新潟県における先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）のマス・スクリーニングの成績

―― 昭和57年1月～昭和62年3月 ――

小島　光恵・青柳由美子

1　はじめに

先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）は先天性の病因に基づく甲状腺ホルモンの分泌不全により引き起こされる疾患である．甲状腺ホルモンは甲状腺から分泌され，種々の代謝と大きな関わりをもち，特に脳の発育や成長発育に必須のホルモンであり，甲状腺ホルモンが先天的に欠如した本症では身体発育障害と共に不可逆的な知能低下をきたす悲劇的な疾患である．しかし，もし生後早期に発見し，甲状腺ホルモンを投与して治療すれば，ほとんど正常人と大差ない発育が期待できる．ところが実際には新生児期におけるクレチン症の臨床的診断は困難であり，この時期さらには小児期においてさえも本症の存在は見逃される場合がある．本症の発症率は8,000～9,200人に1人といわれ[1]，本邦で年間約180人（出生数約150万人と仮定）に達すると推定される．

そこで本症の早期発見のために，昭和52年からすでに実施されている先天性代謝異常スクリーニングと同様に，マス・スクリーニングの必要性が強調され，検査法の開発や検討がなされ，昭和54年から全国実施されるようになった．

クレチン症には，甲状腺の欠損・形成不全，異所性甲状腺，酵素異常によるホルモン合成障害などによる一次性（原発性）クレチン症と，下垂体性（ＴＳＨ欠損）の二次性クレチン症，視床下部性（ＴＲＨ欠損）の三次性クレチン症があるが，原発性クレチン症が90～95%を占める[2]．原発性クレチン症は間脳，下垂体，甲状腺系フィードバック機構によって血中の甲状腺刺激ホルモン（ＴＳＨ）が蓄増する．本邦のクレチン症のスクリーニングは，この現象を利用して，クレチン症と正常との判別が明確でない甲状腺ホルモンの代わりに，血中のＴＳＨを，乾燥濾紙血液（生後５～７日目採血，先天性代謝異常スクリーニングと同一検体）を用いて測定することにより行われている．

新潟県では昭和57年1月からクレチン症のマス・スクリーニングが開始された．本報では昭和62年3月までに実施した成績について報告し，あわせてスクリーニング上で留意してきた点についても述べる．

2　検査方法

2.1　検査対象

昭和57年1月から昭和62年3月までに，新潟県内の医療機関で出生した新生児のうち検査希望があったものについて実施した．

2.2　検査方法

検体中のＴＳＨ量をラジオイムノアッセイ法（ＲＩＡ法）で測定し，判定した．

1）検　体

生後5～7日目の新生児の足から採血した乾燥濾紙血液．

2）試　薬

使用キット（ＴＳＨ　ＲＩＡ　キット）は昭和57年1月から昭和59年8月までは栄研化学社製（プロティンＡ法），昭和59年9月からはコーニング社製（サンドイッチ法）を使用した．

3）測定操作法

プロティンＡ法およびサンドイッチ法の概略を図－1に示した．

測定機器はマイクロメディック社製ガンマ・カウンターを使用した．標準曲線はキット添付の標準乾燥濾紙血液（6濃度）を三重測定し，ＨＰ－85"ＲＩＡ－システム"で作成し，検体中のＴＳＨ量を求めた．

4）ＴＳＨ単位

昭和59年3月までは血清表示（μU／ml　serum)を，昭和59年4月からは全血表示（μU／ml　blood）を用いた．両者を比較する場合は血清表示は0.6を乗じて全血表示に換算した．

