

クレチン症false negativeの2例－TSH測定法の変遷からみたその背景
(分担研究：現行マスキング対象疾患の精査上の問題点に関する研究)

松浦信夫¹, 藤枝憲二¹, 原田正平², 市原 侃²

要約 1981年1月から1990年3月までに、札幌市を除く北海道でマスキングを受けた429,654名の新生児の中から、新生児期以降に臨床症状により発見された2例のクレチン症児を経験した。1例は有機化障害による甲状腺腫性クレチン症であり、スクリーニング時の乾燥血液濾紙(濾血紙)中TSH値は、競合法RIAによる測定でカットオフ値に近い値であった。高感度TSH測定法導入前後のクレチン症発見頻度は、1:5,258から1:2,277と上昇しており、RIAによる時期にスクリーニングを受けた児の中から、今後同様の症例が発見される可能性があり、注意深い探索が必要と考えられた。もう1例はヨード濃縮障害によるクレチン症であり、スクリーニング時のTSH値は、高感度TSH測定法で一般検体の平均値以下であった。周産期のヨード負荷が新生児期での症状発現、TSH値上昇を抑えていた可能性があり、現行の新生児時期のスクリーニングでは、発見できない可能性を持つ病態と考えられた。

見出し語：クレチン症マスキング, false negative, 甲状腺腫, ヨード濃縮障害

研究方法 1981年1月から1990年3月までに、札幌市を除いた北海道全域でスクリーニングされた新生児は429,654名であった。この中から3,827例、232例がそれぞれ再採血、精検対象としてスクリーニングされ、最終的に101例がクレチン症と診断された。この間、TSH測定は①競合法radioimmunoassay(RIA)、②サッドイッチ法RIA、③時間分解蛍光免疫測定法(TR-FIA)、④

enzyme linked immunosorbent assay(ELISA)と4回変更された。1988年4月以降の高感度TSH測定法(③、④)導入前後の再採血率、精検率、クレチン症頻度を比較検討した。

またこの間、スクリーニングでは異常を指摘されず、その後臨床症状により、クレチン症が疑われた3症例を経験した。最初に報告された1例は、最終的には偽性副甲状腺機能

-
1. 北海道大学医学部小児科(Dept. of Pediatrics, Hokkaido University School of Medicine)
 2. 北海道立衛生研究所(Hokkaido Institute of Public Health)

低下症に伴う、甲状腺機能低下症と診断された¹⁾。今回は残り2例のスクリーニング時、精検時甲状腺機能およびクレチン症の病型診断について検討した。

症例 1. 症例1, 7歳10カ月、女児。

[主訴] 甲状腺腫。

[現病歴] 5歳頃に甲状腺腫に気づかれるが放置していた。1989年3月(7歳10カ月時)咳嗽のため近医を受診したところ、甲状腺腫の精査を勧められ、同月市立A病院小児科にて甲状腺機能検査を受けた。その結果、血清 T_3 186 ng/dl, T_4 8.7 μ g/dl, TSH 12.3 μ U/ml、抗甲状腺抗体陰性と軽度の甲状腺機能低下症が疑われた。家族に甲状腺疾患はいなかった。[現症] 身長122.5 cm、体重23kg、七條の分類でⅢ度の甲状腺腫を認めた。

[検査所見] ①TRH試験: TSHは前値6.4 μ U/mlから30分で頂値36.5 μ U/mlと軽度の過剰反応を示した。②¹²³I甲状腺摂取率: 3時間値が39.9%と軽度高値であり、パークロイト放出試験では放出率29.6%と陽性であった。以上より、有機化障害による甲状腺腫性クレチン症と診断された。

[クレチン症マススクリーニング結果]

生後5日目に分娩施設(A市内)で採血された検体のTSH値測定が、1981年5月28日競合法RIAキットを用いて行われた。初回の測定値は8.04 μ U/ml(以下、濾紙血TSH値はすべて全血値表示)であり、同時に測定された353件中10件(2.8%)の再測定検体(TSH値8.0~13.8 μ U/ml)に入った。再測定の結果5.4、4.9 μ U/mlとなり、カットオフ値(3パーセンタイル値)が5.6 μ U/mlとなったため、最終的に正常と判定された。

