

## 8. 札幌市における TSH, T4 同時測定による クレチン症マス・スクリーニングの検討

### Mass screening for neonatal hypothyroidism by parallel assay with TSH and T4 in dried blood spot in Sapporo city

水 嶋 好 清 荒 井 修 福 士 勝  
佐 藤 敏 雄 林 英 夫 高 杉 信 男  
松 浦 信 夫\*

Yoshikiyo Mizushima, Osamu Arai, Masaru Fukushi,  
Toshio Sato, Hideo Hayashi, Nobuo Takasugi,  
Nobuo Matsuura\*

#### 要 旨

1978年6月から1980年6月まで45,681例の新生児についてスクリーニングを行い、クレチン症9例を発見した。発生頻度は1/5,100である。全例原発性甲状腺機能低下症であり、二次性、三次性のもは認められなかった。

T4によるスクリーニングはTSHに比べて偽陽性が多いが、二次性、三次性の疾患ばかりでなくTBG異常症も発見できる。TSHによるスクリーニングは原発性の疾患の発見に有効であり、TSH, T4同時測定がクレチン症マス・スクリーニングの最も望ましい方法と考える。

#### 結 言

先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)は早期発見、早期治療の必要性から、1979年10月より厚生省の行政的な指導のもとに全国的規模でマス・スクリーニングが開始された。

マス・スクリーニングは日本、ヨーロッパでは主としてTSH測定<sup>1, 2, 3)</sup>、北米では主としてT4測定で行われている<sup>4)</sup>。

TSHによる検査では原発性甲状腺機能低下症

\* 北海道大学医学部小児科学教室

の発見には有効であるが、二次性、三次性疾患の発見は不可能であり、T4による検査では軽症例を見逃す危険がある<sup>5)</sup>。

1979年9月カナダ、ケベックで行われた第1回国際クレチン症スクリーニング会議において、TSHまたはT4のいずれかによるスクリーニングプログラムでは全てのクレチン症を発見することが難しく、両者の測定を同時に行うことが望ましいとの結論が出されている。

われわれはすでに、1978年6月からTSH測定によるスクリーニングを開始し、1979年7月からTSH, T4同時測定による比較検討を行い、1980年5月からはこれを正式にマス・スクリーニングに採用した。

今回はTSH, T4同時測定によるマス・スクリーニングシステムについて行った基礎的検討を中心に、過去2年間のスクリーニング結果についても併せて報告する。

#### 材 料 と 方 法

##### 1. 検 体

マス・スクリーニングの対象となった新生児乾

乾燥濾紙血液は、札幌市内の医療機関から先天性代謝異常スクリーニングのために送付されたものである。

## 2. 測定方法

### 2-1 濾紙血液 TSH の測定

TSH の測定は、福土ら<sup>6)</sup>の報告した固相法 RIA により行った。

### 2-2 濾紙血液 T4 の測定

T4 の測定は、乾燥濾紙血液を用いる「I-A B54, I-AB59」2抗体法 RIA キットにより行った。

## 3. カットオフ値

同一検体について第1回目 TSH 高値 3パーセントイル, T4 - 2.5SD 以下のものは再度測定を行う。再度測定の結果, TSH  $50 \mu\text{U}/\text{ml}$  blood 以上, T4 - 2.5SD 以下の場合は直ちに精密検査を指示し, TSH  $15 \mu\text{U}/\text{ml}$  以上または T4 - 2.5SD 以下の場合は再採血を要求した。再採血検体で TSH  $15 \mu\text{U}/\text{ml}$  以上, または T4 - 2.5SD 以下の場合には精密検査を依頼した。

## 結 果

### 1. 新生児濾紙血液 TSH 値

1978年6月から1980年6月まで 45,681 例の新生児について乾燥濾紙血液 TSH の測定を行った。その分布は  $10 \mu\text{U}/\text{ml}$  以下が 40,188 例と 88% をしめ, また 3パーセントイル値は  $15.9 \mu\text{U}/\text{ml}$  であった。(図1)

### 2. 新生児濾紙血液 T4 値

1979年7月から1980年6月まで 21,508 例の新生児について乾燥濾紙血液 T4 の測定を行った。その分布はほぼ正規型であり,  $\text{mean} \pm \text{SD}$  は  $11.8 \pm 3.36 \mu\text{g}/\text{dl}$  となり, -2.5SD は  $3.4 \mu\text{g}/\text{dl}$  であった(図2)。

