

# タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの試験研究 2008年度(4年目)実施成績

野町祥介 雨瀧由佳 西村知美 小田千恵 花井潤師  
福士 勝 矢野公一 長尾雅悦<sup>\*1</sup> 窪田 満<sup>\*2</sup>

## 要 旨

札幌市のタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングのパイロットスタディにおいて、2008年4月から2009年3月までの1年間で新生児代謝異常症等検査を受検した16,831件(前年度比324件増加)のうち、保護者からタンデム質量分析計による多項目検査の希望を取得できた16,615件(98.7%)を対象に検査を実施した。その結果、2例を精査とし、うち1例が中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症と診断された。また、メチルマロン酸血症及びプロピオン酸血症を疑った1例については、精査の結果正常であった。

### 1. 緒 言

札幌市では、2005年4月から、新生児マス・スクリーニング事業の効果を高めることを目的として、「札幌市 タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの研究実施要領」に基づいて、新生児先天性代謝異常症等検査の受検者のうち、保護者の署名による希望を得られたものを対象に、タンデム質量分析計による多項目検査(以下;タンデム検査)を研究事業として実施している<sup>1)</sup>。本報では前報<sup>2)</sup>に引き続いて、4年目(2008年度)の検査実施成績を報告する。

### 2. 方 法

検査方法は既報<sup>3)</sup>に従った。タンデム質量分析法によるアミノ酸代謝異常症3項目の検査(以下;3項目検査)は、2008年4月以降に札幌市衛生研究所で受け付けた新生児で、保護者が申込書により先天性代謝異常症等検査を申し込んだ16,831件を

対象とし<sup>4)</sup>、タンデム検査は、そのうち保護者が申込書においてタンデム検査を合わせて希望した16,615件を対象とした。

データ集計はデータベース「タンデムマススクリーニングシステム」を用いて行った<sup>5)</sup>。

### 3. 結 果

#### 3-1 タンデムマスによる検査希望率

2007年4月1日から2008年3月31日までの1年間の新生児代謝異常症等検査の受検者数は16,831件(前年度比324件の増加)で、そのうち16,615件がタンデム検査を希望した。検査希望率は前3年間の実績とほぼ同じ98.7%だった。また、検査済み検体の10年間保存と研究等への二次利用の承諾率は94.6%(15,924/16,831)で、前年度比で0.8%増であった。

#### 3-2 陽性例

タンデム検査における初回要再採血は47例で、そのうち2例が最終的に精査となった。これらの47例の

\*1 独立行政法人国立病院機構西札幌病院小児科

\*2 手稲溪仁会病院小児科

内訳を表1にまとめる。なお、3項目検査においては、2008年度は要再採血例がなく、すべて正常であった。

### 3-3 要精査例と発見例

タンデム検査における要精査例の2例の内訳を表2にまとめる。このうち1例がその後の精密検査により、責任遺伝子 ACADM に 449-452delCTGA/Q45R の compound hetero の病因遺伝子型を認め、中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症と診断された。

### 3-4 代謝異常症依頼検査によるフォローアップ

要精査例については、当所の調査研究「代謝異常症依頼検査」によるフォロー検査<sup>6)</sup>を行った。

メチルマロン酸血症もしくはプロピオン酸血症を疑った例については、尿中有機酸検査において、methylmalonateあるいはmethylcitrateの増加がなく、その後血中 propionyl carnitine / acetyl carnitine molar ratio (C3/C2比)も正常化したことから、メチルマロン酸血症及びプロピオン酸血症の双方について除外され、新生児期の一過性のC3/C2比高値であると考えられた。

中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症を疑った1例については、精査後も octanoyl carnitine (C8) の高値が継続したほか hexanoyl carnitine (C6)も0.6-1.3nmol/mlと新生児平均(0.05 ± 0.03 nmol/ml)に比し高値で推移した。また生後4か月時の尿中有機酸検査では suberic acid の高値を認め、最終的に責任遺伝子 ACADM に 449-452delCTGA / Q45R の compound hetero<sup>7)</sup> 病因遺伝子型を認め、診断に至った。

