

免疫血清分野

尿一般分野

病理解分野

細胞診分野

血液一般分野

生化学分野

先天性代謝異常分野

微生物分野

# 新生児マススクリーニング

## ～先天性甲状腺機能低下症について～

検査科生化・免疫係（先天性代謝異常担当）

### はじめに

新生児マススクリーニングとは、新生児における先天性の代謝異常を早期発見し、早期治療につなげることで、重篤な障害の発生を予防する事業です。現在、日本で行われている新生児マススクリーニングは、内分泌疾患と代謝異常症の20疾患を対象に行われています。

今回はこれらの疾患の中から、広島県で特に多く発見される先天性甲状腺機能低下症についてご紹介します。

### 1. 先天性甲状腺機能低下症とは

先天性甲状腺機能低下症は、甲状腺ホルモンの先天性な欠乏によって起こる疾患です。甲状腺ホルモンは体内の代謝調節を行う重要なホルモンで、生後数年以内の成長発達に重大な役割を果たし、不足すると成長発育・知能発達に障害をもたらします。そのため、早期に発見して治療を開始することが必要です。

先天性甲状腺機能低下症の症状を図1のチェックリストに示しますが、非特異的なものが多く、新生児期に症状から発見するのは非常に困難です。したがって、新生児マススクリーニングが本症の早期発見・早期治療のために極めて重要となります。わが国における甲状腺機能低下症の頻度は、年間で約3,000～4,000人に1人と推定されています。

先天性甲状腺機能低下症の症状 (チェックリスト)	
<input type="checkbox"/> 遷延性黄疸	<input type="checkbox"/> 巨舌
<input type="checkbox"/> 便秘	<input type="checkbox"/> 嚔声
<input type="checkbox"/> 臍ヘルニア	<input type="checkbox"/> 四肢冷感
<input type="checkbox"/> 体重増加不良	<input type="checkbox"/> 浮腫
<input type="checkbox"/> 皮膚乾燥	<input type="checkbox"/> 小泉門開大
<input type="checkbox"/> 不活発	<input type="checkbox"/> 甲状腺腫

図1

## 2. 病因と病態

甲状腺ホルモンは、下垂体から分泌される甲状腺刺激ホルモン(TSH)に反応し、甲状腺から分泌されます。しかし、先天性甲状腺機能低下症では、何らかの原因により甲状腺ホルモンの分泌が低下して発症します。

先天性甲状腺機能低下症は、甲状腺そのものに原因がある「原発性」と、TSH分泌に関与する下垂体、視床下部に原因がある「中枢性」に大きく区分されます。「中枢性」は「原発性」の1/10程度と少なく、わが国のほとんどの地域では、「原発性」の先天性甲状腺機能低下症を対象に新生児マススクリーニング(TSHスクリーニング)を実施しています。

しかし、新生児マススクリーニングで発見される高TSH血症には、「原発性」の先天性甲状腺機能低下症のみならず、表1の2～5に示すような疾患が数多く含まれます。そのため、これらの疾患の鑑別も必要になります。

表1 高TSH血症を呈する疾患

	疾患名等	病型分類
1	先天性（原発性、甲状腺性） 甲状腺機能低下症	1)形成異常 ①甲状腺欠損または形成不全 ②異所性 2)甲状腺ホルモン合成障害 ①ヨード濃縮障害 ②ヨード有機化障害 ③ヨードチロシン脱ヨード化障害 ④サイログロブリンおよびヨードサイロニン合成障害 3)地方性(ヨード欠乏) 4)TSH 不応症 5)ヨード暴露 6)胎盤移行物質によるもの(抗甲状腺剤など)
2	TSH 不適切分泌症候群	1)TSH 産生下垂体腺腫 2)甲状腺ホルモン不応症
3	乳児一過性高TSH血症	—
4	一過性甲状腺機能低下症	—
5	TSH 測定系への干渉物質の存在	抗TSH抗体など

### 3. マスクリーニングの概要

新生児期に採血された乾燥濾紙血中の TSH を測定する方法(ELISA 法)で行います。広島県では、初回採血の濾紙血 TSH が  $20\mu\text{U/ml}$  以上であれば直ちに要精密検査(要精査)とし、 $10\mu\text{U/ml}$  以上  $20\mu\text{U/ml}$  未満であれば、再採血を採血医療機関に依頼します。再採血の結果、TSH が  $10\mu\text{U/ml}$  以上であれば要精査となります。

