

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  
（平成11年度報告）

研究要旨

昨年度から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を行っており、昨年度に報告した14例のうち2例の追加調査、新たに集積された9例およびニアミス例を報告する。昨年度の「欠損性」例での検体取違えは否定的であり、年長児例での後天性である可能性も否定された。今年度の9例は全例「TSH遅発上昇型」のクレチン症であった。同胞が本症であったのが3例あり、2例はそれが発見動機であった。未熟児が3例あった。ニアミス例では初診時の甲状腺エコーが発見漏れ防止に有効であった。昨年度と総計して、23例が発見された。「TSH遅発上昇型」のクレチン症が20例(87%)と最多で、病型確定している70%がホルモン合成障害性であった。初回スクリーニングは陽性であったのが5例あった。現在までの全調査を総合して、発見漏れ例の防止および早期発見対策を検討した。1. 産科では、濾紙に名前を記入してから採血すること。2. 検査センターでは、検査台帳などの記入時に誤記しないこと。3. スクリーニングで異常高値にも関わらず精査で全く正常であった場合は、検体取違えの有無を検討すること。4. 発見漏れ例を経験したら、同日測定内の異常者との取違えを検討すること。5. 一部のホルモン合成障害性や異所性の本症では、TSH遅発上昇型を呈することがあるので、臨床医はマススクリーニングの限界を認識しておくこと。6. 同胞にクレチン症がある場合は精査すること。7. 初診時の甲状腺エコー検査が発見漏れ防止に有効である。

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 (神奈川県立こども医療センター)  
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において受検したにも拘わらず発見されなかった（見逃し例を含む）症例の全国調査を行い、その原因を調査し、発見漏れの防止対策および早期発見対策を検討した。

研究方法

昨年度行った全国調査で14例報告したが<sup>1)</sup>、うち2例で追加調査を行い、二次調査中であった症例の該当性を検討し、文献発表例、新たな報告例などを解析した。平成10,11年度の症例と既に発表している症例<sup>2)</sup>とを総合して研究目的を検討した。

研究結果

1. 平成10年度報告例の追加調査結果

症例M7：甲状腺エコーで無甲状腺ゆえ、「欠損性」クレチン症と報告された<sup>3)</sup>が、欠損性症例で発

見されなかった報告は初めてであるので、再調査を依頼した。結果は、スクリーニング検査施設において同日測定検体内に異常値はなかったことから、検体取違えの可能性は否定的であった。まだ、最終的な病型診断は行っていなかった。

症例M-12と13：双生児で低身長にて、9歳で発見された。後天性の可能性の有無と病型を再調査した。その結果、2例とも、甲状腺自己抗体は陰性であった。<sup>123</sup>I甲状腺摂取率は1例で高値、1例は正常。唾液/血液ヨード比は正常。ロダンカリ放出試験は未施行。病型は不明だが、クレチン症であった。

2. 新たに見つかった9症例

表1に一覧した。出生年は1983～1999年であった。発見時年齢は0カ月から5歳。発見動機として、甲状腺機能低下症状によるものが4例（M15,17,23は発達の遅れ、M16は低身長）、同胞がクレチン症であったことからの家族検索で2例（M19は弟がマススクリーニングで発見された甲状腺腫性クレチン症であったことから検査され、甲状腺機能は代償されていたが甲状腺腫があり、有機化以降の合成障害であった。M22は一卵性双生児の片方がマススクリーニングで発見されたので、日齢45に検査されて発見

された。M23も動機は別だが同胞が本症であった）、スクリーニングにおいて他の理由から再採血した検体を全項目測定したらTSHが異常となっていた症例が2例（M20はフェニ - ルアラニン値が、M21は17-OHP値が再検査となり、夫々は正常となったが、初回は正常だったTSH値が異常値になっていた）。頭囲拡大を主訴に発見されたのが1例（M18）であった。病型診断は、2例は合成障害性、1例が異所性、残り6例は未検査であった。マススクリーニングの初回は陽性であったものは2例あった。M18ではスクリーニング同時測定検体の中に異常値がなかったこと、M20,21はスクリーニング段階での発見ゆえ、いずれも検体取違えは否定的と考えられた。他の6例は未確認であった。発見されなかった原因としては、全例で「TSH遅発上昇型クレチン症」であった。症例M17, M20と21, M22は夫々文献4, 5, 6で発表されている。

