

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（以下、CH）の新生児マススクリーニングが開始され、44年経過している。早期発見、治療開始によって、CH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（以下、本会）におけるCH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。

東京都では2014（平成26）年度まで、甲状腺刺激ホルモン（以下、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、2015年4月よりTSH濃度表示をすべて全血値に変更している。

2019（令和元）年度からは、免疫蛍光分析装置（以下、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（エンザブプレート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 μ 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、AutoDELFIA法においても9.0 μ IU/mLのままとすることとした。精密検査基準

も25.0 μ 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月から認められている。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の新生児マススクリーニングへの影響について検討し、予防医学ジャーナルに報告した³⁾。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。

本稿では、2022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	≥ 25 ：即精密検査	≥ 12 ：精密検査	≥ 5 ：精密検査
(μ IU/mL)	9～25：再採血	6～12：再々採血	
全血表示	< 9：正常	< 6：正常	< 5：正常

(注) TSH上位3パーセンタイルのものについては、遊離サイロキシニン(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2022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

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パーセントの件数 (%) (注)	TSH μ U/mL (%) (注)			TSH15 μ U/mL以上の合計 (%) (注)
				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)	422 (0.451)
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		84,296	2,580 (3.06)	390 (0.463)	19 (0.023)	6 (0.007)	415 (0.492)
計	4,551,230	4,214,444	138,456 (3.29)	21,050 (0.499)	750 (0.018)	577 (0.014)	22,377 (0.531)

(注) TSHのcut-off値は1985年度までは20 μ U/mL、1986年度以降は15 μ U/mL、2015年度以降は全血表示
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

()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

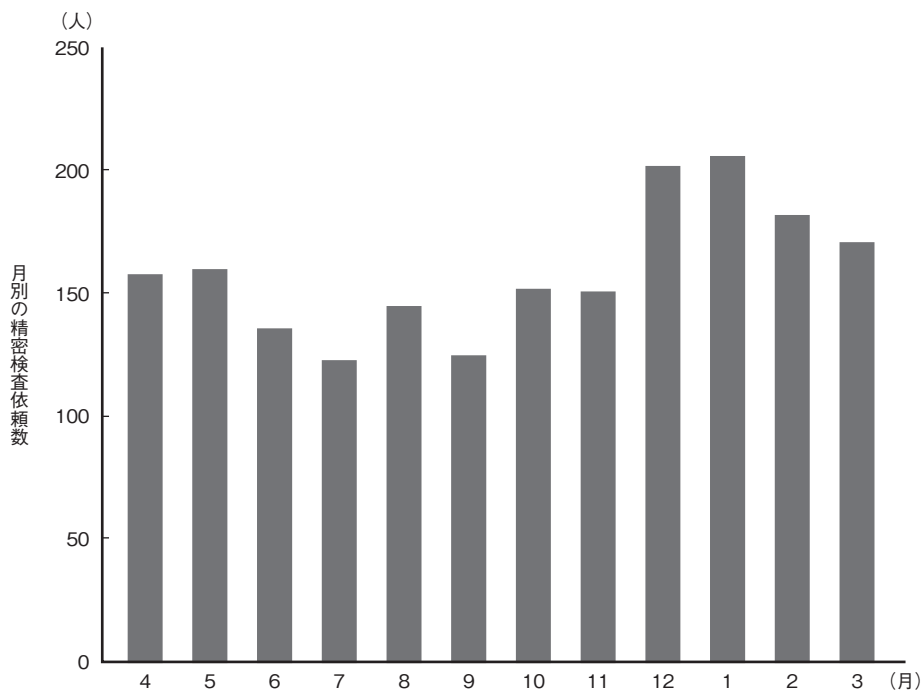
		(2022年度)							
月	初 検 検査数	低体重 2回目	保 留 検査数	再検査 依頼数	精密検査依頼数				
					初検時	再検時	計		
2022年	4	6,478	124	199	40 (0.62)	2	5	7	
	5	6,742	149	206	33 (0.49)	0	5	5	
	6	7,260	125	220	27 (0.37)	3	5	8	
	7	7,400	143	225	32 (0.43)	0	3	3	
	8	7,799	171	237	27 (0.35)	0	5	5	
	9	7,826	139	236	34 (0.43)	4	5	9	
	10	7,566	157	231	35 (0.46)	1	10	11	
	11	7,111	138	219	46 (0.65)	0	0	0	
	12	7,243	150	222	36 (0.50)	2	4	6	
	2023年	1	6,447	154	200	35 (0.54)	1	8	9
		2	6,003	131	185	48 (0.80)	1	3	4
		3	6,421	136	200	38 (0.59)	3	10	13
計	84,296	1,717	2,580	431 (0.51)	17	63	80		

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25μIU/mL以上を示した場合には即精密検査、9~25μIU/mLの場合には再採血とした。再採血および再々

図1 月別先天性甲状腺機能低下症の精密検査数の累積人数 (2004~2022年度)



採血検体についての判定基準は表1 (P141) 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。2022年度の月別スクリーニング成績を表4に示す。

2022年度のスクリーニングの総検査数は84,296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(表3)。

