

WHAT ARE THE FACTORS ASSOCIATED WITH INCIDENCE OF NEC?

● Multilevel multivariate logistic regression analysis

- | | |
|-------------------------|---------|
| ■ Antenatal Steroid | p=0.31 |
| ■ Mode of birth | p=0.001 |
| ■ RDS | p=0.004 |
| ■ Air Leak | p=0.29 |
| ■ Pulmonary Haemorrhage | p=0.04 |
| ■ CLD | p<0.001 |
| ■ PDA | p<0.001 |
| ■ IVH | p=0.001 |
- Controlled for year, maternal age, parity, multiplicity, gender, gestational age and birth weight

These factors showed stronger association with incidence of NEC

CONCLUSION

- Retrospective analysis of VLBW infants (ANMAN Phase II) showed possibility to improve quality of neonatal care in Asia
- Comparison between countries rather than within countries provide unique perspectives
- Some insights in quality improvement in terms of NEC in Asian NICUs
- Further collaboration of quality improvement in NEC and others
- Please join us!

CONTRIBUTION & ACKNOWLEDGEMENT

◎NRN Japan

- Dr Masanori Fujimura
- Dr Satoshi Kusuda
- All the participating Units

◎NCCHD

- Dr Shohei Harada

◎SEN

- Dr Adolf Valls i Soler
- All the participating Units

◎ANMAN

- Dr Nem-Yun Boo
- Dr Rohana Jaafar
- Dr Irene Cheah
- Dr Lee Jiun
- Dr Kar Yin Wong
- All the participating Units

分担研究課題：新生児マススクリーニング陽性者の登録情報に基づく
スクリーニングシステムの均てん化

新生児マス・スクリーニングにおける濾紙血 TSH 値の分布と
先天性甲状腺機能低下症の発症率の季節変動に関する検討（千葉県）

研究分担者 南谷 幹史 帝京大学ちば総合医療センター小児科准教授

研究要旨

先天性甲状腺機能低下症の全国調査は 1999 年以降なされておらず、また個人情報保護の観点から追跡調査への非協力の自治体が増加し、本症の疫学的全体像の把握が難しくなっている。一方で、自治体ごとのマススクリーニングの実施方法の相違、発症頻度報告の相違も以前より指摘されている。本研究では追跡調査がなされ患者が比較的把握されている千葉県、北海道、新潟県に関して、マススクリーニングにて発見された本症の臨床像を検討した。千葉県のデータを詳細に検討すると、男女比(1: 2.8)、同胞発症率(4.3%)、病型頻度（「形成不全」20%、「異所性」57%、「合成障害」23%）であり、1989 年の全国調査成績とほぼ同様な成績であった。ところが、千葉県、北海道、新潟県のデータを集計すると(n=216)、病型頻度は「形成不全」17%、「異所性」37%、「合成障害」46%であり「合成障害」の症例が多く認められた。その理由として軽症例が「合成障害」例の中に多く含まれ、その取り扱いが地域より異なる可能性も示唆されているが明らかではない。今後詳細に解析し、病態の解明、データの精度向上に努めていきたい。

研究協力者

廣田美和 ちば県民保健予防財団検査部
安片恭子 ちば県民保健予防財団検査部
数川逸郎 千葉県こども病院内分泌科医長
皆川真規 千葉葉大学大学院医学研究院
小児病態学講師
上瀧邦雄 松戸市立病院小児医療センター
小児科医長
大西尚志 大西小児科院長
眞山和徳 成田赤十字病院小児科部長
高柳正樹 千葉県こども病院診療局長
猪股弘明 いのまたこどもクリニック院長

hypothyroidism、CH) の早期発見・早期治療を目的に、濾紙血甲状腺刺激ホルモン (thyroid-stimulating hormone、TSH) 高値を指標として、1979 年に新生児マススクリーニングが全国で開始された。1998 年には CH マスクリーニングガイドラインが作成され、本症の陽性基準、陽性者への対応の標準化が図られた。1994～1999 年度の全国調査から明らかなように本症患者の知能予後は著しく改善している。

