

TSH, Free T₄ 同時測定による先天性 甲状腺機能低下症マス・スクリーニング

Mass Screening for Congenital Hypothyroidism by measuring of TSH and Free T₄

水嶋 好清 福士 勝 荒井 修 佐藤 稔
清水 良夫 菊地由生子 高杉 信男 原田 正平*
藤枝 憲二* 松浦 信夫*

Yoshikiyo Mizushima, Masaru Fukushi, Osamu Arai, Minoru Sato,
Yoshio Shimizu, Yuko Kikuchi, Nobuo Takasugi, Shohei Harada*,
Kenji Fujieda* and Nobuo Matsuura*

要 旨

昭和53年6月から11年間に新生児223,517例のマス・スクリーニングを行い、39例の原発性甲状腺機能低下症児と1例の続発性甲状腺機能低下症児を発見した。甲状腺刺激ホルモン (TSH)、遊離型甲状腺ホルモン (Free T₄, 以下FT₄) を同時に測定した57,025例では、原発性甲状腺機能低下症12例のほか、一過性甲状腺機能低下症12例、一過性低T₄血症18例などの多くの甲状腺疾患を発見した。

先天性甲状腺機能低下症の新生児マス・スクリーニングで、TSHを指標とする方法が優れているが、TSHとFT₄の両者の測定により、続発性甲状腺機能低下症の他、一過性甲状腺疾患を発見できるとともに、迅速で精度の高いスクリーニングを行うことができる。

1. 緒 言

札幌市における新生児マス・スクリーニングは、先天性代謝異常症5疾患、先天性甲状腺機能低下症、先天性副腎過形成症について実施しており、先天性甲状腺機能低下症は昭和53年6月から11年間に新生児223,517名のスクリーニングを実施し、甲状腺疾患児が多数発見された。

スクリーニングのための検査法は、全国的にはTSHの単独測定によって実施されているが、下垂体や視床下部に起因する二次性および三次性 (続発性) の疾患ではTSHが低値であるため、甲状腺ホルモン (T₄) またはFT₄を測定しなければ発見で

きない。札幌市では、昭和54年6月からはTSH単独測定でなく、TSH、T₄の同時測定、昭和61年4月からはTSH、FT₄の同時測定によりマス・スクリーニングを実施してきた。

そこで、TSH、FT₄同時測定期間における検査状況と、スクリーニング法としてのTSH、T₄、FT₄の比較において若干の知見を得たので報告する。

2. 方 法

2-1 検査手順

検査の対象とする乾燥濾紙血液は、札幌市内で出

*北海道大学医学部小児科

生した新生児を対象として、生後4～7日に産科医療機関等で採血され当所に郵送される。スクリーニングでカットオフ値を超える検体は、確認検査を行い、異常値を示す場合は再採血を要請し、再採血後の検査においても、異常値を示す新生児については、小児科内分泌専門医が精密検査を実施する。なお、初回検査で異常高値を示す新生児は再採血を行わず、ただちに精密検査を実施する。

マス・スクリーニングの第1期はTSHのみの期間、第2期はTSH、T₄の期間、第3期はTSH、

FT₄の期間で、それぞれの期間の検査項目およびカットオフ値については表1に示した。

2-2 測定法

先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングの検査法は表2に示す通りで、TSH、T₄、FT₄、甲状腺ホルモン結合グロブリン(TBG)、マイクロゾーム抗体(MCHA)等の測定により行った。

TSHの測定として、TSH-RIAは、Phadebas TSH(Pharmacia製)を用いた福士¹⁾の方法、Immophase TSH(Ciba Corning製)を用いた水

表1 先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングの検査手順

	第1期 (昭和53年6月～54年5月)	第2期 (昭和54年6月～61年3月)	第3期 (昭和61年4月～平成元年3月)
初回検査項目 カットオフ値 確認および再検査 (2重測定)	TSH 97P*	TSH, T ₄ 97P, -2SD**	TSH, FT ₄ 8.0***, 1.0****
	TSH	TSH, T ₄ , TBG	TBG
再採血検査項目 カットオフ値	TSH 97P	TSH, T ₄ , TBG 97P, -2SD, 15*****	TSH, FT ₄ , TBG, MCHATGHA 8.0, 1.0, 15, 100倍

