

研究の総括

1. 研究目標

- 1) クレチン症早期発見に関する諸問題
 - a. スクリーニングの精度管理及びシステムの確立
 - b. E I A によるスクリーニングの検討
 - c. 未熟児のスクリーニング方法の検討
- 2) クレチン症の治療予後に関する諸問題
 - a. クレチン症の精検診断法のシステム化及び治療法の検討
 - b. クレチン症の全国実態調査、特に予後調査
 - c. クレチン症の神経、精神発達の検査の検討
- 3) 一過性甲状腺機能低下症の実態および成因
- 4) 一過性高 T S H 血症の実態および診断

2. 研究経過

- 1) マススクリーニングで発見されたクレチン症および周辺疾患の第四次全国調査を、昭和 58 年 3 月 31 日以前に出生した症例につき、昭和 58 年 8～9 月に実施した。
- 2) 昭和 58 年 8 月には、各班員より研究計画書を集め、これをもとに討議の材料とした。
- 3) 昭和 59 年 2 月 10 日（金）、日本都市センターに於て班会議を行い、昭和 58 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および周辺疾患の第四次全国調査
中島、猪股、池上（千葉大学小児科）が調査集計を行った。

昭和 57 年度に行った第三次調査では、クレチン症 299 例について、性別、調査時患児年齢、月別出生数、出生地、現住所、濾紙血 T S H・T₄、精検初診日令、周産期状況、家族歴、病型、初診時検査成績、合併症、初期治療法、治療後発達経過および検査成績、治療後の D Q 又は I Q などについて集計した。

今回の第四次調査では、クレチン症のみならず一過性甲状腺機能低下症や一過性高 T S H 血症も集計するために、上記の項目を含む前回までの個人調査表を若干改変した個人調査表を全国 130 病院に送り調査依頼をした。

集計の結果、前回 299 例のクレチン症のうち、15 例が一過性甲状腺機能低下症へ診断変更され、経過観察中のなかから 5 例がクレチン症と確定した。今回新たに報告されたものも含めると、403 例のクレチン症が集計された。一過性甲状腺機能低下症が 57 例、一過性高 T S H 血症が 55 例あり、経過観察中のものが 31 例であった。年度別に見ると

昭和55年度から略同数の100から120例のクレチン症が1年間に集計されている。精検初診日令は、前回調査時に約28日令が本邦の体制では限界かと推定したが、57年度は平均25日令と早くなり、恐らく連絡システム等の円滑化によるものと思われる。男女性比は1対2、また在胎週、出生体重および身長は前回と同様な結果であった。チェックリストスコアが0点（無症状）のものが前回の19.6%から25%と増えたことは、初診日令が早まったため症状発現前に来院できる例が多くなったせいかもしれない。初診時TSH値をみると、TSH高値でないものの4例中1例は下垂体性の症例として後述するが3例はまだ病型診断が確定していず、是非今後の報告を待ちたい。T₄値の分布では25%の本症が7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の値であった事より、スクリーニングとしてはTSHの方がT₄より優位であると言える。勿論以前から指摘しているようにTSHとT₄（又はfree T₄）両者を測ればより良いであろう。病型決定された症例は前回より87例増え、254例となった。異所性が最も多く54%、欠損性が29%、合成障害が16%とほぼ前回と同じ比率であった。T₄によるスクリーニングも併用している地域からの下垂体性や視床下部性の本症の発見に興味があるが、前回まで下垂体性として報告された1例は今回一過性甲状腺機能低下症と診断が変更された。今回新たに下垂体性として報告された1症例は、剖検にて下垂体のhamartomaが発見された器質性汎下垂体機能低下症であった。合併症は10.9%と高率に認められ、先天性心疾患や小奇形が多く、Down症候群が4例にもあった。今後、これら合併症と本症との関係の検討から本症の原因にもアプローチできるかもしれない。死亡例に前述の下垂体hamartomaの1例が加わり、5例となった。治療後の知能発達の成績を各年令時点で調査したものでは、全てDQ又はIQの平均は100前後となっている。また今回の調査に最も近い時点で得られたものだけ抽出したDQ又はIQは、225例中90以上が90.2%、80~89が5.3%、79~70が2.7%、70未満は1.8%（4例）であった。70未満の4例中2例はDown症候群、1例がCornelia de Lange症候群、1例は因果関係はわからぬがPDAを合併しているというように全て合併症のあるクレチン症であった。この点を考慮するとマスキングで発見された本症の知能発達はほぼ正常に経過していると考えられ喜ばしい限りである。

