

クレチン症マス・スクリーニングにおけるTSHとFT4の同時測定結果について

About a Simultaneous Measurement result of TSH and FT4 in the Cretinism Mass Screening

多田千鶴子
Chizuko TADA

土取みゆき
Miyuki TSUCHITORI

植田晶子
Akiko UEDA

要旨

新生児マス・スクリーニングは「香川県先天性代謝異常検査等実施要綱」に基づき各医療機関、市町の協力を得て実施している。現在我が国の新生児マス・スクリーニングの先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）は乾燥濾紙血中甲状腺刺激ホルモン（TSH）の測定により実施されており、クレチン症の発見に効果をあげている。当センターでは全国で主に採用されているTSH単独測定だけではなく、TSHと遊離サイロキシン（FT4）を同時測定により判定している。今回、H17年度のクレチン症マス・スクリーニング9437検体（実人員数8990名）の体重別によるTSHとFT4の解析を行った。また、FT4測定について在胎週数、出生体重、採血日齢等による影響を調べた。特に低体重児はFT4低値の新生児が多いため、再検率が高くなる傾向がある。在胎29週以下の早産児は採血日齢が進むほどFT4値が上昇して正常域の値になる傾向がみられた。また、H13年度からH17年度の要精密検査児についてTSHとFT4の同時測定の有用性について検討した。その結果、発見されたクレチン症要精密検査児でTSH測定結果のみでは見逃される可能性がある中枢性と思われる症例が2例あった。TSHとFT4値を同時測定することが遅発上昇型のクレチン症の早期発見や原発性以外のクレチン症等の見逃しのない効果的スクリーニング検査で有用性があると思われた。

キーワード：クレチン症 TSH FT4 低体重出生児

I はじめに

甲状腺刺激ホルモンは体内の代謝調節を行う重要なホルモンで特に成長発育に不可欠である。胎児期、新生児時期の脳の分化、発達に必須なホルモンであり、この欠乏は不可逆的な知的障害の原因になる。クレチン症の早期発見、早期治療することで、知能障害を予防できる。¹⁾ マス・スクリーニングでの先天性甲状腺機能低下症の発見率は、平成16年度の厚生労働省によると2000名に1名と言われている。²⁾ マス・スクリーニングが始められた昭和52年から比べると増加傾向にある。クレチン症の90%以上を示す原発性（一次性）甲状腺低下症においてはTSHが高値を示し発見が可能であるが、下垂体（二次性）、視床下部（三次性）においては、TSHが低値を示し、見逃される可能性がある。当センターでは、原発性のみでなく、中枢性とTSHが遅れて上昇する遅発上昇型のクレチン症の発見の見逃しを避けるためにFT4を測定している。また、TSHが微妙に高くして再々採血依頼するか判断に迷うような場合、乾燥濾紙血中のTSH測定とFT4の同時測定を行いFT4値を参考にすることで迅速な判断と対応に努めている。^{4) 9)}

II 方法

1 対象検体

平成17年度に依頼があったクレチン症マス・スクリーニング9437検体（実人員数8990名）を対象とした。また、平成13年度から平成17年度のクレチン疑陽性児567名と再採血の結果陽性と思われる要精密検査児67名について解析をした。

2 検査方法

生後4～7日の乾燥濾紙血液の3mmディスクを採取して、測定キット「エンザプレートNeo-TSH」（パイエル）「エンザプレートNF-T4」（パイエル）の酵素免疫測定法で測定した。但しFT4測定はH17年4月末まで「フリーT4-D-E-L-I-S-A栄研」測定キットを使用した。

3 解析方法

平成17年度のクレチン症マス・スクリーニング9437検体のTSHとFT4の解析をした。

平成17年度の検体についての体重別のTSH値、FT4値の解析をおこなった。また、出生体重2000g以下を主に在胎週数と採血日齢による影響を比較した。平成13年度から平成17年度の初回クレチン症疑陽性児567名と要精密検査児67名について再採血後のデータ解析をした。また、クレチン症要精密検査児のTSH検査とFT4検査の有用性について解析を試みた。

