

# 研究の総括

## 1. 研究目標

- 1) クレチン症早期発見に関する諸問題
  - a. スクリーニング法の検討
  - b. スクリーニングの精度管理
  - c. 地域のスクリーニングの実施状況
- 2) クレチン症の治療予後に関する諸問題
  - a. 要精検者の精検診断法の検討
  - b. クレチン症の治療法の検討
  - c. クレチン症の追跡調査
  - d. クレチン症の疫学的調査
  - e. クレチン症と鑑別を要する疾患の検討

## 2. 研究経過

昭和56年1～2月に於て、昭和55年12月31日迄にマス・スクリーニングで発見されたクレチン症の治療、追跡調査の全国第一次調査を行い、後述の如き集計結果を得、昭和56年度に行う予定の第二次調査の基礎とした。

昭和56年3月1日（日）、日本都市センターに於て、班会議を行い、昭和55年度の研究成果について発表並びに討議を行った。

## 3. 研究結果

- 1) マス・スクリーニングで発見されたクレチン症の治療、追跡調査の第一次調査。

本研究班の全国アンケート調査として、昭和54年度に厚生省：先天性甲状腺機能低下症早期発見に関する研究班で推薦した全国117の治療管理病院に対して、昭和55年12月31日迄のクレチン症の患者氏名、性、生年月日、スクリーニング施設名、治療管理病院、管理医、備考、からなる調査表を、昭和56年1月に送付し、74病院より調査表の返信を受けた。返信のなかった病院の大部分は状況から推定して治療管理している患者を持たないと考えられた。現在クレチン症を管理しているのは60病院（中推薦病院44、その他の病院16）であり、管理されているクレチン症は163例であった。患者の生年月日から見た年次別数をみると、昭和51、52、53、54、55年は、それぞれ2、8、24、31、98、計163例（男62、女101）で年次毎に急増している（表1）。

これらの患者および新たに発見されたクレチン症に対し、来年度に第二次調査を行う予定である。中島がその調査個人表の原案を示し、若干の修正が加えられた。猶管理病院は必要に応じて調整する必要がある。

表1 年別・月別数(治療管理中のクレチン症)

| 月  | S 51年 |   |   | S 52年 |   |   | S 53年 |    |    | S 54年 |    |    | S 55年 |    |    | 総 計 |     |     |
|----|-------|---|---|-------|---|---|-------|----|----|-------|----|----|-------|----|----|-----|-----|-----|
|    | 男     | 女 | 計 | 男     | 女 | 計 | 男     | 女  | 計  | 男     | 女  | 計  | 男     | 女  | 計  | 男   | 女   | 計   |
| 1  |       |   |   | 1     | 1 | 2 | 1     | 3  |    | 1     | 1  | 3  | 5     | 8  | 5  | 8   | 13  |     |
| 2  |       |   |   |       |   |   |       |    | 1  | 1     | 2  | 3  | 3     | 6  | 4  | 4   | 8   |     |
| 3  |       |   |   |       |   |   |       |    |    |       |    | 1  | 1     | 2  | 1  | 1   | 2   |     |
| 4  |       |   |   | 1     | 1 | 1 | 3     | 4  |    | 1     | 1  | 2  | 9     | 11 | 3  | 14  | 17  |     |
| 5  |       |   |   |       |   | 1 |       | 1  | 2  | 1     | 3  | 4  | 11    | 15 | 7  | 12  | 19  |     |
| 6  |       |   |   | 1     | 1 |   | 1     | 1  | 1  | 1     | 2  | 1  | 3     | 4  | 2  | 6   | 8   |     |
| 7  |       | 1 | 1 |       |   |   | 3     | 1  | 4  | 1     | 1  | 2  | 3     | 7  | 10 | 7   | 10  | 17  |
| 8  |       |   |   | 2     | 2 |   |       |    |    | 2     | 2  | 3  | 3     | 6  | 3  | 7   | 10  |     |
| 9  |       |   |   | 1     | 1 |   | 1     | 1  | 1  | 1     | 2  | 2  | 9     | 11 | 12 | 3   | 15  |     |
| 10 |       |   |   | 1     |   | 1 | 4     | 1  | 5  | 1     | 3  | 4  | 3     | 6  | 9  | 9   | 10  | 19  |
| 11 |       |   |   |       |   |   | 2     | 2  | 4  | 4     | 3  | 7  | 7     | 8  | 13 | 13  | 26  |     |
| 12 |       | 1 | 1 |       | 1 | 1 | 1     |    | 1  | 4     | 1  | 5  |       | 1  | 1  | 5   | 4   | 9   |
| 計  |       | 2 | 2 | 1     | 7 | 8 | 14    | 10 | 24 | 15    | 16 | 31 | 32    | 66 | 98 | 62  | 101 | 163 |

