

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. スクリーニング方法の検討
 - 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

- 1) マスクリーニングで発見されたクレチン症の第三次全国追跡調査を、昭和57年3月31日以前に出生した症例につき、昭和57年6月に実施した。
- 2) 昭和57年10月5日(火)、竹橋会館に於て臨時班会議を開いた。厚生省母子衛生課、尾崎課長、関課長補佐を招き、中島、入江、成瀬、宮井、北川、諏訪の班員によりEIAのスクリーニングへの導入について懇談した。
- 3) 昭和58年2月26日(土)、農協ビルに於て班会議を行い、昭和57年度の研究成果について、各班員の発表及び討議を行った。

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、追跡調査の第三次全国調査
中島、猪股(千葉大小児科)が調査集計を行った。
昭和56年度に行った第二次調査では、クレチン症203例につき、性別、調査時の患児年齢、月別出生数、調査時現住所、汙紙血TSH、 T_4 濃度、精検初診日、妊娠経過、出生時の状況、周生期の症状、家族歴、病型初診時症状、初診時検査成績、合併症、初期治療法、治療後発達経過、治療後検査成績、治療後DQ又はIQなどについて集計した。
今回の第三次調査では第二次調査の結果を踏えて個人調査表を116病院に依頼し、299例のクレチン症につき追跡調査ができた。これらの他に、一過性高TSH血症、一過性甲状腺機能低下症、未熟児、TBG減少症などクレチン症と鑑別を要する症例の調査表が集ったが別途集計した。猶診断未確定例殊に、一過性高TSH血症と軽症型クレチン症との何れかが鑑別できず、経過を追っているものは21例を数え別途集計した。
クレチン症の患者は5～0歳、男女比は略1:2、月別、季節別に特に偏りなく、これは無甲状腺

性、異所性の病型に於ても同様であった。在胎週の平均は一般人口と変りないが、在胎週の短いものがやや多く、出生体重の少ないものもやや多い傾向がみられたが有意性は不明である。浜紙 TSH, T_4 の平均は感度以上又は感度以下を除き、それぞれ $97.7 \pm 69.2 \mu\text{U/ml}$, $4.7 \pm 3.6 \mu\text{g/dl}$ で、TSH の感度が優れていた。精検初診日は平均29.9日で、前回調査とほとんど変りなく、現在の本邦の体制ではこれが限度と推定される。しかし将来 EIA の導入があれば初診日は格段に短縮される可能性がある。周生期の症状として中等度以上の黄疸、不活発、哺乳力不良、腹部膨満が多く、合併症が10.4%の高率にみられ、内訳は先天性心疾患、小奇形、脳奇形などが多かった。死亡例は4例にみられたが、中3例は奇形を合併、1例は SFD で、甲状腺機能低下が直接の死因とは考えられなかった。甲状腺疾患の家族歴は10.1%に見られた。病型決定は治療優先の為、55.9%に留ったが、その中異所性が53.3%を占め、最も多く、次いで欠損性が30.5%、合成障害が15.6%であった。下垂体性は僅かに1例であった。初診時のチェックリストスコアは診断、治療に極めて有用であった。初診時の検査成績では TSH, T_4 では前者が反応がよく優れていた。マイクロゾーム抗体、サイログロブリン抗体の陽性率は前回の報告と異なって一般人口よりも高率に認められた。治療開始日平均は50.3±66.2日であったが、これは治療開始を経過観察しながら決めた症例が多い為であり、単純に治療が遅延したものではない。薬剤は L- T_4 使用が77.4%で前回よりも増え、その初期投与量は $5 \mu\text{g/kg/日}$ が大部分で、次いで $10 \mu\text{g/kg/日}$ が多かった。治療後の発達および検査成績は平均では正常を示した。治療後の最も新しく測定された DQ または I Q については90以上が129名 (87.2%) を占め、89~80, 16名 (9.25%)、79~70, 0名、70未満, 3名 (2.0%) であった。70未満の3名は Down 症候群2, Cornelia de Lange 症候群1 の合併で当然であり、89~80の16名に関しては未だ年齢も若く、現時点では将来の I Q の予想は困難であり、今後の調査が重要である。

以上の如く、既に5年を経過した本邦のクレチン症マススクリーニングは順調に行われ発見されたクレチン症は概ね期待通りの成績をあげている。これは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(代表 入江実)で、中島らが行ったマス・スクリーニング以前のクレチン症全国497例の実態調査で、約2/3が精薄であった調査成績と較べ飛躍的進歩である。今後引続いて定期的に追跡調査を行う予定である。

