

マスキングで発見された先天性甲状腺機能低下症およびその周辺疾患の第四次全国調査成績

中島博徳、猪股弘明、池上 宏（千葉大
小児科） 入江 実（東邦大 第一内科）

昨年まで慢性甲状腺機能障害の疫学と予後に関する研究班において行われていたマスキングで発見されたクレチン症の全国調査を、本年度より当研究班としても継続して行った。今回はクレチン症のみならず、一過性甲状腺機能低下症および一過性高TSH血症などの周辺疾患も再度調査を行った。第3次調査時までには報告のあった症例に対しては、その後の診断名変更の有無、新たに確定した病型、発達等の臨床経過の追跡調査を行った。第3次調査以後、昭和58年3月31日以前に出生した新たな症例に対しては個人調査表に記入していただいた。

今回の調査は、昭和58年8月に全国130病院に調査を依頼し、75病院（58%）より返信を受けた。返信のなかった病院のほとんどは前回までも症例なしの病院であった。病型の確定しているクレチン症および未確定ではあるが甲状腺剤の治療を続けている症例をクレチン症とした。一過性甲状腺機能低下症および一過性高TSH血症は共に確実に一過性である事が判明している症例に限り、後者は宮井らの定義に準じた（後述）。検査成績上は異常が続いているが無治療で経過を追っている症例を経過観察中として集計し、調査表の検討により非該当例は除外した。403例のクレチン症が治療管理されており、57例の一過性甲状腺機能低下症と、55例の一過性高TSH血症が報告され、31例が経過観察中であることが判明した。諸データは千葉大医学部附属病院医療情報部で開発した医学データ管理システムによって集計処理した。

成績および考察

1. 第3次調査時からの診断変更症例数（表1）

昨年報告した第3次調査時には、299例のクレチン症があったが、その中15例は一過性甲状腺機能低下症と判明し、診断を変更した。経過観察中の20例（昨年報告した例数21を訂正）のうち、5例がクレチン症、1例が一過性甲状腺機能低下症、3例が一過性高TSH血症と診断が確定し、依然11例は経過観察中である。

2. クレチン症および周辺疾患の年度別症例数（表2）

昭和58年3月31日以前に出生した各疾患の年度別症例数である。クレチン症は55年度から略同数で、年間100から120例である。一過性甲状腺機能低下症および一過性高TSH血症に関しては後述する。

3. 年度別の精検初診日令（表3）

年次的に早くなってきていたが、56年度時点では28日令ぐらいが限度と思われたが、今回は24.8日令とさらに早くなってきたことは喜ばしく、これは恐らく連絡システムが円滑に行われ

てきたためと思われる。今後EIAが夫々の県で実施されれば一層短縮されることが予想される。

4. クレチン症の男女比は前回同様ほぼ1:2であった。在胎週、出生体重および身長も前回と同様な成績であった。低出生体重児が今回も9.2%と多い傾向を示した。この原因として、少数の未熟児にみられる一過性甲状腺機能低下症が治療中であるために除かれていない可能性も考えられる(表4)。

5. 初診時成績(表5)

大腿骨遠位端骨核が出現していないものは28%と前回と同様な結果であった。チェックリストスコアで0点(無症状)が25%と、前回の19.6%より増えたことは、精検初診日が早くなったため症状の発現前に発見される例が多くなったせいかもしれない。初診時のTSHの数値は今回は測定感度以上を3.21とし、 T_4 と T_3 の測定感度以下は0として統計処理した。分布を表5の下に示したが、TSH $10 \mu\text{u/ml}$ 未満の4例の内訳は、1例は病型の所で後述する下垂性と確定した症例、2例は視床下部性クレチン症の疑いのものでまだ確定していない、もう1例は未熟児であり現在治療中だが若干検討の必要のある症例であった。TSH $200 \mu\text{u/ml}$ 以上が約60%もあった。 T_4 は $5 \mu\text{g/dl}$ 未満が60%で $7 \mu\text{g/dl}$ 以上は25%あり、初診時成績で見ると T_4 単独のスクリーニングでは約4分の1以上が見逃がされることになる。 T_3 は正常に保たれている症例が多くあった。マイクロゾームおよびサイログロブリン抗体は前回とはほぼ同様な結果であった。

6. 甲状腺疾患の家族歴(表6)

前回の10.1%より若干減り8.4%に認められた。

7. 病型(表7)

