。その後、検査料が公費化され、1977年より国、東京都による公費検査として、下図のシステムで実施されている。

検査の対象疾患は、1974年度はガスリー法によるフェニルケトン尿症とホモシスチン尿症を実施していたが、1976年度から前記2疾患に加えてメープルシロップ尿症、ガラクトース血症(ペイゲン法、ポイトラー法)を追加、そして1977年度からヒスチジン血症を含めた5疾患のスクリーニングを行っている。また、1980年3月からはクレチン症(先天性甲状腺機能低下症)、そして1989(平成元)年1月からは副腎過形成症のスクリーニングも公費化され、実施されている。なお、1993年度より、ヒスチジン血症がスクリーニングから除外された。

検査で異常が発見された新生児は、駿河台日本大学病院小児科などで確定診断され、治療と指導が行われている。

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検査研究センター検査二部

## はじめに

東京都予防医学協会（以下「本会」）は、1974年（昭和49年）から東京産婦人科医会（旧東京母性保護医協会）の協力を得て、新生児のろ紙血液を用いた先天性代謝異常症スクリーニングを検査費受検者負担で開始した。当初はフェニルケトン尿症とホモシスチン尿症の2疾患についてスクリーニングを行っていたが、その後メープルシロップ尿症、ガラクトース血症およびヒスチジン血症の3疾患についても実施することになった。1977年にはこの新生児スクリーニング費用が公費化され、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が、1993（平成5）年からヒスチジン血症がスクリーニング対象疾患から除かれた。本会は東京都衛生局（現福祉保健局）の委託を受け、はじ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%）について本症のスクリーニングを実施してきたが、2000年からは都立病産院で出生した新生児についても都の委託を受けてスクリーニングを実施することになり、現在に至っている。

本稿では、2006年度の本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

現在、本会で実施している先天性代謝異常症のスクリーニング対

象疾患はフェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症、メープルシロップ尿症およびガラクトース血症の4疾患で、その主な症状を表1に示した。

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。生後5日～7日の間に踵から採血して得られた乾燥ろ紙血液を検体とし、各病産院から本会代謝異常検査センターあてに郵送された検体の採血状態、生まれてから採血日までの日数などを確認してから検査を行っている。

検査方法は2005年度と同様で、初回採血検体の検査方法と陽性基準値（カットオフ値）をそれぞれ

表1 先天性代謝異常症の対象疾患と症状

疾患名	症 状
フェニルケトン尿症 ホモシスチン尿症	知能障害、痙攣、赤毛 知能障害、痙攣、水晶体脱臼 マルファン様骨格異常
メープルシロップ尿症	昏睡、発育障害、知能障害
ガラクトース血症	I型 知能障害、肝障害、白内障 II型 白内障 III型 無症状

表2 初回採血検体の検査方法

対象疾患	異常を示す物質	初回検査	確認検査
フェニルケトン尿症	フェニルアラニン	HPLC法 <sup>1)</sup>	HPLC法 <sup>1), 2)</sup>
ホモシスチン尿症	メチオニン	HPLC法 <sup>1)</sup>	HPLC法 <sup>1), 2)</sup>
メープルシロップ尿症	ロイシン	HPLC法 <sup>1)</sup>	HPLC法 <sup>1), 2)</sup>
ガラクトース血症	I型 ガラクトース ガラクトース-1-リン酸	酵素法 ポイトラー法	酵素法 ポイトラー法
	II型 ガラクトース		藤村法（自家調整試薬）
	III型 ガラクトース-1-リン酸 （ガラクトース）		エピメラゼ測定

注 HPLC：高速液体クロマトグラフィー  
<sup>1)</sup>はイオン交換カラムを使用して分析。移動相はクエン酸緩衝液。  
<sup>1), 2)</sup>は逆相カラムを併用して分析。移動相はアセトニトリル・イオンペアー緩衝液。

表2, 表3に示した。アミノ酸代謝異常症の検査では3種類のアミノ酸を測定しており, 初回検査, 同一検体による確認検査, 再採血検査のいずれの場合も高速液体クロマトグラフ (HPLC) を用いた方法で測定している。ガラクトース血症の検査においては, 初回検査としてガラクトースとガラクトース-1-リン酸を酵素法 (Gal-R法) で測定し, さらにガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ活性の有無をポイトラー法で確認している。初回検査で陽性を示した検体の確認検査においては, 酵素法とポイトラー法による検査のほかにガラクトースとガラクトース-1-リン酸を別な酵素法 (藤村法) を用いて測定し, さらにUDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ活性の有無を確認している。再採血検査, 再々採血検査においては, ガラクトース血症の場合, 確認検査と同様な検査を行っている。

## 2006年度のスクリーニング成績

### [1] スクリーニング成績

2006年度の採血医療機関としての登録数は490病産院で, 2006年度はこのうちの345病産院 (70.4%) からスクリーニング検体が送付されてきて, 本スクリーニングにおける新生児の受検率は93.8%であった。

検体受付時の確認で, 検査に不適当と判断された検体数は64件, その内訳は所定の日数より早く採血された検体 (早すぎ) 9件, 採血量不足35件, 採血から受付までの日数超過 (古すぎ) 9件, その他11件であった。

2006年度のスクリーニング成績を表4に示した。初回検査数は95,321件で, この中の1,720件 (1.80%) について確認検査を行った。その結果, 異常値を示して再採血を依頼した数はアミノ酸代謝異常検査118件 (0.12%), ガラクトース血症検査59件 (0.06%) であった。再採血検査および再々採血検査の結果, 12例が精密検査対象となった。精密検査対象となった12例の内訳はフェニルケトン尿症2例, メープルシロップ尿症1例, ホモシスチン尿症

表3 先天性代謝異常症の陽性基準

対象疾患	検査項目	陽性基準
フェニルケトン尿症 <sup>1)</sup>	フェニルアラニン	3.0mg/dl 以上
メープルシロップ尿症 <sup>1)</sup>	ロイシン	3.5mg/dl 以上
ホモシスチン尿症 <sup>1)</sup>	メチオニン	1.5mg/dl 以上
ガラクトース血症 <sup>2)</sup>	ガラクトース	8.0mg/dl 以上
	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 (ポイトラー法で検査)	蛍光発色なし

注 <sup>1)</sup> はアミノ酸代謝異常症, <sup>2)</sup> は糖代謝異常症

表4 先天性代謝異常症のスクリーニング成績

項目	初回検査数	初回確認検査数	(2006年度)	
			再採血 (%) 依頼数	精密検査 (%) 依頼数
フェニルアラニン	95,321	256	29 (0.030)	2 (0.002)
ロイシン	95,321	793	76 (0.080)	1 (0.001)
メチオニン	95,321	375	13 (0.014)	3 (0.003)
ガラクトース (ポイトラー法含む)	95,321	296	59 (0.062)	6 (0.006)
合計	95,321	1,720	177 (0.186)	12 (0.013)