Ⅲ 結果及び考察

1 出生体重別 TSH 分布 (平成 17 年度)

平成 17 年度の出生体重において、低体重 514 g (在胎週数 23 週双子の第Ⅱ子) から 4735 g と体重に大きい差がある。そこで、出生体重が TSH との影響があるか体重別に TSH 値の分布を調べた。平成 17 年度マス・スクリーニング 9437 検体について出生体重が 1000 g 以下、1001~1500 g 以下、1501~2000 g 以下、2001~2500 g 以下、2501 g 以上の 5 グループに分けて比較した。超未熟児 1000 g 以下では 40.98% の新生児が TSH 値 0~1.0 μ IU/ml 未満の低値であった。これは甲状腺機能の未熟性(生後早期視床下部-下垂体-甲状腺系の反応系が低い)より低値を示すと思われる。^{6) 7)} 1001~1500 g 以下では 0~2.0 μ IU/ml 未満が 50.53%，1501~2000 g 以下では 61.09%，2001~2500 g 以下は 52.54% と 1001~2500 g までの約半数以上の新生児が 2.0 μ IU/ml 未満であった。平均に低体重児は TSH 値の低値がみられた。2501 g 以上では 79.1% の新生児が 1.0~4.0 μ IU/ml 未満の TSH 値を示した。超未熟児以外の低体重児は TSH 値 1.0~2.0 μ IU/ml を示す割合が多かった。(図 1) 出生体重別の TSH 平均値と SD 値を表 1 に示した。

表 1 TSH・FT4 出生体重別濃度

出生体 (g)	N (人)	TSH \pm SD (μ IU/ml)	FT4 \pm SD (ng/dl)
\leq 1000	26	1.78 \pm 1.80	0.98 \pm 0.51
1001~1500	38	2.84 \pm 3.78	1.33 \pm 0.49
1501~2000	114	2.10 \pm 1.78	1.63 \pm 0.62
2001~2500	602	2.50 \pm 2.65	1.91 \pm 0.57
2500 \leq	8657	2.86 \pm 2.88	2.04 \pm 0.52

