

~~~~~  
 総 説  
 ~~~~~

新生児マススクリーニングの現状と21世紀における課題

原 田 正 平

はじめに

わが国の新生児マススクリーニングは1977(昭和52)年に、都道府県・指定都市が事業の実施主体となり、国の補助金を受けて公費により全国一斉に開始された。2007年には30周年を迎えることになり、この間、1万人を超える新生児が早期発見・早期治療の恩恵を受けていると推測されている。

しかし、その正確な統計はわが国には存在せず、また、少子社会となり人口減少が現実のものとなる中、「予防小児科学」の重要性が増しているにも拘わらず、新生児マススクリーニングについて、わが国の代表的な小児科学の教科書を開いてみても、ほんの数頁の記載に終わり、一方、新生児マススクリーニングに関するわが国唯一のテキストである「新生児マススクリーニング ハンドブック」(南江堂, 1989年)は、すでに絶版となり入手困難である。

現在入手可能な情報源としては、日本マス・スクリーニング学会が発行している、新生児スクリーニング実施20周年記念大会号である「新生児マス・スクリーニング検査システムの手引」(日本マス・スクリーニング学会誌第8巻 Supplement 2, 1998)が、現行マススクリーニングの基本情報となっている。

また、その歴史的経緯、特に20世紀中のあゆみについては、フェニルケトン尿症(phenylketonuria, PKU)など先天代謝異常症の専門家である北川¹⁾、成瀬²⁾、黒田³⁾の総説に詳しく記載されており、それを参考にされたい。

本稿では、21世紀における新生児マススク

リーニングの課題として、厚生労働科学研究「わが国の21世紀における新生児マススクリーニングのあり方に関する研究」(主任研究者: 島根大学小児科山口清次教授)中の分担研究「現行マススクリーニングの問題解決に関する研究」⁴⁾⁵⁾の成果を基に概説する。

なおクレチン症は、本来はヨード欠乏症による先天性甲状腺機能低下症である cretinism の訳語であるが、わが国では両者がほぼ同義に使われている。本稿では欧米の正式名称である congenital hypothyroidism を CH と略して記述する⁶⁾。

I. 新生児マススクリーニングとは

新生児から微量な血液を濾紙に採取して、乾燥血液濾紙(濾紙血)中の疾患特異的物質の測定により、先天的な疾患を早期に発見し治療するという概念は、ガスリー(Guthrie)法として広く知られている⁶⁾。これは米国の微生物学者であり癌研究に従事していた Robert Guthrie 博士が、子息の精神発達遅滞を経験したことをきっかけとして先天代謝異常症の早期発見に取り組み、1960年代の初めに、濾紙血中のフェニルアラニン(Bacterial Inhibition Assay (BIA)法という画期的な測定法により、大量迅速しかも安価に測定するのに成功したことに始まる。狭義にはBIA法をガスリー法と呼ぶ場合もある。

このBIA法によりPKUの早期発見が可能となり、ついで1970年代半ばに濾紙血中のサイロキシン(thyroxine, T₄)および甲状腺刺激ホルモン(thyroid-stimulating hormone, TSH)

国立成育医療センター成育政策科学研究部成育医療政策科学研究室(研究職/小児科医師)

別刷請求先: 原田正平 国立成育医療センター成育政策科学研究部成育医療政策科学研究室

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

Tel: 03-3416-0181 Fax: 03-3417-2694

の測定に、それぞれカナダ、日本で成功したことで、現在世界中で最も広く行われ、最も費用対効果が良好とされるCHマススクリーニングへとつながった。わが国のCHマススクリーニングは、国全体で公費により行われるものとしては、世界で最も早い時期である1979年後半より開始された⁶⁾。

ここでいうマススクリーニングとは「十分な数を有する（大部分が健康である）集団に対して、その中に含まれる特定の疾患の患者（または保因者）を検出すること」であり、対象となる疾患は次の基準（criteria）を満たすものとされている。①一定の発見頻度、②発症前に発見できる、③非侵襲的な検査、④再現性のある検査法、⑤コストの安価な検査法、⑥有効な治療法がある⁷⁾。

現在では、この基準にはさまざまな付帯事項があり、またそれぞれの国の医療・保健衛生・経済状態により判断基準が異なることから、わが国では「マススクリーニングの施行に関するガイドライン」としてまとめられている。特に新しいマススクリーニングについては、「新しく公的費用を用いてマス・スクリーニングを開始するには、試験研究により、十分な結果が得られていなければならない。その内容には安全性、有効性（検査および治療）、有用性（代替方法の有無）、必要性の確認、費用/効果分析を含む」と規定されている⁸⁾。