3例, ガラクトース血症6例であった。いずれの例も精密検査を受診しており, 異常と診断された症例はフェニルケトン尿症1例, ガラクトキナーゼ欠損症 (ガラクトース血症II型) 1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) 2例であった。他の例の最終的な診断結果は5例が正常で, 残りの3例については現時点では不明である。

本会が1974年にスクリーニングを開始してから2006年度までの年度別スクリーニング成績を表5に示した。これまでに発見されたのはフェニルケトン尿症27例, 高フェニルアラニン血症23例, ビオプテリン欠乏症 (悪性フェニルケトン尿症) 1例, ホモシスチン尿症2例, メープルシロップ尿症3例, ガラクトキナーゼ欠損症8例, UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症43例であった。これらの発見率を表6に示した。また, HPLCなどの分析手段によりスクリーニング対象疾患以外の代謝異常症であるシトルリン血症1例, 高アルギニン血症1例が発見されている。

### [2] スクリーニングの受検率について

東京都における過去5年間 (2002年度~2006年度) の受検率は95.5%, 96.4%, 93.6%, 94.0%,

表5 先天性代謝異常症の年度別スクリーニング成績

(1974～2006年度)

年度	検体数	再採血数	精密検査数	確認疾患数
1974～80	415,861	1,790	108	HIS 54; PKU 5; DEATH 1
1981	114,335	463	41	HIS 18; H-PH 1; T-MET 5; T-CIT 1
1982	114,421	363	37	HIS 13; H-PH 1; H-MET 1
1983	112,860	200	29	HIS 11; EP 1
1984	110,648	159	34	HIS 17; EP 4; H-MET 1; T-CIT 1; T-GAL 1
1985	106,874	172	33	HIS 14; PKU 2; H-PH 1; EP 3; H-ARG 1
1986	103,531	170	22	HIS 10; PKU 1; BH <sub>4</sub> 1; EP 1; CIT 1; H-MET 1
1987	102,373	210	26	HIS 11; PKU 2; H-PH 2; EP- 1; T-CIT 1; T-GAL 1
1988	101,487	181	34	HIS 12; H-PH 1; MSUD 1; EP 4
1989	96,220	171	25	HIS 12; PKU 1; H-PH 1; EP 2
1990	83,874	172	30	HIS 14; PKU 1; EP 2; GALACTOKINASE 1
1991	93,894	182	23	HIS 11; PKU 2; H-MET 1
1992	92,324	196	27	HIS 10; PKU 3; H-PH 2; EP 2
1993	91,885	114	6	PKU 1; H-PH 1; EP 2
1994	95,512	83	12	PKU 2; EP 2
1995	90,104	92	11	PKU 1; H-PH 3; EP 1
1996	91,678	75	8	H-PH 1
1997	90,793	80	10	PKU 1; H-PH 1; EP 1
1998	91,756	111	18	PKU 2; H-PH 2; EP 2
1999	90,759	136	8	PKU 1; EP 1; H-MET 1
2000	98,101	120	8	H-PH 1; EP 2
2001	96,027	117	8	PKU 1; MSUD 1; GALACTOKINASE 1; EP 1
2002	95,631	161	17	H-PH 2; EP 4
2003	94,977	188	17	H-PH 1; EP 2
2004	92,897	228	18	H-PH 2; EP 2
2005	90,784	199	7	H-PH 1; MSUD 1; T-MET 1
2006	95,321	177	12	PKU 1; GALACTOKINASE 1; EP 2
	2,954,927	6,310	629	HIS 207; PKU 27; H-PH 23; BH <sub>4</sub> 1; EP 43; GALACTOKINASE 8 MSUD 3; TYR 3; CIT 1; HCU 2; ARG 1; H-TYR 3; T-TYR 5; T-CIT 3 H-MET 5; T-MET 8; T-GAL 2; DEATH 3; NOT CREAR 269

PKU=フェニルケトン尿症; H-PH=高フェニルアラニン血症; BH<sub>4</sub>=ビオプテリン欠乏症; HIS=ヒスチジン血症;  
CIT=シトルリン血症; MSUD=メーブルシロップ尿症; HCU=ホモシスチン尿症; EP=UDP ガラクトース-4-エピメラゼ欠損症;  
ARG=アルギニン血症; (H-)=高; (T-)=一過性  
<検査項目>  
1974～1975 フェニルケトン尿症; ホモシスチン尿症  
1976 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 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～現在 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

表6 先天性代謝異常症の発見率

(1974～2006年度)

疾患	検査数	発見数	発見率
フェニルケトン尿症	2,954,927	27	1/109,442
高フェニルアラニン血症	2,954,927	23	1/128,475
ビオプテリン欠乏症	-	1	-
ホモシスチン尿症	2,954,927	2	1/1,477,465
メーブルシロップ尿症	2,938,721	3	1/979,574
ガラクトース血症	I型	2,938,721	0
	II型	2,938,721	8
	III型	2,320,310	43
合計		107	1/24,831

93.8%であった。2006年度の受検者数(初回検査数)は2005年度に比べて4,537人増加しているが、受検率にほとんど変化はなかった。

### 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の次のような精度管理を行っている。

#### [1] 内部精度管理

##### 1. 異なる検査法による確認検査の実施

アミノ酸の測定においては、イオン交換カラムを用いたHPLC法(イオン交換型HPLC法)で異常を示した検体について、異なった分析法である逆相分配カラムを用いたHPLC法(逆相分配型HPLC法)で確認検査を行っている。

ガラクトースとガラクトース-1-リン酸の測定では、Gal-R法で異常を示した検体について、異なった測定法である藤村法(自家調整試薬を用いた方

法)で確認検査を行っている。

##### 2. HPLC法における内部標準物質を用いた精度管理

アミノ酸の測定におけるイオン交換型HPLC法と逆相分配型HPLC法では、内部標準物質としてそれぞれグリシルノルバリン、ノルロイシンを用いて精度管理を行っている。

##### 3. 患者検体による精度管理

駿河台日本大学医学部小児科から供与された患者

の血清とろ紙血液(同時に採取された検体)を用いて、アミノ酸自動分析計で測定した血清アミノ酸値とHPLC法およびガスリー法を用いて測定したろ紙血液中アミノ酸値を比較して、HPLC法やガスリー法の精度管理を行っている。

