

クレチン症マススクリーニング陽性基準の改訂案
(分担研究：スクリーニングの精度管理のあり方に関する研究)

原田正平¹、安田敏行²、松浦信夫³

要約 クレチン症マススクリーニング陽性基準の改訂案を作成し、その妥当性の検討のために全国のスクリーニング検査機関53施設を対象に調査を行い51施設(96.2%)から回答を得た。1) 初回検体中の甲状腺刺激ホルモン(TSH)値は確認検査を行って判定すること、2) 初回検体での要精密検査(精検)基準値を30 μ U/ml(全血値)とすること、3) 検査機関での最終判定は生後1カ月をめどに行うことについては70%以上の施設で実施可能であった。4) ヨード含有消毒剤の影響による特定採血医療機関での再採血率の上昇が問題となる恐れが70%以上の施設で指摘され、日本母性保護医協会などとの連携でこの問題の早期解決が図られることが依然重要課題であった。初回TSH値が軽度~中等度上昇した症例から不要な精検を行わず、かつ早期にクレチン症患者を発見するための基準として、5) 再採血を日齢14までに行うこと、6) 3回目の採血(再々採血)を行うことについては賛否が半ばしていた。5) 6)の基準を実施するにあたっては、その理論的背景について十分周知されることが必要と考えられた。陽性基準の見直しは全ての検査機関で必要とされていることから、さらに多くの専門家の協力を得て今回の改訂案を基に検討し、研究班の勧告案を早急に提示する必要性が明らかとなった。

見出し語：クレチン症、マススクリーニング、陽性基準、ヨード含有消毒剤

研究方法 クレチン症マススクリーニングでの陽性基準については、厚生省先天性甲状腺機能低下症の早期発見に関する研究班が1979年に報告¹⁾を行い、スクリーニングが行政によって全国的に開始されるにあたっての指針とされた。その後、甲状腺刺激ホルモン(TSH)測定法の高感度化

やスクリーニングで発見された症例の詳細な検討が進み、陽性基準の改訂が求められてきている²⁾。そこで、これまでの研究班の成果を基に陽性基準(改訂案)を作成し、全国のスクリーニング検査機関を対象としたアンケート調査によりその妥当性の検討を行った。

¹北海道立衛生研究所、²千葉大学医学部小児科、³北里大学医学部小児科

クレチン症マススクリーニング陽性基準（改訂案）

1. 日齢5～7の新生児から採取された初回採血検体中のTSH値を酵素免疫測定法（ELISA）で測定し、その値が同時に測定した検体中の上位3～5パーセント以内にあるものについて同一検体で確認検査（二重測定）を行い、以下の陽性基準に従い結果を判定する。

2. 初回検体でTSH値 $30\mu\text{U/ml}$ 以上の場合、直ちに精密検査を依頼する（注1、2）。

3. 初回検体でTSH値 $10\sim 30\mu\text{U/ml}$ の場合は2回目の採血（再採血）を依頼する。再採血は日齢14までに行い、再採血検体でTSH値 $18\mu\text{U/ml}$ 以上の場合、精密検査を依頼する（注3、4）。

4. 再採血検体でTSH値 $9\sim 18\mu\text{U/ml}$ の場合、原則として3回目の採血（再々採血）を依頼する（注5）。再々採血は生後3週間前後に行い、再々採血検体でTSH値 $8\mu\text{U/ml}$ 以上であれば精密検査を依頼する（注6）。

5. スクリーニング検査機関では、生後1カ月を超えての経過観察は原則として行わない。判断に迷う場合は、その地域のコンサルタント医師などと相談の上、要精密検査か否かを生後1カ月までに判定する。出生体重 $2,000\text{g}$ 以下の低出生体重児の2回目の採血が生後1カ月前後に行われた場合も、できる限り早期に判定を行う。

注1. 乾燥血液濾紙中のTSH濃度は全血値で表示する。

注2. 直ちに精密検査とするTSH基準値は、その地域のスクリーニング・コンサルタント医師との協議により $15\mu\text{U/ml}$ 程度まで引き下げることができる。

注3. 初回検体で要再採血と判断するTSH値の

下限（いわゆるカットオフ値）は、現在のELISAによるキットであれば $10\mu\text{U/ml}$ 前後であるが、それぞれのキットのキャリブレーションが異なる状況では全検査機関で同一の値を設定することはできない。これまでの調査結果から、ヨード含有消毒剤によると考えられる軽度の新生児一過性甲状腺機能低下症が多くない地域では、カットオフ値を $10\mu\text{U/ml}$ 程度に設定しても再採血率は $0.5\sim 1\%$ になっているので、再採血率の高い検査機関では慎重な検討を要する。

注4. 再採血後に精密検査とするTSH基準値は、その地域のスクリーニング・コンサルタント医師との協議により設定することが望ましい（例えば $18\mu\text{U/ml}$ ）。ただし、再採血検体のTSH値が初回検体のTSH値に比べ著しく上昇している場合は、精検基準値未満であっても、コンサルタント医師との協議により要精密検査とするか否かを判断することが望ましい。