II. わが国の新生児マススクリーニングの現状

1. 先天性代謝異常検査等実施要綱⁹⁾

1) 目的

フェニルケトン尿症等の先天性代謝異常及び先天性甲状腺機能低下症は、放置すると精神薄弱などの症状を来すので、新生児について血液によるマス・スクリーニング検査を行い、異常を早期に発見することにより、後の治療とあいまって障害の発現を防止することを目的とする。

2) 実施主体

事業の実施主体は、都道府県及び指定都市とする。

3) 検査対象疾病

検査の対象となる疾病は、フェニルケトン尿

症、楓糖尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症、先天性副腎過形成症及び先天性甲状腺機能低下症とする。

4) 検査対象者

検査対象者は、新生児とする。

5) 検査機関

検査は、原則として各都道府県及び指定都市の地方衛生研究所等の機関において行うものとする。ただし、必要に応じ検査を適切な機関に委託することができるものとする。

6) 検査の実施等

(1) 検査機関は、医療機関等から送付された検体（新生児から採取した血液を代謝異常検査用濾紙にしみ込ませたもの）について速やかに検査を行うものとする。

(2) 検査は、別表に定める検査方法により行うものとする。

(3) 検査終了後検査機関は、その結果を速やかに当該医療機関等へ通知すること。なお、異常あるいは異常の疑いのあるケースについては早期治療の重要性にかんがみ医療機関への通知とともに当該新生児の保護者に対しても、迅速かつ確実に伝達できるよう通知方法に配慮すること。

7) 精度管理の実施

都道府県知事又は指定都市の市長は、本事業の検査精度の維持向上を図るため、検査に関する精度試験等を適当と認める精度管理機関に委託して行い、その結果に基づき、関係者に対し、必要な指導を行うものとする。

8) 医療機関等への協力依頼

本事業を円滑に行うため、あらかじめ関係医師会等と十分協議し、医療機関等への協力を依頼すること。

9) 周知徹底

先天性代謝異常検査等の意義が妊産婦等に十分理解されるよう、あらゆる機会を活用し、その周知徹底を図ること。

10) 経費の補助

本事業に要する経費については、都道府県又は指定都市の支弁とし、国は予算の範囲内において、別に定めるところにより補助するものとする。

以上の「先天性代謝異常検査等実施要綱」は、

1977 (昭和52) 年7月12日児発第441号が最初であり, 当時の厚生省児童家庭局長通知として, 都道府県知事・指定都市市長宛に送られた。これが, わが国の新生児マススクリーニング (公文書では, 「先天性代謝異常検査等」と表現される) の公的な根拠とされてきた。

しかし21世紀に入り, 2001 (平成13) 年度から「検査費」が一般財源化され, 国からの補助が無くなった形となり, それに伴いこの局長通知も廃止されて現在に至っている。

すなわち21世紀のわが国の新生児マススクリーニングは, すべて都道府県知事および指定都市市長の裁量により, 各自自治体で制定している要綱 (例えば, 東京都先天性代謝異常健診実施要綱) に従って行われているのが現状である。そのため, 各自自治体で実施体制に格差が生じつつあり, わが国で生まれたすべての新生児が同じ水準のマススクリーニングを受けられることが保証されていない。このことが, 21世紀における課題となっている。

2. 採血時期

1) 通常の採血時期

スクリーニング開始時の検査対象疾患のうち PKU, 楓糖尿症 (maple syrup urine disease, MSUD), ホモシスチン尿症, ヒスチジン血症ではいずれも, ある種の酵素欠損による特定物質の濾紙血中での蓄積を検出することが, スクリーニングの原理となっていたことから, 十分な哺乳の確立が必要とされ, 適切な採血時期は生後5~7日と規定された。

ついで加えられたCHスクリーニングでは, 甲状腺そのものの異常による甲状腺ホルモンの産生不足による原発性甲状腺機能低下症が主たる対象疾患となり, 濾紙血中のTSH高値が指標として選ばれた。正常新生児では出生後, TSH surgeという生理的現象によりTSHが30分以内に70~100mIU/Lに達し, その後徐々に低下するため, 生後2~3日以降に安定した値をとる⁹⁾。そのため生後5日前後が適切な採血日であり, 先行したPKU等のスクリーニングと同じ採血時期が続けられた。

