

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. 濾紙血 TSH 測定方法の更なる改良
 - b. 全国のおよび施設内精度管理の問題
 - c. T_4 、free T_4 、TBG 等の測定を併用する功罪の問題
 - d. 未熟児のスクリーニング方法の検討
- (2) クレチン症の治療予後に関する諸問題
 - a. 全国実態調査、特に予後調査
 - b. 診断困難例の集積および対策
 - c. 神経・精神発達予後の詳細な追跡方法
- (3) 一過性甲状腺機能低下症の実態、成因および追跡
- (4) 一過性高 TSH 血症の実態、診断基準、成因および追跡

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および周辺疾患の第 6 次全国調査を、昭和 60 年 3 月 31 日以前に出生した症例につき、昭和 60 年秋に実施し、昭和 61 年 2 月の班会議で報告した。
- (2) 昭和 61 年 2 月 8 日 (土)、新宿 NS ビル SRL セミナールームに於いて班会議を行い、昭和 60 年度の研究成果について、各班の発表および討議を行なった。

3. 研究結果

- (1) マスクリーニングで発見されたクレチン症および周辺疾患の第 6 次全国調査

中島、猪股、佐藤(千葉大小児科)が今回も調査集計を担当した。全国 137 病院に調査依頼し 88 病院(64%)から返信を受けた。調査方法は前回と同様である。

前回集計時点での 501 例のクレチン症のうち、17 例の診断が変更され、今回報告例と合わせると 623 例が集計された。同様に、91 例の一過性甲状腺機能低下症のうち 1 例が診断変更され、総計 110 例が集計された。一過性高 TSH 血症は 77 例中 6 例が変更され、総計 98 例となった。経過観察中および不明例 46 例中診断の確定したものは 12 例で、今回報告例と合わせると 64 例が現在も診断未定のまま経過観察中である。

集計成績からの諸問題点を集約すると、精検初診日令がさらに早まり、早期発見にさらに役立っている事は喜ばしい。診断の変更は調査毎に見られ、甲状腺機能低下あるいは高 TSH 血症が一過性と思われた中に再び異常となる例のあることは今後とも長期の追跡の必要性が示された。中枢性のクレチン症が 4 例集計された。合併症としてダウン症候群、先天性心疾患のクレチン症における出現頻度が明らかに多い点は今後本症の発生の学的成因研究の端緒となるかもしれない。

知能予後はほぼ一般人口の分布と変わりなく、特に合併症のある例を除くと良好な知能予後を示している。ただし、今後年長児のIQを集積する事が必要と思われた。また知能指数のみでなく神経生理学的検討が今後重要である。

(2) スクリーニング方法等に関して

最近TSHの高感度測定法が脚光を浴びている中で、Magic TSHキットを濾紙血TSH測定に応用すべく改変して検討した(村田ら)。まだ若干の検討の余地があると思われる。成瀬らもTime-resolved fluorometric immunoassayの紹介をした。血清TSHの高感度測定法については、後述の如く入江ら、中島らの報告もあるが、スクリーニングへの応用に対しても今後の検討が待たれる。川村らは昨年度に引き続き酵素免疫法による簡易迅速な測定法を検討した。濾紙血フリーT₄を酵素免疫法(EIA)で測定する方法が開発された(宮井ら)。TBGに影響されず、T₄スクリーニングよりも利点のある可能性が示された。また新生児の甲状腺機能を追う上にも採血量が少ない利点があると思われる。TSH-EIA法によるスクリーニングは全国7施設で行われているが(成瀬ら)、1年8カ月間のスクリーニング成績を鶴原らが報告し、有用であることが再確認された。諏訪らにより中枢性クレチン症の4例をまとめて報告された。1例は濾紙血TSH高値で発見されたTRH欠損症であり、残り3例はT₄によるスクリーニングでしか発見できない症例であるが、現行のTSHスクリーニングにT₄を加える意義を再評価する必要も考えられる。

(3) 精度管理等に関して

同一測定キットを用いている16施設に対して施設内および施設間のTSH測定精度を検討し、同一キットで同一スタンダードを用いた方法でも変動は大きく、各施設毎に精度に合わせたカットオフ値の設定が望ましいとの報告があった(高杉ら)。厚生省の補助の下に全国的精度管理が行われているが、昨年度より異常検体の見逃し施設数は減少したと報告された(成瀬ら)。そして、測定を外部委託している施設の結果報告が遅い点の改善と、標準血液濾紙の全国统一化を成瀬らは提案した。後者に関して入江らは、標準血液濾紙を統一することにより測定キットが異なっても測定値のばらつきが減少することを報告した。この件に関し議論がなされたが、標準濾紙の統一化に賛成の意見が多く、しかしそれのみでなお解決しない問題は今後引続いて検討してゆくこととなった。

スクリーニングで発見漏れの1例が報告された(多田ら)。既に発表されている例(阪大・野瀬ら)と同様に保存濾紙血の再検査でも異常なく、スクリーニング時にはTSHは正常で、後に上昇したものと推定されたが、検体の取り違えの可能性についても論議された。

