

## 新生児マス・スクリーニング検査における FT4 測定の試み

安部真理子 柴田ちひろ

現在、新生児マス・スクリーニング検査の中で、先天性甲状腺機能低下症の検査は、甲状腺刺激ホルモン（TSH）を指標として検査を実施している。自治体、検査施設によってはこの TSH 測定の他に、FT4（遊離サイロキシン）の同時測定や確認検査を行っているところもある。FT4 を検査することで、中枢性の甲状腺機能低下症や遅発型の甲状腺機能低下症を見つけだせるメリットがあるが、コスト的、労力的に難しいのが現状である。今回は平成 20 年度の検査済みろ紙血を使用して FT4 試薬キットによる測定を試みた。その結果、TSH 低値により正常と判定された 575 検体中 16 検体で FT4 値が異常値となったが、そのうち 14 検体は出生体重や採血時体重が影響したと考えられた。TSH がカットオフ近似値で再検査依頼後に正常と判定された 54 検体の FT4 値はすべて正常値であった。また、精密検査を依頼した 8 事例中甲状腺機能低下症と診断された 2 事例は FT4 が異常値を示した。

### 1. はじめに

我が国では新生児マス・スクリーニング検査として甲状腺機能低下症（以下 CH）の検査を昭和 54 年から実施しており、ほとんどの施設で甲状腺刺激ホルモン（以下 TSH）の測定をしている。甲状腺機能の指標となる物質は、TSH 以外に、T4（総サイロキシン）、FT3（遊離トリヨードサイロニン）、FT4（遊離サイロキシン）などがある。TSH のみの検査では、下垂体性や視床下部性などの中枢性 CH が発見できなかったり、遅発型の CH を見逃すことがある<sup>1)</sup>。このことから、TSH の他に FT4 などの検査を併用することが望ましい。しかし、コストがかさむことや、治療を必要としないサイロキシン結合グロブリン（TBG）欠損もしくは低下症のために疑陽性が多くなり、再検査数や要精密検査数に影響し<sup>2)</sup>検査施設はもちろんのこと、保護者や医療機関への負担が増すことが考えられる。そのことを踏まえて今回、平成 20 年度に新生児マス・スクリーニング検査を実施した中で、TSH 低値により正常と判定された検体、カットオフ近似値で再検査依頼後に正常と判定された検体、精密検査を依頼した検体について FT4 の測定を試みた。これら対象検体の検査結果から FT4 試薬キットが新生児マス・スクリーニング検査の一補助として活用できるかを検討した。

### 2. 材料及び方法

#### 2.1 検査材料

平成 20 年度新生児マス・スクリーニング検査済みろ紙血（使用時まで -30℃ 冷凍庫にて保管）を使用した。

##### 2.1.1 TSH 低値正常検体

TSH 値が初回検査で測定下限値 0.50  $\mu$ IU/ml 以下を示して正常と判定された 575 検体

##### 2.1.2 再検査依頼後正常検体

TSH 値が 9.00~10.00  $\mu$ IU/ml で再検査依頼後に正常と判定された 54 検体

##### 2.1.3 精密検査依頼検体

初回 TSH 高値及び再検査後 TSH 高値で精密検査依頼をした 8 事例 12 検体

#### 2.2 方法

TSH の測定はエンザプレート Neo-TSH（シーメンスヘルスケア・ダイアグノステックス社）を使用し、試薬キットに添付された操作手順に従って測定した。FT4 の測定はエンザプレート N-FT4（シーメンスヘルスケア・ダイアグノステックス社）を使用した。FT4 の検査術式は図 1 に示した。なお、TSH の初回再検査依頼の基準は 9.00  $\mu$ IU/ml 以上とし、初回精密検査依頼の基準は 20.00  $\mu$ IU/ml 以上とした。また、FT4 は 1.00 ng/dl 未満を異常値とした。

