

先天性甲状腺機能異常

宮 井 潔
(大阪大学医学部臨床検査診断学
中央臨床検査部)

藪 内 百 治
(大阪大学小児科)

大 浦 敏 明
(大阪市立小児保健センター)

福 西 孝 信
(兵庫県西宮病院)

栗 村 敬
(鳥取大学ウイルス学)

目 的

甲状腺ホルモンは、胎生-新生児期の脳発達に必須であるため、これが先天的に欠如すると、身体発育のみならず知能の非可逆的障害を来す。これが先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）である。最近本症を生後早期に発見し、甲状腺ホルモンで治療すれば、その知能低下が防止できるため、先天代謝異常マスキングに用いられている乾燥濾紙血液を材料として、thyroxine (T₄) の低下または甲状腺刺激ホルモン (TSH) の増加を指標とするマスキング法が開発され、わが国でもすでに行政実施されている。われわれは、すでに1975年、乾燥濾紙血液中 TSH を RIA で測定する方法を開発し、マスキングを大阪市地区で開始し¹⁾、1980年12月までに、一般新生児 174,000人をスクリーニングし、クレチン症37例、乳児一過性高 TSH 血症²⁾ 9例を見出している。

しかしながら、このようなマスキングは、あくまでも発症後診断しているに過ぎない。モニタリングの理想的な最終目標は、本症の原因・誘因を究明し、出生前に予防することにある。甲状腺機能は視床下部-下垂体系によって調節されるため、先天的な視床下部障害による TRH 欠損や、下垂体障害による TSH 欠損³⁾ でも本症を来し得るが、その頻度は低く、大部分は甲状腺原発性である。その原因として、酵素欠損や、母体の抗甲状腺物質摂取などもあるが、主たる病型は甲状腺の形成障害（無甲状腺性、異所性）である。その原因について従来、遺伝、自己免疫、など考えられたがいずれも否定的となっている。

ところでクレチン症の主病型である先天性甲状腺形成障害の原因は、現在このように全く不明であるが、一般的な先天奇型などから類推すれば、何らかの遺伝要因と環境要因が関与していると想像される。そこで本研究においては、まず甲状腺形成障害によるクレチン症をとりあ

SEASONAL DISTRIBUTION OF BIRTH RATES (1965-1976)

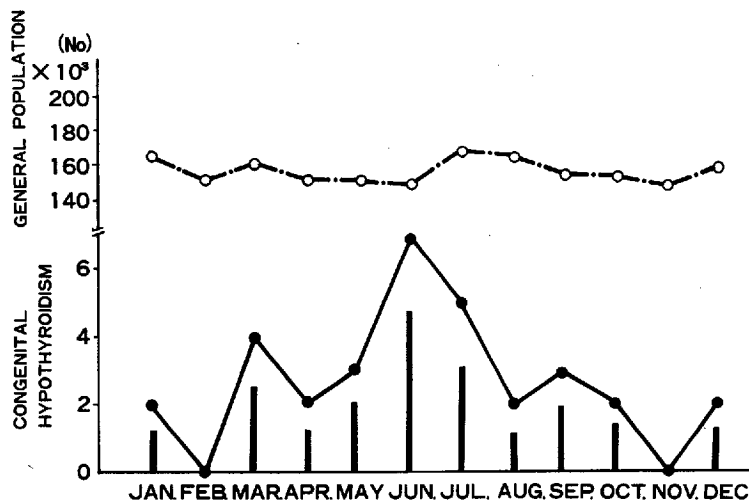


図1 クレチン症発生の季節変動（大阪地区）⁴⁾
（下段棒グラフは実数，折線は一般新生児出生数で補正）

げ，この両要因について何らかの関連性を模索すべく計画した。

I. クレチン症と環境要因—発生の季節変動⁴⁾—

方法：本症と環境との関連性をみる一つの試みとしてその発生の季節変動をしらべた。すなわち1965～1976年に大阪大学小児科外来（A）および大阪市立小児保健センター（B）を受診した患者総数67,203名（A，45,536名；B，21,667名）の中で，クレチン症が36例あり，このうち無甲状腺性（無）12例と，異所性（異）12例計24例の生年月日を調査した。また同時代に大阪地区での一般新生児出生者数を対照とした。

結果および考察：生年月日の月別分布をみると，図1に示す如く，初夏の出生が多い傾向にあった。すなわち，4シーズンに分けその実数をみると，12～2月2名（無1，異1），3～5月5名（無3，異2），6～8月13名（無6，異7），9～11月4名（無2，異2）で，無甲状腺と異所性は共に同傾向を示し， χ^2 検定で有意（ $p < 0.01$ ）となった。また同年代の一般新生児出生者数で除して補正してもやはり同じ傾向で有意（ $p < 0.01$ ）であった。

本研究では，一地域での少数外来患者を対象としている点が問題である。同時代の一般新生児総数1,889,939人に，われわれの行なったマススクリーニング¹⁾によるクレチン発症頻度7/91,400を乗じて，同時代でのクレチン症発生総数を推定すると145人となり，われわれの対象とした36例はその約1/4であったことになる。今後さらに広範囲に調査する必要があるが，本症の発生要因の一つとしてなんらかの環境因子が関与する可能性があり，検索を続ける予定である。

