

新生児における先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニング

今西 利花 永井 雅子 木村 千鶴子
高見 俊才 大瀬戸 光明 井上 博雄

Current Status of Newborn Screening for Congenital hypothyroidism

Rika IMANISHI Masako NAGAI Chizuko KIMURA
Shunsai TAKAMI Mit s uaki OSETO Hiroo INOUYE

Newborn screening for Congenital hypothyroidism (Cretinism) in blood absorbed on a piece of filter paper was started from October 1980 in Ehime Prefecture.

388595 infants, born in Ehime Prefecture, were screened in Ehime prefectural central hospital with radio linked immunosorbent assay (RIA) from October 1980 to March 1992 and in Ehime Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) from April 1992 to March 2004. As the result, 94 cases of Cretinism were detected. The incidence of Cretinism was 1 : 3900.

Keywords : Newborn screening, Congenital hypothyroidism (Cretinism), ELISA, 1 : 3900

はじめに

わが国では昭和 54 年より母子保健事業として新生児濾紙血による先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)マス・スクリーニングが全国的に開始された。この疾患は、生まれつき甲状腺ホルモンが欠乏することにより種々の症状を呈する疾患であり、新生児期から乳児期早期に甲状腺ホルモンが不足した場合には、脳神経系に不可逆的な障害を与える。したがって、早期発見・早期治療が非常に重要となる。現在ではほぼ 100%の出生児がスクリーニングを受検しており、¹⁾スクリーニング開始以前に比較して、スクリーニングで発見された症例の知能予後は著しく改善がみられ、マス・スクリーニングの有用性は衆知のこととなっている。²⁾

本県においても、昭和 55 年 10 月より愛媛県立中央病院 R I 検査室で開始され、平成 4 年 4 月からは当所において実施している。

今回スクリーニング開始から 20 年以上を経過したこと、また平成 14 年度には中枢性甲状腺機能低下症 1 例の報告があったことから本県のクレチン症マス・スクリーニングの概要を当所の実施状況等を中心に報告する。

方 法

1. 検査対象

昭和 55 年 10 月から平成 15 年 3 月までに愛媛県下の

産科医療機関で出生し本検査を希望した全新生児を対象とした。

2. 検査材料

「先天性代謝異常検査等実施要綱」に基づき、医療機関が定められた濾紙に採血した乾燥血液濾紙を用いた。

3. 検査方法

昭和 55 年 10 月から平成 3 年 4 月までは甲状腺刺激ホルモン (TSH) をラジオイムノアッセイ (RIA) 法により測定し、平成 4 年 4 月からは TSH 及び遊離サイロキシン (FT4) を酵素免疫測定 (ELISA) 法により測定している。ELISA 法での使用試薬は“クレチン TSH ELISA II ‘栄研’”および“フリー T4 D-ELISA ‘栄研’”である。

判定基準について図 1 に示す。当所に送付された検体を検査 (初回検査) した結果、TSH 8.0 μ U/ml 以上および 95% タイルの検体について確認検査を行う。確認検査の結果 9.0 μ U/ml 以上の検体に再採血を依頼する。再送付されてきた検体を検査 (再検査) した結果 9.0 μ U/ml 以上の検体はスクリーニング陽性となり専門医療機関での精密検査受診を依頼する。また、初回検査において 30.0 μ U/ml 以上の検体は初回スクリーニング陽性となり精密検査受診を依頼する。

結 果

1. 実施状況

昭和55年10月から平成15年3月までの実施状況を表1に示す。平成3年3月まで愛媛県立中央病院R I検査室において213196名、平成15年3月まで当所において162234名、合計375430名の新生児をスクリーニングした。実施率に変動はみられず、里帰り出産のため約109%となっている。

愛媛県立中央病院では69名(0.03%)がスクリーニング陽性であった。当所では3508名(2.16%)に再採血依頼し、そのうち260名(0.16%)がスクリーニング

陽性であった。したがって本県のスクリーニング陽性者はスクリーニング開始から合計329名(0.09%)となる。次に、スクリーニング陽性者の精密検査の結果を表2に示す。クレチン症94名、高TSH血症7名、一過性高TSH血症24名、一過性甲状腺機能低下症6名であった。また、確定診断はされていないが、TRH負荷試験過剰反応を示したためチラージンS内服治療を開始し経過観察中の陽性例を含めた不明群が38名あった。

