

# 先天性甲状腺形成障害の成因に 関する環境・遺伝要因の研究

—疫学及び HLA 測定によるモニタリング—

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

(大阪大学医学部小児科)

福 西 孝 信

(兵庫県立西宮病院)

栗 村 敬

(鳥取大学医学部ウイルス学)

鶴 原 常 雄

(大阪市立小児保健センター)

中 島 博 徳

(千葉大学医学部小児科)

大 浦 敏 明

(大阪市環境保健協会)

## 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，現在全国的にマススクリーニングが実施されている。われわれは大阪市地区において，1975年から濾紙血液中 TSH を radioimmunoassay で測定するスクリーニングを開始し<sup>1)2)</sup>，現在まで247,500人の一般新生児のなかから，クレチン症およびわれわれがはじめて発見した新しい病態である乳児一過性高 TSH 血症<sup>3)4)</sup>を含め，62例の異常児を見出している。さらに最近では放射性物質を用いない enzyme immunoassay による半自動測定法を開発<sup>5)6)</sup>し，すでに17,160人をスクリーニングし，6例の異常児を見出している。

このようにスクリーニングは効果をあげてはいるが，モニタリングの理想像としては，このような発症後の診断ではなく，本症の成因や誘因を明らかにして発症前から予防することが望ましい。そこで本研究では，クレチン症の主因を占める先天性甲状腺形成障害の成因について，環境・遺伝の両面から追求し，何らかの関連因子を見出し，それによって本症発症のモニ

タリングをせんとした。

## 1. 先天性甲状腺機能障害発症の季節変動<sup>7)8)</sup>

**方法：**本症と環境との関連性をみる一つの試みとしてその発症の季節変動をしらべた。

a) 大阪地区：1965～1976年の12年間に大阪大学小児科外来および大阪市立小児保健センターを受診した患者総数67,203人のなかで、本症24例（無甲状腺性12例，異所性12例）の生年月日を調査し，同時代に大阪地区で出生した一般新生児出生数で補正した。

b) 全国集計：中島らが全国主要病院において加療中の本症患者実態を集計したデータにもとづき，1957～1976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）の生年月日をしらべ，同時期の一般出生者数で補正した。

**結果および考察：**患者の生年月日の月別分布を表1に示した。

a) 大阪地区：1年を4シーズンに分け，生年月日の実数をみると6～8月に多い傾向がみられた。そこで同年代における一般新生児出生数（ $10^6$ 当）で除して補正してみると，3.6（12～2月），9.2（3～5月），22.9（6～8月），7.4（9～11月）となり， $\chi^2$  検定で有意（ $p < 0.00023$ ）で，本症が初夏生れに多いことが示唆された。本研究では一地域での少数外来患者を対象としている点が問題で，同時代の一般新生児総数1,889,939人にクレチン発生頻度7/91,400を乗じて同時代の発生総数を推定すると145人となり，われわれが対象とした例はその約4にしかすぎないことになる。

表1 先天性甲状腺形成障害発症の季節変動<sup>7)8)</sup>

	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	計	$\chi^2$ test
全国 (1957～1976)														
無甲状腺性	12	6	9	8	12	14	15	13	11	7	8	9	124	
異所性	14	6	10	7	10	13	13	12	14	13	6	8	126	
計	26	12	19	15	22	27	28	25	25	20	14	17	250	
	57	46			77			70						
(出生 $10^6$ 当)	{6.3}	{5.0}			{8.9}			{8.0}					$p < 0.01$	
大阪 (1965～1976)														
無甲状腺性	1	0	0	1	2	1	3	2	1	1	0	0	12	
異所性	1	0	2	0	0	4	2	1	1	1	0	0	12	
計	2	0	2	1	2	5	5	3	2	2	0	0		
	2	5			13			4						
(出生 $10^6$ 当)	{3.6}	{9.2}			{22.9}			{7.4}					$p < 0.00023$	

b) 全国集計：さらに大規模な調査に基づき、全国集計した結果は表1に示す通りである。まず地方別の本症出生頻度や季節変動は例数の関係で解析し得なかった。

発症をシーズン別にみるとやはり5～7月の初夏に多い傾向がみられた。そこで同年代の出生児数(10<sup>6</sup>当)で補正してみると6.3(11～1月), 5.0(2～4月), 8.9(5～7月), 8.0(8～10月)となり $\chi^2$ 検定で有意( $p < 0.01$ )となり、やはり初夏生れが多いという大阪地区の結果が裏づけられた。こ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。

