

## 遅発型甲状腺機能低下症の検討

松浦信夫・原田正平・三上裕平・藤枝憲二（北海道大学医学部小児科）

福士 勝・高杉信男（札幌市衛生研究所）

市原 侃（北海道衛生研究所）

### 〔研究目的〕

アメリカ・カナダにおけるクレチン症マススクリーニングは、中枢性クレチン症及び、初回採血時以後にTSHの上昇をみる遅発型甲状腺機能低下症（仮称）をもスクリーニングすることを目的としてT4主体に施行されており、後者の頻度は、1986年のTexasにおける新生児スクリーニング国際会議での報告によれば、New York州で1:300,000とされている。

本邦での現行の、TSHによるスクリーニングでは、遅発型甲状腺機能低下症と思われる2例の見逃し例が報告されているが、アメリカ・カナダにおけるような頻度ではない。

最近、初回の濾紙血TSH値がカットオフ値に近かったにもかかわらず、精検時に急激な上昇をみて、クレチン症として治療を開始した症例を経験したことから、これまでの北海道でのマススクリーニングでも、遅発型甲状腺機能低下症と考えられる症例があるかどうか検討した。

### 〔研究方法〕

北海道において、1976年4月から1986年3月末までにスクリーニングされた、厚生省の研究班の定義に一致するクレチン症・一過性甲状腺機能低下症・一過性高TSH血症・経過観察中の症例のうち、初回あるいは再採血時のTSH値が $20\mu\text{U}/\text{ml}$ （全血表示）以下の23症例（未熟児は除いた）を対象とし、それぞれについてスクリーニング時TSH値と精検時のT3・T4・TSH値を比較検討した。

### 〔研究結果〕

遅発型甲状腺機能低下症と思われる症例の報告をする。

症例：Y. M. : 昭和61年10月30日生。

在胎40週、生下時体重2700gの女兒。家族に甲状腺疾患はない。スクリーニング時（生後5日目）の濾紙血TSH値は、 $13.2\mu\text{U}/\text{ml}$ （カットオフ値：9.0）、FT4値 $1.65\text{ng}/\text{dl}$ （カットオフ値：0.9）であった。このため、生後13日に再採血したが、TSH値 $31.2\mu\text{U}/\text{ml}$ 、FT4値 $0.51\text{ng}/\text{dl}$ と異常値を示したため、生後26日に北大小児科を受診した。クレチン症チェックリスト・スコアは0点であり、臨床症状からは、クレチン症は考えられなかった。しかし、同日の採血結果がT3値 $119\text{ng}/\text{dl}$ 、T4値 $1.2\mu\text{g}/\text{dl}$ 、TSH値 $243.2\mu\text{U}/\text{ml}$ と判明したため、生後40日よりクレチン症として治療を開始した。その後L-T4を $20\mu\text{g}/\text{日}$ から $45\mu\text{g}/\text{日}$ に増量し、甲状腺機能はT3値 $180\text{ng}/\text{dl}$ 、T4値 $14.5\mu\text{g}/\text{dl}$ 、TSH値 $2.2\mu\text{U}/\text{ml}$ と正常化している。なお、受診時母の甲状腺機能は、T3・T4・TSH・ATA・AMA・TBI Iすべて正常であった。

1986年3月末までの北海道におけるクレチン症マスキング約47万件のうち、クレチン症は66例(発生頻度1/7200)であり、その他一過性甲状腺機能低下症16例、一過性高TSH血症26例、経過観察中5例が報告されている。このうち、濾紙血TSHが $20 \mu\text{U}/\text{ml}$ 以下(初回and/or再採血時)であった症例は、それぞれの診断病名別で11例、2例、7例、3例であった。初回および再採血時の濾紙血TSH値により、これら23症例を以下の4群に分けて検討した。すなわち、初回・再採血時共に $20 \mu\text{U}/\text{ml}$ 以下をA群、初回は $20 \mu\text{U}/\text{ml}$ 以下で再採血時に $20\sim 50 \mu\text{U}/\text{ml}$ と上昇していたものをB群、再採血時に $50 \mu\text{U}/\text{ml}$ を超えていたものをC群、初回は $20 \mu\text{U}/\text{ml}$ を超えていたが、再採血時には $20 \mu\text{U}/\text{ml}$ 以下に低下していたものをD群とした。この4群の精検時T3・T4・TSH値および、それぞれの現在の診断名を表1に示した。

