

クレチン症マス・スクリーニングにおける濾紙血 FT₄ 試薬の有用性について
(分担研究：マススクリーニングの継続的精度管理に関する研究)

山上祐次¹⁾、森 雄一^{1, 5)}、市嶋正夫¹⁾、春木英一^{2, 5)}、
立花克彦^{3, 5)}、住吉好雄^{4, 5)}、諏訪城三^{3, 5)}

要約：昨年度はクレチン症マス・スクリーニングにおける FT₄ 検査実施状況について調査した。今回は、FT₄ 検査に使用する試薬キットに注目し検査精度上の問題についてその有用性を検討した。当施設で使用している FT₄ 試薬キットは、TBG の影響を受けていたので試薬緩衝液濃度を変更し検討した。検査費用、疑陽性率の問題はあるものの、TSH 単独測定では発見できない中枢性クレチン症のためにも両者の併用検査が望まれる。そのためには、検査方法の改良やカットオフ値について更に検討する必要がある。

見出し語：新生児マス・スクリーニング、クレチン症、FT₄ 検査

研究目的：わが国で広く行われているクレチン症マス・スクリーニングでは濾紙血の甲状腺刺激ホルモン (TSH) を測定しており、これは原発性クレチン症の発見を目的としている。しかし、原発性クレチン症以外にも頻度は低いが視床下部、下垂体に障害のある中枢性クレチン症が存在する。中枢性クレチン症を発見するには、TSH の他に遊離サイロキシン (FT₄) を測定する必要がある。

昨年度行った FT₄ 検査実施状況調査の結果、13 施設において FT₄ 検査が行われていた。しかし、初回検査から同時測定が行っていたのは4施設であり、残りの8施設は TSH 検査を確認検査として実施していた。使用しているキットは「エンザプレート N-FT₄」7施設、「フリー T₄ D-ELISA

「栄研」4施設であった。一施設では両社のキットを併用して使用していた。今回、マス・スクリーニングで使用されている FT₄ 試薬キットの検査精度上の問題と有用性について検討を行った。試薬：使用した試薬は「エンザプレート N-FT₄」キットと「フリー T₄ D-ELISA 「栄研」」キットを使用した。

結果及び考察：現在、新生児マススクリーニングで使用されている二社の FT₄ キットについて検討を行った。特に一社のキットについては、緩衝液の濃度を一部改良して検討した。

1) 濾紙血 FT₄ キットの相関

濾紙血の FT₄ を測定できる二社のキットを用いた一般新生児濾紙血 FT₄ 値の相関を図1に示

1) (財) 神奈川県予防医学協会 2) 神奈川県リハビリテーション病院 3) 神奈川県立こども医療センター

4) 横浜市愛児センター 5) 神奈川県医師会先天性代謝異常対策委員会

した。N=153、回帰式 $y=0.970x+0.204$ 、相関係数は 0.777 とほぼ満足いく結果が得られた。しかし、標準濾紙血液については、それぞれ作成の処理方法等が異なるため、他社試薬で測定すると十分抽出されず濃度表示値は得られなかった。

2) 塩濃度による標識 T_4 と TBP- T_4

当施設で従来から使用していたキット（以後、従来法）は当初、TBG の影響が少ないと思われていたが、その後、精査の結果 TBG 欠損症・減少症と診断されるケースが認められた。このようなことから、試薬組成の一部を検討した。乾燥濾紙血液は乾燥により、血球が十分に分離せず平衡状態が変化していると思われる。また、TBP- T_4 の結合率は、緩衝液濃度の影響を受けやすいので、標識 T_4 の塩濃度を変化させて TBP- T_4 遊離率を調べた。その結果、塩濃度が高いほど、TBP- T_4 の遊離率が高いことが図 2 より明らかとなった。よって、キット試薬の緩衝液濃度をこれまでの濃度より低い 0.05mol/l とし検討した（以後、改良法）。

3) TBG 欠損症の濾紙血 FT_4 測定値

TBG 欠損症と診断された濾紙血 (n=35) を従来法と改良法とで測定した（図 3）。従来法の平均値は、0.44ng/dl に対し改良法では、1.04ng/dl であった。しかし、2 例が 0.7ng/dl 以下を示し、更に検討が必要であることが示唆された。また、 FT_4 測定値と TBG 測定値との関係（図 4）は、従来法では TBG が 10 μ g/ml 濃度以下で、明らかに FT_4 濃度が低く TBG の影響を受けていた。改良法では、その影響が見られなかったが TBG 10 μ g/ml 濃度以上における FT_4 値は従来法と相関がなく問題を残した。