### 3. ニアミス例

日齢4のマススクリーニングにて濾紙TSH61.4  $\mu$ U/ml全血と高値のため直接精査となった。日齢16で初診、診察上の甲状腺腫も特異症状もなかった。しかし、ル - チンの甲状腺超音波検査において最大横径39mm（正常：20～27mm）と腫大していたのでクレチン症として治療開始した。初診時のTSHは7.1  $\mu$ U/mlと正常化していた。fT4は0.99ng/dlと低値ではあった。5歳時の病型診断ではヨード濃縮障害性のクレチン症で、遺伝子解析でもヨード輸送蛋白遺伝子にT354Pのホモ変異を認めた。精査時のTSH値だけからは正常とされて見逃されていたかもしれないが、超音波検査が見逃し防止に有用であった<sup>7,8)</sup>。

### 4. マススクリーニングで発見されなかったクレチン症の現在までの全症例

この2年度で23症例が集められ、発見されなかった原因と病型との関係を表2にまとめた。また、1992年調査<sup>2)</sup>での12例も合わせ、現在までの本邦での全35例を表3にまとめた。

1) 「TSH遅発上昇型」のクレチン症が本研究班で20例(87%)、全調査でも27例(77%)と最多で、病型確定している内でホルモン合成障害性が夫々7/10例(70%)、12/16例(75%)であった。初回でもマススクリーニングで陽性だった例を追跡したり、カットオフ値を下げれば発見できるなどの案もあるが、不要な症例が膨大になるデメリットの方が大きいのではないかと思う。酵素活性の変動により甲状腺機能も変化するのであろう。臨床医はマススクリーニングの限界を認識しておくことが必要である。初診

時の甲状腺エコー検査がこの様な症例の発見漏れ防止に有効であった。また、同胞にクレチン症（とくに甲状腺腫性）がある場合はマススクリーニングが陰性でも精査する必要がある。

2) 「検体取違え例」としては、検査センターでの記帳ミスが以前に1例報告され、昨年は産科での濾紙への記入ミスが2例報告された。前者はコンピュータ利用で軽減されるであろう。後者は濾紙に名前を記入してから採血することなどを産科に広く注意勧告する必要がある。

スクリーニングで異常高値にも関わらず精査で全く正常であった場合は、検体取違えの有無を検討すること、および発見漏れ例を経験したら同日測定内の異常者との取違えを検討することが必要である。検体取違え有無の検討方法としては、検査センターでの記帳ミスの確認、同時測定検体の中の異常検体の有無、その例が同日の同産科か否か、保存検体の再測定、必要に応じて血液型やDNA鑑定、などを行う。2年間の23例中15例では上記のいずれも検討されていなかった。今後この点は再調査してもらいたい。

昨年度の報告症例（M9,10）は文献9に公表された。

平成10,11年度、該当症例の報告者（敬称略）

名古屋市立守山市民病院小児科（小林正紀）、神奈川県立こども医療センター - 内分泌代謝科（立花克彦）、船橋中央病院小児科（大西尚志）、札幌市衛生研究所（福土勝）、公立阿伎留病院小児科（岩本孝夫）、滋賀医大看護学科（大矢紀昭）、化学及血清療法研究所（梅橋豊蔵）、九州大学小児科（古賀友紀、井原健二）、宮崎医大小児科（井上忍）、福岡市立こども病院（河野齊）、熊本大学小児科（西山宗六）、久留米大学小児科（行実成徳）、千歳市立総合病院小児科（原田正平）、新潟大学小児科（菊池透）、鹿児島県立大島病院小児科（相星壮吾）、横浜市立大学小児科（菊池信行）、千葉大学小児科（皆川真規）、埼玉県立小児医療センター臨床検査部（望月孝一）、国立福山病院小児科（吉本順子、池田政憲）、松戸市立病院小児科（上瀧邦雄）。