2) スクリーニング方法の検討

a. 浜紙 TSH, T_4 , Free- T_4 測定法について

高杉らは浜紙 TSH, T_4 両者測定でスクリーニングを行い、 T_4 低値のものに浜紙血 TBG 測定を行い T_4 /TBG Index を算出した。低出生体重児のクレチン症の1例は、初回採血時に T_4 低値にも拘らず、TSH は $8.3 \mu\text{U/ml}$ で高値を示さず TSH 測定のみでは見逃されていたことになり、 T_4 測定も重要であると述べた。

入江らは Disc TSH によるスクリーニングを行い、高値のため精検を依頼したものの濃度別に分布を比較すると、 $50 \mu\text{U/ml}$ 以下では正常者が全体の27.1%、一過性高 TSH 血症が14.3%と多く、 $100 \mu\text{U/ml}$ 以上を示すものは、クレチン症が全体の20%で最も多いが、正常者も全体の10%も含まれ

ていた。一過性高 TSH 血症は $100 \mu\text{U}/\text{ml}$ 以下であった。また精検の結果クレチン症の約1/3は血清 T_4 が正常を示しており、後者は血清 T_3 も正常範囲を示していた。以上よりスクリーニングにおいて TSH 測定役割は重要であると述べた。

成瀬らは千葉県下出生児 228,178 人で汚紙血 TSH, T_4 の両者測定を行い、クレチン症を 21 名発見した。これらにおいて TSH は全例高値を示したが、 T_4 は 11 例において第 1 回目測定で -2.3 SD 以下を示さず、中 5 例は正常域に入っていた。 T_4 異常低値のものは TBG 異常症のみで、続発性甲状腺機能低下症はなかった。以上より、TSH 測定 T_4 測定に対しての優位性を実証した。

宮井らはスクリーニングにおいて T_4 測定では TBG 減少症が偽陽性となるのでこの欠点を補うべく、汚紙血遊離型 T_4 の微量測定法を開発した。本法は、感度、再現性、簡易性の点でスクリーニングに適し、原発性および二(三)次性甲状腺機能低下症と、TBG 低下症と鑑別可能である。また、マススクリーニングのみならず十分量の採血困難な未熟児や重症患者の検査法としても応用できると述べた。

斉藤らは前年に引続いて汚紙 TSH 測定の精度管理を spearman 順位相関係数を用いて全国 22 施設で行い、未知検体の濃度レベルについての報告と共に、それらが真の濃度順位といかに相関するかを連絡量として表わしうる順位相関係数が有用であると示した。

b. 汚紙 TSH の酵素免疫学的測定法 (EIA) の検討

高杉らは 2 種類の TSH-EIA キット既ち第 2 抗体固相化ビーズ法 (F 社製)、一段階サンドイッチ法 (E 社製) を検討し、両法とも感度、再現性は良く、RIA との相関も良好であった。しかし EIA の両法において、TSH 濃度と無関係に蛍光強度が増加したり、減少する検体があり、偽陽性および偽陰性となる可能性が RIA よりも大であることから、今後これらの原因究明とキットの改良が必要であると述べた。

大浦らも TSH-EIA (サンドイッチ法) を使用してパイロットスタディを行い、5 例のクレチン症と 1 例の一過性高 TSH 血症を発見し、前者は 1 パーセントイル、後者は 2 パーセントイルのカットオフポイントで発見した。TSH 濃度上昇が軽度の場合も EIA で十分発見可能であり、有用な方法であることを示した。しかし、EIA で異常高値を示したもので RIA では正常を示した例のあることを発見し、この原因に関しては検討中であると述べた。

3) 地域のスクリーニングの実施状況

今年度は次の地区(発表者)のスクリーニング実施状況の報告があった。北海道地区(松浦ら)、札幌市(高杉ら)、東北地区(多田ら)、神奈川県(諏訪ら)、千葉県(成瀬ら)、千葉県(中島ら)、静岡、長野、石川、千葉各県(入江ら)、静岡県(五十嵐ら)、中部地区(川村ら)、大阪市(大浦ら)、大阪市(藪内ら)、兵庫県(松岡ら)、四国地区(宮尾ら)、北部九州(山下ら)、南九州地区、沖縄(松田ら)。