初回検査でTSH50μU/ml blood以上の場合は再採血を行わず、精密検査を実施する。

* 97パーセンタイル

** mean - 2SD

*** 8.0μU/ml blood

**** 1.0ng/dl serum

***** 15μg/ml

表2 先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングの検査法

	TSH			T ₄	FT ₄	TBG	MCHA
	RIA ¹⁾	RIA ²⁾	ELISA ³⁾	RIA ⁴⁾	RIA ⁵⁾	RIA ⁶⁾	凝集法 ⁷⁾
原理	4.5	4.5	3	3	3	3	3
検体量(直径mm)	48	24	6	48	4	4	6
測定時間(h)	15μU/ml	8μU/ml	2μU/ml	1μg/dl	0.1ng/dl	2μU/ml	100倍
測定感度							
再現性							
測定内変動 CV%	10-15	5.5-9.0	5.7-10.0	4.1-13.3	4.8-8.0	2.3-2.4	±1管
測定間変動 CV%	10-20	7.0-10.0	6.0-10.5	5.8-13.4	7.2-11.0	3.1-7.0	±1管
血清との相関	0.90	0.95	0.95	0.94	0.99	0.96	0.97

1) Phadebas TSH(Pharmacia)

2) Immophase TSH(Ciba Corning)

3) Enzaplant N-TSH(Ciba Corning)

4) Cretin T₄(Eiken ICL)

5) Amerlex Free T₄(Amersham)

6) Immophase TBG(Ciba Corning)

7) Serodiä AMC(Fujirebio)

嶋ら²⁾の方法により行い、TSH-ELISAは、Enzaplate N-TSH (Ciba Corning製)を用いた福士ら³⁾の方法により行った。

T₄の測定として、T₄-RIAは、Cretin T₄ (Eiken ICL製)を用いた荒井ら⁴⁾の方法で行った。

FT₄の測定として、FT₄-RIAは、Amerex free T₄ (Amersham製)を用いた福士ら⁵⁾の方法で行った。

TBGの測定として、TBG-RIAはTBG Corning (Ciba Corning製)を用いた福士ら⁶⁾の方法により行った。

MCHA、TGHAの測定は、Serodia AMC、Serodia ATG (Fujirebio製)を用いた水嶋ら⁷⁾の方法で行った。

3. 結 果

3-1 スクリーニング結果

平成元年3月までの11年間に、新生児223,517名のスクリーニングを実施し、第1期(昭和53年6月~54年5月)、第2期(昭和54年6月~61年3月)、第3期(昭和61年4月~平成元年3月)で表3に示す結果が得られた。異常値は、TSH高値(TSH↑)、T₄低値(T₄↓)、FT₄低値(FT₄↓)で表し、正常範囲は、TSH正常(TSH→)、T₄正常(T₄→)、FT₄正常(FT₄→)で表した。

第1期の1年間は24,173例の検査を行い、再採血となったのは40例で、6例が精査となり、原発性甲状腺機能低下症は5例であった。

第2期の7年間は142,319例の検査を行い、TSH、T₄両者異常となったのは19例で、そのうち

表3 札幌市における先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニング結果

期	間	方 法	カットオフ値	検 査 数	再 検 数	精 査 数	診 断		
第1期	昭和53年6月 ~54年5月	TSH-RIA*	97percentile	24,173	TSH↑ 40	TSH↑ 6	原発性甲状腺機能低下症	5	
第2期	昭和54年6月 ~61年3月	TSH-RIA* ** T ₄ -RIA***	97percentile mean-2SD	142,319	TSH↑T ₄ ↓ 19	TSH↑T ₄ ↓ 18	原発性甲状腺機能低下症	17	
					TSH↑T ₄ → 936	TSH↑T ₄ ↓ 3	一過性甲状腺機能低下症	1	
						TSH↑T ₄ → 82	原発性甲状腺機能低下症	3	
							一過性甲状腺機能低下症	2	
							一過性高TSH血症	3	
			TSH→T ₄ ↓ 631 (TBG Def. 121) (LBW 293)	TSH→T ₄ ↓ 20	一過性高TSH血症	19			
					TSH→T ₄ ↓ 20	続発性甲状腺機能低下症	1		
					TSH↑T ₄ ↓ 1	母バセドウによる一過性低T ₄ 血症	7		
						一過性甲状腺機能低下症	1		
第3期	昭和61年4月 ~平成元年3月	TSH-RIA** ELISA**** FT ₄ -RIA*****	8 μU/ml blood 1 Omg/dl serum	57,025	TSH↑FT ₄ ↓ 16	TSH↑FT ₄ ↓ 15	原発性甲状腺機能低下症	6	
								一過性甲状腺機能低下症	9
					TSH↑FT ₄ → 478	TSH↑FT ₄ ↓ 10	原発性甲状腺機能低下症	3	
							一過性甲状腺機能低下症	3	
							一過性高TSH血症	4	
					TSH↑FT ₄ → 37	原発性甲状腺機能低下症	2		
						一過性高TSH血症	6		
				TSH→FT ₄ ↓ 246 (TBG Def. 35) (LBW 146)	TSH↑FT ₄ ↓ 1	原発性甲状腺機能低下症	1		
					TSH→FT ₄ ↓ 26	母バセドウによる一過性低T ₄ 血症	18		

