

# 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. 濾紙血 TSH 測定方法の更なる改良
  - b. 全国のおよび施設内精度管理の問題
  - c.  $T_4$ 、free  $T_4$ 、TBG等の測定を併用する功罪の問題
  - d. 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. 全国実態調査、特に予後調査
  - b. 診断困難例の集積および対策
  - c. 神経・精神発達予後の詳細な追跡方法
- (3) 一過性甲状腺機能低下症の実態、成因および追跡
- (4) 一過性高 TSH 血症の実態、診断基準、成因および追跡

## 2. 研究経過

- (1) マ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五次全国調査を、昭和59年3月31日以前に出生した症例につき、昭和59年秋に実施し、昭和60年1月の班会議で報告した。
- (2) 昭和60年1月26日(土)、新宿NSビルSRLセミナールームに於いて班会議を行ない、昭和59年度の研究成果について、各班員の発表および討議を行なった。

## 3. 研究結果

### (1) マ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五次全国調査

中島・猪股・佐藤(千葉大小児科)が調査集計を担当した。全国137病院に調査依頼し90病院(66%)から返信を受けた。調査方法は前回と同様である。

前回の第四次全国調査時にクレチン症として報告された403例中25例が他の診断に変更されていた。経過観察中だった31例中6例の診断が確定している。本症は治療が優先されねばならないので、今後も治療後の経過等で診断が変わって行く症例があり得る。長期の追跡が必要と思われた。今回の調査時点では、クレチン症は総計501例(うち昭和58年度生まれのものは108例)、一過性甲状腺機能低下症91例(15例)、一過性

高 TSH 血症 77 例 (13 例)、経過観察中は 34 例 (16 例) が集計されている。

その他、問題点等としては、精検初診日令は昨年度に早まったが今年度は日令 25 で頭打ちの結果であった。視床下部性・下垂体性のクレチン症の新たな発見は今回なかった。ダウン症候群との合併例が増え、その原因につき今後の検討を要すると思われた。

知能予後は合併症によるものを除くと今回も良好な結果を得ている。

一過性甲状腺機能低下症および一過性高 TSH 血症とは判然と分け得ない症例もあるようで、診断基準や成因等さらに検討すべき点がある。また「一過性」と現時点で診断されても今後長期の追跡が必要であろう。

## (2) スクリーニング方法等について

妊婦の甲状腺機能スクリーニングとクレチン症マススクリーニングとの照合による検討 (村田ら) から、母親が甲状腺機能異常を示す場合には新生児にも異常を示す率が高い事を指摘し、甲状腺機能における母子関係を検討する意義を確認した。TSH-EIA (サンドイッチ法) によるマススクリーニングの成績 (鶴原ら) によると 1/1,200 例の頻度で偽陽性があり、その対策として希釈試験や添加試験で鑑別可能であるが、原因に関して更に検討が必要と思われる。さらに新しい TSH の EIA をマイクロプレート方式及び試験管キュベット方法で基礎的な検討 (川村ら) をし、方法の迅速化・簡便化の可能性を示した。今後も EIA 法が広まる事と思われるが、実際のマススクリーニングでの問題点を解決する方向に多くの検討が必要であろう。

TSH のみのスクリーニングでは視床下部性や下垂体性のクレチン症を失い、 $T_4$  測定を併用すると TBG 欠損症や低出生体重児が偽陽性となる欠点がある。フリー $T_4$ を導入すればこれらの欠点を補える事になる。濾紙血液フリー $T_4$ によるスクリーニングを行なった結果 (高杉ら)、基礎的検討では血清フリー $T_4$ と良好な相関を示すが、TBG 欠損症や低出生体重児でもフリー $T_4$ の低値が示され、再検率はトータル $T_4$ 測定と変わりなかった。この研究では視床下部性・下垂体性クレチン症は発見されなかった。一方、TSH・ $T_4$ 両者測定を続けている成績 (諏訪ら) では、 $T_4$ のみのスクリーニングでは 39.7% の原発性クレチン症が見落され、TSH のみでは 5.2% の見落としとなり TSH の方が見落とし率からは優位であった。しかし、TSH 単独欠損症 (昭和 59 年度出生のため今回の全国調査には含まれていない) が 1 例発見された事は特筆すべき事であろう。その頻度は 1/343083 と極めて稀といえる。

四国地区のマススクリーニングの現況報告 (宮尾ら) において、里帰り分娩を含めた要精検者の追跡管理の不十分さが指摘され、スクリーニング以後のシステムが各地区でどうなっているのか調査する必要があると思われた。

## (3) 精度管理その他について

まず、良い精度を得るためには、測定試料の保存状態を考えねばならない。濾紙血液 TSH (RIA, EIA)、TBG (EIA)、Free  $T_4$  (RIA) 測定における濾紙の保存

温度・湿度・期間を検討した(宮井ら)。湿潤状態や乾燥剤を入れた極端な乾燥状態では正しい測定値が得られず、自然乾燥で室温ならいずれの測定も1カ月間は安定であった。最良な cut off 値の設定法を比較検討(宮井ら)や、測定室内精度管理の指標を検討(高杉ら)が行なわれた。全国的な測定室間の精度管理は、昭和59年度より公的に実施され、その成績が報告された(成瀬ら)。また以前より全国的な精度管理法を検討している斉藤らの報告もあった。TSH 15  $\mu\text{U}/\text{ml}$  の異常値発見型の精度管理においては、前者では一部に見逃し施設があったが、後者の検討では全施設全例正答を得ている。両者とも測定キット間のバラツキを認めており、標準物質の統一の必要性があると思われた。カットオフ値に対するガイドライン(入江ら：先天性甲状腺機能低下症の早期発見方法の確立について、日本内分泌学会誌56：1,000～1,004, 1980)の改正案が成瀬らより出され討議された。