以前より CH の発症率が季節性に変動するという報告が散見されるが、その好発時期は報告により異なる。平成 19 年度にちば県民保健予防財団で行われた新生児マススクリーニングでは濾紙血 TSH の再採血率が夏季に比し冬季に高いことが判明した。さまざまな環境要因が季節変動に影響

A. 研究目的

原発性先天性甲状腺機能低下症 (congenital

響していると想定され、なかでも環境温が TSH 値、CH 発症、血清遊離甲状腺ホルモン測定値に影響するという報告がある。

我々は季節変動を明らかにする目的で、マスキング陽性率（10 年間）、マスキング対象全検体の濾紙血 TSH 平均値（3 年間）、確診例を対象とした CH 発症率の季節変動について検討した。さらに、検体輸送時の高温暴露が濾紙血 TSH 値に及ぼす影響に注目し、検討を加えた。

B. 研究方法

マスキングにおける TSH 値の季節変動に関して以下の 3 つの検討を行った。1) TSH 陽性率、2) TSH 平均値、3) CH 発症率。さらに季節変動の要因として、4) 高温暴露による濾紙血の劣化を検討した。

1) 新生児マスキング目的で、ちば県民保健予防財団に依頼された濾紙血の TSH の値から、即精検 (TSH \geq 15 μ U/ml 全血)、再採血 (TSH \geq 10 μ U/ml 全血) とされた検体を陽性者と定義し、その陽性者数を月別、季節別に検討する (平成 10~19 年度)。

濾紙血 TSH 値測定は、平成 17 年度はエンザプレート N-TSH (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社、標準誤差 \pm 20%以内、変動係数 15%以下)、平成 18 年度以降はエンザプレート Neo-TSH (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社、標準誤差 \pm 18%以内、変動係数 15%以下) を用いて行った。

2) 同様に、ちば県民保健予防財団に依頼された初回濾紙血全検体のうち正常検体 (TSH: 0.5~10 μ U/ml 未満) の TSH の平均値を季節別に検討する (平成 17~19 年度)。

3) CH 患者数 (ガイドラインに従い病型確定済みの症例、治療継続中の症例; 全て追跡調査により確認済み) の季節別発症率を検討する (平成 3~12 年度)。更に、病型が確定している症例を対象に、病型ごとに季節別発症率を検討する。

4) 濾紙血 TSH 値に及ぼす高温暴露の影響の評価する目的で以下の検討を行った。内部管理検体

(コントロール濾紙 I、II、III、標準値はそれぞれ 5.1 \pm 1.0 μ U/ml、9.6 \pm 1.9 μ U/ml、41.2 \pm 8.2 μ U/ml) を、①50 $^{\circ}$ C5 時間 (「真夏の郵便ポスト内」を想定) 後、14 日間室温放置し TSH を測定、②35 $^{\circ}$ C 一晚 (「空調設備のない熱帯夜」を想定) 後、17 日間室温放置し TSH を測定する。なお、この検討は平成 21 年 5 月にちば県民保健予防財団にて行った。

統計処理は 1) に関して Mantel-Haenszel 検定を行った。2) に関して季節性と年度を固定因子として二元配置分散分析を行った。TSH 値 (正常検体) は対数正規分布をとることを確認し、対数データにて解析した後、逆変換し、幾何平均、 \pm 1SD 値を示した。3) については χ^2 二乗独立性の検定を行った。4) についてはコントロール濾紙ごとに標準値との間で 1 標本 t 検定を行った。

C. 研究結果

1) 10 年間の月別陽性率の推移より陽性率が夏季に低く、冬季に高くなる傾向がみられることから、夏季と冬季に注目し、年度ごとの季節別陽性率を検討した (表 1)。10 年間を合わせた夏季 (6~8 月) の陽性率は 0.79%、冬季 (1~3 月) の陽性率は 1.42% であり、オッズ比は 1.825 で冬季の陽性率が有意に高かった ($p < 0.01$)。