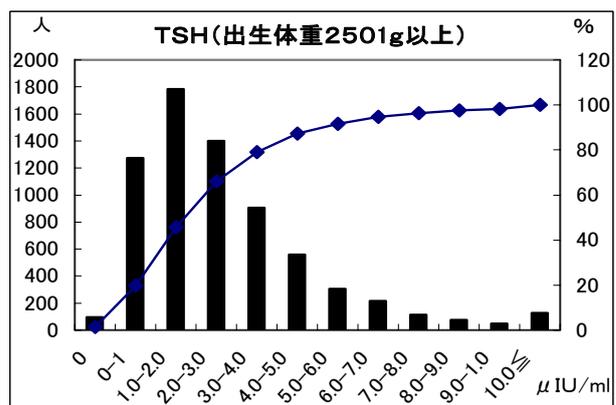
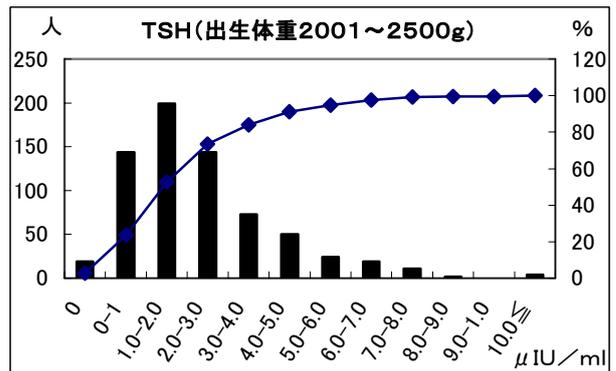
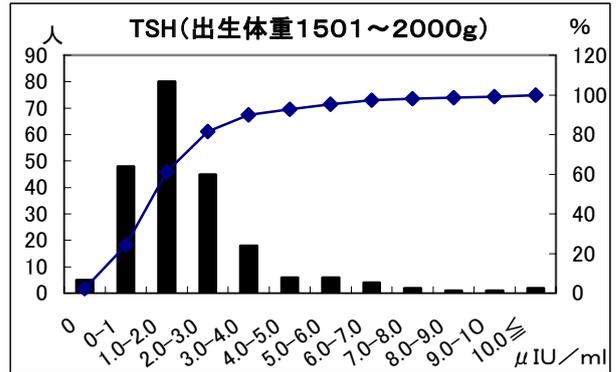
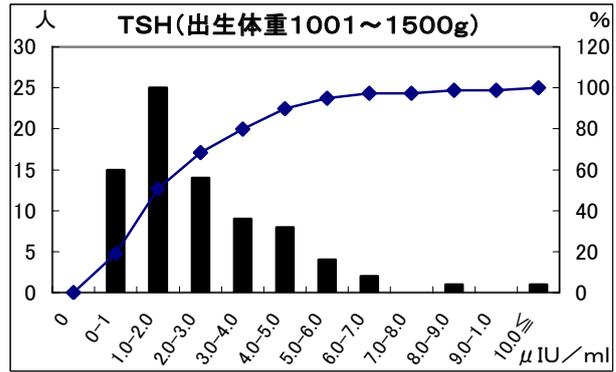
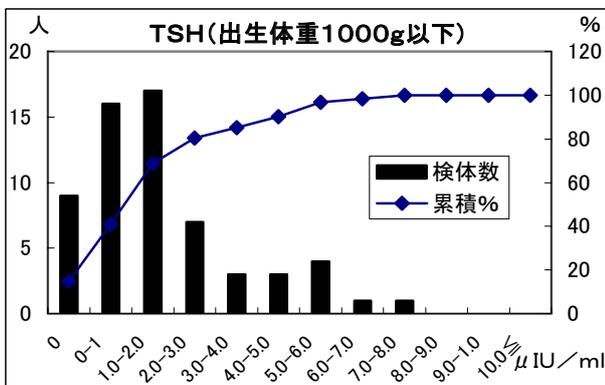


図 1 体重別 TSH 値の度数分布

2 出生体重別 FT4 分布 (平成 17 年度)

TSH と同様に平成 17 年度マス・スクリーニング 9437 検体を 5 グループに分けて FT4 値を調べた。出生体重が

1000 g 以下では 1 n g / d l 以下は 51.12%, 1001~1500 g 以下では 25.93%, 1501~2000 g 以下では 10.48%, 2001~2500 g 以下では 2.14%の割合でカットオフ値 1 n g / d l 以下を示した。低体重出生児の F T 4 は、カットオフ値以下の低値を示す新生児が多かった。特に超未熟児 1000 g 以下では過半数の新生児が低値を示した。

出生体重が増加するごとに低い F T 4 値濃度の割合が少なく、低体重に伴い低 F T 4 値を示す割合が多かった。出生体重により F T 4 値に差があることから、F T 4 値は出生体重により影響することが考えられる。また、低体重児の再採血が重要であり、特に超未熟児は再採血日齢を考慮にいれた F T 4 検査が必要と思われる。(図 2) 出生体重別の F T 4 の平均値と SD 値を表 1 に示した。