## 2. 先天性甲状腺機能低下症発生の地域差<sup>9)</sup>

本症の発生頻度に、国や地方による差異があるのではないかということ調査することは本症の発症要因をさぐる一つとして興味ある問題である。とくにマスキングによって出生児全員がスクリーニングされれば正確な頻度を求めることができるはずである。しかしながら従来のデータは、スクリーニング方法、カットオフポイント、診断規準が統一されておらず、正確な比較は困難である。そこでわれわれは全く同一のスクリーニング法で検出された例について発生の地域差を検索してみた。

方法：1980(一部1979)～1981年の2年間にわたって、9地方(大阪市、滋賀県、京都府、京都市、奈良県、和歌山県、徳島県、高知県、山口県)で行われた新生児マスキング用の濾紙血液279,338例につきTSHを測定した。方法はradioimmunoassayでわれわれの方法<sup>2)</sup>を改変し、9mmディスクの抽出液で2回測定していずれも4 percentile以上のTSH

表2 先天性甲状腺機能低下症発生の地域差<sup>9)</sup>

—同一測定法・同一カットオフポイントのマスキングによる— (1979～1981)

Regions	Total infants screened	Re-test Requested No. (ratio)	Recalled and exam. No. (ratio)	Abnormal babies	
				Total No. (ratio)	Cretinism No. (ratio)
1. Osaka City	108,897	121(1/900)	121(1/900)	37(1/2,900)	18(1/6,000)
2. Shiga Pref.	34,894	46(1/750)	9(1/3,900)	3(1/11,600)	2(1/17,400)
3. Kyoto Pref.	20,066	29(1/690)	7(1/2,900)	7(1/2,900)	7(1/2,900)
4. Kyoto City	19,310	17(1/1,200)	2(1/9,700)		
5. Nara Pref.	18,673	21(1/890)	10(1/1,800)	9(1/2,000)	4(1/4,600)
6. Wakayama Pref.	20,152	28(1/720)	2(1/10,000)	2(1/10,000)	1(1/20,000)
7. Tokushima Pref.	10,792	9(1/1,200)	1(1/10,800)	1(1/10,800)	1(1/10,800)
8. Kochi Pref.	14,711	18(1/820)	4(1/3,700)	3(1/4,900)	0
9. Yamaguchi Pref.	31,843	42(1/760)	7(1/4,500)	3(1/10,600)	2(1/15,900)
Total	279,338	331(1/840)	163(1/1,700)	65(1/4,300)	35(1/7,900)

値を示すものを再採血した。

**結果および考察：**9 地方における結果は表 2 に示す通りである。本症の頻度は 1/2,900~1/20,000 と大きく差があるが、これは例数が少ないことと、本症の診断規準に差のある可能性があり結論を下し得ない。しかし再採血要求率は、全く同じ測定法とカットオフポイントで行っているにもかかわらず 1/690~1/1,200 と 2 倍近くも異なる。今後さらに多数例について検討する必要があるが、本症発生に国内でも地域差がある可能性がある。それが環境・遺伝のどの因子によるかは今後の検討が必要である。

### 3. 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、本症発生に何らかの自己免疫機転が関与していると主張したが、最近 Dussault (1980) は否定的な成績を出している。しかし Matsuura (1980) は特殊な例として、母からの TSH-binding inhibitor immunoglobulin (TBII) の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なお不明なので、われわれの症例について検討した。

