

先天性甲状腺機能低下症 (CH) の 新生児スクリーニング実施成績

杉原茂孝

東京女子医科大学名誉教授

はじめに

1979 (昭和54) 年度から公費による先天性甲状腺機能低下症 (CH) の新生児マススクリーニングが開始され、45年経過している。早期発見、治療開始によって、先天性甲状腺機能低下症の知能予後は、マススクリーニング開始以前に比べて飛躍的に改善している。

東京都予防医学協会 (本会) における先天性甲状腺機能低下症スクリーニングは順調に進められているが、時代の変化とともに新たな問題も生じており、本会小児スクリーニング科では、スクリーニングシステムの改善のために検討と対応を進めている。

最も重要な変化は、甲状腺刺激ホルモン (TSH) の表示法であった。東京都では2014 (平成26) 年度まで TSH濃度表示は、すべて全血値を1.6倍して血清濃度単位に換算して表示してきたが、全国他地域の趨勢に合わせて2015年4月より TSH濃度表示をすべて全血値に変更した。

2019 (令和元) 年度からは、免疫蛍光分析装置 (AutoDELFIA) という自動化システムの導入が行われた。それに伴い従来の ELISA 法 (エンザプレート N-FT4: シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス製) と AutoDELFIA 法による TSH 値の比較検討および TSH 基準値設定を行った。TSH 基準値について東京都では従来 (ELISA 法) の再採血依頼は $9.0 \mu \text{IU/mL}$ 以上で、再採血率は平均0.53%であった。新たな基準値設定に際し、再採血率が変わらない点を重要と考えた。その結果、AutoDELFIA 法においても

$9.0 \mu \text{IU/mL}$ のままとすることとなった。精密検査基準も $25.0 \mu \text{IU/mL}$ のままとした。2022年にその結果を「東京都における ELISA 法と AutoDELFIA 法による TSH 値の比較検討および TSH 基準値設定」と題して、日本マススクリーニング学会誌に報告した¹⁾。

また、本会では、2016年度から精密検査対象児が受診した医療機関にアンケートを送り、精査結果の調査を開始した。1年が経過した2017年には、その成果を日本マススクリーニング学会で「東京都における新生児マススクリーニング要精密検査児の追跡調査」と題して報告した²⁾。その後も追跡調査を継続している。

新型コロナウイルス感染症のパンデミックに伴い、東京都においては感染者が2020年1月から認められた。本会では、新型コロナウイルス感染症の先天性甲状腺機能低下症新生児マススクリーニングへの影響について検討した。TSH 陽性率の季節変動、採血日齢の変化、採血日齢別陽性率などを検討項目とした。その結果は、予防医学ジャーナルに報告している³⁾。

本稿では、2023年度のスクリーニング成績のまとめを示す。

表1 全血表示による先天性甲状腺機能低下症スクリーニング判定基準

| | 初回検体 | 再採血検体 | 再々採血検体 |
|----------------------------|-------------------|--------------------|-----------------|
| TSH ($\mu \text{IU/mL}$) | ≥ 25 : 即精密検査 | ≥ 12 : 精密検査 | ≥ 5 : 精密検査 |
| 全血表示 | $9 \sim 25$: 再採血 | $6 \sim 12$: 再々採血 | |
| | < 9 : 正常 | < 6 : 正常 | < 5 : 正常 |

(注) TSH 上位3パーセントイルのものについては、遊離サイロキシン (FT₄) を測定し参考としている
再採血が生後3週以上経過している場合は、 ≥ 5 を精密検査とする

スクリーニング成績

本会における2023年度の先天性甲状腺機能低下症(CH)のスクリーニング成績を述べる。

[1] スクリーニング方法

2019年度より、検体受付から検査までの作業が自動化された。検体パンチは自動パンチャー「PANTHERA-PUNCHER™9」(レビティジャパン製)を使用し、検体

表2 遊離サイロキシン (FT₄) の在胎週数別・採血日齢別における平均値 (M) と M-2.5SD 値

| 在胎週数 (週) | FT ₄ (ng/dL) | | 採血日齢 | | | | | |
|-------------|----------------------------|------|---------|------|---------|------|-------|--|
| | | | 4～7日 | | 8～14日 | | 15日以降 | |
| | M-2.5SD | M | M-2.5SD | M | M-2.5SD | M | | |
| ～25 | <0.20 | 0.58 | 0.36 | 0.74 | 0.41 | 1.31 | | |
| 26～31 | 0.39 | 1.17 | 0.67 | 1.68 | 0.72 | 1.59 | | |
| 32～35 | 0.77 | 1.72 | | | | | | |
| 36～37 | 1.26 | 2.27 | 1.20 | 2.22 | 0.86 | 1.88 | | |
| 38～ | 1.43 | 2.43 | | | | | | |