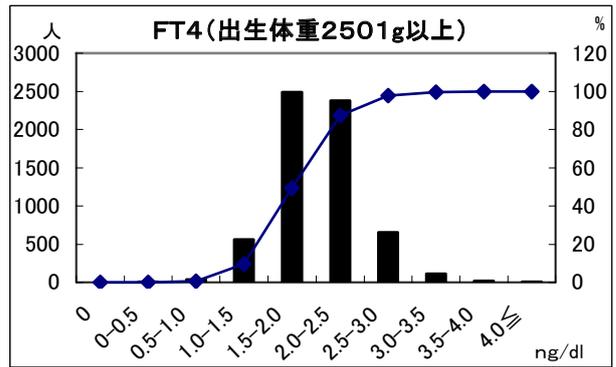
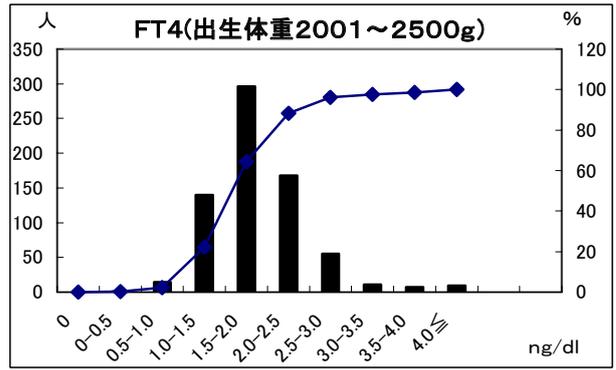
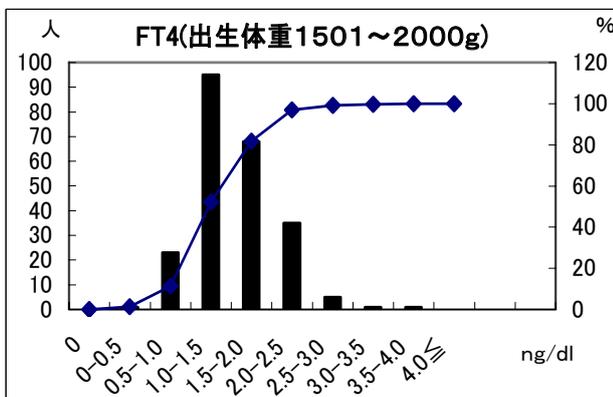
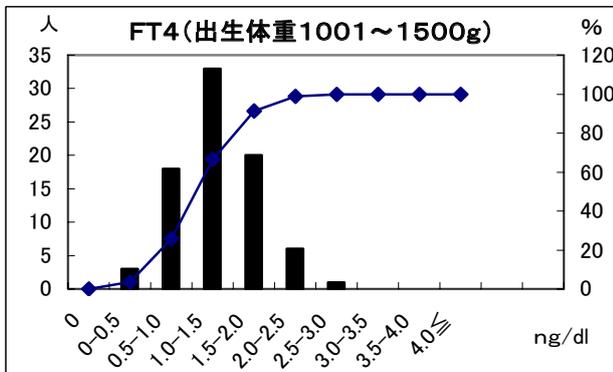
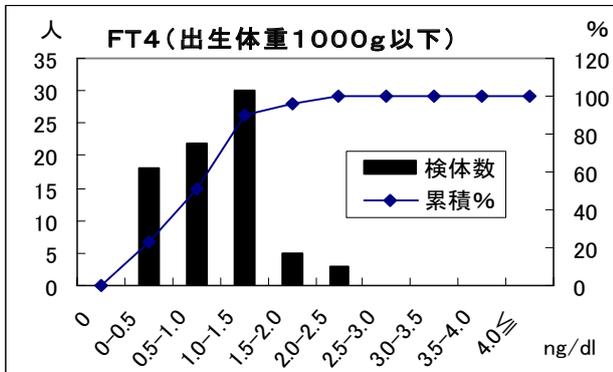


