

# 未熟児甲状腺機能異常症例の検討

北海道大学医学部小児科

松浦 信夫, 野原八千代

## 研究目的

未熟児の甲状腺機能についてはいくつかの特性が報告されており、クレチン症スクリーニングを行っていく上でこれらの特性を考慮して進めていかなければならない。未熟児では成熟児に比し血中 $T_4$ 値、 $T_3$ 値、free  $T_4$ 値等の甲状腺ホルモンは低い傾向にあるが血中TSH値は一般に上昇しない。また一過性甲状腺機能低下症が比較的多くみられることも特徴でありこの場合はTSH値が上昇する。未熟児においてはTSHのnegative feedback機構の未熟性の有無についても問題となっているが、いずれにしてもスクリーニングをすすめていく上で出生後のTSH値の動きは大きなポイントになると考えられる。また北海道においては未熟児におけるクレチン症スクリーニングの場合、 $T_4$ 、TSH値の両者を併用しているが、 $T_4$ 低値の場合は沪紙検査で継続し検査を行い、実際に我々のもとに精検依頼のくる症例はほとんどがTSH値の上昇をみた例である。そこで、今回TSH値の上昇があり精検となった10例の未熟児について出生後の甲状腺機能を検討したので報告する。

## 研究方法

対象は札幌市ならびに北海道衛生研究所においてスクリーニングを行った児のうち、生下時体重2,500g以下の者でTSH値の上昇があり精検依頼となった10症例である。10症例の在胎週数は28週～39週(Mean  $\pm$  SD 34  $\pm$  4週)、生下時体重は1,080～2,440g(1,820  $\pm$  511g)、初回スクリーニング検査時の日令は5～93日(20  $\pm$  26日)、1カ月以降に採血した2例を除き5～16日(10  $\pm$  4日)、TSH値は8.3～104  $\mu$ U/ml(34.4  $\pm$  5.8  $\mu$ U/ml)、 $T_4$ 値は2.6～9.3  $\mu$ g/dl(5.5  $\pm$  2.7  $\mu$ g/dl)であった。10症例中、2例は精検時すでに甲状腺機能は正常化(Group I)しており、3例は一過性甲状腺機能低下症と判断されたがそのうち2例は一時期治療を行い経過をみた(Group II)。10症例中5例については現在クレチン症として治療、経過観察中である(Group III)。これらの症例については少くとも血清TSH、 $T_4$ 、 $T_3$ 値を測定し各グループ毎に経過を検討した。

## 研究結果

10症例のうち何らかの合併症を有している症例は6例であった。Group Iの正常例では2例中2例にGroup IIの一過性甲状腺機能低下症例群では3例中1例に合併症が認められた。Group IIIのクレチン症として治療中の者においては5例中3例に合併症が認められた。症例数が少なく

検討することはできないが、在胎週数、生下時体重については特に各グループ間に差は認められなかった。

次にGroupごとに各症例について検討を行った。Group I は正常例である。Case 1 は在胎週数30週1,790gで出生した児でありRDSの合併があった。日令6, 23日の2回のスクリーニング検査では $T_4$ 値は5.5, 5.9  $\mu\text{g}/\text{dl}$ と正常下限であったのに対しTSH値は7.3, 28.4  $\mu\text{U}/\text{ml}$ と上昇してきたが精検時の生後1カ月時には $T_4$ 値は9.5  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , TSH値は5.6  $\mu\text{U}/\text{ml}$ と正常化していた。Case 2 は在胎週数36週, 2,260gで出生した児である。日令9日目のスクリーニング検査では $T_4$ 値は9.3  $\mu\text{g}/\text{dl}$ と正常, これに対しTSH値は44.1  $\mu\text{U}/\text{ml}$ と軽度上昇していた。しかし生後1カ月時TSH値は9.9  $\mu\text{U}/\text{ml}$ と下降し $T_4$ 値も11.7  $\mu\text{g}/\text{dl}$ と正常に止まっていた。この症例はDown症候群であり心疾患他の合併奇形を有し心不全にて生後2カ月時死亡した。

Group II は一過性甲状腺機能低下症の症例である (Fig. 1)。3例のうちCase 3, 4の2症例は一時期治療を行い経過をみた。Case 3 は39週1,855gで出生したSFD児である。この症例は尿道下裂の合併奇形を有していたが他に異常は認められなかった。TSH値は日令7日目20.5  $\mu\text{U}/\text{ml}$ であったが24日目50.2  $\mu\text{U}/\text{ml}$ と上昇しこれに対し $T_4$ 値は7.1より2.1  $\mu\text{g}/\text{dl}$ と低下し生後1カ月時より治療開始した。治療はL-Thyroxine 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ で開始したが生後3カ月時4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ に減量となったにもかかわらず $T_4$ 値は17