## [2] 外部精度管理

財団法人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ドイツの精度管理機関が実施している外部精度管理に参加している。前者は月1回の割合で実施され、後者は隔月で実施されている。両者の精度管理において、本会は常に優良な検査機関として高い評価を受けている。

## おわりに

近年、少子化が大きな社会問題となっており、国をあげての取り組みがなされている。ここ数年、出生数の減少は緩やかになってきたが、なかなか底が見えない状況が続いていた。そのような中、わが国の2006年の出生数が久しぶりに増加し、東京都の出生数は5年ぶりに10万人を超え、本会が行う2006年度の本スクリーニングの受検者数もおおよそ4,500人の増となった。この受検者数の増加は出生数の増加によるものであることは、受検率からみて明らかで、里帰り分娩の動向に大きな変化は現れていない。大都市部の本スクリーニングの受検率が95%前後であるのに対して、地方の受検率が100%を超えていることは2005年版年報の本稿で報告したとおりで、これまでは、里帰り分娩は地方から大都市部への流れより大都市部から地方への流れが多いと推測された。しかし、地方の病産院の閉院が深刻な問題となっている現状を考慮すると、今後はこ

の流れに変化が生じる可能性があるため、この点については引き続き注目していきたい。

生まれてくる児の健やかな成長を願うのはいつの世も同じであるが、少子化がなかなか改善されない現状においては、1人でも多くの児をいろいろな障害から救うことが大事と考えられる。われわれは、新生児スクリーニングを通じてその一翼を担っているが、現状に満足することなく、さらなる方策について日々検討を行っている。現在、新生児スクリーニングは4つの代謝疾患と2つの内分泌疾患の計6疾患について行われているが、必ずしも対象とする疾患の数が十分とはいえないことから、厚生労働省の研究班が中心となって、新たなスクリーニングの導入に向けて研究が行われている。その中で、数年後の導入が期待されているものとしてタンデムマス法によるスクリーニングが挙げられる。この新しいスクリーニング法の導入により、アミノ酸代謝異常症のほか、有機酸・脂肪酸代謝異常、尿素サイクル異常症などのスクリーニングが可能となり、現在、20以上の疾患についてパイロットスタディが行われている。本会では、2005年12月よりタンデムマス法によるパイロットスタディを実施しており、新生児スクリーニングにおけるその有用性について証明していきたいと考えている。

本会は30年以上にわたって先天性代謝異常症のスクリーニングを行い、生まれた児の先天性の障害予防に貢献してきたと考えているが、今後も現行のスクリーニング精度の維持・向上を図りながら、さらに効率のよいスクリーニング法の開発、導入について検討を重ねていく予定である。

(文責 穴澤 昭 鈴木 健)

# 先天性甲状腺機能低下症 (クレチン症) の 新生児マス・スクリーニング実施成績

杉原茂孝

東京女子医科大学教授

## はじめに

1979 (昭和54) 年から公費による先天性甲状腺機能低下症 (クレチン症) の新生児マス・スクリーニングが開始され、28年経過している。早期発見、治療開始によって、クレチン症の知能予後は、マス・スクリーニング開始以前に比し飛躍的に改善している。

東京都予防医学協会 (以下「本会」) におけるクレチン症スクリーニングは順調に進められているが、時代の変化とともに新たな問題も生じている。本会小児スクリーニング科では、東京都におけるスクリーニングの改善のために、検討と対応を進めている。

本稿では、2006 (平成18) 年度のスクリーニング結果のまとめを行う。また、問題点として、現在東京都で行っている TSH を主体として FT<sub>4</sub> を判定の補助に利用する (Primary TSH with Backup FT<sub>4</sub>) システムにおける FT<sub>4</sub> の意義について取り上げる。本会小児スクリーニング科の吉川佳代氏を中心に検討し、2007年の日本マス・スクリーニング学会で報告した内容を紹介する。

## 2006年度のスクリーニング成績

本会における2006年度の先天性甲状腺機能低下症のスクリーニング成績を述べる。

### (1) スクリーニング方法

前年度までと同様に乾燥ろ紙血中 TSH を測定した。TSH は、ELISA 法 (エンザプレート N-TSH, バイエルメディカル社) で測定し、初回測定値が上位3パーセント以内の検体について再測定を行い、血清

表示で40 $\mu$ U/mL以上を示した場合には即精密検査、15~40 $\mu$ U/mLの場合には再採血とした (表1)。再採血および再々採血検体についての判定基準は、表1に示す。TSH濃度表示は、すべて全血値を1.6倍して血清濃度単位に換算して表示している。また、初回測定値が上位3パーセント以内の検体については、フリー T<sub>4</sub> (FT<sub>4</sub>) を ELISA 法で測定し、参考値としている。都立病院からの検体については、TSHと FT<sub>4</sub> の両者を測定している。精密検査となった症例については、TSH値とともに FT<sub>4</sub>値も精査機関にお知らせしている。

新生児の FT<sub>4</sub> 基準値は、従来1.0~3.0ng/dLとしてきたが、現在は採用していない。表2に在胎週数別採

表1 クレチン症スクリーニング判定基準

	初回検体	再採血検体	再々採血検体
TSH	> 40 : 即精密検査	> 20 : 精密検査	> 8 : 精密検査
( $\mu$ U/mL)	15 - 40 : 再採血	10 - 20 : 再々採血	
	< 15 : 正常	< 10 : 正常	< 8 : 正常

- ① TSH濃度表示は、全て血清濃度単位に換算して表している。
- ② TSH上位3パーセントのものについては、遊離サイロキシン (FT<sub>4</sub>) を測定し参考値としている。
- ③ 再採血が生後3週以上経過している場合は、>8を精密検査とする。

表2 遊離サイロキシン (FT<sub>4</sub>) の在胎週数別・採血日齢別における平均値と-2.5SD値

在胎週数 (週)	採血 日齢					
	4~7日		8~14日		15日以降	
	-2.5SD	平均	-2.5SD	平均	-2.5SD	平均
~25	< 0.2	0.58	0.36	0.74	0.41	1.31
26~31	0.39	1.17	0.67	1.68	0.72	1.59
32~35	0.77	1.72				
36~37	1.26	2.27	1.20	2.22	0.86	1.88
38~	1.43	2.43				

FT<sub>4</sub>の単位は、ng/dL。

血日齢別FT<sub>4</sub>の参考値を示す<sup>1)</sup>。ただし、これはあくまでも参考値であり、基準値ではない。

## (2) スクリーニング成績

年度別のスクリーニング成績を表3に示す。2006年度の月別スクリーニング成績を表4に示す。2006年度のクレチン症マス・スクリーニングの総検査数は95,321人で、初回検査で即精密検査となったのが52人(0.055%)であった(表4)。この中にはTSH>100μU/mLで至急精密検査が必要と考えられたケースが16例(0.017%)含まれていた(表3)。再採血依頼数は719人(0.75%)であった(表4)。