図2 体重別 F T 4 値の度数分布

3 在胎週数と採血日齢による F T 4 値

低体重出生児は F T 4 値が低い傾向を示したので H17 年度出生体重 2000 g 以下で初回採血の T S H 値が正常であった 123 名を対象とし在胎週数と採血日齢により F T 4 値の変動を比較した。2000 g 以下で 2 回採血以上の新生児を在胎週数別に 25 週以下 (6 名), 26~29 週 (12 名), 30~31 週 (17 名), 32 週~33 週 (35 名), 34 週~35 週 (18 名), 36 週~37 週 (23 名), 38 週以上 (12 名) と在胎週数を 7 グループに分けて F T 4 値を比較した。在胎週数の増加にともなって F T 4 値も上昇した。また、採血日齢を 4~7 日以内, 8~14 日, 15 日以降の群に分けて F T 4 値を比較した。在胎 29 週以下の早産児では 4~7 日以内の採血より日齢が進むほど F T 4 値が上昇して 15 日以降に採血するほうが、安定することがわかった。一方 34 週以降の児では、採血日齢が進むほど F T 4 値が低下した。7) 図 3 で示すように在胎 29 週以下の早産児ではカットオフ値 1 n g / d l より低値にでる可能性が高い。このことから、特に低体重児で早産児は低 F T 4 値にでる傾向を示すため、再採血の重要性が大きいと思われる。(図 3)

表2 低体重出生児の体重と採血日数

出生体重 g (人)	再採血時体重 平均 (g)	在胎週数 平均 (週)	出生～再採血 平均(日)
514～1000 (26)	1508 (555～3033)	25.9 (23～37)	85.9 (24～336)
1001～1500 (38)	1806 (1046～2578)	31.1 (27～37)	43.58 (20～98)
1501～2000 (114)	2333 (1046～2578)	34.2 (29～40)	29.57 (8～79)
2000 g 以下 平均	1882	30.4	53.01

4 低体重出生児の再採血

低体重出生児の再採血日齢と体重を表2に示した。ガイドラインでは低体重出生児は体重2500gか、生後1ヶ月に達した時の早い時期の採血となっているがどの群でも生後1ヶ月では平均2500gに達してない。低体重児は生後2～3週を過ぎてても低FT4が持続する例があるとの報告や、⁵⁾ 超未熟児の低FT4値が多いこと、表2に示すように生後1ヶ月に達した時の採血は低体重児が多いこと等により再検率が高くなると思われる。^{3) 10)}

5 クレチン症要精密検査 (H13～H17年度)

正常新生児は生後5日前後でTSHとFT4が安定されるとされ⁵⁾、この時期に採血してクレチン症児にみられる低FT4、高TSH値を検出して判定している。当センターのTSHのカットオフ値は10μIU/ml以上、FT4は1ng/dl以下としている。平成13年度から17年度までの5年間で疑陽性児は567名であった。(図4) 疑陽性児の再採血の検査結果、医療機関で精密検査を必要とする新生児は67名で平成13年度は11名(0.115%)、14年度は6名(0.062%)、15年度は13名(0.137%)、16年度は15名(0.163%)、17年度は22名(0.246%)だった。当センターの過去5年間で精密検査を必要とした67名のうち、クレチン症の患児は39名(0.082%)と報告された。年度別では、精密検査の結果13年度はクレチン症未確定が5名、乳児一過性高TSH血症が2名、未回答が4名であった。14年度は一過性甲状腺機能低下症1名、クレチン症が5名であった。15年度は、クレチン症9名、経過観察1名里帰り分娩等であったため県外転出で不明で、未提出が3名であった。16