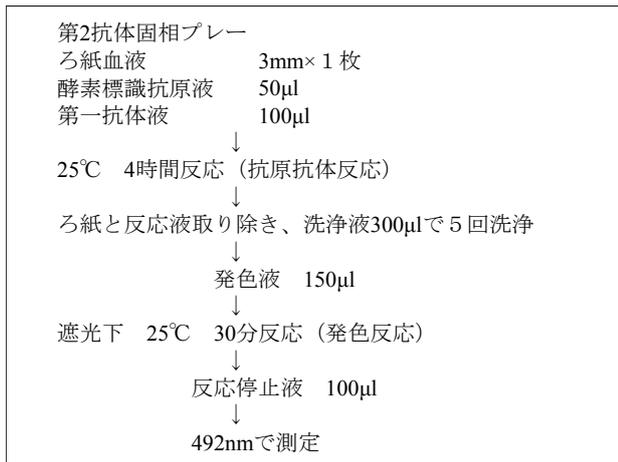


図1 FT4 検査術式

### 3. 結果

平成20年度に新生児マス・スクリーニング検査を実施した中で、今回の検討対象となった検体について検査対象別に結果を報告する。

#### 3.1 TSH 低値正常検体結果

TSH 値が 0.50 μIU/ml 以下の低値で正常と判定された 575 検体について FT4 を測定した。結果を図2に示した。575 検体中カットオフ値 1.00 ng/dl 未満の異常値は 16 検体 (2.8%) であった。FT4 値別にみると、1.00~1.99 ng/dl が 347 検体 (60.3%) であり、2.00~2.99 ng/dl が 188 検体

(32.7%) であった。3.00 ng/dl 以上は 24 検体 (4.2%) であった。FT4 値が異常値となった 16 検体の内訳を表1に示した。この表から FT4 値は 0.28~0.99 ng/dl であった。在胎週数は 32~41 週 (平均 36 週) で、出生体重は 1,750~3,055 g (平均 2,230 g)、採血時体重は 1,481~2,730 g (平均 2,074 g) であった。生理的体重減少率は平均で 6.7% であった。出生体重が 2,500 g 未満の検体は 12 検体 (75.0%) であった。16 検体中、出生体重 2,000 g 未満の検体は 6 検体 (37.5%) であった。また、生理的体重減少が 10.0% 以上であった検体は 3 検体であった。

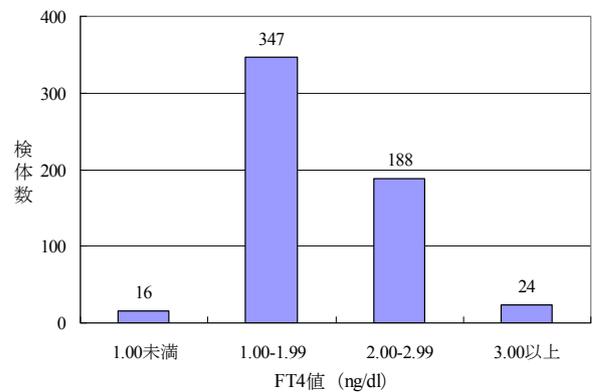


図2 TSH 0.50 μIU/ml 以下検体における FT4 値別検体数 (n=575)

表1 FT4 値が 1.0ng/dl 未満となった事例一覧表

No.	FT4値 (ng/dl)	在胎週数 (週)	出生体重 (g)	採血時体重 (g)	生理的体重減少率 (%)
1	0.96	35	1,782	1,696	4.8
2	0.84	36	2,058	1,929	6.3
3	0.28	39	2,694	2,730	-1.3
4	0.99	36	2,490	2,266	9.0
5	0.87	33	1,992	1,842	7.5
6	0.94	36	2,346	2,100	10.5
7	0.93	34	2,222	2,016	9.3
8	0.84	41	2,740	2,510	8.4
9	0.46	37	1,820	1,481	18.6
10	0.8	39	2,564	2,408	6.1
11	0.91	39	3,055	2,574	15.7
12	0.89	33	1,750	1,704	2.6
13	0.77	34	1,856	2,008	-8.2
14	0.9	32	1,904	1,864	2.1
15	0.81	34	2,160	2,024	6.3
16	0.74	38	2,258	2,038	9.7

### 3.2 再検査依頼後正常検体結果

TSH 値が 9.00～10.00  $\mu\text{IU/ml}$  のカットオフ近似値で再検査依頼をした中で再検査後に正常と判定された 54 検体について FT4 値を測定した結果を図 3 に示した。その結果、54 検体中 1.00 ng/dl 未満の検体はなかった。FT4 値 1.00～1.99 ng/dl は 20 検体 (37.0%) であり、2.00～2.99 ng/dl は 31 検体 (57.4%) で 3.00 ng/dl 以上は 3 検体 (5.6%) であった。

