

クレチン症マススクリーニングにてTSH高値を見出された児の血中Thyroglobulin(Tg)の意義

— 持続的にTgの高値を示した1例を含めた検討 —

北 川 照 男
松 浦 幹 夫
明 石 恭 治

(日大医学部・小児科)

クレチン症の新生児スクリーニングがはじめられてから早期治療の有効性が再確認されている。それと共に新生児一過性高TSH血症などのこれまでに知られていなかった病態が知られるようになり、高TSH血症を呈した児に対する甲状腺剤早期投与の基準については、現在なお一定の見解が得られていないのが現状である。サイログロブリン(以下Tgと略)は、 T_3 、 T_4 のprohormoneであるが、近年、測定法が改善されて種々の病態での検討が行われ、Czer-nichow 等は無甲状腺と他の病型の鑑別にTgの検出の有無が有用であると報告して以来、いくつかの報告がある。

我々は、クレチン症のマススクリーニングで血清TSHの高値を指摘されて、その診断を求めて来院した児の診断にTgの測定が有用であるか否かを検討し、またTSHを抑制した後もなおTg値が持続した症例を経験したので報告する。

研究対象

昭和55年4月より昭和60年12月までに、TSH高値を指摘されて外来を受診した16例を研究対象とした。年齢は3カ月より4才6カ月、性別は、女児10例、男児6例である。内訳は、異所性甲状腺9例、無甲状腺1例、一過性高TSH血症4例、また甲状腺の位置は正常であるが、持続性高TSH血症を示した1例、TSH抑制後もTgの高値が持続した病型不明の1例である。

研究方法

血清Tg測定は、CIS社のimmunoradiometric法によった。また、血中Tgの解析には、Dako社の抗ヒトTg抗体を1次抗体として使用したWestern blotting法を使用した。

結果

1) 正常児における血中Tg値(Fig 1)

生後1週より1カ月までの血清Tg値は $48.3 \pm 17.6 \text{ ng/ml}$ 、2カ月より1才までは $45.6 \pm 27.1 \text{ ng/ml}$ と乳児期は高値を示し、1才より9才までは $21.9 \pm 10.8 \text{ ng/ml}$ 、10才以上では $11.0 \pm 4.8 \text{ ng/ml}$ と成長するに従って漸減する傾向を示し、成人では $13.0 \pm 2.2 \text{ ng/ml}$ であった。

2) T_4 による治療前後の血中Tgの変動(Fig 2)

T_4 による補充療法を開始した前後の血中Tg値を比較すると共にすでに T_4 で治療中の2才以上

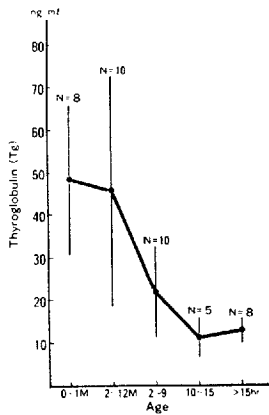


Fig. 1 serum Tg in the first 12 months in normal infant

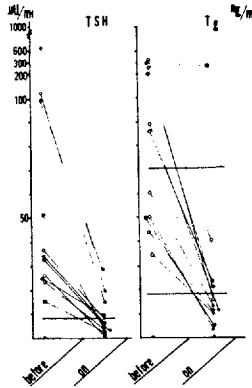


Fig. 2 serum Tg, TSH levels during T_4 therapy

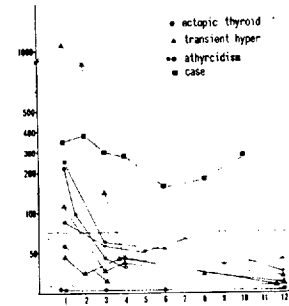


Fig. 3 Time course of serum thyroglobulin level during first 12 months

の児では、10日～2週間投薬を中止してその前後のTg、TSHを比較した。

持続的にTg高値のみられた1例を除き、血清Tg値は、 T_4 を投与してTSHが抑制されるとそれに並行して急速に減少傾向を示した。

3) 治療経過にともなう血中Tg値の推移 (Fig 3)。

治療経過にしたがって血清Tg値を追跡し得た9例では、異所性甲状腺4例、一過性高TSH血症3例の何れにおいても、生後3カ月以降に血清Tg値が正常化するのがみられ、TSHの低下に並行する傾向がみられた。甲状腺シンチグラムにて確認しえた無甲状腺の例では常に低値を示したが、TSHが抑制されたにもかかわらず生後3カ月以後になってもなおTgの高値が持続した症例がみられた。

4) 持続的に血清Tg値が高値を示した1女児例。

乾燥炉紙血でTSH値が $52 \mu U/ml$ と高値を示し、更に来院時のTSH $51 \mu U/ml$ と高値を示したが、 T_3 、 T_4 、Free T_4 、値等はいずれも正常範囲であったので、無治療で経過を観察することとした。 ^{123}I による甲状腺シンチグラムおよび甲状腺エコーでは正常位置にあることが確認されたが、外形がやや異型を呈していた。受診時の血中Tg値は $360 ng/ml$ と高く、抗サイログロブリン抗体は陰性であった。Tgの高値がつづくためチラジン-Sを投与し、血清TSHを抑制したがその後も血清Tgの高値は持続した。生後11カ月時の ^{123}I uptakeは、3時間値39.9%とやや高値を示したが、KSCN放出テストは陰性で、有機化障害は否定され、また T_4 投与下ではあるが血中pB1 $9.2 \mu g/dl$ 、BE1 $7.5 \mu g/dl$ と正常範囲でnon butanol extractable iodineの増加もみられなかった。また尿中ヨードは正常下限の値を示していた。生後10カ月の時に無機ヨードを投与したところ血中Tgは減少傾向を示し、その後も観察中である。

5) Tg高値例の解析 (Fig 4)

児の血清Tgを、抗ヒトTg抗体を用いたWestern Transblottingにて解析した。図のごとく患児のTgは、19Sを中心に、少量の27S、12Sの3つのfractionに分けられ、standard Tgにくらべて12Sが多いように思われたが、基本構成は従来の報告と差異はないものと思われた。

27 S -
19 S -
12 S J

1 2 3 4 5 6

Fig.4 serum Thyroglobulin analysis by Western
transblotting. 1,2,3 standard; 4,5,6 patient.

