

新生児の甲状腺機能と先天性甲状腺機能低下症の マス・スクリーニング

Thyroid function in newborn infants and mass screening for congenital hypothyroidism

福士 勝 荒井 修 水嶋 好清 南波三紀子
北島 紀世 前田 博之 青木 襄 高杉 信男

Masaru Fukushi, Osamu Arai, Yoshikiyo Mizushima,
Mikiko Nanba, Noriyo Kitajima, Hiroyuki Maeda,
Minoru Aoki and Nobuo Takasugi

新生児において、甲状腺刺激ホルモンは日令、生下時体重、在胎週数と関係なく一定であるが、サイロキシン、フリーサイロキシンは、未熟児で生下時体重が低く、在胎週数が短い児ほど低値となり、その後日令の増加とともに正常域に達する。未熟児の先天性甲状腺機能低下症のマス・スクリーニングでは、甲状腺刺激ホルモンだけでなくサイロキシンおよびフリーサイロキシンの測定が必要であり、スクリーニングの回数も現行の日令5～7に加えて、体重が2,500 g以上または修正在胎40週以上の時点でのスクリーニングも必要である。

1 結 言

先天性甲状腺機能低下症が新生児スクリーニングの一環として行われるようになり、本症の早期発見、早期治療が可能となった。スクリーニングの結果、本症の発生頻度が4,000～8,000人に1人と高く^{1),2),3)} 早期発見により治療が行われた児では心身の発達成長が良好であることも確認され^{4),5)} スクリーニングの重要性が認められている。

スクリーニングは乾燥沱紙血液を用いて、甲状腺刺激ホルモン(TSH)か、サイロキシン(T_4)、または両者の測定により行われている。原発性甲状腺機能低下症ではTSH高値、 T_4 低値となるが、下垂体性および視床下部性甲状腺機能低下症ではTSHが正常で T_4 のみ低値となり、サイロキシン結合グロブリン(TBG)低下症や未熟児における低 T_4 血症との判別が必要である。TBG低下症の判別法としては沱紙血液を用いるTBGの

測定法を開発し⁶⁾ スクリーニングを行っている。しかし、未熟児の低 T_4 血症を先天性甲状腺機能低下症と判別する有効なスクリーニング方法は報告されていない。

そこで、先天性甲状腺機能低下症のスクリーニングにおける未熟児のスクリーニングシステムの確立を目的として、乾燥沱紙血液を用いて測定可能な甲状腺機能の指標であるTSH、 T_4 、TBG、 T_4 とTBGより得られる T_4 /TBGインデックス⁷⁾、血中の遊離型 T_4 (FT $_4$)の5項目と生下時体重、在胎週数および日令との関係について検討を行った。

2 方 法

2-1 対 象

先天性甲状腺機能低下症のスクリーニングを行った新生児乾燥沱紙血液の中で、生下時体重、在

胎週数および日令が明らかなものの中から、低出生体重児 381 例、正常出生体重児 200 例を検討の対象とした。

生下時体重の分類は、1,000～1,499 g, 1,500～1,999 g, 2,000～2,499 g, 2,500～5,000 g の 4 群とした。また、在胎週数は 28 週から 42 週までを 3 週ごとに合計 5 群に分類した。さらに、採血時の日令の分類は 4～9 日, 10～19 日, 20～29 日, 30～90 日の 4 群とした。生下時体重と日令により分類された新生児数を表 1、在胎週数と日令により分類された新生児数を表 2 に示した。

表 1 生下時体重と日令別による新生児対象数

Birth Weight (g)	Age(days)			
	4～9	10～19	20～29	30～90
1,000～ 1,499	11	3	1	7
1,500～ 1,999	35	8	5	5
2,000～ 2,499	261	36	7	2
2,500～ 5,000	162	10	14	14

