

## 研究の総括

### 1. 研究目標

- 1)クレチン症早期発見に関係する諸問題
  - 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)昭和55年度に行ったマス・スクリーニングで発見されたクレチン症の治療、追跡調査の全国第一次調査に基づき、更に昭和56年1月1日～昭和56年6月末日に発見されたクレチン症を加えて、全国第二次調査を行なった。

2)昭和57年2月29日(土)、日本都市センターに於て班会議を行い、昭和56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、追跡調査の第二次全国調査

中島、猪股、池上(千葉大小児科)が担当し調査集計を行った。

昭和55年度に行った第一次調査成績では、クレチン症を管理しているのは60病院、患者数は163例であった。そこで今回はこれらにクレチン症を管理していると予想される病院を加えて、127病院に、アンケート調査用紙を送り、その結果95病院より返信を戴き、中クレチン症を管理している58病院からの、クレチン症の219例の調査表を整理した。整理の結果不適當のものを除外し、得られたクレチン症203例につき、千葉大学情報処理センターのコンピューターにより集計処理を行った。不適當として除外したものは、①マス・スクリーニング以外で発見されたもの、②汚紙血液で測定されているが、新生児期より著しく遅れて提出されたもの(担し低出生体重児の為に提出が遅れたものは除外していない)、③TBG欠損減少症、一過性高TSH血症、一過性甲状腺機能低下症と判明した症例、である。このほか、高TSH血症のみが持続して未治療、観察中のもの、治療中のものでも経過よりクレチン症と考え難いものは別途に集計した。これらは9例であった。203例のクレチン症につき、性別、調査時の患児年齢、月別出生数、調査時現住所、汚紙血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、病型と初診時症状、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、病型とDQ、などについて集計した。

患者は現在4～0才であり、男女比は約1：2、月別出生に特に偏りなく、地方別分布に特に偏りなく、汙紙血 TSH、 $T_4$ の平均は感度以上または以下を除き夫々  $102 \pm 67.5 \mu\text{U/ml}$ 、 $4.5 \pm 3.5 \mu\text{g/dl}$  であり、精検初診日の平均  $30.6 \pm 15.6$ 日、妊娠経過中の異常は稍多く認められたが、出生体重、在胎週、分娩位は通常と変らなかつた。新生児期の症状として、黄疸、不活発、哺乳力不良などが目立ち、甲状腺疾患の家族歴を有するものは10.2%に認められ、クレチン症病型は治療優先のため未確定が多いが既に診断確定した131例(64.5%)中、甲状腺欠損性(低形成を含む)、異所性甲状腺、ホルモン合成障害、下垂体性が、夫々28.2%、51.1%、19.8%、0.8%であった。下垂体性は僅かに1例で、この診断法がやや不十分で、将来確定診断されるべきものである。初診時のチェックリストスコア1以上は78.3%以上に認められ、大腿骨遠位骨端骨核未出現率28.7%、骨核の縦径の平均  $4.5 \pm 2.1\text{mm}$ と小さく、マイクロゾームテスト・サイロイドテストの陽性率は夫々5.8%、4.1%、貧血のみられた者は予期に反し少なかったが、先天性心疾患、脳奇形、その他の合併症を認めたものは17.6%の高率にみられた。治療開始は平均  $43.7 \pm 33.3$ 日であり、薬剤は  $L-T_4$ が大部分で、初期量は  $5 \mu\text{g/kg}$  が最も多く、治療後のDQ、IQは平均では正常であるが、少数例に低下するものがあつた。これは合併症をもつものに多いことも知られた。

以上の如くクレチン症マス・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、概ね期待通りの優れた成績をあげている。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)で中島らが行つたマス・スクリーニング以前のクレチン症全国497例の実態調査において約2/3が精薄であつた調査成績と較べ隔世の感がある。来年度は昭和57年3月末迄に発見された患者を加えて第三次全国調査を行う予定である。

## 2)スクリーニング方法の検討

### a. 汙紙 TSH 測定法の検討

入江らは現在行つている全血汙紙の TSH 測定の代りに血清汙紙スポットを用いての測定方法を検討しその測定が可能であり、又検体の輸送、処理が容易となる事、他の目的で採取した血清を利用できる点などから、今後スクリーニングに応用する可能性を述べた。

又入江らはスクリーニング時の TSH 濃度及びそれと精検時の血清濃度との比較を各病型において検討を行った。

斎藤らは汙紙 TSH 測定の精度管理を Spearman 順位相関係数を用いて、諸条件下において検討を行った。

高杉らは汙紙 TSH のカットオフ値の検討から第1回測定を3パーセントイルとし、第2回目測定では3パーセントイルか  $10 \mu\text{U/ml}$ とするのが適当と考えられるとした。