2000年度から都立病院で出生した新生児が加わったため、総検査数が前年に比し7,342人増加したが、2001年度は2000年度に比べ、総検査数が2,047人減少している。2002年度～2005年度はさらに減少している。東京都の出生数は、ここ数年は横ばいから減少傾向であったが、2006年度は4年ぶりに10万人を超えた。その結果、総検査数も2005年度に比し4,537人

増加している(表3)。

2006年度のTSH15μU/mL以上の合計は、760人(0.797%)であり、再採血依頼数(TSH15～40μU/mLの例)、即精密検査となった(TSH40μU/mL以上の例)数ともに年度により若干の増加がみられるものの大きな変化はない(表3)。

月別の変動をみると、1月、2月、4月、5月、11月に多かった(表4)。やや冬に多い傾向がみられるものの、ここ数年で必ずしも一定の傾向があるというわけではない。

## 東京都におけるクレチン症スクリーニングシステム(Primary TSH with Backup FT<sub>4</sub>)におけるFT<sub>4</sub>の意義についての検討

前述したように、東京都におけるクレチン症スクリーニングでは、初回TSH値の97パーセンタイル以上のものに対してFT<sub>4</sub>の測定を合わせて行っている。判定に際しては、基本的にTSH値のみで行い、FT<sub>4</sub>

表3 年度別クレチン症のスクリーニング成績

年度	東京都の出生数	本検査センターでの検査数	TSH 上位3パーセンタイルの件数(%) <sup>c</sup>	TSH μU/mL (%) <sup>a, b, c</sup>			(1980～2006年度)
				15～40	40～100	100<	TSH 15μU/mL以上の合計(%) <sup>c</sup>
				1980	139,953	112,453	3,539 (3.15)
1981	136,756	114,335	3,722 (3.26)	126 (0.110)	12 (0.010)	6 (0.005)	144 (0.126)
1982	133,776	114,421	3,587 (3.13)	143 (0.125)	8 (0.007)	16 (0.014)	167 (0.146)
1983	132,050	112,860	3,701 (3.28)	189 (0.167)	9 (0.008)	8 (0.007)	206 (0.183)
1984	131,151	110,648	3,593 (3.25)	141 (0.127)	9 (0.008)	16 (0.014)	166 (0.150)
1985	126,178	106,874	3,581 (3.35)	154 (0.144)	12 (0.011)	9 (0.008)	175 (0.163)
1986	121,745	103,531	3,278 (3.17)	241 (0.233)	7 (0.007)	13 (0.013)	261 (0.252)
1987	118,509	102,268	3,352 (3.28)	233 (0.228)	12 (0.012)	7 (0.007)	252 (0.246)
1988	114,422	101,489	3,288 (3.24)	300 (0.296)	10 (0.010)	9 (0.009)	319 (0.314)
1989	106,480	96,220	3,296 (3.43)	286 (0.296)	17 (0.018)	4 (0.004)	307 (0.319)
1990	103,983	93,902	2,993 (3.19)	412 (0.439)	16 (0.017)	10 (0.010)	438 (0.466)
1991	103,226	93,894	2,991 (3.19)	490 (0.522)	18 (0.019)	10 (0.010)	518 (0.522)
1992	100,965	92,324	3,069 (3.32)	460 (0.498)	14 (0.015)	15 (0.016)	489 (0.529)
1993	98,291	91,882	3,197 (3.48)	496 (0.540)	21 (0.023)	10 (0.011)	527 (0.574)
1994	101,998	95,435	3,225 (3.38)	601 (0.630)	16 (0.017)	7 (0.007)	624 (0.654)
1995	96,823	90,219	3,012 (3.34)	446 (0.494)	11 (0.012)	6 (0.007)	463 (0.513)
1996	97,954	91,678	3,011 (3.28)	513 (0.560)	18 (0.020)	14 (0.015)	545 (0.594)
1997	97,906	90,793	3,032 (3.34)	630 (0.694)	22 (0.024)	12 (0.013)	664 (0.731)
1998	98,960	91,756	3,071 (3.35)	619 (0.675)	19 (0.021)	13 (0.014)	651 (0.709)
1999	97,959	90,759	3,025 (3.33)	727 (0.801)	24 (0.026)	15 (0.017)	766 (0.844)
2000	100,209	98,101	3,590 (3.66)	871 (0.888)	30 (0.031)	20 (0.020)	921 (0.939)
2001	98,421	96,027	3,479 (3.62)	707 (0.736)	21 (0.022)	18 (0.019)	746 (0.777)
2002	100,117	95,631	3,229 (3.38)	654 (0.684)	22 (0.023)	14 (0.015)	690 (0.722)
2003	98,540	94,977	3,236 (3.41)	634 (0.668)	12 (0.013)	15 (0.016)	661 (0.696)
2004	99,284	92,897	3,080 (3.32)	603 (0.649)	26 (0.028)	18 (0.019)	647 (0.696)
2005	96,553	90,784	2,980 (3.28)	643 (0.710)	26 (0.029)	15 (0.017)	684 (0.753)
2006	101,671	95,321	3,190 (3.36)	719 (0.750)	25 (0.026)	16 (0.017)	760 (0.797)
計	2,953,880	2,661,479	88,356 (3.32)	12,123 (0.455)	445 (0.017)	329 (0.012)	12,897 (0.485)

<sup>a</sup>1985年度までTSHのcut-off値は、20μU/mL。1986年度以降は、15μU/mL。

<sup>b</sup>TSH測定は、1987年度まではRIA競合法、1988～1989年度はRIAサンドイッチ法、1990年度よりELISA法。

<sup>c</sup>( )内は、本検査センターでの検査数に対する%。

値はあくまでも参考値として扱っている。本会の結果報告の方法としては報告書の郵送のほか、産科医療機関に直接電話をかけ、再採血・精密検査依頼をお願いしている。以前の検討結果からTSH値40 $\mu$ U/mL以上の直接精査の児で、FT<sub>4</sub>が低値の場合は、緊急性があると考えられるため、その旨を医療機関へ電話で連絡するようにしている。しかし、FT<sub>4</sub>値は、在胎週数および採血日齢の違いによる変動が大きく、FT<sub>4</sub>を測定してもその判断に苦慮する点で問題がある。