表 2 在胎週数と日令別による新生児対象数

Gestational Age (weeks)	Age (days)			
	4～9	10～19	20～29	30～90
28～30	8	2	2	3
31～33	25	6	1	3
34～36	73	17	8	4
37～38	240	20	4	12
39～42	122	12	12	6

2-2 甲状腺機能の指標とした甲状腺ホルモン

乾燥濾紙血液で測定可能な、TSH、T₄、TBG、T₄/TBG インデックスおよび FT₄ の 5

項目を甲状腺機能の指標とした。各指標とも生下時体重 2,500～5,000 g、在胎週数 37～42 週を正常レベルとした。

2-3 測定方法

- 1) TSH 直径 4.2 mm ディスク 1 枚を用いて酵素免疫測定法⁸⁾ (イムザインスクリーニング TSH: 富士レビオ社製) で行った。
- 2) T₄ 直径 3 mm ディスク 1 枚を用いて放射性免疫測定法⁹⁾ (クレチン T₄ 栄研: 栄研 ICL 社製) で行った。
- 3) TBG われわれの開発した方法¹⁰⁾ により、直径 4.2 mm ディスク 1 枚を用いて Corning 社の TBG 試薬で行った。
- 4) T₄/TBG インデックスの算出 $T_4 \times 10 / TBG$ の式から算出した。
- 5) FT₄ Mizuta ら¹¹⁾ の方法を改良し、直径 4.2 mm ディスク 1 枚を用いて Corning 社の FT₄ 試薬で行った。

3 結 果

3-1 各甲状腺ホルモン間の相関

対象とした 581 例について各甲状腺ホルモン間の相関を検討した(表 3)。TSH では他のいずれの指標とも有意な相関が認められなかった。T₄ では TBG、T₄/TBG インデックス、FT₄ と、TBG では T₄/TBG インデックスと、T₄/TBG インデックスでは FT₄ とそれぞれ有意な相関 (P < 0.001) が認められた。

表 3 各甲状腺ホルモン間の相関

	TSH	T ₄	TBG	T ₄ /TBG Index	Free T ₄
TSH		0.146	-0.028	0.170	0.123
T ₄			0.367*	0.812*	0.639*
TBG				-0.210*	0.004
T ₄ /TBG Index					0.652*
Free T ₄					

n = 581

* P < 0.001

3-2 日令 4~9での生下時体重と甲状腺ホルモンレベルとの関係

日令 4~9における生下時体重別に分類された4群の甲状腺ホルモンレベルの比較を行った(表4)。

TSHは各群ともに、 $2.4 \sim 2.9 \mu\text{U}/\text{ml}$ の正常レベルにあり、4群の間に差がなかった。またTSHと生下時体重との相関係数も $r = -0.002$ と有意な相関を認めなかった($P < 0.05$)。

T_4 は生下時体重1,000~1,499, 1,500~1,999, 2,000~2,499, 2,500~5,000 gの各群でそれぞれ6.1, 8.0, 8.9, 10.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と増加しており、両者の間には相関係数0.304と正の相関が認められた($P < 0.001$)。

TBGは各群ともに $23.0 \sim 23.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ と正常範囲内にあり、両者間の相関係数も0.084と有意な相関はなかった。

T_4/TBG インデックスは生下時体重1,000~1,499, 1,500~1,999, 2,000~2,499, 2,500~5,000 gの各群でそれぞれ2.6, 3.5, 3.9, 4.4と増加していた。両者間には相関係数0.272と正の相関が認められた($P < 0.001$)。

Free T_4 は生下時体重の低い群から順に1.6, 2.1, 2.5, 2.7 ng/dl と増加しており、両者間の相関係数も0.300と正の相関が認められた($P < 0.001$)。

3-3 日令 4~9における在胎週数と甲状腺ホルモンレベルとの関係

日令 4~9における在胎週数別に分類された5群の甲状腺ホルモンレベルを比較した(表5)。

TSHは各群ともに $2.1 \sim 2.8 \mu\text{U}/\text{ml}$ と正常範囲内にあり、両者間の相関係数も0.043と有意な相関はなかった。