2022年度のTSH(全血値)9μIU/mL以上の合計は415人(0.492%)であり、再採血となるTSH9～25μIU/mLの数が390人であった。即精査となるTSH(全血値)25μIU/mL以上の数は25人であった。TSH62.5μIU/mL以上で至急精査が必要と考えられたケースが6例(0.007%)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、2022年度は、10人以上と多かったのは10月と3月であった(表4)。2004～2022年度の19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, 表5)。2022年度についても季節変動は従来と同様であった。

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

表5 月別先天性甲状腺機能低下症の精密検査数の累積人数(2004～2022年度)

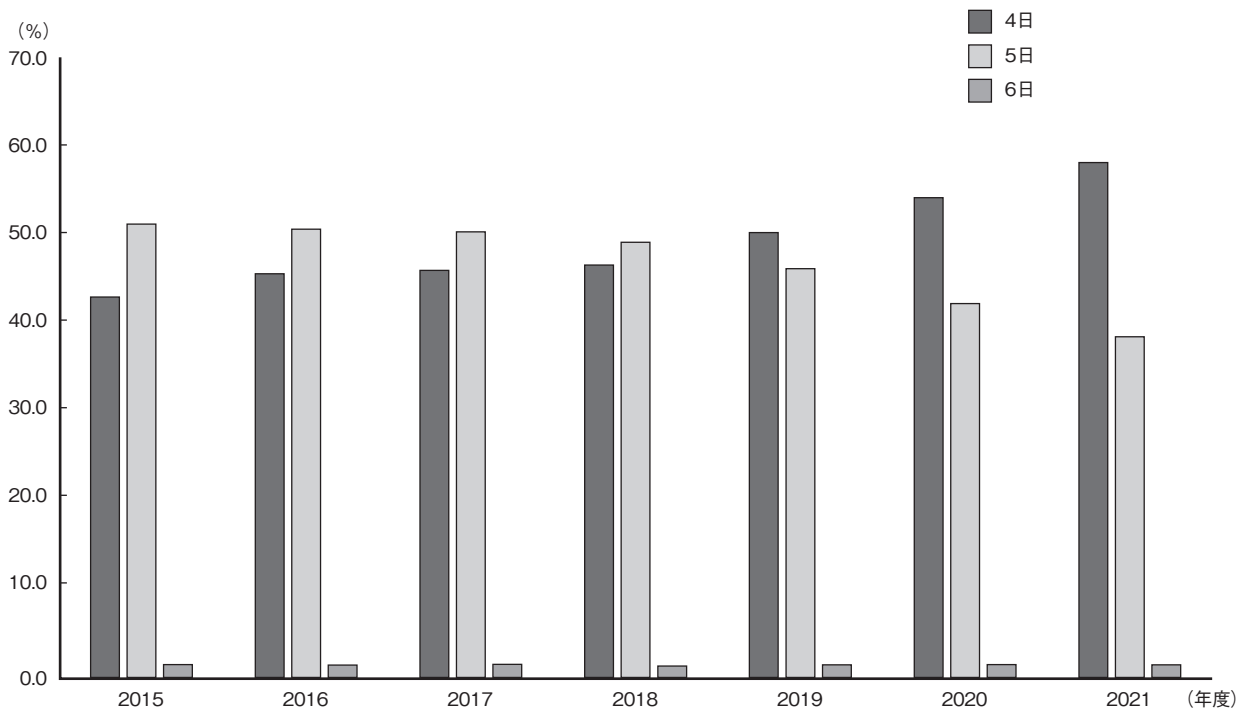
年 月	2022 2021 2020 2019 2018 2017 2016 2015 2014 2013 2012 2011 2010 2009 2008 2007 2006 2005 2004																			2004～ 2022年の 合計(人)
	4	7	3	12	5	10	7	3	3	9	9	9	10	8	8	9	14	12	10	157
5	5	6	12	5	10	8	8	3	7	7	11	9	9	7	7	12	14	7	12	159
6	8	3	10	6	9	6	7	7	8	11	4	8	7	8	8	9	3	4	9	135
7	3	4	8	8	7	8	10	5	3	5	6	10	7	6	6	4	7	3	12	122
8	5	5	10	5	7	5	10	11	6	6	7	12	11	7	7	5	10	9	6	144
9	9	5	3	4	7	7	7	13	9	3	5	6	9	7	7	5	8	1	9	124
10	11	2	8	5	3	12	5	13	9	6	8	3	9	7	7	14	11	2	16	151
11	0	5	7	12	5	18	9	8	9	7	8	7	5	8	8	4	14	7	9	150
12	6	13	10	6	14	10	16	8	8	5	15	9	5	11	11	14	9	21	10	201
1	9	6	7	9	8	13	13	12	8	13	8	15	16	12	12	5	15	15	9	205
2	4	7	10	3	11	4	14	8	11	18	14	8	7	10	10	11	14	7	10	181
3	13	7	9	6	5	6	3	11	8	11	10	9	11	9	8	10	12	11	11	170
計(人)	80	66	106	74	96	104	105	102	95	101	105	105	106	100	99	102	131	99	123	1899

表6 2022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80人(内、2021年度5人)
 の追跡調査結果(回答が得られた67人の結果)