平成15年3月までの発見率は1:3900であり全国平均1:4000(平成13年度まで)³⁾とほぼ同じである。

2. 再採血検体の結果

平成4年4月から平成15年3月までの再採血率の変動を図2に示す。平成8年4月より再採血率の上昇傾向

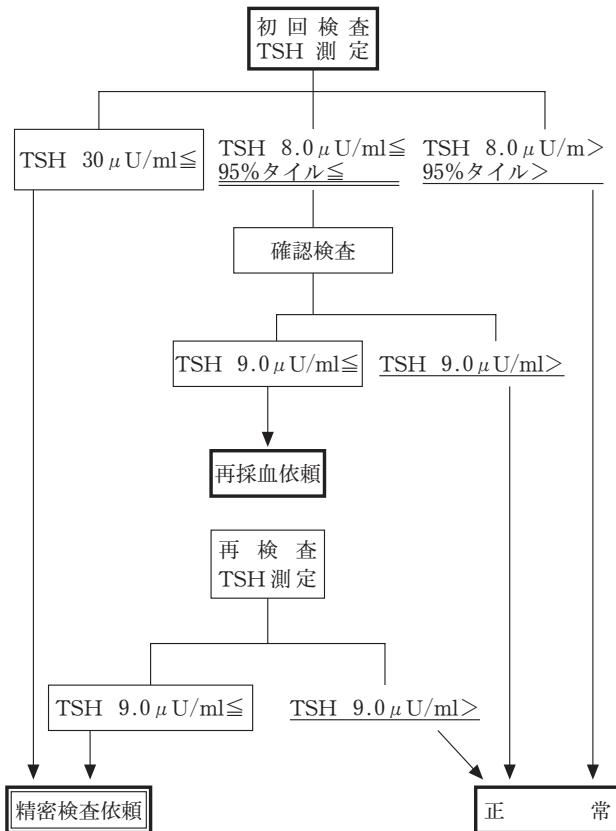


図1 クレチン症スクリーニングの流れ

表1 スクリーニング実施状況

	S55~H3 (RIA法)	H4~H14 (ELISA法)	合 計
出生数	195,921	149,236	345,157
初回検査数	213,196	162,234	375,430
受検率(%)	108.8	108.7	108.8
再採血依頼数	—	3,508	—
(%)	—	2.16	—
陽性者数	69	260	329
(%)	0.03	0.16	0.09

表2 スクリーニング陽性者の診断結果

クレチン症	94
うち中枢性クレチン症	1
高TSH血症	7
一過性高TSH血症	24
一過性甲状腺機能低下症	6
正常	159
不明	38
計	329

*不明：確定診断されていない陽性等

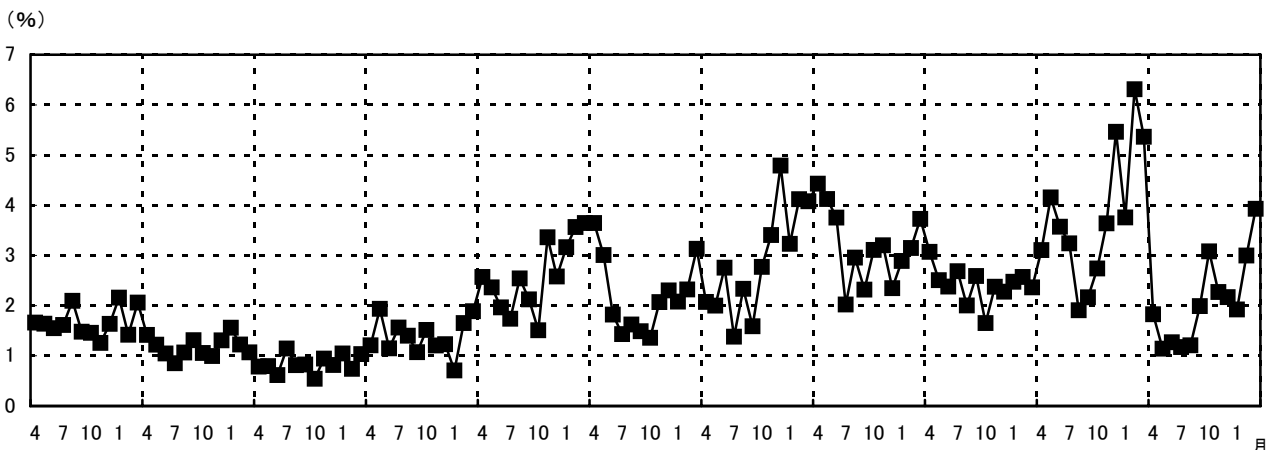


図2 採血の変動(平成4年4月~平成15年3月)