**方法：**先天性甲状腺形成障害15例と、他の病型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、受身赤血球凝集反応を用いて測定した。

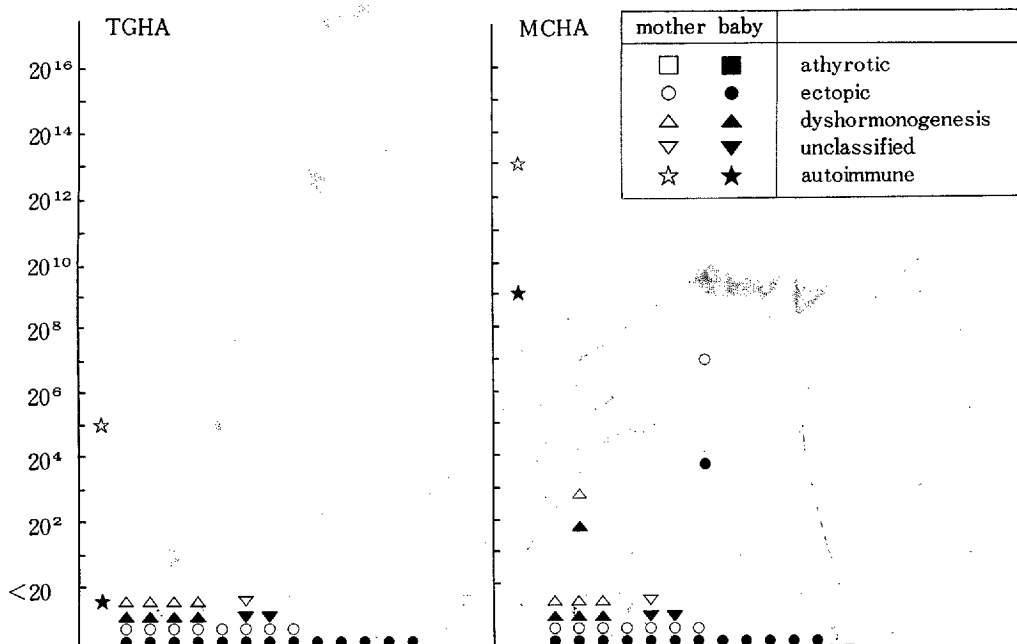


図 1 先天性甲状腺機能低下症における抗甲状腺抗体

**結果および考察：**結果は図1に示す通りで MCHA が陽性のものが3例のみであった。一般健常人においても、女性の8%に MCHA が陽性であることが知られているので、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ないと思われる。

なお星印で示した症例では、母の TGHA 20<sup>5</sup>, MCHA 20<sup>13</sup> と強陽性であり、T<sub>4</sub> 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。その患児の MCHA は生後3ヵ月で20<sup>9</sup> で陽性であったが生後17ヵ月では陰性化した。しかしこの時点で治療を一時中断して精査してみたが、T<sub>4</sub> 低値、TSH 高値は持続していた。したがって本患者では、妊娠中に何らかの甲状腺障害性の自己抗体が母から胎児へ移行して甲状腺の形成に障害を与えたものと考えられる。

#### 4. 先天性甲状腺形成障害とウイルス感染<sup>10)</sup>

従来から、種々な先天奇型の発生に、ウイルスの胎内感染が関与することが知られている。たとえば先天性風疹症候群が一例で、しかも風疹の流行と先天奇型発生頻度の増加に関連性のあることも知られている。さて先天性甲状腺形成異常例の発生に季節変動のあることを先に述べた。そこで本症と、風疹との関連性について検索した。

**方法：**14例の本症患者および母を対象として、抗風疹抗体を感作赤血球凝集阻止反応によって測定した。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2に示す通り、患児の抗風疹抗体は、生後1ヵ月の時点で<1:8~1:64と対照の健常児と差がなく、また母の抗体価より低かった。患者血清を 2-mercaptoethanol 処