新生児は出生時に一過性に TSH 高値を示すことから、その影響が残る生後 4 日以前での採血は好ましくないとされています。そのため、通常生後 5～7 日で初回採血を行います。さらに、哺乳不良児や出生体重  $2,000\text{g}$  未満の未熟児は一定の基準(表 2)で 2 回目採血を行います。特に未熟児は TSH 遅発上昇型の先天性甲状腺機能低下症のリスクがあり、それを見逃さないために 2 回目採血を規定通り行う必要があります。

表 2 出生体重  $2,000\text{g}$  未満の低出生体重児について

初回採血	原則的には生後 5～7 日
2 回目採血	初回採血の結果にかかわらず以下のいずれか早い時期 ①生後 1 ヶ月 ②体重 $2,500\text{g}$ に達した時期 ③医療施設を退院する時期

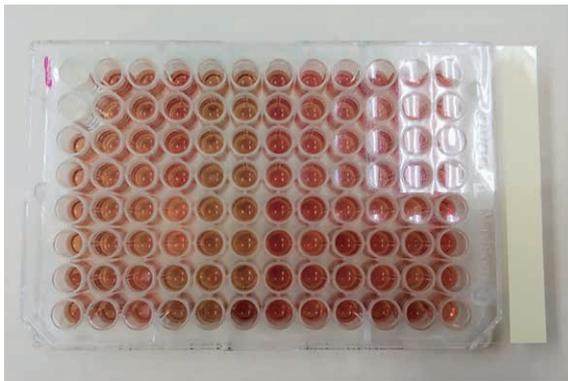
また、母体や新生児のヨード過剰が種々の程度の一過性の甲状腺機能低下を引き起こします。そのため、母体のヨード過剰摂取(図 2 に示す食品の多量摂取など)が児へ及ぼす影響を多くの方々に知っていただくとともに、ヨード含有消毒剤(イソジンなど)の使用を減らすための啓発が望まれます。

ヨード含有の多い食品など	
・昆布佃煮	・海苔
・乾燥わかめ	・ヨード卵
・ひじき	・うがい用イソジン

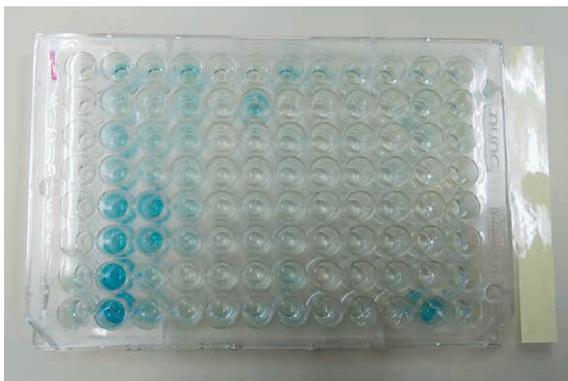
図 2

#### 4. 検査

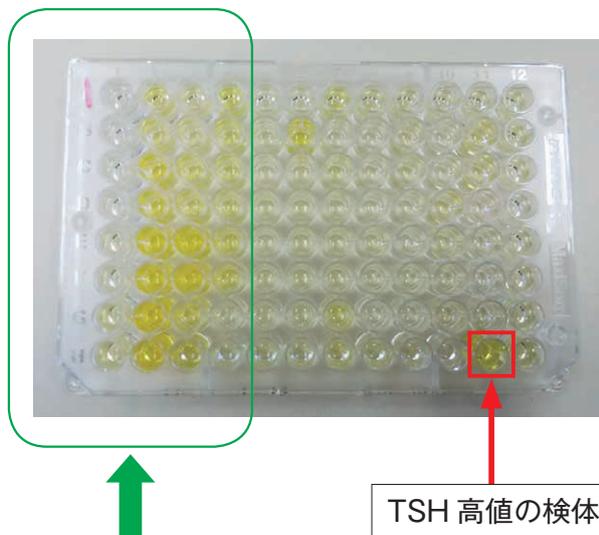
抗原抗体反応を利用した酵素免疫測定法(ELISA)を用います。パンチした血液濾紙を抗TSH抗体固相プレートに入れ、血液中のTSHと抗TSH抗体を反応させ、吸光度計により測定を行います。TSHの量が多いほど吸光度が高くなります。