II. クレチン症と遺伝要因—HLA との連鎖⁵⁾—

方法：従来成人甲状腺疾患と HLA との関連性については，バセドウ病，橋本病，亜急性甲

表1 クレチン症における HLA (AおよびB座)⁵⁾

HLA antigen	Healthy control n = 285 %	Patients n = 25 % (n)	Statistical analysis (χ^2 : Yates)
A-locus			
A1	0.0	0.0 (0)	$\chi^2 = 6.4$ p < 0.012 RR = 3.8
A2	48.4	20.0 (5)	
A3	0.0	0.0 (0)	$\chi^2 = 4.2$ p < 0.046 RR = 3.0
A9 AW23	0.0	0.0 (0)	
AW24	56.8	80.0 (20)	
A10 A25	0.0	0.0 (0)	
A26	18.2	20.0 (5)	
A11	18.2	12.0 (3)	
AW19 A29	0.0	0.0 (0)	
AW30	0.4	0.0 (0)	
AW31	16.1	8.0 (2)	
AW32	0.0	0.0 (0)	
AW33	N. T.	8.0 (2)	
A28	0.4	0.0 (0)	
Blank	8.5		
B-locus			
B5 (BW51, 52)	34.7	40.0 (10)	$\chi^2 = 0.1$ n. s.
B7	11.2	16.0 (4)	$\chi^2 = 1.4$ n. s.
B8	0.4	0.0 (0)	
B12 (BW44, 45)	11.2	8.0 (2)	
B13	1.8	0.0 (0)	
B14	0.0	0.0 (0)	
B15	11.2	16.0 (4)	
BW16 (38)	8.8	8.0 (2)	
B17	2.8	0.0 (0)	
B18	0.0	0.0 (0)	
BW21	0.0	0.0 (0)	
BW22 (54)	23.9	24.0 (6)	
B27	0.7	0.0 (0)	
BW35	13.7	12.0 (3)	n. s.
B37	0.0	0.0 (0)	
B40 (BW41, 42)	34.4	24.0 (6)	
BW49	0.0	0.0 (0)	
Blank	4.3		

状腺炎などで検索されているが、クレチン症に関しては報告がない。そこでわれわれは、クレチン症 25 例（無甲状腺性 4 例，異所性 16 例）を対象として，NIH の Standard lymphocyte microcytotoxicity method を用いて，A 座 (25 種) B 座 (16 種) の HLA 抗原を測定した。そして一般の健康人 285 例と比較した。

結果および考察：結果は表 1 に示す通りである。すなわち A 2 は対照 48.4% に対しクレチン

症20.0%と低率で χ^2 検定(Yates 補正)では $p < 0.012$, Relative risk (RR) 3.8, また AW-24は対照56.8%に対しクレチン症80.0%と高率で, $p < 0.046$, RR 3.0といずれも一応有意であった。

結論を得るには, 例数の増加, 家族検索が必要であるが, 本症の発症に, 何らかの遺伝因子の関与が示唆されて興味深い。

要 約

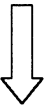
先天的な甲状腺形成障害によるクレチン症の成因は, 現在全く不明であるが, その発症に季節変動のあること, HLA との連鎖がみられることから何らかの環境要因, 遺伝要因が示唆される。

文 献

- 1) Miyai, K., Oura, T., Kawashima, M., Tsuruhara, T., Hase, Y., Ichihara, K., Amino, N., Nishi, K., Fujie, T., Nakatani, K., Azukizawa, M. and Nose, O. : A new method of paired thyrotropin assay as a screening test for neonatal hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **47** : 1028, 1978.
- 2) Miyai, K., Harada, T., Nose, O., Yabuuchi, H., Mizuta, H., Nishi, K., Fujie, T. and Nakatani, K. : Transient infantile hyperthyrotropinemia. *Thyroid Research VIII*, p. 33, 1980.
- 3) Miyai, K., Azukizawa, M. and Kumahara, Y. : Familial isolated thyrotropin deficiency with cretinism. *New Eng. J. Med.*, **285** : 1043, 1971.
- 4) Miyai, K., Ichihara, K., Amino, N., Nose, O., Yabuuchi, H., Tsuruhara, T., Oura, T. and Kurimura, T. : Seasonality of birth in sporadic cretinism. *Early Human Development*, **3** : 85, 1979.
- 5) Miyai, K., Mizuta, H., Nose, O., Fukunishi, T., Hirai, T., Matsuda, S. and Tsuruhara, T. : Increased frequency of HLA-AW24 in congenital hypothyroidism in Japan. *New Engl. J. Med.*, **303** : 226, 1980.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約

先天的な甲状腺形成障害によるクレチン症の成因は、現在全く不明であるが、その発症に季節変動のあること、HLA との連鎖がみられることから何らかの環境要因、遺伝要因が示唆される。