T_4 は在胎週数28~30週の早期産群から順に

表4 日令 4~9における生下時体重別による甲状腺ホルモンレベル

	Birth Weight (g)			
	1,000~1,499	1,500~1,999	2,000~2,499	2,500~5,000
TSH ($\mu\text{U}/\text{ml}$)	2.6 ± 2.14	2.4 ± 2.04	2.9 ± 1.94	2.7 ± 1.94
T_4 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	6.1 ± 2.85	8.0 ± 2.55	8.9 ± 2.80	10.3 ± 2.82
TBG ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	23.8 ± 5.07	23.5 ± 3.83	23.0 ± 4.18	23.9 ± 3.88
T_4/TBG Index	2.6 ± 1.11	3.5 ± 1.22	3.9 ± 1.13	4.4 ± 1.10
Free T_4 (ng/dl)	1.6 ± 0.56	2.1 ± 0.63	2.5 ± 0.61	2.7 ± 0.54

表5 日令 4~9における在胎週数別による甲状腺ホルモンレベル

	Gestational Weeks				
	28~30	31~33	34~36	37~39	40~42
TSH ($\mu\text{U}/\text{ml}$)	2.1 ± 1.46	2.8 ± 2.32	2.6 ± 1.84	2.9 ± 2.00	2.8 ± 1.89
T_4 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	6.0 ± 2.72	7.5 ± 2.65	8.3 ± 2.68	9.6 ± 2.90	9.9 ± 2.79
TBG ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	25.4 ± 5.14	22.8 ± 4.39	23.5 ± 4.18	23.2 ± 4.11	23.4 ± 3.83
T_4/TBG Index	2.4 ± 1.03	3.4 ± 1.21	3.5 ± 1.14	4.2 ± 1.10	4.2 ± 1.13
Free T_4 (ng/dl)	1.4 ± 0.58	2.0 ± 0.64	2.2 ± 0.59	2.6 ± 0.57	2.6 ± 0.59

6.0, 7.5, 8.3, 9.6, 9.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と増加しており, 両者間には相関係数 0.274 と正の相関が認められた ($P < 0.001$).

TBG は各群ともに 22.8 ~ 25.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と正常範囲内にあり, 両者の相関係数も -0.023 と有意な相関はなかった.

T_4/TBG インデックスは在胎週数の増加とともに各群で, 2.4, 3.4, 3.5, 4.2, 4.2 と上昇しており, 両者の相関係数も 0.296 と正の相関が認められた ($P < 0.001$).