### 3-5 発見例の予後

発見された中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症例は、精査医療機関において、カルニチン投与を中心とした治療が継続されており、体重増加は良好で、肝機能異常等も認めていない。

### 3-6 4年間の精査例のまとめ

札幌市では、2005年4月に新生児代謝異常等検査にタンデム質量分析計を導入することで、3項目検査については検査法をタンデム質量分析法に移行し、か

つ見出す疾患を拡充することを目的としたタンデム検査を研究的に開始した。2009年3月までの4年間で、64,835件の新生児について3項目検査を実施し、そのうち保護者から検査の希望が取得できた63,971件(98.7%)の新生児についてタンデム検査を実施した。

これまで3項目検査では4例を精査とし、古典型フェニルケトン尿症1例、良性持続性高フェニルアラニン血症1例の計2例を発見した。またタンデム検査では13例を精査とし、プロピオン酸血症4例、カルニチントランスポータ異常症2例、グルタル酸尿症 型1例、中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症1例の計8例を発見した。

全発見例のうちグルタル酸尿症 型の1例のみ治療の困難な新生児型であったため救命には至らなかったが、他の全ての例については迅速な治療とあいまって現在まで良好な経過が得られている。

2005年4月から2009年3月までのタンデム質量分析計による3項目検査及びタンデム検査における計17の精査例について、初回検査と再採血検査の当該疾患指標検査結果及び精査結果、並びに責任遺伝子名と遺伝子型について表3にまとめた<sup>8,9)</sup>。

### 3-7 追跡調査の結果

札幌市では2005年から「新生児・乳幼児マススクリーニング追跡調査実施要領」に基づき、先天性代謝異常等検査、神経芽細胞腫スクリーニング検査、胆道閉鎖症検査と併せてタンデム検査により見出される疾患についても小児慢性疾患登録事業で収集される医療意見書により、見逃し例の有無等を把握することで検査の効果を検証している<sup>4)</sup>。

2008年3月までに申請された医療意見書による追跡調査では、タンデム検査見逃し例と考えられる症例が存在しないことが確認でき、全例が適切にタンデム検査により見出されていた。

表 1 2008 年度タンデム検査における要再採血例内訳

指標	疑い疾患名	初回採血における要再採血例数		最終的に要精査 となった例数
Cit	シトルリン血症	6		
COH	加ニチトランスホ <sup>°</sup> -タ異常 症	3		
C5	イソ吉草酸血症	11	(うち 10 例は抗生剤による偽陽性)	
C8	中鎖アシル CoA 脱水素 酵素欠損症	1		1
C10 かつ C8	ケルル酸尿症 2 型	13	(うち 1 例はかつ C14:1 高値)	
C14:1	極長鎖アシル CoA 脱水 素酵素欠損症	5	(うち 1 例はかつ C10 高値)	
C16 もしくは C18	加ニチパ <sup>°</sup> ルミトイ <sup>°</sup> トランスフ エラセ <sup>°</sup> 欠損症	8		
C3/C2	プロピ <sup>°</sup> オン酸血症 メチルマロン酸血症	1		1
要再採血数 合計		47 <sup>*1</sup>		2

\*1 複数項目で陽性となったものの重複を含まない数

表 2 2008 年度のタンデム検査の要精査例内訳

症例	出生時体重	疑い疾患名	初回検査 指標検査値 (採血日齢 ; 採血時体重)	再採血検査 指標検査値 (採血日齢 ; 採血時体重)	精査結果
	782g	中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症	C8 ; 1.47nmol/ml ( 9 days ; 664g )	C8 ; 0.89nmol/ml ( 29 days ; 831g )	中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
	3,042g	プロピ <sup>°</sup> オン酸血症 メチルマロン酸血症	C3/C2 ; 0.32 ( 5 days ; 3,020g )	C3/C2 ; 0.33 ( 9 days ; 3,370g )	正常

Cit; citrulline COH; free carnitine C2; acetyl carnitine C3; propionyl carnitine C5; isovaleryl carnitine C8; octanoyl carnitine C10; decanoyl carnitine C14:1; myristoyl carnitine C16; palmitoyl carnitine C18; stearoyl carnitine