5）精度管理

(1)　内部精度管理

検査実施毎に，3種類の管理乾燥濾紙血液（キット添付）を三重測定で2組，検体測定の前後に入れて行った．

(2)　外部精度管理

昭和59年8月より厚生省の補助の下に日本公衆衛生協会が実施している全国的な精度管理に参加している．隔週毎に送付された10検体について，ＴＳＨを測定し，そ

(1)　プロティンA法

検体濾紙血液*，標準及び管理濾紙血液**（3㎜ディスク2枚）
↓ ←TSH抗体　100μl
25℃，1晩放置
↓ ←^{125}I－TSH　50μl
25℃，1晩放置
↓ ←Protein A溶液　1 ml
25℃，10分間放置
↓
B/F分離（遠心　3000 rpm　10分間）
↓
上清の除去
↓
沈殿物の放射能計測
↓
標準曲線を作成し，検体中のTSH量を求める

(2)　サンドイッチ法

検体濾紙血液*，標準及び管理濾紙血液**（3㎜ディスク2枚）
↓ ←^{125}I－TSH抗体　50μl
25℃，1晩放置
↓ ←固相化TSH抗体　100μl
25℃，2時間放置
↓ ←0.15%　紙粘土溶液　2 ml
B/F分離（遠心　3000 rpm　10分間）
↓
上清の除去
↓
沈殿物の放射能計測
↓
標準曲線を作成し，検体中のTSH量を求める

図-1　TSH　RIA法の測定操作法
*一次検査：初検は一重測定，再検は二重測定
二次検査：二重測定
**　　：三重測定

の中の異常検体を抽出し，その測定値を報告した．次回の検体送付時に協会より成績が報告された．

6）検査の判定基準

検体のTSH値から下記の方法で異常検体を抽出し検査を行った．

(1)　一次検査

TSH値が上位5パーセンタイル（累積度数百分率）に入るものは再度測定し，その結果30μU/ml blood以上のものは直ちに精検を依頼し，上位3パーセンタイル値以上のものは再採血を依頼した．

(2)　二次検査

再採血検体のTSH値が同日測定の一次検査初検の上位3パーセンタイル値以上のものは再度測定し，再び上位3パーセンタイル値以上のものは精検を依頼した．

(3)　精密検査

新潟大学医学部小児科に依頼した．

7）甲状腺ホルモンの検査

サイロキシン（T4）をRIA法で測定した．昭和57年から昭和59年8月までは精検依頼検体を栄研化学に依頼し，昭和59年9月からはコーニング社製「T4－RIAキット」で精検依頼検体と一部の一次・二次検体について測定した．

3　結果と考察

昭和57年1月から昭和62年3月までに実施した新潟県におけるクレチン症のマス・スクリーニングの実施状況を表－1に示した．

表-1　クレチン症マス・スクリーニング実施状況　（昭和57.1～62.3）

年度	一次検査 総数	一次検査 成績 正常	一次検査 成績 再採血依頼	一次検査 成績 精検依頼	二次検査 総数	二次検査 成績 正常	二次検査 成績 精検依頼	二次検査回収率	精検依頼率
昭和 56	8,351	8,325	25 (0.30%)	1	18	16	2	72.0 %	0.040 %
57	34,831	34,717	111 (0.32%)	3	110	100	10	99.1 %	0.037 %
58	34,865	34,664	197 (0.57%)	4	190	176	14	96.5 %	0.052 %
59	34,195	33,996	195 (0.57%)	4	182	171	11	93.3 %	0.044 %
60	32,683	32,397	285 (0.87%)	1	279	274	5	97.9 %	0.018 %
61	31,615	31,300	313 (0.99%)	2	311	304	7	99.4 %	0.028 %
計	176,540	175,399	1,126 (0.64%)	15	1,090	1,041	49	96.8 %	0.036 %

検査した新生児総数は176,540名であり，毎年3万余名の新生児が検査対象となっており，ほぼ100%の受検率である．再採血の依頼数は0.30～0.99%で年々増加しており，これはクレチン症の検査成績を考慮して，後述するように当初予想していたクレチン症のＴＳＨ値（50 μU/ml serum以上あるいは30 μU/ml blood以上）よりもかなり低値でクレチン症が発見されている事実から，見逃しをなくすために低い値で再採血を依頼するようになったためである．二次検査の回収率は96.8%であり，未回収例の中には里帰り出産などで帰宅してしまう場合もある．精検依頼数は3～18名/年（平均11名/年，0.036%）であり，今までに64名の精密検査の依頼を行った．