* Phadebas TSH (Pharmacia)
 ** Immophase TSH (Ciba Corning)
 *** Cretin T₄ (Eiken ICL)
 **** Enzaplate N-TSH (Ciba Corning)
 ***** Amerex Free T₄ (Amersham)

原発性甲状腺機能低下症は17例、一過性甲状腺機能低下症は1例であった。TSHのみ異常であったのは936例で、再採血で両者異常となった3例は、全例原発性甲状腺機能低下症であった。再採血でもT₄正常でTSH高値であった82例のうち、原発性甲状腺機能低下症は2例、一過性甲状腺機能低下症は3例、一過性高TSH血症は19例であった。TSHは正常でT₄のみ低値であった631例のうち、再採血でもT₄低値であったのは20例で、続発性甲状腺機能低下症が1例、母親バセドウ病による一過性低T₄血症が7例であった。また、再採血でTSH高値となった1例は、一過性甲状腺機能低下症であった。

第3期の平成元年3月までの3年間は、57,025例の検査を行い、TSH、FT₄両者異常となったのは16例で、原発性甲状腺機能低下症は6例、一過性甲状腺機能低下症は9例であった。TSHのみ高値であったのは478例で、再採血で両者異常となった10例のうち、原発性甲状腺機能低下症は3例、一過性甲状腺機能低下症は3例、一過性高TSH血症は4例であった。再採血でもTSHのみ異常で

あった37例のうち、原発性甲状腺機能低下症は2例、一過性高TSH血症は6例であった。TSH正常でFT₄のみ低値であった246例のうち、再採血時にTSH高値となった1例は原発性甲状腺機能低下症であり、また、母親バセドウ病による一過性低T₄血症が18例であった。これら18例の母はいずれも妊娠中無治療であったり、治療管理が不十分であった例であった。

3-2 TSH, FT₄期間に発見された症例

第3期に検査を行った57,025例の新生児のうち、原発性甲状腺機能低下症は12例であり(表4)、症例1~6の6例は初回にTSH、FT₄両者異常となり、4例は再採血を行わずに直接精密検査を行い、2例は再採血後に精密検査を行った。症例7~11の5例は初回FT₄は正常であり、再採血後に2例はFT₄が正常値を示した。また、症例12は初回のTSHは正常で、FT₄のみ異常値を示したものであり、再採血でTSHは41.4μU/ml bloodと高値を示し、遅発型の原発性甲状腺機能低下症であった。

一過性甲状腺機能低下症は12例で(表5)、症例1は母親の甲状腺機能低下症によるものであり、症

表4 先天性甲状腺機能低下症児の検査結果

症例	性	体重 (g)	週数 (week)	初 回 検 査				再 採 血 検 査						
				日齢 (day)	TSH (μU/mlb)	FT ₄ (ng/dls)	TBG (μg/ml)	MCHA	日齢 (day)	TSH (μU/mlb)	FT ₄ (ng/dls)	TBG (μg/ml)	MCHA	
1 B.T	M	2,870	39	5	72.9	0.61	28.8	<100						
2 T.Y	M	2,646	40	5	21.9	0.96	21.1	<100						
3 S.K	M	3,450	40	6	>80.0	0.02	11.4	<100						
4 I.N	M	2,938	39	5	28.8	0.95	17.9		11	>80.0	0.48	23.6	<100	
5 H.D	M	2,832	37	5	11.7	0.81	20.4		10	31.3	0.89	21.7	<100	
6 K.S	M	1,870	39	17	64.4	0.45	22.7	<100						
7 M.M	F	2,700	40	5	13.2	1.65			13	31.2	0.51	27.4	<100	
8 N.Y	M	3,725	39	5	23.8	1.17			11	28.5	0.74	21.6	<100	
9 O.T	M	2,160	34	7	21.0	1.04			12	16.5	0.81	24.5	<100	
10 T.Y	M	3,940	40	5	49.8	2.01			13	19.3	1.48	29.8	200	
11 T.N	M	3,320	37	5	36.5	1.01			9	39.2	1.06	18.1	200	
12 Y.M	M	2,396	41	5	7.6	0.77	19.1		15	41.4	0.28	23.7	<100	
正常値					<8.0	>1.00	>15.0	<100		<8.0	>1.00	>15.0	<100	