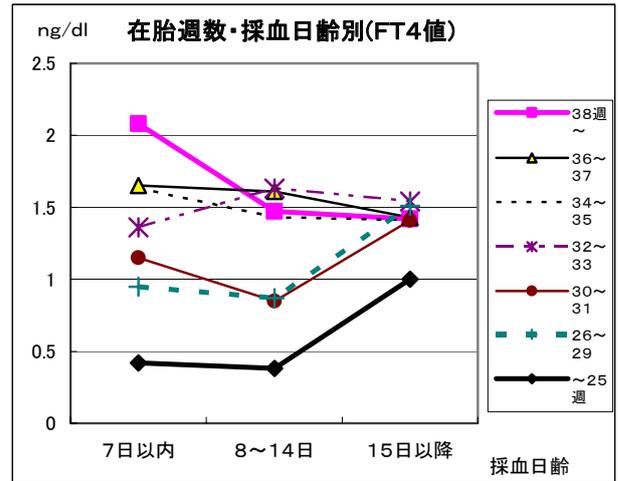


図3 在胎週数と採血日数別によるFT4

年度はクレチン症8名、経過観察1名、異常なし5名、不明1名、17年度は精密検査の結果12名のクレチン症、経過観察5名、異常なし2名、不明3名の報告があった。しかしその後の追跡調査が難しく、最終診断名の把握ができていない。平成17年度のクレチン症の精密検査を必要とする新生児は平成13年度の2倍となり年々上昇傾向にある。精密検査者の多くは在胎35週以上で38から39週の新児に多くみられた。(図4, 図5, 図8) 平成17年度の検査結果では13名のクレチン症は原発性と考えられTSHが高値であったが、他の2名のTSHは基準値で、FT4値が1ng/dl以下の低値なので中枢性クレチン症を疑われる患児がいた。(図7, 表3) (17-G) 出生児は在胎35週、2252g、日齢15日採血ではTSH値2.5IU/ml、FT4値0.68ng/dlであった。(17-L) 出生児は在胎36週3152g、日齢14日で判定TSH値0.47μIU/ml、FT4値0.59ng/dlとFT4は低く、2回目採血のFT4値は2名とも初回採血よりも低下した。H13年度からH17年度要精密検査依頼判定までの採血回数は2回採血(49名)がもっとも多く、H15年度からH17年度にかけては1回採血(10名)の判定で要精密検査としている。1回採血の精密検査児はTSH値28.6～78.6IU/ml以上と高値であった。(図6) 香川県は、クレチン症の発症頻度が全国平均より高い傾向にある。原因は不明であるが、食生活でのヨードの過剰摂取が考えられる。また、病院でのヨード消毒剤の使用による影響等⁹⁾も考えられるため、現在調査をしている。

