

分担研究：マススクリーニングの精度保証システムの確立に関する研究

新生児マススクリーニングで発見されなかった
先天性原発性甲状腺機能低下症の全国調査（中間報告）

研究要旨

新生児マススクリーニングで発見されなかった先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）の全国調査を行った。検査機関または自治体65施設、医療機関1,368施設に対する一次調査で、症例の経験の有りととの返信が23施設から28例あった。二次調査の結果、原発性クレチン症で該当症例が13例あった。10例は非該当例、5例は調査中である。該当例中2例は産科での検体取り違い、10例はTSH遅発上昇型のクレチン症（文献的検索で1例追加）であった。1例は再採血時の静脈採血で見つかった極軽症の症例。対策案として、産科での濾紙への記名および採血手順に注意すること、スクリーニング結果と精査結果とにギャップがある場合には疑問を抱いて検索すること。TSH遅発上昇型は、とくに合成障害性に多く、病態からは新生児マススクリーニングでの発見に限界があることを臨床医へ広く啓蒙する必要がある。カットオフ値を下げて極軽症例も発見するメリットと、偽陽性例を増加させるデメリットとの兼ね合いは検討の余地がある。

研究協力者

猪股弘明 (帝京大学市原病院小児科)
青木菊麿 (女子栄養大学)
立花克彦 (神奈川県立子ども医療センター)
黒田泰弘 (徳島大学小児科)

研究目的

新生児マススクリーニング(MS)は順調に行われている。しかし、MSで発見されなかった症例も散見される。平成3年度厚生省研究班における全国調査で該当する原発性クレチン症12例を報告した^{1,2)}。その後の調査を今年度行い、文献的検索例も加えて、発見漏れの原因および対策を検討した。

研究方法

全国のMS担当の検査機関または自治体65施設、全国の医療機関1,368施設に対し、MSで発見されなかったクレチン症の経験の有無を一次調査した。経験有りととの回答施設に対して、調査票を添付して二次調査を行った。

二次調査票には、生年月日、発見年月日、発見時の主訴、症状、所見、発達、検査成績、最近の発達状況、クレチン症の病型、MSでの成績、検体取り違いへの検討、発見漏れ原因、その対策案、などの項目を作成して記入してもらった。

研究結果

一次調査の回収率は、医療機関1,368中947施設(69.2%)、検査機関54中48施設(88.9%)、自治体11

中8(72.7%)、合計で70%であった。その内、発見漏れクレチン症の経験ありと23施設から28症例の回答があった。

一次調査および二次調査の結果を分析した。MSを受検していなかった3例、MSで発見されてはいたが精査発見までが遅れた症例2例、TSHによるMSでは発見対象外である中枢性クレチン症（一次調査では除外を明記しなかったため）2例、未熟児に対するルチンの2回目採血で発見された1例、既報告2例、以上の10例と二次調査進行中の5例とを除く13例を該当症例とし、報告はなかった文献的検索例1例を加えて解析した（平成11年2月6日現在）。

1.検体取り違い例（2例）

1)症例(M3). (1996.出生.女児) MS結果は正常と報告されていた。別の児がMSでTSH 205.9 μ U/ml(血清表示)、fT4 0.6ng/dlで精査となったが、全くの正常結果だったので、検体取り違いの可能性を検討した。同施設で同日に出生および採血された児3名を呼び出し再採血を行い、患児のTSH211.8, fT4 0.34 と判明。日齢18から治療開始された。産科での濾紙への名前の書き違いと判明した。児の発達は良好である。立花らにより公表されている³⁾。

2)症例(M8). (1997.出生.女児) 生後2ヶ月17日に、著明な甲状腺機能低下症状から臨床的に発見された。血清TSH 878, fT4 <0.05。翌日から治療開始された。MS結果が正常であったことに疑問を抱き検索した。患児の濾紙血の再測定では正常であった。同施設で同日出生および採血され、MSではTSH>80

(全血表示)で精査となったが結果は正常であったという児が居た。その児の濾紙血と患者血液との遺伝子診断が一致した。産科での検体の取り違えと結論した。

2. TSH遅発上昇型クレチン症(11例)

今回の調査で報告された10例と報告にはなかったが学会発表された1例(M14:文献4の計11例のプロフィールを表に示した。症例M2は文献5に、M9と10は文献6に発表されている。M9とM10は姉妹、M12とM13は双生児である。M2はT4スクリーニングによるTBG欠損症としてフォロー - 中に一過性にTSHの上昇があり、一過性の有機化障害であった。M11は他疾患で哺乳が遅れ、哺乳開始後の再採血でTSHの上昇が見られた。臨床的に発見された年齢は生後35日から9歳まで広く分布している。発見のきっかけとしては、甲状腺機能低下による症状や所見で8例が、偶然の他の理由で3例であった。発見時の甲状腺機能は軽度のもの6例、重度のもの5例であった。クレチン症の病型が確定しているものが7例で、その内5例がホルモン合成障害性と最も多く、欠損性(エコーでの診断)、異所性が各1例であった。初回のMSが陽性であったものは3例あったが、いずれも再採取では正常であった。発達はダウン症児以外では、M7例が悪いが、まだ発見後2カ月での評価なので今後の経過を見たい。

3. 再採取時の血清採血で発見された(1例)