例2～4の3例は母親バセドウ病によるものであった。症例5～9の5例は胎児造影の影響によるものであった。

母親バセドウ病による一過性低 T_4 血症は18例で(表6), いずれも FT_4 低値ではあるがTSHの上昇しない例であった。このうち低出生体重児は6例で, 妊娠36週以前の早産も9例存在していた。

3-3 TSH, T_4 , FT_4 測定による結果の比較

TSH, T_4 , FT_4 測定による結果の比較では(表7), 原発性, 続発性をあわせた先天性甲状腺機能低下症の検出率はTSHを指標とすると33/35(94.3%)で, T_4 では18/23(78.3%), FT_4 では7/12(58.3%)であり, 頻度はそれぞれ7/6,040, 1/7,906, 1/8,146であった。TSH単独測定では, 35例のうち2例は見逃しとなっていた。 T_4 または FT_4 との同時測定によって, これら2例の続発性や遅発型の先天性甲状腺機能低下症も発見できた。

また, 一過性甲状腺機能低下症についても, 第2期と第3期で発見された17例のうち, TSHで第2期の1例は見逃されているが, T_4 では5例のうち3例が, FT_4 では12例のうち3例が見逃されてお

り, TSHを指標とする検査法がより多く発見可能であった。

一過性高TSH血症は T_4 , FT_4 は正常値でTSHが持続的に軽度高値を示す例であり, その頻度は1/7,667であった。

一方, TSHが正常で T_4 あるいは FT_4 が低値を示す例として, 母親バセドウ病による一過性低 T_4 血症や低出生体重(LBW)による一過性低 T_4 血症およびTBG欠損症などがあり, FT_4 の第3期では, 母親バセドウ病による一過性低 T_4 血症児が高頻度(1/3,168)に検出された。

偽陽性率はTSHで0.69%, T_4 で0.44%, FT_4 で0.43%とほぼ一致し, どの指標でも再採血率に差は認められなかった。

4. 考 察

先天性甲状腺機能低下症のマス・スクリーニングは, 先天性代謝異常症とともに, 全国的に行政検査として全新生児を対象に, TSHを指標として実施されている。実施率は100%となり, 発見頻度はおよそ1/6,000～1/8,000と報告されている。

表5 一過性甲状腺機能低下症児の検査結果

症 例	性 体重 週数 (g) (week)	日 齢 (day)	初 回 検 査				再 採 血 検 査				
			TSH (μ U/ml)	FT_4 (ng/dls)	TBG (μ g/ml)	MCHA	日 齢 (day)	TSH (μ U/ml)	FT_4 (ng/dls)	TBG (μ g/ml)	MCHA
1 O.M.	M 2,860 41	5	>80.0	0.11	29.0	3,200					
2 T.T.	M 3,142 39	6	9.0	1.42	20.1	200	19	10.2	0.57	22.7	200
3 O.Y.	F 1,880 37	5	8.8	0.60	29.9	800	7	18.1	0.66	31.0	800
4 S.M.	F 3,105 38	5	11.6	2.90	21.0	800					
5 F.K.	M 2,920 36	5	30.0	0.48	28.0	<100					
6 T.M.	F 2,380 31	5	>80.0	0.08	29.9	<100					
7 H.T.	M 2,230 31	11	>80.0	0.10	25.4	<100					
8 U.M.	F 3,730 35	5	13.8	0.59	34.6		21	120.0	0.26	27.6	<100
9 M.Y.	F 2,750 37	5	28.3	0.57	21.6	<100					
10 K.Y.	F 3,380 37	5	22.7	1.32			13	31.8	0.60	31.5	<100
11 O.J.	F 2,862 38	5	10.6	0.80	21.0		14	36.3	0.50	27.0	<100
12 S.M.	F 1,860 38	34	24.7	0.91	22.4		42	20.9	0.96	22.2	<100
	正常値		<8.0	>1.00	>15.0	<100		<8.0	>1.00	>15.0	<100