表3 年度別先天性甲状腺機能低下症のスクリーニング成績

| 年度 | 東京都の 出生数 | 本検査 センター での検査数 | TSH 上位3パー センタイルの件数 (%) *1 | TSH μ IU/mL (%) *2 | | | TSH15 μ IU/mL 以 上の合計 (%) *3 |
|-----------|-------------|----------------------|---------------------------------|------------------------|-------------|-------------|------------------------------------|
| | | | | 15～40 | 40～100 | 100以上 | |
| 1980～1984 | 673,686 | 564,717 | 18,142 (3.21) | 684 (0.121) | 46 (0.008) | 59 (0.010) | 789 (0.140) |
| 1985～1989 | 587,334 | 510,382 | 16,795 (3.29) | 1,214 (0.238) | 58 (0.011) | 42 (0.008) | 1,314 (0.257) |
| 1990～1994 | 508,463 | 467,437 | 15,475 (3.31) | 2,459 (0.526) | 85 (0.018) | 52 (0.011) | 2,596 (0.555) |
| 1995～1999 | 489,602 | 455,205 | 15,151 (3.33) | 2,935 (0.645) | 94 (0.021) | 60 (0.013) | 3,089 (0.679) |
| 2000 | 100,209 | 98,101 | 3,590 (3.66) | 871 (0.888) | 30 (0.031) | 20 (0.020) | 921 (0.939) |
| 2001 | 98,421 | 96,027 | 3,479 (3.62) | 707 (0.736) | 21 (0.022) | 18 (0.019) | 746 (0.777) |
| 2002 | 100,117 | 95,631 | 3,229 (3.38) | 654 (0.684) | 22 (0.023) | 14 (0.015) | 690 (0.722) |
| 2003 | 98,540 | 94,977 | 3,236 (3.41) | 634 (0.668) | 12 (0.013) | 15 (0.016) | 661 (0.696) |
| 2004 | 99,284 | 92,897 | 3,080 (3.32) | 603 (0.649) | 26 (0.028) | 18 (0.019) | 647 (0.696) |
| 2005 | 96,553 | 90,784 | 2,980 (3.28) | 643 (0.708) | 26 (0.029) | 15 (0.017) | 684 (0.753) |
| 2006 | 101,671 | 95,321 | 3,190 (3.35) | 719 (0.754) | 25 (0.026) | 16 (0.017) | 760 (0.797) |
| 2007 | 104,527 | 97,295 | 3,201 (3.29) | 652 (0.670) | 14 (0.014) | 16 (0.016) | 682 (0.701) |
| 2008 | 106,018 | 98,964 | 3,320 (3.35) | 681 (0.688) | 15 (0.015) | 14 (0.014) | 710 (0.717) |
| 2009 | 106,015 | 99,929 | 3,296 (3.30) | 808 (0.809) | 18 (0.018) | 15 (0.015) | 841 (0.842) |
| 2010 | 108,098 | 100,409 | 3,244 (3.23) | 739 (0.736) | 22 (0.022) | 17 (0.017) | 778 (0.775) |
| 2011 | 106,500 | 98,593 | 3,160 (3.21) | 665 (0.674) | 16 (0.016) | 22 (0.022) | 703 (0.713) |
| 2012 | 107,401 | 99,314 | 3,139 (3.16) | 528 (0.532) | 15 (0.015) | 19 (0.019) | 562 (0.566) |
| 2013 | 109,984 | 100,375 | 3,168 (3.16) | 537 (0.535) | 14 (0.014) | 14 (0.014) | 565 (0.563) |
| 2014 | 110,629 | 102,729 | 3,081 (3.00) | 474 (0.461) | 16 (0.016) | 18 (0.018) | 508 (0.495) |
| | | | | 9～25 | 25～62.5 | 62.5以上 | 9以上の合計 |
| 2015 | 113,194 | 102,889 | 3,255 (3.16) | 476 (0.463) | 22 (0.021) | 16 (0.016) | 514 (0.500) |
| 2016 | 111,962 | 101,652 | 3,227 (3.17) | 670 (0.659) | 30 (0.030) | 7 (0.007) | 707 (0.696) |
| 2017 | 108,989 | 98,456 | 3,075 (3.12) | 578 (0.587) | 21 (0.021) | 24 (0.024) | 623 (0.633) |
| 2018 | 107,150 | 95,832 | 2,936 (3.06) | 422 (0.440) | 21 (0.022) | 19 (0.020) | 462 (0.482) |
| 2019 | 101,818 | 93,480 | 3,926 (4.20) | 386 (0.413) | 20 (0.021) | 16 (0.017) | 421 (0.450) |
| 2020 | 99,661 | 89,202 | 2,781 (3.12) | 522 (0.585) | 24 (0.027) | 20 (0.022) | 566 (0.635) |
| 2021 | 95,404 | 89,550 | 2,720 (3.04) | 399 (0.446) | 18 (0.020) | 5 (0.006) | 422 (0.471) |
| 2022 | 91,097 | 84,310 | 2,580 (3.06) | 405 (0.480) | 19 (0.023) | 6 (0.007) | 430 (0.510) |
| 2023 | 86,348 | 82,116 | 2,547 (3.10) | 432 (0.526) | 13 (0.016) | 16 (0.019) | 461 (0.561) |
| 計 | 4,728,675 | 4,296,574 | 141,003 (3.28) | 21,497 (0.500) | 763 (0.018) | 593 (0.014) | 22,852 (0.532) |