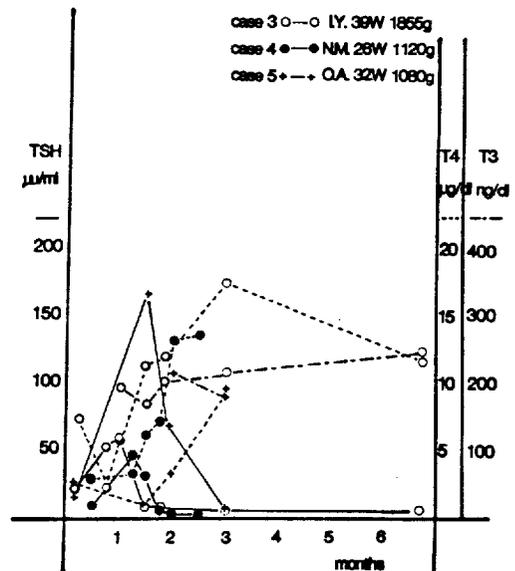


図1. 一過性甲状腺機能低下症を来たした未熟児例の経過

$\mu\text{g}/\text{dl}$ と上昇し甲状腺剤は漸減し中止された。Case 4 は38週1,120gで出生した症例である。日令16, 36日のスクリーニング検査では $T_4$ 値が2.7, 3.2  $\mu\text{g}/\text{dl}$ といずれも低値であったがTSH値は初回の8.3  $\mu\text{U}/\text{ml}$ から47.0  $\mu\text{U}/\text{ml}$ と上昇してきた。治療は生後1カ月半より開始されたが、治療直前の $T_4$ 値は6.0  $\mu\text{g}/\text{dl}$ に上昇していた。これとともにTSH値も30.0  $\mu\text{U}/\text{ml}$ と低下してきておりこの症例も甲状腺剤は短期間で中止された。Case 5 は32週1,080gで出生した症例である。TSH値は日令7日目15.9  $\mu\text{U}/\text{ml}$ と比較的低値であったが1カ月半時には166.5  $\mu\text{U}/\text{ml}$ と著しい上昇を示し $T_4$ 値は2.6より1.0  $\mu\text{g}/\text{dl}$ と低下していた。この症例は1カ月半のスクリーニングの再検査の時点でTSH値の急激な上昇があり、即ちに治療を開始するべき症例と思われたが未治療にて経過観察されていた。しかし精検時TSH値69.1  $\mu\text{U}/\text{ml}$   $T_4$ 値3.2  $\mu\text{g}/\text{dl}$ でありさらに3カ月時にはTSH値は3.5  $\mu\text{U}/\text{ml}$ ,  $T_4$ 値は9.7  $\mu\text{g}/\text{dl}$

と完全に正常化しており一過性甲状腺機能低下症と判断した。

Group IIIはクレチン症として現在治療を続けている症例である。そのうち3例(Case 6, 7, 8)は何らかの合併症を有していた(Fig. 2)。Case 6は38週2,320gで出生した症例でありDown症候群を合併、心疾患等の奇形を有していた。この症例の初回スクリーニングは日令37日目でありTSH値はすでに64.7  $\mu\text{U}/\text{ml}$ と高くT<sub>4</sub>は3.1  $\mu\text{g}/\text{dl}$ と低値であった。精検時の生後1カ月半時にはTSH値はさらに上昇し233  $\mu\text{U}/\text{ml}$ となっていた。Case 7は36週2,440gで出生した児である。この症例は動脈管開存症を合併し生後まもなく心不全を呈し生後1カ

月半時手術を行った。日令5, 12日目のTSH値は15.3, 37.8  $\mu\text{U}/\text{ml}$ とわずかながら上昇傾向にあったが精検時の日令22日目には191  $\mu\text{U}/\text{ml}$ と急激な上昇を示した。これに対しT<sub>4</sub>値は日令5日目5.3  $\mu\text{g}/\text{dl}$ と正常下限であったがその後は全く正常範囲内にあった。治療は手術後の1カ月半時より開始されたが術後経過は問題なく、甲状腺機能も治療によりすみやかに正常化した。Case 8は染色体異常18q<sup>-</sup>があり他に口蓋裂等の小奇形を伴っていた症例である。36週1,640gで出生しスクリーニング検査ではTSH値は日令15日目38.4  $\mu\text{U}/\text{ml}$ から日令26日目212.6  $\mu\text{U}/\text{ml}$ まで上昇T<sub>4</sub>値は逆に7.0より0.6  $\mu\text{g}/\text{dl}$ まで低下した。治療は30日目より開始されたがその時点でのTSH値は360.0  $\mu\text{U}/\text{ml}$ とさらに上昇していた。

クレチン症として治療中のもののうち合併症のない症例は2例(Case 9, 10)であった。Case 9は30週1,250gで出生の症例であるがスクリーニング開始当初の症例ということもあり初回の汚紙採

