

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

鳴海 覚志

慶應義塾大学医学部小児科学教授

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46年が経過した。CHの早期発見, 早期治療が可能となったことで, 患者の知能予後は飛躍的に改善した。東京都予防医学協会 (本会) におけるCHのスクリーニングは順調に進められている。一方で時代の変化とともに新たな課題も生じており, 本会小児スクリーニング科ではシステム改善のための検討と対応を進めている。

2019 (令和元) 年度に自動化システムである免疫蛍光分析装置 AutoDELFIA (レビティジャパン) を導入した。従来, ELISA 法にもとづく TSH 測定値の判定基準は, 再採血依頼 $9 \mu\text{IU/mL}$ 以上 (2016~2018年度の再採血率平均0.54%), 精密検査 $25 \mu\text{IU/mL}$ 以上 (2016~2018年度の即精密検査率平均0.040%) に設定していた。ELISA 法と AutoDELFIA による TSH 値の比較検討を行い¹⁾, 2019年度以降も同様の再採血基準, 精密検査基準を維持する方針とした。2019年度以降も再採血率 (2019~2024年度の平均0.48%), 即精密検査率 (2019~2024年度の平均0.042%) に大きな変化がないことを確認している。

本会では2016 (平成28) 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, 精査結果の集積と分析に努めている。本稿では2024年度のスクリーニング成績のまとめを示す。

スクリーニング成績

本会における2024年度の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

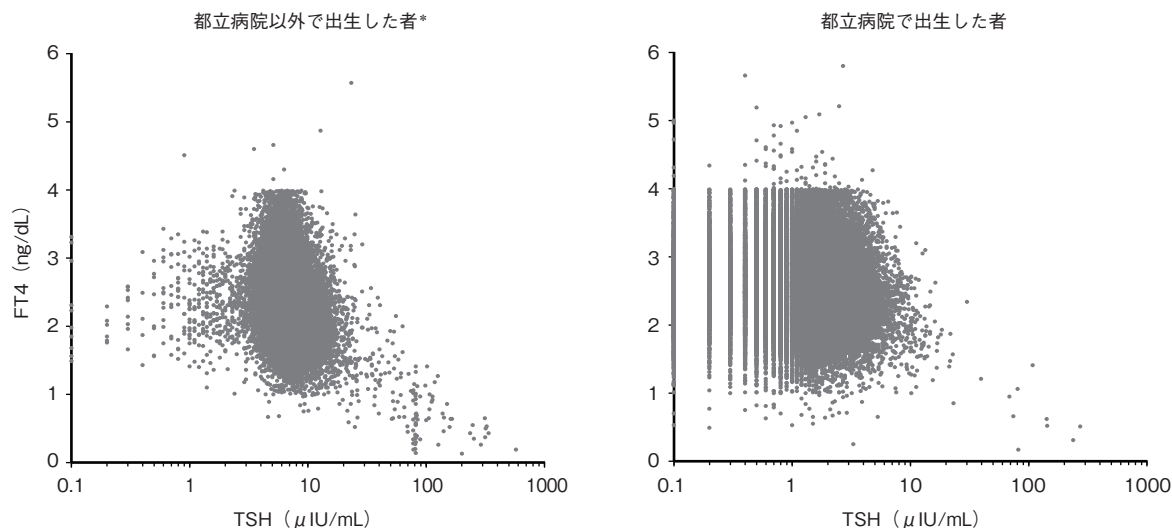
2019年度から検体受付から検査までの作業を自動化している。検体パンチは自動パンチャー「Panthera Puncher™ 9 (レビティジャパン)」を使用し, 検体付番には9桁の番号と2次元バーコードを印字した。検体パンチの際に自動パンチャーは2次元バーコードを読み取り, AutoDELFIAへ送信する。検査室内にWi-Fi無線ルーター1台を設置し, AutoDELFIAと自動パンチャーに接続している。測定試薬は「AutoDELFIA™ Neo-hTSH時間分解蛍光測定キット (レビティジャパン)」を使用した。2020年度4月から, 初回測定値の上位3パーセント以内の検体についてはAutoDELFIAで再測定し最終判定を行っている。TSHが全血表示で $25 \mu\text{IU/mL}$ 以上を示した場合は即精密検査, $9 \sim 25 \mu\text{IU/mL}$ の場合は再採血としている。再採血および再々採血検体についての判定基準を表1に示す。