表3 2005-08年度 札幌市におけるタンデム検査(アミノ酸代謝異常3項目を含む)の精査例と精査結果

年度	初回検査結果			再採血検査結果			精査結果・遺伝子型
	日 齢	一次検査 (MS/MS)	二次検査 (HPLC)	日 齢	一次検査 (MS/MS)	二次検査 (HPLC)	
2005	5	C14:1; 0.5nmol/ml					一過性の高値
	5	C5; 3.7nmol/ml					抗生剤の影響による偽陽性
	4	COH; 8.1nmol/ml		11	COH; 7.5nmol/ml		一過性の低値
	4	Met; 59.4nmol/ml	Met; 1.1mg/dl	15	Met; 83.4nmol/ml	Met; 1.7mg/dl	一過性高メチオニン血症
	7	Phe; 200nmol/ml	Phe; 4.5mg/dl				原因不明の肝不全・腸穿孔
2006	5	C10; 1.0nmol/ml (C8; 0.6nmol/ml)					グルタル酸尿症 型 ETFDH 遺伝子 A360P / Y507D
	17	Phe; 1,454nmol/ml	Phe; 24mg/dl				古典的フェニルケトン尿症 PAH 遺伝子 IVS4nt-1 / R252W
	4	COH; 6.0nmol/ml		11	COH; 6.8nmol/ml		カルニチントランスポータ異常症 OCTN2 遺伝子 S467C / S467C
	4	C3/C2; 0.30 (C3; 6.9nmol/ml)		12	C3/C2; 0.51 (C3; 5.9nmol/ml)		プロピオン酸血症 PCCB 遺伝子 I430L / Y435C
	4	Phe; 124.3nmol/ml	Phe; 2.5mg/dl	15	Phe; 81.1nmol/ml	Phe; 3.3mg/dl	良性持続性高フェニルアラニン血症
	4	C3/C2; 0.29 (C3; 8.9nmol/ml)		12	C3/C2; 0.50 (12) (C3; 12.7nmol/ml)		プロピオン酸血症 PCCB 遺伝子 Y435C / Y435C
2007	4	C3/C2; 0.44 (C3; 11.2nmol/ml)					プロピオン酸血症 PCCB 遺伝子 Y435C / Y435C
	4	C3/C2; 0.31 (C3; 8.5nmol/ml)		22	C3/C2; 0.39 (C3; 5.2nmol/ml)		プロピオン酸血症 PCCB 遺伝子 Y435C / ?
	5	COH; 6.6nmol/ml		21	COH; 6.7nmol/ml		カルニチントランスポータ異常症 OCTN2 遺伝子 S467C / ?
	4	Cit; 46.8nmol/ml	Cit; 1.5mg/dl	12	Cit; 101.6nmol/ml	Cit; 1.8mg/dl	一過性の高値
2008	9	C8; 1.5nmol/ml (C8/C10; 4.75)		29	C8; 0.9nmol/ml (C8/C10; 8.43)		中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症 ACADM 遺伝子 449-452delCTGA / Q45R
	4	C3/C2; 0.32 (C3; 3.0nmol/ml)		9	C3/C2; 0.33 (C3; 2.8nmol/ml)		一過性の高値

Cit; citrulline Arg; aspartic acid ASA; argininosuccinic acid COH; free carnitine C2; acetyl carnitine C3; propionyl carnitine C4; butyryl carnitine C5; isovaleryl carnitine C5:1; tiglyl carnitine C5DC; glutaryl carnitine C5OH ; 3-OH-isovaleryl carnitine C6; hexanoyl carnitine C8; octanoyl carnitine C10; decanoyl carnitine C10:1; decenoyl carnitine C14:1; myristoyl carnitine C16; palmitoyl carnitine C18; steroyl carnitine  
MS/MS; タンデム質量分析計 HPLC; 高速液体クロマトグラフィー

### 3-8 その他の関連事項につて

#### 倫理環境の整備

札幌市衛生研究所では、ヒトを対象とする医学研究において適正な倫理環境を確保することを目的として、2008年4月に札幌市衛生研究所ヒトを対象とする医学研究実施要綱を制定し、その諮問機関として札幌市衛生研究所倫理審査委員会を設置した<sup>10)</sup>。