クレチン症の周辺疾患として、一過性甲状腺機能低下症が57例集計された。原因としては、胎児造影、極小未熟児、母体からのTSH結合阻害免疫グロブリンの移行によるもの、母体の抗甲状腺剤服用によるもの、一過性の合成障害（この中にはTRHテストではまだ過大反応を呈する例もあり、更に経過を観察する必要があるものもある）などであった。26例は、原因不明であり今後の検討が必要と思われる。

一過性高TSH血症としては、宮井らの定義に準じたものに合致するのが55例であった。しかし、初診時の血清TSH値が既に正常化しているものが34例、若干高値のものが16例とあり、本症の定義の難しさを感じた。また、初診時の血清T₄をみると、本症と一過性甲状腺機能低下症との間に一部明確に分け得ない症例もあり、更に本症の成因の検討が必要と思わ

れた。

2) スクリーニング方法の検討

a. 濾紙 TSH・T₄ 両測定について

成瀬らは、中島らと共同して昭和53年以後TSH・T₄の両者測定を約27万人に行い、30名のクレチン症を発見している。全て原発性で続発性のものは発見されていない。T₄測定では5/30(16%余)が見逃されるゆえ、TSH測定の優位性を明らかにした。しかし、後述する未熟児に関してはT₄測定も必要ではないかと述べた。諏訪らも昭和54年以後TSH・T₄両測定を行っているが、33名のクレチン症のうち1名の汎下垂体機能低下症(全国調査の下垂体性の1例)を発見している。濾紙TSH高値でもT₄正常の群には、精査の結果正常であったものが54%存在し、T₄測定は臨床上大いに役立つと述べた。

b. 濾紙TSHの酵素免疫学的測定法(EIA)

諏訪らはサンドイッチ法EIAの基礎的検討の結果、マスキングに應用可能と考えられるが、ロット間のバラツキが見られる事より、試薬の安定供給の検討が必要である事、異常螢光を呈する検体が約1/1,200あり注意を要すると述べた。成瀬らは、競合法EIAにより、4地域でスクリーニングを行い、157,330名中28名(1/5,619)のクレチン症が発見されており、RIAを実施出来ない地域でのEIAの普及を推奨した。また、3mmディスク1枚でも若干感度は劣るが充分使用可能であると報告した。問題点として、諏訪らと同じく螢光増感物質が地域により頻度は異なるが存在し、これを除く研究が行われている。2~3の方法により大半の妨害物質は除去されると述べた。

c. 濾紙 free T₄、TBG測定法

村田らは濾紙 free T₄・RIAの測定について基礎的検討では良好な成績であり、臨床的にはTSH 100 μ U/ml以上という極めてクレチン症が疑わしいものにおいて、T₄では26%が正常域であったが free T₄では100%異常低値を示したことから、free T₄の方がT₄より有用であると述べた。ただし、TBG低下症や未熟児に関する今後の検討を待ちたい。宮井らは、EIAによる濾紙TBG測定法を開発し、良好な基礎的検討成績を報告、T₄スクリーニングの補完として應用できると述べた。

3) 精度管理について

斉藤らは前年度と同様にSpearman順位相関係数を使用した精度管理法において、標準濾紙血TSH濃度の分布に検討を加え、全国34スクリーニング施設を対象にコントロール・サーベイを行った。うち4施設が精度上改善の余地があると示唆されたが、これは使用しているキットに依存する面が強いと述べた。全国的な精度管理は早急に必要なことであり、本研究班として検討し実施していきたいと考えている。

4) 地域のスクリーニングの実施状況と問題点

今年度は次の地域(発表者)からスクリーニング実施状況の報告があった。北海道(松浦ら)では昭和51年4月から58年12月までに約34万人中35例のクレチン症(1/9,600)が、

千葉（中島ら）では昭和52年1月より58年12月までに約32万人中33例（1/9,666）、静岡・長野・石川・佐賀・千葉（人江ら）における昭和54年2月からの3mmディスク2枚法で統一してから約43万人中29例（1/14,751）、静岡（五十嵐ら）では昭和58年度では35,344人中6例（1/6,000）、大阪（藪内ら）では昭和50年11月から58年11月までに約28万人中48例（1/5,900、後に一過性甲状腺機能低下症と判明した12例を除くと、1/7,800）、長崎・福岡・佐賀・大分（山下ら）では頻度が1/5,130～10,775で平均1/6,063であり県別の有意差はないと報告、一方鹿児島・福岡・沖縄・宮崎・熊本・長崎（松田ら）においてはこの順の頻度で南九州に多いと報告された。問題点として入江らは再採血依頼の未回収率が15.5%あり里帰り出産例に対する対策の必要を述べた。