4) 新生児濾紙血検体の相関

一般新生児濾紙血検体を用いて、従来法と改良法の FT_4 測定を行った。N=436、回帰式 $y=0.635x+0.642$ 相関係数は 0.741 であった。改良法は従来法と比較し低値ではやや高く、高値ではやや低い値を示した。

5) クレチン症と確定された初回 FT_4 濃度

クレチン症と診断が確定した児の初回濾紙血 FT_4 濃度の度数分布を図 5 に示した。例数は 89 例で FT_4 の平均値は 1.04ng/dl となった。

この結果仮に、初回のマススクリーニングを TSH 測定ではなく FT_4 測定のみで実施し、 FT_4 のカットオフ値を現行の 0.7ng/dl 以下とすると 66.3%が見逃され、カットオフ値を仮に 1ng/dl としても 50%しか発見することが出来ず、特に軽症のクレチン症はほとんど見逃されていたと推測される。まとめ：クレチン症マス・スクリーニングに FT_4 を付加すると、

① 試薬コストがかかる。検査人員の確保が必要である。

② 陽性率（再採血率、要精査率）が上昇する。低出生体重児は FT_4 低値をとる場合が多く、TBG 欠損症も含めた疑陽性が増えるなどこれまで以上に出生医療機関、精査病院の理解が必要となる。

しかし、同時測定による利点としては、

① 陽性児の早期判定が可能であり検査データの信頼性が増す。

② TSH 遅発上昇型の原発性クレチン症の発見が可能。

③ 中枢性クレチン症の発見が可能。

が挙げられる。 FT_4 を測定による TBG 欠損症の発見を減少させるために、試薬緩衝液の濃度について検討したが、まだ改良する余地があると思われた。また、カットオフ値については各施設まちまちで必ずしも統一されていない。この点も今後の課題と考えられた。

しかしながら、昨年度の調査で判明した中枢性クレチン症の発生頻度がアミノ酸の代謝異常症よりも高率に発見されていることなどを総合的に考慮すると、クレチン症スクリーニングに FT_4 測定を付加することは有用であると考えられた。

