

札幌市におけるクレチン症マス・スクリーニングについて

Mass-screening for Congenital Hypothyroidism in Sapporo

福士 勝 荒井 修 水嶋 好清 木南 笑香
小崎絵里子 前田 博之 林 英夫 高杉 信男
松浦 信夫*

Masaru Fukushi, Osamu Arai, Yoshikiyo Mizushima,
Emika Kiminami, Eriko Kozaki, Hiroyuki Maeda
Hideo Hayashi, Nobuo Takasugi and Nobuo Matsuura*

1 緒 言

クレチン症は発見が遅れると身体の発育障害と非可逆的な知能低下をきたす。しかし、新生児期の早期発見により甲状腺ホルモンによる補充療法を行えば、知能低下が防止できる¹⁾。さらに、その発生頻度も3,000人～7,000人に1人と高頻度である^{2, 3, 4)}ことから、マス・スクリーニングの重要性が強調されていた。その結果、わが国では1979年10月から新生児代謝異常スクリーニングの一環として行政レベルで全国的に実施されるようになった。

クレチン症のスクリーニングはサイロキシン(T_4)か甲状腺刺激ホルモン(TSH)かのいずれか、または T_4 、TSHの両者測定により行われるが、原発性のものを発見するにはTSH測定が有効であり、続発性のものも併せて発見するには T_4 測定が有効である。

札幌市では、1978年6月から市内で出生した全新生児を対象としてTSH測定によりスクリーニングを開始し、1979年からは T_4 、TBG測定

も併せて実施し、クレチン症とTBG低下症との鑑別も行っている。

そこで、これまでのスクリーニング結果をとりまとめるとともに、TSH、 T_4 測定におけるカットオフ値と呼び出し率、偽陽性率、検出率の関係を比較検討したので報告する。

2 方 法

2-1 対 象

スクリーニングの対象は札幌市内の医療機関で出生した新生児であり、生後4～7日目に採血されたる紙血液を検体とした。

2-2 測定方法

TSHの測定は直径4.25mmのろ紙血液1枚を用いるセファデックス固相法ラジオイムノアッセイ⁵⁾により、 T_4 の測定は直径3mmのろ紙血液1枚を用いる二抗体法ラジオイムノアッセイ⁶⁾により、TBGの測定は直径3mmのろ紙血液2枚を用いるポリエチレングリコール法ラジオイムノアッセイ⁷⁾により行った。

* 北大医学部小児科

2-3 カットオフ値

1978年6月から1979年6月までのTSHのみのスクリーニングではカットオフ値を第1回測定上位3パーセントイル，第2回測定は二重測定で $15 \mu\text{U}/\text{ml}$ 以上とした。

1979年7月から1981年3月までのTSH， T_4 両者測定によるスクリーニングでは，TSHのカットオフ値はそれまでと同様とし， T_4 のカットオフ値は第1，第2回測定ともに毎回アッセイの -2SD 以下とした。

1981年4月からは，TSH， T_4 両者測定にTBG測定も加えて実施し，TSHのカットオフ値は第1，第2回測定ともに上位3パーセントイル， T_4 は毎回アッセイの -2SD 以下とした。 T_4 が -2SD 以下の場合TBG測定を行い，TBGが $15 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下をTBG減少症とし， T_4/TBG インデックス ($T_4 \div \text{TBG} \times 10$)が2.5以下をスクリーニングのカットオフ値とした。

3 結 果

3-1 マス・スクリーニングの結果

1978年6月から1979年6月まではTSH測定により24,173例のスクリーニングを行い，40例(0.17%)を呼び出した結果，5例のクレチン症児を発見した。

1979年7月から1981年3月までは，TSH， T_4 両者測定により，37,124例のスクリーニングを行い，263例(0.70%)を呼び出し，5例のクレチン症児を発見した。263例中TSHが $15 \mu\text{U}/\text{ml}$ 以上が54例(0.15%)， T_4 が -2SD 以下が206例(0.55%)，両者異常で呼び出されたのが3例であった。