FT_4 は在胎週数の増加とともに各群で, 1.4, 2.0, 2.2, 2.6, 2.6 ng/dl と上昇しており,

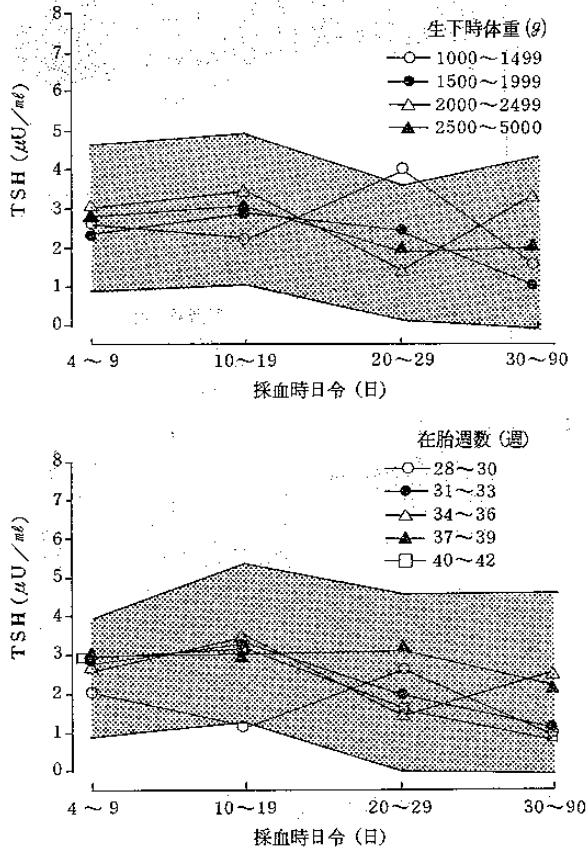


図1 生下時体重, 在胎週数別による TSH の日令による変化

両者の相関係数も 0.345 と正の相関が認められた ($P < 0.001$).

3-4 生下時体重および在胎週数別分類による甲状腺ホルモンの日令による変化

TSH は生下時体重別の各 4 群, 在胎週数別の各 5 群のいずれにおいても日令による変化はなく, 全群正常レベルにあった (図 1).

T_4 は生下時体重 1,000 ~ 1,499 g の群ではすべての日令群で低値であったが, 1,500 g 以上の 3 群では全日令群で正常レベルにあった. 在胎週数による分類では, 33 週以下の 2 群で日令が増加しても正常レベルに達しなかった (図 2).

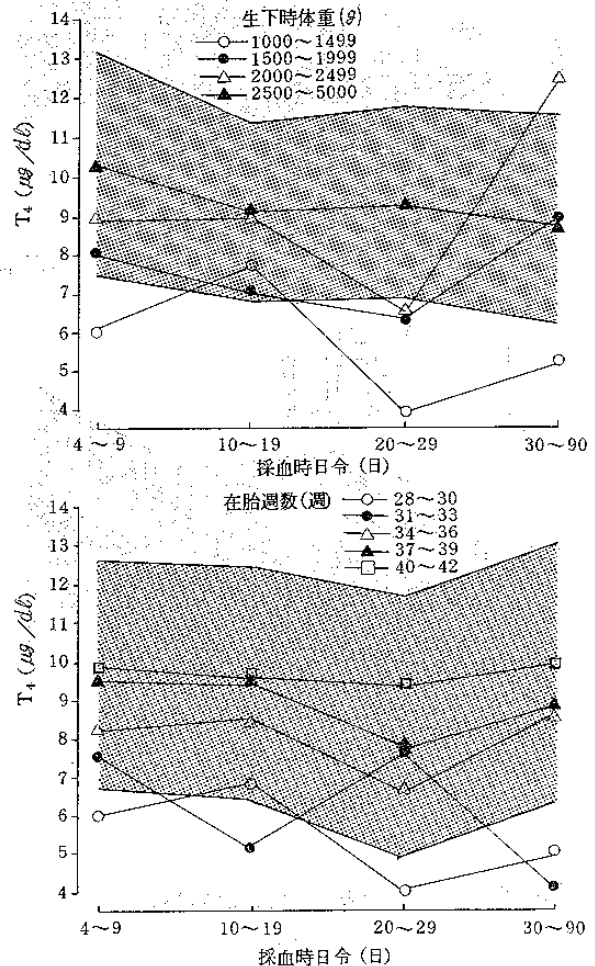


図2 生下時体重, 在胎週数別による T_4 の日令による変化

TBGは生下時体重別の各4群と在胎週数別の各5群ともに日令による変動は小さく、2,000～2,499g群のTBG増加1例と、1,000～1,499g群のTBG低下1例を除いて全群正常レベルにあった(図3)。