2. 症例2, 1歳8カ月、男児。

[主訴] 低身長、精神運動発達遅滞。

[現病歴] 生後3カ月までは、身長・体重共に平均以上であったが、その後成長の鈍化がみられた。定額は4カ月であったが、寝返り8カ月、一人座り1歳と遅れがみられ、1歳6カ月健康診査にて、低身長、精神運動発達遅滞を指摘され、1990年9月(1歳8カ月時)K赤十字病院を受診した。家族に甲状腺疾患はいなかった。[現症] 身長75.9 cm(-2 SD)、体重9.95kg(-1.5 SD)。甲状腺腫は認めなかった。つたい歩きが可能で、精神運動発達は11~12カ月相当であった。

[検査所見] ①初診時血清 $F T_3$ 1.25 pg/ml、 $F T_4$ 0.12 ng/dl、TSH 100 μ U/ml以上、総コレステロール 365mg/dl、骨年齢3カ月と著明な甲状腺機能低下の所見を認めた。抗甲状腺抗体は陰性であった。②TRH試験: TSHは前値345.0 μ U/mlから15分で頂値659.5 μ U/mlと過剰反応を示した。③¹²³I甲状腺摂取率: 24時間値で1.28%と低値であり、シンチグラフィーでは正常位置に僅かな取り込みを認めた。④ヨード唾液血清比は2時間値2.0と異常低値であった。以上より、ヨード濃縮障害によるクレチン症と診断された。

[クレチン症マススクリーニング結果]

生後6日目に分娩施設(N支庁管内)で採血された検体のTSH値測定が、1989年1月12日TR-FIAキットを用いて行われた。初回の測定値は1.4 μ U/mlであり、同時に測定された210件の平均値は 2.3 ± 1.7 μ U/ml、3パーセンタイル値、5.6 μ U/ml以上の6検体が再測定された。保存検体をELISAキットで測定したところ、TSH 0.9 μ U/ml、 $F T_4$ 2.4 ng/dlといずれも正常であった。

結果 1. 濾紙血TSH測定法別の再採血率、

精検率、クレチン症発見頻度をTable 1に示した。症例1がスクリーニングされた競合法RIAの時期には、クレチン症頻度が1:11,654であったのに対し、サンドイッチ法RIAの時期には1:4,135と上昇していた。高感度TSH測定法導入以後には、一過性甲状腺機能低下症の可能性のある症例も治療中であるが、1:2,277と更に高頻度となっている。RIAを一つの時期にまとめ、高感度TSH測定法導入以後と比較すると、前期のクレチン症数（発見頻度）は67例（1:5,258）、後期では34例（1:2,277）であった。

2. スクリーニング時TSH値が軽度高値（20 μ U/ml未満）のクレチン症の頻度を、TSH測定法別に比較した（Table 2）。RIAで測定された時期を比較すると、競合法RIAでは10例中0例に対し、サンドイッチ法RIAでは57例中15例のクレチン症が発見され、両時期のクレチン症発見頻度差の一因となっ

ていた。高感度TSH測定法導入以後は更にその頻度が高くなっていた。

考察 北海道で約10年間、429,654名の新生児を対象としたマスクリーニングを行い、スクリーニングで発見されなかった、2例のクレチン症患者を経験した。そこで、高感度TSH測定法に変更した時期を境に、その前後のスクリーニング結果を比較検討したところ、Fisherが報告²⁾した、軽症クレチン症および遅発型甲状腺機能低下症が、わが国でも偽陰性の原因となる可能性が考えられた。

症例1は、スクリーニング時の濾紙血TSH値が再測定基準は越えたものの、再測定値がカットオフ値を下回ったため、スクリーニングされなかった症例である。今回の検討で、初回濾紙血TSH値軽度高値のクレチン症頻度が、TSH測定法の改良により上昇していることが明らかとなり、それ以前には、軽症クレチン症の一部が偽陰性となった可能性が

Table1 Results of mass-screening for congenital hypothyroidism in Hokkaido (1981.1-1990.3)

Period	Method	No.of screened	No.of recalled	No.Of medical examination	C.H.cases (Incidence)
1981.1-1983.3	RIA-EIKEN	116,537	967 (0.83%)	34 (0.03%)	10 (1/11,654)
1983.4-1988.4	RIA-CORNING	235,703	1,909 (0.81%)	111 (0.05%)	57 (1/ 4,135)
1988.4-1990.3	TR-FIA & ELISA	77,414	951 (1.23%)	87 (0.11%)	34 (1/ 2,277)

Table2 Incidence of C.H. detected at slightly elevated TSH levels

Method	C.H.*cases	Incidence	C.H.*/all C.H.
RIA-EIKEN	0	-	0%
RIA-CORNING	15	1/15,713	26.3%
TR-FIA & ELISA	14	1/ 5,530	41.2%

*Detected at slightly elevated TSH levels (below 20 μ U/ml of whole blood) in first specimens.

