

先天性甲状腺機能異常

—甲状腺形成障害の成因に関する研究—

宮 井 潔
(大阪大学医学部 臨床検査
診断学・中央臨床検査部)

藪 内 百 治
野 瀬 宰
(大阪大学小児科)

鶴 原 常 雄
(大阪市立小児保健センター)

大 浦 敏 明
(砂子養育園)

福 西 孝 信
(兵庫県立西宮病院)

中 島 博 徳
(千葉大小児科)

目 的

先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）は、早期発見、早期治療によりその知能低下を防ぐことができるので、現在全国的にマスキングが実施されている。大阪地区ではわれわれが1975年から濾紙血液中 TSH を radioimmunoassay (RIA) で測定する方法によりマスキングを開始し、現在まで約20万人をしらべ40例余の異常児を見出している。さらに最近では放射性同位元素を用いない enzyme immunoassay (EIA) による TSH 測定法を開発し¹⁾、これを自動化してすでに5,000人のパイロットスタディで1例を見出している。

しかしモニタリングの理想像としては、このような発症後の生後診断ではなく、本症の成因を明らかにして、発症前の予防にあるといえる。そこで本研究では、昨年度に引続き、環境要因については全国的な発症の季節変動を、遺伝要因については、両親の HLA との関連性を、さらに先天異常の一因としてよく知られている自己免疫機序として抗甲状腺抗体の検索と、ウイルス感染として風疹抗体の検索を行った。

1. 環境要因—先天性甲状腺形成障害発症の季節変動—

クレチン症のうち先天的な甲状腺形成障害（無甲状腺性および異所性）患者の出生月を調査したところ、大阪地区では初夏生れが多い事実を昨年度報告した。そこで本年度はさらに全国規模の調査をもとにして検討した。

congenital hypothyroidism (athyrotic + ectopic) 250 cases

$$\text{Rate} = \frac{\text{number of patients} \times 10^6}{\text{corrected birth rate of general population}}$$

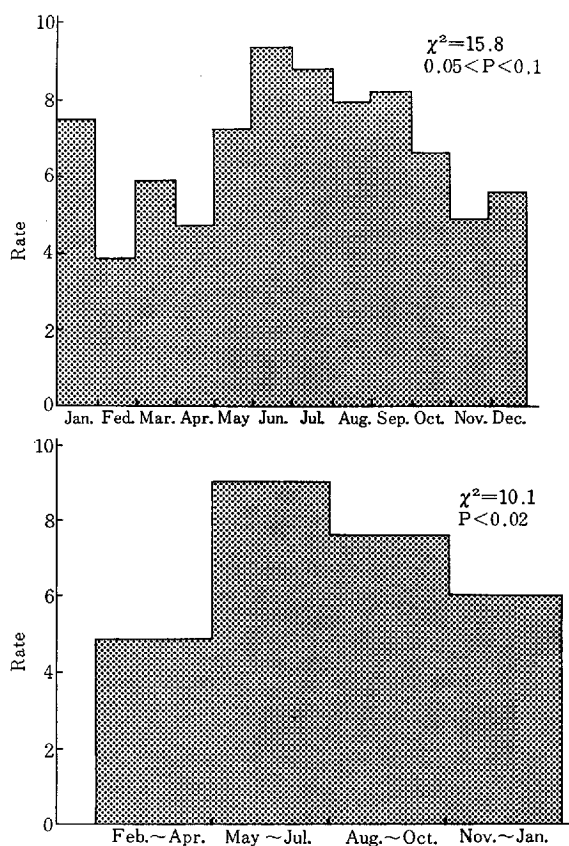


図1 先天性甲状腺形成障害発症の季節変動
(全国集計1957～1976)

方法：中島らが，全国主要病院において加療中の本症患者を集計したデータにもとづき，1957年～1976年の20年間に出生した本症250例（無甲状腺性124例，異所性126例）の出生月をしらべた。

結果および考察：①地方別の出生頻度や季節変動は，例数の関係で解析しえなかった。②総計について月別の出生者数をみると，やはり初夏生れが多い傾向がみられた。そこで同年代の一般の出生者数で除して補正したのが図1上段である。さらにこれを4シーズンに分けてみると，図1下段のように，2～4月5.0，5～7月8.9，8～10月8.0，11～1月6.3（いずれも $\times 10^{-6}$ ）となり，統計的にも有意（ $p < 0.02$ ）であることがわかった。