T₄/TBGインデックスは、生下時体重別では1,000～1,499g群がすべての日令群で低値となり、1,500g以上の3群は3～5.5と正常レベル

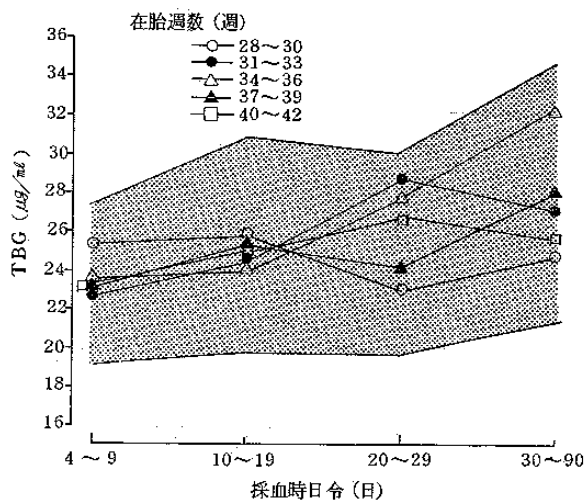
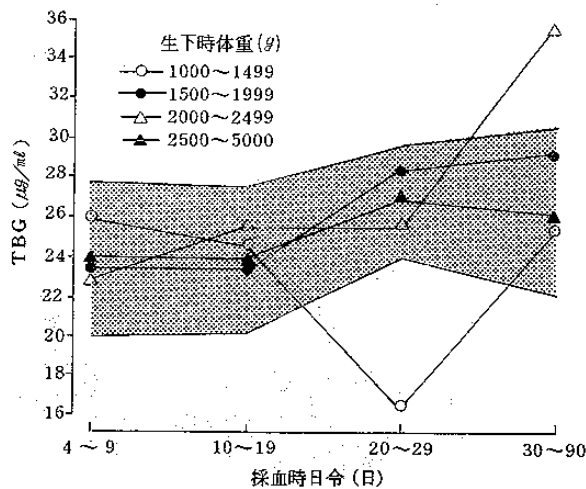


図3 生下時体重、在胎週数別によるTBGの日令による変化

であった。在胎週数別では33週以下の2群は各日令群で低値であったが、34週以上の群はすべての日令群で正常レベルにあった(図4)。

F_{T₄}は、生下時体重1,000～1,499gの群ではすべての日令群で低値であったが、1,500g以上の3群では正常レベルにあった。在胎週数別では33週以下の2群は全日令群で低値となり、34週以上では正常レベルとなった(図5)。

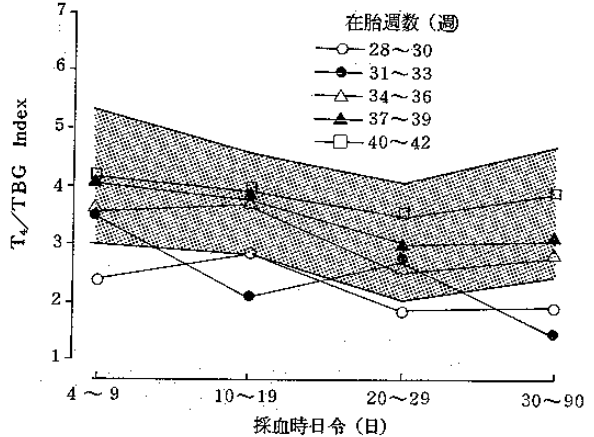
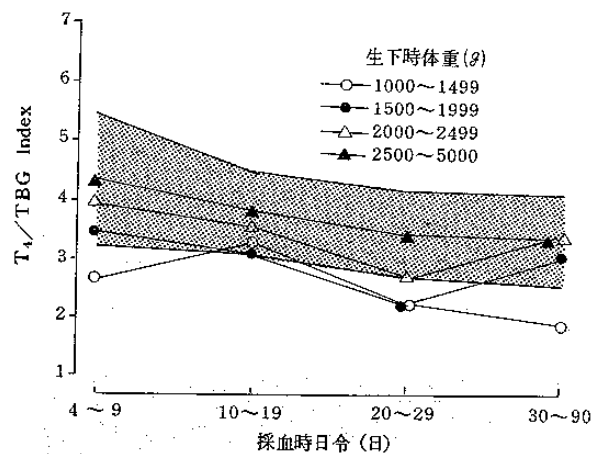