表6 母親バセドウ病による一過性低T₄血症児の検査結果

症例	性別	体重 (g)	週数 (week)	初回検査				再採血検査					
				日齢 (day)	TSH (μU/ml)	FT ₄ (ng/dls)	TBG (μg/ml)	MCHA	日齢 (day)	TSH (μU/ml)	FT ₄ (ng/dls)	TBG (μg/ml)	MCHA
1 K.Y.	M	2,600	35	5	2.5	0.91	30.4	1,600	15	2.0	0.38	29.7	1,600
2 O.T.	M	3,280	41	5	5.0	0.84	24.9	6,400	13	0.0	0.74		3,200
3 M.T.	M	1,870	33	5	5.1	0.31	28.7	6,400	7	1.0	0.45	27.1	6,400
4 T.K.	M	3,066	39	5	5.5	0.39	20.7	1,600	12	0.8	0.80	22.9	1,600
5 N.A.	F	2,880	37	5	0.0	0.54	29.0	800	39	2.8	0.82	20.0	200
6 K.A.	F	3,350	39	6	4.1	0.30	36.7		19	1.1	0.43	31.9	1,600
7 I.R.	M	3,220	38	7	1.0	0.42	25.5		16	0.1	0.77	25.8	6,400
8 Y.M.	F	2,725	38	5	0.0	0.67	28.6		13	0.2	0.64	27.9	<100
9 I.M.	M	1,840	33	31	0.0	0.66	23.3		44	0.0	0.42	30.9	3,200
10 G.S.	M	3,078	39	5	0.0	0.29	20.1		19	3.5	0.36	23.8	51,200
11 S.R.	M	2,760	36	5	2.9	0.43	31.8		15	2.5	0.66	24.7	800
12 O.T.	M	3,622	39	5	2.9	0.23	26.0		14	3.2	0.69	21.7	51,200
13 W.M.	F	2,810	37	5	1.2	0.60	21.0		8	0.4	0.35	20.0	400
14 N.S.	F	2,740	35	5	8.0	0.88	17.8		18	1.8	0.45	14.4	400
15 K.K.	M	890	32	5	8.1	0.56	24.9		31	1.9	0.42	21.8	12,800
16 U.Y.	M	2,368	33	6	0.8	0.55	18.4		34	2.3	0.67	29.3	6,400
17 S.H.	F	1,710	32	5	5.2	0.65	29.1		7	8.7	0.53	30.3	<100
18 S.H.	F	1,500	32	5	3.9	0.47	35.4		7	5.4	0.48	35.0	<100
正常値					<8.0	<1.00	<15.0	<100		<8.0	>1.00	>15.0	<100

表7 TSH, T₄, FT₄測定による結果の比較

	TSH	T ₄	FT ₄
原発性甲状腺機能低下症	1 : 6,040	1 : 7,906	1 : 8,146
続発性甲状腺機能低下症	N.D.*	1 : 142,319	0 : 57,025
一過性甲状腺機能低下症	1 : 11,726	1 : 71,159	1 : 7,128
一過性高TSH血症	1 : 7,667	N.D.	N.D.
母バセドウによる一過性低T ₄ 血症	N.D.	1 : 20,331	1 : 3,168
LBWによる一過性低T ₄ 血症	N.D.	1 : 486	1 : 390
TBG欠損症	N.D.	1 : 1,176	1 : 1,629
偽陽性率 (%)	0.69	0.44	0.43
検出率	33/35**	18/23	7/12
検査数	N=199,344***	142,319	57,025

* 検出不能

** 先天性甲状腺機能低下症35例のうち33例は検出可能

*** 第2期, 第3期の検査数

TSHの単独測定では、甲状腺の異常に起因する原発性甲状腺機能低下症の大部分は検出可能であるが、Dussault⁸⁾が指摘しているように、未熟児ではNegative feedback機構の未熟性により、 T_4 低値にもかかわらずTSHの上昇が遅れる、遅発型の原発性甲状腺機能低下症は見つけられない可能性がある。第3期で我々の発見した原発性甲状腺機能低下症の中に、出生体重2,396gと低出生体重児で生後5日目の FT_4 は0.77ng/dlと低値であるが、TSHは7.6 μ U/ml bloodと正常値を示した例があり、この例はTSH、 FT_4 両者を測定することにより、発見可能であった。