[1] これまでの本会からのFT<sub>4</sub>値に関する報告

図1は、初回採血でTSH値正常群(15.0 $\mu$ U/mL未満)、再採血依頼群(15.0~40.0 $\mu$ U/mL)、直接精査群

A(40~100 $\mu$ U/mL)、直接精査群B(100 $\mu$ U/mL以上)と4つの群に分けてそれぞれのFT<sub>4</sub>値の分布を調べたものである。精査群BのFT<sub>4</sub>値は、ほとんどが1.0ng/dL未満であった。この群のように、TSH高値かつFT<sub>4</sub>低値の症例では早急な対応が必要と考えられた。しかし、どの群のFT<sub>4</sub>値も幅広く分布し、FT<sub>4</sub>数値の判断の難しさがうかがわれる。また、再採血依頼群と正常群ではピークにやや差があるものの、似た分布を示している。

図2に、在胎週数で分類したものに関して、採血日齢によるFT<sub>4</sub>値の変動を示した。この図から、採血日齢が4~7日では在胎週数によるFT<sub>4</sub>値の差が大きいことがわかる。また15日以降、数値は収束してお

図1 初回TSH値で分類した4群におけるFT<sub>4</sub>値の分布

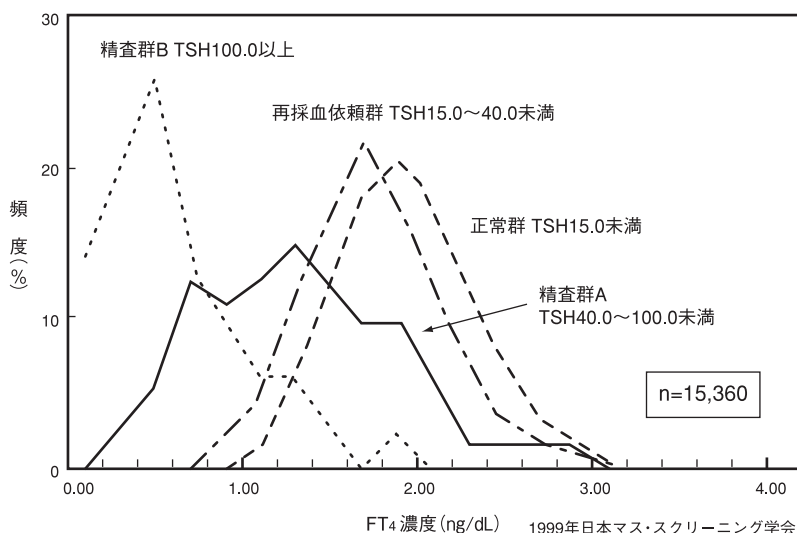


表4 月別クレチン症スクリーニング成績

(2006年度)

年・月	初回検査数	再測定数 (上位3パー センタイル)	再採血 依頼数 (TSH:15-40)	精密検査依頼数		
				初回検査時	再検査時	計
2006.4	7,582	253	69 (0.91)	5	9	14
5	7,873	244	63 (0.80)	4	9	13
6	8,114	255	49 (0.60)	1	2	3
7	7,629	233	37 (0.48)	4	2	6
8	8,734	288	41 (0.47)	4	6	10
9	7,860	262	43 (0.55)	3	4	7
10	8,455	298	55 (0.65)	2	8	10
11	7,997	276	59 (0.74)	6	8	14
12	8,179	283	53 (0.65)	2	7	9
2007.1	7,811	269	82 (1.05)	5	9	14
2	7,323	262	76 (1.04)	4	10	14
3	7,764	276	92 (1.18)	6	5	11
計	95,321	3,199 (3.35)	719 (0.75)	46 (0.048)	79 (0.083)	125 (0.131)

( )内は、初回検査数に対する%を示す。



り、特に在胎25週までで生まれた早産児の場合、最初は低かったFT<sub>4</sub>値は、日数が経つにつれ大きく変化している。このようにFT<sub>4</sub>値は変動が大きく、その判断が難しいことが示されている<sup>1)</sup>。

[2] 再採血依頼および精密検査の対象児において、初回FT<sub>4</sub>値が、TSHによる最終判定にどのような影響を与えるか？

2003年度から2006年度に東京都で出生し、新生児スクリーニングの結果、TSH値により再採血依頼および直接精査となった2,567人を対象とした<sup>2)</sup>。再採血依頼および直接精査対象となった児についてFT<sub>4</sub>の在胎週数、採血日齢別平均値と-2.5SD値(表2)を用いて検討した。

まず、再採血依頼と直接精査になった児をあわせて最終的に正常あるいは精密検査となった割合を調べてみた。FT<sub>4</sub>値が-2.5SD値未満の例(446人)では、その中の177人(39.7%)の児が精密検査対象となったのに対し、初回FT<sub>4</sub>値が-2.5SD値以上の例(2,121人)では、精密検査対象となるのは260人(12.3%)と有意に低率であった(図3)。

次に、再採血依頼の対象児のみで調べた(図4)。FT<sub>4</sub>値が-2.5SD値以上(2,069人)の例では最終的に精密検査対象となったのが208人(10.1%)であったのに対して、-2.5SD値未満の例(329人)では精密検査対象は59人(18.0%)と有意に高率であった(図4)。

FT<sub>4</sub>値が-2.5SD値未満(328人)と-2.5SD値～平均値(1,687人)、平均値以上(382人)の3群に分類し、それぞれの精密検査対象となった率を調べてみると、-2.5SD値未満群では精査率18.0%で他の群に比し有意に高率であった。-2.5SD～平均値群(9.7%)と平均値以上群(11.5%)の間には有意差はなかった(図5)。

[3] 今回の検討のまとめ<sup>2)</sup>

今回の検討で精密検査の対象者のFT<sub>4</sub>値が低い傾向にあることが再認識できた。FT<sub>4</sub>値が極端に低い例(-2.5SD未満)では、最終的にTSH判定による精密検査対象となるものの割合が、有意に高頻度に認められた。以上の結果から、初回FT<sub>4</sub>値が-2.5SD値未満という非常に低い数値だった場合は、その報告