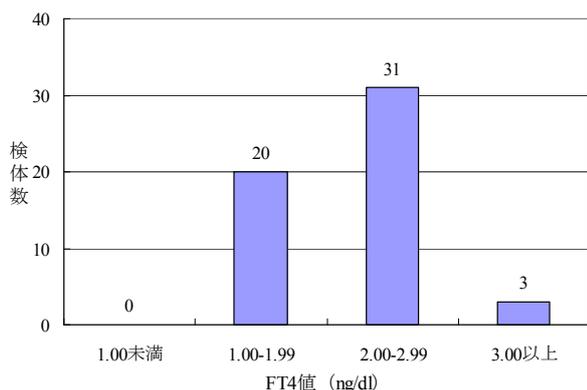


図 3 再検査依頼後正常と判定された検体における FT4 値別検体数 (n=54)

### 3.3 精密検査依頼検体結果

TSH 高値で精密検査を依頼した 8 事例 (12 検体) の FT4 値を表 2 に示した。精密検査を依頼した検体の内訳は、初回精査事例が 4 事例 (No.1, 2, 3, 6) と、再検査後精査事例が 4 事例 (No.4, 5, 7, 8) であった。事例 3 は初回検査で TSH 値が 82.50  $\mu\text{IU/ml}$  を超え、FT4 値は 0.27 ng/dl の異常値を示した。また事例 4 は、初回 TSH 値は 11.94  $\mu\text{IU/ml}$  で FT4 値は 2.34 ng/dl で正常値を示したが、再検査検体では、TSH 値 39.50  $\mu\text{IU/ml}$  で、FT4 値は 0.96 ng/dl であった。この二つの事例は精密医療機関において CH と診断されていた。CH と診断された事例 5～8 の 4 事例については、FT4 値が 1.19 ng/dl から 1.51 ng/dl (平均値 1.36 ng/dl) であった。一過性高 TSH 血症と診断された事例 1, 2 の FT4 値はそれぞれ 1.72 ng/dl, 2.03 ng/dl であった。また、事例 3 については過去に同胞 (姉) が CH と診断されていた (表 3)。

表 2 精密検査依頼事例における TSH 値, FT4 値

No.	出生体重 (g)	初回TSH値 ( $\mu\text{IU/ml}$ )	初回FT4値 (ng/dl)	再検査TSH値 ( $\mu\text{IU/ml}$ )	再検査FT4値 (ng/dl)	診断名
1	3,482	20.98	1.72	—	—	一過性高TSH血症
2	2,934	32.96	2.03	—	—	一過性高TSH血症
3	2,670	>82.50	0.27	—	—	甲状腺機能低下症
4	2,956	11.94	2.34	39.50	0.96	甲状腺機能低下症
5	2,418	20.63	1.49	17.65	1.19	甲状腺機能低下症
6	3,128	26.37	1.20	—	—	甲状腺機能低下症
7	2,868	15.40	1.41	9.00	1.42	甲状腺機能低下症
8	2,552	9.00	1.51	12.07	1.33	甲状腺機能低下症

表 3 同胞における甲状腺機能低下症症例

同胞事例	出生月日	出生体重 (g)	採血時体重 (g)	初回TSH値 ( $\mu\text{IU/ml}$ )	FT4値 (ng/dl)	診断名
姉	H17.5.16	2,506	2,498	200.15	※0.05	クレチン症
妹	H20.8.8	2,670	1,512	>82.50	0.27	クレチン症

※精密検査機関にて検査

## 4. 考察

新生児マス・スクリーニング検査における CH の検査に TSH と FT4 の両者を同時に測定することは理想的であり、現在も実施している機関もある<sup>3)</sup>。下垂体から分泌される TSH は甲状腺を

刺激して、甲状腺ホルモンの合成分泌を促進する。甲状腺機能亢進時には TSH はネガティブ・フィードバックにより抑制されて低値となり、逆に機能低下時には高値となる<sup>4)</sup>。軽度の CH でも TSH は上昇し、甲状腺ホルモン分泌不足の

鋭敏な指標となりうる。しかしながらこの定義は視床下部-下垂体系が正常である場合に成立するが、中枢性のCHにおいてはTSHの上昇はみられない<sup>5)</sup>。