4) スクリーニングで発見されたクレチン症およびその周辺疾患の検討

a. クレチン症の臨床症状、治療、予後など

諏訪らはスクリーニングされた23例のクレチン症についてその臨床症状などを追跡した。

新たなチェックリストを作成しこれについて検討した。一方初期治療法では T_3 より始めて T_4 に移る方法と直ちに T_4 より始める方法を比較検討し、両者における実際の頻度の差は明らかではなかったが前者は甲状腺機能亢進となる危険性が予想されるとした。また日齢15日にも拘らず臨床的に重症なクレチン症を経験し早期診断、治療の方法の検討の必要を述べた。

佐藤らは乳児期前半では $T_4 \rightarrow rT_3$ 変換系の優位が認められるとし、TSH が抑制され、 T_3 、 rT_3 が正常範囲にコントロールされ、かつ知能発達、身体発育に悪影響をおよぼさない $L-T_4$ 投与量は初期投与量として $8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、6カ月～2歳では $5\sim 6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と考えられると述べた。

山下らは56年6月の研究班によるクレチン症全国調査211例のクレチン症の中、IQ(DQ)99以下の12症例の再調査を行ってIQ(DQ)低下の因子分析を行い欠損性にIQ低下例が多いことを認めた。

b. 新生児一過性甲状腺機能低下症、一過性高 TSH 血症

藪内らは新生児一過性甲状腺機能低下症の3症例の経験から、一担新生児一過性甲状腺機能低下症と診断した症例においても、軽度のホルモン合成障害がある可能性がありこのことを念頭において長期にわたる経過観察が必要であることを述べた。

村田らは一過性高 TSH 血症と代償された原発性甲状腺機能低下症と鑑別の難しい症例を呈示し、このような症例はなるべく治療して見た方がよいのではないかと述べた。

山下らは一過性高 TSH 血症の7例で、TSH の正常化は3～15カ月(平均5カ月)かかると述べた。

c. 未熟児

川村らは未熟児でクレチン症の疑いが生ずる症例を検討した。一般に一過性高 TSH 血症又は一過性甲状腺機能低下症があっても経過観察中に正常化する事が多いが極少未熟児の場合は TSH も高く、 T_4 も低値でかつクレチン症を思わせる所見も多いので、 $L-T_4$ で治療せざるを得ないが、しかし体重が3～4kgに増加するに従い、正常化し $L-T_4$ を中止できるものが殆んどである。従って未熟児の場合は成熟児と異って $L-T_4$ の $1\sim 1.5\sim 2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ のごく少量投与で始め注意深く観察する必要があることを述べた。猶中部地区では未熟児でクレチン症である症例は発見されていない。

宮尾らは未熟児の甲状腺機能を T_4 、 T_3 、 $r-T_3$ 、TSH、TRH テストの面より検討し、 T_3 、 T_4 の減少傾向を認め、在胎週数の少ない者ほどこの傾向が強く、TSH の上昇がみられないものがみられた。甲状腺ホルモンの動態は一般状態をよく反映し、低下状態から回復のみられないものは予後不良のことが多く、TSH 上昇がみられないことは回復力の低下状態にあるとも考えられ注意深い観察が必要と述べた。

d. TBG および TBG 欠損(減少)症

スクリーニングにより浜紙 T_4 測定を行うことにより TBG 欠損(減少)症が多く発見されるが、中島らは千葉県のマススクリーニング255,142人中から発見された TBG 減少症106人を検討し、男

児は94人で多く、1/1,400の発生率であり T_4 、 T_3 、TBG 何れも著しく低く、女児では男児より総て高い傾向があった。男児の母親の大部分はTBG低値でその値は広く分布していた。本症の生後1年における成長発育、発達の追跡調査を行った結果、全例正常であった。

また、TBG以外の種々の結合蛋白は正常であった。

北川らは甲状腺機能異常を合併したTBG欠損症を報告し、1例は一過性高TSH血症、1例は異所性甲状腺をTBG欠損症に合併したものである。両例とも従来の血中 T_4 、 T_3 、Free T_4 などでは甲状腺機能を正確に表現できず診断が難しく、将来TBGに影響をうけないFree T_4 測定法の確立などが望まれると述べた。