1989年1月から全国一斉に始められた先天性副腎過形成症 (congenital adrenal hyperplasia,

CAH) マススクリーニングは, すべてのタイプのCAHが対象となったわけではなく, その85~90%を占めるとされる21水酸化酵素欠損症 (21-hydroxylase deficiency, 21-OHD) が対象疾患とされた。21-OHDは副腎皮質ホルモンの一種であるコルチゾル産生障害のため, その前駆物質の17-hydroxyprogesterone (17-OHP) が体内に蓄積し, その濾紙血中の高値を指標としてスクリーニングされる。21-OHDは, 既存のスクリーニング対象疾患であったMSUDやガラクトース血症とならび, スクリーニングの結果が判明する前に臨床症状が出現し, 生命予後が悪い症例のあることも危惧されていた。そのため, 採血時期は生後3日程度が適切ともされているが¹⁰⁾, わが国では他の対象疾患の効率的スクリーニングとも考え合わせ, 従来通り生後5~7日の採血が推奨された。

近年では, 一部地域で産科医療機関からの早期退院の傾向が見られ, 濾紙採血も生後4日目が増加傾向にあるが, 上記のように生後5日前後の採血を前提としてそれぞれの測定項目のカットオフ値が決定されていることから, 生後3日以前に採血された場合は, 不適切検体と判定されて, 二度目の検体採取が検査機関から求められることになる。不適切検体が多すぎると, 早期診断・早期治療の妨げになることから, 適切な時期の採血の必要性について, 産科医療機関に対し, 常に指導, 啓発が望ましい¹¹⁾。

2) 未熟児の採血時期

初期のスクリーニング対象のうち4疾患では, 適切な判定のために新生児が一定量以上の哺乳量に達している必要があった。また, 抗生物質が児に使われていると, BIA法では枯草菌の発育が阻害され判定不能となった。そのため, 未熟児では特に採血時期が遅れがちとなったが, CHやCAHのスクリーニングの指標であるTSHや17-OHPは, 哺乳量や抗生物質の影響を受けず, むしろ早期治療がより重要であることから, 未熟児でも初回採血は通常の生後5~7日とすべきことが勧告された。その際, 先天代謝異常症の適切な早期発見のためには, 哺乳量が一定量 (例えばミルク量として100ml/kg/day以上) となった時期に, 二度目の採血をすることも周知された¹²⁾。

さらにCHスクリーニングにあつては、未熟児、ことに在胎30週程度以前の場合、視床下部-下垂体-甲状腺系の未熟性のため、たとえ原発性甲状腺機能低下症であっても、出生直後にTSHが上昇しない例が報告され、そうした例を見逃さない（偽陰性とししない）ため、出生体重2,000g以下の新生児では、生後1か月または体重が2,500gに達した時のいずれか早い時期に2度目の採血をすることも、勧告された。

しかし、最近の調査でも、82.5%の検査機関で、未熟児での採血漏れ・検査漏れが経験されており、ルーチンの2回採血を産科医療機関が遵守していないことがその原因として想定されている¹³⁾。

こうしたことをうけて、日本未熟児新生児学会では確実な2回採血を行うための新しい採血指針を作成している¹²⁾。今後、日本マス・スクリーニング学会を始めとした関連学会にも周知される予定である。

3. スクリーニング対象疾患および検査方法

前述したように、現行のわが国の新生児マス

スクリーニングでは、対象疾患に特異的な物質の濾紙血中高値を指標として、疾患の疑われる新生児（陽性者）がスクリーニングされる。

この場合、どのようなスクリーニングシステムでも、疾患を有する真の陽性者(true positive, TP)と疾患を有しない真の陰性者(true negative, TN)を明確に区分する単一の基準値(カットオフ値)が存在することは稀であり、疾患を有しないがカットオフ値を上回る値を示す偽陽性者(false positive, FP)を効率的に区別することが必要となる。そのため、すべての対象疾患において、重症例を早期に発見・治療するための「初回採血の値により、直ちに精密検査とする」基準値Aと、一過性に検査値の上昇を示すFPを除外するために2回目の採血(再採血)を行うための陽性基準値B(カットオフ値)が設定される。対象疾患別の一般的な基準値AおよびBを表1に示した¹⁴⁾。

ここに示した基準値AおよびBは、例えばCHの場合、スクリーニングの実施主体ごとに大きく異なっており、そのため患者の発見率にも影響がでている恐れが指摘されている。2004