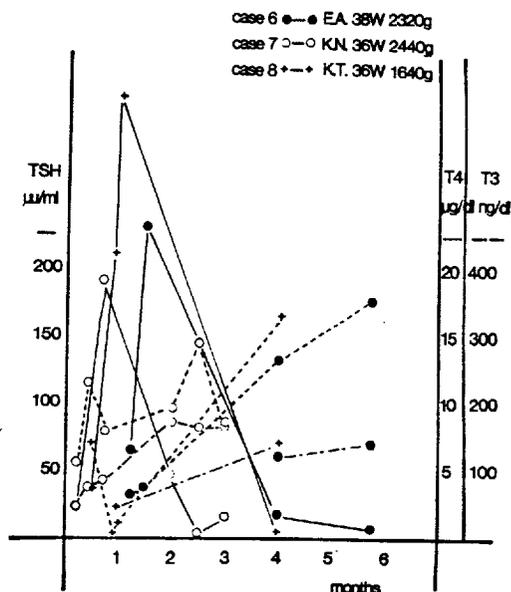


図2. 合併症を有する未熟児甲状腺機能低下症の経過

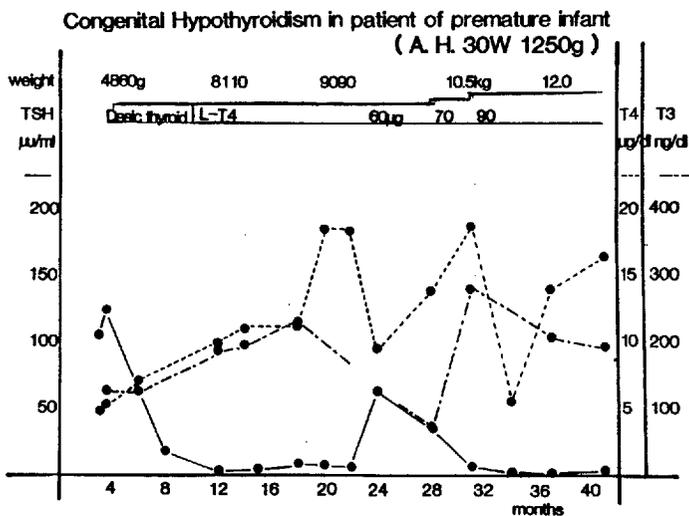


図3. 症例9の治療経過

血は日令93日目であった ( Fig. 3 )。この時点での TSH 値は  $10.4 \mu\text{U}/\text{ml}$ 、 $T_4$  値は  $4.9 \mu\text{g}/\text{dl}$  であり軽度の甲状腺機能低下症を示し、3カ月半時よりただちに治療が開始された。現在児は4才になっているがDQ検査で遅れは認められず、身体面での発育も身長、体重ともに順調である。4才時身長  $94.2 \text{ cm}$ 、体重  $13.0$

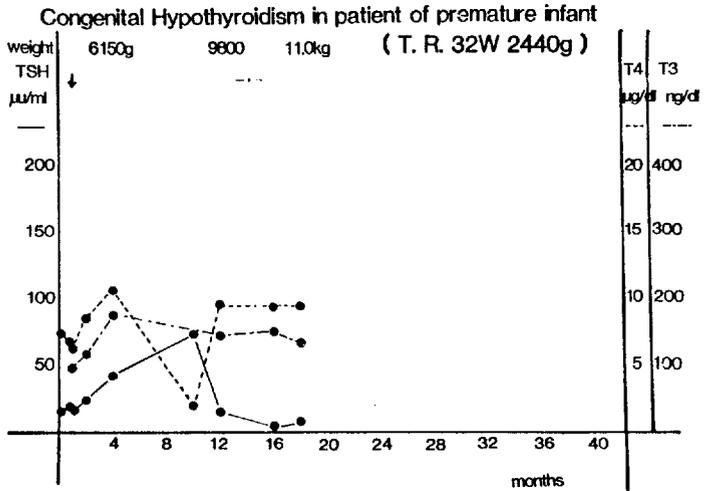


図4. 症例10の治療経過

kgとなり1才前後には標準より $-2 \text{ SD}$ の隔りがあったが現在 $-1 \text{ SD}$ まで回復してきている。

最後のCase 10は特殊な経過をとった症例である ( Fig. 4 )。スクリーニング検査および精検以後の検査でも TSH 値は  $20 \mu\text{U}/\text{ml}$  であり  $T_4$  値も  $7 \mu\text{g}/\text{dl}$  前後と正常範囲内にあった。しかし生後4カ月頃より TSH 値は徐々に上昇し始め生後10カ月時  $75 \mu\text{U}/\text{ml}$  まで上昇  $T_4$  値が  $2.0 \mu\text{g}/\text{dl}$  以下となったため治療が開始された。この症例は生後4カ月頃まではある程度の代償機能が働いていた症例と考えられた。