これら4群おのおのの精検時T3・T4・TSH値の平均値を比較したが、いずれの群間においても有意差は示さなかった。診断名においても同様に、各群に差はなかった。

C群は、初回濾紙血TSH値が比較的低値で、再採血時に急上昇しており、遅発型甲状腺機能低下症の概念に一致する群であったが、うち2例において精検時TSH値はそれぞれ、18.3、21.1  $\mu\text{U}/\text{ml}$ と低下しており、最終的には両者共、一過性高TSH血症と診断されている。

また、C群で一過性甲状腺機能低下症と診断した症例は、初回濾紙血TSH値が $9.2 \mu\text{U}/\text{ml}$ とカットオフ値に近く再採血時 $86.7 \mu\text{U}/\text{ml}$ と急上昇し、T4値も $5.8 \text{ng}/\text{dl}$ から $2.1 \text{ng}/\text{dl}$ と低下を示し、精検時直ちにL-T4の投与をうけている。精検時の甲状腺機能もT3値 $86.1 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、T4値 $2.5 \text{ng}/\text{dl}$ 、TSH値 $197.9 \mu\text{U}/\text{ml}$ と低下していた。この時点では、遅発型甲状腺機能低下症を思わせたが、L-T4服用後TSH値は短期間に正常化して、甲状腺剤の投与中止したところ、その後も甲状腺機能は正常のままとなっている。

#### 〔考案〕

本邦において現在広く行われているTSHによるクレチン症マスキングは、原発性甲状腺機能低下症に対しては感度が良好で、第6次全国調査まででスクリーニング発見漏れの例は、2例をみるのみである。

それに対し、BellisarioらのNew York州での報告では、delayed elevation of TSH, primary hypothyroidism, secondary/tertiary hypothyroidismがそれぞれ、1:300,000, 1:3,500, 1:100,000(新生児180万人)とされ、TSH単独スクリーニングでは遅発型甲状腺機能低下症および中枢性甲状腺機能低下症が見落される欠点が強調されていた。

北海道のスクリーニングは、北海道衛生研究所では56年1月からTSH単独測定、札幌市衛生研究所では昭和54年7月よりTSH-T4同時測定で行なわれており、両者の得失を判断するうえで適当な状況にある。そこで今回特に、遅発型甲状腺機能低下症の病態が確かにあるかどうかについて、濾紙血TSH値 $20 \mu\text{U}/\text{ml}$ を一つの基準として、1986年3月末までのスクリーニング症例で検討を加えた。

その結果、表1に示すように、軽症クレチン症も含め11例のクレチン症がスクリーニング時

TSH値 $20\mu\text{U}/\text{ml}$ 以下群で発見されていた。そのうち10例は、TSH単独測定 of 北海道衛生研究所でスクリーニングされている。それらの北海道衛生研究所でのスクリーニング時の、詳細なデータを表2に示した。TSHで判定した場合、カットオフ値に近く、アッセイの変動によってスクリーニング漏れとなる可能性は確かにあったが、初回のT4値は全例 $4\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上であり、T4単独のスクリーニングで発見漏れとなる可能性のほうが強いと思われた。

クレチン症11例中8例は、1歳前後から甲状腺剤の投与を開始した軽症クレチン症であり、いわゆる「持続型高TSH血症」に分類される病型であるが、今後病型診断することによりその診断名が変わる可能性もある。唯一病型診断がなされた症例は有機化障害であり、永続的治療が必要な症例であった。

精検時から治療を始めた3例中2例(表2の症例5・9)が、TSH値の変動からいって遅発型甲状腺機能低下症に近い病態と考えられたが、いずれもダウン症を合併していた。またT4値のみではスクリーニングされない症例であった。

精検時にTSH値が急激な上昇をみたY. M. 例に類似した症例が、C群に含まれていたが、その症例は一過性甲状腺機能低下症と最終診断されており、Y. M. 例も今後十分な経過観察が必要であり、Bellisarioらのような、TSH値が正常でT4値が低値であることによりスクリーニングされた、遅発型甲状腺機能低下症と確実に診断しうる症例は、今回の検討では発見されなかった。