考 按

サイログロブリン(Tg)は、分子量66万の糖蛋白質であり、甲状腺濾胞細胞にて合成される血清中の T_3 , T_4 の prohormone である。近年測定感度が向上したことにより、正常人の流血中の存在も確認され各種の病態にて変動することが知られるようになったが、その生理学的意味については、現在でも不明な点が多い。小児における Tg については、O sotimehin 等は、臍帯血では平均値が57 ng/ml(range 10~130) と高値である

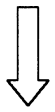
と報告し、Ket 等も臍帯血で Tg は高値を示すが、Tg と生下時体重との間には、有意の相関がみられず、一方、在胎週数との間には負の相関がみられたと述べている。一般に、妊婦の血中 Tg は、非妊娠婦人より高く、さらに胎児血中 Tg は母より高いとされており、母の Tg は胎盤を通過しないため、胎児臍帯血中の Tg は胎児自身のもと考えられるが、Tg 高値の原因は明らかではない。Vincenzo²⁾等は、Tg は、生後6時間頃よりさらに上昇を示し、頂値は生後72 hr で50.1±10.6 ng/ml に達し、以後も高値が遷延する傾向を示し、成人に比し、乳幼児期全般を通じて高いといわれ我々の成績も同様であった。これらの Tg 高値の原因について、Vincenzo 等は、生直後の Tg 上昇は、内因性 TSH の刺激によるものと考えるが、以後の Tg 高値は、新生児甲状腺のヨード含量の欠乏が、単純性甲状腺腫の際にみられるような Tg の代謝回転を早めることで、Tg 合成を促進させ、Tg 高値を遷延させるのではないかとしている。³⁾ また一方では、Tg は、甲状腺内蛋白の75%を占め、甲状腺内で産生される総蛋白の半分を占めるなど、甲状腺実質の容積と高い相関を示すことより、乳幼児期では、成人に比して、体重当りの甲状腺容積が大きいことが、生理的高値に結びついているとも考えられる。血中 Tg は、種々の、急性および慢性的刺激により上昇を示すことが知られており、生理的には血清 TSH との相関が高く、内因性 TSH の分泌亢進や、外因性の TSH 投与により、 T_3 , T_4 とは異なった分泌パターンを示すが、上昇をみとめることが知られている。クレチン症における Tg については、Czernichow 等は、TSH 高値を示す原発性甲状腺機能低下症の児を三群に分け、無甲状腺全例で Tg が検出されず、一方、異所性甲状腺および形成不全甲状腺において、Tg の著しい高値をみとめて内因性 TSH の刺激によるものと考えている。我々の症例でも、Tg は、TSH とよく相関し、上記の説を裏づけるものと考えられる。Tg 低値ないし検出されないのは、無甲状腺と、Tg 合成障害と考えられ、早期鑑別に有用である。また、近年、Bammacco 等は、乳児早期においては、甲状腺の有無および実質容積を超音波にて確認することと、血中 Tg 測定を組み合わせることにより、児に負担をあたえず早期診断が可能であると報告している。このような診断的意義に加え、持続的に Tg 高値を示した症例は、低年齢のため¹³¹I MIT, bIT 負荷テスト、甲状腺生検による検索がなされていないが、尿中ヨードがやや低値な点と 12S などの low molecular な Tg が増加し、さらにヨード投与により血中 Tg の減少がみられたことにより、低ヨード環境下での Tg 回転の増加が一つの要因とも考えられ deiodinase の欠乏状態を反映している可能性も考えられた。本例は乳幼児期における Tg 代謝のメカニズムを検討するうえでも興味ある症例と考えられる。

- 文献 1. P. Czernichow., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 56 ; 242, 1983.
2. P. Vincenzo., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 52 ; 364, 1981.
3. J. Unger., et al. : Clin Endocrinology. 23 ; 1, 1985.



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



クレチン症の新生児スクリーニングがはじめられてから早期治療の有効性が再確認されている。それと共に新生児一過性高 TSH 血症などのこれまでに知られていなかった病態が知られるようになり、高 TSH 血症を呈した児に対する甲状腺剤早期投与の基準については、現在なお一定の見解が得られていないのが現状である。サイログロブリン(以下 Tg と略)は、T3、T4 の prohormone であるが、近年、測定法が改善されて種々の病態での検討が行われ、Czer-nichow 等は無甲状腺と他の病型の鑑別に Tg の検出の有無が有用であると報告して以来、いくつかの報告がある。

我々は、クレチン症のマススクリーニングで血清 TSH の高値を指摘されて、その診断を求めて来院した児の診断に Tg の測定が有用であるか否かを検討し、また TSH を抑制した後もなお Tg 値が持続した症例を経験したので報告する。