示唆され、症例1もこの病態に相当すると考えられた。今後同様の偽陰性例を注意深く捜し出すことが必要と考えられた。

症例2は、採血時の検体の取り違えがない限り、スクリーニング時のTSH、FT₄値共に全く正常であった。この場合鑑別すべき病態としては、TSHが遅れて上昇する遅発型甲状腺機能低下症および乳児期発症の萎縮性甲状腺炎が考えられる。後者については、症例2が抗甲状腺抗体陰性であることより否定定的であった。前者についてFisherは、1:150,000から1:35,000の頻度で発症すると報告²⁾し、通常生後3~4カ月には臨床症状より発見されると述べているが、その病型については報告していない。症例2は病型診断の結果、ヨード濃縮障害によるクレチン症と考えられた。成長曲線では生後3カ月以降に著明な成長の停止を認めており、周産期のヨード負荷等でヨードが供給されたことで³⁾、新生児期には甲状腺機能が正常であった可能

性が強く示唆され、現行の新生児スクリーニングでは発見できない可能性を持つ病態と考えられた。

文 献

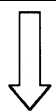
- 1) Shima M et al. Multiple associated endocrine abnormalities in a patient with pseudohypoparathyroidism type 1a. *Eur J Pediatr*, 147: 536, 1988
- 2) Fisher DA. Effectiveness of newborn screening programs for congenital hypothyroidism: prevalence of missed cases. *Pediatr Clin North Am*, 34: 881, 1987
- 3) 原田正平他. 周産期ヨード代謝のクレチン症マスキングへの影響の検討—特に分娩時の母体の消毒法と新生児尿中ヨード排泄量の関係. *日児誌*(印刷中), 1991

Abstract

Study on the missed cases in mass-screening for congenital hypothyroidism.

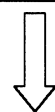
Nobuo Matsuura¹, Kenji Fujieda¹, Shohei Harada², Naoshi Ichihara²

429,654 neonates were screened in the newborn screening program for congenital hypothyroidism in Hokkaido, Sapporo city excepted. Although 101 cases with congenital primary hypothyroidism (CH) were detected by the screening program, two cases with CH had eluded the screening. No. 1 case, a seven-year-old girl, was diagnosed as having goitrous CH due to iodine organification defect and her thyroid-stimulating hormone (TSH) level in dried blood on filter paper (DFP) at neonatal screening was just below the cutoff point for recall. During the first phase of screening program, TSH levels in DFP were measured by using radioimmunoassay (RIA) kits, which showed worse assay variations than those of the ongoing assay. No. 2 case, a 20-month-old boy, was diagnosed as having CH due to iodine transport defect. He was suspected to have normal thyroid status during his early infant stage due to supply of iodine from milk or iodine-containing disinfectant used during his perinatal period.



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 1981年1月から1990年3月までに、札幌市を除く北海道でマススクリーニングを受けた429,654名の新生児の中から、新生児期以降に臨床症状により発見された2例のクレチン症患者を経験した。1例は有機化障害による甲状腺腫性クレチン症であり、スクリーニング時の乾燥血液濾紙(濾血紙)中TSH値は、競合法RIAによる測定でカットオフ値に近い値であった。高感度TSH測定法導入前後のクレチン症発見頻度は、1:5,258から1:2,277と上昇しており、RIAによる時期にスクリーニングを受けた児の中から、今後同様の症例が発見される可能性があり、注意深い探索が必要と考えられた。もう1例はヨード濃縮障害によるクレチン症であり、スクリーニング時のTSH値は、高感度TSH測定法で一般検体の平均値以下であった。周産期のヨード負荷が新生児期での症状発現、TSH値上昇を抑えていた可能性があり、現行の新生児時期のスクリーニングでは、発見できない可能性を持つ病態と考えられた。