一方、T4はプレアルブミンやアルブミンなどの結合蛋白(TBG)に99.96%が結合して血液中に存在する。結合していないFT4が組織に移行して代謝にかかわると考えられている<sup>5)</sup>。T4の場合、同時にTBGの測定や、結合蛋白の状態を知って判断する必要があるため、簡便さなどからみると、スクリーニングにおいて甲状腺機能異常を診断するにはFT4の測定が有用である。今回、平成20年度検査済みろ紙血を使用した対象検体についてFT4の測定を試みた結果、TSH低値により正常と判定された検体のうち16検体がFT4の異常値を示していた。この16検体中14検体については、在胎週数が比較的短い検体や出生体重が2500g未満もしくはそれに近い体重だった検体、または生理的体重減少の大きかった検体だった。一般に新生児は生理的反応として、生後約30分に寒冷刺激などにより一時的に急激なTSH上昇(TSH surge)をみた後、生後3日から4日で安定した値になる<sup>6)</sup>。しかし、在胎週数の少ない児や、低出生体重児では、出生直後のTSH surgeが低く、さらに、甲状腺でのホルモン合成、分泌能が未熟であったり、視床下部-下垂体-甲状腺系のネガティブ・フィードバック機構の未熟性のため、TSHが上昇しない可能性がある<sup>7)</sup>。一方、FT4については、TSHの刺激で生後2~3日目に最高値に達し、その後、生後1週目までに徐々に下降する<sup>7)</sup>。早産や低体重等で出生した場合はこれらのピーク値が低くなる。今回、低出生体重や生理的体重減少率の高かった検体以外でFT4値が異常値を示した検体はNo.3とNo.8の2検体であったが、出生医療機関に問い合わせた結果、いずれも異常となる疾患や発育・発達障害はその後、認められなかったとの回答を得た。このことからFT4異常値は母体のホルモンによる影響の可能性が考えられた。またTSH値が9.00~10.00  $\mu\text{IU/ml}$ のカットオフ近似値で再検査依頼後に正常と判定された検体についてFT4値を測定したが、すべて正常範囲であったことから、再検査依頼検体については確認検査としてFT4の測定を実施することが有用であることがわかった。

精密検査依頼した8事例中FT4値が1.00 ng/dl未満を示した事例は2事例のみであったが、猪股らのクレチン症マス・スクリーニングのフローチャート<sup>8)</sup>によると、直接精査例でのTSH初回精査基準値は30.00  $\mu\text{IU/ml}$ 以上、TSH再検査後精査基準値を20.00  $\mu\text{IU/ml}$ 以上とし、FT4値1.50 ng/dl以下の場合に治療を開始することとなっている。当センターではFT4のカットオフ値は1.00 ng/dl未満に設定したが、TSH値が20.00~30.00  $\mu\text{IU/ml}$ 以上の高値の場合にFT4値1.50 ng/dl以下を要観察値とすれば、今回の精密検査事例8例中CHと診断された6事例はすべてFT4値が要観察値となり、FT4を測定する有用性が得られたと考えられる。また、事例4のように初回TSH値が11.94  $\mu\text{IU/ml}$ でFT4値は2.34 ng/dlで正常値を示し、再検査依頼後にFT4値が異常値を示した検体があったことから、初回FT4値で再検査可否を判断することは難しいことがわかった。事例3については過去に当センターで姉がCHと診断されていた事例である。同胞によるCH事例は過去にも報告<sup>9,10)</sup>されているが、当センターのように追跡調査を実施している機関では、過去のデータの検索が可能である。また、初回検査値でTSH値が高く、再検査で正常となったとしても、過去に同胞が患児であった場合はより慎重に検査結果の判定を行うとともに、FT4の測定を実施することも見逃しの防止に繋がると考える。

今回は平成20年度に受付をした全検体を対象とはしてないため、TSH値が1.00~8.99  $\mu\text{IU/ml}$ で正常と判定された検体についてのFT4値は不明である。これらの検体の中にFT4値が異常を示した検体がどのくらいあったかは確認できなかったが、今回対象とした検体についてみると、初回検査時の新生児の在胎週数や出生体重、採血時体重がTSH値と同様にFT4値にも影響を与えることが示唆されたため、低体重児に対しては2回目検査の徹底を図ることが必要と考えられた。

今回使用したFT4試薬キットの有効期限は6ヶ月で、固相プレートが5枚同封されており、5回分の測定が可能であるが、抗原液、抗体液、発色液は調整日限りの使用となっている。そのため、FT4キットは少ない検体に使用するにはロスが多い。一方、TSH試薬キットの有効期限