2) 正常検体の TSH 平均値の検討では、年度と季節性の間に交互作用は認めず、TSH 値は有意に冬季で高かった ($p = 0.016$) (表 2)。年度と TSH 値の間に有意差は認めなかった。

3) 対象 10 年間で 140 名の CH 患者を認めた。季節別発症率は夏季 0.021%、冬季 0.037% と、有意に冬季で高かった ($p = 0.020$)。病型が確定している 71 例の検討では病型と季節性の間に有意な関連はなかったが、形成不全性 CH55 例中 23 例 (41.8%) が 10~12 月に発症し、合成障害性 CH16 例中 8 例 (50.0%) が 7~9 月に発症する傾向が認められた。

4) 高温暴露実験①、②では、同一検体を 2 回測定し解析したが、TSH 値は時間経過とともに有意に低下することはなく、標準値と有意差は認めな

かった。

D. 考察

CH 発症率に季節性があることが以前より指摘されている。Miyai (大阪) らはインフルエンザ流行のピークの 9~10 ヶ月後にあたる 10~12 月に形成不全性 CH が多く発症することから、インフルエンザの妊娠早期の子宮内感染が本症発症に関与する可能性に言及している。Nakamizo らは新潟県の検討で、Gu らは母子愛育会のデータから、1~2 月に多く、5 月に少ないと報告している。Hall (英国) らは 10~12 月に CH 発症が多く、Viirtanen (フィンランド) らは形成不全性 CH は 7~10 月に多く、合成障害性 CH は 5~11 月に多いと報告し、Hashemipour (イラン) らは CH 発症は 7~8 月に多く、11~12 月に少ないと報告している。Reijneveld (オランダ)、Deladoey (カナダ) らは季節性の変動は認めないと報告している。

今回の千葉県での検討では CH 陽性率、全検体での TSH 平均値が、CH 発症率と同様に季節性に変動し、冬季に比し夏季に低値をとることが示され、Nakamizo、Gu の報告と矛盾しない。病型が確定している症例の検討では、形成不全性 CH は秋季~初冬に多く、合成障害性 CH は夏季に多く発症する傾向が認められた。TSH が冬季に高値となりやすいことから潜在性甲状腺機能低下症となるようなボーダーラインの症例が多く発見され、合成障害性 CH が冬季に多く発症すると想定されたが、異なる結果が得られた。今後症例数を増やして更に検討していく必要がある。

マススクリーニングにおける TSH 値の季節性変動に関与する因子として環境温度、環境湿度、ヨード含有うがい薬、化学物質、ウイルス感染症などが想定されている。Gu らは CH 発症には低温環境が関与していると報告している。また、原発性甲状腺機能低下症成人を対象とした検討では、TRH 負荷試験における TSH の基礎値、頂値がともに夏季に比し冬季に高値となり、低温環境の関与が示唆されている。血清遊離甲状腺ホルモンの測定値は低温環境では低値をとるとされている。

我々は濾紙血 TSH 測定値は逆に輸送時に高温に暴露されることにより夏季に低値となると仮説をたて検討したが、経時的な TSH 値の有意な低下はみられず、濾紙の劣化を考慮する必要はないと思われた。一方、母体に対するヨード含有造影剤、ヨードを多く含む食品の過剰摂取、周産期のヨード消毒剤による甲状腺機能低下症が問題となっている。冬季に多く使用されるヨード含有うがい薬の経胎盤的な移行が新生児甲状腺機能に及ぼす影響も否定できない。今後、環境湿度、インフルエンザウイルス感染症、ヨード含有うがい薬の過剰使用など他の因子の関与も検討していく必要がある。