図4 生下時体重、在胎週数別によるT₄/TBGインデックスの日令による変化

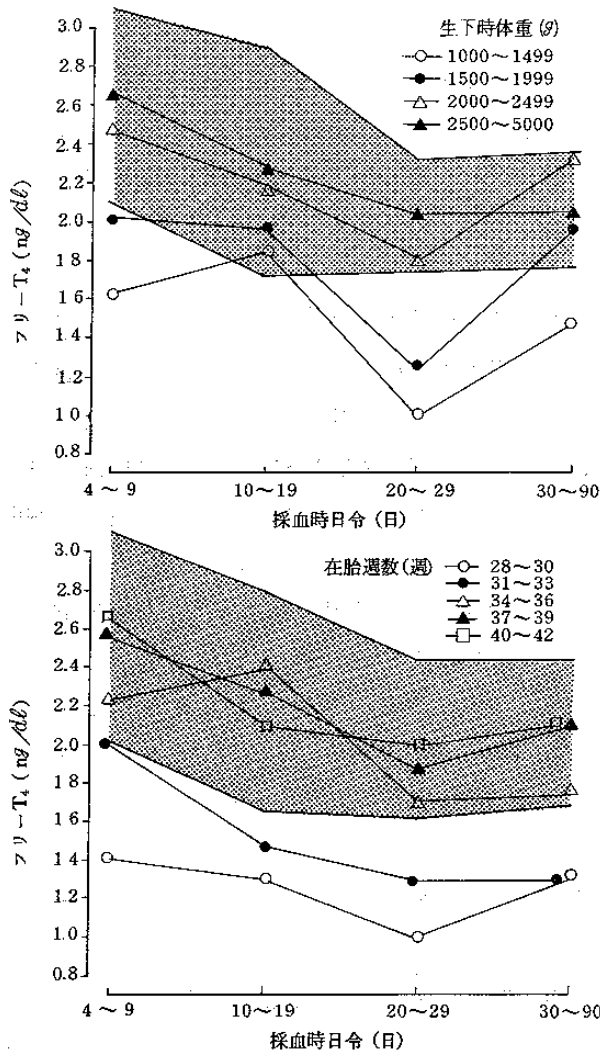


図5 生下時体重，在胎週数別によるFT₄の日令による変化

3-5 甲状腺ホルモンと日令，生下時体重，在胎週数との関係

各甲状腺ホルモンと日令，生下時体重，在胎週数との相関を検討した(表6)。

TSHと日令，生下時体重，在胎週数との相関係数はそれぞれ， -0.094 ， -0.009 ， 0.053 といずれも有意な相関が認められなかった。

T₄と日令は相関係数 -0.162 と負の相関が認められ，生下時体重と在胎週数ではそれぞれ， 0.317 ， 0.348 と正の相関が認められた($P < 0.001$)。

表6 甲状腺ホルモンと日令，生下時体重，在胎週数との相関

	Age (days)	Birth Weight (g)	Gestational Weeks
TSH	-0.094	-0.009	0.053
T ₄	-0.162	0.317^*	0.348^*
TBG	0.263^*	0.040	-0.018
T ₄ /TBG Index	-0.299^*	0.294^*	0.362^*
Free T ₄	-0.314^*	0.310^*	0.391^*

n = 581 * $P < 0.001$

TBGと日令は相関係数 0.263 と正の相関が認められたが($P < 0.001$)，生下時体重，在胎週数ではそれぞれ 0.040 ， -0.018 と有意な相関が認められなかった。

T₄/TBGインデックスおよびFT₄と日令は相関係数 -0.299 ， -0.314 と負の相関が認められた($P < 0.001$)，生下時体重では 0.294 ， 0.310 ，在胎週数では 0.362 ， 0.391 と正の相関が認められた($P < 0.001$)。