2) スクリーニング方法の検討

- a. 乾燥汙紙血液 TSH 測定法の検討：村田らはディスクの大きさは従来の径 3 mm 2 枚を用いるより、径 4.2 mm を枠に内接するように打抜いたもの 1 枚の方が測定結果が安定していると述べ、大浦ら、松岡らは固相法 RIA によってスクリーニングを行い、大浦らは本法の簡便性、信頼性、安定性が優れていると述べ、松田らは *Staphylococcus aureus* を用いて B・F 分離を行う TSH 測定法を開発し、成瀬らは EIA と RIA による測定を行い、EIA の方が RIA より 10~20  $\mu\text{U}/\text{m}\ell$  の境界例を多く発見できるとし、宮井らも EIA による測定法の開発を行い、優れた方法であることを確認し、自動化も試みている。
- b. 乾燥汙紙血液 TSH 値に及ぼすヘマトクリットの影響：入江ら、大浦らはヘマトクリット値によって TSH 値はかなり大きい影響を受けるのを認め、大浦らは標準 TSH 血液汙紙の作製にあたって一定の規準が必要なことを述べた。村田らは予想したよりヘマトクリットの影響が少ないので、cut off 値を下げることによりヘマトクリットの違いによる見逃しはさけられようと述べた。
- c. TSH の cut off の問題：入江ら、成瀬ら、村田ら、松岡らにより cut off の問題が提起され、多くの討論が加えられた後、第 1 回目は測定分布の上位 3 パーセントイル又は 3% を

選ぶことに略一致したが、第2回目(再測定)の cut off point に関しては結論が得られず、今後の検討によって決められるべきとされた。先に厚生省：先天性甲状腺機能低下症の早期発見に関する研究班の勧告文で再測定の場合の軽度乃至中等度高値(たとえば20~50 $\mu$ U/ml)は20 $\mu$ U/mlを10 $\mu$ U/mlに訂正する方が安全ではないかとの意見が多かった。又全国的に統一されたスタンダードの作成が要望され、研究班として推進することとした。

- d. T<sub>4</sub>とTSHの同時測定：成瀬ら、高杉ら、諏訪らは、何れも同時測定の実施成績より同時測定が有用であることを述べた。成瀬らは原発性クレチン症のみを問題にする限りは第一次スクリーニングとしてT<sub>4</sub>は不適當であると述べた。しかし高杉らは cut off を-2.5SDとして3例のクレチン症を発見している。

- 3) 地域のスクリーニングの実施状況：今回は次の地区(発表者)のスクリーニングの実施状況の報告があった。札幌市(高杉ら)、東北地区(多田ら)、千葉県(中島ら)、静岡県、長野県、石川県、千葉県(入江ら)、東京都(北川ら)、東京都(斉藤ら)、神奈川県(諏訪ら)、中部地区(愛知県、名古屋市、静岡県、岐阜県、三重県)(川村ら)、大阪市(宮井ら)、広島県(臼井ら)、九州地区(山下ら、松田ら)。

今後本研究班は、行政機関、スクリーニングセンター、管理病院、産科医、との密接なる連絡の下にシステム化を行い実施状況の把握を行っていきたい。

- 4) クレチン症と鑑別を要する疾患の検討(表2~4)

- a. 一過性高TSH血症：本症については五十嵐ら、北川ら、藪内ら、臼井らから報告された。本症が軽症クレチン症(特に異所性甲状腺)との鑑別が難しいことは屢々指摘されてきた所であるが、本症の経過観察中にT<sub>4</sub>が下る病例、シンチグラムで異所性甲状腺が確認される症例などから改めて鑑別診断の困難なことが述べられた。北川らはPRL値及びTRHテストによるPRL値が鑑別、予後決定に役立つのではないかと述べた。本症の発見率はクレチン症と同等かそれ以上である。成因に関しては今後の検討を必要とする。
- b. 一過性甲状腺機能低下症：藪内ら、五十嵐ら、諏訪ら、北川ら、臼井らは本症の経験が報告された。本症は必然的にクレチン症との鑑別が重要になってくるが、藪内らは本症と考えられる3例を述べ、3例中2例は低出生体重児であり、新生児期T<sub>4</sub>低下、TSH上昇があり、阪大小児科初診時では正常化し、1例は初診時T<sub>4</sub>低下、TSH上昇があったが、10日後の治療開始直前では、T<sub>4</sub>、TSH共に正常化していることから、本症の存在に注意するよう指摘した。五十嵐らも未熟児に於てはTSH、T<sub>4</sub>値が典型的クレチン症と同様であっても常に本症の可能性を考えるべきであると述べた。諏訪らの1例は胎児造影を受けた児であった。
- c. 未熟児：従来未熟児のT<sub>4</sub>は低い傾向があるために、クレチン症との鑑別に注意が払われてきた。斉藤らは築地産院における新生児の滷紙血T<sub>4</sub>を測定し、在胎週数とT<sub>4</sub>との関係を検