がみられはじめた。また、季節的変動を比較するため、11月から翌5月と6月から10月の2期間に分け比較した。その結果、11月から翌5月の平均再採血率が2.46であるのに対して6月～10月は平均1.82となっていた。

また、平成14年4月から15年3月までの1年間に再採血依頼を行った検体283名について地区別に集計した結果を表3に示す。県下の出生医療機関は現在それぞれ地区ごとに東予27施設、中予27施設、南予13施設の計67施設である。再採血率は中予地区が2.76と他の地区にくらべて高くなっていた。初回検体数は東予地区4692名(34.3%)中予地区6228名(45.5%)南予地区2766名(20.2%)であり、初回検体数と再採血率との関係はみられない。また、各地区における再採血日齢は、日齢の範囲差は見られるものの平均約15日であった。

表3 地区別再採血依頼結果

	東予	中予	南予	計
施設数	27	27	13	67
初回検体数	4692	6228	2766	13686
再採血数	66	172	45	283
再採血率(%)	1.41	2.76	1.63	2.07
採血日齢 M±SD	15.2±2.6	15.3±3.9	15.8±3.6	15.4±3.5
範囲(日)	10~23	10~42	9~24	9~42

表4 再採血日齢別検査結果

再採血日齢	再採血数	精査依頼数	患児数
9日	1(0.4%)	1(4.2%)	
10~14日	111(39.2%)	6(25%)	
15~19日	106(37.5%)	9(37.5%)	2(28.6%)
20~24日	30(10.6%)	1(4.2%)	
25日以上	12(4.2%)	1(4.2%)	
その他*	23(8.2%)	6(25%)	5(71.4%)
総数	283	24	7

*その他 再採血数 : 自施設で検査実施
 精査依頼数 : 初回陽性数
 患児数 : 初回陽性患児数(日齢5日目に採血)4名
 および中枢性クレチン症1名(日齢6日目に受診)

さらに、出生医療機関別に集計した結果を図4および表5に示した。集計の結果、特定医療機関に再採血率の偏りがみられ、再採血依頼数の約10%を占める施設が3施設(No.31,35,39)あった。またこの3施設とも平成8年度の消毒剤の使用に関するアンケートではヨード系の消毒剤は使用していなかった。再採血日齢においても、1施設(No.35)は再採血検体を自施設で検査していたため把握できていないが、他2施設については約15日であった。各医療機関の再採血日齢範囲に相違はみられるが、平均ほぼ約15日で再採血を行っていた。

次に、再採血日齢別に検討を行った。(表4, 図3)理想とされる再採血日齢の10~14日に採血されたのは111名(39.2%)であった。患児が発見された再採血日齢は15~19日で、同じ期間に106名(37.5%)が再採血されそのうち9名が精査依頼となっている。また1名は日齢9日に再採血を行い精査依頼となっていた。

3. 患児のスクリーニング結果

平成4年4月からの患児54名のスクリーニング結果を表6に示す。①初回陽性群31名(No.1~31), ②再採血での陽性群15名(No.32~46), ③未熟児2回目採血での陽性群3名(No.47~49), ④FT4低値による陽性群2名(No.50,51), ⑤臨床症状により中枢性甲状腺機能低下症と診断された群1名(No.54), ⑥再採血時には濾