以上の先生方、一次調査および非該当症例となった二次調査にご協力いただいた多数の先生方に深謝します。また、一次調査に多大なご協力をいただいた、愛育会特殊ミルク事務局の木下和子様にも深謝いたします。

文献

1) 猪股弘明、他：平成10年度厚生科学研究（子ど

も家庭総合研究事業)「マススクリーニングの見逃し等を予防するシステムの確立に関する研究」報告書(第1/6), p.315-317, 1999

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) 大矢紀昭, 他: 第12回近畿小児科学会, 京都, 3.1999

4) Asami T, et, al.: Acta Paediatrica Japonica 37; 634, 1995

5) 望月孝一, 他: 第27回日本マス・スクリーニン

グ学会, 名古屋, 10.1999

6) 吉本順子, 他: 第135回日本小児科学会広島地方会, 広島, 12.1999

7) 上瀧邦雄, 他: 第33回日本小児内分泌学会, 大宮, 9.1999

8) 上瀧邦雄, 他: 第27回日本マススクリーニング学会, 名古屋, 9.1999

9) Sawada H, et, al: Clin. Pediatr. Endocrinol. 8; 35, 1999

表1. マススクリーニングで発見されなかったクレチン症 (平成11年度新規例)

症例	性	出生年	発見年齢	発見動機	スクリーニング		発見時		病型	検体 取違い	発見漏れ原因
					濾紙TSH値 初回	再採血	血清TSH	FT4 [T4]			
M-15	女	1995	1Y8M	低下症状	2.7		1030	0.09	未確定	未確認	TSH遅発上昇型
M-16	男	1993	5Y1M	低身長	12.4	5.0	14	1.3	合成障害	未確認	TSH遅発上昇型
M-17	女	1983	0Y5M	低下症状	<8		38	[8.7]	異所性	未確認	TSH遅発上昇型
M-18	男	1994	1Y3M	頭囲拡大	3.8		65	0.34	未確定	否定	TSH遅発上昇型
M-19	女	1993	1Y11M	弟がMS発見	15.3	7.3	6.97	[14.2]	合成障害	未確認	TSH遅発上昇型
M-20	女	1998	0M	他の理由で再採血	4.4	51.3		0.5	未確定	否定	TSH遅発上昇型
M-21	女	1998	1M	他の理由で再採血	4.4	13.9		1.4	未確定	否定	TSH遅発上昇型
M-22	男	1999	1M	双子児がMS発見	5		30.4	1.12	未確定	未確認	TSH遅発上昇型
M-23	男	1997	8M	低下症状	3.9		64	0.61	未確定	未確認	TSH遅発上昇型

M-16:36W1906g出生  
M-21:35W2422g M-23:兄がクレチン症  
M-22:37W2142g

M-16:有機化障害  
M-19:有機化以降障害

表2. マススクリーニングで発見されなかったクレチン症 : 原因と病型 (平成10~11年度調査)

原因	例数	病 型			
		合成障害性	異所性	欠損性	未確定
TSH遅発上昇型 クレチン症	20例	7例	2例	1例	10例
検体取違い	2例	0例	0例	0例	2例
極軽症例	1例	0例	0例	0例	1例
合計	23例	7例	2例	1例	13例

表3.マススクリーニングで発見されなかったクレチン症の原因と病型（1992～2000.2：本邦の全症例）

原因	例数	病 型				
		合成障害性	異所性	欠損性	偽性副甲状腺機能低下症	未確定
TSH遅発上昇型 クレチン症	27例	12例	2例	1例	1例	11例
検体取違い	3例	0例	1例	0例	0例	2例
カットオフ値 に問題あり	3例	3例	0例	0例	0例	0例
測定上に問題	1例	0例	1例	0例	0例	0例
極軽症例	1例	0例	0例	0例	0例	1例
合計	35例	15例	4例	1例	1例	14例