討して、未熟児では成熟児に対して有意の低値を示し、一方血漿蛋白と  $T_4$  とは相関を示さなかったと述べ、31週未満の児で、 $T_4$  低下、TSH 上昇を示し、6～8 週後正常化する傾向を明らかにし、未熟児に特に留意すべきと述べた。川村らは極小未熟児 (960g) で、生後29日に普通採血による血清 TSH  $22.2 \mu\text{U}/\text{m}\ell$ 、生後31日滷紙血液で正常、生後39日で血清 TSH  $320 \mu\text{U}/\text{m}\ell$ 、 $T_4$  低値を示すクレチン症を発見し、これは実際のマス・スクリーニングでは発見もれとなったものであったことを述べた。未熟児と一過性甲状腺機能低下症との関係は上述 (藪内ら、五十嵐ら) した如くである。諏訪ら、中島らも滷紙血  $T_4$  低値で来診したものに TBG 欠損症のほか未熟児が多いことを指摘した。未熟児が検査的のみならず臨床的にも屢々クレチン症との鑑別が問題となるので、今後スクリーニングの時点で特に印をつけるなどの検討も必要と思われる。

- d. TBG 欠損症 (減少症): 本症は  $T_4$  を指標としてスクリーニングした場合または TSH,  $T_4$  の両方でスクリーニングされて  $T_4$  が先に判った場合、精検病院で発見されるが、予想以上に高頻度に見られることが指摘されてきた。松浦らは本症の発見率は  $1/1.141$  であったが、cut off point の設定如何で頻度が変わると指摘し、又 TBG 測定 kit の製品別によって若干の食い違いがあることを指摘した。中島らも  $1/2.836$  の頻度を指摘した。宮尾らは TBG 欠損症を合併した無甲状腺クレチン症 (但しマス・スクリーニングで発見されたものではない) を報告した。従来、本疾患と甲状腺疾患との因果関係を暗示する報告が多かったが、これは単に甲状腺疾患患者の TBG を検査することによって発見されたからか、又は本当に因果関係があるのかを明らかにすべきであろう。但し本人、母親は一般に健康であるので診断確定時の保護者への対応方法は十分検討されるべきである。高杉らは滷紙血液の TBG 測定を実施し、TBG 欠損症 (減少症) をスクリーニング可能であるとした。

#### 5) クレチン症の治療法の検討及び追跡調査

中島らはマス・スクリーニングで発見されたクレチン症の初期治療について、 $\ell$ - $T_4$   $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  /日を始め、8日目より  $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  に増量を行い、1例を除いて問題を認めず、1例に低下症状と思われる無呼吸発作が増量前に出現を見、又症例により  $T_4 \rightarrow T_3$  への転換の悪いものがあった。初回より8又は  $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  としたものは、 $T_3$ 、 $T_4$  の上昇速やかで且つ異常高値も示さず、臨床的にも問題がなかったと述べた。更に1才前後のクレチン症の  $\ell$ - $T_4$  適量を TRH テストで検討し、概ね  $5 \sim 7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  と考えた。佐藤らは乳児期の血中  $T_3$ 、 $rT_3$  値は変動が大きく、 $\ell$ - $T_4$  過剰投与の指標としては判定困難であると述べた。藪内ら、中島ら、多田ら、などから治療管理中のクレチン症全例が DQ、IQ が正常に進んでいることが述べられたが、山下らはクレチン症8例中1例に治療開始が早期であったにも拘らず、IQ の低下を来した1例を経験し、今後重要な問題を含んでいることを示唆した。諏訪らは未熟児で死亡した1例を、

臼井らは多発奇形、肺炎のため、山下らは先天性心疾患、肺炎、抜去困難症のため死亡したクレチン症の各1例を報告している。

成瀬らはクレチン症の治療追跡調査にIQ、DQのみでなく、小児の行動調査が必要であると述べそのために小児行動質問表の使用を提起した。

村田らは、クレチン症の管理に必要な骨年齢評価について新生児、乳児早期の膝部のレ線像をマイクロコンピューターを用いてのRWT法の応用を検討した。

#### 6) クレチン症の疫学的調査

宮井らはクレチン症の発生に季節の変動があることを指摘し、大阪地区では6～8月出生が有意に多く、全国集計では5～7月が有意に多いことを示し、何らかの環境因子が関与することを示唆した。