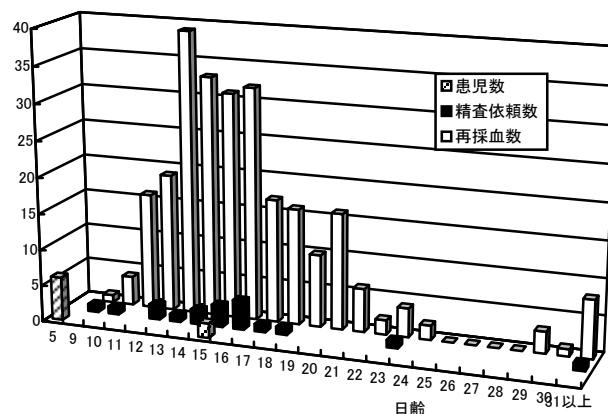


図3 再採血日齢との関係

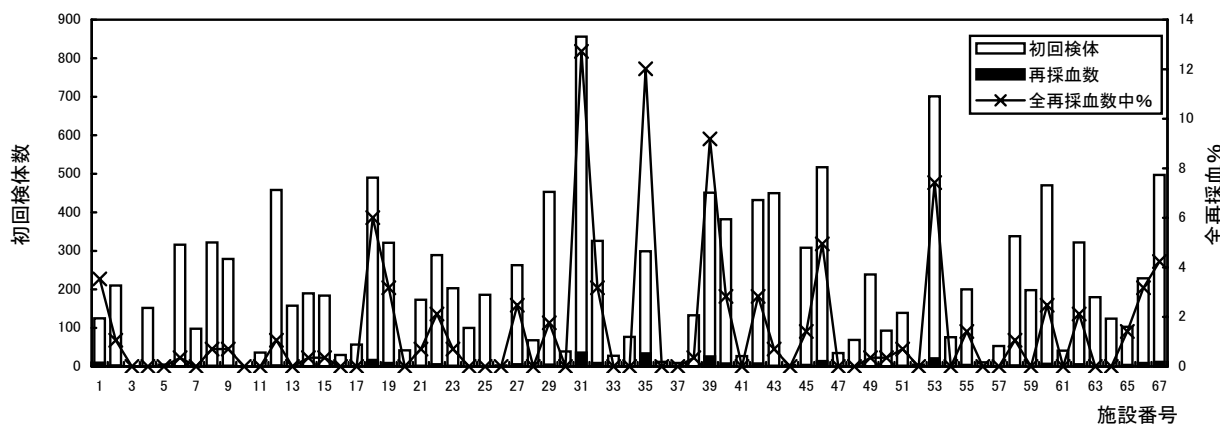


図4 医療機関別検査状況

紙血のスポット間差等が見られたためその時点では陽性と判定せずその後の検査での陽性群2名(No.52,53)であった。

各々の群におけるスクリーニング陽性時の受付日齢は①6～18日(M±SD:8±2.6)②14～25日(M±SD:19±7.8)③30,44,48日④19,24日⑤10日⑥30,56日であった。また全体の平均受付日齢は15日であった。

4. TSHとFT4の測定結果

クレチン症患者54名と平成14年度再採血依頼検体283名のTSHとFT4の測定平均値(M)をまとめた(表7)。クレチン症患者の初回陽性群ではM±SDはTSH:79.71±40.91, FT4:0.90±0.51であり再採血で発見された群のM±SDはTSH:15.58±3.87, FT4:1.98±0.52であった。また、平成14年度の検体においてはスクリーニング陽性群を除く再採血依頼検体のM±SDはTSH:

12.52±3.14, FT4:2.33±0.87でスクリーニング陽性群(初回陽性も含む)のM±SDはTSH:32.87±33.09, FT4:1.92±0.93であった。

考 察

クレチン症マス・スクリーニングが開始されて20年余りが経過した。スクリーニング開始時の測定法はRIA法であったが、RIA法には放射性物質を用いるため種々の問題点があった。そこで入江、成瀬、宮井らによりELISA法が開発された。⁴⁾当所ではELISA法になってからスクリーニングを実施している。開始時から平成15年3月までに375430名の新生児をスクリーニングし94名のクレチン症患者を発見した。患者発見率も1:3900と全国平均(1:4000)とほぼかわらず現行のカットオフおよびシステムで問題はないと思われる。しかし