このように大阪地区で見出された本症発症の季節変動が，全国的なレベルでも認められたのは興味深い。その原因は明らかではないが，本症の発症に何らかの環境要因が関与していることが示唆される。

表 1 先天性甲状腺形成障害における HLA-A および B 座

HLA antigen		Healthy control n=285 %	Patients n=33 %(n)	Patients' mother n=25 %(n)	
A-locus				12.0(3)	
A1		0.0	0.0	20.0(5) ^e	
A2		48.4	21.2(7) ^a	0.0	
A3		0.0	0.0	0.0	
A9	AW23	0.0	0.0	96.0(24) ^d	
	AW24	56.8	75.8(25) ^b	0.0	
A10	A25	0.0	3.0(1)	12.0(3)	
	A26	18.2	24.2(8)	12.0(3)	
A11		18.2	15.1(5)	0.0	
AW19	A29	0.0	0.0	0.0	
	AW30	0.4	0.0	0.0	
	AW31	16.1	9.1(3)	0.0	
	AW32	0.0	0.0	8.0(2)	
	AW33		9.1(3)	0.0	
	AW34		0.0	0.0	
A28		0.4	0.0		
Blank		8.5			
B-locus				40.0(10)	
B5	(BW51, 52, 53)	34.7	39.4(13)	16.0(4)	
B7		11.2	12.1(4)	0.0	
B8		0.4	0.0	8.0(2)	
B12	(BW44, 45)	11.2	9.1(3)	0.0	
B13		1.8	0.0	0.0	
B14		0.0	0.0	8.0(2)	
B15	(BW62, 63)	11.2	18.2(6)	12.0(3)	
BW16	(BW38, 39)	8.8	9.1(3)	0.0	
B17	(BW57, 58)	2.8	0.0	0.0	
B18		0.0	0.0	0.0	
BW21	(BW49, 50)	0.0	0.0	32.0(8)	
BW22	(BW54, 55, 56)	23.9	21.2(7)	0.0	
B27		0.7	0.0	8.0(2)	
BW35		13.7	15.2(5)	8.0(2)	
B37		0.0	0.0	36.0(9)	
B40	(BW48, 60, 61)	34.4	27.3(9)	0.0	
BW41		0.0	0.0	0.0	
BW42		0.0	3.0(1)	4.0(1)	
BW46			3.0(1)	4.0(1)	
BW47					
BW59					
SN2					
BW4					
BW6					
Blank		4.3			
Statistical analysis		a	b	c	d
Pvalue (χ^2 Yates)		<0.0054	<0.05	<0.012	<0,00032
Relative Risk		3.5	2.4	3.8	18.2

2. 遺伝要因—先天性甲状腺形成異常と HLA-A および -B 座との関係—

先天性甲状腺形成異常患者の HLA-A および B 座をしらべたところ、A2 の低率、AW24 の高率が統計学的に有意であることを昨年度報告した。そこで本年度は、さらに例数を増すとともに、一部ではその両親についても検索した。

方法：先天性甲状腺形成異常33例（男8例，女25例，無甲状腺性4例，異所性29例）およびこれら患児の母25例，父18例を対象とし，一般の健常人285例を対照として比較した。HLA-A および B 座の抗原は，NIH の Standard lymphocyte microcytotoxicity method によった。

結果および考察：結果は表1に示す通りである。すなわち患児の A2 は21.2%で対照の48.4%に比べ有意に低率（ $p < 0.0054$ ），AW24 は75.8%で対照56.8%よりも有意に高率（ $p < 0.05$ ）であり，これは昨年度の25例における成績を確認した。さらにその母についてみると，やはり A2 は20.0%で有意に低率（ $p < 0.012$ ）で，AW24 は25例中24例，すなわち96.2%と高率（ $p < 0.00032$ ）であった。これに対し父はまだ例数は少ないが，対照とほぼ差が認められない。現在さらにその haplotype に関しては検索中である。