図2 在胎週数別の採血日齢別FT<sub>4</sub>平均値の変動

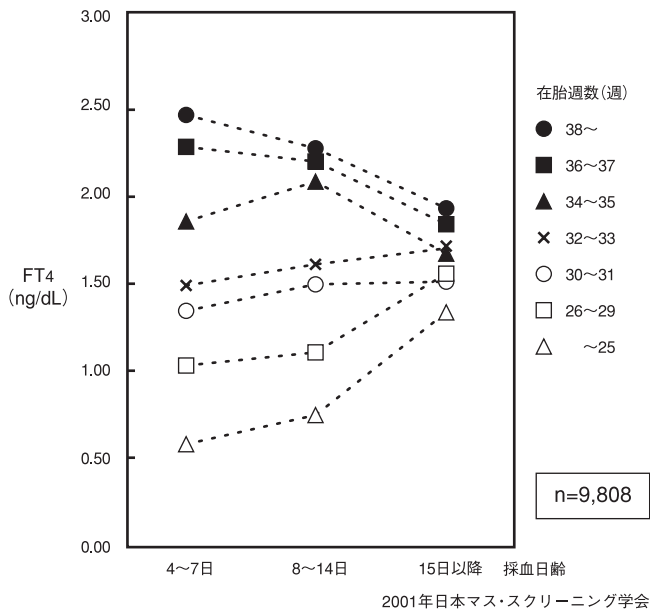


図3 TSH値による最終判定についての初回FT<sub>4</sub>値分類における結果 (1)

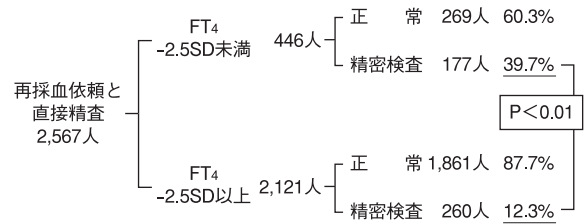
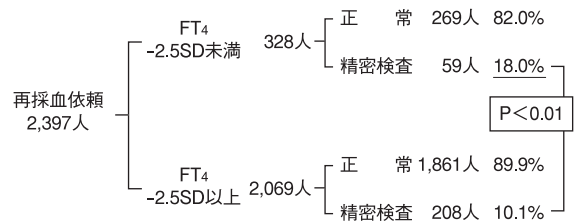


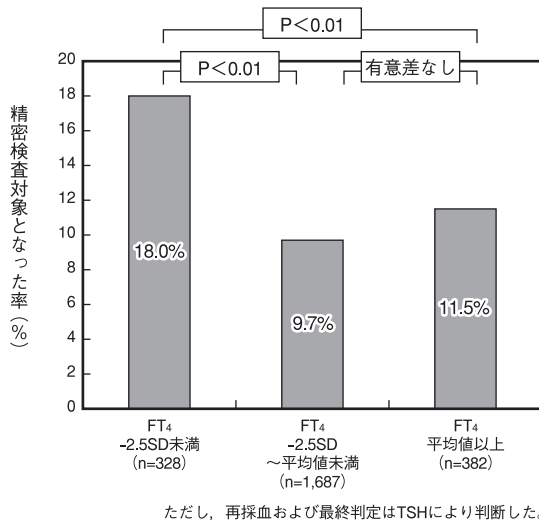
図4 TSH値による最終判定についての初回FT<sub>4</sub>値分類における結果 (2)



の際に注意して早めの再採血を勧めるなどの対応を考慮する必要があると考えられた。

スクリーニングシステムとしては、国際的には、Primary TSH with Backup T<sub>4</sub>, Primary T<sub>4</sub> with Backup TSH, Primary T<sub>4</sub> and TSHなどに分類される<sup>3)</sup>。TSH遅発上症例や中枢性の甲状腺機能低下症を見逃さないためには、TSHとFT<sub>4</sub>を始めから同時

図5 再採血依頼児2,397人の初回FT<sub>4</sub>値分類による最終判定  
(精密検査対象となった率)  
三つの範囲に分類



に測定するシステム (Primary T<sub>4</sub> and TSH) がよいとされるが、いろいろと問題点を含んでいる。

東京都では再採血および精密検査依頼は郵送とともに電話連絡を行っているため、現行のPrimary TSH with Backup FT<sub>4</sub>のシステムにおいて、FT<sub>4</sub>を参考値としてより早めの再採血を勧めるなどの対応を考慮することによって、ハイリスク児の精査機関受診までの時間の短縮につながると考えられる。

## おわりに

先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)の新生児マス・スクリーニングは、多くの成果をあげている。

新生児スクリーニングを受けた児にとって、より有効でより有益なスクリーニングシステムを構築することが、最大の目的である。この基本精神に則って、今後も関係諸機関との連携と協力によって、一つひとつ問題点を改善していく必要があると考える。

## 文献

- 1) 杉原茂孝, 原淳, 桜井恭子, 穴澤昭, 鈴木健, 村田光範. 早産児の甲状腺機能 周産期医学, 35: 1623-1627, 2005
- 2) 吉川佳代, 桜井恭子, 小西薫, 原淳, 穴澤昭, 杉原茂孝. 東京都におけるクレチン症スクリーニング (Primary TSH backup FT<sub>4</sub>)でのFT<sub>4</sub>値利用の検討(抄録). 日本マス・スクリーニング学会誌, 17: 50, 2007
- 3) American Academy of Pediatrics, American Thyroid Association, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. Pediatrics 117:2290-2303, 2006

# 先天性副腎過形成症の 新生児マス・スクリーニング成績

鹿島田 健一  
東京医科歯科大学

## はじめに

先天性副腎過形成(21-水酸化酵素欠損症)新生児マス・スクリーニングは1989(昭和64)年1月より全国的に施行され今年で18年が経過する。

2006(平成18)年度の成績として(1)2006年4月より2007年3月までのスクリーニング成績、(2)本年度の精密検査者の概要(3)スクリーニングの問題点について以下に述べる。

## 2006年度スクリーニング成績

### (1)検査方法

先天性副腎過形成症の新生児スクリーニングにおける、ろ紙血17-OHPの測定方法、初回採血陽性基準、再採血基準、精密検査基準などはいままでどおり7位抗体を用いた17-OHP D-ELISA「栄研」による測定である。

### (2)再採血率、要精密検査率

2006年度の受付検体数は95,321件で、再採血数は530件(0.557%)、精密検査数は20件(0.021%)であった(表1)。1988年施行以来全体では再採血が0.34%、精密検査数が0.021%であり、比較すると再採血では平均を上回り、精密検査数は平均とほぼ同値であった。ここ7年ほどは再採血数が平均を上回り、除々に増加傾向にある。再採血となるケースの多くが早産児であることを考慮すると、これは新生児医療の発達による影響が大きいと考えられる。簡単に調べてみると、2006年度531件の再検査のうち出生体重1,000g未満が182件(全再検査例に占める割合：