E. 結論

マススクリーニングにおける TSH 値が CH 発症率と同様に季節性に変動し、冬季に比し夏季に低値をとることが示された。高温暴露が濾紙に及ぼす影響は認めなかった。マススクリーニングにおける TSH 値の季節性変動と CH 発症の季節性変動との関連、CH の病型と発症季節との関係について更に検討していきたい。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

南谷幹史、廣田美和、安片恭子、数川逸郎、皆川真規、上瀧邦雄、大西尚志、眞山和徳、高柳正樹、猪股弘明、新生児マス・スクリーニングにおける濾紙血 TSH 値の分布と先天性甲状腺機能低下症の発症率の季節変動に関する検討 (千葉県). 日本マス・スクリーニング学会誌、20 巻 1 号、2010 (掲載予定).

2. 学会発表

南谷幹史、廣田美和、安片恭子、数川逸郎、皆川真規、上瀧邦雄、大西尚志、眞山和徳、高柳正樹、猪股弘明、新生児マススクリーニングにおける濾紙血 TSH 値と先天性甲状腺機能低下症の発症率の

表の説明

表 1. 夏季・冬季の TSH 陽性率の年次推移

年度と陽性率に有意差は認めず, 季節別では冬季の陽性率が有意に高い ($p=0.003$).

表 2. 夏季・冬季の TSH 平均値の年次推移

異常高値例の影響を除外するため正常検体を対象とした. 年度と季節性の中に交互作用は認めず, TSH 値は有意に冬季で高い ($p=0.016$). 年度と TSH 値の間に有意差は認めない.

表1

	夏季(6月・7月・8月)			冬季(1月・2月・3月)		
	実施数	陽性数	陽性率	実施数	陽性数	陽性率
H10年度	13,818	76	0.55%	13,008	153	1.18%
H11年度	13,246	92	0.69%	13,265	148	1.12%
H12年度	13,124	88	0.67%	12,965	193	1.49%
H13年度	13,119	129	0.98%	13,057	183	1.40%
H14年度	13,157	106	0.81%	12,971	154	1.19%
H15年度	12,938	64	0.49%	13,329	127	0.95%
H16年度	12,821	124	0.97%	12,609	168	1.33%
H17年度	12,059	80	0.66%	12,181	182	1.49%
H18年度	12,477	106	0.85%	12,413	204	1.64%
H19年度	12,615	129	1.02%	12,672	278	2.19%
合計	115,556	918	0.79%	115,462	1,637	1.42%

表2

	夏季(6月・7月・8月)			冬季(1月・2月・3月)		
	実施数	正常 検体数	TSH値 (m±SD)	実施数	正常 検体数	TSH値 (m±SD)
H17年度	12,056	11,116	1.96 (1.08~3.56)	12,181	11,343	2.29 (1.24~4.24)
H18年度	12,477	10,759	1.84 (0.98~3.42)	12,413	11,813	2.29 (1.26~4.17)
H19年度	12,615	11,829	1.97 (1.10~3.55)	12,673	12,177	2.57 (1.46~4.50)

(TSH: μ U/ml)

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山口清次	ビオチン欠乏症 (5章 まれな皮膚疾患)	五十嵐隆編	小児科臨床ピクシス7, アトピー性皮膚炎と皮膚疾患	中山書店	東京	2009	226-227
芳野 信	有機酸代謝異常症 2 Meet the Expert	日本先天代謝異常学会編集	症例から学ぶ先天代謝異常症	診断と治療社	東京	2009	103-105
大平智子、 家村素史、 芳野信	先天性心疾患・知的障害を合併したマターナルフェニルケトン尿症の1例	日本先天代謝異常学会編集	症例から学ぶ先天代謝異常症	診断と治療社	東京	2009	43-44
渡邊順子	新生児マススクリーニングでロイシン高値を指摘された新生児例	日本先天代謝異常学会編集	症例から学ぶ先天代謝異常症	診断と治療社	東京	2009	52-55
岡田純一郎	出生後早期に意識障害を伴う進行性の中樞神経症状を認めた男児 症例から学ぶ先天代謝異常症	日本先天代謝異常学会編集	症例から学ぶ先天代謝異常症	診断と治療社	東京	2009	70-73