5) 軽症クレチン症と思われる症例の診断および治療について

精検時に臨床症状もなく血清 T_4 正常でTSH軽度高値という例に対する診断・治療に関する報告が本年度もいくつかあった。松田らは、上記に該当する例でしかも甲状腺シンチにて正所性である3例の経過を観察した。治療によりTSHは低下するが、減量ないしは中止すると再上昇することが1才以上でも認められ、一過性高TSH血症とは異なるものであり、軽度の甲状腺機能低下症と考えられるがその病態は不明であると述べた。村田らも上記と同様な症例を前年度報告したが、今回その後の経過を報告した。甲状腺剤の中断、再投与によりTSHの上昇、正常化という経過が依然続いている。乳児早期に甲状腺剤を投与し途中で中断しても児の甲状腺機能はすぐ代償しようと働くことより、この様な軽症クレチン症に対しては積極的に治療をしその後治療・管理の方針を検討して支障ないと述べた。北川らも T_4 正常でTSH高値の症例のうち異所性のものを乳児期に鑑別するために、アイソトープを使わずに超音波診断により検討し、生後6カ月以降なら正常位置の甲状腺は確認できると述べた。諏訪らは、濾紙血 T_4 正常でTSH高値の46例中、精査時に診断不能の6例に対し、治療を6カ月以上行った後に休薬し精査している。2例はTRHテストも含めて全て正常化したのが、3例はTRHテストで過剰反応が見られさらに注意深い観察が必要であると述べた。

6) 一過性甲状腺機能低下症、一過性高TSH血症について

松浦らは一過性甲状腺機能低下症8例を報告、1例はTSH結合阻害免疫グロブリン（TBII）によるもの、1例は胎児造影によるもの、2例は母親の抗甲状腺剤服用によるもの、残り4例は原因不明だが一部は有機化障害以外の合成障害の疑われたものなどであった。治療前の甲状腺機能においてクレチン症と比較すると、 T_4 の低値に差はないがTSH高値が軽度であると報告し、1年以上治療を続けていて甲状腺剤の増量が不必要な例には一過性甲状腺機能低下症を疑えるが治療中止には慎重を期さねばならないと述べた。藪内らは初期精査時はクレチン症として治療し3年半以上経過した29例のうち、原因不明の一過性甲状腺機能低下症が8例あったと報告した。しかし松浦らの報告と違い、初診時諸成績にクレチン症と差のあるものはなく、1才半頃の必要治療量によって鑑別されうると述べた。この8例中1例は治療中止1年後に甲状腺腫の出現を見たり、一過性高TSH血症として観察していた1例で3才時

に甲状腺腫が出現したりし、T R Hテストを参考にして長期的な追跡の必要性を述べた。松田らも初診時成績からはクレチン症と一過性甲状腺機能低下症を区別できなく、血中サイログロブリン値でも明確に区別できなかったと述べた。多田らがT B I I陽性の母子例を報告した。臼井らが胎児造影による一過性甲状腺機能低下症を報告した。山下らは血中・尿中・唾液中のヨード測定をし、一過性高T S H血症の1例で尿中ヨードが高値であったが他例はクレチン症と差がなかったと述べた。

7) 未熟児について

未熟児の甲状腺機能については、高杉ら、中島ら、入江ら、鶴原ら、宮尾らが報告した。どの報告も T_4 、 T_3 は出生体重に依存していること、特に1500g未満のものは修正在胎40週あるいは生後6週においても成熟児のレベルに達しないと述べていた。T S Hはどの報告者も正常範囲であると述べた。free T_4 についてはどの報告者も成熟児より低いと述べているが、宮尾らは特に呼吸障害を伴う極小未熟児で著明に低いこと、鶴原らは T_4 より早く修正在胎35週で成熟児レベルに達すること、中島らは成熟児に比較すると低目ではあるが T_4 ほどの低さではないと述べた。T B Gに関しては、高杉らは成熟児と差がない、入江らも差はないが日令とともに上昇する、中島らと鶴原らは成熟児より低く低 T_4 血に影響を及ぼしていると述べた。free T_3 については、入江らと中島らが成熟児より低いと述べたが中島らは T_3 ほどの低さではなかったと述べた。reverse T_3 は中島らが高値であったと報告した。中島らや鶴原らは、これらの変化は甲状腺機能低下という病的なものというより児の生理的適応ではないかと述べた。高杉ら、入江らは未熟児では低 T_4 血が長く続くことからまた宮尾らは特にf T_4 低値の未熟児は長期の経過観察が必要であると述べた。成瀬らは未熟児に対し生後直後とその後の2点でT S H・ T_4 両測定のスクリーニングを行い、生後早期にはネガティブフィードバック機構が成立していない可能性もあると述べた。