* 1 TSHのcut-off値は1985年度までは20 μ IU/mL, 1986年度以降は15 μ IU/mL, 2015年度以降は全血表示

* 2 TSH測定は, 1987年度まではRIA競合法, 1988～1989年度はRIAサンドイッチ法, 1990～2019年度はELISA法, 2020年度からDELFI法

* 3 ()内は, 本会検査センターでの検査数に対する%を示す

表4 月別先天性甲状腺機能低下症のスクリーニング成績

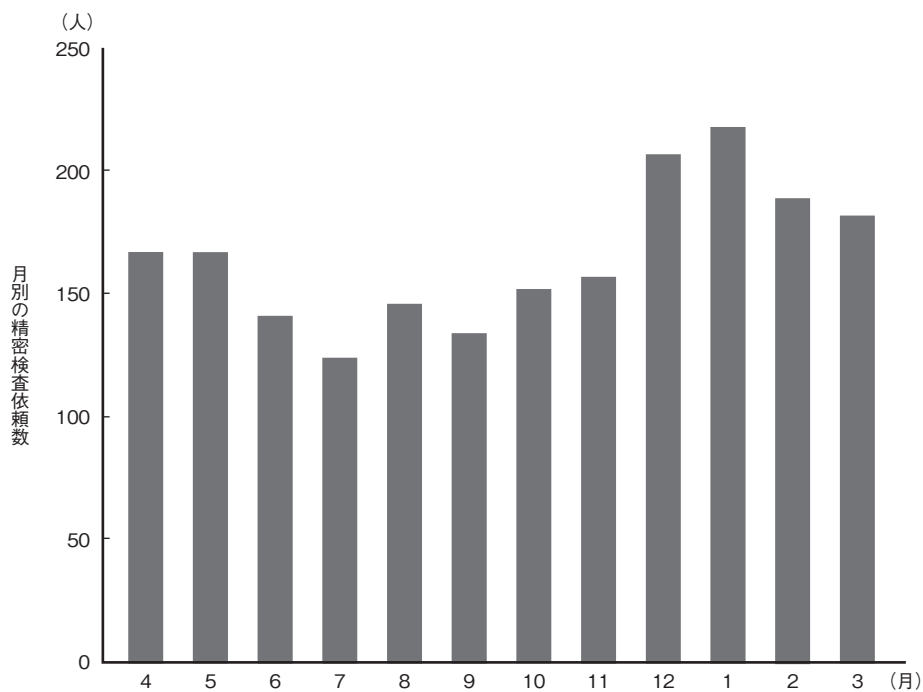
| (2023年度) | | | | | | | | | |
|----------|------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|----|----|----|
| 月 | 初 検 検査数 | 低体重 2回目 | 保 留 検査数 | 再検査 依頼数 | 精密検査依頼数 | | | | |
| | | | | | 初検時 | 再検時 | 計 | | |
| 2023年 | 4 | 6,357 | 152 | 197 | 46 (0.72) | 4 | 6 | 10 | |
| | 5 | 7,165 | 124 | 227 | 43 (0.60) | 2 | 6 | 8 | |
| | 6 | 7,241 | 135 | 221 | 28 (0.39) | 2 | 4 | 6 | |
| | 7 | 7,125 | 137 | 217 | 24 (0.34) | 0 | 2 | 2 | |
| | 8 | 7,819 | 155 | 240 | 28 (0.36) | 1 | 1 | 2 | |
| | 9 | 6,816 | 138 | 211 | 19 (0.28) | 2 | 8 | 10 | |
| | 10 | 6,985 | 143 | 212 | 31 (0.44) | 0 | 1 | 1 | |
| | 11 | 7,044 | 163 | 216 | 33 (0.47) | 2 | 5 | 7 | |
| | 12 | 6,896 | 147 | 219 | 52 (0.75) | 1 | 5 | 6 | |
| | 2024年 | 1 | 6,501 | 138 | 205 | 67 (1.03) | 2 | 11 | 13 |
| | | 2 | 6,227 | 129 | 195 | 49 (0.79) | 1 | 7 | 8 |
| | | 3 | 5,940 | 138 | 187 | 66 (1.11) | 3 | 9 | 12 |
| 計 | 82,116 | 1,699 | 2,547 | 486 (0.59) | 20 | 65 | 85 | | |