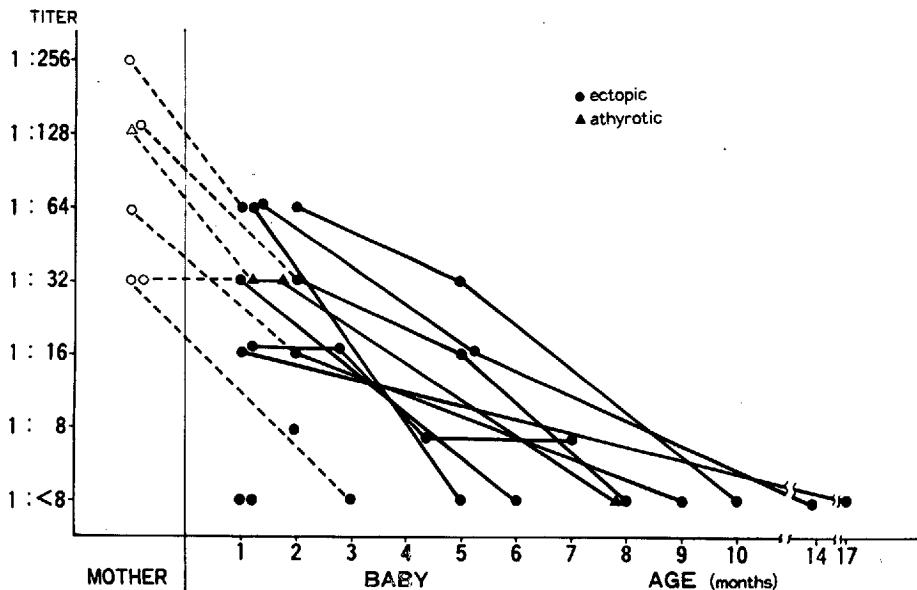


図2 先天性甲状腺形成障害における抗風疹抗体

表3 先天性甲状腺形成障害における HLA-A およびB座

Total antigens	Healthy controls	Patients	Mothers	Fathers
	100 (285)	100 (32)	100 (26)	100 (19)
A-locus				
A1	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	11.5 ( 3)	0.0 ( 0)
A2	48.4 (138)	21.9*1 ( 7)	23.0*3 ( 6)	36.8 ( 7)
A3	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)
AW23	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)
AW24	56.8 (162)	75.1*2 (25)	96.2*4 (25)	63.2 (12)
A25	0.0 ( 0)	3.1 ( 1)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)
A26	18.2 ( 52)	21.9 ( 7)	11.5 ( 3)	26.3 ( 5)
A11	18.2 ( 52)	15.6 ( 5)	11.5 ( 3)	21.1 ( 4)
A29	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)
AW30	0.4 ( 1)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)
AW31	16.1 ( 46)	9.4 ( 3)	0.0*5 ( 0)	5.3 ( 1)
AW32	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)
AW33	0.0 ( 0)	9.4 ( 3)	7.7 ( 2)	15.8 ( 3)
A28	0.4 ( 1)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)
A-	8.5 ( 24)	21.9 ( 7)	38.4 (10)	31.5 ( 6)
B-locus				
B5 (BW51, 52)	34.7 ( 99)	40.6 (13)	42.3 (11)	36.8 ( 7)
B7	11.2 ( 32)	25.0 ( 4)	15.4 ( 4)	10.5 ( 2)
B8	0.4 ( 1)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)
B12 (BW44, 45)	11.2 ( 32)	6.3 ( 2)	7.7 ( 2)	5.3 ( 1)
B13	1.8 ( 5)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)
B14	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	5.3 ( 1)
B15 (BW62, 63)	11.2 ( 32)	15.6 ( 5)	7.7 ( 2)	21.2 ( 4)
BW16 (BW38, 39)	8.8 ( 25)	9.4 ( 3)	11.5 ( 3)	0.0 ( 0)
B17 (BW57, 58)	2.8 ( 8)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	5.3 ( 1)
B18	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)
BW21	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)
BW22 (BW54, 55)	23.9 ( 68)	21.9 ( 7)	30.8 ( 8)	26.3 ( 5)
B27	0.7 ( 2)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)
BW35	13.7 ( 39)	15.6 ( 5)	7.7 ( 2)	10.5 ( 2)
B37	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	7.7 ( 2)	0.0 ( 0)
B40 (BW60, 61, 48)	34.4 ( 98)	28.1 ( 9)	34.6 ( 9)	26.3 ( 5)
BW41	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)
BW42	0.0 ( 0)	3.1 ( 1)	0.0 ( 0)	0.0 ( 0)
B-	4.3 ( 12)	34.4 (11)	19.2 ( 5)	42.1 ( 8)

Values are percentages. Values in parentheses are numbers of subjects.