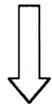
## 考 察

クレチン症スクリーニング検査として TSH,  $T_4$ , free  $T_4$  値の測定が行われ検討されてきた中で、未熟児においては甲状腺ホルモンが低い傾向にあることがわかってきた。従って未熟児においては TSH での検査がより重要であると考えられるが、成熟児の場合同様に二次性、三次性の甲状腺機能低下症の検索に対する問題があると同時に、TSH の negative feedback 機構の未熟性が予想されるためそれに対する対応も行いながらスクリーニングおよび経過観察を行っていかなければならない。未熟児においては成熟児と同じ生後5~7日目にスクリーニング検査を行った場合 TSH 値が上昇していない可能性があり、極小未熟児、超未熟児においても初回の検査より TSH の上昇する例は報告されているがほとんどの例は成熟児に比較し採血の日令は遅くなっている。これらのことをふまえ未熟児では2回検査をすることが提唱されてきた。我々の報告は10症例という少い症例数でありこれだけでは十分な検討はできないが一応の傾向を述べる。スクリーニング時の日令、在胎週数、生下時体重と TSH 値との関係をみるとここにあげた10症例のうち生後5日~7日に初回のスクリーニング検査を行ったものは5例、9日目1例、15、16日目各1例、37日目、93日目各1例であった。これを修正在胎週数に換算し TSH 値との関係をみると在胎週数が多い程 TSH 値は高くなる傾向を示し、生下時体重とは特に傾向

はみられなかった。また各 Group に関係なく生後 7 日迄に初回の検査を行っている 5 例に着目すると TSH 値は初回  $7.3 \sim 20.5 \mu\text{U}/\text{ml}$  (Mean  $\pm$  SD,  $15.0 \pm 6.0 \mu\text{U}/\text{ml}$ ) と比較的 low 値であるが、Case 10 の特異な経過をとった 1 例を除き日令 22 ~ 47 日目の 2 回目以降の再検討において TSH 値は  $28.4 \sim 191 \mu\text{U}/\text{ml}$  ( $109 \pm 22.4 \mu\text{U}/\text{ml}$ ) と有意に高くなっている。ここにあげた症例は最初の検査にて TSH 値が軽度ながらも上昇している症例ではあるが、このことは、初回検査で正常範囲内であった TSH 値が後に上昇してくる可能性も示唆する結果と思われる。TSH 値の上昇してくる時期についてはここにあげた症例に限れば日令 20 日以降では確実に上昇をみたが、体重との関係では特に  $2,500\text{g}$  に達していなくとも TSH 値は上昇していた。これらのことより未熟児におけるスクリーニング検査では生後 5 日すぎに一度行い後に再検査を行うことが望ましいとの今までの考えを示唆するものであった。

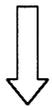
精検が遅くなった 2 例 (Case 6, 9) は同じ施設の症例である。未熟児の場合クレチン症のスクリーニングは他の代謝異常のスクリーニングとの兼ねあいもあり後になりがちである。Case 9 は 3 カ月末での治療開始にもかかわらず幸いに現在のところ異常なく発育している。しかし今後の問題としてこのような症例が増加することのないよう未熟児における検査要項を明確にしていくことは重要と考えられた。

今回報告した 10 症例のうち合併症は 6 例にみられ成熟児の精検例に比し多い傾向があった。一過性甲状腺機能低下症も 10 例中 3 例と多くさらにこれらの症例の予後も十分に観察する必要があり、また Case 10 のように特異な経過をとる症例もあり未熟児の出生後の甲状腺機能動態については今後多くの検討される点があると考えられる。



## 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



### 研究目的

未熟児の甲状腺機能についてはいくつかの特性が報告されており、クレチン症スクリーニングを行っていく上でこれらの特性を考慮して進めていかなければならない。未熟児では成熟児に比し血中 T4 値, T3 値, freeT4 値等の甲状腺ホルモンは低い傾向にあるが血中 TSH 値は一般に上昇しない。また一過性甲状腺機能低下症が比較的多くみられることも特徴でありこの場合は TSH 値が上昇する。未熟児においては TSH の negative feedback 機構の未熟性の有無についても問題となっているが、いずれにしてもスクリーニングをすすめていく上で出生後の TSH 値の動きは大きなポイントになると考えられる。また北海道においては未熟児におけるクレチン症スクリーニングの場合, T4, TSH 値の両者を併用しているが, T4 低値の場合は炉紙検査で継続し検査を行い, 実際に我々のもとに精検依頼のくる症例はほとんどが TSH 値の上昇をみた例である。そこで, 今回 TSH 値の上昇があり精検となった 10 例の未熟児について出生後の甲状腺機能を検討したので報告する。