「タンデム質量分析器による新生児マス・スクリーニングの試験研究」については、2008年6月に開催した第1回倫理審査委員会において研究計画の審査を申請し、承認を受けた。その際、倫理審査委員会の指摘を受けて、本研究事業において全ての受検者の保護者に配布しているパンフレットの文面に、倫理審査委員会に関する記述を加える等の改訂を行った。

#### ピボキシル系抗生剤への対応

ピボキシル基を有する抗生剤を経口的に投与した場合、体内でピボキシル基がカルニチンと結合し、ピバロイルカルニチンが生成する。タンデム質量分析計は、ピバロイルカルニチンを異性体であるisovarelyl carnitine (C5) として検出する。そのため、新生児にこれらの抗生剤を使用した場合、タンデム検査偽陽性として要再採血となる。

2005年4月から2008年1月までに、タンデム検査で要再採血となった例のうち、18%がこれらの抗生剤の使用によるものであった(2008年度の数を表1に示す)。

しかし、これらの抗生剤を使用した場合、血中のカルニチン濃度を下げ、低血糖を誘発することがあり、新生児への使用の安全性は保証されていない<sup>11,12)</sup>。

札幌市では、各スクリーニング・システムの向上を図るため関係医療機関等と新生児・乳児マス・スクリーニング連絡会議を設置しているが、今回は新生児・乳児マス・スクリーニング連絡会議を通じて、2009年2月、札幌市のスクリーニング広報誌「スクリーニングニュース」に、スクリーニングの実施状況と、コンサルタント医からの当該抗生剤の副作用及び新生児への使用の危険性についての注意喚起文を掲載し、医療機関等に配布することでこの問題への対応を行った。

配布後の2009年2月から8月までの、抗生剤による偽陽性例は1例のみであり、再採血例に占める割合で6%にまで減少した<sup>3)</sup>。

## 4. 考 察

### 4-1 検査成績について

2008年度のタンデム質量分析計による新生児マススクリーニングの試験研究においては、新生児代謝異常症等検査受検総数の98.7%にあたる16,615例がタンデム検査を希望し、前3年度に続いて高い検査希望率となった。4年間のタンデム検査実施総例数は63,971例となり、この間の3項目検査を含めた発見患者数は、古典的フェニルケトン尿症1例、良性持続性高フェニルアラニン血症1例、プロピオン酸血症4例、グルタル酸尿症 型1例、カルニチントランスポータ異常症2例、中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症1例の計10例で、4年間の総発見頻度は、およそ6,400人に1人程度となった。このうち2008年度は、タンデム検査において中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症の患者を発見し、早期治療開始に貢献することができた。

2008年度のタンデム検査における再採血数は昨年度より7例増加し、47例(再採血率0.28%)であった。再採血理由の内訳で、グルタル酸尿症 型疑いに次いで多かったイソ吉草酸血症疑11例のうち10例は、使用された抗生剤の影響によるもので、これについては前述のように医療機関等へ適切な抗生剤の使用に関する注意喚起を行うことで対応した。このことで産科医療機関における抗生剤使用の改善に一定の効果が得られ、患者の発見とは別の側面から、新生児の安全性を確保することができた。

### 4-2 中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症について

中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症は、タンデム検査においてoctanoyl carnitine (C8) を指標として見出すことができる疾患であり、簡単な生活指導等のみで重篤な症状や突然死を避けることができる疾患である。そのため、タンデム検査対象疾患の中でも、特に早期発見の効果が高いと考えられている。一方で、国内での当該疾患の発症頻度は欧米に比べて低く<sup>14,15)</sup>、その点でマス・スクリーニングの効果について一定の疑念があった。しかし、東京都のパイロット・スタディではおよそ4万人の検査で2例の患者を発見するなど、これまで考えられていた以上に高い頻度を示唆する報告<sup>16)</sup>もある。このたび札幌市でも検査開始4年目で当該疾患の患者を見出したことで、本検査の意義は一層高まったと考えられる。