3.1　精密検査依頼者成績

昭和57年1月から昭和62年3月までの精検依頼者成績を表－2に示した．依頼者数は64名で，そのうち1名は極小未熟児で死亡した．受診者数は60名（このうち5名は新大以外の医療機関を受診）で，異常の見られた者は30名で，その内訳はクレチン症と診断された者は16名，一過性甲状腺機能低下症と診断された者1名，一過性高ＴＳＨ血症と診断された者10名，経過観察中の者3名であり，精検依頼者の48.4%に何らかの異常が見られた．

本県におけるクレチン症の発見率は11,034名に1名，（全国調査[3]では8,000名に1名）であり，何らかの異常の見られた率は5,695名に1名であった．

3.1.1　クレチン症患者の検査成績

発見されたクレチン症患者のスクリーニング時の乾燥濾紙血液を用いた場合の検査成績と精検初診時の血清を用いた場合の検査成績を表－3に示した．

16名の精検初診時の血清ＴＳＨ値は80 μU/ml以上　11名，80～50 μU/ml　1名，50～30 μU/ml　2名，20 μU/ml以下　2名であり，50 μU/ml以上が75.0%を占めている．しかし，スクリーニング一次検査でのＴＳＨ値は全血表示で160 μU/ml以上6名，160～30 μU/ml　4名，30～20 μU/ml　1名，20 μU/ml以下5名であった．30 μU/ml以上を示したものは62.5%で，採血日令や検査方法が違うので一概に比較することはできないが，一般に血清よりも濾紙血液の方が低い値を示した．特に症例11および12は平均12.0および10.0 μU/mlという低値であった．

この事実はクレチン症を見逃す危険性が高いことを意味しており，スクリーニングを行う者にとっては重大な問題である．これについては後述するとおり測定試薬の感度および再現性が要求されると同時にカットオフ値が問題となる．

クレチン症患者の男女比は4対12で女子が男子の3倍（全国調査[3]では2.1倍）であった．病型では異所性甲状腺が7名で最も多く，次に甲状腺欠損および低形成5名，甲状腺ホルモン合成障害型　3名の順であり，全国調査[3]と同様の順であった（表－2）．

クレチン症患児は早期の治療で順調な発育をしている．

3.1.2　一過性高ＴＳＨ血症者の検査成績

一過性高ＴＳＨ血症と確定診断された症例の検査成績を表－4に示した．乳児の一過性高ＴＳＨ血症は宮井ら[4,5]によって見出され，生後2～8週間，血清ＴＳＨ値が正常平均＋4 S.D.（17 μU/ml）以上を示すが3～9カ月で自然に低下，正常化すると定義されている．本県においては大半が初診時血清ＴＳＨ値が20～30 μU/mlを示しているが，50 μU/ml以上の高値を示した症例が1例（症例1）あった．男女比は2対8で女子が男子よりも4倍も多かった（全国調査[3]では男女比は1対1）．

3.1.3　甲状腺ホルモン（Ｔ4）の検査成績

クレチン症では血中甲状腺ホルモンの分泌障害により引き起こされる疾患であるため，血中のＴ4やＴ3（トリヨードサイロニン）が減少するといわれている．また，下垂体性のクレチン症ではＴＳＨ欠損のため，ＴＳＨ検査だけでは見逃してしまうことになる．そこで，ＴＳＨとＴ4の検査の併用が望ましいと考えられるため，当所でもＴ4の検査を試みた．しかし，発見されたクレチン症例の検査成績（表－3）では，ＴＳＨ値が非常に高い症例ではＴ4は低値を示しているが，ＴＳＨ値があまり高くない症例ではＴ4は低値を示しておらず，正常（濾紙血液Ｔ4　5－15 μg/ml）と同程度の値を示した．初診時の血清のＴ4やＴ3でも同様の成績であり（表－3，図－2），このことはクレチン症のスクリーニングにはＴ4測定よりもＴＳＨ測定の方が良い方法であることを示している．ＴＳＨとＴ4の併用検査は，ＴＳＨ検査だけでは発見できない下垂体性のクレチン症を見出すためには有用であると思われるが，カットオフ値近辺の症例の判定には有用ではない．また，クレチン症の全国調査[3]によると，ＴＳＨとＴ4の併用検査をしている機