症例(M1)、1998年8月出生の男児。日齢5の濾紙TSH $16.5 \mu\text{U/ml}$ (全血表示)で再採取となる。日齢19に再採取濾紙TSHは7.4で正常結果であったが、同時に採血して提出した血清TSHが 12.0 (fT4 1.2ng/dl)であったのでフォローし、日齢27のTRH負荷テストではTSH基礎値が8.0、最大反応値が63.8と過大反応であった。クレチン症として治療した。臨床症状や異常所見はなかった。クレチン症の病型は未確定である。発達は正常である。

考察

前回の調査では、TSH遅発上昇型クレチン症が7例(内5例が合成障害性)、カットオフ値に問題があったのが1例、測定上に問題があったと思われたのが1例、検査センターでの事務上の手違いによるものが1例、計12例がMSで発見されなかった症例の推定原因であった^{1,2)}。今回、該当症例13例の報告と文献による1例との14例が新たに把握された。5例は二次調査継続中なので次年度に報告する。

今回初めて、産科における検体取り違えによる発見漏れ例が2例もあった。発見漏れ予防対策として、

「新生児ごとに濾紙に氏名を記入してから採血する。まとめて記入したり採血したりしないこと」「取り違えが疑われた場合に迅速な対応が出来るためには、迅速なフォローアップシステムの確立が必要である」「MS成績と精査結果とに大きなギャップがある場合には検体取り違えを疑って検索すること」。

TSH遅発上昇型のクレチン症が発見漏れになることは、前回の調査でも同様に最も多く、臨床医への啓蒙をした。今回の症例のなかで、発見時のTSHが異常高値であった異所性のM6例、欠損性(今までに報告はない)のM7例に対しては、検体取り違えの可能性がなかったか、MSでの同時測定内に異常値症例がなかったかの再調査を行っている。ホルモン合成障害性では甲状腺機能変動する症例があることから、発見漏れは致し方ないと思われる。さらに小児科医などへこの事実を伝えて、MSが正常だったからとクレチン症を否定しないように啓蒙する必要がある。

再採血時に同時に静脈採血を行い発見された症例があった。全血表示での濾紙TSHの7.4という値は血清換算すれば約11.8となることから、静脈採血での血清TSHが12だったということは矛盾しない。また、TSH遅発上昇型症例にも初回のスクリーニングでは陽性だったものが3例あった。そこで、1回でも陽性になったものでもフォローする、とか濾紙再採血時にも静脈採血もする、という意見があったが、この様な極めて軽症な症例も発見するメリットと、再採血率および精査率を増やして偽陽性例を増加させてしまったり、正常児をいつまでもフォローしてしまうデメリットとの兼ね合いが問題になるであろう。

来年度は、今回の症例でさらに必要な追加調査をしたり、継続中の二次調査を終えて報告をする予定である。今回、多数の施設および主治医の先生方にご協力いただき深謝いたします。

文献

- 1)猪股弘明、中島博徳：厚生省心身障害研究「代謝疾患・内分泌疾患等のマススクリーニング、進行阻止及び長期管理に関する研究」平成3年度研究報告書、p60,1992
- 2)猪股弘明、中島博徳：日本マス・スクリーニング学会誌、3;101,1993
- 3)立花克彦、他：第26回日本マス・スクリーニング学会、仙台、10.1998
- 4)山本幸代、他：第30回日本小児内分泌学会、東京、10.1996
- 5)立花克彦、他：日本マス・スクリーニング学会誌、4;21,1994

6)澤田浩武、他：第32回日本小児内分泌学会、金沢、
10.1998

表.マススクリーニングで発見されなかったTSH遅発上昇型の原発性クレチン症11例 (1999.2)

症例	性	生年	発見時 年齢	主訴	血清		病型	スクリーニング TSH (S:血清表示) (B:全血表示)	最近の発達 状況
					TSH	fT4 [T4]			
M2	男	1988	0Y7M	TBG欠損 フォロー - 中	42	1.03	一過性 有機化障害	9.1(S)	良好
M4	男	1989	7Y0M	甲状腺腫 (有機化以降)	18	[5.6]	合成障害	14.1(B) <10 (再採取)	正常
M5	男	1995	1Y9M	ダウン症 の検査で	2.9		未確定	3.4(B) (濾紙fT4正常)	
M6	男	1984	5Y6M	貧血	2887	0.1	異所性	16.4(S) 15.6(再採取) (濾紙T4正常)	学業成績 あまり良 く無い
M7	男	1997	1Y1M	機能低下 症状	727	0.22	欠損性	1.2(?)	DQ56
M9	女	1983	3Y9M	機能低下 症状	1044	[0.9]	ヨード 濃縮障害	9 (B)	学業成績 上
M10	女	1985	2Y4M	機能低下 症状	193	[0.8]	ヨード 濃縮障害	17 22 4(B)	学業成績 中の下
M11	男	1998	35D	哺乳開始 後再採血	>80		未確定	5(B)	不明
M12	女	1986	9Y8M	低身長	22.9	[8.4]	未確定	<10(B)	正常
M13	女	1986	9Y8M	低身長	19.8	[7.9]	未確定	<10(B)	正常
M14	女	1990	6Y	甲状腺腫	8.0	0.73	有機化障害	正常	不明