当該疾患の検査指標としてはC8値の他に、グルタル酸尿症型や新生児期の飢餓、あるいは未熟児ミルクなどを使用した場合の高値との判別のため、hexanoyl carnitine ; C6やC8/C10比、C8/C2比等の様々な指標が提案されている<sup>17)</sup>。今回の発見例は、C8/C10比においても日齢9の初回採血時で4.75、日齢29の再採血時で8.43と一般的に推奨されているカットオフ値である1.5<sup>18)</sup>を大きく上回っていた。このため、当該疾患のマス・スクリーニングのためにC8/C10比とC8値を併用する方法は有用であると考えられた。

また、本例のフォローにおいて、尿中有機酸検査では月齢4でsuberic acidが高値を示した他には目立った検査所見がなく、尿中有機酸検査による本症の補助診断には限界があると考えられた。今後は、遺伝子検査による確定診断のタイミングなどを含む精査・治療に関するガイドラインの作成が望まれる。

#### 4-3 メチルマロン酸血症及びプロピオン酸血症の判定指標について

2008年度にC3/C2比高値により精査とした1例は最終的には正常であった。札幌市ではこれまでC3/C2比を指標として4例のプロピオン酸血症患者を見出している。これらの患者ではC3/C2比高値と併せて、初回採血時からC3値が5nmol/mlを超えるという特徴があった。しかし、今回の精査例はC3値がおよそ3nmol/mlで、新生児平均(2.1 ± 0.8nmol/ml)に近いものだった。これを踏まえて、今後はC3/C2比とC3値の両指標についてカットオフ値を併用していくことの有用性についても検討が必要であると考えられた。

#### 4-4 今後の方針について

札幌市のタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングのパイロットスタディは4年間で8名の患者の早期発見に貢献し、のちの治療とあいまって子どもの健全な発達に大きく寄与することで、一定の有用性が示された。

札幌市は2007年度から3年間の予定で継続していた厚生労働科学研究「タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マス・スクリーニング体制の確立に関する研究」班(主任研究者: 島根大学山口清次教授)に参加しており、研究班が終了する2009年度末には全国的な実施等についても提言されると考えられる<sup>19)</sup>が、いずれにしても

札幌市では本研究の結果から、事業化により検査を継続すべきと考える。

ただし、タンデム検査の対象疾患は、発見を契機に突然死を防ぐものなど治療効果の高いものがある一方で、最善の治療をしても十分な効果が得られないもの、また治療が必須ではない軽症型も併せて発見されるという点において従来の対象疾患と異なる性格を持っている。アメリカでは2008年12月、オバマ大統領の着任に1か月先んじる形で、大統領生命倫理諮問委員会が、新生児マス・スクリーニングについて、タンデム検査の対象疾患の一部については、その疾患の性格を鑑み、保護者からのインフォームド・コンセントの取得を実施の前提とすることを提言しており<sup>20)</sup>、私たちも事業化に際しては、被検者の権利に十分な配慮をし、従来の新生児代謝異常症等検査のオプション検査として実施する等の方法について考慮する必要がある。

## 5. 文献

- 1) 野町祥介, 本間かおり, 花井潤師 他: 札幌市におけるタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングのための体制整備, 日本マス・スクリーニング学会誌, 16(1), 65-72, 2006.
- 2) 野町祥介, 太田 優, 坂上絵理奈 他: タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの試験研究 2006年(2年目)度実施成績, 札幌市衛生研究所報, 34, 29-36, 2007.
- 3) 野町祥介, 仲島知美, 櫻田美樹 他: タンデム質量分析計による非誘導体化アミノ酸・アシルカルニチンの一斉分析 - 現行ブチル誘導体化法との比較 -, 札幌市衛生研究所報, 34, 37-47, 2007.
- 4) 野町祥介, 阿部敦子, 坂上絵理奈 他: タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングのシステム構築 (1)体制整備, 札幌市衛生研究所報, 32, 54-61, 2005.
- 5) 本間かおり, 花井潤師, 野町祥介 他: 札幌市におけるタンデム質量分析計によるマス・スクリーニングのためのデータ処理システム(1)事務処理システム, 日本マス・スクリーニング学会誌, 16(1), 73-77, 2006.