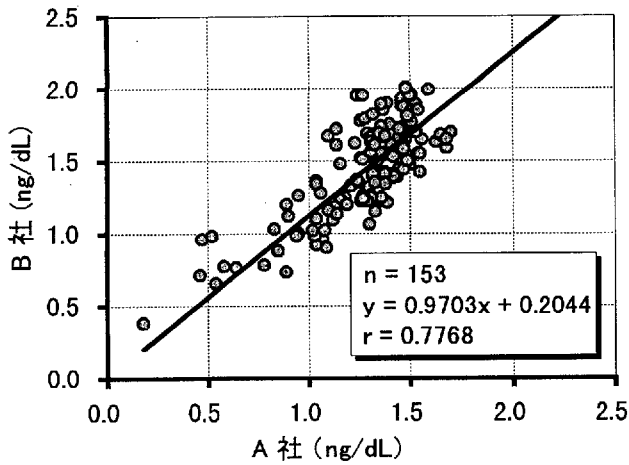


図1. 濾紙血FT4キットの相関

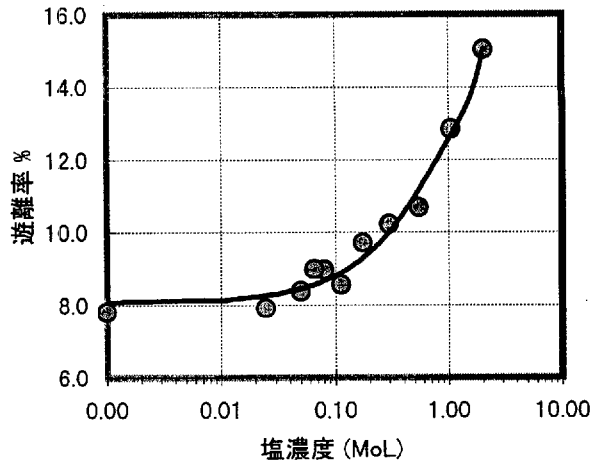


図2. 塩濃度による標識T4とTBP-T4

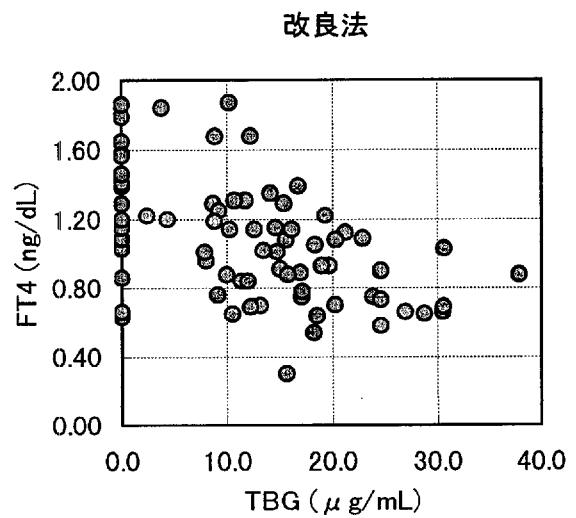
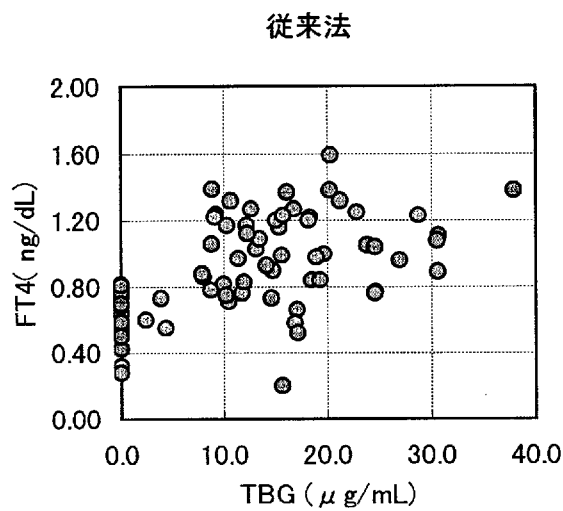


図4. FT4-TBG測定値の比較

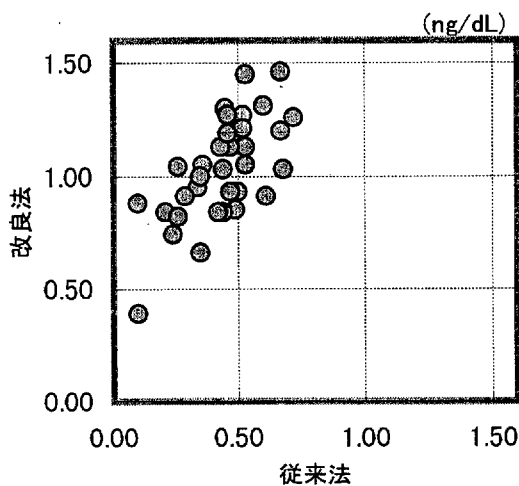


図3. TBG欠損症と診断されたFT4値

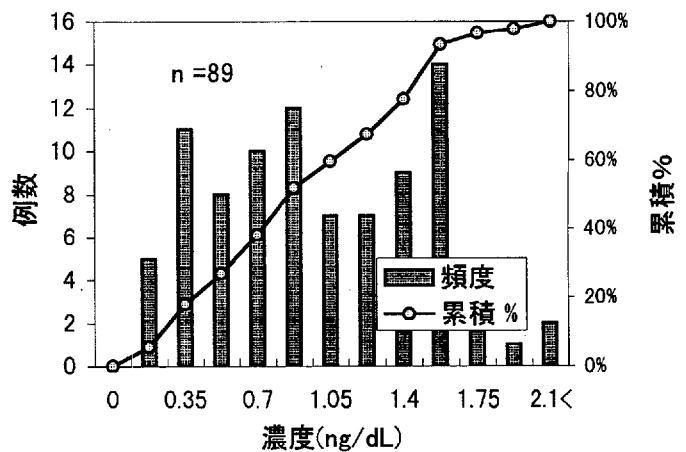


図5. クレチン症と診断された初回FT4の値



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:昨年度はクレチン症マス・スクリーニングにおける FT4 検査実施状況について調査した。今回は、FT4 検査に使用する試薬キットに注目し検査精度上の問題についてその有用性を検討した。当施設で使用している FT4 試薬キットは、TBG の影響を受けでいたので試薬緩衝液濃度を変更し検討した。検査費用、疑陽性率の問題はあるものの、TSH 単独測定では発見できない中枢性クレチン症のためにも両者の併用検査が望まれる。そのためには、検査方法の改良やカットオフ値について更に検討する必要がある。