表-2　精検依頼者成績
（昭和57年1月～62年3月）

精検依頼者数			64名
受診者*			60名
死亡者			1名
未受診者			3名
受診者*	正常者		30名
	異常者**		30名
異常者**	クレチン症		16名
		欠損性(低形成) 5	
		異所性 7	
		合成障害型 3	
		型不明 1	
	一過性甲状腺機能低下症		1名
	一過性高ＴＳＨ血症		10名
	経過観察中		3名

表-3　クレチン症患者検査成績

症例	男女	生年月日	出生時体重 (g)	スクリーニング（乾燥濾紙血液） 一次検査 採血日令	TSH* μU/ml 初検	TSH* μU/ml 再検	T4 μg/dl	二次検査 採血日令	TSH* μU/ml	T4 μg/dl	精密検査（血清） 採血日令	TSH μU/ml	T4 μg/dl	T3 ng/dl	治療開始日令	備考
1	女	82. 7. 5	3300	6	25.5	37.3 33.6 (19.6)**		20	34.8 43.9		35	>80	8.7	190		異所性
2	女	82.12.12	2900	6	>160	>160 >160		24	>160 >160	2.7	37	>80	3.0	140	44	異所性
3	男	83.10.20	2300	7	20.0	16.8 23.1 (12.0)		24	27.8 22.5	9.6	39	>80	5.4	160	49	合成障害型
4	女	83.12. 1		12	89.6	117 93.3 (60.0)**	8.2				24	30.7	10.2	150	24	異所性
5	女	83.12.26	2800	6	70.7	56.6 56.4 (36.7)**	10.5	77	22.2 17.4		97	30.8	8.8	150	97	低形成
6	女	84. 1. 5	2900	6	>160	>160 >160	1.7				25	>80	1.0	40	53	欠損性
7	男	84. 1.10	3000	5	>160	>160 >160	1.9				22	>80	1.6	80	22	異所性
8	女	84. 7.12	3240	7	46.1	41.0 41.5 (42.9)	5.8 4.3				27	16.5	6.9	140	27	低形成
9	女	84. 7.26	3900	8	>160	>160 >160	0.9 1.5				21	>80	1.0	40	21	欠損性
10	男	84. 9.28	3500	13	29.9	25.4 26.3 (27.3)	4.2 4.9	26	66.8 55.9	4.2 8.3	36	>80	8.1	250	36	異所性 ダウン症合併
11	女	84.12. 4	2958	7	12.1	12.3 11.6 (12.0)		32	19.8 16.5	6.5 7.4	51	72.4	7.7	140	51	合成障害型
12	女	85. 1. 6	2350	6	9.9	10.7 9.4 (10.0)		24	7.9 12.1	8.7 7.8	53	25.0	9.6	170	53	異所性
13	女	85. 2. 7	3470	6	121	132 128 (127)	3.9 3.2				19	>80	5.5	130	19	欠損性
14	男	85. 9.21	3320	6	17.9	15.8 15.9 (16.5)	6.0 10.6	24	16.0 17.4	8.1 7.3	40	>80	9.0	150	40	型不明
15	女	86. 1.15	3250	6	>160	>320 >320	2.5 2.6				17	700	0.6	50	17	合成障害型
16	女	86. 4.27	2760	6	>160	247 256 (257)	0.8 1.3				18	>80	1.2	70	18	異所性

＊単位　　：No.1～7 血清表示，No.8～16全血表示
使用キット：No.1～8 栄研化学社製，No.9～16 コーニング社製
（　）　：平均値
（　）**　：平均値（全血表示に換算した）