このように，本症患者およびとくに母において，本症の発症に関与する何らかの遺伝因子と HLA 抗原との連鎖不平衡が推定され，今後さらに検討が必要と思われる。

3. 自己免疫性要因—先天性甲状腺形成障害と抗甲状腺抗体—

古く Blizzard ら（1960）は，本症患者を分娩した母の抗サイログロブリン抗体価が，対照よりも高頻度であり，母の何らかの自己免疫機転が，胎児の甲状腺発生に障害を与えると主張したが，最近の Dussault（1980）らの成績では否定的となっている。ただ Matsuura ら（1980）は，特殊な例として，母からの TSH-binding inhibitor immunoglobulin (TBII) 移行による一過性甲状腺機能低下症を報告している。このように本症の成因に関する自己免疫機転の関与についてはまだ不明の点が多い。そこで本症患児および母の抗甲状腺抗体を測定した。

方法：先天性甲状腺形成障害15例と他のクレチン症を対象とし，患児および母の血中抗サイログロブリン抗体（TGHA）および抗マイクロゾーム抗体（MCHA）を，赤血球凝集反応で測定した。

結果および考察：結果は図2に示す通りで MCHA が3例にのみ陽性であった。一般健常人においても女性ではその8%に MCHA が陽性であることがわかっているので，以上の成績からは，本症の大部分では自己免疫機転は関与していないように思われる。

ただ星印で示した1例の母は，TGHA が 20^5 ，MCHA が 20^{13} と強陽性であり， T_4 低値，TSH 高値であることから，自己免疫性の慢性甲状腺炎に起因する原発性甲状腺機能低下症と考えられる。その患児は，生後3ヵ月で MCHA が 20^9 と陽性であったが，生後17ヵ月では陰性化した。しかし患児の T_4 低値，TSH 高値は持続（治療を一時中断して検索した）していた。したがって本患者では，母からの何らかの甲状腺障害性の自己抗体が，妊娠中に胎児へ移行して甲状腺の形成を障害したと推定される。

以上母の自己免疫機転による胎児の甲状腺形成障害は，ごく一部の例に存在するものと思わ

mother baby		
□	■	athyrotic
○	●	ectopic
△	▲	dyshormonogenesis
▽	▼	unclassified
☆	★	autoimmune

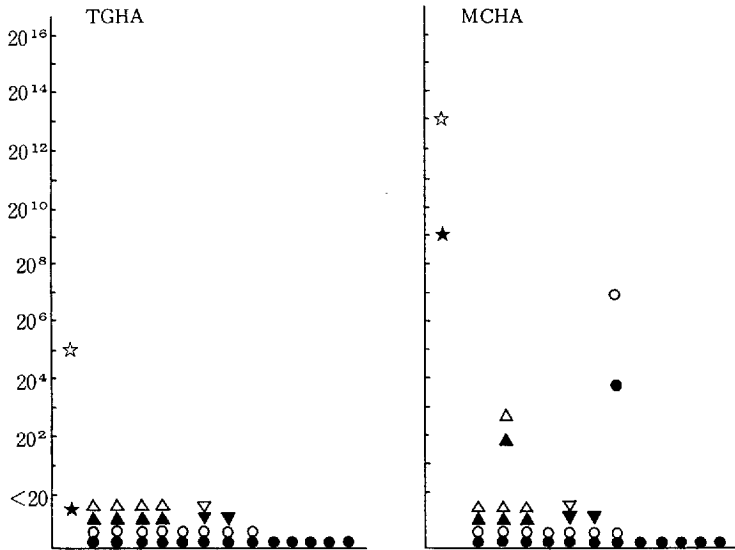


図2 先天性甲状腺機能低下症における抗甲状腺抗体

れる。

4. ウイルス感染の要因—先天性甲状腺形成異常と抗風疹抗体—

従来から種々の先天奇形の発生に、ウイルスの胎内感染が原因となる場合が知られている。とくに先天性風疹症候群はその好例である。しかも風疹の流行と先天奇形発生の頻度増加の関係もよく知られている。さらに風疹感染と HLA 抗原の関連性についても報告がある。そこで、発生に季節変動があり、しかも HLA 抗原との関連性が考えられる先天性甲状腺形成異常についてその抗風疹抗体を測定することは興味ある試みであろう。