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

図1 遊離サイロキシン (FT4) とTSH の散布図
(初回採血, 正期産, 出生体重2,500~4,000g, 2019-2024年度)



(注) *都立病院以外で出生した者はTSH 測定値が上位3パーセンタイル以内のものに限定されており, 都立病院で出生した者の分布と比較してTSH 高値, FT4低値側に分布が偏っている。図中右下が典型的な原発性CH患者を示す

表2 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)
2024	84,205	81,871	2,521 (3.08)	381 (0.465)	20 (0.024)	19 (0.023)	420 (0.513)
計	4,812,880	4,378,445	143,524 (3.28)	21,497 (0.491)	763 (0.017)	593 (0.014)	22,852 (0.522)

(注) *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

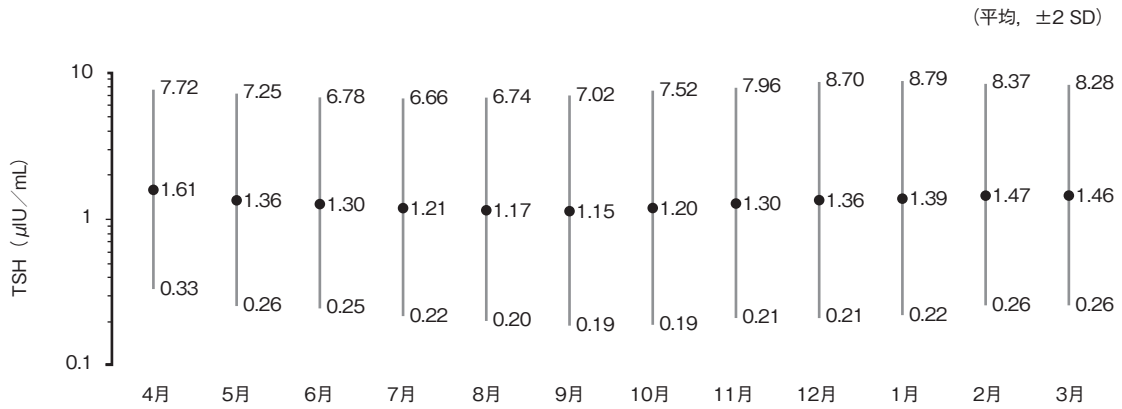
*2 TSH測定は, 1987年度まではRIA競合法, 1988~1989年度はRIAサンドイッチ法, 1990~2019年度はELISA法, 2020年度からDELFLIA法