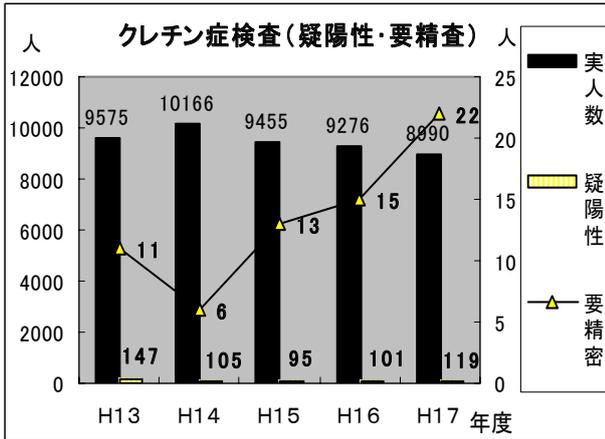


図4 クレチン症スクリーニングの疑陽性と要精密検査数

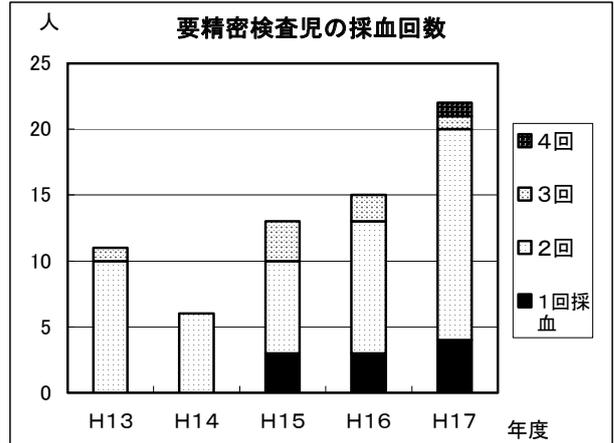


図6 精密検査児の判定までの採血回数

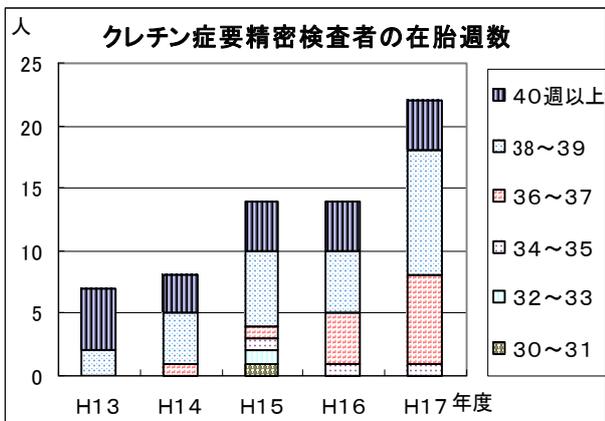


図5 要精密検査児の在胎週数

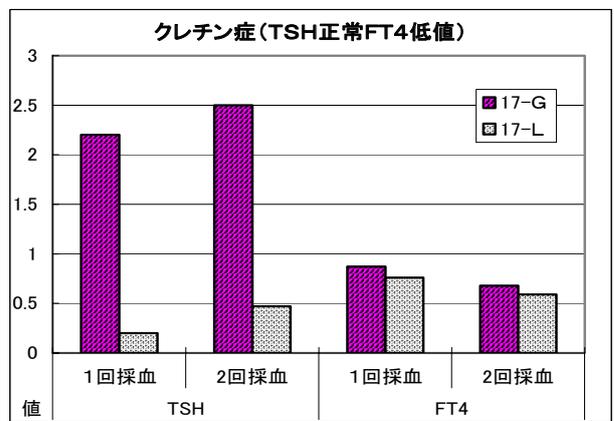


図7 中枢性のクレチン症疑いのTSHとFT4

表3 中枢性クレチン症疑児

要精密検査児	出生状況		1回採血		2回採血		結果 (中枢性の疑い)
	出生体重 (g)	在胎週数 (週)	TSH μIU/ml	FT4 ng/dl	TSH μIU/ml	FT4 ng/dl	
G	2252	35	2.2	0.87	2.50	0.68	クレチン症
L	3152	36	0.2	0.76	0.47	0.59	クレチン症

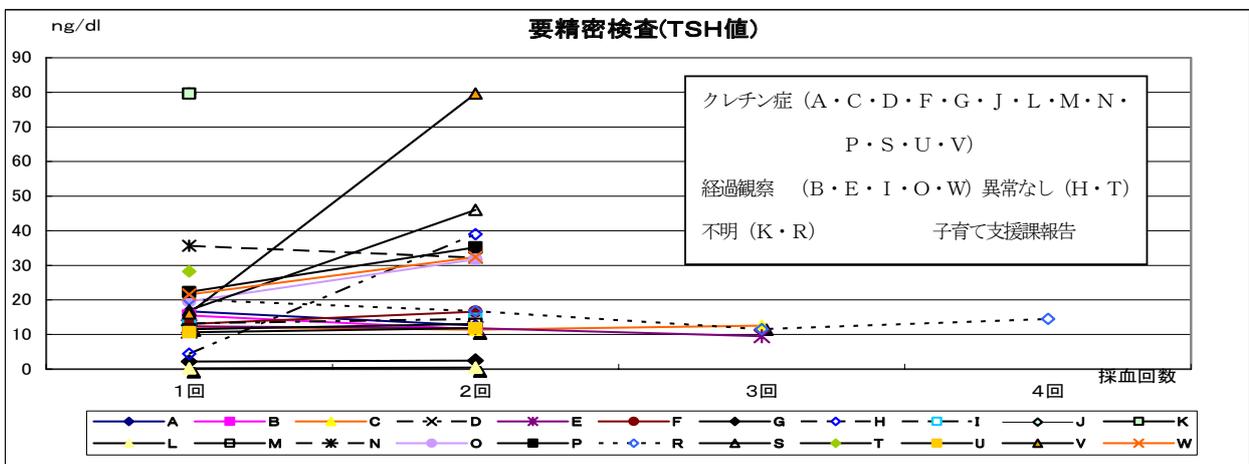


図8 要精密検査児のTSH値 (平成17年度)