五十嵐らは正常児の乳児期早期（生後3カ月前後）にTBGが一過性に高値を示す傾向があることを示した。但し、遊離 T_4 は乳児期月齢によって変らなかった。

e. 甲状腺抗体

松浦らはスクリーニングで要請検になった児の母児抗甲状腺抗体保有率を検討し、53例中抗体陽性者は30.2%で一般人口よりも高く、抗マイクロゾーム抗体陽性者は28.3%、抗サイログロブリン抗体陽性者は9.4%、両者とも陽性の者は4例（7.5%）であり、抗体陽性者16例のうちクレチン症は2例にすぎず甲状腺抗体がクレチン症の発生原因に関与していることは考え難いとした。しかし陽性率は一般人口よりも高いので今後の検討が必要であるとした。

松田らは多数の尿紙血液中のマイクロゾーム抗体を測定して、陽性率は3.13~5.62%であることを認めた。しかしクレチン症との関係は見出せなかった。

山下らはマイクロゾーム抗体陽性の甲状腺機能低下症の4児例を述べ、中1例は一過性甲状腺機能低下症の可能性が強いが、クレチン症の病因を考える上でマイクロゾーム抗体陽性は興味深いと述べた。

f. その他

白井らはクレチン症における生体内亜鉛動態を検討し、クレチン症の血漿亜鉛値は、2検体が高値を示したが、13検体は正常であった。また赤血球中亜鉛値は、14検体中9検体が高値を示した。赤血球中の亜鉛の大部分はCarbonic anhydraseと結合していることより甲状腺ホルモンが亜鉛-Carbonic anhydrase結合に影響をおよぼしていることを示唆した。

4. 結語

1) 今回の全国第三次調査で、本邦で行われているクレチン症マス・スクリーニングが、略期待通り順調な成績を示していることが確認された。

2) しかしスクリーニングで発見されたこれらクレチン症の予後は未だ患児が幼少であるため今後の推移は不明であり、特にDQ（IQ）が境界領域を示している患者の推移については現在予断は許されない。定期的、少なくとも学童期にわたる長期follow upに具えて具体的なsystem化および検査法の確立が必要である。

3) マス・スクリーニング方法としてTSH-RIAは略満足すべき成果を上げているが、猶十分な

る精度管理が必要である。

4) 既に RIA に代る EIA が検討され十分な感度と再現性が確立され、また地域ごとに測定可能な為にスクリーニング時間の短縮が期待できる。しかし今回蛍光強度に影響を与える不明因子が指摘された。早急なる原因の究明と改良が望まれる。

5) クレチン症の病因的、疫学的検討も今後の一層の集積が望まれる。

6) 前年度に引続いてクレチン症と鑑別を要する一過性甲状腺機能低下症、一過性高 TSH 血症、未熟児、TBG 欠損(減少)症などの多数の経験例が報告され、その管理法などに多数の新知識が導入された。しかし、クレチン症と極めて鑑別が困難な症例がかなりあり、一層の検討の上、治療指針の確立が必要である。

マススクリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症の 第三次全国調査成績

千葉大学医学部小児科 中島 博徳
猪股 弘明
東邦大学医学部第一内科 入江 実

厚生省・慢性甲状腺機能障害の疫学と予後に関する研究班では、マススクリーニングで発見されたクレチン症の全国調査を継続的に行っているが、今回昭和57年3月31日以前に出生した症例につき昭和57年6月に行った第三次調査成績が得られたので報告する。

本邦におけるスクリーニングは、昭和50年以来一部の地域で、昭和54年以来ほぼ全国的に行われ、大部分の地域では濾紙血液につき TSH 単独で、一部では TSH, T_4 の両者測定が行われている。

今回の調査は、第一次(昭和56年1月)、第二次調査(昭和56年9月)の結果を踏まれて個人調査表を116病院に依頼し、84病院(72.4%)より返信を受け、調査表の精査により非該当例を除外し、299例のクレチン症が治療管理されていることが判明した。これを千葉大学情報処理センターにて集計処理を行った。

成績および考察

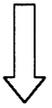
1. 出生年度別症例数(表1)

57年3月31日現在の年度別患者数である。今回は前回と違って種々の利点より、出生は年度別即ち4月1日～3月31日にまとめた。男女比は略1:2であり、患者数は年次別に増加していたが55年度と56年度は略同数であるので、今後あまり変動がないものと予想される。

()内の数字は経過観察中の症例数であり、クレチン症の例数とは重なり合わないものである。



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)

- a. スクリーニング方法の検討
- 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