表2 濾紙 TSH 高値で精検に送られたもの  
 必須検査  
 血清TSH、血清T<sub>4</sub>、骨レ線像(大腸骨遠位端骨核)、  
 心電図、チェックリストによる臨床症状の点検  
 望ましい検査  
 血清遊離T<sub>4</sub>、血清T<sub>3</sub>、  
 血中抗甲状腺抗体(甲状腺炎の家系歴のある場合)  
 必要な場合  
<sup>99m</sup>Tc または <sup>125</sup>I による甲状腺スキャン

表3 濾紙 TSH 高値による精検者

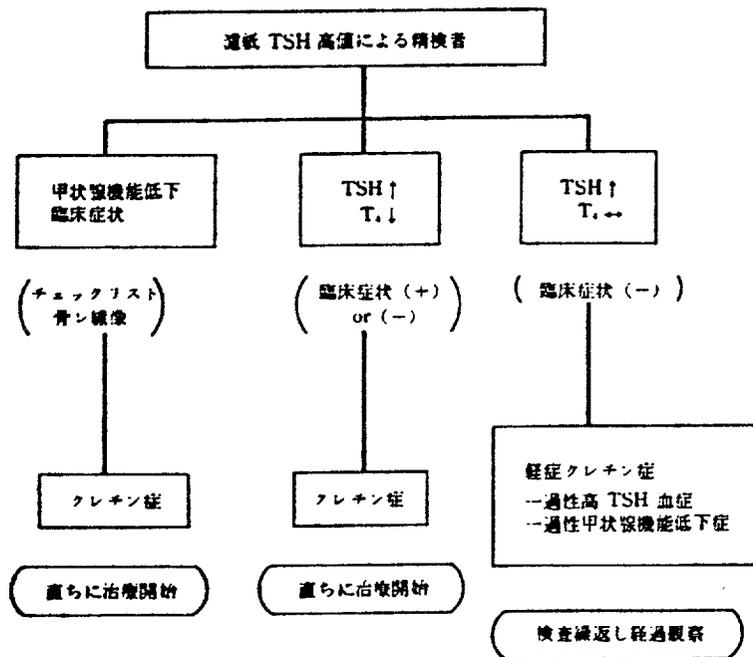
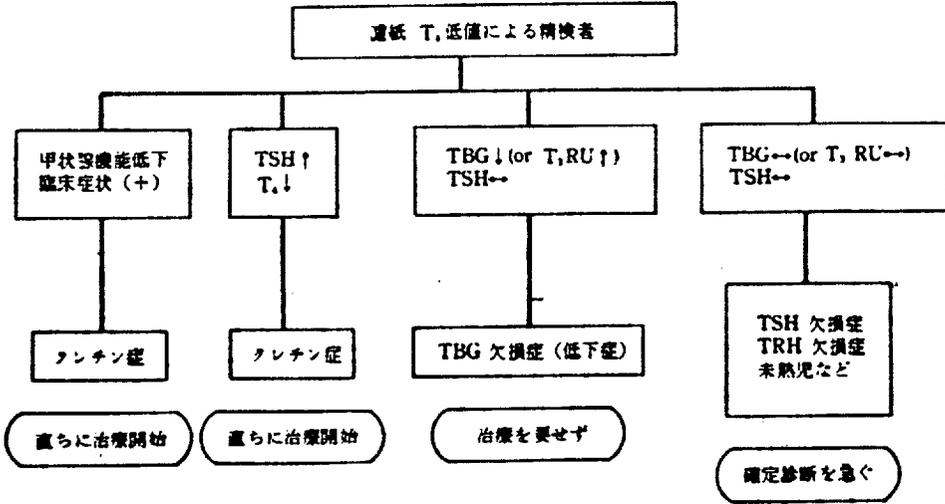