注5. 要再々採血と判定するTSH値の下限は、初回検体でのカットオフ値より低く設定することが望ましい（例えば $9\mu\text{U/ml}$ ）。再々採血を行わずに、再採血検体のTSH値で「要精密検査」と「正常」を判別する場合にも、この点を考慮に入れる必要がある。

注6. 再々採血後に精密検査とするTSH基準値は、要再々採血と判定するTSH値の下限と同じか、より低く設定することが望ましい（例えば $8\mu\text{U/ml}$ ）。

結 果

1. 確認検査について

全国のスクリーニング検査機関53施設中51施設（96.2%）から回答が得られ、51施設中47施設

(92.2%)が改訂案に賛成であった。他の4施設からは再測定数を減らすことなどの付帯意見があり、確認検査そのものに異論はなかった。

2. 初回検体での要精密検査(精検)基準値

TSH $30\mu\text{U/ml}$ を超える基準値を用いている16施設を含み、43施設(84.3%)が改訂案に賛成であった。他の8施設からは、初回TSH値 $30\sim 50\mu\text{U/ml}$ の児にはクレチン症患者が少なく偽陽性例が多いとの指摘があった。

3. 再採血日齢について

27施設(52.9%)が改訂案に賛成であった。他の24施設からは、1)郵送・検査・判定に要する日数から考え日齢14までの再採血は困難、2)この日齢では偽陽性例でTSH値が正常化しない場合もあり日齢 $18\sim 21$ が適当、3)1カ月健診時に再採血が行われる場合がある、との指摘があった。

4. 3回目の採血(再々採血)について

26施設(51.0%)が改訂案に賛成であった。他の大部分の施設では、1)現状のシステムでは再々採血は困難、2)精検医療機関側にまかせるべき、3)保護者の不安を長引かせない、などの理由から再採血検体で最終的な判定を行っていた。

5. 検査機関での最終判定の時期

38施設(74.5%)が改訂案に賛成であった。他の13施設中7施設では、軽度のTSH上昇例で1カ月を超える経過観察を必要とした。

6. ヨード剤の影響について

ヨード剤の影響による再採血率の上昇については、5施設(9.8%)のみ経験がなかった。12施設(23.5%)で有効な対策が行われ、これらを含んだ40施設(78.4%)で再採血率上昇にかかわる重大な問題として捉えられていた。

考 察

初回検体の要精検基準値を $30\mu\text{U/ml}$ 以下に引き下げることは、80%以上の検査機関で可能であったが、全ての施設で実施するためには、TSH値 $30\sim 50\mu\text{U/ml}$ の症例に重症例のクレチン症患者が多く含まれることを周知する必要がある。

再採血を日齢14までに行い、その時点で軽度TSH上昇例については再々採血を行うことを基準とするためには、初回検体の郵送・検査・判定を迅速に行い、再採血が日齢14までに可能となる体制作りが先決であることが示された。

偽陰性を出さないと考えられる適切なカットオフ値(約 $10\mu\text{U/ml}$)を設定した場合、再採血率が $0.5\sim 1\%$ 程度となることが経験的に示された。しかし、ヨード剤の影響による偽陽性者の問題がある地域では、 $1\sim 2\%$ 程度になることが予想され、この問題を日本母性保護医協会などとの連携で解決することが必要と考えられた。

今回提示した陽性基準(改訂案)を実施するための問題点が明らかになった。全ての検査機関で陽性基準の見直しが必要とされており、専門医、例えば日本小児内分泌学会マスキング委員会などの協力を得て、早急に研究班の勧告案を作成すべきものと考えられた。

全国調査にご協力頂きましたスクリーニング検査機関の担当者の皆様に感謝致します。

文 献

- 1) 入江、他：日本医事新報、1979;2891:106-7
- 2) 青木継稔：厚生省心身障害研究「新しいスクリーニングのあり方に関する研究」平成6年度研究報告書、1995:1-7



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 クレチン症マススクリーニング陽性基準の改訂案を作成し、その妥当性の検討のために全国のスクリーニング検査機関 53 施設を対象に調査を行い 51 施設(96.2%)から回答を得た。1)初回検体中の甲状腺刺激ホルモン(TSH)値は確認検査を行って判定すること、2)初回検体での要精密検査(精検)基準値を 30 μ U/ml (全血値)とすること、3)検査機関での最終判定は生後1カ月をめぐりに行うことについては70%以上の施設で実施可能であった。4)ヨード含有消毒剤の影響による特定採血医療機関での再採血率の上昇が問題となる恐れが70%以上の施設で指摘され、日本母性保護医協会などとの連携でこの問題の早期解決が図られることが依然重要課題であった。初回 TSH 値が軽度～中等度上昇した症例から不要な精検を行わず、かつ早期にクレチン症患者を発見するための基準として、5)再採血を日齢14までに行うこと、6)3回目の採血(再々採血)を行うことについては賛否が半ばしていた。5)6)の基準を実施するにあたっては、その理論的背景について十分周知されることが必要と考えられた。陽性基準の見直しは全ての検査機関で必要とされていることから、さらに多くの専門家の協力を得て今回の改訂案を基に検討し、研究班の勧告案を早急に提示する必要性が明らかとなった。