*3 ()内は, 本会検査センターでの検査数に対する%を示す

表3 月別先天性甲状腺機能低下症のスクリーニング成績

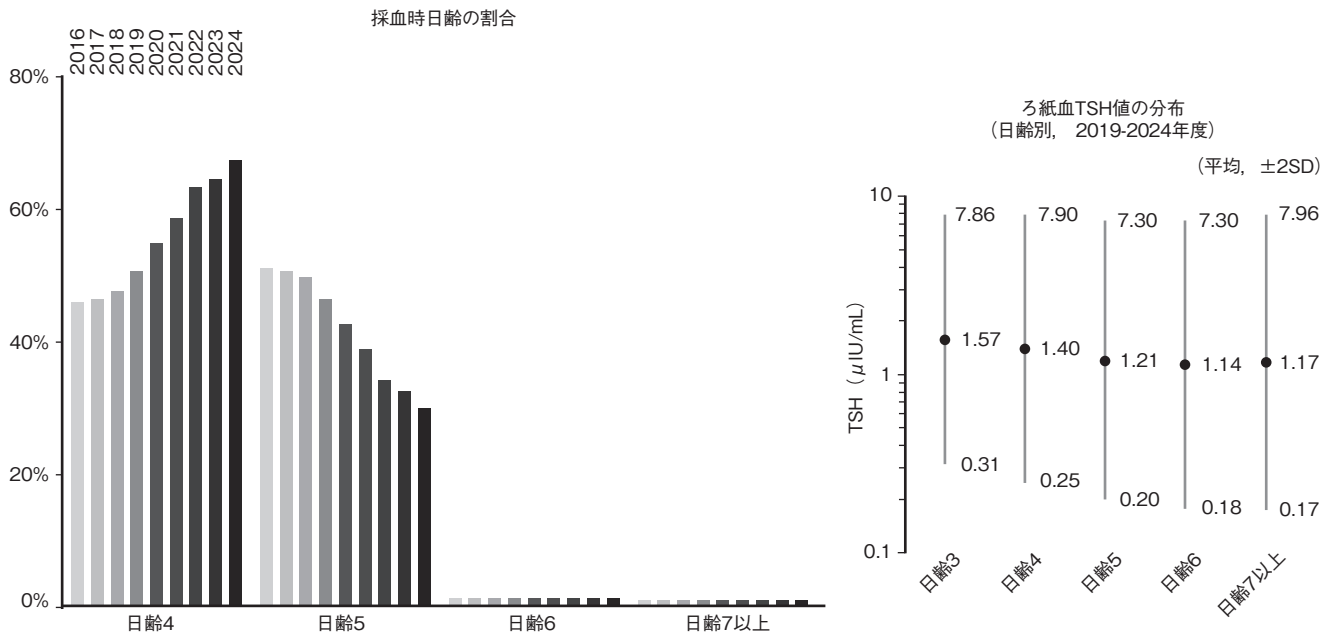
(2024年度)									
月	初検 検査数	低体重 2回目	保留 検査数	再検査 依頼数	精密検査依頼数				
					初検時	再検時	計		
2024年	4	6,082	125	188	56 (0.92)	2	10	12	
	5	7,865	173	243	41 (0.52)	3	9	12	
	6	6,371	162	191	16 (0.25)	1	4	5	
	7	7,529	137	230	28 (0.37)	1	1	2	
	8	7,689	162	232	25 (0.33)	4	3	7	
	9	6,779	151	207	24 (0.35)	3	2	5	
	10	7,351	157	223	22 (0.30)	0	5	5	
	11	7,108	138	227	35 (0.49)	1	4	5	
	12	6,780	166	216	56 (0.83)	1	4	5	
	2025年	1	6,893	150	214	52 (0.75)	4	10	14
		2	5,836	132	180	41 (0.70)	0	7	7
		3	5,588	126	170	29 (0.52)	4	1	5
計	81,871	1,779	2,521	425 (0.52)	24	60	84		

図2 ろ紙血TSH値の分布 (月別, 2019-2024年度)



(注) TSH値は対数正規分布を示すため、自然対数 (lnTSH) に変換して平均値および±2SDを算出し、指数変換により実測値のスケールに戻した。以下、図3、図4、図5でも同様の処理の結果を示す

図3 採血時日齢の割合とろ紙血TSH値の分布 (日齢別, 2019-2024年度)



初回測定値が上位3パーセント以内の検体は遊離サイロキシン (FT4) をELISA法で測定し参考値としている。これとは別に、東京都立病院からの全検体においてTSHとFT4を同時測定している。スクリーニング陽性例についてはTSH値とともにFT4値を採血医療機関に通知している。図1に同時測定されたTSH値とFT4値の散布図を、都立病院以外で出生した者と都立病院で出生した者に分けて示す。

[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2に、2024年度の月別スクリーニング成績を表3に示す。