1981年4月からは T_4 が -2SD 以下の例についてTBG測定も行い，1983年3月までに41,484例のスクリーニングを行い，432例(1.04%)を呼び出し7例のクレチン症児を発見した。432例中TSH上位3パーセントイル以上が276例

表1 札幌市におけるクレチン症マス・スクリーニングの結果

期 間	スクリーニング方法	スクリーニング数	呼び出し数	クレチン症患者数
1978年6月 — 1979年6月	TSH	24,173	40	5
1979年7月 — 1981年3月	TSH, T_4	37,124	263	5
1981年4月 — 1982年3月	TSH, T_4 , TBG	41,484	432	7
合 計		102,781	735	17

表2 TSH測定におけるカットオフ値と呼び出し率及び検出数との比較

	カットオフ値		
	第1回測定 第2回測定	上位3パーセントイル 上位3パーセントイル	上位3パーセントイル $10 \mu\text{U}/\text{ml}$ $15 \mu\text{U}/\text{ml}$
呼び出し数 (率)	123 (0.80%)	50 (0.33%)	8 (0.05%)
検出数	5/5	5/5	4/5

(0.67%), T_4 が -2 SD 以下で T_4/TBG インデックスが 2.5 以下が 143 例 (0.34%), 両者異常値を示したのが 5 例であった。

1978年6月から1983年3月までに102,781例のスクリーニングで合計17例のクレチン症児を発見した。これら17例はすべて原発性であり, 2次性, 3次性は発見されなかった。発生頻度は5,442人に1人となった(表1)。

3-2 TSHを指標とするスクリーニングのカットオフ値と呼び出し数及び検出数との比較

TSH測定で, 最近スクリーニングを行った15,384例について, 第1回測定のカットオフ値を上位3パーセントと一定にし, 第2回測定のカットオフ値を変えて, 呼び出し数と検出数を比較した結果, 上位3パーセントでは123例(0.80%)で5例, $10 \mu U/ml$ では50例(0.33%)で3パーセントと同様の5例が検出された。一方, $15 \mu U/ml$ では8例(0.05%)の呼び出しとなり1例が見逃され, 4例しか検出できないことになった(表2)。

3-3 T_4 を指標とするスクリーニングのカットオフ値と呼び出し数及び検出数の比較

T_4 測定で, TSHと同一の15,384例を対象として, 第1回測定のカットオフ値を -2 SD と一定にし, 第2回測定のカットオフ値を変えて呼び出し数, 検出数を比較した。カットオフ値を -2 SD とすると, 呼び出し数は138例(0.90%)

となり, 5例のクレチン症児中3例しか検出されなかった。138例中, 低出生体重児は42例(30.4%), TBG低下症は40例(29.0%)と両者で全体の60%を占めていた。カットオフ値を -2.5 SD とすると呼び出し数は45例(0.29%)と減少するが, クレチン症児は5例中1例しか検出されなかった。

一方, T_4 が -2 SD 以下の例で TBG 測定を行い, T_4/TBG インデックスが 2.5 以下をカットオフ値とすると, 呼び出し数は138例から37例(0.24%)にまで減少した(表3)。

3-4 TSH, T_4 測定によるスクリーニングの呼び出し率, 偽陽性比, 検出率の比較

TSH, T_4 両者測定を行った57,458例について, TSHのカットオフ値を $10 \mu U/ml$, T_4 のカットオフ値を -2 SD として比較した。TSHを指標とした場合, 呼び出し率は0.31%, 偽陽性比1:13, 10例のクレチン症児が検出され, 偽陽性比1:5,746となり, 一方 T_4 を指標とした場合, 呼び出し率0.83%, 偽陽性比1:56, 6例のクレチン症児しか検出されず, 検出率は1:9,576となった(表4)。