表-4　一過性高ＴＳＨ血症者検査成績

症例	男女	生年月日	出生時体重 (g)	スクリーニング（乾燥濾紙血液） 一次検査 採血日令	TSH* μU/ml 初検	TSH* μU/ml 再検	T4 μg/dl	二次検査 採血日令	TSH* μU/ml	T4 μg/dl	精密検査（血清） 採血日令	TSH μU/ml	T4 μg/dl	T3 ng/dl	備考
1	女	83. 1.12	3200	7	68.4	56.2 68.0 (38.5)**	6.7				37	68.0	5.7	160	
2	女	83. 2.22		6	25.1	21.7 21.9 (13.7)**		23	11.7 14.0		36	24.0	10.6	230	
3	男	83. 2.12		6	126	113 101 (68.7)**	8.2								日大へ
4	女	83. 8. 8	3800	6	42.6	37.5 32.2 (22.4)**		24	9.0 17.3		41	30.2	11.4	200	
5	女	83.12. 5	3200	6	19.9	24.2 21.5 (13.1)**		26	17.7 18.7	10.4	41	26.6	10.2	170	
6	女	84. 1.30	3600	6	42.5	64.5 55.9 (32.6)**	11.3	29	19.3 19.2	7.5	39	21.7	8.0	180	
7	女	84. 5.19		6	45.3	40.3 47.3 (44.1)	13.5								小出病院へ
8	女	84. 8.22	3300	6	16.8	22.7 18.7 (19.4)		17	6.7 9.9	5.3 9.0	37	19.0	11.6	160	
9	男	84.10. 8	1800	8	14.8	14.9 16.1 (15.3)		23	10.6 9.5	8.6 8.3	37	24.0	12.8	180	
10	女	85. 3. 3	2930	6	17.8	18.4 18.1 (18.1)		26	16.5 16.4			24.0	9.0	160	

＊単位　　：No.1～6血清表示，No.7～10全血表示
使用キット：No.1～7栄研化学社製，No.8～10コーニング社製
（　）　：平均値
（　）**：平均値（全血表示に換算した）

関で今までにかなりの総実施検体数があるものの，病型の確定したクレチン症321例中下垂体性は1例のみであり，下垂体性のクレチン症は当初の予想よりも著しく少ないと報告されている．当所でもＴ４検査の検討中にＴＳＨ値正常検体の中で2例のＴ４異常低値検体を発見し，精検依頼を行った．その結果1例は未受診であったが，1例はＴＢＧ（サイロキシン結合グロブリン）欠損症と診断された．ＴＳＨ正常でＴ４低値例の大半はＴＢＧ欠損症と推察され，本症は臨床的には治療を必要としない疾患である．以上のことから，クレチン症のスクリーニングはＴ４検査を省いても効率的にＴＳＨ検査を実施して，患者の見逃しを皆無にするように努めることが重要であると考えられる．

3.2　カットオフ値（cut off point）

マス・スクリーニングにおいては，false negative（患者の見逃し）を皆無とし，false positive（患者以外の呼出し）をできるだけ少なくするようなカットオフ値を設定しなければならない．

図―3にクレチン症，一過性高ＴＳＨ血症および正常と確定診断された精検例のスクリーニング時と初診時のＴＳＨ値を示した．クレチン症では典型的に高い値を示すものが半数以上見られるが，正常と同程度の低いＴＳＨ値を示す例も相当数見られる．スクリーニング時の濾紙血液と精検初診時の血清のＴＳＨ値を比べると，クレ