表1 新生児マススクリーニング対象疾患の検査方法・精密検査基準値の概要
(基準値は各検査機関により異なる。表中の数字は文献14を一部改変した参考値である)

対象疾患	測定物質	測定方法	直ちに精密検査する基準値 (A)	再採血する陽性基準値 (B)
フェニルケトン尿症	フェニルアラニン	BIA 酵素法, HPLC タンデムマス	10mg/dl	2~4mg/dl
楓糖尿症	ロイシン 酵素法ではロイシン・ イソロイシン・バリン	BIA 酵素法, HPLC タンデムマス	6mg/dl	2~4mg/dl 酵素法では 8~9mg/dl
ホモシスチン尿症	メチオニン	BIA 酵素法, HPLC タンデムマス	4mg/dl	1~2mg/dl
ガラクトース血症	ウリジルトランス フェレーゼ活性 ベイゲン法, 酵素法で はガラクトース	ポイトラー法 ベイゲン法 酵素法	蛍光(酵素活性)無し ベイゲン法, 酵素法 20mg/dl	蛍光(酵素活性)無し ベイゲン法, 酵素法 3~8mg/dl
先天性甲状腺機能低下症	甲状腺刺激 ホルモン(TSH)	ELISA	15~50mIU/L (全血値)	7.5~12mIU/L (全血値)
先天性副腎過形成症	17-ヒドロキシプロゲ ステロン(17-OHP)	ELISA(7位抗体)	20~50ng/ml 10ng/ml(抽出法)	2.5~5.0ng/ml (抽出法)

BIA: Bacterial inhibition assay (ガスリー法), HPLC: High performance liquid chromatography
酵素法: 基質特異的な酵素によるマイクロプレート法, ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

年の調査でも、基準値AとしてTSH 50mIU/L (全血値, 以下同じ) が2施設, 40mIU/Lが3施設, 30mIU/Lが29施設, 25mIU/Lが2施設, 20mIU/Lが5施設, 15mIU/Lが1施設と、全く統一されていない¹⁵⁾。

その大きな理由は、各実施主体において、専門医との連携が不十分であることが挙げられる。すなわち専門医が指名されると考えられるコンサルタント医師(顧問医)がいるのは調査回答43施設中23施設、地域の連絡協議会(専門医を含んだ関係者会議)が設置されているのが23施設であり、14施設(32.6%)ではどちらの方法によっても専門医との公式の連携が確立していなかった⁴⁾。

厚生省、厚生労働省の研究班や毎年、社会福祉法人恩賜財団母子愛育会が厚生労働省の委託を受けて開催している「先天性代謝異常症等検査技術者研修会」等、わが国の新生児マススクリーニングの標準化に向けた取組は行われてきたが、各実施主体が標準化に主体的に取り組まない限り、現状は変わらないのはこれまでの経緯からも明らかである。

Ⅲ. わが国の新生児マススクリーニングの21世紀における課題

厚生労働科学研究「わが国の21世紀における新生児マススクリーニングのあり方に関する研究」(主任研究者: 島根大学小児科山口清次教授) 中の分担研究「現行マススクリーニングの問題解決に関する研究」において検討を行ったところ、問題点は以下の3点、「精度管理(精度保証)」「情報管理(追跡調査)」「倫理的問題など」に整理された⁵⁾。

1. 精度管理

先天性代謝異常症検査等実施要綱の7) に示したように、スクリーニング開始当初よりスクリーニング検査と同時に、スクリーニング精度管理も一体となって実施されてきている。一般臨床検査でも「精度管理, quality control」という言葉が使われているが、その場合は測定の正確さなどに重点が置かれている。しかし、新生児マススクリーニングでは、多数の正常新生児の中から、最も発見頻度の高いCHでも約

3,000~3,500人に1人という稀な対象疾患患児を見逃すことなく発見することを要求されている。そのため、多数の正常値を示す濾紙血検体の中から、異常値を示す検体を見逃さないという形での「精度管理」がスクリーニング当初から行われてきた。

具体的には、精度管理機関から、軽度の異常値を示す濾紙血検体を正常値の検体に混ぜて各検査機関に定期的を送付し、その異常検体を適切に検出できるかの外部精度管理が行われてきた。スクリーニング開始当初は見逃し率が0.63%程度と高率であったが、徐々に改善していった。最近では、測定結果を所定の用紙に記入する際の「誤り」も見逃しにつながるものと考えて、検査機関を指導しているが、その誤記入率は0.22%と「ゼロ」にはなっていない¹⁶⁾。