方法：14例の本症患者および母について、感作赤血球凝集阻止反応で抗風疹抗体を測定した。非特異的な因子は、アセトン処理で除いた。

結果および考察：図3に示す通り、患児の生後1ヵ月での抗風疹抗体価は $<1:8 \sim 1:64$ で、対照の健常児と大差はなく、母の抗体価より低かった。また患児血清を 2-mercaptoethanol で処理しても $1:8$ 以上の低下はみられず、IgM 抗体は否定的であった。これら患児の抗体は、生後10ヵ月ではほとんど陰性化した。

以上のことは、これら患児に認められた抗風疹抗体は、胎内感染のためではなく、母体からの移行抗体と考えられる。

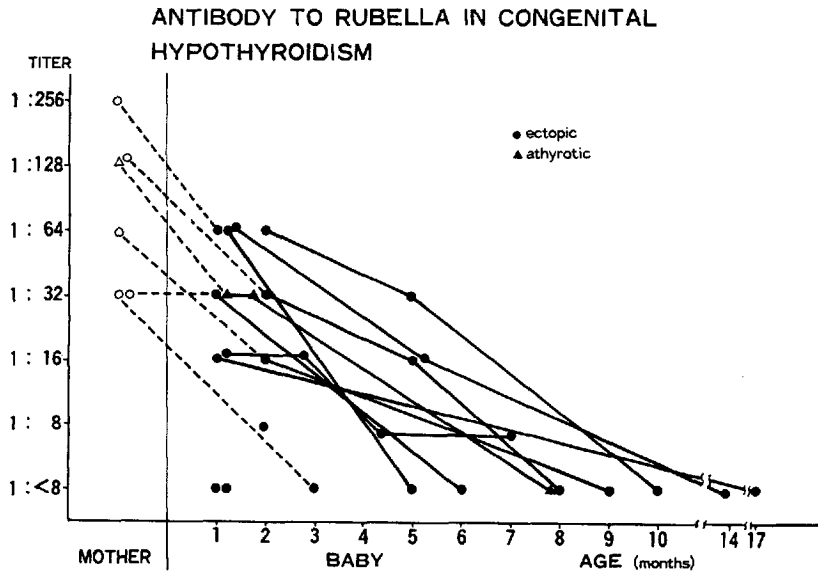


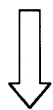
図3 先天性甲状腺形成障害における抗風疹抗体

要 約

以上要約すると、先天性甲状腺形成障害の成因として、何らかの環境要因と遺伝要因があることを示唆する成績が得られたが、少なくとも自己免疫機転や、風疹感染は成因として否定的である。

発 表 文 献

- 1) Miyai, K., Ishibashi, K. and Kawashima, M.: Two-site immunoenzymometric assay for thyrotropin in dried blood samples on filter paper. Clin. Chem., **27**: 1421~1423, 1981.
- 2) 宮井 潔: 先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)の成因. 先天異常, **21**: 147~164, 1981.
- 3) Miyai, K., Mizuta, H., Kurimura, T., Nose, O. and Tsuruhara, T.: Rubella antibody in neonatal hypothyroidism due to thyroid dysgenesis. Early Human Develop., **5**: 215~216, 1981.



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



目的

先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)は,早期発見,早期治療によりその知能低下を防ぐことができるので,現在全国的にマスキングが実施されている。大阪地区ではわれわれが1975年から濾紙血液中TSHをradioimmunoassay(RIA)で測定する方法によりマスキングを開始し,現在まで約20万人をしらべ40例余の異常児を見出している。さらに最近では放射性同位元素を用いないenzyme immunoassay(EIA)によるTSH測定法を開発し,これを自動化してすでに5,000人のパイロットスタディで1例を見出している。

しかしモニタリングの理想像としては,このような発症後の生後診断ではなく,本症の成因を明らかにして,発症前の予防にあるといえる。そこで本研究では,昨年度に引続き,環境要因については全国的な発症の季節変動を,遺伝要因については,両親のHLAとの関連性を,さらに先天異常の一因としてよく知られている自己免疫機序として抗甲状腺抗体の検索と,ウイルス感染として風疹抗体の検索を行った。