は同様に6ヶ月であるが、抗体液、発色液については、調整する必要がなく、即日の使用とはなっていない。したがって、FT4キットを常備しておくコストを考えると確認検査用に多額の試薬代の確保は難しい。一方で、まとめて検査をするとすると、成績書の発送に遅れがでる。初回検査にFT4の同時測定をしている施設では、患児発見にFT4の測定が大きく寄与すると報告している<sup>11,12)</sup>。一方、中枢性CHの発生頻度は原発性CHと比較してかなり少ないとの報告<sup>1)</sup>もあるが、地域によって偏りがみられる<sup>13)</sup>。TSHのみでスクリーニングをするということは、すべてのCHを拾い出せるということではないということを念頭に置いて検査する必要がある。精密検査医療機関では、児の身体的特徴や発育、発達状況に加えて詳細な検査を実施しており、FT4の検査については必須検査項目となっている<sup>14)</sup>。新生児マス・スクリーニング検査は一人でも多くの患児を見つけ出すことはもちろんであるが、再検査や精密検査が不用意に多くなることは避けなければならない<sup>15)</sup>。財源確保が可能な検査施設ではCHスクリーニングに初回からTSHとFT4を同時測定することが望ましいと考えるが、適正な再検査率の維持も図らなければならない。財源確保の難しい施設においては成績書を発送する期間内で確認検査としてFT4の測定を実施し、精密検査依頼時には医療機関と連携を図りながらFT4の測定も行う、TSH値と同様に検査値として報告できるような活用方法が望ましいと考える。

現在、新生児マス・スクリーニング対象6疾患の中で、費用対効果が最も優れている疾患がCHである<sup>16)</sup>ことからTSHは有用な検査項目であると考えられるが、FT4を検査に加えることで費用対効果率がどの程度変化するかについては、まだ信頼されるデータが確認できていない。しかし、今回の検討結果から高い発見が期待されると思われる。

## 5. まとめ

- 1) TSH値0.50  $\mu$ IU/ml以下で正常と判定された575検体中FT4値が1.00 ng/ml未満になった検体は16検体であった。
- 2) FT4異常値を示した16検体中14検体は出生体重、採血時体重が影響したと考えられた。

- 3) カットオフ近似値で再検査依頼をして正常となった検体のFT4値はすべて正常範囲であった。
- 4) 精密検査依頼した8事例中2事例のFT4値はカットオフ値未満を示しCHと診断された。
- 5) 低体重児については2回目採血の徹底が必要と考えられた。
- 6) 同胞でのCH例が確認された。
- 7) FT4の測定は確認検査や精密検査検体の検査値としての補助的な活用が有効であった。

## 参考文献

- 1) 南谷幹史他：先天性甲状腺機能低下症，小児科，**48**，11，2007，1630-1639.
- 2) 新美仁男：先天性甲状腺機能低下症，小児内科，**26**，12，1994，15-20.
- 3) 杉原茂孝：甲状腺機能検査，小児内科，**33**，12，2001，1666-1670.
- 4) 松浦信夫：視床下部一下垂体—甲状腺系—その相互作用，小児内科，**30**，7，1998，847-855.
- 5) 志賀健太郎他：甲状腺機能検査法，小児内科，**30**，7，1998，856-860.
- 6) 原田正平：先天性甲状腺機能低下症，小児内科，**40**，11，2008，1767-1771.
- 7) 上瀧邦雄他：甲状腺刺激ホルモン（TSH）—未熟児を含めた陽性者の取り扱い，小児内科，**36**，12，2004，1907-1912.
- 8) 猪股弘明他：クレチン症マススクリーニングのフローチャート.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」平成12年度研究報告書，2001，490-492.
- 9) 長崎啓祐他：新生児マススクリーニングで発見されなかった家族性の先天性甲状腺機能低下症の4例，日本マススクリーニング学会誌，**18**，1，2008，69-72.
- 10) 九曜雅子他：新生児マス・スクリーニング要精密検査児の追跡結果-10年間のまとめ-。日本マススクリーニング学会誌，**19**，3，2009，53-62.
- 11) 柴山啓子他：TSH-Free T4同時測定による新生児マス・スクリーニングで発見された重症視床下部性甲状腺機能低下症の検討，日本マス

- ・スクリーニング学会誌, **17**, 3, 2007, 59-64.
- 12) 橘田一輝他: 新生児 TSH・FT4 同時測定によるマス・スクリーニングで発見された重度先天性視床下部性甲状腺機能低下症の2例, 日本マス・スクリーニング学会誌, **20**, 2, 2010, 61.
- 13) 安孫子正敏他: 平成 20 年度先天性代謝異常等のマス・スクリーニング, 山形衛研所報, **42**, 12, 2009, 9-29
- 14) 原田正平: マス・スクリーニング発見例 先天性甲状腺機能低下症, 小児科診療, **70**, 10, 2007, 1696-1702.
- 15) 梅橋豊蔵: クレチン症, 日本マス・スクリーニング学会誌, **8**, Suppl.2, 1998, 82-89.
- 16) 猪股弘明: 新生児マス・スクリーニング検査の実績 先天性甲状腺機能低下症, 産科と婦人科, **69**, Suppl, 2002, 202-205.