診断	エコー所見	投薬あり
CH 46例 (69%) ^{*1}	低形成 6例	46例 (100%) ^{*1}
	異所性 1例(疑いも含む)	
	無形性 1例(疑いも含む)	
	腫大 1例	
	正常 27例	
	未検 10例 ^{*1}	
一過性 10例 (12%)	腫大 1例	1例 (10%)
	正常 4例	
	未検 5例	
経過観察中 7例 (9%)	正常 4例	0例 (0%)
	未検 3例	
正常 4例 (5%)	未検 3例	0例 (0%)
	正常 1例	

*1: 再採血を依頼したが治療を開始となったためスクリーニング終了し、追跡調査に1件加えた

図2 年度別採血日齢の頻度の変化³⁾



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

2022年度は、精査対象となった80人について27施設にアンケートを送付し、67人についての回答が得られた(再採血を依頼したが治療が開始となったためスクリーニング終了し、追跡調査に1件加えた)。

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。本調査は本会の倫理委員会の承認を得て行っている。

2022年度の合計の診断結果とエコー検査の結果を表6に示す。精密検査となった80人のうちCHと診断されたのは46人(58%)で、投薬を受けた児は46人(100%)であった。エコー検査で低形成が6例、異所性(疑いも含む)1例、無形性(疑いも含む)1例、腫大1例、正常27例であった。一過性甲状腺機能低下症(TH)は、10人(12%)であった。精密検査で正常の判定を受けたのは、4人(5%)、経過観察7人(9%)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た。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。

新型コロナウイルス感染症のマススクリーニングへの影響の検討³⁾

本会に送られてきた新型コロナウイルスに感染した妊婦からの児の検体数は69件(本会で確認できたもの)であった。新型コロナウイルス感染症に感染した新生児の検体の報告はなかった。先天性甲状腺機能低下症スクリーニングに携わる本会の検査職員で新型コロナウイルス感染者はいなかった。

2020年度にはTSH陽性率が0.635%であり、2018～2019年度に比し増加したが、2021年度には

0.471%と減少しており、新型コロナウイルス感染症のパンデミックのTSH陽性率への一定の影響は特にないと考えられた。

TSH陽性率の季節変動は、例年夏季(6月、7月、8月)と比較して冬季(1月、2月、3月)が高い比率となっている。2020年の1月から新型コロナウイルスの感染が拡大したが、TSH陽性率の季節変動に大きな変化はみられなかった。

近年、2019年度から2021年度にかけて採血日齢の早期化(日齢5から4へ)が認められている(図2)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 μIU/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。今後の採血日齢早期化と全体の再採血率増加の動向については、注視して検討すべきと考えられる。

多胎児のマススクリーニングの取り扱いについて⁶⁾

「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2021年10月に公開され、双胎児の取り扱いについては2022年6月に「多胎児のマススクリーニングの取り扱いについて」として以下のような追記が公開された。

- 一卵性(1絨毛膜双胎)または性別一致の多胎児は、日齢14までに2回目の採血を行うことを考慮する。
- 先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングの結果が不一致の多胎児の場合は、精査医療機関において、スクリーニング陰性の児の甲状腺機能検査を行うことを考慮する。

本会においてもこの点について東京都先天性代謝異常等検査連絡協議会で議論された。東京都の場合、現在検査個人票に多胎児かどうかの記載欄がない。多胎児の2回目採血を行うためには、検査個人票の改訂がまず必要となる。

その後、日本小児内分泌学会、日本マススクリーニング学会から以下の内容を含む「先天性甲状腺機能

低下症マスキリーニングガイドライン(2021年改訂版)の追記(ver.3)」が2023年7月に発表されている⁶⁾。

●多胎児の2回目以降のマスキリーニングの取り扱いについてはエビデンスを集積中であり、日本マスキリーニング学会・日本小児内分泌学会として、積極的に検査を推奨する状況ではないこと。

●多胎児のマスキリーニング検査を含むマスキリーニングの実施に関しては、引き続き、地域の先天性代謝異常等検査事業連絡会議等でご検討いただき、各自治体にて方針を決めていただくことが重要であること。

おわりに

CHの新生児マスキリーニングは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キリーニング学会から「先天性甲状腺機能低下症マスキ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の新生児マスキリーニングは、まだまだ問題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CH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ている。

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。新生児マスキリーニングを受けた児にとって、より有効でより有益なマスキ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. 日本マスキリーニング学会誌32巻1号: 31, 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キリーニング要精密検査児の追跡調査(会議録). 日本マスキリーニング学会誌27巻2号: 206, 2017.
- 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キ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. 東京医学社, 東京, 1623, 2005.
- 5) 日本小児内分泌学会, 日本マスキリーニング学会: 先天性甲状腺機能低下症マスキ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 [2023年10月24日]
- 6) 日本小児内分泌学会, 日本マスキリーニング学会: 先天性甲状腺機能低下症マスキリーニングガイドライン(2021年改訂版)の追記(ver.3), 2023. https://www.jsms.gr.jp/download/CH_Guideline_ver3_20230720.pdf [2023年10月24日]