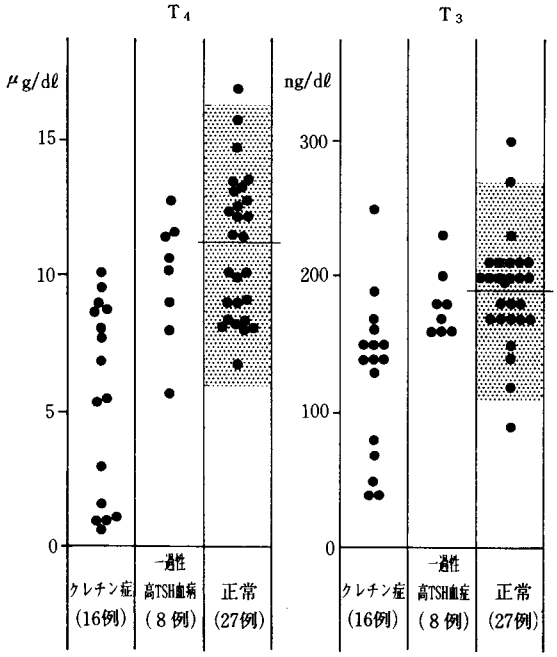

図-2　クレチン症，一過性高ＴＳＨ血症および正常と診断された精検例の精検初診時の血清Ｔ４とＴ３値（シャドウは正常のmean±2S.D.を示した）

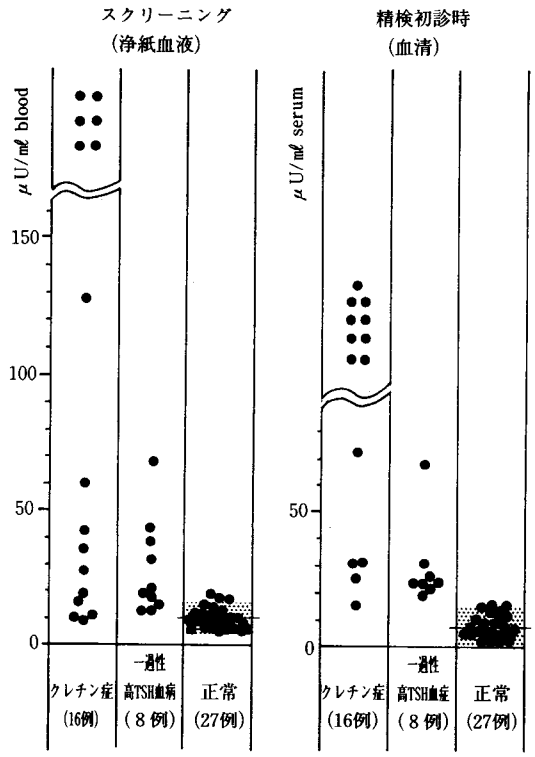

図-3　クレチン症，一過性高ＴＳＨ血症および正常と診断された精検例のスクリーニング時の沪紙血液と精検初診時の血清のＴＳＨ値（シャドウは正常のmean±2S.D.を示した）

チン症例の中には濾紙血液の方が低い例が多い（表－３）．これは濾紙血液を検体とする測定上の欠点，すなわち濾紙血液の状態（採血不良，乾燥方法や保存方法が悪いための変性，ヘマトクリット値等）によってＴＳＨ値が低値を示す可能性が高い．さらに，血清法は血清を100μl使用するのに対し，スクリーニングでの測定法は試料が極微量（乾燥濾紙血液３㎜ディスク２枚は血液約5.4μlに相当）に限られる．このように，本スクリーニングが厳しい条件のもとに，いくつかの欠点を持ちながらも，５年間で16名ものクレチン症患者を発見したことは本検査の有用性を示している．

一方，本スクリーニングで見逃しの危険性をなくすために本検査の特徴および検査成績等を考慮しながら，検査法の検討（使用キットの変更や方法の検討）やカットオフ値を定めてきた．

検査開始当初はクレチン症の血清ＴＳＨ値は50μU/ml以上とし，他検査機関や文献を参考にして，上位３パーセンタイルに入るものを再検し，20μU/ml serumをカットオフ値として再採血や精検を依頼した．しかし，ＴＳＨがかなり低値でもクレチン症が発見されている事実より，見逃しの危険性を少なくするため，現在は前述の2.2　6）項に従って検査を実施している．