- 6) 田上泰子, 花井潤師, 野町祥介 他: ハイリス  
ク・スクリーニングにおいてGC/MSとタンデム  
質量分析計の有用性を示した2診断例, 札幌市衛  
生研究所報, 33, 29-37, 2006.
- 7) Purevsurena J, Kobayashia H, Hasegawa Y et al..  
A novel molecular aspect of Japanese patients with  
medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency  
(MCADD): c.449-452delCTGA is a common mutation  
in Japanese patients with MCADD, *Molecular  
Genetics and Metabolism*. 96, 77-79, 2009.
- 8) 窪田 満, 竹田優子, 木田和宏: タンデム質量  
分析計による新生児マス・スクリーニングで発  
見されたプロピオン酸血症, 特殊ミルク情報,  
43, 32-35, 2007.
- 9) 長尾雅悦, 白石秀明, 斉藤伸治 他: 新生児タ  
ンデムマススクリーニングにより発見されたカ  
ルニチントランスポータ異常症の診断と治療,  
日本先天代謝異常学会雑誌, 24, 95, 2008.
- 10) 野町祥介, 福士 勝, 武口 裕, 宮下妙子, 矢野  
公一, 藤田晃三: 札幌市衛生研究所におけるヒ  
トを対象とする医学研究を実施するための体制  
整備 - 倫理審査委員会の設置 -, 札幌市衛生研  
究所報, 35, 43-49, 2008.
- 11) Makino Y, Sugiura T, Ito T, Sugiyama N,  
Koyama N. Carnitine-associated encephalopathy  
caused by long-term treatment with an antibiotic  
containing pivalic acid, *Pediatrics*, 120, e739-e741  
2007.
- 12) 山田建治, 小林弘典, 遠藤 充, 長谷川有紀, 白  
石英幸, 山口清次: ピボキシル基を持つセフェ  
ム系抗菌薬11日間投与後に2次性カルニチン欠乏  
症を来した2歳男児例, *日本小児科学会雑誌*,  
112, 1382-1385, 2008.
- 13) 雨瀧由佳, 野町祥介, 花井潤師 他: タンデム  
検査で偽陽性を生じる抗生剤使用の問題点とそ  
の対応について, *日本マス・スクリーニング学  
会誌*, 19(2), 153, 2009.
- 14) Grosse SD, Khoury MJ, Greene CL et al. The  
epidemiology of medium chain acyl-CoA  
dehydrogenase deficiency: An update, *Clinical  
Chemistry* 8, 205-212, 2006.
- 15) 重松陽介: タンデムマスによるマススクリー  
ニングの効果に関する研究, 平成16~18年度厚生  
労働科学研究費補助金(子ども総合研究事業)  
総合研究報告書, 18-22, 2006.
- 16) Ho S, Lukacs Z, Hoffmann GF, Lindner M,  
Wetter T. Feature construction can improve  
diagnostic criteris for high-dimensional metabolic data  
in newborn screening for medium-chain acyl-CoA  
dehydrogenase deficiency, *Clinical Chemistry* 53,  
1330-1337, 2007.
- 17) 北川照男, 鈴木 健, 石毛信之, 穴澤 昭, 和田  
美夏, 大和田操: 東京都のアミノ酸・有機酸・  
脂肪酸代謝異常症スクリーニング3年間の経験と  
問題点, 平成20年度厚生労働科学研究費補助金  
(子ども総合研究事業)分担研究報告書, 76-80,  
2009.
- 18) Hsu H, Zytovicz TH, Comeau AM et al.  
Spectrum of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase  
deficiency detected by newborn screening, *Pediatrics*,  
121, e1108-e1114, 2008.
- 19) 重松陽介: タンデムマスによるマススクリー  
ニングの効果の検討, 平成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)総合研  
究報告書, 71-75, 2007.
- 20) The President's Council on Bioethics Washington D.C.  
The changing moral focus of newborn screening: an  
ethical analysis by the president's council on bioethics,  
2008.  
[http://www.bioethics.gov/reports/newborn\\_screening/c  
hapter4.html](http://www.bioethics.gov/reports/newborn_screening/c<br/>hapter4.html)