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Li H, Fukuda S, Shigematsu Y, Fukao T, Yamaguchi S	A novel molecular aspect of Japanese patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD): c.449-452delCTGA is a common mutation in Japanese patients with MCADD	Molecular Genetics and Metabolism	96(2)	77-79	2009
Tsuburaya R, Sakamoto O, Arai N, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Takayanagi M, Ohura T, Tsuchiya S	Molecular analysis of a presymptomatic case of carnitine palmitoyl transferase I (CPT I) deficiency detected by tandem mass spectrometry newborn screening in Japan	Brain & Development	in press		2010
Korematsu S, Kosugi Y, Kumamoto T, Yamaguchi S, Izumi T	Novel mutation of early, perinatal-onset, myopathic-type very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	Pediatric Neurology	41(2)	151-153	2009
Purevsuren J, Fukao T, Hasegawa Y, Kobayashi H, Li H, Mushimoto Y, Fukuda S, Yamaguchi S	Clinical and molecular aspects of Japanese patients with mitochondrial trifunctional protein deficiency	Molecular Genetics and Metabolism	98(4)	372-377	2009

Li H, Fukuda S, Hasegawa Y, Kobayashi H, Purevsuren J, Mushimoto Y, Yamaguchi S	Effect of heat stress and bezafibrate on mitochondrial β -oxidation Comparison between cultured cells from normal and mitochondrial fatty acid oxidation disorder children using in vitro probe acylcarnitine profiling assay	Brain & Development	in press		2010
Mushimoto Y, Hasegawa Y, Kobayashi H, Li H, Purevsuren J, Nakamura I, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S	Enzymatic evaluation of glutaric academia type 1 by an in vitro probe assay of acycarnitine profiling using fibroblasts and electrospray ionization /tandem mass spectrometry (MS/MS)	Journal of Chromatography B	877	2648-2651	2009
山口清次	新生児突然死の予防：タンドムマスによる早期発見	日本周産期・新生児医学会雑誌	45(4)	973-976	2009
虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, 坂本 修, 大浦敏博, 山口清次	経過中血液ろ紙分析でカットオフ値を下回った極長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症の2例：血清分析の必要性	日本マス・スクリーニング学会誌	19(3)	255-259	2009

虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, 李 紅, 福田誠司, 近藤陽一, 脇口宏, 藤枝幹也, 高杉尚志, 山口 結, 吉良龍太郎, 原寿郎, 山口清次	中鎖アシルCOA脱水素酵素欠損症日本人5症例の発症形態の検討	日本小児科学会雑誌	113(12)	1800-1804	2009
Numata S, Koda Y, Ihara K, Sawada T, Okano Y, Matsuura T, Endo F, Yoo H-W, Arranz JA, Rubio V, Wermuth B, Ah Mew N, Tuchman M, Pinner JR, Kirk EP, Yoshino M	Mutant alleles associated with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in male patients have recurrently arisen and have been retained in some populations.	J Hum Genet	55	18-22	2010
Fujii C, Sato Y, Harada S, Kakee N, Gu Y-H, Kato T, Shintaku H, Owada M, Hirahara F, Umehashi H, Yoshino M	Extended use and long-term storage of newborn screening blood spots in Japan.	Pediatr Int	Epub ahead		
伊藤雄平	学校検尿のあり方 CKDの基本的な考え方	腎と透析	臨時増刊号	41-45	2009
南谷幹史, 廣田美和, 安片恭子, 数川逸郎, 皆川真規, 上瀧邦雄, 大西尚志, 眞山和徳, 高柳正樹, 猪股弘明	新生児マス・スクリーニングにおける濾紙血 TSH 値の分布と先天性甲状腺機能低下症の発症率の季節変動に関する検討 (千葉県)	日本マス・スクリーニング学会誌	20(1)	印刷中	2010