付番には9桁の番号と2次元バーコードの印字を行った。検体パンチの際に自動パンチャーは2次元バーコードを読み取り、AutoDELFIAへと送信される。検査室内にWi-Fi無線ルーター1台を設置し、AutoDELFIAと自動パンチャー「PANTHERA-PUNCHER™9」に接続している。

2019年度から1次検査は、AutoDELFIAを用いた

自動化システムとなった。原理は抗原抗体反応による免疫測定法を利用した固相化蛍光免疫測定法である。測定試薬は「AutoDELFIA™ Neo-hTSH時間分解蛍光測定キット」(レビティジャパン製)を使用した。初回測定値の上位3パーセント以内の検体については2020年度4月からは、AutoDELFIA法で測定し最終判定を行った。TSHは、全血表示で25μ

図1 月別先天性甲状腺機能低下症の精密検査数 (2004年度~2023年度の累積人数)



IU/mL以上を示した場合には即精密検査、9～25 μ IU/mLの場合には再採血とした。再採血および再々採血検体についての判定基準は表1 (P131)に示す。

また、初回測定値が上位3パーセント以内の検体については、遊離サイロキシン (FT4) をELISA法で測定し、参考値とした。都立病院からの検体については、TSHとFT4の両者を測定している。陽性例については、TSH値とともにFT4値も採血医療機関に通知している。

新生児のFT4基準値は、従来1.0～3.0ng/dLとしてきたが、現在は採用していない。表2に在胎週数別・採血日齢別FT4の参考値を示す⁴⁾。ただし、これはあくまでも参考値であり、基準値ではない。

[2] スクリーニング成績

年度別のスクリーニング成績を表3に示す。2023年度の月別スクリーニング成績を表4に示す。

2023年度のスクリーニングの総検査数は82,116人であった(表3)。2000年度から都立病院で出生した新生児が加わったため、2000年度は、およそ7,000人増加した。2001年度は2000年度に比べて2,074人減少し、2002～2005年度はさらに減少している。東京都の出生数は、2006年度以降は増加傾向となり、年間10万人を超えていたが、2016年度から再び減少、2020年度には10万人を切った。その後、減少傾向が続いている(表3)。

2023年度のTSH(全血値)9 μ IU/mL以上の合計は461人(0.561%)であり、再採血となるTSH 9～25 μ IU/mLの数が432人であった。即精査となるTSH(全血値)25 μ IU/mL以上の数は29人であった。TSH 62.5 μ IU/mL以上で至急精査が必要と考えられたケースが16例(0.019%)含まれていた(表3)。

精密検査依頼数の月別の変動をみると、2023年度は、10人以上と多かったのは4月、9月、1月、3月であった(表4)。2004～2023年度の20年間の累積の変動をみると、夏(6～9月)に少なく、冬(12～3月)に多い傾向がみられている(図1)。2020年の1月から新型コロナウイルス感染症が拡大したが、TSH陽性率の季節変動に大きな変化はみられなかった³⁾。