#### (4) 未熟児の問題

未熟児の甲状腺機能に関し多角的な検討が昨年度に引続いて行なわれ、入江らは超未熟児例で  $T_4$  は著しく低値でもTSHは上昇しない場合を強調し、松浦ら・鶴原らも未熟児の negative feedback の未熟性に注意すべきと述べた。中島らはクレチン症の全国調査の結果等を検討して未熟児におけるスクリーニング方法のガイドラインの一案を提出し討議された。未熟児の第一回の採血時期は成熟児と同じく生後5～7日で行ない、生後1カ月頃または体重2,500gに達した時点で再度スクリーニング採血を行なう事に賛同が多かったが、班のガイドラインとしての提出は、代謝異常スクリーニングとの関係もあるので猶検討することとした。

#### (5) 特異な症例等の報告

ダウン症候群および難治性下痢を伴ない、 $T_4$  製剤では腸管吸収不全のため治療に苦慮した例および、スクリーニング時期に転院し、病院間の連絡不徹底のためスクリーニングが行なわれず1才7カ月時に発見されたクレチン症の経験が報告された(多田ら)。今年度も、軽度の高TSH血症と正常な  $T_4$  値を持続し、従来のクレチン症の病型に該当しない症例の報告があった(斉藤ら・藪内ら・村田ら)。持続型高TSH血症と命名するものの中に、従来から報告のある諸病型を鑑別する為の諸検査が全て行なわれていない場合があり、安易にこの病名を用いることに注意すべきであろう。乳幼児期におけるヨード濃縮能、 $^{123}\text{I}$  甲状腺摂取率、ロダンカリ試験、TSH 負荷試験等の検討がこれらの症例で当然疑われる軽度の合成障害を否定ないし肯定するためには必要であろう。

血中  $T_4$  高値にも関わらず血清TSHが抑制されない症例(臼井ら)、母親が健康食品として大量のヨード摂取していたため生じた新生児一過性甲状腺機能低下症(五十嵐ら)の興味ある症例が報告された。

#### (6) 基礎的研究その他

阻害型のTBIIを有する母子3組の検討より、母親のTBIIの性状から新生児の甲状

腺機能への影響が予測される事、慢性甲状腺炎でTBI Iは陰性でもTSH刺激による甲状腺cAMP反応を抑制するIgGがある事が報告された(中島ら)。

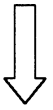
血中TSHとT<sub>4</sub>の相互関係を経時的に検討し、軽症クレチン症と一過性高TSH血症が異なる変動を生後3カ月までに鑑別可能である事、また後者に対しては外因性T<sub>4</sub>の投与は好ましくない可能性を示唆した(佐藤ら)。血中サイログロブリンの測定が甲状腺の分泌予備検査として有用である可能性(北川ら)が示された。骨成熟の指標としての大腿骨遠位端骨核の正常児における大きさを検討し、楕円面積で表現する妥当性とその正常値が報告された(中島ら)。臍帯血と母体血中および羊水のヨードを測定し、母体に投与された無機ヨードの胎児への影響を検討した(山下ら)。クレチン症におけるカルニチン代謝を検討し、肝でのカルニチン合成に甲状腺ホルモンの関与を示唆した(松田ら)。12才の汎下垂体機能低下症にて $\ell$ -T<sub>4</sub>投与前後で脳波は正常化した、運動神経伝導速度には変化を認めなかったとの報告があった(五十嵐ら)。

#### 4. 結 語

- (1) 今回の第五次全国調査において、本邦のクレチン症マススクリーニングが順調に行なわれ、予期した成果を収めていることが確認された。今後も引続いて毎年施行する予定である。
- (2) クレチン症は早期治療が必要であるため、必然的に診断名の変更が生ずるので、一過性甲状腺機能低下症・一過性高TSH血症などを含めての追跡調査は今後も引続いて行なわねばならない。
- (3) スクリーニングの精度管理の検討・スクリーニング方法の改良などが実施され、今後一層完全なる体制の確立を目指す。
- (4) 昨年度より引続いて未熟児の甲状腺機能が検討された。来年度は未熟児のスクリーニング実施方法の確立を目指し、ガイドラインを提出したい。
- (5) 昨年度に引続いて多くの特殊な症例の報告が行なわれた。精検方法の検討と確立は今後残された大きな問題である。また、経過観察例に対する必須検査の統一や正常値の設定なども次年度に行なわれるべきである。
- (6) クレチン症のダウン症候群との合併が高率にみられるので、その因果関係を検討したい。
- (7) TSH・T<sub>4</sub>両測定から得られたスクリーニング成績などより、T<sub>4</sub>マススクリーニングの意義が論じられるべきであり、今後T<sub>4</sub>-EIA測定法の完成に伴ってT<sub>4</sub>測定の有用性を再検討したい。



**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. 濾紙血 TSH 測定方法の更なる改良
- b. 全国のおよび施設内精度管理の問題
- c. T<sub>4</sub>、freeT<sub>4</sub>、TBG 等の測定を併用する功罪の問題
- d. 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. 全国実態調査、特に予後調査
- b 診断困難例の集積および対策
- C. 神経・精神発達予後の詳細な追跡方法

(3)一過性甲状腺機能低下症の実態、成因および追跡

(4)一過性高 TSH 血症の実態、診断基準、成因および追跡