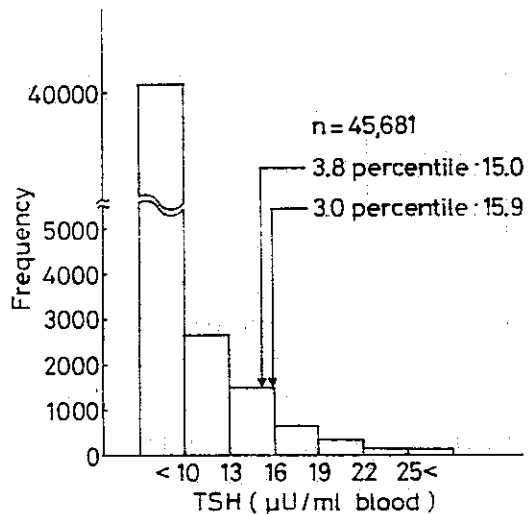


図1 新生児乾燥濾紙血液中の TSH の分布

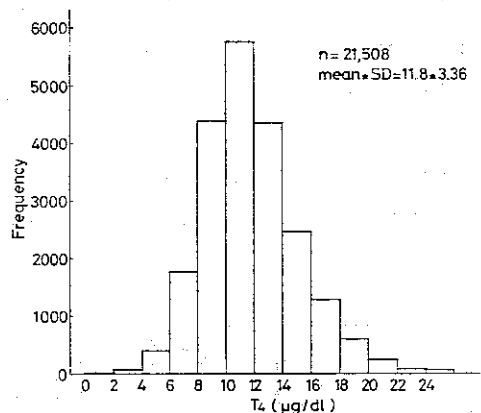


図2 新生児乾燥濾紙血液中の T4 の分布

## 3. スクリーニング結果

1978年6月から1979年6月までに新生児 24,173例の TSH 測定を行い, その後1980年6月まで TSH, T4 両者測定により 21,508 例のスクリーニングを行った(表1)。その結果, クレチン症の 9 例を発見した。その発生頻度は,  $1/5,100$  である。このうち 5 例は TSH のみで発見し, 4 例は TSH, T4 同時測定で発見した。

表1 クレチン症マス・スクリーニングの成績

期 間	検 体 数		リ コ ー ル 数			精 密 検 査 数			ク レ チ ン 症			T B G 欠 損 症 T 4
	T S H	T 4	T S H	T S H	T 4	T S H	T S H	T 4	T S H	T S H	T 4	
1978. 6 - 1979. 6	24, 173	-	40	-	-	6	-	-	5	-	-	-
1979. 7 - 1980. 6	21, 508	21, 508	15	3	161	3	3	36	1	3	0	17
計	45, 681	21, 508	55	3	161	9	3	36	6 ( 1 / 5, 100 )	3 0	0	17 ( 1 / 1, 250 )

直接精査または再採血要求したリコール数は、T S Hでは45,681例中58例(0.13%)、T 4では21,508中58例中164例(0.76%)であった。また精密検査数はT S Hでは12例(0.03%)、T 4では39例(0.18%)であった。

T S H, T 4同時測定で両者異常となったのは3例で、精査の結果、全例クレチン症であった。

T 4が正常で、T S Hのみ異常であった15例中3例は再採血後も異常となり、精査の結果、1例はクレチン症であった。これはT 4測定では見逃していた症例である。

T S Hが正常で、T 4のみ異常であった161例中36例は再採血後も異常であり、精査を依頼した

がクレチン症は発見できず、全例偽陽性であった。これら36例のうち甲状腺ホルモン結合蛋白(Thyroxine binding globulin: T B G)欠損症17例、T B G減少症3例、低出生体重児8例で、T 4低値で精査した78%はT B G異常症または低出生体重児であった。

#### 4. マス・スクリーニングで発見したクレチン症

われわれのマス・スクリーニングシステムで見出されたクレチン症のうち、T S Hのみで発見した5例を含め、現在までに見出した9例について、初回および再採血結果を表2に示す。

表2 マス・スクリーニングで発見されたクレチン症の検査成績

No. 性	初回採血日 (生後)	初 回		再 採 血 日 (生後)	再 採 血		治 療 開 始 日	型
		T S H ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ )	T 4 ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )		T S H ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ )	T 4 ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )		
1 女	6	> 200	2.6	17	> 200	< 0.9	19	無甲状腺
2 男	7	67.4	5.2	17	51.2	2.4	27	異所性
3 女	7	50.2	5.6	16	150.1	1.5	25	"
4 女	6	38.0	7.4	14	47.5	5.5	18	"
5 女	6	> 200	< 0.9	- <sup>x</sup>	-	-	16	"
6 男	6	> 200	1.7	- <sup>x</sup>	-	-	15	無甲状腺
7 女	7	40.0	1.9	15	73.2	0.9	26	異所性
8 女	6	> 200	1.9	- <sup>x</sup>	-	-	15	"
9 女	11	36.2	4.6	19	79.8	2.6	24	未 定