2023年度についても季節変動は従来と同様であった(表4)。

ただし、精密検査数は、必ずしも患者数を意味しない。精密検査依頼数の季節変動が何を意味するのか、興味深い点である。実際のTSHの測定値の分布をみると、冬期には全体に高く、夏期に低くなる傾向がみられている。気温の違いにより、新生児の出生後のTSH値が変化している可能性がある。すなわち、寒いほどTSH値が上昇し、暑いほど低下する可能性があるといえる。また、TSHの測定値は出生後の採血日齢にも影響される。採血日齢が早いほどTSHは高値となる。このような点も含め、現在、検討を行っているところである。

東京都における新生児マススクリーニング要精密検査児の追跡調査

2023年度は、精査対象となった85人について27施設にアンケートを送付し、74人についての回答が得られた。

アンケートの内容は、精査時の血清TSH値、FT4値、FT3値、エコー検査の有無、精査時臨床症状、投薬の有無、診断である。

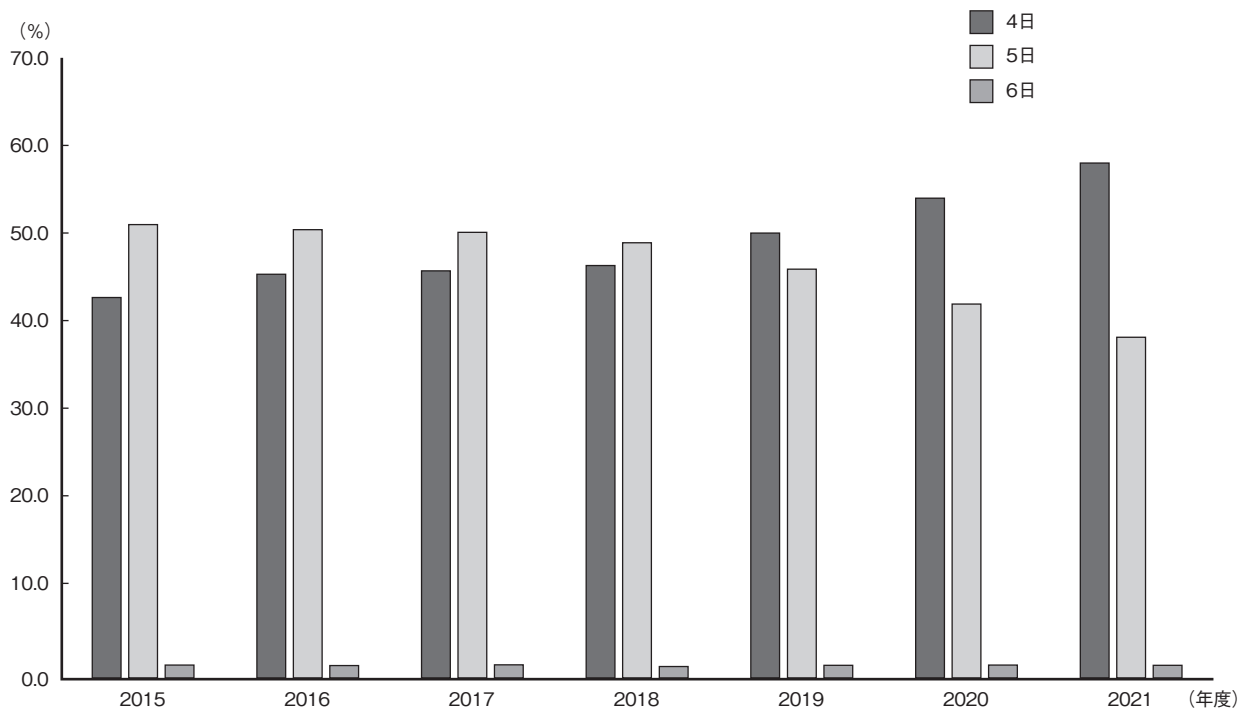
2023年度の合計の診断結果とエコー検査の結果を表5に示す。精密検査となった74人のうちCHと診断されたのは44人(59%)で、投薬を受けた児は44人(44例中100%)であった。エコー検査で低形成が4例、異所性(疑いも含む)1例、無形性(疑いも含む)1例、腫大3例、正常22例であった。一過性甲状腺機能低下症(TH)は14人(19%)であり、受診後の経過で6例が正常となった。精密検査時に正常の判定を受けたのは2人(3%)であり、経過観察中14人(19%)のうち5例が正常と判定された。精密検査となった74人のうち投薬を受けたのは46人(62%)であった。