2024年度のスクリーニングの総検査数は81,871人であり、2023年度より0.3%減少した。2024年度の

TSH 9 μ IU/mL以上は420人 (0.513%)であり、再採血となるTSH 9~25 μ IU/mLが381人、即精査となるTSH 25 μ IU/mL以上が39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19例 (0.023%) 含まれた (表2)。

精密検査依頼数の月別の変動をみると、2024年度、10人以上と多かったのは4月、5月、1月であった (表3)。AutoDELFIAで測定された2019年度以降の集計ではTSH値は夏季 (7~10月) に低く、冬季から初夏 (12~5月) にかけて高くなる季節性変動を認めた (図2)。同様の現象は米国²⁾、中国³⁾からも報告されており、環境温度が低いほど出生後のTSHサージがより強く出るなどの機序が推測されているが、詳細なメカニズムは未解明である。

また、TSH測定値は採血日齢が早いほど高値と

図4 ろ紙血TSH値の分布 (初回採血, 在胎週数別, 2019-2024年度)

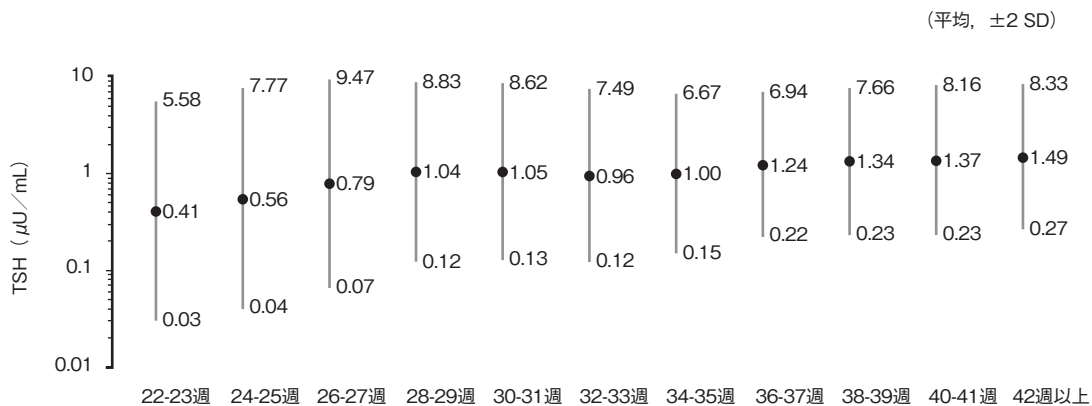


図5 ろ紙血TSH値の分布 (初回採血, 出生体重別, 2019-2024年度)