前回より病型が確定したものは87例増え、254例となった。原発性のうちの3病型の比率は前回と同様で異所性が最も多かった。前回報告された下垂体性クレチン症の1症例は治療中止後も甲状腺機能が正常であることが判明し、一過性甲状腺機能低下症に診断が変更された。今回新たに別の症例が下垂体性として報告された。表9の死亡例のIDNO 242が本例であり、剖検にて下垂体部にhamartomaが発見されている。いわゆる特発性の下垂体性または視床下部性の本症は依然として未だ発見されていない。

8. 合併症(表8)

前回同様合併症のあるものが10.9%の高率に認められた。内訳のうち先天性心疾患(Down症候群の3例を含む)や小奇形が多く、またDown症候群が4例と高率に認められた。

9. 死亡例(表9)

前回4例を報告した。今回は前述した下垂体hamartomaによる汎下垂体機能低下症の症例が加わった。いずれも甲状腺機能低下と死因は直接結びつかないと考えられた。

10. 治療後のDQまたはIQ(表10)

403例中DQまたはIQの記載のあったものは225例(55.8%)であり、生後12カ月から6

才までの各年令におけるDQまたはIQの平均と標準偏差およびその分布は表の如くであり、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ものが表の最下段のものである。DQ又はIQ 70未満の4例中、2例はDown症候群、1例はCornelia de Lange症候群の合併例である。1例はPDAを合併したもののだがその程度や因果関係等は再調査したいと考えている。重大な合併症を有している例は当然の結果と言え、その点を考慮すると全体にほぼ健常人口における分布に匹敵するものと思われ、良好な治療効果を得ていると言えよう。

11. 一過性甲状腺機能低下症（表11）

今回は前述した如く、今までに経験した本症を調査した。胎児造影によるもの、極小未熟児、母親のTSH結合阻害免疫グロブリン（TBII）の移行によるもの、母親の抗甲状腺剤服用によるもの等の明らかな原因のある症例が計23例。最近報告の増えている一過性の合成障害とするものが8例あったが、この中にはTRHテストでは依然過大反応を呈しているものもあったり、現時点における euthyroid 状態が一時的なものなのかなど更に経過を追って見る必要があるものとする。以上のような原因が明らかでないものが26例と多く、中には治療中止を試みた根拠の不明なものもあった。男女比はクレチン症とは違い1：1であった。

12. 一過性高TSH血症（表12）

宮井らの定義（ホルモンと臨床、29：293，1981）によると精査時の血清TSHが正常の平均+4SD以上とあり彼らの検査室では $17\mu\text{u}/\text{ml}$ に相当する。調査表からは各検査室での+4SDというものは調べられないので便宜的に $17\mu\text{u}/\text{ml}$ という値を今回使った。しかし、 $10\sim 17\mu\text{u}/\text{ml}$ であった症例が16例、濾紙TSHは高値だが精査時には $10\mu\text{u}/\text{ml}$ 未満になっていたものが34例あった。また T_4 に関しては、当然正常範囲内でなければならないが、報告の中で2例は $6.9\mu\text{g}/\text{dl}$ であり、前述の一過性甲状腺機能低下症例の中にも T_4 が $7.6\mu\text{g}/\text{dl}$ や $7.3\mu\text{g}/\text{dl}$ のものもあり、この二疾患は一部明確に分け得ない症例も含んでいる。

本調査にあたり、症例の資料を御教示下さった以下の管理治療病院の諸先生に深甚な謝意を表します。

北海道大学、旭川医科大学、函館中央病院、釧路赤十字病院、苫小牧市立病院、斗南病院、岩手医科大学、大館市立総合病院、秋田大学、由利組合総合病院、山形大学、東北大学、福島医科大学、仙台赤十字病院、新潟大学、富山医科薬科大学、富山県立中央病院、高岡市民病院、金沢大学、金沢医科大学、金沢日赤病院、福井県済生会病院、福井県立病院、筑波大学、自治医科大学、国立栃木病院、日立総合病院、群馬大学、利根中央病院、独協医科大学、埼玉医科大学、防衛医科大学、埼玉小児保健センター、千葉大学、東京医科歯科大学、都立清瀬小児病院、東京慈恵会医科大学、慶応大学、東京女子医科大学、国立小児病院、日本大学、三井記念病院、順天堂大学、昭和医科大学、帝京大学、愛育病院、横浜市立大学、東海大学、神奈川こどもセンター、県立厚木病院、昭和大学藤が丘病院、北里大学、聖マリアンナ大学、浜松医科大学、静岡こども病院、信州大学、篠ノ井病院、山梨医科大学、山梨県立中央病院、名古屋大学、名城病院、名古屋市立大学、