\*Significantly different from control.

\*1  $\chi^2 = 7.13$   $p < 0.0093$   $RR = 3.4$

\*2  $\chi^2 = 4.54$   $p < 0.036$   $RR = 2.7$

\*3  $\chi^2 = 5.17$   $p < 0.027$   $RR = 3.1$

\*4  $\chi^2 = 13.76$   $p < 0.00022$   $RR = 19.0$

\*5  $\chi^2 = 3.86$   $p < 0.05$

理しても、その低下は1:8以内であることから IgM 抗体の可能性は否定的であった。これら患児の抗体価は生後10ヵ月でほぼ陰性化した。以上のことから、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。

## 5. 先天性甲状腺形成障害と HLA 抗原<sup>11)</sup>

従来から先天性甲状腺形成障害は家族内発生がほとんどないことから遺伝性疾患とは考えられていなかった。一方成人では、バセドウ病、橋本病、亜急性甲状腺炎について、HLA 抗原との関連性が報告されている。そこで、先天性甲状腺形成障害例についても HLA を検索した。

**方法：**先天性甲状腺形成障害32例（男8例，女24例，無甲状腺性4例，異所性28例）とこれら患児の母26例，父19例および対照として血縁関係のない健康人285例を対象とした。HLA-A およびB座の抗原は，NIH の standard lymphocyte microcitotoxicity method を用いて検索した。

**結果および考察：**表3に示す通り，患児の A2 は 21.9%で対照（48.4%）に比べ有意に低率（ $p < 0.0093$ ），AW24 は 75.1%で対照（56.8%）に比べ有意に高率（ $p < 0.036$ ）であった。さらにその母についても，A2 は 23.0%で低率（ $p < 0.027$ ），AW 24 は96.2%と高率（ $p < 0.00022$ ）であった。これに対し，父の場合は，とくに対照と差を認めなかった。このことは，とくに HLA-AW24 と本症との関連は，患児よりむしろ母において高いと考えられる。

さらにハプロタイプを検索した結果，患児および母で，AW24-BW22，AW24-B-40 がやや多い傾向にあったが有意ではなかった。このことは，本症に関連した遺伝因子はA座に近接して存在するものと想像される。

表4 先天性甲状腺形成障害の発生頻度  
一母が AW24 を有するか否かによる発生率の差異—  
Frequency of phenotype

	AW24 (+)	AW24 (-)
General population	0.568	0.432
Mother of congenital hypothyroidism	0.962	0.038
Frequency of congenital hypothyroidism		
General population	0.0002	(1/5,000)
mother AW24 (+)	0.0003	(1/3,000)*
AW24 (-)	0.000018	(1/57,000)**

\*  $0.0002 \times 0.962 / 0.568$  \*\*  $0.0002 \times 0.038 / 0.432$

さて表4に示すように、今一般新生児における本症の発生率を1:5,000と仮定した場合、母がAW24を有している場合、その子に本症を発生する率は1:3,000であるのに対し、母がAW24を有していない場合は1:57,000と低い。したがって今後HLAを一般的に検査できれば、high risk familyを見つけ出すことができる可能性がある。

## 要 約

先天性甲状腺形成異常の成因に関し、環境・遺伝の要因を検討し以下の結果を得た。

1. 本症の発生には季節変動があり、1957～1976年の間では初夏生れに多かった。
2. 本症の発生に地域差がある可能性が、同一マスキング法の結果から示唆された。
3. 本症における自己免疫機転の関与は、極く一部の症例を除き否定的であった。
4. 抗風疹抗体の検索では対照と差はなかった。
5. HLA-A およびB抗原の検索で、患児の母においてAW 24が高頻度(96.2%)に認められた。