本調査で精密検査の実態を把握でき、新生児マススクリーニング検査の有効性が確認できると考える。今後も調査を継続し、スクリーニング検査の質の向上を図りたい。

表5 2023年度の東京都における新生児マススクリーニング
要精密検査児85人(内、2022年度4人)の追跡調査結果
(回答が得られた74人の結果)

| 診断 | エコー所見 | 投薬あり |
|-----------------------|---------------|------|
| CH 44人 (59%) | 低形成 4人 | 44人 |
| | 異所性 1人(疑いも含む) | |
| | 無形性 1人(疑いも含む) | |
| | 腫大 3人 | |
| | 正常 22人 | |
| 一過性 14人 (19%) | 腫大 0人 | 2人 |
| | 正常 6人 | |
| | 未検 8人 | |
| 経過観察中 14例 (19%) | 正常 5人 | 0人 |
| | 未検 9人 | |
| 正常 2人 (3%) | 正常 1人 | 0人 |
| | 未検 1人 | |
| 合計 | 74人 | 46人 |

図2 年度別採血日齢の頻度の変化³⁾



ただし、甲状腺無形成および異所性甲状腺以外の場合、最終診断を得るには、3歳を過ぎてからの精密検査結果を待たなければならない。

採血日齢の早期化(日齢5から4へ)の検討

図2に示すように、2019年度から2021年度にかけて採血日齢4の検体の頻度が増加し、日齢5の検体が減少している。すなわち採血日齢の日齢5から日齢4への早期化が明らかに認められている³⁾。

日齢4の検体の方が日齢5の検体よりも有意に再採血率が高い。TSH9~25 μ IU/mLの再採血判定の分布をみると、日齢4の検体数が多くなってきている。採血日齢の早期化は、新型コロナウイルス感染症のパンデミックの影響なのか、あるいは他の要因があるのか不明である。産科施設からの退院の早期化との関連がうかがえる。今後、採血日齢早期化がさらに進めば、全体の再採血率増加の可能性もある。採血日齢の動向については、今後も注視して検討すべきと考えられる。

おわりに

CHの新生児マススクリーニングは40年以上の歴史を刻み、わが国で多くの成果を上げている。2021年10月に日本小児内分泌学会と日本マススクリーニング学会から「先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングガイドライン(2021年改訂版)」⁵⁾が出された。しかし、全国的にみてCHの新生児マススクリーニングは、まだまだ問題点が多いことも確かである。TSHとFT4の同時測定が一部の地域のみでしか行われていないことが、第一の問題点といえよう。TSHとFT4の同時測定により、中枢性の先天性甲状腺機能低下症も発見されるようになることが望まれる。今後、TSHとFT4の同時測定が全国的

に広がることが期待される。

東京都においては、2019年度より年1回、東京都先天性代謝異常等検査連絡協議会が開催されている。新生児マススクリーニングを受けた児にとって、より有効でより有益なスクリーニングシステムを構築することが、最大の目的である。この基本精神にのっとり、今後も関係諸機関との連携と協力によって、一つひとつ問題点を改善していく必要があると考える。

文献

- 1) 小西薫, 小倉薫, 橋本敦子, 杉原茂孝. 東京都におけるELISA法とAutoDELFIA法によるTSH値の比較検討およびTSH基準値設定. 日本マススクリーニング学会誌, 32巻1号, 31-37, 2022.
- 2) 小倉 薫, 橋本敦子, 間下充子, 世良保美, 杉原茂孝. 東京都における新生児マススクリーニング要精密検査児の追跡調査(会議録). 日本マススクリーニング学会誌27巻2号, 2017, 206.
- 3) 工藤弘美, 橋本敦子, 山名愛美, 石毛信之, 杉原茂孝. 東京都におけるCOVID-19感染拡大による先天性甲状腺機能低下症新生児マススクリーニングへの影響. 予防医学ジャーナル, 第533号, 59, 2023.
- 4) 杉原茂孝, 原淳, 桜井恭子, 穴澤昭, 鈴木建, 村田光範. 周産期医学35, 1623-1627, 2005.
- 5) 日本小児内分泌学会, 日本マススクリーニング学会. 先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングガイドライン(2021年改訂版), 2021. http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20211027_2.pdf [閲覧日: 2024年10月20日]