名古屋保健衛生大学、安城更生病院、豊橋市民病院、聖霊病院、岐阜大学、三重大学、滋賀医科大学、甲賀病院、奈良県立医科大学、天理よろず相談所病院、京都大学、京都府立医科大学、京都第一赤十字病院、京都市立病院、大阪大学、大阪市立大学、大阪小児保健センター、大阪医科大学、関西医科大学、近畿大学、神戸大学、神戸市立中央市民病院、兵庫こども病院、兵庫医科大学、国立岡山病院、広島大学、県立広島病院、島根医科大学、島根中央病院、川崎医科大学、国立呉病院、山口大学、香川県立中央病院、香川小児病院、徳島大学、愛媛大学、松山赤十字病院、九州大学、久留米大学、福岡大学、福岡こども病院、北九州療育センター、国立小倉病院、聖マリア病院、長崎大学、熊本大学、熊本赤十字病院、大分県立病院、宮崎医科大学、鹿児島大学、鹿児島市立病院、与論町立病院、宮上病院、県立那覇病院、県立名護病院、県立中部病院、県立南部病院

表1 第3次調査時からの診断変更症例数

第3次調査時		第4次調査時			
		クレチン症	一過性甲状腺機能低下症	経過観察中	一過性高TSH血症
クレチン症	299 ⇒	284	15	0	0
経過観察中	20 ⇒	5	1	11	3

表2 クレチン症および周辺疾患の年度別症例数

(第4次全国調査)

	クレチン症	一過性甲状腺機能低下症	経過観察中	一過性高TSH血症
昭和 51 年度	2			
52	7	1		1
53	21	2		6
54	46	6	1	0
55	110	18	4	16
56	116	17	12	15
57	101	13	14	17
合 計	403	57	31	55

表3 年度別の精検初診日令

昭和 51 年度	77.5 ± 13.4 日	n = 2
52	53.3 ± 19.4	6
53	32.6 ± 14.1	20
54	29.9 ± 16.1	41
55	28.5 ± 14.5	98
56	28.4 ± 19.0	97
57	24.8 ± 13.1	95

表4

クレチン症

男女比	Male 139 (1	Female 264 1.9)
在胎週	39.8 ± 1.8 W (n=401)	
	< 37 W (n=16, 4.0%)	
	≥ 43 W (n=3, 0.7%)	
出生体重	3128 ± 503 g (n=401)	
	< 2500 g (n=25, 9.2%)	
	≥ 4000 g (n=16, 4.0%)	
出生身長	49.2 ± 2.5 cm (n=277)	

表5

初診時成績

大腿骨遠位端骨核	出現している	258例 (72%)
	出現していない	102 (28%)

チェックリストスコア	2.8 ± 2.6 点 (n=392)	0点 98 (25.0%) 1 62 (15.8%) 2 46 (11.7%) 3 47 (12.0%) 4 35 (8.9%) ≥ 5 104 (26.5%)
------------	--------------------------	--

T S H 220 ± 119 μU/ml (n=389)
(測定感度以上を321とす)

T 4 4.5 ± 3.6 μg/dl (n=391)
(測定感度以下を0とす)

T 3 126 ± 67 ng/dl (n=372)
(測定感度以下を0とす)

マイクロゾームテスト positive 25 / 232 (10.8%)

マイロイドテスト positive 13 / 235 (5.5%)

T S H			T 4			T 3		
μU/ml	n	%	μg/dl	n	%	ng/dl	n	%
< 10	4	1.0	0	25	6.4	0	11	3.0
< 20	9	2.3	< 5	208	53.2	< 25	5	1.3
< 50	43	11.1	< 7	61	15.6	< 50	27	7.3
< 100	43	11.1	< 10	60	15.3	< 100	89	23.9
< 150	31	8.0	< 15	35	9.0	< 150	100	26.9
< 200	24	6.2	15 ≤	2	0.5	< 200	88	23.7
≤ 320	53	13.6				< 250	37	9.9
> 320	182	46.8				< 300	9	2.4
						300 ≤	6	1.6

表6

甲状腺疾患の家族歴

あり	3 4名 (8.4 %)
Hyperthyroidism	11 例
Cretinism	9
Chronic thyroiditis	4
Hypothyroidism	3
Simple goiter	2
Others	3
Unknown	2

表7 病 型

欠損性 (低形成)	7 4 名 (29.1 %)
異所性	1 3 9 (54.3 %)
形成障害	4 0 (15.7 %)
下垂性	1 * (0.4 %)
計	2 5 4
未確定)	1 4 9
無記入	
総計	4 0 3