8) クレチン症の発達予後

中島らは知能および神経学的発達追跡のprotocolを示した。そして遠城寺式・田中ビネー式・W P P S IなどによるD Q・I Qでは一部の例を除きほとんどのクレチン症は正常であった。しかし遠城寺式D QやW P P S Iにおける下位項目を分析したり、Frostig視知覚検査を行ったりしたところ、発語発達の一時的遅れ、類似・類推能力や視知覚認知と手の協応能力の面の遅れなどが認められ、今後とも注意深い神経学的検査の必要があると述べた。五十嵐らもD Qは正常であるが理解・言語項目がやや遅れていると述べた。山下らは15例においてD Q・I Qともに正常であり、病型との間に相関はなかったと述べた。佐藤らは平衡機能障害を他覚的・定量的に検査し、本症における小脳前庭機能障害の頻度および部位診断を検討した。視覚系平衡機能にて13例中9例(69%)に中枢性と末梢性の中間型の異常を示したが、マスキングで発見された3例は全例正常でありスクリーニングの有用性を裏付けた。宮尾らは終夜睡眠ポリグラムをスクリーニング以前の2例に行い1例に中枢神経系の機能低下を認めたが、スクリーニングで発見された1例では正常であったと報告、本方法がクレ

チン症の神経系発達の一指標として有用であると述べた。

9) その他

川村らはクレチン症の同胞例を報告、特に第2子は臍帯血TSHを測ることによってより早く診断・治療が出来たことから、疑いのある時は臍帯血を測定することが望ましいと述べた。

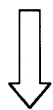
4. 結 語

1) 今回の第四次全国調査において、患児の精検初診日令が前年度より更に早まったことなどから、本邦のクレチン症マス・スクリーニングがより順調に行われていることが確認された。全国的なスクリーニングの精度管理体制を早急に確立していきたいと考えている。

2) EIAによるTSHスクリーニングがさらに多数検討され、マススクリーニングに充分応用可能なことが確認された。稀に異常蛍光増強物質の存在が指摘されていたが、その対策の研究も行われてきた。さらにより良い精度をめざして改良が進むであろう。

3) クレチン症と鑑別を要する一過性甲状腺機能低下症や一過性高TSH血症の症例が、全国調査で多数集計された。しかし、明確に鑑別できない症例の経験が報告され、種々の病因・病態が存在するものと予想された。治療を優先し年長児となったところで病態の検討等を行うのが良いと思われた。また未熟児の甲状腺機能に関しても多くの知見が集積され、今後のスクリーニング方法の検討に役立つと思われた。

4) 発見されたクレチン症は大変良好な発達を示している。しかし今後はより詳細な神経学的な検索が可能な年令となって来つつあるので、多角的に追跡調査をする必要がある。



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



4. 結語

- 1) 今回の第四次全国調査において、患児の精検初診日令が前年度より更に早まったことなどから、本邦のクレチン症マス・スクリーニングがより順調に行われていることが確認された。全国的左スクリーニングの精度管理体制を早急に確立していきたいと考えている。
- 2) EIA による TSH スクリーニングがさらに多数検討され、マススクリーニングに充分応用可能なことが確認された。稀に異常蛍光増強物質の存在が指摘されていたが、その対策の研究も行われてきた。さらにより良い精度をめざして改良が進むであろう。
- 3) クレチン症と鑑別を要する一過性甲状腺機能低下症や一過性高 TSH 血症の症例が、全国調査で多数集計された。しかし、明確に鑑別できない症例の経験が報告され、種々の病因・病態が存在するものと予想された。治療を優先し年長児となったところで病態の検討等を行うのが良いと思われた。また未熟児の甲状腺機能に関しても多くの知見が集積され、今後のスクリーニング方法の検討に役立つと思われた。
- 4) 発見されたクレチン症は大変良好な発達を示している。しかし今後はより詳細左神経学的な検索が可能な年令となって来つつあるので、多角的に追跡調査をする必要がある。