x 再採血せず直接精査

表3 TSH測定によるスクリーニングの偽陽性例

No	性	初回採血日(生後)	初 回		再採血日(生後)	再 採 血		備 考
			TSH ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ )	T4 ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )		TSH ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ )	T4 ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	
1	男	6	27.7	7.0	21	24.0	9.5	母親バセドウ氏病
2	女	5	16.8	4.5	15	18.9	5.5	
3	男	5	36.3	12.0	19	44.1	8.2	

症例5, 6, 8は初回検査時にTSHが異常高値(50  $\mu\text{U}/\text{ml}$ 以上)で、T4が-2.5SD以下のため再採血は行わず、直ちに精査を依頼した症例であり、15日ないし16日で治療を開始した。

他の再採血を依頼した症例においても、3~4週で治療を開始している。

症例9はTSH, T4同時測定によって発見したものであるが、T4は分布の-2.5SD以下には入らず、T4のみでは見逃された症例である。

原因別にみると異所性6例と最も多く、無甲状腺性のものが2例で、有機化障害のものはまだ発見されていない。

### 5 TSH測定によるスクリーニングの偽陽性

TSH 45,681例のスクリーニングの結果、精密検査で偽陽性となったのは3例(0.007%)であった(表3)。この3例は再採血後もTSHは15  $\mu\text{U}/\text{ml}$ 以上を示したが、T4は正常ないし正常下限であり、分布の-2.5SD以下には入らないものであった。全例精査の結果、正常と診断された。

### 6 T4測定によるスクリーニングの偽陽性

T4 21,508例のスクリーニングの結果、精密検査で偽陽性となったのは36例(0.17%)であった(表4)。そのうちTBG欠損症は17例あり、性別の内訳は男児16例、女児1例であった。発生頻度は1/1,250である。17例のT4値は0.6~3.3  $\mu\text{g}/\text{dl}$ と極めて低く、すべて-2

5SD以下を示し、再採血後も低値を示している。

TBG減少症は3例あり、初回T4値は4.2~4.3  $\mu\text{g}/\text{dl}$ であり、再採血でやや低下し、1.2~3.0  $\mu\text{g}/\text{dl}$ であった。

低出生体重児は8例あり、初回T4値は1.6~7.8  $\mu\text{g}/\text{dl}$ であり、再採血では3.2~4.4と低値を示した。体重低下のため機能は低下しているものの正常と診断された。

## 考 察

1978年6月から1980年6月まで45,681例の新生児についてスクリーニングを行い、クレチン症9例を発見した。発生頻度は1/5,100である。

米国、カナダでは1,046,362例中239例の原発性の患児が発見され、その発生頻度は1/4,254であり<sup>4)</sup>、一方ヨーロッパでは489,868例中128例であり、発生頻度は1/3,800と報告されている<sup>3)</sup>。当所においてもほぼ同程度の発生頻度であった。

原発性の疾患ではTSHが鋭敏に上昇するので、重症はもとより極めて軽度の例をも発見できる利点があり、とくに異所性甲状腺機能低下症においては、TSHは高値を示すがT4では明らかな異常値を示さないことが多い。われわれの症例においても症例2, 3, 4においてはT4値が5.2, 5.6, 7.4  $\mu\text{g}/\text{dl}$ と正常から正常下限を示し、分布の-2.5SD以下には入らず、T4によるスクリーニングでは見逃す危険がある。