34.2%)、在胎週数30週未満が236件(同：44.4%)であった。一方出生体重2,500g以上は190例(35.7%)、在胎週数37以上は175例(32.9%)であった。在胎週数、あるいは出生体重毎にcut-off値を変えることは以前より試みられているが<sup>1)</sup>、東京都予防医学協会(以下「本会」)では1989年度より早期産あるいは低出生体重児には成熟時とは異なる基準を用いることで偽陽性率を減らすよう努めており、その基準は表2に示すとおりである。近年の報告ではたとえばドイツのCAHスクリーニングで在胎週数、出生体重に併せた基準を作ることで再検査率を1.13%から0.74%に減らすことができたことを報告している<sup>2)</sup>。この事実と比較しても再検査率0.557%は十分な値と考えられるだろう。最近ではより感度、特異度が高い方法としてタンデム・マス・スペクトロメトリーを用いた方法なども報告されており<sup>3)</sup>、早産児でも比較的満期の児と同様の17-OHPの値を示すようである。

## 2006年度の要精密検査者について

先ほど述べたように2006年度の要精密検査者は20人であった(表3)。これらのうちNo.389は女児であり外性器異常より生後早期に都内の病院で塩喪失型と診断され治療を開始されていた症例であるため、スクリーニングの値は基準値以下であった。またNo.391、392、395、396の4症例は東京医科歯科大学を受診された症例であり、このうちNo.392とNo.395がいずれも古典型21-水酸化酵素欠損症であった。これら以外の症例については追跡調査ができていない

が、一部知り得た範囲では偽陽性もしくは非古典型の例が4例とのことであり、それ以外については不明である。

## スクリーニングの問題点

### 〔1〕追跡調査について

追跡調査については2005年の個人情報保護法を機に現在できていない現状にある。この法律に対する行政側、検査実施機関の解釈および運用はさまざま

であり、各自治体によって異なる。個人的に知る範囲では関東1都6県1政令指定都市の8自治体のうち追跡調査ができていないのは東京都のみである。しかし一方で全国の約半分の自治体で追跡調査ができていないという報告もある<sup>4)</sup>。さいたま市のように個人情報保護法施行後に政令指定都市となり新たに独立してスクリーニングを開始した自治体でも追跡調査は行われている。実際にはスクリーニング申し込み用紙に追跡調査を行う informed consent の説明

表1 先天性副腎過形成症の新生児マス・スクリーニング成績

年 度	受付検体数	再採血件数 (初回採血陽性数)	精密検査件数 (21-OHD患者数)		21-OHD 患者数
			初回採血にて	再採血にて	
Pilot study (1984. 1～1988. 12)	132,289	748 (0.57%) 761 (0.58%)	13 (6) ( 0.03%)	29 (0)	6
1988年度 (1989. 1～1989. 3)	22,199	31 (0.14%) 35 (0.16%)	4 (2) ( 0.027%)	2 (0)	2
1989年度 (1989. 4～1990. 3)	96,220	111 (0.12%) 138 (0.14%)	27 (5) ( 0.033%)	5 (0)	5
1990年度 (1990. 4～1991. 3)	93,812	213 (0.23%) 237 (0.25%)	24 (6) ( 0.032%)	6 (1)	7
1991年度 (1991. 4～1992. 3)	93,894	173 (0.18%) 184 (0.20%)	11 (2) ( 0.015%)	3 (0)	2
1992年度 (1992. 4～1993. 3)	92,324	230 (0.25%) 247 (0.27%)	17 (3) ( 0.027%)	8 (0)	3
1993年度 (1993. 4～1994. 3)	91,822	223 (0.24%) 241 (0.26%)	18 (6) ( 0.026%)	6 (2)	8 (2)
1994年度 (1994. 4～1995. 3)	95,435	274 (0.28%) 284 (0.30%)	10 (6) ( 0.021%)	10 (0)	6
1995年度 (1995. 4～1996. 3)	90,219	276 (0.31%) 286 (0.32%)	10 (3) ( 0.019%)	7 (2)	5
1996年度 (1996. 4～1997. 3)	91,678	271 (0.30%) 285 (0.31%)	14 (5) ( 0.025%)	9 (1)	6 (1)
1997年度 (1997. 4～1998. 3)	90,793	273 (0.30%) 283 (0.31%)	10 (4) ( 0.019%)	7 (0)	4 (0)
1998年度 (1998. 4～1999. 3)	91,756	246 (0.27%) 259 (0.28%)	13 (6) ( 0.021%)	6 (1)	7 (0)
1999年度 (1999. 4～2000. 3)	90,759	311 (0.34%) 316 (0.35%)	5 (2) ( 0.017%)	10 (1)	3 (0)
2000年度 (2000. 4～2001. 3)	98,101	404 (0.41%) 413 (0.42%)	9 (1) ( 0.028%)	19 (0)	1 (0)
2001年度 (2001. 4～2002. 3)	96,027	428 (0.45%) 435 (0.45%)	7 (4) ( 0.014%)	6 (1)	5 (0)
2002年度 (2002. 4～2003. 3)	95,631	456 (0.48%) 461 (0.48%)	5 (1) ( 0.014%)	8 (0)	1 (0)
2003年度 (2003. 4～2004. 3)	94,977	381 (0.41%) 387 (0.41%)	6 (3) ( 0.016%)	9 (1)	4 (1)
2004年度 (2004. 4～2005. 3)	92,897	461 (0.50%) 466 (0.50%)	5 (1) ( 0.012%)	6 (0)	1 (0)
2005年度 (2005. 4～2006. 3)	90,784	510 (0.56%) 545 (0.60%)	5 (?) ( 0.018%)	11 (?)	? (?)
2006年度 (2006. 4～2007. 3)	95,321	521 (0.54%) 530 (0.55%)	4* (3+?) ( 0.020%)	16 (?)	3 (?)
合 計	1,836,938	6,540 (0.35%) 6,792 (0.37%)	213 (69+?) ( 0.021%)	167 (10+?)	79+? (4+?)