1. 血液中のTSHと抗TSH抗体を16～20時間反応させる。



2. プレート内の血液を洗浄液で除去し、発色液と30分反応させる。



標準濾紙とコントロール濾紙

TSH 高値の検体

3. 反応停止液を加え、吸光度計にて測定を行う。

## 5. 診断と治療

治療は、甲状腺ホルモンの補充療法が行われます。補充療法により甲状腺機能低下に伴う一連の症状と、身体の発育障害は改善します。

治療開始が遅れた場合、不可逆性の知能障害が問題となります。知能障害を避けるためには、できる限り早期（少なくとも生後1か月以内）に治療を開始することが望ましく、治療開始の遅れは必ず避けなければいけません。

マスキングで要精査となった児に対しては、血清 TSH、Free T<sub>4</sub>、Free T<sub>3</sub>の測定、超音波検査などを行うとともに、前述した臨床症状チェックリストの結果も総合して、治療の必要性を判断します。治療は、甲状腺ホルモン剤を1日1回服用します。定期的に血清 TSH、Free T<sub>4</sub>等を測定し、投与量の調整をします。同時に、定期的に身体的成長発育や精神発達の観察も行います。

治療開始した患児は、2～3歳の時点で治療継続の必要性を再検討します。その際に長期服薬が必要と判断された場合、10歳前後で病型診断を行います。病型診断により、疾患の理解、服薬コンプライアンスの向上が期待できます。

精査で治療が不要と判断された場合も、その後 TSH の再上昇を認めることもあり、就学前ないしは思春期までは、定期的な経過観察が行われます。

## 6. 予後

新生児マスキング開始により、先天性甲状腺機能低下症を持つ児の知能予後が劇的に改善されました。このような児が適切な診断、治療を受けるためにも、小児内分泌に精通した医師が診断・治療にかかわることが望ましいとされています。

先天性甲状腺機能低下症は病型が確定するまでに時間がかかり、定期的なフォローアップが必要です。当検査センターでは、スクリーニング検査を行うだけでなく、検査の結果「要精査」となった児について、精密検査医療機関（表3）と協力して1年後まで追跡調査を行っています。

表3 先天性甲状腺機能低下症 精密検査医療機関

基幹病院	広島大学病院		
協力病院	県立広島病院	広島赤十字・原爆病院	興生総合病院
	広島市立広島市民病院	JA 尾道総合病院	市立三次中央病院
	国立病院機構福山医療センター	中国中央病院	福山市民病院
	国立病院機構呉医療センター	中国労災病院	

## おわりに

当検査センターでは、スクリーニング陽性例の見逃しを防ぐために、外部精度管理への参加や内部精度管理の実施をしており、正確な検査結果を出すために日々努力しています。また、新生児マススクリーニングの最新の知識を習得し、さらなる技術向上をはかるために、学会や研修会にも積極的に参加しています。さらに、陽性例に対していち早く適切に対応するため、広島大学病院小児科をはじめとする中核病院の先生方との連携にも努めております。

新生児マススクリーニングの対象となっている疾患は稀な疾患ではありますが、1人でも多くの新生児のより健やかな成長の手助けとなるよう、今後も検査精度の維持・向上に努めてまいります。

\*先天性甲状腺機能低下症は通称「クレチン症」とよばれていましたが、昨今は差別的印象を与える可能性も危惧されているため、本項では先天性甲状腺機能低下症と表記しました。

### 参考資料：

1. 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，日本マススクリーニング学会，2014
2. マススクリーニングにおける未熟児の採血時期に関する指針，日本未熟児新生児学会，2004
3. 先天性代謝異常・内分泌疾患マススクリーニング基礎理論研修会資料，日本マススクリーニング学会，2015
4. 新生児マススクリーニングハンドブック，南江堂，1989

担当：田中 広美（生化・免疫係）  
監修：岡田 賢 先生  
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科小児科学）

\*ウェブページでもご覧いただけます。 <http://www.labo.city.hiroshima.med.or.jp/>