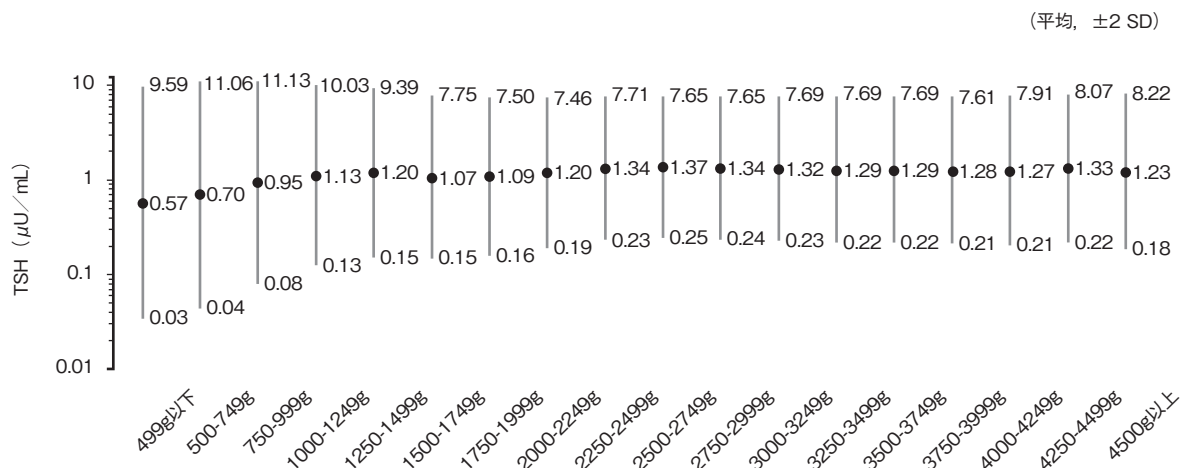


表4 2024年度の東京都における新生児マススクリーニング要精密検査児84人(内、前年度出生12人)の追跡調査結果(回答が得られた78人の結果)

診断	エコー所見	投薬あり
CH 48人 (57%)	低形成 9人*	48人 (100%)
	異所性 5人(疑いも含む)*	
	無形性 1人(疑いも含む)*	
	腫大 4人	
	正常 22人	
一過性 13人 (15%)	腫大 1人	5人 (42%)
	正常 6人	
	未検 6人	
経過観察中 7人 (8%)	腫大 1人	1人 (14%)
	正常 3人	
	未検 3人	
正常 9人 (11%)	正常 4人	0人 (0%)
	未検 5人	
精査受診なし 1人 (1%)		

*複数回答2件含む

なる。従来は日齢5での採血が多かったが、近年では日齢4での採血の割合が高まっている(図3)。特に2023年度から本会でもスクリーニングを行っている脊髄性筋萎縮症では治療開始を早めた方が神経学的予後が改善すると考えられており、より早い日齢での採血が今後さらに増加することが予想される。

[3] 早産児におけるスクリーニング

早産児では視床下部-下垂体-甲状腺軸が未成熟であり、CHであってもTSH上昇が捉えにくい可能性がある。このため、本会では出生体重が2,000g未満の児については初回採血を日齢4~6日目にを行い、さらに① 生後1ヵ月② 体重が2,500gに達した時期③ 医療施設を退院する時期 のいずれか早い時期での再採血を医療機関に依頼している。

AutoDELFIAで測定された2019年度以降の初回採血のTSH測定値を在胎週数別、および出生体重別に集計した(図4, 図5)。TSH値の分布は早産児、低出生体重児で低値となり、特に在胎28週

未満の超早産児、出生体重1,000g未満の超低出生体重児においてこの傾向が顕著であった。個体差の幅を示す標準偏差を見ると、出生体重2,000g未満では、2,000g以上に比べて標準偏差が大きいことが示された。出生体重2,000g未満の児の中に、CHであってもTSHが上昇しにくく、スクリーニング偽陰性となる個体が含まれやすいことを示唆する。このような見逃しを防ぐ上で、2,000g未満の低出生体重児に対し再採血を依頼する本会のプロトコールは効果的と考えられる。

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

2024年度は精査対象となった84人について28施設にアンケートを送付し、78人について回答が得られた。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。2024年度の合計の診断結果とエコー検査の結果を表4に示す。精密検査となった78人のうちCHと診断されたのは48人(57%)で、投薬を受けた児は48人(48例中100%)であった。エコー検査で低形成が9例、異所性(疑いも含む)5例、無形成(疑いも含む)1例、腫大4例、正常22例であった。一過性甲状腺機能低下症は13人(15%)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9人(11%)であり、経過観察中7人(8%)のうち3例が正常と判定された。精密検査となった78人のうち投薬を受けたのは48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。

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きた。一方、全国的にみるとTSHとFT4の同時測定が一部の地域のみでしか行われておらず、中枢性CHがスクリーニングできないという課題が残されている。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) Ryckman KK et al: Clinical and environmental influences on metabolic biomarkers collected for newborn screening. Clin Biochem 46: 133-138, 2012.
- 3) Wang D et al: Effects of sex, age, sampling time, and season on thyroid-stimulating hormone concentrations: A retrospective study. Biochem Biophys Res Commun 506: 450-454, 2018.