### b. 汙紙 TSH の酵素免疫学的測定法(EIA)の検討

高杉らは成瀬らによって開発された TSH-EIA の検討を行い、測定感度、測定値の再現性、RIAとの相関が良好であることを明らかにし、この方法で5例のクレチン症を発見しており、この方法は RIA

に匹敵するスクリーニング法であることを認めている。

斉藤らはF社製 EIA 測定とD社製 RIA 法での TSH 測定を上述した精度管理法で検定し、2法間に有意差を認めないと述べた。

大浦らは宮井らの開発した TSH-EIA のサンドイッチ法を検討し、抽出時間の延長、十分な攪拌という点を改良して、その精度の向上を認めて、マス・スクリーニングとして有用な方法であると述べている。

宮井らは一段階サンドイッチ法による TSH-EIA の半自動分析装置を開発し、多数検体を簡単に処理することを可能にし、今後のスクリーニングに応用できることを示した。

#### c. スクリーニング方法の問題

原発性クレチン症、下垂体性、及び視床下部性クレチン症を全てスクリーニングする為には TSH、 $T_4$  両者測定が望ましいことは申す迄もないが、現実には  $T_4$  によるノイズが多いことが目立っている。例えば成瀬らは両者測定の統計で約17万件中クレチン症17例、クレチン症で経過観察中3件、一過性高 TSH 血症2例、TBG 欠損症及び減少症が77例であり、クレチン症17例中6例は  $T_4$  正常で、 $T_4$  低値により精検となった例の多くは TBG 欠損及び減少症であり、 $T_4$  測定の意義の再検討を指摘している。もし  $T_4$  を用いるなら昨年度高杉らが述べた如く TBG 測定を沪紙の段階で行って TBG 低下症をスクリーニングする方法が有利であろう。

村田らは一次スクリーニングの結果報告までに要する日数について検討し、92.7%は生後20日以内に結果が報告されているが、クレチン症の疑いのある155件のうちでは67.8%であった。結果判定までに要する日数が多くなる原因は沪紙の郵送の段階であることを指摘している。

#### 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)のスクリーニングの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)、千葉県その他(成瀬ら)、静岡、長野、石川、千葉各県(入江ら)、大阪市(宮井ら)、兵庫県(松岡ら)、四国地区(宮尾ら)、福岡、大分、佐賀県(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及びその周辺疾患の検討など

##### a. スクリーニングで発見もれのクレチン症

藪内ら、松浦らによって、TSH マス・スクリーニングによって異常が発見できなかった原発性甲状腺機能低下症の1例の報告があり、出生地の北海道におけるスクリーニングで発見されずに、現住所の大阪にて生後5カ月で臨床症状により大阪大小児科にて疑われ、精査の結果原発性クレチン症と判明したものである。この症例は TSH によるスクリーニングでも原発性クレチン症を発見もれする可能性を示唆するもので、われわれに重要な注意を促す貴重な症例と思われる。

##### b. 精検にて鑑別が困難であった症例の検討

中島らは川崎市立病院で極小未熟児で出産管理され、高 TSH (417  $\mu\text{U}/\text{ml}$ )、低  $T_4$  (感度以下) 血によりクレチン症として治療管理されていたが、生後6カ月以後千葉大、君津中央病院で管理し、

生後10カ月以降 L-T<sub>4</sub> 漸減中止し得た一過性甲状腺機能低下症を報告し、更に高 TSH 血症を示す症例の中に軽症クレチン症と一過性高 TSH 血症と著しく鑑別診断が困難な症例があり、このような診断が確定できない症例にとりあえず治療を開始して経過をみる方法と必須の検査をしながら無治療で慎重に経過をみる方法の検討を行うべきであろうと述べた。

北川らは母児ともにマイクロゾーム抗体陽性で1才4カ月に尚高 TSH 血症が持続し、T<sub>4</sub> は正常値であるが free T<sub>4</sub> 低下などから甲状腺剤投与を開始した例や、1才7カ月に高 TSH 血症が持続し、T<sub>4</sub> や free T<sub>4</sub> は正常であるが、TRH テストが高反応なので、L-T<sub>4</sub> の投与を開始している症例を報告した。

五十嵐らは1才5カ月～2才時でも尚 13～16  $\mu\text{U/ml}$  と正常化していない一過性高 TSH 血症を報告し、又新生児一過性甲状腺機能低下症で11カ月以後治療を中止し、軽症水頭症、軽症脳性麻痺を合併しているにも拘らず精神、身体的発達異常を認めない例を報告した。

藪内らは無治療で経過をみていたクレチン症が、経過と共に症状が顕性化した2例を報告し、軽症クレチン症がすべてこのような経過をたどるのか、又はこれら症例は特別なのか不明であるとした。