• 下垂体のHamartomaによるもので死亡例を参照。
(第3次における下垂体性例は一過性甲状腺機能低下症と変更された。)

表8 合併症

あり	4 4 名 (10.9 %)	先天性心疾患	延べ 1 4 名
		小奇形	1 2
		脳奇形 (含疑)	7
		先股脱	4
		ダウン症候群	4
		鼠径ヘルニア	3
		鎖肛	2
		Cornelia de Lange S	1
		45X/47XXX	1

(知能発達に影響を及ぼす重大合併症例 9例)

表9 死 亡 例

5 例

- ID. NO 102 36W 4200g Angar7 仮死+, 呼吸障害+, 多発奇形, 口蓋裂, Webbed neck, 指の形成不全; 日令27で死亡 (広島大)
- ID. NO 120 37W 1795g 呼吸障害+: 日令50で死亡 (神奈川こども医療センター)
- ID. NO 123 41W 3180g 小奇形, 頭圍大, CTでatrophy +; 生後6か月に呼吸感染症で死亡 (阪大)
- ID. NO 238 多発奇形, 血小板減少症, 肝脾腫, 呼吸障害; 生後1か月で死亡 (北大)

ID. NO 242

合併症として鎖肛、ヒルシュスブルング病、多指症、外陰部異常 (46XY)、
副腎不全 (汎下垂体機能低下症): 42W3170g、総値TSH 0 μ u/ml、
T4 0.2 μ g/dl、

: 1才7カ月突然死 (肺炎-副腎不全?): 下垂体部に
Hamartomaあり。(神奈川こども医療センター)

表10 治療後のDQまたはIQ

	Mean $\pm$ SD (n)	≥ 90	89-80	79-70	70 >
12 Mo. D.Q	105 $\pm$ 11 (150)	n = 143	n = 6	n = 0	n = 1
18 Mo D.Q	103 $\pm$ 17 (63)	49	11	1	2
2 Y D.Q	109 $\pm$ 18 (110)	97	7	2	4
3 Y D.Q	105 $\pm$ 19 (50)	45	2	2	1
4 Y D.Q	99 $\pm$ 13 (7)	5	2	0	0
I.Q	106 $\pm$ 16 (10)	9	1	0	0
5 Y D.Q	116 $\pm$ 6 (2)	2	0	0	0
I.Q	127 $\pm$ 15 (3)	3	0	0	0
6 Y I.Q	116 $\pm$ 8 (2)	2	0	0	0
the last D.Q or I.Q at this study	105 $\pm$ 15 (225)	203 (90.2%)	12 (5.3%)	6 (2.7%)	4 (1.8%)

表11 一過性甲状腺機能低下症の原因

胎児造影	9 例
極小未熟児	7
TBI I	3
抗甲状腺剤 (母体)	4
合成障害	8
(有機化	4)
不明	26
	57

男女比 28:29

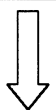
表12 一過性高TSH血症

Serum TSH $\geq 17 \mu\text{U/ml}$	55 case
	(M:F = 25:30)
$\geq 10 < 17$	16 case
< 10	34 case



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



昨年まで慢性甲状腺機能障害の疫学と予後に関する研究班において行われていたマスキリーニングで発見されたクレチン症の全国調査を、本年度より当研究班としても継続して行った。今回はクレチン症のみならず、一過性甲状腺機能低下症および一過性高 TSH 血症などの周辺疾患も再度調査を行った。第 3 次調査時までには報告のあった症例に対しては、その後の診断名変更の有無、新たに確定した病型、発達等の臨床経過の追跡調査を行った。第 3 次調査以後昭和 58 年 3 月 3 日以前に出生した新たな症例に対しては個人調査表に記入していただいた。今回の調査は、昭和 58 年 8 月に全国 130 病院に調査を依頼し、75 病院(58%)より返信を受けた。返信のなかった病院のほとんどは前回までも症例なしの病院であった。病型の確定しているクレチン症および未確定ではあるが甲状腺剤の治療を続けている症例をクレチン症とした。一過性甲状腺機能低下症および一過性高 TSH 血症は共に確実に一過性である事が判明している症例に限り、後者は宮井らの定義に準じた(後述)。検査成績上は異常が続いているが無治療で経過を追っている症例を経過観察中として集計し、調査表の検討により非該当例は除外した。403 例のクレチン症が治療管理されており、57 例の一過性甲状腺機能低下症と、55 例の一過性高 TSH 血症が報告され、31 例が経過観察中であることが判明した。諸データは千葉大医学部附属病院医療情報部で開発した医学データ管理システムによって集計処理した。