濾紙血液フリーT_4測定によるクレチン症マス・スクリーニングの検討

高杉　信男、　福士　　勝、　荒井　　修、　水嶋　好清、
前田　博之、　青木　　襄　　（札幌市衛生研究所）
藤枝　憲二、　松浦　信夫　　（北大医学部小児科）

研　究　目　的

クレチン症のマス・スクリーニングは濾紙血液を用いてTSH測定により行われているが、二次性、三次性の検出にはT_4の測定も必要である。しかし、T_4測定によるスクリーニングではクレチン症児と同様に低出生体重児やTBG低下症でもT_4低値となるため偽陽性が多い欠点がある。このためT_4測定にはTBG測定を併せてスクリーニングすることも必要となり、スクリーニング法として簡便性、経済性からみて問題がある。そこで、血中の甲状腺ホルモン活性を表わすとされているフリーT_4を指標としたスクリーニングの検討とT_4によるスクリーニングの比較を行った。

研　究　方　法

1. 対　　象

測定法の検討には甲状腺機能亢進、低下症および正常人の血液を用いた。さらに、TSH、T_4測定を行った新生児5,195例（低出生体重児264例を含む）について25回のアッセイによりフリーT_4によるスクリーニングを行った。

2. 使用試薬

フリーT_4はアマレックスフリーT_4 RIAキット、TSHはN-TSHコーニング、T_4はクレチンT_4栄研、TBGはコーニングTBG　RIAキットを使用した。

3. 測定方法

TSH、T_4、TBGは既報に従って測定した。フリーT_4は3㎜ディスク2枚に^{125}I-T_4誘導体、固相化T_4抗体をそれぞれ100μℓ加え室温で2時間インキュベート後、生理食塩水2㎖を加えて2,000×gで10分間遠心し上清を吸引除去した。濾紙血液標準フリーT_4は水田らの報告に準じて作製した。

研　究　結　果

1. 測定法の検討

1）インキュベート時間を一定とすると室温より37℃での結合率が高く、温度を一定とするとインキュベート時間の増加とともに結合率は増加した。37℃ 1時間と25℃ 2時間での結合率は全濃度域でほぼ一致した。

2）^{125}I-T_4誘導体添加から固相化T_4抗体分注までの時間を0から180分まで変えても結合率に変化は認められなかった。

3）本法の測定感度は90パーセント点で0.3 ng/dℓ、50パーセント点が2.5 ng/dℓであった。

4) Precision Profileより得られた測定内変動係数は0.6 ng/dℓ以下および5 ng/dℓ 以上では10%以上となったが、0.6～5 ng/dℓでは7.0～10%であった(図1)。

測定間変動係数は低濃度で10%以上、1～3 ng/dℓでは7.1～9.0%であった。

5) 同一検体による血清値と濾紙血液との相関はr=0.989、回帰式Y(濾紙血液)=0.963 ×(血清)+0.058と両者の値はほぼ一致した(図2)。

2. 新生児スクリーニングへの応用

新生児5,195例を生下時体重別に4群に分類し、それぞれの平均値と標準偏差を求めた。1,000～1,499gは16例で1.14±0.35 ng/dℓ、1,500～1,999gは40例で1.59±0.52 ng/dℓ、2,000～2,499gは208例で1.86±0.54 ng/dℓ、2,500g以上では4,931例で2.12±0.49 ng/dℓとなり、生下時体重とフリーT_4値間に正の相関が認められた(図3)。

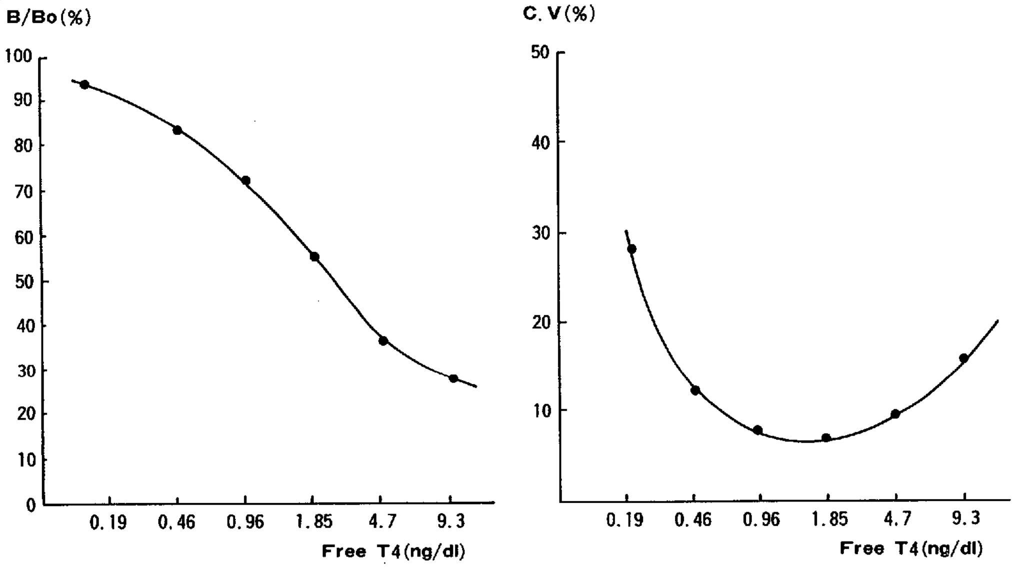

図1 標準曲線と Precision profile

フリーT_4のカットオフ値を－2.5 SDとすると、再採血は20例(0.38%)で、1例がクレチン症、13例が低出生体重児、3例がTBG欠損症、3例は正常であった。T_4のカットオフ値を－2SD、T_4/TBG Indexのカットオフ値を2.5とすると再採血は17例(0.33%)で、1例がクレチン症、12例が低出生体重児、4例が正常であった。TSHを指標とした場合、カットオフ値を初回3パーセンタイル、再検1パーセンタイルとすると再採血は44例(0.85%)で、クレチン症1例、一過性高TSH血症3例、母親バセドウ症1例、低出生体重児2例(高TSH血症1例を含む)、38例は正常であった。フリーT_4、T_4、TSH