(4) クレチン症の周辺疾患および特異な症例

乳児一過性高TSH血症と一旦診断した17例の追跡調査を行い、1例がTSH高値となっており、3例にGoiterが出現していたと述べた(藪内ら)。今回調査時年令から考えるとTSH異常値の例がもっと多いのではないかとの疑問もあった。一過性高TSH血症の診断は一層注意する必要があると思われた。

松浦らは、阻害型TSH受容体抗体を有する慢性甲状腺炎の母親とその新生児の予後に関し

て全国調査を行い、母親 12 例と児 18 例を集計解析した。妊娠中に甲状腺機能低下状態にあった母親の児に精神運動発達の遅れが多く見られたことは注目に値し、この機序については今後検討を要するが、妊婦甲状腺機能スクリーニングの重要性を示唆するかも知れない。斉藤らは、TSH 受容体抗体 (TRAb) をスクリーニング偽陽性者を対象に調べたところ、濾紙血 TSH 高値の者に TRAb 陽性 (8%以上) 者が有意に多かったと述べた。

海藻類過剰摂取による甲状腺機能低下症の 1 例の報告があった (鶴原ら)。また、一過性に甲状腺機能が正常化した甲状腺ホルモン合成障害の 1 例の報告があった (松田ら)。軽度の高 TSH 血症が 5 才現在も続いている症例の提示があり、甲状腺レセプターに関係した異常ではないかとの推論があった (村田ら)。 l - T_4 治療で T_4 、 T_3 正常にも関わらず TSH 軽度高値を呈するクレチン症が数例示された (西ら)。血中 T_4 、 T_3 の正常値には個人差がある事、 l - T_4 治療中の T_4 の値に対する解釈など討議された。同様な症例に対する検討として、 l - T_4 服用前後の血中ホルモンを測定し (山下ら)、 l - T_4 服用との関連性は少なく、feedback 機構の異常を推測しているが、投与量を増やして検討すべきであるとの討議があった。治療後にも関わらず血中サイログロブリン (Tg) の高値が続く症例における Tg の解析が報告された (北川ら)。

(5) 治療管理および基礎的検討等に関して

四国地区のスクリーニング現況および管理体制は昨年より向上しているとの報告があった (宮尾ら)。高感度 TSH 測定法を用いて、未熟児の TSH を検討し、超未熟児においては TSH が低値で下垂体での negative feedback の未完成の可能性も示唆した (入江ら)。同じく高感度 TSH 測定法を用いて、従来の方法では判別不能だった正常下限値の設定が可能となった事、TRH 試験の代用となり得る事、従って従来不十分であったクレチン症の治療中の指標として極めて有用である事が示された (中島ら)。

クレチン症における神経学的研究として、白質髄鞘化の評価を Magnetic Resonance Imaging で、中枢および末梢の神経伝導速度を Somatosensory Evoked Potential (SEP) で評価し、年長児で発見されたクレチン症では、髄鞘化が乏しく、中枢伝導速度の遅延だけが認められたが、マススクリーニングで発見された症例では末梢神経伝導速度の遅延だけが認められたと報告した (中島ら)。新生児甲状腺機能低下ラットにおいて、有髄神経線維の総数は正常だが直径の成長が遅延しており、クレチン症の運動機能障害等に関連しているのかもしれないと報告された (五十嵐ら)。

甲状腺ホルモン欠乏によりカテコールアミン依存性熱産生が亢進することを示唆する実験の報告がなされた (佐藤ら)。甲状腺ホルモンと脂質およびクレアチニン・キナーゼ、アルドラーゼとの相関について検討し、従来から言われている成績が再確認された (松田ら)。

4. 結 語

- (1) 第 6 次全国調査によって、本邦のクレチン症マススクリーニングの成果が改めて確認された。同様な調査は引き続き行われる必要がある。
- (2) クレチン症、一過性甲状腺機能低下症、一過性高 TSH 血症などの診断名は一部の症例

では相互に変わる可能性があり、今後とも慎重な追跡が必要である。

- (3) クレチン症における抗甲状腺抗体出現率が多い事、合併症としてダウン症候群と先天性心疾患が多い事等に関して、さらに詳しい調査をして実態を把握する必要がある。
- (4) 知能予後だけでなく神経学的検討が年長児のクレチン症で行われねばならない。
- (5) スクリーニングの精度管理が全国規模で行われているが、その一層の合理化と今後生ずる可能性のある問題点の速かな処理を行わなければならないであろう。

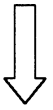
分担研究者

中 島 博 徳（千葉大学医学部小児科）

入 江 実（東邦大学医学部第一内科）



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. 濾紙血 TSH 測定方法の更なる改良
- b. 全国のおよび施設内精度管理の問題
- c. T4, freeT4, TBG 等の測定を併用する功罪の問題
- d. 未熟児のスクリーニング方法の検討

(2)クレチン症の治療予後に関する諸問題

- a. 全国実態調査、特に予後調査
- b. 診断困難例の集積および対策
- c. 神経・精神発達予後の詳細な追跡方法

(3)一過性甲状腺機能低下症の実態、成因および追跡

(4)一過性高 TSH 血症の実態、診断基準、成因および追跡