新生児マススクリーニングでは、一般の臨床検査機関の「検査」の精度管理とは異なり、図1のフローチャートのすべての過程での誤りを最少にする精度管理の仕組みが求められている。現在の精度管理方法は、外部精度管理検体

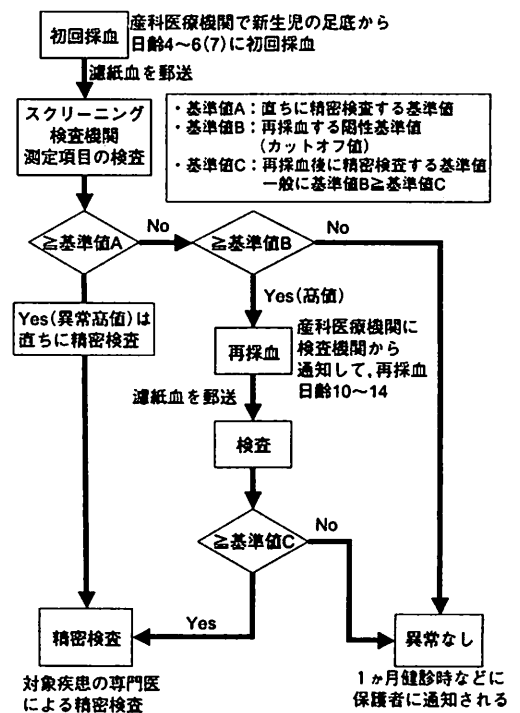


図1 日本の新生児マススクリーニングのフローチャート

とわかる形での濾紙血検体が送付され、それでも誤記入などがゼロとなっていない。

スクリーニング検査機関の質をより向上させるためには、通常的新生児濾紙血検体と区別がつかないような検体 (blind sample, ブラインドサンプル) の送付が必要であり、現在、パイロットスタディが行われている¹⁷⁾。

2. 情報管理 (追跡調査)

公費が使われて行われているマススクリーニングでは、患児の発見、治療などに要する「費用」と、発見されたことで患児、その家族、社会全体にどれほど有益であるかの「効果」が比較され、効果が費用に数倍するような状態、すなわち費用対効果が良好であることが求められる。

この費用対効果を算定するための前提条件は、スクリーニングによって発見された患児 (TP) が適切に診断・治療され、発見されなかった偽陰性者 (false negative, FN) がほとんどいないことが確認され、また一過性に異常値を示した偽陽性者 (FP) に対する不要な診断・治療が行われないことが把握されていなければならない。そのためには、スクリーニングで陽性となった者全員 (TP+FP) の追跡調査が行われ、最終的な診断が把握されている必要がある。

こうした追跡調査は、代謝異常症に関しては母子愛育会総合母子保健センター内の特殊ミルク事務局が長年担当し、特殊ミルク情報という機関誌に報告されてきた。

またCHやCAHについては、スクリーニング開始当初は厚生省研究班、1994年度からはやはり特殊ミルク事務局が担当する形でその成果が報告されてきた。

しかし、1990年ころから各自治体での個人情報保護条例の施行などにより、患児や家族のプライバシー保護が優先され、公的資金によるマススクリーニングであるという面が忘れられがちとなり、追跡調査に協力する自治体が約40%にまで減少し現在に至っている¹⁸⁾。

関連学会や専門医の間では、国立成育医療センターなどのような施設での、国の関与が明らかな形での追跡調査の再構築を求めるコンセン

サスができているが、実際の追跡調査再開にはいくつかの障壁が残されている。

3. 倫理的問題や新しいスクリーニング

乳幼児の健康の保持増進のための、母性および保護者の努力を規定した母子保健法第4条2項には「乳児又は幼児の保護者は、みずからすすんで、育児についての正しい理解を深め、乳児又は幼児の健康の保持及び増進に努めなければならない」と記載されている。わが国の新生児マススクリーニングに関する直接的な規定はないが、このような母子保健法の精神により、国および地方公共団体は保護者に適切な情報を提供し、乳幼児の健康増進にあたる責務を有している。

世界的に新生児マススクリーニングを考えた場合、ガスリー法による数種類の先天代謝異常症のスクリーニング、その後のCHやCAHといった内分泌疾患スクリーニングの普及が20世紀中にみられたあと、21世紀はタンデム型質量分析計 (タンデムマス) という新技術による20~30種類の対象疾患の一斉スクリーニングの時代となっている⁷⁾。