表5 医療機関別再採血数および精査依頼の状況

No.	初回検体数	再採血数	再採血率	再採血中%	精査依頼数	精査率	精査中%	患者数	再採血日齢	範囲
1	125	10	8.00	3.53	0				15.9	13~20
2	210	3	1.43	1.06	0				14	12,13,17
6	316	1	0.32	0.35	0				13	13
8	322	2	0.62	0.71	0				16	15,16
9	279	2	0.72	0.71	0				21	19,23
12	458	3	0.66	1.06	2	0.44	8.33	0	12.6	10,12,16
14	190	1	0.53	0.35	1	0.53	4.17	1	15	15
15	184	1	0.54	0.35	0				13	13
18	490	17	3.47	6.01	2	0.41	8.33	1	14.8	11~20
19	321	9	2.80	3.18	0				16.3	15~21
21	173	2	1.16	0.71	0				16	15,16
22	289	6	2.08	2.12	1	0.35	4.17	0	14.6	14~18
23	203	2	0.99	0.71	0				17	19,15
27	263	7	2.66	2.47	0				13.5	11~16
29	453	5	1.10	1.77	1	0.22	4.17	0	18	16~23
31	856	36	4.21	12.72	4	0.47	16.67	2		
32	326	9	2.76	3.18	1	0.31	4.17	1	32	19~70
35	299	34	11.37	12.01	0				15	12~20
38	133	1	0.75	0.35	1	0.75	4.17	0	16	16
39	451	26	5.76	9.19	0				15.8	10~29
40	382	8	2.09	2.83	0				15.8	12~23
42	432	8	1.85	2.83	0				15.5	12~18
43	450	2	0.44	0.71	2	0.44	8.33	0	29	16,42
45	308	4	1.30	1.41	0				18	14~20
46	517	14	2.71	4.95	3	0.58	12.50	0	13.1	11~16
49	239	1	0.42	0.35	0				95	95
50	93	1	1.08	0.35	0				11	11
51	139	2	1.44	0.71	1	0.72	4.17	0	15	13,16
53	701	21	3.00	7.42	2	0.29	8.33	0	14.4	10~19
55	200	4	2.00	1.41	0				15	11~17
58	338	3	0.89	1.06	0				18	16,19
60	470	7	1.49	2.47	1	0.21	4.17	1	19.7	15~24
62	322	6	1.86	2.12	0				18	13~24
65	103	4	3.88	1.41	0				16	13~20
66	229	9	3.93	3.18	1	0.44	4.17	0	12.1	9~14
67	497	12	2.41	4.24	1	0.20	4.17		15	13~21

ながら、クレチン症とは確定診断されず投薬治療により経過観察をしている報告例もあるため長期的なフォロー体制が重要かつ必要である。

E L I S A法になってからの再採血率の変動は年々上昇傾向にあるがこれは全国的なものである。⁵⁾再採血率への影響としては検査機関での諸過誤、採血日齢の早

すぎ、ヨード系消毒剤の影響等が主な原因と考えられる。採血日齢については平成14年4月から平成15年3月の1年間の再採血を依頼した検体について検討した結果、9日で再採血された1名が精査依頼になっていたが、再採血を依頼した検体の約80%は20日までに採血を行い精査依頼していた。しかしながら原因とされる採血日齢

表6 患児のスクリーニング結果

No.	性別	在胎週数	出生体重	日齢*	初回検査		再検査		再々検査		
					TSH	FT4	TSH	FT4	TSH	FT4	
1	女	36	2570	12	70.83	1.2					
2	男	42	4072	18	96.85	0.56					
3	男	38	3130	13	154.82	0.45					
4	女	40	4028	8	113.17	0.64					
5	女	38	2175	6	152.6	0.36					
6	女	40	2776	6	200↑	0.4					
7	男	38	3010	7	32.59	1.6	13.97	1.15			
8	男	40	2670	7	183.77	0.16	126.04	0			
9	男	39	2954	6	36.8	1.01	23.59	1.59			
10	女	41	3624	10	100↑	0.28	100↑	0.19			
11	男	38	2380	7	100↑	0.62	100↑	0.13			
12	女	42	3884	8	100↑	1.06	100↑	0.84			
13	女	40	2695	7	100↑	1.16	100↑	0.91			
14	男	41	3540	8	75.25	0.91	100↑	0.5			
15	女	40	2908	6	53.67	1.59					
16	女	41	3380	12	100↑	0.88					
17	女	38	2466	9	44.93	1					
18	男	38	3005	7	36.38	1.16					
19	男	41	2885	8	59.37	0.34					
20	女	38	3004	6	100↑	1.92					
21	男	40	3050	7	75.5	1.2					
22	女	41	3280	8	82.9	1					
23	女	40	2760	6	100↑	1.19					
24	男	42	3550	8	100↑	0.04					
25	女	38	2984	7	44.75	1.6					
26	女	40	2822	8	100↑	0.47					
27	女	39	2220	6	32.95	2.18					
28	女	38	4090	8	74.92	0.77					
29	男	40	3400	10	92.05	0.88					
30	男	39	3042	9	80	1.08	80	1.05			
31	女	39	1821	10	80	0.28					
32	女	38	2840	19	20.91		26.78	0.89			
33	男	38	2380	25	18	1.74	16.87	1.48			
34	男	39	2994	18	23.09	1.76	21.07	1.09			
35	男	38	2380	15	12.27	1.89	12.83	1.73			
36	男	37	2548	18	13.52	1.41	11.44	1.04			
37	男	32	1209	19	17.98	1.63	11.99	0.94			
38	男	36	1552	18	19.79	1.67	19.52	1.1			
39	男	40	2730	14	11.4	2.3	11.3	1.5			
40	男	40	3320	20	9.4	2.1	22.7	1			
41	男	36	2455	22	16.11	1.19	45.87	1.05			
42	男	38	2665	22	12.54	1.93	14.09	1.5			
43	男	40	3330	19	19.86	2.64	14.09	1.5			
44	男	38	2845	15	18	3.46	14.84	1.87			
45	男	38	2980	18	15.38	2.14	32.5	1.84			
46	男	39	2190	17	10.81	1.91	23	1.61			
47	男	26	780	48	<1.10		51.34	0.72			
48	男	25	810	44	<1.10		200↑	0.42			
49	男	30	1864	30	5.61	2.39	20.5	0.87	74.36	0.7	
50	女	39	3180	24	2.41	0.28	10.05	0.48			
51	男	38	3064	19	4.87	0.66	12.69	1.68	11.35	0.66	
52	女	38	2960	30	9.01	2.08	10.07	1.33	23.19	1.14	
53	男	38	3600	56	13.08	1.77	8.27	1.62	28.08	1.23	④100↑、0.6
54	男	40	3536	10	1.06	1.24	0.67	1.67			中枢性クレチン症