4 考察

Dussault ら¹²⁾は，先天性甲状腺機能低下症のマス・スクリーニングにおいてT₄を指標とすると，低出生体重児でT₄低値となる例が多く，再検査率が高値となると報告している。著者ら¹³⁾のマス・スクリーニングでも，T₄のカットオフ値(アッセイごとの平均値 $-2SD$)以下となる再検例が全新生児の 0.9% もあり，この中の 29% を占めるTBG低下症を除外すると，再検例は成熟児で 0.38% であるのに対し，低出生体重児では 5.6% と高頻度であった。このため，先天性甲状腺機能低下症のマス・スクリーニングにおける低出生体重児の甲状腺機能の評価には成熟児と異なる指標が必要と考えられた。そこで，スクリーニングから得られた甲状腺機能の指標と生下時体重，在

胎週数および日令との関係を検討した。

スクリーニングが行われる日令4~7での T_4 、 T_4 /TBGインデックス、 FT_4 は生下時体重および在胎週数と有意な正の相関を示したが、TSHとTBGは生下時体重および在胎週数と関係なく一定であった。これは、Wilsonら¹⁴⁾、Sakaguchiら¹⁵⁾の報告と一致していた。Hadeedら¹⁶⁾やHirano¹⁷⁾は T_4 低値の未熟児でも FT_4 は正常下限にあり、スクリーニングの有効な指標としているが、著者らの結果では、 T_4 と FT_4 は生下時体重および在胎週数と平行しており、未熟児ほど低値を示し、特にスクリーニングにおける有効性は認められなかった。

一方、日令との関係では、TSHは一定、TBGは正の相関、 T_4 、 T_4 /TBGインデックス、 FT_4 は負の相関を示していた。しかし、1,000~1,499g群や、在胎週数33週以下の群では、日令の増加とともに T_4 、 T_4 /TBGインデックス、 FT_4 が漸増し正常レベルに達する傾向をみせた。

未熟児におけるTSH正常、 T_4 および FT_4 低値について、Cuestasら¹⁸⁾、Fisherら¹⁹⁾は、間脳下垂体-甲状腺のnegative feedback機構の未熟性や、TSH releaseのセットポイントが低いことを原因としている。さらにTSH上昇を伴わない低 T_4 血症が未熟児における生理的適応とする報告もある^{20),21),22)}。

著者らのスクリーニングでも、生下時体重1,120gの未熟児で日令16ではTSH $8.3 \mu\text{U}/\text{ml}$ と正常、 T_4 $2.7 \mu\text{g}/\text{dl}$ と低値で、日令36でTSH $47.0 \mu\text{U}/\text{ml}$ と異常高値、 T_4 $3.2 \mu\text{g}/\text{dl}$ と低値となり、治療が開始されたが2ヶ月後にはTSH、 T_4 正常で治療を必要としなくなった一過性甲状腺機能低下症を経験しており、このような症例はTSHのスクリーニングでは見逃されていたことになる。

そこで、未熟児のスクリーニングでは、TSH測定に T_4 とTBGまたは、 FT_4 の測定を併せて行

うべきであり、さらに、スクリーニングの回数も現行の日令4~7に加えて、生下時体重が2,500g以上または修正在胎週40週以上の時点での第2回目のスクリーニングが必要と考えられる。

5 結 語

先天性甲状腺機能低下症のスクリーニングにおいて、甲状腺機能の評価を生下時体重、在胎週数および日令による分類でTSH、 T_4 、TBG、 FT_4 について検討した結果、以下の結論を得た。

- 1) 新生児の甲状腺ホルモンレベルは生下時体重、在胎週数、日令で変化する。
- 2) 未熟児の先天性甲状腺機能低下症を見逃さないためにはTSHだけでなく、 T_4 とTBGまたは FT_4 の測定が必要であり、少なくとも日令4~7日と成熟児機能に近い時期の2回のスクリーニングを行わなければならない。