IV まとめ

低体重児ではTSHとFT4値が平均に低い傾向がみられた。特に超未熟児では甲状腺機能の未熟性により低値を示すと思われる。また、FT4値は在胎週数、出生体重、採血日齢の違いにより影響を受ける。特に在胎週数が短くなるにつれて低くなる傾向がある。採血日齢別のFT4値は在胎週数が40週に近い新生児は採血日齢経過に伴って低くなる⁴⁾との報告と、同様な結果がみられた。在胎29週以下ではカットオフ値1ng/dlより低値にでる可能性があるが、逆に日齢経過に伴ってFT4値があがった。また、低体重出生児のFT4値は採血日齢が15日以後成熟児域の値に近づくことがわかった。その為、再採血は必要と思われ、低体重児ではFT4検査の再検率が高くなる可能性が考えられる。2000g以下2回採血が実施されているが、再採血までの日数の延長が見られる¹⁰⁾ので良い結果を得るために2回採血の周知徹底が重要である。特に低体重児で早産児は低FT4値にでる傾向を示すため、再採血の重要性が大きいと思われる。再々採血の場合は時期を考えて採血することも、新生児に負担をかけずに検査結果を得ることになる。

H17年度ではTSH測定だけでは見逃される可能性の2例が発見されたことで、FT4測定は有用性が有ると思われる。TSHとFT4の同時測定は信頼性のある結果を報告でき、中枢性とTSHが遅れて上昇する遅発上昇型のクレチン症の早期発見、早期治療などが可能である。重度のクレチン症での治療開始日齢は生後2週間以内とも言われており、⁵⁾迅速な精密検査実施への対応のためにも同時測定は有用と思われる。また、TSHが微妙に高くして再々採血依頼の判断の1項目として、FT4値を参考にすることで迅速な判断ができる。

現在、医療機関へ要精密検査依頼をした結果は経過観察や未回答等がありその後の診断名等の詳細がわからないため、検査に生かされていないように思われる。今後の課題として、マス・スクリーニングの成果を十分に発揮するには医療機関との連携をさらに充実することが大切である。また、厚生労働省調査ではクレチン症は1/2000名²⁾であるが香川県は約2倍の発見頻度である。このことについてもっと調査を重ねたい。

文献

1) 梅橋豊蔵：クレチン症，日本マス・スクリーニング学会誌 Vol. 8, Supplement 2, 新生児マス・スクリー

ニング検査システムの手引 82-89, (1998)

2) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課：先天性代謝異常等検査実施状況（平成16年度），特殊ミルク情報No.41, 母子愛育会, 70-71(2005)

3) 山田幸子他：先天性甲状腺機能低下症におけるTSH, FT4の同時測定の有用性，第40回予防医学技術研究集会抄録集 48-49 (1996)

4) 桜井恭子：TSH, 一部FT4測定によるスクリーニング（先天性代謝異常症等検査技術者研修会資料, 57-61 (2003)

5) 原田正平：先天性甲状腺機能低下症の基礎と臨床 新生児スクリーニング現状と課題, 12-24 (2006)

6) 杉原茂孝, 原 淳他：天性甲状腺機能低下症（クレチン症）の新生児マス・スクリーニング成績，東京都予防協会年報（第31号版）新生児スクリーニング検査, 173-176 (2002)

7) 杉原茂孝, 原 淳他：天性甲状腺機能低下症（クレチン症）の新生児マス・スクリーニング成績，東京都予防協会年報第（32号版）版新生児スクリーニング検査, 169-172 (2003)

8) 安部悦子：クレチン症マス・スクリーニングにおけるFT4測定の効果，日本マス・スクリーニング学会誌第8巻No.2, 88 (1998)

9) 山上祐次：先天性甲状腺機能低下症スクリーニングにおける問題点とその対策，新生児スクリーニング現状と課題, 25-31 (2006)

10) 西内尚子, 松濤良美, 多田 千鶴子：香川県の低出生体重児における先天性甲状腺機能低下症スクリーニングの実施状況と検査結果，四国公衛誌第51巻第1号, 146-150(2005)