表7 TSHとFT4の測定平均値

		平成14年度			クレチン症患者	
		再採血依頼	陽性		初回陽性	再採血
			初回陽性も含む（再採血のみ）			
TSH	平均	12.52	32.87	13.47	79.71	15.58
(μ U/ml)	SD	3.14	33.09	1.99	40.91	3.87
FT4	平均	2.33	1.92	2.39	0.9	1.98
(ng/dl)	SD	0.87	0.93	0.55	0.51	0.52

の早すぎについての当所の状況は検討した期間が1年であり、さらに検討し把握する必要があると思われる。また、ヨード系消毒剤の使用に関しては平成8年度に出生医療機関にアンケートを実施した結果では、未熟児に対しては使用すると回答はあったものの使用している施設はなかった。しかし、再採血率に偏りは見られその原因については現在のところ不明であり、再度ヨード系消毒剤使用等の調査などをする必要があると思われる。

わが国で行われているTSH測定によるスクリーニングは原発性クレチン症を対象としているが、猪股らがまとめた「スクリーニングで発見されなかったクレチン症について」の報告によると、平成4年から平成12年2月までにスクリーニングで発見されなかった症例は35例あり、そのうち27例がTSH遅発上昇例であったということである。⁶⁾当所においても94名のうち2名がTSH遅発上昇型クレチン症であった。また3名が未熟児2回目採血で発見されており、1名が中枢性クレチン症であった。さらに今回報告はしていないがFT4低値のため再検査を行い、その結果甲状腺機能低下症で治療を受けた報告も2名あった。患児のFT4測定結果も明らかに低値を示し、これらのことを考え合わせると、費用便益の問題はあるにせよ、TSH-FT4の同時測定でスクリーニングを行うことは有用であると思われる。

まとめ

クレチン症マス・スクリーニングが開始されてからの状況をまとめた。

1. 検査数は375430名でスクリーニング陽性者329名患者94名を発見した。
2. 再採血率は地区別および出生医療機関で偏りが見られたが、再採血日齢は平均約15日であった。
3. 再採血検体の約80%は20日までに再採血を行い精査依頼している。

文献

- 1) 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，7,161-176（1993）
- 2) 猪股弘明，青木菊磨，立花克彦，他：新生児マス・スクリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症の知能予後：第3回全国調査成績（中間成績）。厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）平成12年度研究報告書，487-489（2001）
- 3) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課：特殊ミルク情報，96-97（2002）
- 4) 入江實：新生児マススクリーニングハンドブック，成瀬浩，松田一郎編集，南江堂（1989）
- 5) 成瀬浩：クレチン症スクリーニングの外部精度管理。恩賜財団母子愛育会研修会資料，22-29（2003）
- 6) 猪股弘明，青木菊磨，立花克彦，他：新生児マス・スクリーニングで発見されなかった先天性甲状腺機能低下症の全国調査。厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）平成10年度研究報告，315-317（1999）；同平成11年度研究報告書，295-298（2000）