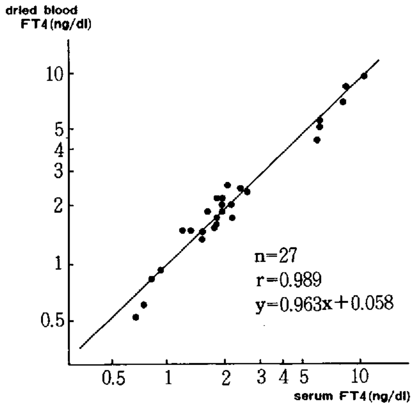

図2 血清フリーT_4と濾紙血液フリーT_4との相関

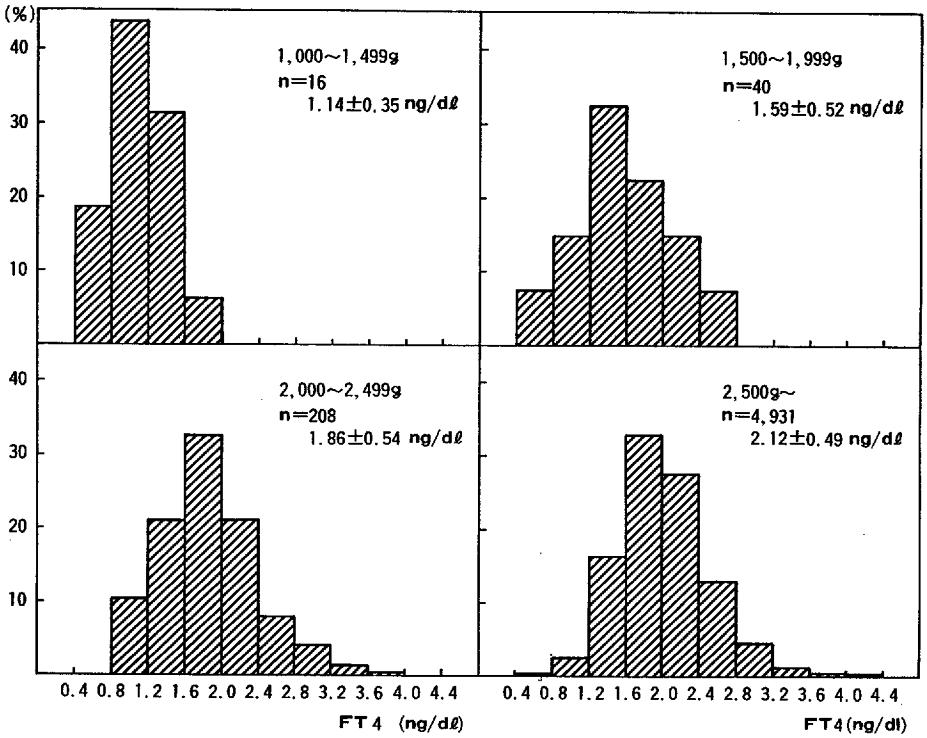

図3　新生児フリーT_4値の生下時体重別によるヒストグラム

表1　フリーT_4、T_4、TBGおよびTSH測定による新生児スクリーニングの結果の比較

	Cut off Value	No. of recall	Low birth Weight infants	TBG deficiency	Congenital hypothyroidism	Transient hyper TSHemia
FT_4	−2.5 SD	20 (0.38%)	13	3	1	−
T_4	−2.5 SD	12 (0.23%)	6	3	1	−
T_4 T_4/TBG	−2.0 SD 2.5	17 (0.33%)	12	0	1	−
TSH	99 percentile	44 (0.85%)	2	−	1	3

No. of newborn screened : 5,195

ともに異常値を示したのはクレチン症の1例のみであり、低出生体重児でフリーT_4、T_4低値、TSH高値をとる例は見られなかった（表1）。

考察および結論

1）濾紙血液フリーT_4の測定は迅速、簡便でコストも低く、測定感度、再現性も良好であり、マス・スクリーニングの測定法として満足できるものである。

2）新生児濾紙血液フリーT_4値は正規分布を示し、平均値は2.12 ng/dℓであった。未熟児ではT_4と同様低値となり偽陽性が多く、軽症クレチン症では正常値をとることから、フリーT_4単独測定によるクレチン症マス・スクリーニングは不適当である。

3）TBG低下症でフリーT_4低値を示す例があり、この原因について今後の検討が必要である。

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

研究目的

クレチン症のマス・スクリーニングは濾紙血液を用いてTSH測定により行われているが、二次性、三次性の検出にはT4の測定も必要である。しかし、T4測定によるスクリ一ニングではクレチン症児と同様に低出生体重児やTBG低下症でもT4低値となるため偽陽性が多い欠点がある。このためT4測定にはTBG測定を併せてスクリーニングすることも必要となり、スクリーニング法として簡便性、経済性からみて問題がある。そこで、血中の甲状腺ホルモン活性を表わすとされているフリーT4を指標としたスクリ一ニングの検討とT4によるスクリ一ニングの比較を行った。