注 21-OHD患者数の欄( )内は非古典型患者数  
\*うち1例は初回検査時に既に診断確定

内容を含めることで個人情報保護法に対応している所が多いようである。また多くの自治体は検査施設、基幹医療機関の医療スタッフ、自治体の担当者による連絡会議などをもうけているところが多く、そういった問題もそこで話し合うことで解決しているようである。

追跡調査はスクリーニングを行う上においてその根幹を支えるといってもよいものである。精度管理はむろんのこと、費用対効果の算出、患者の長期予後や予後因子についての検討など、追跡調査から得られる情報の重要性ははかりしれない。たとえ現時点

である程度の費用対効果が望め、かつある程度の精度が確保されているとしても、患者の長期予後やその因子の検討など未知の部分があることは事実であり、これらについてはこれからの検討を待たなくてはならない。副腎過形成は先天性甲状腺機能低下症やフェニルケトン尿症と比較して、費用－便益分析では必ずしも良好な数字が得られている訳ではないが<sup>5)</sup>、見逃されれば直接生命に関わる可能性があると同時に性の誤認防止につながるなど単に経済的観点からのみでは知ることができない部分を多く含むことは周知のとおりである。これらの重要性は今後の

表2 東京都における先天性副腎過形成症(21-OHD)マス・スクリーニング陽性基準

対象者全員に17-OHP直接法の測定を行い、測定結果の95～97パーセンタイルに対して17-OHP抽出法を実施し、以下の区分により判定する。  
在胎週数区分と体重区分が異なる場合は低いCut-off値により判定する。

使用キット『17-OHP D-ELISA '栄研』		(1989年10月から)			
採血時修正在胎週数(週)	～31	32～35	36～37	38～	
出生時在胎週数(週)*1	～29	30～34	35～36	37～	
体重(g)*2	～999	1,000～1,999	2,000～2,499	2,500～	
Cut-off値	再採血	15	8	5	
17-OHP抽出法 (ng/mL血清)	精密検査	20			

\*1 採血日齢が遅いときは参考値

\*2 再採血時および初回採血の採血日齢が遅いときは、採血時修正体重を用いる。

採血時修正体重(g) = 出生体重(g) + (採血日齢 - 7) × 20(g)

低体重児の体重増加: 15～25g/day

(～999gは約1ヵ月で1,000～2,499gは約1週間で出生時体重)

SFD(不当軽量体重児), LSD(不当重量体重児)では、必ずしもこの基準値に当てはまらず適宜判断する。

表3 精密検査者一覧

(前年度年報の精密検査者一覧の続き: 2006年度)

年度	精密検査者		ろ紙血17-OHP濃度									精密検査時血清		最終診断			
	No.	性	出生体重(g)	在胎週数	第1次(初回採血)			第2次(再採血)			第3次(再々採血)				17-OHP濃度		
					採血日齢	17-OHP (ng/ml) D法	17-OHP (ng/ml) E法	採血日齢	17-OHP (ng/ml) D法	17-OHP (ng/ml) E法	採血日齢	17-OHP (ng/ml) D法	17-OHP (ng/ml) E法			日齢	ng/ml
2006年度・平成18年度	381	男	2,459	34	5	52.7	26.9										不明
	382	女	2,780	40	5	17.8	9.0	13	10.0	5.7	20	13.9	5.4	不明	不明		不明
	383	男	2,080	33	7	82.6	40.8							不明	不明		偽陽性
	384	女	2,706	38	5	11.7	5.2	12	15.5	6.1	19	15.4	5.9	不明	不明		不明
	385	男	854	25	5	S.O.	53.4	12	S.O.	58.4	20	S.O.	32.8	不明	不明		不明
	386	男	1,034	28	19	79.0	54.9	25	29.7	17.9	37	40.3	35.5	不明	不明		偽陽性
	387	男	2,816	37	6	36.0	14.7	16	20.2	7.1	20	24.6	13.9	不明	不明		不明
	388	女	2,839	32	21	10.9	5.6	29	5.4	5.4	37	11	6.4	不明	不明		不明
	389	女	3,216	41	6	2.0*	2.1*	39	9.4	8.5				不明	不明		塩喪失型
	390	男	2,664	37	5	15.0	5.0	11	11.7	5.5	15	14.7	6.8	不明	不明		不明
	391	女	2,880	37	4	53.5	16.1	11	18.4	6.0	21	30.5	8.3	28	10.60		偽陽性
	392	男	3,798	40	5	62.9	49.1							9	89.8		単純男性化型
	393	男	2,106	34	28	22.0	9.2	36	28.3	11.2	33	21	14.8	不明	不明		偽陽性
	394	女	670	25	34	38.5	29.9	76	27.7	18.1	139	18.4	7.9	不明	不明		不明
	395	男	3,610	41	5	S.O.	970.3							8	647		塩喪失型
	396	男	2,550	36	4	21.2	8.1	9	12.0	6.2	16	12.9	5.9	22	4.30		偽陽性
397	男	3,068	38	5	10.1	5.4	12	11.5	5.3	18	24.2	8.4	不明	不明		不明	
398	男	2,240	38	4	12.3	6.6	13	20.9	6.7	17	14.1	5.6	不明	不明		不明	
399	女	2,530	32	6	126.1	53.1							不明	不明		偽陽性?	
400	男	1,230	30	11	22.1	8.4	49	17.5	8.0				不明	不明		不明	

さらなる追跡調査によって明らかになる部分も多い。

## [2] 追跡体制の今後について

本会としては今後も追跡調査を重要な事案として東京都との協議も模索しつつ、代替として匿名化したうえで情報も診断名のみの最小限にとどめた新しいチェックリストによる追跡調査承諾書の作成なども検討している。しかしながらマス・スクリーニング全体をみた場合、全国規模の長期的追跡体制の必要性が認識されていたものの、整備されないままに個人情報保護法が施行され、各自治体の対応によって一部追跡調査が途絶えてしまったという現状がある。1994年以降母子愛育会総合母子保健センターが担当してきたCAH疑い例の追跡調査、および現在日本公衆衛生協会に属していたスクリーニング精度管理センターが施行してきた精度管理業務が、国立成育医療センターに属する新生児スクリーニング研究開発センターとして移管され、厚生労働省と連携をはかりながら全国規模の精度管理と長期的追跡の体制を作るべく検討されている<sup>4)</sup>。個人情報保護法の問題は各自治体でも混乱を来していると考えられ、これらの対応も含め、将来的には一元的に追跡調査がなされるよう期待したい。

## 参考文献

- 1) Allen DB, Hoffman GL, Fitzpatrick P, Laessig R, Maby S, Slyper A. Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. *J Pediatr.* 1997 Jan; 130 (1): 128-33.
- 2) Olgemöller B, Roscher AA, Liebl B, Fingerhut R. Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec; 88 (12): 5790-4.
- 3) Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Terhardt M, Holtkamp U, Sander J. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jul; 92(7): 2581-9.
- 4) 原田正平, 加藤忠明, 松井陽, 鈴木恵美子, 渡辺倫子, 前田昌子: 新生児マススクリーニング陽性者の長期追跡システムと精度管理・精度保証システムの一元化 第41回 日本小児内分泌学会 (2007) P-146
- 5) 久繁哲徳: 新生児スクリーニングの利益と危険, 費用 小児科診療 2000 Vol. 63 No. 9 p1377-1382