表4 T4測定によるスクリーニングの偽陽性例

No	性	初回採 血日 (生後)	初 回		再 採 血日 (生後)	再 採 血		備 考
			TSH ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ )	T4 ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )		TSH ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ )	T4 ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	
1	男	5		2.2	16		2.4	TBG欠損症
2	男	5		2.0	20		0.8	
3	男	5		1.4	19		2.7	
4	男	6		3.3	19		1.4	
5	男	5		1.2	33		2.8	
6	男	5		0.6	15		0.7	
7	男	5		3.3	21		1.8	
8	女	6		2.3	19		1.4	
9	男	6	<10	0.7	14	<10	1.1	
10	男	5		1.4	27		1.8	
11	男	6		2.4	19		2.1	
12	男	7		1.3	16		1.1	
13	男	5		2.2	15		2.2	
14	男	6		1.9	18		2.6	
15	男	5		2.3	15		3.4	
16	男	7		1.4	—*	—	—	
17	男	5		1.3	—*	—	—	
18	男	5		4.2	17		2.4	TBG減少症
19	女	5	<10	4.3	21	<10	3.0	
20	男	5		4.3	24		1.2	
21	男	9		2.9	22		3.9	低出生体重児
22	男	5		4.2	18		3.4	
23	女	42		1.6	54		3.6	
24	男	6		2.6	18		4.1	
25	男	12	<10	5.5	24	<10	3.7	
26	女	42		6.8	54		3.2	
27	女	17		6.4	31		4.4	
28	男	43		7.8	56		3.9	
29	女	7	11.3	2.7	20	12.7	4.7	正 常
30	男	6	11.7	4.9	20	12.4	4.1	
31	男	5		5.1	23		3.4	
32	女	8		3.9	29		3.3	
33	女	5		6.0	18		5.6	
34	男	5	<10	8.5	35	<10	4.8	
35	女	6		7.7	19		4.7	
36	男	5		3.5	19		4.7	

\* 再採血せず直接精査

一方、TSH測定によっては、二次性、三次性甲状腺機能低下症は発見できないという欠点がある。われわれの発見したクレチン症9例は全例原発性の疾患であり、二次性、三次性のものは認められなかったが、米国、カナダでは1/68,200の発生頻度であると報告されている<sup>4)</sup>。

このことから、すべての先天性甲状腺機能低下症を発見するためには、TSH、T4両者測定によるスクリーニングが望ましいと考えられる。

TSHによるスクリーニングのリコール率は0.13%であり、T4では0.76%であった。TSHのリコール率は伊東ら<sup>7)</sup>では0.3%、宮井ら<sup>2)</sup>では0.18%と大差はなく、一方T4のリコール率は伊東ら<sup>7)</sup>の0.2%に対してやや高かった。

T4によるスクリーニングは、TBGの減少や低出生体重児等で異常値を示し、T4低値で精査した78%がTBG異常症または低出生体重児であり、精査により偽陽性となったのはTSH3例に対してT436例と極めて多く、偽陽性率はTSHで0.007%、T4では0.17%と25倍も高い。

T4測定により偽陽性となった36例のうちTBG欠損症は17例で、発生頻度は1/1,250であった。米国、カナダでは1/8,913であり<sup>4)</sup>この発生頻度と比べてかなり高頻度である。

T4によるスクリーニングでは再採血や精査となる検体が多いが、二次性、三次性の疾患をも併せてスクリーニングするためにはT4測定は不可欠であり、TBG異常症を発見できるなど有効性は高く、TSHとの同時測定によりマス・スクリーニングすることが最も望ましいと考える。

## 結 語

1978年6月から1980年6月まで45,681例の新生児についてスクリーニングを行い、クレチン症9例を発見した。これらは全例、原発性甲状腺機能低下症であり、二次性、三次性のものは認められなかった。

T4によるスクリーニングは、TBG異常症や低出生体重児等で異常値を示し、また正常と異常との境界領域が不明瞭であり、TSHに比べて再採血や精査が極めて多くなる。しかしT4測定により二次性、三次性の疾患を発見できると共に、TBG異常症をも発見できる。

以上の結果から、TSH、T4同時測定がクレチン症マス・スクリーニングの最も望ましい方法と考える。

## 文 献

- 1) 梅田みほ子、榎本仁志、伊東裕美子、日内分泌誌、55、1452-1468、(1979)
- 2) 宮井 潔、藪内百治、大浦敏明、川島 実、菅森徳蔵、水田仁志、網野信行、市原清志、西啓子、藤江富子、中谷清美、野瀬 幸、原田徳蔵、鶴原常雄、松倉 一晃：ホと臨床、27、967-976、(1979)
- 3) Report of the Newborn Committee of the European Thyroid Association · Acta Endocr., 90 (Suppl. 223), 1-29, (1979)
- 4) Fisher, D. A., Dussault, J. H., Foley, T. P., Klein, A. H., LaFranchi, S., Larsen, P. R., Mitchell, M. L., Murphey, W. H. and Walfish, P. G.: J. Pediatr., 94, 700-705, (1979)
- 5) Dussault, J. H., Parlow, A., Letarte, J., Guyda, H. and Laberge, C.: J. Pediatr., 89, 550-552, (1976)

6) 福土 勝, 荒井 修, 岸 信夫, 佐藤敏雄,  
林 英夫, 高杉信男, 松浦信夫: 医学のあゆみ,  
190, 37 - 41, ( 1979 )

7) 伊東裕美子, 黒田裕子, 榎本仁志: 日内分  
泌誌, 56, 786 - 803, ( 1980 )