その詳細は別論文⁷⁾に譲るが、精度管理、情報管理の再構築とともに、わが国の21世紀の新生児マススクリーニングは、タンデムマススクリーニングをいかに導入できるかという分水嶺にさしかかっている。

わが国の子どもたちの未来のために、ふさわしい選択がなされることを願い本稿を終えたい。

本論文は、厚生労働科学研究費補助金 (子ども家庭総合研究事業) 「わが国の21世紀における新生児マススクリーニングのあり方に関する研究」および「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究」の補助を受けて作成された。研究にご支援、ご協力下さっている関係者の皆様に深謝いたします。

文 献

- 1) 北川照男. 新生児マススクリーニングの17年目を回顧して. 小児内科 1994; 26: 1951-1955.
- 2) 成瀬 浩. 我が国の新生児スクリーニングの生

- い立ち, 周産期医学 1998; 28: 545-549.
- 3) 黒田泰弘. わが国における新生児マス・スクリーニングのあゆみ, 小児科診療 2000; 63: 1293-1302.
 - 4) 原田正平, 加藤忠明, 掛江直子, 他. スクリーニング検査機関のパフォーマンスモニタリングを継続的に行うための問題点に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業) わが国の21世紀における新生児マススクリーニングのあり方に関する研究 平成16年度総括・分担研究報告書 2005: 119-121.
 - 5) 原田正平, 加藤忠明, 掛江直子. 現行マススクリーニングの問題点の継続的な監視と改善のためのシステムについて. 厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業) わが国の21世紀における新生児マススクリーニングのあり方に関する研究 平成17年度総括・分担研究報告書 2006: 136-138.
 - 6) 原田正平. クレチン症マススクリーニング. 北海道公衆衛生学雑誌 1993; 7: 161-176.
 - 7) 山口清次. 新生児マススクリーニングの新しい動き—質量分析の導入による新展開—. 日本医事新報 2004; 4175: 19-25.
 - 8) マス・スクリーニング倫理審議委員会(松田一郎). マス・スクリーニングの施行に関するガイドライン. 日本マス・スクリーニング学会誌 1998; 8(Supplement 2): 1-5.
 - 9) 厚生省児童家庭局長通知. 先天性代謝異常検査等の実施について. 日本マス・スクリーニング学会誌 1998; 8(Supplement 2): 93-94.
 - 10) 原田正平, 市原 侃, 新井純理, 他. 先天性副腎過形成症マス・スクリーニングのための適切な採血日齢の検討. 日本マス・スクリーニング学会誌 1994; 4: 69-76.
 - 11) 梅橋豊蔵. 濾紙血の採取法・採血時期・保存法. 日本マス・スクリーニング学会誌 1998; 8(Supplement 2): 24-27.
 - 12) 楠田 聡. 低出生体重児のマススクリーニング—採血時期について—. 周産期医学 2005; 35: 1218-1220.
 - 13) 梅橋豊蔵, 梅橋操子, 福士 勝, 他. 採血漏れをきたすような状況の調査結果について. 厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業) わが国の21世紀における新生児マススクリーニングのあり方に関する研究 平成17年度総括・分担研究報告書 2006: 167-171.
 - 14) 大和田操. 新生児マス・スクリーニング検査. 小児科診療 2005; 68: 931-936.
 - 15) 原田正平. 現行マススクリーニングの問題点とその解決にむけて. 先天性代謝異常症等検査技術者研修会「これからの新生児マス・スクリーニング」 2004; 62-72.
 - 16) 原田正平, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 他. 外部精度管理が行われなくなった場合の新生児マススクリーニングでの「見逃し」数の試算とその社会的費用について. 厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業) わが国の21世紀における新生児マススクリーニングのあり方に関する研究 平成17年度総括・分担研究報告書 2006: 139-142.
 - 17) 鈴木恵美子, 渡辺倫子, 前田昌子, 他. わが国のスクリーニング外部精度管理システムへのブラインドサンプル導入の検討. 厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業) わが国の21世紀における新生児マススクリーニングのあり方に関する研究 平成17年度総括・分担研究報告書 2006: 172-174.
 - 18) 原田正平, 青木菊麿, 木下和子. 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体制の再構築の手順. 厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業) 小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究 平成16年度総括・分担研究報告書 2005: 117-119.