表4 濾紙 T<sub>4</sub> 低値による精検者



## 慢性甲状腺機能障害の疫学と 予後に関する研究報告書

千葉大学医学部小児科 中島博徳  
猪股弘明  
池上宏  
佐々木望

### 1. 千葉県におけるクレチン症マス・スクリーニング成績と問題点

千葉県では昭52年より入江、成瀬らによるスクリーニングが行われ、千葉大小児科が診断治療管理を行っている。昭52年12月までに、TSH 高値にて 156,973人中17人 (1/9,234) の原発性のクレチン症と、3人の一過性高 TSH 血症が発見された。T<sub>4</sub> 低値にて 133,273人中、TBG 減少症が47人 (1/2,836)、未熟児によるものが8人であった。経過観察中が2例。視床下部、下垂体性クレチン症は未だ発見されない。濾紙 TSH・T<sub>4</sub> 同時測定により、原発性クレチン症例の甲状腺機能状態が的確に把握される利点があるが、false positive である TBG 減少症が高率に存在し、スクリーニング段階での鑑別の必要性も感ずる。未熟児の T<sub>4</sub> 低値に関しては、今後未熟児の甲状腺機能の基礎的検討を行い、スクリーニングにおいて成熟児とは別の配慮を行うことも検討を要する。

## 2. クレチン症の初期治療法

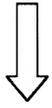
乳児早期に治療開始した本症13例を対象とし、治療初期の臨床経過、血中 $T_4$ 、 $T_3$ 、TSH、 $rT_3$ の変化を検討した。 $l-T_4$ 初回量 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ とし、8日目より $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ とした10例において、1例を除く全例で臨床的に問題はなかった。1例は機能低下症状と思われる無呼吸発作が増量前に出現した。血中 $T_3$ はほぼ10日以内に、 $T_4$ は21日以内に正常化した。症例により $T_4$ から $T_3$ への転換の悪いものがあった。初回量を8、 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ とした各1例において、臨床的に問題なく、 $T_4$ 、 $T_3$ の上昇も速やかであった。この量では、 $T_4$ 、 $T_3$ は異常高値に達せず、これは $rT_3$ への転換を多くすることによって緩衝されている成績を得た。

## 3. 1才前後におけるクレチン症の $l-T_4$ 至適投与量 (表1)

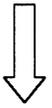
7例においてTRH反応を指標に検討した。正常TRH反応を示す量は $l-T_4$  $4.3\sim 6.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であり、その時の血中 $T_4$ は正常上半分に、 $T_3$ は正常範囲内に位置した。1才前後の $l-T_4$ 至適投与量は $5\sim 7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と考えられた。

表1 Optimal dose of L- $T_4$  in congenital hypothyroidism aged about 1 year

| No. of case                           | age Yr/Mo | dose of L- $T_4$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ | serum $T_4$ $\mu\text{g}/\text{dl}$ | serum $T_3$ $\text{ng}/\text{dl}$ | serum value at diagnosed |       |       |     |
|---------------------------------------|-----------|--|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|-------|-------|-----|
|                                       |           |  |                                     |                                   | age                      | $T_4$ | $T_3$ | TSH |
| 1                                     | 1/7       | 6.0                                      | 10.1                                | 156                               | 2 Mo                     | 2.2   | 85    | 423 |
| 2                                     | 1/7       | 4.3                                      | 8.9                                 | 178                               | 1                        | 7.3   | 178   | 96  |
| 3                                     | 1/5       | 6.5                                      | 12.8                                | 182                               | 1                        | 5.5   | 168   | 167 |
| 4                                     | 1/4       | 4.9                                      | 15.2                                | 217                               | 1                        | 1.7   | 60    | 458 |
| 5                                     | 0/9       | 5.1                                      | 12.0                                | 189                               | 2                        | 8.0   | 163   | 140 |
| 6                                     | 1/4-8     | 4.8-5.7                                  | 7.6-10.9                            | 141-149                           | 1                        | 0.5   | 83    | 216 |
| 7                                     | 0/9       | 6.3                                      | 9.0                                 | 210                               | 4                        | 0.5   | 25    | 750 |
| range                                 |           | 4.3 - 6.5                                | 8.9 - 15.2                          | 149 - 217                         |                          |       |       |     |
| mean                                  |           | 5.5                                      | 11.0                                | 182                               |                          |       |       |     |
| SD                                    |           | 0.8                                      | 2.4                                 | 26                                |                          |       |       |     |
| mean $\pm$ 2SD of age-matched control |           |  | 6.9 - 16.1                          | 154 - 250                         |                          |       |       |     |



**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



1. 研究目標
  - 1) クレチン症早期発見に関する諸問題
    - a. スクリーニング法の検討
    - b. スクリーニングの精度管理
    - c. 地域のスクリーニングの実施状況
  - 2) クレチン症の治療予後に関する諸問題
    - a. 要精検者の精検診断法の検討
    - b. クレチン症の治療法の検討
    - c. クレチン症の追跡調査
    - d. クレチン症の疫学的調査
    - e. クレチン症と鑑別を要する疾患の検討