以上、季節変動および母のHLA抗原検索によるモニタリングにより、high riskがある程度予測できる可能性を示唆した。

## 文 献

- 1) Miyai, K. and Oura, T. : TSH determination for screening test of neonatal hypothyroidism. *New Engl. J. Med.*, **294** : 904, 1976.
- 2) Miyai, K., Oura, T., Kawashima, M., Tsuruhara, T., Hase, Y., Ichihara, K., Amino, N., Nishi, K., Fujie, T., Nakatani, K., Azukizawa, M. and Nose, O. : A new method of paired thyrotropin assay as a screening test for neonatal hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **47** : 1028, 1978.
- 3) Miyai, K., Amino, N., Nishi, K., Fujie, T., Nakatani, K., Nose, O., Harada, T., Yabuuchi, H., Doi, K., Yamamoto, T., Satake, R., Tsuruhara, T. and Oura, T. : Transient infantile hyperthyrotropinaemia. *Arch. Dis. Child.*, **54** : 965, 1979.
- 4) Miyai, K., Harada, T., Nose, O., Yabuuchi, H., Mizuta, H., Nishi, K., Fujie, T. and Nakatani, K. : Transient infantile hyperthyrotropinemia. *Thyroid Research VIII* Eds. by Stockigt, J.R. and Nagataki, S. Australian Academy of Science Canberra, p. 33, 1980.
- 5) Miyai, K., Ishibashi, K. and Kawashima, M. : Two-site immunoenzymometric assay for thyrotropin in dried blood samples on filter paper. *Clin. Chem.*, **27** : 1421, 1981.
- 6) Miyai, K., Ishibashi, K., Kawashima, M., Mizuta, H., Hayashi, C., Tsuruhara, T., Kusuda, S., Sugamori, T. and Oura, T. : Development of a semiautomated sandwich enzyme immunoassay of TSH for neonatal hypothyroid screening. *Proceedings of the Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening (Tokyo, Aug., 16~19, 1982)*.



- 7) Miyai, K., Ichihara, K., Amino, N., Nose, O., Yabuuchi, H., Tsuruhara, T., Oura, T. and Kurimura, T. : Seasonality of birth in sporadic cretinism. *Early Human Develop.*, **3** : 85, 1979.
- 8) 宮井 潔 : 先天性甲状腺機能低下症. 先天異常, **21** : 147, 1981.
- 9) Miyai, K., Mizuta, H., Oura, T., Kawashima, M., Nose, O., Tsuruhara, T., Sugamori, T., Nakagawa, K., Yasufuku, C., Matsuoka, C., Kimata, H., Uno, N., Yoshida, Y., Shimoo, K., Motomura, D., Tada, K., Kubo, I., Kanata, T., Yamane, T., Nomura, Y. and Hagiwara, K. : Comparison of results of neonatal hypothyroid screening in various regions using an identical program. Abstract of the Second International Conference on Neonatal Thyroid Screeing (Tokyo, Aug., 16~19, 1982), p.61.
- 10) 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, 1981.
- 11) Miyai, K., Mizuta, H., Nose, O., Fukunishi, T., Hirai, T., Matsuda, S. and Tsuruhara, T. : Increased frequency of HLA-AW24 in Congenital hypothyroidism in Japan. *New Engl. J. Med.*, **303** : 226, 1980.



**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



要 約

先天性甲状腺形成異常の成因に関し,環境・遺伝の要因を検討し以下の結果を得た。

- 1.本症の発生には季節変動があり,1957~1976年の間では初夏生れに多かった。
- 2.本症の発生に地域差がある可能性が,同一マススクリーニング法の結果から示唆された。
- 3.本症における自己免疫機転の関与は,極く一部の症例を除き否定的であった。
- 4.抗風疹抗体の検索では対照と差はなかった。
- 5.HLA-A および B 抗原の検索で,患児の母において AW24 が高頻度(96.2%)に認められた。

以上,季節変動および母の HLA 抗原検索によるモニタリングにより,high risk がある程度予測できる可能性を示唆した。