臼井らは一過性高 TSH 血症に両側性神経性難聴を伴った1症例を報告し、本症例が Pendred 症候群か否か経過観察が必要であるとした。

#### c. 低出生体重児の検討

中島らは低出生体重児の甲状腺機能を正常満期産児を対照として経時的に検討し、低出生体重児は、T<sub>4</sub>、T<sub>3</sub>、TBG は低値であるが、free T<sub>4</sub> は対照と変わりなく、TSH も高くないことから甲状腺機能低下状態にないと考え、RDS と非 RDS 群との比較においては、生後 1～2W で差がないことから、甲状腺機能低下と RDS は直接的関係が証明されなかったと述べた。

諏訪らは神奈川県スクリーニング成績より低出生体重児にクレチン症の頻度が高いのではないかと注目し、しかしその中には一過性甲状腺機能低下症の可能性の強い症例も存在すると述べた。又低出生体重児は生理的に低 T<sub>4</sub> を示すので、TSH 高値を伴う場合クレチン症と一過性高 TSH 血症との鑑別が難しく、殊に TSH が著高を示す場合や極小未熟児などでは治療法を如何にすべきか検討が必要であると述べた。

川村らは極小未熟児で汚紙低 T<sub>4</sub>、TSH 正常で、39日目で高 TSH (320  $\mu\text{U/ml}$ ) になり、後に何れも正常になった一過性甲状腺機能低下症を報告し、未熟児において TSH だけのスクリーニングでは見過す可能性を指摘した。又未熟児におけるクレチン症は一過性甲状腺機能低下症と鑑別が難しいので、体重が一定以上(多分 4.5～5 kg 以上)になった所で L-T<sub>4</sub> を T<sub>3</sub> に切り換えた後投薬を中止し、診断を確定すべきとした。

斎藤らは未熟児は汚紙血の低 T<sub>4</sub> 傾向、高 TSH 傾向を示すものが多いことを述べ、又汚紙血 TSH が軽度上昇を示す非クレチン症、非未熟児の症例には甲状腺の TSH 応答性の低下に由来する相対的分泌亢進例が含まれていることを示唆した。

#### d. 治療・予後などに関する検討

山下らは IQ の低下をみたクレチン症 2 症例を提示し、原因として 1 例は治療開始が 4 カ月であることと重症心不全が、1 例は無甲状腺による胎内での中枢神経系発達障害、1 例は、Down 症候群の合併が考えられると述べた。

山下らは 10 例のクレチン症の中先天性心臓病を合併したクレチン症が 3 例あり、中 2 例は未熟児で、1 例は Down 症候群であり、心不全は甲状腺剤により急速に改善したと述べた。

佐藤らは甲状腺ホルモンの末梢作用を反映する赤血球 Na-K dependent ATPase 活性を検討し、これは数カ月前の機能状態を反映し、その底下は甲状腺ホルモン過剰状態時に内因性  $T_4$  の高い例に甲状腺ホルモンを投与した場合の指標になるのではないかと述べた。

#### e. その他

松田らは母子の抗甲状腺抗体を検討し、新生児尿紙血の 4.3% に検出し、これは生後 5 カ月で陰性化するの母親由来と考えられ、又陽性を示す小児が甲状腺異常を示すことは稀でないと思われた。

宮井らは母乳中の甲状腺ホルモン量を再検討し、結論的にはたとえ存在したとしてもマス・スクリーニングに影響を及ぼす程ではないだろうと述べた。又母乳栄養児と人工栄養児間の  $T_4$ ,  $T_3$ , TSH に有意差がなかったと述べた。

### 4. 結 語

1) 今回の全国第二次調査で、本邦で行われたクレチン症マス・スクリーニングが期待通り順調な成果をあげていることが確認された。引続いて第三次調査を準備中である。

2) 精度の時点でクレチン症と鑑別を要する周辺の疾患が種々あり、鑑別診断及び治療管理の方法の選択について可成り難問があり、殊に低出生体重児の時に多いことが明らかとなった。

3) 低出生体重児は現在一般に尿紙血液採取が遅れる状況にあるので、哺乳と関係なしに、従って先天代謝異常スクリーニングと別個に早期提出が望まれる。

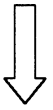
4) 低出生体重児、高 TSH 血症、一過性甲状腺機能低下症などの安全なる治療管理方法についての検討と、それを含めた治療指針を研究班として早急に作成すべきである。

5) スクリーニングで発見されたクレチン症の長期 follow up は少なくとも学童期迄は続けられるべきであり、そのシステム化が必要である。既にコンピューターに入れられたデータをこの管理に役立てたい。

6) スクリーニング法に関しては、既に完成された TSH-EIA が、各県で施行できてスクリーニング時間の短縮が可能な点より、早急に RIA に代って用いられることが望まれる。



**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) 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