#### 〔文献〕

1. 野瀬 幸, 原田徳蔵他: TSHによるマス・スクリーニングで発見出来なかった原発性甲状腺機能低下症の1例—False negative 例—, 日児会誌:86, 2072~2075, 1982
2. 多田哲也他: TSHによるマス・スクリーニングで発見できなかった原発性甲状腺機能低下症の1例, 厚生省心身障害研究, マスクリーニングに関する研究, 昭和60年度研究報告書, p. 129~131
3. 諏訪城三他: 中枢性クレチン症の4例, 厚生省心身障害研究, マスクリーニングに関する研究, 昭和60年度研究報告書, p. 117~119

表1：マスキング時TSH値が比較的低値の例

	初回濾紙血TSH ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ )	再採血TSH ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ )	精 検 時			診 断 病 名			
			T3 ( $\text{ng}/\text{dl}$ )	T4 ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	TSH ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ )	クレチン 低下症	一過性 高TSH	一過性 観察中	
A	20以下	20以下	169 $\pm$ 42	10.3 $\pm$ 3.7	28.9 $\pm$ 9.3	4(3)	0	3	1
B	20以下	20~50	191 $\pm$ 41	8.2 $\pm$ 3.8	72.3 $\pm$ 55.5	3(1)	1	1	2
C	20以下	50<	187 $\pm$ 94	6.8 $\pm$ 3.7	105 $\pm$ 99	1	1	2	0
D	20<	20以下	197 $\pm$ 45	11.1 $\pm$ 2.6	33.1 $\pm$ 21.9	3(3)	0	1	0

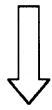
( ) 内は軽症クレチン症

表2：スクリーニング時TSH低値のクレチン症

症例	初 回 検 体							再採血検体		精 検 時			治療開始時期
	一次TSH測定値		二次(再チェック)TSH測定値			二次T4測定値		TSH測定値		T3	T4	TSH	
	$\mu\text{U}/\text{ml}$	カットオフ	1回目	2回目	カットオフ	$\mu\text{g}/\text{dl}$	カットオフ	$\mu\text{U}/\text{ml}$	カットオフ	$\text{ng}/\text{dl}$	$\mu\text{g}/\text{dl}$	$\mu\text{U}/\text{ml}$	
1	64.1	13.9	57.4	62.3	9.5	12.0	-	17.7	12.4	227	14.9	32.3	1Y3M
2	17.3	11.8	15.9	13.6	12.3	7.5	-	19.6	11.0	95	7.6	21.6	11M*
3	22.6	16.7	16.9	18.8	14.8	10.4	3.8	29.2	14.1	201	5.1	65	1M
4	54.3	14.1	45.9	49.2	11.2	8.2	3.5	17.7	14.5	162	9.7	64.1	6M
5	13.7	14.3	12.5	13.8	10.4	7.4	2.5	40.0	8.4	181	3.4	183.9	1M**
6	9.7	8.3	7.7	7.9	10.2	4.4	2.6	14.4	7.8	171	9.3	33.4	6M
7	25.9	8.2	22.5	21.0	11.9	6.6	2.4	8.8	8.8	155	9.0	15.8	1Y1M
8	15.3	13.0	13.2	15.3	12.4	8.6	3.0	20.5	11.9	173	9.9	41.4	1Y1M
9	17.1	10.3	14.3	16.2	11.6	F 1.7	1.1	51.1	9.7	126	5.8	184.5	1M**

\* 有機化障害

\*\* ダウン症合併



## 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



〔研究目的〕

アメリカ・カナダにおけるクレチン症マススクリーニングは、中枢性クレチン症及び、初回採血時以後に THS の上昇をみる遅発型甲状腺機能低下症(仮称)をもスクリーニングすることを目的として T4 主体に施行されており、後者の頻度は、1986 年の Texas における新生児スクリーニング国際会議での報告によれば、New York 州で 1:300,000 とされている。

本邦での現行の、TSH によるスクリーニングでは、遅発型甲状腺機能低下症と思われる 2 例の見逃し例が報告されているが、アメリカ・カナダにおけるような頻度ではない。

最近、初回の濾紙血 TSH 値がカットオフ値に近かったにもかかわらず、精検時に急激な上昇をみて、クレチン症として治療を開始した症例を経験したことから、これまでの北海道でのマススクリーニングでも、遅発型甲状腺機能低下症と考えられる症例があるかどうか検討した。