6 文 献

- 1) Fisher, D.A., Dussault, J.H., Foley, T.P., Klein, A.H., LaFranchi, S., Larsen, P.R., Mitchell, M.L., Murphy, W.H. and Walfish, P.G.: J. Pediatr., **94**, 700~705 (1979).
- 2) Report of the Newborn Committee of the European Thyroid Association: Acta Endocr., **90** (Suppl. 223), 1~29 (1979).
- 3) Irie, M.: "Neonatal Thyroid Screening" Eds. Burrow, G.N. and Dussault, J.H., p. 139~144, (1980). Raven Press, New York.
- 4) 厚生省「小児慢性疾患・慢性甲状腺機能障害の疫学と予後に関する研究班」: 医学のあゆみ, **127**, 916~923(1983).
- 5) New England Congenital Hypothyroidism Collaborative: J. Pediatr., **104**, 539~544 (1984).
- 6) 福士 勝, 荒井 修, 水嶋好清, 南波三紀子,

- 佐藤敏雄, 林 英夫, 高杉信男, 松浦信夫: 医学のあゆみ, 119, 852 ~ 856 (1981).
- 7) Burr, W A., Ramsden, D.B., Evance, S E., Hogan, T. and Hoffenberg, R.: Brit. Med. J., 19, 485 ~ 488 (1977).
- 8) 水嶋好清, 福士 勝, 荒井 修, 佐藤敏雄, 佐藤勇次, 林 英夫, 高杉信男, 松浦信夫: ホルモンと臨床, 31, 69 ~ 76 (1982).
- 9) 荒井 修, 福士 勝, 水嶋好清, 佐藤敏雄, 林 英夫, 高杉信男: Biomedical Journal, 4, 657 ~ 662 (1980).
- 10) 福士 勝, 荒井 修, 水嶋好清, 南波三紀子, 土屋美登里, 佐藤勇次, 林 英夫, 高杉信男: 医学と薬学, 9, 243 ~ 246 (1983).
- 11) Mizuta, H., Miyai, K., Ichihara, K., Amino, N., Harada, T., Nose, T. and Tanizawa, O.: Clin. Chem., 28, 505 ~ 508 (1982).
- 12) Dussault, J.H., Morissette, J. and Laberge, C.: Clin. Chem., 25, 2047 ~ 2049 (1979).
- 13) 福士 勝, 荒井 修, 水嶋好清, 木南笑香, 小崎絵里子, 前田博之, 林 英夫, 高杉信男, 松浦信夫: 札幌市衛研年報, 10, 61 ~ 64 (1982).
- 14) Wilson, D.M., Hopper, A.O., McDougall, I.R., Bayer, M.F., Hintz, R.L., Stevenson, D.K. and Rosenfeld, R.G.: J. Pediatr., 101, 113 ~ 117 (1982).
- 15) Sakaguchi, M., Suzuki, M., Nagashima, K., Shimano, S., Uchida, S. and Kuroume, T.: J. Pediatr., 103, 793 ~ 796 (1983).
- 16) Hadeed, A.J., Asay, L.D., Klein, A.H. and Fisher, D.A.: Pediatrics, 68, 494 ~ 498 (1981).
- 17) Hirano, T., Shingh, J., Srinivasan, G. and Pildes, R.: Eur. J. Pediatr., 139, 244 ~ 246 (1982).
- 18) Cuestas, R.A.: J. Pediatr., 92, 963 ~ 967 (1978).
- 19) Fisher, D.A. and Klein, A.H.: New Engl. J. Med., 304, 702 ~ 712 (1982).
- 20) 中島博徳, 池上 宏, 猪股弘明, 佐々木望: 厚生省心身障害研究: マス・スクリーニングに関する研究, 昭和58年度研究報告書, 139 ~ 141 (1984).
- 21) 入江 実, 布施養善, 宇賀直樹, 沢田 健, 藤井とし, 布施裕子, 井上和子: 同上, 142 ~ 144 (1984).
- 22) 鶴原常雄, 楠田 聡, 大浦敏明: 同上, 145 ~ 146 (1984).