ところで，本スクリーニングは濾紙血液を検体とし，さらにアイソトープを用いた免疫反応測定法のため，試薬のロット差や他の種々の反応条件が複雑に影響してくることから日間の変動が大きい．そのため一次検査の総検体のＴＳＨ濃度分布が測定日によって変り，カットオフ値を上位３パーセンタイル値とする場合その値が変動する．本スクリーニングでは医療機関に成績を報告し，再採血を依頼する方式をとっているために，検査法の詳細を知らない者に対して基準となる値が変動することは混乱を招く結果となり好ましくない．そこで，このような混乱をさけるために，当所では補正を行うことにより日間の変動がなるべく小さくなるようにしている．すなわち標準曲線を平行移動させることにより上位３パーセンタイル値が毎回ほぼ同値（6.05μU/ml）になるように補正している．これは一回の一次検査で約300検体を処理するので本方式を採用しても不都合ではないと考えたためである．その結果，測定毎のＴＳＨ濃度分布はほぼ同じパターンを示し，この補正を行ったことにより測定日の異る検体のＴＳＨ値を比較する場合にはより精度が向上したものと考えられる．

3.3　外部精度管理成績

昭和59年度計15回，昭和60年度計25回および昭和61年度

の計25回実施されたが，異常検体の見逃しはなかった．

以上昭和57年1月から昭和62年3月までの新潟県におけるクレチン症のマス・スクリーニングの状況について述べた．この間に16名のクレチン症患者が発見され，全国[3]では昭和54年から昭和59年3月までに501名の患者が発見されている．また患児は早期治療により順調に発育していることは本人および家族はもとより社会的にも大きな福音であり，スクリーニングの成果は大きいと思われる．しかし一方で再採血未回収例や未受診例があることは残念なことである．

本スクリーニングのＲＩＡ法の試薬キットも当初に比べ品質が良くなったものの，まだ問題がある．第一に放射能廃棄物の問題そして感度や再現性，操作性など．最近，蛍光物質を用いた新しい試薬キットが開発され，また発光物質を用いたものも開発中である．これらはnon RIA で放射能廃棄物の問題もなく，感度のよさ，簡便さが強調されている．現在，開発検討段階であるが，近年中には現在よりも良い方法が開発され，採用されて，より精度の高いスクリーニングになることが期待される．

4　ま　と　め

昭和57年1月から昭和62年3月までの新潟県におけるクレチン症のマス・スクリーニングの成績は次のとおりである．

1. 総実施人数は176,540名で，うち精検依頼者数は64名（1名死亡）であった．受診者は60名で，このうち異常の見られた者は30名で，その内訳はクレチン症16名，一過性甲状腺機能低下症1名，一過性高ＴＳＨ血症10名経過観察中3名である．精検依頼者の48.4％に何らかの異常が見られ5,695名に1名の割合であった．

2. クレチン症の発見率は11,034名に1名で，男女比は1対3であった．確定したクレチン症の病型は異所性7例，欠損性・低形成5例および合成障害型3例であった．

3. クレチン症患者のスクリーニングでのＴＳＨ最低値は10μU/ml blood であった．

以上発見されたクレチン症患者は早期治療により順調な発育をしている．

謝　　辞

稿を終るにあたり，御指導と御協力をいただいた新潟大学医学部小児科教室の浅見直助教授および相川務先生，並びに，本スクリーニングに携わってきた長谷川ツギ氏，小林正美氏および旧臨床病理課の関係職員各位に深謝いたします．

参　考　文　献

1）入江　実，榎本仁志：代謝異常スクリーニング研究会会報，**3**，11（1978）．
2）入江　実他：日内分泌会誌，**56**，1000（1980）．
3）中島博徳：第13回代謝異常スクリーニング研究会抄録，p.29（1985）．
4）K. Miyai et al.：Arch. Dis. Child.，**54**，965（1979）．
5）宮井　潔他：小児内科，**14**，23（1982）．