続発性甲状腺機能低下症の場合、TSHが上昇しないため、 T_4 あるいは FT_4 の測定によらなければ発見できない。しかし、現在の全国的なスクリーニングでは原発性甲状腺機能低下症のみを対象としているため、本疾患は見逃されることになるが、発生頻度が高ければ問題となる。しかし、 T_4 を同時測定している札幌市と神奈川県の結果から、両施設における頻度はおよそ15万人～20万人に1例と推定され、先天性甲状腺機能低下症の約5%程度と低く、TSH単独測定で約95%の先天性甲状腺機能低下症は検出可能である。

一方、 T_4 または FT_4 のいずれかを指標とすると、先天性甲状腺機能低下症のうち、 T_4 では23例中5例、 FT_4 では12例中5例が見逃され、TSHよりも劣っていた。

しかし、TSHと T_4 または FT_4 を同時に測定することは、原発性の疾患でも再測定をせずに、すぐに精密検査その他の処置を行うことが可能で、迅速な検査と、正確な判定が可能であった。また、TSHの増加しない低 T_4 血症等が高頻度に存在し、母親バセドウ病による例では1/3,168と多く、母体由来の移行抗体等による影響^{9,10)}、一過性に経過するが、治療を必要とする例が存在することから、 FT_4 を測定することは、より確実性の高いスクリーニングが可能となる。

T_4 と FT_4 の比較では、活性をもつ部分が FT_4 であることから、 FT_4 がより病態を反映しているとされており、 T_4 の場合は、TBGの影響をうけるため、 T_4 値を直接指標とせず、 T_4 低値検体について T_4 /TBG indexを算出して判定する必要があった。また、 T_4 の測定は48時間であるが、 FT_4 は4時間と、短時間で判定できる利点がある。偽陽性率は0.43%と T_4 と同程度に低く、多くの点で FT_4 は優れていた。

先天性甲状腺機能低下症は、原発性の疾患でも生後4～7日の初回検査でTSH、 FT_4 の両者が高度の異常値を示す例から、TSHは高値であるが FT_4 は正常値を示す例や、TSHの上昇が遅れる遅発型の例まであり、また、これらと同様な検査結果であっても一過性の疾患や、正常であることもあり、このような多彩な検査結果を示すことから、検査は正確で確実性の高いことが要求される。このことから、原発性や続発性の先天性甲状腺機能低下症を発見するためのマス・スクリーニング法として、TSH、 FT_4 の両者を組合わせて行うことが、最も良いと考える。

5. 結 語

昭和53年6月から11年間に新生児223,517例のマス・スクリーニングを行って、40例の先天性甲状腺機能低下症患児を発見した。検査法をTSH、 FT_4 の同時測定とした57,025例では、甲状腺機能低下症12例のほかに、一過性甲状腺機能低下症、高TSH血症、一過性低 T_4 血症などの疾患も発見した。

先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングの指標としては、単独ではTSHが優れているが、TSHと FT_4 を組み合わせることにより迅速で信頼性の高いスクリーニングが可能で、TSHでは発見し得ない、治療の必要な原発性或いは続発性の甲状腺機能低下症や一過性の甲状腺機能低下症を発見できるなど利点が多い。

以上のことから、先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングの検査法としてTSH, FT₄同時測定によるシステムが、今後全国レベルで実施されることが期待される。

6. 文 献

- 1) 福士 勝, 他: 医学のあゆみ, **109**, 37-41, 1979.
- 2) 水嶋好清, 他: ホルモンと臨床, **30**, 461-465, 1982.
- 3) 福士 勝, 他: ホルモンと臨床, **37**, 337-340, 1989.
- 4) 荒井 修, 他: Biomedical Journal, **4**, 657-662, 1980.
- 5) 福士 勝, 他: 日児誌, **91**, 5-11, 1987.
- 6) 福士 勝, 他: 医学と薬学, **9**, 243-246, 1983.
- 7) 水嶋好清, 他: ホルモンと臨床, **35**, 589-594, 1987.
- 8) Dussault, J. H. and Morissette, J.: Neonatal Screening ed by Naruse, H. and Irie, M. p56-62, Excerpta Medica, (Amsterdam), 1983
- 9) Matsuura, N. et al: N. Engl. J. Med., **303**, 738-741, 1980.
- 10) Matsuura, N. et al: The Lancet, **1**, 14-17, 1988.