10例のクレチン症児のTSHおよび T_4 は, TSH $50 \mu U/ml$ 以上が6例で, このうち1例が $T_4 - 1.9$ SD ($4.6 \mu g/dl$), 5例が -2 SD 以下であり, TSH $20 \sim 49 \mu U/ml$ が3例で, 2例が $T_4 - 0.3$ SD ($10.4 \mu g/dl$), -1.6 SD ($5.6 \mu g/dl$), TSHが $10 \sim 19 \mu U/ml$ は1例で, $T_4 - 1.8$ SD ($7.8 \mu g/dl$) であ

表3 T_4 測定におけるカットオフ値と呼び出し率及び検出数との比較

		カットオフ値		
		-2 SD	-2.5 SD	-2 SD, T_4/TBG インデックス 2.5
スクリーニング数 : 15,384				
第1回測定	-2 SD	-2 SD	-2 SD	
第2回測定	-2 SD	-2.5 SD	-2 SD, T_4/TBG インデックス 2.5	
呼び出し数 (率)	138 (0.90%)	45 (0.29%)	37 (0.24%)	
検出数	3/5	1/5	3/5	

った。

表4 TSH, T₄同時測定によるクレチン症マス・スクリーニングにおける呼び出し率, 偽陽性比, 検出率の比較

	TSH	T ₄
スクリーニング数	57,458	
カットオフ値	10 μ U/ml	-2SD
呼び出し率	0.31%	0.83%
偽陽性比	1:13	1:56
検出数	10	6
(検出率)	(1:5,746)	(1:9,576)

4 考 察

札幌市におけるクレチン症のマス・スクリーニングでは, 1978年6月から1983年3月までに新生児102,781例から17例の患児を発見した。その発生頻度は6,046人に1人と高く, 欧米における報告^{2, 3)}とはほぼ一致しており, 本症スクリーニングの重要性が再確認された。

クレチン症のスクリーニングとしては, 見逃しを皆無とし, 精査の中に患児以外の例が入る(偽陽性)のをできるだけ少なくするのが良い。それには, 測定感度, 再現性が良いことは当然として, 異常と正常の境界値(カットオフ値)の設定が重要な問題である。

TSH測定では, 各アッセイの上位3パーセントの検体を次回二重測定し, さらに上位3パーセントとなる例を呼び出し, 再採血及び精査を行うことにより, 軽症のクレチン症も発見できる。しかしこの場合, 呼び出し率が0.80%と高いことから, カットオフ値を絶対値として10 μ U/mlとしても検出率を0.33%にまで減少できるので, 測定間の変動が小さければこの方法でも良いと考えられる。

一方, T₄測定では, TSH軽度上昇の軽症の原発性クレチン症はT₄値が平均値付近の値となるこ

ともあり, これらもすべて検出するには全体の1/3~1/2を呼び出すことになり再検率が高くなり過ぎる。そこで, 2次性, 3次性クレチン症を検出することを主眼として, カットオフ値を-2SDとすれば呼び出し率は0.90%となり, さらにTBG測定により0.24%にまで減少させることができる。

クレチン症のスクリーニングとして, T₄のみによる方法は偽陽性が多く不適當であり, TSH測定により, できればTSH, T₄同時測定により, スクリーニングが実施されるべきであると考ええる。

5 結 語

札幌市におけるクレチン症の検出率は, 102,781例に17例で, 6,046人に1人と高頻度であった。

スクリーニングのカットオフ値は, TSHでは上位3パーセント, T₄では-2SDとするのが適當と考えられた。

文 献

- 1) Klein, A.H., et al.: J. Pediatr., 81, 912 (1972).
- 2) Fisher, D.A., et al.: J. Pediatr., 94, 700 (1979).
- 3) Report of the newborn committee of the European Thyroid Association: Acta Endocr., 90 (Suppl. 223) (1979).
- 4) Irie, M.: Neonatal thyroid screening (ed. Burrow, G.N. and Dussault, J.H.), p. 139 (1980). Raven Press, New York.
- 5) 福士 勝, 他: 医学のあゆみ, 109, 37 (1979)
- 6) 荒井 修, 他: Biomedical Journal, 4, 657 (1980).
- 7) 福士 勝, 他: 医学のあゆみ, 119, 825 (1981).